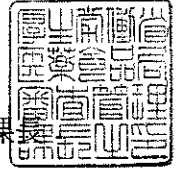




薬食審査発第 0816001 号
平成 17 年 8 月 16 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験（案）等について

平成 15 年 1 月 31 日厚生労働省告示第 3 号、平成 15 年 7 月 25 日厚生労働省告示第 265 号及び平成 16 年 1 月 21 日厚生労働省告示第 12 号をもって行われた再評価指定については、それぞれ平成 15 年 5 月 2 日、平成 15 年 10 月 27 日及び平成 16 年 4 月 20 日が再評価申請期限であったところであるが、今般、このうち別紙製剤につき、公的溶出試験（案）を別添 1、標準製剤等を別添 2、標準的な溶出試験条件を別添 3 のとおりとすることとしたので、貴管下関係業者に対し周知徹底方よろしく御配慮願いたい。

なお、今般、公的溶出試験（案）が示されたことに伴い、当該製剤に係る再評価申請者が平成 10 年 9 月 9 日医薬審第 790 号審査管理課長通知「医療用医薬品の品質再評価に伴う溶出試験の設定に係る承認事項一部変更承認申請等の取扱いについて」による溶出試験一変申請を行う場合には、平成 17 年 11 月 16 日までに行うよう、併せて御指導願いたい。



別紙

塩酸シプロヘプタジン (10mg/g 散、4mg 錠)
タンニン酸ジフェンヒドラミン (100mg/g 散)
メキタジン (3mg 錠)
メトロニダゾール (250mg 錠)
マレイン酸セチプチリン (1mg 錠)
リスペリドン (10mg/g 細粒、1mg 錠、2mg 錠、3mg 錠)
レピリナスト (150mg 錠)
塩酸テモカプリル (1mg 錠、2mg 錠、4mg 錠)
エグアレンナトリウム (25mg/g 顆粒)

別添 1

公的溶出試験（案）について

（別に規定するものの他，日本薬局方一般試験法溶出試験法を準用する。）

塩酸シプロヘプタジン 10mg/g 散

溶出試験 本品の表示量に従い塩酸シプロヘプタジン無水物（ $C_{21}H_{21}N \cdot HCl$ ）約 4 mg に対応する量を精密に量り，試験液に水 900 mL 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。規定時間後，溶出液 20 mL 以上をとり，その一部を遠心分離し，その上清を試料溶液とし，ポリプロピレン製の液体クロマトグラフ用バイアルに移す。別に塩酸シプロヘプタジン標準品を 100°C（減圧・0.67 kPa 以下）で 5 時間乾燥し，その約 0.022 g を精密に量り，移動相に溶かし，正確に 100 mL とする。この液 10 mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 100 mL とする。この液 10 mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 50 mL とし，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 50 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，それぞれの液のシプロヘプタジンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。本品の 30 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする。

塩酸シプロヘプタジン無水物（ $C_{21}H_{21}N \cdot HCl$ ）の表示量に対する溶出率（%）

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{18}{C}$$

W_S : 塩酸シプロヘプタジン標準品の量 (mg)

W_T : 塩酸シプロヘプタジン 10mg/g 散の秤取量 (g)

C : 1 g 中の塩酸シプロヘプタジン無水物（ $C_{21}H_{21}N \cdot HCl$ ）の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：285 nm）

カラム：内径 4.6 mm，長さ 15 cm 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：30°C 付近の一定温度

移動相：水/アセトニトリル/メタノール/メタンサルホン酸混液（520 : 240 : 240 : 1）

流量：シプロヘプタジンの保持時間が約 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 50 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、シプロヘプタジン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 段以上及び 1.5 以下である。

システムの再現性：標準溶液 50 μ Lにつき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、シプロヘプタジンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

塩酸シプロヘプタジン標準品：塩酸シプロヘプタジン(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、99.0%以上を含むもの。

塩酸シプロヘプタジン 4mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に水 900 mL 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。規定時間後、溶出液 20 mL 以上をとり、その一部を遠心分離し、その上清を試料溶液とし、ガラス製の液体クロマトグラフ用バイアルに移す。別に塩酸シプロヘプタジン標準品を 100°C (減圧・0.67 kPa 以下) で 5 時間乾燥し、その約 0.022 g を精密に量り、移動相に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 10 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100 mL とする。この液 10 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 50 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 50 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、それぞれの液のシプロヘプタジンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 30 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする。

塩酸シプロヘプタジン無水物 ($C_{21}H_{21}N \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{18}{C}$$

W_s : 塩酸シプロヘプタジン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸シプロヘプタジン無水物 ($C_{21}H_{21}N \cdot HCl$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 285 nm)

カラム: 内径 4.6 mm, 長さ 15 cm 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: 30°C 付近の一定温度

移動相: 水/アセトニトリル/メタノール/メタンсульホン酸混液 (520 : 240 : 240 : 1)

