

| 検討会回数 | 医薬品名 | 製造販売会社名 | 試験結果 | 会社の当時の対応 | 第16回検討会時点の改善状況、改善品の出荷スケジュール | 第20回検討会時点の改善状況、改善品の出荷スケジュール | 第22回検討会時点の改善状況、改善品の出荷スケジュール | 第24回検討会時点の改善状況、改善品の出荷スケジュール |
|-----------------------|--|-------------------------|---|---|---|---|---|--|
| 第11回 (平成25年10月17日) | ベスタリットL錠 200mg (ベザフィブラート徐放錠、No. 6) | テバ製薬(株) →武田テバファーマ(株) | pH6. 8の試験液で先発品およびオレンジブックとの溶出挙動に類似性なし。 | 自社試験では規格内にあることを確認。打錠圧を検討する。 | 調査結果から、滑沢剤混合時間と打錠圧が溶出性に影響を与える工程パラメータであることが判明した。そのためそれぞれについて最適化を行った。検証のため、工程内中間品試験として、製造ロット毎に打錠品の溶出性の確認を行いながら製造を行っている。本変更は2013年11月製造品から適用され、出荷されている。 | - | - | (事務局注：滑沢剤混合時間および適切な打錠圧の設定により、溶出性の改善を行ったとのことであったが、再試験により近年のロットは溶出が非常に速く、改善前の溶出に戻っていたことが判明) 今後については、改善の必要があると考えておりますので、技術部門と検討のうえ改善を進めてまいります。 |
| 第13回 (平成26年9月3日) | トロンヘイム錠 50mg (トフィソパム錠、No. 5) | 日医工(株) | pH3. 0、水の試験液で先発品およびオレンジブックとの溶出挙動に類似性なし。 | 自社試験では規格内にあることを確認。スケールアップ時の製造条件の見直しを検討する。 | 小スケールでの検討では溶出挙動の類似性が認められておりましたが、実生産のスケールで溶出挙動の類似性を担保するには原薬の製造に関する工程管理を行うことが必要であることが確認されました。弊社の製造管理範囲で先発品およびオレンジブックに示された溶出挙動との類似性を安定的に担保するために、処方および製法変更が必要との結論に至りました。今後は平成29年7月を目途に、処方の変更等のための一部変更承認申請を行い、速やかに対応します。 | 平成29年7月に処方及び製法変更等の一部変更承認申請を目標に種々検討を実施し、変更処方にて生物学的同等性試験を実施しましたが、期待する結果を得ることができませんでした。このため、今後の方策について検討中です。 | 平成31年6月末までに処方変更の被験薬の製造を行い、その後生物学的同等性試験を実施する予定です。 | 予定より少し遅れまして、処方変更の製造が終了し、溶出挙動を確認しています。今後、生物学的同等性試験を実施するか製造を中止するか検討します。 |
| 第15回 (平成27年9月8日) | ロラタジン錠 10mg「サワイ」 (ロラタジン錠、No. 15) | 沢井製薬(株) | pH3. 0の試験液で先発品の溶出挙動と類似性なし。 | 自社試験では規格内にあることを確認。製造方法等の見直し及び試験法の見直しを行う。 | 検討の結果、pH3. 0の試験液での溶出挙動は錠剤の崩壊性の影響を受けやすく、その崩壊性は打錠前粉末の平衡相対湿度の影響を受けることが判明した。このことから、次回以降の製造(平成28年5月、8月予定)にて、打錠前粉末の平衡相対湿度を調整し溶出挙動の改善を確認する予定である。改善品の供給可能時期：平成28年10月予定 | 同製剤については、平衡相対湿度の調整による溶出挙動の改善を実施した結果が、実生産において期待される結果が得られなかった。その後の検討により結合剤として使用しているデンプン溶液の調製法を見直すことにより、溶出挙動が改善することが判明した。工場での設備を用いた改善後の製造方法による試作において4液性に適合する結果が得られており、本年8月頃市場出荷予定の実生産品で確認する予定です。 | 「結合剤として使用しているデンプン溶液の調製法を変更することにより、pH3. 0における溶出挙動を抑える」という予備検討に基づき、工場での設備を用いた試作を行い、先発品に対して溶出挙動が類似である試作品を得た。