

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2018. 10. 25 初版

有効成分	非ピリン系感冒剤		
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	サラザック配合顆粒	武田テバファーマ
	2	セラピナ配合顆粒	シオノケミカル
	3	トーフチーム配合顆粒	東和薬品
	4	マリキナ配合顆粒	鶴原製薬
	5	ピーエイ配合錠	全星薬品工業
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	P L 配合顆粒	塩野義製薬
効能・効果	<a href="http://www.bbdb.jp">http://www.bbdb.jp</a>		
用法・用量	<a href="http://www.bbdb.jp">http://www.bbdb.jp</a>		
添加物	<a href="http://www.bbdb.jp">http://www.bbdb.jp</a>		
解離定数 <sup>1)</sup>	<p>【サリチルアミド】 pKa : 8.9</p> <p>【アセトアミノフェン】(25°C) pKa : 9.5 (フェノール性水酸基)</p> <p>【無水カフェイン】 pKa : 0.8</p> <p>【メチレンジサリチル酸プロメタジン】 pKa : 9.1 (フェノチアジン環)</p>		
溶解度 <sup>1)</sup>	<p>【サリチルアミド】(37°C) pH1.2 : 3.92mg/mL pH4.0 : 3.99mg/mL pH6.8 : 4.15mg/mL 水 : 3.88mg/mL</p> <p>【アセトアミノフェン】(26°C) pH1.2 : 14.9mg/mL pH4.0 : 15.3mg/mL pH6.8 : 15.4mg/mL 水 : 15.8mg/mL</p> <p>【無水カフェイン】(37°C) pH1.2 : 51.3mg/mL pH4.0 : 51.1mg/mL pH6.8 : 37.2mg/mL</p>		

		水 : 51.3mg/mL  【メチレンジサリチル酸プロメタジン】(37°C) pH1.2 : 2.49mg/mL pH4.0 : 0.104mg/mL pH6.8 : 0.107mg/mL 水 : 0.0795mg/mL
原薬の安定性 <sup>1)</sup>	水	【サリチルアミド】、【アセトアミノフェン】、【無水カフェイン】、【メチレンジサリチル酸プロメタジン】共通 37°C、6時間は安定である。
	液性(pH)	【サリチルアミド】、【アセトアミノフェン】、【無水カフェイン】、【メチレンジサリチル酸プロメタジン】共通 pH1.2、pH4.0及びpH6.8において、37°C、6時間は安定である。
	光	なし
	その他	なし
膜透過性		なし
BCS・Biowaiver option		なし
薬効分類		118 総合感冒剤
規格単位		1 g 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	サラザック配合顆粒	武田テバファーマ	○	○*		
2	セラピナ配合顆粒	シオノケミカル	○	○*		
3	トーフチーム配合顆粒	東和薬品	○	○*		
4	マリキナ配合顆粒	鶴原製薬	○	○*		
5	ピーエイ配合錠	全星薬品工業	○	○*		

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。【4~7 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<sup>2)</sup>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等の溶出曲線測定例を本情報集に掲載している。【8~11 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。【12 ページ】

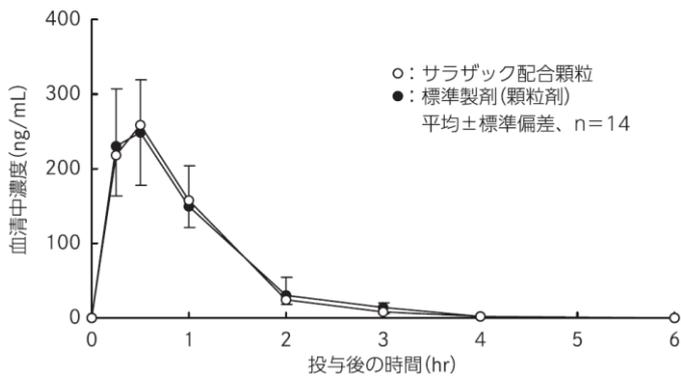
注)「検査」は、後発医薬品品質確保対策事業検査結果を示し、上記表中に○印がついているものは検査を実施した品目である。全品目で空欄となっている場合は、検査未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該検査実施以降に承認された品目等である。【13 ページ】

