

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局審査管理課長

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 12 年 4 月 14 日厚生省告示第 208 号、平成 12 年 7 月 14 日厚生省告示第 283 号及び平成 13 年 4 月 9 日厚生労働省告示第 184 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 12 年 7 月 14 日、平成 12 年 10 月 16 日及び平成 13 年 7 月 9 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。

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 14 年 3 月 13 日までに行うよう、併せて御指導願いたい。

記

メチクラン（150mg 錠）
塩酸オクスプレノロール（20mg 錠、40mg 錠）
メルファラン（2mg 錠）
エスタゾラム（1% 散、1mg 錠、2mg 錠）
塩酸リルマザホン（1mg 錠、2mg 錠）
トリアゾラム（0.125mg 錠、0.25mg 錠）
ニメタゼパム（3mg 錠、5mg 錠）
フルタゾラム（1% 細粒、4mg 錠）
プロチゾラム（0.25mg 錠）
ロルメタゼパム（1mg 錠）
プラノプロフェン（75mg カプセル）
カルモフル（20% 細粒、100mg 錠）
塩酸シプロフロキサシン（20% 細粒）
ピンドロール（20mg 徐放錠、5mg 徐放カプセル、15mg 徐放カプセル）

別添 1

公的溶出試験（案）について

（別に規定するものの他、日本薬局方一般試験法溶出試験法を準用する。）

メチクラン 150mg 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 75 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 0.5 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。別にメチクラン標準品を 105 で 4 時間乾燥し、その約 0.017g を精密に量り、アセトニトリル 10mL に溶かし、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、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 273nm 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。

メチクラン ($C_{10}H_{13}NO_4S_2$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : メチクラン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のメチクラン ($C_{10}H_{13}NO_4S_2$) の表示量 (mg)

メチクラン標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

塩酸オクスプレノロール 20mg 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（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 20mL 以上をとり、孔径 0.5 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。別に塩酸オクスプレノロール標準品を 80 で 3 時間乾燥し、その約 0.028g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 4mL 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 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、オクスプレノロールのピーク面積 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。

塩酸オクスプレノロール ($C_{15}H_{23}NO_3 \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 72$$

W_S : 塩酸オクスプレノロール標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸オクスプレノロール ($C_{15}H_{23}NO_3 \cdot HCl$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：273nm）

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 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 (800 : 200 : 1) にリン酸を加えて、pH を 3.0 に調整する。

流量：オクスプレノロールの保持時間が約 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 20 μL につき、上記の条件で操作するとき、オクスプレノロールのピークのシンメトリー係数は 2.0 以下で、理論段数は 3000 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、オクスプレノロールのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

塩酸オクスプレノロール標準品 塩酸オクスプレノロール (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、塩酸オクスプレノロール ($C_{15}H_{23}NO_3 \cdot HCl$) 99.0% 以上を含むもの。

塩酸オクスプレノロール 40mg 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（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 20mL 以上をとり、孔径 0.5 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。別に塩酸オクスプレノロール標準品を 80 で 3 時間乾燥し、その約 0.056g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 4mL 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 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、オクスプレノロールのピーク面積 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。

塩酸オクスプレノロール ($C_{15}H_{23}NO_3 \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 72$$

W_S : 塩酸オクスプレノロール標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸オクスプレノロール ($C_{15}H_{23}NO_3 \cdot HCl$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：273nm）

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 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 (800 : 200 : 1) にリン酸を加えて、pH を 3.0 に調整する。

流量：オクスプレノロールの保持時間が約 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 20 μL につき、上記の条件で操作するとき、オクスプレノロールのピークのシンメトリー係数は 2.0 以下で、理論段数は 3000 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、オクスプレノロールのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

塩酸オクスプレノロール標準品 塩酸オクスプレノロール (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、塩酸オクスプレノロール ($C_{15}H_{23}NO_3 \cdot HCl$) 99.0% 以上を含むもの。

メルファラン 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 60 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．別にメルファラン標準品（別途メルファラン（日局）と同様の条件で乾燥減量を測定しておく）約 0.02g を精密に量り，メタノール/酢酸（100）混液（24:1）に溶かし，正確に 100mL とする．この液 2mL 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 260nm 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．

メルファラン（ $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{C}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ ）の表示量に対する溶出率（%）

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

W_S ：乾燥物に換算したメルファラン標準品の量（mg）

C ：1 錠中のメルファラン（ $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{C}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ ）の表示量（mg）

メルファラン標準品 メルファラン（日局）．ただし，定量するとき，換算した乾燥物に対し，メルファラン（ $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{C}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ ）99.0% 以上を含むもの．

エスタゾラム 10mg/g 散

溶出試験 本品の表示量に従いエスタゾラム ($C_{16}H_{11}ClN_4$) 約 2mg 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。溶出試験開始 30 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。別にエスタゾラム標準品を 105 で 4 時間乾燥し, その約 0.044g 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 5mL を正確に量り, 水を加えて正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り, 水を加えて正確に 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法により試験を行い, エスタゾラムのピーク面積 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。

エスタゾラム ($C_{16}H_{11}ClN_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 4.5$$

W_S : エスタゾラム標準品の量 (mg)

W_T : エスタゾラム散剤の秤取量 (g)

C : 1g 中のエスタゾラム ($C_{16}H_{11}ClN_4$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 223nm)

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: 25 付近の一定温度

移動相: 水 / アセトニトリル混液 (3 : 2)

流量: エスタゾラムの保持時間が約 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 50 μL につき, 上記の条件で操作するとき, エスタゾラム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, 1.8 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, エスタゾラムのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である。

エスタゾラム標準品 エスタゾラム (日局)。ただし, 乾燥したものを定量するとき, エスタゾラム ($C_{16}H_{11}ClN_4$) 99.0% 以上を含むもの。

エスタゾラム 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 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．別にエスタゾラム標準品を 105 で 4 時間乾燥し，その約 0.022g 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 5mL を正確に量り，水を加えて正確に 100mL とする．この液 5mL を正確に量り，水を加えて正確に 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法により試験を行い，エスタゾラムのピーク面積 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．

エスタゾラム ($\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 4.5$$

W_S : エスタゾラム標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のエスタゾラム ($\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_4$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：223nm）

