

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2018. 7. 13 初版

有効成分	ベナゼプリル塩酸塩				
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	ベナゼプリル塩酸塩錠 2.5mg 「サワイ」		沢井製薬	
	2	ベナゼプリル塩酸塩錠 2.5mg 「TCK」		辰巳化学	
	3	ベナゼプリル塩酸塩錠 5mg 「サワイ」		沢井製薬	
	4	ベナゼプリル塩酸塩錠 5mg 「TCK」		辰巳化学	
	5	ベナゼプリル塩酸塩錠 10mg 「サワイ」		沢井製薬	
	6	ベナゼプリル塩酸塩錠 10mg 「TCK」		辰巳化学	
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	チバセン錠 2.5mg		サンファーマ	
	②	チバセン錠 5mg		サンファーマ	
	③	チバセン錠 10mg		サンファーマ	
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⁾ (室温)	pKa ₁ : 約 3.0 (カルボキシ基、滴定法) pKa ₂ : 約 5.3 (アミノ基、滴定法)				
溶解度 ¹⁾ (37°C)	pH1.2 : 86mg/mL pH4.0 : 165mg/mL pH6.8 : 207mg/mL 水 : 209mg/mL				
原薬の安定性 ²⁾	水	なし			
	液性(pH)	なし			
	光	試験項目：外観、におい、融点、pH、旋光度、溶状、乾燥減量、定量法、類縁物質 苛酷試験			
	保存条件		保存形態	保存期間	試験結果
	光	白色蛍光灯 (1000Lux)	透明ガラス瓶	90万 Lux・hrs	変化なし

	その他	試験項目：外観、におい、融点、pH、旋光度、溶状、乾燥減量、定量法、類縁物質					
		保存条件		保存形態	保存期間	試験結果	
		苛酷試験	温度	40°	褐色ガラス瓶	6ヶ月	変化なし
				50°		3ヶ月	変化なし
		湿度	25° 75%R. H.	シャーレ (開放)	3ヶ月	変化なし	
			25° 90%R. H.			わずかに水分の増加 (1%以下) 傾向を認めた。その他の項目は変化なし	
長期保存試験	室温	褐色ガラス瓶	36ヶ月	変化なし			
膜透過性	なし						
BCS・Biowaiver option	なし						
薬効分類	214 血圧降下剤						
規格単位	2. 5mg 1錠 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	ベナゼプリル塩酸塩錠 2.5mg 「サワイ」	沢井製薬	○			
2	ベナゼプリル塩酸塩錠 2.5mg 「TCK」	辰巳化学	○			
3	ベナゼプリル塩酸塩錠 5mg 「サワイ」	沢井製薬	○	○*		
4	ベナゼプリル塩酸塩錠 5mg 「TCK」	辰巳化学	○	○*		
5	ベナゼプリル塩酸塩錠 10mg 「サワイ」	沢井製薬	○			
6	ベナゼプリル塩酸塩錠 10mg 「TCK」	辰巳化学	○			

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 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³⁾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。【5~6 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。【7 ページ】

