

薬食審査発第 1201002 号
平成 17 年 12 月 1 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7月25日厚生労働省告示第265号、平成16年1月21日厚生労働省告示第12号、平成16年4月12日厚生労働省告示第202号、平成16年7月22日厚生労働省告示第299号、平成16年11月25日厚生労働省告示第408号及び平成17年3月9日厚生労働省告示第64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10月27日、平成16年4月20日、平成16年7月12日、平成16年10月22日、平成17年2月25日及び平成17年6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18年3月1日までに行うよう、併せて御指導願いたい。

別紙

イトラコナゾール (50mg カプセル)
塩酸ジセチアミン (25mg 錠)
プラバスタチンナトリウム (5mg/g 細粒, 10mg/g 細粒, 5mg 錠, 10mg 錠)
ヒドロキシカルバミド (500mg カプセル)
塩酸ジシクロベリン (塩酸ジサイクロミン) (100mg/g 散)
クエン酸ペントキシベリン (30mg カプセル)
ペリンドプリルエルブミン (2mg 錠, 4mg 錠)
塩酸セチリジン (5mg 錠, 10mg 錠)
塩酸テルビナフィン (125mg 錠)
酢酸クロルマジノン・メストラノール (2mg・0.05mg 錠)
ベシル酸アムロジピン (2.5mg 錠 a, 5mg 錠 a)
ベシル酸アムロジピン (2.5mg 錠 b, 5mg 錠 b)
塩酸ピペタナート、L-グルタミン、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物
(3mg/g・600mg/g・200mg/g 顆粒)
トラピジル (100mg/g 細粒, 50mg 錠, 100mg 錠)
クエン酸ペントキシベリン (30mg 徐放性カプセル)
フェノールフタレイン酸クロルプロマジン(フェノールフタリン酸クロルプロマジン)
(180mg/g 細粒)
グリセロリン酸カルシウム (1g/g 散)
パラアミノサリチル酸カルシウム (250mg 錠)
ビスベンチアミン (25mg 錠)
ピモベンダン (1.25mg カプセル, 2.5mg カプセル)
クエン酸モサプリド (10mg/g 散, 2.5mg 錠, 5mg 錠)
メサラジン (250mg 錠)
セフジトレン ピボキシル (100mg/g 細粒)
スパルフロキサシン (100mg 錠)
塩酸セレギリン (2.5mg 錠)
アカルボース (50mg 錠, 100mg 錠)
シタラビンオクホスファート (50mg カプセル, 100mg カプセル)

別添 1

公的溶出試験（案）について

（別に規定するもののほか、日本薬局方一般試験法溶出試験法を準用する。）

イトラコナゾール 50mg カプセル

溶出試験 シンカーは用いない。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（パドル法）により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 90 分後に溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別に定量用イトラコナゾールを 100°C（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、試験液を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 255nm 付近における吸光度 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。

イトラコナゾール ($C_{35}H_{38}Cl_2 N_8O_4$) の表示量に対する溶出率(%)

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

W_s : 定量用イトラコナゾールの量 (mg)

C : 1 カプセル中のイトラコナゾール ($C_{35}H_{38}Cl_2 N_8O_4$) の表示量 (mg)

イトラコナゾール, 定量用 $C_{35}H_{38}Cl_2 N_8O_4$: 705.63 (±)-1- セク-ブチル-4-[p -[4-[p -[[(2*R**, 4*S**)-2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル)-1, 3-ジオキソラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]- Δ^2 -1, 2, 4-トリアゾリン-5-オンで以下の規格に適合するもの。必要な場合は次に示す方法により精製する。

精製法 イトラコナゾール 750g にメタノール/ N, N -ジメチルホルムアミド混液 (25 : 8) 3300mL を加えて加温して溶かし、温時ろ過し、ろ液をかき混ぜながら室温になるまで冷却する。沈殿をガラスろ過器 (G3) で集め、80°C で減圧して一夜乾燥する。この精製工程を更に 1 回繰り返す。得られた沈殿物を 1500mL のジエチルエーテルに懸濁し、1 時間よくかき混ぜる。懸濁物をガラスろ過器 (G3) で集め、80°C で一夜乾燥する。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

類縁物質 本品 0.10 g をメタノール/テトラヒドロフラン混液 (1 : 1) 10 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、メタノール/テトラヒドロフラン混液 (1 : 1) 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/テトラヒドロフラン混液 (1:1) を加えて正確に 10 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。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、試料溶液のイトラコナゾール以外のピーク面積は、標準溶液のピーク面積の 1/2 より大きくなく、試料溶液のイトラコナゾール以外のピークの合計面積は、標準溶液のイトラコナゾールのピーク面積の 2 倍より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：225 nm）

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

カラム温度：30 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 A：硫酸水素テトラブチルアンモニウム溶液 (17 \rightarrow 625)

移動相 B：アセトニトリル

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 ~ 20	80 \rightarrow 50	20 \rightarrow 50
20 ~ 25	50	50

流 量：毎分 1.5 mL

面積測定範囲：イトラコナゾールの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 1mL を正確に量り、メタノール/テトラヒドロフラン混液 (1:1) を加えて正確に 10 mL とする。この液 10 μ L から得たイトラコナゾールのピーク面積が、標準溶液のイトラコナゾールのピーク面積の 7 ~ 13 % になることを確認する。

システムの性能：本品 1 mg 及び硝酸ミコナゾール 1 mg をメタノール/テトラヒドロフラン混液 (1:1) 20 mL に溶かす。この液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ミコナゾール、イトラコナゾールの順に溶出し、その分離度は 2.0 以上である。

システムの再現性：標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、イトラコナゾール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 99.0%以上 定量法 本品を乾燥し、その約 0.3 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．

$$0.1 \text{ mol/L 過塩素酸 } 1 \text{ mL} = 35.28 \text{ mg } \text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$$

試薬・試液

硝酸ミコナゾール[医薬品各条]

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．

塩酸ジセチアミン錠 35.65mg

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。溶出試験を開始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、0.1mol/L塩酸試液を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別に塩酸ジセチアミン標準品（別途本品0.2gにつき、水分測定法の容量滴定法、逆滴定により水分を測定しておく）約24mgを精密に量り、水に溶かし、正確に50mLとする。この液5mLを正確に量り、0.1mol/L塩酸試液40mLを加え、更に水を加えて正確に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240nm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。

塩酸ジセチアミン ($C_{18}H_{26}N_4O_6S \cdot HCl \cdot H_2O$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 150 \times 1.039$$

W_s : 脱水物に換算した塩酸ジセチアミン標準品の量 (mg)

C : 1錠中の塩酸ジセチアミン ($C_{18}H_{26}N_4O_6S \cdot HCl \cdot H_2O$) の表示量 (mg)

塩酸ジセチアミン標準品 日本薬局方外医薬品規格「塩酸ジセチアミン」。ただし、定量するとき、換算した脱水物に対し、塩酸ジセチアミン ($C_{18}H_{26}N_4O_6S \cdot HCl$) 99.0%以上を含むもの。

プラバスタチンナトリウム 5mg/g 細粒

溶出試験 本品約 1.0 g を精密に量り，試験液に水 900 mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験開始 15 分後，溶出液 20 mL 以上をとり，孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する．初めのろ液 10 mL を除き，次のろ液を試料溶液とする．別に，プラバスタチン 1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミン標準品¹⁾ (別途本品 0.5 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，水を加えて溶かし，正確に 100 mL とする．この液 3 mL を正確に量り，水を加えて正確に 100 mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液につき，紫外可視吸光度測定法により試験を行い，波長 238 nm における吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに波長 265 nm 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．

プラバスタチンナトリウム ($C_{23}H_{35}NaO_7$) の表示量に対する溶出率(%)

$$= \frac{W_s}{W_T} \times \frac{A_{T1} - A_{T2}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{1}{C} \times 27 \times 0.806$$

W_s : 脱水物に換算したプラバスタチン 1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミン標準品の量 (mg)

W_T : プラバスタチンナトリウム細粒の秤取量 (g)

C : 1 g 中のプラバスタチンナトリウム ($C_{23}H_{35}NaO_7$) の表示量 (mg)

1) プラバスタチン 1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミン標準品

$C_{23}H_{36}O_7 \cdot C_8H_{19}N$: 553.77 プラバスタチンの 1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミン塩で，次に示す方法で精製し，下記の規格に適合するもの．

精製法 プラバスタチンの 1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミン塩をアセトン/水混液 (49 : 1) に加え，溶かした後，徐々に冷却する．冷後，析出した結晶をろ取し，得られた結晶を減圧で乾燥する．更に最初から同様の操作をもう一度行う．

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である．

確認試験 本品につき，赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき，波数 3490 cm^{-1} ，2950 cm^{-1} ，1728 cm^{-1} ，1562 cm^{-1} ，1395 cm^{-1} 及び 1044 cm^{-1} 付近に吸収を認める．

類縁物質 本品 0.05 g を水/メタノール混液 (11 : 9) 50 mL に溶かし，試料溶液とする．この液 5 mL を正確に量り，水/メタノール混液 (11 : 9) を加えて正確に 100 mL とし，標準原液とする．この液 6 mL を正確に量り，水/メタノ

ール混液 (11 : 9) を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液 10 μ L 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、試料溶液のプラバスタチン以外のピークの合計面積は標準溶液のプラバスタチンのピーク面積より大きくない (0.3 % 以下)。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：238 nm)

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

カラム温度：25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：水 / メタノール / 酢酸 (100) / トリエチルアミン混液 (550:450:1:1)

ただし、酢酸 (100) 及びトリエチルアミンはホールピペットを用いて加える。

流量：プラバスタチンの保持時間が約 21 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プラバスタチンの保持時間の約 2.5 倍の範囲。

システム適合性

検出の確認：標準原液 1 mL を正確に量り、水 / メタノール混液 (11 : 9) を加えて 100 mL とする。この液 10 μ L から得たプラバスタチンのピーク面積が、標準溶液のプラバスタチンのピーク面積の 10 ~ 25 % になることを確認する。

システムの性能：本品 5 mg を水 / メタノール混液 (11 : 9) 50 mL に溶かす。この液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、プラバスタチンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 4000 段以上、2.0 以下である。

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

水分 0.3 % 以下 (0.5 g, 容量滴定法, 直接滴定)。

含量 換算した脱水物に対し、プラバスタチン ($C_{23}H_{36}O_7$) 75.9~77.4% を含む。

定量法 本品約 0.5 g を精密に量り、エタノール (99.5) / 水混液 (9 : 1) 30 mL を加えて溶かし、0.1 mol/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。

0.1 mol/L 水酸化ナトリウム液 1 mL = 42.45 mg $C_{23}H_{36}O_7$

プラバスタチンナトリウム 10mg/g 細粒

溶出試験 本品約 0.5 g を精密に量り，試験液に水 900 mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験開始 15 分後，溶出液 20 mL 以上をとり，孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する．初めのろ液 10 mL を除き，次のろ液を試料溶液とする．別にプラバスタチン 1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミン標準品¹⁾ (別途本品 0.5 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，水を加えて溶かし，正確に 100 mL とする．この液 3 mL を正確に量り，水を加えて正確に 100 mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液につき，紫外可視吸光度測定法により試験を行い，波長 238 nm における吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに波長 265 nm 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．

プラバスタチンナトリウム ($C_{23}H_{35}NaO_7$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_s}{W_T} \times \frac{A_{T1} - A_{T2}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{1}{C} \times 27 \times 0.806$$

W_s : 脱水物に換算したプラバスタチン 1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミン標準品の量 (mg)

W_T : プラバスタチンナトリウム細粒の秤取量 (g)

C : 1 g 中のプラバスタチンナトリウム ($C_{23}H_{35}NaO_7$) の表示量 (mg)

1) プラバスタチン 1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミン標準品

$C_{23}H_{36}O_7 \cdot C_8H_{19}N$: 553.77 プラバスタチンの 1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミン塩で，次に示す方法で精製し，下記の規格に適合するもの．

精製法 プラバスタチンの 1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミン塩を アセトン/水混液 (49 : 1) に加え，溶かした後，徐々に冷却する．冷後，析出した結晶をろ取し，得られた結晶を減圧で乾燥する．更に最初から同様の操作をもう一度行う．

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である．

確認試験 本品につき，赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき，波数 3490 cm^{-1} ，2950 cm^{-1} ，1728 cm^{-1} ，1562 cm^{-1} ，1395 cm^{-1} 及び 1044 cm^{-1} 付近に吸収を認める．

類縁物質 本品 0.05 g を水/メタノール混液 (11 : 9) 50 mL に溶かし，試料溶液とする．この液 5 mL を正確に量り，水/メタノール混液 (11 : 9) を加えて正確に 100 mL とし，標準原液とする．この液 6 mL を正確に量り，水/メタノ

ール混液 (11 : 9) を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液 10 μ L 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、試料溶液のプラバスタチン以外のピークの合計面積は標準溶液のプラバスタチンのピーク面積より大きくない (0.3 % 以下)。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：238 nm)

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

カラム温度：25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：水 / メタノール / 酢酸 (100) / トリエチルアミン混液 (550:450:1:1)

ただし、酢酸 (100) 及びトリエチルアミンはホールピペットを用いて加える。

流量：プラバスタチンの保持時間が約 21 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プラバスタチンの保持時間の約 2.5 倍の範囲。

システム適合性

検出の確認：標準原液 1 mL を正確に量り、水 / メタノール混液 (11 : 9) を加えて 100 mL とする。この液 10 μ L から得たプラバスタチンのピーク面積が、標準溶液のプラバスタチンのピーク面積の 10 ~ 25 % になることを確認する。

システムの性能：本品 5 mg を水 / メタノール混液 (11 : 9) 50 mL に溶かす。この液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、プラバスタチンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 4000 段以上、2.0 以下である。

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

水分 0.3 % 以下 (0.5 g, 容量滴定法, 直接滴定)。

含量 換算した脱水物に対し、プラバスタチン ($C_{23}H_{36}O_7$) 75.9~77.4% を含む。

定量法 本品約 0.5 g を精密に量り、エタノール (99.5) / 水混液 (9 : 1) 30 mL を加えて溶かし、0.1 mol/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。

