

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2021.12.03 第2版（2017.9.29 初版）

| | | | |
|-----------------------------|--|---|--------|
| 有効成分 | ジルチアゼム塩酸塩 | | |
| 品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】 | 1 | ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル100mg「トーワ」 | 佐藤薬品工業 |
| | 2 | ジルチアゼム塩酸塩Rカプセル100mg「サワイ」 | 沢井製薬 |
| | 3 | ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル100mg「日医工」 | 日医工 |
| | 4 | ジルチアゼム塩酸塩Rカプセル200mg「サワイ」 | 沢井製薬 |
| | 5 | ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル200mg「トーワ」 | 佐藤薬品工業 |
| | 6 | ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル200mg「日医工」 | 日医工 |
| 品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】 | ① | ヘルベッサールカプセル100mg | 田辺三菱製薬 |
| | ② | ヘルベッサールカプセル200mg | 田辺三菱製薬 |
| 効能・効果 | http://www.bbdb.jp | | |
| 用法・用量 | http://www.bbdb.jp | | |
| 添加物 | http://www.bbdb.jp | | |
| 解離定数 ¹⁾ (20℃) | pKa : 7.7 (第三アミノ基、滴定法) | | |
| 溶解度 ¹⁾ (37℃) | pH1.2 : 443mg/mL pH4.0 : 476mg/mL pH6.8 : 30mg/mL 以上 (pHが変化するために正確な溶解度は求められなかった) 水 : 477mg/mL | | |
| 原薬の安定性 ¹⁾ | 水 | なし | |
| | 液性(pH) | pH1.2及び6.8において、37℃、24時間で、それぞれ約24%及び5%分解する。 pH4.0、37℃、24時間は安定である。 | |
| | 光 | なし | |
| | その他 | なし | |
| 膜透過性 | なし | | |
| BCS・Biowaiver option | なし | | |
| 薬効分類 | 217 血管拡張剤 | | |
| 規格単位 | 100mg 1カプセル 200mg 1カプセル | | |

【記載データ一覧】

| | 品目名 | 製造販売業者 | BE | 品質再評価 | 溶出 | 検査 |
|---|-------------------------------|--------|----|-------|------------------|----------------------------------|
| 1 | ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル100mg 「トーワ」 | 佐藤薬品工業 | ○ | ○* | ①No. 2* | ○* ⁶⁾ 、 ⁷⁾ |
| 2 | ジルチアゼム塩酸塩Rカプセル100mg 「サワイ」 | 沢井製薬 | ○ | ○* | ①No. 4 ②No. 2 | ○* ⁶⁾ 、 ⁷⁾ |
| 3 | ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル100mg 「日医工」 | 日医工 | ○ | ○* | ①No. 3* | ○* ⁶⁾ 、 ⁷⁾ |
| 4 | ジルチアゼム塩酸塩Rカプセル200mg 「サワイ」 | 沢井製薬 | ○ | | | ○ ⁷⁾ |
| 5 | ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル200mg 「トーワ」 | 佐藤薬品工業 | ○ | | | ○* ⁷⁾ |
| 6 | ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル200mg 「日医工」 | 日医工 | ○ | | | ○ ⁷⁾ |

注)「BE」は、生物学的同等性 (BE) 試験結果を示し、○印がついているものは本情報集にデータを掲載している。【3~4 ページ】

注)「品質再評価」の項目に○印がついているものは、品質再評価結果通知²⁾、³⁾が発出されている品目である。空欄となっているものは、品質再評価指定以降に承認された品目等である。なお、参考として、品質再評価の際の先発医薬品の溶出曲線測定例を本情報集に掲載している。【5 ページ】

注)「溶出」は、ジェネリック医薬品品質情報検討会での溶出試験結果を示し、上記表中に番号の記載があるものは、試験を実施した品目である(上記表中の番号は、本情報集に掲載された溶出試験結果中の番号と対応している)。全品目で空欄となっている場合は、溶出試験未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該試験実施以降に承認された品目等である。【6~9 ページ】

