

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2017. 11. 30 初版

有効成分	トリアゾラム		
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	ハルラック錠0.125mg	富士薬品
	2	トリアゾラム錠0.125mg「EMEC」	サンノーバ
	3	トリアゾラム錠0.125mg「JG」	大興製薬
	4	トリアゾラム錠0.125mg「TCK」	辰巳化学
	5	トリアゾラム錠0.125mg「テバ」	武田テバファーマ
	6	トリアゾラム錠0.125mg「日医工」	日医工
	7	トリアゾラム錠0.125mg「CH」	長生堂製薬
	8	トリアゾラム錠0.125mg「KN」	小林化工
	9	トリアゾラム錠0.125mg「日新」	日新製薬（山形）
	10	ハルラック錠0.25mg	富士薬品
	11	トリアゾラム錠0.25mg「JG」	大興製薬
	12	トリアゾラム錠0.25mg「EMEC」	サンノーバ
	13	トリアゾラム錠0.25mg「TCK」	辰巳化学
	14	トリアゾラム錠0.25mg「テバ」	武田テバファーマ
	15	トリアゾラム錠0.25mg「日医工」	日医工
	16	トリアゾラム錠0.25mg「CH」	長生堂製薬
	17	トリアゾラム錠0.25mg「KN」	小林化工
	18	トリアゾラム錠0.25mg「日新」	日新製薬（山形）
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	ハルシオン0.125mg錠	ファイザー
	②	ハルシオン0.25mg錠	ファイザー
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 : 2.17（ベンゾジアゼピン環、吸光度法）		
溶解度 ¹⁾ (37°C)	pH1.2 : 1.1 mg/mL pH4.0 : 0.039mg/mL pH6.8 : 0.037mg/mL 水 : 0.037mg/mL		
原薬の安定性 ¹⁾	水	なし	
	液性(pH)	pH1.2、2時間、25°Cで約57%のトリアゾラムが、5,6-アゾメチン結合が切れたアミノメチルトリアゾール体を生成する。アミノトリメチルトリアゾール体は不安定であり、中性または塩基性条件下でトリアゾラムに戻る。	
	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	0. 1 2 5 m g 1 錠 0. 2 5 m g 1 錠

【記載データ一覧】

	品目名	製造販売業者	BE	品質 再評価	検討会		検査
					溶出	定量及び含 量均一性	
1	ハルラック錠0.125mg	富士薬品	○	○			○
2	トリアゾラム錠0.125mg「EMEC」	サンノーバ	○	○			○
3	トリアゾラム錠0.125mg「JG」	大興製薬	○				○
4	トリアゾラム錠0.125mg「TCK」	辰巳化学	○				○
5	トリアゾラム錠0.125mg「テバ」	武田テバファーマ	○				○*
6	トリアゾラム錠0.125mg「日医工」	日医工	○				○*
7	トリアゾラム錠0.125mg「CH」	長生堂製薬	○				○*
8	トリアゾラム錠0.125mg「KN」	小林化工	○				○*
9	トリアゾラム錠0.125mg「日新」	日新製薬（山形）	○				○*
10	ハルラック錠0.25mg	富士薬品	○	○	No.3	No.3	○
11	トリアゾラム錠0.25mg「JG」	大興製薬	○				○
12	トリアゾラム錠0.25mg「EMEC」	サンノーバ	○				○
13	トリアゾラム錠0.25mg「TCK」	辰巳化学	○	○*	No.8*	No.8*	○
14	トリアゾラム錠0.25mg「テバ」	武田テバファーマ	○	○*	No.9*	No.9*	○*
15	トリアゾラム錠0.25mg「日医工」	日医工	○	○*	No.10 *	No.10*	○*
16	トリアゾラム錠0.25mg「CH」	長生堂製薬	○	○*	No.2*	No.2*	○*
17	トリアゾラム錠0.25mg「KN」	小林化工	○	○*	No.7*	No.7*	○*
18	トリアゾラム錠0.25mg「日新」	日新製薬（山形）	○†	○*	No.4*	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。†印がついているものは、動物試験のデータ。【4~6 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、「定量及び含量均一性」はジェネリック医薬品品質情報検討会での定量試験及び含量均一性試験結果を示し、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、定量試験及び含量均一性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、定量試験及び含量均一性試験未実施である。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。【8~10 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。【11 ページ】