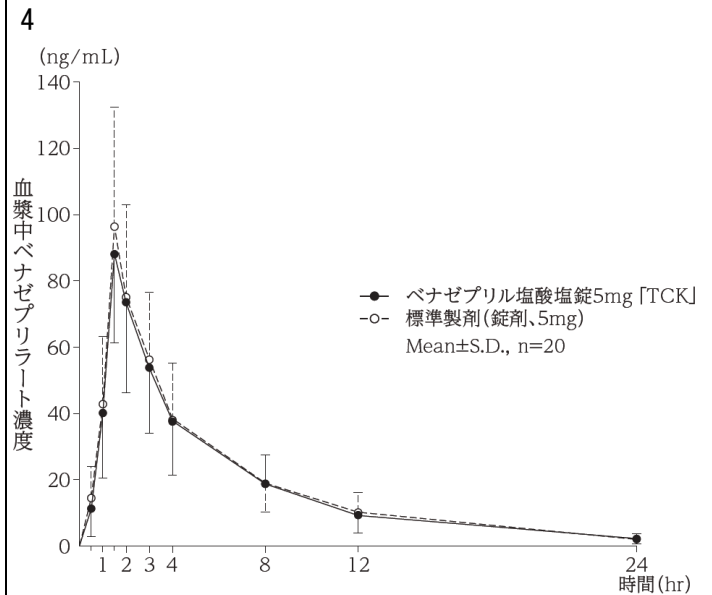
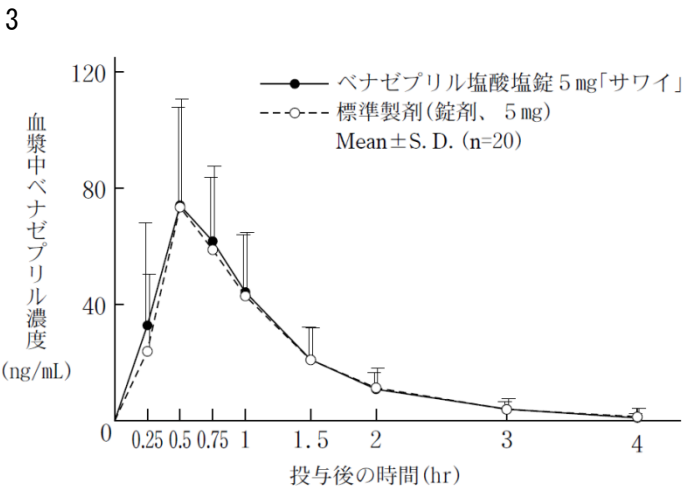
注)「検査」は、後発医薬品品質確保対策事業検査結果を示し、上記表中に○印がついているものは検査を実施した品目である。全品目で空欄となっている場合は、検査未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該検査実施以降に承認された品目等である。【8 ページ】

* : 旧販売名で記載

【生物学的同等性 (BE) 試験結果】

1
 ベナゼプリル塩酸塩錠2.5mg「サワイ」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日付 薬食審査発第1124004号）」に基づき、ベナゼプリル塩酸塩錠5mg「サワイ」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。

2
 ベナゼプリル塩酸塩錠2.5mg「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12年2月14日医薬審64号）」に基づき、ベナゼプリル塩酸塩錠5mg「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
 ベナゼプリル塩酸塩錠10mg「サワイ」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日付 薬食審査発第1124004号）」に基づき、ベナゼプリル塩酸塩錠5mg「サワイ」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。

6
 ベナゼプリル塩酸塩錠10mg「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12年2月14日 医薬審第64号）」に基づき、ベナゼプリル塩酸塩錠5mg「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。