注)「検査」は、後発医薬品品質確保対策事業検査結果を示し、上記表中に○印がついているものは検査を実施した品目である。全品目で空欄となっている場合は、検査未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該検査実施以降に承認された品目等である。【10 ページ】

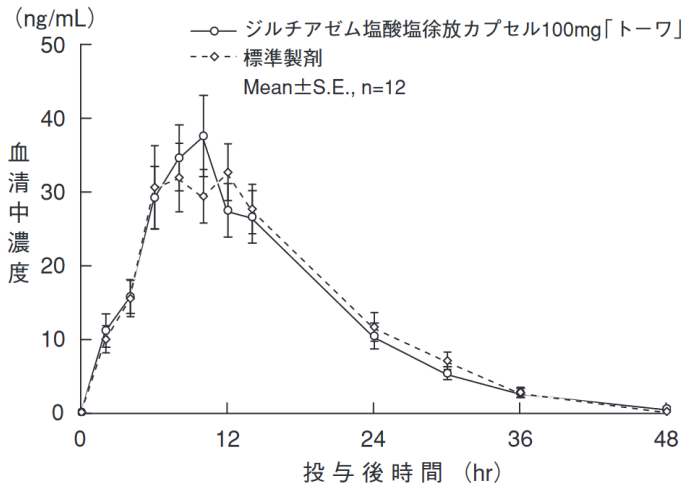
注) 沢井製薬と日医工のカプセル 200mg は、承認時において共同開発されたものである(医薬品審査管理課調査による)。

*: 旧販売名で記載

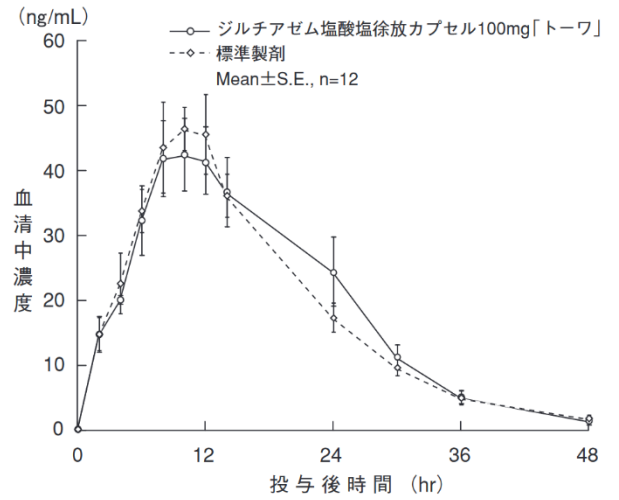
【生物学的同等性 (BE) 試験結果】

1

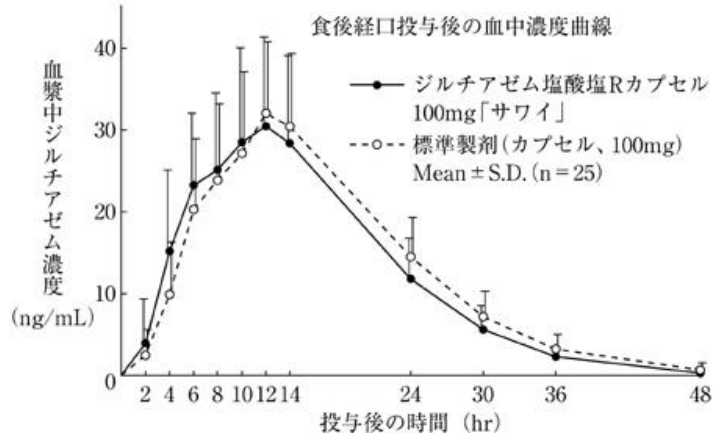
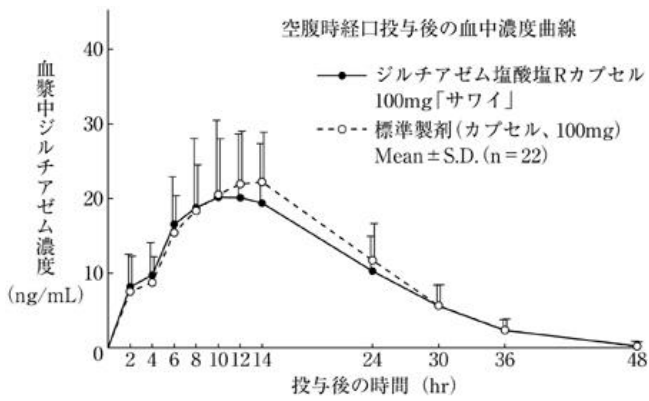
絶食投与