注)大興製薬、辰巳化学、武田テバファーマ、長生堂製薬及び日新製薬(山形)の錠0.125mg並びに大興製薬及び武田テバファーマの錠0.25mg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)。

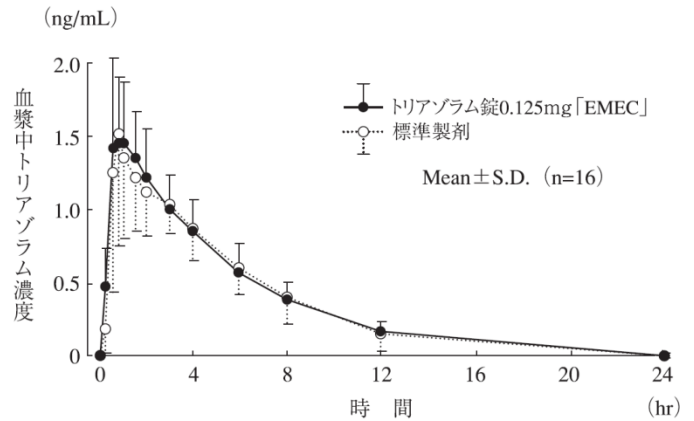
*:旧販売名で記載

【生物学的同等性 (BE) 試験結果】

1

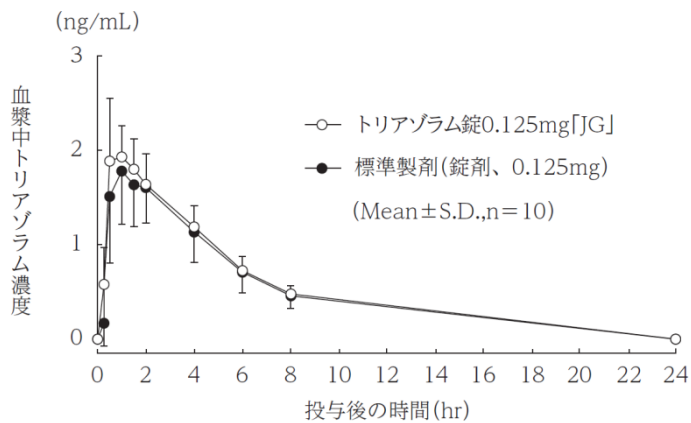
ハルラック錠 0.125mg は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、ハルラック錠 0.25mg を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。
(社内資料より)

2



0.125mg錠1錠投与時の平均血漿中薬物濃度推移

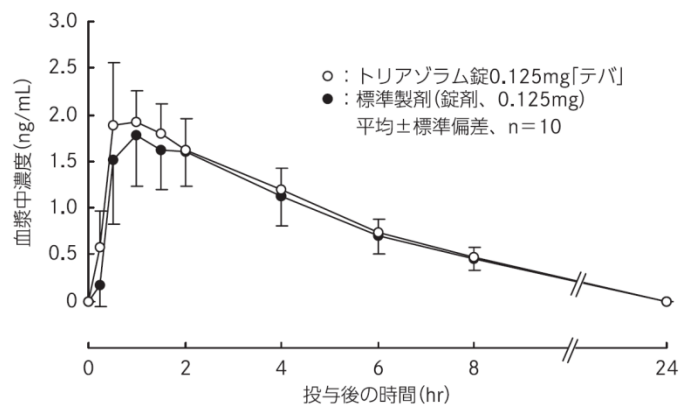
3



4

トリアゾラム錠 0.125mg 「TCK」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 (平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、トリアゾラム錠 0.25mg 「TCK」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。

5



6

トリアゾラム錠 0.125mg 「日医工」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 (平成 12 年 2 月 14 日 医薬審第 64 号及び平成 13 年 5 月 31 日 医薬審第 786 号)」に基づき、トリアゾラム錠 0.25mg 「日医工」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。

7

トリアゾラム錠 0.125mg「CH」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（平成18年11月24日薬食審査発第1124004号）」に基づき、既承認品目であるトリアゾラム製剤（錠剤、0.25mg）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。