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：25 付近の一定温度

移動相：水 / アセトニトリル混液（3 : 2）

流量：エスタゾラムの保持時間が約 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 50 μL につき，上記の条件で操作するとき，エスタゾラム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，1.8 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，エスタゾラムのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である．

エスタゾラム標準品 エスタゾラム（日局）．ただし，乾燥したものを定量するとき，エスタゾラム ($\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_4$) 99.0% 以上を含むもの．

エスタゾラム 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 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 10mL とし，試料溶液とする．別にエスタゾラム標準品を 105 で 4 時間乾燥し，その約 0.022g 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 5mL を正確に量り，水を加えて正確に 100mL とする．この液 5mL を正確に量り，水を加えて正確に 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，エスタゾラムのピーク面積 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．

エスタゾラム ($C_{16}H_{11}ClN_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : エスタゾラム標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のエスタゾラム ($C_{16}H_{11}ClN_4$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：223nm）

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：25 付近の一定温度

移動相：水 / アセトニトリル混液（3 : 2）

流量：エスタゾラムの保持時間が約 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 50 μ L につき，上記の条件で操作するとき，エスタゾラム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，1.8 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，エスタゾラムのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である．

エスタゾラム標準品 エスタゾラム（日局）．ただし，乾燥したものを定量するとき，エスタゾラム ($C_{16}H_{11}ClN_4$) 99.0% 以上を含むもの．

塩酸リルマザホン 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 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．別に塩酸リルマザホン標準品（別途水分を測定しておく）約 0.012g を精密に量り，水に溶かし，正確に 200mL とする．この液 2mL 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 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，リルマザホンのピーク面積 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．

塩酸リルマザホン ($C_{21}H_{20}Cl_2N_6O_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{547.82}{511.79} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 9$$

W_S : 脱水物に換算した塩酸リルマザホン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸リルマザホン ($C_{21}H_{20}Cl_2N_6O_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$) 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：25°C 付近の一定温度

移動相：ヘプタンスルホン酸試液 / アセトニトリル混液（5 : 3）

流量：リルマザホンの保持時間が約 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 50 μL につき，上記の条件で操作するとき，リルマザホンのピークのシンメトリー係数は 1.5 以下で，理論段数は 5000 以上である．

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，リルマザホンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

塩酸リルマザホン標準品 $C_{21}H_{20}Cl_2N_6O_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$: 547.82 5 - [(2 - アミノアセトアミド)メチル] - 1 - [4 - クロロ - 2 - (O - クロロベンゾイル)フェニル] - *N,N* - ジメチル - 1*H* - s - トリアゾール - 3 - カルボキシアミド塩酸塩二水和物で，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 原薬 1g にメタノール 0.5mL，水 0.5mL 及び酢酸エチル 0.5mL を順次加え，加熱して溶かした後，酢酸エチル 4mL を加え，放冷する．析出した結晶をろ取り，デシケーター（シリカゲル）で 1 時間乾燥する．

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 3280cm^{-1} ， 1689cm^{-1} ， 1631cm^{-1} ，及び 1489cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品 0.50g 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 50mL 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 20mL 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 $5\mu\text{L}$ 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。次にクロロホルム／メタノール／酢酸エチル／水混液（ $10:6:2:1$ ）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（ 0.1% 以下）。

水分 $5.5\sim 7.5\%$ （ 0.2g ，容量滴定法，逆滴定）

含量 換算した脱水物に対し， 99.0% 以上。

本品約 0.25g を精密に量り，酢酸（ 100 ） 20mL に溶かし， 0.05mol/L 過塩素酸 15mL を正確に加え， 5 分間煮沸する。冷後，酢酸（ 100 ） 15mL を加え，過量の過塩素酸を 0.05mol/L フタル酸水素カリウム液で滴定する（電位差滴定法）。同様の方法で空試験を行う。

0.05mol/L フタル酸水素カリウム液 $1\text{mL} = 25.590\text{mg}$ $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3\cdot\text{HCl}$

0.05mol/L フタル酸水素カリウム液 用時， 0.1mol/L フタル酸水素カリウム液に酢酸（ 100 ）を加えて正確に 2 倍容量とする。

0.1mol/L フタル酸水素カリウム液 フタル酸水素カリウムを 105°C で 4 時間乾燥し，その 20.4g をとり，酢酸（ 100 ）を加えて溶かし， 1000mL とし，次の標定を行う。

標定

調製したフタル酸水素カリウム液 10mL を正確に量り，酢酸（ 100 ） 40mL を加え， 0.1mol/L 過塩素酸で滴定し（電位差滴定），モル濃度係数を計算する。同様の方法で空試験を行い，補正する。

ヘプタンスルホン酸試液 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム 1.1g に水を加えて溶かし， 1000mL とする。この液に酢酸（ 100 ）を加えて $\text{pH}3.0$ に調整する。

塩酸リルマザホン 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 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．別に塩酸リルマザホン標準品（別途水分を測定しておく）約 0.024g を精密に量り，水に溶かし，正確に 200mL とする．この液 2mL 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 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，リルマザホンのピーク面積 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．

塩酸リルマザホン ($C_{21}H_{20}Cl_2N_6O_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{547.82}{511.79} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 9$$

W_S : 脱水物に換算した塩酸リルマザホン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸リルマザホン ($C_{21}H_{20}Cl_2N_6O_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$) 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：25°C 付近の一定温度

移動相：ヘプタンスルホン酸試液 / アセトニトリル混液（5 : 3）

流量：リルマザホンの保持時間が約 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 50 μL につき，上記の条件で操作するとき，リルマザホンのピークのシンメトリー係数は 1.5 以下で，理論段数は 5000 以上である．

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，リルマザホンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

塩酸リルマザホン標準品 $C_{21}H_{20}Cl_2N_6O_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$: 547.82 5 - [(2 - アミノアセトアミド)メチル] - 1 - [4 - クロロ - 2 - (O-クロロベンゾイル)フェニル] - *N,N* - ジメチル - 1*H* - s - トリアゾール - 3 - カルボキシアミド塩酸塩二水和物で，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 原薬 1g にメタノール 0.5mL，水 0.5mL 及び酢酸エチル 0.5mL を順次加え，加熱して溶かした後，酢酸エチル 4mL を加え，放冷する．析出した結晶をろ取り，デシケーター（シリカゲル）で 1 時間乾燥する．

