

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2018. 4. 25 第 2 版（2018 年 3. 16 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	ヘマレキート錠 30mg	鶴原製薬
	2	ジルチアゼム塩酸塩錠 30mg 「CH」	長生堂製薬
	3	ジルチアゼム塩酸塩錠 30mg 「サワイ」	沢井製薬
	4	ジルチアゼム塩酸塩錠 30mg 「日医工」	日医工
	5	ジルチアゼム塩酸塩錠 30mg 「トーワ」	東和薬品
	6	ジルチアゼム塩酸塩錠 60mg 「サワイ」	沢井製薬
	7	ジルチアゼム塩酸塩錠 60mg 「CH」	長生堂製薬
	8	ヘマレキート錠 60mg	鶴原製薬
	9	ジルチアゼム塩酸塩錠 60mg 「日医工」	日医工
	10	ジルチアゼム塩酸塩錠 60mg 「トーワ」	東和薬品
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	ヘルベッサ錠 30	田辺三菱製薬
	②	ヘルベッサ錠 60	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⁾	pKa : 7.7		
溶解度 ¹⁾	pH1.2 : 443mg/mL pH4.0 : 476mg/mL pH6.8 : >30mg/mL (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)	pH7 以上のアルカリ性で加水分解する	
	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	30mg 1錠 60mg 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	ヘマレキート錠 30mg	鶴原製薬	○†	○*	No. 5	○ ⁴⁾ *、 ⁵⁾
2	ジルチアゼム塩酸塩錠 30mg 「CH」	長生堂製薬	○♪	○*	No. 7	○ ⁴⁾ *、 ⁵⁾
3	ジルチアゼム塩酸塩錠 30mg 「サワイ」	沢井製薬	○	○*	No. 9	○ ⁴⁾ *、 ⁵⁾
4	ジルチアゼム塩酸塩錠 30mg 「日医工」	日医工	○	○*	No. 6*	○ ⁴⁾ *、 ⁵⁾
5	ジルチアゼム塩酸塩錠 30mg 「トーワ」	東和薬品	○	○*	No. 2*	○ ⁴⁾ *、 ⁵⁾
6	ジルチアゼム塩酸塩錠 60mg 「サワイ」	沢井製薬	○			○ ⁵⁾
7	ジルチアゼム塩酸塩錠 60mg 「CH」	長生堂製薬	○			○ ⁵⁾
8	ヘマレキート錠 60mg	鶴原製薬	○			○ ⁵⁾
9	ジルチアゼム塩酸塩錠 60mg 「日医工」	日医工	○			○ ⁵⁾
10	ジルチアゼム塩酸塩錠 60mg 「トーワ」	東和薬品	○	○*		○ ⁵⁾

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。○印の右に†印がついているものは、動物試験のデータ。○印の右に♪印がついているものは、標準製剤と旧処方製剤の BE 試験は動物試験、旧処方製剤と新処方製剤の BE 試験はヒト試験のもの。【3~6 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。【7 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。【8~9 ページ】

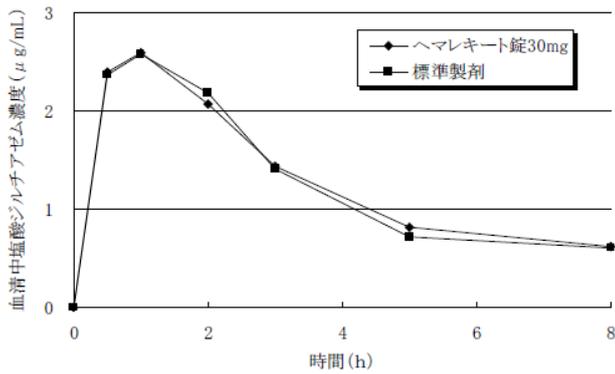
注) 「検査」は、後発医薬品品質確保対策事業検査結果を示し、上記表中に○印がついているものは検査を実施した品目である。全品目で空欄となっている場合は、検査未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該検査実施以降に承認された品目等である。【10 ページ】

注) 沢井製薬、長生堂製薬、鶴原製薬、日医工及び東和薬品の錠 60mg 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】