0.1 mol/L 水酸化ナトリウム液 1 mL = 42.45 mg $C_{23}H_{36}O_7$

プラバスタチンナトリウム 5mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり，試験液に水 900 mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験開始 15 分後，溶出液 20 mL 以上をとり，孔径 $0.45\ \mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する．初めのろ液 10 mL を除き，次のろ液を試料溶液とする．別にプラバスタチン 1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチルアミン標準品¹⁾ (別途本品 0.5 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，水を加えて溶かし，正確に 100 mL とする．この液 3 mL を正確に量り，水を加えて正確に 100 mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液につき，紫外可視吸光度測定法により試験を行い，波長 238 nm における吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに波長 265 nm 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．

プラバスタチンナトリウム ($\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NaO}_7$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_{T1} - A_{T2}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{1}{C} \times 27 \times 0.806$$

W_s : 脱水物に換算したプラバスタチン 1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチルアミン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のプラバスタチンナトリウム ($\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NaO}_7$) の表示量 (mg)

1) プラバスタチン 1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチルアミン標準品

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_7 \cdot \text{C}_8\text{H}_{19}\text{N}$: 553.77 プラバスタチンの 1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミン塩で，次に示す方法で精製し，下記の規格に適合するもの．

精製法 プラバスタチンの 1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミン塩を アセトン/水混液 (49 : 1) に加え，溶かした後，徐々に冷却する．冷後，析出した結晶をろ取し，得られた結晶を減圧で乾燥する．更に最初から同様の操作をもう一度行う．

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である．

確認試験 本品につき，赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき，波数 $3490\ \text{cm}^{-1}$ ， $2950\ \text{cm}^{-1}$ ， $1728\ \text{cm}^{-1}$ ， $1562\ \text{cm}^{-1}$ ， $1395\ \text{cm}^{-1}$ 及び $1044\ \text{cm}^{-1}$ 付近に吸収を認める．

類縁物質 本品 0.05 g を水/メタノール混液 (11 : 9) 50 mL に溶かし，試料溶液とする．この液 5 mL を正確に量り，水/メタノール混液 (11 : 9) を加えて正確に 100 mL とし，標準原液とする．この液 6 mL を正確に量り，水/メタノール混液 (11 : 9) を加えて正確に 100 mL とし，標準溶液とする．

試料溶液及び標準溶液 10 μ L につき，次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う．それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき，試料溶液のプラバスタチン以外のピークの合計面積は標準溶液のプラバスタチンのピーク面積より大きくない（0.3 % 以下）．

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：238 nm）

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

カラム温度：25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：水／メタノール／酢酸（100）／トリエチルアミン混液（550:450:1:1）

ただし、酢酸（100）及びトリエチルアミンはホールピペットを用いて加える．

流量：プラバスタチンの保持時間が約 21 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プラバスタチンの保持時間の約 2.5 倍の範囲．

システム適合性

検出の確認：標準原液 1 mL を正確に量り，水／メタノール混液（11：9）を加えて 100 mL とする．この液 10 μ L から得たプラバスタチンのピーク面積が，標準溶液のプラバスタチンのピーク面積の 10 ~ 25 % になることを確認する．

システムの性能：本品 5 mg を水／メタノール混液（11：9）50 mL に溶かす．この液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，プラバスタチンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は，それぞれ 4000 段以上，2.0 以下である．

システムの再現性：標準溶液 10 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，プラバスタチンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である．

水分 0.3 % 以下（0.5 g，容量滴定法，直接滴定）．

含量 換算した脱水物に対し，プラバスタチン（ $C_{23}H_{36}O_7$ ）75.9~77.4%を含む．

定量法 本品約 0.5 g を精密に量り，エタノール（99.5）／水混液（9：1）30 mL を加えて溶かし，0.1 mol/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．

0.1 mol/L 水酸化ナトリウム液 1 mL = 42.45 mg $C_{23}H_{36}O_7$

プラバスタチンナトリウム 10mg 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する。初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液 10 mL を正確に量り、水を加えて正確に 20 mL とし、試料溶液とする。別にプラバスタチン 1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチルアミン標準品¹⁾ (別途本品 0.5 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、水を加えて溶かし、正確に 100 mL とする。この液 3 mL を正確に量り、水を加えて正確に 100 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 238 nm における吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに波長 265 nm 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 85 % 以上のときは適合とする。

プラバスタチンナトリウム ($\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NaO}_7$) の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_{T1} - A_{T2}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{1}{C} \times 54 \times 0.806$$

W_s : 脱水物に換算したプラバスタチン 1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチルアミン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のプラバスタチンナトリウム ($\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NaO}_7$) の表示量 (mg)

1) プラバスタチン 1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチルアミン標準品

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_7 \cdot \text{C}_8\text{H}_{19}\text{N}$: 553.77 プラバスタチンの 1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチルアミン塩で、次に示す方法で精製し、下記の規格に適合するもの。

精製法 プラバスタチンの 1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチルアミン塩を アセトン/水混液 (49 : 1) に加え、溶かした後、徐々に冷却する。冷後、析出した結晶をろ取し、得られた結晶を減圧で乾燥する。更に最初から同様の操作をもう一度行う。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 $3490\ \text{cm}^{-1}$, $2950\ \text{cm}^{-1}$, $1728\ \text{cm}^{-1}$, $1562\ \text{cm}^{-1}$, $1395\ \text{cm}^{-1}$ 及び $1044\ \text{cm}^{-1}$ 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 0.05 g を水/メタノール混液 (11 : 9) 50 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 5 mL を正確に量り、水/メタノール混液 (11 : 9) を加えて正確に 100 mL とし、標準原液とする。この液 6 mL を正確に量り、水/メタノ

ール混液 (11 : 9) を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液 10 μ L 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、試料溶液のプラバスタチン以外のピークの合計面積は標準溶液のプラバスタチンのピーク面積より大きくない (0.3 % 以下)。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：238 nm)

カラム：内径 4.6 mm, 長さ 15 cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化した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 / メタノール / 酢酸 (100) / トリエチルアミン混液 (550:450:1:1)

ただし、酢酸 (100) 及びトリエチルアミンはホールピペットを用いて加える。

流量：プラバスタチンの保持時間が約 21 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プラバスタチンの保持時間の約 2.5 倍の範囲。

システム適合性

検出の確認：標準原液 1 mL を正確に量り、水 / メタノール混液 (11 : 9) を加えて 100 mL とする。この液 10 μ L から得たプラバスタチンのピーク面積が、標準溶液のプラバスタチンのピーク面積の 10 ~ 25 % になることを確認する。

システムの性能：本品 5 mg を水 / メタノール混液 (11 : 9) 50 mL に溶かす。この液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、プラバスタチンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 4000 段以上、2.0 以下である。

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

水分 0.3 % 以下 (0.5 g, 容量滴定法, 直接滴定)。

含量 換算した脱水物に対し、プラバスタチン ($C_{23}H_{36}O_7$) 75.9~77.4%を含む。

定量法 本品約 0.5 g を精密に量り、エタノール (99.5) / 水混液 (9 : 1) 30 mL を加えて溶かし、0.1 mol/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。

0.1 mol/L 水酸化ナトリウム液 1 mL = 42.45 mg $C_{23}H_{36}O_7$

ヒドロキシカルバミド 500mg 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 15 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にヒドロキシカルバミド標準品を 60°C で 3 時間減圧乾燥し、その約 28mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 5 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、それぞれの液のヒドロキシカルバミドのピーク面積 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。

ヒドロキシカルバミド ($\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 1800$$

W_S : ヒドロキシカルバミド標準品の量 (mg)

C : 1 カプセル中のヒドロキシカルバミド ($\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 214nm)

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°C 付近の一定温度

移動相 : 水

流量 : ヒドロキシカルバミドの保持時間が約 2.5 分になるよう調整する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液 5 μ L につき、上記の条件で操作するとき、溶媒ピークとヒドロキシカルバミドの分離度は 2.0 以上であり、ヒドロキシカルバミド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 5 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ヒドロキシカルバミドのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

ヒドロキシカルバミド標準品 下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

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 3430 cm^{-1} , 3330 cm^{-1} , 1642 cm^{-1} , 1591 cm^{-1} 及び 1409 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 10.0mg を水 1.0mL に溶かし、試料溶液とする。別に尿素 10.0mg を

水 100mL に溶かし、標準溶液とする。これらの液につき、ろ紙クロマトグラフ法により試験を行う。等容量の 2-ブタノール及び水を振り混ぜ、静置した液の下層を飽和溶媒、上層を展開溶媒とする。高さ約 500mm の展開用容器（図）の下部に飽和溶媒を入れ、20～25℃で 24 時間放置し、容器内を蒸気で飽和させる。リン酸水素二ナトリウム十二水和物 50.1g 及びクエン酸 6.3g を水に溶かし 1000mL とした液に浸した後風乾したろ紙に、試料溶液 100 μ L 及び標準溶液 20 μ L をスポットし、風乾する。ろ紙の上端を展開溶媒皿に固定し、展開用容器に入れ 1.5 時間放置する。展開溶媒皿に展開溶媒を入れ、24 時間展開した後、ろ紙を風乾し、更に 24 時間展開し、再びろ紙を風乾する。これに 4-ジメチルアミノベンズアルデヒドのエタノール／塩酸混液（49：1）溶液（1→100）を均等に噴霧した後、90℃で 1～2 分間加熱するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは 2 個以下で、標準溶液から得たスポットより濃くない。

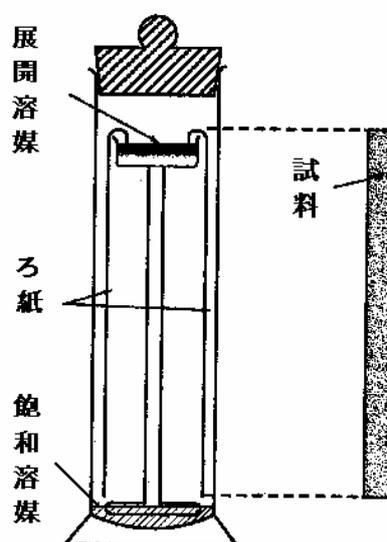


図 展開用容器

乾燥減量 1.0%以下（1g, 減圧, 60℃, 3時間）

含量 99.0%以上. 定量法 本品を乾燥し、その約 75mg を精密に量り、水に溶かして正確に 25mL とする。この液 5mL を正確にケルダールフラスコにとり、窒素定量法により試験を行う。

0.005mol/L 硫酸 1mL = 0.7606mg $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$

塩酸ジサイクロミン 100mg/g 散

溶出試験 本品約 0.1g を精密に量り、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 15 分後に溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別に塩酸ジサイクロミン標準品を 105°C 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、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 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 100 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、それぞれの液のジサイクロミンのピーク面積 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。

塩酸ジサイクロミン ($C_{19}H_{35}NO_2 \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : 塩酸ジサイクロミン標準品の量 (mg)

W_T : 塩酸ジサイクロミン散の秤取量 (g)

C : 1g 中の塩酸ジサイクロミン ($C_{19}H_{35}NO_2 \cdot HCl$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 215nm)

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

カラム温度 : 40°C 付近の一定温度

移動相 : メタノール/0.05mol/L 酢酸アンモニウム試液混液 (17:3)

流量 : ジサイクロミンの保持時間が約 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 : 標準溶液 100 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ジサイクロミンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 3000 段以上、2.0 以下である。

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

塩酸ジサイクロミン標準品 日本薬局方外医薬品規格「塩酸ジサイクロミン」.

酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, 0.05mol/L, pH4.0 酢酸(100)3.0g に水を加えて 1000mL とした液に, 酢酸ナトリウム三水和物 3.4g を水に溶かして 500mL とした液を加え, pH4.0 に調整する.

酢酸アンモニウム試液, 0.05mol/L 酢酸アンモニウム 0.385g を水に溶かし, 100mL とする.

クエン酸ペントキシベリン 30mg 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 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、次のろ液を試料溶液とする。別にクエン酸ペントキシベリン標準品を酸化リン (V) を乾燥剤として 60°C で 4 時間減圧乾燥し、その約 0.033g 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 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 30 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、それぞれの液のペントキシベリンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 45 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする。

クエン酸ペントキシベリンの表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : クエン酸ペントキシベリン標準品の量 (mg)

C : 1 カプセル中のクエン酸ペントキシベリンの表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 230nm)

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

カラム温度 : 40°C 付近の一定温度

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

流量 : ペントキシベリンの保持時間が約 7 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液 30 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ペントキシベリンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 3000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 30 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ペントキシベリンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

クエン酸ペントキシベリン標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する.