流量: シプロヘプタジンの保持時間が約 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 50 μ L につき、上記の条件で操作するとき、シプロヘプタジン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 段以上及び 1.5 以下である。

システムの再現性: 標準溶液 50 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、シプロヘプタジンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

塩酸シプロヘプタジン標準品：塩酸シプロヘプタジン(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、99.0%以上を含むもの。

タンニン酸ジフェンヒドラミン 100mg/g 散

溶出試験 本品の約 1g を精密に量り、試験液に pH4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L) 900 mL 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。溶出試験開始 45 分後、溶出液 20 mL 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し、初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別に、塩酸ジフェンヒドラミン標準品を 105°C で 3 時間乾燥し、その約 30 mg を精密に量り、pH4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L) に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)を加えて正確に 50 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 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ない、それぞれの液のジフェンヒドラミンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 45 分間の溶出率が 75%以上のときは適合とする。

ジフェンヒドラミン ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 90 \times 0.875$$

W_S : 塩酸ジフェンヒドラミン標準品の量 (mg)

W_T : タンニン酸ジフェンヒドラミン散の秤取量 (g)

C : 1 g 中のジフェンヒドラミンの表示量 (mg)

(ジフェンヒドラミンとして 30mg/g)

0.875 : 塩酸ジフェンヒドラミンのジフェンヒドラミンへの分子量補正係数

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 220 nm)

カラム : 内径 4.6 mm, 長さ 15 cm のステンレス管に 5 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 °C 付近の一定温度

移動相 : pH 3.0 の 0.05mol/L リン酸二水素ナトリウム試液 900 mL に薄めたトリメチルアミン溶液 (3 → 10) 3 mL 及びアセトニトリル 600 mL を加える。

移動相流量 : ジフェンヒドラミンの保持時間が約 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 20 μ L につき，上記条件で操作するとき，ジフェンヒドラミン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，2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 20 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，ジフェンヒドラミンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0 % 以下である。

(注) 塩酸ジフェンヒドラミン標準品 塩酸ジフェンヒドラミン(日局)。
ただし，乾燥したものを定量したとき，塩酸ジフェンヒドラミン ($C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$) 99.0% 以上含むものを塩酸ジフェンヒドラミン標準品とする。

メキタジン 3mg 錠

溶出試験 本操作は遮光下で行う。本品 1 個をとり、試験液に pH6.8 の日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液 (1→2) 900 mL 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 45 分後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.5 μm 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にメキタジン標準品を酸化リン (V) を乾燥剤として 60 $^{\circ}\text{C}$ で 3 時間減圧乾燥し、その約 0.015 g を精密に量り、メタノール 50 mL に溶かし、pH6.8 の日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液 (1→2) を加え正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、pH6.8 の日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液 (1→2) を加えて正確に 200 mL 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 253 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 45 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする。

メキタジン ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{45}{2}$$

W_S : メキタジン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のメキタジン ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}$) の表示量 (mg)

メキタジン標準品：メキタジン (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、メキタジン ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}$) 99.0% 以上を含むもの。

メトロニダゾール錠 250mg

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90分後、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2mLを正確に量り、水を加えて正確に50mLとし、試料溶液とする。別にメトロニダゾール標準品をデシケーター（減圧、シリカゲル）で24時間乾燥し、その約22mgを精密に量り、水に溶かし、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320nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の90分間の溶出率が75%以上のときは適合とする。

メトロニダゾール ($C_6H_9N_3O_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 1125$$

W_s : メトロニダゾール標準品の量 (mg)

C : 1錠中のメトロニダゾール ($C_6H_9N_3O_3$) の表示量 (mg)

メトロニダゾール標準品 メトロニダゾール (日局) .

マレイン酸セチプチリン 1mg 錠

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。溶出試験開始 15 分後、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 5mL を正確に量り、希釈液 10mL を正確に加え、試料溶液とする。別にマレイン酸セチプチリン標準品を 105 $^{\circ}$ C で 1 時間乾燥し、その約 0.028g を精密に量り、移動相に溶かし、正確に 100mL とする。この液 4mL を正確に量り、水を加えて正確に 100mL とする。更にこの液 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、希釈液 10mL を正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 50 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、それぞれの液のセチプチリンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする。

マレイン酸セチプチリン ($C_{19}H_{19}N \cdot C_4H_4O_4$) の表示量に対する溶出率

$$(\%) = W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{18}{5}$$

W_s : マレイン酸セチプチリン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のマレイン酸セチプチリン ($C_{19}H_{19}N \cdot C_4H_4O_4$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 262nm)

カラム : 内径 4.6mm , 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 : 40 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 : メタノール / 2.5mmol/L リン酸アンモニウム緩衝液 (pH 7.5) 混液 (3 : 1)

流量 : セチプチリンの保持時間が約 8 分と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 50 μ L につき、上記の条件で操作するとき、セチプチリン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 50 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、セチプチリンのピーク面積の相対標準偏差は 2% 以下である。

2.5mmol/L リン酸アンモニウム緩衝液 (pH 7.5) : リン酸水素二アンモニウム 0.33g を水に溶かし 1000mL とした液に, リン酸二水素アンモニウム 0.29g を水に溶かし 1000mL とした液を加え, pH 7.5 に調整する.

