

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2017. 12. 22 第 2 版（2017. 9. 29 初版）

有効成分	ゾピクロン		
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	アモバンテス錠 7.5	小林化工
	2	ドパリール錠 7.5	キョーリンリメディオ
	3	ゾピクロン錠 7.5mg 「トーワ」	東和薬品
	4	ゾピクロン錠 7.5mg 「サワイ」	沢井製薬
	5	ドパリール錠 10	キョーリンリメディオ
	6	ゾピクロン錠 10mg 「トーワ」	東和薬品
	7	アモバンテス錠 10	小林化工
	8	ゾピクロン錠 10mg 「サワイ」	沢井製薬
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	アモバン錠 7.5	サノフィ
	②	アモバン錠 10	サノフィ
効能・効果	<a href="http://www.bbdb.jp">http://www.bbdb.jp</a>		
用法・用量	<a href="http://www.bbdb.jp">http://www.bbdb.jp</a>		
添加物	<a href="http://www.bbdb.jp">http://www.bbdb.jp</a>		
解離定数 <sup>1)</sup>	pKa : 6.8（滴定法）		
溶解度 <sup>1)</sup>	pH1.2 : 14.92mg/mL pH4.0 : 8.24mg/mL pH6.8 : 0.14mg/mL 水 : 0.11mg/mL		
原薬の安定性 <sup>1)</sup>	水	なし	
	液性 (pH)	0.1mol/L 塩酸溶液は 24 時間は安定である。	
	光	0.1mol/L 塩酸溶液は約 1000lx 白色蛍光灯下で 24 時間は安定である。 直射日光下では、固体の状態では 24 時間後にごくわずかに分解物の増加が認められる。	
	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	7.5mg 1錠 10mg 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	アモバンテス錠7.5	小林化工	○	○	No. 2	
2	ドパリール錠7.5	キョーリンリメディ オ	○	○	No. 5	
3	ゾピクロン錠7.5mg「トーワ」	東和薬品	○	○*	No. 7	
4	ゾピクロン錠7.5mg「サワイ」	沢井製薬	○	○*	No. 3*	
5	ドパリール錠10	キョーリンリメディ オ	○	○		
6	ゾピクロン錠10mg「トーワ」	東和薬品	○			
7	アモバンテス錠10	小林化工	○			
8	ゾピクロン錠10mg「サワイ」	沢井製薬	○	○*		

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<sup>2)</sup>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】