\*: 旧販売名で記載

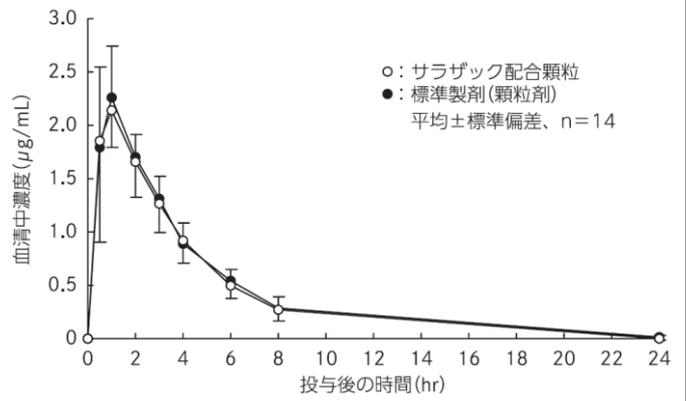
【生物学的同等性 (BE) 試験結果】

1

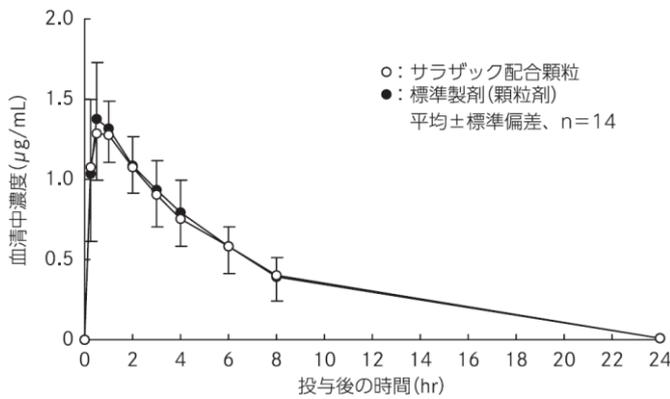
● サリチルアミド



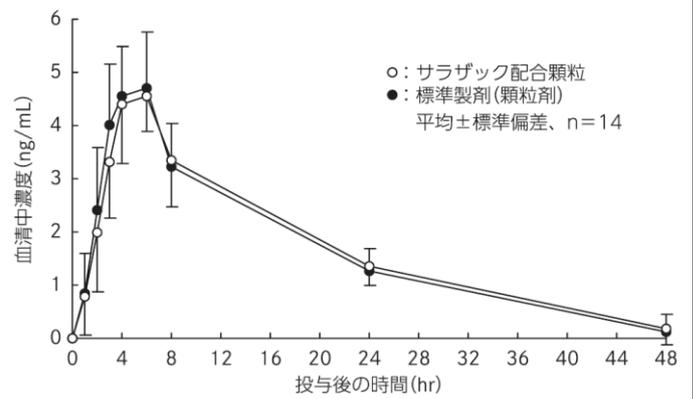
● アセトアミノフェン



● 無水カフェイン

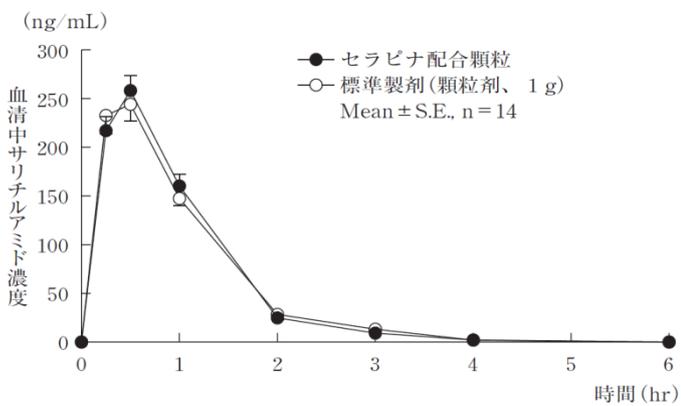


● プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

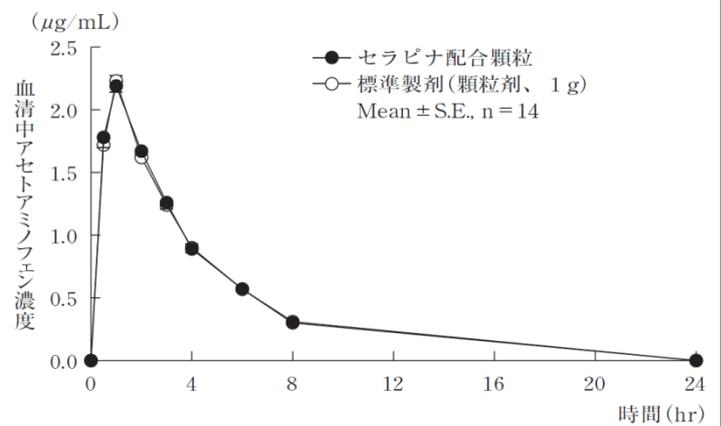


2

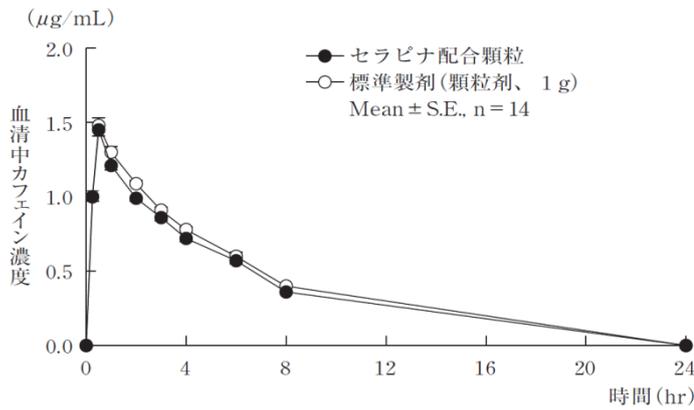
サリチルアミド



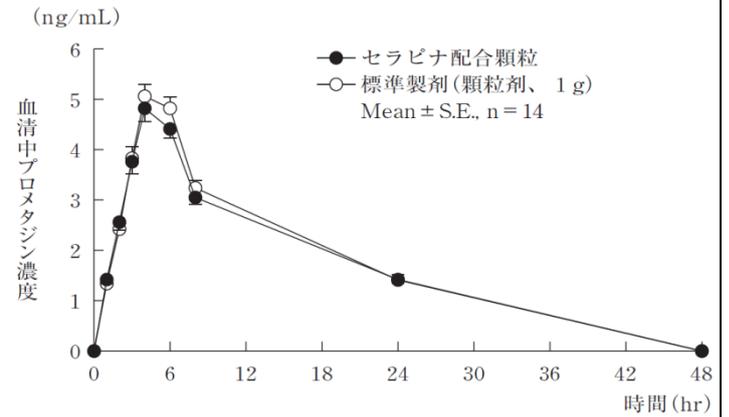
アセトアミノフェン



無水カフェイン

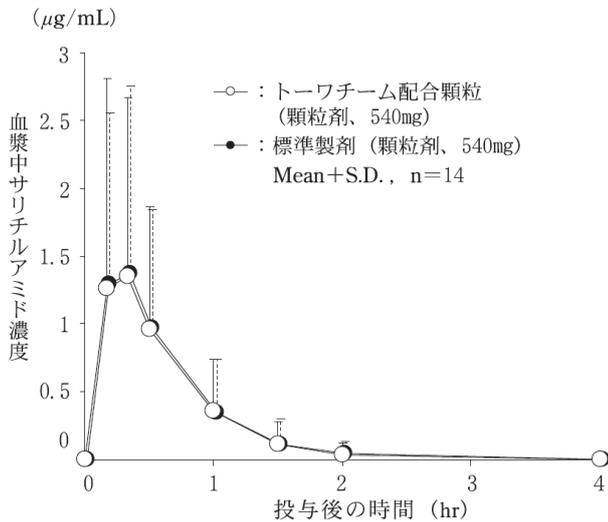


プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