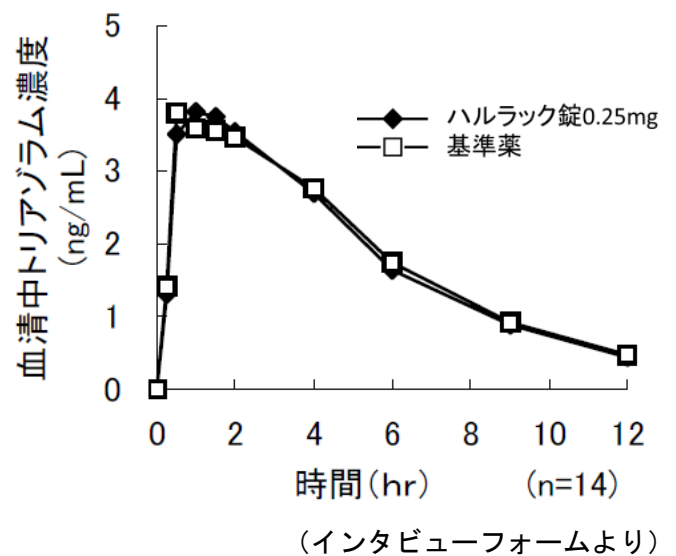
8

トリアゾラム錠 0.125mg「KN」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、トリアゾラム錠 0.25mg「KN」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。

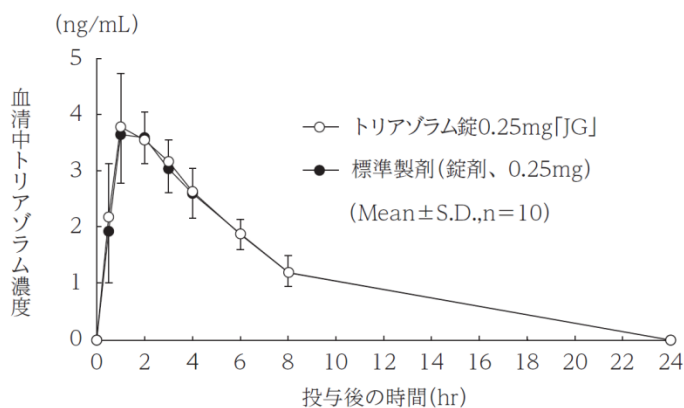
9

トリアゾラム錠 0.125mg「日新」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（平成18年11月24日薬食審査発第1124004号）」に基づき、トリアゾラム 0.25mg 錠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。

10



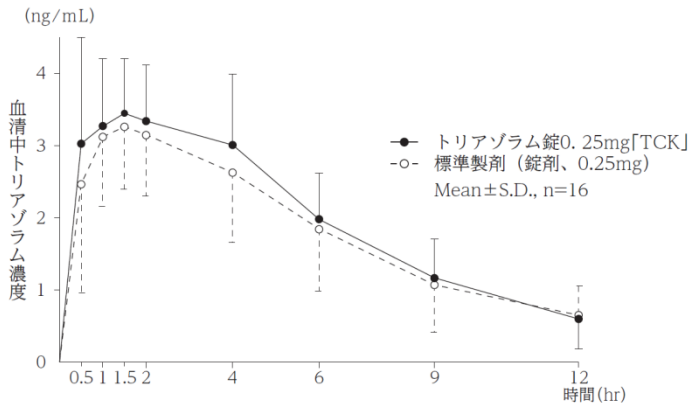
11



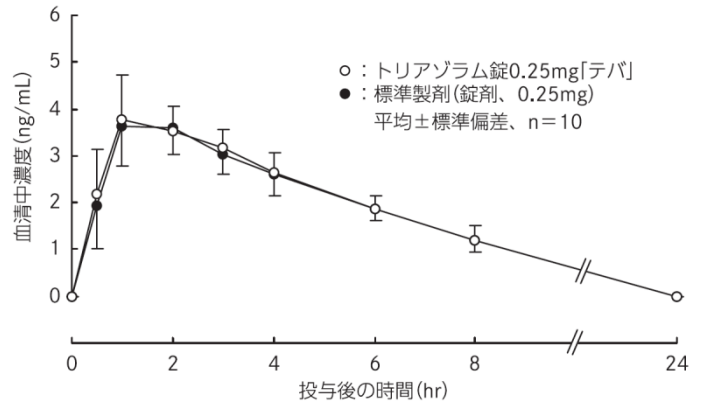
12

トリアゾラム錠 0.25mg「EMEC」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（平成18年11月24日薬食審査発第1124004号）」に基づき、トリアゾラム錠 0.125mg「EMEC」を標準製剤とした時、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