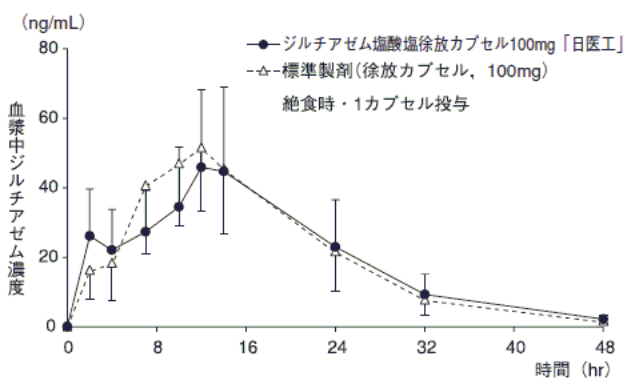
食後投与



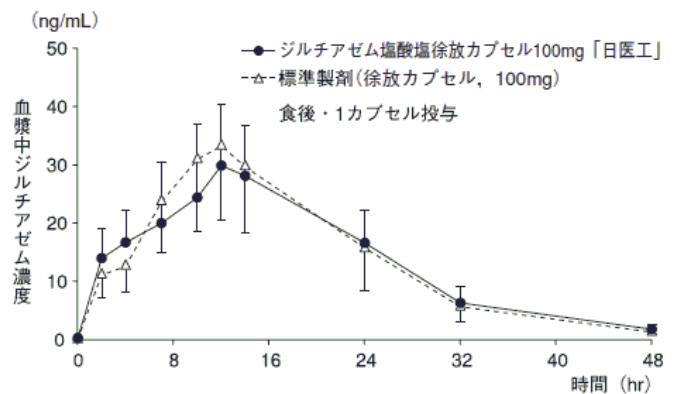
2



3



(Mean ± S. D. , n=14)



(Mean ± S. D. , n=14)

