

薬食審査発第 0816001 号  
平成 17 年 8 月 16 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験（案）等について

平成 15 年 1 月 31 日厚生労働省告示第 3 号、平成 15 年 7 月 25 日厚生労働省告示第 265 号及び平成 16 年 1 月 21 日厚生労働省告示第 12 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 15 年 5 月 2 日、平成 15 年 10 月 27 日及び平成 16 年 4 月 20 日が再評価申請期限であったところであるが、今般、このうち別紙製剤につき、公的溶出試験（案）を別添 1、標準製剤等を別添 2、標準的な溶出試験条件を別添 3 のとおりとすることとしたので、貴管下関係業者に対し周知徹底方よろしく御配慮願いたい。

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 17 年 11 月 16 日までに行うよう、併せて御指導願いたい。

## 別紙

塩酸シプロヘプタジン (10mg/g 散、4mg 錠)  
タンニン酸ジフェンヒドラミン (100mg/g 散)  
メキタジン (3mg 錠)  
メトロニダゾール (250mg 錠)  
マレイン酸セチプチリン (1mg 錠)  
リスペリドン (10mg/g 細粒、1mg 錠、2mg 錠、3mg 錠)  
レピリナスト (150mg 錠)  
塩酸テモカプリル (1mg 錠、2mg 錠、4mg 錠)  
エグアレンナトリウム (25mg/g 顆粒)

## 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。）

### 塩酸シプロヘプタジン 10mg/g 散

**溶出試験** 本品の表示量に従い塩酸シプロヘプタジン無水物（ $C_{21}H_{21}N \cdot HCl$ ）約 4 mg に対応する量を精密に量り，試験液に水 900 mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う．規定時間後，溶出液 20 mL 以上をとり，その一部を遠心分離し，その上清を試料溶液とし，ポリプロピレン製の液体クロマトグラフ用バイアルに移す．別に塩酸シプロヘプタジン標準品を 100（減圧・0.67 kPa 以下）で 5 時間乾燥し，その約 0.022 g を精密に量り，移動相に溶かし，正確に 100 mL とする．この液 10 mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 100 mL とする．この液 10 mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 50 mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 50  $\mu$ L ずつを正確にとり，次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い，それぞれの液のシプロヘプタジンのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する．本品の 30 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする．

塩酸シプロヘプタジン無水物（ $C_{21}H_{21}N \cdot HCl$ ）の表示量に対する溶出率（%）

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

$W_S$ ：塩酸シプロヘプタジン標準品の量（mg）

$W_T$ ：塩酸シプロヘプタジン 10mg/g 散の秤取量（g）

$C$ ：1 g 中の塩酸シプロヘプタジン無水物（ $C_{21}H_{21}N \cdot HCl$ ）の表示量（mg）

### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：285 nm）

カラム：内径 4.6 mm，長さ 15 cm のステンレス管に 5  $\mu$ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする．

カラム温度：30 付近の一定温度

移動相：水/アセトニトリル/メタノール/メタンスルホン酸混液（520：240：240：1）

流量：シプロヘプタジンの保持時間が約 5 分になるように調整す

る。

#### システム適合性

システムの性能：標準溶液 50  $\mu\text{L}$  につき，上記の条件で操作するとき，シプロヘプタジンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は，それぞれ 3000 段以上及び 1.5 以下である。

システムの再現性：標準溶液 50  $\mu\text{L}$  につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，シプロヘプタジンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

塩酸シプロヘプタジン標準品：塩酸シプロヘプタジン(日局)。ただし，乾燥したものを定量するとき，99.0% 以上を含むもの。

## 塩酸シプロヘプタジン 4mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり，試験液に水 900 mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う．規定時間後，溶出液 20 mL 以上をとり，その一部を遠心分離し，その上清を試料溶液とし，ガラス製の液体クロマトグラフ用バイアルに移す．別に塩酸シプロヘプタジン標準品を 100 (減圧・0.67 kPa 以下) で 5 時間乾燥し，その約 0.022 g を精密に量り，移動相に溶かし，正確に 100 mL とする．この液 10 mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 100 mL とする．この液 10 mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 50 mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 50  $\mu$ L ずつを正確にとり，次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い，それぞれの液のシプロヘプタジンのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する．

本品の 30 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする．

塩酸シプロヘプタジン無水物(  $C_{21}H_{21}N \cdot HCl$  )の表示量に対する溶出率( % )

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

$W_s$  : 塩酸シプロヘプタジン標準品の量 ( mg )

$C$  : 1 錠中の塩酸シプロヘプタジン無水物(  $C_{21}H_{21}N \cdot HCl$  )の表示量( mg )

### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計 ( 測定波長：285 nm )

カラム：内径 4.6 mm，長さ 15 cm のステンレス管に 5  $\mu$ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする．

カラム温度：30 付近の一定温度

移動相：水/アセトニトリル/メタノール/メタンサルホン酸混液 ( 520 : 240 : 240 : 1 )

流量：シプロヘプタジンの保持時間が約 5 分になるように調整する．

### システム適合性

システムの性能：標準溶液 50  $\mu$ L につき，上記の条件で操作するとき，シプロヘプタジンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は，それぞれ 3000 段以上及び 1.5 以下である．

システムの再現性：標準溶液 50  $\mu$ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，シプロヘプタジンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である．

塩酸シプロヘプタジン標準品：塩酸シプロヘプタジン(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、99.0%以上を含むもの。

## タンニン酸ジフェンヒドラミン 100mg/g 散

溶出試験 本品の約 1g を精密に量り，試験液に pH4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L) 900 mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験開始 45 分後，溶出液 20 mL 以上をとり，孔径 0.45  $\mu$ m 以下のメンブランフィルターでろ過し，初めのろ液 10 mL を除き，次のろ液を試料溶液とする．別に，塩酸ジフェンヒドラミン標準品を 105 で 3 時間乾燥し，その約 30 mg を精密に量り，pH4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L) に溶かし，正確に 100 mL とする．この液 5mL を正確に量り，pH4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)を加えて正確に 50 mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 20  $\mu$ 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ない，それぞれの液のジフェンヒドラミンのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する．

本品の 45 分間の溶出率が 75%以上のときは適合とする．

ジフェンヒドラミン (  $C_{17}H_{21}NO$  ) の表示量に対する溶出率 ( % )

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{I}{C} \times 90 \times 0.875$$

$W_S$  : 塩酸ジフェンヒドラミン標準品の量 ( mg )

$W_T$  : タンニン酸ジフェンヒドラミン散の秤取量 ( g )

$C$  : 1 g 中のジフェンヒドラミンの表示量 ( mg )  
(ジフェンヒドラミンとして 30mg/g)

0.875 : 塩酸ジフェンヒドラミンのジフェンヒドラミンへの分子量補正係数

### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計 ( 測定波長： 220 nm )

カラム：内径 4.6 mm，長さ 15 cm のステンレス管に 5  $\mu$ 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：pH 3.0 の 0.05mol/L リン酸二水素ナトリウム試液 900 mL に薄めたトリメチルアミン溶液 ( 3 10 ) 3 mL 及びアセトニトリル 600 mL を加える．

