

薬食審査発第 1227001 号

平成 18 年 12 月 27 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験（案）等について

平成 15 年厚生労働省告示第 3 号、平成 15 年厚生労働省告示第 175 号、平成 17 年厚生労働省告示第 503 号、平成 18 年厚生労働省告示第 88 号「再評価を受けるべき医薬品の範囲を指定した件」をもって行われた再評価指定については、それぞれ平成 15 年 5 月 2 日、平成 15 年 7 月 22 日、平成 18 年 3 月 5 日、平成 18 年 6 月 2 日が再評価申請期限であったところであるが、今般、このうち別紙製剤につき、公的溶出試験（案）を別添 1、標準製剤等を別添 2、標準的な溶出試験条件を別添 3 のとおりとすることとしたので、貴管下関係業者に対し周知徹底方よろしく御配慮願いたい。

また、今般、公的溶出試験（案）が示されたことに伴い、当該製剤に係る再評価申請者が平成 10 年 9 月 9 日医薬審第 790 号審査管理課長通知「医療用医薬品の品質再評価に伴う溶出試験の設定に係る承認事項一部変更承認申請等の取扱いについて」による溶出試験一部変更承認申請を行う場合には、平成 19 年 4 月 6 日までに行うよう、併せて御指導願いたい。

なお、別添の記載については、第 15 改正日本薬局方に準じて適切に読み替えるものといえます。

別紙

メキタジン (6mg/g 細粒 a)
メキタジン (6mg/g 細粒 b)
メキタジン (6mg/g 細粒 c)
ロフラゼブ酸エチル (10mg/g 細粒、1mg錠、2mg錠)
エピリゾール (300mg/g 顆粒、50mg錠、100mg錠)
塩酸オンダンセトロン (2mg錠、4mg錠)
シンバスタチン (5mg錠、10mg錠、20mg錠)
プラシルカスト水和物 (112.5mg カプセル)
フェネチシリンカリウム (20万単位錠)
d-マレイン酸クロルフェニラミン (6mg徐放性錠)
アンピシリン・クロキサシリン (125mg・125mg錠、125mg・125mgカプセル)
塩酸モサプラミン (100mg/g 顆粒、10mg錠、25mg錠、50mg錠)
フェンジゾ酸ペルフェナジン (10mg/g 散)
クエン酸ペントキシベリン (100mg/g 散)
グアイフェネシン (500mg/g 散)
フェニトイン・フェノバルビタール (67mg・33mg錠)
アンピシリン (100mg/g 顆粒、250mgカプセル、500mgカプセル、100mg/gドライシロップ)
ミトタン (500mgカプセル)
ニコチン酸トコフェロール (400mg/g 細粒、100mgカプセル)

別添1

公的溶出試験（案）について

（別に規定するものその他、日本薬局方一般試験法溶出試験法を準用する。）

メキタジン 6mg/g 細粒 (a)

溶出試験 本操作は遮光下で行う。本品約 0.5 g を精密に量り、試験液に pH6.8 の日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液（1→2）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。溶出試験開始 45 分後、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、メキタジン標準品を酸化リン（V）を乾燥剤として 60℃ で 3 時間乾燥し、その約 0.015 g を精密に量り、メタノール 50mL に溶かした後、pH6.8 の日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液（1→2）を加えて溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH6.8 の日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液（1→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 20 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、それぞれの液のメキタジンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 45 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする。

メキタジン ($C_{20}H_{22}N_2S$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{45}{2}$$

W_S : メキタジン標準品の量 (mg)

W_T : メキタジン細粒の秤取量 (g)

C : 1g 中のメキタジン ($C_{20}H_{22}N_2S$) の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 254nm)

カラム : 内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 μm 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 : 35℃ 付近の一定温度

移動相 : トリフルオロ酢酸 (1→1000) / アセトニトリル混液 (3 : 2)

流量 : メキタジンの保持時間が約 9 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 20 μL につき、上記の条件で操作するとき、メキタジ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 4000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 20 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、メキタジンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

メキタジン標準品 メキタジン (日局)。ただし、乾燥したものを定量するときメキタジン ($C_{20}H_{22}N_2S$: 322.47) 99.0% 以上を含むもの。

メキタジン 6mg/g 細粒 (b)

溶出試験 本操作は遮光下で行う。本品約 0.5 g を精密に量り、試験液に pH6.8 の日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液 (1→2) 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。溶出試験開始 45 分後、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、メキタジン標準品を酸化リン (V) を乾燥剤として 60℃ で 3 時間乾燥し、その約 0.015 g を精密に量り、メタノール 50mL に溶かした後、pH6.8 の日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液 (1→2) を加えて溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH6.8 の日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液 (1→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 20 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、それぞれの液のメキタジンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 45 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする。

メキタジン ($C_{20}H_{22}N_2S$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{45}{2}$$

W_S : メキタジン標準品の量 (mg)

W_T : メキタジン細粒の秤取量 (g)

C : 1g 中のメキタジン ($C_{20}H_{22}N_2S$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 254nm)

カラム: 内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 μm 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: 35℃ 付近の一定温度

移動相: トリフルオロ酢酸 (1→1000) / アセトニトリル混液 (3:2)

流量: メキタジンの保持時間が約 9 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 20 μL につき、上記の条件で操作するとき、メキタジ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 4000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性: 標準溶液 20 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、メキタジンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

メキタジン標準品 メキタジン (日局)。ただし、乾燥したものを定量するときメキタジン ($C_{20}H_{22}N_2S$: 322.47) 99.0% 以上を含むもの。

メキタジン 6mg/g 細粒 (c)

溶出試験 本操作は遮光下で行う。本品約 0.5 g を精密に量り、試験液に薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) 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。溶出試験開始 15 分後、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、メキタジン標準品を酸化リン (V) を乾燥剤として 60°C で 3 時間減圧乾燥し、その約 0.015 g を精密に量り、メタノール 50mL で溶解した後、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) を加えて溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液 (1→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 20 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、それぞれの液のメキタジンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

メキタジン ($C_{20}H_{22}N_2S$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 22500$$

W_S : メキタジン標準品の量 (mg)

W_T : メキタジン細粒の採取量 (mg)

C : 1g 中のメキタジン ($C_{20}H_{22}N_2S$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 254nm)

カラム: 内径 4.6mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5 μm 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: 35°C 付近の一定温度

移動相: トリフルオロ酢酸溶液 (1→1000) / アセトニトリル混液 (3:2)

流量: メキタジンの保持時間が約 9 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 20 μL につき、上記の条件で操作するとき、メキタジンのピークのシンメトリー係数が 2.0 以下で、理論段数が 2000 段以上である。

システムの再現性: 標準溶液 20 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、メキタジンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

メキタジン標準品 メキタジン (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、メキタジン ($C_{20}H_{22}N_2S$) 99.0% 以上を含むもの。

ロフラゼブ酸エチル 10mg/g 細粒

溶出試験 本品約 0.2g 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。溶出試験開始 45 分後、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。初めのろ液約 10mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にロフラゼブ酸エチル標準品を 105°C で 3 時間乾燥し、その約 22mg を精密に量り、エタノール (95) を加えて溶かし、正確に 100mL とする。この液 1mL 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 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、それぞれの液のロフラゼブ酸エチルのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 45 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする。

ロフラゼブ酸エチル ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClFN}_2\text{O}_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : ロフラゼブ酸エチル標準品の量 (mg)

W_T : ロフラゼブ酸エチル細粒の秤取量 (g)

C : 1g 中のロフラゼブ酸エチル ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClFN}_2\text{O}_3$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光度計 (測定波長 : 230nm)

カラム : 内径 4mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5 μm 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°C 付近の一定温度

移動相 : 水 / アセトニトリル / エタノール (99.5) 混液 (2 : 1 : 1)

流量 : ロフラゼブ酸エチルの保持時間が約 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 10 μL につき、上記の条件で操作するとき、ロフラゼブ酸エチ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 2000 以上、2.0 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 10 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ロフラゼブ酸エチルのピーク面積の相対標準偏差は 3.0% 以下である。

ロフラゼブ酸エチル標準品 $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClFN}_2\text{O}_3$: 360.77 7-クロロ-5-(*o*-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1*H*-1,4-ベンゾジアゼピン-3-カルボン酸エチルで、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 ロフラゼブ酸エチル 5g にエタノール (95) 75mL を加え、80°C に加熱して溶かし、活性炭 0.5g を加えよくかき混ぜた後、熱時ろ過して活性炭を除去する。ろ液を 5°C の冷所に一夜放置した後、析出した結晶をろ取し、氷冷したエタノール (95) 少量で洗い、50°C で一夜減圧乾燥する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末で、においはない。

融点 : 約 199°C (分解)。

確認試験 本品のアセトニトリル溶液 (1 \rightarrow 100000) につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 227~231nm 及び 314~319nm に吸収の極大を示す。

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (229nm) : 970~1030 (0.01g, アセトニトリル, 2000mL)。

純度試験 本品 0.10g をとり、クロロホルムを加えて溶かし、正確に 5mL とし、試料溶液と

する。この液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液 5 μ L を薄層クロマトグラフ用シリカゲル（蛍光剤入り）を用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム／ヘプタン／エタノール（95）混液（5：4：1）を展開溶媒として約 12cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線（主波長 254nm）を照射するとき、単一のスポットを認める。

乾燥減量 0.2%以下（0.2 g, 105 $^{\circ}$ C, 3時間）。

含量 99.0%以上。定量法 本品を乾燥し、その約 0.5g を精密に量り、非水滴定用酢酸（100）60mL を加えて溶かし、0.1mol/L 過塩素酸で滴定する（電位差滴定法）。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 36.077mg $C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$

ロフラゼブ酸エチル 1mg 錠

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。溶出試験開始 30 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液約 10mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にロフラゼブ酸エチル標準品を 105°C で 3 時間乾燥し、その約 22mg を精密に量り、エタノール (95) を加えて溶かし、正確に 100mL とする。この液 1mL を正確に量り、水を加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ 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、それぞれの液のロフラゼブ酸エチルのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 30 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

ロフラゼブ酸エチル ($C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : ロフラゼブ酸エチル標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のロフラゼブ酸エチル ($C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光度計 (測定波長 : 230nm)

カラム : 内径 4mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5 μ 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 : 25°C 付近の一定温度

移動相 : 水/アセトニトリル/エタノール (99.5) 混液 (2 : 1 : 1)

流量 : ロフラゼブ酸エチルの保持時間が約 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 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ロフラゼブ酸エチ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 2000 以上、2.0 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ロフラゼブ酸エチルのピーク面積の相対標準偏差は 3.0% 以下である。

ロフラゼブ酸エチル標準品 $C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$: 360.77 7-クロロ-5-(*o*-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1*H*-1,4-ベンゾジアゼピン-3-カルボン酸エチルで、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 ロフラゼブ酸エチル 5g にエタノール (95) 75mL を加え、80°C に加熱して溶かし、活性炭 0.5g を加えよくかき混ぜた後、熱時ろ過して活性炭を除去する。ろ液を 5°C の冷所に一夜放置した後、析出した結晶をろ取り、氷冷したエタノール (95) 少量で洗い、50°C で一夜減圧乾燥する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末で、においはない。

融点 : 約 199°C (分解)。

確認試験 本品のアセトニトリル溶液 (1 \rightarrow 100000) につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 227~231nm 及び 314~319nm に吸収の極大を示す。

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (229nm) : 970~1030 (0.01g, アセトニトリル, 2000mL)。

純度試験 本品 0.10g をとり、クロロホルムを加えて溶かし、正確に 5mL とし、試料溶液とする。この液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液 5 μ L を薄層クロマトグラフ用シリカゲル (蛍光剤入り) を用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム/ヘプタン/エタノール (95) 混液 (5 : 4 : 1) を展開溶媒として約 12cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線 (主波長 254nm) を照射するとき、単一のスポット

を認める。

乾燥減量 0.2%以下 (0.2 g, 105°C, 3時間)。

含量 99.0%以上。 定量法 本品を乾燥し, その約 0.5g を精密に量り, 非水滴定用酢酸 (100) 60mL を加えて溶かし, 0.1mol/L 過塩素酸で滴定する (電位差滴定法)。 同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 36.077mg $C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$

ロフラゼブ酸エチル 2mg 錠

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。溶出試験開始 30 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液約 10mL を除き、次のろ液 5 mL を正確に量り、試験液を加えて正確に 10mL とし、試料溶液とする。別にロフラゼブ酸エチル標準品を 105°C で 3 時間乾燥し、その約 22mg を精密に量り、エタノール (95) を加えて溶かし、正確に 100mL とする。この液 1mL を正確に量り、水を加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ 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、それぞれの液のロフラゼブ酸エチルのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 30 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする。

ロフラゼブ酸エチル ($C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : ロフラゼブ酸エチル標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のロフラゼブ酸エチル ($C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光度計 (測定波長 : 230nm)

カラム : 内径 4mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5 μ 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 : 25°C 付近の一定温度

移動相 : 水 / アセトニトリル / エタノール (99.5) 混液 (2 : 1 : 1)

流量 : ロフラゼブ酸エチルの保持時間が約 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 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ロフラゼブ酸エチ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 2000 以上、2.0 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ロフラゼブ酸エチルのピーク面積の相対標準偏差は 3.0% 以下である。

ロフラゼブ酸エチル標準品 $C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$: 360.77 7-クロロ-5-(*o*-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1*H*-1,4-ベンゾジアゼピン-3-カルボン酸エチルで、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 ロフラゼブ酸エチル 5g にエタノール (95) 75mL を加え、80°C に加熱して溶かし、活性炭 0.5g を加えよくかき混ぜた後、熱時ろ過して活性炭を除去する。ろ液を 5°C の冷所に一夜放置した後、析出した結晶をろ取り、氷冷したエタノール (95) 少量で洗い、50°C で一夜減圧乾燥する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末で、においはない。

融点 : 約 199°C (分解)。

確認試験 本品のアセトニトリル溶液 (1 \rightarrow 100000) につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 227~231nm 及び 314~319nm に吸収の極大を示す。

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (229nm) : 970~1030 (0.01g, アセトニトリル, 2000mL)。

純度試験 本品 0.10g をとり、クロロホルムを加えて溶かし、正確に 5mL とし、試料溶液とする。この液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液 5 μ L を薄層クロ

マトグラフ用シリカゲル（蛍光剤入り）を用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム／ヘプタン／エタノール（95）混液（5：4：1）を展開溶媒として約12cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線（主波長254nm）を照射するとき、単一のスポットを認める。

乾燥減量 0.2%以下（0.2 g, 105°C, 3時間）。

含量 99.0%以上。 定量法 本品を乾燥し、その約0.5gを精密に量り、非水滴定用酢酸（100）60mLを加えて溶かし、0.1mol/L過塩素酸で滴定する（電位差滴定法）。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L過塩素酸1mL = 36.077mg $C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$

エピリゾール 300mg/g 顆粒

溶出試験 本品約 0.33 g を精密に量り、試験液に水 900 mL 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。溶出試験開始 45 分後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液 5 mL を正確に量り、水を加えて正確に 100 mL とし、試料溶液とする。別にエピリゾール標準品をシリカゲルを乾燥剤として 4 時間乾燥し、その約 0.028 g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、水を加えて正確に 100 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 250nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 45 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

エピリゾール($C_{11}H_{14}N_4O_2$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 360$$

W_S : エピリゾール標準品の量(mg)

W_T : エピリゾール顆粒の秤取量(g)

C : 1 g 中のエピリゾール($C_{11}H_{14}N_4O_2$)の表示量(mg)

エピリゾール標準品 エピリゾール (日局) .