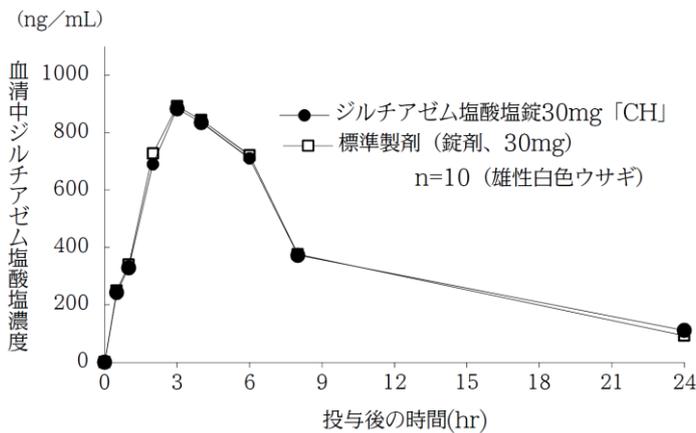
1 <参考> (雄性家兎 10羽)



(インタビューフォームより)

2 <参考>

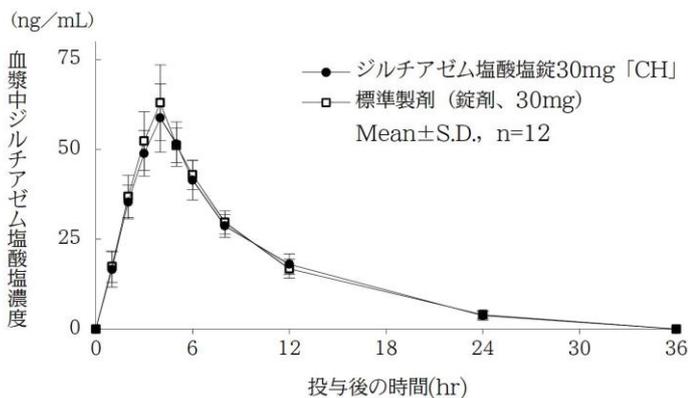
旧処方製剤は、雄性白色ウサギにおける薬物動態が標準製剤と同等であることが確認された製剤である。



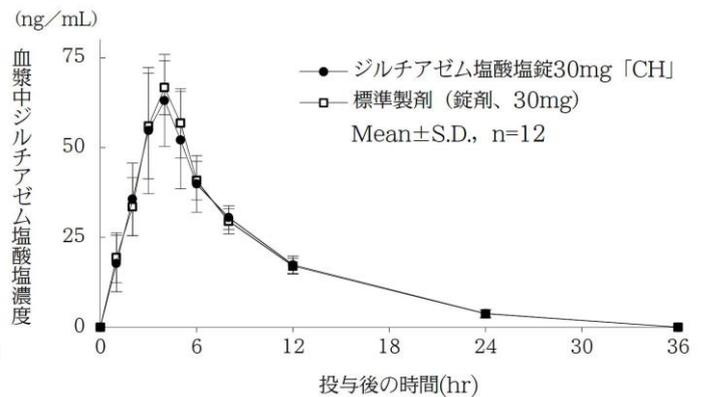
新規承認取得後、ジルチアゼム塩酸塩錠 30mg「CH」は処方変更を行っている。旧処方製剤を標準製剤として生物学的同等性試験を実施した。

処方変更前後の BE 試験

空腹時

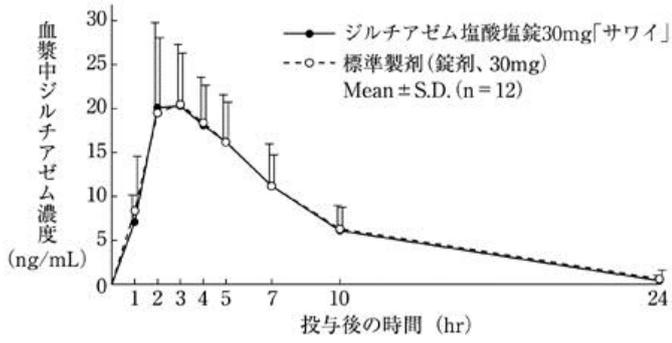


食後

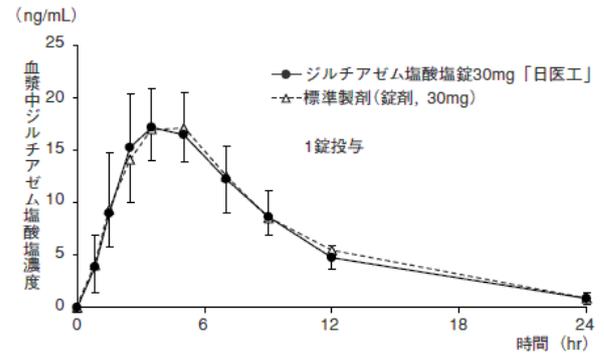


(社内資料より)

