

表2 回転バスケット法による新規プレドニゾン標準製剤 (Lot Q0H398) の試験結果

機関No.	一回目 幾何平均	一回目 %CV	二回目 幾何平均	二回目 %CV	12ベッセル 幾何平均	12ベッセル %CV
a	61.40	8	63.76	5	62.6	7
b	62.34	7	60.75	9	61.5	8
c	59.66	7	61.50	10	60.6	9
d	59.02	8	57.15	4	58.1	6
e	54.97	8	59.50	13	57.2	11
f	71.40	5	66.52	7	68.9	7
g	63.21	10	60.78	13	62.0	11
h	60.14	12	63.55	11	61.8	11
i	64.23	14	59.21	24	61.7	19
j	58.47	7	61.62	5	60.0	6
k	67.26	11	61.40	12	64.3	12
l	55.30	14	50.84	6	54.1	12
m	57.48	11	65.02	10	61.1	12

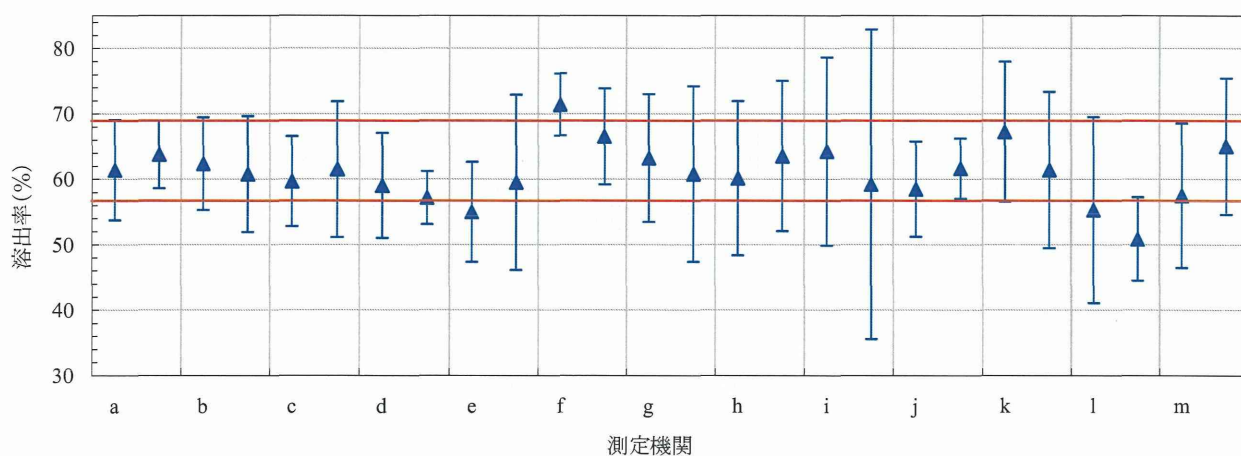


Fig. 8 回転バスケット法による各機関の装置での6回ずつの溶出率 (幾何平均)