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 3280cm^{-1} ， 1689cm^{-1} ， 1631cm^{-1} ，及び 1489cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品 0.50g 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 50mL 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 20mL 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 $5\mu\text{L}$ 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。次にクロロホルム／メタノール／酢酸エチル／水混液（ $10:6:2:1$ ）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（ 0.1% 以下）。

水分 $5.5\sim 7.5\%$ （ 0.2g ，容量滴定法，逆滴定）

含量 換算した脱水物に対し， 99.0% 以上。

本品約 0.25g を精密に量り，酢酸（ 100 ） 20mL に溶かし， 0.05mol/L 過塩素酸 15mL を正確に加え， 5 分間煮沸する。冷後，酢酸（ 100 ） 15mL を加え，過量の過塩素酸を 0.05mol/L フタル酸水素カリウム液で滴定する（電位差滴定法）。同様の方法で空試験を行う。

0.05mol/L フタル酸水素カリウム液 $1\text{mL} = 25.590\text{mg}$ $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3\cdot\text{HCl}$

0.05mol/L フタル酸水素カリウム液 用時， 0.1mol/L フタル酸水素カリウム液に酢酸（ 100 ）を加えて正確に 2 倍容量とする。

0.1mol/L フタル酸水素カリウム液 フタル酸水素カリウムを 105°C で 4 時間乾燥し，その 20.4g をとり，酢酸（ 100 ）を加えて溶かし， 1000mL とし，次の標定を行う。

標定

調製したフタル酸水素カリウム液 10mL を正確に量り，酢酸（ 100 ） 40mL を加え， 0.1mol/L 過塩素酸で滴定し（電位差滴定），モル濃度係数を計算する。同様の方法で空試験を行い，補正する。

ヘプタンスルホン酸試液 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム 1.1g に水を加えて溶かし， 1000mL とする。この液に酢酸（ 100 ）を加えて $\text{pH}3.0$ に調整する。

トリアゾラム 0.125mg 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 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．別にトリアゾラム標準品を 105 で 4 時間乾燥し，その約 0.013g を精密に量り，メタノールに溶かし，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 とする．更にこの液 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 100 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，トリアゾラムのピーク面積 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．

トリアゾラム ($C_{17}H_{12}Cl_2N_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{10}$$

W_S : トリアゾラム標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のトリアゾラム ($C_{17}H_{12}Cl_2N_4$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：222nm）

カラム：内径 3.9mm，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 付近の一定温度

移動相：水 / アセトニトリル混液（3 : 2）

流量：トリアゾラムの保持時間が約 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 100 μL につき，上記の条件で操作するとき，トリアゾラム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 100 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，トリアゾラムのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

トリアゾラム標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する．

トリアゾラム 0.25mg 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，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．別にトリアゾラム標準品を 105 で 4 時間乾燥し，その約 0.013g を精密に量り，メタノールに溶かし，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 とする．更にこの液 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 100 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，トリアゾラムのピーク面積 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．

トリアゾラム ($\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{5}$$

W_S : トリアゾラム標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のトリアゾラム ($\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：222nm)

カラム：内径 3.9mm，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 付近の一定温度

移動相：水 / アセトニトリル混液 (3 : 2)

流量：トリアゾラムの保持時間が約 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 100 μL につき，上記の条件で操作するとき，トリアゾラム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 100 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，トリアゾラムのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

トリアゾラム標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する．

ニメタゼパム 3mg 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 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．別にニメタゼパム標準品を 105 で 2 時間乾燥し，その約 0.017g を精密に量り，メタノールに溶かし，正確に 50mL とする．この液 2mL 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 260nm 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．

ニメタゼパム ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : ニメタゼパム標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のニメタゼパム ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$) の表示量 (mg)

ニメタゼパム標準品 日本薬局方外医薬品規格「ニメタゼパム」．ただし，乾燥したものを定量するとき，ニメタゼパム ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$) 99.0% 以上を含むもの．

ニメタゼパム 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 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 6mL を正確に量り，水を加えて正確に 10mL とし，試料溶液とする．別にニメタゼパム標準品を 105 で 2 時間乾燥し，その約 0.017g を精密に量り，メタノールに溶かし，正確に 50mL とする．この液 2mL 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 260nm 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．

ニメタゼパム ($C_{16}H_{13}N_3O_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 30$$

W_S : ニメタゼパム標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のニメタゼパム ($C_{16}H_{13}N_3O_3$) の表示量 (mg)

ニメタゼパム標準品 日本薬局方外医薬品規格「ニメタゼパム」．ただし，乾燥したものを定量するとき，ニメタゼパム ($C_{16}H_{13}N_3O_3$) 99.0% 以上を含むもの．

フルタゾラム 10mg/g 細粒

溶出試験 本品の表示量に従いフルタゾラム ($C_{19}H_{18}ClFN_2O_3$) 約 4mg 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。溶出試験開始 30 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.5 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。別にフルタゾラム標準品を 105 で 2 時間乾燥し、その約 0.011g を精密に量り、エタノールに溶かし、正確に 25mL とする。この液 2mL 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 252nm における吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに波長 440nm における吸光度 A_{T2} 及び A_{S2} 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。

フルタゾラム ($C_{19}H_{18}ClFN_2O_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_{T1} - A_{T2} \times 1.67}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{1}{C} \times 36$$

W_S : フルタゾラム標準品の量 (mg)

W_T : フルタゾラム細粒の秤取量 (g)

C : 1g 中のフルタゾラム ($C_{19}H_{18}ClFN_2O_3$) の表示量 (mg)

フルタゾラム標準品 日本薬局方外医薬品規格「フルタゾラム」。ただし、乾燥したものを定量するとき、フルタゾラム ($C_{19}H_{18}ClFN_2O_3$) 99.0% 以上を含むもの。

フルタゾラム 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 30 分後，溶出液 20mL 以上をとり，孔径 0.5 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．別にフルタゾラム標準品を 105 で 2 時間乾燥し，その約 0.011g を精密に量り，エタノールに溶かし，正確に 25mL とする．この液 2mL 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 252nm における吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに波長 440nm における吸光度 A_{T2} 及び A_{S2} 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。

フルタゾラム ($C_{19}H_{18}ClFN_2O_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_{T1} - A_{T2} \times 1.74}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{1}{C} \times 36$$

