

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2018. 2. 23 初版

有効成分	ミドドリン塩酸塩					
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「JG」	大興製薬			
	2	ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「オーハラ」	大原薬品工業			
	3	ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「サワイ」	沢井製薬			
	4	ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「テバ」	武田テバファーマ			
	5	ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「トーワ」	東和薬品			
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	メトリジン錠 2mg	大正製薬			
	②	メトリジンD錠 2mg	大正製薬			
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> (20℃)	pKa : 7.96 (アミノ基、滴定法)					
溶解度 <sup>1)</sup> (37℃)	pH1.2 : 119mg/mL pH4.0 : 139mg/mL pH6.8 : 139mg/mL 水 : 138mg/mL					
原薬の安定性 <sup>2)</sup>	水	なし				
	液性(pH)	なし				
	光		保存条件	保存期間	保存形態	結果
			室内散光	3ヶ月	無色ガラスシャーレ	変化なし
			蛍光灯 1000ルクス	60日		
			直射日光	7日		
その他		保存条件	保存期間	保存形態	結果	
		室温	39ヶ月	無色透明 ガラスびん (密栓)	変化なし	
		40℃	6ヶ月	褐色ガラスびん (密栓)	変化なし	
		50℃	3ヶ月			
		40℃・60%RH	6ヶ月	褐色ガラスびん (開栓)	変化なし	
		40℃・75%RH	6ヶ月			
		40℃・90%RH	6ヶ月			
膜透過性	なし					
BCS・Biowaiver option	なし					
薬効分類	216 血管収縮剤					
規格単位	2mg 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	ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「JG」	大興製薬	○			
2	ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「オーハラ」	大原薬品工業	○	○*		
3	ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「サワイ」	沢井製薬	○	○*		
4	ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「テバ」	武田テバファーマ	○	○*		
5	ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「トーワ」	東和薬品	○	○*		

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。【3 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>3)</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の溶出曲線測定例を本情報集に掲載している。【4 ページ】