3

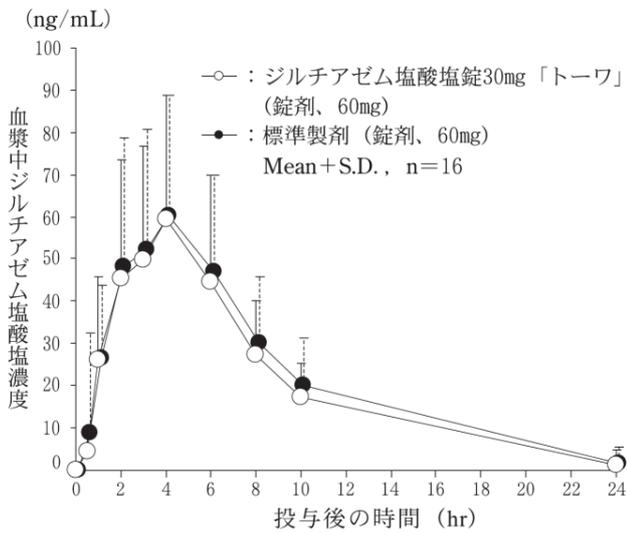


4



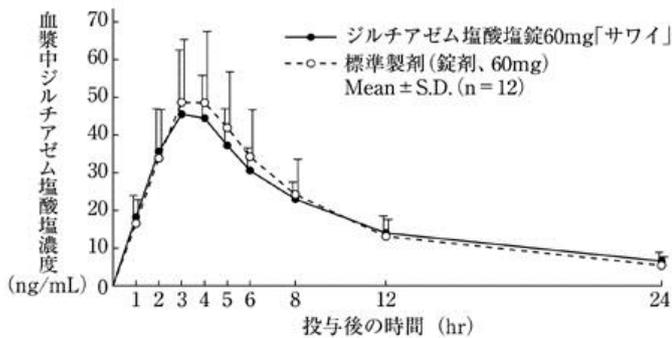
(Mean ± S. D. , n=12)

5

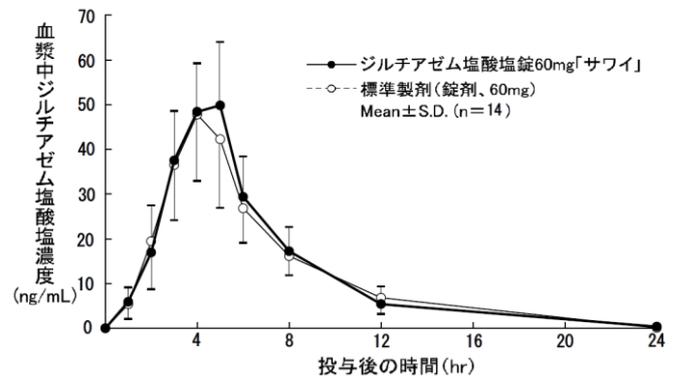


6

空腹時



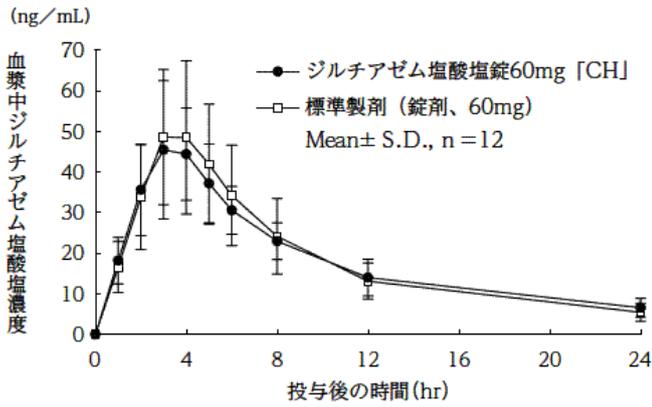
食後



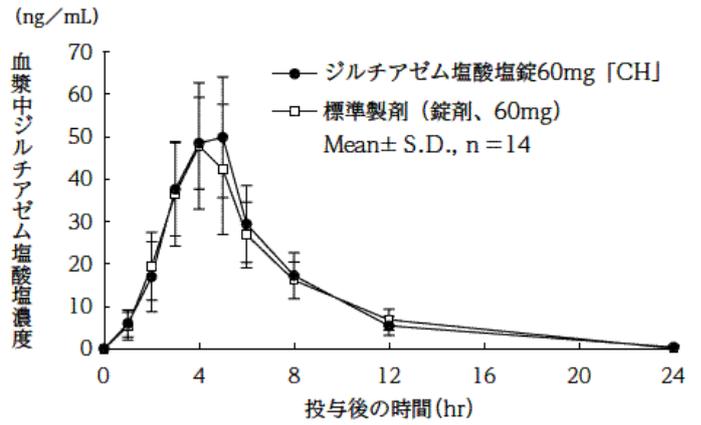
(社内資料より)