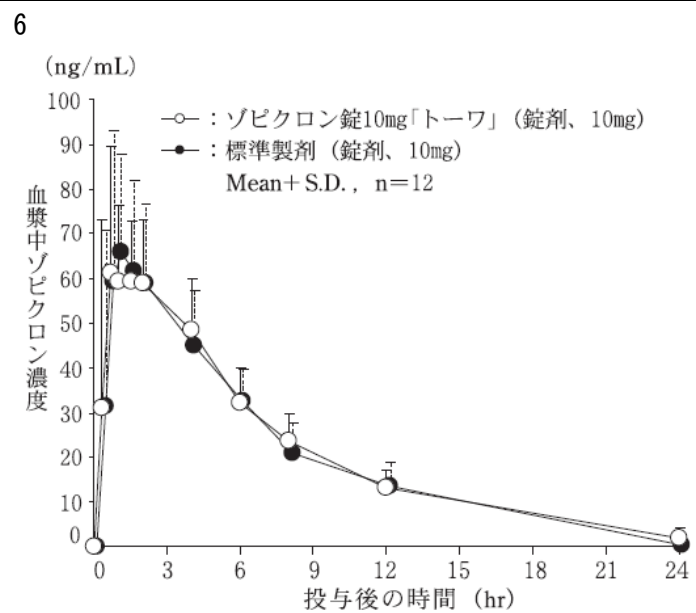
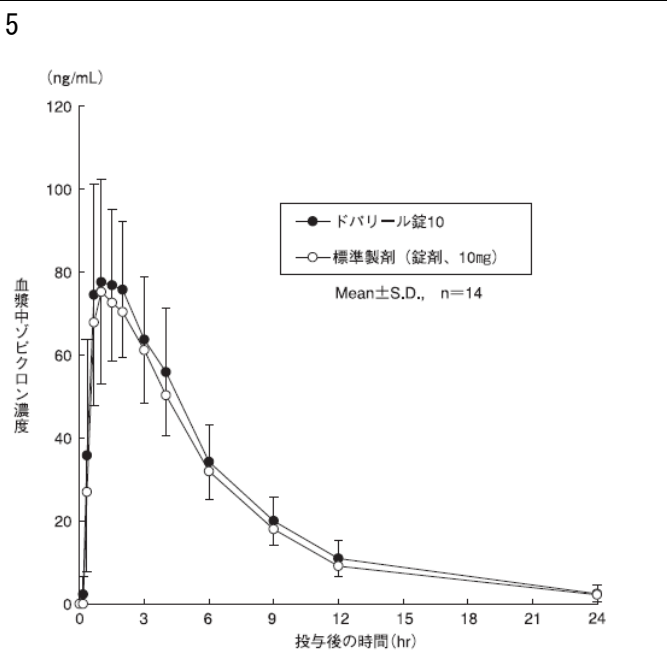
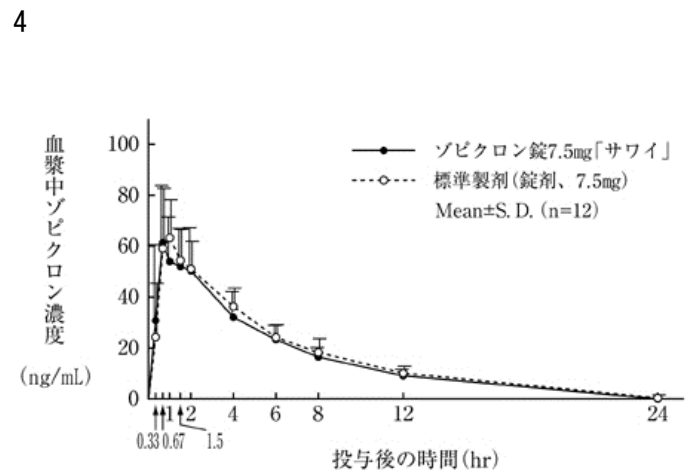
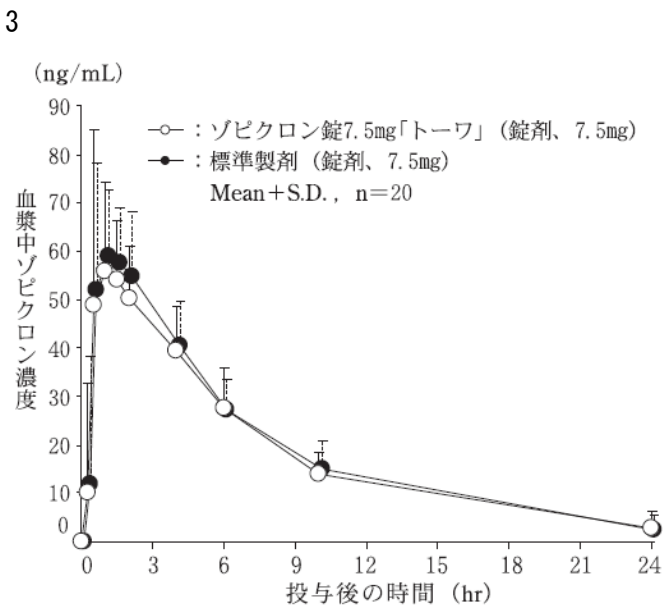
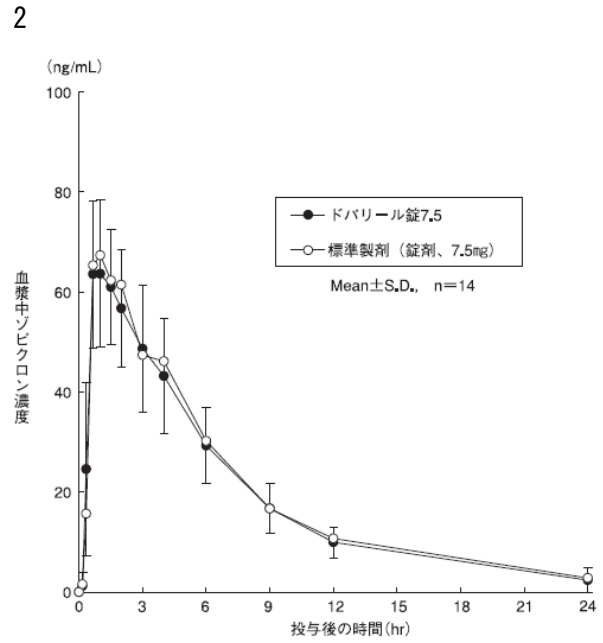
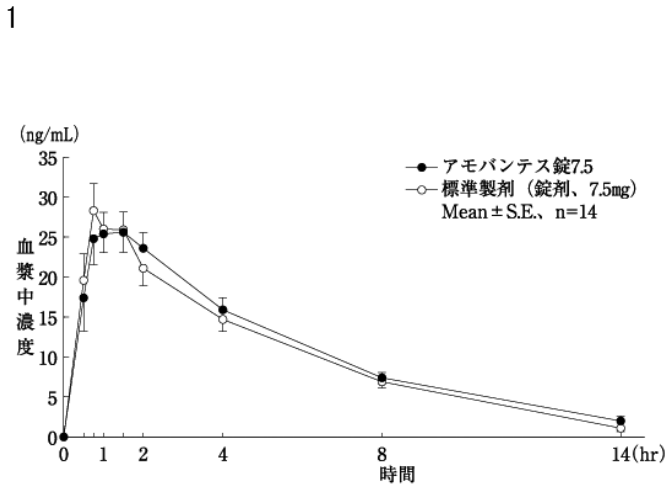
注)「溶出」は、ジェネリック医薬品品質情報検討会での溶出試験結果を示し、上記表中に番号の記載があるものは、試験を実施した品目である(上記表中の番号は、本情報集に掲載された溶出試験結果中の番号と対応している)。全品目で空欄となっている場合は、溶出試験未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該試験実施以降に承認された品目等である。【6~7 ページ】