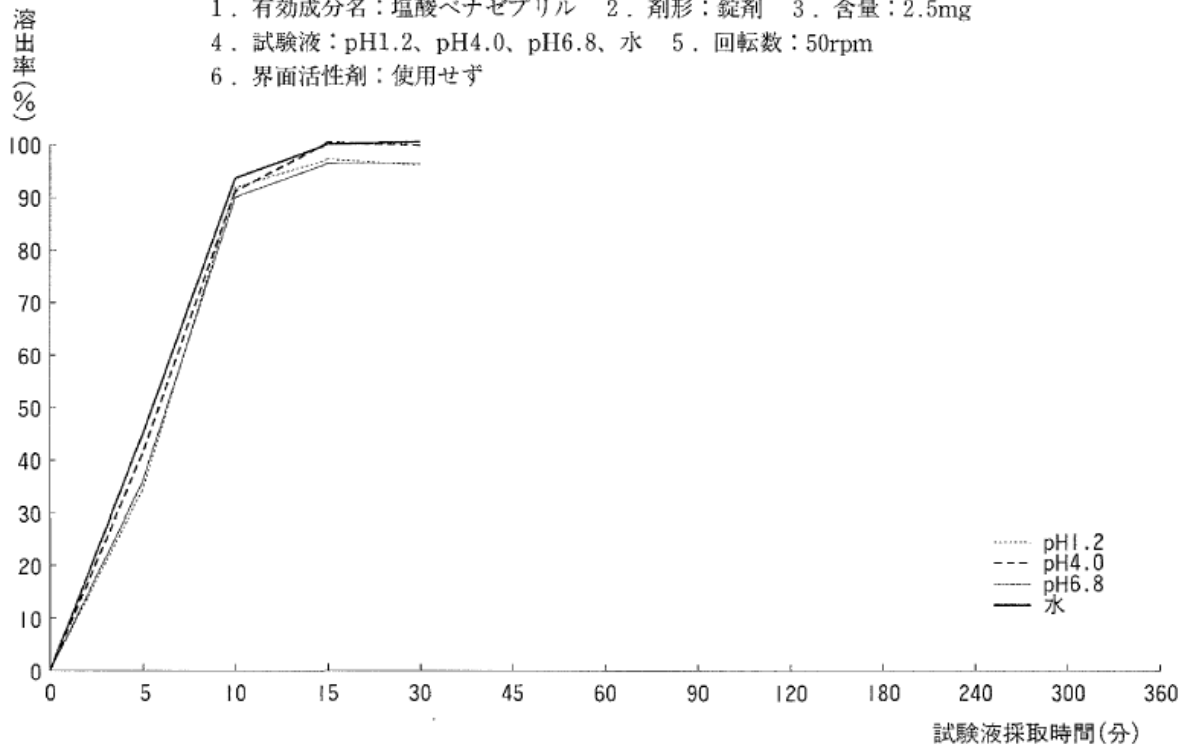
【品質再評価（医療用医薬品品質情報（オレンジブック））】¹⁾

※先発医薬品の溶出曲線測定例を示す。

溶出曲線測定例

塩酸ペナゼプリル錠 2. 5 mg

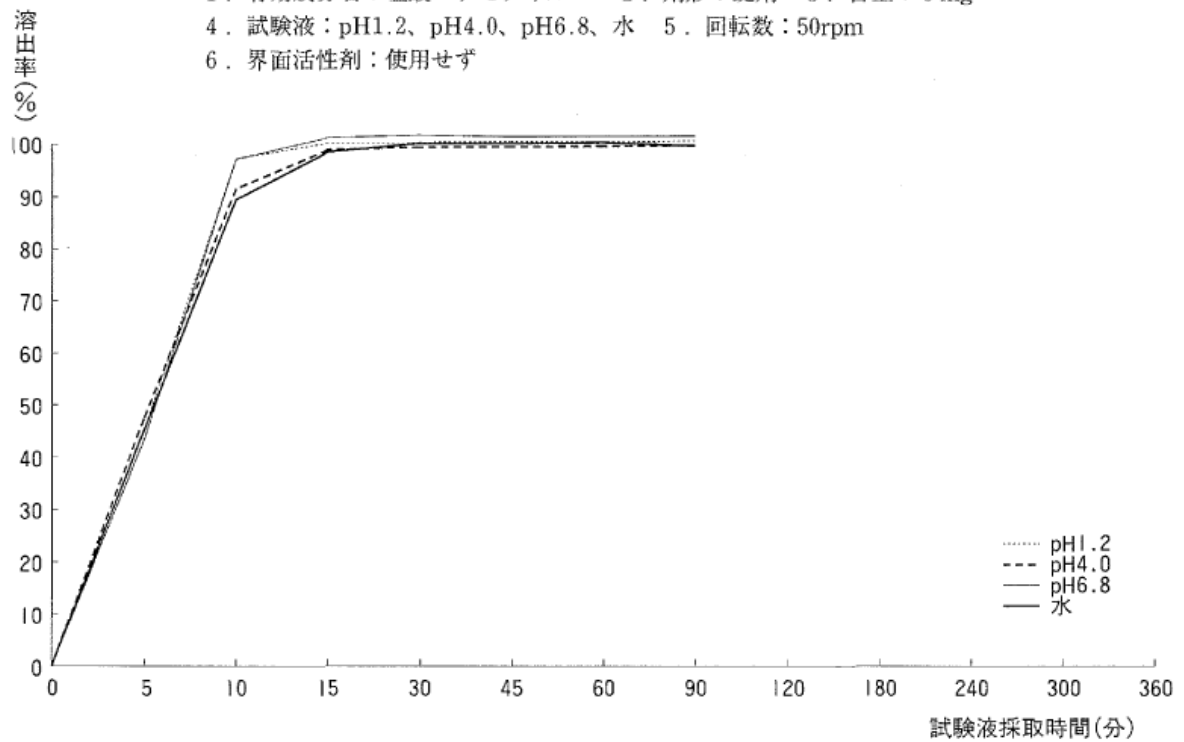
1. 有効成分名：塩酸ペナゼプリル
2. 剤形：錠剤
3. 含量：2.5mg
4. 試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
5. 回転数：50rpm
6. 界面活性剤：使用せず



