

## 製剤試験 WG の検討対象となった製剤の再試験結果報告

ジェネリック医薬品品質情報検討会

製剤試験 WG

これまでのジェネリック医薬品品質情報検討会において溶出試験を実施し、溶出挙動の課題が指摘された製剤について、各メーカーによる品質改善が進められた。今回、メーカーより改善の完了が報告された 4 品目（ゾルピデム酒石酸塩錠、ゾピクロン錠、パロキセチン錠、ジアゼパム錠）およびクラリスロマイシン錠について、溶出試験を行なった。

### 1. 試験製剤と試験方法

各試験対象製剤は市場流通品を使用することとし、原則として卸業者を通じて国立医薬品食品衛生研究所で購入したものを使用した。

試験は、原則として前回それぞれの製剤の試験を担当した試験機関が実施することとした。

再試験を実施した製剤について、報告検討会、一般名、製品名、製造販売元、指摘された溶出性の課題、参照試験法の一覧を表 1 に示した。なお今回の検討では、溶出プロファイルを求める試験のみを実施し、溶出規格への適合性は試験方法が異なるため、参考として記載した。

表1 溶出試験を実施した製剤リスト

| 対象品目       | 含量の種類           | 試験含量  | 製剤数 | 収載     | 定量法      | 比較対象     |
|------------|-----------------|-------|-----|--------|----------|----------|
| ゾルピデム酒石酸塩錠 | 5mg, 10mg       | 5mg   | 2   | O.B.、局 | UV       | 先発品、O.B. |
| ゾピクロン錠     | 7.5mg, 10mg     | 7.5mg | 3   | O.B.   | UV       | 先発品、O.B. |
| パロキセチン塩酸塩錠 | 5mg, 10mg, 20mg | 10mg  | 2   | 局      | HPLC(UV) | 先発品      |
| ジアゼパム錠     | 2mg, 5mg, 10mg  | 2mg   | 1   | O.B.   | UV       | 先発品、O.B. |
| クラリスロマイシン錠 | 50mg, 200mg     | 200mg | 19  | O.B.、局 | HPLC(UV) | 先発品、O.B. |

O.B., オレンジブック; 局, 日本薬局方

### 2. 試験結果の判定

市販製剤の溶出性の評価にあたっては、ロット間のばらつきや、測定機関による変動要因等を考慮して、後発医薬品の生物学的同等性 (BE) 試験ガイドラインで設定されている溶出性の類似の許容範囲をやや広げ、ガイドラインでは±15%とされているものを±20%へ、f2 関数では、許容範囲がガイドラインでは 42 以上とされているのを 35 以上へ変更して、これに適合するものを許容範囲内と判断することとした。同様に、溶出率が低い場合の類似の許容範囲は、±12%とされているものを±16%、f2 関数の許容範囲が 46 以上とされているものを 42 以上に、さらに、±9%とされている場合には±12%に、f2 関数で 53 以上とされているのを 46 以上に変更した。

最終的に、オレンジブック収載品目では、オレンジブック収載溶出曲線と先発品溶

出曲線のいずれにも類似と判断できなかったものを、またオレンジブック非収載品目では先発品の溶出曲線と類似と判断できなかったものを、類似性を示さなかった製剤と記載した。

### 3. 溶出試験結果

#### 3-1. ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg

##### (1) 試験製剤

試験に用いたゾルピデム酒石酸塩錠は 2 製剤（先発 1 製剤及び後発 1 製剤）で、製剤一覧を表 2 に示した。製剤 No.1 が先発品である。前回の報告では、製剤 No.2 が pH1.2 においてオレンジブックおよび先発品と溶出挙動の類似性が確認できなかった。

##### (2) 試験方法

ゾルピデム酒石酸塩錠の溶出試験は、オレンジブックの試験方法に従い、オレンジブック収載の溶出曲線および先発品の溶出曲線と比較を行なった。

##### (3) 溶出試験結果

各試験液における溶出曲線を図 1-4 に示す。公的溶出規格は、水を試験液として、毎分 50 回転で試験を行なうとき、15 分間の溶出率が 85%以上であり、全ての製剤が規格に適合していた（図 4）。また溶出挙動も、先発品およびオレンジブックと類似の範囲にあることが確認された。

#### 3-2. ゾピクロン錠 7.5mg

##### (1) 試験製剤

試験に用いたゾピクロン錠は 3 製剤（先発 1 製剤及び後発 2 製剤）で、製剤一覧を表 3 に示した。製剤 No.1 が先発品である。前回の報告では、製剤 No.2 が水で、No.3 が pH6.8 および水においてオレンジブックおよび先発品と溶出挙動の類似性が確認できなかった。

##### (2) 試験方法

ゾピクロン錠の溶出試験は、オレンジブックの試験方法に従い、オレンジブック収載の溶出曲線および先発品の溶出曲線と比較を行なった。

##### (3) 溶出試験結果

各試験液における溶出曲線を図 5-8 に示す。公的溶出規格は、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を試験液として、毎分 50 回転で試験を行なうとき、30 分間の溶出率が 80%以上であり、全ての製剤が規格に適合していた（図 6）。

溶出挙動の比較では、いずれの後発品も先発品またはオレンジブックのいずれかと類似の範囲にあることが確認された。

### 3-4. パロキセチン塩酸塩錠 10mg

#### (1) 試験製剤

試験に用いたパロキセチン塩酸塩錠は 2 製剤（先発 1 製剤及び後発 1 製剤）で、製剤一覧を表 4 に示した。製剤 No.1 が先発品である。前回の報告では、製剤 No.2 が pH1.2 において先発品と溶出挙動の類似性が確認できなかった。

#### (2) 試験方法

パロキセチン塩酸塩錠の溶出試験は、各メーカーの承認申請書を参考に実施し、先発品の溶出曲線と比較した。また試験液の選択（pH3.0－5.0）は、承認申請書に従った。

#### (3) 溶出試験結果

各試験液における溶出曲線を図 9-12 に示す。公的溶出規格は、溶出試験第一液(pH1.2)を試験液として、毎分 50 回転で試験を行なうとき、45 分間の溶出率が 80%以上であり、全ての製剤が規格に適合していた（図 9）。また溶出挙動の比較でも、いずれの試験液においても後発品と先発品の類似性が確認された。

### 3-5. ジアゼパム錠 2mg

#### (1) 試験製剤

試験に用いたジアゼパム錠は先発 1 製剤のみである（表 5）。前回の報告では、製剤 No.1 が pH6.8 においてオレンジブックと溶出挙動の類似性が確認できなかった。

#### (2) 試験方法

ジアゼパム錠の溶出試験は、オレンジブックの試験方法に従い、オレンジブック収載の溶出曲線と比較を行なった。

#### (3) 溶出試験結果

各試験液における溶出曲線を図 13-16 に示す。公的溶出規格は、水を試験液として、毎分 50 回転で試験を行なうとき、90 分間の溶出率が 75%以上であり、規格に適合していた（図 16）。また溶出挙動もオレンジブックの曲線と類似の範囲にあることが確認された。

### 3-6. クラリスロマイシン錠 200mg

#### (1) 試験製剤

試験に用いたクラリスロマイシン錠は 19 製剤（先発 2 製剤及び後発 17 製剤）で、製剤一覧を表 6 に示した。製剤 No.1、No.2 が先発品であり、No.1 が品質再評価時の標準製剤である。前回の報告では、先発品である製剤 No.2 が pH1.2 においてオレンジブックおよび製剤 No.1 と類似の範囲に無かった。その原因として、当初共同開発品であった先発 2 製剤（製剤 No.1、No.2）が品質再評価後にヒト BE 試験を伴う一部変更を実施し、崩壊剤や印字方法の差異が両者の溶出性の差異に影響したことが判明していた。その後、品質維持の観点から製剤 No.2 の溶出を No.1 に合わせる対応策が実施される

とともに、当時の検討会で後発品の類似性確認が実施されなかったことから、今回再試験を実施したものである。

## (2) 試験方法

クラリスロマイシン錠の溶出試験は、オレンジブックの試験方法に従い、オレンジブック収載の溶出曲線および製剤 No.1 の溶出曲線と比較を行なった。

## (3) 溶出試験結果

各試験液における溶出曲線を図 17-20 に示す。公的溶出規格は、pH6.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を試験液として、毎分 50 回転で試験を行なうとき、30 分間の溶出率が 75%以上であり、全ての製剤が規格に適合していた (図 18)。