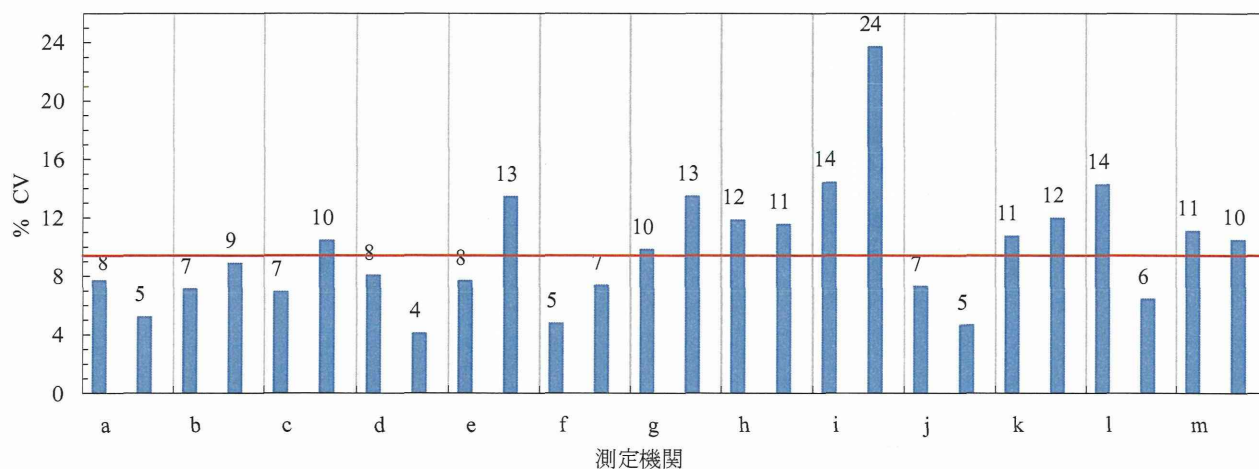


Fig. 9 回転バスケット法による各機関の装置での6回ずつの溶出率の CV 値

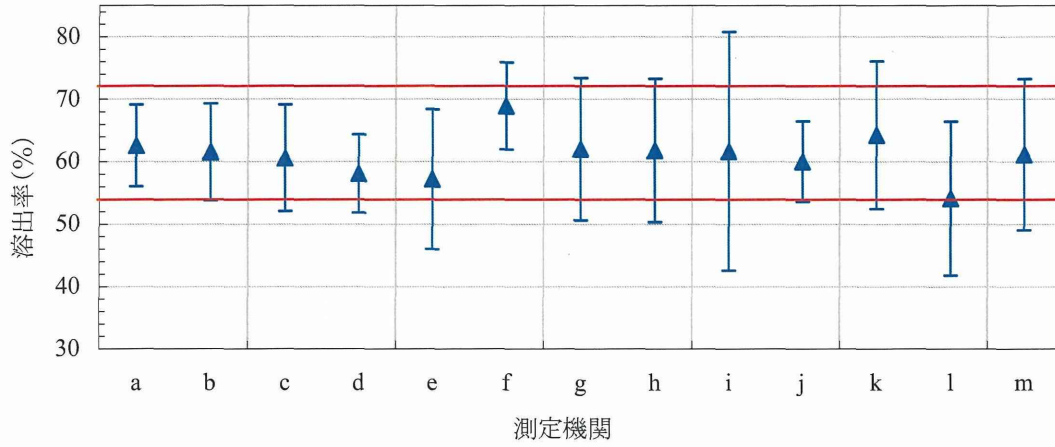


Fig. 10 回転バスケット法による各機関の装置での12回ずつの溶出率（幾何平均）

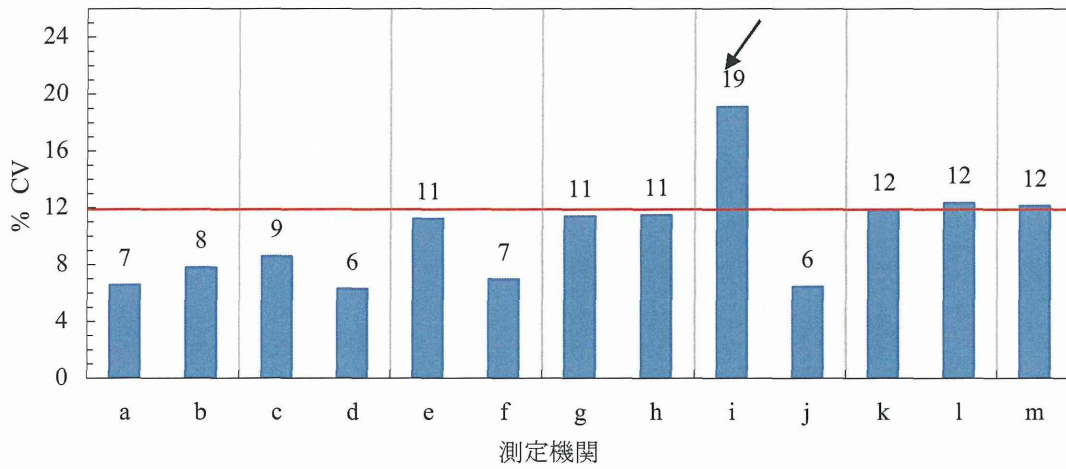


Fig. 11 回転バスケットによる各機関の装置での12回ずつの溶出率のCV値

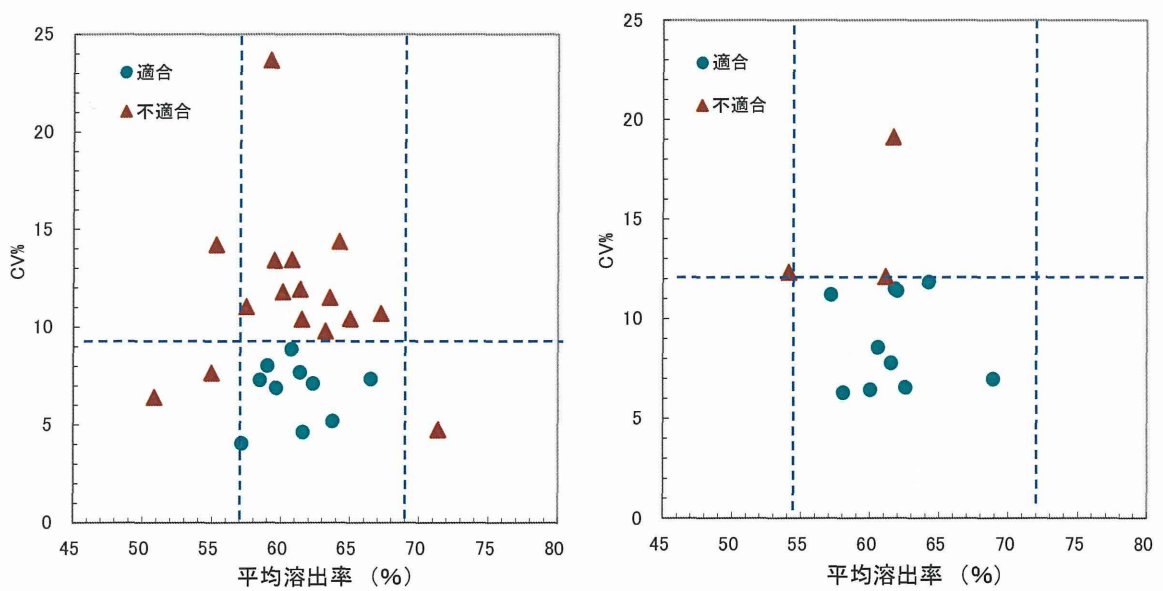


Fig. 12 回転バスケット法による溶出試験の一段目、二段目の適合データと不適合データの関係

溶出試験装置（回転バスケット法及びパドル法）の機械的校正の標準的方法（案）

第1章 目的

本ガイドラインは、溶出試験の装置 1（回転バスケット法）と装置 2（パドル法）の機械的校正の方法及び操作チェックの方法を明確に規定することにより、溶出試験の試験結果の再現性を確保することである。この方法は、サンプリング機能を備えた自動化された装置にも適用可能である。

第2章 分析者の責任において成されるべきこと

溶出試験装置の受け入れ時には、実測するか装置の適合証明書により、容器、バスケット、そしてパドルの寸法をチェックしなくてはならない。溶出試験メーカーの推奨法に従って、メンテナンス手順を実行する。

機械的校正は、溶出試験器の購入あるいは受け入れ時、装置の移設後、装置の修理後、また、前回の校正終了後 6ヶ月毎に実行する。もし、装置が日常的に使用されない場合には、6ヶ月ごとの機械校正は、前回校正実施後、6ヶ月以上間隔を空けても、最初の溶出試験を行う前に実施することで良い。ただし、操作上の動作チェックは使用の都度、実行する。

第3章 機械的校正の具体的な方法

1. 使用器具

機械的校正に使用する器具は、可能な限り JIS（日本工業規格）や NIST（国立標準技術研究所）のトレーサビリティの下に校正されたものを使用する。

2. 溶出試験装置のセットアップ

溶出試験装置のセットアップ時、または部品の交換後には、各装置部分の寸法を確認する必要がある。分析証明書（COA）または適合証明書（COC）を、測定の文書の代わりに使用することができる。規格に適合しない部品は廃棄すること。