7

空腹時

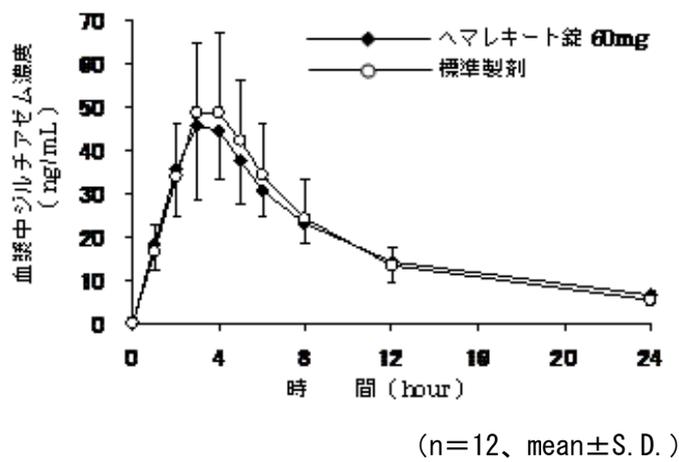


食後

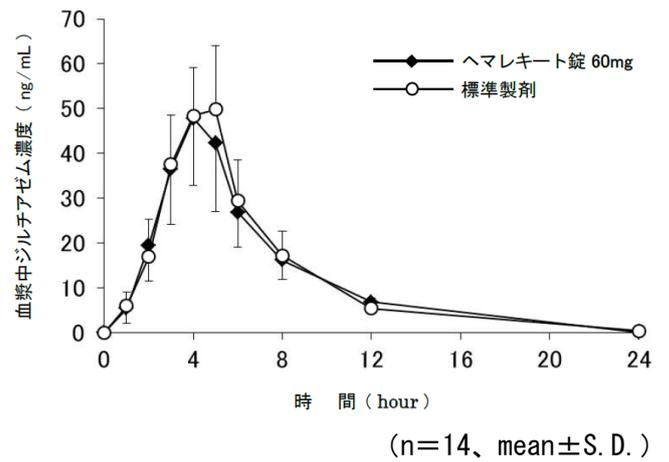


8

空腹時



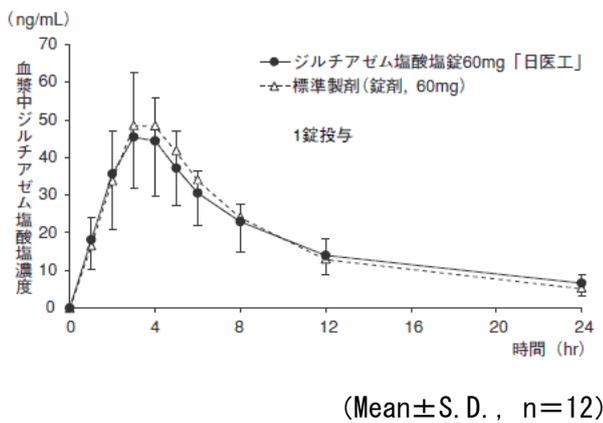
食後



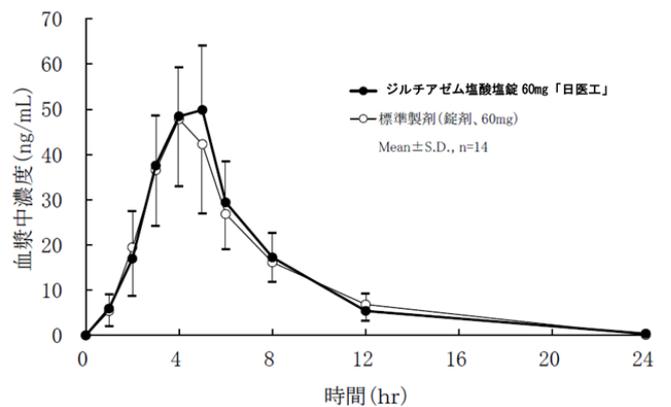
(社内資料より)