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】

注) 東和薬品及び沢井製薬の10mg錠は、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

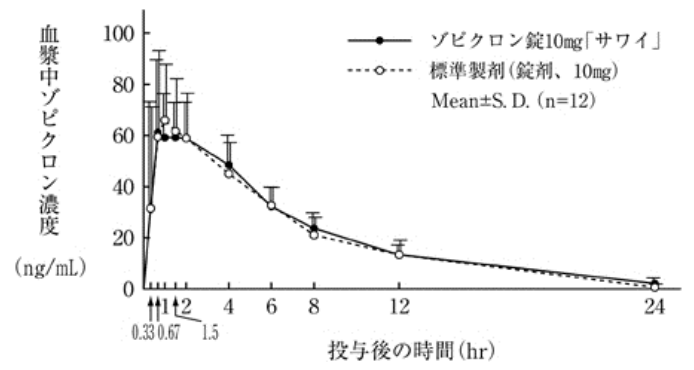
【生物学的同等性 (BE) 試験結果】



7

アモバンテス錠 10 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」に基づき、アモバンテス錠 7.5 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。

8

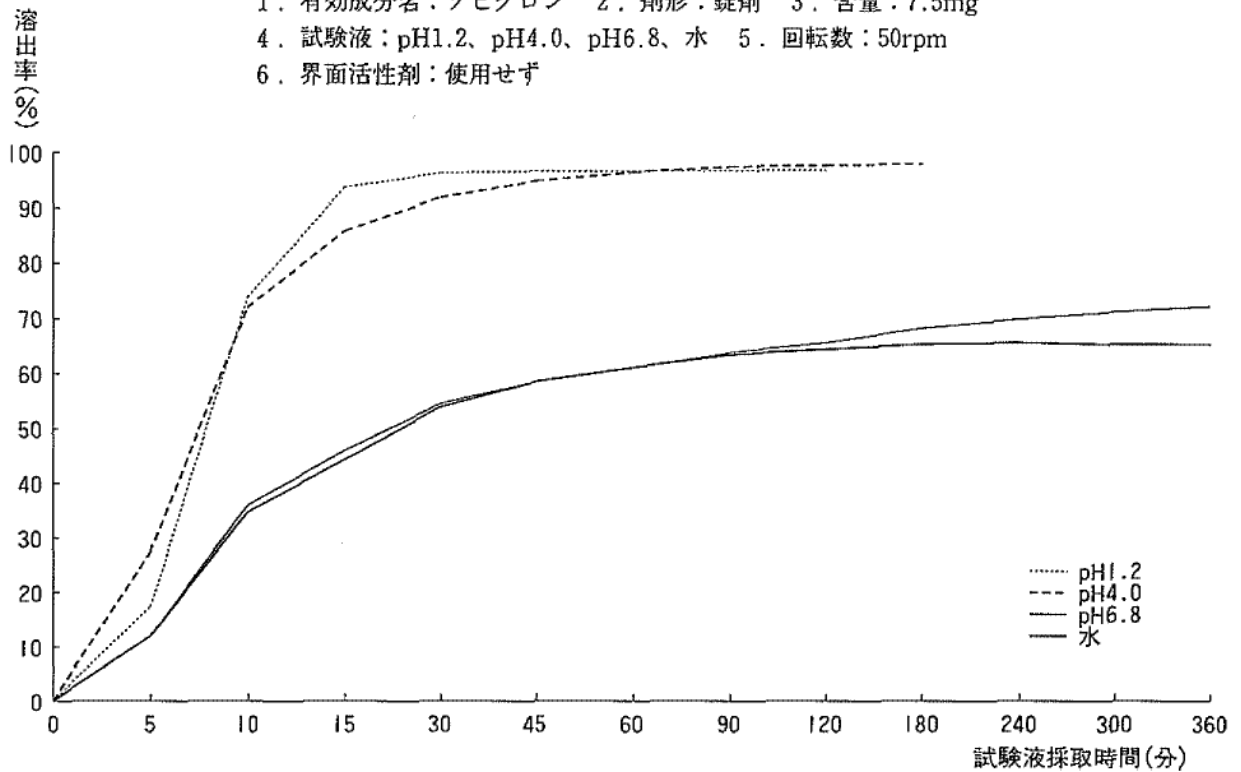


※先発医薬品の溶出曲線測定例を示す。

溶出曲線測定例

ゾピクロン錠 7.5 mg

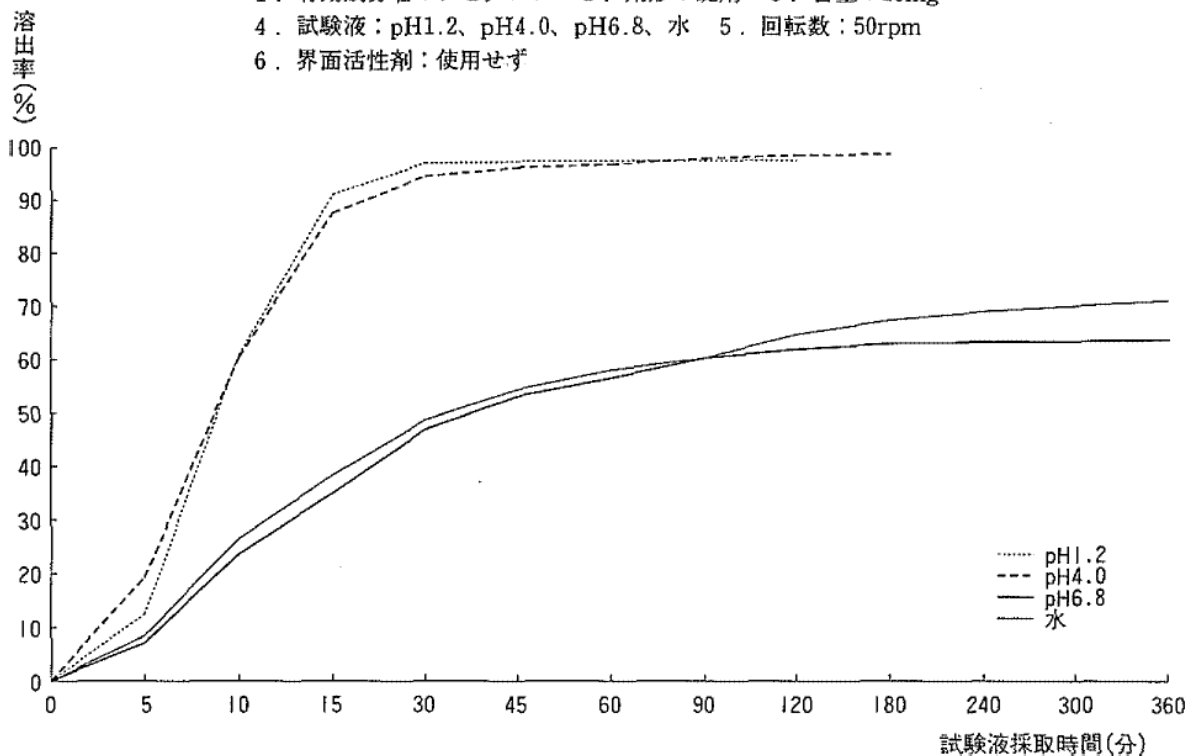
- 1. 有効成分名：ゾピクロン 2. 剤形：錠剤 3. 含量：7.5mg
- 4. 試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水 5. 回転数：50rpm
- 6. 界面活性剤：使用せず