容器、バスケット、パドルの寸法は、日本薬局方 6.10 溶出試験法の規格に適合することを確認する。容器は、底部が半円球の円筒形で、容積は 1L、高さ 160～210mm、内径は 98～106mm で、容器の上部には出縁がある。個々のバスケットは、日本薬局方 6.10 溶出試験法の 図 6.10-1 装置 1、回転軸及びバスケットの部分に示される寸法に一致しなければならない。パドルは、6.10 溶出試験法の 図 6.10-2 装置 2、回転軸及びパドルの攪拌翼部分に示される寸法に一致しなければならない。測定には、適当な測定器具を使用する。

3. メンテナンス

溶出試験器のメーカー推奨の保守及びメンテナンススケジュールを参考にして、装置の使用頻度と品質システム要件に基づいた適切なメンテナンスプログラムを確立すること。

第4章 機械的校正の方法

各装置の機械的校正を以下の定められた手順に従って実施する。規格に収まらない場合には、

大幅な調整が必要になり、繰り返し調整と測定が必要となる場合もある。これらの試験を通常は 6 カ月毎に行うが、装置の修理や移設を行った後などには改めて実施する。もし、装置が日常的に使用されていないときは、機械的校正を行ってから、6 ヶ月間隔の後の最初の溶出試験を行う前に実行しても良い。溶出試験器によっては、試験のためにメーカーの供給する特別な道具を必要とするものや、自動の校正装置を組み込んでいるものもある。原則的にこの記載された方法に従うのであれば、これらを使用しても良い。

4-1. 回転軸の偏心率

容器板の上にダイヤルゲージを置き、ゲージの測定子がパドルの攪拌翼またはバスケットの上端から約 2cm 上の部分で回転軸に触れるようにダイヤルゲージを設置する。機械的なゲージを使用する場合には、ゲージの指針（振れ幅がある場合にはその中心）がわずかに 0 を越えるように調整する。指針は最小値から最大値に変化し、その差を偏心率とする。総偏心率 1.0mm を超えてはならない。

4-2. パドル及びバスケットの回転軸の垂直度

駆動部を実際の溶出試験時と同じ場所へ下げる。必要なら、回転軸の垂直度は、駆動部を上へ上げて回転軸をチェックしてもよい。正確な気泡水準器を回転軸の手前の端にあてる。気泡は水準器の基準線内に入らなければならない。水準器を回転軸の側面に接するようにほぼ 90 度回転する。このときも、気泡は水準器の基準線内に入らなければならない。回転軸が垂直でなければ、垂直になるまで装置の足の高さで調整する。

回転軸の垂直度の測定では、デジタル式の水準装置を使用しても良い。回転軸は垂直から $\leq 0.5^\circ$ でなければならない。

4-3. バスケット偏心率

容器板の上にダイヤルゲージを置き、ゲージの測定子がバスケット底部の端に触れるように駆動部を設置する。ゲージを測定子が回転する回転軸に軽く押し付けられるように設置する。機械的なゲージを使用する場合には、ゲージの指針がわずかに 0 を越えるように調整する。指針は最小値から最大値に変化し、その差を偏心率とする。総偏心率 1.0mm を超えてはならない。

4-4. 容器の中心度

装置の容器板に歪みやたわみがあったり、容器の縁や心だし環の縁が完全に一致していないかも知れない。このような場合には、回転軸が垂直で容器板が水平であっても、容器の壁は垂直ではない。

心だし治具を使用して容器内の中心度を測定する。二つの心だし治具を使用して、パドル又はバスケット回転軸の周りの容器の中心度を出すために使用し、側面が垂直となるように容器を調整する。パドル法では、一つの心だし治具の底部をパドルの回転翼の上部から 2mm 上に取り付け、二つ目の心だし治具の底を回転翼の上部 80mm にクランプで止め、両方の測定子が容器の壁に対して同一方向となるようにする。回転バスケット法では一つの心だし治具の底部を、バスケットの上端から上へ 2mm の部分に取り付け、二つ目の心だし治具の底をバスケット上端の上 60mm の位置に取り付け、測定子を容器の壁に対して同一方向となるようにする。パドルの回転翼やバスケットの底部が容器の底より約 2.5cm 上になるように、注意深く回転軸と心だし治具を容器の中へ下げる。回転軸をゆっくり手動で回し、両方の中心度をチェックする。もし、容器がいずれかの高さで中心度が出せない場合、容器を調整してセンターに持ってくるようにする。調整は、容器又は容器板の心だし環とともに回転させたり、容器板内で容器をずらすか、又はパッキン材を容器の縁か容器心だし環の片方に入れ