移動相流量：ジフェンヒドラミンの保持時間が約 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  $\mu\text{L}$  につき，上記条件で操作するとき，ジフェンヒドラミンのピークの理論段数及びシンメトリー係数はそれぞれ 2000 段以上，2.0 以下である．

システムの再現性：標準溶液 20  $\mu\text{L}$  につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，ジフェンヒドラミンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0 % 以下である．

(注)塩酸ジフェンヒドラミン標準品 塩酸ジフェンヒドラミン(日局)．  
ただし，乾燥したものを定量したとき，塩酸ジフェンヒドラミン ( $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ ) 99.0% 以上含むものを塩酸ジフェンヒドラミン標準品とする．



## メキタジン 3mg 錠

溶出試験 本操作は遮光下で行う。本品 1 個をとり、試験液に pH6.8 の日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液( 1 → 2 ) 900 mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始 45 分後、溶出液 20 mL 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 10 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にメキタジン標準品を酸化リン( ) を乾燥剤として 60 で 3 時間減圧乾燥し、その約 0.015 g を精密に量り、メタノール 50 mL に溶かし、pH6.8 の日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液( 1 → 2 ) を加え正確に 100mL とする。この液 5 mL を正確に量り、pH6.8 の日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液( 1 → 2 ) を加えて正確に 200 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 253 nm 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。

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

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

$W_S$  : メキタジン標準品の量 ( mg )

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

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

## メトロニダゾール錠 250mg

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。溶出試験を開始90分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 $\mu$ 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2mLを正確に量り、水を加えて正確に50mLとし、試料溶液とする。別にメトロニダゾール標準品をデシケーター(減圧、シリカゲル)で24時間乾燥し、その約22mgを精密に量り、水に溶かし、正確に200mL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につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長320nmにおける吸光度 $A_T$ 及び $A_S$ を測定する。

本品の90分間の溶出率が75%以上のときは適合とする。

メトロニダゾール( $C_6H_9N_3O_3$ )の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 1125$$

$W_S$ : メトロニダゾール標準品の量(mg)

$C$ : 1錠中のメトロニダゾール( $C_6H_9N_3O_3$ )の表示量(mg)

メトロニダゾール標準品   メトロニダゾール(日局)。

## マレイン酸セチプチリン 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 $\mu$ 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 5mL を正確に量り，希釈液 10mL を正確に加え，試料溶液とする．別にマレイン酸セチプチリン標準品を 105 $^{\circ}$ C で 1 時間乾燥し，その約 0.028g を精密に量り，移動相に溶かし，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 100mL とする．更にこの液 5mL を正確に量り，水を加えて正確に 50mL とする．更にこの液 5mL を正確に量り，希釈液 10mL を正確に加え，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 50 $\mu$ L ずつを正確にとり，次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い，それぞれの液のセチプチリンのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する．

本品の 15 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする．

マレイン酸セチプチリン ( $C_{19}H_{19}N \cdot C_4H_4O_4$ ) の表示量に対する溶出率

$$(\%) = W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{18}{5}$$

$W_s$  : マレイン酸セチプチリン標準品の量 (mg)

$C$  : 1 錠中のマレイン酸セチプチリン ( $C_{19}H_{19}N \cdot C_4H_4O_4$ ) の表示量 (mg)

### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：262nm)

カラム：内径 4.6mm，長さ 15cm のステンレス管に 5 $\mu$ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする．

カラム温度：40 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：メタノール / 2.5mmol/L リン酸アンモニウム緩衝液 (pH 7.5) 混液 (3 : 1)

流量：セチプチリンの保持時間が約 8 分と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 $\mu$ L につき，上記の条件で操作するとき，セチプチリンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は，それぞれ 3000 段以上，2.0 以下である．

システムの再現性：標準溶液 50 $\mu$ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，セチプチリンのピーク面積の相対標準偏差は 2% 以下である．

2.5mmol/L リン酸アンモニウム緩衝液 (pH 7.5) : リン酸水素二アンモニウム 0.33g を水に溶かし 1000mL とした液に, リン酸二水素アンモニウム 0.29g を水に溶かし 1000mL とした液を加え, pH 7.5 に調整する.

希釈液 : メタノール / 0.15mol/L リン酸アンモニウム緩衝液 (pH 7.5) 混液 (1 : 1)

0.15mol/L リン酸アンモニウム緩衝液 (pH 7.5) : リン酸水素二アンモニウム 19.8g を水に溶かし 1000mL とした液に, リン酸二水素アンモニウム 17.3g を水に溶かし 1000mL とした液を加え, pH 7.5 に調整する.

マレイン酸セチプチリン標準品 本品を乾燥したものは定量するとき, マレイン酸セチプチリン ( $C_{19}H_{19}N \cdot C_4H_4O_4$ ) 99.0% 以上を含有する. 必要な場合には次に示す方法で製する.

製法 マレイン酸セチプチリン 2g にエタノール(99.5)20mL を加え, 加温して溶かし, 熱時ろ過する. ろ液を冷却し, 析出した結晶をろ取し, 氷冷したエタノール(99.5)少量で洗う. 得られた結晶を風乾した後, 60℃, 減圧で 3 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, においはなく, 味は苦い. 本品は酢酸 (100) 又はクロロホルムに溶けやすく, メタノールにやや溶けやすく, エタノール(99.5)にやや溶けにくく, 水又は酢酸エチルに溶けにくく, エーテルに極めて溶けにくく, ヘキサンにほとんど溶けない.

#### 確認試験

- (1)本品の水溶液 (1→2500) 5mL にドラーゲンドルフ試液 3 滴を加えるとき, 液はだいたい色の沈殿を生じる.
- (2)本品 0.06g に重クロム酸カリウム・硫酸試液 10mL を加えて, 水浴中で 10 分間加熱するとき, 液は青緑色を呈する.
- (3)本品のメタノール溶液 (1→40000) につき, 日本薬局方一般試験法の紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき, 波長 261 ~ 263nm に吸収の極大を示す.

吸光度  $E_{1cm}^{1\%}$  (262nm) : 330 ~ 340 (乾燥後, 0.025g, メタノール, 2000mL)

融点 155～158

純度試験 類縁物質 本品 0.10g をとり，メタノール 5mL を正確に加えて溶かし，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，日本薬局方一般試験法の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 10 $\mu$ 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 n-プロパノール / 酢酸（100） / 水混液（4：1：1）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，試料溶液から得たセチプチリン（Rf 値約 0.45）及びマレイン酸（Rf 値約 0.60）のスポット以外のスポットは標準溶液から得たセチプチリンのスポットより濃くない．

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

定量法 本品を乾燥し，その約 0.2g を精密に量り，酢酸（100）40mL を加えて溶かし，0.1mol/L 過塩素酸で滴定する（日本薬局方一般試験法の滴定終点検出法電位差滴定法）．同様の方法で空試験を行い補正する．

0.1mol/L 過塩素酸 1mL=37.744mg C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