溶出挙動の比較では、先発品 No.1 と No.2 はいずれの試験液においても類似の範囲にあることが確認された。pH1.2 においては、いずれの製剤もオレンジブックより速い溶出を示したものの、先発品の溶出と一定の幅に収まっていた。それ以外の試験液についても、オレンジブックまたは先発品の溶出と類似の範囲にあることが確認された。

表2. ゾルピデム酒石酸塩錠5mg製品リスト

| 製剤No | 製品名                | 製造販売元         | ロット番号   | 使用期限    |
|------|--------------------|---------------|---------|---------|
| No.1 | マイスリー錠5mg          | アステラス製薬(株)    | 17032F1 | 2020.11 |
| No.2 | ゾルピデム酒石酸塩錠5mg「FFP」 | 富士フィルムファーマ(株) | 85801   | 2021.03 |

表3. ゾピクロン錠7.5mg製品リスト

| 製剤No | 製品名              | 製造販売元   | ロット番号  | 使用期限    |
|------|------------------|---------|--------|---------|
| No.1 | アモバン錠7.5         | サノフィ(株) | 7M420A | 2020.03 |
| No.2 | ゾピクロン錠7.5mg「サワイ」 | 沢井製薬(株) | 17104  | 2020.01 |
| No.3 | ゾピクロン錠7.5mg「トーフ」 | 東和薬品(株) | B0152  | 2021.01 |

表4. パロキセチン塩酸塩錠10mg製品リスト

| 製剤No | 製品名              | 製造販売元           | ロット番号  | 使用期限    |
|------|------------------|-----------------|--------|---------|
| No.1 | パキシル錠10mg        | グラクソ・スミスクライン(株) | DX8E-A | 2021.03 |
| No.2 | パロキセチン錠10mg「日医工」 | 日医工(株)          | C008B0 | 2020.11 |

表5. ジアゼパム錠2mg製品リスト

| 製剤No | 製品名      | 製造販売元   | ロット番号  | 使用期限    |
|------|----------|---------|--------|---------|
| No.1 | ホリゾン錠2mg | 丸石製薬(株) | 790412 | 2020.08 |

表6. クラリスロマイシン錠200mg製品リスト

| 製剤No  | 製品名                   | 製造販売元         | ロット番号    | 使用期限    |
|-------|-----------------------|---------------|----------|---------|
| No.1  | クラリス錠200              | 大正製薬(株)       | 018Y1    | 2020.12 |
| No.2  | クラリシッド錠200mg          | マイランEPD合同会社   | 87060YQ1 | 2021.03 |
| No.3  | クラリスロマイシン錠200mg「TCK」  | 辰巳化学(株)       | DADG     | 2020.12 |
| No.4  | クラリスロマイシン錠200mg「CH」   | 長生堂製薬(株)      | CH141    | 2020.07 |
| No.5  | クラリスロマイシン錠200mg「NP」   | ニプロ(株)        | 18H021   | 2021.03 |
| No.6  | クラリスロマイシン錠200mg「サワイ」  | 沢井製薬(株)       | 17Z05    | 2020.12 |
| No.7  | クラリスロマイシン錠200mg「サンド」  | サンド(株)        | 7L504    | 2020.09 |
| No.8  | クラリスロマイシン錠200mg「タイヨー」 | 武田テバファーマ(株)   | EA0801   | 2020.12 |
| No.9  | クラリスロマイシン錠200mg「タナベ」  | ニプロESファーマ(株)  | C023A    | 2021.02 |
| No.10 | クラリスロマイシン錠200mg「マイラン」 | マイラン製薬(株)     | 113AMQ   | 2020.12 |
| No.11 | クラリスロマイシン錠200mg「杏林」   | キョーリンリメディオ(株) | 37CN     | 2020.11 |
| No.12 | クラリスロマイシン錠200mg「日医工」  | 日医工(株)        | KD1201   | 2020.11 |
| No.13 | クラリスロマイシン錠200mg「MEEK」 | 小林化工(株)       | T8EW29   | 2021.05 |
| No.14 | クラリスロマイシン錠200mg「EMEC」 | メディサ新薬(株)     | 17X02    | 2020.10 |
| No.15 | クラリスロマイシン錠200mg「NPI」  | 日本薬品工業(株)     | 61806    | 2021.02 |
| No.16 | クラリスロマイシン錠200mg「タカタ」  | タカタ製薬(株)      | T011     | 2020.05 |
| No.17 | クラリスロマイシン錠200mg「トーフ」  | 東和薬品(株)       | A0071    | 2021.01 |
| No.18 | クラロイシン錠200            | シオノケミカル(株)    | FN02     | 2020.01 |
| No.19 | メインベース錠200            | セオリアファーマ(株)   | L189     | 2020.11 |