エピリゾール 50mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に水 900 mL 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。溶出試験開始 60 分後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液 2 mL を正確に量り、水を加えて正確に 20 mL とし、試料溶液とする。別にエピリゾール標準品をシリカゲルを乾燥剤として 4 時間乾燥し、その約 0.028 g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、水を加えて正確に 100 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 250 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 60 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

エピリゾール($C_{11}H_{14}N_4O_2$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 180$$

W_s : エピリゾール標準品の量(mg)

C : 1 錠中のエピリゾール($C_{11}H_{14}N_4O_2$)の表示量(mg)

エピリゾール標準品 エピリゾール (日局) .

エピリゾール 100mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に水 900 mL 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。溶出試験開始 90 分後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液 5 mL を正確に量り、水を加えて正確に 100 mL とし、試料溶液とする。別にエピリゾール標準品をシリカゲルを乾燥剤として 4 時間乾燥し、その約 0.028 g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、水を加えて正確に 100 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 250 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 90 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする。

エピリゾール($C_{11}H_{14}N_4O_2$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 360$$

W_s : エピリゾール標準品の量(mg)

C : 1 錠中のエピリゾール($C_{11}H_{14}N_4O_2$)の表示量(mg)

エピリゾール標準品 エピリゾール (日局)

塩酸オンダンセトロン 2mg 錠

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。溶出試験開始 15 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブレ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。別に塩酸オンダンセトロン標準品約 0.028g を精密に量り、水に溶かし、正確に 200mL とする。この液 4 mL を正確に量り、水を加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 100 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、それぞれの液のオンダンセトロンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする。

オンダンセトロン [$C_{18}H_{19}N_3O$] の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{1.247} \times \frac{9}{2}$$

W_s : 塩酸オンダンセトロン標準品の量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：216nm)

カラム：内径 4.6mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィー用シアノプロピルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：0.02mol/L リン酸二水素ナトリウム溶液に水酸化ナトリウム試液を加えて pH5.4 に調整する。この液 500mL にアセトニトリル 500mL を加える。

流量：オンダンセトロンの保持時間が 6~7 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 100 μ L につき、上記の条件で操作するとき、オンダンセトロ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 2000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 100 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、オンダンセトロンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

塩酸オンダンセトロン標準品 $C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$: 365.85 (±) -2,3-ジヒドロ-9-メチル-3- [(2-メチルイミダゾール-1-イル) メチル] カルバゾール-4- (1 H) -オン-塩酸塩二水和物で、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 塩酸オンダンセトロンを 2-プロパノール/水混液 (2:1) から再結晶し、50 $^{\circ}$ C で 3 時間減圧乾燥した後、25 $^{\circ}$ C、相対湿度 75% の恒温器中に 12 時間以上放置する。

性状 本品は白色~微黄白色の結晶性の粉末である。本品の水溶液 (1→50) は旋光性を示さない。

確認試験

(1) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法のペースト法により測定するとき、波数 3180 cm^{-1} , 1640 cm^{-1} , 1282 cm^{-1} , 761 cm^{-1} 及び 751 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

(2) 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化ジメチルスルホキシド溶液 (1→100) につき、核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法 (1H) により測定するとき、 δ 2.7ppm 付近及び δ 3.7ppm 付近にそれぞれ

れ単一線のシグナルA及びBを、 δ 4.3ppm 付近及び δ 4.7ppm 付近にそれぞれ AMX 型四重線のシグナルC及びDを示し、各シグナルの面積強度比A : B : C : Dはほぼ 3 : 3 : 1 : 1である。

純度試験

(1) 類縁物質

1) 液体クロマトグラフィー

本品 20mg を移動相 200m Lに溶かし、試料溶液とする。試料溶液 1m Lを正確に量り、移動相を加えて正確に 50m Lとする。この液 5m Lを正確に量り、移動相を加えて正確に 20 m Lとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行う。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するとき、試料溶液のオンダンセトロン以外のピークの合計面積は、標準溶液のオンダンセトロンのピーク面積より大きくない。ただし、オンダンセトロンに対する相対保持時間が約 0.29 のピーク面積は、自動積分法で求めた面積を感度係数 0.77 で乗じた値とする。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：216nm）

カラム：内径 4.6 mm, 長さ 20 cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィー用シアノプロピルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素ナトリウム二水和物 1.56 g を水 500m L に溶かし、水酸化ナトリウム試液を加えて p H を 5.4 に調整する。この液 500 m L にアセトニトリル 500 m L を加える。

流量：オンダンセトロンの保持時間が 6~7 分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒ピークの後からオンダンセトロンの保持時間の約 2 倍の範囲。

システム適合性

検出の確認：標準溶液 4 m L を正確に量り、移動相を加えて正確に 10 m L とする。この液 10 μ L から得たオンダンセトロンのピーク高さが、5~15 mm になるように調整する。

システムの性能：塩酸オンダンセトロン 20mg 及びジメチルアミノ体 10mg を移動相 200 m L に溶かす。この液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、オンダンセトロン、ジメチルアミノ体の順に溶出し、その分離度は 1.5 以上である。

システムの再現性：標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、オンダンセトロンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

2) 薄層クロマトグラフィー

本品 12.5mg をメタノール 1 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 0.5 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 25 mL とし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィーにより試験を行う。試料溶液 20 μ L 及び標準溶液 2 μ L を薄層クロマトグラフィー用シリカゲル（蛍光剤入り）を用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム/酢酸エチル/メタノール/アンモニア水 (28) 混液 (90 : 50 : 40 : 1) を展開溶媒として約 15 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線（主波長 254nm）を照射するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

(2) 2-プロパノール

本品約 0.1g を精密に量り，3 mL のガラス瓶に入れ，内標準溶液 2 mL を正確に加え，密栓する。ガラス瓶を 50°C の水浴中で 10～15 分間加熱し，振り混ぜて溶かした後，室温にもどし，試料溶液とする。別に 2-プロパノール 40 μL を正確に量り，水を加えて正確に 20 mL とする。この液及び内標準溶液 1 mL ずつを正確に量り，混和し，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 1 μL につき，次の条件でガスクロマトグラフィーにより試験を行う。それぞれの液の内標準物質のピーク面積に対する 2-プロパノールのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求めるとき，2-プロパノールの量は 0.2% 以下である。

2-プロパノール含量 (%)

$$= Q_T / Q_S \times 2 \times 2 / \text{試料採取量 (g)} \times 10^{-3} \times 0.79 * \times 100$$

* : 2-プロパノールの比重

内標準溶液 薄めたエタノール (1→500)

試験条件

検出器 : 水素炎イオン化検出器

カラム : 内径 1.5～3.0 mm，長さ 2 m のガラス管に 150～180 μm のガスクロマトグラフィー用多孔性エチルビニルベンゼン-ジビニルベンゼン共重合体 (平均孔径 0.0075 μm，500～600 m²/g) を充てんする。

カラム温度 : 170°C 付近の一定温度

キャリアーガス : 窒素

流量 : 内標準物質の保持時間が 2～3 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 1 μL につき，上記の条件で操作するとき，内標準物質，2-プロパノールの順に流出し，それぞれのピークが完全に分離する。

水分 9.6～10.2% (50 mg，容量滴定法，直接滴定)

含量 99.5% 以上。定量法 本品約 50 mg を精密に量り，無水酢酸/非水滴定用酢酸混液 (7 : 3) 50 mL に溶かし，0.01 mol/L 過塩素酸で滴定する。(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い，補正する。

0.01 mol/L 過塩素酸 1 mL = 3.659 mg C₁₈H₁₉N₃O · HCl · 2H₂O

ジメチルアミノ体 3-[(Dimethylamino)methyl]-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-4H-carbazol-4-one, hydrochloride ほとんど白色の粉末である。

融点 190°C～191°C

塩酸オンダンセトロン 4mg錠

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。溶出試験開始15分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 μ 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5mLを正確に量り、水で正確に10mLとし試料溶液とする。別に塩酸オンダンセトロン標準品約0.028gを精密に量り、水に溶かし、正確に200mLとする。この液4mLを正確に量り、水を加えて正確に200mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液100 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、それぞれの液のオンダンセトロンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

オンダンセトロン [C₁₈H₁₉N₃O] の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{1.247} \times \frac{9}{2}$$

W_s : 塩酸オンダンセトロン標準品の量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 216nm)

カラム: 内径4.6mm、長さ15cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフィー用シアノプロピルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 25 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相: 0.02mol/Lリン酸二水素ナトリウム溶液に水酸化ナトリウム試液を加えてpH5.4に調整する。この液500mLにアセトニトリル500mLを加える。

流量: オンダンセトロンの保持時間が6~7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100 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、オンダンセトロ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2000段以上、2.0以下である。

システムの再現性: 標準溶液100 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、オンダンセトロンのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

塩酸オンダンセトロン標準品 C₁₈H₁₉N₃O · HCl · 2H₂O : 365.85 (±) 2,3-ジヒドロ-9-メチル-3- [(2-メチルイミダゾール-1-イル)メチル]カルバゾール-4-(1H)-オン-塩酸塩二水和物で、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 塩酸オンダンセトロンを2-プロパノール/水混液(2:1)から再結晶し、50 $^{\circ}$ Cで3時間減圧乾燥した後、25 $^{\circ}$ C、相対湿度75%の恒温器中に12時間以上放置する。

性状 本品は白色~微黄白色の結晶性の粉末である。本品の水溶液(1→50)は旋光性を示さない。

確認試験

(1) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法のペースト法により測定するとき、波数3180 cm^{-1} 、1640 cm^{-1} 、1282 cm^{-1} 、761 cm^{-1} 及び751 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

(2) 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化ジメチルスルホキシド溶液(1→100)につき、核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを内部基準物質として核磁気共鳴ス

ペクトル測定法 (1H) により測定するとき、 δ 2.7ppm 付近及び δ 3.7ppm 付近にそれぞれ単一線のシグナル A 及び B を、 δ 4.3ppm 付近及び δ 4.7ppm 付近にそれぞれ AMX 型四重線のシグナル C 及び D を示し、各シグナルの面積強度比 A : B : C : D はほぼ 3 : 3 : 1 : 1 である。

純度試験

(1) 類縁物質

1) 液体クロマトグラフィー

本品 20mg を移動相 200m L に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 1m L を正確に量り、移動相を加えて正確に 50m L とする。この液 5m L を正確に量り、移動相を加えて正確に 20 m L とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行う。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するとき、試料溶液のオンダンセトロン以外のピークの合計面積は、標準溶液のオンダンセトロンのピーク面積より大きくない。ただし、オンダンセトロンに対する相対保持時間が約 0.29 のピーク面積は、自動積分法で求めた面積を感度係数 0.77 で乗じた値とする。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：216nm）

カラム：内径 4.6 mm、長さ 20 cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィー用シアノプロピルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素ナトリウム二水和物 1.56 g を水 500m L に溶かし、水酸化ナトリウム試液を加えて p H を 5.4 に調整する。この液 500 m L にアセトニトリル 500 m L を加える。

流量：オンダンセトロンの保持時間が 6~7 分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒ピークの後からオンダンセトロンの保持時間の約 2 倍の範囲。

システム適合性

検出の確認：標準溶液 4 m L を正確に量り、移動相を加えて正確に 10 m L とする。

この液 10 μ L から得たオンダンセトロンのピーク高さが、5~15 mm になるように調整する。

システムの性能：塩酸オンダンセトロン 20mg 及びジメチルアミノ体 10mg を移動相 200 m L に溶かす。この液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、オンダンセトロン、ジメチルアミノ体の順に溶出し、その分離度は 1.5 以上である。

システムの再現性：標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、オンダンセトロンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

2) 薄層クロマトグラフィー

本品 12.5mg をメタノール 1 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 0.5 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 25 mL とし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィーにより試験を行う。試料溶液 20 μ L 及び標準溶液 2 μ L を薄層クロマトグラフィー用シリカゲル（蛍光剤入り）を用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム/酢酸エチル/メタノール/アンモニア水 (28) 混液 (90 : 50 : 40 : 1) を展開溶媒として約 15 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線（主波長 254nm）を照射するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

(2) 2-プロパノール

本品約 0.1g を精密に量り、3 mL のガラス瓶に入れ、内標準溶液 2 mL を正確に加え、密栓する。ガラス瓶を 50°C の水浴中で 10~15 分間加温し、振り混ぜて溶かした後、室温にもどし、試料溶液とする。別に 2-プロパノール 40 μ L を正確に量り、水を加えて正確に 20 mL とする。この液及び内標準溶液 1 mL ずつを正確に量り、混和し、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 1 μ L につき、次の条件でガスクロマトグラフィーにより試験を行う。それぞれの液の内標準物質のピーク面積に対する 2-プロパノールのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求めるとき、2-プロパノールの量は 0.2% 以下である。