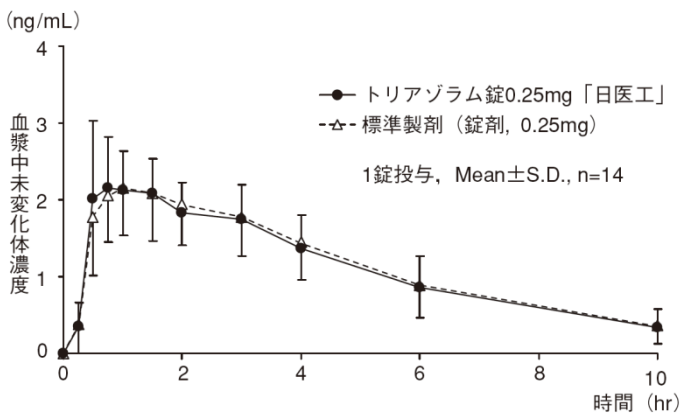
13



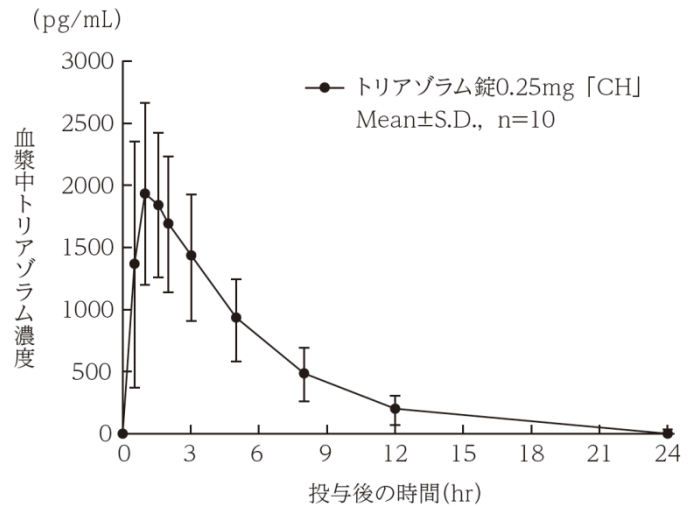
14



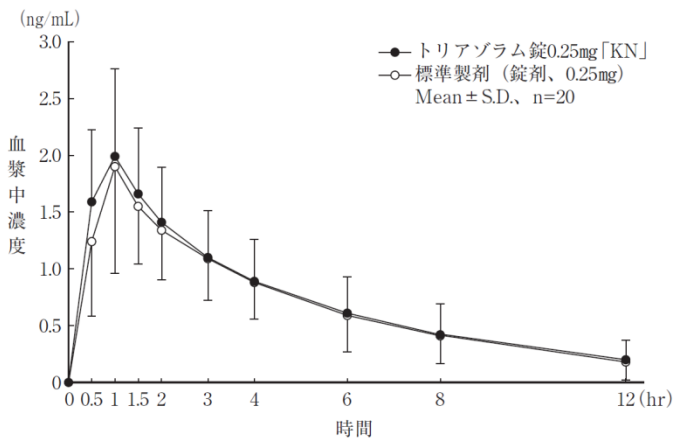