ることによって行う。底及びトップの両方が中心線から 1.0mm 以内となるまで、この操作を繰り返し行う。

代替りの方法として、回転軸又は代用回転軸の周りの容器内壁で、機械的又はデジタル中心度計を使う。中心度は円筒形部分の中の容器の内側の 2 点で測定する。一つは上部の端の下で、もう一つは容器の底部の直ぐ上にある。回転軸又は代用回転軸は中心線から 1.0mm 以内になければならない。

4.5. 容器の垂直度

容器の垂直度は、中心度測定器と 2 点間の高さの違いを使用して計算することができ、或いは、容器の内側の壁にデジタル水準器を当てて測定することも出来る。垂直度は 90°離れた 2 点で測定されなければならない。調整はパッキン材（テープなど）を容器の縁の片側又は容器の中心度環の下に入れることにより行う。容器の垂直度は 1.0°以下である。

容器の中心度と垂直度が得られたら、容器と容器板開口部に番号を付け、印が隣接するように貼り付ける。夫々の容器は溶出試験のたびに、同じ容器設置位置に戻し、容器板開口部の中の正確な同じ場所にきちんと位置決めされなければならない。

4.6. バスケット及びパドルの深さ

容器の内底とバスケット又はパドルの下端部までの実際の距離を測定する。もしバスケット／パドルの高さが調節できるのであれば、先ずデプスゲージを使ってパドル攪拌翼又はバスケットの底部と容器の内底の距離を測定する。デプスゲージを 25mm に設定し、容器の底に置く。各回転軸を装置の駆動部内に上げる。駆動ユニットを操作位置に下ろし、パドル又はバスケットが、デプスゲージに触れるところで止める。デプスゲージの代わりに、交差入りのボールを底部に沈め、パドル又はバスケットが、ボールに触れるところで止めることでも良い。回転軸はこの高さでロックする。これを各回転軸で繰り返す。規格は通例 25 mm ±2 mm であるが、規定値が異なる場合には、その値の±8%以内であることとする。

4.7. 回転速度

パドルやバスケットの回転速度を測定するためにはタコメーターを使用する。規定速度の±2%または±2 rpm のいずれか大きい方の値より小さい回転速度で、スムーズに回転しなければならない。

第5章 溶出試験実施前に行う検査

溶出試験を行う前には以下のことを実施する。

5-1. バスケットの検査

それぞれのバスケットについて、錆、腐食、バスケットからのワイヤーの突出、メッシュの目詰まり、メッシュの歪み等の欠陥がないか目視で確認する。バスケットが元の形状から変形していないことを確認する。

5-2. パドルの検査

それぞれのパドルについて、錆、腐食、テフロン等の塗装を施したパドルではパドル上の塗装の剥離などの欠陥がないか目視で確認する。

5-3. 容器の検査

それぞれの容器は、ひっかき傷、ひび割れ、くぼみ、付着物があってはならない。

5-4. 容器内の試験液の温度

それぞれの容器内の試験液の温度を測定時に測る。試験液の温度は規定温度の $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 以内でなければならない。目標温度は、通常、装置 1 と 2 で 37°C である。

5-5. 振動

日本薬局方 6.10 溶出試験法の“結果に影響を及ぼすような揺動及び振動が生じないようにする”という規格に従う。

第6章 その他の注意事項

その他、溶出試験の実施にあたって注意すべき事項には以下のものがある。

シンカー

装置 2 (パドル法) で、製剤が浮く場合にシンカーを使用できる。我が国では、従来、日本薬局方 6.10 溶出試験法の図 6.10-2a シンカーの仕様例にあるものを使用しているが、その他のシンカーの場合には、その形状を明記することにより、使用が可能である。シンカーの形状は、しばしば溶出試験結果に大きな影響を及ぼすため、試験法に特別な形状のシンカーの使用が記載されていれば、試験を行う場合には、指定されたシンカーを使用しなければならない。

第7章 記録

機械的校正の実施日、分析者、溶出試験容器の製造者、溶出試験装置の製造者、製品番号及び製造番号を適当なコメントを添えて機械的校正記録書に記録すること。記録用紙はその装置の記録用紙フォルダーに入れておく。それぞれの溶出装置には、それぞれ専用の記録用紙フォルダーを備えておく。



USP CERTIFICATE

USP PREDNISONE TABLETS RS

Lot Q0H398

(10 mg nominal prednisone content per tablet)

FOR DISSOLUTION PERFORMANCE VERIFICATION TEST (PVT)

Period of validity: This certificate of USP Prednisone Tablets Lot Q0H398 is valid through February 28, 2013.