9

空腹時

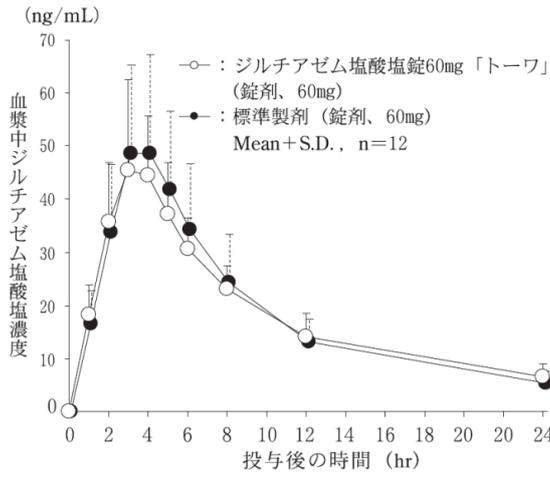


食後

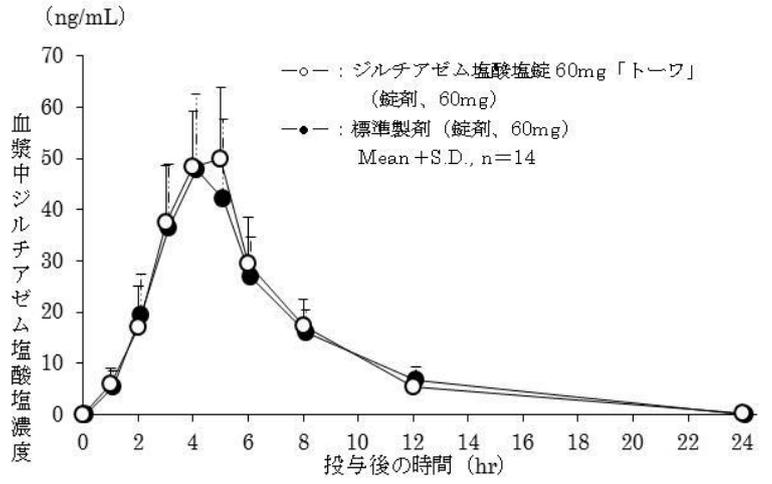


(インタビューフォームより)

空腹時



食後



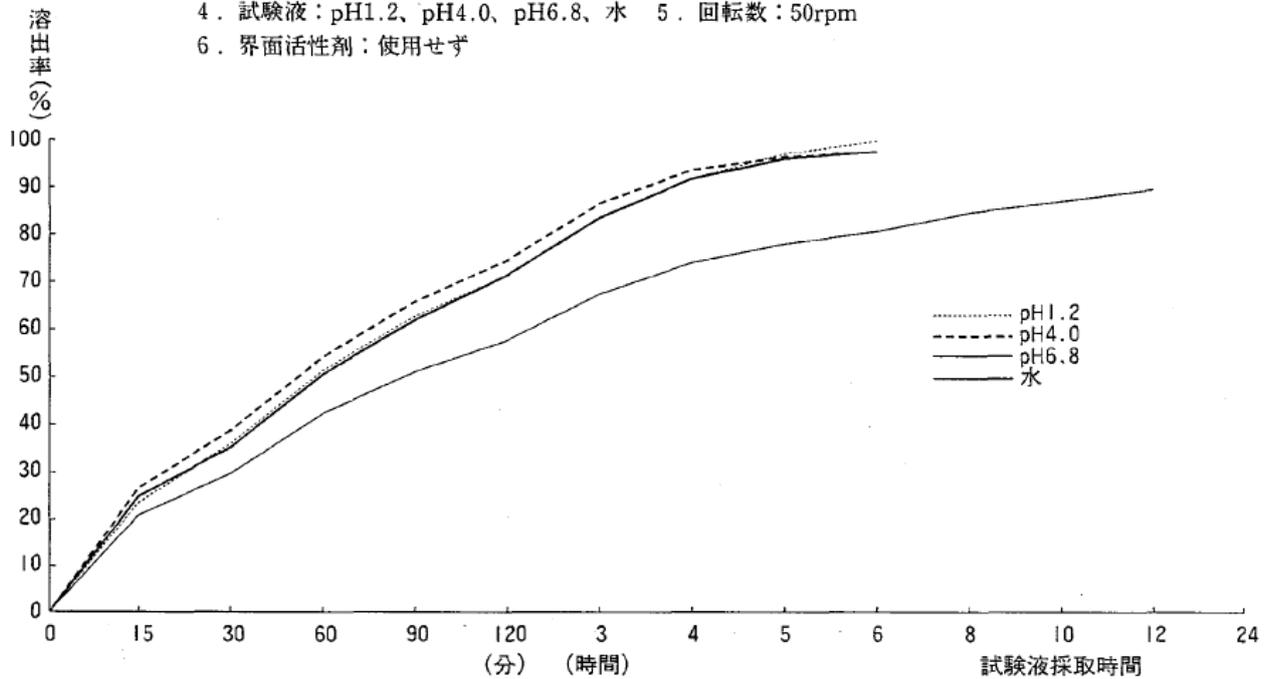
(インタビューフォームより)

