

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2018. 3. 16 初版

有効成分	ベザフィブラート		
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	ベザレックスSR錠200	メディサ新薬
	2	ベスタリットL錠200	武田テバファーマ
	3	ミデナールL錠200	シオノケミカル
	4	ベザフィブラートSR錠200mg「日医工」	日医工
	5	ベザフィブラートSR錠200mg「サワイ」	沢井製薬
	6	ベザフィブラート徐放錠200mg「JG」	長生堂製薬
	7	ベザフィブラート徐放錠200mg「トーワ」	東和薬品
	8	ベザフィブラート徐放錠200mg「ZE」	全星薬品工業
	9	ベザレックスSR錠100	メディサ新薬
	10	ベスタリットL錠100	武田テバファーマ
	11	ベザフィブラートSR錠100mg「日医工」	日医工
	12	ベザフィブラートSR錠100mg「サワイ」	沢井製薬
	13	ミデナールL錠100	シオノケミカル
	14	ベザフィブラート徐放錠100mg「JG」	長生堂製薬
	15	ベザフィブラート徐放錠100mg「トーワ」	東和薬品
	16	ベザフィブラート徐放錠100mg「ZE」	全星薬品工業
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	ベザトールSR錠200mg	キッセイ薬品工業
	②	ベザトールSR錠100mg	キッセイ薬品工業
	③	（ベザリップ錠200mg） ≪薬価削除経過措置期間中（平成30年3月31日まで）≫	（中外製薬）
	④	（ベザリップ錠100mg） ≪薬価削除経過措置期間中（平成30年3月31日まで）≫	（中外製薬）
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⁾ (25°C)	pKa : 3.40 (カルボキシ基、溶解度法)		
溶解度 ¹⁾ (37°C)	pH1.2 : 2.54 μg/mL pH6.8 : 2.05 × 10 ³ μg/mL pH7.2 : 3.85 × 10 ³ μg/mL 水 : 3.43 × 10 μg/mL		
原薬の安定性 ¹⁾	水	37°C、24時間は安定である。	
	液性(pH)	pH1.2、37°C、2時間で約15%分解する。 pH6.8及びpH7.2、37°C、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	218 高脂血症用剤
規格単位	100mg 1錠 200mg 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	ベザレックスSR錠200	メディサ新薬	○	○	No. 10	○ ^{5)、6)}
2	ベスタリットL錠200	武田テバファーマ	○	○	No. 6	○ ^{5)、6)}
3	ミデナールL錠200	シオノケミカル	○	○	No. 9	○ ^{5)、6)}
4	ベザフィブラートSR錠200mg「日医工」	日医工	○	○*	No. 8	○ ^{5)*、6)}
5	ベザフィブラートSR錠200mg「サワイ」	沢井製薬	○	○*	No. 7*	○ ^{5)*、6)}
6	ベザフィブラート徐放錠200mg「JG」	長生堂製薬	○	○*	No. 5*	○ ^{5)*、6)}
7	ベザフィブラート徐放錠200mg「トーワ」	東和薬品	○	○*	No. 4*	○ ^{5)*、6)}
8	ベザフィブラート徐放錠200mg「ZE」	全星薬品工業	○	○*	No. 3*	○ ^{5)*、6)}
9	ベザレックスSR錠100	メディサ新薬	○	○		○ ^{5)、6)}
10	ベスタリットL錠100	武田テバファーマ	○	○		○ ^{5)、6)}
11	ベザフィブラートSR錠100mg「日医工」	日医工	○			○ ^{5)、6)}
12	ベザフィブラートSR錠100mg「サワイ」	沢井製薬	○	○*		○ ^{5)*、6)}
13	ミデナールL錠100	シオノケミカル	○	○		
14	ベザフィブラート徐放錠100mg「JG」	長生堂製薬	○			
15	ベザフィブラート徐放錠100mg「トーワ」	東和薬品	○	○*		○ ^{5)*、6)}
16	ベザフィブラート徐放錠100mg「ZE」	全星薬品工業	○			

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。【4~9 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⁾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。【10~11 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。【12~15 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。【16 ページ】

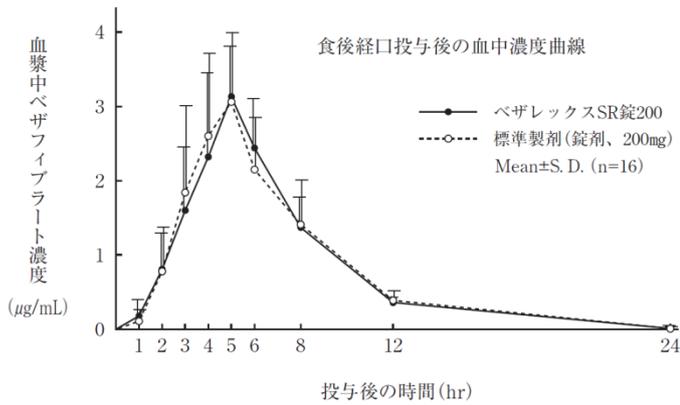
注) 武田テバファーマ、日医工、沢井製薬、シオノケミカル、長生堂製薬及び全星薬品工業の徐放錠100mgは、承認時において他社と共同開発されたものである（医薬品審査管理課調査による）。

*：旧販売名で記載

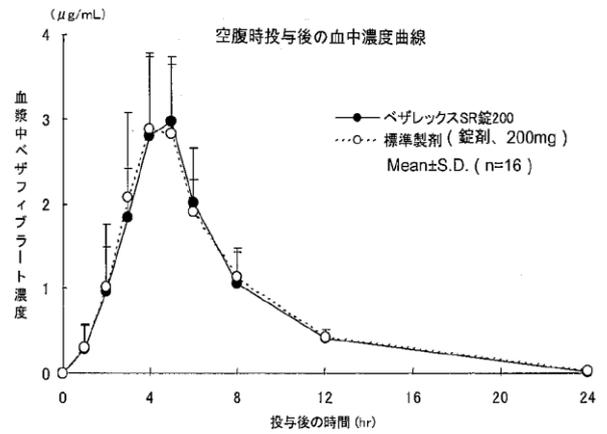
【生物学的同等性 (BE) 試験結果】

1

食後



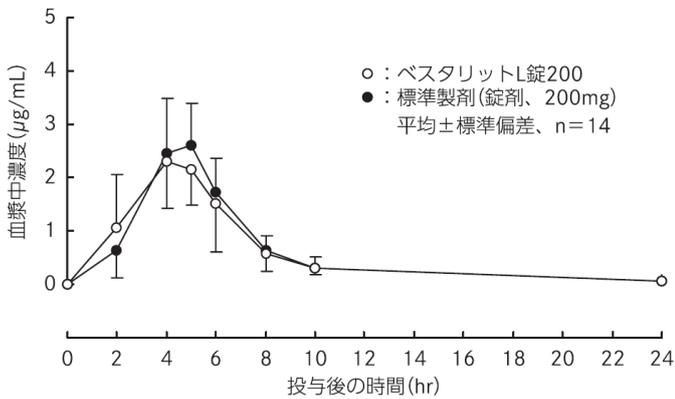
空腹時



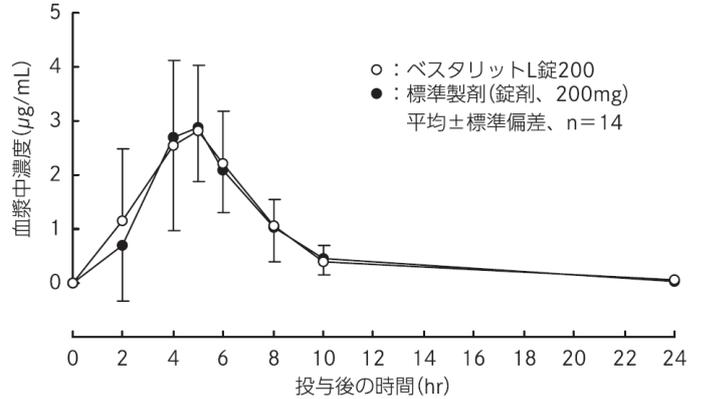
(社内資料より)