The USP Prednisone Tablets RS is provided for use in the *Performance Verification Test* for USP Apparatus 1 and 2 in the USP General Test Chapter on DISSOLUTION <711>. Do not expose the tablets to excessive humidity. Store the tablets at controlled room temperature not exceeding 25°.

Dissolution Medium: We recommend preparing the medium as follows:

Heat a suitable amount of water, while stirring gently, to about 41-45°. Filter under vacuum through a 0.45- μ m-porosity filter into a suitable filtering flask equipped with a stirring device. Seal the flask and continue to apply vacuum while stirring for an additional five minutes. Measured vacuum should be less than 100 mbar. The temperature of the *Dissolution medium* should not fall below 37° prior to the initiation of the test.

Procedure [See DISSOLUTION <711> in the current USP]: Determine the quantity of prednisone, C₂₁H₂₆O₅, dissolved at thirty minutes, in each vessel, expressed as percent of the labeled amount. Use 498.0 g of *Dissolution Medium* (which corresponds to 500 mL), where possible the medium should not be stirred prior to the initiation of the test for the purpose of equilibration, and conduct the test at 37°. Operate each apparatus at 50- rpm speed. Withdraw an aliquot of sample solution at thirty minutes and filter immediately. Measure the amount of prednisone dissolved from filtered portions of the sample aliquots at 242 nm in comparison with a solution of known concentration of USP Prednisone Reference Standard.

Notes: An amount of alcohol not to exceed 5% of the total volume of the standard solution may be used to bring the prednisone standard into solution. The filtering method must not cause adsorptive loss of drug. Bias introduced by automated methods is to be avoided. If equipment is dedicated for use with only one apparatus (basket or paddle), then performance verification is only required for that apparatus. At the time of use, peel back the paper-backed lidding to remove the tablets from the blister card.

Test Interpretation: Laboratory can choose either of the test schemes listed below.

Single-Stage Test

The following are step-by-step instructions for the Single-Stage test.

1. For each position in the assembly, test one USP Prednisone Tablets RS, and record the percent dissolved at the sampling time point specified for that apparatus. Transform the percent dissolved results to the natural log scale, determine the mean and variance. For assemblies with 12 or 14 positions (12 or 14 dissolution vessels), no further testing is required.
2. For assemblies with fewer than 12 positions, repeat Step 1 with an additional set of tablets. Again after transforming the percent dissolved results to the natural log scale, determine the mean and variance.
3. Calculate the average of the two means and of the two variances obtained in Steps 1 and 2. (Use the results from Step 1 alone for assemblies that have 12 or 14 positions.)
4. Convert the results of Step 3 to a geometric mean (GM) and percent coefficient of variation (%CV). See calculation example below for more detail.
5. Compare the results of Step 4 to the **Single-Stage** acceptance ranges in table 1. The GM must not fall outside the limits, and the %CV must not be greater than the limit. If both meet the criteria, the assembly has passed the PVT.

Optional Two-Stage Test

A laboratory may choose to implement the PVT as a Two-Stage test in case of assemblies with less than 12 positions. The Two-Stage test is a statistically valid means of allowing the possibility of stopping the test at the first stage with a penalty. The following are step-by-step instructions for the two-stage test.