2-プロパノール含量 (%)

$$= Q_T / Q_S \times 2 \times 2 / \text{試料採取量 (g)} \times 10^{-3} \times 0.79^* \times 100$$

* : 2-プロパノールの比重

内標準溶液 薄めたエタノール (1 \rightarrow 500)

試験条件

検出器 : 水素炎イオン化検出器

カラム : 内径 1.5~3.0 mm, 長さ 2 m のガラス管に 150~180 μ m のガスクロマトグラフィー用多孔性エチルビニルベンゼン-ジビニルベンゼン共重合体 (平均孔径 0.0075 μ m, 500~600 m^2/g) を充てんする。

カラム温度 : 170°C 付近の一定温度

キャリアーガス : 窒素

流量 : 内標準物質の保持時間が 2~3 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 1 μ L につき、上記の条件で操作するとき、内標準物質、2-プロパノールの順に流出し、それぞれのピークが完全に分離する。

水分 9.6~10.2% (50 mg, 容量滴定法, 直接滴定)

含量 99.5% 以上. 定量法 本品約 50 mg を精密に量り、無水酢酸/非水滴定用酢酸混液 (7 : 3) 50 mL に溶かし、0.01 mol/L 過塩素酸で滴定する。(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

$$0.01 \text{ mol/L 過塩素酸 } 1 \text{ mL} = 3.659 \text{ mg } C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$$

ジメチルアミノ体 3-[(Dimethylamino)methyl]-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-4H-carbazol-4-one, hydrochloride ほとんど白色の粉末である。

融点 190°C~191°C

シンバスタチン 5mg 錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液にポリソルベート 80 3g に水 1000 mL を加えた液 900 mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 30 分後、溶出液 10 mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 5 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にシンバスタチン標準品（別途、減圧：0.67 kPa 以下、60 $^{\circ}$ C、3 時間乾燥し、乾燥減量を測定する。）約 22 mg を精密に量り、アセトニトリルを加えて正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 200 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、それぞれの液のシンバスタチンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。本品の 30 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

シンバスタチン ($C_{25}H_{38}O_5$) 表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_s} \times \frac{22.5}{C}$$

W_s : シンバスタチン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のシンバスタチン ($C_{25}H_{38}O_5$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：238 nm）

カラム：内径 3.9 mm、長さ 15 cm のステンレス管に 5 μ 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：メタノール/0.02 mol/L リン酸二水素カリウム試液 混液 (4 : 1)

流量：シンバスタチンの保持時間が約 4 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 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、シンバスタチ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 3000 段以上及び 2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、シンバスタチンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

シンバスタチン標準品 $C_{25}H_{38}O_5$: 418.57

(+)-(1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-1,2,3,7,8,8*a*-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-(2*R*,4*R*)-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2*H*-pyran-2-yl]ethyl-1-naphthyl-2,2-dimethylbutanoate で次の規格に適合するもの。必要な場合は次に示す方法により精製する。

精製法 シンバスタチン 5 g をメタノール 70 mL に溶かし、ろ過する。ろ液を約 35 $^{\circ}$ C に加温し、水 30 mL を加えた後、約 15 $^{\circ}$ C に冷却して数時間放置した後、ろ過する。得られた個体を水・メタノール混液 (1 : 1) で洗浄後、減圧下 40 $^{\circ}$ C で 3 時間乾燥する。

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 本品につき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、波数 3550 cm^{-1} 、3010 cm^{-1} 、1720 cm^{-1} 、1695 cm^{-1} 、1465 cm^{-1} 及び 1390 cm^{-1} 付近に吸収を

認める。

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: +288 ~ +295° (乾燥物に換算したもの 0.05 g, アセトニトリル 10 mL, 100 mm)

純度試験

- (1) 類縁物質 1 本品 20mg をアセトニトリル・pH 4.0 の 0.05 mol/L 酢酸塩緩衝液 (4:1) 100 mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 10 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行う。試料溶液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、主ピークと溶媒に起因するピーク以外のピークの合計面積は、溶媒に起因するピーク以外の総ピーク面積の 1.0 % 以下である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：238 nm)

カラム：内径 4.6 mm, 長さ 25 cm のステンレス管に 5 μ m の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：アセトニトリル・0.025 mol/L リン酸二水素ナトリウム試液混液 (7:3)

流量：シンバスタチンの保持時間が 4 ~ 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：9-メチルアントラセン 10mg 及びシンバスタチン 20mg をアセトニトリル・pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸塩緩衝液 (4:1) 200mL に溶かす。この液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、シンバスタチン、9-メチルアントラセンの順に溶出し、その分離度は 5 以上である。

検出感度：試料溶液 1 mL を正確に測り、アセトニトリル/pH 4.0 の 0.05 mol/L 酢酸塩緩衝液 (4:1) を加えて正確に 100 mL とし、検出確認用溶液とする。検出確認用溶液 5mL を正確に測り、アセトニトリル/pH 4.0 の 0.05 mol/L 酢酸塩緩衝液 (4:1) を加えて正確に 50 mL とする。この液 10 μ L から得たシンバスタチンのピーク面積が、検出確認用溶液のシンバスタチンのピーク面積の 8 ~ 12 % になることを確認する。

面積測定範囲：シンバスタチンの保持時間の約 2 倍の範囲

- (2) 類縁物質 2 本品 40mg をジブチルヒドロキシトルエンのアセトニトリル溶液 (1 → 2000) 2 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、ジブチルヒドロキシトルエンのアセトニトリル溶液 (1 → 2000) を加えて正確に 200 mL とした液を標準溶液 (1) とする。標準溶液 (1) 5 mL 及び 2 mL を正確に量り、それぞれジブチルヒドロキシトルエンのアセトニトリル溶液 (1 → 2000) を加えて正確に 10 mL とした液を標準溶液 (2) 及び標準溶液 (3) とする。試料溶液、標準溶液 (1)、標準溶液 (2) 及び標準溶液 (3) 4 μ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル (蛍光剤入り) を用いて調製した薄層板にスポットする。次にジブチルヒドロキシトルエン含有シクロヘキサン・クロロホルム・2-プロパノール溶液を展開溶媒として約 7 cm 展開する。この後、直ちに薄層板を窒素气流で風乾し、メタノール・硫酸混液 (4:1) を均等に噴霧する。これを 110 °C で 10 ~ 20 分間加熱し、紫外線 (主波長 365 nm) を照射するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは、それぞれ標準溶液 (2) のスポットより濃くない。また試料溶液から得た主スポット以外のスポ

ットの総量を各標準液のスポットと比較して求めるとき、0.5% 以下である。
乾燥減量 0.2% 以下 (2g, 減圧・0.67 kPa 以下, 60°C, 3 時間)

0.05 mol/L 酢酸塩緩衝液, pH 4.0 酢酸(100) 3.0 g に水 900 mL を加える。水酸化ナトリウム試液を加えて pH を 4.0 に調整した後、水を加えて 1000 mL とする。

ジブチルヒドロキシトルエン $C_{15}H_{24}O$

無色の結晶又は白色の結晶性の粉末若しくは塊で、においはないか又は、わずかに特異なにおいがある。融点 69.5 ~ 72.0 °C

ジブチルヒドロキシトルエン含有シクロヘキサン・クロロホルム・イソプロパノール溶液 ジブチルヒドロキシトルエン 40mg にシクロヘキサン 50 mL, クロロホルム 20 ml 及びイソプロパノール 10 mL を加えて溶かす。

9-メチルアントラセン $C_{15}H_{12}$

性状：黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

融点：77 ~ 79°C

純度試験：本品 10mg をアセトニトリル・pH 4.0 の 0.05 mol/L 酢酸塩緩衝液混液 (4:1) 200 mL に溶かす。この液 10 μ L につき、リポバス錠の定量法の操作条件で操作するとき、シンバスタチンに対応する位置にピークを認めない。

0.025 mol/L リン酸二水素ナトリウム試液 リン酸二水素ナトリウム 3.90 g を水に溶かし 1000 mL とする。

シンバスタチン 10mg 錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液にポリソルベート 80 3g に水 1000 mL を加えた液 900 mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 30 分後、溶出液 10 mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 5 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にシンバスタチン標準品（別途、減圧：0.67 kPa 以下、60 $^{\circ}$ C、3 時間乾燥し、乾燥減量を測定する。）約 22 mg を精密に量り、アセトニトリルを加えて正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、それぞれの液のシンバスタチンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。本品の 30 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

シンバスタチン ($C_{25}H_{38}O_5$) 表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{45}{C}$$

W_s : シンバスタチン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のシンバスタチン ($C_{25}H_{38}O_5$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：238 nm）

カラム：内径 3.9 mm、長さ 15 cm のステンレス管に 5 μ 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：メタノール/0.02 mol/L リン酸二水素カリウム試液 混液 (4 : 1)

流量：シンバスタチンの保持時間が約 4 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 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、シンバスタチ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 3000 段以上及び 2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、シンバスタチンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

シンバスタチン標準品 $C_{25}H_{38}O_5$: 418.57

(+)-(1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*a**R*)-1,2,3,7,8,8*a*-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-(2*R*,4*R*)-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-1-naphthyl-2,2-dimethylbutanoate で次の規格に適合するもの。必要な場合は次に示す方法により精製する。

精製法 シンバスタチン 5 g をメタノール 70 mL に溶かし、ろ過する。ろ液を約 35 $^{\circ}$ C に加温し、水 30 mL を加えた後、約 15 $^{\circ}$ C に冷却して数時間放置した後、ろ過する。得られた個体を水・メタノール混液 (1 : 1) で洗浄後、減圧下 40 $^{\circ}$ C で 3 時間乾燥する。

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 本品につき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、波数 3550 cm^{-1} 、3010 cm^{-1} 、1720 cm^{-1} 、1695 cm^{-1} 、1465 cm^{-1} 及び 1390 cm^{-1} 、付近に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: +288 ~ +295° (乾燥物に換算したもの 0.05 g, アセトニトリル 10 mL, 100 mm)

純度試験

- (1) 類縁物質 1 本品 30mg をアセトニトリル/pH 4.0 の 0.01 mol/L リン酸二水素カリウム溶液混液(3 : 2) に溶かし, 正確に 20 mL とし試料溶液とする. 試料溶液 5 μ 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い, 各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき, シンバスタチン以外の類縁物質のピークの合計面積は 1.0% 以下である.

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 238 nm)

カラム : 内径 4.6 mm, 長さ 33 mm のステンレス管に 3 μ 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 : 25°C 付近の一定温度

移動相 A : 薄めたリン酸(1 \rightarrow 1000)/液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液(1 : 1)

移動相 B : リン酸の液体クロマトグラフ用アセトニトリル溶液(1 \rightarrow 1000)

移動相の送液 : 移動相 A 及び移動相 B の混合比を次のように変えて濃度勾配制御する.

注入後からの時間(分)	移動相 A(%)	移動相 B (%)
0 ~ 4.5	100	0
4.5 ~ 4.6	100 \rightarrow 95	0 \rightarrow 5
4.6 ~ 8.0	95 \rightarrow 25	5 \rightarrow 75
8.0 ~ 11.5	25	75
11.5 ~ 11.6	25 \rightarrow 100	75 \rightarrow 0
11.6 ~ 13.0	100	0

流量 : 3.0 mL/分

面積測定範囲 : シンバスタチンの保持時間の約 5 倍の範囲.

システム適合性

検出の確認 : 試料溶液 0.5 mL を正確に量り, アセトニトリル/pH 4.0 の 0.01 mol/L リン酸二水素カリウム溶液混液(3 : 2)を加えて正確に 100 mL とし, システム適合性試験用溶液とする. システム適合性試験用溶液 2 mL を正確に量り, アセトニトリル/pH 4.0 の 0.01 mol/L リン酸二水素カリウム溶液混液(3 : 2)を加えて, 正確に 10 mL とする. この液 5 μ L から得たシンバスタチンのピーク面積が, システム適合性試験用溶液のシンバスタチンのピーク面積の 16~24% になることを確認する.

システムの性能 : ロバスタチン 3mg を試料溶液 2 mL に溶かす. この液 5 μ L につき, 上記の条件で操作するとき, ロバスタチン, シンバスタチンの順に溶出し, その分離度は 3 以上である.