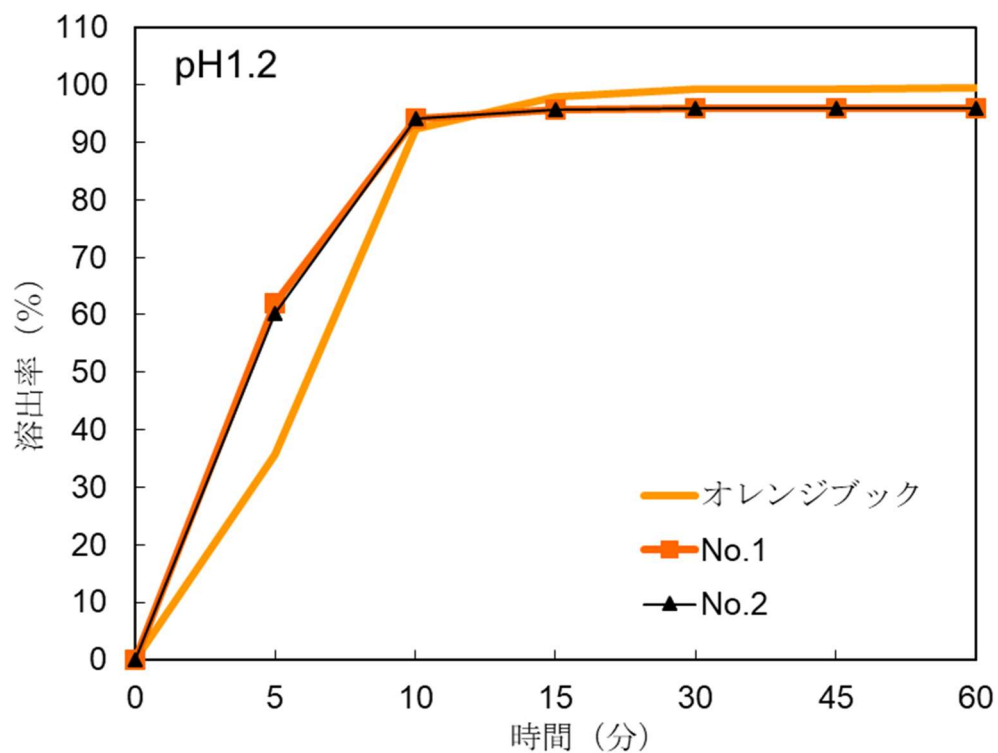


図1 ゾルピデム酒石酸塩錠の pH1.2 における溶出挙動

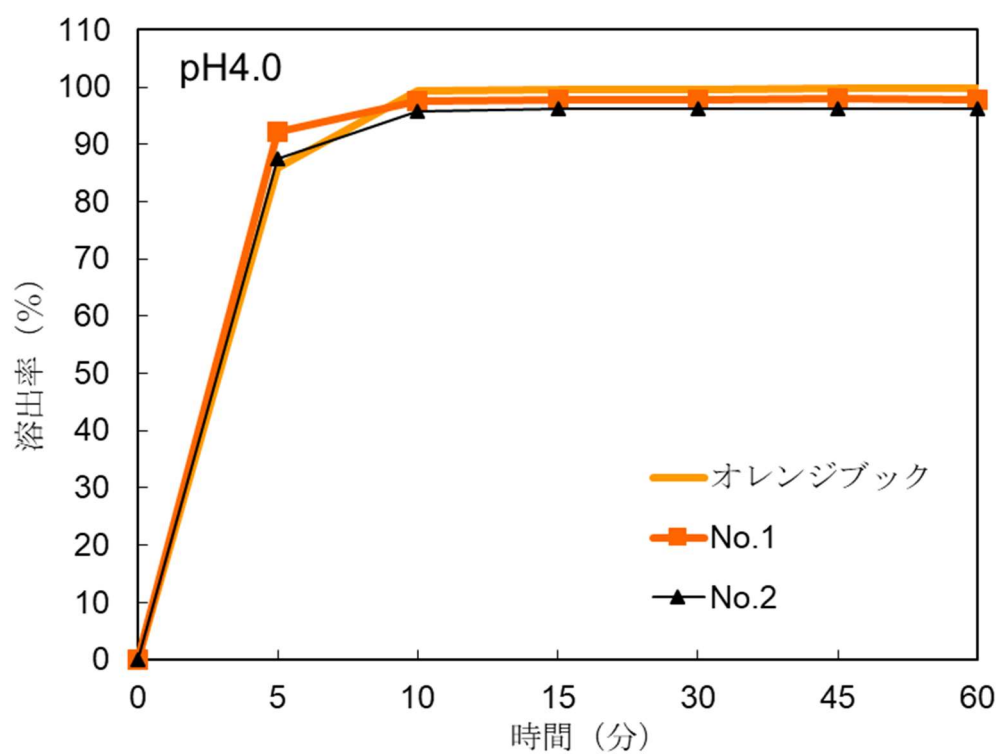


図2 ゾルピデム酒石酸塩錠の pH4.0 における溶出挙動

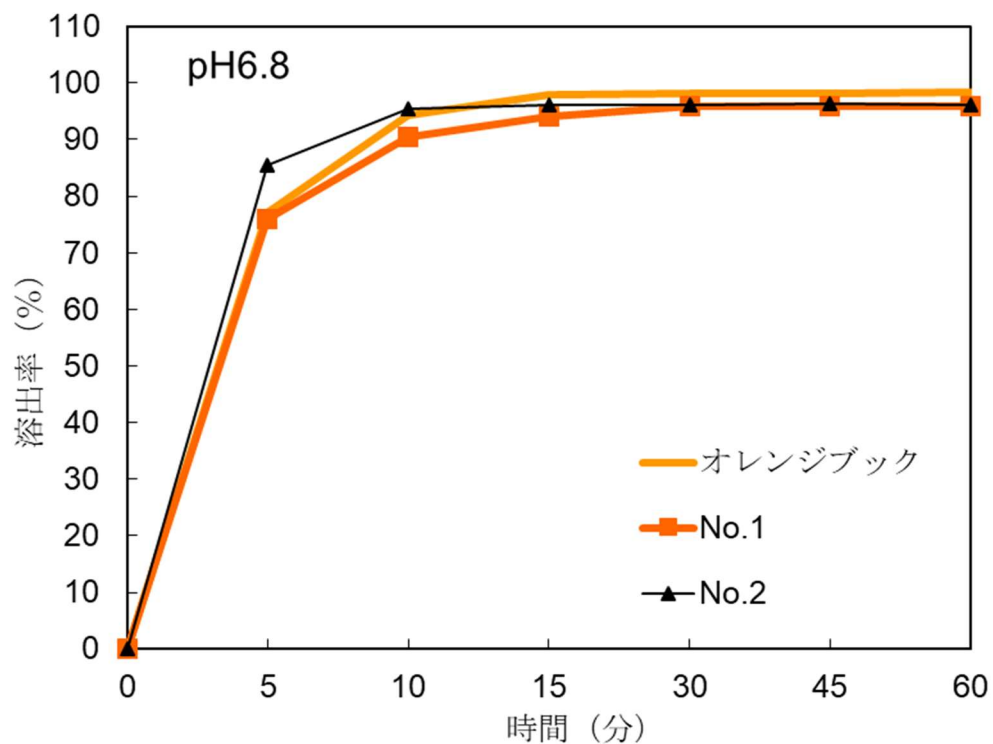


図 3 ゾルピデム酒石酸塩錠の pH6.8 における溶出挙動