## リスペリドン 10mg/g 細粒

**溶出試験** 本品約 0.3g を精密に量り，試験液に水 900mL を用い，溶出試験法第 2 法（パドル法）により，毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験開始 30 分後に溶出液 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 3mL を正確に量り，薄めた塩酸（1 : 137）3mL を正確に加えて試料溶液とする．別に定量用リスペリドンを 80（減圧）で 4 時間乾燥し，その約 0.028g 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 15mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 25mL とする．この液 2mL を正確に量り，試験液を加えて正確に 200mL とし，この液 3mL を正確に量り，薄めた塩酸（1 : 137）3mL を正確に加え，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，それぞれの液のリスペリドンのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する．本品の 30 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする．

リスペリドン（ $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ ）の表示量に対する溶出率（%）

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{54}{5}$$

$W_S$  : 定量用リスペリドンの量（mg）

$W_T$  : リスペリドン細粒の秤取量（g）

$C$  : 1g 中のリスペリドン（ $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ ）の表示量（mg）

### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：237 nm）

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（13 : 7）1000mL にトリフルオロ酢酸 1mL を加えた後，アンモニア水（28）を使用して，約 pH2.9 とした後，水 / アンモニア水（28）混液（1 : 1）を加えて pH3.0 ± 0.1 に調整する．

流量：リスペリドンの保持時間が約 3 分になるように調整する（1.0mL/min）．

### 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，リスペリド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 3500 段以上、2.5 以下である。

システムの再現性：標準溶液 100  $\mu$ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、リスペリドンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

リスペリドン、定量用  $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ :410.48 3-[2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジン]エチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-4-オンで、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 リスペリドン 10g に水 50mL を加え、10 分間激しく振り混ぜる。この液をガラスろ過器 (G3) でろ取し、残留物を乾燥する (減圧, 60  $^{\circ}$ C, 3 時間)。得られた乾燥物にエタノール 20mL を加え、水浴中で還流しながら更にエタノールを徐々に加えて完全に溶けるまで加える。約 5 分間還流させ、室温で一夜放置後、氷冷しながら、ガラスろ過器 (G3) でろ取し、残留物を冷エタノールで 3 回洗浄し、乾燥する (減圧, 60  $^{\circ}$ C, 8 時間)。

性状 本品は白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

類縁物質 本品 0.1 g を精密に量り、メタノールを加えて溶かし 10 mL とし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 25 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10  $\mu$ 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、試料溶液のリスペリドン以外のピークの面積は、いずれも標準溶液のリスペリドンのピーク面積より小さくなく、試料溶液のリスペリドン以外のピークの合計面積は、標準溶液のリスペリドンのピーク面積の 1.5 倍より大きくない。

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：260 nm)

カラム：内径 4.6 mm、長さ 10 cm のステンレス管に 3  $\mu$ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：30  $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 A：酢酸アンモニウム溶液 (1 : 200)

移動相 B：メタノール

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

注入後からの時間(分)	移動相 A(%)	移動相 B(%)
0~15	70 30	30 70
15~20	30	70
20~21	30 70	70 30

流量：毎分 1.5 mL

面積測定範囲：リスペリドンの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2 mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 20 mL とする．この液 10  $\mu$ L から得られたリスペリドンのピーク面積が標準溶液のリスペリドンのピーク面積の 5~15 % になることを確認する．

システムの性能：標準溶液 10  $\mu$ L につき，上記の条件で操作するとき，リスペリドンのピークの理論段数及びシンメトリー係数はそれぞれ 5000 段以上，2.0 以下である．

システムの再現性：標準溶液 10  $\mu$ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，リスペリドンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である．

乾燥減量 0.5 % 以下 (1 g, 105  $^{\circ}$ C, 4 時間) ．

含量 換算した乾燥物に対して 99.0% 以上 定量法 本品約 0.15 g を精密に量り，2-ブタノン / 酢酸(100)混液(7:1)70 mL に溶かし，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 = 20.53 mg  $C_{23}H_{27}FN_4O_2$

別に規定するもののほか，規格及び試験方法は，日本薬局方の通則，製剤総則及び一般試験法による ．



## リスペリドン 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(パドル法)により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 30 分後に溶出液 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 3mL を正確に量り、薄めた塩酸(1 : 137) 3mL を正確に加えて試料溶液とする。別に定量用リスペリドンを 80 (減圧)で 4 時間乾燥し、その約 0.028g 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、メタノールを加えて正確に 25mL とする。この液 2mL を正確に量り、試験液を加えて正確に 200mL とし、この液 3mL を正確に量り、薄めた塩酸(1 : 137) 3mL を正確に加え、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、それぞれの液のリスペリドンのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。本品の 30 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする。

リスペリドン ( $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{18}{5}$$

$W_S$  : 定量用リスペリドンの量 (mg)

$C$  : 1 錠中のリスペリドン ( $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ ) の表示量 (mg)

### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：237 nm)

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：25 付近の一定温度

移動相：水 / アセトニトリル混液 (13 : 7) 1000mL にトリフルオロ酢酸 1mL を加えた後、アンモニア水 (28) を使用して、約 pH2.9 とした後、水 / アンモニア水 (28) 混液 (1 : 1) を加えて pH3.0 ± 0.1 に調整する。

流量：リスペリドンの保持時間が約 3 分になるように調整する (1.0mL/min)。

### 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、リスペリド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 3500 段以上、2.5 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、リスペリドンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

リスペリドン、定量用  $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ :410.48 3-[2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジノ]エチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-4-オンで、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 リスペリドン 10g に水 50mL を加え、10 分間激しく振り混ぜる。この液をガラスろ過器 (G3) でろ取し、残留物を乾燥する (減圧, 60℃, 3 時間)。得られた乾燥物にエタノール 20mL を加え、水浴中で還流しながら更にエタノールを徐々に加えて完全に溶けるまで加える。約 5 分間還流させ、室温で一夜放置後、氷冷しながら、ガラスろ過器 (G3) でろ取し、残留物を冷エタノールで 3 回洗浄し、乾燥する (減圧, 60℃, 8 時間)。

性状 本品は白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

類縁物質 本品 0.1 g を精密に量り、メタノールを加えて溶かし 10 mL とし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 25 mL とし、標準溶液とする。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、試料溶液のリスペリドン以外のピークの面積は、いずれも標準溶液のリスペリドンのピーク面積より小さくなく、試料溶液のリスペリドン以外のピークの合計面積は、標準溶液のリスペリドンのピーク面積の 1.5 倍より大きくない。

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：260 nm)

カラム：内径 4.6 mm、長さ 10 cm のステンレス管に 3 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 A：酢酸アンモニウム溶液 (1 : 200)

移動相 B：メタノール

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

注入後からの時間(分)	移動相 A(%)	移動相 B(%)
0~15	70 30	30 70
15~20	30	70
20~21	30 70	70 30

流量：毎分 1.5 mL

面積測定範囲：リスペリドンの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

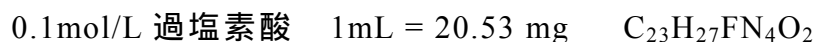
検出の確認：標準溶液 2 mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 20 mL とする．この液 10  $\mu$ L から得られたリスペリドンのピーク面積が標準溶液のリスペリドンのピーク面積の 5~15 % になることを確認する．