しかしながら本試作品は、経時変化により、承認規格(溶出規格)は満たすもののpH3. 0の溶出が速くなり、先発品に対して非類似となり、実製造に進むことができなかった。従って、2018年に供給した製品については、pH3. 0における溶出挙動の類似性については改善されていない状況である。現在、pH3. 0での溶出挙動を改善するために、製法・処方変更も含めた検討を行っています。検討結果を年内に報告させていただきます。 | 2018年検討時に、「デンプン溶液の調製法を見直すことで、pH3. 0での溶出を抑えることができるが、経時変化によりpH3. 0での溶出が速くなる傾向が認められる」という結果を得ていた。そこでデンプン溶液の調製法や製造条件を再検討し、経時変化が抑制された試作品が得られた。しかしながら、経時変化は抑えられたものの溶出は低く非類似であったため、実製造には至っていない。従って、2019年に供給した製品についてはpH3. 0における溶出挙動は改善されていない状況である。今後、溶出挙動の類似性確保及び経時変化の抑制を両立可能な製造条件を設定するための検討を実施する。2020年4月に生産スケールでの検討を開始し、経時変化を評価する予定です。 |
| 第21回 (平成30年9月5日) | バラシクロビル錠500mg「ツルハラ」 (バラシクロビル錠、No. 26) | 鶴原製薬(株) | pH1. 2、5. 0、水の試験液で先発品との溶出挙動に類似性なし。 | 錠剤間のばらつきがあることから、調査と改善の検討を行う。 | - | - | 原薬メーカーの変更や製造パラメータの調整を行い、錠剤間のばらつきの改善を検討していく予定ですが、本品の製造頻度が少なくまだ実施に至っておりません。 | 2018～2019年の2年間で製造したロット数は1ロットでした。このロットの製造時に製造パラメータの調整を行いました。このロット数が少なく錠剤間のばらつきの改善に至っておりません。引き続き製造時の検討とともに原薬メーカー変更の検討を進めて参ります。 |

| | | | | | | | | |
|--|---|---|------------------------------------|------------------------|---|---|---|--|
| <p>第23回 (令和元年11月7日)</p> | <p>テルミサルタン錠40mg「武田テバ」 (テルミサルタン錠、No.6)</p> | <p>武田テバ薬品㈱</p> | <p>pH1.2の試験液で先発品の溶出挙動と類似性なし。</p> | <p>原因究明と改善の検討を行なう。</p> | - | - | - | <p>当該製品について引き続き調査を実施しましたところ、2017年7月以降（CG011）に製造した製品では、先発製剤との類似性が認められておりました。下記工程の見直しに伴い、溶出挙動の改善が認められたと判断しております。 現在は見直した後の製造フローで製造を実施していることから、先発製剤と類似性が確保できている製剤が供給できていると判断しております。</p> <p>CB011：2017年2月8日製造：非類似（f2=29） CG011：2017年7月19日製造：類似（f2=45） DM011：2018年12月4日製造：類似（f2=51） EL011：2019年11月14日製造：類似（f2=48） *類似性の判定基準：f2d≥42</p> <p><工程見直しの概要> 当該製剤は原薬溶液を調製し、その後の工程で添加剤に原薬溶液を吹き付けて造粒・乾燥して乾燥顆粒を得ております。（その後の工程は割愛します） 実施された工程の見直しは、原薬溶液の調製工程で使用される溶解補助剤の仕込方法となります。 以前の製造方法では主薬の洗い込みに溶解補助剤を使用しておりましたが、その操作では溶解補助剤の溶解が不十分になる可能性がありましたので、承認書の記載範囲内で主薬の洗い込み作業の見直しを行いました。その結果、溶解補助剤が均一に溶解されることになり、造粒品の均質性が改善されたと判断しております。 造粒品（乾燥顆粒）の均質性が改善されたことにより、溶出挙動の改善につながったと判断しております。</p> |