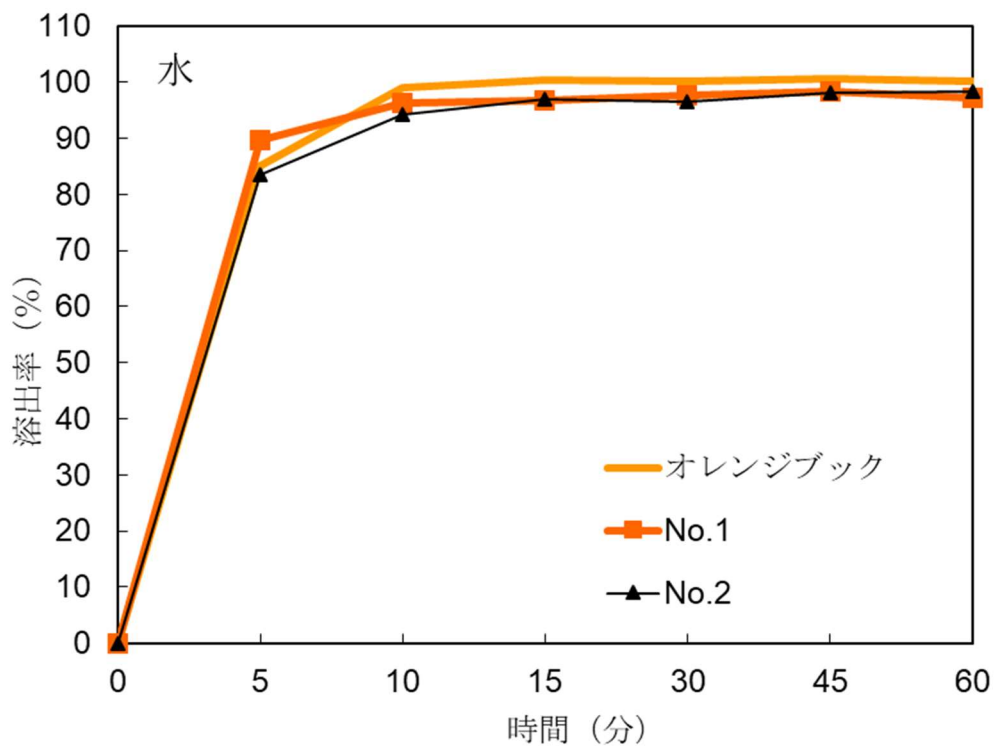


図 4 ゾルピデム酒石酸塩錠の水における溶出挙動

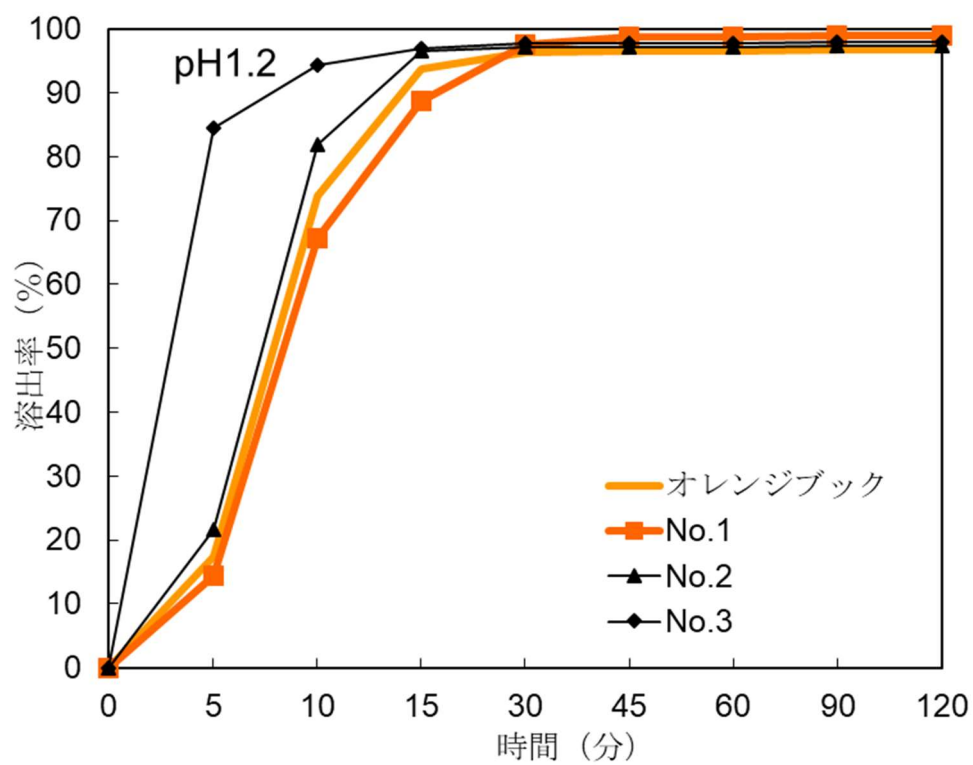


図5 ゾピクロン錠の pH1.2 における溶出挙動

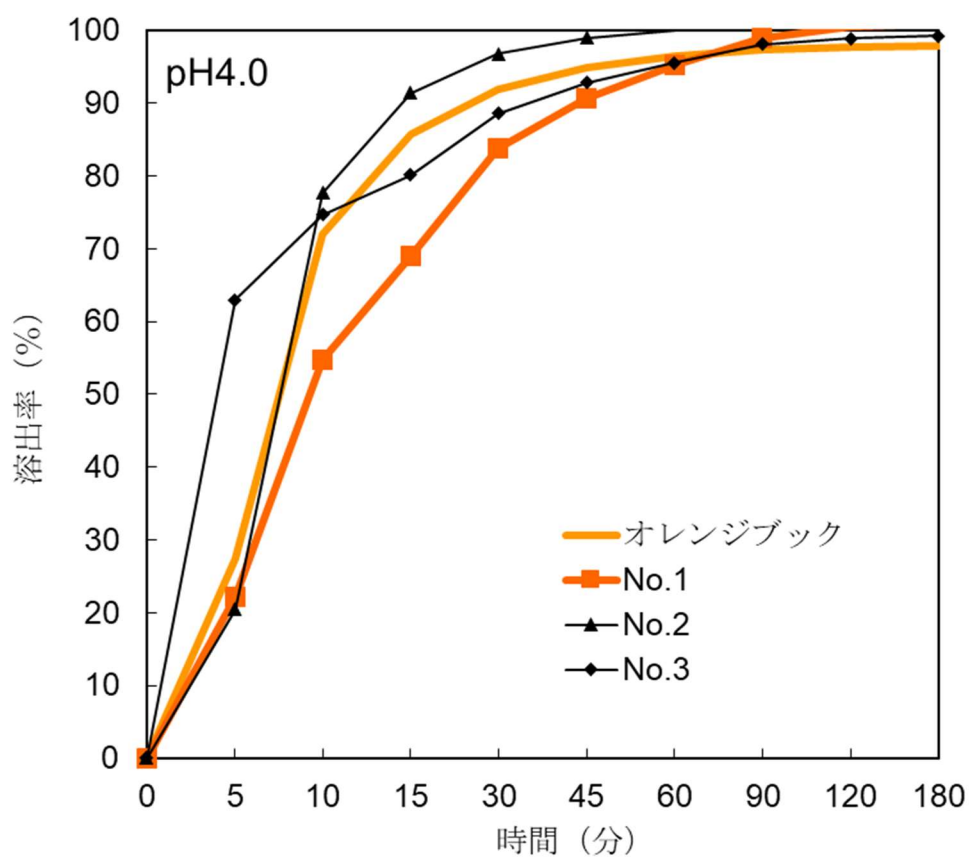


図6 ゾピクロン錠の pH4.0 における溶出挙動

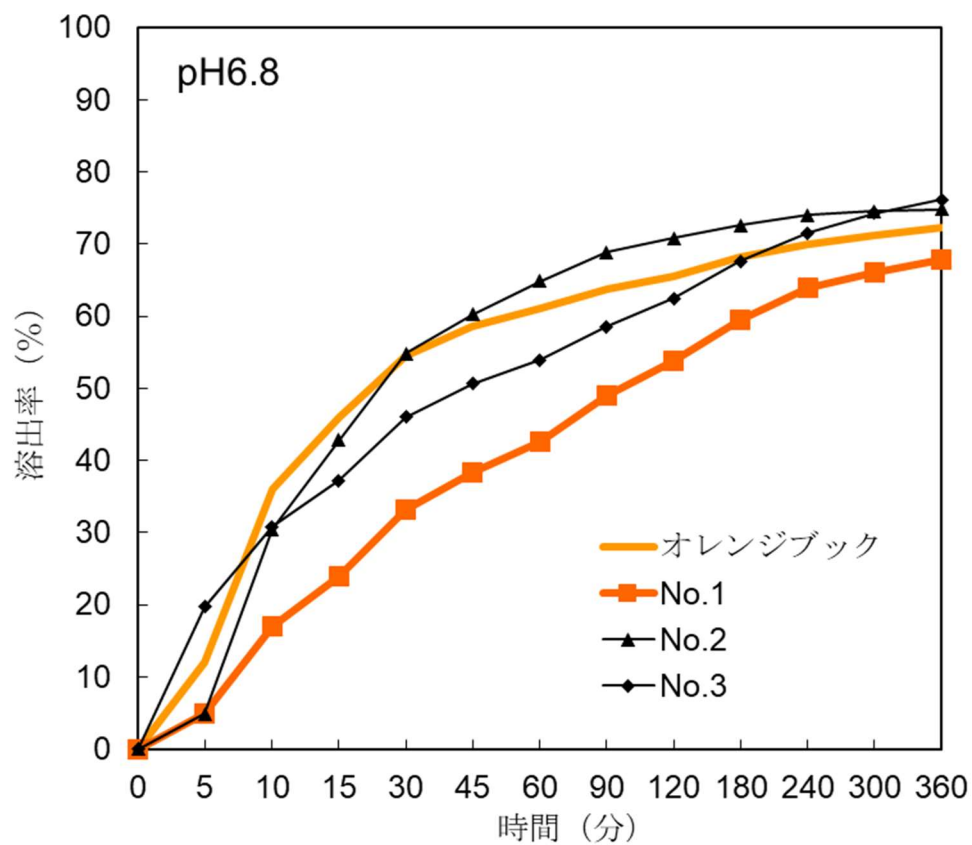