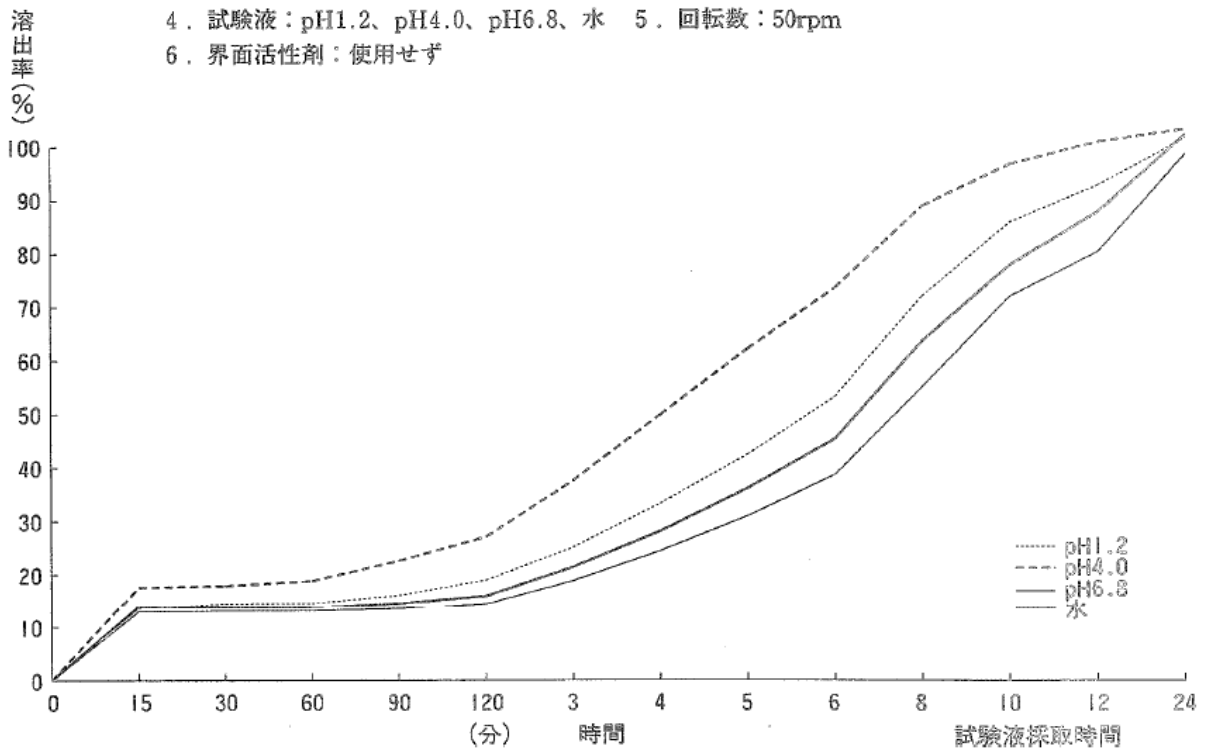
| | |
|--|--|
| <p>4</p> <p>ジルチアゼム塩酸塩 R カプセル 200mg「サワイ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、ジルチアゼム塩酸塩 R カプセル 100mg「サワイ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。</p> | <p>5</p> <p>ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 200mg「トーワ」は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 100mg「トーワ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。</p> |
| <p>6</p> <p>ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 200mg「日医工」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、ジルチアゼム塩酸塩 100mg を含有する製剤を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。</p> | |

※先発医薬品の溶出曲線測定例を示す。

溶出曲線測定例

塩酸ジルチアゼム徐放カプセル 100mg

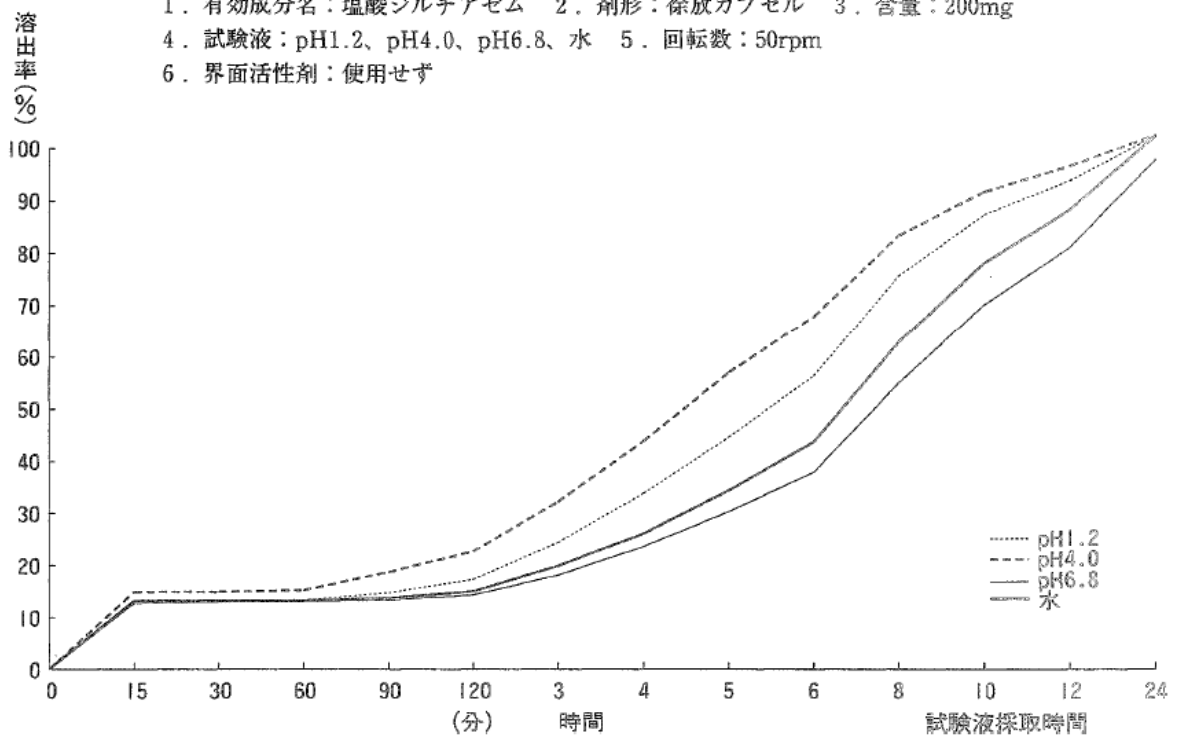
1. 有効成分名：塩酸ジルチアゼム
2. 剤形：徐放カプセル
3. 含量：100mg
4. 試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
5. 回転数：50rpm
6. 界面活性剤：使用せず