W_S : フルタゾラム標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のフルタゾラム ($C_{19}H_{18}ClFN_2O_3$) の表示量 (mg)

フルタゾラム標準品 日本薬局方外医薬品規格「フルタゾラム」．ただし，乾燥したものを定量するとき，フルタゾラム ($C_{19}H_{18}ClFN_2O_3$) 99.0% 以上を含むもの．

プロチゾラム 0.25mg 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 15 分後，溶出液 20mL 以上をとり，孔径 0.5 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．別にプロチゾラム標準品を 105 度で 3 時間乾燥し，その約 0.025g を精密に量り，メタノール 10mL に溶かし，水を加えて正確に 100mL とする．この液 5mL を正確に量り，水を加えて正確に 100mL とする．更にこの液 5mL を正確に量り，水を加えて正確に 250mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 100 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，プロチゾラムのピーク面積 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．

プロチゾラム ($C_{15}H_{10}BrClN_4S$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{10}$$

W_S : プロチゾラム標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のプロチゾラム ($C_{15}H_{10}BrClN_4S$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：240nm)

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：30 付近の一定温度

移動相：水 / アセトニトリル混液 (63 : 37)

流量：プロチゾラムの保持時間が約 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 μL につき，上記の条件で操作するとき，プロチゾラムのピークのシンメトリー係数は 2.0 以下で，理論段数は 2000 以上である．

システムの再現性：標準溶液 100 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，プロチゾラムのピーク面積の相対標準偏差は，2.0% 以下である．

プロチゾラム標準品 $C_{15}H_{10}BrClN_4S$: 393.69 2 - プロモ - 4 - (オルト - クロロフェニル) - 9 - メチル - 6H - チエノ [3, 2 - f] - s - トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピンで，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 プロチゾラム 10g をとり，エタノール (95) 200mL を加え，加温して溶かす．この液に活性炭 4g を加え，5 分間加温した後，ろ過し，ろ紙を加温したエタノール (95) 10mL で洗う．洗液を先のろ液に合わせ 50 度で約 50mL まで濃縮した後，-15 度に冷却し，2 時間静置する．析出した結晶を吸引ろ取し，結晶を -15 度に冷却した少量のエタ

ノール(95)で洗い, 80℃で恒量になるまで乾燥する。

性状 本品は白色～微黄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 1620cm^{-1} , 1550cm^{-1} , 1480cm^{-1} , 1410cm^{-1} 及び 760cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品 0.10g にジクロロメタン 5mL を正確に加えて溶かし, 試料溶液とする。試料溶液 1mL を正確に量り, ジクロロメタンを加えて正確に 100mL とする。この液 2mL を正確に量り, ジクロロメタンを加えて正確に 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(けい光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次にアセトン・ジクロロメタン混液(7:3)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, 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。

乾燥減量 0.5%以下(1g, 105℃, 3時間)

含量 99.0%以上。

定量法 本品を乾燥し, その約 0.2g を精密に量り, 無水酢酸・酢酸(100)混液(2:1) 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 = 19.685mg $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrClN}_4\text{S}$

ロルメタゼパム 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 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．別にロルメタゼパム標準品を 105 で 3 時間乾燥し，その約 0.01g を精密に量り，メタノールに溶かし，正確に 25mL とする．この液 5mL を正確に量り，水を加えて正確に 100mL とする．更にこの液 5mL を正確に量り，水を加えて正確に 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，ロルメタゼパムのピーク面積 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．

ロルメタゼパム ($C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_2$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : ロルメタゼパム標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のロルメタゼパム ($C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_2$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：231nm）

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：25 付近の一定温度

移動相：メタノール / 水混液（13 : 7）

流量：ロルメタゼパムの保持時間が約 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 50 μL につき，上記の条件で操作するとき，ロルメタゼパムのピークのシンメトリー係数は 2.0 以下で，理論段数は 2000 以上である．

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，ロルメタゼパムのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

ロルメタゼパム標準品 $C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_2$: 335.18 (±) - 7 - クロロ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1H - 1,4 - ベンゾジアゼピン - 2 (3H) - オンで，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 2g にエタノール (99.5) 140mL を加え，加熱して溶かし，温時ろ過する．ろ液を室温で 2 時間放置し，析出した結晶をろ取り，エタノール (99.5) 3mL で 3 回洗う．更に同様の再結晶操作を 1 回繰り返す，得られた結晶を 105 で 3 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 3430cm^{-1} ， 1680cm^{-1} ， 1606cm^{-1} ， 1311cm^{-1} ， 1120cm^{-1} 及び 843cm^{-1} 付近に吸収を認める。

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (231nm): 971 ~ 1021 (乾燥後，1mg，メタノール，200mL)。

純度試験 類縁物質 本品 0.020g をメタノール 100mL に溶かし，試料溶液とする。この液 2mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 100mL とし，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μL 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，試料溶液のロルメタゼパム以外のピークの合計面積は，標準溶液のロルメタゼパムのピーク面積の 1/8 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：231nm）

カラム：内径 4.6mm，長さ 25cm のステンレス管に 10 μm の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 付近の一定温度

移動相：メタノール / 水混液（11 : 9）

流量：ロルメタゼパムの保持時間が約 10 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ルメタゼパムの保持時間の約 4 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 10 μL から得たロルメタゼパムのピーク高さが 3.5 ~ 5.5mm になるように調整する。

システムの性能：本品 7.5mg 及びキサントン 5mg をメタノール 30mL に溶かす。この液 10 μL につき，上記の条件で操作するとき，ロルメタゼパム，キサントンの順に溶出し，その分離度は 4.0 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，ロルメタゼパム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 0.2% 以下（0.5g，105 ，3 時間）。

含量 99.0% 以上。定量法 本品を乾燥し，その約 0.03g を精密に量り，窒素定量法により試験を行う。

0.005mol/L 硫酸 1mL = 1.6759mg $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$

プラノプロフェン 75mg カプセル

溶出試験 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(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 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 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．別にプラノプロフェン標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として 4 時間減圧乾燥し，その約 0.04g 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 5mL 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につき，薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) 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 275nm 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 75%以上のときは適合とする．

プラノプロフェン ($C_{15}H_{13}NO_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : プラノプロフェン標準品の量 (mg)