ペリンドプリルエルブミン 2 mg 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 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別に定量用ペリンドプリルエルブミン（別途本品 0.1 g につき、水分測定法の電量滴定法により水分を測定しておく）約 0.022 g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、水を加えて正確に 200 mL 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、それぞれの液のペリンドプリルエルブミンのピーク面積 A_T および 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。

ペリンドプリルエルブミン ($C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : 脱水物に換算した定量用ペリンドプリルエルブミンの量 (mg)

2 : 1 錠中のペリンドプリルエルブミン ($C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$) の表示量 (mg)

9 : 換算係数

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 215 nm)

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

カラム温度 : 50°C 付近の一定温度

移動相 : リン酸水素二ナトリウム十二水和物 17.9 g 及び 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム 1.46 g を水 1000 mL に溶かし、リン酸を加えて pH を 2.5 に調整する。この液 600 mL にアセトニトリル 400 mL を加える。

流量 : ペリンドプリルエルブミンの保持時間が約 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 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ペリンドプリルエルブミンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 3000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 50 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返す。

返すとき、ペリンドプリルエルブミンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

定量用ペリンドプリルエルブミン $C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$:441.61 (-)-(2S,3aS,7aS)-三級ブチルアンモニウム 1-[(S)-2-[[[(S)-1-(エトキシカルボニル)ブチル]アミノ]-1-オキソプロピル]オクタヒドロインドール-2-カルボキシラートで、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験

本品0.01 gをとり、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 2640 cm^{-1} , 1745 cm^{-1} , 1643 cm^{-1} 及び 1566 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験

(1) 光学異性体

本品0.05 gを移動相10 mLに溶かし、試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に200 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液5 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、試料溶液のペリンドプリルエルブミン以外のピークの合計面積は、標準溶液のペリンドプリルエルブミンのピーク面積の0.4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 215 nm）

カラム：内径約4 mm，長さ約25 cm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：50°C付近の一定温度

移動相：1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム1.04 gを水750 mLに溶かし、薄めた過塩素酸(5→12)を加えてpHを2.0に調整し、更に水を加えて800 mLとする。この液にアセトニトリル220 mL及びn-アミルアルコール4 mLを加える。

流量：ペリンドプリルエルブミンの保持時間が約100分になるように調整する。

カラムの選定：類縁物質の試験条件Iのカラムの選定と同様に操作するとき、ペリンドプリルエルブミン、パラオキシ安息香酸プロピルの順

に溶出し、その分離度が 20 以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液 5 μ L から得たペリンドプリルエルブミンのピーク高さが 6~10 mm になるように調整する。

面積測定範囲：ペリンドプリルエルブミンの保持時間の 0.5~1.5 倍の範囲

(2) 類縁物質

本品 0.05 g を試験条件 I の移動相 10 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、条件 I の移動相を加えて正確に 200 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ L につき、次の条件 I 及び条件 II 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し、条件 I 及び条件 II のそれぞれの標準溶液のペリンドプリルエルブミンのピーク面積に対する、試料溶液のペリンドプリルエルブミン以外の各々のピーク面積の比は 0.6 以下で、それらのピークの合計面積の比の和は 1.6 以下である。

試験条件 I

検出器、カラム及びカラム温度は、光学異性体の試験条件を準用する。
移動相：リン酸水素二ナトリウム十二水和物 17.9 g 及び 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム 1.46 g を水 1000 mL に溶かし、リン酸を加えて pH を 2.5 に調整する。この液 600 mL にアセトニトリル 400 mL を加える。

流量：ペリンドプリルエルブミンの保持時間が約 5 分になるように調整する。

カラムの選定：本品 0.025 g を移動相 25 mL に溶かす。この液及びパラオキシ安息香酸プロピルの移動相溶液 (1 \rightarrow 4000) のそれぞれ 2 mL を正確に量り、移動相を加えて 20 mL とする。この液 3 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ペリンドプリルエルブミン、パラオキシ安息香酸プロピルの順に溶出し、その分離度が 18 以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液 10 μ L から得たペリンドプリルエルブミンのピーク高さが 50 mm 以上になるように調整する。

面積測定範囲：ペリンドプリルエルブミンの保持時間の約 5 倍の範囲

試験条件 II

検出器、カラム及びカラム温度は、光学異性体の試験条件を準用し、カラムの選定は、試験条件 I を準用する。

移動相：リン酸水素二ナトリウム十二水和物 17.9 g 及び 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム 1.46 g を水 1000 mL に溶かし、リン酸を加えて pH を 2.5 に調整する。この液 400 mL にアセトニトリル 500 mL を加え

る.

流量：ペリンドプリルエルブミンの保持時間が約 3 分になるように調整する.

検出感度：標準溶液 10 μ L から得たペリンドプリルエルブミンのピーク高さが 75 mm 以上になるように調整する.

面積測定範囲：ペリンドプリルエルブミンの保持時間の約 2.5~6 倍の範囲

水分 0.5%以下 (0.1 g, 電量滴定法) .

含量 99.0%以上. 定量法 本品約 0.15 g を精密に量り, 酢酸 (100) 50 mL に溶かし, 0.05 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.

0.05 mol/L過塩素酸 1 mL=11.040 mg $C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$

ペリンドプリルエルブミン 4 mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に水 900 mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 15 分後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液 5 mL を正確に量り、水を加えて正確に 10 mL とし、試料溶液とする。別に定量用ペリンドプリルエルブミン（別途本品 0.1 g につき、水分測定法の電量滴定法により水分を測定しておく）約 0.022 g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、水を加えて正確に 200 mL 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、それぞれの液のペリンドプリルエルブミンのピーク面積 A_T および 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。

ペリンドプリルエルブミン ($C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{4} \times 18$$

W_s : 脱水物に換算した定量用ペリンドプリルエルブミンの量 (mg)

4 : 1 錠中のペリンドプリルエルブミン ($C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$) の表示量 (mg)

18 : 換算係数

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 215 nm)

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

カラム温度 : 50°C 付近の一定温度

移動相 : リン酸水素二ナトリウム十二水和物 17.9 g 及び 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム 1.46 g を水 1000 mL に溶かし、リン酸を加えて pH を 2.5 に調整する。この液 600 mL にアセトニトリル 400 mL を加える。

流量 : ペリンドプリルエルブミンの保持時間が約 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 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ペリンドプリルエルブミンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 3000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 50 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返す。

返すとき、ペリンドプリルエルブミンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

定量用ペリンドプリルエルブミン $C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$: 441.61 (-)-(2S, 3aS, 7aS)-三級ブチルアンモニウム 1-[(S)-2-[[(S)-1-(エトキシカルボニル)ブチル]アミノ]-1-オキソプロピル]オクタヒドロインドール-2-カルボキシラートで、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験

本品 0.01 g をとり、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 2640 cm^{-1} 、 1745 cm^{-1} 、 1643 cm^{-1} 及び 1566 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験

(1) 光学異性体

本品 0.05 g を移動相 10 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 200 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $5\text{ }\mu\text{L}$ 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。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、試料溶液のペリンドプリルエルブミン以外のピークの合計面積は、標準溶液のペリンドプリルエルブミンのピーク面積の0.4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 215 nm）

カラム：内径約 4 mm，長さ約 25 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： 50°C 付近の一定温度

移動相：1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム 1.04 g を水 750 mL に溶かし、薄めた過塩素酸 (5→12) を加えて pH を 2.0 に調整し、更に水を加えて 800 mL とする。この液にアセトニトリル 220 mL 及び n-アミルアルコール 4 mL を加える。

流量：ペリンドプリルエルブミンの保持時間が約 100 分になるように調整する。

カラムの選定：類縁物質の試験条件 I のカラムの選定と同様に操作するとき、ペリンドプリルエルブミン、パラオキシ安息香酸プロピルの順

に溶出し、その分離度が 20 以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液 5 μ L から得たペリンドプリルエルブミンのピーク高さが 6~10 mm になるように調整する。

面積測定範囲：ペリンドプリルエルブミンの保持時間の 0.5~1.5 倍の範囲

(2) 類縁物質

本品 0.05 g を試験条件 I の移動相 10 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、条件 I の移動相を加えて正確に 200 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ L につき、次の条件 I 及び条件 II 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し、条件 I 及び条件 II のそれぞれの標準溶液のペリンドプリルエルブミンのピーク面積に対する、試料溶液のペリンドプリルエルブミン以外の各々のピーク面積の比は 0.6 以下で、それらのピークの合計面積の比の和は 1.6 以下である。

試験条件 I

検出器、カラム及びカラム温度は、光学異性体の試験条件を準用する。
移動相：リン酸水素二ナトリウム十二水和物 17.9 g 及び 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム 1.46 g を水 1000 mL に溶かし、リン酸を加えて pH を 2.5 に調整する。この液 600 mL にアセトニトリル 400 mL を加える。

流量：ペリンドプリルエルブミンの保持時間が約 5 分になるように調整する。

カラムの選定：本品 0.025 g を移動相 25 mL に溶かす。この液及びパラオキシ安息香酸プロピルの移動相溶液 (1 \rightarrow 4000) のそれぞれ 2 mL を正確に量り、移動相を加えて 20 mL とする。この液 3 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ペリンドプリルエルブミン、パラオキシ安息香酸プロピルの順に溶出し、その分離度が 18 以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液 10 μ L から得たペリンドプリルエルブミンのピーク高さが 50 mm 以上になるように調整する。

面積測定範囲：ペリンドプリルエルブミンの保持時間の約 5 倍の範囲

試験条件 II

検出器、カラム及びカラム温度は、光学異性体の試験条件を準用し、カラムの選定は、試験条件 I を準用する。

移動相：リン酸水素二ナトリウム十二水和物 17.9 g 及び 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム 1.46 g を水 1000 mL に溶かし、リン酸を加えて pH を 2.5 に調整する。この液 400 mL にアセトニトリル 500 mL を加え

る.

流量：ペリンドプリルエルブミンの保持時間が約 3 分になるように調整する.

検出感度：標準溶液 10 μ L から得たペリンドプリルエルブミンのピーク高さが 75 mm 以上になるように調整する.

面積測定範囲：ペリンドプリルエルブミンの保持時間の約 2.5~6 倍の範囲

水分 0.5%以下 (0.1 g, 電量滴定法) .

含量 99.0%以上. 定量法 本品約 0.15 g を精密に量り, 酢酸 (100) 50 mL に溶かし, 0.05 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.

0.05 mol/L過塩素酸 1 mL=11.040 mg $C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$

塩酸セチリジン 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。溶出試験を開始15分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別に塩酸セチリジン標準品を60°Cで3時間減圧乾燥し、その約0.025gを精密に量り、水に溶かし正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長230nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

塩酸セチリジン ($C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : 塩酸セチリジン標準品の量 (mg)

C : 1錠中の塩酸セチリジン ($C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$) の表示量 (mg)

塩酸セチリジン標準品 $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$: 461.81 (±)2-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]エトキシ酢酸 二塩酸塩で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品を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1741 cm^{-1} 、1496 cm^{-1} 、1137 cm^{-1} 及び759 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品0.10gを移動相50mLに溶かし、試料溶液とする。この液2mLを正確に量り、移動相を加えて正確に50mLとする。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10 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のセチリジン以外のピーク(セチリジンに対する相対保持時間約0.3, 約0.8, 約0.9, 約1.4及び約2.5)の各々のピーク面積は、標準溶液から得たセチリジンのピーク面積より大きくない。また、試料溶液のセチリジン以外のピークの合計面積は、標準溶液のセチリジンのピーク面積の2.5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：230nm)

カラム：内径 4.0mm, 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シリカゲルを充填する.

カラム温度：25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：アセトニトリル/薄めた 0.5mol/L 硫酸試液(2 \rightarrow 25)0.04mol/L 硫酸溶液混液(47 : 3)

流量：セチリジンの保持時間が約 9 分になるように調整する.

面積測定範囲：溶媒ピークの後からセチリジンの保持時間の約 3 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，移動相を加え正確に 10mL とし，この液 10 μ L から得たセチリジンのピーク面積が，標準溶液のセチリジンのピーク面積の 35~65%になることを確認する.

システムの性能：本品 20mg を移動相に溶かし，100mL とする．この液 5mL をとりアミノピリンの移動相溶液(1 \rightarrow 2500) 3mL を加え，さらに移動相を加えて 20mL とする．この液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，セチリジン，アミノピリンの順に溶出し，その分離度は 7 以上である.

システムの再現性：標準溶液 10 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，セチリジ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 1.0%以下(1g, 減圧, 60 $^{\circ}$ C, 3時間).

含量 99.0%以上. 定量法 本品を乾燥し，その約 0.1g を精密に量り，アセトン/水混液(7:3)70mL に溶かし，0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する(電位差滴定法)．ただし，第二変曲点を終点とする．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=15.394mg $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$

アミノピリン $C_{13}H_{17}N_3O$ 白色~微黄色の結晶又は結晶性の粉末である.

融点 107~109 $^{\circ}$ C

塩酸セチリジン 10mg 錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水 900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始 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、水を加えて正確に 10mLとし、試料溶液とする。別に塩酸セチリジン標準品を 60° Cで 3 時間減圧乾燥し、その約 0.025gを精密に量り、水に溶かし正確に 100mLとする。この液 2mLを正確に量り、水を加えて正確に 100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 230nm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。

塩酸セチリジン ($C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : 塩酸セチリジン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸セチリジン ($C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$) の表示量 (mg)

塩酸セチリジン標準品 $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$: 461.81 (±)-2-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]エトキシ酢酸 二塩酸塩で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品を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 1741 cm^{-1} 、1496 cm^{-1} 、1137 cm^{-1} 及び 759 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 0.10g を移動相 50mL に溶かし、試料溶液とする。この液 2mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 50mL とする。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 10 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のセチリジン以外のピーク(セチリジンに対する相対保持時間約 0.3, 約 0.8, 約 0.9, 約 1.4 及び約 2.5)の各々のピーク面積は、標準溶液から得たセチリジンのピーク面積より大きくない。また、試料溶液のセチリジン以外のピークの合計面積は、標準溶液のセチリジンのピーク面積の 2.5 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：230nm)

カラム：内径 4.0mm, 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シリカゲルを充填する.

カラム温度：25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：アセトニトリル/薄めた 0.5mol/L 硫酸試液(2 \rightarrow 25)0.04mol/L 硫酸溶液混液(47 : 3)

流量：セチリジンの保持時間が約 9 分になるように調整する.

面積測定範囲：溶媒ピークの後からセチリジンの保持時間の約 3 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，移動相を加え正確に 10mL とし，この液 10 μ L から得たセチリジンのピーク面積が，標準溶液のセチリジンのピーク面積の 35~65%になることを確認する.

システムの性能：本品 20mg を移動相に溶かし，100mL とする．この液 5mL をとりアミノピリンの移動相溶液(1 \rightarrow 2500) 3mL を加え，さらに移動相を加えて 20mL とする．この液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，セチリジン，アミノピリンの順に溶出し，その分離度は 7 以上である.

システムの再現性：標準溶液 10 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，セチリジ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 1.0%以下(1g, 減圧, 60 $^{\circ}$ C, 3時間).

含量 99.0%以上. 定量法 本品を乾燥し，その約 0.1g を精密に量り，アセトン/水混液(7:3)70mL に溶かし，0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する(電位差滴定法)．ただし，第二変曲点を終点とする．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=15.394mg $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$

アミノピリン $C_{13}H_{17}N_3O$ 白色~微黄色の結晶又は結晶性の粉末である.

