

医 薬 審 第 894 号
平成 12 年 7 月 27 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生省医薬安全局審査管理課長

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 11 年 3 月 25 日厚生省告示第 50 号、平成 11 年 7 月 15 日厚生省告示第 161 号及び平成 11 年 10 月 18 日厚生省告示第 222 号をもって行われた再評価指定については、それぞれ平成 11 年 6 月 25 日、平成 11 年 10 月 15 日及び平成 12 年 1 月 18 日が再評価申請期限であったところであるが、今般、このうち下記製剤につき、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 のとおりとするので、貴管下関係業者に対し周知徹底方よろしくご配慮願いたい。

なお、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」による溶出試験一変申請を行う場合には、平成 12 年 10 月 27 日までに行うよう、併せてご指導願いたい。

記

マレイン酸エナラプリル（2.5mg 錠、5mg 錠、10mg 錠）
アズレンスルホン酸ナトリウム（0.4%細粒、1%細粒、1%顆粒、2mg 錠）
ベザフィブラート（100mg 徐放錠、200mg 徐放錠）
テガフル（20%細粒、50%顆粒、50%腸溶顆粒、200mg 腸溶錠）
エノキサシン（100mg 錠、200mg 錠）
ピペミド酸三水和物（250mg 錠）
フルコナゾール（50mg カプセル、100mg カプセル）
フルシトシン（50%顆粒、500mg 錠）
メシル酸ドキサゾシン（0.5mg 錠、1mg 錠、2mg 錠、4mg 錠）

別添 1

公的溶出試験（案）について

（別に規定するものの他、日本薬局方一般試験法溶出試験法を準用する。）

マレイン酸エナラプリル 2.5mg 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 10mL 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．最初のろ液 5mL を除き，次のろ液を試料溶液とする．別に，マレイン酸エナラプリル標準品を 60 $^{\circ}$ C で 2 時間減圧乾燥し，表示量の 5 倍量を精密に量り，水に溶かし正確に 500mL とする．この液 5mL を正確に量り，水を加えて正確に 50mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 50 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，試料溶液及び標準溶液のエナラプリルのピーク面積 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．

マレイン酸エナラプリル($C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$)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 ：マレイン酸エナラプリル標準品の量(mg)

C ：1 錠中のマレイン酸エナラプリル($C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$)の表示量(mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：215nm)

カラム：内径約 4mm，長さ約 25cm 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シル化シリカゲルを充填する．

カラム温度：50 $^{\circ}$ 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 1.88 g に水 900mL を加えて溶かし，リン酸を用いて pH2.2 に調整し，水を加えて 1000mL とした液 750mL にアセトニトリル 250mL を加える．

流量：エナラプリルの保持時間が約 5 分になるように調整する．

カラムの選定：標準溶液 50 μ L につき，上記の条件で操作するとき，エナラプリルのシンメトリー係数が 2.0 以下で，理論段数が 300 以上のものを用いる．

試験の再現性：上記の条件で標準溶液につき，試験を 6 回繰り返すとき，エナラプリルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

マレイン酸エナラプリル標準品：日本薬局方外医薬品規格を準用する。

マレイン酸エナラプリル 5mg 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 10mL 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．最初のろ液 5mL を除き，次のろ液を試料溶液とする．別に，マレイン酸エナラプリル標準品を 60 $^{\circ}$ C で 2 時間減圧乾燥し，表示量の 5 倍量を精密に量り，水に溶かし正確に 500mL とする．この液 5mL を正確に量り，水を加えて正確に 50mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 50 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，試料溶液及び標準溶液のエナラプリルのピーク面積 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．

マレイン酸エナラプリル($C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$)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 ：マレイン酸エナラプリル標準品の量(mg)

C ：1 錠中のマレイン酸エナラプリル($C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$)の表示量(mg)

操作試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：215nm)

カラム：内径約 4mm，長さ約 25cm 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： 50 $^{\circ}$ 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 1.88 g に水 900mL を加えて溶かし，リン酸を用いて pH2.2 に調整し，水を加えて 1000mL とした液 750mL にアセトニトリル 250mL を加える．

流量：エナラプリルの保持時間が約 5 分になるように調整する．

カラムの選定：標準溶液 50 μ L につき，上記の条件で操作するとき，エナラプリルのシンメトリー係数が 2.0 以下で，理論段数が 300 以上のものを用いる．

試験の再現性：上記の条件で標準溶液につき，試験を 6 回繰り返すとき，エナラプリルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

マレイン酸エナラプリル標準品：日本薬局方外医薬品規格を準用する．

マレイン酸エナラプリル 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，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．最初のろ液 5mL を除き，次のろ液を試料溶液とする．別に，マレイン酸エナラプリル標準品を $60\ ^\circ\text{C}$ で 2 時間減圧乾燥し，表示量の 5 倍量を精密に量り，水に溶かし正確に 500mL とする．この液 5mL を正確に量り，水を加えて正確に 50mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 $50\ \mu\text{L}$ 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，試料溶液及び標準溶液のエナラプリルのピーク面積 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．

マレイン酸エナラプリル($\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$)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 ：マレイン酸エナラプリル標準品の量(mg)

C ：1 錠中のマレイン酸エナラプリル($\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$)の表示量(mg)

操作条件

検出器： 紫外吸光光度計(測定波長：215nm)

カラム： 内径約 4mm，長さ約 25cm 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チルシリル化シリカゲルを充てんする．

カラム温度： $50\ ^\circ\text{C}$ 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 1.88 g に水 900mL を加えて溶かし，リン酸を用いて pH2.2 に調整し，水を加えて 1000mL とした液 750mL にアセトニトリル 250mL を加える．

流量：エナラプリルの保持時間が約 5 分になるように調整する．

カラムの選定：標準溶液 $50\ \mu\text{L}$ につき，上記の条件で操作するとき，エナラプリルのシンメトリー係数が 2.0 以下で，理論段数が 300 以上のものを用いる．

試験の再現性：上記の条件で標準溶液につき，試験を 6 回繰り返すとき，エナラプリルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

マレイン酸エナラプリル標準品：日本薬局方外医薬品規格を準用する．

アズレンスルホン酸ナトリウム0.4%細粒

溶出試験 本品約0.5g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10mL以上をとり、孔径 $0.5\mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液5mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にアズレンスルホン酸ナトリウム標準品をシリカゲルで24時間乾燥し、その約0.02gを精密に量り、水に溶かし、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につき、吸光度測定法により試験を行い、波長293nm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。

アズレンスルホン酸ナトリウム($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NaO}_3\text{S}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$)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 : アズレンスルホン酸ナトリウム標準品の量(mg)

W_T : アズレンスルホン酸ナトリウム細粒の秤取量(g)

C : 1g中のアズレンスルホン酸ナトリウム($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NaO}_3\text{S}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$)の表示量(mg)

アズレンスルホン酸ナトリウム標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

アズレンスルホン酸ナトリウム1%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15分後、溶出液10mL以上をとり、孔径 $0.5\mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液5mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にアズレンスルホン酸ナトリウム標準品をシリカゲルで24時間乾燥し、その約0.02gを精密に量り、水に溶かし、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につき、吸光度測定法により試験を行い、波長293nm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。

