

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2018. 7. 13 第 2 版（2018. 4. 25 初版）

| | | | |
|-----------------------------|--|--|------------------|
| 有効成分 | ロフラゼプ酸エチル | | |
| 品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】 | 1 | ロフラゼプ酸エチル錠 1mg 「日医工」 | 日医工 |
| | 2 | ロフラゼプ酸エチル錠 1mg 「サワイ」 | 沢井製薬 |
| | 3 | ロフラゼプ酸エチル錠 1mg 「トーワ」 | 東和薬品 |
| | 4 | ロフラゼプ酸エチル錠 1mg 「SN」 | シオノケミカル |
| | 5 | ロフラゼプ酸エチル錠 2mg 「日医工」 | 日医工 |
| | 6 | ロフラゼプ酸エチル錠 2mg 「サワイ」 | 沢井製薬 |
| | 7 | ロフラゼプ酸エチル錠 2mg 「トーワ」 | 東和薬品 |
| | 8 | ロフラゼプ酸エチル錠 2mg 「SN」 | シオノケミカル |
| 品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】 | ① | メイラックス錠 1mg | Meiji Seika ファルマ |
| | ② | メイラックス錠 2mg | Meiji Seika ファルマ |
| 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 ₁ : 0.5、pKa ₂ =11.2 | | |
| 溶解度 ¹⁾ (37°C) | pH1.2 : 0.011mg/mL pH4.0 : 0.007mg/mL pH6.8 : 0.006mg/mL 水 : 0.006mg/mL | | |
| 原薬の安定性 ¹⁾ | 水 | 濃度約 5 μg/mL の水溶液は、37°C、3 日間は安定である。 | |
| | 液性 (pH) | 濃度約 5 μg/mL の溶出試験第 1 液溶液は 37°C、1 時間で約 40%分解する。濃度約 5 μg/mL の崩壊試験第 2 液溶液の 37°C、1 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 | 112 催眠鎮静剤、抗不安剤 | | |
| 規格単位 | 1mg 1錠 2mg 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 | ロフラゼプ酸エチル錠 1mg 「日医工」 | 日医工 | ○ | ○* | | |
| 2 | ロフラゼプ酸エチル錠 1mg 「サワイ」 | 沢井製薬 | ○ | ○* | | |
| 3 | ロフラゼプ酸エチル錠 1mg 「トーワ」 | 東和薬品 | ○ | ○* | | |
| 4 | ロフラゼプ酸エチル錠 1mg 「SN」 | シオノケミカル | ○ | ○* | | |
| 5 | ロフラゼプ酸エチル錠 2mg 「日医工」 | 日医工 | ○ | ○* | | |
| 6 | ロフラゼプ酸エチル錠 2mg 「サワイ」 | 沢井製薬 | ○ | ○* | | |
| 7 | ロフラゼプ酸エチル錠 2mg 「トーワ」 | 東和薬品 | ○ | | | |
| 8 | ロフラゼプ酸エチル錠 2mg 「SN」 | シオノケミカル | ○ | ○* | | |

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⁾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】

