後発医薬品採用のための品質評価 —マレイン酸エナラプリル錠における検討—

松浦克彦^{*1}, 林 秀樹², 杉山 正¹, 片桐義博^{1,3}岐阜大学医学部附属病院薬剤部¹静岡県立大学臨床薬効解析学分野²岐阜大学大学院医学系研究科臨床薬剤学分野³

Comparative Study on Quality of Brand Name and Generic Enalapril Maleate Tablets

Katsuhiko Matsuura^{*1}, Hideki Hayashi²,Tadashi Sugiyama¹ and Yoshihiro Katagiri^{1,3}Department of Pharmacy, Gifu University Hospital¹

Department of Clinical Pharmacology and Genetics,

School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka²Department of Clinical Pharmacy, Gifu University Graduate School of Medicine³〔 Received December 7, 2005 〕
〔 Accepted January 23, 2006 〕

A comparative study was carried out to evaluate the quality of one brand name tablet (A) and five generic tablets (B~F) containing 5 mg of enalapril maleate (ENA). Tablet quality was evaluated based on such characteristics as content, impurities, dissolution profile, hygroscopic properties, and stability. In the purity test, we measured the quantities of degradation products such as diacid compound (DA) and diketopiperazine compound (DKP) and in the hygroscopicity test, the weight and hardness of the tablets without blister packaging was measured initially and after 2 weeks and 4 weeks of storage at 0 %, 43 %, 75 % and 93 % relative humidity (RH). To test stability, we measured the quantities of ENA, DA, and DKP in tablets stored without blister packaging at 40°C and 75 % RH for 12 weeks.

The ENA content in all preparations was approximately equal to the indicated content. Initially, DA was not detected in any of the preparations. About 0.3 % DKP was detected in preparation B and C. The dissolution profiles of all generic tablets were similar to those of the brand name tablet. For preparations A, B, and D, a marked increase in tablet weight and decrease in tablet hardness was observed with increasing RH. In the stability test, the remaining ENA content in preparations A, B, and D after 12 weeks was significantly lower than the initial content. The DA content in preparations A and D had increased markedly after 12 weeks and so had the DKP content in preparation B.

Our study showed that the quality of the generic tablets C, E, and F was comparable to that of brand name tablet A with respect to stability and resistance to humidity. We conclude that if generic manufacturers continue to produce such high quality drugs, this will lead to greater confidence in their effectiveness and an increase in their use in the clinical setting.

Key words — enalapril maleate, quality, content, impurity, hygroscopic, stability

緒 言

後発医薬品は開発に必要な経費が著しく少ないため、薬価が先発医薬品と比較して低く設定されている。このことから後発医薬品の使用促進は医療費抑制、患者負担減少および病院収益向上のための有効な手段として考え

られている¹⁻³⁾。また、2002年度の診療報酬改定では後発医薬品を使用した場合に診療報酬および調剤報酬にインセンティブを与えることによって後発医薬品の使用を促進するための政策も講じられている。それにも関わらず後発医薬品の使用促進に関して成果が得られていないのが現状であると思われる。その原因のひとつとして後発医薬品の品質に対する不安がある^{1,3)}。後発医薬品の

^{1,3} 岐阜市柳戸1-1; 1-1, Yanagido, Gifu-shi, 501-1194 Japan

² 静岡市駿河区谷田52-1; 52-1, Tanida, Suruga-ku, Shizuoka-shi, 422-8526 Japan

品質に関する問題点として、製剤中に混入している不純物の種類や含量の差⁴⁻⁶⁾、販売後の製剤における安定性の差^{7,8)}あるいは製品間での溶出挙動の差⁸⁻¹⁰⁾などがこれまでに報告されている。しかし、後発医薬品の製造販売会社から公表されている医薬品の品質に関する情報は極めて不十分なものである。そのため、病院側における後発医薬品の選択を困難なものにしている。