アズレンスルホン酸ナトリウム($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NaO}_3\text{S}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$)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 : アズレンスルホン酸ナトリウム標準品の量(mg)

W_T : アズレンスルホン酸ナトリウム細粒の秤取量(g)

C : 1g中のアズレンスルホン酸ナトリウム($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NaO}_3\text{S}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$)の表示量(mg)

アズレンスルホン酸ナトリウム標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

アズレンスルホン酸ナトリウム1%顆粒

溶出試験 本品約0.2 g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10mL以上をとり，孔径 $0.5\mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する．初めのろ液5 mLを除き，次のろ液を試料溶液とする．別にアズレンスルホン酸ナトリウム標準品をシリカゲルで24時間乾燥し，その約0.02 gを精密に量り，水に溶かし，正確に100mLとする．この液1 mL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，吸光度測定法により試験を行い，波長293nm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．

アズレンスルホン酸ナトリウム ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NaO}_3\text{S}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$) 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 : アズレンスルホン酸ナトリウム標準品の量 (mg)

W_T : アズレンスルホン酸ナトリウム顆粒の秤取量 (g)

C : 1g中のアズレンスルホン酸ナトリウム ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NaO}_3\text{S}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$) の表示量 (mg)

アズレンスルホン酸ナトリウム標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する．

アズレンスルホン酸ナトリウム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10mL以上をとり、孔径 $0.5\mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液5mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にアズレンスルホン酸ナトリウム標準品をシリカゲルで24時間乾燥し、その約0.02gを精密に量り、水に溶かし、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につき、吸光度測定法により試験を行い、波長293nm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。

アズレンスルホン酸ナトリウム($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NaO}_3\text{S}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$)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 : アズレンスルホン酸ナトリウム標準品の量(mg)

C : 1錠中のアズレンスルホン酸ナトリウム($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NaO}_3\text{S}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$)の表示量(mg)

アズレンスルホン酸ナトリウム標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

ベザフィブラート 100mg 徐放錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に pH7.2 の薄めた McIlvaine の緩衝液*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 90 分、2.5 時間及び 8 時間後、溶出液 20mL を正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ に加温した pH7.2 の薄めた McIlvaine の緩衝液 20mL を正確に注意して補う。採取した溶出液は孔径 $0.45 \mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 5mL を除き、次のろ液 6mL を正確に量り、pH7.2 の薄めた McIlvaine の緩衝液を加えて正確に 50mL とし、試料溶液とする。別にベザフィブラート標準品を 105°C で 3 時間乾燥し、その約 0.066g を精密に量り、メタノールを加えて溶かし正確に 50mL とする。この液 2mL を正確に量り、pH7.2 の薄めた McIlvaine の緩衝液を加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長 228nm における吸光度 A_{90} 、 $A_{2.5}$ 、 A_8 及び A_s を測定する。

本品の 90 分、2.5 時間及び 8 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。

90 分間におけるベザフィブラート ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_{90}}{A_s} \times \frac{1}{C} \times 150$$

2.5 時間におけるベザフィブラート ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \left(\frac{A_{2.5}}{A_s} + \frac{2}{90} \times \frac{A_{90}}{A_s} \right) \times \frac{1}{C} \times 150$$

8 時間におけるベザフィブラート ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \left(\frac{A_8}{A_s} + \frac{2}{90} \times \frac{A_{2.5}}{A_s} + \frac{2}{90} \times \frac{A_{90}}{A_s} \right) \times \frac{1}{C} \times 150$$

W_s : ベザフィブラート標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のベザフィブラート ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$) の表示量 (mg)

pH7.2 の薄めた McIlvaine の緩衝液* 無水リン酸水素二ナトリウム 7.1g を水に溶かし、1000mL とする。この液に、クエン酸一水和物 5.25g を水に溶かして 1000mL とした液を pH7.2 になるまで加える。

ベザフィブラート標準品 $C_{19}H_{20}ClNO_4$: 361.83 2-[4-[2-(4-クロロベンズアミド)エチル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸で、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法 ベザフィブラートを無水エタノールで3回再結晶し、105℃で3時間乾燥する。

性 状 白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3360cm^{-1} , 1719cm^{-1} , 1612cm^{-1} , 1549cm^{-1} 及び 1148cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融 点 $183\sim 186^{\circ}\text{C}$

純度試験 類縁物質 本品 0.1g をメタノール 35mL に溶かし、更に 0.01mol/L 酢酸アンモニウム液を加えて 50mL とし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、メタノール 70mL を加え、更に 0.01mol/L 酢酸アンモニウム液を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $5\mu\text{L}$ 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。それぞれの液のおおののピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のベザフィブラート以外のピークの合計面積は、標準溶液のベザフィブラートのピーク面積の $1/5$ より大きくない。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長： 230nm ）

カラム：内径 $4\sim 6\text{mm}$ 、長さ約 15cm のステンレス管に $5\mu\text{m}$ 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：室温

移動相：メタノール・酢酸(100)(1→100)混液 (9:4)

流 量：ベザフィブラートの保持時間が約 6 分になるように調整する。

カラムの選定：本品 0.02g、4-クロロ安息香酸 0.01g 及び 2-[4-[2-(3,4-ジクロロベンズアミド)エチル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸（ジクロル体）0.02g をメタノール 70mL に溶かし、更に 0.01mol/L 酢酸アンモニウム液を加えて 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、4-クロロ安息香酸、ベザフィブラート、ジクロル体の順に溶出し、4-クロロ安息香酸とベザフィブラートの分離度が 3 以上で、ベザフィブラートとジクロル体の分離度が 6 以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液 $5\mu\text{L}$ から得たベザフィブラートのピーク高さが 3cm 以上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ベザフィブラートの保持時間の約 2.5 倍の範囲
乾燥減量 0.5%以下 (1g, 105°C , 3 時間)。

含 量 99.0%以上。 定量法 本品を乾燥し、その約 0.7g を精密に量り、無水エタノール 50mL に溶かし、0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する（指示薬：フェノールフタレイン試液 3 滴）。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 1mL = $36.183\text{mg } C_{19}H_{20}ClNO_4$

ベザフィブラート 200mg 徐放錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に pH7.2 の薄めた McIlvaine の緩衝液*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 90 分、2.5 時間及び 8 時間後、溶出液 20mL を正確にとり、直ちに 37±0.5℃ に加温した pH7.2 の薄めた McIlvaine の緩衝液 20mL を正確に注意して補う。採取した溶出液は孔径 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 5mL を除き、次のろ液 3mL を正確に量り、pH7.2 の薄めた McIlvaine の緩衝液を加えて正確に 50mL とし、試料溶液とする。別にベザフィブラート標準品を 105℃ で 3 時間乾燥し、その約 0.066g を精密に量り、メタノールを加えて溶かし正確に 50mL とする。この液 2mL を正確に量り、pH7.2 の薄めた McIlvaine の緩衝液を加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長 228nm における吸光度 A_{90} 、 $A_{2.5}$ 、 A_8 及び A_s を測定する。

本品の 90 分、2.5 時間及び 8 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。

90 分間におけるベザフィブラート ($C_{19}H_{20}ClNO_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_{90}}{A_s} \times \frac{1}{C} \times 300$$

