

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2017. 12. 22 初版

有効成分	トフィソパム		
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	トフィソパム錠50mg「日医工」	日医工
	2	#トフィソパム錠50mg「サワイ」	沢井製薬
	3	トフィソパム錠50mg「トーワ」	東和薬品
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	#グラндаキシム錠50	持田製薬
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⁾	pKa : 10.3（ジアゼピン環、吸光度法）		
溶解度 ¹⁾ (37°C)	pH1.2 : 8.747mg/mL pH3.0 : 0.142mg/mL pH6.8 : 0.027mg/mL 水 : 0.030mg/mL		
原薬の安定性 ²⁾	水	なし	
	液性(pH)	なし	
	光	なし	
	その他	遮光して室温保存した場合、外観、におい、味及び TLC 試験において、3年後も変化を認めず安定であった。	
膜透過性	なし		
BCS・Biowaiver option	なし		
薬効分類	無印 : 112 催眠鎮静剤、抗不安剤 # : 123 自律神経剤		
規格単位	50mg 1錠		

【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	トフィソパム錠50mg「日医工」	日医工	○	○*	No.5*	○
2	トフィソパム錠50mg「サワイ」	沢井製薬	○	○*	No.7*	○*
3	トフィソパム錠50mg「トーワ」	東和薬品	○	○*	No.4*	○*

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。【4ページ】

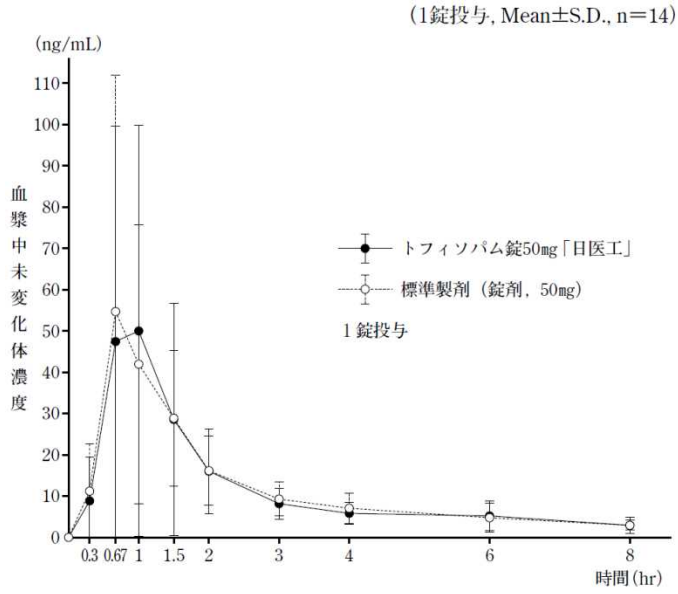
注)「溶出」は、ジェネリック医薬品品質情報検討会での溶出試験結果を示し、上記表中に番号の記載があるものは、試験を実施した品目である(上記表中の番号は、本情報集に掲載された溶出試験結果中の番号と対応している)。全品目で空欄となっている場合は、溶出試験未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該試験実施以降に承認された品目等である。【5~7ページ】