マレイン酸エナラプリル(ENA)は製剤化することによって湿度、温度および光に対する安定性が低下することが報告されている^{11,12)}。したがって、ENAは製剤技術の差によって製品の品質が大きく異なる可能性が考えられる。今回、ENA錠の先発医薬品および後発医薬品の品質比較試験を行ったところENA錠の安定性について有用な知見が得られたので報告する。

方 法

1. 試料

試料としてENA 5 mg錠の先発医薬品(A)および後発

医薬品5銘柄(B~F)を用いた(Table 1)。後発医薬品は本試験実施時点において薬価収載されている22品目のうち入手が可能であった5銘柄を選択した。製品A, B, C, DおよびFは裸錠、製品Eは速崩壊錠である。

2. 試薬

ENA標準品およびENAの分解物であるジアシド体(DA)ならびにジケトピペラジン体(DKP)はエルメッドエーザイ(株)より提供されたものを用いた(Fig. 1)。内部標準物質のp-ヒドロキシ安息香酸エチルは和光特級(和光純薬工業(株))およびp-ヒドロキシ安息香酸プロピルは和光一級(和光純薬工業(株))を用いた。その他の試薬については、市販の試薬特級(和光純薬工業(株))あるいは高速液体クロマトグラフィ用(ナカライテスク(株))を用いた。

3. 含量・純度試験

各製品10錠について1錠中のENA, DAおよびDKP含量をHPLCにより同時に測定した。

Table 1. Preparations Used in this Experiments.

Preparation	Dosage Form	Lot No.	Manufacture Approval No.
A	Uncoated Compressed Tablet	1HD18F	61AM-3245
B	Uncoated Compressed Tablet	ENTVT3DP05	(12AM) 338
C	Uncoated Compressed Tablet	EK2601	21200AMZ00281000
D	Uncoated Compressed Tablet	03401	21200AMZ00292000
E	Orally Disintegrating Tablet	27C95S	21400AMZ00190000
F	Uncoated Compressed Tablet	A115	21200AMZ00217

Each tablets was labeled to contain 5mg of enalapril maleate.

Fig. 1. Enalapril Maleate (ENA) and its Degradation Compounds.

1) 試料の調製

試料1錠につき内標準物質としてp-ヒドロキシ安息香酸エチル(12.5mg/mL)およびp-ヒドロキシ安息香酸プロピル(1.25mg/mL)を含む12mMリン酸水素二ナトリウム緩衝液(pH2.2)/アセトニトリル混液(=80:20)を25mL加え、超音波にて十分懸濁後、3000rpmで5分間遠心分離した上清を試料溶液とした。

2) HPLC 条件

HPLC システムはLP-VP システム(株島津製作所)を用いた。カラムはSymmetry®C₁₈(5 μ m, 4.6 $\times$ 250mm I.D., Waters)を使用し、温度は40℃とした。移動相は12mMリン酸水素二ナトリウム緩衝液(pH2.2)/アセトニトリル混液を80:20の比率で測定を開始し、20分後に移動相の比率が58:42となるようにアセトニトリルの割合を直線的に増加させた。流速は1.5mL/min, 試料注入量は50 μ Lとした。ENA, DA およびDKPの検出はUV210nmにて行った。

4. 溶出試験

第十四改正日本薬局方溶出試験法第2法(パドル法)に準じ、溶出試験器NTR-6000(富山産業(株))を用いて行った。試験条件は、試験液量900mL, 試験液温度37 $\pm$ 0.5℃, パドル回転数50rpmとした。試験液には水を用いた。試験液はオートサンプラPAS-615(富山産業(株))を用いて経時的に5mLずつ採取し、採取後、ただちに同温同量の試験液を補充した。採取した試験液にp-ヒドロキシ安息香酸エチル(1 μ g/mL)を含有するアセトニトリル溶液を加えて試験液とアセトニトリル溶液の比が80:20となるように調製したものを試料溶液とした。試料溶液中のENA量は含量・純度試験と同一の条件にてHPLCにより測定した。溶出試験は各製品について6回ずつ行い、その平均溶出率を算出した。