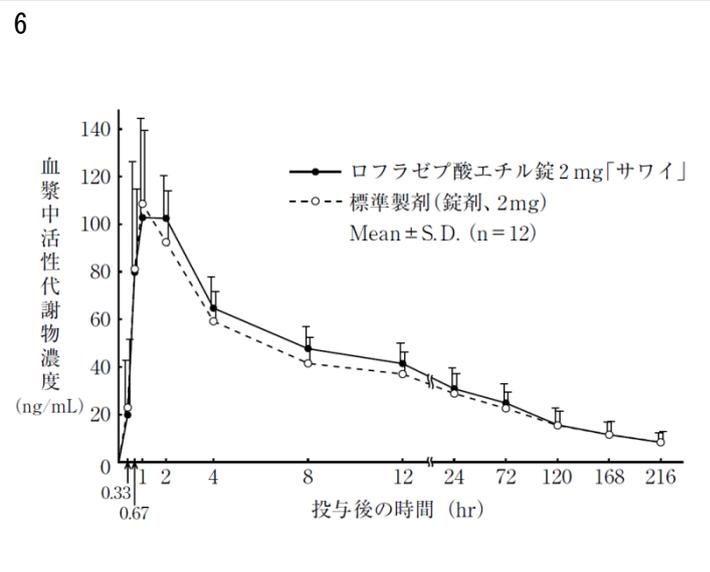
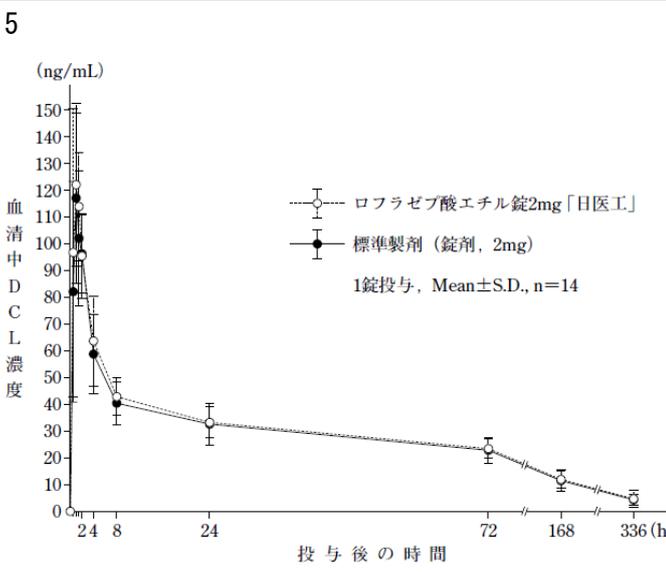
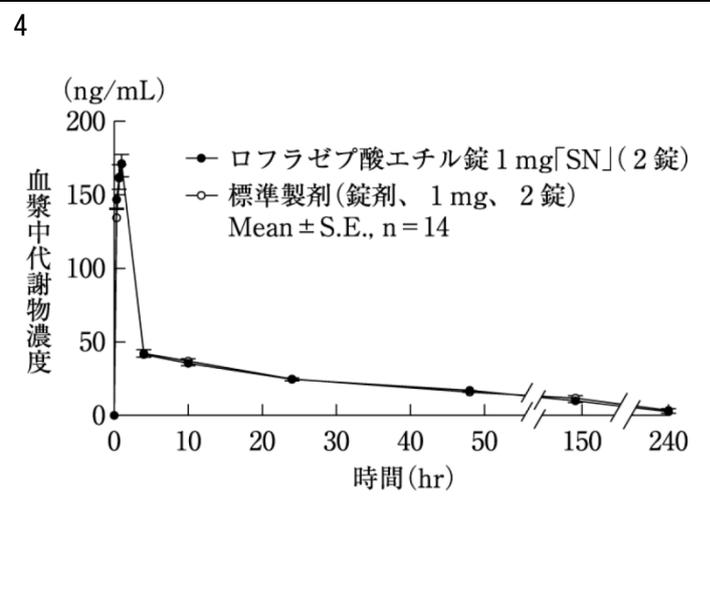
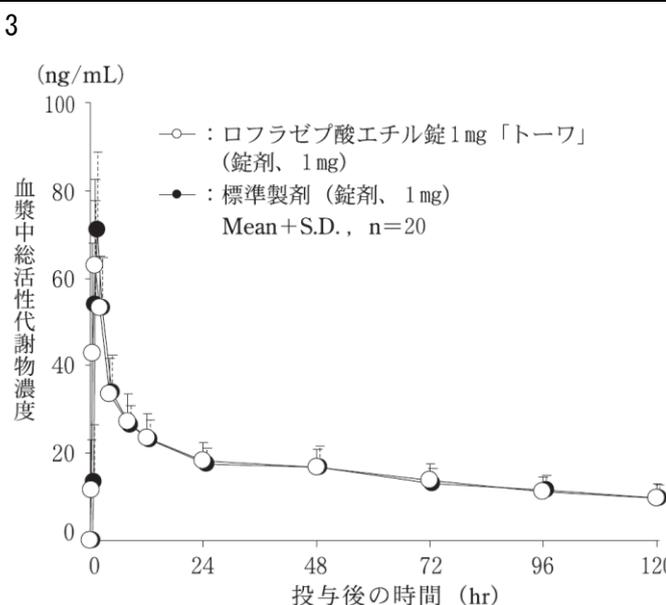
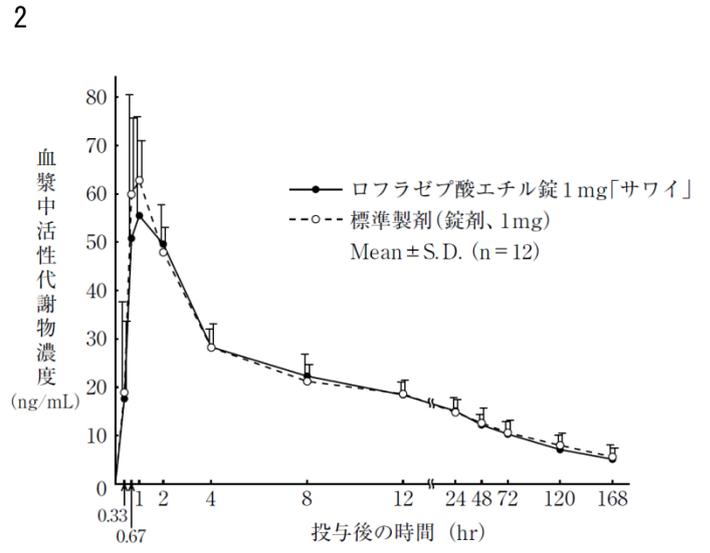
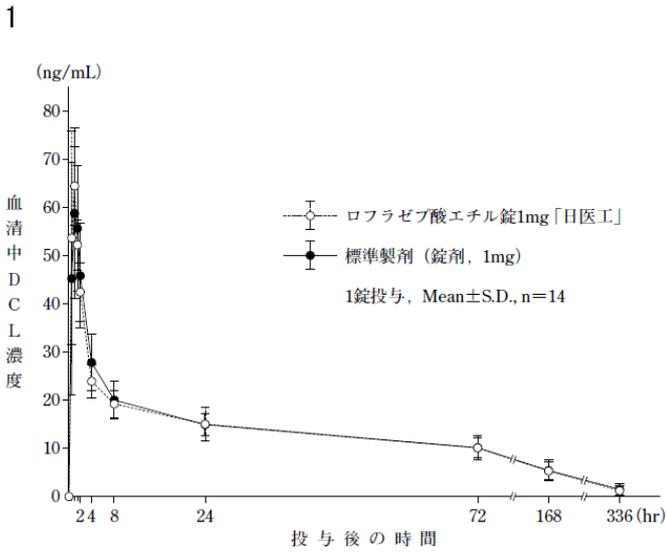
注) 「溶出」は、ジェネリック医薬品品質情報検討会での溶出試験結果を示し、上記表中に番号の記載があるものは、試験を実施した品目である (上記表中の番号は、本情報集に掲載された溶出試験結果中の番号と対応している)。全品目で空欄となっている場合は、溶出試験未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該試験実施以降に承認された品目等である。【6 ページ】