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 5 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、シンバスタチンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

(2) 類縁物質2 本品 40mg をジブチルヒドロキシトルエンのアセトニトリル溶液(1 \rightarrow 2000) 2 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、ジブチルヒドロキシトルエンのアセトニトリル溶液(1 \rightarrow 2000)を加えて正確に 200 mL とした液を標準溶液(1)とする。標準溶液(1) 5 mL 及び 2 mL を正確に量り、それぞれジブチルヒドロキシトルエンのアセトニトリル溶液(1 \rightarrow 2000)を加えて正確に 10 mL とした液を標準溶液(2) 及び標準溶液(3)とする。試料溶液、標準溶液(1)、標準溶液(2) 及び標準溶液(3) 4 μ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次にジブチルヒドロキシトルエン含有シクロヘキサン・クロロホルム・2-プロパノール溶液を展開溶媒として約 7 cm 展開する。この後、直ちに薄層板を窒素気流で風乾し、メタノール・硫酸混液(4:1)を均等に噴霧する。これを 110 $^{\circ}$ C で 10 ~ 20 分間加熱し、紫外線(主波長 365 nm)を照射するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは、それぞれ標準溶液(2)のスポットより濃くない。また試料溶液から得た主スポット以外のスポットの総量を各標準液のスポットと比較して求めるとき、0.5% 以下である。

乾燥減量 0.2% 以下 (2g, 減圧・0.67 kPa 以下, 60 $^{\circ}$ C, 3 時間)

0.01 mol/L リン酸二水素カリウム溶液, pH 4.0 リン酸二水素カリウム 1.4 g を水 1000 mL に溶かし、リン酸を加えて pH を 4.0 に調整する。

ロバスタチン C₂₄H₃₆O₅

白色の結晶又は結晶性の粉末である。アセトニトリルまたはメタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: +325 ~ +340 $^{\circ}$ (乾燥物に換算したもの 50mg, アセトニトリル 10 mL, 100 mm)

ジブチルヒドロキシトルエン C₁₅H₂₄O

無色の結晶又は白色の結晶性の粉末若しくは塊で、においはないか又は、わずかに特異なにおいがある。融点 69.5 ~ 72.0 $^{\circ}$ C

ジブチルヒドロキシトルエン含有シクロヘキサン・クロロホルム・2-プロパノール溶液 ジブチルヒドロキシトルエン 40mg にシクロヘキサン 50 mL, クロロホルム 20 ml 及び 2-プロパノール 10 mL を加えて溶かす。

シンバスタチン 20mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液にポリソルベート 80 3g に水 1000 mL を加えた液 900 mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 30 分後、溶出液 10 mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 5 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にシンバスタチン標準品（別途、減圧：0.67 kPa 以下、60 $^{\circ}$ C、3 時間乾燥し、乾燥減量を測定する。）約 22 mg を精密に量り、アセトニトリルを加えて正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 50 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、それぞれの液のシンバスタチンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。本品の 30 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

シンバスタチン ($C_{25}H_{38}O_5$) 表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{90}{C}$$

W_s : シンバスタチン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のシンバスタチン ($C_{25}H_{38}O_5$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：238 nm）

カラム：内径 3.9 mm、長さ 15 cm のステンレス管に 5 μ 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：メタノール/0.02 mol/L リン酸二水素カリウム試液 混液（4：1）

流量：シンバスタチンの保持時間が約 4 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 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、シンバスタチ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 3000 段以上及び 2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、シンバスタチンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

シンバスタチン標準品 $C_{25}H_{38}O_5$: 418.57

(+)-(1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-1,2,3,7,8,8*a*-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-(2*R*,4*R*)-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-1-naphthyl-2,2-dimethylbutanoate で次の規格に適合するもの。必要な場合は次に示す方法により精製する。

精製法 シンバスタチン 5 g をメタノール 70 mL に溶かし、ろ過する。ろ液を約 35 $^{\circ}$ C に加温し、水 30 mL を加えた後、約 15 $^{\circ}$ C に冷却して数時間放置した後、ろ過する。得られた個体を水・メタノール混液（1：1）で洗浄後、減圧下 40 $^{\circ}$ C で 3 時間乾燥する。

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 本品につき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、波数 3550 cm^{-1} 、3010 cm^{-1} 、1720 cm^{-1} 、1695 cm^{-1} 、1465 cm^{-1} 及び 1390 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: +288 ~ +295° (乾燥物に換算したもの 0.05 g, アセトニトリル 10 mL, 100 mm)

純度試験

- (1) 類縁物質 1 本品 30mg をアセトニトリル/pH 4.0 の 0.01 mol/L リン酸二水素カリウム溶液混液(3 : 2) に溶かし, 正確に 20 mL とし試料溶液とする. 試料溶液 5 μ 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い, 各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき, シンバスタチン以外の類縁物質のピークの合計面積は 1.0% 以下である.

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 238 nm)

カラム : 内径 4.6 mm, 長さ 33 mm のステンレス管に 3 μ 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 : 25°C 付近の一定温度

移動相 A : 薄めたリン酸(1 \rightarrow 1000)/液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液(1 : 1)

移動相 B : リン酸の液体クロマトグラフ用アセトニトリル溶液(1 \rightarrow 1000)

移動相の送液 : 移動相 A 及び移動相 B の混合比を次のように変えて濃度勾配制御する.

注入後からの時間(分)	移動相 A(%)	移動相 B (%)
0 ~ 4.5	100	0
4.5 ~ 4.6	100 \rightarrow 95	0 \rightarrow 5
4.6 ~ 8.0	95 \rightarrow 25	5 \rightarrow 75
8.0 ~ 11.5	25	75
11.5 ~ 11.6	25 \rightarrow 100	75 \rightarrow 0
11.6 ~ 13.0	100	0

流量 : 3.0 mL/分

面積測定範囲 : シンバスタチンの保持時間の約 5 倍の範囲.

システム適合性

検出の確認 : 試料溶液 0.5 mL を正確に量り, アセトニトリル/pH 4.0 の 0.01 mol/L リン酸二水素カリウム溶液混液(3 : 2)を加えて正確に 100 mL とし, システム適合性試験用溶液とする. システム適合性試験用溶液 2 mL を正確に量り, アセトニトリル/pH 4.0 の 0.01 mol/L リン酸二水素カリウム溶液混液(3 : 2)を加えて, 正確に 10 mL とする. この液 5 μ L から得たシンバスタチンのピーク面積が, システム適合性試験用溶液のシンバスタチンのピーク面積の 16~24% になることを確認する.

システムの性能 : ロバスタチン 3mg を試料溶液 2 mL に溶かす. この液 5 μ L につき, 上記の条件で操作するとき, ロバスタチン, シンバスタチンの順に溶出し, その分離度は 3 以上である.

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 5 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、シンバスタチンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

(2) 類縁物質2 本品 40mg をジブチルヒドロキシトルエンのアセトニトリル溶液(1 \rightarrow 2000) 2 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、ジブチルヒドロキシトルエンのアセトニトリル溶液(1 \rightarrow 2000)を加えて正確に 200 mL とした液を標準溶液(1)とする。標準溶液(1) 5 mL 及び 2 mL を正確に量り、それぞれジブチルヒドロキシトルエンのアセトニトリル溶液(1 \rightarrow 2000)を加えて正確に 10 mL とした液を標準溶液(2) 及び標準溶液(3)とする。試料溶液、標準溶液(1)、標準溶液(2) 及び標準溶液(3) 4 μ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次にジブチルヒドロキシトルエン含有シクロヘキサン・クロロホルム・2-プロパノール溶液を展開溶媒として約 7 cm 展開する。この後、直ちに薄層板を窒素気流で風乾し、メタノール・硫酸混液(4:1)を均等に噴霧する。これを 110 $^{\circ}$ C で 10 ~ 20 分間加熱し、紫外線(主波長 365 nm)を照射するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは、それぞれ標準溶液(2)のスポットより濃くない。また試料溶液から得た主スポット以外のスポットの総量を各標準液のスポットと比較して求めるとき、0.5% 以下である。

乾燥減量 0.2% 以下 (2g, 減圧 \cdot 0.67 kPa 以下, 60 $^{\circ}$ C, 3 時間)

0.01 mol/L リン酸二水素カリウム溶液, pH 4.0 リン酸二水素カリウム 1.4 g を水 1000 mL に溶かし、リン酸を加えて pH を 4.0 に調整する。

ロバスタチン $C_{24}H_{36}O_5$

白色の結晶又は結晶性の粉末である。アセトニトリルまたはメタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: +325 ~ +340 $^{\circ}$ (乾燥物に換算したもの 50mg, アセトニトリル 10 mL, 100 mm)

ジブチルヒドロキシトルエン $C_{15}H_{24}O$

無色の結晶又は白色の結晶性の粉末若しくは塊で、においはないか又は、わずかに特異なにおいがある。融点 69.5 ~ 72.0 $^{\circ}$ C

ジブチルヒドロキシトルエン含有シクロヘキサン・クロロホルム・2-プロパノール溶液 ジブチルヒドロキシトルエン 40mg にシクロヘキサン 50 mL, クロロホルム 20 ml 及び2-プロパノール 10 mL を加えて溶かす。

برانلカスト水和物 112.5mg カプセル

溶出試験 本品1個をとり、試験液として、ポリソルベート80 5gに薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて1000mLとした液900mLを用いる。溶出試験法第2法により、毎分100回転で試験を行う。溶出試験開始90分後、溶出液15mL以上をとり、孔径0.45µm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2mLを正確に量り、試験液を加えて正確に50mLとし、試料溶液とする。別にبرانلカスト標準品約0.025gを精密に量り、ジメチルスルホキシド5mLを加えて溶かし、試験液を加えて正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、試験液を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長260nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定し、溶出率を算出する。

本品の90分間の溶出率が80%以上のときは適合とする

برانلカスト水和物の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{450}{C} \times k$$

W : 脱水物換算したبرانلカスト標準品の量 (mg)

C : 1カプセル中のبرانلカスト水和物($C_{27}H_{23}N_5O_4 \cdot 1/2 H_2O$)の表示量 (mg)

k : برانلカストの無水物換算補正係数, 1.0187

($= C_{27}H_{23}N_5O_4 \cdot 1/2 H_2O$ の分子量 / $C_{27}H_{23}N_5O_4$ の分子量 = 490.52 / 481.51)

برانلカスト標準品 $C_{27}H_{23}N_5O_4$: 481.50 4-オキソ-8-[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイルアミノ]-2-(テトラゾール-5-イル)-4*H*-1-ベンゾピランで、下記の規格に適合するもの。

精製法 برانلカスト水和物を *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶かし、エタノール(99.5)を加えて結晶を析出させる。この操作を更に2回繰り返し、得られた結晶を60°Cで24時間減圧乾燥して本品を得る。

吸光度 (1%, 1 cm) (258 nm) : 855~875(乾燥物に換算したもの 10 mg, エタノール(99.5), 1000 mL) .

純度試験

- (1) 本品 10 mg をエタノール (99.5) / ジクロロメタン混液 (1 : 1) 5 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、エタノール (99.5) / ジクロロメタン混液 (1 : 1) を加えて正確に 20 mL とする。この液 1 mL を正確に量り、エタノール (99.5) / ジクロロメタン混液 (1 : 1) を加えて正確に 10 mL とし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 5 µL ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル (蛍光剤入り) を用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム/テトラヒドロフラン/ギ酸/酢酸 (100) 混液 (10 : 4 : 1 : 1) を展開溶媒として約 10 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線 (主波長 254 nm) を照射するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは標準溶液から得たスポットより濃くない。
- (2) 本品のアセトニトリル/ジメチルスルホキシド混液 (3 : 1) 溶液 (1→5000) 4 µL につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により、試験を行うとき、面積百分率で 99.5% 以上である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：260 nm）

カラム：内径 6 mm, 長さ 15 cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ用オクタジリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：25°C 付近の一定温度

移動相：0.02 mol/L リン酸二水素カリウム試液 / アセトニトリル / メタノール混液
(5 : 5 : 1)

流量：プランルカストの保持時間が約 10 分になるように調整する。

検出感度：本品のアセトニトリル / ジメチルスルホキシド混液 (3 : 11) 溶液 (1 \rightarrow 1000000) 4 μ L につき、上記の条件で操作するとき、プランルカストのピーク高さがフルスケールの 1~2% になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒ピークの後からプランルカストの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

システムの性能：本品のアセトニトリル / ジメチルスルホキシド混液 (3 : 1) 溶液 (1 \rightarrow 2500) 5 mL にパラオキシ安息香酸イソアミルのアセトニトリル / ジメチルスルホキシド混液 (3 : 1) 溶液 (1 \rightarrow 2500) 5 mL を加えた液 4 μ L につき、上記の条件で操作するとき、プランルカスト、パラオキシ安息香酸イソアミルの順に溶出し、その分離度は 3 以上である。

システムの再現性：本品のアセトニトリル / ジメチルスルホキシド混液 (3 : 1) 溶液 (1 \rightarrow 2500) 5 mL を正確に量り、パラオキシ安息香酸イソアミルのアセトニトリル / ジメチルスルホキシド混液 (3 : 1) 溶液 (1 \rightarrow 2500) 5 mL を正確に加えた液 4 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、パラオキシ安息香酸イソアミルのピーク面積に対するプランルカストのピーク面積の比の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

乾燥減量 2.0% 以下 (0.5 g, 105°C, 2 時間)

定量法 本品約 0.3 g を精密に量り、*N,N*-ジメチルホルムアミド 30 mL に溶かし、0.1 mol/L テトラメチルアンモニウムヒドロキシド液で滴定する（指示薬：チモールブルー・*N,N*-ジメチルホルムアミド試液 1 mL）。ただし、滴定の終点は液の黄色が黄緑色を経て青緑色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する（換算した乾燥物に対し、99.0% 以上）。

0.1 mol/L テトラメチルアンモニウムヒドロキシド液 1 mL = 48.15 mg $C_{27}H_{29}N_5O_4$

フェネチシリンカリウム 20方単位錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900 mL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。溶出試験開始15分後、溶出液20 mL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10 mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にフェネチシリンカリウム標準品を60℃で3時間減圧(0.67 Kpa以下)乾燥し、その22,000単位に対応する量を精密に量り、水に溶かし、正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、水を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長268 nmにおける吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに 275 nm における吸光度 A_{T2} 及び A_{S2} 測定する。

本品の15分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

フェネチシリンカリウムの表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_{T1} - A_{T2}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{1}{C} \times 900$$

W_S : フェネチシリンカリウム標準品の量 (単位)

C : 1錠中のフェネチシリンカリウムの表示量 (単位)

フェネチシリンカリウム標準品 フェネチシリンカリウム標準品 (日局)

d-マレイン酸クロルフェニラミン 6mg 徐放錠

溶出試験 [pH1.2] 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。溶出試験開始 120 分後、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 10mL を正確に量り、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) を加えて正確に 20mL とし、試料溶液とする。別に *d*-マレイン酸クロルフェニラミン標準品を 65°C で 4 時間乾燥し、その約 0.033g を精密に量り、崩壊試験法の第 1 液に溶かし、正確に 100mL とする。この液 2mL を正確に量り、崩壊試験法の第 1 液を加えて正確に 100mL とする。この液 10mL を正確に量り、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) を加えて正確に 20mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 50 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 *d*-クロルフェニラミンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 120 分間の溶出率が 40~60% のときは適合とする。

d-マレイン酸クロルフェニラミン ($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$) の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 18$$

W_s : *d*-マレイン酸クロルフェニラミン標準品の量(mg)

C : 1 錠中の *d*-マレイン酸クロルフェニラミン ($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$) の表示量(mg)

[pH6.8] 本品 1 個をとり、試験液に薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) 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。溶出試験開始 4 時間及び、24 時間後、溶出液 20mL を正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ C$ に加温した薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) 20mL を正確に注意して補う。溶出液は孔径 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 *d*-マレイン酸クロルフェニラミン標準品を 65°C で 4 時間乾燥し、その約 0.033g を精密に量り、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) に溶かし、正確に 100mL とする。この液 2mL を正確に量り、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) 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 50 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 *d*-クロルフェニラミンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 4 時間の溶出率が 30~60%、24 時間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

n 回目の溶出液採取時における *d*-マレイン酸クロルフェニラミン ($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$) の表示量に対する溶出率(%) ($n=1, 2$)

$$= W_s \times \left(\frac{A_T(n)}{A_S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_T(i)}{A_S} \times \frac{1}{45} \right) \right) \times \frac{1}{C} \times 18$$

