

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生省医薬安全局審査管理課長

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 9 年 2 月 24 日厚生省告示第 15 号をもって行われた再評価指定については、同年 12 月 24 日が再評価申請期限であったところであるが、今般、このうち下記製剤につき中央薬事審議会医薬品品質再審査再評価調査会での検討結果を踏まえ、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 のとおりとするので、貴管下関係業者に対し周知方よろしくご配慮願いたい。

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 10 年 12 月 21 日までに行うよう、併せてご指導願いたい。

記

アテノロール（25mg 錠、50mg 錠）
塩酸ミノサイクリン（50mg 錠、100mg 錠）
シメチジン（200mg 錠、400mg 錠）
ビンボセチン（5mg 錠）
フルオロウラシル（50mg 錠、100mg 錠）
塩酸エペリゾン（50mg 錠、10% 顆粒）

別添 1

公的溶出試験（案）について

有効成分；アテノロール

剤形；錠剤

含量；25mg

溶出試験法；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 30 分後、溶出液 5mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m のメンブランフィルター又は孔径 20 μ m のポリエステル繊維を積層したフィルターでろ過し、ろ液を試料溶液とする。

別にアテノロール標準品を 105 で 3 時間乾燥し、その約 0.05g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 10mL 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につき、吸光度測定法により試験を行い、波長 275nm における吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに 250nm における吸光度 A_{T2} 及び A_{S2} 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。

アテノロール($C_{14}H_{22}N_2O_3$)の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_{T1} - A_{T2}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{90}{C}$$

W_s : アテノロール標準品の量(mg)

C : 1 錠中のアテノロール($C_{14}H_{22}N_2O_3$)の表示量(mg)

アテノロール標準品；日本薬局方外医薬品規格に規定する。

有効成分；アテノロール
剤形；錠剤
含量；50mg

溶出試験法；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30分後、溶出液5mL以上をとり、孔径0.45μmのメンブランフィルター又は孔径20μmのポリエステル繊維を積層したフィルターでろ過し、ろ液を試料溶液とする。

別にアテノロール標準品を105で3時間乾燥し、その約0.05gを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液10mL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につき、吸光度測定法により試験を行い、波長275nmにおける吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに250nmにおける吸光度 A_{T2} 及び A_{S2} を測定する。

本品の30分間の溶出率が70%以上のときは適合とする。

アテノロール($C_{14}H_{22}N_2O_3$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_{T1} - A_{T2}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{90}{C}$$

W_s : アテノロール標準品の量(mg)

C : 1錠中のアテノロール($C_{14}H_{22}N_2O_3$)の表示量(mg)

アテノロール標準品；日本薬局方外医薬品規格に規定する。

有効成分；塩酸ミノサイクリン
剤形；錠剤
含量；50mg

溶出試験法；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30分後，溶出液20mL以上をとり，孔径0.45µm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4mLを正確に量り，水を加えて正確に25mLとし，試料溶液とする。

別に常用標準ミノサイクリン約30mg(力価)に対応する量を精密に量り，水に溶かし，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とし，標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液につき，吸光度測定法により試験を行い，波長348nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の30分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

塩酸ミノサイクリンの表示量(力価)に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{9}{4} \times \frac{1}{C} \times 100$$

W_s ：常用標準ミノサイクリンの採取量中のmg(力価)

C ：1錠中の塩酸ミノサイクリンの表示量mg(力価)

常用標準ミノサイクリン；日本抗生物質医薬品基準に規定する。

有効成分；塩酸ミノサイクリン
剤形；錠剤
含量；100mg

溶出試験法；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30分後，溶出液20mL以上をとり，孔径0.45µm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25mLとし，試料溶液とする。

別に常用標準ミノサイクリン約30mg(力価)に対応する量を精密に量り，水に溶かし，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とし，標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液につき，吸光度測定法により試験を行い，波長348nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の30分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

塩酸ミノサイクリンの表示量(力価)に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{9}{2} \times \frac{1}{C} \times 100$$

W_s ：常用標準ミノサイクリンの採取量中のmg(力価)

C ：1錠中の塩酸ミノサイクリンの表示量mg(力価)

常用標準ミノサイクリン；日本抗生物質医薬品基準に規定する。

有効成分；シメチジン
剤形；錠剤
含量；200mg

溶出試験法；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30分後，溶出液20mL以上をとり，孔径0.8μm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6mLを正確に量り，水を加えて正確に20mLとし，試料溶液とする。