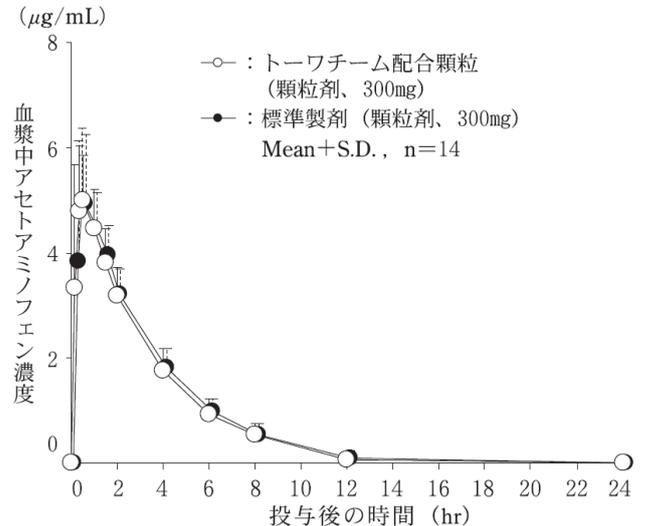


3

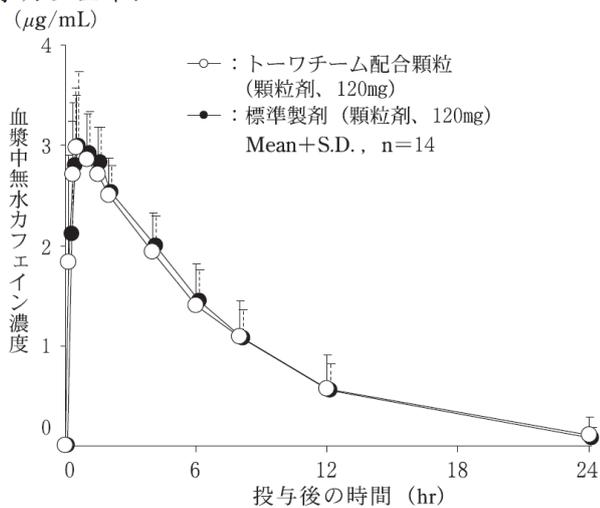
サリチルアミド



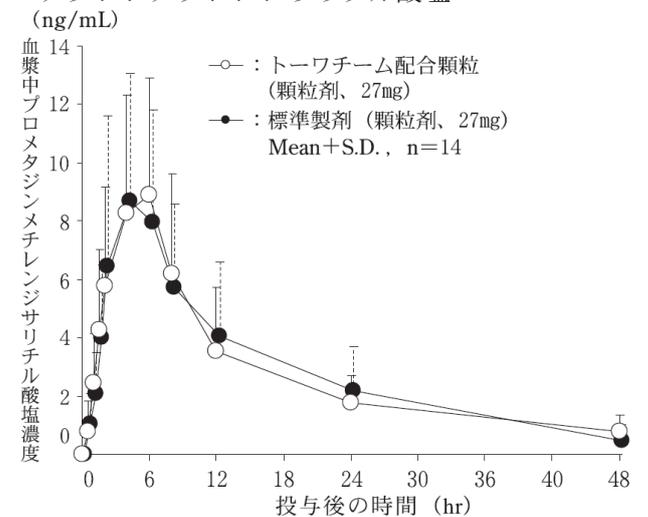
アセトアミノフェン



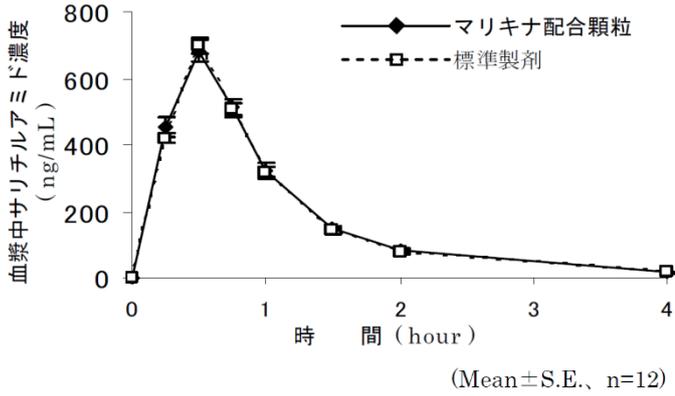
無水カフェイン



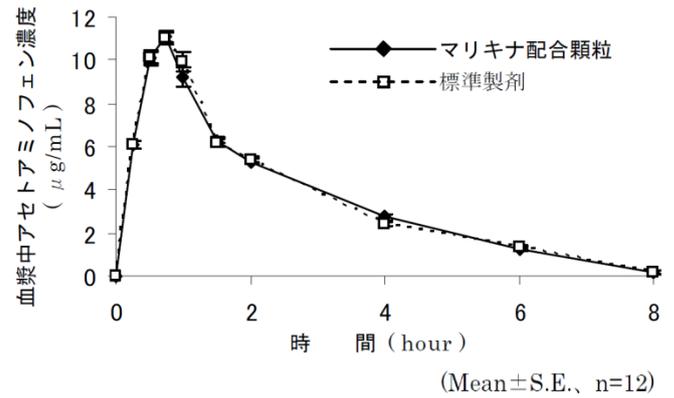
プロメタジンメチレンジサリチル酸塩



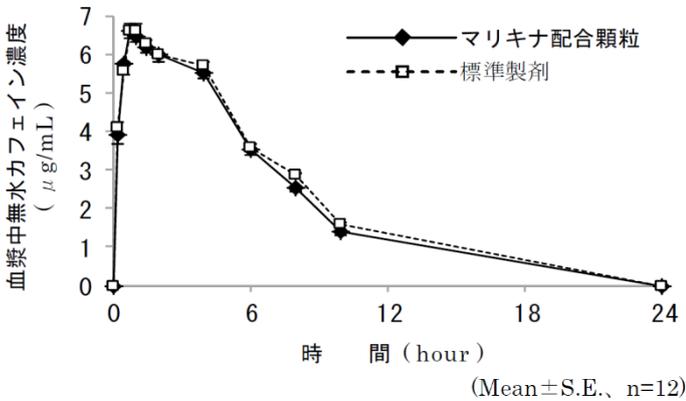
サリチルアミド



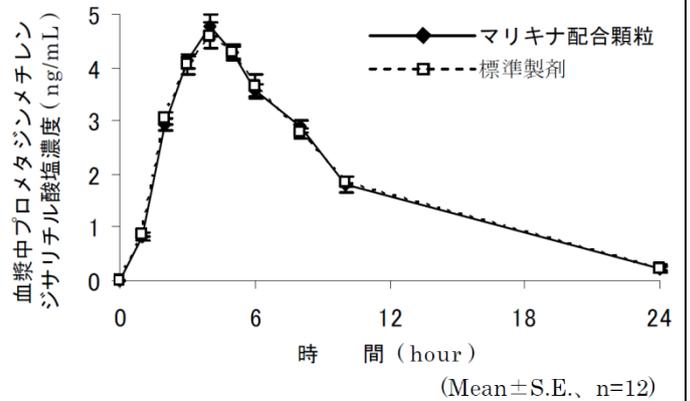
アセトアミノフェン



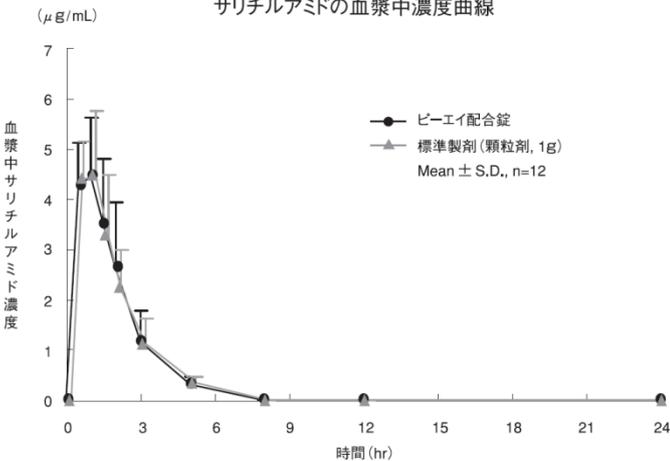
無水カフェイン



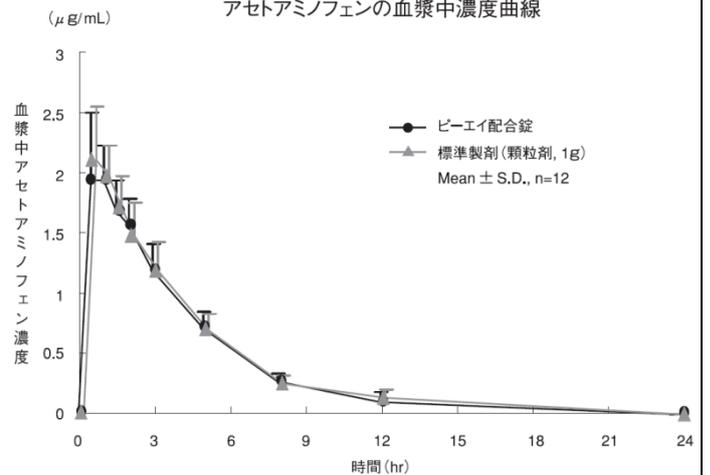
プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