※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錠 30mg

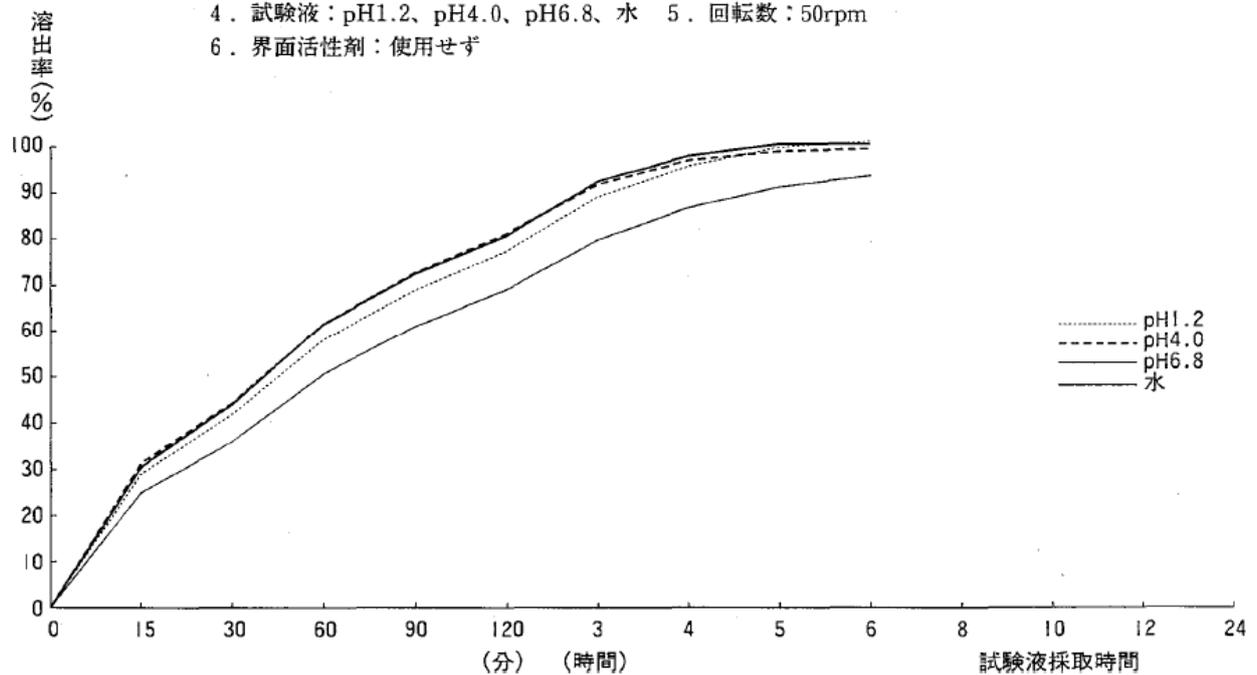
- 1. 有効成分名：塩酸ジルチアゼム 2. 剤形：徐放錠 3. 含量：30mg
- 4. 試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水 5. 回転数：50rpm
- 6. 界面活性剤：使用せず



溶出曲線測定例

塩酸ジルチアゼム錠剤 60mg

- 1. 有効成分名：塩酸ジルチアゼム 2. 剤形：錠剤 3. 含量：60mg
- 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）】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	ヘルベッサ錠 30	田辺三菱製薬(株)	T083A	2014. 03	先発医薬品 製品名変更 製品名変更。 薬価削除済み。 薬価削除済み。
No. 2	セレスナット錠 30mg	東和薬品(株)	A138	2014. 03	
No. 3	ヨウチアゼム錠 30mg	(株)陽進堂	YFE-1	2014. 04	
No. 4	ジルチアゼム塩酸塩錠 30mg 「ZE」	全星薬品工業(株)	299L	2014. 01	
No. 5	ヘマレキート錠 30mg	鶴原製薬(株)	101	2014. 03	
No. 6	コロヘルサー錠 30mg	日医工(株)	BN1701	2014. 02	
No. 7	ジルチアゼム塩酸塩錠 30mg 「CH」	長生堂製薬(株)	WA012	2014. 01	
No. 8	ジルチアゼム塩酸塩錠 30mg 「タイヨー」	大洋薬品工業(株)	A22981	2013. 05	製造販売元変 更。薬価削除経 過措置期間中 (平成 31 年 3 月 31 日まで)。
No. 9	ジルチアゼム塩酸塩錠 30mg 「サワイ」	沢井製薬(株)	11501	2014. 04	

