

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	ツロブテロール塩酸塩						
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	ツロブテロール塩酸塩DSO. 1%「オーハラ」			大原薬品工業		
	2	ツロブテロール塩酸塩DS小児用O. 1%「タカタ」			高田製薬		
	3	ツロブテロール塩酸塩DS小児用O. 1%「トーフ」			東和薬品		
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	ホクナリンドライシロップO. 1%小児用			マイランEPD		
	②	ベラチンドライシロップ小児用O. 1%			ニプロESファーマ		
効能・効果	http://www.bbdb.jp						
用法・用量	http://www.bbdb.jp						
添加物	http://www.bbdb.jp						
解離定数 ¹⁾ (20℃)	pKa : 9.80 (第二アミノ基、滴定法)						
溶解度 ¹⁾ (37℃)	pH1.2 : 1.18g/mL pH4.0 : 1.40g/mL pH6.8 : 1.45g/mL 水 : 1.46g/mL						
原薬の安定性	水 ^{2) 3)}	なし					
	液性(pH) ³⁾	保存条件		保存形態	保存期間	結果	
		溶液状態 (10mg/mL 水溶液)	酸性	110℃	—	10 時間	変化なし
			中性	80℃	—	3 週	変化なし
110℃				—	10 時間	変化なし	
アルカリ性	110℃		—	10 時間	変化なし		
試験項目：外観, 紫外吸収スペクトル, 薄層クロマトグラフィー(TLC), 含量							
光 ²⁾	苛酷試験						
	保存条件	保存期間	保存形態		結果		
	直射日光下	6 ヵ月	石英シャーレ		変化なし		
褐色シャーレ			変化なし				
試験項目：外観, 比旋光度, UV 吸収, IR 吸収, 融点, 溶状, 薄層クロマトグラフ, 乾燥減量, 定量							
その他	(1) ²⁾						
	長期保存試験						
	保存条件	保存期間	保存形態		結果		
	室温	30 ヵ月	シャーレ (開放)		変化なし		
褐色びん			変化なし				
試験項目：外観, 比旋光度, UV 吸収, IR 吸収, 融点, 溶状, 薄層クロマトグラフ, 乾燥減量, 定量							

