

USP プレドニゾン標準錠剤 (Lot Q1L136) の証明書

溶出試験の稼働性能確認試験に用いる USP プレドニゾン標準錠剤 (崩壊型製剤) について、新しいロット Q1L136 が 2012 年 7 月 11 日付で発売されました。

以下に Q1L136 の証明書の和訳を記述します。前のロット Q0H398 の証明書と比較し、判定基準 (限度値) 以外の変更はありません。原文は次のサイトから入手することができます。

http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/referenceStandards/prednisone/q1l136.pdf

USP 証明書

USP プレドニゾン錠剤 RS
ロット Q1L136
(プレドニゾン名目含有量 10 mg)
溶出試験稼働性能確認試験用

有効期間: この USP プレドニゾン錠剤 Lot Q1L136 の証明書は
 2013 年 12 月 31 日まで有効である。

USP プレドニゾン錠剤 RS は、USP 一般試験法の溶出試験法<711>に記載された USP 装置 1 および装置 2 の稼働性能確認試験用として提供されるものである。この錠剤を過度の湿気に曝してはならない。錠剤は 25°C を超えないように制御された室温で保存すること。

溶出試験液: 次のように試験液を調製することを推奨する。

適量の水を緩やかに攪拌しながら 41°C-45°C に加温する。孔径 0.45 μm のフィルタを用い、攪拌機を付設した適当なろ過フラスコに減圧ろ過する。フラスコを密栓し、攪拌しながら更に 5 分間減圧する。減圧は 100 mbar 未満であること。溶出試験液の温度は試験開始前に 37°C を下回ってはならない。

手順 [現行 USP の溶出試験法<711>を参照]:

各容器において 30 分で溶出するプレドニゾン $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5$ を定量し、ラベル表示量に対する百分率で表す。498.0 g (500 mL に相当) の溶出試験液を用い、平衡のため、可能なかぎり試験開始前には攪拌しないようにして、37°C で試験を実施する。各装置は 50 rpm の速度で操作する。30 分後に試料を採取し、直ちにろ過する。既知濃度の USP プレドニゾン標準溶液を対照として、ろ過試料中に溶出したプレドニゾンの量を 242 nm (極大吸収波長) で測定する。



USP CERTIFICATE

USP PREDNISONE TABLETS RS

Lot Q1L136

(10 mg nominal prednisone content per tablet)

FOR DISSOLUTION PERFORMANCE VERIFICATION TEST (PVT)

Period of validity: This certificate of USP Prednisone Tablets Lot Q1L136 is valid through December 31, 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- μm -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, $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5$, 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, pool 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.

注釈: 標準溶液総量の 5 % を超えない量であればアルコールを用いてプレドニゾン標準物質を溶解してもよい。ろ過の過程で薬物の吸着による損失が生じてはならない。自動化された方法によってもたらされる偏りは避けるべきである。試験器が一つの装置 (回転バスケット法またはパドル法のどちらか) 専用なのであれば、稼働性能の確認はその装置のみに要求される。使用時、ブリスターカード (包装) の裏紙をはがして錠剤を取り出す。

判定：下記の試験計画のどちらを選択してもよい。

単段階試験 (Single-Stage Test)

以下に単段階試験の操作について順を追って説明する。

1. 試験器の各ポジションで USP プレドニゾン錠剤 RS 1 錠を試験し、その装置で規定された各採取時点での溶出率(百分率)を記録する。溶出率を自然対数に変換し、平均と分散を算出する。12 または 14 ポジション(12 または 14 容器)からなる試験器では、それ以上の試験は必要ない。
2. ポジションが 12 未満の試験器では、更に錠剤を用いて手順1を繰り返す。同様に溶出率を自然対数に変換した後、平均と分散を算出する。
3. 手順1および手順2で得られた二つの平均と二つの分散の平均値を計算する(12 または 14 ポジションをもつ試験器では手順1の結果のみを用いる)。
4. 手順3の結果を幾何平均(GM)および変動係数(%CV)に変換する。詳細については、下記の計算例を参照のこと。
5. 手順4の結果を表1の単段階(Single-Stage)許容範囲と比較する。GMの値が限度値の外にあってはならず、%CVが限界値を上回ってはならない。両者が基準を満たせば、試験器は稼働性能確認試験(PVT)に合格したことになる。

オプションとしての二段階試験 (Two-Stage Test)

12 ポジション未満の試験器の場合、二段階試験として PVT を実施することを選択してもよい。二段階試験は、不利な条件を科して第一段階で試験終了の可能性を認める統計的に有効な手法である。

以下に二段階試験の操作について順を追って説明する。

1. 試験器の各ポジションで USP プレドニゾン錠剤 RS 1 錠を試験し、その装置で規定された各採取時点での溶出率(百分率)を記録する。溶出率を自然対数に変換した後、平均と分散を算出する。
2. 手順1の結果を GM および%CV に変換し、表1の二段階(Two-Stage)第一段階(1st Stage)許容範囲と比較する。GM が限度値の外にあってはならず、%CVが限界値を上回ってはならない。GM および%CVの計算の詳細については、下記の計算例を参照のこと。
3. 手順2の結果が基準を満たせば、試験器は PVT に合格したものとして試験を終了する。そうでなければ、継続して手順4に移る(注釈1を参照)。
4. 更に錠剤を用いて手順1を繰り返し、溶出率を自然対数に変換した後、この手順で得られたデータの平均と分散を算出する。
5. 手順1および手順4で得られた二つの平均と二つの分散を平均する。
6. 手順5の結果を幾何平均(GM)および変動係数(%CV)に変換する。GM および%CVの計算の詳細については、下記の計算例を参照のこと。
7. 手順6の結果を表1の二段階(Two-Stage)第二段階(2nd Stage)許容範囲と比較する。GM が限度値の外にあってはならず、%CVが限界値を上回ってはならない。許容範囲と比較する。幾何平均(GM)の値が限度値の外にあってはならず、変動係数(%CV)が限界値を上回ってはならない。両者が基準を満たせば、試験器は PVT に合格したことになる。