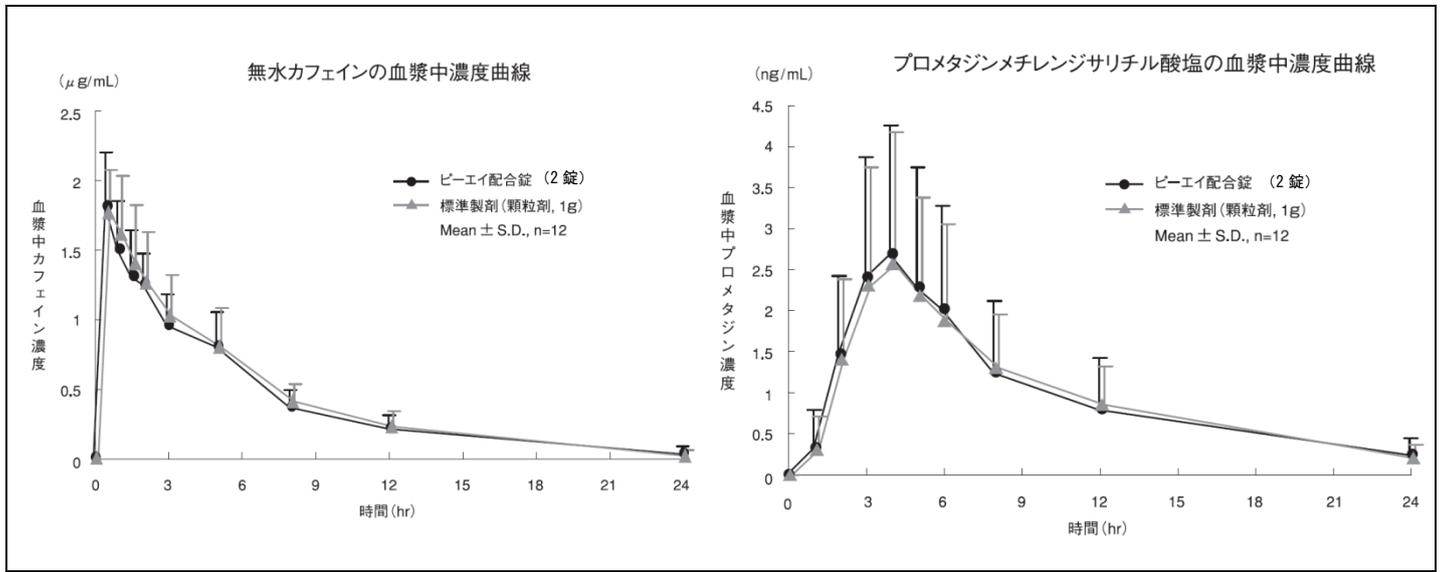


サリチルアミドの血漿中濃度曲線



アセトアミノフェンの血漿中濃度曲線





【品質再評価（医療用医薬品品質情報（オレンジブック））】<sup>1)</sup>

※先発医薬品等の溶出曲線測定例を示す。

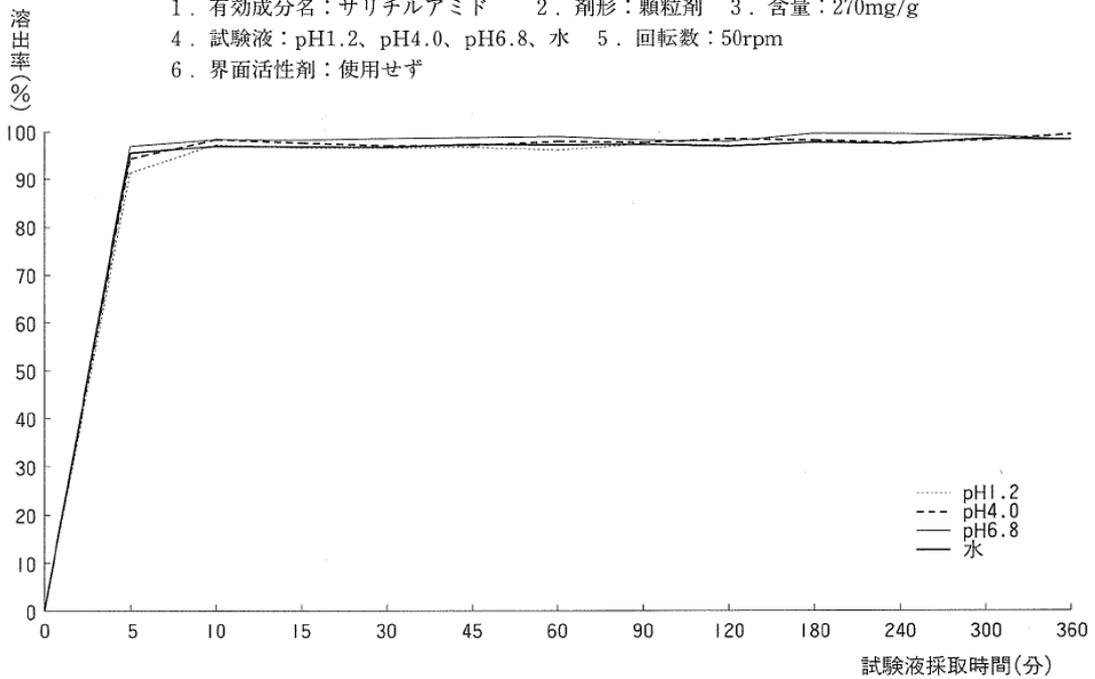
(1) 顆粒

溶出曲線測定例

PL顆粒

サリチルアミド 27%

1. 有効成分名：サリチルアミド
2. 剤形：顆粒剤
3. 含量：270mg/g
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