		<p>苛酷試験</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>保存条件</th> <th>保存期間</th> <th>保存形態</th> <th colspan="2">結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>45°C</td> <td>6 ヶ月</td> <td>シャーレ（開放）</td> <td colspan="2">変化なし</td> </tr> <tr> <td>30°C, 75%RH</td> <td>6 ヶ月</td> <td>シャーレ（開放）</td> <td colspan="2">変化なし</td> </tr> <tr> <td>30°C, 84%RH</td> <td>6 ヶ月</td> <td>シャーレ（開放）</td> <td colspan="2">乾燥減量の増加が認められたが定量値等は変化なし</td> </tr> </tbody> </table> <p>試験項目：外観，比旋光度，UV 吸収，IR 吸収，融点，溶状，薄層クロマトグラフ，乾燥減量，定量</p> <p>(2)³⁾</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>試験の種類</th> <th colspan="2">保存条件</th> <th>保存形態</th> <th>保存期間</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">長期保存試験</td> <td colspan="2">25°C, 60%RH*¹</td> <td>ポリエチレン二重袋＋ ミニファーマドラム</td> <td>3 年</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td colspan="2" rowspan="2">室温*²</td> <td>褐色びん</td> <td>2 年</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>シャーレ（開放）</td> <td>2 年</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">苛酷試験*²</td> <td>温度</td> <td>45°C</td> <td>シャーレ（開放）</td> <td>6 ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">湿度</td> <td>30°C 75%RH</td> <td>シャーレ（開放）</td> <td>6 ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>30°C 84%RH</td> <td>シャーレ（開放）</td> <td>6 ヶ月</td> <td>1 ヶ月頃から乾燥減量が増加した。</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 1. 試験項目：性状，溶状，類縁物質，乾燥減量，含量</p> <p>* 2. 試験項目：外観，比旋光度，紫外吸収スペクトル，赤外吸収スペクトル，融点，溶状，薄層クロマトグラフィー（TLC），乾燥減量，含量</p>				保存条件	保存期間	保存形態	結果		45°C	6 ヶ月	シャーレ（開放）	変化なし		30°C, 75%RH	6 ヶ月	シャーレ（開放）	変化なし		30°C, 84%RH	6 ヶ月	シャーレ（開放）	乾燥減量の増加が認められたが定量値等は変化なし		試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果	長期保存試験	25°C, 60%RH* ¹		ポリエチレン二重袋＋ ミニファーマドラム	3 年	変化なし	室温* ²		褐色びん	2 年	変化なし	シャーレ（開放）	2 年	変化なし	苛酷試験* ²	温度	45°C	シャーレ（開放）	6 ヶ月	変化なし	湿度	30°C 75%RH	シャーレ（開放）	6 ヶ月	変化なし	30°C 84%RH	シャーレ（開放）	6 ヶ月	1 ヶ月頃から乾燥減量が増加した。
保存条件	保存期間	保存形態	結果																																																									
45°C	6 ヶ月	シャーレ（開放）	変化なし																																																									
30°C, 75%RH	6 ヶ月	シャーレ（開放）	変化なし																																																									
30°C, 84%RH	6 ヶ月	シャーレ（開放）	乾燥減量の増加が認められたが定量値等は変化なし																																																									
試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果																																																							
長期保存試験	25°C, 60%RH* ¹		ポリエチレン二重袋＋ ミニファーマドラム	3 年	変化なし																																																							
	室温* ²		褐色びん	2 年	変化なし																																																							
			シャーレ（開放）	2 年	変化なし																																																							
苛酷試験* ²	温度	45°C	シャーレ（開放）	6 ヶ月	変化なし																																																							
	湿度	30°C 75%RH	シャーレ（開放）	6 ヶ月	変化なし																																																							
		30°C 84%RH	シャーレ（開放）	6 ヶ月	1 ヶ月頃から乾燥減量が増加した。																																																							
膜透過性	なし																																																											
BCS・Biowaiver option	なし																																																											
薬効分類	225 気管支拡張剤																																																											
規格単位	0.1% 1 g																																																											

【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	ツロブテロール塩酸塩DS0.1%「オーハラ」	大原薬品工業	○	○*		
2	ツロブテロール塩酸塩DS小児用0.1%「タカタ」	高田製薬	○			
3	ツロブテロール塩酸塩DS小児用0.1%「トーフ」	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。【4 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⁴⁾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。【5 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。【6 ページ】

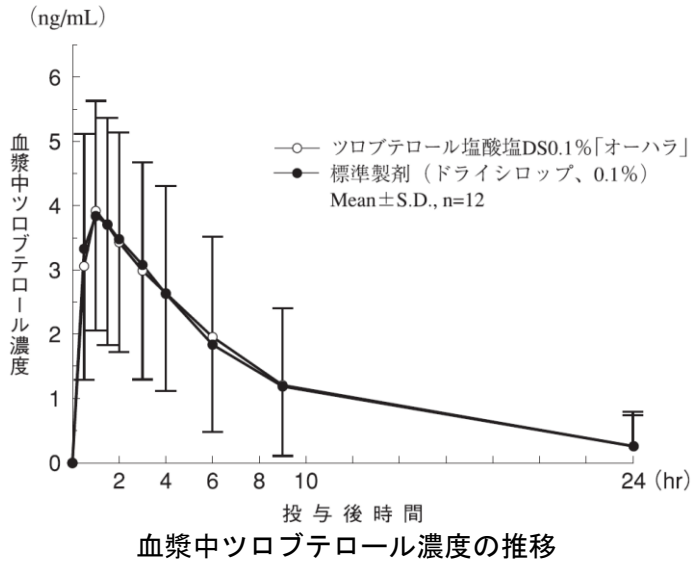
注)「検査」は、後発医薬品品質確保対策事業検査結果を示し、上記表中に○印がついているものは検査を実施した品目である。全品目で空欄となっている場合は、検査未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該検査実施以降に承認された品目等である。【7 ページ】