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。【7 ページ】

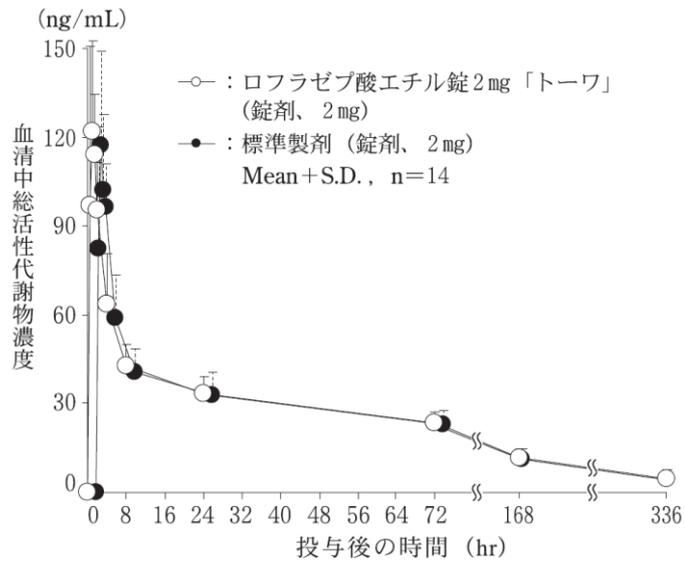
注) 日医工と東和薬品の錠 2mg は、承認時において共同開発されたものである (医薬品審査管理課調査による)。