C : 1 カプセル中のプラノプロフェン ($C_{15}H_{13}NO_3$) の表示量 (mg)

プラノプロフェン標準品 プラノプロフェン(日局).ただし，乾燥したものを定量するとき，プラノプロフェン ($C_{15}H_{13}NO_3$) 99.0%以上を含むもの．

カルモフル 200mg/g 細粒

溶出試験 本品の表示量に従いカルモフル ($C_{11}H_{16}FN_3O_3$) 約 100mg に対応する量を精密に量り、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 180 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 $0.5 \mu m$ 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 10mL を正確に量り、 0.2 mol/L 塩酸試液を加えて正確に 25mL とし、試料溶液とする。別にカルモフル標準品を 50 で 3 時間減圧乾燥し、その約 0.089g 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 5mL を正確に量り、 0.2 mol/L 塩酸試液を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、 0.2 mol/L 塩酸試液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 279nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 180 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

カルモフル ($C_{11}H_{16}FN_3O_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{225}{2}$$

W_S : カルモフル標準品の量 (mg)

W_T : カルモフル細粒の秤取量 (g)

C : 1g 中のカルモフル ($C_{11}H_{16}FN_3O_3$) の表示量 (mg)

カルモフル標準品 カルモフル (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、カルモフル ($C_{11}H_{16}FN_3O_3$) 99.0% 以上を含むもの。

カルモフル 100mg 錠

溶出試験 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 45 分後，溶出液 20mL 以上をとり，孔径 0.5 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 10mL を正確に量り，0.2mol/L 塩酸試液を加えて正確に 25mL とし，試料溶液とする．別にカルモフル標準品を 50 で 3 時間減圧乾燥し，その約 0.089g 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 5mL を正確に量り，0.2mol/L 塩酸試液を加えて正確に 100mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液につき，0.2mol/L 塩酸試液を対照とし，紫外可視吸光度測定法により試験を行い，波長 279nm 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．

カルモフル（ $C_{11}H_{16}FN_3O_3$ ）の表示量に対する溶出率（%）

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{225}{2}$$

W_S ：カルモフル標準品の量（mg）

C ：1 錠中のカルモフル（ $C_{11}H_{16}FN_3O_3$ ）の表示量（mg）

カルモフル標準品 カルモフル（日局）．ただし，乾燥したものを定量するとき，カルモフル（ $C_{11}H_{16}FN_3O_3$ ）99.0% 以上を含むもの．

塩酸シプロフロキサシン 200mg/g 細粒

溶出試験 本操作は光を避けて行う。本品の表示量に従いシプロフロキサシン ($C_{17}H_{18}FN_3O_3$) 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 75 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 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、表示量に従い 1mL 中にシプロフロキサシン約 22 μg を含む液となるように水を加えて正確に 25mL とし、試料溶液とする。別に塩酸シプロフロキサシン標準品 (別途水分を測定しておく) 約 0.058g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 10 mL を正確に量り、水を加えて正確に 250mL 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 316nm における吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに波長 420nm における吸光度 A_{T2} 及び A_{S2} 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。

シプロフロキサシン ($C_{17}H_{18}FN_3O_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times 0.901 \times \frac{A_{T1} - A_{T2}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{1}{C} \times 180$$

W_S : 脱水物に換算した塩酸シプロフロキサシン標準品の量 (mg)

W_T : 塩酸シプロフロキサシン細粒の秤取量 (g)

C : 1g 中のシプロフロキサシン ($C_{17}H_{18}FN_3O_3$) の表示量 (mg)

塩酸シプロフロキサシン標準品 $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$: 385.82 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 7 - (ピペラジン - 1 - イル) キノリン - 3 - カルボン酸・塩酸塩・一水和物で、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で精製する。

精製法 塩酸シプロフロキサシンを水/エタノール混液 (3:2) から再結晶する。

性状 本品は白色～微黄色の結晶性の粉末である。

確認試験

- (1) 赤外吸収スペクトル 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試験を行うとき、波数 $3535cm^{-1}$, $1710cm^{-1}$, $1627cm^{-1}$, $1497cm^{-1}$, $1470cm^{-1}$ 及び $1274cm^{-1}$ 付近に吸収を認める。
- (2) 1H -NMR スペクトル 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素トリフルオロ酢酸溶液 (1:50) につき、テトラメチルシランを基準物質として核磁気共鳴スペクトル法 (1H) により測定するとき、3.8ppm 付近に多重線のシグナル A を、4.1ppm 付近に多重線のシグナル B を、8.0ppm 付近に二重線のシグナル C を、9.4ppm 付近に一重線のシグナル D を示し、各シグナル A:B:C:D の面積強度比はほぼ 4:1:1:1 である。

純度試験 類縁物質

- (1) 7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(以下フルオロキノリン酸と略す) 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 0.10g をとり、水 10mL に溶かし、試料溶液とする。別にフルオロキノリン酸標準品 0.01g をとり、アンモニア試液 0.1mL 及び水を加えて溶かし 100mL とする。この液 3mL をとり、水を加えて 20mL 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。この薄層板をアンモニア蒸気中に約 15 分間放置する。次にジクロロメタン/メタノール/アンモニア水(25)/アセトニトリル混液(4:4:2:1)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、試料溶液から得たフルオロキノリン酸のスポットは標準溶液から得たスポットより濃くない(0.15%以下)。
- (2) 7-クロロ-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)キノリン-3-カルボン酸(以下副生成物 A と略す) 本操作は直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。本品約 0.025g を精密に量り、移動相に溶かして正確に 50mL とし、試料溶液とする。別にデスフルオロ体標準品約 0.025g を精密に量り、アセトニトリル/移動相混液(2:3)を加えて溶かし、正確に 50mL とする。また、副生成物 A 標準品及びエチレンジアミン体標準品約 0.025g ずつを精密に量り、移動相を加えて溶かし、それぞれ正確に 50mL とする。これらの液を正確に 2mL ずつ量り混和し、移動相を加えて正確に 20mL とする。更に、この液 1mL を正確に量り、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 50 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、それぞれの液の類縁物質のピーク面積を測定する。次式により副生成物 A の量を求めるとき 0.15% 以下である。

$$A_T$$

副生成物 A の量(%)=副生成物 A 標準品の量(mg) ×

$$A_S \times W_T \times 5$$

A_T : 試料溶液の副生成物 A のピーク面積

A_S : 標準溶液の副生成物 A のピーク面積

W_T : 本品の採取量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 278nm)