別にシメチジン標準品を105℃で3時間乾燥し，その約0.022gを精密に量り，水を加えて溶かし，正確に100mLとする。この液6mLを正確に量り，水を加えて正確に20mLとし，標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液につき，吸光度測定法により試験を行い，242nmにおける吸光度 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。

シメチジン ($C_{10}H_{16}N_6S$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times A_t / A_s \times 100 / C \times 9$$

W_s : シメチジン標準品の量 (mg)

C : 1錠中のシメチジン ($C_{10}H_{16}N_6S$) の表示量 (mg)

シメチジン標準品；日本薬局方「シメチジン」。

有効成分；シメチジン
剤形；錠剤
含量；400mg

溶出試験法；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30分後，溶出液20mL以上をとり，孔径0.8μm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，水を加えて正確に20mLとし，試料溶液とする。

別にシメチジン標準品を105℃で3時間乾燥し，その約0.022gを精密に量り，水を加えて溶かし，正確に100mLとする。この液6mLを正確に量り，水を加えて正確に20mLとし，標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液につき，吸光度測定法により試験を行い，242nmにおける吸光度 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。

シメチジン ($C_{10}H_{16}N_6S$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times A_t / A_s \times 100 / C \times 18$$

W_s : シメチジン標準品の量 (mg)

C : 1錠中のシメチジン ($C_{10}H_{16}N_6S$) の表示量 (mg)

シメチジン標準品；日本薬局方「シメチジン」。

有効成分；ビンポセチン

剤形；錠剤

含量；5 mg

溶出試験法；本品 1 個をとり、試験液に pH5.5 の 0.1mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 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 60 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.5 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、次のろ液を試料溶液とする。

別に、ビンポセチン標準品を 105 で 4 時間乾燥し、その約 0.056g 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 1mL を正確に量り、試験液を加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、269nm 付近の吸収極大の波長における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 60 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

ビンポセチン ($C_{22}H_{26}N_2O_2$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times A_T / A_S \times 1 / C \times 9$$

W_s : ビンポセチン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のビンポセチンの量 (mg)

9 : 換算係数

ビンポセチン標準品；日本薬局方外医薬品規格に規定する。

試験液；pH5.5 の 0.1mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液

[酢酸ナトリウム 13.6g を水に溶かし、1000mL とする。この液に薄めた酢酸 (100) (6 1000) を加えて pH5.5 に調整する。]

有効成分；フルオロウラシル
剤形；錠剤
含量；50mg

溶出試験法；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。溶出試験開始15分後，溶出液5 mL以上をとり，孔径0.45 μmのメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液2 mLを除き，次のろ液2mLを正確に量り，水を加えて正確に10mLとし，試料溶液とする。

別に，フルオロウラシル標準品を80 で4時間，減圧乾燥し，その約0.028 gを精密に量り，水に溶かし正確に100 mLとする。この液2 mLを正確に量り，水を加えて正確に50 mLとし，標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液につき，吸光度測定法により試験を行い，波長266 nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

フルオロウラシル ($C_4H_3FN_2O_2$) の表示量に対する溶出率(%)
 $= W_s \times A_T / A_S \times 1 / C \times 180$

W_s ：フルオロウラシル標準品の量 (mg)

C ：1錠中のフルオロウラシル ($C_4H_3FN_2O_2$) の表示量 (mg)

フルオロウラシル標準品；日本薬局方「フルオロウラシル」。

有効成分；フルオロウラシル
剤形；錠剤
含量；100mg

溶出試験法；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5mL以上をとり，孔径0.45μmのメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液2mLを除き，次のろ液2mLを正確に量り，水を加えて正確に20mlとし，試料溶液とする。

別に，フルオロウラシル標準品を80で4時間，減圧乾燥し，その約0.028gを精密に量り，水を加えて溶かし，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50mLとし，標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液につき，吸光度測定法により試験を行い，波長266nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

フルオロウラシル ($C_4H_3FN_2O_2$) の表示量に対する溶出率 (%)
 $= W_s \times A_T / A_S \times 1 / C \times 360$

W_s ：フルオロウラシル標準品の量 (mg)

C ：1錠中のフルオロウラシル ($C_4H_3FN_2O_2$) の表示量 (mg)

フルオロウラシル標準品；日本薬局方「フルオロウラシル」。

有効成分；塩酸エペリゾン

剤形；錠剤

含量；50 mg

溶出試験法；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．溶出試験開始90分後，溶出液7 mL以上をとり，孔径0.45 μmのメンブランフィルターでろ過する．ろ液5 mLを正確に量り，0.1 mol/L塩酸試液を加えて正確に50 mLとし，試料溶液とする．