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。【8ページ】

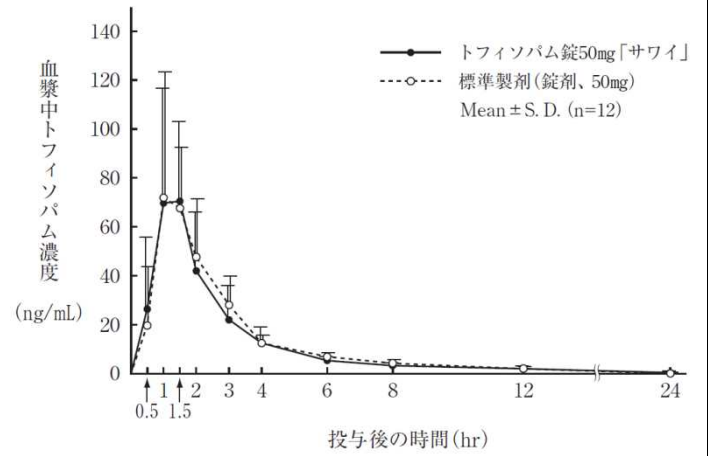
*: 旧販売名で記載

【生物学的同等性 (BE) 試験結果】

1

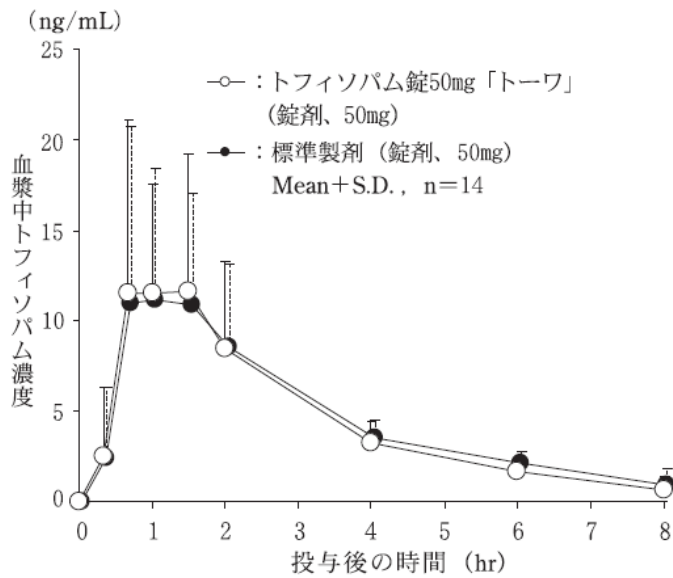


2



※トフィソパム錠 50mg「サワイ」及び標準製剤
はそれぞれ 2 錠投与

3



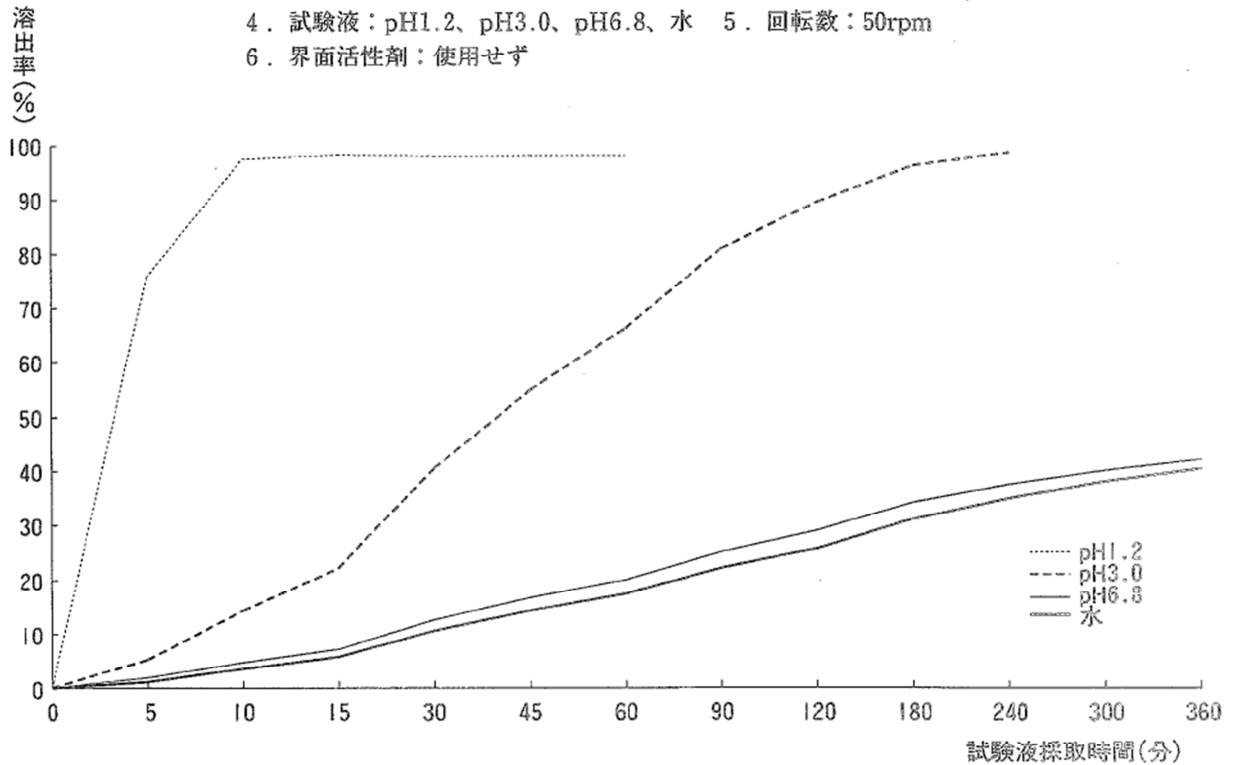
【品質再評価（医療用医薬品品質情報（オレンジブック））】¹⁾

※先発医薬品の溶出曲線測定例を示す。

溶出曲線測定例

トフィソパム錠 50mg

1. 有効成分名：トフィソパム
2. 剤形：錠剤
3. 含量：50mg
4. 試験液：pH1.2、pH3.0、pH6.8、水
5. 回転数：50rpm
6. 界面活性剤：使用せず