2

絶食投与

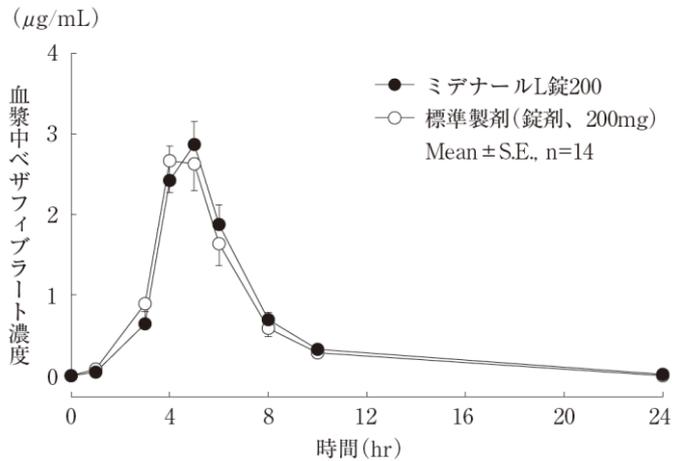


食後投与

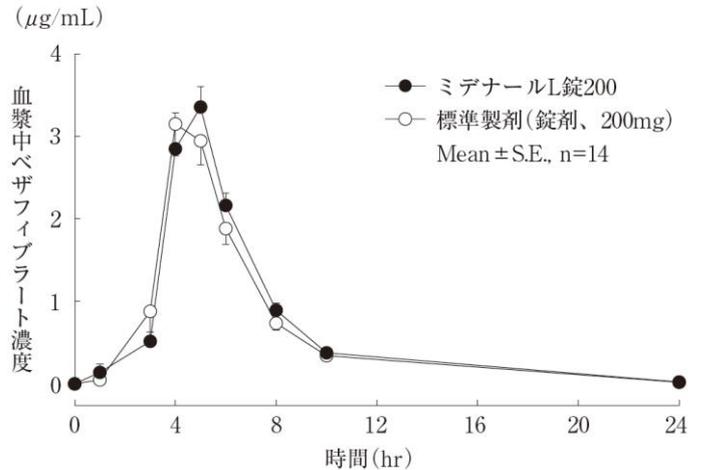


3

絶食投与



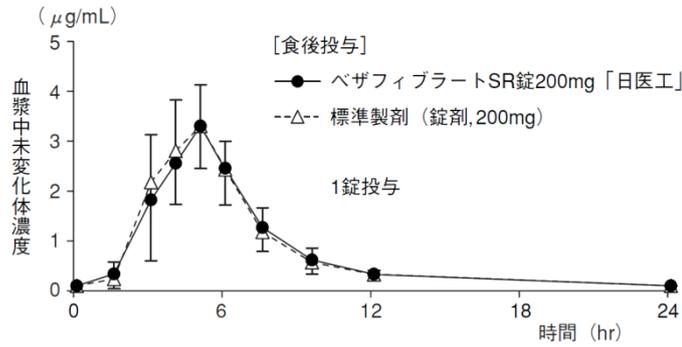
食後投与



4

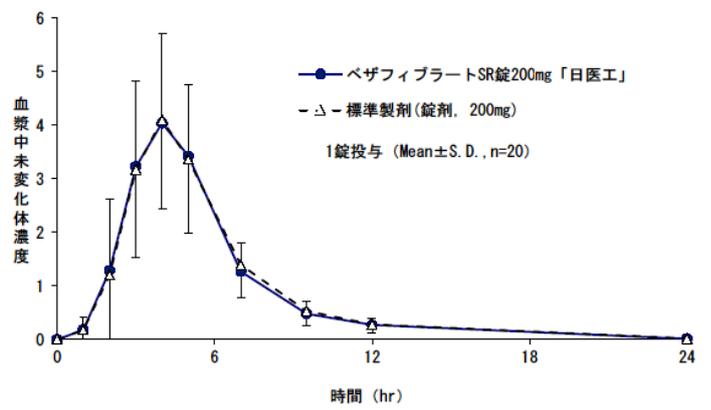
食後投与

(1錠投与, Mean±S.D., n=20)



空腹時

(μg/mL)

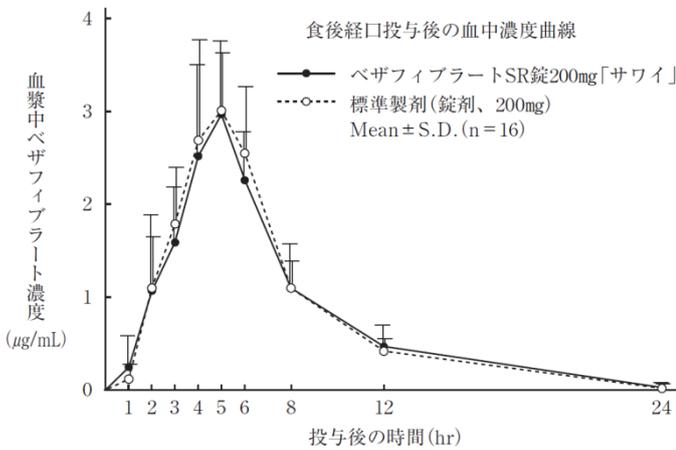


(空腹時投与のデータはインタビューフォームより)

5

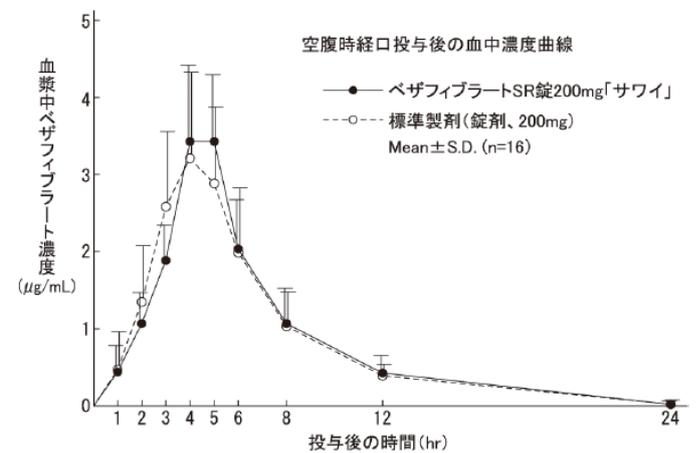
食後

食後経口投与後の血中濃度曲線



空腹時

空腹時経口投与後の血中濃度曲線

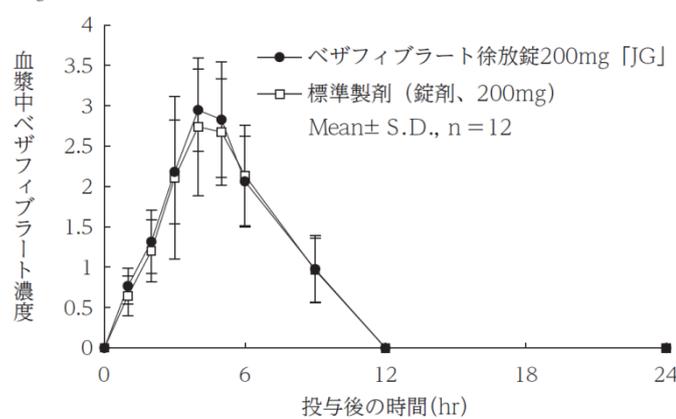


(インタビューフォームより)

6

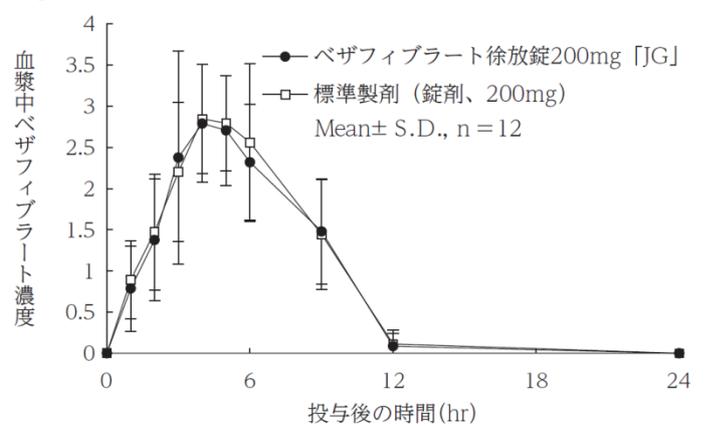
<空腹時>

(μg/mL)