5. 吸湿平衡試験

吸湿平衡試験はPTPから取り出した状態(非包装)の錠剤を用いて相対湿度を調整したデシケータ内で行い、保存前および保存開始2, 4週間後の錠剤の重量および硬度を測定した。相対湿度はシリカゲルおよび炭酸カリウム、塩化ナトリウムならびに硝酸カリウムの飽和塩類溶液をデシケータ内に入れることによってそれぞれ0, 43, 75および93%RHに調整した。デシケータは25℃に設定した恒温恒湿器LH-20-04-M-La(ナガノサイエンス(株))内で保管した。

重量は各製品10錠の合計重量を電子天秤AT-201(METTLER TOLEDO)を用いて測定した。硬度は木屋式デジタル硬度計KHT-20(株藤原製作所)を用いて各製品10錠ずつ測定した。

6. 過酷試験

過酷試験は恒温恒湿器LH-20-04-M-La(ナガノサイエンス(株))を用いて、「安定性試験ガイドライン」の加速試験の保存条件¹³⁾に準じて温度40 $\pm$ 2℃, 相対湿度75 $\pm$ 5%で行った。非包装の錠剤を上記条件で保存を開始し、1, 2, 4, 8および12週間後における1錠中のENA, DA およびDKP含量を含量・純度試験と同一条件のHPLCにより測定した。試験は各製品につき10錠ずつ行った。

7. 統計処理

過酷試験において先発医薬品と後発医薬品間のENA含量を比較するためにDunnettの多重比較検定を用いて統計学的検討を行い、5%の危険率をもって有意な差とした。

結 果

1. 含量・純度試験

ENA, DA, DKP, p-ヒドロキシ安息香酸エチルおよびp-ヒドロキシ安息香酸プロピルを含有する標準溶液のHPLCクロマトグラムをFig. 2に示した。Table 2には各製品のENA, DA およびDKP含量をENA表示量に対する百分率で示した。ENA含量はいずれの製品も表示量とほぼ等しく、均一性も保たれていた。DAはいずれの製品からも検出されなかったが、DKPは製品BおよびCにおいて約0.3%認められた。

2. 溶出試験

溶出試験の結果をFig. 3に示した。いずれの製品も主薬の溶出が速く、試験開始15分以内に主薬の溶出率は90%以上を示した。

3. 吸湿平衡試験

相対湿度0~93%の条件で保存した際の錠剤重量の経時変化を試験開始時の重量に対する変化率でFig. 4に示した。43%RHまではいずれの製品も錠剤重量に大きな変化は認められなかった。製品A, B およびDにおいては75%RH以上の条件より重量の増加が認められるようになり、75%RHで4週間保存後の重量増加率はそれぞれ3.9%, 2.5%および4.8%を示し、93%RHで4週間保存後ではそれぞれ12.7%, 6.0%および14.6%を示した。一方で、製品C, E およびFについては重量の増加が小さく、93%RHで4週間保存後においても重量増加率はそれぞれ1.9%, 0.4%および1.5%であった。

各湿度条件で保存した際の錠剤硬度の経時変化をFig. 5に示した。試験開始前の錠剤硬度は製品Bのみが2.6kgと低い値を示したのに対して他の製品は5~6

Fig. 2. Typical Chromatogram of ENA, DA, DKP and Internal Standards.

1 : Maleic Acid, 2 : DA, 3 : ENA, 4 : Ethyl Parahydroxybenzoate, 5 : Propyl Parahydroxybenzoate, 6 : DKP

Table 2. Content of ENA, DA and DKP in Tablets.