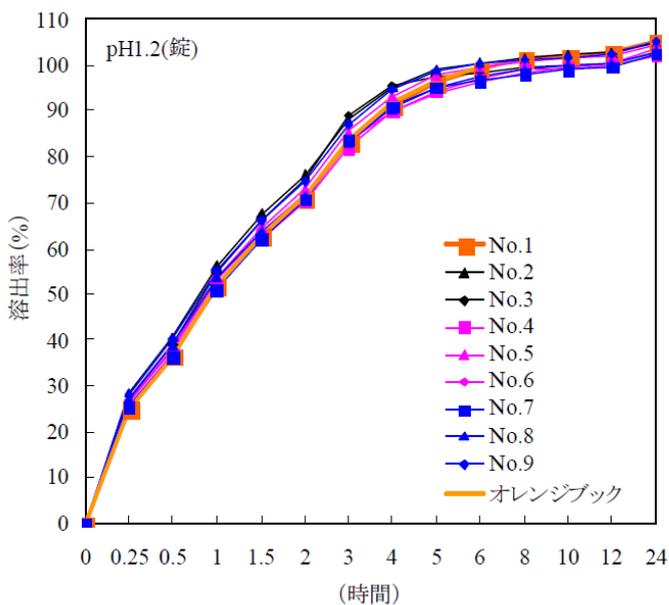


図 17 ジルチアゼム塩酸塩徐放錠の pH1.2 における溶出挙動

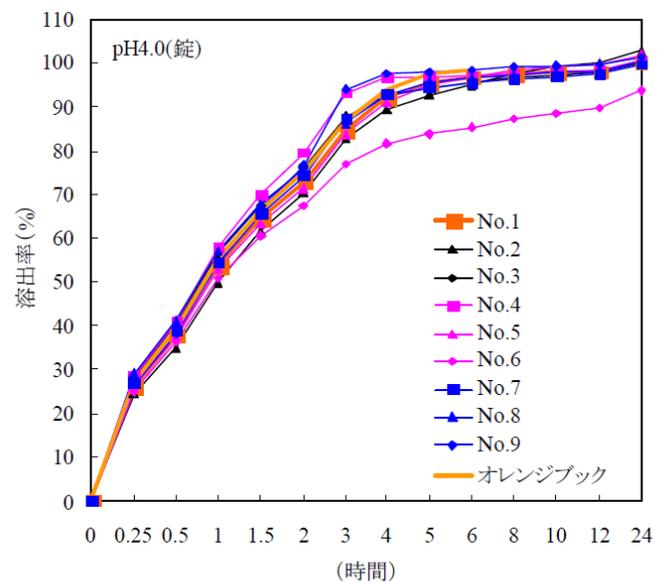


図 18 ジルチアゼム塩酸塩徐放錠の pH4.0 における溶出挙動

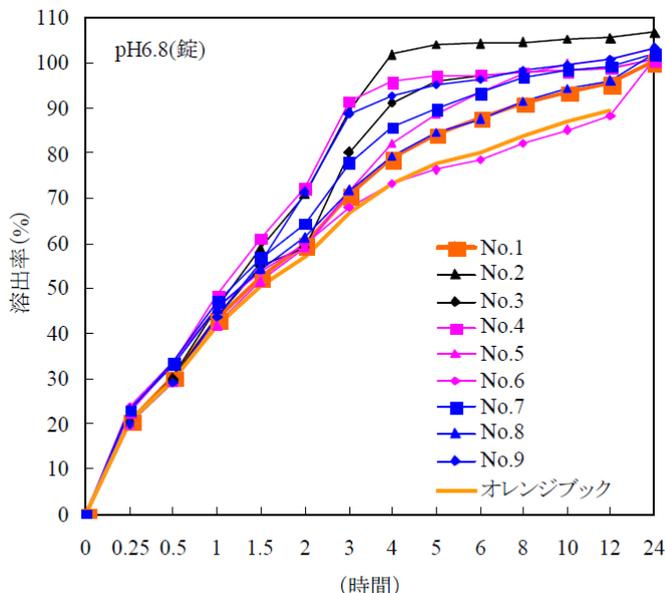


図 19 ジルチアゼム塩酸塩徐放錠の pH6.8 における溶出挙動

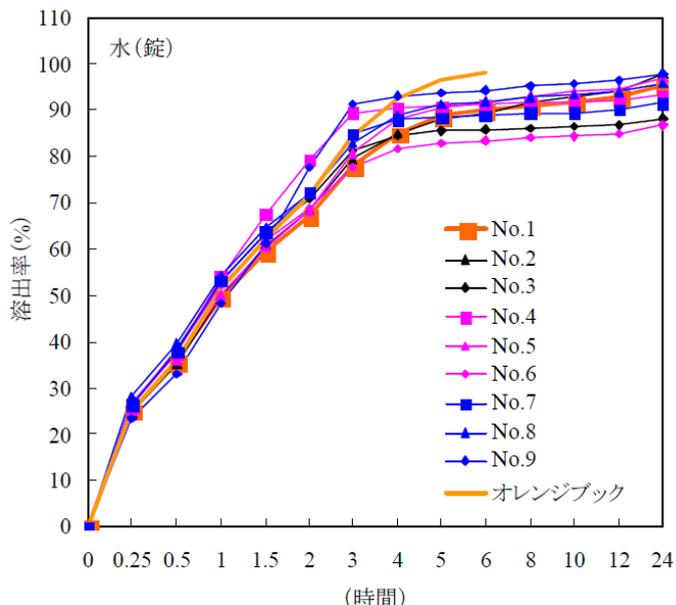


図 20 ジルチアゼム塩酸塩徐放錠の水における溶出挙動

ジルチアゼム塩酸塩徐放錠 30mg 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、15 分、45 分及び 180 分の溶出率が、それぞれ 10~40%、30~60%、75%以上であり、全ての製剤が規格に適合した。

pH1.2、pH4.0 及び水では、全ての製剤で類似性が認められた。一方、pH6.8 では、製剤 No.2 がオレンジブックと類似性の範囲になかったが、先発製剤とは類似性の範囲にあった。

念のため、徐放性製剤ということから、pH6.8 においてオレンジブックに対して、同等性ガイドラインの類似性の判定に適合しなかった製剤 No.2 に関して、メーカーに問い合わせたところ、承認申請書記載の範囲内ではあるものの、徐放性コーティング剤が粒径の大きいものに変更されており、コーティングが粗くなって溶出が速くなった可能性があるため、今後、コーティング剤の粒径の影響を検証し、製造条件に反映させる予定であるとの回答があった。

【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⁴⁾

平成 27 年度（溶出試験） 適⁵⁾

塩酸ジルチアゼム徐放錠

Diltiazem Hydrochloride Extended-release Tablets

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水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を正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加熱した水20mLを正確に注意して補う。溶出液は孔径 $0.5 \mu\text{m}$ 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、表示量に従い1mL中に塩酸ジルチアゼム($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$)約 $10 \mu\text{g}$ 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。