溶出曲線測定例

塩酸ジルチアゼム徐放カプセル 200mg

1. 有効成分名：塩酸ジルチアゼム
2. 剤形：徐放カプセル
3. 含量：200mg
4. 試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
5. 回転数：50rpm
6. 界面活性剤：使用せず



【溶出試験結果①（ジェネリック医薬品品質情報検討会）】⁴⁾

| 製剤 No | 製品名 | 製造販売元 | ロット番号 | 使用期限 | 備考 |
|-------|---------------------------------|-----------|--------|----------|-------|
| No. 1 | ヘルベッサ-R カプセル 100mg | 田辺三菱製薬(株) | T183A | 2014. 04 | 先発医薬品 |
| No. 2 | ルチアノンカプセル R100 | 佐藤薬品工業(株) | 1B024 | 2014. 02 | 製品名変更 |
| No. 3 | コロヘルサー-R カプセル 100mg | 日医工(株) | EN1001 | 2014. 06 | 製品名変更 |
| No. 4 | ジルチアゼム塩酸塩 R カプセル 100mg 「サワイ」 | 沢井製薬(株) | 11303 | 2014. 03 | |

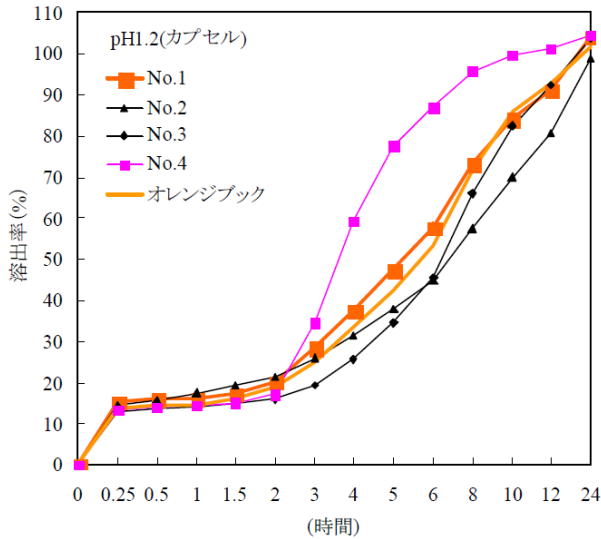


図 21 ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセルの pH1.2 における溶出挙動

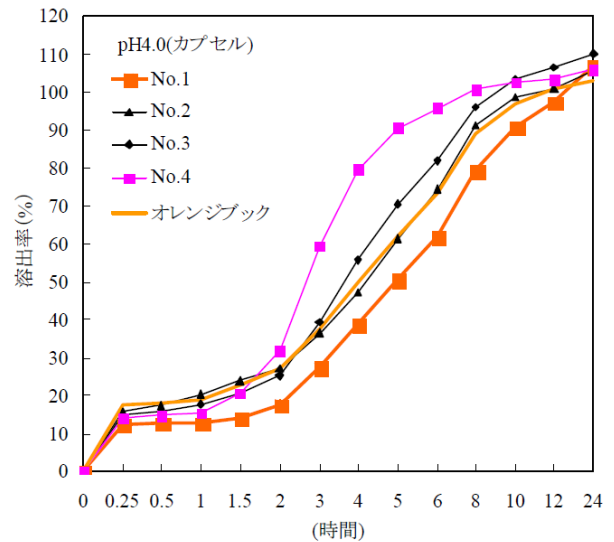


図 22 ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセルの pH4.0 における溶出挙動

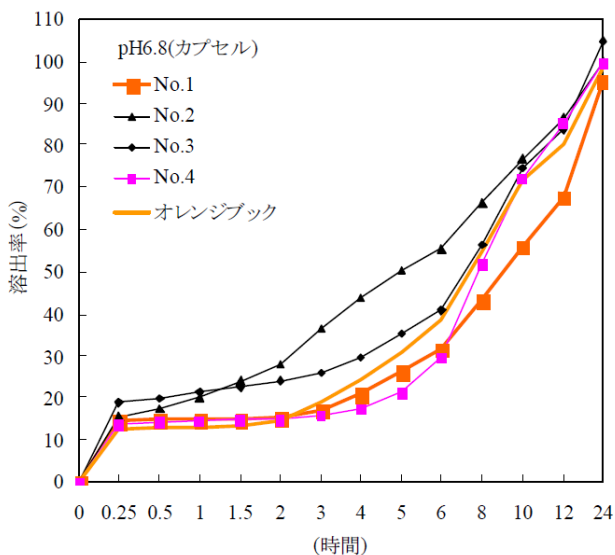


図 23 ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセルの pH6.8 における溶出挙動

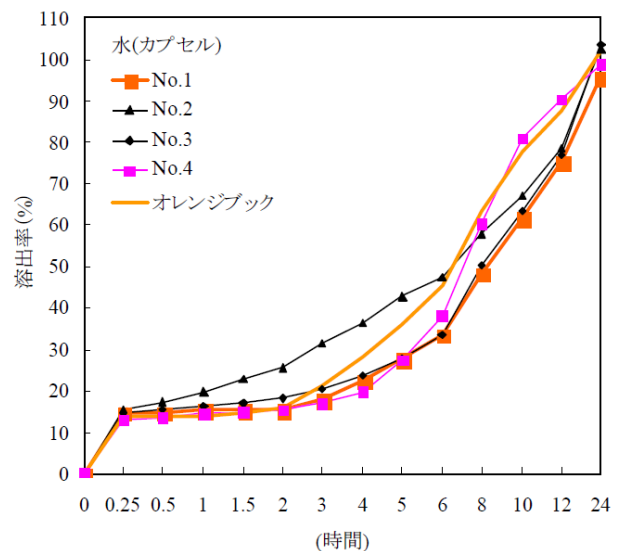


図 24 ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセルの水における溶出挙動

ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 100mg の公的溶出規格は、水を試験液として、毎分 50 回転で試験を行なうとき、2 時間、6 時間及び 24 時間の溶出率が、それぞれ 5~30%、25~55%、85%以上であり、全ての製剤が規格に適合した。

pH1.2、pH4.0 において、製剤 No. 4 の溶出が 2 時間を過ぎたあたりで早くなる傾向にあり、オレンジブック及び先発品との溶出挙動の類似性の範囲から逸脱した。

