



事務連絡
平成19年4月10日

各都道府県衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験（案）等の訂正について

平成18年12月27日薬食審査発第1227001号審査管理課長通知「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19年3月27日薬食審査発第0327003号審査管理課長通知「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」に下記の通り誤記がありましたので、別紙それぞれ差し替え訂正方よろしくお願いたします。

記

平成18年12月27日薬食審査発第1227001号審査管理課長通知「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」

1. 別添1. プランルカスト水和物 112.5mg カプセルの溶出規格の項

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

正 ($= C_{27}H_{23}N_5O_4 \cdot 1/2 H_2O$ の分子量 / $C_{27}H_{23}N_5O_4$ の分子量 = 490.51 / 481.50)

2. 別添1. プランルカスト水和物 112.5mg カプセルの純度試験（2）の試験条件の項

誤 アセトニトリル / ジメチルスルホキシド混液（3 : 11）溶液

正 アセトニトリル / ジメチルスルホキシド混液（3 : 1）溶液

平成 19 年 3 月 27 日薬食審査発第 0327003 号審査管理課長通知「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」

1. 別添 1 ニフェジピン 10mg 徐放性カプセル (1) の溶出規格の項

誤 溶出性〈6.10〉 本品 1 個をとり、

正 溶出性〈6.10〉 本操作は光を避けて行う。本品 1 個をとり、

2. 別添 1 ニフェジピン 20mg 徐放性カプセル (1) の溶出規格の項

誤 溶出性〈6.10〉 本品 1 個をとり、

正 溶出性〈6.10〉 本操作は光を避けて行う。本品 1 個をとり、

3. 別添 1 イフェンプロジル酒石酸塩 40mg/g 細粒の溶出規格の項

誤 初めのろ液 20mL を除き、次のろ液 10mL を正確に量り

正 初めのろ液 10mL を除き、次のろ液 5mL を正確に量り

4. 別添 1 アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物 20mg 腸溶錠 (a) の溶出規格の項

誤 溶出試験を開始 60 分後

正 溶出試験を開始 120 分後

5. 別添 1 アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物 60mg 腸溶錠の溶出規格の項

誤 溶出試験を開始 60 分後

正 溶出試験を開始 120 分後

6. 別添 1 ロメリジン塩酸塩 5mg 錠の溶出規格の項

誤 溶出試験開始 45 分後、溶出液 20mL 以上をとり

正 溶出試験開始 15 分後、溶出液 20mL 以上をとり

7. 別添 1 ロメリジン塩酸塩 5mg 錠の溶出規格の項

誤 本品の 10 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合する。

正 本品の 15 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合する。

以上

別紙

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0.45 μ m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 = 490.51 / 481.50)

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回繰り返す、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%, 1cm) (258nm): 855~875 (乾燥物に換算したものの10mg, エタノール(99.5), 1000mL)。

純度試験

(1) 本品10mgをエタノール(99.5) / ジクロロメタン混液(1:1) 5mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mL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20mLとする。この液1mL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10mL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 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 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チ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：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（3：1）溶液（1→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→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→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→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→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なるときとする。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
 $C_{27}H_{23}N_5O_4$

ニフェジピン 10mg 徐放性カプセル (1)

溶出性 (6.10) 本操作は光を避けて行う。本品 1 個をとり、試験液にポリソルベート 80 0.5 g に溶出試験第 2 液を加えて 1000 mL とした液 900 mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20mL をとり、直ちに同量の試験液を補う。採取した溶出液を孔径 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。別にニフェジピン標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 28 mg を精密に量り、メタノール 50mL を加えて溶かす。次にポリソルベート 80 0.5 g に溶出試験第 2 液を加えて 1000 mL とした液を加えて正確に 100 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、ポリソルベート 80 0.5 g に溶出試験第 2 液を加えて 1000 mL とした液を加えて正確に 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 50 μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い、試料溶液及び標準溶液のニフェジピンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 30 分間の溶出率が 15~45%、60 分間の溶出率が 40~70%、6 時間の溶出率が 70% 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ニフェジピン ($C_{17}H_{18}N_2O_6$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \left[\frac{A_{T(n)}}{A_S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{T(i)}}{A_S} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times (18/5)$$

W_S : ニフェジピン標準品の秤取量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 230 nm)

カラム: 内径 4.6 mm, 長さ 15 cm 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°C 付近の一定温度

移動相: リン酸一水素ナトリウム 3.58 g を水 1000 mL に溶かし、この液 900mL にメタノール 1100 mL を加える。この液にリン酸を加えて pH 6.1 に調整する。