システムの性能：標準溶液 10  $\mu$ L につき，上記の条件で操作するとき，リスペリドンのピークの理論段数及びシンメトリー係数はそれぞれ 5000 段以上，2.0 以下である．

システムの再現性：標準溶液 10  $\mu$ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，リスペリドンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である．

乾燥減量 0.5 % 以下 (1 g, 105  $^{\circ}$ C, 4 時間) ．

含量 換算した乾燥物に対して 99.0% 以上 定量法 本品約 0.15 g を精密に量り，2-ブタノン / 酢酸(100)混液(7:1)70 mL に溶かし，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 ．



別に規定するもののほか，規格及び試験方法は，日本薬局方の通則，製剤総則及び一般試験法による ．

## リスペリドン 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(パドル法)により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 30 分後に溶出液 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 3mL を正確に量り、薄めた塩酸(1 : 137) 3mL を正確に加えて試料溶液とする。別に定量用リスペリドンを 80 (減圧)で 4 時間乾燥し、その約 0.028g 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 10mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 25mL とする。この液 2mL を正確に量り、試験液を加えて正確に 200mL とし、この液 3mL を正確に量り、薄めた塩酸(1 : 137) 3mL を正確に加え、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、それぞれの液のリスペリドンのピーク面積  $A_T$  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。

リスペリドン ( $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{36}{5}$$

$W_S$  : 定量用リスペリドンの量 (mg)

$C$  : 1 錠中のリスペリドン ( $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ ) の表示量 (mg)

### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：237 nm)

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：25 付近の一定温度

移動相：水 / アセトニトリル混液 (13 : 7) 1000mL にトリフルオロ酢酸 1mL を加えた後、アンモニア水 (28) を使用して、約 pH2.9 とした後、水 / アンモニア水 (28) 混液 (1 : 1) を加えて pH3.0 ± 0.1 に調整する。

流量：リスペリドンの保持時間が約 3 分になるように調整する (1.0mL/min)。

### 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、リスペリド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 3500 段以上、2.5 以下である。

システムの再現性：標準溶液 100  $\mu$ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、リスペリドンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

リスペリドン、定量用  $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ :410.48 3-[2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジノ]エチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-4-オンで、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 リスペリドン 10g に水 50mL を加え、10 分間激しく振り混ぜる。この液をガラスろ過器 (G3) でろ取し、残留物を乾燥する (減圧, 60  $^{\circ}$ C, 3 時間)。得られた乾燥物にエタノール 20mL を加え、水浴中で還流しながら更にエタノールを徐々に加えて完全に溶けるまで加える。約 5 分間還流させ、室温で一夜放置後、氷冷しながら、ガラスろ過器 (G3) でろ取し、残留物を冷エタノールで 3 回洗浄し、乾燥する (減圧, 60  $^{\circ}$ C, 8 時間)。

性状 本品は白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

類縁物質 本品 0.1 g を精密に量り、メタノールを加えて溶かし 10 mL とし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 25 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10  $\mu$ 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、試料溶液のリスペリドン以外のピークの面積は、いずれも標準溶液のリスペリドンのピーク面積より大きくなく、試料溶液のリスペリドン以外のピークの合計面積は、標準溶液のリスペリドンのピーク面積の 1.5 倍より大きくない。

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：260 nm)

カラム：内径 4.6 mm、長さ 10 cm のステンレス管に 3  $\mu$ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：30  $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 A：酢酸アンモニウム溶液 (1 : 200)

移動相 B：メタノール

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

注入後からの時間(分)	移動相 A(%)	移動相 B(%)
0~15	70 30	30 70
15~20	30	70
20~21	30 70	70 30

流量：毎分 1.5 mL

面積測定範囲：リスペリドンの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2 mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 20 mL とする．この液 10  $\mu$ L から得られたリスペリドンのピーク面積が標準溶液のリスペリドンのピーク面積の 5~15 % になることを確認する．

システムの性能：標準溶液 10  $\mu$ L につき，上記の条件で操作するとき，リスペリドンのピークの理論段数及びシンメトリー係数はそれぞれ 5000 段以上，2.0 以下である．

システムの再現性：標準溶液 10  $\mu$ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，リスペリドンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である．

乾燥減量 0.5 % 以下 (1 g, 105  $^{\circ}$ C, 4 時間) ．

含量 換算した乾燥物に対して 99.0% 以上 定量法 本品約 0.15 g を精密に量り，2-ブタノン / 酢酸(100)混液(7:1)70 mL に溶かし，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 = 20.53 mg  $C_{23}H_{27}FN_4O_2$

別に規定するもののほか，規格及び試験方法は，日本薬局方の通則，製剤総則及び一般試験法による ．

## リスペリドン 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(パドル法)により，毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 30 分後に溶出液 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 3mL を正確に量り，薄めた塩酸(1 : 137) 3mL を正確に加えて試料溶液とする。別に定量用リスペリドンを 80 (減圧)で 4 時間乾燥し，その約 0.028g 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 15mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 25mL とする。この液 2mL を正確に量り，試験液を加えて正確に 200mL とし，この液 3mL を正確に量り，薄めた塩酸(1 : 137) 3mL を正確に加え，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，それぞれの液のリスペリドンのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。本品の 30 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする。

リスペリドン ( $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{54}{5}$$

$W_S$  : 定量用リスペリドンの量 (mg)

$C$  : 1 錠中のリスペリドン ( $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ ) の表示量 (mg)

### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：237 nm)

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：25 付近の一定温度

移動相：水 / アセトニトリル混液 (13 : 7) 1000mL にトリフルオロ酢酸 1mL を加えた後，アンモニア水 (28) を使用して，約 pH2.9 とした後，水 / アンモニア水 (28) 混液 (1 : 1) を加えて pH3.0 ± 0.1 に調整する。

流量：リスペリドンの保持時間が約 3 分になるように調整する (1.0mL/min)。

### 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，リスペリド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 3500 段以上、2.5 以下である。

システムの再現性：標準溶液 100  $\mu$ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、リスペリドンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

リスペリドン、定量用  $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ :410.48 3-[2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジノ]エチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-4-オンで、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 リスペリドン 10g に水 50mL を加え、10 分間激しく振り混ぜる。この液をガラスろ過器 (G3) でろ取し、残留物を乾燥する (減圧, 60  $^{\circ}$ C, 3 時間)。得られた乾燥物にエタノール 20mL を加え、水浴中で還流しながら更にエタノールを徐々に加えて完全に溶けるまで加える。約 5 分間還流させ、室温で一夜放置後、氷冷しながら、ガラスろ過器 (G3) でろ取し、残留物を冷エタノールで 3 回洗浄し、乾燥する (減圧, 60  $^{\circ}$ C, 8 時間)。

性状 本品は白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

類縁物質 本品 0.1 g を精密に量り、メタノールを加えて溶かし 10 mL とし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 25 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10  $\mu$ 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、試料溶液のリスペリドン以外のピークの面積は、いずれも標準溶液のリスペリドンのピーク面積より大きくなく、試料溶液のリスペリドン以外のピークの合計面積は、標準溶液のリスペリドンのピーク面積の 1.5 倍より大きくない。