【溶出試験結果（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	グランダキシ錠 50mg	持田製薬(株)	478	2017. 11	先発医薬品
No. 2	エマンダキシ錠 50mg	長生堂製薬(株)	YA011	2016. 01	承認整理済み
No. 3	トルバナシ錠 50	大正薬品工業(株)	WG011	2015. 06	承認整理済み
No. 4	グランパム錠 50mg	東和薬品(株)	A142	2016. 04	製品名変更
No. 5	トロンヘイム錠 50mg	日医工(株)	J13201	2015. 10	製品名変更
No. 6	バイダキシ錠 50mg	ナガセ医薬品(株)	260104	2015. 09	薬価削除済み
No. 7	トフィス錠 50mg	沢井製薬(株)	13201	2016. 03	製品名変更
No. 8	トフィール錠 50mg	大原薬品工業(株)	DN41	2015. 10	承認整理済み
No. 9	トフィソパム錠 50mg 「JG」	日本ジェネリック(株)	210270	2015. 09	薬価削除経過措置期間中 (平成 30 年 3 月 31 日まで)
No. 10	トフィソパム錠 50mg 「杏林」	キョーリンリメディオ(株)	15LN	2015. 12	承認整理済み

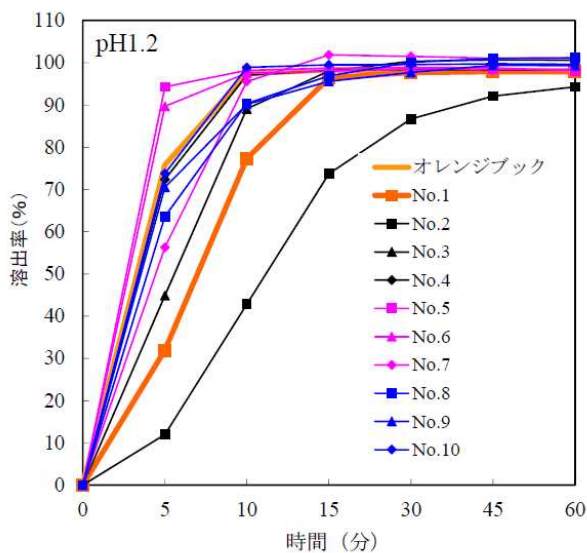


図 13 トフィソパム錠の pH1.2 における溶出挙動

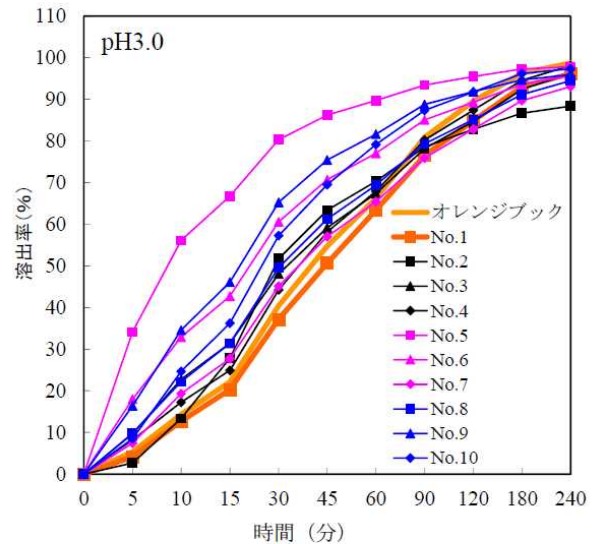


図 14 トフィソパム錠の pH3.0 における溶出挙動

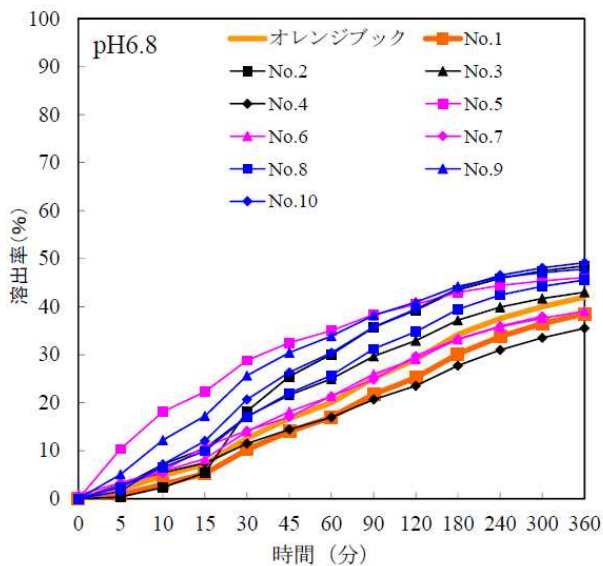


図 15 トフィソパム錠の pH6.8 における溶出挙動

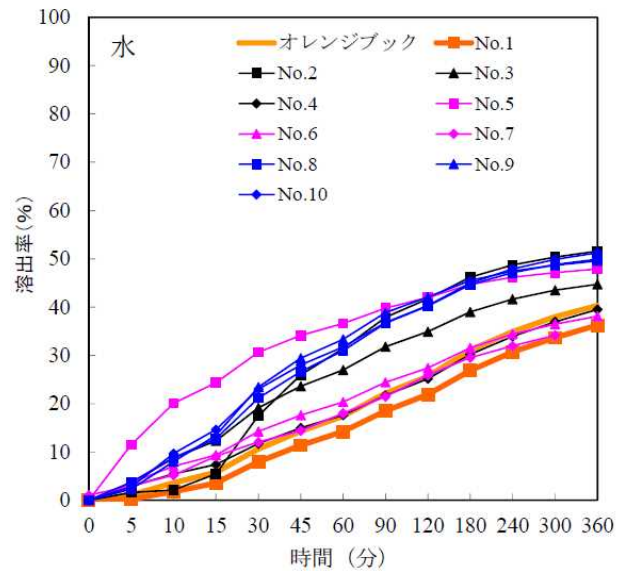


図 16 トフィソパム錠の水における溶出挙動