15



16

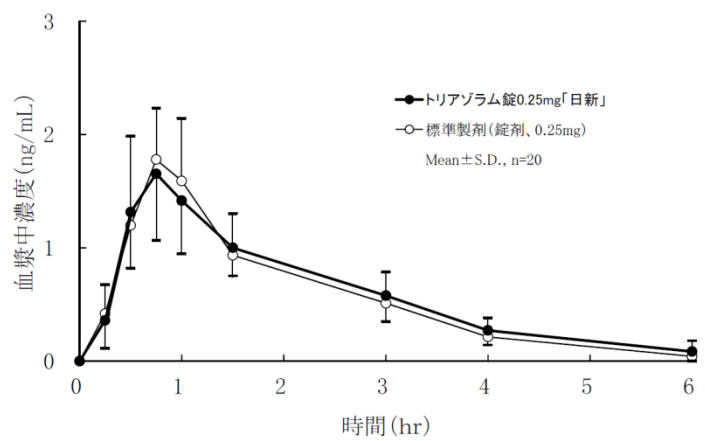


17



18 <参考>

ビーグル犬



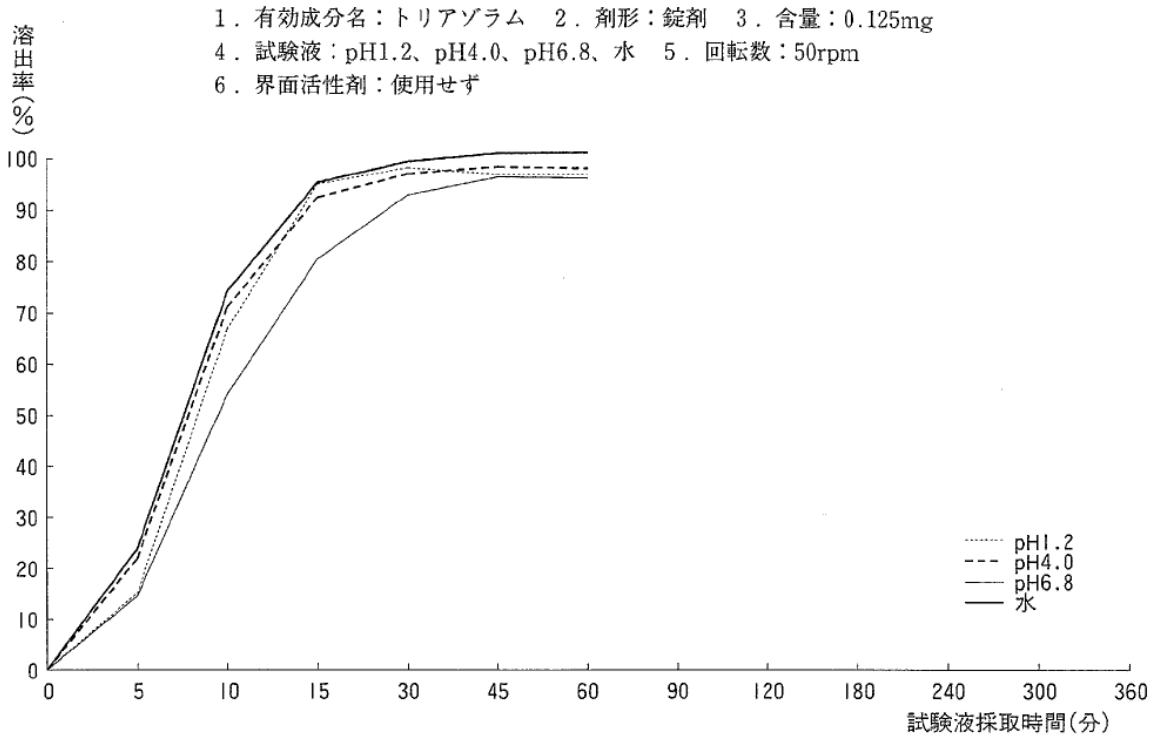
(インタビューフォームより)