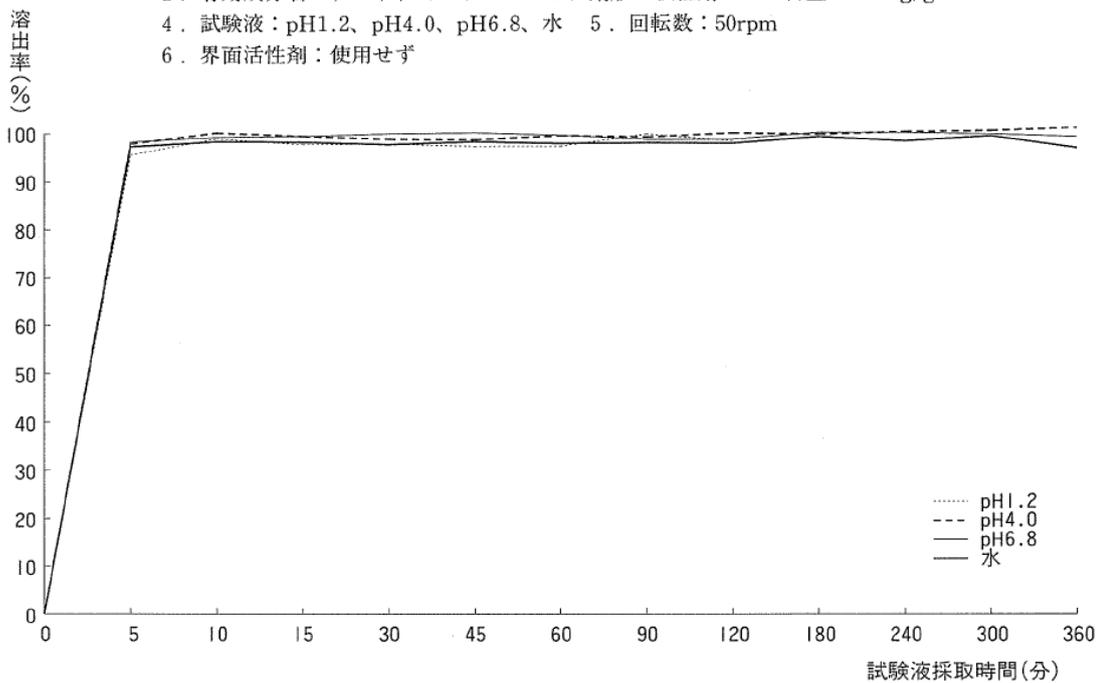


溶出曲線測定例

PL顆粒

アセトアミノフェン 15%

1. 有効成分名：アセトアミノフェン
2. 剤形：顆粒剤
3. 含量：150mg/g
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

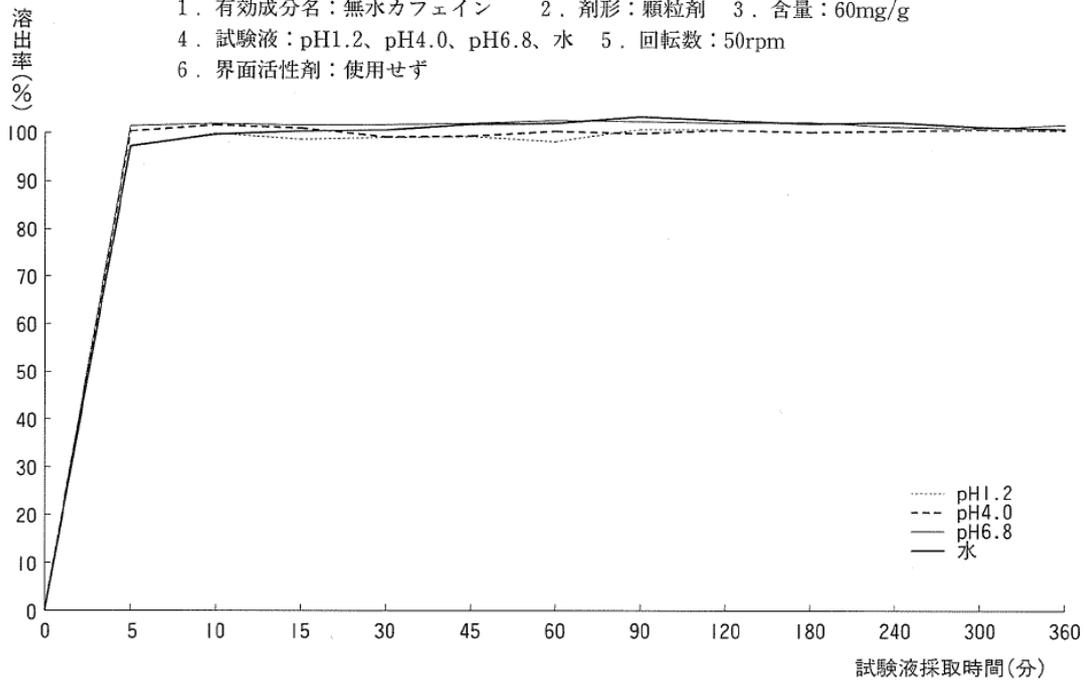


溶出曲線測定例

PL顆粒

無水カフェイン 6%

1. 有効成分名：無水カフェイン
2. 剤形：顆粒剤
3. 含量：60mg/g
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

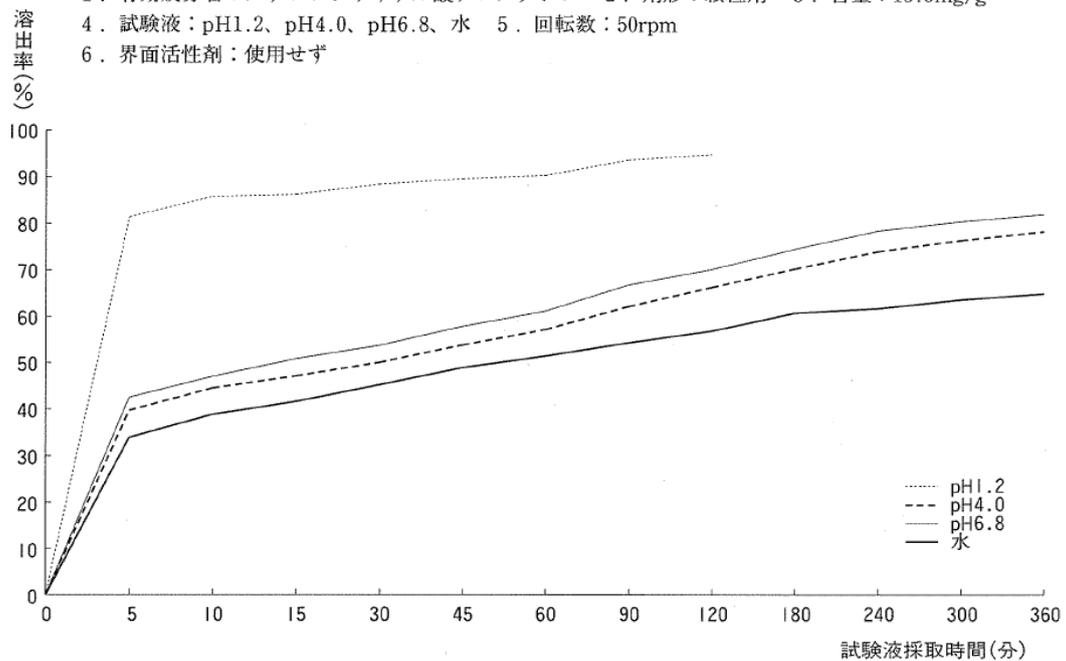


溶出曲線測定例

PL顆粒

メチレンジサリチル酸プロメタジン 1. 35%

1. 有効成分名：メチレンジサリチル酸プロメタジン
2. 剤形：顆粒剤
3. 含量：13.5mg/g
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