図7 ゾピクロン錠の pH6.8 における溶出挙動

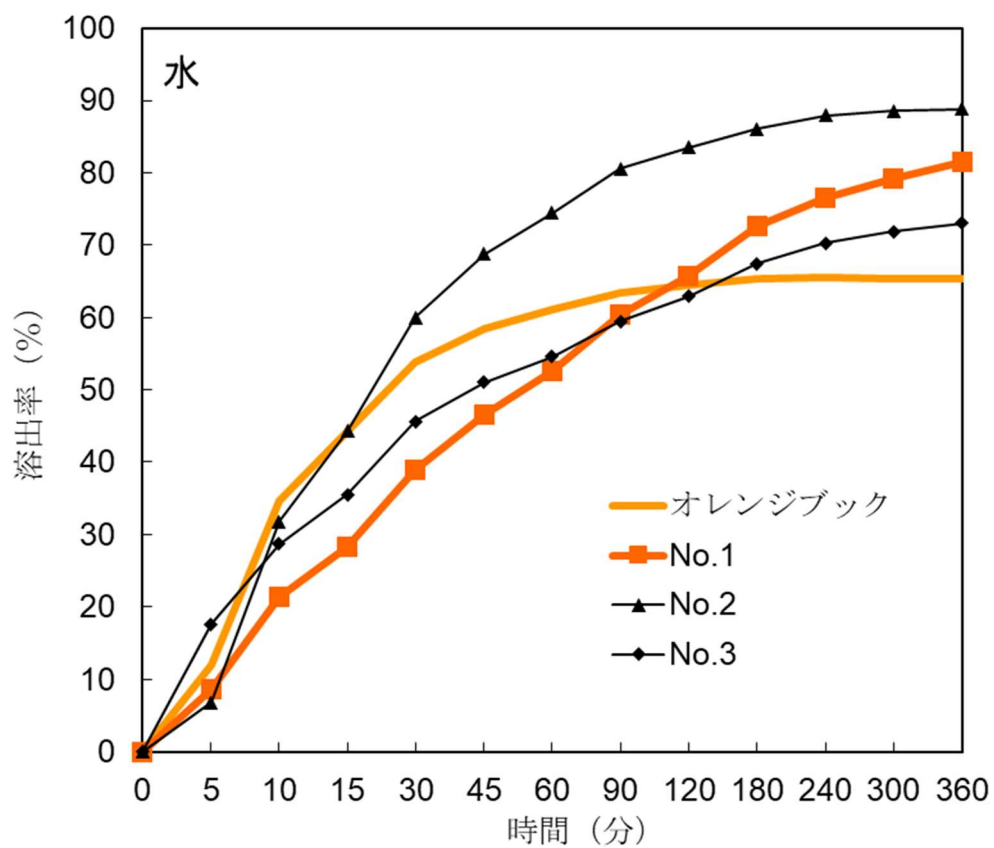


図8 ゾピクロン錠の水における溶出挙動

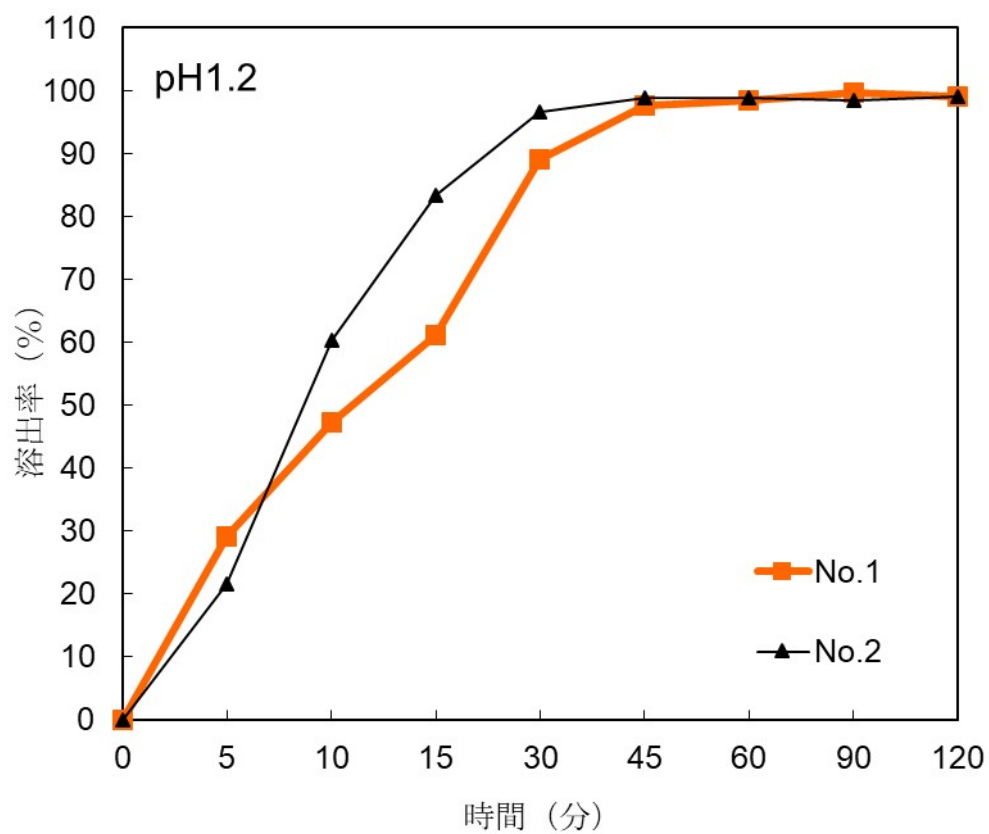


図 9 パロキセチン塩酸塩錠の pH1.2 における溶出挙動

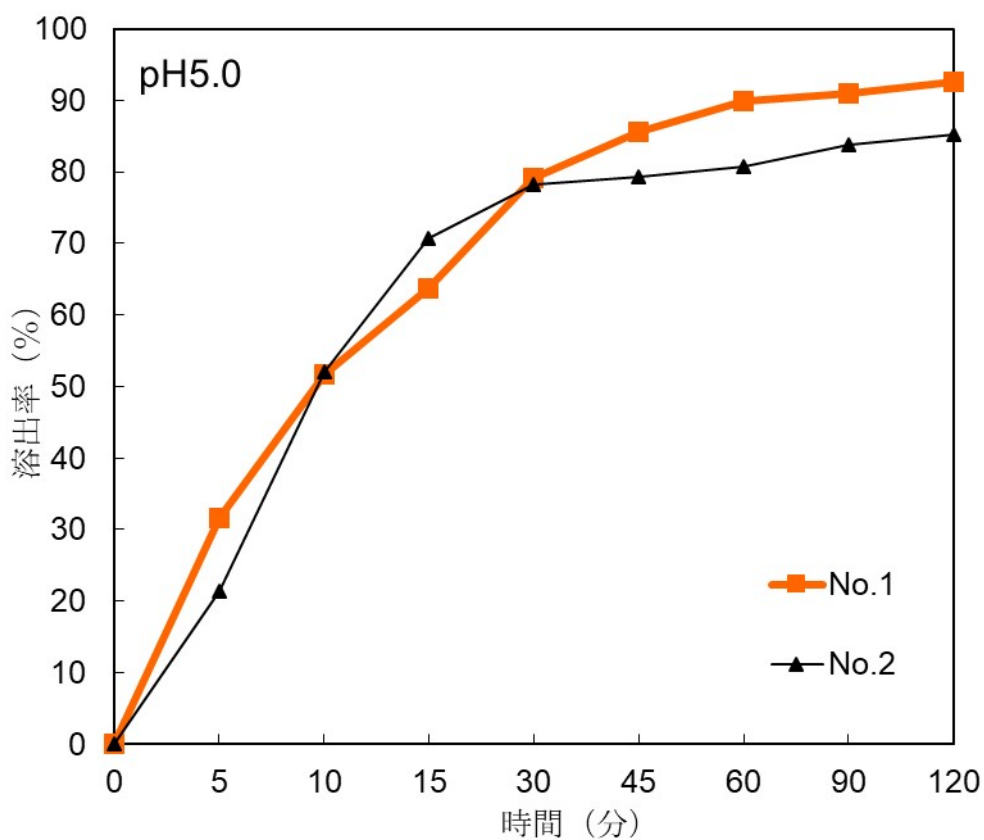


図 10 パロキセチン塩酸塩錠の pH5.0 における溶出挙動