表1 稼働性能確認試験(PVT)の限度値(値はロット Q1L136 のみに適用)

装置	容器の数	単段階 (Single-Stage)		二段階 (Two-Stage)			
				第一段階 (1 st Stage)		第二段階 (2 nd Stage)	
		GM*	%CV	GM*	%CV	GM*	%CV
1	6	55 – 75	12	58 – 72	9.2	55 – 75	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		6.6	na			
	14		6.5	na			

* 50 rpm で 30 分後に溶出したプレドニゾンの表示量の百分率

計算例 (Microsoft Excel[®]ワークシート関数で表現)

試験 1: $x_1, x_2, \dots, x_n$ 自然体数変換: $\ln x_1, \ln x_2, \dots, \ln x_n$

試験 2: $x_{n+1}, x_{n+2}, \dots, x_{2n}$ 自然体数変換: $\ln x_{n+1}, \ln x_{n+2}, \dots, \ln x_{2n}$

$n = 6, 7, 8$ の二段階の第一段階および $n = 12, 14$ の単段階

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

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

$n = 6, 7, 8$ の単段階または二段階の第二段階

$$GM1 = \exp(\text{average}(\text{average}(\ln x_1: \ln x_n), \text{average}(\ln x_{n+1}: \ln x_{2n}))) = \exp(\text{average}(\ln x_1: \ln x_{2n})) \quad ※1$$

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

※1 訳者注記) 原文の計算上不要な “(” および “)” を削除。

exp: 指数 (exponential, e^x)、var: 分散 (variance)、sqrt: 平方根 (square root)、*: 乗算、100: 百分率への変換係数

注釈1:

第一段階で得た%CV が無効係数表 (丸めなし) 記載の値かそれ以上になることがあるが、この場合、第二段階を経ても基準を満たすことは不可能であり、第一段階 (試験 1) で中止してもかまわない。ただし、装置、手順など、何らかの調整を行った後に、再度、第一段階から確認試験を実施しなければならない。

無効係数

(%CV が所定の値以上であれば、第二段階の試験が適合することはない)

装置	ベッセル数		
	6	7	8
1	17.0	17.0	17.0
2	9.2	8.9	8.9

ラベル表示内容 (指示事項のみ)

危険！ 持続的または反復的曝露により内分泌系に障害を起こす。不妊や胎児障害の疑いがある。

1錠あたりのプレドニゾン名目含量は 10 mg である。錠剤全体を使用すること。詳細については証明書を参照のこと。乾燥した場所で、25℃ を超えないように制御された室温で保存すること。

※ 訳者注記) 健康被害に関する注意書きが付け加えられた。

計算値

標準品のラベルに特に記載がないかぎり、この標準品の使用を意図した公定法においては 100.0 % の値として使用するべきである。詳細については、標準品個別のラベルを参照されたい。

有効期限

現行のロットは現行 USP 標準品カタログに登録されている。ときとして、以前のロットがまだ有効なものとなることがある。その場合、「以前のロット／有効使用期間」の欄に記述される。

使用するロットが現行か有効なものであるかどうかを判断

するのは使用者の責務である。最新情報を確実なものにするために、USP の Web サイト www.usp.org を参照されたい。

使用説明

USP 標準物質のラベル表示または当該の USP 公定書に記載された指示に従うこと。

医薬品各条以外の使用

この標準品を公定法以外に使用する場合、その適合性については唯一使用者が責任を負う。

法的通知事項

USP は、USP から発送された時点で USP 標準物質に対する譲渡可能な権原を保証する。この保証は、明示的か黙示的かを問わず、他の保証のすべてに代わるものである。これには商業可能性や特定の目的への適合性、本証明書を含む製品の適商品質についての保証を含むが、それに限定されない。USP は、いかなる場合も、標準物質の供給や証明書に起因または関連して発生する損害、すなわち、利益損失、代替品の購入や役務にかかる費用 偶発的、間接的もしくは派生的な損害に対しては、例え、その可能性を承知していたとしても、責務を負わない。

上述の一般論に限定されず、USP は、USP が公表する性能試験または分析に使用することを含め、USP 標準物質の使用や譲渡が米国その他の国の特許権を侵害しないとは保証しない。

USP 標準物質は、医薬品や栄養補助食品に、あるいは医療機器用として使用することを意図していない。

この証明書を、USP の文書による許可なく、複製してはならない。

(2012 年 8 月 1 日)

この和訳は富山産業株式会社が作成したものです。例え、誤訳や遺漏があっても、その責を負いません。

富山産業株式会社

〒531-0072 大阪市北区豊崎4丁目 3 - 6

TEL 06-6371-2637

FAX 06-6372-0843

<http://www.toyamas.co.jp/>