【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。

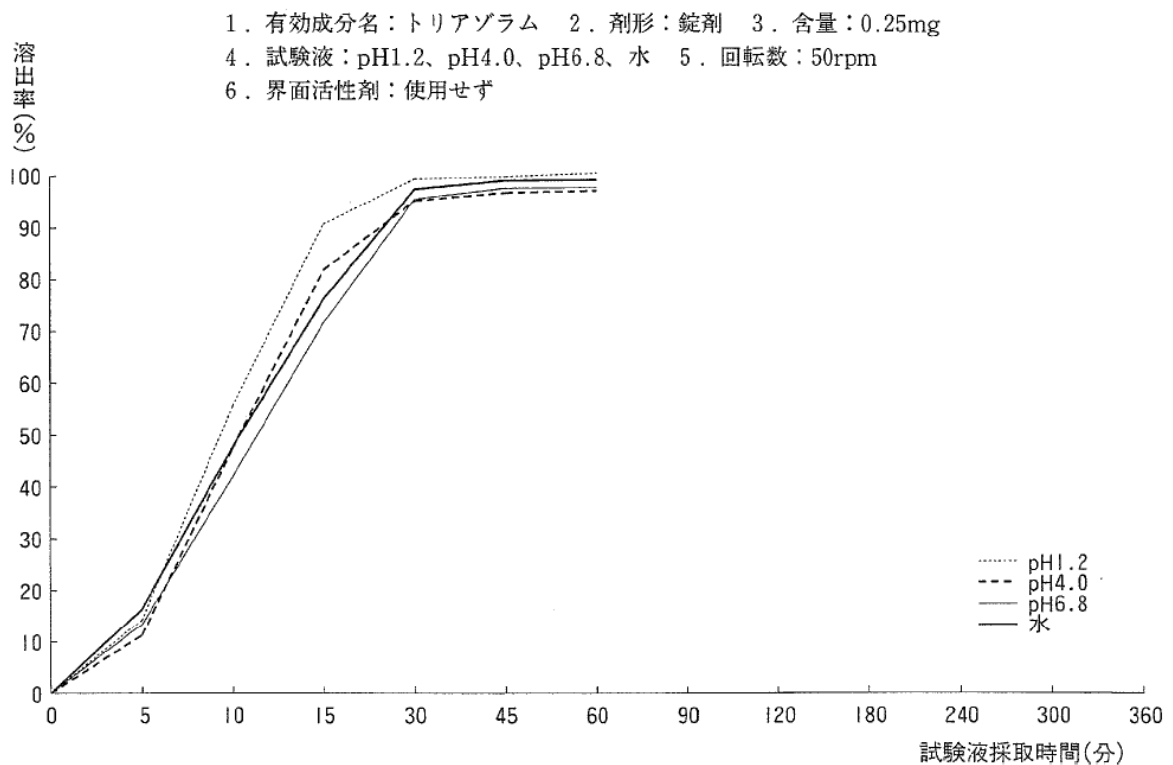
溶出曲線測定例

トリアゾラム錠0.125mg



溶出曲線測定例

トリアゾラム錠0.25mg



製剤 No.	製品名	製造販売元	ロット番号	使用期限	備考
No. 1	ハルシオン 0.25mg 錠	ファイザー(株)	1250C	2011.06	先発医薬品
No. 2	アサシオン 0.25mg 錠	長生堂製薬(株)	TG073	2011.07	製品名変更
No. 3	ハルラック錠 0.25mg	(株)富士薬品	M163J	2011.05	
No. 4	アスコマーナ錠 0.25	日新製薬(株)	402172	2010.11	製品名変更
No. 5	カムリトン 0.25mg 錠	寿製薬(株)	G05K	2010.06	薬価削除済み
No. 6-1	トリアゾラム錠 0.25mg 「TSU」	鶴原製薬(株)	601	2009.04	薬価削除済み
No. 6-2	トリアゾラム錠 0.25mg 「TSU」	鶴原製薬(株)	802	2011.07	
No. 7	トリアラム錠 0.25mg	小林化工(株)	T8BP03	2011.05	製品名変更
No. 8	ネスゲン錠 「0.25」	辰巳化学(株)	TFDW	2011.06	製品名変更
No. 9	パルレオン錠 0.25mg	大洋薬品工業(株)	681704	2010.06	製品名及び製造販売元変更
No. 10	ミンザイン錠 0.25mg	日医工(株)	DU1701	2013.04	製品名変更