1. For each position in the assembly, test one USP Prednisone Tablets RS, and record the percent dissolved at the sampling time point specified for that apparatus. After transforming the percent dissolved results to the natural log scale, determine the mean and variance.
2. Convert the results of Step 1 to a GM and %CV, and compare to the **1st Stage of Two Stages** acceptance ranges in Table 1. The GM must not fall outside the limits, and the %CV must not be greater than the limit. For calculation of the GM and %CV, see calculation example for more detail.
3. If results of Step 2 satisfy both acceptance criteria; the assembly has passed the PVT. Otherwise continue to Step 4. (see note 1).
4. Repeat Step 1 with an additional set of tablets and after transforming the percent dissolved results to the natural log scale determine the mean and variance for the data obtained at this step.
5. Average the two means and two variances obtained in Steps 1 and 4.
6. Convert the results of Step 5 to a geometric mean (GM) and percent coefficient of variation (%CV). For calculation of the GM and %CV, see calculation example for more detail.
7. Compare the results of Step 6 to the **2nd Stage of Two Stages** acceptance ranges in Table 1. The GM must not fall outside the limits, and the %CV must not be greater than the limit. If both meet the acceptance criteria, the assembly has passed the PVT.

Table1. Performance Verification Test (PVT) limits (values apply only to Lot Q0H398)

Apparatus	# of vessels	Single-Stage		Two-Stage			
		GM*	%CV	1 st Stage of Two Stages		2 nd Stage of Two Stages	
				GM*	%CV	GM*	%CV
1	6	54 - 72	12	57 - 69	9.2	54 - 72	12
	7				9.2		
	8				9.3		
	12			na			
	14			na			
2	6	26 -38	6.7	27 - 36	4.9	26 - 38	6.5
	7		6.5		4.9		6.3
	8		6.4		5.0		6.3
	12		na				
	14		na				

* Percent of the labeled amount of prednisone dissolved at 30 minutes at 50-rpm

Calculation example (expressed as Microsoft Excel[®] worksheet functions):

Run 1: x_1, x_2, \dots, x_n in natural log scale: $\text{Ln } x_1, \text{Ln } x_2, \dots, \text{Ln } x_n$

Run 2: $x_{n+1}, x_{n+2}, \dots, x_{2n}$ in natural log scale: $\text{Ln } x_{n+1}, \text{Ln } x_{n+2}, \dots, \text{Ln } x_{2n}$

1st Stage of Two-Stage for n=6, 7, 8 and Single-Stage for n=12, 14:

$$\text{GM1} = \exp(\text{average}(\text{Ln } x_1 : \text{Ln } x_n))$$

$$\%CV1 = 100 * \sqrt{\exp(\text{var}(\text{Ln } x_1 : \text{Ln } x_n)) - 1}$$

Single-Stage or 2nd Stage of Two-Stage for n= 6, 7, 8:

$$GM = \exp(\text{average}(\text{average}(\text{Ln } x_1:\text{Ln } x_n), \text{average}(\text{Ln } x_{n+1}:\text{Ln } x_{2n}))) = \exp(\text{average}(\text{Ln } x_1:\text{Ln } x_{2n}))$$

$$\%CV = 100 * \sqrt{\text{exp}(\text{average}(\text{var}(\text{Ln } x_1:\text{Ln } x_n), \text{var}(\text{Ln } x_{n+1}:\text{Ln } x_{2n}))) - 1}$$

exp: exponential (e^x) var: variance sqrt: square root *: multiply 100: conversion factor to percentage

Note 1:

There are circumstances when the %CV after the first stage equals or exceeds the value in the **Futility Factor** table (without rounding), then it is impossible to meet the %CV criterion after the second stage. The lab can stop after the first stage (run). However, after any adjustments to equipment, test procedure, and so on, the PVT must be restarted with a new first run.

Futility Factor

(%CV at or above value given, second stage testing will not produce passing result)

Apparatus	No. of Vessels		
	6	7	8
1	17.0	17.0	17.0
2	9.2	8.9	8.9

LABEL TEXT

For use with specified USP compendial tests. Not for use as a drug. MSDS available on www.usp.org



PREDNISONE TABLETS 30 tablets

CAUTION! Irritant

The nominal weight of prednisone in each tablet is 10 mg. Use only whole tablets. See the certificate for additional information. Store in a dry place. Store at controlled room temperature not exceeding 25°C.

CAT. NO. 1559505 USP ROCKVILLE, MD LOT Q0H398



Aliis Lia

Quality Assurance

Calculation Value

Unless otherwise stated on the Reference Standard label, a value of 100.0% should be used in the compendial applications for which the use of this Reference Standard is intended. Please refer to the specific Reference Standard label for further information.