2.5 時間におけるベザフィブラート ($C_{19}H_{20}ClNO_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \left(\frac{A_{2.5}}{A_s} + \frac{2}{90} \times \frac{A_{90}}{A_s} \right) \times \frac{1}{C} \times 300$$

8 時間におけるベザフィブラート ($C_{19}H_{20}ClNO_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \left(\frac{A_8}{A_s} + \frac{2}{90} \times \frac{A_{2.5}}{A_s} + \frac{2}{90} \times \frac{A_{90}}{A_s} \right) \times \frac{1}{C} \times 300$$

W_s : ベザフィブラート標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のベザフィブラート ($C_{19}H_{20}ClNO_4$) の表示量 (mg)

pH7.2 の薄めた McIlvaine の緩衝液* 無水リン酸水素二ナトリウム 7.1g を水に溶かし、1000mL とする。この液に、クエン酸一水和物 5.25g を水に溶かして 1000mL とした液を pH7.2 になるまで加える。

ベザフィブラート標準品 $C_{19}H_{20}ClNO_4$: 361.83 2-[4-[2-(4-クロロベンズアミド)エチル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸で、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法 ベザフィブラートを無水エタノールで3回再結晶し、105℃で3時間乾燥する。

性状 白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3360cm^{-1} , 1719cm^{-1} , 1612cm^{-1} , 1549cm^{-1} 及び 1148cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点 183~186℃

純度試験 類縁物質 本品 0.1g をメタノール 35mL に溶かし、更に 0.01mol/L 酢酸アンモニウム液を加えて 50mL とし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、メタノール 70mL を加え、更に 0.01mol/L 酢酸アンモニウム液を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $5\mu\text{L}$ 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。それぞれの液のおおののピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のベザフィブラート以外のピークの合計面積は、標準溶液のベザフィブラートのピーク面積の 1/5 より大きくない。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：230nm）

カラム：内径 4~6mm、長さ約 15cm のステンレス管に $5\mu\text{m}$ 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：室温

移動相：メタノール・酢酸(100)(1→100)混液 (9:4)

流量：ベザフィブラートの保持時間が約 6 分になるように調整する。

カラムの選定：本品 0.02g、4-クロル安息香酸 0.01g 及び 2-[4-[2-(3,4-ジクロロベンズアミド)エチル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸（ジクロル体）0.02g をメタノール 70mL に溶かし、更に 0.01mol/L 酢酸アンモニウム液を加えて 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、4-クロル安息香酸、ベザフィブラート、ジクロル体の順に溶出し、4-クロル安息香酸とベザフィブラートの分離度が 3 以上で、ベザフィブラートとジクロル体の分離度が 6 以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液 $5\mu\text{L}$ から得たベザフィブラートのピーク高さが 3cm 以上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ベザフィブラートの保持時間の約 2.5 倍の範囲
乾燥減量 0.5%以下 (1 g, 105℃, 3時間)。

含量 99.0%以上。 定量法 本品を乾燥し、その約 0.7g を精密に量り、無水エタノール 50mL に溶かし、0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する（指示薬：フェノールフタレイン試液 3 滴）。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 1mL = 36.183mg $C_{19}H_{20}ClNO_4$

テガフル 20%細粒

溶出試験 本品約 1 g 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 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 100mL とし、試料溶液とする。別にテガフル標準品を 105℃で 4 時間乾燥し、その約 0.022 g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長 271nm における吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに 320nm における吸光度 A_{T2} 及び A_{S2} 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。

テガフル ($C_8H_9FN_2O_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : テガフル標準品の量 (mg)

W_T : テガフル細粒の秤取量 (g)

C : 1 g 中のテガフル ($C_8H_9FN_2O_3$) の表示量 (mg)

テガフル標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

テガフル 50%顆粒

溶出試験 本品約 0.4 g 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 $0.45 \mu\text{m}$ 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 5mL を正確に量り，水を加えて正確に 100mL とし，試料溶液とする．別にテガフル標準品を 105°C で 4 時間乾燥し，その約 0.022 g を精密に量り，水に溶かし，正確に 100mL とする．この液 5mL を正確に量り，水を加えて正確に 100mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液につき，吸光度測定法により試験を行い，波長 271nm における吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに 320nm における吸光度 A_{T2} 及び A_{S2} 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．

テガフル ($\text{C}_8\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : テガフル標準品の量 (mg)

W_T : テガフル顆粒の秤取量 (g)

C : 1 g 中のテガフル ($\text{C}_8\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_3$) の表示量 (mg)

テガフル標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する．

テガフル 50%腸溶顆粒

溶出試験

〔p H 1.2〕本品約 0.4 g を精密に量り、試験液に日局崩壊試験の第 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 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 5mL を正確に量り、日局崩壊試験の第 1 液を加えて正確に 100mL とし、試料溶液とする。別にテガフル標準品を 105℃で 4 時間乾燥し、その約 0.022 g を精密に量り、日局崩壊試験の第 1 液に溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、日局崩壊試験の第 1 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、吸光度測定法により試験を行い、波長 271nm における吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに 320nm における吸光度 A_{T2} 及び A_{S2} を測定する。

本品の 60 分間の溶出率が 5% 以下のときは適合とする。

テガフル ($C_8H_9FN_2O_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : テガフル標準品の量 (mg)

W_T : テガフル腸溶顆粒の秤取量 (g)

C : 1g 中のテガフル ($C_8H_9FN_2O_3$) の表示量 (mg)

〔p H 6.8〕本品約 0.4 g を精密に量り、試験液に薄めた p H 6.8 の日局試薬・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 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 5mL を正確に量り、薄めた p H 6.8 の日局試薬・試液のリン酸塩緩衝液 (1 → 2) を加えて正確に 100mL とし、試料溶液とする。別にテガフル標準品を 105℃で 4 時間乾燥し、その約 0.022 g を精密に量り、薄めた p H 6.8 の日局試薬・試液のリン酸塩緩衝液 (1 → 2) に溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、薄めた p H 6.8 の日局試薬・試液のリン酸塩緩衝液 (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につき、吸光度測定法により試験を行い、波長 271nm における吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに 320nm における吸光度 A_{T2} 及び A_{S2} 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。

テガフル ($C_8H_9FN_2O_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : テガフル標準品の量 (mg)

W_T : テガフル腸溶顆粒の秤取量 (g)

C : 1g 中のテガフル ($\text{C}_8\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_3$) の表示量 (mg)

テガフル標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する.