溶出曲線測定例

塩酸ペナゼプリル錠 5 mg

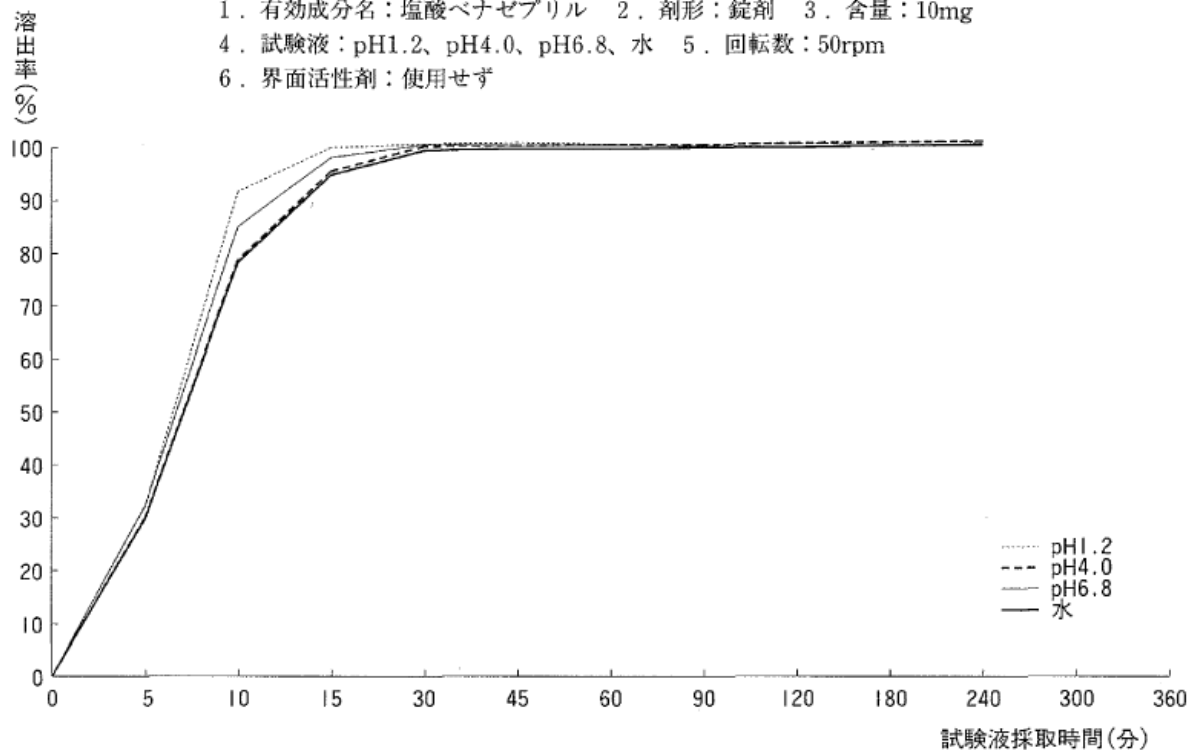
1. 有効成分名：塩酸ペナゼプリル
2. 剤形：錠剤
3. 含量：5 mg
4. 試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
5. 回転数：50rpm
6. 界面活性剤：使用せず



溶出曲線測定例

塩酸ペナゼプリル錠 10mg

1. 有効成分名：塩酸ペナゼプリル
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）】

なし

【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】

なし

塩酸ベナゼプリル錠
Benazepril Hydrochloride 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0.5μm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中に塩酸ベナゼプリル(C₂₄H₂₈N₂O₅・HCl)約2.8μg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。別に塩酸ベナゼプリル標準品を105°Cで3時間乾燥し、その約0.028gを精密に量り、水に溶かし、正確に200mLとする。この液2mL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50μL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、それぞれの液のベナゼプリルのピーク面積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。