流量: ニフェジピンの保持時間が約 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 μL につき、上記の条件で操作するとき、ニフェジピ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、1.5 以下である。

システムの再現性: 標準溶液 50 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ニフェジピンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

ニフェジピン標準品 ニフェジピン (日局)。ただし乾燥したものを定量したとき、ニフェジピン ($C_{17}H_{18}N_2O_6$) 99.0% 以上を含むもの。

ニフェジピン 20mg 徐放性カプセル (1)

溶出性 (6.10) 本操作は光を避けて行う。本品 1 個をとり、試験液にポリソルベート 80 0.5 g に溶出試験第 2 液を加えて 1000 mL とした液 900 mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20 mL をとり、直ちに同量の試験液を補う。採取した溶出液を孔径 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 5 mL を正確に量り、ポリソルベート 80 0.5 g に溶出試験第 2 液を加えて 1000 mL とした液を加えて正確に 10 mL とし、試料溶液とする。別にニフェジピン標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 28 mg を精密に量り、メタノール 50 mL を加えて溶かし、ポリソルベート 80 0.5 g に溶出試験第 2 液を加えて 1000 mL とした液を加えて正確に 100 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、ポリソルベート 80 0.5 g に溶出試験第 2 液を加えて 1000 mL とした液を加えて正確に 50 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 50 μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い、試料溶液及び標準溶液のニフェジピンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 30 分間の溶出率が 15~45%、60 分間の溶出率が 35~65%、6 時間の溶出率が 70% 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ニフェジピン ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \left[\frac{A_{T(n)}}{A_S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{T(i)}}{A_S} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times (18/5)$$

W_S : ニフェジピン標準品の秤取量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 230 nm)

カラム: 内径 4.6 mm, 長さ 15 cm 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°C 付近の一定温度

移動相: リン酸一水素ナトリウム 3.58 g を水 1000 mL に溶かし、この液 900 mL にメタノール 1100 mL を加える。この液にリン酸を加えて pH 6.1 に調整する。

流量: ニフェジピンの保持時間が約 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 μL につき、上記の条件で操作するとき、ニフェジピ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、1.5 以下である。

システムの再現性: 標準溶液 50 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ニフェジピンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

ニフェジピン標準品 ニフェジピン (日局)。ただし乾燥したものを定量したとき、ニフ

エジピン (C₁₇H₁₈N₂O₆) 99.0%以上を含むもの。

イフェンプロジル酒石酸塩 40mg/g 細粒

溶出性〈6.10〉 本品約 0.5g を精密に量り、試験液に水 900mL 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 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 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 10mL とし、試料溶液とする。別にイフェンプロジル酒石酸塩標準品約 25mg を精密に量り、水を加えて正確に 250mL 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 30 μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行い、それぞれの液のイフェンプロジルのピーク面積 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。

$$\text{イフェンプロジル酒石酸塩 (C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_2)_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6 \text{ の表示量に対する溶出率 (\%)} \\ = (W_S / W_T) \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 72$$

W_S : 脱水物に換算したイフェンプロジル酒石酸塩標準品の秤取量 (mg)

W_T : 本品の採取量 (g)

C : 1g 中のイフェンプロジル酒石酸塩 (C₂₁H₂₇NO₂)₂·C₄H₆O₆ の表示量 (mg)

試験条件:

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 224nm)

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: 25°C 付近の一定温度

移動相: 無水リン酸水素二ナトリウム 1.42g を水に溶かし、1000mL とする。この液 650mL にアセトニトリル 350mL を加え、リン酸で pH2.5 に調整する。

流量: イフェンプロジルの保持時間が約 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 30 μL につき、上記の条件で操作するとき、イフェンプロジル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 3000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性: 標準溶液 30 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、イフェンプロジルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物 20mg 腸溶錠 (a)

溶出性〈6.10〉 [pH1.2] 本品1個をとり、試験液に溶出試験第1液 900mLを用い、パドル法により毎分75回転で試験を行う。溶出試験を開始120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し、初めのろ液 10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にアデノシン三リン酸二ナトリウム水和物標準品(別途、「アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物」と同様の方法で水分〈2.48〉を測定しておく)約 22mgを正確に量り、溶出試験第1液を加えて正確に 100mLとする。この液 5mLを正確に量り、溶出試験第1液を加えて正確に 50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により試験を行い、波長 259nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の120分間の溶出率が5%以下のときは適合とする。

アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物 ($C_{10}H_{14}N_5Na_2O_{13}P_3 \cdot 3H_2O$) の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 90 \times 1.098$$