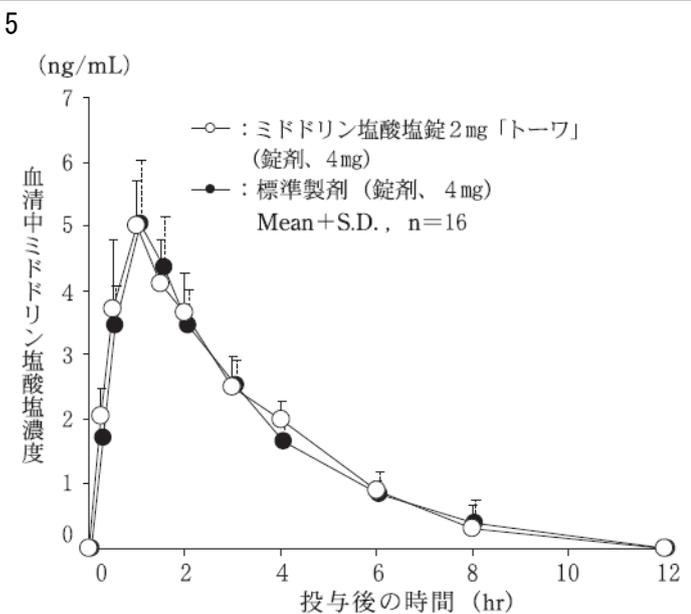
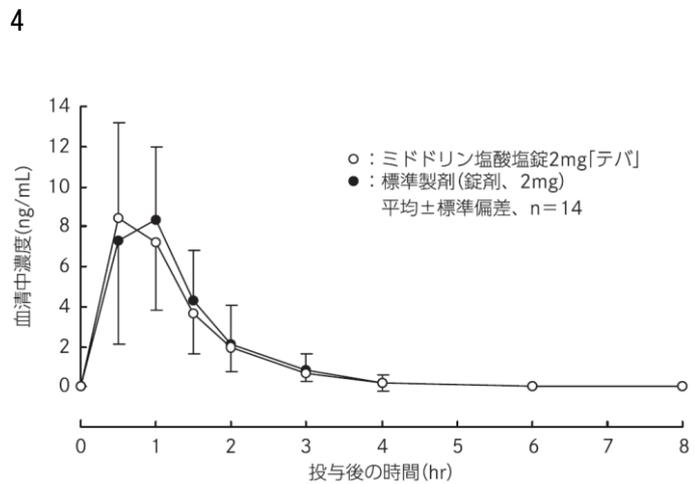
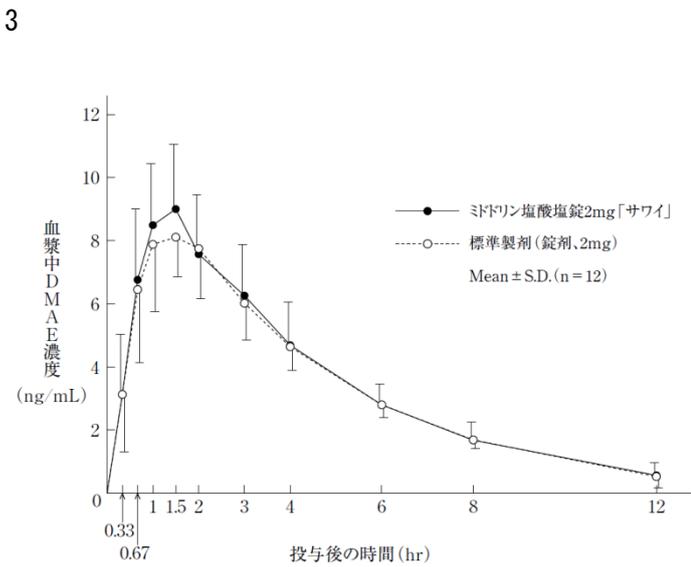
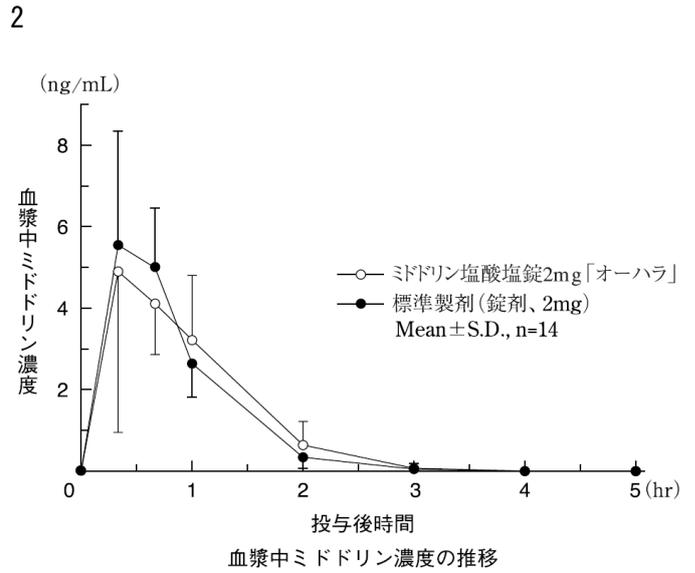
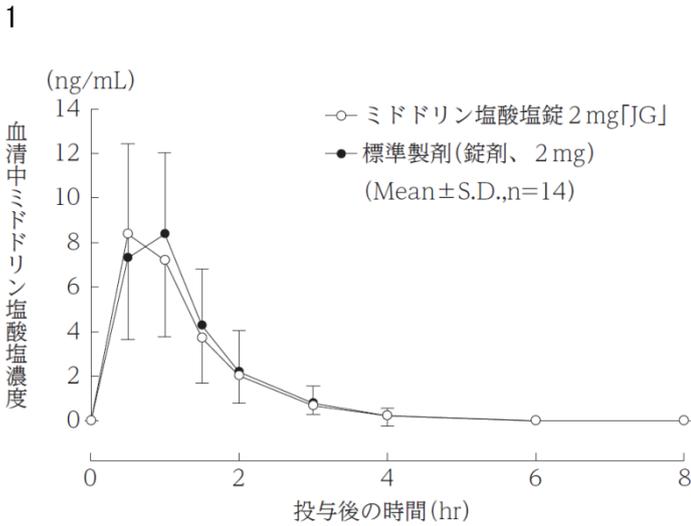
注) 「溶出」は、ジェネリック医薬品品質情報検討会での溶出試験結果を示し、上記表中に番号の記載があるものは、試験を実施した品目である（上記表中の番号は、本情報集に掲載された溶出試験結果中の番号と対応している。）。全品目で空欄となっている場合は、溶出試験未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該試験実施以降に承認された品目等である。【5 ページ】