Sample	ENA (%)	DA (%)	DKP (%)
A	99.4±1.5	n.d.	n.d.
B	100.4±5.2	n.d.	0.33±0.05
C	101.4±1.5	n.d.	0.27±0.02
D	98.7±1.1	n.d.	n.d.
E	100.1±1.3	n.d.	n.d.
F	99.0±0.8	n.d.	n.d.

n.d. ; not detected

Each value represents the mean ± S.D. of 10 experiments.

kgを示した。製品Aは43%RHより著しい硬度の低下が認められ、75%RHで2週間保存後には硬度は測定不能であった。製品BおよびDは75%RHより著しい硬度の低下が認められ、93%RHで2週間の保存後には硬度は測定不能であった。一方で、製品C、EおよびFにおいては93%RHで4週間の保存においても硬度は1～2 kgを維持していた。

4. 過酷試験

過酷試験における ENA 含量の経時変化を Fig. 6 に示した。ENA 含量は ENA 表示量 (5 mg) に対する百分率で示した。ENA 含量は製品 A と比較して製品 B、C および E においては試験開始1週目から、製品 F においては試験開始2週目から有意な差が認められた。製品 A、B および D において ENA 含量は経時的な減少を示した。特に製品 B の ENA 含量の減少が著しく、試験開始12週間後には58.3%まで低下した。製品 A および D の ENA 含量は試験開始12週間後にはそれぞれ67.6%お

び68.9%まで低下した。

過酷試験における DA および DKP 含量の経時変化を Fig. 7 に示した。DA および DKP 含量は ENA 含量 (表示量) に対する百分率で示した。DA 含量は製品 A および D において経時的に増加し、試験開始12週間後にはそれぞれ19.2%および18.9%まで増加した。製品 B については試験開始2週間後までは DA 含量の経時的な増加を示したが、それ以降の増加は認められなかった。

DKP 含量については製品 B において経時的に著しく増加し、試験開始12週間後には20.6%まで増加した。製品 C および F においてはわずかな DKP 含量の増加が認められ、試験開始12週間後における DKP 含量はいずれも3.2%であった。

考 察

後発医薬品は GMP による製造工程の厳しい管理および製品の規格、試験方法の設定が義務付けられている。

Fig. 3. Dissolution Profiles of ENA from Tablets in Water.
Each point represents the mean and S.D. of 6 experiments.
Symbols are represented as follows ; ●: A, ○: B, ▲: C,
△: D, ■: E, □: F.

Fig. 4. Change of Tablets Weight Stored at Various Humidity.
Each point represents the gross weight of 10 Preparations.
Symbols are represented as follows ; ●: 0%, ○: 43%,
▲: 75%, △: 93%.

また、1997年より開始された品質再評価によって後発医薬品の溶出挙動の評価が行われるようになった。これらによって後発医薬品の品質は改善される傾向にある。今

回用いた後発医薬品についても、ENA 含量はほぼ100%を示し、その均一性についても良好であった。また、溶出試験においても後発医薬品の生物学的同等性試験ガイ

Fig. 5. Hardness Variation of Tablets Stored at Various Humidity. Each point represents the mean $\pm$ S.D. of 10 experiments. Symbols are represented as follows ; ● : 0%, ○ : 43%, ▲ : 75%, △ : 93%.

Fig. 6. ENA Remaining in Tablets Stored at 40°C and 75% RH. Each point represents the mean $\pm$ S.D. of 10 experiments. Symbols are represented as follows ; ● : A, ○ : B, ▲ : C, △ : D, ■ : E, □ : F. * $p < 0.01$ vs. preparation A (Dunnett's test)

ドラインにおける溶出試験の判定基準¹⁴⁾および医療用医薬品品質情報集におけるマレイン酸エナプリル錠の溶出規格¹⁵⁾のいずれにおいても基準内であり、後発医薬品

の溶出挙動が先発医薬品と同等であることが証明された。非包装状態で行った吸湿平衡試験において製品 A, B および D は湿度の上昇に伴って錠剤の重量が増加する

Fig. 7. Content of DA and DKP in Tablets Stored at 40°C, 75% RH. Each column represents the mean of 10 experiments.