* : 旧販売名で記載

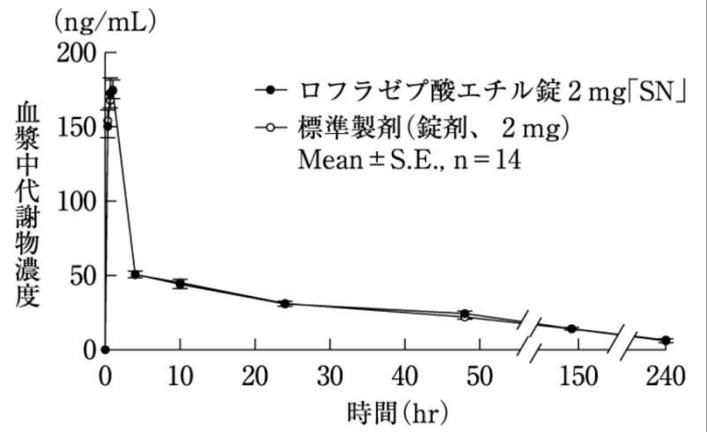
【生物学的同等性 (BE) 試験結果】



7



8



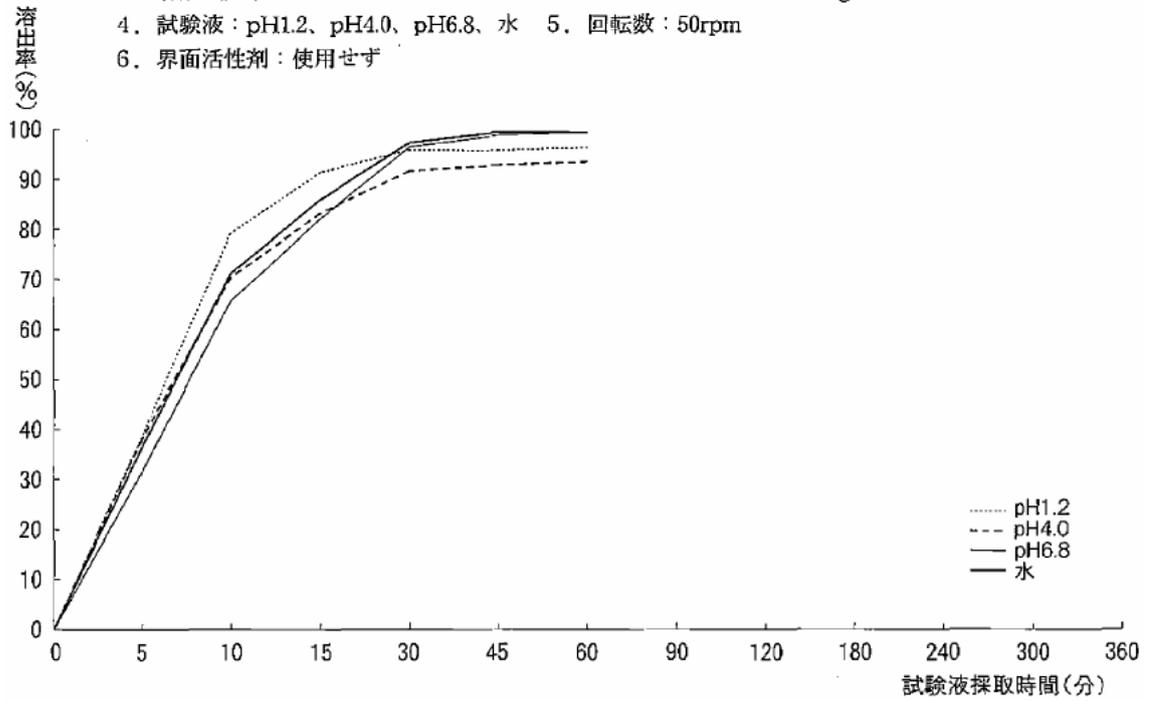
【品質再評価（医療用医薬品品質情報（オレンジブック））】¹⁾

※先発医薬品の溶出曲線測定例を示す。

溶出曲線測定例

ロフラゼブ酸エチル錠 1 mg

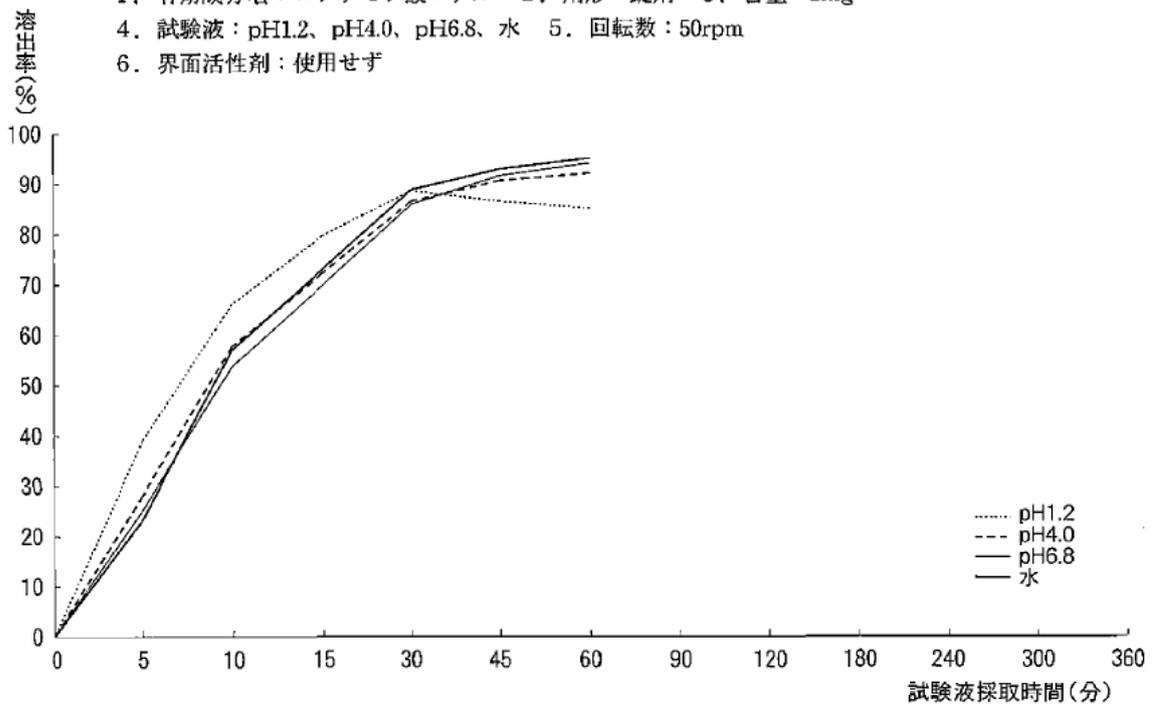
1. 有効成分名：ロフラゼブ酸エチル
2. 剤形：錠剤
3. 含量：1mg
4. 試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
5. 回転数：50rpm
6. 界面活性剤：使用せず