W_S : 脱水物に換算したアデノシン三リン酸二ナトリウム水和物標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のアデノシン三リン酸二ナトリウム水和物 ($C_{10}H_{14}N_5Na_2O_{13}P_3 \cdot 3H_2O$) の表示量(mg)

[pH6.8] 本品1個をとり、試験液に溶出試験第2液 900mLを用い、パドル法により毎分75回転で試験を行う。溶出試験を開始45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し、初めのろ液 10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にアデノシン三リン酸二ナトリウム水和物標準品(別途、「アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物」と同様の方法で水分〈2.48〉を測定しておく)約 22mgを正確に量り、溶出試験第2液を加えて正確に 100mLとする。この液 5mLを正確に量り、溶出試験第2液を加えて正確に 50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により試験を行い、波長 259nm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。

アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物 ($C_{10}H_{14}N_5Na_2O_{13}P_3 \cdot 3H_2O$) の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 90 \times 1.098$$

W_S : 脱水物に換算したアデノシン三リン酸二ナトリウム水和物標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のアデノシン三リン酸二ナトリウム水和物 ($C_{10}H_{14}N_5Na_2O_{13}P_3 \cdot 3H_2O$) の表示量(mg)

アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物標準品 日本薬局方外医薬品規格「アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物」.

アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物 60mg 腸溶錠

溶出性 (6.10) [pH1.2] 本品1個をとり、試験液に溶出試験第1液 900mLを用い、パドル法により毎分75回転で試験を行う。溶出試験を開始120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、溶出試験第1液 4mLを正確に加えて試料溶液とする。別にアデノシン三リン酸二ナトリウム水和物標準品（別途、「アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物」と同様の方法で水分 (2.48) を測定しておく）約 22mgを正確に量り、溶出試験第1液を加えて正確に 100mLとする。この液 5mLを正確に量り、溶出試験第1液を加えて正確に 50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により試験を行い、波長 259nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の120分間の溶出率が5%以下のときは適合とする。

アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物 ($C_{10}H_{14}N_5Na_2O_{13}P_3 \cdot 3H_2O$) の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 270 \times 1.098$$

W_S : 脱水物に換算したアデノシン三リン酸二ナトリウム水和物標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のアデノシン三リン酸二ナトリウム水和物 ($C_{10}H_{14}N_5Na_2O_{13}P_3 \cdot 3H_2O$) の表示量(mg)

[pH6.8] 本品1個をとり、試験液に溶出試験第2液 900mLを用い、パドル法により毎分75回転で試験を行う。溶出試験を開始60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、溶出試験第2液 4mLを正確に加えて試料溶液とする。別にアデノシン三リン酸二ナトリウム水和物標準品（別途、「アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物」と同様の方法で水分 (2.48) を測定しておく）約 22mgを正確に量り、溶出試験第2液を加えて正確に 100mLとする。この液 5mLを正確に量り、溶出試験第2液を加えて正確に 50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により試験を行い、波長 259nm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。

アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物 ($C_{10}H_{14}N_5Na_2O_{13}P_3 \cdot 3H_2O$) の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 270 \times 1.098$$

W_S : 脱水物に換算したアデノシン三リン酸二ナトリウム水和物標準品の秤取量(mg)

C: 1錠中のアデノシン三リン酸二ナトリウム水和物 ($C_{10}H_{14}N_5Na_2O_{13}P_3 \cdot 3H_2O$)
の表示量(mg)

アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物標準品 日本薬局方外医薬品規格「アデノシン三
リン酸二ナトリウム水和物」.

ロメリジン塩酸塩 5mg 錠

溶出性〈6.10〉 本品 1 個をとり、試験液に pH4.0 の 0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 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 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。別にロメリジン塩酸塩標準品約 28mg を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 100mL とする。この液 2 mL を正確に量り、水を加えて正確に 50mL とする。この液 2mL を正確に量り、pH 4.0 の 0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行い、ロメリジンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合する。

ロメリジン塩酸塩 ($\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$) の表示量に対する溶出率 (%)
= $W_S \times (A_T / A_S) \times (18 / 5)$

W_S : ロメリジン塩酸塩標準品の秤取量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光度計 (測定波長 : 225 nm)

カラム : 内径 4.6 mm, 長さ 15 cm 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 : 50°C 付近の一定温度

移動相 : ラウリル硫酸ナトリウム 5g を水 1000 mL に溶かし、リン酸を用いて pH を 2.5 に調整する。この液 250mL をとり、メタノール 750 mL を加える。

流量 : ロメリジンの保持時間が約 8 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、ロメリ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 2000 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、ロメリジンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0 % 以下である。