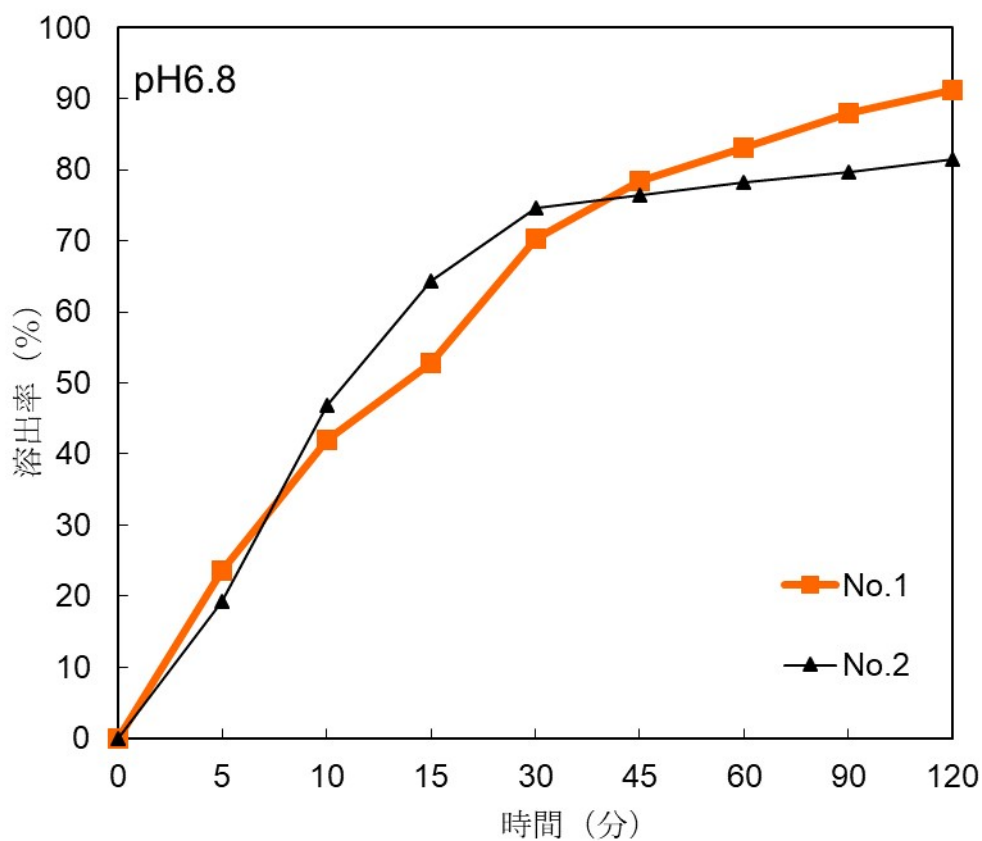


図 11 パロキセチン塩酸塩錠の pH6.8 における溶出挙動

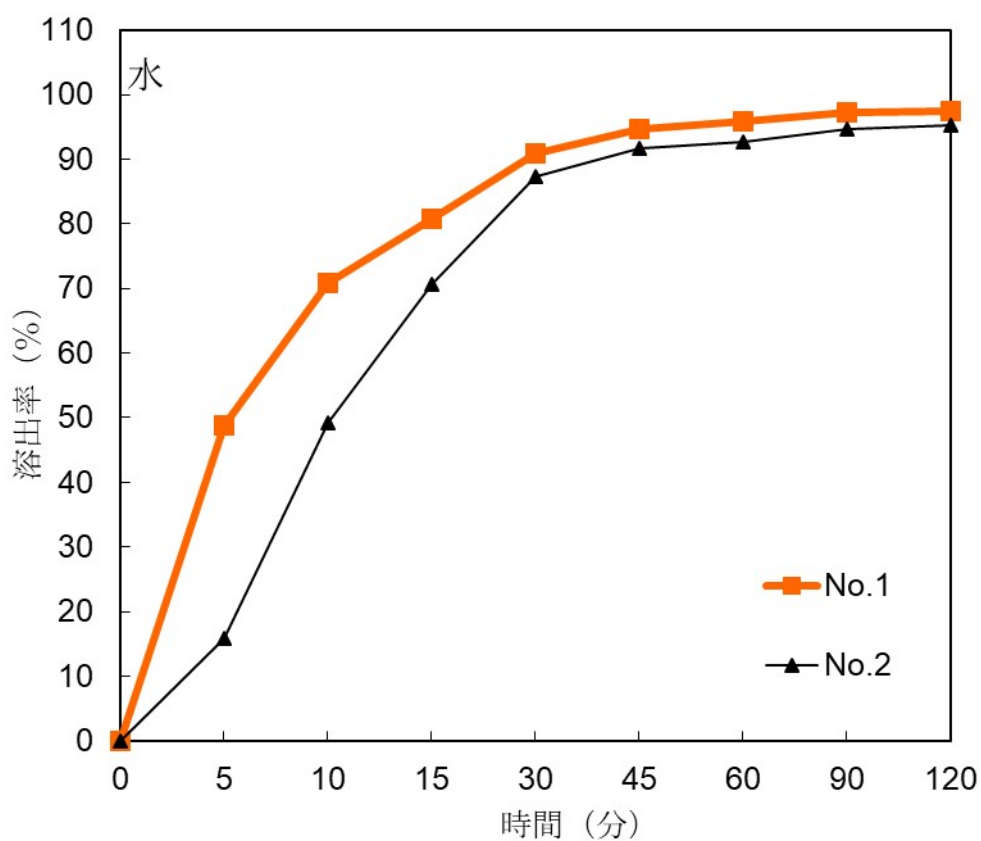


図 12 パロキセチン塩酸塩錠の水における溶出挙動

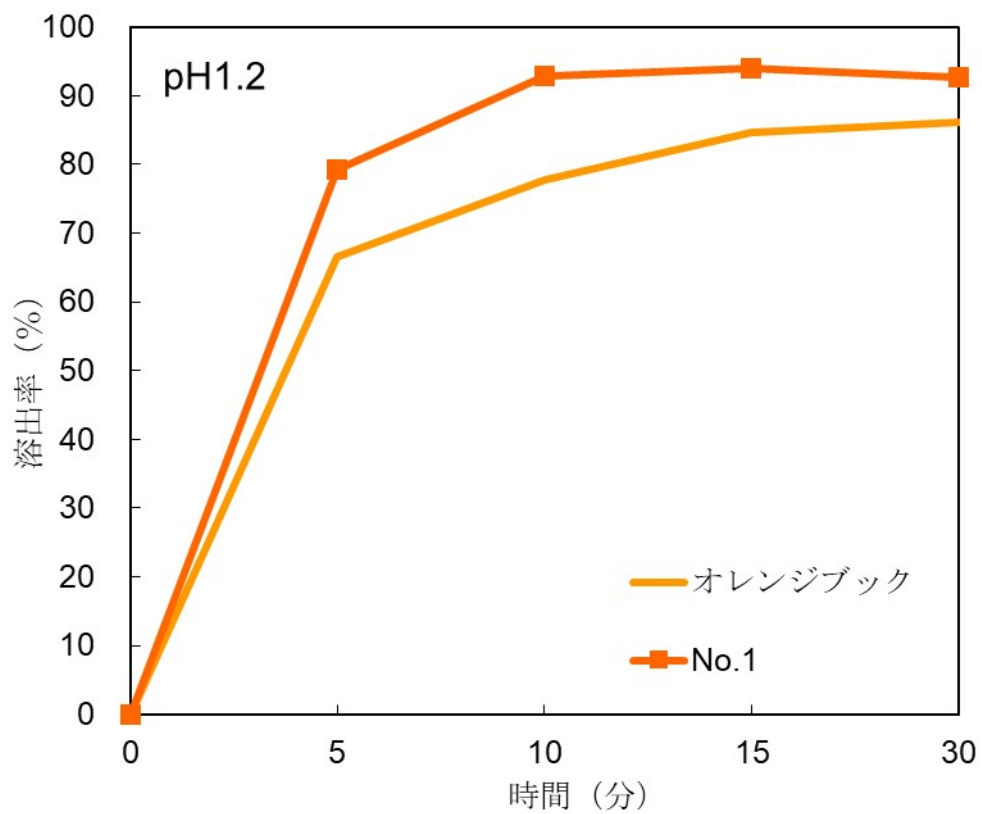


図 13 ジアゼパム錠の pH1.2 における溶出挙動

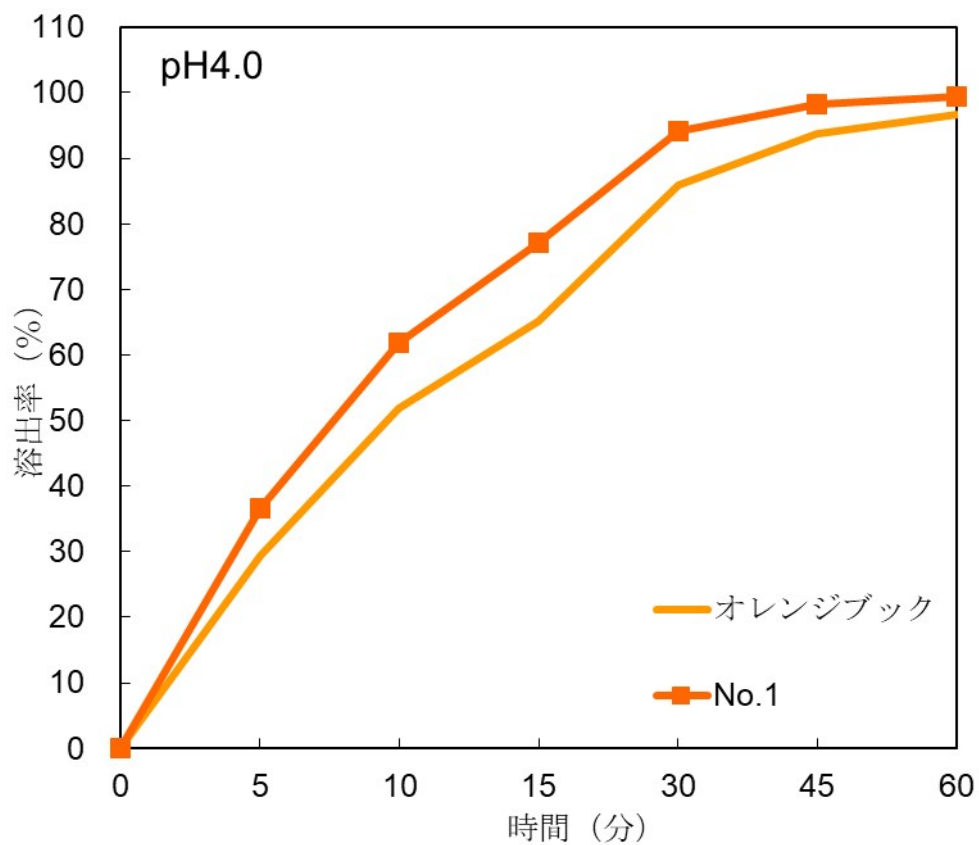