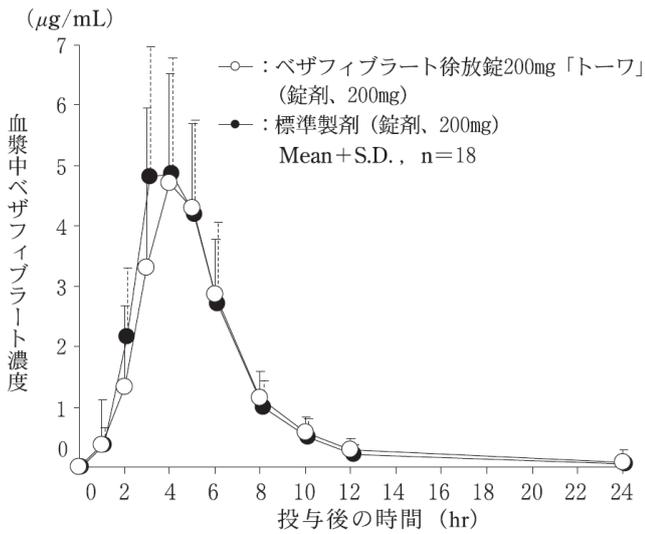
<食後>

(μg/mL)

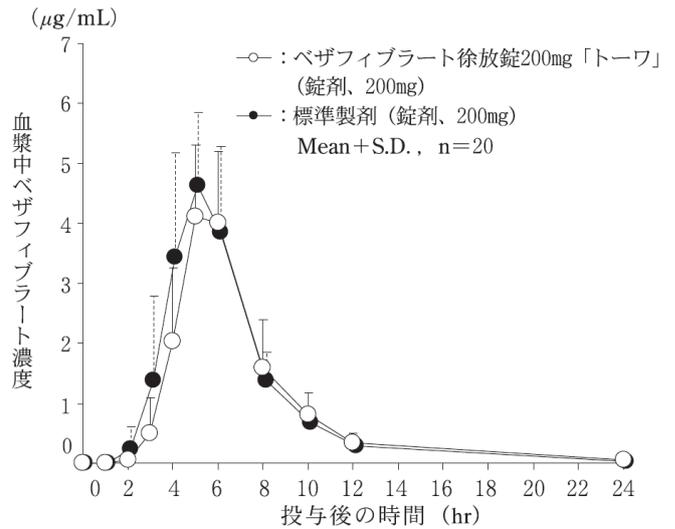


7

(1) 絶食投与

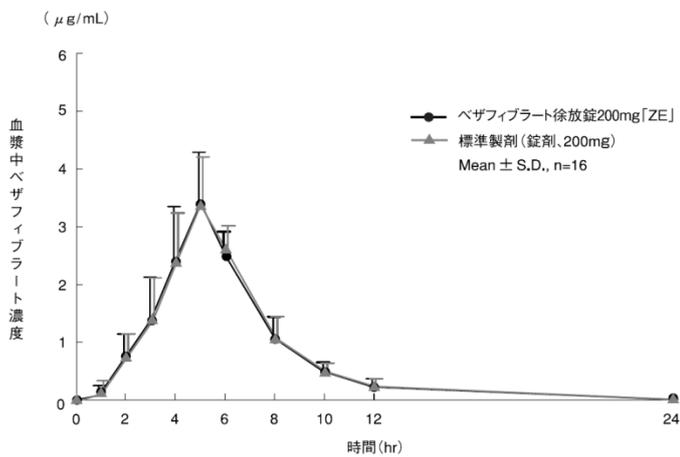


(2) 食後投与

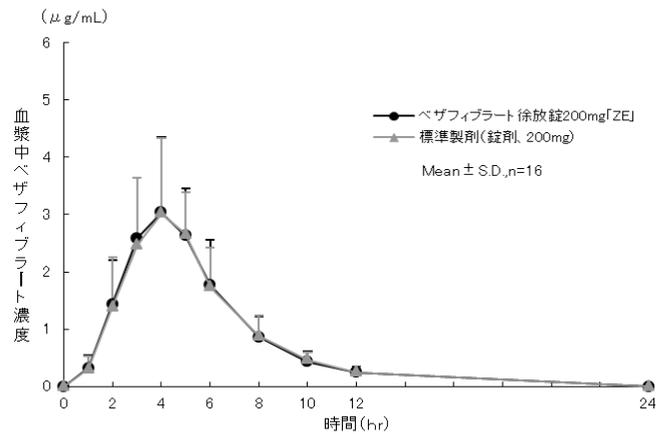


8

食後



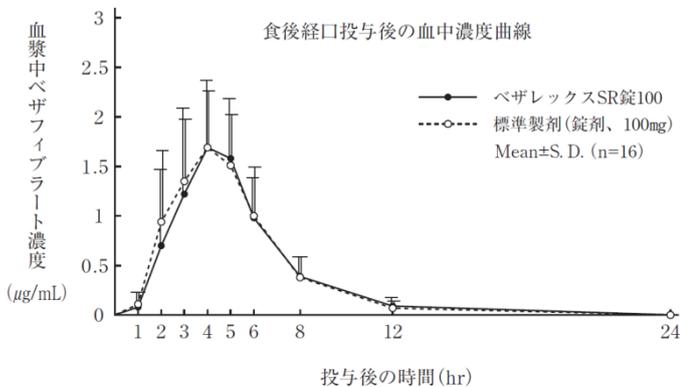
空腹時



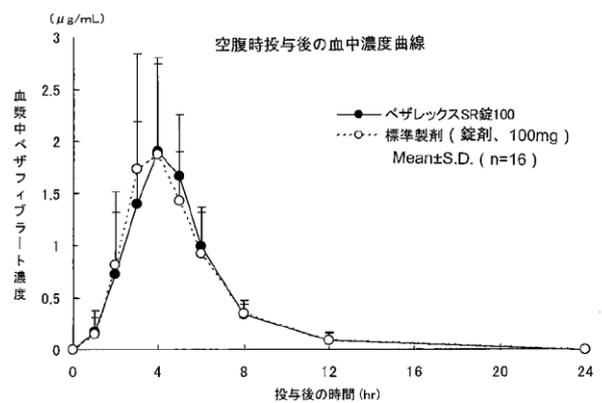
(社内資料より)

9

食後



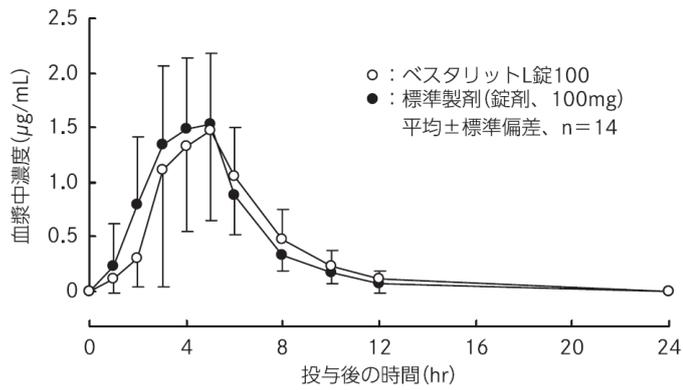
空腹時



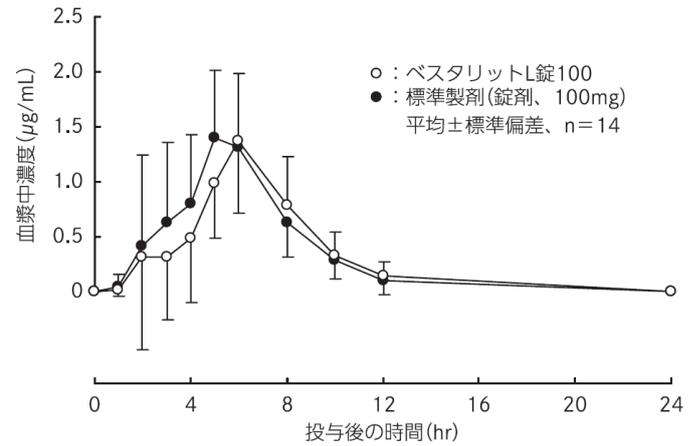
(社内資料より)

10

絶食投与



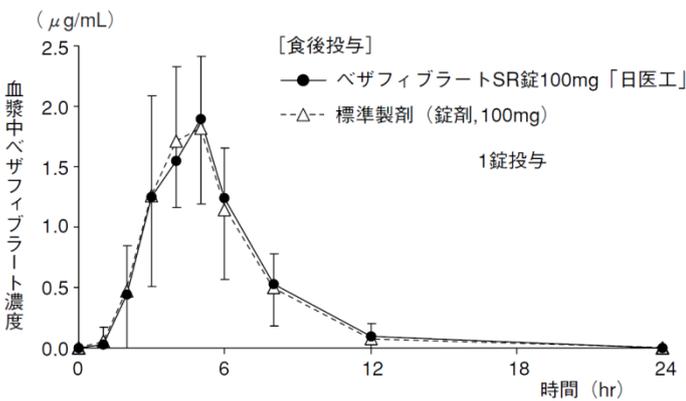
食後投与



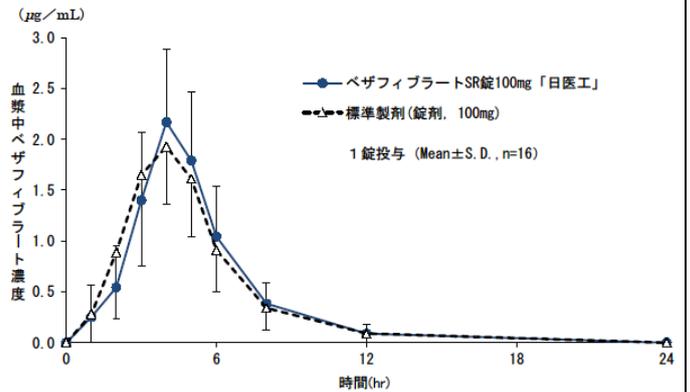
11

食後投与

(1錠投与, Mean±S.D., n=16)