溶出曲線測定例

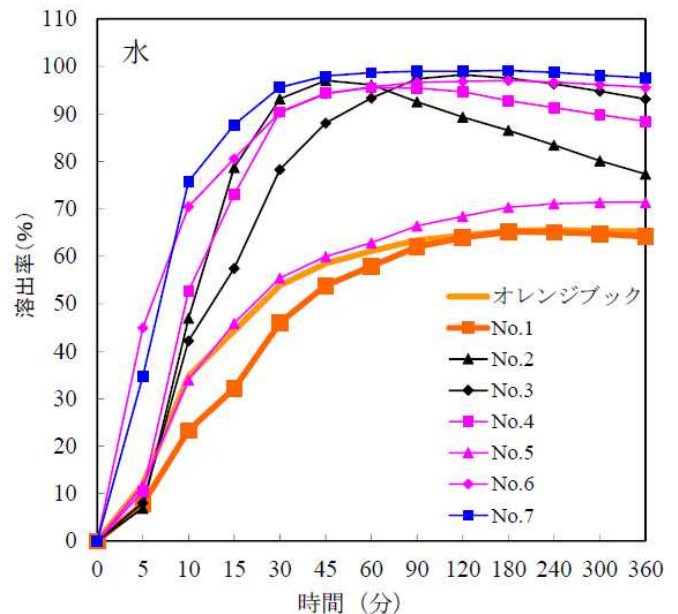
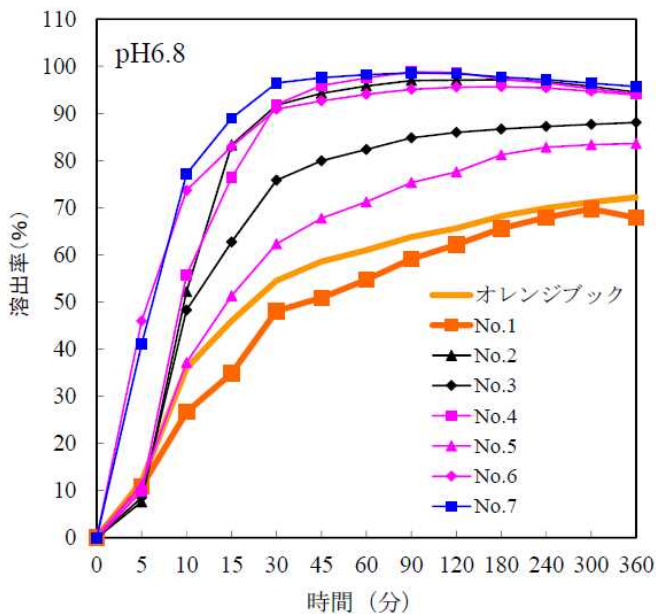
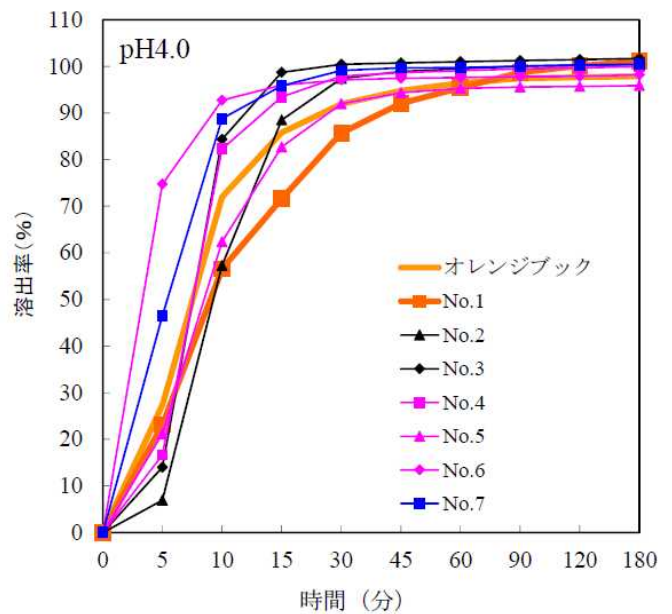
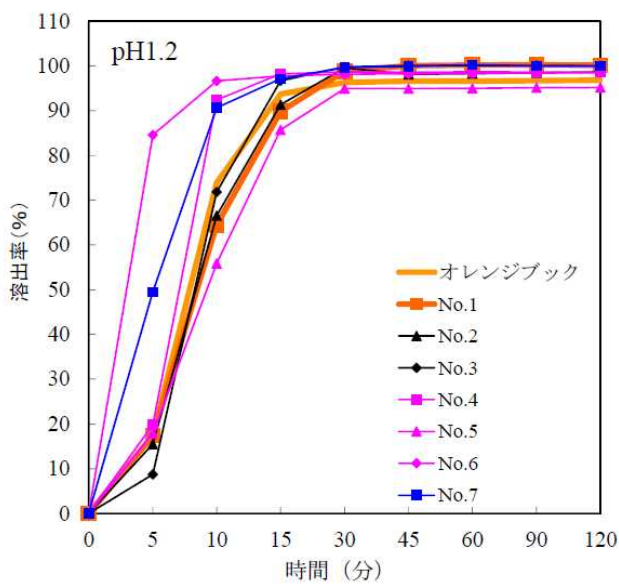
ゾピクロン錠 10 mg