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。【6 ページ】

注) 大興製薬及び武田テバファーマの製剤は、承認時において共同開発されたものである（医薬品審査管理課調査による）。

\*：旧販売名で記載

【生物学的同等性 (BE) 試験結果】



【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>

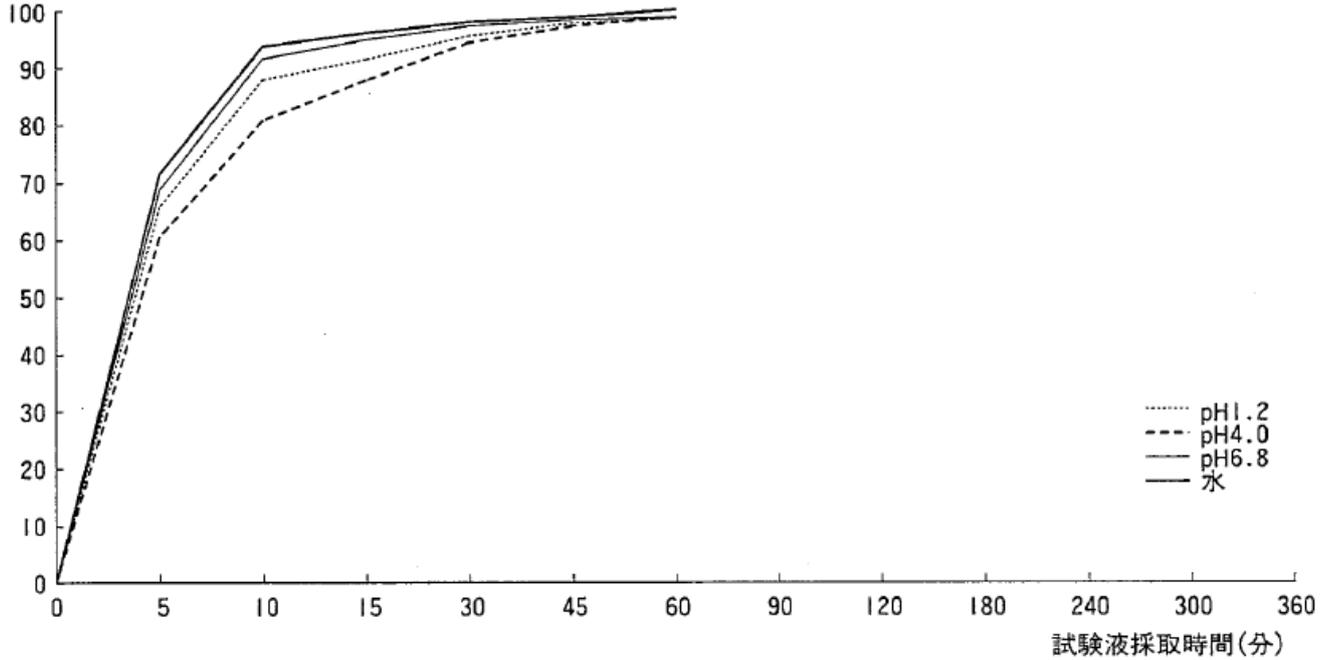
※先発医薬品の溶出曲線測定例を示す。

溶出曲線測定例

塩酸ミドドリン錠 2mg

溶出率 (%)

1. 有効成分名：塩酸ミドドリン
2. 剤形：錠剤
3. 含量：2mg
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

## 塩酸ミドドリン錠

## Midodrine hydrochloride Tablets

**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。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 $\mu$ 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1mLを正確に量り、表示量に従い1mL中に塩酸ミドドリン( $C_{12}H_{18}N_2O_4 \cdot HCl$ )約2.2 $\mu$ gを含む液となるように水を加えて正確に $V'$  mLとし、試料溶液とする。別に塩酸ミドドリン標準品を105 $^{\circ}$ Cで2時間乾燥し、その約0.055gを精密に量り、水に溶かし、正確に50mLとする。この液5mL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100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液100 $\mu$ 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、それぞれの液のミドドリンのピーク面積 $A_T$ 及び $A_S$ を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

塩酸ミドドリン( $C_{12}H_{18}N_2O_4 \cdot HCl$ )の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{2}$$

$W_S$ : 塩酸ミドドリン標準品の量(mg)

$C$ : 1錠中の塩酸ミドドリン( $C_{12}H_{18}N_2O_4 \cdot HCl$ )の表示量(mg)