トフィソパム錠 50mg の公的溶出規格は、pH3.0 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、120 分で 75%以上であり、全ての製剤が規格に適合した（図 14）。

オレンジブックおよび先発品の溶出曲線と比較したとき、pH1.2 の試験液において製剤 No. 2 が類似の範囲から外れ、また pH3.0 の試験液においては製剤 No. 5 が、水を試験液としたときは製剤 No. 2, 5, 8, 9, 10 が類似の範囲から外れる結果となった。

類似の範囲から外れた製剤について各メーカーに問い合わせたところ、以下の回答があった。

製剤 No. 2 については、該当ロットおよび製造時期が異なる流通品において、pH1.2 と水を試験液として用いた場合の溶出挙動が類似性の範囲から外れていることが確認された。現在、原料および製造方法の両面から原因を調査し、溶出類似性を目的とした製法の確立を行なうとともに、4 液性の試験液による定期的な溶出性の確認を行ない、製品品質を確保していくとのことであった。

製剤 No. 8 については、メーカーで保存している同ロット参考品の溶出試験を実施したところ、水を試験液とした場合の溶出が早い傾向にあるものの、類似の範囲に入るとの回答が得られた。判定が製剤試験 WG における試験結果と異なった原因として、同社では使用した溶出試験機の機種間差などによるものと考察している。今後、先発品および後発品の複数ロットにて、溶出プロファイルの比較検討を行なうなど、溶出挙動を注視するとの回答を得た。検討会事務局では、溶出試験の特性を考慮し、同社における試験装置のキャリブレーションが主要な 2 方法で行われていることなど、機器管理状況について書面で確認した。また今後、他の製剤の改善の時期と併せて確認のための再試験を行う予定である。

製剤 No. 5, 9, 10 については、現在、メーカーに状況を確認中のため、次回検討会にて報告する予定である。

<改善状況>

(1) 平成28年3月時点(第16回ジェネリック医薬品品質情報検討会⁵⁾ 報告)