カラム: 内径 4mm, 長さ 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: pH3.0 の 0.025mol/L リン酸緩衝液/アセトニトリル混液(87:13)

流量: シプロフロキサシンの保持時間が約 7 分になるように調整する。

面積測定範囲: シプロフロキサシンのピーク保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

システムの性能: 標準溶液 50 μ L につき、上記の条件で操作するとき、デスフルオ

口体，エチレンジアミン体の順に溶出し，その分離度は 1.3 以上である．

検出の確認：標準溶液 5mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 20mL とする．この液 50 μ L から得たエチレンジアミン体のピーク面積が，標準溶液 50 μ L から得たエチレンジアミン体のピーク面積の 15～35% になることを確認する．

- (3) 1 - シクロプロピル - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 7 - (ピペラジン - 1 - イル) キノリン - 3 - カルボン酸 (以下デスフルオロ体と略す) (2) 副生成物 A を準用する．次式によりデスフルオロ体の量を求めるとき，0.15% 以下である．

$$A_T$$

デスフルオロ体の量(%) = デスフルオロ体標準品の量(mg) \times

$$A_S \times W_T \times 5$$

A_T : 試料溶液のデスフルオロ体のピーク面積

A_S : 標準溶液のデスフルオロ体のピーク面積

W_T : 本品の採取量 (mg)

- (4) 7 - [2 - (アミノエチル) アミノ] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸 (以下エチレンジアミン体と略す) (2) 副生成物 A を準用する．次式によりエチレンジアミン体の量を求めるとき，0.15% 以下である．

$$A_T$$

エチレンジアミン体の量(%) = エチレンジアミン体標準品の量(mg) \times

$$A_S \times W_T \times 5$$

A_T : 試料溶液のエチレンジアミン体のピーク面積

A_S : 標準溶液のエチレンジアミン体のピーク面積

W_T : 本品の採取量 (mg)

- (5) その他の類縁物質 (2) 副生成物 A を準用する．次式により個々のその他の類縁物質の量を求めるとき，最大量は 0.15% 以下である．

$$A_T$$

その他類縁物質の量(%) = エチレンジアミン体標準品の量(mg) \times

$$A_S \times W_T \times 5$$

A_T : 試料溶液の求めるその他の類縁物質のピーク面積

A_S : 標準溶液のエチレンジアミン体のピーク面積

W_T : 本品の採取量 (mg)

- (6) 類縁物質の総量 (1), (2), (3), (4) より求めた各類縁物質及び (5) より求めた個々のその他の類縁物質の総量は 0.30% 以下である．

水分 4.7～6.7% (0.2g, 直接滴定)

含量 塩酸シプロフロキサシン ($C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$; 367.80) 99.0% 以上 (脱水物換算). 定量法 本操作は直射日光を避け，遮光した容器を用いて行う．本品約 0.3g を精密に量り，非水滴定用酢酸 80mL 及び酢酸水銀試液 10mL を加えて溶かし，0.1 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．
0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 36.781mg $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$

フルオロキノリン酸標準品 $C_{13}H_9FCINO_3$

製造法 シプロフロキサシンの合成中間体であるフルオロキノリン酸を標準物質とする。

性状 本品は乳白色～褐色の粉末である。

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試験を行うとき、波数 3099cm^{-1} 、 1730cm^{-1} 、 1613cm^{-1} 、 1560cm^{-1} 、 1494cm^{-1} 、 1465cm^{-1} 、 1341cm^{-1} 及び 1259cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度 本品のアセトニトリル溶液(1 1250) $20\mu\text{L}$ 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。全ピークの各々のピーク面積を測定し、主ピークを含む全ピーク面積の合計に対する主ピークのピーク面積の比(%)を純度とするとき、96.0%以上である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：263nm)

カラム：内径 4mm、長さ 12.5cm 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 付近の一定温度

移動相：以下のグラジエント法に従う。

時間(分) A(%) B(%)

0	60	40
12	55	45
25	20	80
27	20	80
27.5	60	40
32	60	40

A：薄めたリン酸(1 500)

B：メタノール

流量：フルオロキノリン酸の保持時間が約 10 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：本品のアセトニトリル溶液(1 1250) $20\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、本品のシンメトリー係数は 0.5～2.0 で、理論段数は 5000 以上である。

副生成物 A 標準品 $C_{17}H_{18}ClN_3O_3$

製造法 フルオロキノリン酸とピペラジンを高温で反応させシプロフロキサシンを製する際に生じる副生成物 A を高速液体クロマトグラフィーにより、繰り返し分取・精製し、副生成物 A を塩酸塩として得る。

性状 本品は微黄白色の粉末である。

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試験を行うとき、波数 3549cm^{-1} 、 2910cm^{-1} 、 1716cm^{-1} 、 1611cm^{-1} 、 1457cm^{-1} 及び 1243cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度 本品 0.025g をリン酸(10) 2mL に溶かした後、移動相を加えて 50mL とし、試料

溶液とする。試料溶液 50 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。全ピークの各々のピーク面積を測定し、主ピークを含む全ピーク面積の合計に対する主ピークのピーク面積の比 (%) を純度とするとき、90.0%以上である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：278nm）

カラム：内径 4mm、長さ 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：pH3.0 の 0.025mol/L リン酸緩衝液 / アセトニトリル混液（87：13）

流量：副生成物 A 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：シプロフロキサシン標準品約 0.05g に副生成物 A 標準品の移動相溶液（1：2000）1mL 及び移動相を加えて溶かし 100mL とした液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、シプロフロキサシン、副生成物 A の順に溶出し、その分離度は 2 以上である。

デスフルオロ体標準品 $C_{17}H_{19}N_3O_3$

製造法 7-クロロ-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸と過剰量のピペラジンを高温条件下反応させ、デスフルオロ体標準品を得る。

性状 本品は緑黄色の粉末である。

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試験を行うとき、波数 3417 cm^{-1} 、3212 cm^{-1} 、1680 cm^{-1} 、1618 cm^{-1} 、1463 cm^{-1} 及び 1250 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度 本品 0.025g をリン酸（10）2mL に溶かした後、移動相を加えて 50mL とし、試料溶液とする。試料溶液 50 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。全ピークの各々のピーク面積を測定し、主ピークを含む全ピーク面積の合計に対する主ピークのピーク面積の比 (%) を純度とするとき、90.0%以上である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：278nm）