## 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：290nm）

カラム：内径4mm、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：50 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：ラウリル硫酸ナトリウム溶液（1 $\rightarrow$ 100）／アセトニトリル／リン酸混液（600：400：1）

流量：ミドドリンの保持時間が約6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100 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ミドド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5000段以上、2.0以下である。

システムの再現性：標準溶液100 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ミドドリンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

## 溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
2mg	30分	80%以上

**塩酸ミドドリン標準品**  $C_{12}H_{18}N_2O_4 \cdot HCl$  : 290.75 (±)-2-アミノ-N-(2,5-ジメトキシ-β-ヒドロキシフェニル)アセトアミド塩酸塩で、下記の規格に適合するもの。必要な場合には次に示す方法により精製する。

**精製法** エタノール (95) / 水混液 (7 : 3) で 2 回再結晶し、風乾する。

**性状** 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

**確認試験** 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波長  $3340\text{cm}^{-1}$ 、 $1653\text{cm}^{-1}$ 、 $1570\text{cm}^{-1}$ 、 $1501\text{cm}^{-1}$ 、 $1215\text{cm}^{-1}$ 、 $905\text{cm}^{-1}$ 、 $812\text{cm}^{-1}$  及び  $706\text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。

**吸光度**  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (290nm) 113~123 (乾燥後, 3mg, 0.01mol/L 塩酸試液, 100mL)

**純度試験 類縁物質** 本品 0.050g を精密に量り、水 / アセトニトリル混液 (3 : 2) 50mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、水 / アセトニトリル混液 (3 : 2) 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 10  $\mu\text{L}$  につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定し、次の計算式により各類縁物質の量を求めるとき、いずれも 0.20% 以下である。また、試料溶液から得た類縁物質の総量は 0.7% 以下である。なお、0.01% 未満のピーク及び溶媒由来のピークは除く。

$$\text{個々の類縁物質の量 (\%)} = \frac{\text{各類縁物質のピーク面積}}{\text{標準溶液のピーク面積}} \times \frac{1}{2}$$

本品中の類縁物質の総量 (%) = 個々の類縁物質の量 (%) の総和

#### 試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 290nm)

カラム : 内径 4mm、長さ 15cm のステンレス管に 5  $\mu\text{m}$  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 : 50°C 付近の一定温度

移動相 : ラウリル硫酸ナトリウム溶液 (1→100) / アセトニトリル / リン酸混液 (600 : 400 : 1)

流量 : ミドドリンの保持時間が約 8 分になるように調整する。

面積測定範囲 : ミドドリンの保持時間の約 3 倍の範囲

#### システム適合性

検出の確認 : 標準溶液 10  $\mu\text{L}$  から得たミドドリンのピーク高さが 10~30mm になることを確認する。

システムの性能 : 本品 0.05g に希水酸化ナトリウム溶液 50mL を加えて溶かした液をアンプル内に充填し、熔封する。このアンプルを 100°C の油浴中で 1 時間加熱する。冷後、この液 1mL をとり、水 / アセトニトリル混液 (3 : 2) を加えて 50mL とする。この液 10  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で操作するとき、ミドドリン、2-アミノ-1-(2,5-ジメトキシフェニル)エタノール (加水分解物) の順に溶出し、ミドドリンの保持時間に対する加水分解物の保持時間の比は、約 1.2 であり、ミドドリンと加水分解物の分離度が 4.7 以上である。

**乾燥減量** 0.30% 以下 (1g, 105°C, 2 時間)。

**含量** 99.0% 以上。 **定量法** 本品を乾燥し、その約 0.2g を精密に量り、ギ酸 3mL に溶かし、酢酸 (100) 10mL を加え、更に無水酢酸 5mL を正確に加えて直ちに 0.1mol/L 過塩素酸で滴定する (電位差滴定法)。ただし、無水酢酸を添加した後、5 分以内に滴定を終了する。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 29.075mg  $C_{12}H_{18}N_2O_4 \cdot HCl$

【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 13 年 7 月版、厚生労働省医薬局審査管理課）
- 2) メトリジン錠 2mg/D 錠 2mg（製造販売元：大正製薬株式会社）医薬品インタビューフォーム（2009 年 12 月改訂、第 6 版）
- 3) 医療用医薬品再評価結果 平成 13 年度（その 2）について（平成 13 年 7 月 3 日付け医薬発第 715 号、厚生労働省医薬局長）
- 4) 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 13 年 7 月 3 日付け医薬発第 719 号、厚生労働省医薬局長通知）