融点 107~109 $^{\circ}$ C

塩酸テルビナフィン 125mg 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 0.5 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 2mL を正確に量り、薄めた酢酸 (100) (1 \rightarrow 100) を加えて正確に 20mL とし、試料溶液とする。別に、塩酸テルビナフィン標準品を 105 $^{\circ}$ C で 4 時間乾燥し、その約 0.016g を精密に量り、薄めた酢酸 (100) (1 \rightarrow 100) に溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL 及び pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 5mL を正確に量り、薄めた酢酸 (100) (1 \rightarrow 100) 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、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 5mL に薄めた酢酸 (100) (1 \rightarrow 100) 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 283nm 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。

塩酸テルビナフィン ($C_{21}H_{25}N \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : 塩酸テルビナフィン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸テルビナフィン ($C_{21}H_{25}N \cdot HCl$) の表示量 (mg)

塩酸テルビナフィン標準品 $C_{21}H_{25}N \cdot HCl$: 327.90 (*E*)-*N*-(6,6-ジメチル-2-ヘプテン-4-イニル)-*N*-メチル-1-ナフタレンメチルアミン 塩酸塩で、下記の規格に適合するもの。必要な場合は次に示す方法により精製する。

精製法 塩酸テルビナフィン 15g に薄めたエタノール (99.5) (17 \rightarrow 50) 50mL を加え、加温して溶かす。熱時ろ過し、放冷後接種し、更に冷却し析出した結晶をろ取り、冷却した薄めたエタノール (99.5) (17 \rightarrow 50) 少量で洗う。同様の操作を行い再結晶を繰り返して得た結晶を、50 $^{\circ}$ C で 10 時間減圧乾燥し、更に 60 $^{\circ}$ C で 5 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 (1) 本品のメタノール溶液 (1 \rightarrow 40000) 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 281~285nm に吸収の極大を示す。更に、この液 3mL をとり、メタノールを加えて 25mL とした液につき、吸収スペクトルを測定するとき、波長 221~225nm に吸収の極大を示す。

(2) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 2970 cm^{-1} , 2440 cm^{-1} , 2220 cm^{-1} , 1633 cm^{-1} , 1598 cm^{-1} , 1515 cm^{-1} 及び 959 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (283nm) : 232~252 (0.05g, メタノール, 2000mL)

類縁物質 本品 0.05g をメタノール 20mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のテルビナフィン以外のピーク合計面積は、標準溶液のテルビナフィ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：282nm）

カラム：内径 4.0mm, 長さ 10cm 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 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 A：薄めたリン酸（1 \rightarrow 25）を用いて pH8.0 に調整した薄めたテトラメチルアンモニウムヒドロキシド溶液（9 \rightarrow 2000）／アセトニトリル／テトラヒドロフラン混液（10 : 7 : 3）

移動相 B：アセトニトリル／テトラヒドロフラン／薄めたリン酸（1 \rightarrow 25）を用いて pH8.0 に調整した薄めたテトラメチルアンモニウムヒドロキシド溶液（9 \rightarrow 2000）混液（63 : 27 : 10）

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

注入後からの時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0 ~ 5	100	0
5 ~ 30	100 \rightarrow 0	0 \rightarrow 100
30 ~ 32	0	100

流量：テルビナフィンの保持時間が約 15 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テルビナフィンの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

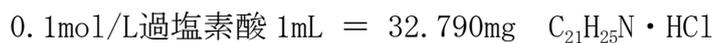
検出の確認：標準溶液 2mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 10mL とする。この液 20 μ L から得たテルビナフィンのピーク面積が、標準溶液のテルビナフィンのピーク面積の 14~26%になることを確認する。

システムの性能：本品 0.024g 及びテルフェニル 4mg をメタノール 500mL に溶かす。この液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、テルフェニル、テルビナフィンの順に溶出し、その分離度は 10 以上である。

システムの再現性：標準溶液 20 μ Lにつき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，テルビナフィンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

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

含量 99.0%以上. 定量法 本品を乾燥し，その約 0.26g を精密に量り，酢酸 (100) 5mL に溶かし，無水酢酸 50mL を加え，0.1mol/L 過塩素酸で滴定する (電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い，補正する。



酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液，0.05mol/L, pH4.0 酢酸 (100) 3.0g に水を加えて 1000mL とした液に，酢酸ナトリウム三水和物 3.4g を水に溶かして 500mL とした液を加え，pH4.0 に調整する。

酢酸クロルマジノン 2mg・メストラノール 0.05mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液にラウリル硫酸ナトリウム溶液 (3→1000) 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、次のろ液を試料溶液とする。別に酢酸クロルマジノ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 0.022gを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 100mLとし、標準原液 (1) とする。また、メストラノール標準品を 105 $^{\circ}$ Cで 3 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 100mL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、標準原液 (2) とする。標準原液 (1) 及び標準原液 (2) 2mLずつを正確に量り、ラウリル硫酸ナトリウム溶液 (3→1000) を加えて正確に 200mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 100 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、それぞれの液の酢酸クロルマジノンのピーク面積 A_{Ta} 及び A_{Sa} 並びにメストラノールのピーク面積 A_{Tb} 及び A_{Sb} を測定する。

本品の 60 分間の溶出率が酢酸クロルマジノン 80%以上及びメストラノール 75%以上のときは適合とする。

酢酸クロルマジノン ($C_{23}H_{29}ClO_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{Sa} \times \frac{A_{Ta}}{A_{Sa}} \times \frac{1}{C_a} \times 9$$

メストラノール ($C_{21}H_{26}O_2$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{Sb} \times \frac{A_{Tb}}{A_{Sb}} \times \frac{1}{C_b} \times \frac{9}{50}$$

W_{Sa} : 酢酸クロルマジノン標準品の量 (mg)

W_{Sb} : メストラノール標準品の量 (mg)

C_a : 1 錠中の酢酸クロルマジノン ($C_{23}H_{29}ClO_4$) の表示量 (mg)

C_b : 1 錠中のメストラノール ($C_{21}H_{26}O_2$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 酢酸クロルマジノン 紫外吸光光度計 (測定波長 : 285nm)

メストラノール 蛍光光度計 (測定波長 : 励起波長 281nm, 蛍光波長 302nm)

カラム : 内径 4mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 25 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：アセトニトリル／水混液（3：2）

流量：酢酸クロルマジノンの保持時間が約 6 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 100 μ L につき，上記の条件で操作するとき，酢酸クロルマジノ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，1.5 以下であり，メストラノールのピークの理論段数及びシンメトリー係数は，それぞれ 3000 段以上，1.5 以下である。

システムの再現性：標準溶液 100 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，酢酸クロルマジノン及びメストラノールのピーク面積の相対標準偏差はそれぞれ 1.5%以下及び 3.0%以下である。

酢酸クロルマジノン標準品 酢酸クロルマジノン標準品（日局）。

メストラノール標準品 メストラノール標準品（日局）。

ベシル酸アムロジピン 2.5mg 錠 (a)

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 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 2mL を正確に量り、移動相 2mL を正確に加え、試料溶液とする。別にベシル酸アムロジピン標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 0.019g を精密に量り、メタノールに溶かし、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 100mL とする。更にこの液 2mL を正確に量り、移動相 2mL を正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $50\mu\text{L}$ 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、それぞれの液のアムロジピンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 75%以上のときは適合とする。

ベシル酸アムロジピン ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5\cdot\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3\text{S}$) 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 : ベシル酸アムロジピン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のベシル酸アムロジピン ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5\cdot\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3\text{S}$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：237nm）

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： 35°C 付近の一定温度

移動相：トリエチルアミン 7mL を正確に量り、水を加えて正確に 1000mL とした液にリン酸を加え、pH を 3.0 に調整する。この液 500mL にメタノール 300mL 及びアセトニトリル 200mL を加える。

流量：アムロジピンの保持時間が約 9 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 $50\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、アムロジピンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 3000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 $50\mu\text{L}$ につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、アムロジピンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

ベシル酸アムロジピン標準品 $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ (±)-3-エチル 5-メチル 2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(*o*-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチル-3,5-ピリジンジカルボン酸ベンゼンスルホン酸を次に示す方法により精製したもので、下記の規格に適合するもの。

精製法 ベシル酸アムロジピンをエタノール (99.5) で再結晶し、60°C、減圧で 18 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

- (1) 本品の 0.01 mol/L 塩酸・メタノール試液溶液 (1→40000) 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 235~239nm 及び 358~362nm 付近に吸収の極大を示す。
- (2) 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 3150cm^{-1} , 1697cm^{-1} , 1674cm^{-1} , 1616cm^{-1} , 1493cm^{-1} , 1092cm^{-1} , 及び 754cm^{-1} 付近に主な吸収を認める。

吸光度 $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ (237nm) : 338~345 (0.025g, 0.01mol/L 塩酸メタノール試液, 1000mL) . ただし, 105°C で 2 時間乾燥したもの。

純度試験

類縁物質 本品 0.10g を、水/アセトニトリル混液 (1 : 1) 50mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、水/アセトニトリル混液 (1 : 1) を加えて正確に 100mL とする。更にこの液 3mL を正確に量り、水/アセトニトリル混液 (1 : 1) を加えて正確に 10mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。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、試料溶液のアムロジピン及びアムロジピンに対する相対保持時間 約 0.15 のベンゼンスルホン酸以外のピークの合計面積は、標準溶液のアムロジピンのピーク面積の 1/3 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 : 237 nm)

カラム : 内径 4.6 mm, 長さ 15 cm のステンレス管に 3 μ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 35°C 付近の一定温度

移動相 A : 水/トリフルオロ酢酸混液 (5000 : 1)

移動相 B : アセトニトリル/トリフルオロ酢酸混液 (5000 : 1)

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を制御する.

注入後からの 時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0~30	80→20	20→80
30~45	20	80

流量：毎分 1.0mL

面積測定範囲：溶媒のピークの後から，アムロジピンの保持時間の約 3 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 1mL を正確に量り，水／アセトニトリル混液（1：1）を加えて正確に 10mL とする．この液 10 μ L から得たアムロジピンのピーク面積が，標準溶液のアムロジピンのピーク面積の 7~13%となることを確認する．

システムの性能：標準溶液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，アムロジピンのピークの理論段数及びシンメトリー係数はそれぞれ 70000 段以上，1.5 以下である．

システムの再現性：標準溶液 10 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，アムロジピンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である．

水分 0.1%以下（0.5g，電量滴定法）．

ベシル酸アムロジピン 2.5mg 錠 (b)

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 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液 2mL を正確に量り、移動相 2mL を正確に加え、試料溶液とする。

別にベシル酸アムロジピン標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 0.019g を精密に量り、メタノールに溶かし、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 100mL とする。この液 2mL を正確に量り、移動相 2mL を正確に加え、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、それぞれの液のアムロジピンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 30 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする。

アムロジピン ($C_{20}H_{25}ClN_2O_5$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 18 \times 0.721$$

ただし、

W_s : ベシル酸アムロジピン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のアムロジピン ($C_{20}H_{25}ClN_2O_5$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 237nm)

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: 35°C 付近の一定温度

移動相: トリエチルアミン 7mL を正確に量り、水を加えて正確に 1000mL とした液にリン酸を加え、pH を 3.0 に調整する。この液 500mL にメタノール 300mL 及びアセトニトリル 200mL を加える。

流量: アムロジピンの保持時間が約 9 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 μ L につき、上記の条件で操作するとき、アムロジピンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 3000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 50 μ Lにつき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、アムロジピンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

ベシル酸アムロジピン標準品： $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ (±)-3-エチル 5-メチル 2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(*o*-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチル-3,5-ピリジンジカルボン酸ベンゼンスルホン酸を次に示す方法により精製したもので、下記の規格に適合するもの。

精製法 ベシル酸アムロジピンをエタノール (99.5) で再結晶し、60 $^{\circ}$ C、減圧で 18 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

(1) 本品の 0.01 mol/L 塩酸・メタノール試液溶液 (1 \rightarrow 40000)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 235 \sim 239 nm 及び 358 \sim 362 nm 付近に吸収の極大を示す。

(2) 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 3150 cm^{-1} 、1697 cm^{-1} 、1674 cm^{-1} 、1616 cm^{-1} 、1493 cm^{-1} 、1092 cm^{-1} 及び 754 cm^{-1} 付近に主な吸収を認める。

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (237 nm) : 338 \sim 345 (0.025 g, 0.01 mol/L 塩酸・メタノール試液, 1000 mL)。ただし、105 $^{\circ}$ Cで 2 時間乾燥したもの。

純度試験

類縁物質 本品 0.10 g を、水/アセトニトリル混液 (1 : 1) 50 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、水/アセトニトリル混液 (1 : 1) を加えて正確に 100 mL とする。更にこの液 3 mL を正確に量り、水/アセトニトリル混液 (1 : 1) を加えて正確に 10 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。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、試料溶液のアムロジピン及びアムロジピンに対する相対保持時間 約 0.15 のベンゼンスルホン酸以外のピークの合計面積は、標準溶液のアムロジピンのピーク面積の 1/3 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：237 nm)

カラム：内径 4.6 mm, 長さ 15 cm のステンレス管に 3 μ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：35 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 A：水／トリフルオロ酢酸混液（5000：1）

移動相 B：アセトニトリル／トリフルオロ酢酸混液（5000：1）

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を制御する．

注入後からの 時間（分）	移動相 A(%)	移動相 B(%)
0～30	80→20	20→80
30～45	20	80

流量：毎分 1.0 mL

面積測定範囲：溶媒のピークの後から、アムロジピンの保持時間の約 3 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 1 mL を正確に量り、水／アセトニトリル混液（1：1）を加えて正確に 10 mL とする．この液 10 μ L から得たアムロジピンのピーク面積が、標準溶液のアムロジピンのピーク面積の 7～13 %となることを確認する．

システムの性能：標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、アムロジピンのピークの理論段数及びシンメトリー係数はそれぞれ 70000 段以上、1.5 以下である．

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

水分 0.1 %以下（0.5 g，電量滴定法）．

ベシル酸アムロジピン 5mg 錠 (a)

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 $0.45\mu\text{m}$ 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 2mL を正確に量り、試験液 2mL を正確に加える。更にこの液 2mL を正確に量り、移動相 2mL を正確に加え、試料溶液とする。別にベシル酸アムロジピン標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 0.019g を精密に量り、メタノールに溶かし、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 100mL とする。更にこの液 2mL を正確に量り、移動相 2mL を正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $50\mu\text{L}$ 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、それぞれの液のアムロジピンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 30 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする。

ベシル酸アムロジピン ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3\text{S}$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : ベシル酸アムロジピン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のベシル酸アムロジピン ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3\text{S}$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：237nm）

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： 35°C 付近の一定温度

移動相：トリエチルアミン 7mL を正確に量り、水を加えて正確に 1000mL とした液にリン酸を加え、pH を 3.0 に調整する。この液 500mL にメタノール 300mL 及びアセトニトリル 200mL を加える。

流量：アムロジピンの保持時間が約 9 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 $50\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、アムロジピンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 3000 段以上、2.0 以下である。

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

とき、アムロジピンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

ベシル酸アムロジピン標準品 $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ (±)-3-エチル 5-メチル 2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(*o*-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチル-3,5-ピリジンジカルボン酸ベンゼンスルホン酸を次に示す方法により精製したもので、下記の規格に適合するもの。

精製法 ベシル酸アムロジピンをエタノール(99.5)で再結晶し、60°C、減圧で18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

- (1) 本品の0.01 mol/L塩酸・メタノール試液溶液(1→40000)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235~239nm及び358~362nm付近に吸収の極大を示す。
- (2) 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 3150cm^{-1} 、 1697cm^{-1} 、 1674cm^{-1} 、 1616cm^{-1} 、 1493cm^{-1} 、 1092cm^{-1} 、及び 754cm^{-1} 付近に主な吸収を認める。

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (237nm) : 338~345 (0.025g, 0.01mol/L塩酸メタノール試液, 1000mL) . ただし、105°Cで2時間乾燥したもの。

純度試験

類縁物質 本品0.10gを、水/アセトニトリル混液(1:1)50mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、水/アセトニトリル混液(1:1)を加えて正確に100mLとする。更にこの液3mLを正確に量り、水/アセトニトリル混液(1:1)を加えて正確に10mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。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、試料溶液のアムロジピン及びアムロジピンに対する相対保持時間約0.15のベンゼンスルホン酸以外のピークの合計面積は、標準溶液のアムロジピンのピーク面積の1/3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：237 nm)

カラム：内径4.6 mm、長さ15 cmのステンレス管に3 μ mの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：35°C付近の一定温度

移動相A：水/トリフルオロ酢酸混液(5000:1)

移動相B：アセトニトリル/トリフルオロ酢酸混液(5000:1)

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を制御する.