注) 大原薬品工業及び高田製薬は、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）。

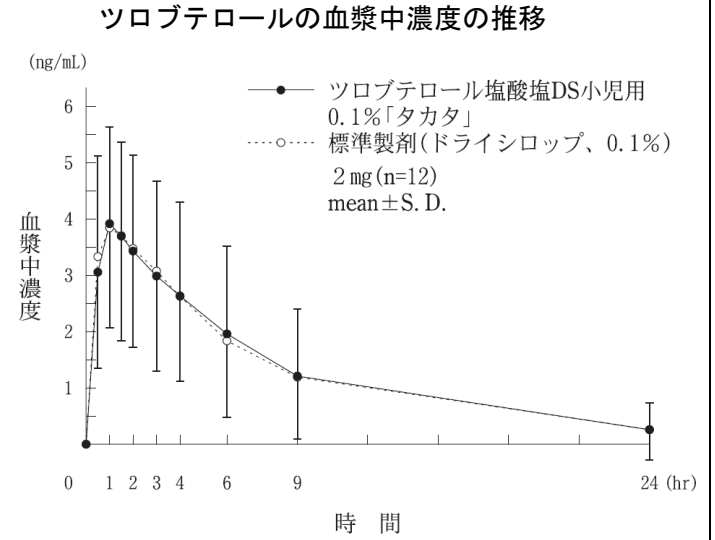
*：旧販売名で記載

【生物学的同等性 (BE) 試験結果】

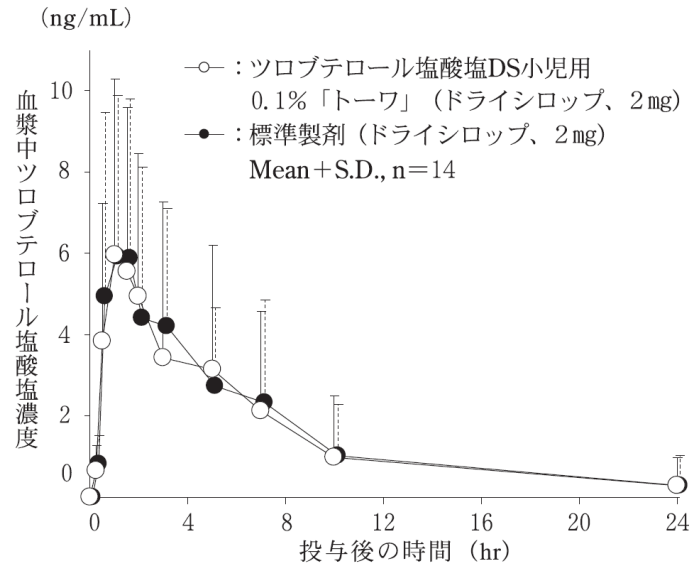
1



2



3



【品質再評価（医療用医薬品品質情報（オレンジブック））】¹⁾

※先発医薬品の溶出曲線測定例を示す。

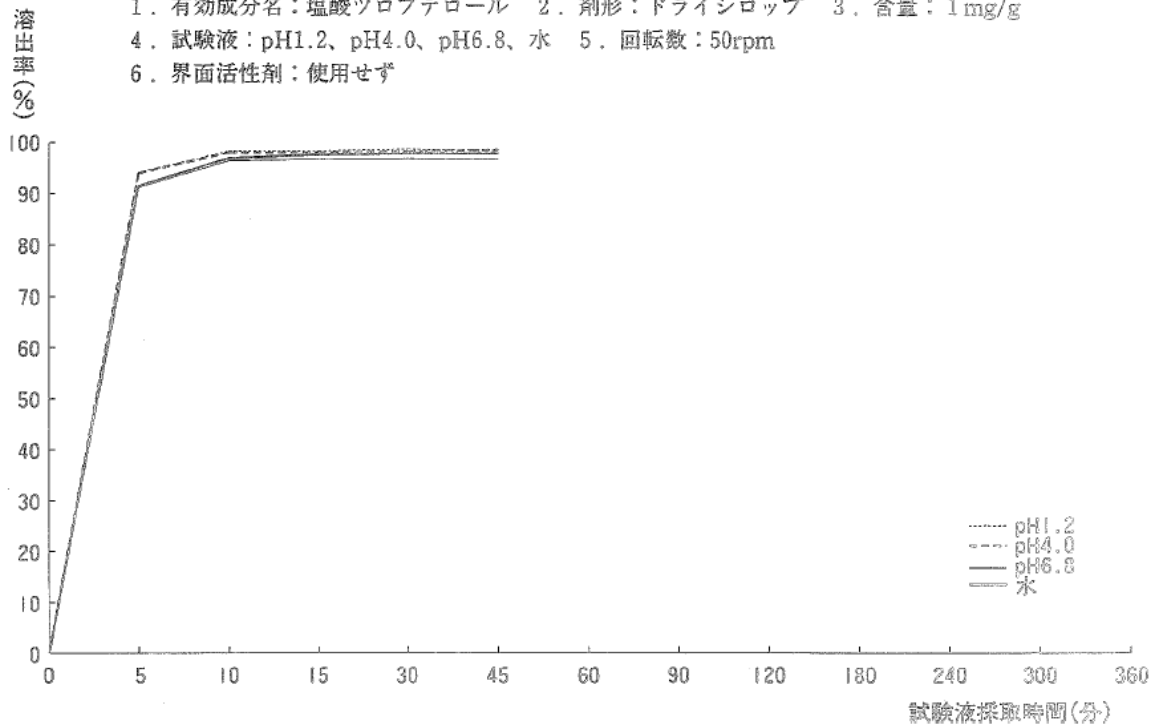
溶出曲線測定例

塩酸ツロブテロールシロップ用 0.1%

ホクナリンドライシロップ 0.1%小児用及び

ベラチンドライシロップ小児用 0.1%

1. 有効成分名：塩酸ツロブテロール 2. 剤形：ドライシロップ 3. 含量：1mg/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

塩酸ツロブテロールドライシロップ
Tulobuterol Hydrochloride Dry Syrup

溶出試験 本品の表示量に従い塩酸ツロブテロール(C₁₂H₁₈ClNO・HCl)約1mgに対応する量を精密に量り、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0.45μm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。別に塩酸ツロブテロール標準品を60℃で4時間減圧乾燥し、その約0.022gを精密に量り、水に溶かし、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とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液100μL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、それぞれの液のツロブテロールのピーク面積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。

塩酸ツロブテロール(C₁₂H₁₈ClNO・HCl)の表示量に対する溶出率(%)

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

W_S: 塩酸ツロブテロール標準品の量(mg)

W_T: 塩酸ツロブテロールドライシロップの秤取量(g)