別に，塩酸エペリゾン標準品を五酸化リンを乾燥剤として24時間減圧乾燥し，その約0.05 gを精密に量り，水に溶かし，正確に100 mLとする．この液5 mLを正確に量り，水を加えて正確に50 mLとする．この液5 mLを正確に量り，0.1 mol/L塩酸試液を加えて正確に50 mLとし，標準溶液とする．

試料溶液及び標準溶液につき，0.1 mol/L塩酸試液を対照として吸光度測定法により試験を行い，262 nm付近の吸収極大の波長における吸光度 A_T 及び A_S を測定する．

本品の90分間の溶出率が70%以上のときは適合とする．

塩酸エペリゾン ($C_{17}H_{25}NO \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times A_T / A_S \times 9 / 5$$

W_s ：塩酸エペリゾン標準品の量 (mg)

塩酸エペリゾン標準品；日本薬局方外医薬品規格に規定する。

有効成分；塩酸エペリゾン

剤形；顆粒剤

含量；100 mg / g

溶出試験法；本品 0.5 g を正確に量り，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．溶出試験開始 15 分後，溶出液 7 mL 以上をとり，孔径 0.45 μm のメンブランフィルターでろ過する．ろ液 5 mL を正確に量り，0.1 mol/L 塩酸試液を加えて正確に 50 mL とし，試料溶液とする．

別に，塩酸エペリゾン標準品を五酸化リンを乾燥剤として 24 時間減圧乾燥し，その約 0.05 g を精密に量り，水に溶かし，正確に 100 mL とする．この液 5 mL を正確に量り，水を加えて正確に 50 mL とする．この液 5 mL を正確に量り，0.1 mol/L 塩酸試液を加えて正確に 50 mL とし，標準溶液とする．

試料溶液及び標準溶液につき，0.1 mol/L 塩酸試液を対照として吸光度測定法により試験を行い，262 nm 付近の吸収極大の波長における吸光度 A_T 及び A_S を測定する．

本品の 15 分間の溶出率が 85 % 以上のときは適合とする．

塩酸エペリゾン ($C_{17}H_{25}NO \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times A_T / A_S \times 9 / 5$$

W_s ：塩酸エペリゾン標準品の量 (mg)

塩酸エペリゾン標準品；日本薬局方外医薬品規格に規定する。

別添 2

標準製剤等について

有効成分名	剤型	含量	標準製剤	ロット番号	標準製剤提供者	整理番号
アテノロール	錠剤	25mg	テノーミン 25	NK234	住友製薬(株)	29011
		50mg	テノーミン	KL679	住友製薬(株)	29012
塩酸ミノサイクリン	錠剤	50mg	ミノマイシン錠 50mg	358-1	日本レダリー(株)	29041
		100mg	ミノマイシン錠 100mg	371-1	日本レダリー(株)	29042
シメチジン	錠剤	200mg	タガメット錠 200mg	0420	藤沢薬品工業(株)	29061
		400mg	タガメット錠 400mg	0200	藤沢薬品工業(株)	29062
ピンボセチン	錠剤	5mg	カラン錠	O207	武田薬品工業(株)	29071
フルオロウラシル	錠剤	50mg	5-FU 錠 50 協和	291BHC	協和醗酵工業(株)	29081
		100mg	5-FU 錠 100 協和	209AHD	協和醗酵工業(株)	29082
塩酸エペリゾン	錠剤	50mg	ミオナール錠 50mg	86A95M	エーザイ(株)	29101
	顆粒剤	100mg/g	ミオナール顆粒 10%	79A34M	エーザイ(株)	29102

別添 3

標準的な溶出試験条件について

有効成分名	剤型	含量	試験液 (pH) (基準液は太字)	回転数 (rpm)	整理番号
アテノロール	錠剤	25mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	29011
		50mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	29012
塩酸ミノサイクリン	錠剤	50mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	29041
		100mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	29042
シメチジン	錠剤	200mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	29061
		400mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	29062
ピンポセチン	錠剤	5mg	1.2, 5.5 , 6.8, 水	50	29071
フルオロウラシル	錠剤	50mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	29081
		100mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	29082
塩酸エペリゾン	錠剤	50mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	29101
	顆粒剤	100mg/g	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	29102

装置：日本薬局方一般試験法溶出試験法第2法（パドル法）

試験液 次の試験液 900ml を 45 ~ 50 で 2 時間加温し、放冷後 37 ± 0.5 とし用いる。

pH1.2：日本薬局方崩壊試験の第1液

pH4.0：酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)

pH5.5：酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.1mol/L)

pH6.8：日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液（1 2）

水：日本薬局方精製水