ことが観察されたことから吸湿性が高い製品であることが明らかとなった。また、製品A、BおよびDは重量の増加に伴って硬度が低下していることから硬度の低下は錠剤が水分を吸収したためと考えられた。ENA錠は吸湿性が高く、高湿度の条件下において重量の増加および硬度の著しい低下が報告されている¹²⁾。また、製品Aのインタビューフォームには「室温、60%RHで保存した場合、硬度の低下が2週間後に認められた。」と記載されている。今回の実験結果はこれらを反映しているものと考えられる。

速崩壊錠は口腔内での崩壊性を高めるために錠剤の硬度が低くなる欠点がある。製品Eは速崩壊錠であるにも関わらず、適度な硬度を示し、高湿度においても硬度が保たれていたことから、速崩壊錠の欠点が改善され、かつ湿度に対しても安定な製品であることが明らかになった。錠剤の硬度は破損防止および適度な崩壊性を保つために3から7kgが適当であるとされている¹⁶⁾。製品Bのみが吸湿平衡試験開始前の硬度が3kg未満であったことから錠剤が破損しないよう流通段階および調

剤での取り扱いに注意を払わなければならない。

過酷試験を行う前のENA含量はほぼ表示量を示していたが、過酷試験によって製品A、BおよびDで著しいENA含量の低下が認められた。ENAの錠剤の安定性は使用する滑沢剤によって大きく影響され、ステアリン酸マグネシウムを用いた場合にENAの分解は著しく促進されることが報告されている¹⁷⁾。製品A、BおよびDについては滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムが使用されている。このことから製品A、BおよびDのENA含量の低下はステアリン酸マグネシウムの添加が原因である可能性が考えられた。

ENAの主要分解物としてDAおよびDKPが知られている。今回行った純度試験では、DAはいずれの製品からも認められなかったが、DKPは製品BおよびCより検出された。しかし、製品BおよびCのDKP混入量は日本薬局方外医薬品規格2002(局外規)に記載されているENAに混入する類縁物質総量の規格値(2%未満)¹⁸⁾以下であった。過酷試験によってDAが製品A、BおよびDにおいて検出され、1～2週間後に規格値を超えた。

DKP は製品 B では 1 週間後に、製品 C および F では 4 週間後に規格値を超えた。DA および DKP の合計が過酷試験開始 12 週間後においても局外規の規格値を満たしたのは製品 E のみであった。E 以外の製品については DA および DKP の合計が経時的に増加し、特に製品 A、B および D においては試験開始の早い時点 (1 週間後) で規格値を超えたことから、非常に安定性が低い製品であることが明らかになった。

DA は ENA の活性代謝物である¹⁹⁾が、消化管からの吸収が悪い²⁰⁾ため DA を経口的に投与しても降圧効果は期待できない。また、DKP については、薬理活性や毒性などは公表されていない。ENA 含量の減少および DA、DKP 含量の増加は薬理効果の低下や未知の副作用出現の可能性があることから、製品 E 以外の局外規の規格値を超えた製品は ENA の分解を抑制するための対策が必要であると考えられた。特に、ENA 含量の低下が著しく、DA 含量の増加が著しかった製品 A、D および DKP 含量の増加が著しかった製品 B については錠剤自動包装機による一包化調剤など非包装の状態で保管される場合には長期保管を避ける必要がある。

今回の試験結果から後発医薬品の中には先発医薬品 A と比較して耐湿性および安定性について品質が優れている製品 (C、E および F) が存在することが明らかになった。特に、製品 E については速崩壊錠とすることによって服薬しやすくした錠剤であるだけでなく、全製品の中で最も品質が優れていた。このことから、製品 E の製薬会社の製剤技術は非常に高いものと評価できる。また、今回優れた品質を示した製品 C、E および F の製薬会社においては、今後も高品質の医薬品を提供することが後発医薬品の信頼を得ることになり、ひいては後発医薬品の使用促進に繋がるものと考えられる。