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：260 nm)

カラム：内径 4.6 mm、長さ 10 cm のステンレス管に 3  $\mu$ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：30  $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 A：酢酸アンモニウム溶液 (1 : 200)

移動相 B：メタノール

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



注入後からの時間(分)	移動相 A(%)	移動相 B(%)
0~15	70 30	30 70
15~20	30	70
20~21	30 70	70 30

流量：毎分 1.5 mL

面積測定範囲：リスペリドンの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2 mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 20 mL とする．この液 10  $\mu$ L から得られたリスペリドンのピーク面積が標準溶液のリスペリドンのピーク面積の 5~15 % になることを確認する．

システムの性能：標準溶液 10  $\mu$ L につき，上記の条件で操作するとき，リスペリドンのピークの理論段数及びシンメトリー係数はそれぞれ 5000 段以上，2.0 以下である．

システムの再現性：標準溶液 10  $\mu$ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，リスペリドンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である．

乾燥減量 0.5 % 以下 ( 1 g , 105  $^{\circ}$ C , 4 時間 ) ．

含量 換算した乾燥物に対して 99.0% 以上 定量法 本品約 0.15 g を精密に量り ,2-ブタノン / 酢酸( 100 ) 混液( 7 : 1 ) 70 mL に溶かし ,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 = 20.53 mg  $C_{23}H_{27}FN_4O_2$

別に規定するもののほか，規格及び試験方法は，日本薬局方の通則，製剤総則及び一般試験法による．

レピリナスト 150 mg 錠

**溶出試験：**試験液として、ラウリル硫酸ナトリウムの pH6.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液溶液(2 1000)を用いる。本品 1 個をとり、試験液 900 mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、溶出試験開始 30 分後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.45  $\mu$ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液 2 mL を正確に量り、アセトニトリル/水/酢酸(100)混液(800:200:1)を加えて正確に 20 mL とし、試料溶液とする。別に、レピリナスト標準品を 105 で 4 時間乾燥し、その約 0.030 g を精密に量り、アセトニトリル/水/酢酸(100)混液(800:200:1)を加えて溶かし、正確に 200 mL とする。この液 5mL を正確に量り、試験液 5mL を正確に加えた後、アセトニトリル/水/酢酸(100)混液(800:200:1)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につき、試験液 5mL に、アセトニトリル/水/酢酸(100)混液(800:200:1)を加えて 50mL とした液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 289 nm 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。

レピリナスト ( $C_{20}H_{21}NO_5$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{450}{C}$$

$W_s$  : レピリナスト標準品の量 (mg)

$C$  : 1 錠中のレピリナスト ( $C_{20}H_{21}NO_5$ ) の表示量 (mg)

**リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH6.8** 0.05mol/L リン酸水素二ナトリウム試液 1000mL に、クエン酸一水和物 5.25g を水に溶かして 1000mL とした液を加え、pH6.8 に調整する。

## 塩酸テモカプリル 1mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり，試験液に水 900 mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験開始 30 分後，溶出液 20 mL 以上をとり，孔径 0.45  $\mu\text{m}$  以下のメンブランフィルターでろ過し，初めのろ液 10 mL を除き，次のろ液を試料溶液とする．

別に，塩酸テモカプリル標準品（別途本品 1 g につき，水分測定法の容量滴定法，直接滴定法により水分を測定しておく）約 0.023 g を精密に量り，薄めたアセトニトリル（1 : 2）を加えて正確に 50 mL とする．この液 5 mL を正確に量り，水を加えて正確に 100 mL とする．この液 5 mL を正確に量り，水を加えて正確に 100 mL とし，標準溶液とする．

試料溶液及び標準溶液 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い，それぞれの液のテモカ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．

塩酸テモカプリル（ $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot \text{HCl}$ ）の表示量に対する溶出率（%）

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

$W_S$ ：脱水物に換算した塩酸テモカプリル標準品の量（mg）

$C$ ：1 錠中の塩酸テモカプリル（ $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot \text{HCl}$ ）の表示量（mg）

### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：234 nm）

カラム：内径 6 mm，長さ 15 cm 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：薄めたリン酸（1 : 500）/ アセトニトリル混液（43 : 32）

流量：テモカプリルの保持時間が約 7 分 になるように調整する．

### システム適合性

システムの性能：標準溶液 50  $\mu\text{L}$  につき，上記の条件で操作するとき，テモカプリルの理論段数及びシンメトリー係数は，それぞれ 9000 段以上，及び 2.0 以下である．

システムの再現性：標準溶液 50  $\mu\text{L}$  につき，上記の条件で試験を 6 回

繰り返すとき，テモカプリルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である．

#### 塩酸テモカプリル標準品

$C_{23}H_{28}N_2O_5S_2 \cdot HCl$  : 513.07 (+)-[(2*S*,6*R*)-6-[[(*S*)-1-(エトキシカルボニル)-3-フェニルプロピル]アミノ]-5-オキソ-2-(2-チエニル)ペルヒドロ-1,4-チアゼピン-4-イル]酢酸一塩酸塩で、次の規格に適合するもの．

性状 本品は白色～淡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  $1758\text{ cm}^{-1}$  ,  $1733\text{ cm}^{-1}$  ,  $1676\text{ cm}^{-1}$  ,  $1496\text{ cm}^{-1}$  ,  $755\text{ cm}^{-1}$  ,  $729\text{ cm}^{-1}$  及び  $700\text{ cm}^{-1}$  付近に吸収を認める．

類縁物質 本品 0.10 g を薄めたアセトニトリル(1 2)に溶かし，正確に 200 mL とし，試料溶液とする．試料溶液  $10\text{ }\mu\text{L}$  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．各々のピーク面積を自動積分法により測定し，面積百分率法により，それらの量を求めるとき，テモカプリルのピーク以外のピークの合計面積は 0.5 % 以下である．

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：234 nm）

カラム：内径 6 mm , 長さ 15 cm のステンレス管に  $5\text{ }\mu\text{m}$  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：リン酸溶液(1 500) / アセトニトリル混液 (63 : 37)

流量：テモカプリルの保持時間が約 11 分になるように調整する（毎分約 1 mL の一定量）．

面積測定範囲：溶媒のピークの後からテモカプリルの保持時間の約 4 倍の範囲．

#### システム適合性

検出の確認：試料溶液 5 mL を正確に量り，薄めたアセトニトリル(1 2)を加え正確に 50 mL とする．更にこの液 5 mL を正確に量り，薄めたアセトニトリル(1 2)を加え正確に 50 mL とし，システム適合性試験用溶液とする．システム適合性試験用溶液 5 mL を正確に量り，薄めたアセトニトリル(1 2)を加え正確に 50 mL とする．この液  $10\text{ }\mu\text{L}$  から得たテモカプリルのピーク面積は，試料溶液のテモカプリルのピーク面積

の 0.07 ~ 0.13% となることを確認する。

システムの性能：システム適合性試験用溶液 10  $\mu$ L につき，上記の条件で操作するとき，テモカプリルの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 9000 段以上，2.0 以下である。