C: 1g中の塩酸ツロブテロール(C₁₂H₁₈ClNO・HCl)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 211nm)

カラム: 内径4.6mm、長さ15cmのステンレス管に5μm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℃付近の一定温度

移動相: 1-オクタンスルホン酸ナトリウム3gを水900mLに溶かし、薄めたリン酸(1→150)5mLを加える。この液650mLにアセトニトリル350mLを加える。

流量: ツロブテロールの保持時間が約7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100μLにつき、上記の条件で操作するとき、ツロブテロール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100μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ツロブテロール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
1mg/g	15分	85%以上

塩酸ツロブテロール標準品 塩酸ツロブテロール(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、塩酸ツロブテロール(C₁₂H₁₈ClNO・HCl)99.0%以上を含むもの。

【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 15 年 3 月版、厚生労働省医薬局審査管理課）
- 2) ホクナリン錠 1mg／ドライシロップ 0.1%小児用（製造販売元：マイラン EPD 合同会社）医薬品インタビューフォーム（2017 年 2 月改訂、第 6 版）
- 3) ベラチン錠 1mg／ドライシロップ小児用 0.1%（製造販売元：ニプロ ES ファーマ株式会社）医薬品インタビューフォーム（2017 年 10 月改訂、第 10 版）
- 4) 医療用医薬品再評価結果 平成 14 年度（その 3）について（平成 15 年 2 月 21 日付け医薬発第 0221001 号、厚生労働省医薬局長通知）
- 5) 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 15 年 2 月 21 日付け医薬発第 0221005 号、厚生労働省医薬局長通知）