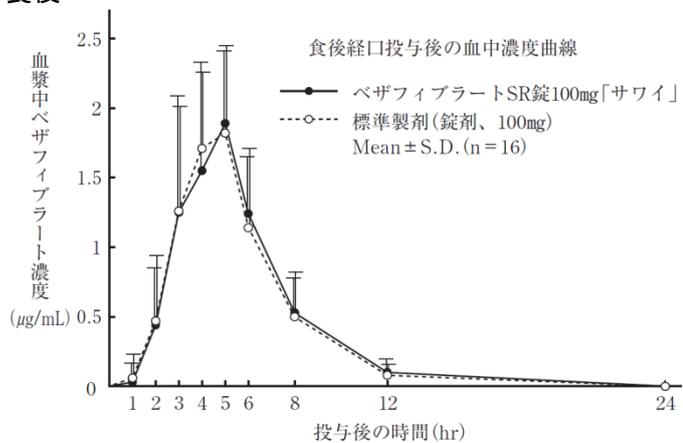
空腹時投与



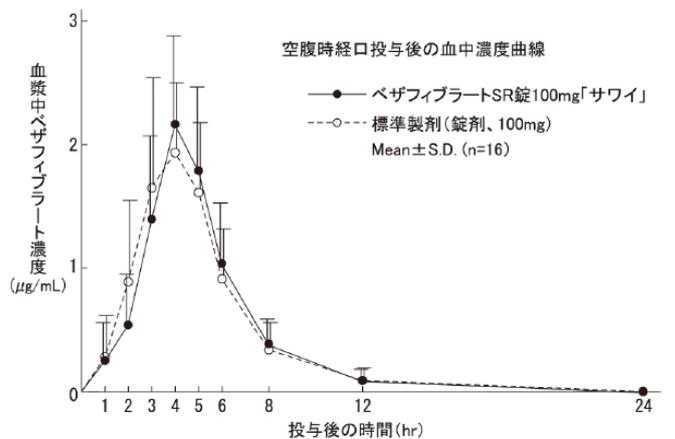
(空腹時投与のデータはインタビューフォームより)

12

食後



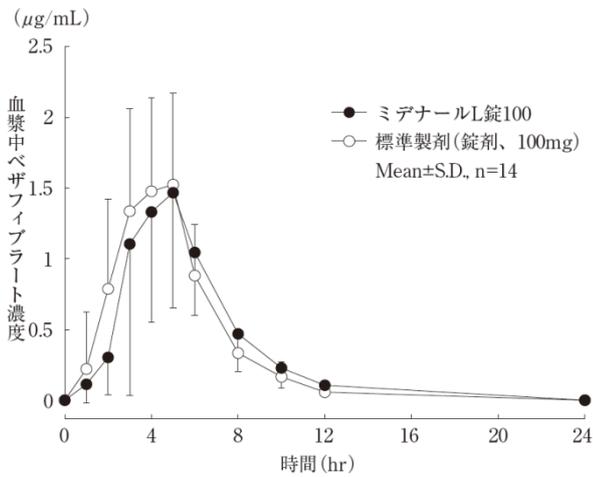
空腹時



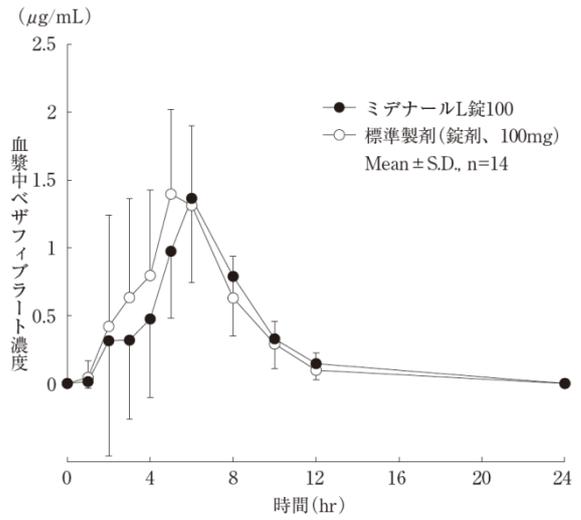
(インタビューフォームより)