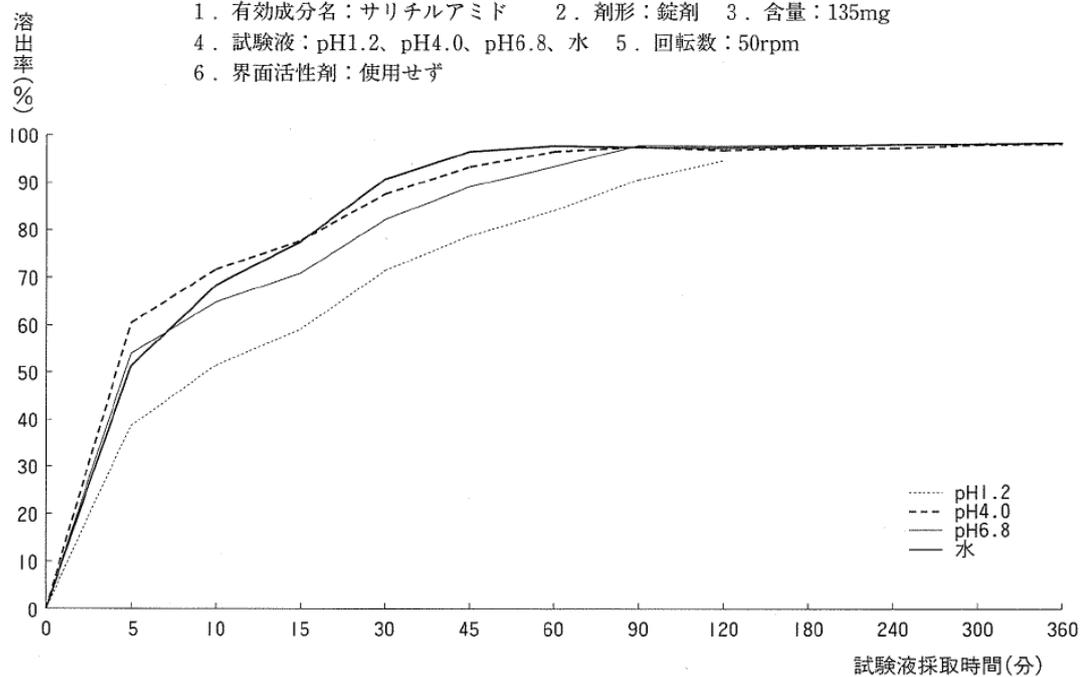
## (2) 錠剤

### 溶出曲線測定例

ピーエイ錠

サリチルアミド 135mg/錠

1. 有効成分名：サリチルアミド
2. 剤形：錠剤
3. 含量：135mg
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

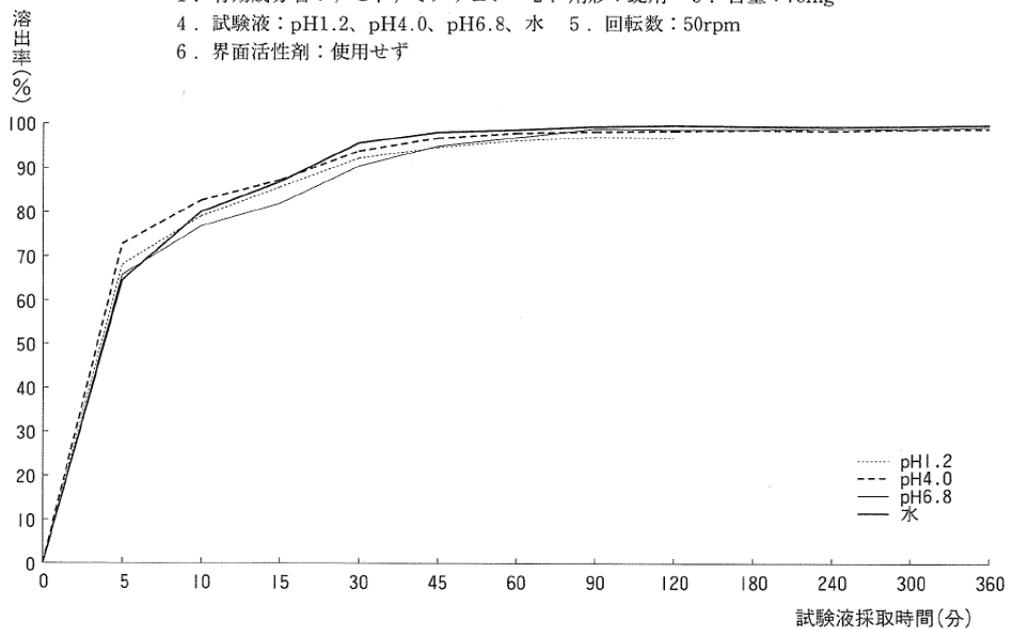


### 溶出曲線測定例

ピーエイ錠

アセトアミノフェン 75mg/錠

1. 有効成分名：アセトアミノフェン
2. 剤形：錠剤
3. 含量：75mg
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

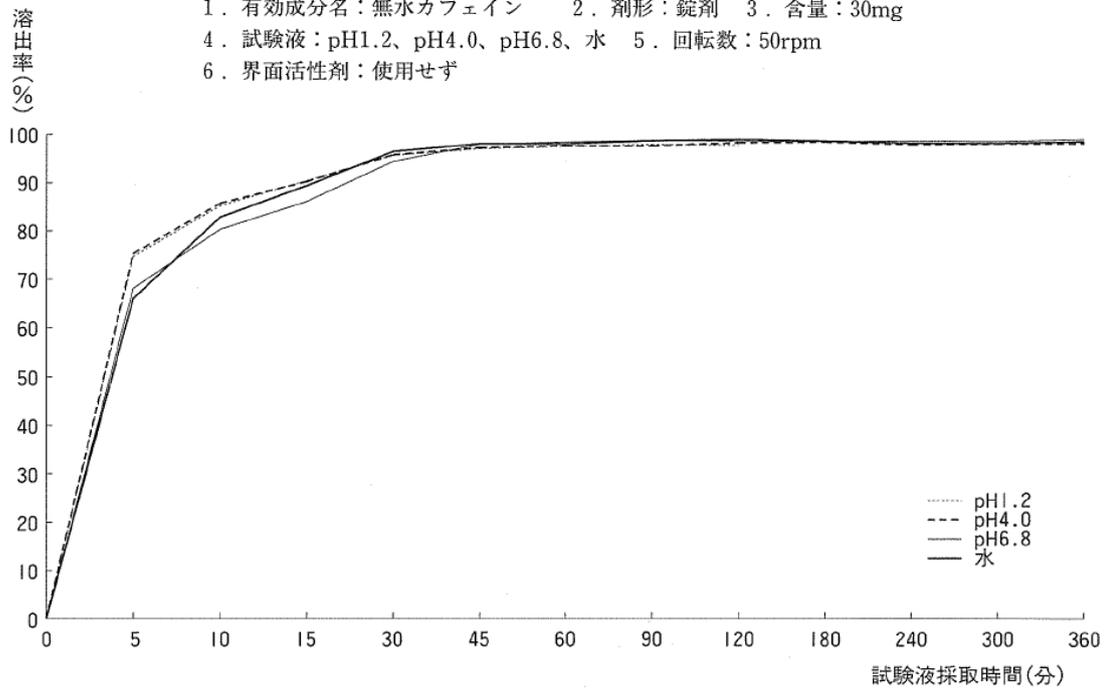


溶出曲線測定例

ピーエイ錠

無水カフェイン 30mg/錠

- 1. 有効成分名：無水カフェイン
- 2. 剤形：錠剤
- 3. 含量：30mg
- 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