| <p>テルミサルタン錠40mg「ケミファ」 (テルミサルタン錠、No.18)</p> | <p>日本ケミファ㈱</p> | <p>pH3.0の試験液で先発品の溶出挙動と類似性なし。</p> | <p>溶出挙動の不一致について原因の調査と改善の検討を行う。</p> | - | - | - | <p>製造条件を調査しておりますが、これまでのところ溶出挙動改善に結びつく具体的な知見は得られておりません。溶出挙動改善に向けて引き続き調査・検討を進めて参ります。 誠に遺憾ながら、現時点では改善品の出荷スケジュールをご提示する事ができません。</p> | |
| <p>テルミサルタン錠40mg「NPI」 (テルミサルタン錠、No.19)</p> | <p>日本薬品工業㈱</p> | <p>pH3.0の試験液で先発品の溶出挙動と類似性なし。</p> | <p>溶出挙動の不一致について原因の調査と改善の検討を行う。</p> | - | - | - | <p>「改善状況」 製造条件を調査しておりますが、これまでのところ溶出挙動改善に結びつく具体的な知見は得られておりません。溶出挙動改善に向けて引き続き調査・検討を進めて参ります。</p> <p>「改善品の出荷スケジュール」 誠に遺憾ながら、現時点では改善品の出荷スケジュールをご提示する事ができません。</p> | |
| <p>セフジニルカプセル100mg「JG」 (セフジニルカプセル、No.2)</p> | <p>長生堂製薬㈱</p> | <p>pH1.2の試験液で先発品およびオレンジブックとの溶出挙動に類似性なし。</p> | <p>溶出類似性の確保を目的とした製法の確立を検討する。</p> | - | - | - | <p>【改善状況】 2019年9月～2020年1月 粒子径と溶出の相関に関する基礎実験並びに原薬製造所と粒子径調整を協議 製法検討を2020年1月～2月に計画 検討内容は原薬の粒子径と溶出類似性の相関確認と適切な原薬粒度範囲の確立を2020年1月～4月に実施 加速安定性確認を2020年4月～8月に実施</p> <p>【改善品の出荷予定】 2020年8月以降</p> | |

| | | | | | | | |
|--------------------------------------|-----------|---|---------------------------|---|---|---|--|
| セフジニルカプセル100mg「TYK」(セフジニルカプセル、No. 4) | 武田テバ薬品(株) | pH1. 2および水の試験液で先発品およびオレンジブックとの溶出挙動に類似性なし。 | 溶出類似性の確保を目的とした製法の確立を検討する。 | - | - | - | 改善検討として現行原薬の粒子径の最適化による類似性の確保を目指しており、2020年8月以降に改善品が製造できるよう検討しております。また、一変申請が必要となりますが、変更原薬についても合わせて検討を行っております。変更原薬での改善品については2021年1月以降になると見込んでおります。現在は、原薬製造所と最適な粒子径の製造が可能か協議を行っている状況となります。 |
| セフジニルカプセル100mg「YD」(セフジニルカプセル、No. 5) | (株)陽進堂 | pH1. 2の試験液で先発品およびオレンジブックとの溶出挙動に類似性なし。 | 溶出類似性の確保を目的とした製法の確立を検討する。 | - | - | - | <p>【改善状況】 2019年9月～2020年1月 粒子径と溶出の相関に関する基礎実験並びに原薬製造所と粒子径調整を協議</p> <p>製法検討を2020年1月～2月に計画 検討内容は原薬の粒子径と溶出類似性の相関確認と適切な原薬粒度範囲の確立を2020年1月～4月に実施 加速安定性確認を2020年4月～8月に実施</p> <p>【改善品の出荷予定】 2020年8月以降</p> |
| セフジニルカプセル100mg「日医工」(セフジニルカプセル、No. 7) | 日医工(株) | pH1. 2の試験液で先発品およびオレンジブックとの溶出挙動に類似性なし。 | 溶出類似性の確保を目的とした製法の確立を検討する。 | - | - | - | <p>【改善状況】 2019年9月～2020年1月 粒子径と溶出の相関に関する基礎実験並びに原薬製造所と粒子径調整を協議</p> <p>製法検討を2020年1月～2月に計画 検討内容は原薬の粒子径と溶出類似性の相関確認と適切な原薬粒度範囲の確立を2020年1月～4月に実施 加速安定性確認を2020年4月～8月に実施</p> <p>【改善品の出荷予定】 2020年8月以降</p> |