試験の再現性：システム適合性試験用溶液 10  $\mu$ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，テモカプリルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である。

水分 0.5 % 以下 (1 g, 容量滴定法, 直接滴定)

含量 換算した脱水物に対し、塩酸テモカプリル ( $C_{23}H_{28}N_2O_5S_2 \cdot HCl$ ) 99.5 % 以上を含む。

本品約 0.8 g を精密に量り，無水酢酸 / 酢酸(100)混液 (7 : 3) 80 mL に溶かし，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。

0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL = 51.31 mg  $C_{23}H_{28}N_2O_5S_2 \cdot HCl$

## 塩酸テモカプリル 2mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に水 900 mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 30 分後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.45  $\mu\text{m}$  以下のメンブランフィルターでろ過し、初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別に、塩酸テモカプリル標準品（別途本品 1 g につき、水分測定法の容量滴定法、直接滴定法により水分を測定しておく）約 0.023 g を精密に量り、薄めたアセトニトリル（1 : 2）を加えて正確に 50 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、水を加えて正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、水を加えて正確に 50 mL とし、標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液 50  $\mu\text{L}$  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い、それぞれの液のテモカ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。

塩酸テモカプリル（ $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot \text{HCl}$ ）の表示量に対する溶出率（%）

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

$W_S$ ：脱水物に換算した塩酸テモカプリル標準品の量（mg）

$C$ ：1 錠中の塩酸テモカプリル（ $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot \text{HCl}$ ）の表示量（mg）

### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：234 nm）

カラム：内径 6 mm、長さ 15 cm 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：薄めたリン酸（1 : 500）/ アセトニトリル混液（43 : 32）

流量：テモカプリルの保持時間が約 7 分 になるように調整する。

### システム適合性

システムの性能：標準溶液 50  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で操作するとき、テモカプリルの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 9000 段以上、及び 2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 50  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、テモカプリルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 %

以下である。

#### 塩酸テモカプリル標準品

$C_{23}H_{28}N_2O_5S_2 \cdot HCl$  : 513.07 (+)-[(2*S*,6*R*)-6-[[(*S*)-1-(エトキシカルボニル)-3-フェニルプロピル]アミノ]-5-オキソ-2-(2-チエニル)ペルヒドロ-1,4-チアゼピン-4-イル]酢酸一塩酸塩で、次の規格に適合するもの。

性状 本品は白色～淡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  $1758\text{ cm}^{-1}$ 、 $1733\text{ cm}^{-1}$ 、 $1676\text{ cm}^{-1}$ 、 $1496\text{ cm}^{-1}$ 、 $755\text{ cm}^{-1}$ 、 $729\text{ cm}^{-1}$  及び  $700\text{ cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 0.10 g を薄めたアセトニトリル(1 : 2)に溶かし、正確に 200 mL とし、試料溶液とする。試料溶液 10  $\mu\text{L}$  につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率法により、それらの量を求めるとき、テモカプリルのピーク以外のピークの合計面積は 0.5 % 以下である。

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：234 nm）

カラム：内径 6 mm、長さ 15 cm 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：リン酸溶液(1 : 500) / アセトニトリル混液 (63 : 37)

流量：テモカプリルの保持時間が約 11 分になるように調整する（毎分約 1 mL の一定量）。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からテモカプリルの保持時間の約 4 倍の範囲。

#### システム適合性

検出の確認：試料溶液 5 mL を正確に量り、薄めたアセトニトリル(1 : 2)を加え正確に 50 mL とする。更にこの液 5 mL を正確に量り、薄めたアセトニトリル(1 : 2)を加え正確に 50 mL とし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液 5 mL を正確に量り、薄めたアセトニトリル(1 : 2)を加え正確に 50 mL とする。この液 10  $\mu\text{L}$  から得たテモカプリルのピーク面積は、試料溶液のテモカプリルのピーク面積の 0.07～0.13% となることを確認する。

システムの性能：システム適合性試験用溶液 10  $\mu$ L につき，上記の条件で操作するとき，テモカプリルの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 9000 段以上，2.0 以下である．

試験の再現性：システム適合性試験用溶液 10  $\mu$ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，テモカプリルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である．

水分 0.5 % 以下 (1 g, 容量滴定法, 直接滴定)

含量 換算した脱水物に対し、塩酸テモカプリル ( $C_{23}H_{28}N_2O_5S_2 \cdot HCl$ ) 99.5 % 以上を含む．

本品約 0.8 g を精密に量り，無水酢酸 / 酢酸(100)混液 (7 : 3) 80 mL に溶かし，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．

0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL = 51.31 mg  $C_{23}H_{28}N_2O_5S_2 \cdot HCl$



## 塩酸テモカプリル 4mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に水 900 mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 30 分後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.45  $\mu\text{m}$  以下のメンブランフィルターでろ過し、初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別に、塩酸テモカプリル標準品（別途本品 1 g につき、水分測定法の容量滴定法、直接滴定法により水分を測定しておく）約 0.023 g を精密に量り、薄めたアセトニトリル（1 : 2）を加えて正確に 50 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、水を加えて正確に 100 mL とする。この液 10 mL を正確に量り、水を加えて正確に 50 mL とし、標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液 50  $\mu\text{L}$  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い、それぞれの液のテモカ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。

塩酸テモカプリル（ $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot \text{HCl}$ ）の表示量に対する溶出率（%）

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

$W_S$ ：脱水物に換算した塩酸テモカプリル標準品の量（mg）

$C$ ：1 錠中の塩酸テモカプリル（ $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot \text{HCl}$ ）の表示量（mg）

### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：234 nm）

カラム：内径 6 mm，長さ 15 cm 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：薄めたリン酸（1 : 500） / アセトニトリル混液（43 : 32）

流量：テモカプリルの保持時間が約 7 分 になるように調整する。

### システム適合性

システムの性能：標準溶液 50  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で操作するとき、テモカプリルの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 9000 段以上、及び 2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 50  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、テモカプリルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 %

以下である。

#### 塩酸テモカプリル標準品

$C_{23}H_{28}N_2O_5S_2 \cdot HCl$  : 513.07 (+)-[(2*S*,6*R*)-6-[[(*S*)-1-(エトキシカルボニル)-3-フェニルプロピル]アミノ]-5-オキソ-2-(2-チエニル)ペルヒドロ-1,4-チアゼピン-4-イル]酢酸一塩酸塩で、次の規格に適合するもの。

性状 本品は白色～淡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  $1758\text{ cm}^{-1}$ 、 $1733\text{ cm}^{-1}$ 、 $1676\text{ cm}^{-1}$ 、 $1496\text{ cm}^{-1}$ 、 $755\text{ cm}^{-1}$ 、 $729\text{ cm}^{-1}$  及び  $700\text{ cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 0.10 g を薄めたアセトニトリル(1 : 2)に溶かし、正確に 200 mL とし、試料溶液とする。試料溶液 10  $\mu\text{L}$  につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率法により、それらの量を求めるとき、テモカプリルのピーク以外のピークの合計面積は 0.5 % 以下である。