別に塩酸ジルチアゼム標準品を 105°C で2時間乾燥し、その約0.02gを精密に量り、水に溶かし、正確に200mLとする。この液10mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長240nmにおける吸光度 $A_{T(n)}$ 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。

n 回目の溶出液採取時における塩酸ジルチアゼム($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$)の表示量に対する溶出率(%)
($n=1, 2, 3$)

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

W_S : 塩酸ジルチアゼム標準品の量 (mg)

C : 1錠中の塩酸ジルチアゼム($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$)の表示量 (mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
30mg	15分	10~40%
	45分	30~60%
	180分	75%以上
60mg	15分	15~45%
	45分	35~65%
	180分	80%以上

塩酸ジルチアゼム標準品 塩酸ジルチアゼム(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、塩酸ジルチアゼム($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$)99.0%以上を含むもの。

【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 11 年 10 月版、厚生省医薬安全局審査管理課）
- 2) 医療用医薬品再評価結果 平成 11 年度（その 3）について（平成 11 年 10 月 7 日付け医薬発第 1179 号、厚生省医薬安全局長通知）
- 3) 第 9 回ジェネリック医薬品品質情報検討会 資料 9-1
- 4) 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）
- 5) 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）
- 6) 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 11 年 10 月 7 日付け医薬発第 1182 号、厚生省医薬安全局長通知）