溶出曲線測定例

ロフラゼブ酸エチル錠 2 mg

1. 有効成分名：ロフラゼブ酸エチル
2. 剤形：錠剤
3. 含量：2mg
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（ジェネリック医薬品品質情報検討会）】

なし

【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】

なし

ロフラゼプ酸エチル錠
Ethyl Loflazepate Tablets

溶出性 〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、パドル法により、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0.45μm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中にロフラゼプ酸エチル(C₁₈H₁₄ClFN₂O₃)約1.1μgを含む液となるように水を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別にロフラゼプ酸エチル標準品を105°Cで3時間乾燥し、その約22mgを精密に量り、エタノール(95)に溶かし、正確に100mLとする。この液1mLを正確に量り、水を加えて正確に200mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10μLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行い、それぞれの液のロフラゼプ酸エチルのピーク面積A₁及びA₃を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

ロフラゼプ酸エチル(C₁₈H₁₄ClFN₂O₃)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_3 \times (A_1/A_3) \times (V' / V) \times (1/C) \times (9/2)$$

W₃ : ロフラゼプ酸エチル標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のロフラゼプ酸エチル(C₁₈H₁₄ClFN₂O₃)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 230nm)

カラム : 内径4mm, 長さ15cmのステンレス管に5μmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 25°C付近の一定温度

移動相 : 水/アセトニトリル/エタノール(99.5)混液(2 : 1 : 1)

流量 : ロフラゼプ酸エチルの保持時間が約7分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液10μLにつき、上記の条件で操作するとき、ロフラゼプ酸エチルのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ1500段以上、1.5以下である。

システムの再現性 : 標準溶液10μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ロフラゼプ酸エチルのピーク面積の相対標準偏差は3.0%以下である。

溶出規格

| 表示量 | 規定時間 | 溶出率 |
|-----|------|-------|
| 1mg | 30分 | 80%以上 |
| 2mg | 30分 | 80%以上 |

ロフラゼプ酸エチル標準品 $C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$: 360.77 7-クロロ-5-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1*H*-1,4-ベンゾジアゼピン-3-カルボン酸エチルで、下記の規格に適合するもの。必要な場合には次に示す方法により精製する。

精製法 ロフラゼプ酸エチル 5g にエタノール(95) 75mL を加え、80°C に加熱して溶かし、活性炭 0.5g を加えよくかき混ぜた後、熱時ろ過して活性炭を除去する。ろ液を 5°C の冷所に一夜放置した後、析出した結晶をろ取し、氷冷したエタノール(95) 少量で洗い、50°C で一夜減圧乾燥する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品のアセトニトリル溶液(1→100000)につき、紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により吸収スペクトルを測定するとき、波長 227~231nm 及び 314~319nm に吸収の極大を示す。

吸光度 〈2.24〉 $E_{1cm}^{1\%}$ (229nm) : 970~1030 (10mg, アセトニトリル, 2000mL)。

類縁物質 本品 0.10g をクロロホルム 5mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、クロロホルムを加えて正確に 100mL とする。更にこの液 5mL を正確に量り、クロロホルムを加えて正確に 25mL とし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 5 μ L ずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム/ヘプタン/エタノール(95)混液(5:4:1)を展開溶媒として約 12cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長 254nm)を照射するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは 2 個以下であり、標準溶液から得たスポットより小さくなく、かつ濃くない。

乾燥減量 〈2.41〉 0.2%以下(0.2g, 105°C, 3 時間)。

含量 99.0%以上。 **定量法** 本品を乾燥し、その約 0.5g を精密に量り、非水滴定用酢酸 60mL に溶かし、0.1mol/L 過塩素酸で滴定〈2.50〉する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 36.08mg $C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$

【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 20 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 19 年度（その 3）について（平成 19 年 11 月 8 日付け薬食発第 1108005 号、厚生労働省医薬食品局長）
- 3) 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 19 年 11 月 8 日付け薬食発第 1108001 号、厚生労働省医薬食品局長通知）