Expiration

Current lots are identified in the current USP Catalog. In some cases, the previous lot may still be considered valid for use. If so, it is identified in the column marked "Previous Lot/Valid Use Date."

It is the responsibility of each user to determine that this lot is current or valid when used. For the most up-to-date information, please refer to the USP Store at www.usp.org.

Instructions for Use

Follow the instructions on the label of the USP Reference Standard and in the appropriate USP documentary standard(s).

Non-Monograph Use

The suitability of this Reference Standard for use in non-compendial applications is solely the responsibility of the user.

LEGAL NOTICE

USP WARRANTS GOOD TITLE TO USP REFERENCE STANDARDS ON DISPATCH FROM USP. THE FOREGOING WARRANTY IS IN LIEU OF ANY OTHER WARRANTIES, EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION ANY WARRANTY OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, OR ANY WARRANTY THAT THE PRODUCTS, INCLUDING THIS CERTIFICATE, ARE OF MERCHANTABILITY QUALITY. USP'S LIABILITY ARISING OUT OF OR RELATING TO THE SUPPLY OF USP REFERENCE STANDARDS AND THIS CERTIFICATE SHALL IN NO EVENT INCLUDE LOSS OF PROFITS, COST OF PROCURING SUBSTITUTE GOODS OR SERVICES, OR ANY INCIDENTAL, INDIRECT, OR CONSEQUENTIAL DAMAGES OF ANY KIND, EVEN IF USP IS AWARE OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. WITHOUT LIMITING THE GENERALITY OF THE FOREGOING, USP DOES NOT WARRANT THAT THE USE OR RESALE OF USP REFERENCE STANDARDS, INCLUDING THEIR USE TO PERFORM TESTS AND ASSAYS PUBLISHED BY USP, WILL NOT INFRINGE UNITED STATES OR ANY OTHER PATENTS.

USP Reference Standards are not intended for use as drugs, dietary supplements, or as medical devices.

This certificate may not be reproduced without the express written permission of USP.

Copyright 2011 The United States Pharmacopeial Convention. All rights reserved

添付文書3

プレドニゾン錠共同検定の試験実施方法

I. 目的

USP の溶出試験用標準錠剤プレドニゾン錠を用い、プレドニゾン錠の有用性とクライテリアの確認のため、地方衛生研究所を中心とする溶出試験実施機関による共同検討を行う。USP のクライテリアから大きく逸脱し、原因が分からなかった場合には、該当機関の試験スケジュールを重視しながら研究費によりメカニカルキャリブレーションによる機器校正を試み、再度、標準錠剤による試験を試みることも考えられる。

II. 実施試験項目及び試験方法

1. 参加機関 地方衛生研究所15機関及び国立医薬品食品衛生研究所

2. 実施方法

新規プレドニゾン錠(Lot Q0H398) 12 錠について USP 記載の方法に従って、溶出試験を実施し、錠剤重量、溶出率、試料溶液及び標準溶液の吸光度を記録すると共に、判定法の計算方法に従って 平均値及び CV 値の判定を行う。さらに試験日を変え、同様の方法で溶出試験を実施する。溶出率判定は USP の計算方法に従って判定数値を記入する。

3. 溶出試験

プレドニゾン錠 1 個をとり、重量を測定後、試験液に水 498.0g(500mL)を用い、パドル法(回転バスケット法)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 $0.5\ \mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。試験液はあらかじめ脱気しておくが、脱気後、試験液温度は 37°C より下がらないようにしてベッセルに注入し、注入後は、攪拌が必要以上に長時間にならないように気をつける。

初めのろ液 10mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別に、定量用プレドニゾン約 20mg を精密に量り、メタノール 50mL に溶かし、さらに水を加えて正確に 100mL 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、吸光度測定法により試験を行い、波長 242nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

$$\text{プレドニゾン}(\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5)\text{の表示量に対する溶出率}(\%) = W_s \times 5 \times A_T / A_S$$

異なる日に同一の試験者により、同様に溶出試験を実施する。

III. 試験対象品目及び試料の配布量

USP Prednisone Tablets 30 錠(10mg プレドニゾン錠、Lot Q0H398)
定量用プレドニゾン 200mg

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
特になし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
特になし					