13

絶食投与

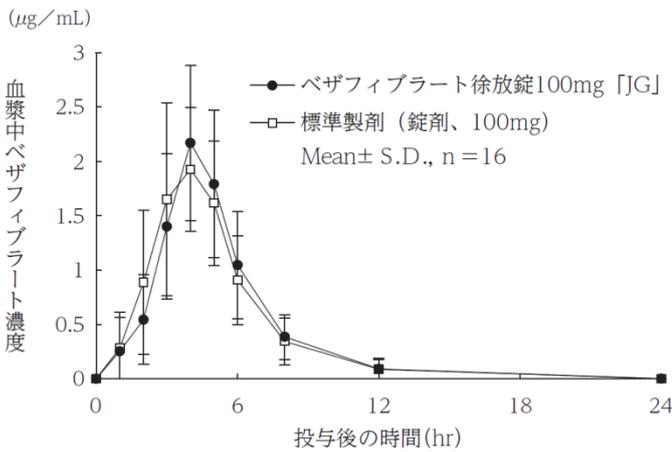


食後投与

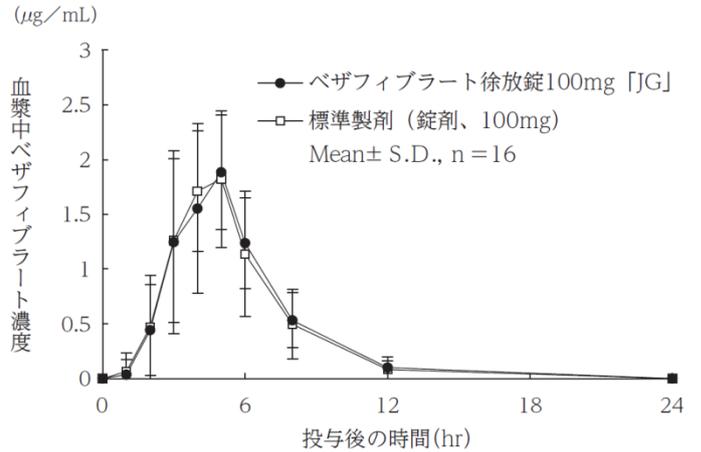


14

<空腹時>

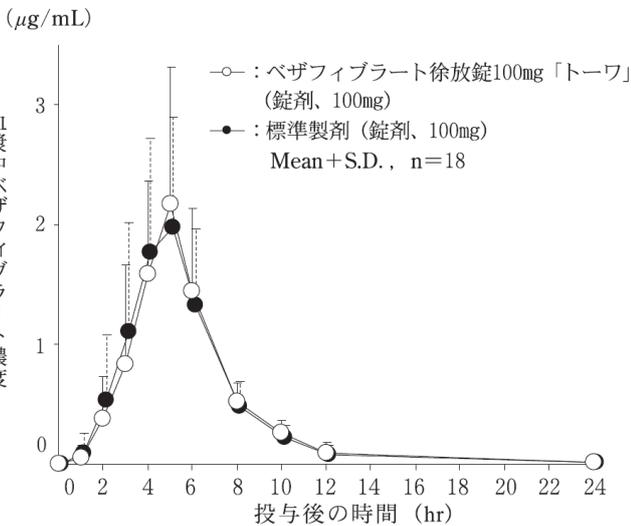


<食後>

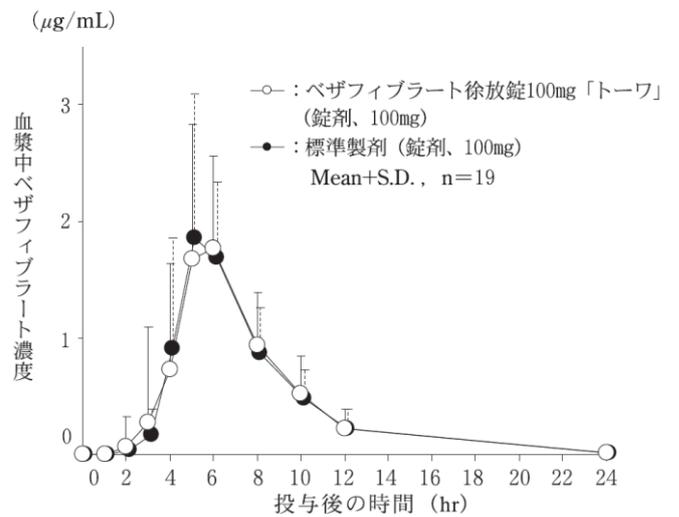


15

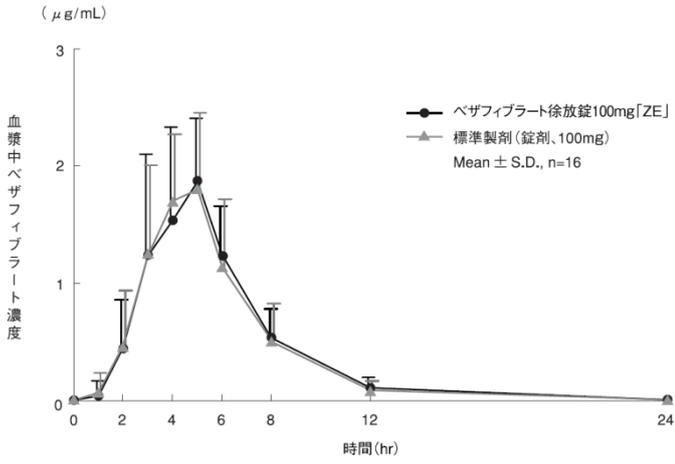
絶食投与



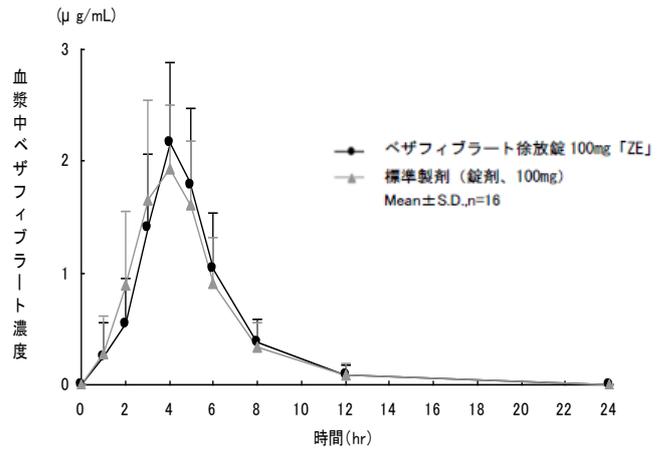
食後投与



食後



空腹時



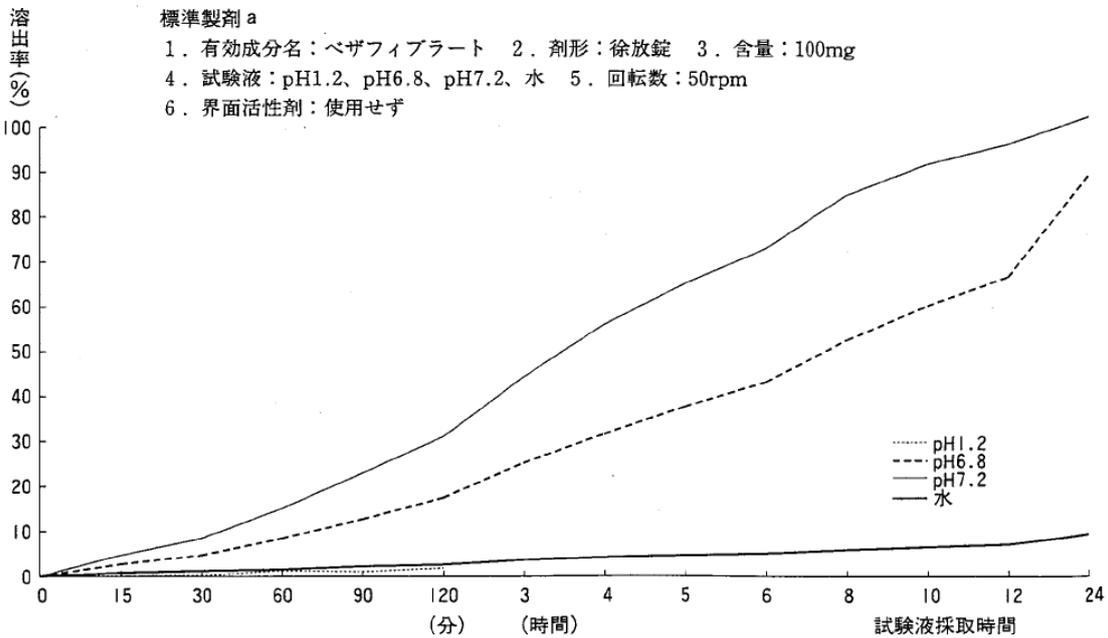
(社内資料より)