W_s : *d*-マレイン酸クロルフェニラミン標準品の量(mg)

C : 1 錠中の *d*-マレイン酸クロルフェニラミン ($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$) の表示量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：262nm）

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

移動相：ラウリル硫酸ナトリウム3.0g及びリン酸1mLを水に溶かし1000mLとする。この液900mLにアセトニトリル1100mLを加える。

流量：*d*-クロルフェニラミンの保持時間が約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50 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、*d*-クロルフェニラミ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3000段以上、2.0以下である。

システムの再現性：標準溶液50 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、*d*-クロルフェニラミンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

d-マレイン酸クロルフェニラミン標準品 *d*-マレイン酸クロルフェニラミン（日局）

アンピシリン 125mg (力価) ・クロキサシリンナトリウム 125mg (力価) 錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900 mL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。溶出試験開始30分後、溶出液20 mL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10 mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にアンピシリン標準品及びクロキサシリンナトリウム標準品各々約0.028g (力価) に対応する量を精密に量り、水に溶かし、水を加えて正確に50mLとする。この液5 mLを正確に量り、水を加えて正確に20mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液5μL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、それぞれの液のアンピシリンのピーク面積 A_{TA} 及び A_{SA} 並びにクロキサシリンのピーク面積 A_{TC} 及び A_{SC} を測定する。

本品の30分間のアンピシリン及びクロキサシリンナトリウムの溶出率がそれぞれ85%以上及び80%以上のときは適合とする。

アンピシリンの表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{SA} \times \frac{A_{TA}}{A_{SA}} \times \frac{1}{C_A} \times 450$$

クロキサシリンナトリウムの表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{SC} \times \frac{A_{TC}}{A_{SC}} \times \frac{1}{C_C} \times 450$$

W_{SA} : アンピシリン標準品の量 [mg (力価)]

W_{SC} : クロキサシリンナトリウム標準品の量 [mg (力価)]

C_A : 1錠中のアンピシリンの表示量 [mg (力価)]

C_C : 1錠中のクロキサシリンナトリウムの表示量 [mg (力価)]

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 254nm)

カラム: 内径4mm, 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: 40℃ 付近の一定温度

移動相: 水/液体クロマトグラフ用メタノール/10%テトラブチルアンモニウムヒドロキシド溶液/薄めたリン酸 (1→10) 混液 (250:250:5:1)

流量: アンピシリンの保持時間が約4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5μLにつき、上記の条件で操作するとき、アンピシリン、クロキサシリンの順に溶出し、その分離度は4以上である。

システムの再現性: 標準溶液5μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、アンピシリン及びクロキサシリ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。

アンピシリン標準品 アンピシリン標準品 (日局)

クロキサシリンナトリウム標準品 クロキサシリンナトリウム標準品 (日局)

アンピシリン 125mg (力価) ・クロキサシリンナトリウム 125mg (力価) カプセル

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900 mLを用い、溶出試験法第2法(ただし、シンカーを用いる)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20 mL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10 mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にアンピシリン標準品及びクロキサシリンナトリウム標準品各々約0.028g(力価)に対応する量を精密に量り、水に溶かし、水を加えて正確に50mLとする。この液5 mLを正確に量り、水を加えて正確に20mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液5μL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、それぞれの液のアンピシリンのピーク面積 A_{TA} 及び A_{SA} 並びにクロキサシリンのピーク面積 A_{TC} 及び A_{SC} を測定する。

本品の30分間のアンピシリン及びクロキサシリンナトリウムの溶出率がそれぞれ80%以上及び85%以上のときは適合とする。

アンピシリンの表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{SA} \times \frac{A_{TA}}{A_{SA}} \times \frac{1}{C_A} \times 450$$

クロキサシリンナトリウムの表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{SC} \times \frac{A_{TC}}{A_{SC}} \times \frac{1}{C_C} \times 450$$

W_{SA} : アンピシリン標準品の量 [mg (力価)]

W_{SC} : クロキサシリンナトリウム標準品の量 [mg (力価)]

C_A : 1カプセル中のアンピシリンの表示量 [mg (力価)]

C_C : 1カプセル中のクロキサシリンナトリウムの表示量 [mg (力価)]

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 254nm)

カラム : 内径4mm, 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 : 40°C 付近の一定温度

移動相 : 水/液体クロマトグラフ用メタノール/10%テトラブチルアンモニウムヒドロキシド溶液/薄めたリン酸 (1→10) 混液 (250 : 250 : 5 : 1)

流量 : アンピシリンの保持時間が約4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5μLにつき、上記の条件で操作するとき、アンピシリン、クロキサシリンの順に溶出し、その分離度は4以上である。

システムの再現性 : 標準溶液5μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、アンピシリン及びクロキサシリ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。

アンピシリン標準品 アンピシリン標準品 (日局)

クロキサシリンナトリウム標準品 クロキサシリンナトリウム標準品 (日局)

塩酸モサプラミン100mg/g 顆粒

溶出試験 本品約 0.25g 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。溶出試験開始 15 分後に溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μ 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、次のろ液を試料溶液とする。別に塩酸モサプラミン標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 0.028g 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 とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 252nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

塩酸モサプラミン ($C_{28}H_{35}ClN_4O \cdot 2HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 90$$

W_S : 塩酸モサプラミン標準品の量 (mg)

W_T : 塩酸モサプラミン顆粒の秤取量 (g)

C : 1g 中の塩酸モサプラミン ($C_{28}H_{35}ClN_4O \cdot 2HCl$) の表示量 (mg)

塩酸モサプラミン標準品 $C_{28}H_{35}ClN_4O \cdot 2HCl$: 551.98 (±) 3-クロロ-5-[3-(2-オキソ-1,2,3,5,6,7,8,8a-オクタヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-スピロ-4'-ピペリジノ)プロピル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピンジヒドロクロライドで、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 本操作は遮光して行う。塩酸モサプラミン 30g に水 100mL を加えて 5 分間振り混ぜた後、アンモニア試液 50mL を加えて更に 5 分間振り混ぜる。ジエチルエーテル 700mL を加えて振り混ぜた後、ジエチルエーテル層を分取する。このジエチルエーテル層に無水硫酸ナトリウム 30g を加えた後、直ちに吸引ろ過する。ろ液を 30°C で減圧留去した後、残留物を軽く粉砕し、デシケーター (減圧, 酸化リン (V)) で 1 時間乾燥する。この残留物 25g にエタノール (99.5) 280mL を加え、80°C の水浴中で加温して溶かした後、熱時吸引ろ過する。ろ液を 1 時間氷冷した後、更に冷蔵庫内で 40 時間放置する。析出した結晶をろ取し、デシケーター (減圧, 酸化リン (V)) で 1 時間乾燥する。この結晶 14g に 0.5mol/L 塩酸試液 120mL を加え、激しく振り混ぜて溶かした後、ろ過する。ろ液を室温で一夜放置し、析出した結晶をろ取し、デシケーター (減圧, 酸化リン (V)) で 5 時間乾燥する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品につき、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、波数 2945 cm^{-1} , 1721 cm^{-1} , 1589 cm^{-1} , 1474 cm^{-1} 及び 756 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 0.15g を移動相 10mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ 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するとき、試料溶液のモサプラミンに対する保持時間比約 0.7 の 3-クロロ-5-[3-(2-オキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-スピロ-4'-ピペリジノ)プロピル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピン及びモサプラミンに対する保持時間比約 0.8 の 5-[3-(2-オキソ-1,2,3,5,6,7,8,8a-オクタヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-スピロ

-4'-ピペリジノ)プロピル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピンのピーク面積 A_{7a} 及び A_{7b} は、それぞれ標準溶液のモサプラミンのピーク面積 A_S の $3/5$ より大きくなり、試料溶液のモサプラミンに対する保持時間比約 4 のクロロイミノジベンジルのピーク面積 A_{7c} の $1/6$ は、 A_S の $1/5$ より大きくなり、試料溶液の上記の物質以外の類縁物質の各々のピーク面積は、それぞれ A_S の $1/5$ より大きくない。また、 A_{7a} 、 A_{7b} 、 A_{7c} の $1/6$ 及びその他の類縁物質のピーク面積の合計は、 A_S より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光度計（測定波長：280nm）

カラム：内径 4.6mm、長さ 25cm のステンレス管に 10 μ 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：25℃付近の一定温度

移動相：過塩素酸ナトリウム 7.0g を水 1000mL に溶かし、過塩素酸を加え、pH2.5 に調整する。この液 900mL にアセトニトリル 1100mL を加える。

流量：モサプラミンの保持時間が約 6 分になるように調整する。

面積測定範囲：モサプラミンの保持時間の約 5 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 1mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 10mL とする。この液 10 μ L から得たモサプラミンのピーク面積が標準溶液のモサプラミンのピーク面積の 5～15% になることを確認する。

システムの性能：本品 0.1g 及びベンゾフェノン 0.03g をとり、移動相に溶かし、100mL とする。この液 5 μ L につき、上記の条件で操作するとき、モサプラミン、ベンゾフェノンの順に溶出し、その分離度が 4.5 以上である。

システムの再現性：標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、モサプラミンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

乾燥減量 0.5% 以下 (1g, 105℃, 2 時間)

含量 99.0% 以上. 定量法 本品を乾燥し、その約 0.4g を精密に量り、ギ酸 3.0mL に溶かし、無水酢酸 60mL を加え、0.1mol/L 過塩素酸で滴定する（電位差滴定法）。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 27.599mg $C_{28}H_{35}ClN_4O \cdot 2HCl$

塩酸モサプラミン10mg錠

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。溶出試験開始30分後に溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 μ 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2mLを正確に量り、移動相を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別に塩酸モサプラミン標準品を105 $^{\circ}$ Cで2時間乾燥し、その約0.028gを精密に量り、水に溶かし、正確に50mLとする。この液2mLを正確に量り、移動相/水混液(4:1)を加えて正確に100mLとする。更にこの液2mLを正確に量り、移動相/水混液(4:1)を加えて正確に10mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ 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、それぞれの液のモサプラミンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の30分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

塩酸モサプラミン($C_{28}H_{35}ClN_4O \cdot 2HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 36$$

W_S : 塩酸モサプラミン標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸モサプラミン($C_{28}H_{35}ClN_4O \cdot 2HCl$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 253nm)

カラム: 内径4.6mm、長さ15cmのステンレス管に5 μ 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: 30 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相: リン酸二水素カリウム13.61gを水に溶かし、1000mLとする。この液400mLをとり、アセトニトリル400mL及び過塩素酸1mLを加える。

流量: モサプラミンの保持時間が約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10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、モサプラミ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10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、モサプラミンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

塩酸モサプラミン標準品 $C_{28}H_{35}ClN_4O \cdot 2HCl$: 551.98 (±)・3-クロロ-5-[3-(2-オキソ-1,2,3,5,6,7,8,8a-オクタヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-スピロ-4'-ピペリジノ)プロピル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピンジヒドロクロライドで、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 本操作は遮光して行う。塩酸モサプラミン30gに水100mLを加えて5分間振り混ぜた後、アンモニア試液50mLを加えて更に5分間振り混ぜる。ジエチルエーテル700mLを加えて振り混ぜた後、ジエチルエーテル層を分取する。このジエチルエーテル層に無水硫酸ナトリウム30gを加えた後、直ちに吸引ろ過する。ろ液を30 $^{\circ}$ Cで減圧留去した後、残留物を軽く粉碎し、デシケーター(減圧、酸化リン(V))で1時間乾燥する。この残留物25gにエタノール(99.5)280mLを加え、80 $^{\circ}$ Cの水浴中で加温して溶かした後、熱時吸引ろ過

する。ろ液を1時間氷冷した後、更に冷蔵庫内で40時間放置する。析出した結晶をろ取し、デシケーター（減圧、酸化リン（V））で1時間乾燥する。この結晶14gに0.5mol/L塩酸試液120mLを加え、激しく振り混ぜて溶かした後、ろ過する。ろ液を室温で一夜放置し、析出した結晶をろ取し、デシケーター（減圧、酸化リン（V））で5時間乾燥する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品につき、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、波数2945 cm^{-1} 、1721 cm^{-1} 、1589 cm^{-1} 、1474 cm^{-1} 及び756 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品0.15gを移動相10mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、移動相を加えて正確に200mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μL 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するとき、試料溶液のモサプラミンに対する保持時間比約0.7の3-クロロ-5-[3-(2-オキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-スピロ-4'-ピペリジノ)プロピル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピン及びモサプラミンに対する保持時間比約0.8の5-[3-(2-オキソ-1,2,3,5,6,7,8,8a-オクタヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-スピロ-4'-ピペリジノ)プロピル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピンのピーク面積 A_{7a} 及び A_{7b} は、それぞれ標準溶液のモサプラミンのピーク面積 A_s の3/5より大きくなく、試料溶液のモサプラミンに対する保持時間比約4のクロロイミノジベンジルのピーク面積 A_{7c} の1/6は、 A_s の1/5より大きくなく、試料溶液の上記の物質以外の類縁物質の各々のピーク面積は、それぞれ A_s の1/5より大きくない。また、 A_{7a} 、 A_{7b} 、 A_{7c} の1/6及びその他の類縁物質のピーク面積の合計は、 A_s より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：280nm）

カラム：内径4.6mm、長さ25cmのステンレス管に10 μm 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 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相：過塩素酸ナトリウム7.0gを水1000mLに溶かし、過塩素酸を加え、pH2.5に調整する。この液900mLにアセトニトリル1100mLを加える。

流量：モサプラミンの保持時間が約6分になるように調整する。

面積測定範囲：モサプラミンの保持時間の約5倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液1mLを正確に量り、移動相を加えて正確に10mLとする。この液10 μL から得たモサプラミンのピーク面積が標準溶液のモサプラミンのピーク面積の5～15%になることを確認する。