- 1. 有効成分名：ゾピクロン 2. 剤形：錠剤 3. 含量：10mg
- 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）】<sup>3)、4)</sup>

製剤 No	製品名	製造販売元	ロット番号	使用期限	備考
No. 1	アモバン錠 7.5	サノフィ(株)	2M377A	2015. 10	先発医薬品
No. 2	アモバンテス錠 7.5	小林化工(株)	T3CQ03	2016. 03	改善済み
No. 3	ゾピクール錠 7.5	沢井製薬(株)	12Z04	2016. 01	製品名変更
No. 4	スローハイム錠 7.5	共和薬品工業(株)	1301	2016. 03	承認整理済み
No. 5	ドパリアル錠 7.5	キョーリンリメディオ(株)	64LK	2015. 09	
No. 6	メトローム錠 7.5	辰巳化学(株)	YADY	2016. 01	製品名変更。薬 価削除経過措置 期間中（平成 30 年 3 月 31 日ま で）。
No. 7	ゾピクロン錠 7.5mg 「トーワ」	東和薬品(株)	B061	2016. 02	処方変更済み



ゾピクロン錠 7.5mg の公的溶出規格は、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を試験液として、毎分 50 回転で試験を行なうとき、30 分で 80%以上であり、全ての製剤が規格に適合した。

pH1.2 および pH4.0 の試験液においては、全ての製剤がオレンジブック及び先発品の溶出曲線と類似の範囲にあった。

pH6.8 の試験液では、いずれの後発品も溶出が速い傾向にあり、製剤 No. 2, 4, 6, 7 がオレンジブック及び先発品の溶出曲線と類似の範囲から外れていた。

また水を試験液とした場合においても、製剤 No. 2, 3, 4, 6, 7 の溶出が速く、オレンジブック及び先発品の溶出曲線と類似の範囲から外れていた。

類似の範囲から外れた各メーカー（製剤 No. 6 を除く）に問い合わせたところ、いずれも、メーカー実施の溶出試験において、同ロット参考品の溶出挙動が類似の範囲にないことが確認された。

製剤 No. 2 については、造粒条件の一部を変更した試作品にて溶出挙動を調整できることを確認しており、検証を進めた上で改善製品の出荷を計画しているとのことであった。

製剤 No. 3 のメーカーは、製剤学的な側面からの検討を行い、原因究明、改善の対応を進めるとのことであった。なお同社の検討において、ゾピクロン錠の溶出試験でベッセル底部にマウントが形成され、ロット間で測定値にばらつきを生じやすいことが指摘された。