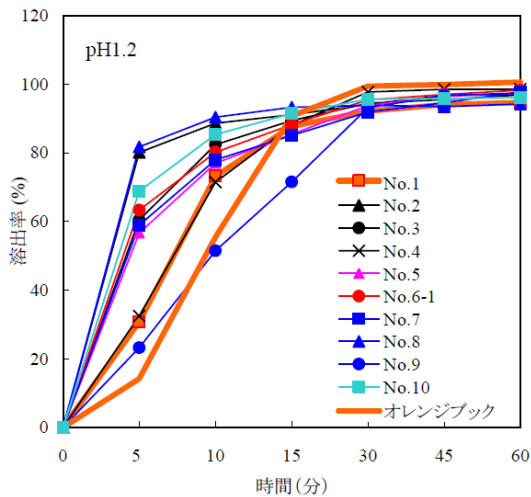


図5 トリアゾラム錠の pH1.2 における溶出挙動

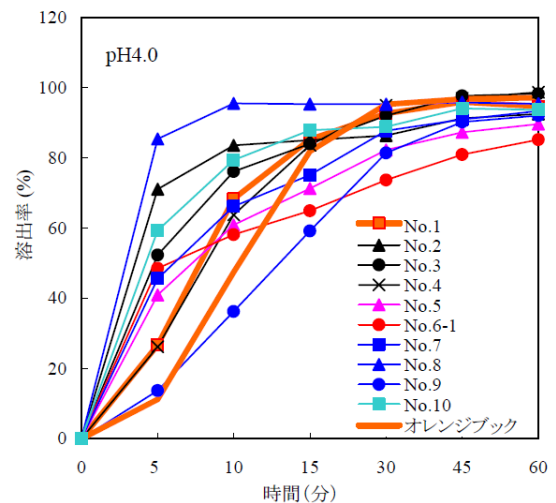


図6 トリアゾラム錠の pH4.0 における溶出挙動

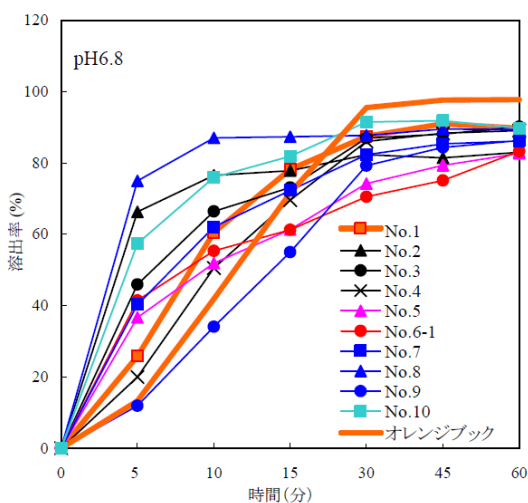


図7 トリアゾラム錠の pH6.8 における溶出挙動

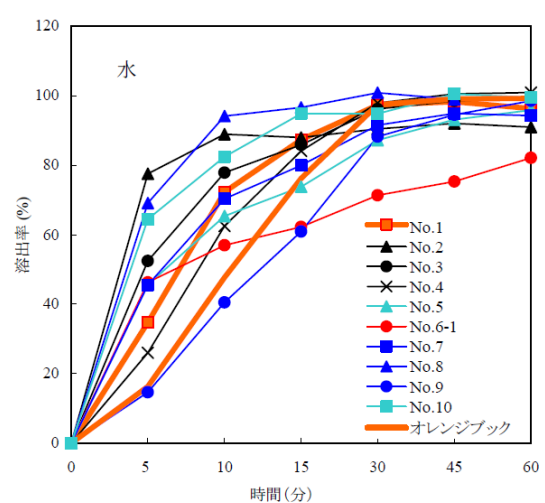


図8 トリアゾラム錠の水における溶出挙動

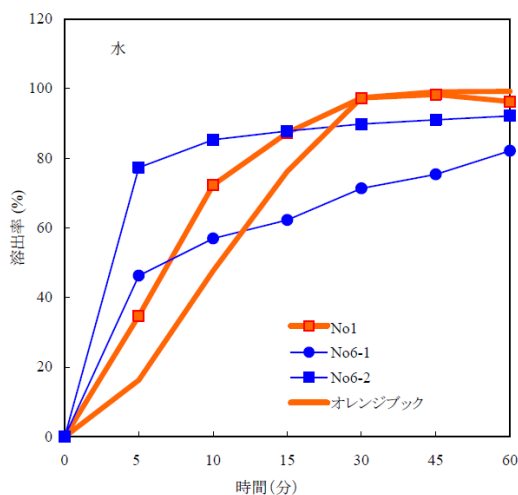


図9 トリアゾラム錠製剤 No.6の水における溶出挙動

トリアゾラム 0.25mg 錠の公的溶出規格は、水を試験液として、毎分 50 回転で試験を行うとき、30 分後に 80%以上であり、製剤 No. 6-1 は、規格に適合しなかった。これは使用期限が 2009 年 4 月までのロットであり、同一ロットの入手が困難で、定量試験に用いられたロットの使用期限が 2011 年 7 月までとかなり新しいものであったため、比較のために、定量試験に用いたロット No. 6-2 について水での溶出挙動を試みた。定量試験に用いた製造後の経過時間の短い製剤では、溶出規格に適合した（図 9）。出荷試験時には規格に適合しているため、安定性に問題がある可能性がある。