システムの性能：本品0.1g及びベンゾフェノン0.03gをとり、移動相に溶かし、100mLとする。この液5 μL につき、上記の条件で操作するとき、モサプラミン、ベンゾフェノンの順に溶出し、その分離度が4.5以上である。

システムの再現性：標準溶液10 μL につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、モサプラミンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

乾燥減量 0.5%以下（1g、105 $^{\circ}\text{C}$ 、2時間）

含量 99.0%以上。定量法 本品を乾燥し、その約0.4gを精密に量り、ギ酸3.0mLに溶かし、無水酢酸60mLを加え、0.1mol/L過塩素酸で滴定する（電位差滴定法）。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L過塩素酸1mL=27.599mg $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl}$

塩酸モサプラミン 25mg錠

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。溶出試験開始30分後に溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 μ 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2mLを正確に量り、移動相を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別に塩酸モサプラミン標準品を105℃で2時間乾燥し、その約0.028g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、移動相/水混液(4:1)を加えて正確に100mLとする。更にこの液2mLを正確に量り、移動相/水混液(4:1)を加えて正確に10mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ 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、それぞれの液のモサプラミンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の30分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

塩酸モサプラミン ($C_{28}H_{35}ClN_4O \cdot 2HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 90$$

W_s : 塩酸モサプラミン標準品の量 (mg)

C : 1錠中の塩酸モサプラミン ($C_{28}H_{35}ClN_4O \cdot 2HCl$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 253nm)

カラム: 内径4.6mm, 長さ15cmのステンレス管に5 μ 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: 30℃付近の一定温度

移動相: リン酸二水素カリウム13.61gを水に溶かし、1000mLとする。この液400mLをとり、アセトニトリル400mL及び過塩素酸1mLを加える。

流量: モサプラミンの保持時間が約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10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、モサプラミ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10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、モサプラミンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

塩酸モサプラミン標準品 $C_{28}H_{35}ClN_4O \cdot 2HCl$: 551.98 (±)3-クロロ-5-[3-(2-オキソ-1,2,3,5,6,7,8,8a-オクタヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-スピロ-4'-ピペリジン)プロピル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピンジヒドロクロライドで、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 本操作は遮光して行う。塩酸モサプラミン30gに水100mLを加えて5分間振り混ぜた後、アンモニア試液50mLを加えて更に5分間振り混ぜる。ジエチルエーテル700mLを加えて振り混ぜた後、ジエチルエーテル層を分取する。このジエチルエーテル層に無水硫酸ナトリウム30gを加えた後、直ちに吸引ろ過する。ろ液を30℃で減圧留去した後、残留物を軽く粉碎し、デシケーター(減圧、酸化リン(V))で1時間乾燥する。この残留物25gにエタノール(99.5)280mLを加え、80℃の水浴中で加温して溶かした後、熱時吸引ろ過する。ろ液を1時間氷冷した後、更に冷蔵庫内で40時間放置する。析出した結晶をろ取し、

デシケーター（減圧，酸化リン（V））で1時間乾燥する。この結晶 14g に 0.5mol/L 塩酸試液 120mL を加え，激しく振り混ぜて溶かした後，ろ過する。ろ液を室温で一夜放置し，析出した結晶をろ取り，デシケーター（減圧，酸化リン（V））で5時間乾燥する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品につき，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，波数 2945 cm^{-1} ，1721 cm^{-1} ，1589 cm^{-1} ，1474 cm^{-1} 及び 756 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 0.15g を移動相 10mL に溶かし，試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 200mL とし，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μL 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するとき，試料溶液のモサプラミンに対する保持時間比約 0.7 の 3-クロロ-5-[3-(2-オキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-スピロ-4'-ピペリジノ)プロピル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピン及びモサプラミンに対する保持時間比約 0.8 の 5-[3-(2-オキソ-1,2,3,5,6,7,8,8a-オクタヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-スピロ-4'-ピペリジノ)プロピル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピンのピーク面積 A_{7b} 及び A_{7c} は，それぞれ標準溶液のモサプラミンのピーク面積 A_s の 3/5 より大きくなく，試料溶液のモサプラミンに対する保持時間比約 4 のクロロイミノジベンジルのピーク面積 A_{7c} の 1/6 は， A_s の 1/5 より大きくなく，試料溶液の上記の物質以外の類縁物質の各々のピーク面積は，それぞれ A_s の 1/5 より大きくない。また， A_{7b} ， A_{7c} の 1/6 及びその他の類縁物質のピーク面積の合計は， A_s より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：280nm）

カラム：内径 4.6mm，長さ 25cm のステンレス管に 10 μm 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 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相：過塩素酸ナトリウム 7.0g を水 1000mL に溶かし，過塩素酸を加え，pH2.5 に調整する。この液 900mL にアセトニトリル 1100mL を加える。

流量：モサプラミンの保持時間が約 6 分になるように調整する。

面積測定範囲：モサプラミンの保持時間の約 5 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 1mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 10mL とする。この液 10 μL から得たモサプラミンのピーク面積が標準溶液のモサプラミンのピーク面積の 5～15% になることを確認する。

システムの性能：本品 0.1g 及びベンゾフェノン 0.03g をとり，移動相に溶かし，100mL とする。この液 5 μL につき，上記の条件で操作するとき，モサプラミン，ベンゾフェノンの順に溶出し，その分離度が 4.5 以上である。

システムの再現性：標準溶液 10 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，モサプラミンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

乾燥減量 0.5% 以下（1g，105 $^{\circ}\text{C}$ ，2時間）

含量 99.0% 以上。定量法 本品を乾燥し，その約 0.4g を精密に量り，ギ酸 3.0mL に溶かし，無水酢酸 60mL を加え，0.1mol/L 過塩素酸で滴定する（電位差滴定法）。同様の方法で空試験を行い，補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 27.599mg $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl}$

塩酸モサプラミン 50mg 錠

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。溶出試験開始 30 分後に溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μ 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 2mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 10mL とし、試料溶液とする。別に塩酸モサプラミン標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 0.028g 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、移動相/水混液 (4:1) を加えて正確に 50mL とする。更にこの液 2mL を正確に量り、移動相/水混液 (4:1) を加えて正確に 10mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ 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、それぞれの液のモサプラミンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 30 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする。

塩酸モサプラミン ($C_{28}H_{35}ClN_4O \cdot 2HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 180$$

W_S : 塩酸モサプラミン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸モサプラミン ($C_{28}H_{35}ClN_4O \cdot 2HCl$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 253nm)

カラム: 内径 4.6mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5 μ 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: 30°C 付近の一定温度

移動相: リン酸二水素カリウム 13.61g を水に溶かし、1000mL とする。この液 400mL をとり、アセトニトリル 400mL 及び過塩素酸 1mL を加える。

流量: モサプラミンの保持時間が約 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 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、モサプラミ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 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、モサプラミンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

塩酸モサプラミン標準品 $C_{28}H_{35}ClN_4O \cdot 2HCl$: 551.98 (±) 3-クロロ-5-[3-(2-オキソ-1,2,3,5,6,7,8,8a-オクタヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-スピロ-4'-ピペリジノ)プロピル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピンジヒドロクロライドで、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 本操作は遮光して行う。塩酸モサプラミン 30g に水 100mL を加えて 5 分間振り混ぜた後、アンモニア試液 50mL を加えて更に 5 分間振り混ぜる。ジエチルエーテル 700mL を加えて振り混ぜた後、ジエチルエーテル層を分取する。このジエチルエーテル層に無水硫酸ナトリウム 30g を加えた後、直ちに吸引ろ過する。ろ液を 30°C で減圧留去した後、残留物を軽く粉砕し、デシケーター (減圧, 酸化リン (V)) で 1 時間乾燥する。この残留物 25g にエタノール (99.5) 280mL を加え、80°C の水浴中で加温して溶かした後、熱時吸引ろ過する。ろ液を 1 時間水冷した後、更に冷蔵庫内で 40 時間放置する。析出した結晶をろ取し、

デシケーター（減圧，酸化リン（V））で1時間乾燥する。この結晶 14g に 0.5mol/L 塩酸試液 120mL を加え，激しく振り混ぜて溶かした後，ろ過する。ろ液を室温で一晩放置し，析出した結晶をろ取し，デシケーター（減圧，酸化リン（V））で5時間乾燥する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品につき，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，波数 2945cm^{-1} ， 1721cm^{-1} ， 1589cm^{-1} ， 1474cm^{-1} 及び 756cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 0.15g を移動相 10mL に溶かし，試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 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するとき，試料溶液のモサプラミンに対する保持時間比約 0.7 の 3-クロロ-5-[3-(2-オキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-スピロ-4'-ピペリジノ)プロピル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピン及びモサプラミンに対する保持時間比約 0.8 の 5-[3-(2-オキソ-1,2,3,5,6,7,8,8a-オクタヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-スピロ-4'-ピペリジノ)プロピル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピンのピーク面積 A_{Ta} 及び A_{Tb} は，それぞれ標準溶液のモサプラミンのピーク面積 A_s の $3/5$ より大きくなく，試料溶液のモサプラミンに対する保持時間比約 4 のクロロイミノジベンジルのピーク面積 A_{Tc} の $1/6$ は， A_s の $1/5$ より大きくなく，試料溶液の上記の物質以外の類縁物質の各々のピーク面積は，それぞれ A_s の $1/5$ より大きくない。また， A_{Ta} ， A_{Tb} ， A_{Tc} の $1/6$ 及びその他の類縁物質のピーク面積の合計は， A_s より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：280nm）

カラム：内径 4.6mm，長さ 25cm のステンレス管に $10\mu\text{m}$ 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：25℃付近の一定温度

移動相：過塩素酸ナトリウム 7.0g を水 1000mL に溶かし，過塩素酸を加え，pH 2.5 に調整する。この液 900mL にアセトニトリル 1100mL を加える。

流量：モサプラミンの保持時間が約 6 分になるように調整する。

面積測定範囲：モサプラミンの保持時間の約 5 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 1mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 10mL とする。この液 $10\mu\text{L}$ から得たモサプラミンのピーク面積が標準溶液のモサプラミンのピーク面積の 5～15% になることを確認する。

システムの性能：本品 0.1g 及びベンゾフェノン 0.03g をとり，移動相に溶かし，100mL とする。この液 $5\mu\text{L}$ につき，上記の条件で操作するとき，モサプラミン，ベンゾフェノンの順に溶出し，その分離度が 4.5 以上である。

システムの再現性：標準溶液 $10\mu\text{L}$ につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，モサプラミンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

乾燥減量 0.5% 以下（1g，105℃，2時間）

含量 99.0% 以上。定量法 本品を乾燥し，その約 0.4g を精密に量り，ギ酸 3.0mL に溶かし，無水酢酸 60mL を加え，0.1mol/L 過塩素酸で滴定する（電位差滴定法）。同様の方法で空試験を行い，補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 27.599mg $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl}$

フェンジゾ酸ペルフェナジン 25.76mg/g 散

溶出試験 本品約 0.4g を精密に量り、試験液に薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 75 回転で試験を行う。溶出試験 45 分後に溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μ 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 4mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 10mL とし、試料溶液とする。別にフェンジゾ酸ペルフェナジン標準品を 105°C で 3 時間乾燥し、その約 0.038g を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 200mL とする。この液 2mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 50mL とする。更にこの液 6mL を正確に量り、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) を加えて正確に 10mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、それぞれの液のペルフェナジンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 45 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

フェンジゾ酸ペルフェナジン ($C_{21}H_{26}ClN_3OS \cdot 2C_{20}H_{14}O_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 27$$

W_S : フェンジゾ酸ペルフェナジン標準品の量 (mg)

W_T : フェンジゾ酸ペルフェナジン散の秤取量 (g)

C : 1g 中のフェンジゾ酸ペルフェナジン

($C_{21}H_{26}ClN_3OS \cdot 2C_{20}H_{14}O_4$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 256nm)

カラム: 内径 4.6mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィー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: 30°C 付近の一定温度

移動相: リン酸二水素カリウム 13.61g を水に溶かし、1000mL とする。この液 400mL をとり、アセトニトリル 300mL 及び過塩素酸 1mL を加える。

流量: ペルフェナジンの保持時間が約 5 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 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ペルフェナジ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 20 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ペルフェナジンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

フェンジゾ酸ペルフェナジン標準品 $C_{21}H_{26}ClN_3OS \cdot 2C_{20}H_{14}O_4$: 1040.61 4-[3-(2-クロロフェノチアジン-10-イル)プロピル]-1-ピペラジンエタノール ジ-2-[(6-ヒドロキシ-(1,1' ビフェニル)-3-イル)カルボニル]ベンゾエイトで、下記の規格に適合するもの。

本品を乾燥したものは定量するとき、フェンジゾ酸ペルフェナジン ($C_{21}H_{26}ClN_3OS \cdot 2C_{20}H_{14}O_4$) 99.0% 以上を含む。

性状 本品は白色～微黄色の粉末である。

本品はアセトンに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール (95) または酢酸

(100) に溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。
本品は光により変化する。

融点 約 210℃ (分解)

確認試験

- (1) 本品のメタノール溶液 (1→100000) につき、紫外可視吸光度測定法により紫外吸収スペクトルを測定するとき、波長 253~257nm 及び 285~291nm に吸収の極大を示す。
- (2) 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、波数 1649 cm^{-1} 、1583 cm^{-1} 、1458 cm^{-1} 、1393 cm^{-1} 及び 1129 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験

- (1) 塩化物：本品 1.0g に水 50mL を加え、70℃で 5 分間加温した後、急冷しろ過する。ろ液 25mL をとり、希硝酸 6mL 及び水を加えて 50mL とする。これを検液とし、試験を行う。比較液には 0.01mol/L 塩酸 0.20mL を加える (0.014% 以下)。
- (2) 重金属：本品 1.0g をとり、第 2 法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液 2.0mL を加える (20ppm 以下)。
- (3) 類縁物質：本操作は、直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。本品 0.01g をとり、移動相を加えて溶かした後、正確に 20mL とし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 7 μL につき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行う。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するとき、試料溶液の保持時間約 6 分のペルフェナジン以外のピーク面積は、それぞれ標準溶液のペルフェンジンのピーク面積より大きくなく、それらのピークの合計面積は、標準溶液のペルフェンジンのピーク面積の 2 倍より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：254nm)

