

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 | トランドラプリル | | |
| 品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】 | 1 | トランドラプリル錠 0.5 mg 「オーハラ」 | 大原薬品工業 |
| | 2 | トランドラプリル錠 0.5 mg 「トーワ」 | 東和薬品 |
| | 3 | トランドラプリル錠 0.5 mg 「サワイ」 | 沢井製薬 |
| | 4 | トランドラプリル錠 1 mg 「オーハラ」 | 大原薬品工業 |
| | 5 | トランドラプリル錠 1 mg 「トーワ」 | 東和薬品 |
| | 6 | トランドラプリル錠 1 mg 「サワイ」 | 沢井製薬 |
| 品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】 | ① | オドリック錠 0.5 mg | 日本新薬 |
| | ② | （プレラン 0.5 mg 錠）≪販売中止≫ | （サノフィ） |
| | ③ | オドリック錠 1 mg | 日本新薬 |
| | ④ | （プレラン 1 mg 錠）≪販売中止≫ | （サノフィ） |
| 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 : 3.1（カルボキシル基、滴定法） pKa ₂ : 5.7（第二アミノ基、滴定法） | | |
| 溶解度 ¹⁾ (37°C) | pH1.2 : 27 mg/mL pH4.0 : 1.0 mg/mL pH6.8 : 4.2 mg/mL 水 : 0.98mg/mL | | |
| 原薬の安定性 ¹⁾ | 水 | なし | |
| | 液性 (pH) | 酸性 (0.1mol/L 塩酸) 及び中性 (pH6.8 のリン酸塩緩衝液) で 37°C、20 時間は安定である。アルカリ性 (0.1mol/L 水酸化ナトリウム液) で速やかに加水分解し、ジアジド体を生成する。 | |
| | 光 | 直射日光下、20 時間は安定である。 | |
| | その他 | 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 | 0.5 mg 1 錠 1 mg 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 | トランドラプリル錠0.5mg「オーハラ」 | 大原薬品工業 | ○ | ○* | | |
| 2 | トランドラプリル錠0.5mg「トーワ」 | 東和薬品 | ○ | | | |
| 3 | トランドラプリル錠0.5mg「サワイ」 | 沢井製薬 | ○ | | | |
| 4 | トランドラプリル錠1mg「オーハラ」 | 大原薬品工業 | ○ | ○* | | |
| 5 | トランドラプリル錠1mg「トーワ」 | 東和薬品 | ○ | ○* | | |
| 6 | トランドラプリル錠1mg「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。【4ページ】