テガフル 200mg 腸溶錠

溶出試験

〔pH 1.2〕本品 1 個をとり、試験液に日局崩壊試験の第 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 2 時間後、溶出液 20mL 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 10mL を除き、次のろ液 5mL を正確に量り、日局崩壊試験の第 1 液を加えて正確に 100mL とし、試料溶液とする。別にテガフル標準品を 105°C で 4 時間乾燥し、その約 0.022 g を精密に量り、日局崩壊試験の第 1 液に溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、日局崩壊試験の第 1 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、吸光度測定法により試験を行い、波長 271nm における吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに 320nm における吸光度 A_{T2} 及び A_{S2} を測定する。

本品の 2 時間の溶出率が 5% 以下のときは適合とする。

テガフル ($\text{C}_8\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_3$) 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 : テガフル標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のテガフル ($\text{C}_8\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_3$) の表示量 (mg)

〔pH 6.8〕本品 1 個をとり、試験液に薄めた pH 6.8 の日局試薬・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 $0.45 \mu\text{m}$ 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 5mL を正確に量り、薄めた pH 6.8 の日局試薬・試液のリン酸塩緩衝液 (1→2) を加えて正確に 100mL とし、試料溶液とする。別にテガフル標準品を 105°C で 4 時間乾燥し、その約 0.022 g を精密に量り、薄めた pH 6.8 の日局試薬・試液のリン酸塩緩衝液 (1→2) に溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、薄めた pH 6.8 の日局試薬・試液のリン酸塩緩衝液 (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につき、吸光度測定法により試験を行い、波長 271nm における吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに 320nm における吸光度 A_{T2} 及び A_{S2} を測定する。

本品の 45 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする。

テガフル ($\text{C}_8\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_3$) 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 : テガフル標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のテガフル ($\text{C}_8\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_3$) の表示量 (mg)

テガフル標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する.

エノキサシン 100mg 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 10mL 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 5mL を除き、次のろ液 2mL を正確に量り、薄めた希水酸化ナトリウム試液 (1→10) を加えて正確に 50mL とし、試料溶液とする。別にエノキサシン標準品を 105 $^{\circ}$ C で 3 時間乾燥し、その約 0.022g を精密に量り、薄めた希水酸化ナトリウム試液 (1→10) に溶かし、正確に 200mL とする。この液 4mL を正確に量り、薄めた希水酸化ナトリウム試液 (1→10) 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、吸光度測定法により試験を行い、波長 266nm における吸光度 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。

エノキサシン ($C_{15}H_{17}FN_4O_3$) 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 : エノキサシン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のエノキサシン ($C_{15}H_{17}FN_4O_3$) の表示量 (mg)

エノキサシン標準品 エノキサシン (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、エノキサシン ($C_{15}H_{17}FN_4O_3$) 99.0% 以上を含むもの。

エノキサシン 200mg 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 10mL 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 5mL を除き、次のろ液 2mL を正確に量り、薄めた希水酸化ナトリウム試液 (1→10) を加えて正確に 100mL とし、試料溶液とする。別にエノキサシン標準品を 105℃で 3 時間乾燥し、その約 0.022g を精密に量り、薄めた希水酸化ナトリウム試液 (1→10) に溶かし、正確に 200mL とする。この液 4mL を正確に量り、薄めた希水酸化ナトリウム試液 (1→10) 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、吸光度測定法により試験を行い、波長 266nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 30 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする。

エノキサシン ($C_{15}H_{17}FN_4O_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : エノキサシン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のエノキサシン ($C_{15}H_{17}FN_4O_3$) の表示量 (mg)

エノキサシン標準品 エノキサシン (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、エノキサシン ($C_{15}H_{17}FN_4O_3$) 99.0% 以上を含むもの。

ピペミド酸三水和物 250mg 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 60 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 5mL を除き、次のろ液 1mL を正確に量り、薄めた希水酸化ナトリウム試液 (1→10) を加えて正確に 100mL とし、試料溶液とする。別にピペミド酸三水和物標準品を 105°C で 3 時間乾燥し、その約 0.028 g を精密に量り、薄めた希水酸化ナトリウム試液 (1→10) に溶かし、正確に 100mL とする。この液 1mL を正確に量り、薄めた希水酸化ナトリウム試液 (1→10) 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、吸光度測定法により試験を行い、波長 272nm 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 70% 以上のときは、適合とする。

ピペミド酸 ($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : ピペミド酸三水和物標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のピペミド酸 ($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$) の表示量 (mg)

ピペミド酸三水和物標準品 ピペミド酸三水和物 (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、ピペミド酸 ($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$) 99.0% 以上を含むもの。

フルコナゾール 50mg 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 90 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、移動相を加えて正確に 10mL とし、試料溶液とする。別にフルコナゾール標準品を 105℃で 4 時間乾燥し、その約 0.05g を精密に量り、移動相に溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 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、フルコナゾールのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 90 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

フルコナゾール ($C_{13}H_{12}F_2N_6O$) 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 : フルコナゾール標準品の量 (mg)

C : 1 カプセル中のフルコナゾール ($C_{13}H_{12}F_2N_6O$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 261nm)

カラム: 内径約 4mm、長さ約 15cm のステンレス管に約 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: 室温

移動相: 酢酸ナトリウム (無水) 0.82g に水を加えて溶かし 1000mL とした後、酢酸(100)を用いて pH5.0 に調整する。この液 700mL にメタノール 200mL 及びアセトニトリル 100mL を加える。

流量: フルコナゾールの保持時間が約 4 分となるよう調整する。

カラムの選定: 標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、フルコナゾールのピークのシンメトリー係数が 1.5 以下で、理論段数が 3000 以上のものを用いる。

試験の再現性: 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、フルコナゾールのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

フルコナゾール標準品 $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ 2,4-ジフルオロ- α , α -ビス(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ベンジル アルコールで、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法 本品をクロロホルム・メタノール混液 (9 : 1) に溶解し、シリカゲルカラムを通した後、2-プロパノールを用いて再結晶し、更に 2-プロパノールに懸濁し 65℃で 3 時間以上かき混ぜた後、冷却し、40℃で 24 時間減圧乾燥する。

性状 本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3180 cm^{-1} , 3005 cm^{-1} , 2965 cm^{-1} , 1617 cm^{-1} , 1416 cm^{-1} , 1383 cm^{-1} 及び 849 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品 0.20g をメタノール 5mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 500mL とし、標準溶液とする。こ

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 $5\ \mu\text{L}$ ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次にジクロロメタン・メタノール・アンモニア水(28)混液 (80:20:1) を展開溶媒として約 10cm 展開した後、薄層板を 105°C で 10 分間乾燥する。冷後、これに水・ヨウ化カリウム溶液 (1→10) ・ヘキサクロロ白金 (IV) 酸六水和物の 1mol/L 塩酸試液溶液 (1→20) 混液 (20:9:1) を均等に噴霧するとき、試料溶液から得た褐色の主スポット (R_f 値: 約 0.6) 以外のスポットは 2 つ以下で、標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量 1.0%以下 (1 g, 105°C , 4 時間)。

含量 99.0%以上。定量法 本品を乾燥し、その約 0.25g を精密に量り、無水酢酸・酢酸(100)混液 (7:3) 100mL 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 = 15.314mg $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}$

フルコナゾール 100mg カプセル剤

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 90 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、移動相を加えて正確に 20mL とし、試料溶液とする。別にフルコナゾール標準品を 105℃で4時間乾燥し、その約 0.05g を精密に量り、移動相に溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 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、フルコナゾールのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 90 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする。

フルコナゾール ($C_{13}H_{12}F_2N_6O$) 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 : フルコナゾール標準品の量 (mg)

C : 1 カプセル中のフルコナゾール ($C_{13}H_{12}F_2N_6O$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 261nm)

カラム: 内径約 4mm, 長さ約 15cm のステンレス管に約 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: 室温