pH6.8 においては、製剤 No. 2 の溶出が早く、先発品との類似性の範囲になかったが、オレンジブックとの類似性は認められた。

水を試験液とした場合、全ての製剤でオレンジブックおよび先発品との類似性が認められた。

製剤 No. 4 に関してメーカーに問い合わせたところ、最近のロット製剤で同様に酸性領域での溶出挙動が早くなる傾向が確認され、その原因として放出制御皮膜の膜平滑化が不十分だった可能性が考えられることから、今後はコーティング後の乾燥を十分に行うことにより膜平滑化の管理を行なっていく予定であるとの回答があった。また今回の溶出試験結果酸性領域の溶出が 2 時間程度までは抑えられており、それ以降の中性領域付近の pH での溶出も十分に抑制できていることから、本ロットの製剤について生体内における急激な血中濃度上昇のリスクは大きくないと推測された。

| 製剤 No | 製品名 | 製造販売元 | ロット番号 | 使用期限 | 備考 |
|-------|------------------------------|-----------|-------|---------|-------|
| No. 1 | ヘルベッサー Rカプセル 100 mg | 田辺三菱製薬（株） | V324A | 2016.02 | 先発医薬品 |
| No. 2 | ジルチアゼム塩酸塩 Rカプセル 100 mg 「サワイ」 | 沢井製薬（株） | 12X04 | 2015.12 | |