図 14 ジアゼパム錠の pH4.0 における溶出挙動

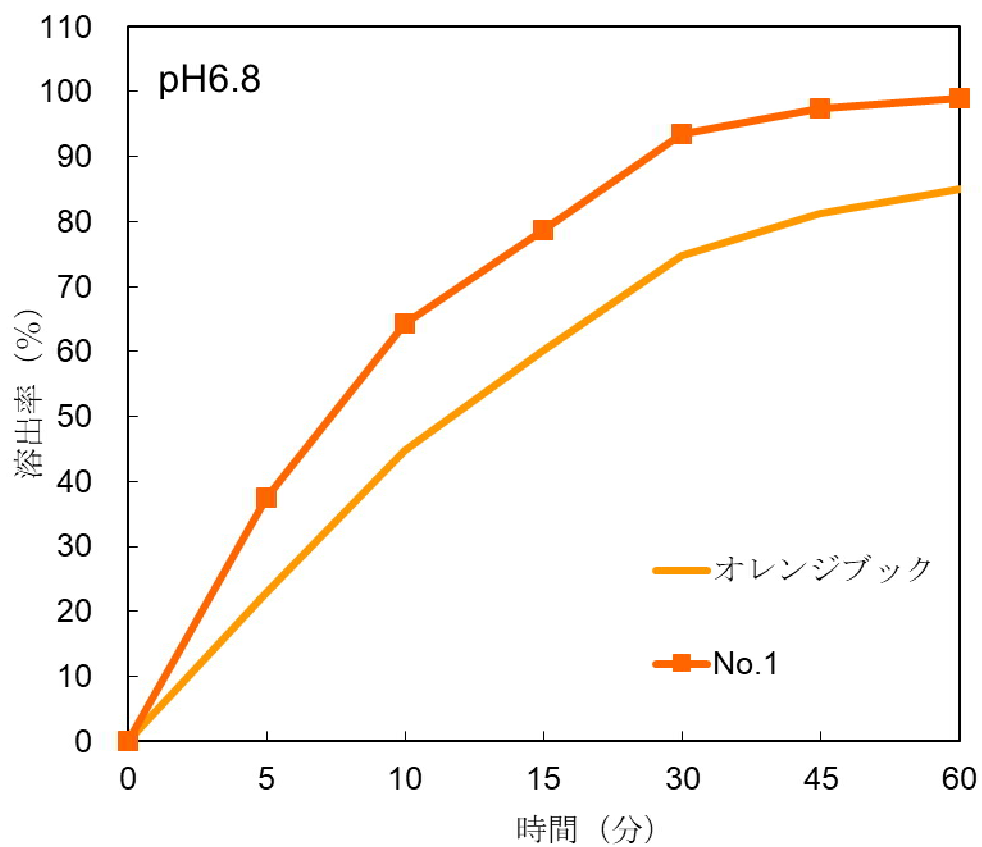


図 15 ジアゼパム錠の pH6.8 における溶出挙動

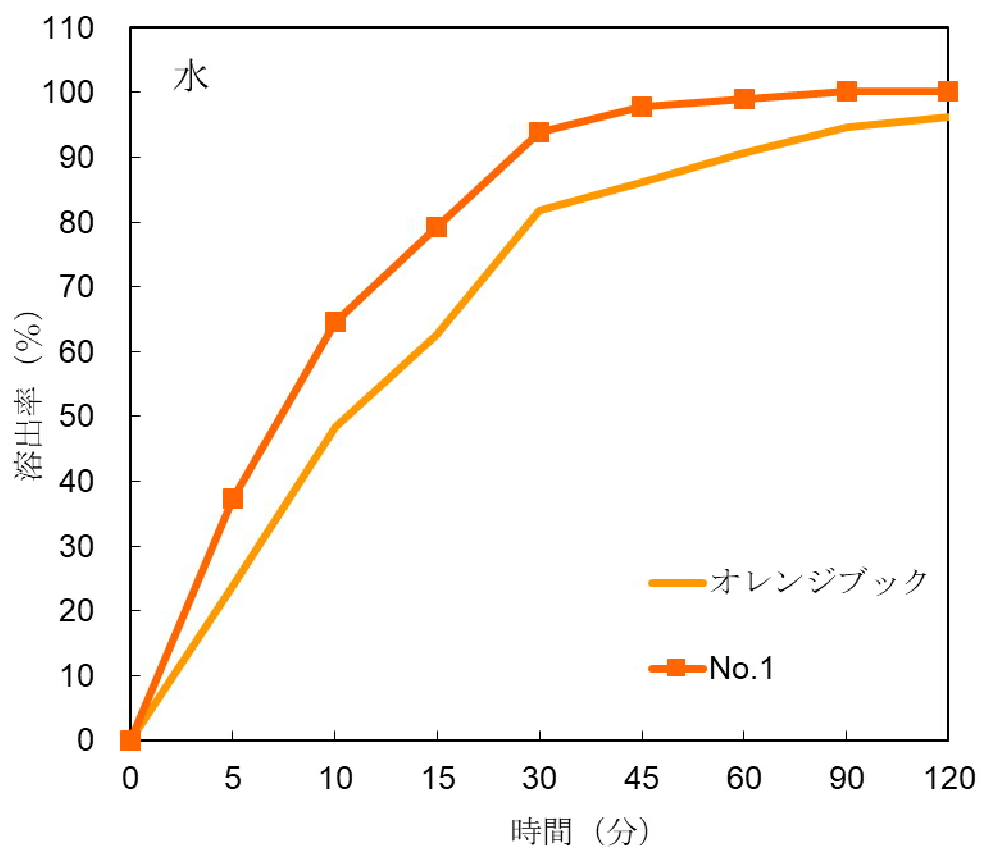


図 16 ジアゼパム錠の水における溶出挙動

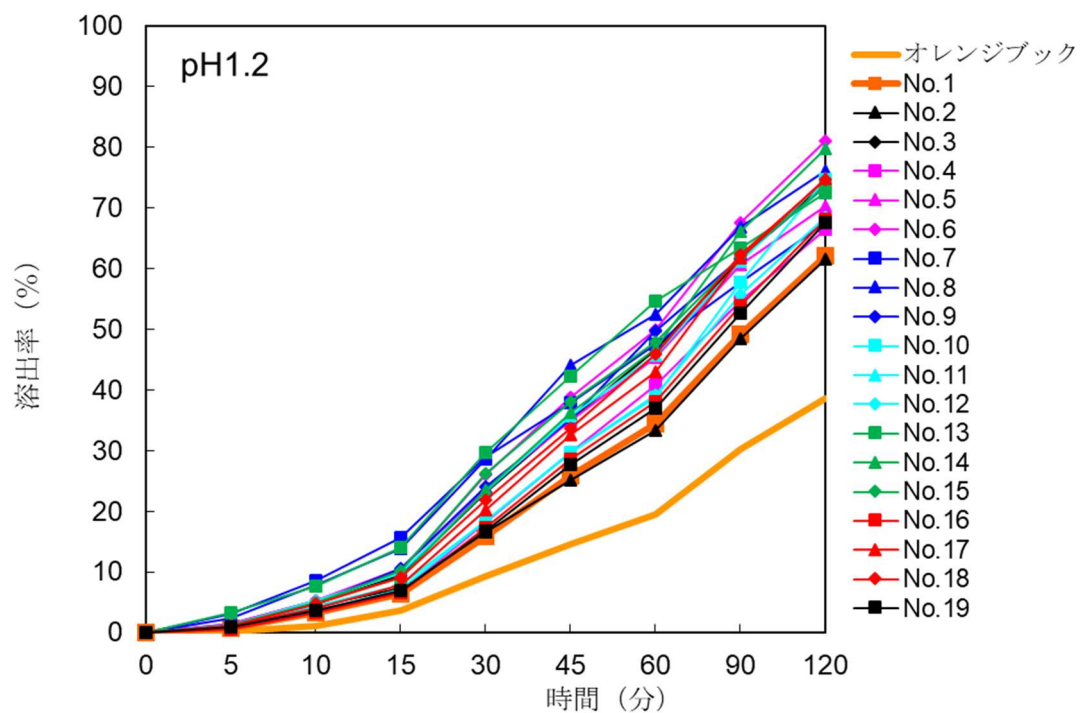