移動相: 酢酸ナトリウム (無水) 0.82g に水を加えて溶かし 1000mL とした後、酢酸(100)を用いて pH5.0 に調整する。この液 700mL にメタノール 200mL 及びアセトニトリル 100mL を加える。

流量: フルコナゾールの保持時間が約 4 分となるよう調整する。

カラムの選定: 標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、フルコナゾールのピークのシンメトリー係数が 1.5 以下で、理論段数が 3000 以上のものを用いる。

試験の再現性: 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、フルコナゾールのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

フルコナゾール標準品 $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ 2,4-ジフルオロ- α, α -ビス(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ベンジル アルコールで、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法 本品をクロロホルム・メタノール混液 (9 : 1) に溶解し、シリカゲルカラムを通した後、2-プロパノールを用いて再結晶し、更に 2-プロパノールに懸濁し 65℃で3時間以上かき混ぜた後、冷却し、40℃で24時間減圧乾燥する。

性状 本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3180 cm^{-1} , 3005 cm^{-1} , 2965 cm^{-1} , 1617 cm^{-1} , 1416 cm^{-1} , 1383 cm^{-1} 及び 849 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品 0.20g をメタノール 5mL に溶かし、試料溶液とする。この液

1mLを正確に量り，メタノールを加えて正確に500mL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を用いて調製した薄層板にスポットする．次にジクロロメタン・メタノール・アンモニア水(28)混液(80:20:1)を展開溶媒として約10cm展開した後，薄層板を105℃で10分間乾燥する．冷後，これに水・ヨウ化カリウム溶液(1→10)・ヘキサクロロ白金(IV)酸六水和物の1mol/L塩酸試液溶液(1→20)混液(20:9:1)を均等に噴霧するとき，試料溶液から得た褐色の主スポット(Rf値:約0.6)以外のスポットは2つ以下で，標準溶液から得たスポットより濃くない．

乾燥減量 1.0%以下 (1 g, 105℃, 4時間)．

含量 99.0%以上． 定量法 本品を乾燥し，その約0.25gを精密に量り，無水酢酸・酢酸(100)混液(7:3)100mL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 = 15.314mg $C_{13}H_{12}F_2N_6O$

フルシトシン 50%顆粒

溶出試験 本品約 1g を精密に量り、試験液に水 900mL を用い、溶出試験第 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 10mL を除き、次のろ液 1mL を正確に量り、水を加えて正確に 50mL とし、試料溶液とする。別にフルシトシン標準品を 105℃で 4 時間乾燥し、その約 0.055g を精密に量り、水に溶かし、正確に 200mL とする。この液 1mL を正確に量り、水を加えて正確に 25mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長 276nm における吸光度 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。

フルシトシン ($C_4H_4FN_3O$) 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 : フルシトシン標準品の量 (mg)

W_T : フルシトシン顆粒の秤取量 (g)

C : 1 g 中のフルシトシン($C_4H_4FN_3O$)の表示量 (mg)

フルシトシン標準品 フルシトシン (日局) . ただし、乾燥したものを定量するとき、フルシトシン ($C_4H_4F N_3O$) 99.0% 以上を含むもの。

フルシトシン 500mg 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 $0.45 \mu\text{m}$ 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 1mL を正確に量り、水を加えて正確に 50mL とし、試料溶液とする。別にフルシトシン標準品を 105°C で 4 時間乾燥し、その約 0.055g を精密に量り、水に溶かし、正確に 200mL とする。この液 1mL を正確に量り、水を加えて正確に 25mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長 276nm 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。

フルシトシン ($\text{C}_4\text{H}_4\text{F N}_3\text{O}$) 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 : フルシトシン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のフルシトシン ($\text{C}_4\text{H}_4\text{F N}_3\text{O}$) の表示量 (mg)

フルシトシン標準品 フルシトシン (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、フルシトシン ($\text{C}_4\text{H}_4\text{F N}_3\text{O}$) 99.0% 以上を含むもの。

メシル酸ドキサゾシン 0.5mg 錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 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 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 10mL を除き、次のろ液 5mL を正確に量り、メタノール 5mL を正確に加え、試料溶液とする。別にメシル酸ドキサゾシン標準品を 105℃で 4 時間乾燥し、その約 0.0125g を精密に量り、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし、正確に 500mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に 200mL とする。更にこの液 5mL を正確に量り、メタノール 5mL を正確に加え、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法により試験を行い、ドキサゾシンのピーク面積 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。

ドキサゾシン ($C_{23}H_{25}N_5O_5$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{2} \times \frac{451.48}{547.59}$$

W_s : メシル酸ドキサゾシン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のドキサゾシン ($C_{23}H_{25}N_5O_5$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：246nm）

カラム：内径約 4mm、長さ約 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：室温

移動相：リン酸二水素カリウム 6.8g を水に溶かし、1000mL とし、リン酸で pH を 3.0 に調整する。この液 450mL にメタノール 550mL を加える。

流量：ドキサゾシンの保持時間が約 3 分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ドキサゾシ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 以上のものを用いる。

試験の再現性：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、ドキサゾシンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

メシル酸ドキサゾシン標準品 $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$ (±)-1-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)-4-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルカルボニル)ピペラジン メタンスルホン酸塩で、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法 本品を N,N-ジメチルホルムアミド・メタノール混液に溶かした後、アンモニア水 (28) を加えて 1 時間以上かき混ぜ、析出した結晶（ドキサゾシンの遊離塩基）をろ取し、メタノールで洗い、乾燥する。この結晶を N,N-ジメチルホルムアミドに溶かし、エタノール(95)を加えた後、冷却し、析出した結晶をエタノール(95)で洗う。同様の操作を行い、再結晶し、得られた結晶を乾燥する。さらに、この結晶を、メタンスルホン酸を含む N,N-ジメチルホルムアミドに溶かした後、加熱しながら酢酸アミルを加える。この液を冷却し、析出した結晶をろ取し、得られた結晶を酢酸アミル、アセトンの順で洗い、乾燥する。

性状 本品は白色～帯黄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ペースト法により測定するとき、波数 3180 cm^{-1} , 1662 cm^{-1} , 1598 cm^{-1} , 1271 cm^{-1} , 1118 cm^{-1} 及び 1043 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 ビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン 本品 0.10g をとり、メタノール・酢酸 (100) 混液 (1 : 1) に溶かし、正確に 10mL とし、試料溶液とする。別にビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン標準品 0.010g をとり、メタノール・酢酸 (100) 混液 (1 : 1) に溶かし、正確に 100mL とする。この液 1mL を正確に量り、メタノール・酢酸 (100) 混液 (1 : 1) を加えて正確に 25mL 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 $5\text{ }\mu\text{L}$ 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 4-メチル-2-ペンタノン・酢酸 (100)・水混液 (2 : 1 : 1) の上層を展開溶媒として約 10cm 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、標準溶液から得たスポットに対応する位置の試料溶液から得たスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量 1.0% 以下 (1g , 105°C , 4 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、水 20mL を加えて振り混ぜ、水酸化ナトリウム試液 5mL を加え、クロロホルム 20mL ずつで 3 回抽出する。クロロホルム抽出液は毎回脱脂綿上に無水硫酸ナトリウムをおいた漏斗でろ過する。全クロロホルム抽出液を合わせ、無水酢酸 50mL を加え、 0.1mol/L 過塩素酸で滴定する (指示薬: 塩化メチルロザニリン試液 2 滴)。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 $1\text{mL} = 54.76\text{mg C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot \text{CH}_3\text{CO}_2\text{S}$

ビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン標準品 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_4$

製法 4-アミノ-2-クロロ-6,7-ジメトキシ-2-キナリン、ピペラジン及びトリエチルアミンをアミルアルコール還流中でかき混ぜた後、冷却し、析出した結晶をろ取する。この結晶をメタノール・N,N-ジメチルホルムアミド混液中でかき混ぜた後、さらに、トリエチルアミンを加えてかき混ぜ、ろ過する。ろ取した結晶に N,N-ジメチルホルムアミドを加えて溶かした後、ろ過し、ろ液にかき混ぜながら、メタノールを加える。この液を冷却し、析出した結晶をろ取し、メタノールで洗った後、減圧下で乾燥する。

性状 本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

融点 $310\sim 315^{\circ}\text{C}$ (分解)。

類縁物質 本品 6mg をメタノール・酢酸 (100) 混液 (1 : 1) 20mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、メタノール・酢酸 (100) 混液 (1 : 1) を加えて正確に 100mL 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 $5\text{ }\mu\text{L}$ 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。次にジクロロメタン・2-プロパノール・ジエチルアミン混液 (80 : 20 : 3) を展開溶媒として約 10cm 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及び原点以外のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

メシル酸ドキサゾシン 1mg 錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 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 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 10mL を除き、次のろ液 5mL を正確に量り、メタノール 5mL を正確に加え、試料溶液とする。別にメシル酸ドキサゾシン標準品を 105℃で 4 時間乾燥し、その約 0.025g を精密に量り、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし、正確に 500mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に 200mL とする。更にこの液 5mL を正確に量り、メタノール 5mL を正確に加え、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法により試験を行い、ドキサゾシンのピーク面積 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。

ドキサゾシン ($C_{23}H_{25}N_5O_5$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{2} \times \frac{451.48}{547.59}$$

W_s : メシル酸ドキサゾシン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のドキサゾシン ($C_{23}H_{25}N_5O_5$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 246nm)

カラム: 内径約 4mm、長さ約 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: 室温

移動相: リン酸二水素カリウム 6.8g を水に溶かし、1000mL とし、リン酸で pH を 3.0 に調整する。この液 450mL にメタノール 550mL を加える。

流量: ドキサゾシンの保持時間が約 3 分になるように調整する。

カラムの選定: 標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ドキサゾシ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 以上のものを用いる。

試験の再現性: 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、ドキサゾシンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

メシル酸ドキサゾシン標準品 $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$ (±)-1-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)-4-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルカルボニル)ピペラジン メタンスルホン酸塩で、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法 本品を N,N-ジメチルホルムアミド・メタノール混液に溶かした後、アンモニア水 (28) を加えて 1 時間以上かき混ぜ、析出した結晶 (ドキサゾシンの遊離塩基) をろ取し、メタノールで洗い、乾燥する。この結晶を N,N-ジメチルホルムアミドに溶かし、エタノール (95) を加えた後、冷却し、析出した結晶をエタノール (95) で洗う。同様の操作を行い、再結晶し、得られた結晶を乾燥する。さらに、この結晶を、メタンスルホン酸を含む N,N-ジメチルホルムアミドに溶かした後、加熱しながら酢酸アミルを加える。この液を冷却し、析出した結晶をろ取し、得られた結晶を酢酸アミル、アセトンの順で洗い、乾燥する。

性状 本品は白色～帯黄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ペースト法により測定するとき、波数 3180 cm^{-1} , 1662 cm^{-1} , 1598 cm^{-1} , 1271 cm^{-1} , 1118 cm^{-1} 及び 1043 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 ビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン 本品 0.10g をとり、メタノール・酢酸 (100) 混液 (1 : 1) に溶かし、正確に 10mL とし、試料溶液とする。別にビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン標準品 0.010g をとり、メタノール・酢酸 (100) 混液 (1 : 1) に溶かし、正確に 100mL とする。この液 1mL を正確に量り、メタノール・酢酸 (100) 混液 (1 : 1) を加えて正確に 25mL 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 $5\text{ }\mu\text{L}$ 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 4-メチル-2-ペンタノン・酢酸 (100)・水混液 (2 : 1 : 1) の上層を展開溶媒として約 10cm 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、標準溶液から得たスポットに対応する位置の試料溶液から得たスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量 1.0% 以下 (1g , 105°C , 4 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、水 20mL を加えて振り混ぜ、水酸化ナトリウム試液 5mL を加え、クロロホルム 20mL ずつで 3 回抽出する。クロロホルム抽出液は毎回脱脂綿上に無水硫酸ナトリウムをおいた漏斗でろ過する。全クロロホルム抽出液を合わせ、無水酢酸 50mL を加え、 0.1mol/L 過塩素酸で滴定する (指示薬：塩化メチルロザニリン試液 2 滴)。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 $1\text{mL} = 54.76\text{mg C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$

ビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン標準品 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_4$

製法 4-アミノ-2-クロロ-6,7-ジメトキシ-2-キナリン、ピペラジン及びトリエチルアミンをアミルアルコール還流中でかき混ぜた後、冷却し、析出した結晶をろ取する。この結晶をメタノール・N,N-ジメチルホルムアミド混液中でかき混ぜた後、さらに、トリエチルアミンを加えてかき混ぜ、ろ過する。ろ取した結晶に N,N-ジメチルホルムアミドを加えて溶かした後、ろ過し、ろ液にかき混ぜながら、メタノールを加える。この液を冷却し、析出した結晶をろ取し、メタノールで洗った後、減圧下で乾燥する。

性状 本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

融点 $310\sim 315^{\circ}\text{C}$ (分解)。

類縁物質 本品 6mg をメタノール・酢酸 (100) 混液 (1 : 1) 20mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、メタノール・酢酸 (100) 混液 (1 : 1) を加えて正確に 100mL 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 $5\text{ }\mu\text{L}$ 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。次にジクロロメタン・2-プロパノール・ジエチルアミン混液 (80 : 20 : 3) を展開溶媒として約 10cm 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及び原点以外のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

メシル酸ドキサゾシン 2mg 錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 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 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 10mL を除き、次のろ液 5mL を正確に量り、メタノール 5mL を正確に加え、試料溶液とする。別にメシル酸ドキサゾシン標準品を 105℃で 4 時間乾燥し、その約 0.050g を精密に量り、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし、正確に 500mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に 200mL とする。更にこの液 5mL を正確に量り、メタノール 5mL を正確に加え、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法により試験を行い、ドキサゾシンのピーク面積 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。

ドキサゾシン ($C_{23}H_{25}N_5O_5$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{2} \times \frac{451.48}{547.59}$$

W_s : メシル酸ドキサゾシン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のドキサゾシン ($C_{23}H_{25}N_5O_5$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 246nm)

カラム : 内径約 4mm, 長さ約 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 : 室温

移動相 : リン酸二水素カリウム 6.8g を水に溶かし、1000mL とし、リン酸で pH を 3.0 に調整する。この液 450mL にメタノール 550mL を加える。