希釈液 : メタノール / 0.15mol/L リン酸アンモニウム緩衝液 (pH 7.5) 混液 (1 : 1)

0.15mol/L リン酸アンモニウム緩衝液 (pH 7.5) : リン酸水素二アンモニウム 19.8g を水に溶かし 1000mL とした液に, リン酸二水素アンモニウム 17.3g を水に溶かし 1000mL とした液を加え, pH 7.5 に調整する.

マレイン酸セチプチリン標準品 本品を乾燥したものは定量するとき, マレイン酸セチプチリン ($C_{19}H_{19}N \cdot C_4H_4O_4$) 99.0%以上を含有する. 必要な場合には次に示す方法で製する.

製法 マレイン酸セチプチリン 2g にエタノール(99.5)20mL を加え, 加温して溶かし, 熱時ろ過する. ろ液を冷却し, 析出した結晶をろ取し, 氷冷したエタノール(99.5)少量で洗う. 得られた結晶を風乾した後, 60°C, 減圧で 3 時間乾燥する.

性状 本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末で, においはなく, 味は苦い. 本品は酢酸 (100) 又はクロロホルムに溶けやすく, メタノールにやや溶けやすく, エタノール(99.5)にやや溶けにくく, 水又は酢酸エチルに溶けにくく, エーテルに極めて溶けにくく, ヘキサンにほとんど溶けない.

確認試験

- (1)本品の水溶液 (1→2500) 5mL にドラーゲンドルフ試液 3 滴を加えるとき, 液はだいたい色の沈殿を生じる.
- (2)本品 0.06g に重クロム酸カリウム・硫酸試液 10mL を加えて, 水浴中で 10 分間加熱するとき, 液は青緑色を呈する.
- (3)本品のメタノール溶液 (1→40000) につき, 日本薬局方一般試験法の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 261~263nm に吸収の極大を示す.

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (262nm) : 330~340 (乾燥後, 0.025g, メタノール, 2000mL)

融点 155~158°C

純度試験 類縁物質 本品 0.10g をとり，メタノール 5mL を正確に加えて溶かし，試料溶液とする．この液 1mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 50mL とする．この液 1mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 20mL とし，標準溶液とする．これらの液につき，日本薬局方一般試験法の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 μ L 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 n-プロパノール／酢酸（100）／水混液（4：1：1）を展開溶媒として約 10cm 展開した後，薄層板を風乾する．これに紫外線（主波長：254nm）を照射するとき，試料溶液から得たセチプチリン（Rf 値約 0.45）及びマレイン酸（Rf 値約 0.60）のスポット以外のスポットは標準溶液から得たセチプチリンのスポットより濃くない．

乾燥減量 0.5%以下（1g，105 $^{\circ}$ C，1時間）

定量法 本品を乾燥し，その約 0.2g を精密に量り，酢酸（100）40mL を加えて溶かし，0.1mol/L 過塩素酸で滴定する（日本薬局方一般試験法の滴定終点検出法電位差滴定法）．同様の方法で空試験を行い補正する．

0.1mol/L 過塩素酸 1mL=37.744mg C₁₉H₁₉N · C₄H₄O₄

リスペリドン 10mg/g 細粒

溶出試験 本品約 0.3g を精密に量り、試験液に水 900mL を用い、溶出試験法第 2 法（パドル法）により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 30 分後に溶出液 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 3mL を正確に量り、薄めた塩酸（1 → 137）3mL を正確に加えて試料溶液とする。別に定量用リスペリドンを 80 $^{\circ}$ C（減圧）で 4 時間乾燥し、その約 0.028g を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 50mL とする。この液 15mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 25mL とする。この液 2mL を正確に量り、試験液を加えて正確に 200mL とし、この液 3mL を正確に量り、薄めた塩酸（1 → 137）3mL を正確に加え、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、それぞれの液のリスペリドンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。本品の 30 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする。

リスペリドン（ $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ ）の表示量に対する溶出率（%）

$$= \frac{W_s}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{54}{5}$$

W_s : 定量用リスペリドンの量 (mg)

W_T : リスペリドン細粒の秤取量 (g)

C : 1g 中のリスペリドン（ $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ ）の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：237 nm）

カラム：内径 4.6mm、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 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：水／アセトニトリル混液（13：7）1000mL にトリフルオロ酢酸 1mL を加えた後、アンモニア水（28）を使用して、約 pH2.9 とした後、水／アンモニア水（28）混液（1：1）を加えて pH3.0 \pm 0.1 に調整する。

流量：リスペリドンの保持時間が約 3 分になるように調整する（1.0mL/min）。

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、リスペリドンのピークの理論段数及びシンメトリー係数