製剤 No. 4 については、原因を検討の上、改善対応を行なうとのことであった。

製剤 No. 7 に関する同社の検討では、原薬の粒度が溶出性に影響を与えた可能性が示唆された。最適な原薬粒子径などの再検討などにより、溶出特性の改善を進めるとのことであった。

製剤 No. 6 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。

今回、問い合わせを行なった製剤は、いずれも品質再評価の過程において先発製剤との溶出挙動の類似性確保が進められたものである。再評価の過程で選ばれた標準製剤のロットについて、各メーカーで実施した試験で得られた溶出曲線のうち、一部において同ロットの標準製剤を用いたオレンジブック収載の溶出曲線（公的機関で実施）と明らかな差があることが提出資料から確認された。これについて、業界の協力を得ながら情報を収集し、対応を検討する必要があると考えられた。



<改善検討状況>

(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<sup>4)</sup> 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
アモバンテス錠7.5 (ゾピクロン錠、No.2)	小林化工㈱	pH6.8、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。造粒条件を変更する。	造粒条件の一部を変更することで、溶出性が調整可能であることを確認した。条件を変更し、調整を行った製品について、平成27年8月より出荷を開始した。
ゾピクール錠7.5 (ゾピクロン錠、No.3)	沢井製薬㈱	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。製剤学的な側面からの検討を行い、原因究明、改善の対応を進める。	製剤検討の結果、試作品の水における溶出挙動は先発品と同レベルの改善が認められた。しかしながら、本年1月の実生産においては、従来品よりも若干改善は認められたものの先発品等と類似の溶出挙動とはならなかった。今後、平成28年9月までに、溶出挙動の改善に向け、更なる製造条件の最適化を図る。
スローハイム錠7.5 (ゾピクロン錠、No.4)	共和薬品工業㈱	pH6.8、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。原因を検討の上、改善対応を行う。	種々製造条件の検討を試みてきたが具体的な改善時期の目途が立っておらず、更なる検討が必要と考えます。今後、平成29年4月を目途に承認整理を行います。
メトローム錠7.5 (ゾピクロン錠、No.6)	辰巳化学㈱	pH6.8、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。賦形薬のグレードの見直し等により対応する。	賦形薬のグレードを変更するなどの試作検討を重ねていますが、未だpH6.8、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の類似性はとれておらず、更なる検討が必要と考えます。平成30年を目途に承認整理をいたします。
ゾピクロン錠7.5mg 「トーフ」 (ゾピクロン錠、No.7)	東和薬品㈱	pH6.8、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。原薬の粒度が溶出性に影響を与えた可能性が示唆されたことから、最適な原薬粒子径などの再検討などにより、溶出特性の改善を進める。	原薬粒子径の再検討だけでは恒常的に溶出Profileの類似性を得ることはできなかったため、平成27年8月に処方の一変申請を実施。処方一変の改善品においては各液性で先発品、オレンジブックと類似性を確認した。承認後、改善品の出荷は、平成28年10月を見込んでいる。

(2) 検討未完了の製剤のその後の検討状況 (企業報告より)

製剤 No. 3 については、pH6.8 及び水の試験液での溶出挙動を改善するよう製造方法等を見直した。

その結果、現在の製剤の溶出挙動はオレンジブックとは乖離がみられるものの、先発製剤と比較して pH6.8 の試験液 (パドル法 50 回転) では生物学的同等性ガイドラインに規定された”類似”の範囲と判断された。

また、先発製剤は水での溶出試験において、ベッセル底部に堆積物がみられることから、生物学的同等性ガイドラインにて許容されている回転バスケット法 (100 回転) にて試験を実施した。

その結果、現在の弊社製剤の溶出挙動は弊社が購入した先発製剤と比較して、生物学的同等性ガイドラインに規定された”類似”の範囲と判断された (平成 29 年 8 月時点)。

製剤 No. 7 については、原薬粒子径の再検討だけでは恒常的に溶出 profile の類似性を得ることはできなかったため、処方変更の一部変更承認申請を実施し、2016 年 11 月に承認取得、2017 年 3 月より出荷を開始した。処方変更の詳細としては、溶出試験で先発処方中のリン酸水素カルシウム水和物がベッセル底部にマウントを形成することで溶出率が頭打ちするという特性があったため、弊社では無水リン酸水素カルシウムを添加することで、各液性で先発品、オレンジブックと類似性を確認致した (平成 29 年 8 月時点)。