注入後からの 時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0~30	80→20	20→80
30~45	20	80

流量：毎分 1.0mL

面積測定範囲：溶媒のピークの後から，アムロジピンの保持時間の約 3 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 1mL を正確に量り，水／アセトニトリル混液（1：1）を加えて正確に 10mL とする．この液 10 μ L から得たアムロジピンのピーク面積が，標準溶液のアムロジピンのピーク面積の 7~13%となることを確認する．

システムの性能：標準溶液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，アムロジピンのピークの理論段数及びシンメトリー係数はそれぞれ 70000 段以上，1.5 以下である．

システムの再現性：標準溶液 10 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，アムロジピンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である．
水分 0.1%以下（0.5g，電量滴定法）．

ベシル酸アムロジピン 5mg 錠 (b)

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 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液 2mL を正確に量り、水 2mL を正確に加える。この液 2mL を正確に量り、移動相 2mL を正確に加え、試料溶液とする。

別にベシル酸アムロジピン標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 0.019g を精密に量り、メタノールに溶かし、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 100mL とする。この液 2mL を正確に量り、移動相 2mL を正確に加え、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、それぞれの液のアムロジピンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 30 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

アムロジピン ($C_{20}H_{25}ClN_2O_5$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 36 \times 0.721$$

ただし、

W_s : ベシル酸アムロジピン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のアムロジピン ($C_{20}H_{25}ClN_2O_5$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 237nm)

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: 35°C 付近の一定温度

移動相: トリエチルアミン 7mL を正確に量り、水を加えて正確に 1000mL とした液にリン酸を加え、pH を 3.0 に調整する。この液 500mL にメタノール 300mL 及びアセトニトリル 200mL を加える。

流量: アムロジピンの保持時間が約 9 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 μ L につき、上記の条件で操作するとき、アムロジピンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 3000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 50 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、アムロジピンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

ベシル酸アムロジピン標準品： $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ (±)-3-エチル 5-メチル 2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(*o*-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチル-3,5-ピリジンジカルボン酸ベンゼンスルホン酸を次に示す方法により精製したもので、下記の規格に適合するもの。

精製法 ベシル酸アムロジピンをエタノール (99.5) で再結晶し、60°C、減圧で 18 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

(1) 本品の 0.01 mol/L 塩酸・メタノール試液溶液 (1→40000) 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 235~239 nm 及び 358~362 nm 付近に吸収の極大を示す。

(2) 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 3150 cm^{-1} 、1697 cm^{-1} 、1674 cm^{-1} 、1616 cm^{-1} 、1493 cm^{-1} 、1092 cm^{-1} 及び 754 cm^{-1} 付近に主な吸収を認める。

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (237 nm) : 338~345 (0.025 g, 0.01 mol/L 塩酸・メタノール試液, 1000 mL)。ただし、105 °C で 2 時間乾燥したもの。

純度試験

類縁物質 本品 0.10 g を、水/アセトニトリル混液 (1 : 1) 50 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、水/アセトニトリル混液 (1 : 1) を加えて正確に 100 mL とする。更にこの液 3 mL を正確に量り、水/アセトニトリル混液 (1 : 1) を加えて正確に 10 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。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、試料溶液のアムロジピン及びアムロジピンに対する相対保持時間 約 0.15 のベンゼンスルホン酸以外のピークの合計面積は、標準溶液のアムロジピンのピーク面積の 1/3 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：237 nm)

カラム：内径 4.6 mm, 長さ 15 cm のステンレス管に 3 μ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：35 °C 付近の一定温度

移動相 A : 水／トリフルオロ酢酸混液 (5000 : 1)

移動相 B : アセトニトリル／トリフルオロ酢酸混液 (5000 : 1)

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を制御する.

注入後からの 時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0~30	80→20	20→80
30~45	20	80

流量 : 毎分 1.0 mL

面積測定範囲 : 溶媒のピークの後から, アムロジピンの保持時間の約 3 倍の範囲

システム適合性

検出の確認 : 標準溶液 1 mL を正確に量り, 水／アセトニトリル混液 (1 : 1) を加えて正確に 10 mL とする. この液 10 μ L から得たアムロジピンのピーク面積が, 標準溶液のアムロジピンのピーク面積の 7~13 % となることを確認する.

システムの性能 : 標準溶液 10 μ L につき, 上記の条件で操作するとき, アムロジピンのピークの理論段数及びシンメトリー係数はそれぞれ 70000 段以上, 1.5 以下である.

システムの再現性 : 標準溶液 10 μ L につき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, アムロジピンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である.

水分 0.1 % 以下 (0.5 g, 電量滴定法) .

塩酸ピペタナート 3mg/g・L-グルタミン 600 mg/g・水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物 200 mg/g 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 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(1)とする．試料溶液(1) 1mL を正確に量り，pH4.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸塩緩衝液 1mL を正確に加え，試料溶液(2)とする．

本品の 45 分間の溶出率がそれぞれ以下を満たすときは適合とする．

L-グルタミン

別にL-グルタミン標準品を 105°Cで 3 時間乾燥し，その約 0.033gを精密に量り，pH4.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸塩緩衝液に溶かし，正確に 50mLとする．この液 1mLを正確に量り，水 1mLを正確に加え，標準溶液とする．試料溶液(2)及び標準溶液 10 μ Lずつを正確にとり，次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い，それぞれの液のL-グルタミンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する．

本品の 45 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする．

L-グルタミン ($C_5H_{10} N_2O_3$) の表示量に対する溶出率(%)

$$= \frac{W_s}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 1800$$

W_s : L-グルタミン標準品の量 (mg)

W_T : 塩酸ピペタナート・L-グルタミン・水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物顆粒の秤取量 (g)

C : 1g中のL-グルタミンの表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210nm）

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°C付近の一定温度

移動相：ラウリル硫酸ナトリウム 1.442g を薄めたリン酸（1→1000）1000mL に溶かす．この液 550mL にアセトニトリル 200mL 及びメタノール 150mL を加

える。

流量：L-グルタミンの保持時間が約7分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，L-グルタ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 10 μ L につき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，L-グルタミンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

塩酸ピペタナート

別に塩酸ピペタナート標準品を105℃で2時間乾燥し，その約0.033g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(1)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，それぞれの液のピペタナート及びベンジル酸のピーク面積の和 A_T 及び A_S 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。

塩酸ピペタナート ($C_{21}H_{25}NO_3 \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率(%)

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

W_S ：塩酸ピペタナート標準品の量 (mg)

W_T ：塩酸ピペタナート・L-グルタミン・水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物顆粒の秤取量 (g)

C ：1g中の塩酸ピペタナートの表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：220nm)

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

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：1-デカンスルホン酸ナトリウム0.977gを薄めたリン酸(1→1000)1000mLに溶かす。この液570mLにアセトニトリル330mL及びメタノール100mLを加える。

流量：ピペタナートの保持時間が約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，ベンジル酸，ピペタナートの順に溶出し，その分離度は 2.0 以上である。

システムの再現性：標準溶液 50 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，ピペタナート及びベンジル酸のピーク面積の和の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

L-グルタミン標準品 日本薬局方外医薬品規格「L-グルタミン」。ただし，乾燥したものを定量するとき，L-グルタミン ($C_5H_{10}N_2O_3$) 99.0% 以上を含むもの。

塩酸ピペタナート標準品 日本薬局方外医薬品規格「塩酸ピペタナート」。

トラピジル 100mg/g 細粒

溶出試験 本品約 1g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25mLとし，試料溶液とする．別にトラピジル標準品をシリカゲルを乾燥剤として60℃で3時間減圧乾燥し，その約0.02gを精密に量り，薄めたpH6.8 のリン酸塩緩衝液（1→2）に溶かし，正確に100mLとする．この液2mLを正確に量り，薄めたpH6.8 のリン酸塩緩衝液（1→2）を加えて正確に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307nm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．

トラピジル ($C_{10}H_{15}N_5$) の表示量に対する溶出率(%)

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

W_S : トラピジル標準品の量 (mg)

W_T : ロコルナール細粒の秤取量 (g)

C : 1g中のトラピジル ($C_{10}H_{15}N_5$) の表示量 (mg)

トラピジル標準品 トラピジル (日局) . ただし，乾燥したものを定量するとき，トラピジル ($C_{10}H_{15}N_5$) 99.0%以上を含むもの．

トラピジル 50mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に水 900mLを用い、溶出試験法第 2 法により毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 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 4mLを正確に量り、水を加えて正確に 25mLとし、試料溶液とする。別にトラピジル標準品をシリカゲルを乾燥剤として 60°Cで 3 時間減圧乾燥し、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 2mL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 307nm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 80 %以上のときは適合とする。

トラピジル ($C_{10}H_{15}N_5$) の表示量に対する溶出率(%)

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

W_s : トラピジル標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のトラピジル ($C_{10}H_{15}N_5$) の表示量 (mg)

トラピジル標準品 トラピジル (日局) . ただし、乾燥したものを定量するとき、トラピジル ($C_{10}H_{15}N_5$) 99.0%以上を含むもの。

トラピジル 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 60 分後、溶出液 20mL以上をとり、孔径 0.45 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mLを除き、次のろ液 2mLを正確に量り、水を加えて正確に 25mLとし、試料溶液とする。別にトラピジル標準品をシリカゲルを乾燥剤として 60°Cで 3 時間減圧乾燥し、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 2mL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 307nm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 80 %以上のときは適合とする。

トラピジル ($C_{10}H_{15}N_5$) の表示量に対する溶出率(%)

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

W_s : トラピジル標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のトラピジル ($C_{10}H_{15}N_5$) の表示量 (mg)

トラピジル標準品 トラピジル (日局) . ただし、乾燥したものを定量するとき、トラピジル ($C_{10}H_{15}N_5$) 99.0%以上を含むもの。

クエン酸ペントキシベリン 30mg 徐放性カプセル

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 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 2 時間、4 時間及び 24 時間後、溶出液 20mL を正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加温した水 20mL を正確に注意して補う。溶出液は孔径 $0.45 \mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液 2mL を正確に量り、水 4mL を正確に加えて試料溶液とする。別にクエン酸ペントキシベリン標準品を酸化リン (V) を乾燥剤として 60°C で 4 時間減圧乾燥し、その約 0.022g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 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 $100 \mu\text{L}$ 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、それぞれの液のペントキシベリンのピーク面積 $A_{\text{T}(n)}$ 及び A_{S} を測定する。

本品の 2 時間、4 時間及び 24 時間の溶出率が 20~50%、35~65%及び 70%以上のときは適合とする。

n 回目の溶出液採取時におけるクエン酸ペントキシベリン ($\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$) の表示量に対する溶出率 (%) ($n=1, 2, 3$)

$$= W_{\text{S}} \times \left[\frac{A_{\text{T}(n)}}{A_{\text{S}}} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{\text{T}(i)}}{A_{\text{S}}} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{1}{C} \times 135$$

W_{S} : クエン酸ペントキシベリン標準品の量 (mg)

C : 1 カプセル中のクエン酸ペントキシベリン ($\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：230nm）

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

カラム温度： 40°C 付近の一定温度

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

流量：ペントキシベリンの保持時間が約 7 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 $100 \mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、ペントキシベリンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 2000

段以上, 2.0 以下である.