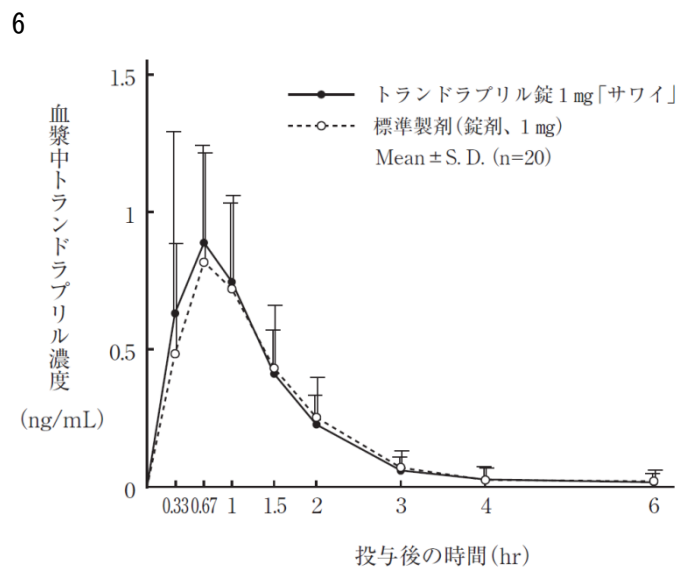
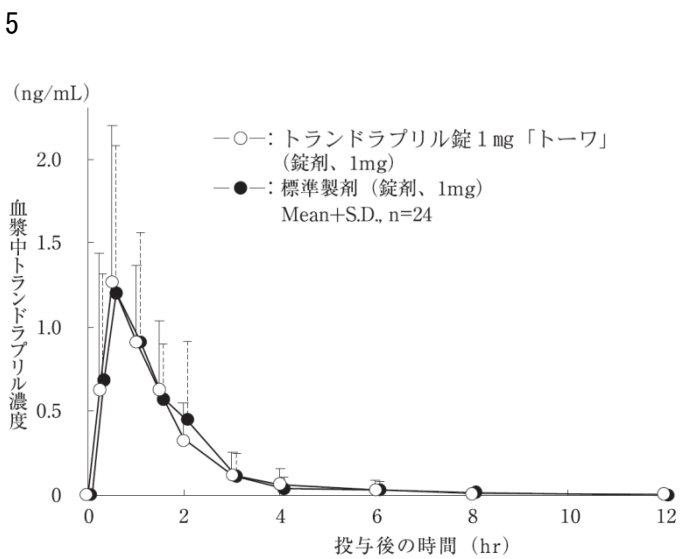
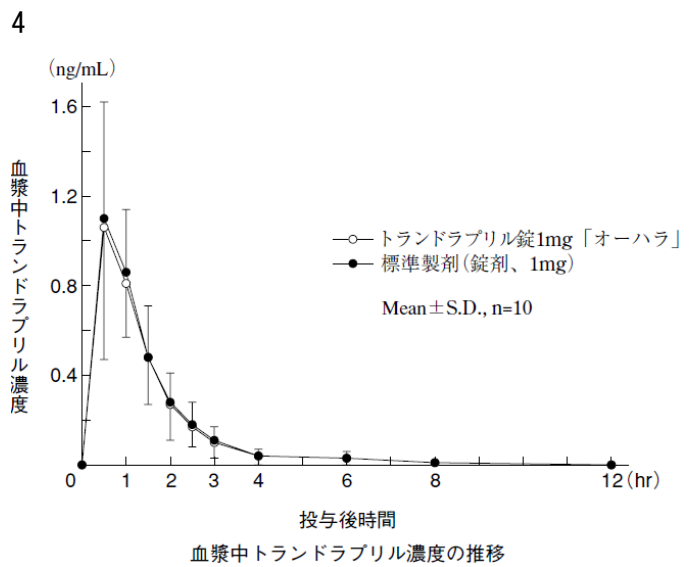
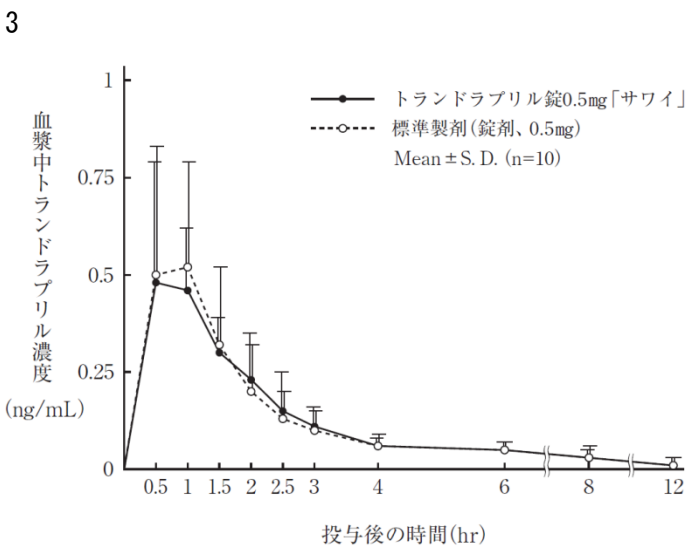
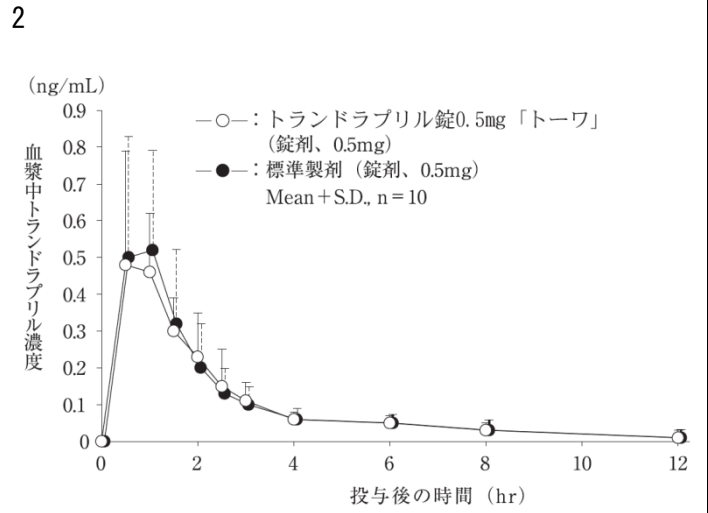
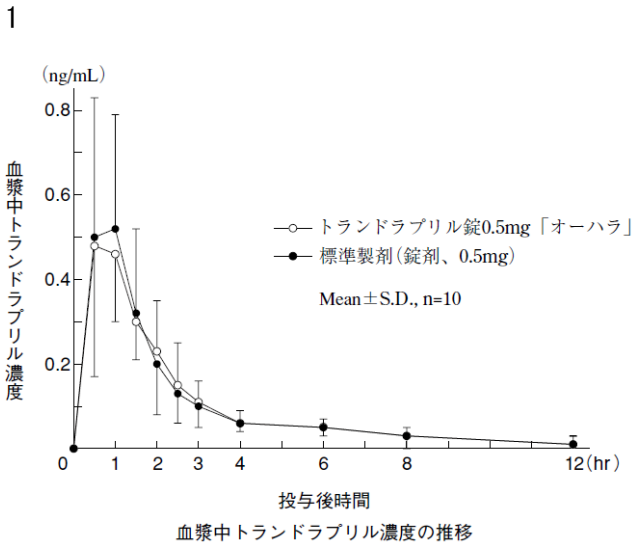
注)「溶出」は、ジェネリック医薬品品質情報検討会での溶出試験結果を示し、上記表中に番号の記載があるものは、試験を実施した品目である(上記表中の番号は、本情報集に掲載された溶出試験結果中の番号と対応している)。全品目で空欄となっている場合は、溶出試験未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該試験実施以降に承認された品目等である。【5ページ】