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：234 nm）

カラム：内径 6 mm、長さ 15 cm 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：リン酸溶液(1 : 500) / アセトニトリル混液 (63 : 37)

流量：テモカプリルの保持時間が約 11 分になるように調整する（毎分約 1 mL の一定量）。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からテモカプリルの保持時間の約 4 倍の範囲。

#### システム適合性

検出の確認：試料溶液 5 mL を正確に量り、薄めたアセトニトリル(1 : 2)を加え正確に 50 mL とする。更にこの液 5 mL を正確に量り、薄めたアセトニトリル(1 : 2)を加え正確に 50 mL とし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液 5 mL を正確に量り、薄めたアセトニトリル(1 : 2)を加え正確に 50 mL とする。この液 10  $\mu\text{L}$  から得たテモカプリルのピーク面積は、試料溶液のテモカプリルのピーク面積の 0.07 ~ 0.13 % となることを確認する。

システムの性能：システム適合性試験用溶液 10  $\mu$ L につき，上記の条件で操作するとき，テモカプリルの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 9000 段以上，2.0 以下である．

試験の再現性：システム適合性試験用溶液 10  $\mu$ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，テモカプリルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である．

水分 0.5 % 以下 ( 1 g , 容量滴定法 , 直接滴定 )

含量 換算した脱水物に対し、塩酸テモカプリル (  $C_{23}H_{28}N_2O_5S_2 \cdot HCl$  ) 99.5 % 以上を含む．

本品約 0.8 g を精密に量り，無水酢酸 / 酢酸 (100) 混液 ( 7 : 3 ) 80 mL に溶かし，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．

0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL = 51.31 mg  $C_{23}H_{28}N_2O_5S_2 \cdot HCl$

## エグアレンナトリウム 25mg/g 顆粒

**溶出試験** 本品約 0.2g を精密に量り，試験液に薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液（1→2）900mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 75 回転で試験を行う．溶出試験開始 15 分後，溶出液 20mL 以上をとり，孔径 0.45 $\mu$ 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，次のろ液を，試料溶液とする．別にエグアレンナトリウム標準品を 80 で 2 時間乾燥し，その約 0.022g を精密に量り，pH6.8 のリン酸塩緩衝液（1→2）に溶かし，正確に 100mL とする．この液 5 mL 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 200mL 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 284nm 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．

エグアレンナトリウム ( $C_{15}H_{17}NaO_3 \cdot S \cdot 1/3 H_2O$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

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

$W_S$  : エグアレンナトリウム標準品の量 (mg)

$W_T$  : 本品の採取量 (g)

$C$  : 1g 中のエグアレンナトリウム ( $C_{15}H_{17}NaO_3 \cdot S \cdot 1/3 H_2O$ ) の表示量 (mg)

エグアレンナトリウム標準品 :  $C_{15}H_{17}NaO_3 \cdot S \cdot 1/3 H_2O$  : 306.35 3-エチル-7-イソプロピル-1-アズレンスルホン酸ナトリウム・1/3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** エグアレンナトリウム 10g に対して 30mL の割合でエタノール (99.5) を加え，加温して溶かし，温時ろ過する．冷後，析出した結晶を集め，エタノール (99.5) 2mL ずつ 3 回洗い，さらにエタノール (99.5) から再結晶し，得られた結晶をエタノール (99.5) 5mL ずつ 2 回洗う．得られた結晶を 80 で 2 時間乾燥しデシケーター（シリカゲル）中で放冷する．

**性状** 本品は青色の結晶又は結晶性粉末である．

**確認試験**

(1) 紫外吸収スペクトル 本品の水溶液（1→4000）につき，紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき，波長 580nm 付近に幅広い吸収の極大を示す．さらに，本品の水溶液（1→200000）

の吸収スペクトルを測定するとき，波長237～241nm，283～287nm及び293～297nmに吸収の極大を示す．

(2) 赤外吸収スペクトル 本品を乾燥し，赤外吸収スペクトル法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき， $2950\text{cm}^{-1}$ ， $1576\text{cm}^{-1}$ ， $1385\text{cm}^{-1}$ ， $1179\text{cm}^{-1}$ 及び $1047\text{cm}^{-1}$ 付近に吸収を認める．

(3) 核磁気共鳴スペクトル 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化メタノール溶液（1→50）につき，核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法（ $^1\text{H}$ ）により測定するとき， $\delta 1.4$ 付近に多重線のシグナル Aを， $\delta 3.0$ 付近に幅広い多重線のシグナル Bを， $\delta 7.2$ 付近に三重線のシグナル Cを， $\delta 7.7$ 付近に二重線のシグナル Dを， $\delta 8.0$ 付近に単一線のシグナル Eを， $\delta 8.3$ 付近に二重線のシグナル Fを， $\delta 9.2$ 付近に単一線又はわずかに分裂した二重線のシグナル Gを示し，各シグナルの面積強度比 A：B：C：D：E：F：G はほぼ 9：3：1：1：1：1：1 である．

#### 純度試験

(1) 1 - エチル - 5 - イソプロピルアズレン，1,3 - ジエチル - 5 - イソプロピルアズレン 本品0.020gをとり，メタノールに溶かし，正確に100mLとし，試料溶液とする．別に1 - エチル - 5 - イソプロピルアズレン0.010g及び1,3 - ジエチル - 5 - イソプロピルアズレン0.010gをとり，メタノールに溶かし，正確に100mLとする．この液1mLを正確に量り，メタノールを加えて正確に50mLとし，その1mLを正確に量りメタノールを加えて正確に50mLとし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液20 $\mu\text{L}$ につき，次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う．それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき，試料溶液の1 - エチル - 5 - イソプロピルアズレンのピーク面積は，標準溶液の1 - エチル - 5 - イソプロピルアズレンのピーク面積より大きくない．また，試料溶液の1,3 - ジエチル - 5 - イソプロピルアズレンのピーク面積は，標準溶液の1,3 - ジエチル - 5 - イソプロピルアズレンのピーク面積より大きくない．

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：285nm）

カラム：内径4.6mm，長さ15cmのステンレス管に5 $\mu\text{m}$ の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする．

カラム温度：20 付近の一定温度

移動相：0.02mol/Lリン酸緩衝液（pH6.0）/アセトニトリル混液（1：4）

流量：1 - エチル - 5 - イソプロピルアズレンの保持時間が約9分

になるように調整する。

面積測定範囲：1 - エチル - 5 - イソプロピルアズレンの保持時間の約2倍の範囲。

#### システム適合性

システムの性能：標準溶液20 $\mu$ Lにつき上記の条件で操作するとき1 - エチル - 5 - イソプロピルアズレン ,1,3 - ジエチル - 5 - イソプロピルアズレンの順に溶出し，その分離度が3以上のものを用いる。

システムの再現性：標準溶液20 $\mu$ Lにつき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，1 - エチル - 5 - イソプロピルアズレンのピーク面積の相対標準偏差は5%以下である。