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

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

フェノールフタリン酸クロルプロマジン細粒 180mg/g
(フェノールフタレイン酸クロルプロマジン)

溶出試験 本品約0.1gを精密に量り、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75回転で試験を行う。溶出試験を開始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、崩壊試験法の第1液を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別にフェノールフタリン酸クロルプロマジン標準品を105 $^{\circ}$ Cで3時間乾燥し、その約20mg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、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254nm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80%以上のときは適合とする。

フェノールフタリン酸クロルプロマジン ($C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot C_{20}H_{16}O_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : フェノールフタリン酸クロルプロマジン標準品の量 (mg)

W_T : フェノールフタリン酸クロルプロマジン細粒 180mg/gの秤取量 (g)

C : 1g中のフェノールフタリン酸クロルプロマジン ($C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot C_{20}H_{16}O_4$) の表示量 (mg)

フェノールフタリン酸クロルプロマジン標準品 日本薬局方外医薬品規格
「フェノールフタリン酸クロルプロマジン」。ただし、乾燥したものを定量するとき、フェノールフタリン酸クロルプロマジン ($C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot C_{20}H_{16}O_4$) 99.0%以上を含むもの。

グリセロリン酸カルシウム末 1000mg/g

溶出試験 本品約 1.7g を精密に量り，試験液に水 900mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験を開始し，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 8mL を正確に量り，試料溶液とする．試料溶液に水 40mL，希塩酸 1mL，8mol/L 水酸化カリウム試液 1.5mL を加えて 3～5 分放置した後，NN 指示薬 0.1g を加え，直ちに薄めた 0.05mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム溶液（1 → 10）で滴定する．ただし，滴定の終点は液の赤紫色が青色に変わるときとする．

本品の 15 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする．

グリセロリン酸カルシウムの溶出率（%）

$$= V_T \times 1.0507 \times \frac{45}{4} \times \frac{1}{W} \times \frac{100}{(100 - K)}$$

V_T : 滴定液量 (mL)

W : 試料秤取量 (g)

K : 試料の乾燥減量値 (%)

パラアミノサリチル酸カルシウム 250mg 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 75 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 0.5 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 10 mL を除き，次のろ液 5 mL を正確に量り，水を加えて正確に 100 mL とし，試料溶液とする．別にパラアミノサリチル酸カルシウム標準品（別途本品 0.1 g につき，水分測定法の容量滴定法，直接滴定により水分を測定しておく）約 28 mg を精密に量り，水に溶かし，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につき，紫外可視吸光度測定法により試験を行い，波長 300 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 80 % 以上のときは適合とする．

パラアミノサリチル酸カルシウム ($C_{14}H_{10}Ca_2N_2O_6 \cdot 7H_2O$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 900 \times 1.330$$

W_s : 脱水物に換算したパラアミノサリチル酸カルシウム標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のパラアミノサリチル酸カルシウム ($C_{14}H_{10}Ca_2N_2O_6 \cdot 7H_2O$) の表示量 (mg)

パラアミノサリチル酸カルシウム標準品 パラアミノサリチル酸カルシウム (日局)．ただし，定量するとき，パラアミノサリチル酸 ($C_7H_7NO_3$: 153.14) 59.6 ~ 60.8 % を含むもの．

ビスベンチアミン 25mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に pH 4.0 の 0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 900 mL 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 45 分後、溶出液 20 mL 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 10 mL を除き、次のろ液 4 mL を正確に量り、pH 4.0 の 0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に 10 mL とし、試料溶液とする。別にビスベンチアミン標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として 24 時間減圧乾燥し、その約 25 mg を精密に量り、pH 4.0 の 0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、pH 4.0 の 0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に 100 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 232 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 85 % 以上のときは適合とする。

ビスベンチアミン (C₃₈H₄₂N₈O₆S₂) 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 : ビスベンチアミン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のビスベンチアミン (C₃₈H₄₂N₈O₆S₂) の表示量 (mg)

ビスベンチアミン標準品 日本薬局方外医薬品規格「ビスベンチアミン」。
ただし、乾燥したものを定量するとき、ビスベンチアミン (C₃₈H₄₂N₈O₆S₂)
99.0 % 以上を含むもの。

酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, 0.05mol/L, pH 4.0 酢酸 (100) 3.0 g に水を
加えて 1000 mL とした液に、酢酸ナトリウム三水和物 3.4 g を水に溶か
して 500 mL とした液を加え、pH 4.0 に調整する。

ピモベンダン 1.25 mg カプセル

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水 900 mL を用い、溶出試験法第2法（ただし、シンカーを用いる）により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始15分後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にピモベンダン標準品をシリカゲルを乾燥剤として105 °Cで4 時間減圧乾燥し、その約 0.028 g を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 100 mLとする。この液2 mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に200 mLとする。更にこの液10 mLを正確に量り、水を加えて正確に20 mL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、それぞれの液のピモベンダンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が75%以上のときは適合とする。

ピモベンダン ($C_{19}H_{18}N_4O_2$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : ピモベンダン標準品の量 (mg)

C : 1 カプセル中のピモベンダン ($C_{19}H_{18}N_4O_2$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 268 nm)

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

カラム温度 : 30°C 付近の一定温度

移動相 : 水/アセトニトリル混液 (3 : 2) 1000 mLにラウリル硫酸ナトリウム2 g 及びリン酸二水素ナトリウム二水和物2 gを加えて、薄めたリン酸 (1 \rightarrow 10) でpH3.8に調整する。

流量 : ピモベンダンの保持時間が約 7 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液50 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ピモベンダ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 50 μ Lにつき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ピモベンダンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

ピモベンダン標準品 $C_{19}H_{18}N_4O_2$: 334.38 (±) -4,5-ジヒドロ-6-[2-(p-メトキ

シフェニル)-5-ベンズイミダゾリル]-5-メチル-3(2*H*)-ピリダジノン で、下記に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法 ピモベンダン10 gをとり、トルエン50 mLを加え、加熱還流する。冷後、結晶をろ取し、105°C、減圧で恒量になるまで乾燥する。

性状 本品は白色～微黄色の粉末である。

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1670 cm⁻¹、1614 cm⁻¹、1254 cm⁻¹、838 cm⁻¹及び812 cm⁻¹付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品約 50 mg を量り、メタノールに溶かし 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、試料溶液のピモベンダン、溶媒及びシステム由来のピーク以外の個々のピーク面積は、標準溶液のピモベンダンのピーク面積の 10 分の 1 より大きくない。また、試料溶液のピモベンダン、溶媒及びシステム由来のピーク以外のピークの合計面積は、標準溶液のピモベンダンのピーク面積の 10 分の 2 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：290 nm）

カラム：内径 4.6 mm，長さ 12.5 cm 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：45° C 付近の一定温度

移動相 A：リン酸二水素カリウム 3 g を水 950 mL に溶かし、1 mol/L リン酸で pH 2.5 に調整した後、水を加えて 1000 mL とする。

移動相 B：アセトニトリル

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直線濃度勾配制御する。

注入後からの時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0～ 6	85 → 80	15 → 20
6～20	80 → 20	20 → 80

流量：毎分 1 mL

面積測定時間：約 20 分間

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5 mL を量り，メタノールを加えて 50 mL とした液 10 μ L から得たピモベンダンのピーク面積が標準溶液のピモベンダンのピーク面積の 7～13% になることを確認する．

システムの性能：標準溶液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，ピモベンダ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．

システム再現性：標準溶液 10 μ L につき 6 回試験を行うとき，ピモベンダンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

水分含量 0.5% 以下 (0.5 g，容量滴定法，直接滴定)

含量 99.0% 以上

定量法 本品を乾燥し，その約 0.25 g を精密に量り，ギ酸 5 mL に溶かし，無水酢酸 10 mL 及び酢酸 (100) 70 mL を加え，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．



ピモベンダン 2.5mg カプセル

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水 900 mL を用い、溶出試験法第2法（ただし、シンカーを用いる）により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始15分後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液5 mLを正確にとり、試験液を加えて正確に10 mLとし試料溶液とする。別にピモベンダン標準品をシリカゲルを乾燥剤として105 $^{\circ}$ Cで4 時間減圧乾燥し、その約 0.028 g を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 100 mLとする。この液2 mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に200 mLとする。更にこの液10 mLを正確に量り、水を加えて正確に20 mL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、それぞれの液のピモベンダンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が75%以上のときは適合とする。

ピモベンダン ($C_{19}H_{18}N_4O_2$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : ピモベンダン標準品の量 (mg)

C : 1 カプセル中のピモベンダン ($C_{19}H_{18}N_4O_2$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：268 nm）

カラム：内径 4.6 mm ，長さ 15 cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ用オクタ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：水/アセトニトリル混液（3：2）1000 mLにラウリル硫酸ナトリウム2 g 及びリン酸二水素ナトリウム二水和物2 gを加えて、薄めたリン酸（1 \rightarrow 10）でpH3.8に調整する。

流量：ピモベンダンの保持時間が約 7 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液50 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ピモベンダ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 50 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ピモベンダンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

ピモベンダン標準品 $C_{19}H_{18}N_4O_2$: 334.38 (±) -4,5-ジヒドロ-6-[2-(p-メトキシフェニル)-5-ベンズイミダゾリル]-5-メチル-3(2*H*)-ピリダジノン で、下記に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法 ピモベンダン10 gをとり、トルエン50 mLを加え、加熱還流する。冷後、結晶をろ取し、105°C、減圧で恒量になるまで乾燥する。

性状 本品は白色～微黄色の粉末である。

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1670 cm^{-1} 、1614 cm^{-1} 、1254 cm^{-1} 、838 cm^{-1} 及び812 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品約 50 mg を量り、メタノールに溶かし 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 とし標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のピモベンダン、溶媒及びシステム由来のピーク以外の個々のピーク面積は、標準溶液のピモベンダンのピーク面積の 10 分の 1 より大きくない。また、試料溶液のピモベンダン、溶媒及びシステム由来のピーク以外のピークの合計面積は、標準溶液のピモベンダンのピーク面積の 10 分の 2 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：290 nm）

カラム：内径 4.6 mm、長さ 12.5 cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：45° C 付近の一定温度

移動相 A：リン酸二水素カリウム 3 g を水 950 mL に溶かし、1 mol/L リン酸で pH 2.5 に調整した後、水を加えて 1000 mL とする。

移動相 B：アセトニトリル

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直線濃度勾配制御する。

注入後からの時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0～ 6	85 → 80	15 → 20
6～20	80 → 20	20 → 80

流量：毎分 1 mL

面積測定時間：約 20 分間

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5 mL を量り，メタノールを加えて 50 mL とした液 10 μ L から得たピモベンダンのピーク面積が標準溶液のピモベンダンのピーク面積の 7～13% になることを確認する．

システムの性能：標準溶液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，ピモベンダ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．

システム再現性：標準溶液 10 μ L につき 6 回試験を行うとき，ピモベンダンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

水分含量 0.5% 以下 (0.5 g，容量滴定法，直接滴定)

含量 99.0% 以上

定量法 本品を乾燥し，その約 0.25 g を精密に量り，ギ酸 5 mL に溶かし，無水酢酸 10 mL 及び酢酸 (100) 70 mL を加え，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．



クエン酸モサプリド 10mg/g 散

溶出試験 本品の表示量に従いクエン酸モサプリド ($C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$) 約 2.5mg 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。溶出試験を開始し、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、次のろ液を試料溶液とする。別にクエン酸モサプリド標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として 60°C で 4 時間減圧乾燥し、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 2mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 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、それぞれの液のモサプリドのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 45 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

クエン酸モサプリド ($C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : クエン酸モサプリド標準品の量 (mg)

W_T : ガスモチン散の秤取量 (g)

C : 1g 中のクエン酸モサプリド ($C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 274nm)

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

カラム温度: 40°C 付近の一定温度

移動相: クエン酸三ナトリウム二水和物 8.82g を水 800mL に溶かし、希塩酸を加え、pH3.3 に調整した後、水を加えて 1000mL とする。この液 240mL にメタノール 90mL 及びアセトニトリル 70mL を加える。

流量: モサプリドの保持時間が約 9 分になるように調整する。

システムの適合性

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、モサプリドのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 4000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性: 標準溶液 50 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返

すとき、モサプリドのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

クエン酸モサプリド標準品 $C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$: 614.02 (±)-4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ-N-[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホリニル]メチル]ベンズアミドクエン酸塩で、下記の規格に適合するもの。

精製法 クエン酸モサプリド [(±)-4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ-N-[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホリニル]メチル]ベンズアミドクエン酸塩二水和物] 10g にエタノール(99.5)300mL を加え、加熱して溶かし、熱時ろ過する。ろ液を室温で放置し、析出した結晶をろ取し、エタノール(99.5)少量で洗う。得られた結晶につき、40 倍量のエタノール(99.5)を用いて、同様の操作を繰り返し、得られた結晶を室温で減圧乾燥する。

性状 本品は白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3450cm^{-1} , 3370cm^{-1} , 1729cm^{-1} , 1613cm^{-1} 及び 1229cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 (1) 類縁物質 本品 0.10g をメタノール 50mL 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 20mL 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。試料溶液及び標準溶液 5 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のモサプリド以外の各々のピーク面積は、標準溶液のモサプリドのピーク面積より大きくなく、また、その合計面積は標準溶液のモサプリドのピーク面積の 2 倍より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：274nm）

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

カラム温度：40°C 付近の一定温度

移動相：クエン酸三ナトリウム二水和物 8.82g を水 800mL に溶かし、希塩酸を加え、pH3.3 に調整した後、水を加えて 1000mL とする。この液 240mL にメタノール 90mL 及びアセトニトリル 70mL を加える。

流量：モサプリドの保持時間が約 9 分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からモサプリドの保持時間の約 3 倍の範囲

システムの適合性

検出の確認：標準溶液 5mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 10mL とする。この液 5 μ L から得たモサプリドのピーク面積が、標準溶液のモ

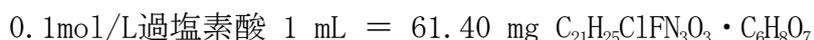
サプリドのピーク面積の30～70%になることを確認する。

システムの性能：試料溶液5mLにパラオキシ安息香酸エチルのメタノール溶液(1→1000)5mLを加え、更にメタノールを加えて25mLとした液5μLにつき、上記の条件で操作するとき、モサプリド、パラオキシ安息香酸エチルの順に溶出し、その分離度は1.5以上である。

システムの再現性：標準溶液5μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、モサプリドのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

(2) 2-アミノメチル-4-(4-フルオロベンジル)モルホリン 本品0.20gをジエチルアミンのメタノール溶液(3→200)に溶かし、正確に10mLとし、試料溶液とする。別に薄層クロマトグラフ用2-アミノメチル-4-(4-フルオロベンジル)モルホリン0.20gをジエチルアミンのメタノール溶液(3→200)に溶かし、正確に20mLとする。この液1mLを正確に量り、ジエチルアミンのメタノール溶液(3→200)を加えて正確に200mL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10μL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/メタノール混液(4:1)を展開溶媒として約12cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長254nm)を照射するとき、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、標準溶液のスポットより濃くない。

含量 99.0%以上。定量法 本品を酸化リン(V)を乾燥剤として60℃で4時間減圧乾燥し、その約0.3gを精密に量り、酢酸(100)150mLに溶かし、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。



2-アミノメチル-4-(4-フルオロベンジル)モルホリン、薄層クロマトグラフ用 $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}$,

無色～淡黄色の粘性の液で、わずかに特異なにおいがある。

本品のメタノール溶液(1→20)は旋光性を示さない。

純度試験 類縁物質 本品0.10gをジエチルアミンのメタノール溶液(3→200)20mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、ジエチルアミンのメタノール溶液(3→200)を加えて正確に50mL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10μL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

ム／メタノール混液（4：1）を展開溶媒として約 12 cm 展開した後，薄層板を風乾する．これに紫外線（主波長 254 nm）を照射するとき，試料溶液から得た主スポット以外のスポットは 1 個以下であり，標準溶液から得たスポットより濃くない．