カラム：内径 4.6mm、長さ 25cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフィー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℃付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム 1.361g を水に溶かし、1000mL とする。この液に水酸化カリウム 1g を水に溶かし 10mL とした液を加えて、pH6.5 になるよう調整する。この液 300mL をとり、アセトニトリル 700mL を加える。

流量：ペルフェンジンの保持時間が約 6 分になるように調整する。

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 10mL とする。この液 7 μL から得たペルフェンジンのピーク面積が標準溶液のペルフェンジンのピーク面積の 14~26% になることを確認する。

システムの性能：本品及びパラオキシ安息香酸 n-プロピル各 10mg をとり、移動相を加えて 200mL とする。この液 7 μL につき、上記の条件で操作するとき、フェンジゾ酸、パラオキシ安息香酸 n-プロピル、ペルフェンジンの順に溶出し、パラオキシ安息香酸 n-プロピル、ペルフェンジンの分離度が 10 以上のものを用いる。

システムの再現性：標準溶液 7 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ペルフェンジンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

面積測定範囲：フェンジゾ酸のピークの後からペルフェンジンの保持時間の約 5 倍の範囲。

乾燥減量：1.0%以下（0.5g, 105°C, 3時間）。

強熱残分：0.10%以下（1g）。

定量法：本品を乾燥し、その約 1.0g を精密に量り、アセトン 30mL を加えて溶かし、酢酸（100）30mL を加え、0.1mol/L 過塩素酸で滴定する（電位差滴定法）。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL \equiv 52.03mg $C_{21}H_{26}ClN_3OS \cdot 2 C_{20}H_{14}O_4$

クエン酸ペントキシベリン100mg/g散

溶出試験 本品約 0.3g 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。溶出試験開始 15 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μ 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 2mL を正確に量り、崩壊試験の第 1 液 4mL を正確に加えて試料溶液とする。別にクエン酸ペントキシベリン標準品を酸化リン (V) を乾燥剤として 60 $^{\circ}$ C 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 3mL を正確に量り、水を加えて正確に 20mL とし、標準原液とする。この標準原液 2mL を正確に量り、崩壊試験の第 1 液 4mL を正確に加えて標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 100 μ 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、それぞれの液のペントキシベリンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が75%以上のときは適合とする。

クエン酸ペントキシベリン ($C_{20}H_{31}NO_3 \cdot C_6H_8O_7$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 135$$

W_S : クエン酸ペントキシベリン標準品の量 (mg)

W_T : クエン酸ペントキシベリン散の秤取量 (g)

C : 1g中のクエン酸ペントキシベリン ($C_{20}H_{31}NO_3 \cdot C_6H_8O_7$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 230nm)

カラム: 内径4.6mm, 長さ15cmのステンレス管に5 μ 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 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相: 水/アセトニトリル/トリエチルアミン混液 (600:400:1) にリン酸を加えて pH3.0に調整する。

流量: ペントキシベリンの保持時間が約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100 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ペントキシベ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2000段以上、2.0以下である。

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

クエン酸ペントキシベリン標準品 クエン酸ペントキシベリン (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、クエン酸ペントキシベリン ($C_{20}H_{31}NO_3 \cdot C_6H_8O_7$) 99.0%以上を含むもの。

グアイフェネシン 500mg/g 散

溶出試験 本品のグアイフェネシン ($C_{10}H_{14}O_4$) 約 100mg 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 15 分後、溶出液 10mL 以上をとり、孔径 $0.45\mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 2mL を除き、次のろ液 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 20mL とし、試料溶液とする。別にグアイフェネシン標準品を 60°C で 3 時間乾燥し、その約 30mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 10mL 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につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 273nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

$$\begin{aligned} & \text{グアイフェネシン } (C_{10}H_{14}O_4) \text{ の表示量に対する溶出率 } (\%) \\ & = (W_S / W_T) \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 180 \end{aligned}$$

W_S : グアイフェネシン標準品の量 (mg)

W_T : グアイフェネシン散の秤取量 (g)

C : 1g 中のグアイフェネシン ($C_{10}H_{14}O_4$) の表示量 (mg)

グアイフェネシン標準品 グアイフェネシン標準品 (日局)

フェニトイン 67mg・フェノバルビタール 33mg 錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液にポリソルベート 80 を 0.3w/v%含む水 900mL を用い、溶出試験法第2法により、毎分 100 回転で試験を行う。溶出試験開始 10 分後、15 分後及び 120 分後、溶出液 20mL を正確にとり、直ちに 37 ± 0.5 °C に加温した同容量のポリソルベート 80 を 0.3w/v%含む水を正確に注意して補充する。溶出液は孔径 $0.45 \mu\text{m}$ 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、次のろ液を試料溶液とする。別にフェニトイン標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 0.019g を精密に量り、メタノールを加えて溶かし、正確に 50mL とし、標準原液(1)とする。また、フェノバルビタール標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 0.019g を精密に量り、メタノールを加えて溶かし、正確に 100mL とし、標準原液(2)とする。標準原液(1)10mL 及び標準原液(2)10mL を正確に量り、ポリソルベート 80 を 0.3w/v%を含む水を加えて正確に 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 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、それぞれの液のフェニトインのピーク面積 A_{Ta} 及び A_{Sa} 並びにフェノバルビタルのピーク面積 A_{Tb} 及び A_{Sb} を測定する。

本品の 10 分間、120 分間のフェニトインの溶出率及び 15 分間のフェノバルビタルの溶出率がそれぞれ 65%以下、70%以上及び 85%以上のときは適合とする。

n 回目の溶出液採取時におけるフェニトイン($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$)の表示量に対する溶出率 (%) (n=1, 3)

$$= W_{Sa} \times \left[\frac{A_{Ta(n)} \times 45 + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{Ti}}{A_{Sa1}} \right) \right] \times \frac{1}{C_a} \times 8$$

n 回目の溶出液採取時におけるフェノバルビタル($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$)の表示量に対する溶出率 (%) (n=2)

$$= W_{Sb} \times \left[\frac{A_{Tb(n)} \times 45 + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{Ti}}{A_{Sb1}} \right) \right] \times \frac{1}{C_b} \times 4$$

W_{Sa} : フェニトイン標準品の秤取量(mg)

W_{Sb} : フェノバルビタル標準品の秤取量(mg)

C_a : 1 錠中のフェニトイン($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$)の表示量(mg)

C_b : 1 錠中のフェノバルビタル($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 258nm)

カラム : 内径 4.6mm、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 : 40°C 付近の一定温度

移動相 : メタノール 550mL にリン酸水素二ナトリウム・十二水和物 3.58g を水 900mL に溶かし、リン酸(1→5)を加えて pH3.0 に調整し、水を加えて 1000mL とした液 450mL を加える。

流量：フェニトインの保持時間が約5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 20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、フェノバルビタール、フェニトインの順に溶出し、その分離度は2.0以上である。

システムの再現性：標準溶液 20 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、フェノバルビタール及びフェニトイ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。

フェニトイン標準品 フェニトイン(日局)。

フェノバルビタール標準品 フェノバルビタール(日局)。

アンピシリン 100mg (力価) / g 顆粒

溶出試験 本品約 5.0g 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。溶出試験開始 15 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μm 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、アンピシリン標準品約 0.05g を精密に量り、試験液を加えて溶かし、正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μL 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い、アンピシリンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

$$\begin{aligned} & \text{アンピシリン}(\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S})\text{の表示量に対する溶出率}(\%) \\ & = W_S / W_T \times A_T / A_S \times P \times 1 / C \times 9 / 1000 \times 100 \end{aligned}$$

W_S : アンピシリン標準品の秤取量(mg)

W_T : 本品の秤取量(mg)

P : アンピシリン標準品の力価 [μg (力価)/mg]

C : 本品のアンピシリン($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$)の表示力価 [mg(力価)/mg]

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 230nm)

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

移動相 : 水 850mL にリン酸水素二アンモニウム 5.943g を加えて溶解する。この液にアセトニトリル 100mL を加え、リン酸で pH を 5.0 に調整した後、更に水を加えて正確に 1000mL とする。

流量 : アンピシリンの保持時間が約 5 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 μL につき、上記の条件で操作するとき、アンピシリンのピークの理論段数は 3000 段以上である。

システムの再現性 : 標準溶液 10 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、アンピシリンのピーク面積の相対標準偏差は 3% 以下である。

アンピシリン標準品 アンピシリン標準品 (日局)

アンピシリン 250mg (力価) カプセル

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900 mLを用い、溶出試験法第2法(ただし、シンカーを用いる)により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始60分後、溶出液20 mL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10 mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にアンピシリン標準品約0.028 g(力価)に対応する量を精密に量り、水に溶かし、正確に100 mL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、それぞれの液のアンピシリンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の60分間の溶出率が70%以上のときは適合とする。

アンピシリンの表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 900$$

W_S : アンピシリン標準品の量[mg(力価)]

C : 1カプセル中のアンピシリンの表示量[mg(力価)]

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 230nm)

カラム: 内径4mm, 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°C付近の一定温度

移動相: リン酸水素二アンモニウム5.943gを水850mLに溶かし、液体クロマトグラフ用アセトニトリル100mLを加える。この液にリン酸を加え、pH5.0に調整した後、水を加えて正確に1000mLとする。

流量: アンピシリンの保持時間が約5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10μLにつき、上記の条件で操作するとき、アンピシ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4000段以上及び1.5以下である。

システムの再現性: 標準溶液10μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、アンピシリンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

アンピシリン標準品 アンピシリン標準品(日局)

アンピシリン 500mg (力価) カプセル

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 (ただし、シンカーを用いる) により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 60 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μm 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、アンピシリン標準品約 0.05g を精密に量り、試験液を加えて溶かし、正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μL 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い、アンピシリンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 60 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする。

$$\text{アンピシリン(C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S)の表示量に対する溶出率(\%)} \\ = W_s \times A_T / A_S \times P \times 1 / C \times 9 / 1000 \times 100$$

- W_s : アンピシリン標準品の秤取量(mg)
 P : アンピシリン標準品の力価 [μg (力価)/mg]
 C : 本品のアンピシリン(C₁₆H₁₉N₃O₄S)の表示力価 [mg(力価)/カプセル]

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 230nm)

カラム: 内径 4mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 μm 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°C 付近の一定温度

移動相: 水 850mL にリン酸水素二アンモニウム 5.943g を加えて溶解する。この液にアセトニトリル 100mL を加え、リン酸で pH を 5.0 に調整した後、更に水を加えて正確に 1000mL とする。

流量: アンピシリンの保持時間が約 5 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 μL につき、上記の条件で操作するとき、アンピシリンのピークの理論段数は 3000 段以上である。

システムの再現性: 標準溶液 10 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、アンピシリンのピーク面積の相対標準偏差は 3% 以下である。

アンピシリン標準品 アンピシリン標準品 (日局)

アンピシリン 100mg (力価) / g ドライシロップ

溶出試験 本品約 2.50 g を精密に量り、試験液に水 900 mL 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。溶出試験開始 15 分後、溶出液 20 mL 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 10 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にアンピシリン標準品約 0.028 g (力価) に対応する量を精密に量り、水に溶かし、正確に 100 mL 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、それぞれの液のアンピシリンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

アンピシリンの表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 900$$

W_S : アンピシリン標準品の量 [mg(力価)]

W_T : アンピシリンドライシロップの秤取量 (g)

C : 1g 中のアンピシリンの表示量 [mg(力価)]

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 230nm)

カラム: 内径 4mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5 μm 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°C 付近の一定温度

移動相: リン酸水素二アンモニウム 6.6g を水 1000mL に溶かし、液体クロマトグラフ用アセトニトリル 130mL を加える。この液にリン酸を加え、pH6.25 に調整する。

流量: アンピシリンの保持時間が約 5 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 μL につき、上記の条件で操作するとき、アンピシ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 4000 段以上及び 1.5 以下である。

システムの再現性: 標準溶液 10 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、アンピシリンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

アンピシリン標準品 アンピシリン標準品 (日局)

ミトタン 500mg カプセル

溶出試験 本品1個をとり、試験液に1w/v%ポリソルベート80を添加した薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)900mLを用い、溶出試験法第2法(ただし、シンカーを用いる)により、毎分100回転で試験を行う。溶出試験開始1時間、3時間及び24時間後、溶出液20mLを正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加熱した1w/v%ポリソルベート80を添加した薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)20mLを正確に注意して補う。溶出液は孔径 $0.45 \mu\text{m}$ 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、次のろ液を試料溶液とする。別にミトタン標準品を 60°C で3時間減圧乾燥し、その約0.028gを精密に量り、移動相を加えて正確に50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $10 \mu\text{L}$ 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、ミトタンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の1時間、3時間及び24時間の溶出率が、それぞれ15~45%、35~65%及び80%以上のときは適合とする。

n回目の溶出液採取時におけるミトタン($\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_4$)の表示量に対する溶出率(%)
($n=1, 2, 3$)

$$= W_S \times \left(\frac{A_T(n)}{A_S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_T(i)}{A_S} \times \frac{1}{45} \right) \right) \times \frac{1}{C} \times 1800$$

W_S : ミトタン標準品の量 (mg)

C : 1カプセル中のミトタン ($\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_4$) の表示量 (mg)

試験条件:

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 230nm)

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: 25°C 付近の一定温度

移動相: リン酸二水素カリウム0.27gをとり、水を加えて溶かし200mLとし、水酸化カリウム試液、0.05mol/Lを加えてpH5.5に調整する。この液200mLにアセトニトリル800mLを加える。

流量: ミトタンの保持時間が約5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 $10 \mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、ミトタンのピークの理論段数およびシンメトリー係数は、それぞれ5000段以上、1.5以下である。

システムの再現性: 標準溶液 $10 \mu\text{L}$ につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ミトタンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

ミトタン標準品 $C_{14}H_{10}Cl_4$: 320.04

1,1-Dichloro-2-(2-chlorophenyl)-2-(4-chlorophenyl)ethane で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色～微黄白色の結晶で、わずかに特異なおいがある。本品はアセトニトリルに溶けやすく、エタノール (95) にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。本品は旋光性を示さない。