(2) 類縁物質 本品0.02gをとり，移動相を加えて溶かし，正確に100mLとし，試料溶液とする。この液1mLを正確に量り，移動相を加えて正確に100mLとし，その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 $\mu$ Lにつき，次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき，試料溶液のエグアレンのピークに対する保持時間の相対比0.25以上の類縁物質のピークの合計面積は，標準溶液のエグアレンのピーク面積より大きくない。また，試料溶液のエグアレンのピークに対する保持時間の相対比0.25未満の類縁物質のピークの合計面積は，標準溶液のエグアレンのピーク面積より大きくない。

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：285nm）

カラム：内径4.6mm ,長さ15cmのステンレス管に5 $\mu$ 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：20 付近の一定温度

移動相：0.02mol/Lリン酸緩衝液（pH6.0） / アセトニトリル混液（7：3）

流量：エグアレンの保持時間が約12分になるように調整する。

面積測定範囲：エグアレンの保持時間の約2倍の範囲

#### システム適合性

検出の確認：標準溶液5mLを正確に量り，移動相を加えて正確に25mLとする。この液20 $\mu$ Lから得たエグアレンのピーク面積が，標準溶液のエグアレンのピーク面積の15～25%になることを確認する。

システムの性能：パラオキシ安息香酸メチル0.01gをとり，試料溶液5mLを加えた後，移動相を加えて25mLとする。この液20 $\mu$ L

につき上記の条件で操作するとき，パラオキシ安息香酸メチル，エグアレンの順に溶出し，その分離度が2.0以上のものを用いる．システムの再現性：標準溶液20 $\mu$ Lにつき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，エグアレンのピーク面積の相対標準偏差は5%以下である．

乾燥減量 1.0%以下（0.5g，80℃，2時間）．

含量 99.0%以上 定量法 本品を乾燥し，その約0.3gを精密に量り，水30mLに溶かし，あらかじめ塩酸12mLを流したのち水約100mLを流して中性になるまで洗浄したカラムクロマトグラフ用強酸性イオン交換充填剤(H型)2gを用いて調製した直径15mmのクロマトグラフ柱に入れ，1分間に5mLの流速で流出させる．次に水50mLでクロマトグラフ柱を洗い，洗液は先の流出液に合わせ，0.05mol/L水酸化ナト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い，補正する．

0.05mol/L水酸化ナトリウム液 1mL = 15.318mg  $C_{15}H_{17}NaO_3S \cdot \frac{1}{3} H_2O$

1 - エチル - 5 - イソプロピルアズレン  $C_{15}H_{18}$  青色澄明の液である．

#### 確認試験

(1)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により吸収スペクトルを測定するとき，波長615nm付近に吸収の極大を示す．さらに本品のメタノール溶液（1→400000）の吸収スペクトルを測定するとき，波長279～283nmに吸収の極大を示す．

(2)本品につき，赤外吸収スペクトル法の液膜法により測定するとき，2950 $cm^{-1}$ 及び1572 $cm^{-1}$ 付近に吸収を認める．

#### 純度試験

類縁物質 本品0.10g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 $\mu$ 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n-ヘキサン/クロロホルム混液（5：1）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．

1,3 - ジエチル - 5 - イソプロピルアズレン  $C_{17}H_{22}$  青色澄明の液である．

#### 確認試験

- (1)本品のメタノール溶液(1→4000)につき,紫外可視吸光光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき,波長640nm付近に吸収の極大を示す.さらに,本品のメタノール溶液(1→400000)の吸収スペクトルを測定するとき,波長 282~286nmに吸収の極大を示す.
- (2)本品につき,赤外吸収スペクトル法の液膜法により測定するとき,2950 $\text{cm}^{-1}$ 及び 1572 $\text{cm}^{-1}$ 付近に吸収を認める.

#### 純度試験

類縁物質 本品0.10g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 $\mu\text{L}$ 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n-ヘキサン/クロロホルム混液(5:1)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.

#### 0.02mol/Lリン酸緩衝液(pH6.0)

リン酸二水素カリウム2.7gを水に溶かして1000mLとした液に,リン酸水素二ナトリウム十二水和物7.2gを水に溶かして1000mLとした液を加え,pH6.0に調製する.



別添 2

標準製剤について

有効成分名	剤型	含量	整理番号	標準製剤	標準ロット	標準製剤提供者			
塩酸シプロヘプタジン	散剤	10mg/g	4905A	ヘリアクチン散 1%	4FC07H	萬有製薬(株)			
	錠剤	4mg	4905B	ヘリアクチン錠	2MC04H				
タンニン酸シフェンヒドรามिन	散剤	100mg/g	4910A	レスタミン A コーワ散	IP2S	興和(株)			
メキタジン	錠剤	3mg	4913A	セスラン錠	ZET11HX	旭化成ファーマ(株)			
				ニホラジン錠	AU10	アルフレッサファーマ(株)			
メロニダゾール	錠剤	250mg	4923A	フラジール内服錠	3013	塩野義製薬(株)			
マレイン酸セチプロチリン	錠剤	1mg	4935A	テシプロ錠	201	持田製薬(株)			
リスパリドン	細粒剤	10mg/g	5204A	リスパタール細粒 1%	398BCB	ヤンセンファーマ(株)			
				錠剤	1mg		5204B	リスパタール錠 1mg	437ABK
					2mg		5204C	リスパタール錠 2mg	402ABJ
					3mg		5204D	リスパタール錠 3mg	011CCE
レピリナスト	錠剤	150mg	5301B	ロメット錠 150mg	K001A	三菱ウェルファーマ(株)			
塩酸テモカプリル	錠剤	1mg	5311A	エスコール錠 1mg	PM001	三共(株)			
		2mg	5311B	エスコール錠 2mg	PE187				
		4mg	5311C	エスコール錠 4mg	NP024				
イクアレナトリウム	顆粒剤	25mg/g	5317A	アスロキサ顆粒	A27H	寿製薬(株)			

別添 3

医薬品の範囲及び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
			基準液	その他		
塩酸ジプロパミン	散剤	10mg/g	水	1.2, 4.0, 6.8	50	4905A
	錠剤	4mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	4905B
タニン酸ジフェンドラミン	散剤	100mg/g	4.0	1.2, 6.8, 水	50	4910A
メタジソン	錠剤	3mg	6.8	1.2, 4.0, 水	50	4913A
メロニダゾール	錠剤	250mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	4923A
マレイン酸セチプロチン	錠剤	1mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	4935A
リスパリドン	細粒剤	10mg/g	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5204A
	錠剤	1mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5204B
		2mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5204C
		3mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5204D
ビリナスト	錠剤	150mg	6.8* <sup>1</sup> 0.2 %テウリル硫酸ナトリウム 添加	1.2, 4.0, 水	50	5301B
塩酸テモカプリル	錠剤	1mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5311A
		2mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5311B
		4mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5311C
エガレンナトリウム	顆粒剤	25mg/g	6.8	1.2, 4.0, 水	75	5118B

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）

pH6.8\*<sup>1</sup>：薄めた McIlvaine 緩衝液（0.05mol/L リン酸一水素ナトリウムと 0.025mol/L クエン酸で pH6.8 に調整する。）

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 日付医薬審第 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。