引用文献

- 1) 廣谷芳彦, 西堀崇子, 田中一彦, 病院薬剤師に対する後発医薬品の使用状況に関する調査とその解析, 医療薬学, **30**, 588-593 (2004).
- 2) 小山信彌, ジェネリック薬品と DPC DPC 導入がジェネリック薬品に与える影響, 新医療, **32**, 61-63 (2005).
- 3) 武藤正樹, ジェネリック医薬品 ユーザーの立場からジェネリック医薬品を考える (1) — 一般病院の立場から, 医学のあゆみ, **210**, 129-132 (2004).
- 4) 平山武司, 黒山政一, 加賀谷肇, HMG-CoA 還元酵素阻害薬 プラバスタチンナトリウム後発医薬品の品質に関する研究 — 含量均一性および不純物含量の検討 —, 新薬と臨床, **53**, 796-804 (2004).
- 5) 本田義輝, 齋藤秀之, 注射用メシル酸ナファモスタット製剤の先発および後発医薬品におけるロット間品質試験, 医療薬学, **31**, 391-398 (2005).
- 6) 松浦克彦, 杉山正, 片桐義博, オザグレルナトリウム注射剤の品質比較試験, 医療薬学, **31**, 832-838 (2005).
- 7) 下田浩欣, 杉山正, 堀内正, 松浦克彦, 森充弘, 片桐義博, テブレノンのカプセル剤および細粒剤の安定性の検討, 臨床医薬, **9**, 1711-1717 (1993).
- 8) 杉本功, 上田誠, 伊奈謙一, 薬剤の臨床 抗リウマチ剤・ブシラミン市販製剤の安定性比較試験, 診断と治療, **88**, 1940-1943 (2000).
- 9) 小川多津子, 大澤直, 内田享弘, 松山賢治, 後発医薬品評価における病院薬剤師と薬科大学との連携 — ロキソプロフェンナトリウム錠の溶出試験を例にして —, 病院薬学, **26**, 427-431 (2000).
- 10) 金本賢枝, 小西廣己, 蓑内徳蔵, 山路昭, 溶出試験による後発医薬品の品質評価 — 塩酸チクロピジン製剤およびシメチジン製剤を対象として —, 日本病院薬剤師会雑誌, **37**, 1333-1335 (2001).
- 11) M.M. Al-Omari, M.K. Abdelah, A.A. Badwan, A.M.Y. Jaber, Effect of the drug-matrix on the stability of enalapril maleate in tablet formulations, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **25**, 893-902 (2001).
- 12) P.K. Shiromani, J.F. Bavitz, Effect of moisture on the physical and chemical stability of granulations and tablets of the angiotensin converting enzyme inhibitor, enalapril maleate, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **12**, 2467-2480 (1986).
- 13) 厚生労働省, 安定性試験ガイドラインの改定について, 医薬審発第0603001号, 医薬局審査管理課長通知, 2003.
- 14) 厚生労働省, 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について, 医薬審発第786号, 医薬局審査管理課長通知, 2001.
- 15) 日本公定書協会編, “医療用医薬品品質情報集 No 8”, 薬事日報社, 東京, 2001, p. 183.
- 16) 松葉和久, “調剤指針注解 1997”, 調剤指針注解編集委員会編, 薬事日報社, 東京, 1996, pp. 209-271.
- 17) 公開特許公報(A), 特開平11-349479, 安定なマレイン酸エナラプリル錠剤 (1999).
- 18) 日本公定書協会編, “日本薬局方外医薬品規格2002”, じほう, 東京, 2002, pp. 537-538.
- 19) A.A. Patchett, E. Harris, E.W. Tristram, M.J. Wyvratt, M.T. Wu, D. Taub, E.R. Peterson, T.J. Ikeler, J. ten Broeke, L.G. Payne, D.L. Ondeyka, E.D. Thorsett, W. J. Greenlee, N.S. Lohr, R.D. Hoffsommer, H. Joshua, W.V. Ruyle, J.W. Rothrock, S.D. Aster, A.L. Maycock, F.M. Robinson, R. Hirschmann, C.S. Sweet, E.H. Ulm, D.M. Gross, T.C. Vassil, C.A. Stone, A new class of angiotensin-converting enzyme inhibitors, *Nature*, **288**, 280-283 (1980).
- 20) D.J. Tocco, F.A. deLuna, A.E.W. Duncan, T.C. Vassil, E.H. Ulm, The physiological disposition and metabolism of enalapril maleate in laboratory animals, *Drug Metab. Dispos.*, **10**, 15-19 (1982).