この製剤は処方変更のための一変申請中であり、製剤の品質が改善される予定となっている。

先発製剤 No. 1 とオレンジブックと溶出挙動を比較すると、類似の範囲内であった。各ジェネリック製剤とオレンジブックの溶出挙動を比較すると、溶出試験規格を満たしていなかった製剤 No. 6-1 以外では、すべて類似の許容範囲内であった。

製剤 No.	製品名	製造販売元	ロット番号	使用期限	備考
No. 1	ハルシオン 0.25mg 錠	ファイザー(株)	1250C	2011.06	先発医薬品
No. 2	アサシオン 0.25mg 錠	長生堂製薬(株)	TG073	2011.07	製品名変更
No. 3	ハルラック錠 0.25mg	(株)富士薬品	M163J	2011.05	
No. 4	アスコマーナ錠 0.25	日新製薬(株)	402172	2010.11	製品名変更
No. 5	カムリトン 0.25mg 錠	寿製薬(株)	G05K	2010.06	薬価削除済み
No. 6-1	トリアゾラム錠 0.25mg 「TSU」	鶴原製薬(株)	601	2009.04	薬価削除済み
No. 6-2	トリアゾラム錠 0.25mg 「TSU」	鶴原製薬(株)	802	2011.07	
No. 7	トリアラム錠 0.25mg	小林化工(株)	T8BP03	2011.05	製品名変更
No. 8	ネスゲン錠「0.25」	辰巳化学(株)	TFDW	2011.06	製品名変更
No. 9	パルレオン錠 0.25mg	大洋薬品工業(株)	681704	2010.06	製品名及び製造販売元変更
No. 10	ミンザイン錠 0.25mg	日医工(株)	DU1701	2013.04	製品名変更

表5 トリアゾラム錠の定量試験及び含量均一性試験結果

製剤No.	製品名	定量値	標準偏差	含量均一性試験判定値
No.1	ハルシオン0.25mg錠	98.8	0.6	1.4
No.2	アサシオン0.25mg錠	99.7	0.7	1.7
No.3	ハルラック錠0.25mg	98.4	1.1	2.7
No.4	アスコマーナ錠0.25	99.9	0.7	1.7
No.5	カムリトン0.25mg錠	98.7	1.3	3.0
No.6-2	トリアゾラム錠0.25mg「TSU」	99.8	1.0	2.3
No.7	トリアラム錠0.25mg	95.6	2.3	8.4
No.8	ネスゲン錠「0.25」	98.0	0.5	1.7
No.9	パルレオン錠0.25mg	99.7	0.7	1.7
No.10	ミンザイン錠0.25mg	97.0	0.4	2.5

トリアゾラム錠の定量試験及び含量均一性試験結果を表5に示した。各製剤の定量値は95.6～99.9%の範囲で、含量均一性試験の判定値は、1.4～8.4の範囲となり、検査対象製剤は全て規格に適合した。

【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】⁴⁾

平成 24 年度（溶出試験） 適

トリアゾラム錠
Triazolam 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以上をとり、孔径0.45 μ 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中にトリアゾラム(C₁₇H₁₂Cl₂N₄)約0.14 μ 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。別にトリアゾラム標準品を105°Cで4時間乾燥し、その約0.017g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2mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとする。更にこの液4mL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100 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、それぞれの液のトリアゾラムのピーク面積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。

トリアゾラム(C₁₇H₁₂Cl₂N₄)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times \frac{18}{25}$$

W_s: トリアゾラム標準品の量(mg)

C: 1錠中のトリアゾラム(C₁₇H₁₂Cl₂N₄)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 222nm)

カラム: 内径3.9mm、長さ15cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフ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/アセトニトリル混液(3:2)

流量: トリアゾラムの保持時間が約8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100 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、トリアゾラムのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ3000段以上、2.0以下である。

システムの再現性: 標準溶液100 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、トリアゾラムのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
0.125mg	15分	80%以上
0.25mg	30分	80%以上

【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 14 年 10 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 14 年度（その 2）について（平成 14 年 10 月 10 日付け医薬発第 1010002 号、厚生労働省医薬局長通知）
- 3) 第 4 回ジェネリック医薬品品質情報検討会 資料 4-1-1
- 4) 平成 24 年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書（平成 25 年 8 月、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課）
- 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 14 年 10 月 10 日付け医薬発第 1010005 号、厚生労働省医薬局長通知）