カラム：内径 4mm、長さ 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：pH3.0 の 0.025mol/L リン酸緩衝液 / アセトニトリル混液（87：13）

流量：デスフルオロ体の保持時間が約 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：シプロフロキサシン標準品約 0.05g にデスフルオロ体標準品の移動相溶液（1：2000）1mL 及び移動相を加えて溶かし 100mL とした液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、デスフルオロ体、シプロフロキサシンの順に溶出し、その分離度は 6 以上である。

エチレンジアミン体標準品 $C_{15}H_{16}FN_3O_3$

製造法 1 - シクロプロピル - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸と過剰量のエチレンジアミンを高温条件下反応させ粗エチレンジアミン体を製する。これを、希釈した塩酸から再結晶させ、エチレンジアミン体標準品を塩酸塩として得る。

性状 本品は緑黄色の粉末である。

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試験を行うとき、波数 3331cm^{-1} , 2827cm^{-1} , 1707cm^{-1} , 1636cm^{-1} , 1586cm^{-1} , 1528cm^{-1} , 1477cm^{-1} 及び 1162cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度 本品 0.025g をリン酸 (10) 2mL に溶かした後、移動相を加えて 50mL とし、試料溶液とする。試料溶液 $50\mu\text{L}$ 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。全ピークの各々のピーク面積を測定し、主ピークを含む全ピーク面積の合計に対する主ピークのピーク面積の比 (%) を純度とするとき、 90.0% 以上である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長： 278nm)

カラム：内径 4mm 、長さ 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： $\text{pH} 3.0$ の 0.025mol/L リン酸緩衝液 / アセトニトリル混液 ($87:13$)

流量：エチレンジアミン体の保持時間が約 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：シプロフロキサシン標準品約 0.05g にエチレンジアミン体標準品の移動相溶液 ($1:2000$) 1mL 及び移動相を加えて溶かし 100mL とした液 $10\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、エチレンジアミン体、シプロフロキサシンの順に溶出し、その分離度は 4 以上である。

0.025mol/L リン酸緩衝液, $\text{pH} 3.0$ リン酸 2.88g に水を加えて 1000mL とする。この液にトリエチルアミンを加え、 $\text{pH} 3.0$ に調整する。

酢酸水銀試液 酢酸水銀 3.19g を酢酸 (100) に溶かし、 100mL とする。

リン酸 (10) リン酸 115g に水 885g を加えて混合する。

ピンドロール 20mg 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、次のろ液を試料溶液とする。別にピンドロール標準品を 105 で 4 時間乾燥し、その約 0.044g を精密に量り、メタノール 10mL に溶かし、崩壊試験法の第 1 液を加えて正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、崩壊試験法の第 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、崩壊試験法の第 1 液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 264nm 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 50 ~ 65% のときは適合とする。

ピンドロール ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : ピンドロール標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のピンドロール ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$) 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 30 分、60 分及び 24 時間後、溶出液 20mL を正確にとり、直ちに 37 ± 0.5 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。別にピンドロール標準品を 105 で 4 時間乾燥し、その約 0.044g を精密に量り、メタノール 10mL に溶かし、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 : 2) を加えて正確に 100mL とする。この液 5mL 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につき、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 : 2) 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 264nm における吸光度 $A_{T(n)}$ 及び A_S を測定する。

本品の 30 分間、60 分間及び 24 時間の溶出率が、それぞれ 15 ~ 45%、45 ~ 75% 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ピンドロール ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$) の表示量に対する溶出率 (%) ($n = 1, 2, 3$)

$$= W_S \times \left[\frac{A_{T(n)}}{A_S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{T(i)}}{A_S} \times \frac{20}{900} \right) \right] \times \frac{1}{C} \times 45$$

W_S : ピンドロール標準品の量 (mg)

C : 1錠中のピンドロール ($C_{14}H_{20}N_2O_2$) の表示量 (mg)

ピンドロール標準品 ピンドロール(日局). ただし, 乾燥したものを定量するとき, ピンドロール ($C_{14}H_{20}N_2O_2$) 99.0% 以上を含むもの.

ピンドロール 5mg 徐放カプセル

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 60 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.5 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。別にピンドロール標準品を 105 で 4 時間乾燥し、その約 0.028g を精密に量り、メタノール 10mL に溶かし、崩壊試験法の第 1 液を加えて正確に 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、ピンドロールのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 60 分間の溶出率が 25 ~ 40% のときは適合とする。

ピンドロール ($C_{14}H_{20}N_2O_2$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : ピンドロール標準品の量 (mg)

C : 1 カプセル中のピンドロール ($C_{14}H_{20}N_2O_2$) 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 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：40 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 (900 : 100 : 1) にリン酸を加えて pH3.0 に調整する。

流量：ピンドロールの保持時間が約 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 50 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ピンドロールのピークのシンメトリー係数は 1.5 以下で、理論段数は 3000 以上である。

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、ピンドロールのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

〔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 15 分、3 時間及び 24 時間後、溶出液 20mL を正確にとり、直ちに 37 ± 0.5 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 0.5 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。別にピンドロール標準品を 105 で 4 時間乾燥し、その約 0.028g を精密に量り、メタノール

ール 10mL に溶かし，薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液（1 2）を加えて正確に 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 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，ピンドロールのピーク面積 $A_{T(n)}$ 及び A_S を測定する．

本品の 15 分間，3 時間及び 24 時間の溶出率が，それぞれ 15 ~ 45% ，40 ~ 70% 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ピンドロール（ $C_{14}H_{20}N_2O_2$ ）の表示量に対する溶出率（%）（ $n = 1, 2, 3$ ）

$$= W_S \times \left[\frac{A_{T(n)}}{A_S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{T(i)}}{A_S} \times \frac{20}{900} \right) \right] \times \frac{1}{C} \times 18$$

W_S ：ピンドロール標準品の量（mg）

C ：1 カプセル中のピンドロール（ $C_{14}H_{20}N_2O_2$ ）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 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：40 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（900 : 100 : 1）にリン酸を加えて pH3.0 に調整する．