【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】

なし

**ゾピクロン錠**  
**Zopiclone Tablets**

**溶出試験** 本品1個をとり、試験液に pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 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 中にゾピクロン(C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>) 約 8.3 μg を含む液となるように pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に V' mL とし、試料溶液とする。別にゾピクロン標準品を 100°C で 24 時間減圧乾燥し、その約 0.021g を精密に量り、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし、正確に 100mL とする。この液 4mL を正確に量り、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム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、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 304nm における吸光度 A<sub>T</sub> 及び A<sub>S</sub> を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

ゾピクロン(C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>)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<sub>S</sub>: ゾピクロン標準品の量(mg)

C: 1錠中のゾピクロン(C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
7.5mg	30分	80%以上
10mg	30分	80%以上

**ゾピクロン標準品** C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 388.81 (±)-6-(5-クロロ-2-ピリジル)-6,7-ジヒドロ-7-[(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボキシ]-5H-ピロロ[3,4-b]ピペラジン-5-オンで、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** ゾピクロンを 2-プロパノールに加温して溶かし、冷所に放置し、白色の結晶を析出させる。同様の操作を 3 回繰り返して得た結晶を水で 2 回洗った後、100°C で 24 時間減圧乾燥する。

**性状** 本品は白色～微黄色の結晶性の粉末である。

**確認試験**

(1) 本品の 0.1mol/L 塩酸試液溶液(1→100000)につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 214～218nm 及び 303～305nm に吸収の極大を示す。

(2) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 2800cm<sup>-1</sup>、1720cm<sup>-1</sup>、1578cm<sup>-1</sup>、1465cm<sup>-1</sup>、1375cm<sup>-1</sup> 及び 850cm<sup>-1</sup> 付近に吸収を認める。

**融点** 176～178°C

**類縁物質** 本操作は遮光して行う。本品 0.10g をクロロホルム 10mL に溶かし、試料溶液とする。この液 2mL を正確に量り、クロロホルムを加えて正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、クロロホルムを加えて正確に 100mL 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法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 10 μL ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(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/メタノール/酢酸エチル混液(85 : 15 : 2)を展開溶媒として約 15cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長 366nm)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、標準溶液から得たスポットより濃くない。また、試料溶液から得た主スポット以外のスポットの総量は 0.5%以下である。

2-プロパノール 本品 0.50g を正確に量り、ジメチルホルムアミドに溶かし、正確に 10mL とし、試料溶液とする。別に 2-プロパノール 0.50g を正確に量り、ジメチルホルムアミドを加えて正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、ジメチルホルムアミドを加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 1.0  $\mu$ L につき、次の条件でガスクロマトグラフ法により試験を行い、それぞれの液の 2-プロパノールのピーク面積  $A_1$  及び  $A_2$  を測定するとき、 $A_1$  は  $A_2$  より大きくない。

#### 試験条件

検出器 : 水素炎イオン化検出器

カラム : 内径 3mm, 長さ 3m のガラス管にガスクロマトグラフ用ジエチレングリコールコハク酸エステルを、177~250  $\mu$ m のガスクロマトグラフ用ケイソウ土に 5%の割合で被覆したものを充てんする。

カラム温度 : 130 $^{\circ}$ C付近の一定温度

キャリアーガス : 窒素

流量 : 2-プロパノールの保持時間が約 1 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 1.0  $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、2-プロパノールのピークの理論段数は 1000 段以上である。

システムの再現性 : 標準溶液 1.0  $\mu$ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、2-プロパノールのピーク面積の相対標準偏差は 1.0%以下である。

乾燥減量 0.5%以下 (0.5g, 減圧, 100 $^{\circ}$ C, 24 時間)。

含量 99.0%以上。 定量法 本品を乾燥し、その約 0.3g を精密に量り、非水滴定用酢酸 20mL に溶かした後、無水酢酸 80mL を加え、0.1mol/L 過塩素酸で滴定する(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=38.88mg $C_{17}H_{17}ClN_6O_3$

【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 10 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 15 年度（その 2）について（平成 15 年 9 月 25 日付け薬食発第 0925003 号、厚生労働省医薬食品局長通知）
- 3) 第 13 回ジェネリック医薬品品質情報検討会 資料 13-1
- 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) 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 9 月 25 日付け薬食発第 0925006 号、厚生労働省医薬食品局長通知）