医薬品名	製造販売会社名	試験結果	会社の当時の対応	現在の改善状況、改善品の出荷スケジュール
トロンヘイム錠50mg (トフィソパム錠、 No.5)	日医工㈱	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。
トフィール錠50mg (トフィソパム錠、 No.8)	大原薬品工業㈱	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。	自社試験では類似性の範囲内にあることを確認。ただし、機種間差が原因と考えられるため、先発品および後発品の複数ロットにて、溶出プロフィールの比較検討を行うなど、溶出挙動を注視する。	品質再評価申請(平成14年)時、先発品の標準製剤と自社品3ロットにつき溶出挙動を比較したが、類似性の範囲内にあることを確認した。 また、再評価後の全ロットにおいて、公的溶出試験を含む規格試験にはすべて適合している。 その後、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の報告を受けた。社内で溶出挙動を確認した結果、先発品との添加物の差により、水の試験液におけるオレンジブックとの溶出挙動に類似性を外れる可能性があり、類似性を確保するためには、処方(添加物)変更が必要と推測された。 なお、本品は経済的な理由により平成28年3月末に薬価削減を予定しており、薬価削減後は速やかに承認整理を予定している。
トフィソパム錠50mg 「JG」 (トフィソパム錠、 No.9)	日本ジェネリック㈱	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。製法の改善を検討する。	溶出性改善に係る社内検討の結果、処方及び製法の軽微変更の範囲では溶出挙動の類似性を恒常的に確保することが難しく、溶出の類似性を確保するためには、他の添加剤も含めてヒト生物学的同等性試験が必要なE水準での処方変更が必要だと判断した。 平成28年2月現在、処方及び製法検討を終え、安定性試験を開始済みであり、ヒト生物学的同等性試験についても今後実施予定である。 一部変更承認申請は平成28年8月を目途としているが、可能な限り迅速に対応できるよう準備・対応中である。
トフィソパム錠50mg 「杏林」 (トフィソパム錠、 No.10)	キョーリンリメディオ ㈱	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。ロット内のばらつき要因の有無について確認し、対応を検討する。	本製品は経済的な理由から製造中止を決定し、薬価基準からの削除に向けての手続きを開始しておりました。薬価削除までの期間の在庫確保のため、その後1ロットを製造し、そのロットにおいて確認したところ、ご指摘ロットと同様、ロット内の溶出バラツキはありませんでした。したがってWGと弊社の試験結果の差の原因はロット内のバラツキによるものではないと考えられます。その後の検討は、製造機会がなかったことから行いませんでした。 平成28年3月末の薬価削除後、速やかに承認整理を行う予定です。

(2) 検討未完了の製剤のその後の検討状況(企業報告より)

No.5:(1)のとおり対応検討中。

No.9:先発品及びオレンジブックとの溶出挙動の類似性の確保を目的とし、トフィソパム錠50mg「JG」の処方変更検討、安定性試験、溶出挙動の確認及びヒト生物学的同等性試験を実施したが、ヒト生物学的同等性試験にて同等性が得られなかったことから追加の改善検討を断念し、薬価削除後速やかに製造販売承認整理を行う予定。

【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】⁶⁾

平成 26 年度（溶出試験） 適

トフィソパム錠
Tofisopam Tablets

溶出試験 本品1個をとり、試験液に pH3.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 900mL を用い、溶出試験法第2法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μm 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液 1mL を正確に量り、表示量に従い 1mL 中にトフィソパム (C₂₂H₂₆N₂O₄) 約 11 μg を含む液となるように pH7.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を加えて正確に V' mL とし、試料溶液とする。別にトフィソパム標準品をシリカゲルを乾燥剤として 60°C で 3 時間減圧乾燥し、その約 0.028g を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 100mL とする。この液 4mL を正確に量り、pH7.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、pH7.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 308nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

トフィソパム (C₂₂H₂₆N₂O₄) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 36$$

W_S : トフィソパム標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のトフィソパム (C₂₂H₂₆N₂O₄) の表示量 (mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
50mg	120 分	75%以上

トフィソパム標準品 トフィソパム(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、トフィソパム (C₂₂H₂₆N₂O₄) 99.0%以上を含むもの。

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH3.0 クエン酸一水和物 5.25g を水に溶して 1000mL とした液に、0.05mol/L リン酸水素二ナトリウム試液を加え、pH3.0 に調整する。

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH7.0 0.05mol/L リン酸水素二ナトリウム試液 1000mL に、クエン酸一水和物 5.25g を水に溶かして 1000mL とした液を加え、pH7.0 に調整する。

【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) グランダキシ錠 50／細粒 10%（製造販売元：持田製薬株式会社）医薬品インタビューフォーム（2017 年 10 月改訂、第 5 版）
- 3) 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）
- 4) 第 13 回ジェネリック医薬品品質情報検討会 資料 13-1
- 5) 第 16 回ジェネリック医薬品品質情報検討会 資料 16-4
- 6) 平成 26 年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書（平成 28 年 3 月、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課）
- 7) 日本薬局方外医薬品規格第三部の一部改正について（平成 15 年 2 月 21 日付け医薬発第 0221005 号、厚生労働省医薬局長通知）