クエン酸モサプリド 2.5mg 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、次のろ液を試料溶液とする。別にクエン酸モサプリド標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として60 $^{\circ}$ Cで4時間減圧乾燥し、その約0.028gを精密に量り、移動相に溶かし、正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、移動相を加えて正確に200mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液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、それぞれの液のモサプリドのピーク面積 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。

クエン酸モサプリド ($C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : クエン酸モサプリド標準品の量 (mg)

C : 1錠中のクエン酸モサプリド ($C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 274nm)

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

カラム温度: 40 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相: クエン酸三ナトリウム二水和物8.82gを水800mLに溶かし、希塩酸を加え、pH3.3に調整した後、水を加えて1000mLとする。この液240mLにメタノール90mL及びアセトニトリル70mLを加える。

流量: モサプリドの保持時間が約9分になるように調整する。

システムの適合性

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、モサプリドのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ4000段以上、2.0以下である。

システムの再現性: 標準溶液50 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、モサプリドのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

クエン酸モサプリド標準品 $C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$: 614.02 (±)4-アミノ-5-クロ

ロ-2-エトキシ-N-[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホリニル]メチル]ベンズアミドクエン酸塩で、下記の規格に適合するもの。

精製法 クエン酸モサプリド [(±)-4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ-N-[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホリニル]メチル]ベンズアミドクエン酸塩二水和物] 10g にエタノール(99.5)300mL を加え、加熱して溶かし、熱時ろ過する。ろ液を室温で放置し、析出した結晶をろ取し、エタノール(99.5)少量で洗う。得られた結晶につき、40 倍量のエタノール(99.5)を用いて、同様の操作を繰り返し、得られた結晶を室温で減圧乾燥する。

性状 本品は白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3450cm^{-1} , 3370cm^{-1} , 1729cm^{-1} , 1613cm^{-1} 及び 1229cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 (1) 類縁物質 本品 0.10g をメタノール 50mL 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 20mL 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。試料溶液及び標準溶液 5 μL につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のモサプリド以外の各々のピーク面積は、標準溶液のモサプリドのピーク面積より大きくなく、また、その合計面積は標準溶液のモサプリドのピーク面積の 2 倍より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：274nm）

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

カラム温度：40 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相：クエン酸三ナトリウム二水和物 8.82g を水 800mL に溶かし、希塩酸を加え、pH3.3 に調整した後、水を加えて 1000mL とする。この液 240mL にメタノール 90mL 及びアセトニトリル 70mL を加える。

流量：モサプリドの保持時間が約 9 分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からモサプリドの保持時間の約 3 倍の範囲

システムの適合性

検出の確認：標準溶液 5mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 10mL とする。この液 5 μL から得たモサプリドのピーク面積が、標準溶液のモサプリドのピーク面積の 30～70% になることを確認する。

システムの性能：試料溶液 5mL にパラオキシ安息香酸エチルのメタノール溶液 (1 → 1000) 5mL を加え，更にメタノールを加えて 25mL とした液 5 μ L につき，上記の条件で操作するとき，モサプリド，パラオキシ安息香酸エチルの順に溶出し，その分離度は 1.5 以上である。

システムの再現性：標準溶液 5 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，モサプリドのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

- (2) 2-アミノメチル-4-(4-フルオロベンジル)モルホリン 本品 0.20g をジエチルアミンのメタノール溶液 (3 → 200) に溶かし，正確に 10mL とし，試料溶液とする。別に薄層クロマトグラフ用 2-アミノメチル-4-(4-フルオロベンジル)モルホリン 0.20g をジエチルアミンのメタノール溶液 (3 → 200) に溶かし，正確に 20mL とする。この液 1mL を正確に量り，ジエチルアミンのメタノール溶液 (3 → 200) を加えて正確に 200mL 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 10 μ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム/メタノール混液 (4 : 1) を展開溶媒として約 12cm 展開した後，薄層板を風乾する。これに紫外線 (主波長 254 nm) 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，標準溶液のスポットより濃くない。

含量 99.0%以上。定量法 本品を酸化リン(V)を乾燥剤として 60°C で 4 時間減圧乾燥し，その約 0.3g を精密に量り，酢酸(100)150mL に溶かし，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。

$$0.1\text{mol/L過塩素酸 } 1\text{ mL} = 61.40\text{ mg } \text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClFN}_3\text{O}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$$

2-アミノメチル-4-(4-フルオロベンジル)モルホリン，薄層クロマトグラフ用 $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}$,

無色～淡黄色の粘性の液で，わずかに特異なにおいがある。

本品のメタノール溶液 (1→20) は旋光性を示さない。

純度試験 類縁物質 本品 0.10 g をジエチルアミンのメタノール溶液 (3 → 200) 20 mL に溶かし，試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り，ジエチルアミンのメタノール溶液 (3 → 200) を加えて正確に 50mL 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 10 μ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル (蛍光剤入り) を用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム/メタノール混液 (4 : 1) を展開溶媒として約 12 cm 展開した後，薄層

板を風乾する。これに紫外線（主波長 254 nm）を照射するとき，試料溶液から得た主スポット以外のスポットは1個以下であり，標準溶液から得たスポットより濃くない。

クエン酸モサプリド 5mg 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0.45 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、試験液を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別にクエン酸モサプリド標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として60 $^{\circ}$ Cで4時間減圧乾燥し、その約0.028gを精密に量り、移動相に溶かし、正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、移動相を加えて正確に200mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液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、それぞれの液のモサプリドのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の45分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

クエン酸モサプリド ($C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$) 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 : クエン酸モサプリド標準品の量 (mg)

C : 1錠中のクエン酸モサプリド ($C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 274nm)

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

カラム温度: 40 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相: クエン酸三ナトリウム二水和物8.82gを水800mLに溶かし、希塩酸を加え、pH3.3に調整した後、水を加えて1000mLとする。この液240mLにメタノール90mL及びアセトニトリル70mLを加える。

流量: モサプリドの保持時間が約9分になるように調整する。

システムの適合性

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、モサプリドのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ4000段以上、2.0以下である。

システムの再現性: 標準溶液50 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、モサプリドのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

クエン酸モサプリド標準品 $C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$: 614.02 (±)4-アミノ-5-クロ

ロ-2-エトキシ-N-[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホリニル]メチル]ベンズアミドクエン酸塩で、下記の規格に適合するもの。

精製法 クエン酸モサプリド [(±)-4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ-N-[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホリニル]メチル]ベンズアミドクエン酸塩二水和物] 10g にエタノール(99.5)300mL を加え、加熱して溶かし、熱時ろ過する。ろ液を室温で放置し、析出した結晶をろ取し、エタノール(99.5)少量で洗う。得られた結晶につき、40 倍量のエタノール(99.5)を用いて、同様の操作を繰り返し、得られた結晶を室温で減圧乾燥する。

性状 本品は白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3450cm^{-1} 、 3370cm^{-1} 、 1729cm^{-1} 、 1613cm^{-1} 及び 1229cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 (1) 類縁物質 本品 0.10g をメタノール 50mL 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 20mL 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。試料溶液及び標準溶液 5 μL につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のモサプリド以外の各々のピーク面積は、標準溶液のモサプリドのピーク面積より大きくなく、また、その合計面積は標準溶液のモサプリドのピーク面積の 2 倍より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：274nm）

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

カラム温度：40 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相：クエン酸三ナトリウム二水和物 8.82g を水 800mL に溶かし、希塩酸を加え、pH3.3 に調整した後、水を加えて 1000mL とする。この液 240mL にメタノール 90mL 及びアセトニトリル 70mL を加える。

流量：モサプリドの保持時間が約 9 分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からモサプリドの保持時間の約 3 倍の範囲

システムの適合性

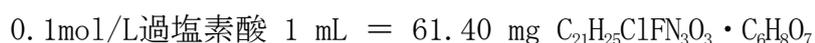
検出の確認：標準溶液 5mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 10mL とする。この液 5 μL から得たモサプリドのピーク面積が、標準溶液のモサプリドのピーク面積の 30～70%になることを確認する。

システムの性能：試料溶液 5mL にパラオキシ安息香酸エチルのメタノール溶液 (1 → 1000) 5mL を加え，更にメタノールを加えて 25mL とした液 5 μ L につき，上記の条件で操作するとき，モサプリド，パラオキシ安息香酸エチルの順に溶出し，その分離度は 1.5 以上である。

システムの再現性：標準溶液 5 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，モサプリドのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

- (2) 2-アミノメチル-4-(4-フルオロベンジル)モルホリン 本品 0.20g をジエチルアミンのメタノール溶液 (3 → 200) に溶かし，正確に 10mL とし，試料溶液とする。別に薄層クロマトグラフ用 2-アミノメチル-4-(4-フルオロベンジル)モルホリン 0.20g をジエチルアミンのメタノール溶液 (3 → 200) に溶かし，正確に 20mL とする。この液 1mL を正確に量り，ジエチルアミンのメタノール溶液 (3 → 200) を加えて正確に 200mL 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 10 μ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム/メタノール混液 (4 : 1) を展開溶媒として約 12cm 展開した後，薄層板を風乾する。これに紫外線 (主波長 254 nm) 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，標準溶液のスポットより濃くない。

含量 99.0%以上。定量法 本品を酸化リン(V)を乾燥剤として 60°C で 4 時間減圧乾燥し，その約 0.3g を精密に量り，酢酸(100)150mL に溶かし，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。



2-アミノメチル-4-(4-フルオロベンジル)モルホリン，薄層クロマトグラフ用 $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}$,

無色～淡黄色の粘性の液で，わずかに特異なにおいがある。

本品のメタノール溶液 (1→20) は旋光性を示さない。

純度試験 類縁物質 本品 0.10 g をジエチルアミンのメタノール溶液 (3 → 200) 20 mL に溶かし，試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り，ジエチルアミンのメタノール溶液 (3 → 200) を加えて正確に 50mL 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 10 μ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル (蛍光剤入り) を用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム/メタノール混液 (4 : 1) を展開溶媒として約 12 cm 展開した後，薄層

板を風乾する。これに紫外線（主波長 254 nm）を照射するとき，試料溶液から得た主スポット以外のスポットは1個以下であり，標準溶液から得たスポットより濃くない。

メサラジン 250 mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に薄めた pH 6.8 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。溶出試験開始 3 時間、6 時間及び 24 時間後、溶出液 20 mL を正確にとり、直ちに 37 ± 0.5°C に加温した薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) 20 mL 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 10 mL を除き、次のろ液 5 mL を正確に量り、薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) を加えて正確に 25 mL とし、試料溶液とする。別にメサラジン標準品をシリカゲルを乾燥剤として 4 時間減圧乾燥し、その約 0.028 g を精密に量り、薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) 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につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 330 nm における吸光度 $A_T(n)$ 及び A_S を測定する。

本品の 3 時間、6 時間及び 24 時間の溶出率が、それぞれ 10~40 %、30~60 % 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メサラジン ($C_7H_7NO_3$) の表示量に対する溶出率 (%) ($n=1, 2, 3$)

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

W_s : メサラジン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のメサラジン ($C_7H_7NO_3$) の表示量 (mg)

メサラジン標準品 $C_7H_7NO_3$: 153.14 5-アミノサリチル酸で、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 メサラジン 6 g を量り、L-アスコルビン酸 3 g と水 250 mL を加えて混ぜ、塩酸を加えて溶かし、pH を 1.2 にする。この溶液に活性炭 20 g を加えてアルゴン気流下で 1 時間かき混ぜる。活性炭をろ過して除いた後、10% 炭酸ナトリウム溶液を加えて pH を 4 にし、析出した結晶をろ過する。得られた結晶を水 50 mL で洗い、更にエタノール (99.5) 50 mL で洗った後、シリカゲルを乾燥剤として 24 時間減圧乾燥する。

性状 本品は灰白色～微灰黄色の針状結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験

- (1) 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 1650cm^{-1} 、 1621cm^{-1} 、 1355cm^{-1} 、 1268cm^{-1} 、 1245cm^{-1} 及び 774cm^{-1} 付近に吸収を認める。
- (2) 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化ジメチルスルホキシド溶液 (1→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 (^1H) により測定するとき、 δ 6.7ppm 付近に二重線のシグナルAを、 δ 7.0ppm 付近に二重・二重線のシグナルBを、また、 δ 7.3ppm 付近に二重線のシグナルCを示し、各シグナルの面積強度比A : B : Cはほぼ 1 : 1 : 1 である。

純度試験 類縁物質 本品 0.030 g をとり、移動相 75mL を加えた後、約 10 分間超音波処理を行い、溶かした後、移動相を加えて正確に 100mL とし、試料溶液とする。この液 2 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100mL とする。更にこの液 2 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 20mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 50 μL 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、試料溶液のメサラジン以外のピークの合計面積は、標準溶液のメサラジンのピーク面積の 2.5 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：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シル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相：クエン酸一水和物 42g を量り、水 800mL を加えて溶かし、5 mol/L 水酸化カリウム液を加えて pH を 6.0 に調整した後、水を加えて 1000mL とする。この液 50mL に水 800mL 及びアセトニトリル 150mL を加え、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩^{注1)} 2 g を加えて溶かす。

流量：メサラジンの保持時間が約 6 分になるように調整する。

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 20mL とする。この液 50 μL から得たメサラジンのピーク面積が標準溶液のメサラジンのピーク面積の 18~32% になることを確認する。

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、メサラジンのピークの理論段数及びシンメトリー係数はそれぞれ 2000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 50 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返す。

返すとき、メサラジ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，減圧，シリカゲル，4時間）。

含量 99.0%以上。

定量法 本品を乾燥し，その約 0.15g を精密に量り，水／エタノール(99.5) 混液(1：1)75mL に溶かした後，0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定終点検出法の電位差滴定法により滴定する。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 1 mL = 15.31mg $C_7H_7NO_3$

貯 法 遮光した気密容器。

試薬・試液

注1)テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩 $C_{16}H_{37}NO_4S$ 白色の結晶又は粉末である。

含量 98.0%以上。 定量法 本品約 0.5 g を精密に量り，水 50mL に溶かし，0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定終点検出法の電位差滴定法により滴定する。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 1 mL = 33.95mg $C_{16}H_{37}NO_4S$