塩酸ベナゼプリル(C₂₄H₂₈N₂O₅・HCl)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 9$$

W_S: 塩酸ベナゼプリル標準品の量(mg)

C: 1錠中の塩酸ベナゼプリル(C₂₄H₂₈N₂O₅・HCl)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 239nm)

カラム: 内径4.61mm, 長さ15cmのステンレス管に5μm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: メタノール/pH3.0の0.02mol/Lリン酸塩緩衝液混液(3:2)

流量: ベナゼプリルの保持時間が約6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50μLにつき、上記の条件で操作するとき、ベナゼプリ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3000段以上、2.0以下である。

システムの再現性: 標準溶液50μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ベナゼプリル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
2.5mg	15分	85%以上
5mg	15分	85%以上
10mg	15分	80%以上

塩酸ベナゼプリル標準品 C₂₄H₂₈N₂O₅・HCl: 460.95 (一)-(3S)-3-[[(1S)-1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル]アミノ]-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-1-酢酸 塩酸塩で、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 塩酸ベナゼプリルにクロロホルムを加え、加温して溶かし、ろ過する。冷後、析出した結晶をろ取り、シクロヘキサンで洗う。得られた結晶を酢酸エチル中 80℃で 3 時間加熱還流した後、結晶をろ取り、105℃で 3 時間乾燥する。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験

(1) 本品の薄めたエタノール (95) (1→2) 溶液 (1→50000) 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 238~242nm 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 1737 cm^{-1} 、1673 cm^{-1} 、1524 cm^{-1} 、1391 cm^{-1} 及び 1212 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -138~-142° (乾燥後, 0.25g, エタノール (99.5), 25mL, 100mm)。

類縁物質 本品 0.020g を薄めたエタノール (95) (1→2) 100mL に溶かし、試料溶液とする。この液 2mL を正確に量り、薄めたエタノール (95) (1→2) 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 25 μL 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う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のベナゼプリル以外のピーク面積は、標準溶液のベナゼプリルのピーク面積の 1/2 より大きくなく、試料溶液のベナゼプリル以外のピークの合計面積は、標準溶液のベナゼプリルのピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：239nm)

カラム：内径 4mm, 長さ 25cm のステンレス管に 10 μm 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：40℃付近の一定温度

移動相：メタノール/ラウリル硫酸ナトリウム溶液 (3→20000) 酢酸 (100) 混液 (600 : 400 : 1)

流量：ベナゼプリルの保持時間が約 10 分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からベナゼプリルの保持時間の約 4 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2mL を正確に量り、薄めたエタノール (95) (1→2) を加えて正確に 20mL とする。

この液 25 μL から得たベナゼプリルのピーク面積が、標準溶液のベナゼプリルのピーク面積の 7~13%になることを確認する。

システムの性能：試料溶液 5mL にパラオキシ安息香酸プロピルの薄めたエタノール (95) (1→2) 溶液 (1→10000) 4mL を加え、薄めたエタノール (95) (1→2) を加えて 20mL とする。この液 15 μL につき、上記の条件で操作するとき、パラオキシ安息香酸プロピル、ベナゼプリルの順に溶出し、その分離度は 3 以上である。

システムの再現性：標準溶液 25 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ベナゼプリルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である

乾燥減量 1.0%以下 (1g, 105℃, 3 時間)。

含量 99.5%以上。定量法 本品を乾燥し、その約 0.7g を精密に量り、無水酢酸/酢酸 (100) 混液 (7 : 3) 70mL に溶かし、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 = 46.10mg $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$

【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 17 年 10 月版、厚生労働省医薬食品局審査管理課）
- 2) チバセン錠 2.5mg／5mg／10mg（製造販売元：サンファーマ株式会社）医薬品インタビューフォーム（2016 年 11 月改訂、第 4 版）
- 3) 医療用医薬品再評価結果 平成 17 年度（その 2）について（平成 17 年 10 月 13 日付け薬食発第 1013005 号、厚生労働省医薬食品局長）
- 4) 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 17 年 10 月 13 日付け薬食発第 1013002 号、厚生労働省医薬食品局長通知）