流量：ピンドロールの保持時間が約 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 50 μ L につき，上記の条件で操作するとき，ピンドロールのピークのシンメトリー係数は 1.5 以下で，理論段数は 3000 以上である．

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，ピンドロールのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

ピンドロール標準品 ピンドロール（日局）．ただし，乾燥したものを定量するとき，ピンドロール（ $C_{14}H_{20}N_2O_2$ ）99.0% 以上を含むもの．

ピンドロール 15mg 徐放カプセル

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 60 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.5 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。別にピンドロール標準品を 105 で 4 時間乾燥し、その約 0.028g を精密に量り、メタノール 10mL に溶かし、崩壊試験法の第 1 液を加えて正確に 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、ピンドロールのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 60 分間の溶出率が 25 ~ 40% のときは適合とする。

ピンドロール ($C_{14}H_{20}N_2O_2$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : ピンドロール標準品の量 (mg)

C : 1 カプセル中のピンドロール ($C_{14}H_{20}N_2O_2$) 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 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：40 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 (900 : 100 : 1) にリン酸を加えて pH3.0 に調整する。

流量：ピンドロールの保持時間が約 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 50 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ピンドロールのピークのシンメトリー係数は 1.5 以下で、理論段数は 3000 以上である。

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、ピンドロールのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

〔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 15 分、3 時間及び 24 時間後、溶出液 20mL を正確にとり、直ちに 37 ± 0.5 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 0.5 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。別にピンドロール標準品を 105 で 4 時間乾燥し、その約 0.028g を精密に量り、メタノ

ール 10mL に溶かし，薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液（1 2）を加えて正確に 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 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，ピンドロールのピーク面積 $A_{T(n)}$ 及び A_S を測定する．

本品の 15 分間，3 時間及び 24 時間の溶出率が，それぞれ 15 ~ 45% ，40 ~ 70% 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ピンドロール（ $C_{14}H_{20}N_2O_2$ ）の表示量に対する溶出率（%）（ $n = 1, 2, 3$ ）

$$= W_S \times \left[\frac{A_{T(n)}}{A_S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{T(i)}}{A_S} \times \frac{20}{900} \right) \right] \times \frac{1}{C} \times 18$$

W_S ：ピンドロール標準品の量（mg）

C ：1 カプセル中のピンドロール（ $C_{14}H_{20}N_2O_2$ ）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 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：40 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（900 : 100 : 1）にリン酸を加えて pH3.0 に調整する．

流量：ピンドロールの保持時間が約 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 50 μ L につき，上記の条件で操作するとき，ピンドロールのピークのシンメトリー係数は 1.5 以下で，理論段数は 3000 以上である．

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，ピンドロールのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

ピンドロール標準品 ピンドロール（日局）．ただし，乾燥したものを定量するとき，ピンドロール（ $C_{14}H_{20}N_2O_2$ ）99.0% 以上を含むもの．

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
メチラン	錠剤	150mg	アレステン錠	487FJ	日本新薬(株)
塩酸オクスプレノロール	錠剤	20mg	トラスコール錠	00030	日本バカイト(株)
		40mg	トラスコール錠	90020	
メルファラン	錠剤	2mg	アルケラン錠	A042248	グラクソ・スミスクライン(株)
エスタゾラム	散剤	10mg/g	ユロジソ散	0210	武田薬品工業(株)
	錠剤	1mg	ユロジソ 1mg 錠	0316	
		2mg	ユロジソ 2mg 錠	0762	
塩酸リルマザホン	錠剤	1mg	リズミー錠 1mg	0005	塩野義製薬(株)
		2mg	リズミー錠 2mg	1002	
トリアゾラム	錠剤	0.125mg	ハルシオン 0.125mg 錠	SN125	住友製薬(株)
		0.25mg	ハルシオン 0.25mg 錠	SN107	
ニメタセパム	錠剤	3mg	エリミン錠 3	CL144	住友製薬(株)
		5mg	エリミン錠 5	SK190	
フルタゾラム	細粒剤	10mg/g	コレナール細粒	03001	日本シーリング(株)
	錠剤	4mg	コレナール錠	04002	
ブロピゾラム	錠剤	0.25mg	レントルミン錠	0Z001	日本ベリンカインゲルハム(株)
ロルメタセパム	錠剤	1mg	エバミール錠 1.0	02012	日本シーリング(株)
			ロラメット錠 1.0	176-2	日本ワイスタリー(株)
プラノプロフェン	カプセル剤	75mg	ノバインカプセル	KC0401	日本医薬品工業(株)
カモフル	細粒剤	200mg/g	ミフロール細粒	03001	日本シーリング(株)
	錠剤	100mg	ミフロール錠	11005	
塩酸シプロロキサソ	細粒剤	200mg/g	シプロキサソ細粒	B009	ハイエル薬品(株)
ピントロール	徐放性錠剤	20mg	カシメソ R 錠	BDJAB	全星薬品工業(株)
	徐放性カプセル剤	5mg	ブロクリン-L カプセル 5mg	1002	塩野義製薬(株)
		15mg	ブロクリン-L カプセル 15mg	0001	

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
メチラン	錠剤	150mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	75	32231
塩酸オクスプレノール	錠剤	20mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	38071
		40mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	38072
メルファソ	錠剤	2mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	3918A
エスタゾラム	散剤	10mg/g	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	4201A
	錠剤	1mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	4201B
		2mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	4201C
塩酸リルマザホン	錠剤	1mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	4202A
		2mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	4202B
トリアゾラム	錠剤	0.125mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	4206A
		0.25mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	4206B
ニメタゼパム	錠剤	3mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	4208A
		5mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	4208B
フルタゾラム	細粒剤	10mg/g	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	4211A
	錠剤	4mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	4211B
プロチゾラム	錠剤	0.25mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	4213A
ロルメタゼパム	錠剤	1mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	4218A
プラノプロフェン	カプセル剤	75mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	4220B
カモフル	細粒剤	200mg/g	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	4231A
	錠剤	100mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	4231B
塩酸シロプロキサソ	細粒剤	200mg/g	1.2, 4.0, 6.8, 水	75	4232A
ピントロール	徐放性錠剤	20mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	4233A
	徐放性カプセル剤	5mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	4233B
		15mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	4233C

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）

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。