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。【6ページ】

注)大原薬品工業、東和薬品及び沢井製薬の錠0.5mg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】



【品質再評価（医療用医薬品品質情報（オレンジブック））】¹⁾

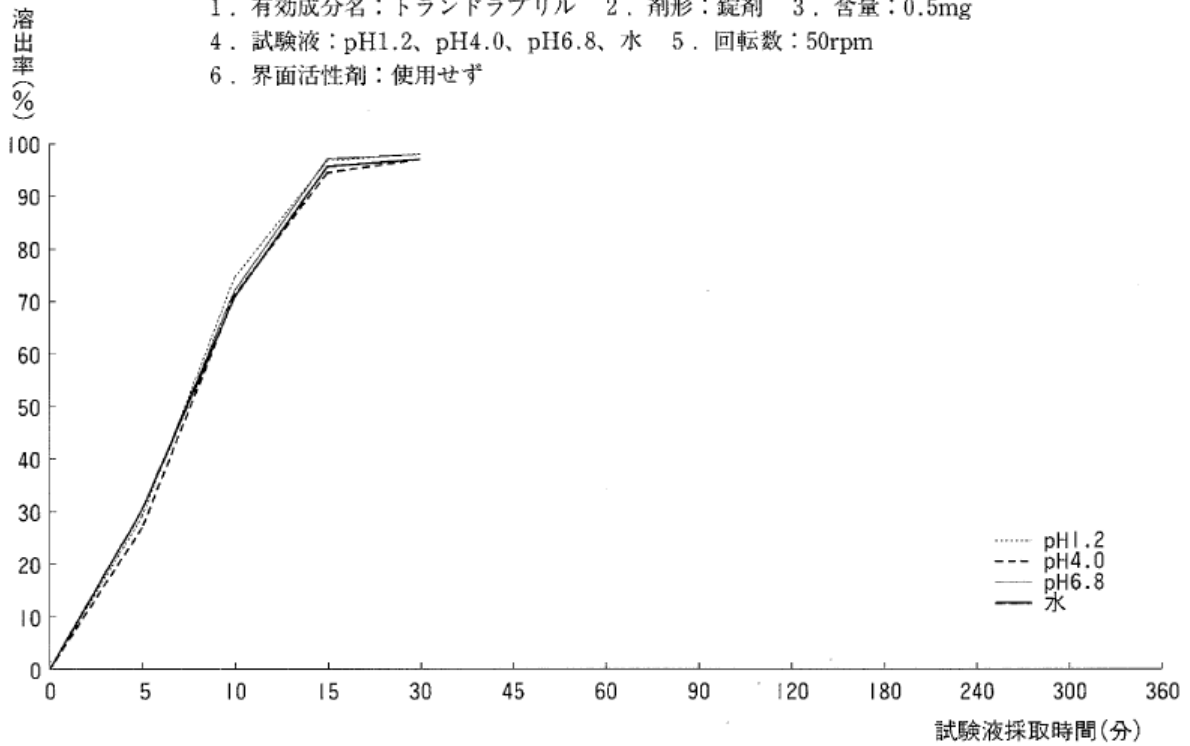
※先発医薬品の溶出曲線測定例を示す。

溶出曲線測定例

オドリック錠 0.5mg

トランドラプリル錠 0.5mg

1. 有効成分名：トランドラプリル
2. 剤形：錠剤
3. 含量：0.5mg
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