【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。

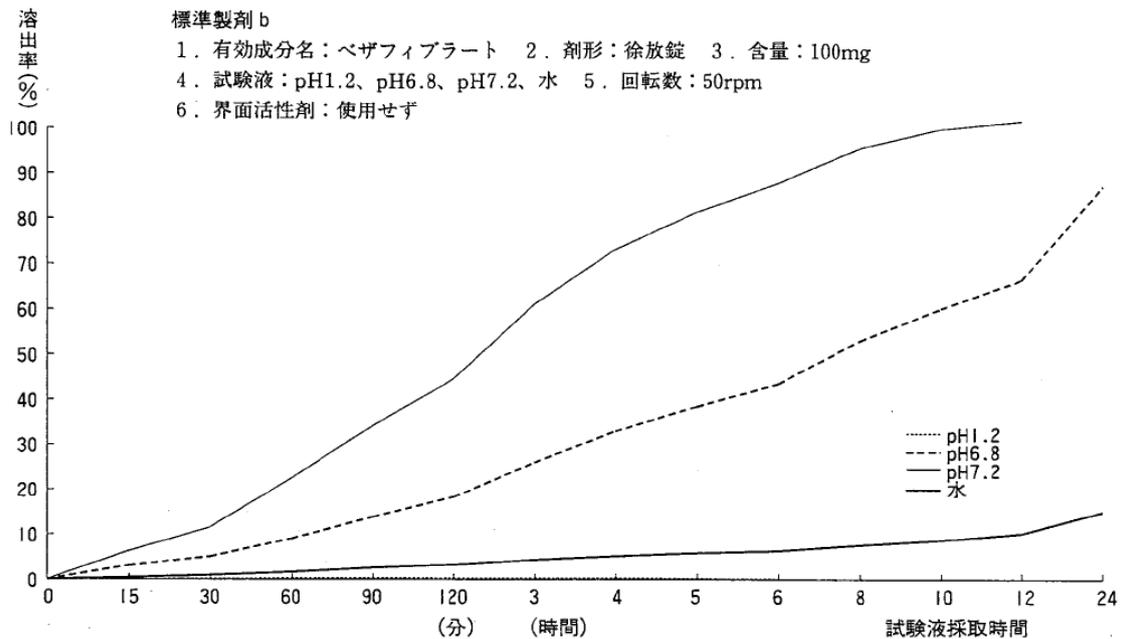
溶出曲線測定例

ベザフィブラート徐放錠100mg ベザトールSR錠100mg



溶出曲線測定例

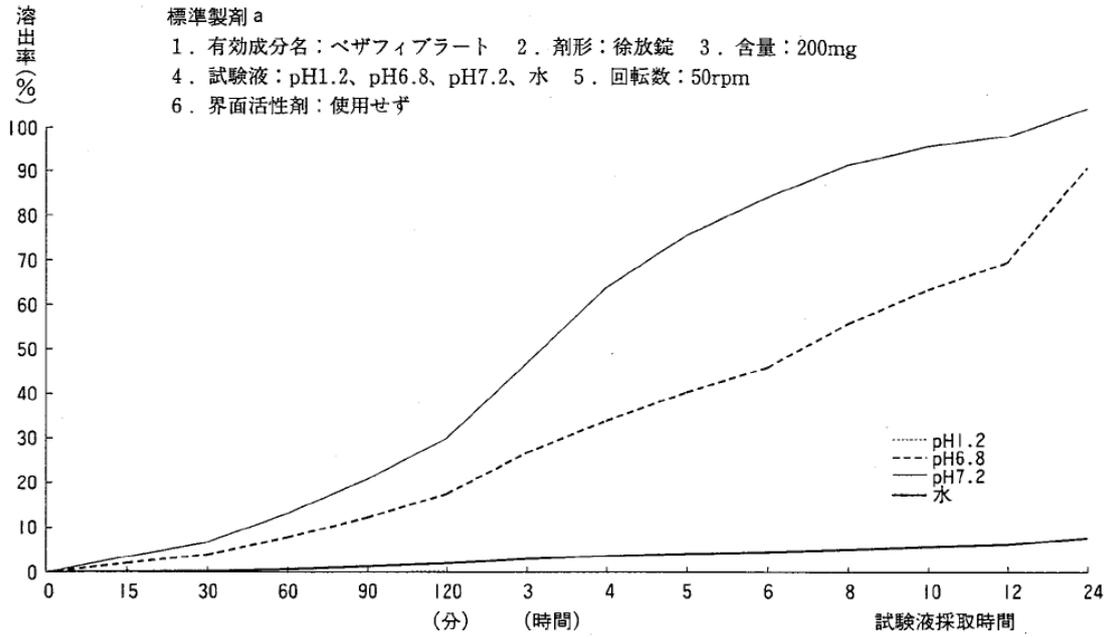
ベザフィブラート徐放錠100mg ベザリップ錠100mg（薬価削除経過措置期間中）



溶出曲線測定例

ベザフィブラート徐放錠 200mg

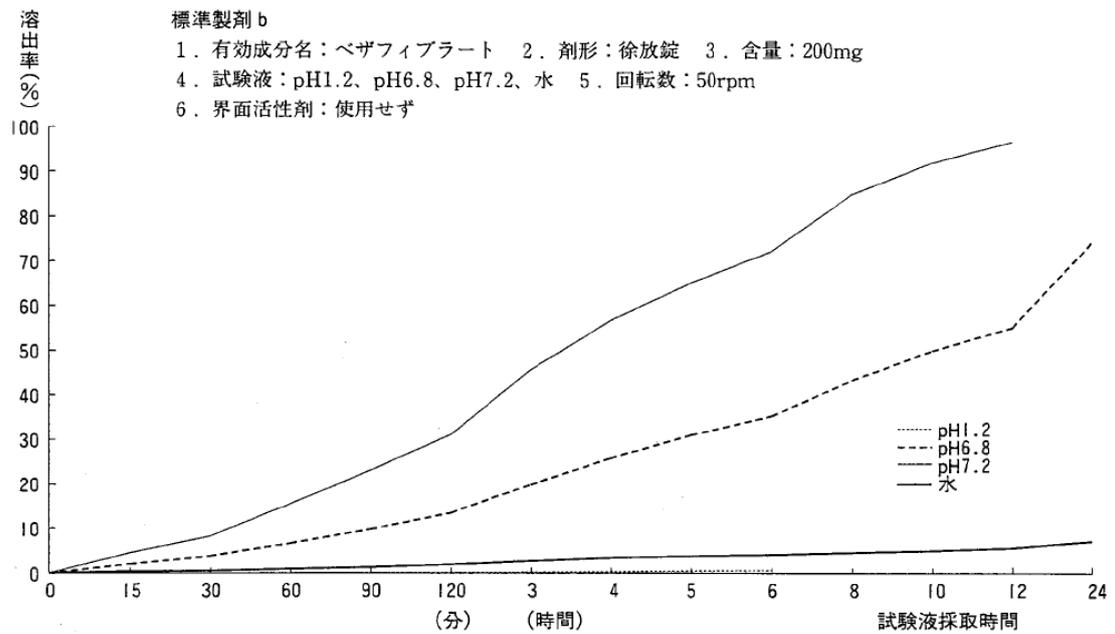
ベザトール SR 錠 200mg



溶出曲線測定例

ベザフィブラート徐放錠 200mg

ベザリップ錠 200mg (薬価削除経過措置期間中)



【溶出試験結果（ジェネリック医薬品品質情報検討会）】³⁾

製剤 No	製品名	製造販売元	ロット番号	使用期限	備考
No. 1	ベザトール SR 錠 200mg (a)	キッセイ薬品工業(株)	CEH1301	2015. 01	先発医薬品
No. 2	ベザリップ錠 200mg (b)	中外製薬(株)	11J011D	2014. 01	先発医薬品。薬価削除経過措置期間中（平成 30 年 3 月 31 日まで）。
No. 3	アニベソール SR 錠 200	全星薬品工業(株)	177P	2014. 08	製品名変更
No. 4	ベザスター-SR 錠 200	東和薬品(株)	B199	2015. 03	製品名変更
No. 5	ベザフィブラート SR 錠 200mg 「タナベ」	長生堂製薬(株)	U027	2015. 01	製品名変更
No. 6	ベスタリット L 錠 200	テバ製薬(株)	AP2223	2014. 12	製造販売元変更
No. 7	ベザテート SR 錠 200	沢井製薬(株)	12118	2015. 01	製品名変更
No. 8	ベザフィブラート SR 錠 200mg 「日医工」	日医工(株)	B121A1	2015. 02	
No. 9	ミデナール L 錠 200	シオノケミカル(株)	ZZ01	2014. 11	
No. 10	ベザレックス SR 錠 200	メディサ新薬(株)	12251	2015. 03	