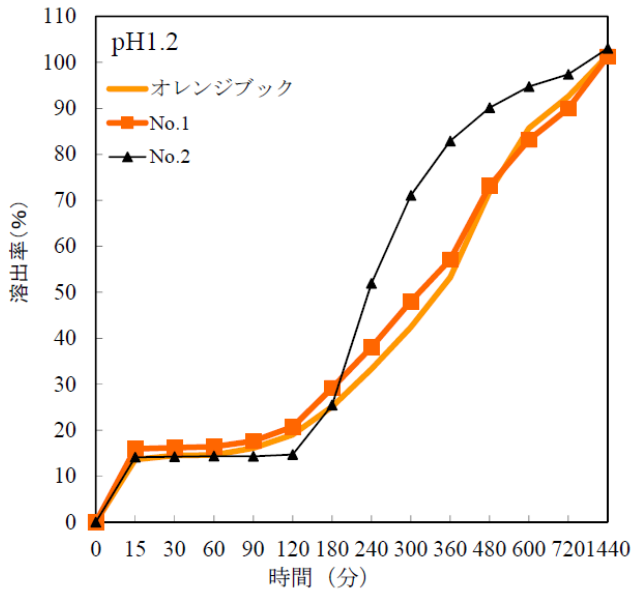


図 17 ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセルの pH1.2 における溶出挙動

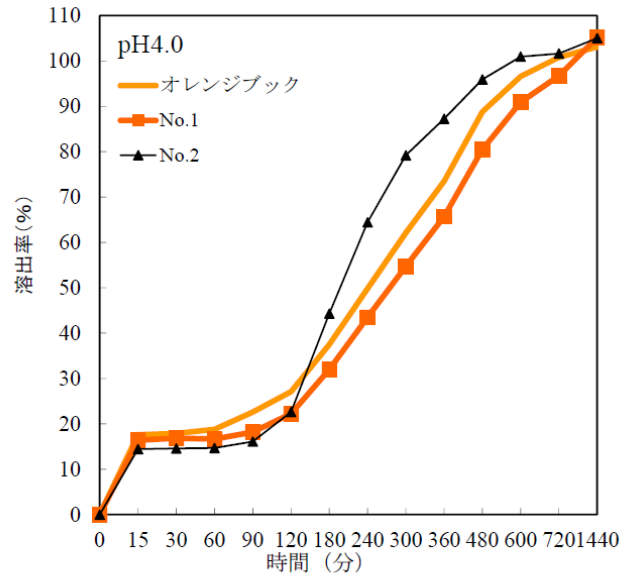


図 18 ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセルの pH4.0 における溶出挙動

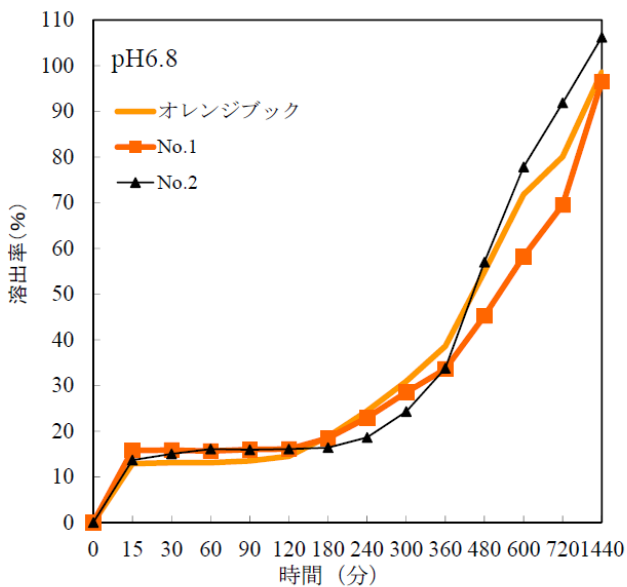


図 19 ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセルの pH6.8 における溶出挙動

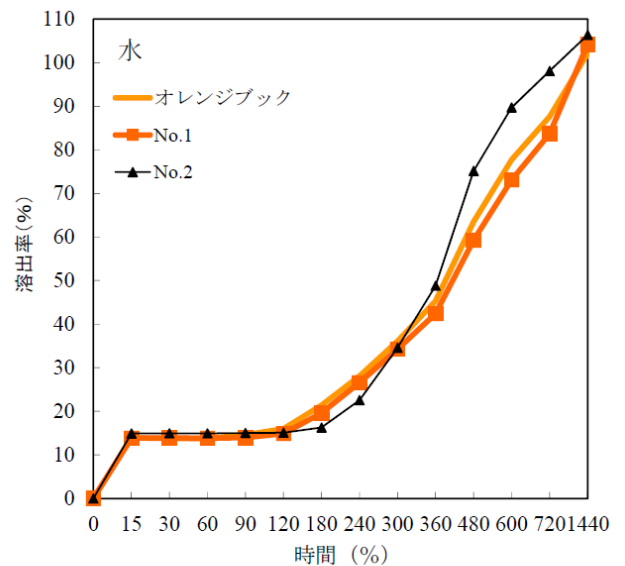


図 20 ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセルの水における溶出挙動

ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 100mg の公的溶出規格は、水を試験液として、毎分 50 回転で試験を行なうとき、2 時間、6 時間、24 時間の溶出率が、それぞれ 5~30%、25~55%、85%以上であり、全ての製剤が規格に適合した（図 20）。

第 9 回検討会で、溶出が速い傾向にあった製剤 No. 2 は、今回も速い傾向にあり、pH1.2 の試験液のオレンジブックおよび先発製剤、そして pH4.0 の試験液の先発製剤の溶出曲線と、溶出率の判定では外れていたものの、f2 関数によっていずれも類似の範囲内にあることが確認された。

【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】

平成 20 年度（溶出試験） 適⁶⁾

平成 27 年度（溶出試験） 適⁷⁾

【分析法(溶出試験)】⁸⁾

ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル

Diltiazem Hydrochloride Extended-release Capsules

溶出性 別に規定する。

【関連情報】

なし

【引用情報】

- 1) 医療用医薬品品質情報（オレンジブック）（平成 15 年 3 月版、厚生労働省医薬食品局審査管理課）
- 2) 医療用医薬品再評価結果 平成 14 年度（その 3）について（平成 15 年 2 月 21 日付け医薬発第 0221001 号、厚生労働省医薬局長通知）
- 3) 医療用医薬品再評価結果 平成 15 年度（その 4）について（平成 16 年 2 月 23 日付け医薬発第 0223001 号、厚生労働省医薬食品局長通知）
- 4) 第 9 回ジェネリック医薬品品質情報検討会 資料 9-1
- 5) 第 13 回ジェネリック医薬品品質情報検討会 資料 13-2
- 6) 平成 20 年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書（平成 21 年 8 月、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課）
- 7) 平成 27 年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書（平成 29 年 3 月、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課）
- 8) 第十七改正日本薬局方（平成 28 年 3 月 7 日厚生労働省告示 64 号）