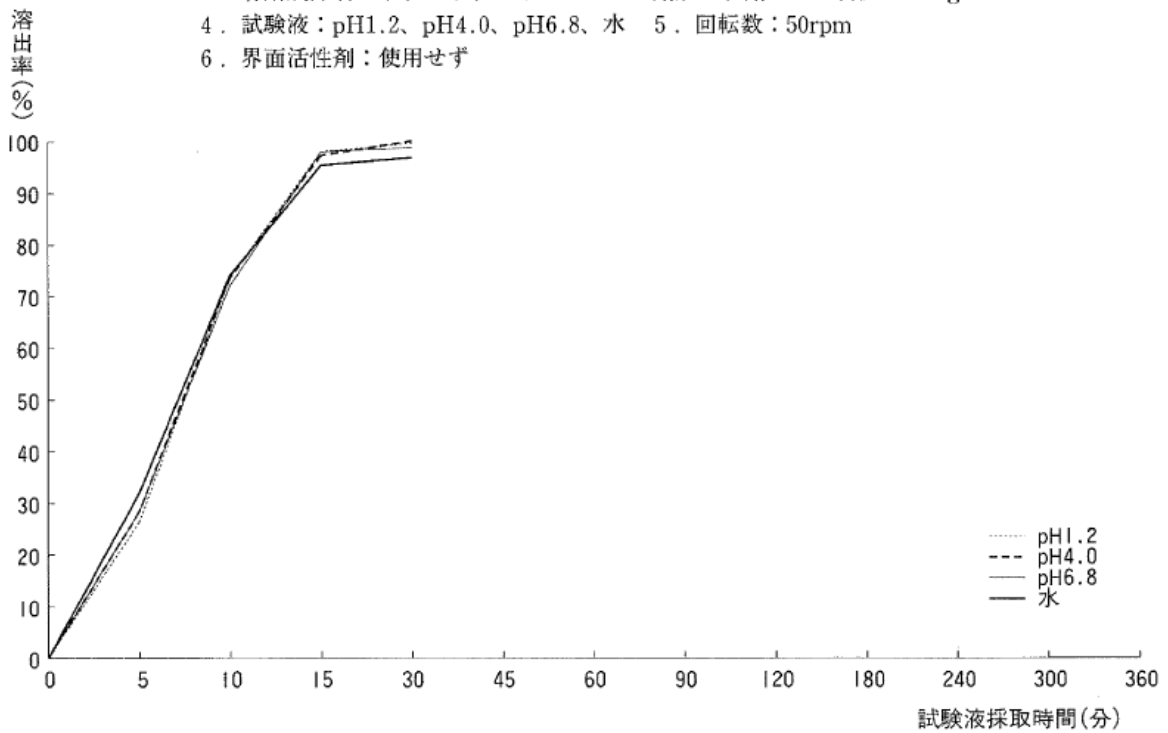


溶出曲線測定例

オドリック錠 1mg

トランドラプリル錠 1mg

1. 有効成分名：トランドラプリル
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

トランドラプリル錠
Trandolapril 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0.45μm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中にトランドラプリル(C₂₄H₃₄N₂O₅)約0.56μg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。別にトランドラプリル標準品約0.022gを精密に量り、アセトニトリルに溶かし、正確に200mLとする。この液5mLを正確に量り、水を加えて正確に50mLとする。更にこの液5mL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、トランドラ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

トランドラプリル(C₂₄H₃₄N₂O₅)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{4}$$

W_S: トランドラプリル標準品の量(mg)

C: 1錠中のトランドラプリル(C₂₄H₃₄N₂O₅)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 220nm)

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: リン酸二水素カリウム6.80gを水1000mLに溶かし、リン酸を加え、pH2.0に調整する。この液600mLにアセトニトリル400mLを加える。

流量: トランドラプリルの保持時間が約5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、トランドラ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2000段以上、1.5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、トランドラ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 |
|-------|------|-------|
| 0.5mg | 15分 | 80%以上 |
| 1mg | 15分 | 80%以上 |

トランドラプリル標準品 $C_{24}H_{34}N_2O_5$: 430.54

(-)-(2*S*, 3*aR*, 7*aS*)-1-[(*S*)-*N*[(*S*)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]alanyl]hexahydro-2-indolinecarboxylic acid 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 トランドラプリルをエタノール (99.5) に溶かし、室温で 1 時間かき混ぜた後、ろ過する。ろ液を氷冷し、1 時間放置する。析出した結晶をろ取り、少量のエタノール (99.5) で洗う。同様の操作を更に 2 回繰り返し、得られた結晶をシリカゲルを乾燥剤として 3 時間減圧乾燥する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品につき、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 1736cm^{-1} 、 1655cm^{-1} 、 1497cm^{-1} 、 1368cm^{-1} 、 1194cm^{-1} 、 1100cm^{-1} 、 1065cm^{-1} 、 936cm^{-1} 及び 700cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 0.010g を移動相 25mL に溶かし、試料溶液とする。この液 2mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 250mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $50\mu\text{L}$ 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、試料溶液のトランドラプリル以外のピークの合計面積は、標準溶液のトランドラ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：220nm)

カラム：内径 4mm、長さ 25cm のステンレス管に $5\mu\text{m}$ 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：テトラヒドロフラン 300mL、アセトニトリル 200mL 及びトリエチルアミン 5mL を水 700mL に混合した後、リン酸を加え、pH2.5 に調整する。

流量：トランドラプリルの保持時間が約 10 分になるように調整する。

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 50mL とする。この液 $50\mu\text{L}$ から得たトランドラプリルのピーク面積が、標準溶液のトランドラ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：トランドラプリル 0.01g 及び 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンの移動相溶液

(1→2000) 5mL を移動相 250mL に溶かす。この液 $50\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、トランドラプリル、1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンの順に溶出し、その分離度は 5 以上である。

システムの再現性：標準溶液 $50\mu\text{L}$ につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返し返すとき、トランドラプリルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

水分 0.2% 以下 (0.1g、電量滴定法)

含量 99.0% 以上。定量法・本品約 0.4g を精密に量り、酢酸 (100) 50mL 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 = 43.05mg $C_{24}H_{34}N_2O_5$

【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) 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）
- 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 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）