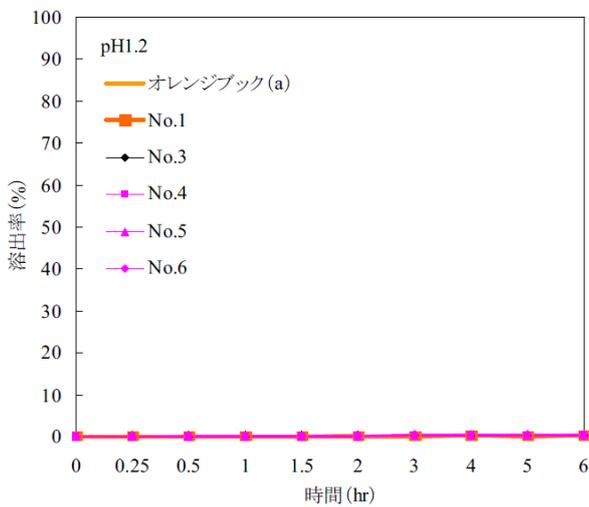


図 43 ベザフィブラート徐放錠 (No.3～No.6) の pH1.2 における溶出挙動

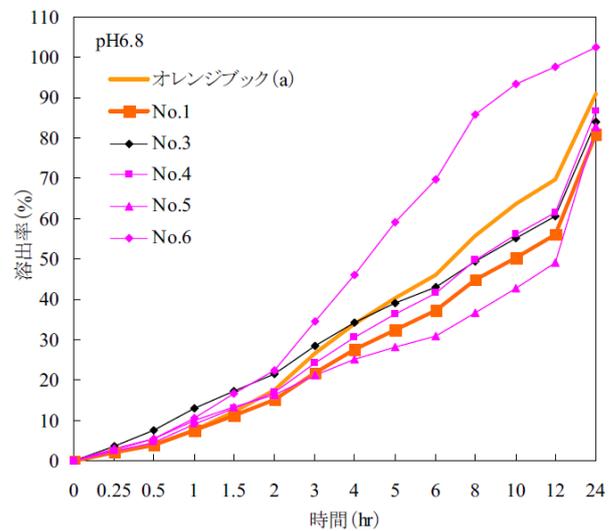


図 44 ベザフィブラート徐放錠 (No.3～No.6) の pH6.8 における溶出挙動

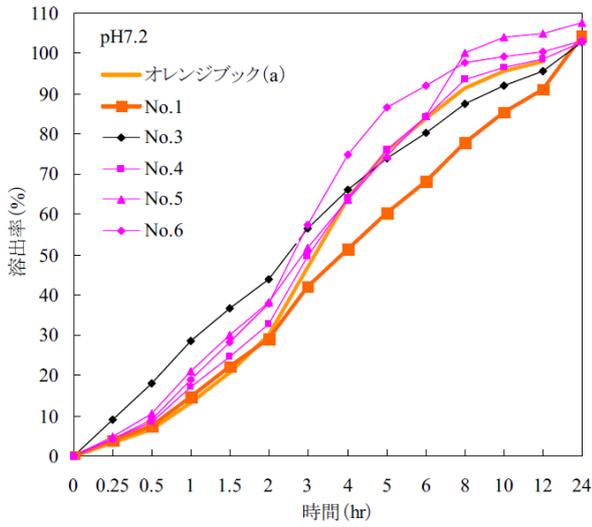


図 45 ベザフィブラート徐放錠 (No.3~No.6) の pH7.2 における溶出挙動

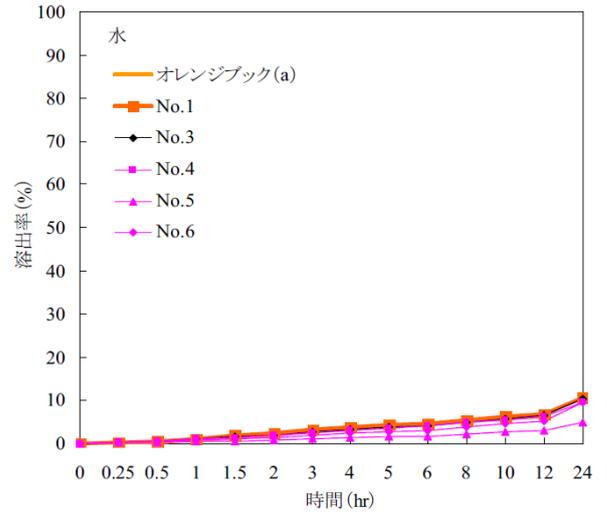


図 46 ベザフィブラート徐放錠 (No.3~No.6) の水における溶出挙動

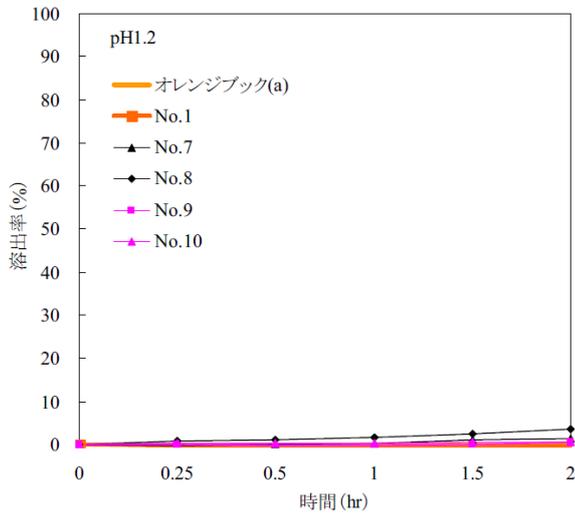


図 47 ベザフィブラート徐放錠 (No.7~No.10) の pH1.2 における溶出挙動

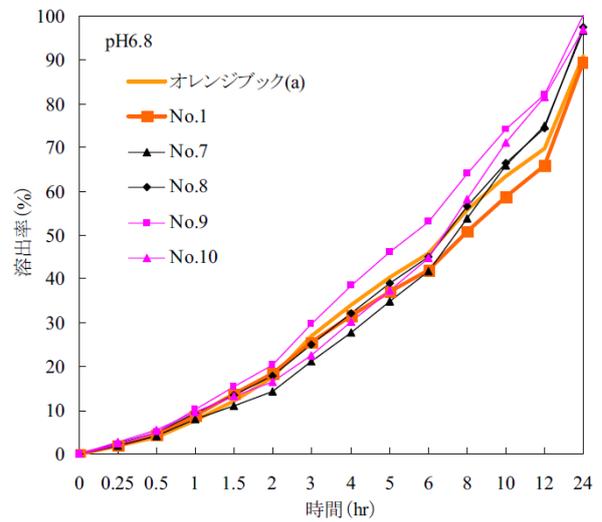


図 48 ベザフィブラート徐放錠 (No.7~No.10) の pH6.8 における溶出挙動

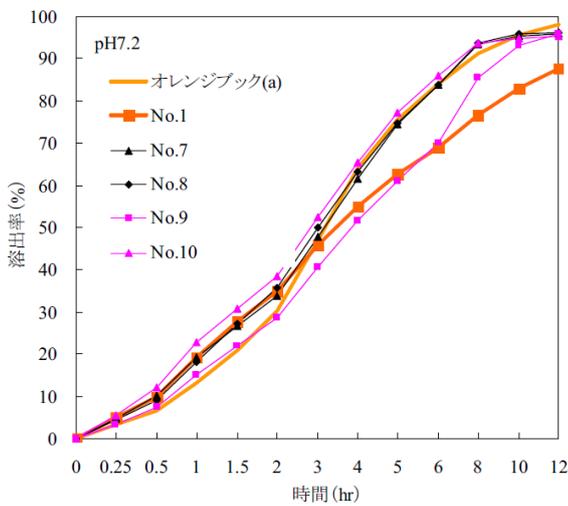


図 49 ベザフィブラート徐放錠 (No.7~No.10) の pH7.2 における溶出挙動

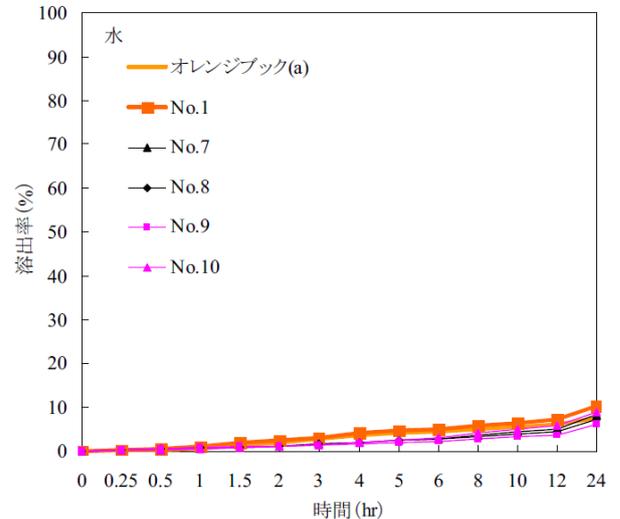


図 50 ベザフィブラート徐放錠 (No.7~No.10) の水における溶出挙動

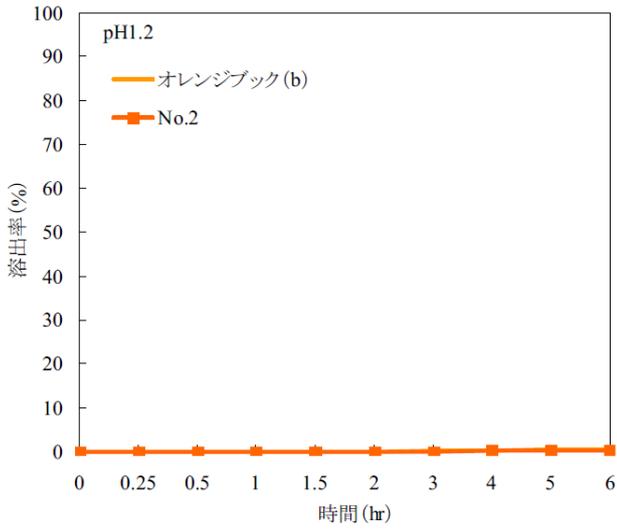


図 51 ベザフィブラート徐放錠（先発 b）の pH1.2 における溶出挙動

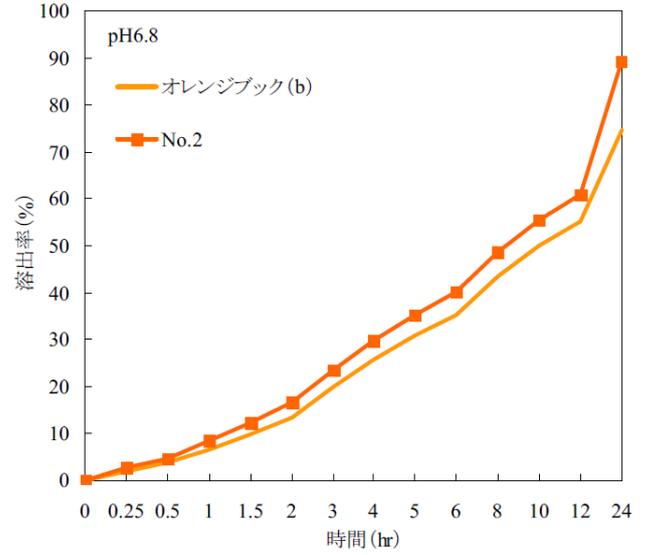


図 52 ベザフィブラート徐放錠（先発 b）の pH6.8 における溶出挙動

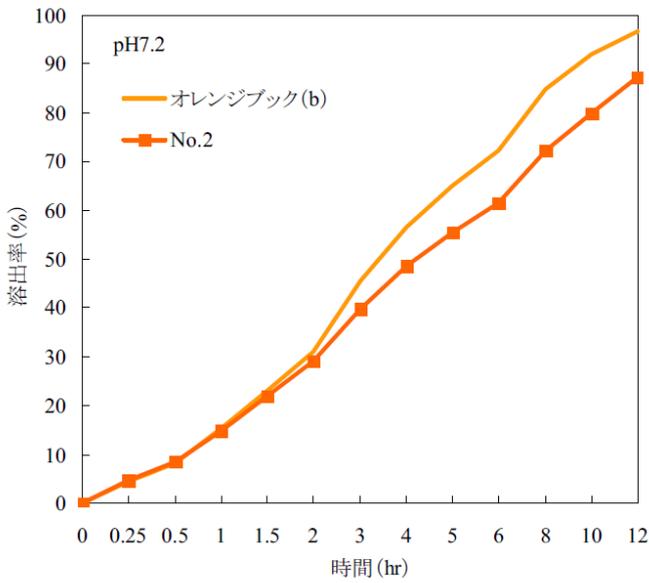


図 53 ベザフィブラート徐放錠（先発 b）の pH7.2 における溶出挙動

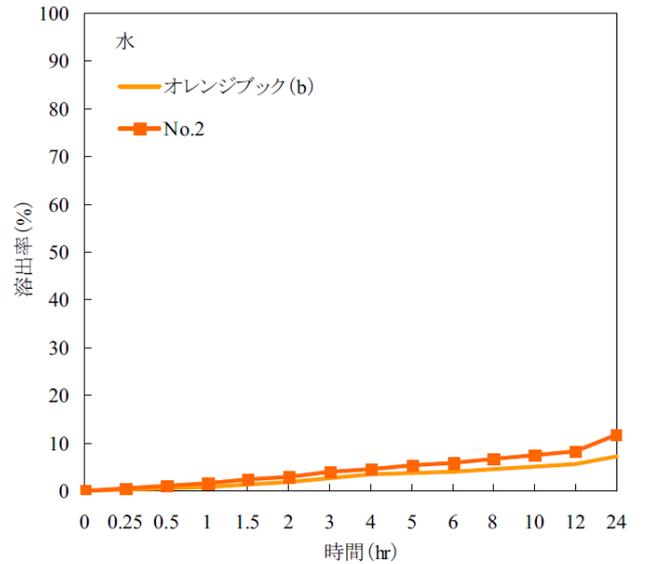


図 54 ベザフィブラート徐放錠（先発 b）の水における溶出挙動

各試験液における溶出曲線を図 43～54 に示す。図 43～46 は製剤 No. 3～No. 6、図 47～50 は製剤 No. 7～No. 10、図 51～54 は製剤 No. 2 の溶出曲線である。ベザフィブラート徐放錠 200mg の公的溶出規格は、pH7.2 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、90 分、2.5 時間、8 時間の溶出率がそれぞれ 15～45%、30～60%、75%以上である。先発製剤 No. 1 は 2 試験機関のいずれにおいても 8 時間時点の溶出率について規格に適合しない可能性が考えられた（図 45, 49）。また先発製剤 No. 2 についても、1 試験機関の結果において 8 時間時点の溶出率が同様の可能性が考えられた（図 53）。その他の製剤は、特に問題は認められなかった。

オレンジブックの溶出曲線 a および先発製剤と比較した時、pH1.2、pH7.2、水において、全ての製剤で類似性が認められた。

一方、pH6.8 においては製剤 No. 6 の溶出が早く、先発製剤およびオレンジブックとの類似性が認められなかった。

また、製剤 No. 2 をオレンジブック溶出曲線 b と比較した時、全ての試験液において、類似性が認められた。

製剤 No. 1 に関してメーカーに問い合わせたところ、同ロットの出荷時溶出試験および工程内溶出試験では全て規格内であり、また同ロットの前後 20 ロットにおいても品質上問題となるロットはなかったとの回答があった。今後、製剤間の溶出性のバラつきを狭めるため、現在は 2.5 時間時点の溶出率を対象として行なっている工程管理を、8 時間の溶出率についても対象とし、製品品質を確保していくとのことであった。また製剤 No. 2 に関しても、同様の回答であった

製剤 No. 6 に関してメーカーに問い合わせたところ、使用期限内の製品において一部のロットで、オレンジブックと比較して溶出が早いことが確認された。その原因として、品質再評価時以降の打錠圧の調整により崩壊が早くなったことが考えられるとの回答であった。今後は、さらに打錠圧を検討し、pH6.8 の溶出率が類似性を示すよう製剤の改良を行うとのことである。

<改善状況>

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⁴⁾ 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
ベザトールSR錠 200mg (ベザフィブラート徐放錠, No.1)	キッセイ薬品工業㈱	8時間時点の溶出率が規格を満たしていない可能性。	自社試験では規格内にあることを確認。ばらつきを狭めるため、承認規格より厳しい自社管理規格を設定し、工程管理試験を実施する。	従来は、溶出試験開始後2.5時間時点で、承認規格より厳しい工程管理値を設定し、素錠の溶出適合性を確認しておりましたが、より製剤間の溶出性のばらつきを狭めるために、平成25年12月出荷分から、現在8時間時点の溶出率についても自主規格として承認規格より厳しい工程管理値を設定し、品質を確保しております。