図 17 クラリスロマイシン錠の pH1.2 における溶出挙動

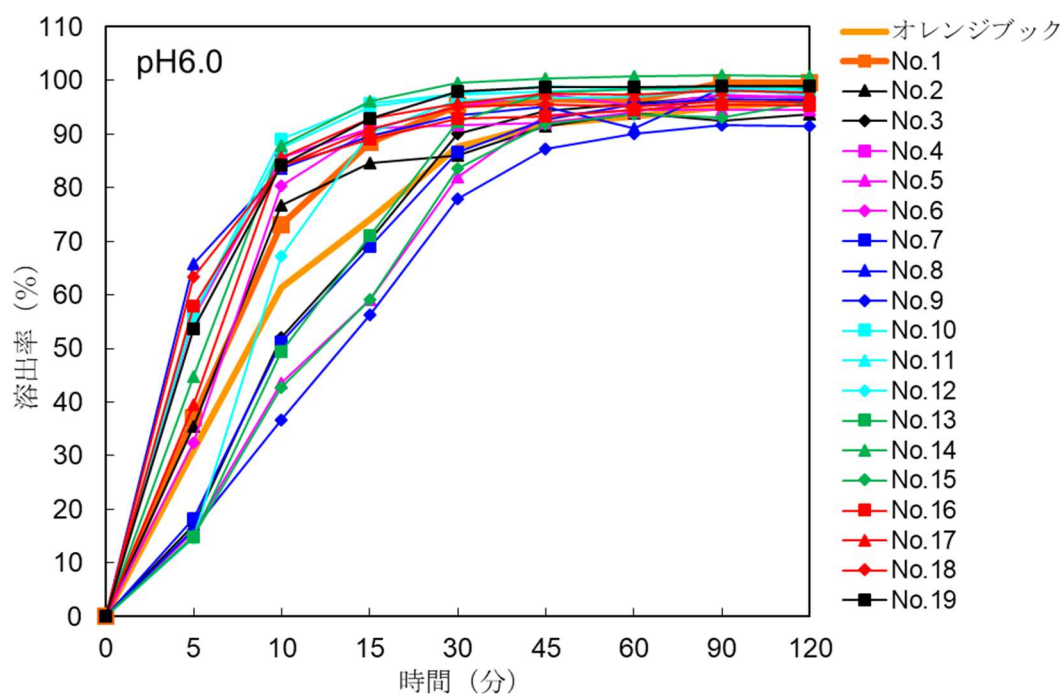


図 18 クラリスロマイシン錠の pH6.0 における溶出挙動

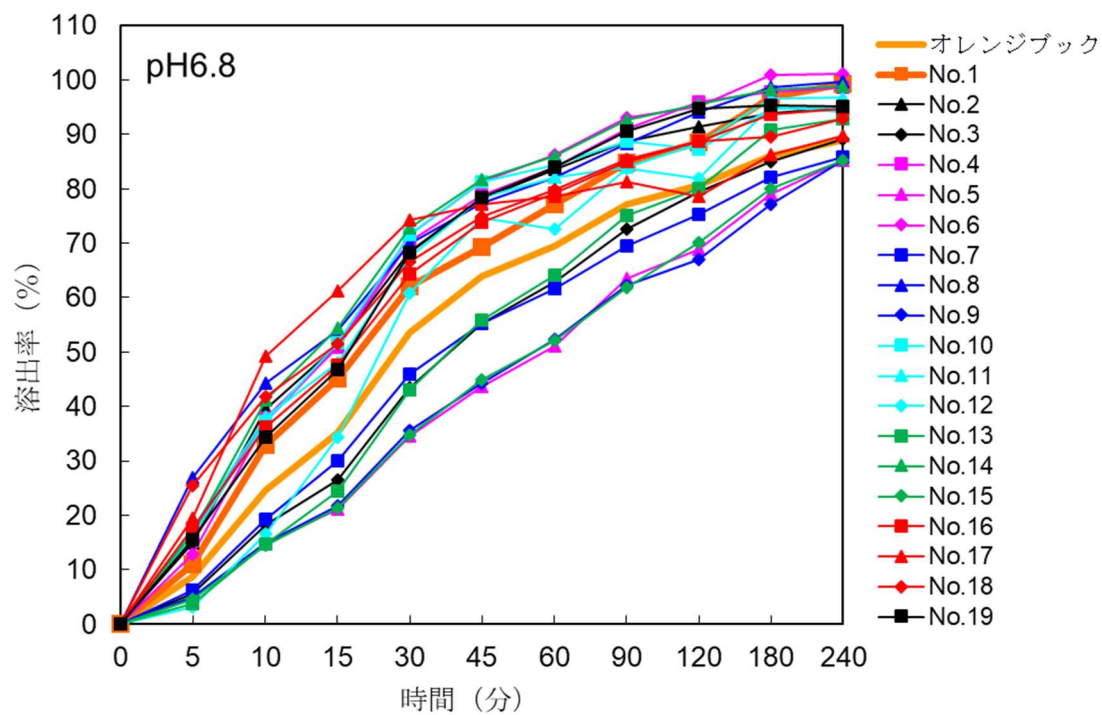


図 19 クラリスロマイシン錠の pH6.8 における溶出挙動

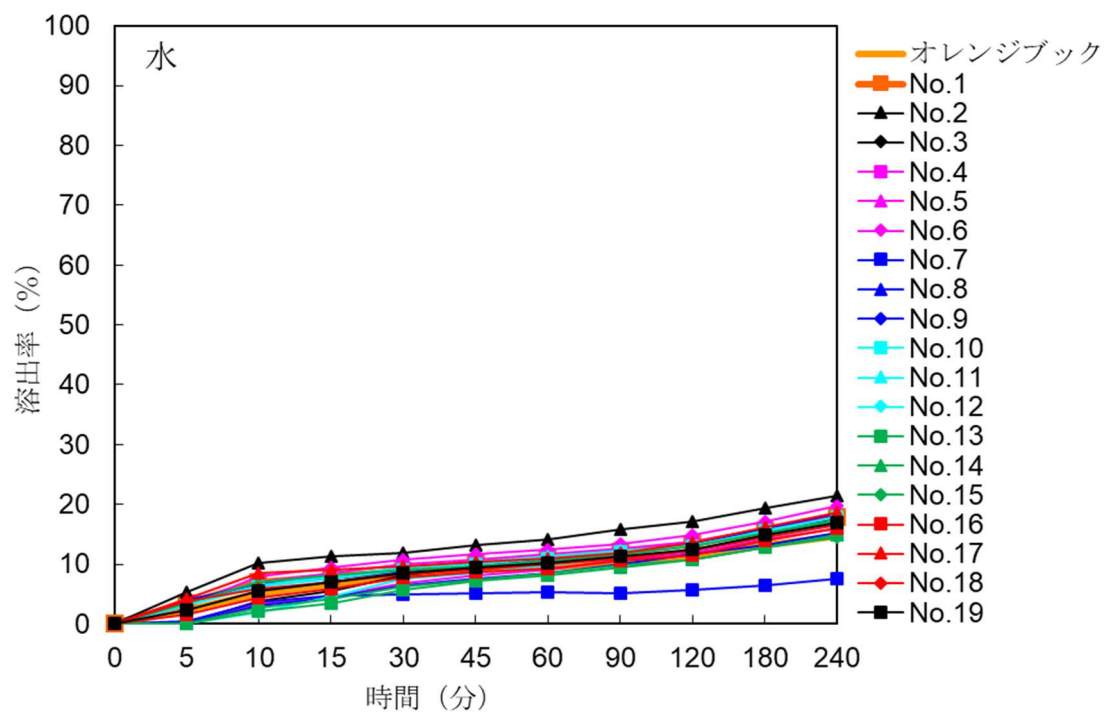


図 20 クラリスロマイシン錠の水における溶出挙動