確認試験

- (1) 本品 5mg をとり、0.01mol/L 水酸化ナトリウム液 0.2mL 及び水 10mL の混液を吸収液とし、酸素フラスコ燃焼法によって分解した後、よく振り混ぜて燃焼ガスを吸収させた液は、塩化物の定性反応 (2) を呈する。
- (2) 本品 50mg にエタノール (95) を加えて溶かし 100mL とする。この液 2mL をとりエタノール (95) を加えて 100mL とした液及び 8mL をとりエタノール (95) を加えて 20mL とした液につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 228～231nm, 259～262nm, 265～268nm 及び 273～276nm に吸収の極大を示す。259～262nm, 265～268nm 及び 273～276nm の極大吸収波長における吸光度を E_1 , E_2 及び E_3 とするとき、 E_1/E_2 は 0.84～0.89, E_3/E_2 は 0.66～0.71 である。

融点 75～79°C

純度試験

- (1) 溶状 本品 0.20g をエタノール (95) 20mL に溶かすとき、液は無色澄明である。
- (2) 塩化物 本品 2.0g に水 40mL を加え、よく振り混ぜた後、ろ過する。ろ液 20mL をとり、希硝酸 6mL 及び水を加えて 40mL とする。これを検液とし、試験を行う。比較液は 0.01mol/L 塩酸 0.70mL を加える (0.025% 以下)。
- (3) 硫酸塩 本品 2.0g に水 40mL を加え、よく振り混ぜた後、ろ過する。ろ液 20mL をとり、希塩酸 1mL 及び水を加えて 40mL とする。これを検液とし、試験を行う。比較液は 0.005mol/L 硫酸 0.50mL を加える (0.024% 以下)。
- (4) 重金属 本品 2.0g をとり、第 2 法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液 2.0mL を加える (10ppm 以下)。
- (5) ヒ素 本品 1.0g をとり、第 3 法により検液を調製し、装置 B を用いる方法により試験を行う (1ppm 以下)。
- (6) pp'-DDD 及び op'-DDT 本品約 30mg をとりアセトニトリル 50mL を加えて溶かし試料溶液とする。試料溶液 5 μ 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い、op'-DDD, pp'-DDD 及び op'-DDT のピーク面積 A_1 , A_2 及び A_3 を求めるとき、 $A_2/A_1+A_2+A_3$ は 0.005 以下、 $A_3/A_1+A_2+A_3$ は 0.001 以下である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：230nm)

カラム：内径 4mm, 長さ 30cm のステンレス管に 5 μ m の逆相分配型充てん剤を充てんする。

カラム温度：25°C 付近の一定温度

移動相：アセトニトリル/0.01mol/L リン酸二水素カリウム溶液 (pH5.5) 混液

(80 : 20)

乾燥減量 0.5%以下 (1g, 25~50mmHg, 60°C, 3時間) .

強熱残分 0.10%以下 (1g) .

含量 99.5%以上

定量法 本品を乾燥し, その約 40mg を精密に量り, 0.01mol/L 水酸化ナトリウム液 0.5mL 及び水 20mL の混液を吸収液とし, 酸素フラスコ燃焼法によって分解した後, よく振り混ぜて燃焼ガスを吸収させて検液とする.

検液を 0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で中和し, 硝酸 2mL, ニトロベンゼン 4mL 及び硫酸アンモニウム鉄(III) 試液 2mL を加え, 0.1mol/L 硝酸銀液 10mL を正確に加え, 0.05mol/L チオシアン酸カリウム液で滴定する (V_1 mL) . 同様の方法で空試験を行う (V_2 mL) .

ミトタン ($C_{14}H_{10}Cl_4$) の量 (mg) = $4.001 \times (V_2 - V_1)$

ニコチン酸トコフェロール 400mg/g 細粒

溶出試験 本品約 0.5g を精密に量り、試験液にラウリル硫酸ナトリウムの pH 6.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液溶液(1→500) 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により毎分 100 回転で試験を行う。溶出試験開始 15 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μ 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、次のろ液を試料溶液とする。別にニコチン酸トコフェロール標準品約 0.022g を精密に量り、エタノール(99.5) 5mL を加えて溶かした後、ラウリル硫酸ナトリウムの pH 6.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液溶液(1→500)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 10 μ 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、それぞれの液のニコチン酸トコフェロールのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする。

ニコチン酸トコフェロール($C_{35}H_{53}NO_3$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= \frac{W_s}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 900$$

W_s : ニコチン酸トコフェロール標準品の量(mg)

W_T : ニコチン酸トコフェロール細粒の秤取量(g)

C : 1g 中のニコチン酸トコフェロール($C_{35}H_{53}NO_3$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 264nm)

カラム: 内径 4.6mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5 μ 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 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相: メタノール

流量: ニコチン酸トコフェ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 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ニコチン酸トコフェ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 2500 段以上、1.5 以下である。

システムの再現性: 標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ニコチン酸トコフェロールのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

ニコチン酸トコフェロール標準品 ニコチン酸トコフェロール標準品 (日局)。

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH 6.8 0.05mol/L リン酸水素二ナトリウム試液 1000mL に、クエン酸一水和物 5.25g を水に溶かして 1000mL とした液を加え、pH 6.8 に調整する

ニコチン酸トコフェロール 100mg カプセル

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液にラウリル硫酸ナトリウムの pH 6.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液溶液(1→500) 900mL を用い、溶出試験法第 2 法(ただし、シンカーを用いる)により毎分 100 回転で試験を行う。溶出試験開始 15 分後、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。別にニコチン酸トコフェロール標準品約 0.022g を精密に量り、エタノール(99.5) 10mL を加えて溶かした後、ラウリル硫酸ナトリウムの pH 6.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液溶液(1→500)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 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、それぞれの液のニコチン酸トコフェロールのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする。

ニコチン酸トコフェロール($\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{NO}_3$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 450$$

W_S : ニコチン酸トコフェロール標準品の量(mg)

C : 1 カプセル中のニコチン酸トコフェロール($\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{NO}_3$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 264nm)

カラム: 内径 4.6mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5 μm 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 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相: メタノール

流量: ニコチン酸トコフェ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 10 μL につき、上記の条件で操作するとき、ニコチン酸トコフェ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 2500 段以上、1.5 以下である。

システムの再現性: 標準溶液 10 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ニコチン酸トコフェロールのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

ニコチン酸トコフェロール標準品 ニコチン酸トコフェロール標準品 (日局) .

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH 6.8 0.05mol/L リン酸水素二ナトリウム試液 1000mL に、クエン酸一水和物 5.25g を水に溶かして 1000mL とした液を加え、pH 6.8 に調整する。

別添 2

標準製剤について

有効成分名	剤型	含量	整理番号	標準製剤	標準ロット	標準製剤提供者
メチタン	細粒剤	6mg/g	4913A	(a) ゼ・スラン小児用細粒0.6%	ZED13LS	旭化成ファーマ(株)
				(b) ニホ・ラソ小児用細粒0.6%	TN25	アルフレックファーマ(株)
				(c) キタゼ・ミン細粒	307801	大洋薬品工業(株)
ロフラゼン酸エチル	細粒剤	10mg/g	5117A	メイラックス細粒	MLPH201	明治製菓(株)
	錠剤	1mg	5117B	メイラックス錠1mg	MLTH409	
		2mg	5117C	メイラックス錠2mg	MLMTH402	
エビ・リゾール	顆粒剤	300mg/g	5913A	メブロン顆粒30%	MPABJ81	第一製薬(株)
	錠剤	50mg	5913B	メブロン錠(50mg)	MQBBK13	
		100mg	5913C	メブロン錠(100mg)	MRACA43	
塩酸オンタノセトロン	錠剤	2mg	6001A	ゾフラン錠2	GF2A1	グラクソ・スミスクライン(株)
		4mg	6001B	ゾフラン錠4	HB1H1	
ソルバスタチン	錠剤	5mg	6003A	リボハス錠5	2BF41H	万有製薬(株)
		10mg	6003B	リボハス錠10	2PF20M	
		20mg	6003C	リボハス錠20	2QF02M	
ブ・ランカスト水和物	カプセル剤	112.5mg	6004A	オノカプセル112.5mg	551FP	小野薬品工業(株)
フェネチンカリウム	錠剤	20万単位	6006A	シセペン錠	PTV506	明治製菓(株)
d-メレイン酸カルフェニラミン	徐放性錠剤	6mg	6007A	ネオレミンTR錠	479103	大洋薬品工業(株)
アンピシリン・クロキサリナトリウム	錠剤	125mg・125mg	6008A	ピクシリンS錠	PFTV630	明治製菓(株)
	カプセル剤	125mg・125mg	6008B	ピクシリンカプセル	PFCV408	
塩酸モサアラミン	錠剤	100mg/g	6009A	クレミン顆粒10%	M137	三菱ウェルファーマ(株)
		10mg	6009B	クレミン錠10mg	L012	
		25mg	6009C	クレミン錠25mg	L184	
		50mg	6009D	クレミン錠50mg	L047	
フェンソノ酸ベルフェナジン	散剤	25.76mg/g	6010A	ビセットシ散1%	M320	三菱ウェルファーマ(株)
クエン酸ベントキシペリン	散剤	100mg/g	6013A	トクレス散	1004C	大日本住友製薬(株)
グアイフェネシン	散剤	500mg/g	6014A	フストシ末	5U1506	京都薬品工業(株)
フェニトイン・フェニバルビタール	錠剤	67mg・33mg	6015A	複合アレピアチン錠	5431	大日本住友製薬(株)
アンピシリン	顆粒剤	100mg/g	6016A	ソルシリン顆粒10%	TM508	武田薬品工業(株)
	カプセル剤	250mg	6016B	ピクシリンカプセル	PACV615	明治製菓(株)
		500mg	6016C	ソルシリンカプセル500	TM520	武田薬品工業(株)
	トライシロップ剤	100mg/g	6016D	ピクシリントライシロップ	PADV301	明治製菓(株)
ミトタン	カプセル剤	500mg	6017A	オベフロム	5F017A	サノフィ・アベンティス(株)
ニコチン酸トコフェロール	細粒剤	400mg/g	6018A	ユベラン細粒	5XC34K	エーザイ(株)
	カプセル剤	100mg	6018B	ユベラニコチネート	5ZC41K	

別添3

医薬品の範囲及び標準的な試験条件について

有効成分名	剤型	含量	試験液 (pH)		回転数 (rpm)	整理番号
			基準液	その他		
メキタジン	細粒剤	6mg/g	6.8	1.2, 4.0, 水	50	4913A
ロフラゼパ酸エチル	細粒剤	10mg/g	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5117A
	錠剤	1mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5117B
		2mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5117C
エビリゾール	顆粒剤	300mg/g	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5913A
	錠剤	50mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5913B
		100mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5913C
塩酸オンダンセトロン	錠剤	2mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	6001A
		4mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	6001B
シンバスタチン	錠剤	5mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	6003A
			0.3% リソルベート80添加			
		10mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	6003B
			0.3% リソルベート80添加			
		20mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	6003C
			0.3% リソルベート80添加			
ブランルカスト水和物	カプセル剤	112.5mg	6.8	1.2, 4.0, 水	100	6004A
			0.5% リソルベート80添加			
フェネチシリンカリウム	錠剤	20万単位	水	3.0※1, 4.0, 6.8	50	6006A
d-マレイン酸クロルフェニラミン	徐放性錠剤	6mg	1.2, 6.8	4.0, 水	50	6007A
アンピシリン・クロキサシリン	錠剤	125mg・125mg	水	3.0※1, 4.0, 6.8	50	6008A
	カプセル剤	125mg・125mg	水	3.0※1, 4.0, 6.8	50	6008B
塩酸モサブラミン	顆粒剤	100mg/g	水	1.2, 4.0, 6.8	50	6009A
	錠剤	10mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	6009B
		25mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	6009C
		50mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	6009D
フェンジゾ酸ペルフェナジン	散剤	25.76mg/g	6.8	1.2, 4.0, 水	75	6010A
クエン酸ペントキシベリン	散剤	100mg/g	水	1.2, 4.0, 6.8	50	6013A
グアイフェネシン	散剤	500mg/g	水	1.2, 4.0, 6.8	50	6014A
フェニトイン・フェノバルビタール	錠剤	67mg・33mg	水	1.2, 4.0, 6.8	100	6015A
			0.3% リソルベート80添加			
アンピシリン	顆粒剤	100mg/g	水	3.0※1, 4.0, 6.8	50	6016A
	カプセル剤	250mg	水	3.0※1, 4.0, 6.8	50	6016B
		500mg	水	3.0※1, 4.0, 6.8	50	6016C
	ドライシロップ剤	100mg/g	水	3.0※1, 4.0, 6.8	50	6016D
ミトタン	カプセル剤	500mg	6.8	1.2, 4.0, 水	100	6017A
			1% リソルベート80添加			
ニコチン酸トコフェロール	細粒剤	400mg/g	6.8※2	1.2, 4.0, 水	100	6018A
			0.2% SDS添加			
	硬カプセル剤	100mg	6.8※2	1.2, 4.0, 水	100	6018B
			0.2% SDS添加			

○装置：日本薬局方一般試験法溶出試験法（パドル法）

○試験液 次の試験液900mLを適当な方法で脱気して用いる。

pH1.2：日本薬局方試薬・試液の溶出試験第1液

pH4.0：酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（0.05mol/L）

pH6.8：日本薬局方試薬・試液の溶出試験第2液

pH3.0※1：薄めたMcIlvaine緩衝液（0.05mol/Lリン酸水素二ナトリウム十二水和物と0.025mol/Lクエン酸一水和物でpH3.0に調製する。）

pH6.8※2：薄めたMcIlvaine緩衝液（0.05mol/Lリン酸水素二ナトリウム十二水和物と0.025mol/Lクエン酸一水和物でpH6.8に調製する。）

水：日本薬局方精製水

その他：薄めたMcIlvaine緩衝液（0.05mol/Lリン酸水素二ナトリウム十二水和物と0.025mol/Lクエン酸一水和物を用いてpHを調整する。）

以上、試験液及び回転数以外の溶出試験の詳細については、平成10年7月15日医薬審第595号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施手順等について」を参照すること。