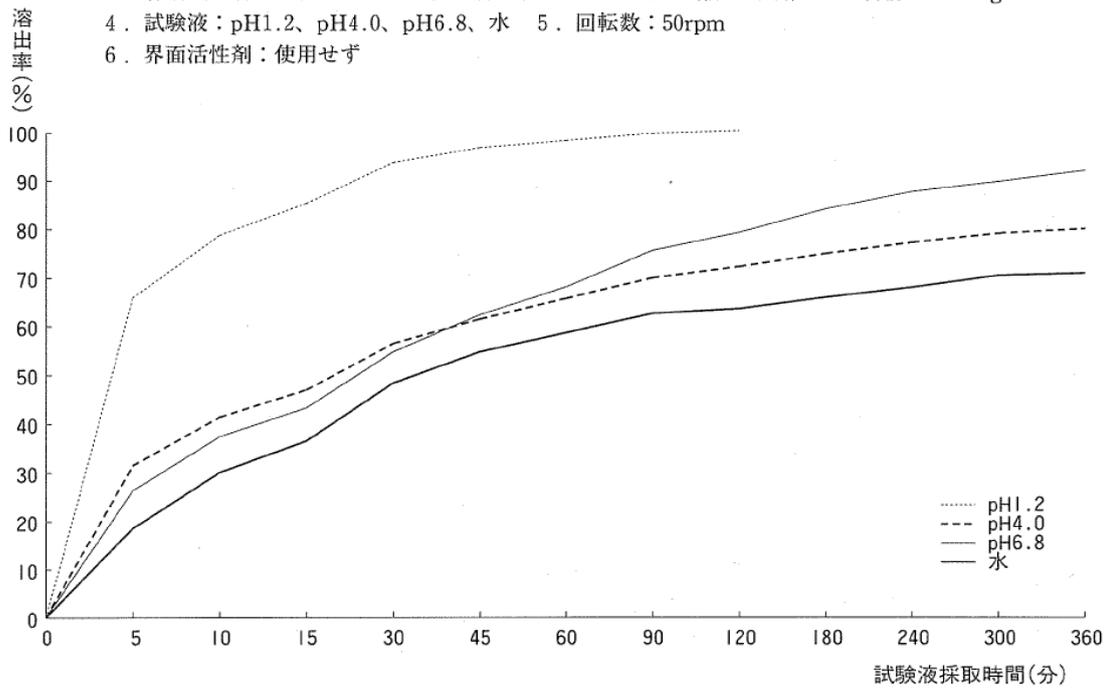


溶出曲線測定例

ピーエイ錠

メチレンジサリチル酸プロメタジン 6.75mg/錠

- 1. 有効成分名：メチレンジサリチル酸プロメタジン
- 2. 剤形：錠剤
- 3. 含量：6.75mg
- 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

【分析法①（溶出試験）】<sup>3)</sup>

サリチルアミド 270mg/g・アセトアミノフェン 150mg/g・無水カフェイン 60mg/g・メチレンジサリチル酸プロメ  
タジン 13.5mg/g 顆粒

Salicylamide 270mg/g, Acetaminophen 150mg/g, Anhydrous Caffeine 60mg/g and Promethazine  
Methylenedisalicylate 13.5mg/g Granules

**溶出試験** 本品約 0.5g を精密に量り、試験液に崩壊試験法の第 1 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。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20mL 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。別にシリカゲルを乾燥剤として 4 時間乾燥したサリチルアミド標準品約 0.030g 及び 105°C で 2 時間乾燥したアセトアミノフェン標準品約 0.017g を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 20mL とし、標準原液(1)とする。別にカフェイン標準品を 80°C で 4 時間乾燥し、その約 0.017g を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 20mL とし、標準原液(2)とする。別にメチレンジサリチル酸プロメタジン標準品を 105°C で 3 時間乾燥し、その約 0.019g を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 100mL とし、標準原液(3)とする。標準原液(1) 5mL、標準原液(2) 及び標準原液(3) 2mL をそれぞれ正確に量り、崩壊試験法の第 1 液を加えて正確に 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 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い、それぞれの液のサリチルアミドのピーク面積  $A_{Ta}$  及び  $A_{Sa}$ 、アセトアミノフェンのピーク面積  $A_{Tb}$  及び  $A_{Sb}$ 、カフェインのピーク面積  $A_{Tc}$  及び  $A_{Sc}$  並びにプロメタジンのピーク面積  $A_{Td}$  及び  $A_{Sd}$  を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

サリチルアミド ( $C_7H_7NO_2$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_{Sa}}{W_T} \times \frac{A_{Ta}}{A_{Sa}} \times \frac{1}{C_a} \times 450$$

アセトアミノフェン ( $C_9H_9NO_2$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_{Sb}}{W_T} \times \frac{A_{Tb}}{A_{Sb}} \times \frac{1}{C_b} \times 450$$

無水カフェイン ( $C_8H_{10}N_4O_2$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_{Sc}}{W_T} \times \frac{A_{Tc}}{A_{Sc}} \times \frac{1}{C_c} \times 180$$

メチレンジサリチル酸プロメタジン ( $C_{34}H_{40}N_4S_2 \cdot C_{15}H_{12}O_6$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_{Sd}}{W_T} \times \frac{A_{Td}}{A_{Sd}} \times \frac{1}{C_d} \times 36$$

$W_{Sa}$  : サリチルアミド標準品の量 (mg)

$W_{Sb}$  : アセトアミノフェン標準品の量 (mg)

$W_{Sc}$  : カフェイン標準品の量 (mg)

$W_{Sd}$  : メチレンジサリチル酸プロメタジン標準品の量 (mg)

$W_T$  : サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・メチレンジサリチル酸プロメタジン顆粒の秤取量 (g)

$C_a$  : 1g 中のサリチルアミド ( $C_7H_7NO_2$ ) の表示量 (mg)

$C_b$  : 1g 中のアセトアミノフェン ( $C_8H_9NO_2$ ) の表示量 (mg)

$C_c$  : 1g 中の無水カフェイン ( $C_8H_{10}N_4O_2$ ) の表示量 (mg)

$C_d$  : 1g 中のメチレンジサリチル酸プロメタジン ( $C_{34}H_{40}N_4S_2 \cdot C_{15}H_{12}O_6$ ) の表示量 (mg)

#### 試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 250nm)

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

移動相 : 水 1000mL にリン酸 0.5mL 及び 1-オクチルアミン 1mL を加え, リン酸を加え, pH2.5 に調整する.  
この液 800mL にアセトニトリル 144mL 及びメタノール 80mL を加える.