ロメリジン塩酸塩標準品 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$: 541.46

1-[Bis(4-fluorophenyl)methyl]-4-(2,3,4-trimethoxybenzyl)piperazine dihydrochloride で、下記の規格に適合するもの。

本品は、乾燥したものを定量するとき、ロメリジン塩酸塩 ($\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$: 541.46) を 99.5% 以上を含む。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

本品はメタノールに溶けやすく、無水酢酸又は水に溶けにくい。

融点：約 209°C (分解)。

確認試験

- (1) 本品 0.1 g に硫酸 2 mL を加え、加熱するとき、発生するガスはフッ化物の定性反応 (1.09) を呈する。
- (2) 本品のメタノール溶液 (1 → 4000) につき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により吸収スペクトルを測定するとき、263 ~ 267 nm 及び 270 ~ 274 nm に極大の吸収を示す。
- (3) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法 (2.25) の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。
- (4) 本品の水溶液 (1 → 2000) は塩化物の定性反応を呈する。

純度試験

- (1) 重金属 (1.07) 本品 1.0 g をとり、第 4 法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液 1.5 mL を加える (15 ppm 以下)。
- (2) 類縁物質 本品 0.50 g を移動相 50 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 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 10 µL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) 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、試料溶液のロメリジン以外のピークの合計面積は、標準溶液のロメリジンのピーク面積の 7/10 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：265 nm)

カラム：内径 4.0 mm, 長さ 25 cm 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：50°C 付近の一定温度

移動相：ラウリル硫酸ナトリウム 5 g を水に溶かし 1000 mL とした液に、リン酸を加えて pH 2.5 に調整する。この液 250 mL にメタノール 750 mL を加える。

流量：ロメリジンの保持時間が約 12 分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からロメリジンの保持時間の約 2 倍の範囲。

システム適合性

検出の確認：標準溶液 10 µL から得たロメリジンのピークの高さがフルスケールの約 20%になることを確認する。

システムの性能：試料溶液 10 µL につき、上記の条件で操作するとき、ロメリ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 3000 段以上、0.4 ~ 1.2 である。

システムの再現性：試料溶液 10 µL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ロメリジンのピーク面積の相対標準偏差は 5.0% 以下である。

- (3) アセトニトリル 本品 0.1 g を精密に量り、内標準溶液 1 mL を正確に加えて溶かし、試料溶液とする。アセトニトリル 6 mL を正確に量り、内標準溶液を

加えて正確に 100mL とする。この液 1mL を正確に量り、内標準溶液を加えて正確に 100 mL とする。この液 1 mL を正確に量り、内標準溶液を加えて正確に 100 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 0.5 μ L につき、次の条件でガスクロマトグラフィー (2.02) 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アセトニトリルのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める (50 ppm 以下)。

$$\text{アセトニトリルの量 (ppm)} = W_T \times (Q_T / Q_S) \times 6 \times 0.782$$

W_T : 試料の秤取量 (g)

0.782: アセトニトリルの密度 (g/mL)

内標準溶液 ドデカンの *N, N*-ジメチルホルムアミド溶液 (1 \rightarrow 100000)。

試験条件

検出器: 水素炎イオン化検出器

カラム: 内径 0.5 ~ 0.8 mm, 長さ 30 ~ 60 m のガラス管にガスクロマトグラフィー用エチレングリコールポリマーを膜厚 1.0 μ m で被覆する。

カラム温度: 100 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

注入部温度: 140 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

検出器温度: 220 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

キャリアーガス: ヘリウム

流量: アセトニトリルの保持時間が約 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 3 μ L につき、上記の条件で操作するとき、アセトニトリルと内標準物質の分離度は、半値幅法で 8.5 以上である。アセトニトリルのピークの理論段数及びテーリング係数は、それぞれ 9100 段以上、0.9 ~ 2.4 である。

システムの再現性: 標準溶液 3 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するアセトニトリルのピーク面積比の相対標準偏差は 10.0% 以下である。

乾燥減量 (2.41) 1.0% 以下 (1 g, 減圧, 室温, 3 時間)。

強熱残分 (2.44) 0.05% 以下 (1 g)。

定量法 本品を乾燥し、その約 0.4 g を精密に量り、無水酢酸 100 mL を加えて溶かし、0.1 mol/L 過塩素酸で滴定 (2.50) する (電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

$$0.1\text{mol/L 過塩素酸 } 1\text{mL} = 27.07 \text{ mg } \text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$$

ドデカン $\text{CH}_3 (\text{CH}_2)_{10} \text{CH}_3$ 無色澄明の液体である。

密度 (2.56) (20 $^{\circ}$ C) 0.749 g/mL