ベザリブ錠200mg (ベザフィブラート徐放錠, No.2)	中外製薬㈱	8時間時点の溶出率が規格を満たしていない可能性。	自社試験では規格内にあることを確認。ばらつきを狭めるため、承認規格より厳しい自社管理規格を設定し、工程管理試験を実施する。	従来は、溶出試験開始後2.5時間時点で、承認規格より厳しい工程管理値を設定し、素錠の溶出適合性を確認しておりましたが、より製剤間の溶出性のばらつきを狭めるために、平成26年2月出荷分から、8時間時点の溶出率についても自主規格として承認規格より厳しい工程管理値を設定し、品質を確保しております。
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㈱	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ー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。

【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】

平成 21 年度（溶出試験） 適⁵⁾

平成 22 年度（溶出試験） 適⁶⁾

ベザフィブラート徐放錠
Bezafibrate Extended-release Tablets

溶出性 〈6.10〉 試験液に pH7.2 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、本品の 100mg 錠の 1.5 時間、2.5 時間及び 8 時間後の溶出率はそれぞれ 15～45%、35～65%及び 80%以上であり、200mg 錠の 1.5 時間、2.5 時間及び 8 時間後の溶出率はそれぞれ 15～45%、30～60%及び 75%以上である。

本品 1 個をとり、試験を開始し、規定された時間にそれぞれ溶出液 20mL を正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加温した試験液 20mL を正確に注意して補う。溶出液は孔径 $0.45 \mu\text{m}$ 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、1mL 中にベザフィブラート ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$) 約 $13 \mu\text{g}$ を含む液となるように試験液を加えて正確に V' mL とし、試料溶液とする。別に定量用ベザフィブラートを 105°C で 3 時間乾燥し、その約 66mg を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 50mL とする。この液 2mL を正確に量り、試験液を加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、試験液を対照とし、紫外可視吸光度測定法 〈2.24〉 により試験を行い、波長 228nm における吸光度 $A_{T(n)}$ 及び A_S を測定する。

n 回目の溶出液採取時におけるベザフィブラート ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$) の表示量に対する溶出率 (%) ($n=1, 2, 3$)

$$= M_S \times \left\{ \frac{A_{T(n)}}{A_S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{T(i)}}{A_S} \times \frac{1}{45} \right) \right\} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 18$$

M_S : 定量用ベザフィブラートの秤取量 (mg)

C : 1 錠中のベザフィブラート ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$) の表示量 (mg)

【関連情報】

なし

【引用情報】

- 1) 医療用医薬品品質情報集（オレンジブック）（平成13年5月版、厚生労働省医薬局審査管理課）
- 2) 医療用医薬品再評価結果 平成13年度（その1）について（平成13年4月25日付け医薬発第444号、厚生労働省医薬局長）
- 3) 第11回ジェネリック医薬品品質情報検討会 資料11-1
- 4) 第16回ジェネリック医薬品品質情報検討会 資料16-4
- 5) 平成21年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書（平成22年8月、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課）
- 6) 平成22年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書（平成23年7月、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課）
- 7) 第十七改正日本薬局方（平成28年3月7日厚生労働省告示第64号）