流量 : アセトアミノフェンの保持時間が約 3 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 10 $\mu$ L につき, 上記の条件で操作するとき, アセトアミノフェン, カフェイン, サリチルアミド, プロメタジンの順に溶出し, アセトアミノフェン, カフェイン及びサリチルアミドの分離度はそれぞれ 3 以上である.

システムの再現性 : 標準溶液 10 $\mu$ L につき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, アセトアミノフェン, カフェイン, サリチルアミド及びプロメタジンのピーク面積の相対標準偏差はそれぞれ 2.0% 以下である.

#### 溶出規格

	表示量	規定時間	溶出率
サリチルアミド	270mg/g	15 分	85% 以上
アセトアミノフェン	150mg/g		85% 以上
無水カフェイン	60mg/g		85% 以上
メチレンジサリチル酸プロメタジン	13.5mg/g		75% 以上

**サリチルアミド標準品** 「サリチルアミド」. ただし, 乾燥したものを定量するとき, サリチルアミド ( $C_7H_7NO_2$ ) 99.0% 以上を含むもの.

**メチレンジサリチル酸プロメタジン標準品** 「メチレンジサリチル酸プロメタジン」. ただし, 乾燥したものを定量するとき, メチレンジサリチル酸プロメタジン ( $C_{34}H_{40}N_4S_2 \cdot C_{15}H_{12}O_6$ ) 99.0% 以上を含むもの.

**1-オクチルアミン**  $CH_3(CH_2)_7NH_2$  無色～わずかにうすい黄色澄明の液体である.

屈折率  $n_D^{20}$  : 1.426~1.432

【分析法②（溶出試験）】<sup>3)</sup>

サリチルアミド 135mg・アセトアミノフェン 75mg・無水カフェイン 30mg・メチレンジサリチル酸プロメタジン  
6.75mg 錠

Salicylamide 135mg, Acetaminophen 75mg, Anhydrous Caffeine 30mg and Promethazine Methylenedisalicylate  
6.75mg Tablets

**溶出試験** 本品 1 個をとり、試験液に崩壊試験法の第 1 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。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20mL 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。別にシリカゲルを乾燥剤として 4 時間乾燥したサリチルアミド標準品約 0.030g 及び 105°C で 2 時間乾燥したアセトアミノフェン標準品約 0.017g を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 20mL とし、標準原液(1)とする。別にカフェイン標準品を 80°C で 4 時間乾燥し、その約 0.017g を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 20mL とし、標準原液(2)とする。別にメチレンジサリチル酸プロメタジン標準品を 105°C で 3 時間乾燥し、その約 0.019g を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 100mL とし、標準原液(3)とする。標準原液(1) 5mL、標準原液(2) 及び標準原液(3) 2mL をそれぞれ正確に量り、崩壊試験法の第 1 液を加えて正確に 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 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い、それぞれの液のサリチルアミドのピーク面積  $A_{Ta}$  及び  $A_{Sa}$ 、アセトアミノフェンのピーク面積  $A_{Tb}$  及び  $A_{Sb}$ 、カフェインのピーク面積  $A_{Tc}$  及び  $A_{Sc}$  並びにプロメタジンのピーク面積  $A_{Td}$  及び  $A_{Sd}$  を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

サリチルアミド ( $C_7H_7NO_2$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{Sa} \times \frac{A_{Ta}}{A_{Sa}} \times \frac{1}{C_a} \times 450$$

アセトアミノフェン ( $C_9H_9NO_2$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{Sb} \times \frac{A_{Tb}}{A_{Sb}} \times \frac{1}{C_b} \times 450$$

無水カフェイン ( $C_8H_{10}N_4O_2$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{Sc} \times \frac{A_{Tc}}{A_{Sc}} \times \frac{1}{C_c} \times 180$$

メチレンジサリチル酸プロメタジン ( $C_{34}H_{40}N_4S_2 \cdot C_{15}H_{12}O_6$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{Sd} \times \frac{A_{Td}}{A_{Sd}} \times \frac{1}{C_d} \times 36$$

$W_{Sa}$  : サリチルアミド標準品の量 (mg)

$W_{Sb}$  : アセトアミノフェン標準品の量 (mg)

$W_{Sc}$  : カフェイン標準品の量 (mg)

$W_{Sd}$  : メチレンジサリチル酸プロメタジン標準品の量 (mg)

$C_a$  : 1錠中のサリチルアミド ( $C_7H_7NO_2$ ) の表示量 (mg)

$C_b$  : 1錠中のアセトアミノフェン ( $C_9H_9NO_2$ ) の表示量 (mg)

$C_c$  : 1錠中の無水カフェイン ( $C_8H_{10}N_4O_2$ ) の表示量 (mg)

$C_d$  : 1錠中のメチレンジサリチル酸プロメタジン ( $C_{34}H_{40}N_4S_2 \cdot C_{15}H_{12}O_6$ ) の表示量 (mg)

#### 試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 250nm)

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

移動相 : 水 1000mL にリン酸 0.5mL 及び 1-オクチルアミン 1mL を加え, リン酸を加え, pH2.5 に調整する.  
この液 800mL にアセトニトリル 144mL 及びメタノール 80mL を加える.

流量 : アセトアミノフェンの保持時間が約 3 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 10  $\mu$ L につき, 上記の条件で操作するとき, アセトアミノフェン, カフェイン, サリチルアミド, プロメタジンの順に溶出し, アセトアミノフェン, カフェイン及びサリチルアミドの分離度はそれぞれ 3 以上である.

システムの再現性 : 標準溶液 10  $\mu$ L につき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, アセトアミノフェン, カフェイン, サリチルアミド及びプロメタジンのピーク面積の相対標準偏差はそれぞれ 2.0% 以下である.

#### 溶出規格

	表示量	規定時間	溶出率
サリチルアミド	135mg	45 分	70%以上
アセトアミノフェン	75mg		85%以上
無水カフェイン	30mg		85%以上
メチレンジサリチル酸プロメタジン	6.75mg		80%以上

**サリチルアミド標準品** 「サリチルアミド」. ただし, 乾燥したものを定量するとき, サリチルアミド ( $C_7H_7NO_2$ ) 99.0%以上を含むもの.

**メチレンジサリチル酸プロメタジン標準品** 「メチレンジサリチル酸プロメタジン」. ただし, 乾燥したものを定量するとき, メチレンジサリチル酸プロメタジン ( $C_{34}H_{40}N_4S_2 \cdot C_{15}H_{12}O_6$ ) 99.0%以上を含むもの.

**1-オクチルアミン**  $CH_3(CH_2)_7NH_2$  無色~わずかにうすい黄色澄明の液体である.

屈折率  $n_D^{20}$  : 1.426~1.432

**【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 2 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 16 年度（その 4）について（平成 17 年 1 月 20 日付け薬食発第 0120006 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 1 月 20 日付け薬食発第 0120002 号、厚生労働省医薬食品局長通知）