流量 : ドキサゾシンの保持時間が約 3 分になるように調整する。

カラムの選定 : 標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ドキサゾシ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 以上のものを用いる。

試験の再現性 : 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、ドキサゾシンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

メシル酸ドキサゾシン標準品 $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$ (±)-1-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)-4-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルカルボニル)ピペラジン メタンスルホン酸塩で、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法 本品を N,N-ジメチルホルムアミド・メタノール混液に溶かした後、アンモニア水 (28) を加えて 1 時間以上かき混ぜ、析出した結晶 (ドキサゾシンの遊離塩基) をろ取し、メタノールで洗い、乾燥する。この結晶を N,N-ジメチルホルムアミドに溶かし、エタノール (95) を加えた後、冷却し、析出した結晶をエタノール (95) で洗う。同様の操作を行い、再結晶し、得られた結晶を乾燥する。さらに、この結晶を、メタンスルホン酸を含む N,N-ジメチルホルムアミドに溶かした後、加熱しながら酢酸アミルを加える。この液を冷却し、析出した結晶をろ取し、得られた結晶を酢酸アミル、アセトンの順で洗い、乾燥する。

性状 本品は白色～帯黄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ペースト法により測定するとき、波数 3180 cm^{-1} 、 1662 cm^{-1} 、 1598 cm^{-1} 、 1271 cm^{-1} 、 1118 cm^{-1} 及び 1043 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 ビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン 本品 0.10g をとり、メタノール・酢酸 (100) 混液 (1 : 1) に溶かし、正確に 10mL とし、試料溶液とする。別にビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン標準品 0.010g をとり、メタノール・酢酸 (100) 混液 (1 : 1) に溶かし、正確に 100mL とする。この液 1mL を正確に量り、メタノール・酢酸 (100) 混液 (1 : 1) を加えて正確に 25mL 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 $5\text{ }\mu\text{L}$ 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 4-メチル-2-ペンタノン・酢酸 (100)・水混液 (2 : 1 : 1) の上層を展開溶媒として約 10cm 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、標準溶液から得たスポットに対応する位置の試料溶液から得たスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量 1.0% 以下 (1g 、 105°C 、4 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、水 20mL を加えて振り混ぜ、水酸化ナトリウム試液 5mL を加え、クロロホルム 20mL ずつで 3 回抽出する。クロロホルム抽出液は毎回脱脂綿上に無水硫酸ナトリウムをおいた漏斗でろ過する。全クロロホルム抽出液を合わせ、無水酢酸 50mL を加え、 0.1mol/L 過塩素酸で滴定する (指示薬：塩化メチルロザニリン試液 2 滴)。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 $1\text{mL} = 54.76\text{mg C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$

ビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン標準品 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_4$

製法 4-アミノ-2-クロロ-6,7-ジメトキシ-2-キナリン、ピペラジン及びトリエチルアミンをアミルアルコール還流中でかき混ぜた後、冷却し、析出した結晶をろ取する。この結晶をメタノール・N,N-ジメチルホルムアミド混液中でかき混ぜた後、さらに、トリエチルアミンを加えてかき混ぜ、ろ過する。ろ取した結晶に N,N-ジメチルホルムアミドを加えて溶かした後、ろ過し、ろ液にかき混ぜながら、メタノールを加える。この液を冷却し、析出した結晶をろ取し、メタノールで洗った後、減圧下で乾燥する。

性状 本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

融点 $310\sim 315^{\circ}\text{C}$ (分解)。

類縁物質 本品 6mg をメタノール・酢酸 (100) 混液 (1 : 1) 20mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、メタノール・酢酸 (100) 混液 (1 : 1) を加えて正確に 100mL 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 $5\text{ }\mu\text{L}$ 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。次にジクロロメタン・2-プロパノール・ジエチルアミン混液 (80 : 20 : 3) を展開溶媒として約 10cm 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及び原点以外のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

メシル酸ドキサゾシン 4mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 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 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 5mL を正確に量り、メタノール 5mL を正確に加え、試料溶液とする。別にメシル酸ドキサゾシン標準品を 105℃で 4 時間乾燥し、その約 0.10g を精密に量り、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし、正確に 500mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に 200mL とする。更にこの液 5mL を正確に量り、メタノール 5mL を正確に加え、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法により試験を行い、ドキサゾシンのピーク面積 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。

ドキサゾシン ($C_{23}H_{25}N_5O_5$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{2} \times \frac{451.48}{547.59}$$

W_s : メシル酸ドキサゾシン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のドキサゾシン ($C_{23}H_{25}N_5O_5$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 246nm)

カラム: 内径約 4mm、長さ約 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: 室温

移動相: リン酸二水素カリウム 6.8g を水に溶かし、1000mL とし、リン酸で pH を 3.0 に調整する。この液 450mL にメタノール 550mL を加える。

流量: ドキサゾシンの保持時間が約 3 分になるように調整する。

カラムの選定: 標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ドキサゾシ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 以上のものを用いる。

試験の再現性: 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、ドキサゾシンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

メシル酸ドキサゾシン標準品 $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$ (±)-1-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)-4-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルカルボニル)ピペラジン メタンスルホン酸塩で、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法 本品を N,N-ジメチルホルムアミド・メタノール混液に溶かした後、アンモニア水 (28) を加えて 1 時間以上かき混ぜ、析出した結晶 (ドキサゾシンの遊離塩基) をろ取し、メタノールで洗い、乾燥する。この結晶を N,N-ジメチルホルムアミドに溶かし、エタノール (95) を加えた後、冷却し、析出した結晶をエタノール (95) で洗う。同様の操作を行い、再結晶し、得られた結晶を乾燥する。さらに、この結晶を、メタンスルホン酸を含む N,N-ジメチルホルムアミドに溶かした後、加熱しながら酢酸アミルを加える。この液を冷却し、析出した結晶をろ取し、得られた結晶を酢酸アミル、アセトンの順で洗い、乾燥する。

性状 本品は白色～帯黄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ペースト法により測定するとき、波数 3180 cm^{-1} 、 1662 cm^{-1} 、 1598 cm^{-1} 、 1271 cm^{-1} 、 1118 cm^{-1} 及び 1043 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 ビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン 本品 0.10g をとり、メタノール・酢酸 (100) 混液 (1 : 1) に溶かし、正確に 10mL とし、試料溶液とする。別にビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン標準品 0.010g をとり、メタノール・酢酸 (100) 混液 (1 : 1) に溶かし、正確に 100mL とする。この液 1mL を正確に量り、メタノール・酢酸 (100) 混液 (1 : 1) を加えて正確に 25mL 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 $5\text{ }\mu\text{L}$ 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 4-メチル-2-ペンタノン・酢酸 (100)・水混液 (2 : 1 : 1) の上層を展開溶媒として約 10cm 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、標準溶液から得たスポットに対応する位置の試料溶液から得たスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量 1.0%以下 (1g , 105°C , 4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、水 20mL を加えて振り混ぜ、水酸化ナトリウム試液 5mL を加え、クロロホルム 20mL ずつで3回抽出する。クロロホルム抽出液は毎回脱脂綿上に無水硫酸ナトリウムをおいた漏斗でろ過する。全クロロホルム抽出液を合わせ、無水酢酸 50mL を加え、 0.1mol/L 過塩素酸で滴定する (指示薬：塩化メチルロザニリン試液2滴)。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 $1\text{mL} = 54.76\text{mg C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$

ビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン標準品 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_4$

製法 4-アミノ-2-クロロ-6,7-ジメトキシ-2-キナリン、ピペラジン及びトリエチルアミンをアミルアルコール還流中でかき混ぜた後、冷却し、析出した結晶をろ取する。この結晶をメタノール・N,N-ジメチルホルムアミド混液中でかき混ぜた後、さらに、トリエチルアミンを加えてかき混ぜ、ろ過する。ろ取した結晶に N,N-ジメチルホルムアミドを加えて溶かした後、ろ過し、ろ液にかき混ぜながら、メタノールを加える。この液を冷却し、析出した結晶をろ取し、メタノールで洗った後、減圧下で乾燥する。

性状 本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

融点 $310\sim 315^{\circ}\text{C}$ (分解)。

類縁物質 本品 6mg をメタノール・酢酸(100)混液 (1 : 1) 20mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、メタノール・酢酸(100)混液 (1 : 1) を加えて正確に 100mL 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 $5\text{ }\mu\text{L}$ 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。次にジクロロメタン・2-プロパノール・ジエチルアミン混液 (80 : 20 : 3) を展開溶媒として約 10cm 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及び原点以外のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

別添 2

標準製剤等について

有効成分名	剤型	含量	標準製剤	標準ロット	標準製剤製造業者
マレイン酸エナブリン	錠剤	2.5mg	レニヘース錠 2.5	1J804H	萬有製薬(株)
		5mg	レニヘース錠 5	1H902H	
		10mg	レニヘース錠 10	1G802M	
アズレンスルホン酸ナトリウム	細粒剤	4mg/g	アズノール細粒(0.4%)	158GH	日本新薬(株)
		10mg/g	アズノール細粒(1%)	220LH	
	顆粒剤	10mg/g	水溶性アズレン顆粒「ナカノ」1%	85233	大洋薬品工業(株)
	錠剤	2mg	アズノール錠	2973AI	日本新薬(株)
ベザフィブラート	徐放性錠剤	100mg	a:ベザトール SR 錠 100mg	KN001LD*	キッセイ薬品工業(株)
			b:ベザリッポ 100mg 錠	9808	日本ロシュ(株)
		200mg	a:ベザトール SR 錠	LZ003MH	キッセイ薬品工業(株)
			b:ベザリッポ 錠	9805	日本ロシュ(株)
トラフル	細粒剤	200mg/g	トラフル細粒-20	7K89	大鵬薬品工業(株)
	顆粒剤	500mg/g	ステロジン顆粒	K06B	寿製薬(株)
	腸溶性顆粒剤	500mg/g	トラフル E 顆粒	9C77	大鵬薬品工業(株)
	腸溶性錠剤	200mg	トラフル E 錠	7J77	大鵬薬品工業(株)
エノキサソン	錠剤	100mg	フルマク錠 100mg	92102	大日本製薬(株)
		200mg	フルマク錠 200mg	03101	
ビヘミド酸三水和物	錠剤	250mg	トルコル錠 250mg	8417	大日本製薬(株)
フルカンザール	カプセル剤	50mg	ジフルカンカプセル 50mg	992004	ファイザー製薬(株)
		100mg	ジフルカンカプセル 100mg	992109	
フルシトシン	顆粒剤	500mg/g	アンチコル G	8O01	日本ロシュ(株)
	錠剤	500mg	アンチコル	9802	
メシル酸ドキサジン	錠剤	0.5mg	カルデナリン錠 0.5mg	982003A	ファイザー製薬(株)
		1mg	カルデナリン錠 1mg	982128A	
		2mg	カルデナリン錠 2mg	982221	
		4mg	カルデナリン錠 4mg	982305B	

(注意) ベザフィブラートには標準製剤 a 及び b があるが、公的溶出試験(案)は同じであること。

別添 3

標準的な溶出試験条件について

有効成分名	剤型	含量	試験液 (pH)	回 転 数 (rpm)	整理番号
マレイン酸エタラプ リル	錠剤	2.5mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	32221
		5mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	32222
		10mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	32223
アス レンスルホン酸ナトリウム	細粒剤	4mg/g	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	34012
		10mg/g	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	34013
	顆粒剤	10mg/g	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	34014
	錠剤	2mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	34015
ベ ザ フィブ ラート	徐放性錠剤	100mg	1.2, 6.8, 7.2, 水	50	36021
		200mg	1.2, 6.8, 7.2, 水	50	36022
テカ フール	細粒剤	200mg/g	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	36031
	顆粒剤	500mg/g	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	36034
	腸溶性顆粒剤	500mg/g	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	36035
	腸溶性錠剤	200mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	36038
エ/キサン	錠剤	100mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	36101
		200mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	36102
ピ° ペ ミト° 酸三水和物	錠剤	250mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	36151
フルコザ° ール	カ° セル剤	50mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	36161
		100mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	36162
フルシトシン	顆粒剤	500mg/g	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	36171
	錠剤	500mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	36172
メル酸ト° キザ° シン	錠剤	0.5mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	36211
		1mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	36212
		2mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	36213
		4mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	36214

装置：日本薬局方一般試験法溶出試験法第 2 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：日本薬局方崩壊試験の第 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・試液のリン酸塩緩衝液（1 → 2）

水：日本薬局方精製水

その他：薄めた McIlvaine の緩衝液（0.05mol/L リン酸一水素ナトリウムと
0.025mol/L クエン酸を用いて pH を調整）

事 務 連 絡
平成 1 2 年 8 月 2 日

各都道府県薬務主管課 御中

厚生省医薬安全局審査管理課

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 1 2 年 7 月 2 7 日医薬審第 8 9 4 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」に誤りがありましたので、下記のとおり訂正方よりしくお願い致します。

記

別添 3「標準的な溶出試験条件について」の一覧表中、「テガフル腸溶性顆粒剤」及び「テガフル腸溶性錠剤」の試験液（pH）について

（誤）
1.2, 4.0, 6.8, 水

（正）
1.2, 6.0, 6.8, 水



事務連絡

平成12年10月26日

各都道府県薬務主管課 御中

厚生省医薬安全局審査管理課

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12年7月27日医薬審第894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」により示された公的溶出試験（案）のうち、メシル酸ドキサゾシン製剤に係るものについては検討の結果、一部不適当であることが判明し、現行案については廃止し今後別途通知することとしましたので、同通知の一部を下記により訂正方ご配慮下さいますようお願い致します。

なお、当該製剤に係る公的溶出試験（案）及び溶出試験一変申請の期限については、再度検討の上、改めて通知することとします。

記

1. 記の9行目、「メシル酸ドキサゾシン（0.5mg錠、1mg錠、2mg錠、4mg錠）」を削除
2. 別添1のうち、メシル酸ドキサゾシン 0.5mg錠、同 1mg錠、同 2mg錠、同 4mg錠に係る公的溶出試験（案）を削除
3. 別添2及び別添3の表中、メシル酸ドキサゾシンに係る欄を削除

以上