【注】 本規格及び試験方法は別に規定するもののほか，日局の通則及び一般試験法を準用する。

セフジトレン ピボキシル 100mg(力価)/g 細粒

溶出試験 本品約 1.00 gを精密に量り，試験液に崩壊試験法の第 1 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．溶出試験開始 15 分後，溶出液 20 mL以上をとり，孔径 0.45 μm 以下のメンブランフィルターでろ過する．初めのろ液 10 mLを除き，次のろ液 2mLを正確に量り，水を加えて正確に 20 mLとし，試料溶液とする．別にセフジトレン ピボキシル標準品約 22 mg (力価) に対応する量を精密に量り，薄めたアセトニトリル (3→4) 20 mLに溶かし，崩壊試験法の第 1 液を加えて正確に 200mLとする．この液 2 mLを正確に量り，水を加えて正確に 20mLとし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液につき，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 272 nm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．

セフジトレン ピボキシルの表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : セフジトレン ピボキシル標準品の量 [mg (力価)]

W_T : セフジトレン ピボキシル 100mg(力価)/g細粒の秤取量 (g)

C : 1 g 中のセフジトレン ピボキシルの表示量 [mg (力価)]

セフジトレン ピボキシル標準品 セフジトレン ピボキシル標準品 (日局)

スパルフロキサシン 100mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に pH4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05mol/L) 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 4mL 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 50mL とし、試料溶液とする。別にスパルフロキサシン標準品を 105°C で 3 時間乾燥し、その約 0.022g 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 200mL とする。この液 4mL 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 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 298nm 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 80% 以上のときは、適合とする。

スパルフロキサシン ($C_{19}H_{22}F_2N_4O_3$) 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 : スパルフロキサシン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のスパルフロキサシン ($C_{19}H_{22}F_2N_4O_3$) の表示量 (mg)

スパルフロキサシン標準品 $C_{19}H_{22}F_2N_4O_3$: 392.41 5-アミノ-1-シクロプロピル-7-(シス-3,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-6,8-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 スパルフロキサシン 10g にクロロホルム/エタノール (99.5) 混液 (12:5) 200mL を加え、加温して溶かす。熱時ろ過し、ろ液にエタノール (99.5) 200mL を加え、室温で放置する。析出する結晶をろ取し、水酸化カリウム溶液 (3→50) 25mL に溶かす。この液にかき混ぜながら酢酸 (100) 1.5mL を加え、析出する結晶をろ取する。得られた結晶を 105°C で 3 時間乾燥する。

性状 本品は黄色の結晶また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 3460cm^{-1} , 1717cm^{-1} , 1637cm^{-1} , 1439cm^{-1} 及び 1293cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 0.10g を希水酸化ナトリウム試液 100mL に溶かす。この液 2mL を量り、移動相を加えて 10mL 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 20mL とする。この液 1mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 20mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のスパルフロキサシン以外のピークの合計面積は、標準溶液のスパルフロキサシ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：299nm）

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

カラム温度：40°C 付近の一定温度

移動相：クエン酸三ナトリウム二水和物 5.88g に水 800mL を加えて溶かし、酢酸（100）90mL を加え、更に水酸化ナトリウム溶液（1→5）を加えて、pH4.0 に調整した後、水を加えて 1000mL とする。この液 750mL にメタノール 150mL 及びアセトニトリル 100mL を加える。

流量：スパルフロキサシンの保持時間が約 9 分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からスパルフロキサシンの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 4mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 10mL とする。この液 10 μ L から得たスパルフロキサシンのピーク面積が、標準溶液のスパルフロキサシンのピーク面積の 30～50% になることを確認する。

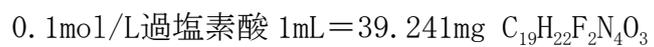
システムの性能：スパルフロキサシンの希水酸化ナトリウム試液溶液（1→5000）2mL にパラアミノ安息香酸エチルのメタノール溶液（1→7500）3mL を加えた液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、スパルフロキサシン、パラアミノ安息香酸エチルの順に溶出し、その分離度は 9 以上である。

システムの再現性：標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、スパルフロキサシンのピーク面積の相対標準偏差は 3.0% 以下である。

乾燥減量 0.5% 以下（1g，105°C，3 時間）

含量 99.5% 以上。 定量法 本品を 105°C で 3 時間乾燥し、その約 0.3g を精密に量り、非水滴定用酢酸（100）150mL に溶かし、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．



酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液，0.05mol/L，pH4.0 酢酸（100）3.0g に水を加えて 1000mL とした液に，酢酸ナトリウム三水和物 3.4g を水に溶かして 500mL とした液を加え，pH4.0 に調整する．

塩酸セレギリン 2.5mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に水 900 mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 15 分後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別に塩酸セレギリン標準品¹⁾を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 28 mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 1 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 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、それぞれの液のセレギリンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定するとき、本品の 15 分間の溶出率は 80% 以上である。

塩酸セレギリン ($C_{13}H_{17}N \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : 塩酸セレギリン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸セレギリン ($C_{13}H_{17}N \cdot HCl$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 205 nm)

カラム : 内径 4.6 mm, 長さ 25 cm のステンレス管に 5 μ m の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 : 0.1 mol/L リン酸二水素アンモニウム試液にリン酸を加えて pH3.1 に調整する。この液 800 mL にアセトニトリル 200 mL を加える。

流量 : セレギリンの保持時間が約 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 : 標準溶液 50 μ L につき、上記の条件で操作するとき、セレギ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 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、セレギリンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5 % 以下である。

- 1) 塩酸セレギリン標準品 $C_{13}H_{17}N \cdot HCl$: 223.74 (一) - (R) - N, α - ジメチル - N - 2 - プロピニルフェネチルアミン塩酸塩で, 下記の規格に適合するもの. 必要な場合には次に示す方法により精製する.

精製法 塩酸セレギリンをアセトンから 3 回再結晶し, 105°C で 2 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

- (1) 本品の水溶液 (1 → 2000) 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 251 ~ 254 nm, 256 ~ 259 nm 及び 262 ~ 265 nm に吸収の極大を示す.
- (2) 本品を乾燥し, 赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき, 波数 3220 cm^{-1} , 2930 cm^{-1} , 2120 cm^{-1} 及び 1598 cm^{-1} 付近に吸収を認める.

融点 140 ~ 144 °C

類縁物質 本品 0.1 g をメタノール 10 mL に溶かし, 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 20 mL とし, 標準溶液とする. これらの液につき, 薄層クロマトグラフ法により試験を行う. 試料溶液及び標準溶液 10 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 2-プロパノール / 1,4-ジオキサン / アンモニア水 (28) / キシレン / トルエン混液 (3 : 3 : 2 : 1 : 1) を展開溶媒として約 10 cm 展開した後, 薄層板を風乾する. これをヨウ素蒸気中に放置した後, 観察するとき, 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 (1 g, 105 °C, 2 時間)

含量 99.5 % 以上. 定量法 本品を乾燥し, その約 0.2 g を精密に量り, 無水酢酸 / 酢酸 (100) 混液 (7 : 3) 50 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 = 22.37 mg $C_{13}H_{17}N \cdot HCl$

アカルボース 50 mg 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 75 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、溶出試験開始 15 分後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にアカルボース標準品（別途本品 0.3 g につき、水分測定法の容量滴定法、直接滴定により水分を測定しておく）約 100 mg を精密に量り、水 10 mL を正確に加えて溶かす。この液 5 mL を正確に量り、水を加えて正確に 500 mL とする。この液 25 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 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ない、それぞれの液のアカルボースのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

アカルボース ($C_{25}H_{43}NO_{18}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times P \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{20}$$

W_S : 脱水物に換算したアカルボース標準品の量 (mg)

P : アカルボース標準品の含量 (%)

C : 1 錠中のアカルボースの表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長: 210 nm)

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

カラム温度: 40°C 付近の一定温度

移動相 : リン酸二水素カリウム 0.6 g 及びリン酸一水素ナトリウム二水和物 0.35 g を水 1000 mL に溶かし、必要に応じて、0.5 mol/L の水酸化ナトリウムを加え、pH 6.7 に調製する。この液 950 mL にアセトニトリル 50 mL を加える。

流量 : アカルボースの保持時間が約 2 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、ア

カルボースのピークのシンメトリー係数が 2.5 以下で、理論段数が 500 以上のものを用いる。

試験の再現性 : 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、アカルボースのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である。

アカルボース標準品

($C_{25}H_{43}NO_{18}$) : 645.61 *O*-4,6-ジデオキシ-4-[[(1*S*, 4*R*, 5*S*, 6*S*)-4, 5, 6-トリヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)-2-シクロヘキサン-1-イル] アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -D-グルコピラノシル-(1 \rightarrow 4)-D-グルコピラノースで、別紙規格に適合するもの。

性状 本品は白色～淡黄色の粉末である。

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測定するとき、波数 3360 cm^{-1} 、1654 cm^{-1} 、1153 cm^{-1} 及び 1033 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 0.2 g を、水 10mL に溶かし、試料溶液とする。この液 10 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。各ピーク面積を自動積分法により測定し、下記の式を用いて各々の類縁物質の量を求めるとき、類縁物質の総量は 3.0%以下である。

$$\text{各々の類縁物質の量 (\%)} = \frac{Aa \times Fa \times 100}{\sum (An \times Fn)}$$

Aa : 各々の類縁物質のピーク面積

An : アカルボース及び各々の類縁物質のピーク面積

Fa : 各々の類縁物質の面積補正係数

Fn : アカルボース及び各々の類縁物質の面積補正係数

アカルボースに対する 相対保持時間	面積補正係数
1.00	1.00
約 0.54	0.75
約 0.82	0.625
約 0.91	1.00
約 1.18	1.00
約 1.61	1.25
約 1.82	1.25
約 2.06	1.25
その他	1.00

試験条件

- 検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長:210 nm)
- カラム : 内径 4 mm, 長さ 25 cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ用アミノプロピルシリル化シリカゲルを充てんする.
- カラム温度 : 35°C 付近の一定温度
- 移動相 : リン酸二水素カリウム 0.6 g 及びリン酸一水素ナトリウム二水和物 0.35 g を水 1000 mL に溶かし, 必要に応じて, 0.5 mol/L の水酸化ナトリウムを加え, pH 6.7 に調製する. この液 280 mL にアセトニトリル 720 mL を加える.
- 流量 : アカルボースの保持時間が約 15 分になるように調整する.
- 面積測定範囲 : アカルボースの保持時間の約 2.5 倍の範囲

システム適合性

- 検出の確認 : 試料溶液 3mL を正確に量り, 水を加えて正確に 100mL とし, システム適合性試験溶液とする. システム適合性試験溶液 5mL を正確に量り, 水を加えて正確に 50mL とし, この液 10 μ L から得たアカルボースのピーク面積が, システム適合性試験溶液のアカルボースのピーク面積の 7~13% になることを確認する.
- システムの性能 : 試料溶液 10 μ L につき, 上記の条件で操作するとき, アカルボースのピークのシンメトリー係数が 2.0 以下で, 理論段数が 1700 以上のものを用いる.
- システムの再現性: システム適合性試験溶液 10 μ L につき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, アカルボースのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である.

水分 4.0% 以下 (0.3 g, 容量滴定法, 直接滴定)

強熱残分 0.5% 以下 (1.0 g)

含量 換算した脱水物に対しアカルボース ($C_{25}H_{43}NO_{18}$) 95.0 % 以上を含む.

100% より類縁物質の総量, 水分量及び強熱残分量 (%) を差し引き, 脱水物換算する.

アカルボース 100 mg 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 75 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 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にアカルボース標準品（別途本品 0.3 g につき、水分測定法の容量滴定法、直接滴定により水分を測定しておく）約 100 mg を精密に量り、水 10 mL を正確に加えて溶かす。この液 5 mL を正確に量り、水を加えて正確に 500 mL 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ない、それぞれの液のアカルボースのピーク面積 A_r 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。

アカルボース ($C_{25}H_{43}NO_{18}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times P \times \frac{A_r}{A_s} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{10}$$

W_s : 脱水物に換算したアカルボース標準品の量 (mg)

P : アカルボース標準品の含量 (%)

C : 1 錠中のアカルボースの表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長: 210 nm)

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

カラム温度 : 40°C 付近の一定温度

移動相 : リン酸二水素カリウム 0.6 g 及びリン酸一水素ナトリウム二水和物 0.35 g を水 1000 mL に溶かし、必要に応じて、0.5 mol/L の水酸化ナトリウムを加え、pH 6.7 に調製する。この液 950 mL にアセトニトリル 50 mL を加える。

流量 : アカルボースの保持時間が約 2 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、

アカルボースのピークのシンメトリー係数が 2.5 以下で、理論段数が 500 以上のものを用いる。

試験の再現性：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、アカルボースのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である。

アカルボース標準品

(C₂₅H₄₃N₁₈)：645.61 O-4,6-ジデオキシ-4-[[(1S, 4R, 5S, 6S)-4, 5, 6-トリヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)-2-シクロヘキサン-1-イル] アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1 \rightarrow 4)-O- β -D-グルコピラノシル-(1 \rightarrow 4)-D-グルコピラノースで、別紙規格に適合するもの。

性状 本品は白色～淡黄色の粉末である。

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測定するとき、波数 3360 cm^{-1} 、1654 cm^{-1} 、1153 cm^{-1} 及び 1033 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 0.2 g を、水 10mL に溶かし、試料溶液とする。この液 10 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。各ピーク面積を自動積分法により測定し、下記の式を用いて各々の類縁物質の量を求めるとき、類縁物質の総量は 3.0%以下である。

$$\text{各々の類縁物質の量 (\%)} = \frac{Aa \times Fa \times 100}{\sum (An \times Fn)}$$

Aa：各々の類縁物質のピーク面積

An：アカルボース及び各々の類縁物質のピーク面積

Fa：各々の類縁物質の面積補正係数

Fn：アカルボース及び各々の類縁物質の面積補正係数

アカルボースに対する 相対保持時間	面積補正係数
1.00	1.00
約 0.54	0.75
約 0.82	0.625
約 0.91	1.00
約 1.18	1.00
約 1.61	1.25
約 1.82	1.25
約 2.06	1.25
その他	1.00

試験条件

- 検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長:210 nm)
カラム : 内径 4 mm, 長さ 25 cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ用アミノプロピルシリル化シリカゲルを充てんする.
カラム温度 : 35 $^{\circ}$ C 付近の一定温度
移動相 : リン酸二水素カリウム 0.6 g 及びリン酸一水素ナトリウム二水和物 0.35 g を水 1000 mL に溶かし, 必要に応じて, 0.5 mol/L の水酸化ナトリウムを加え, pH 6.7 に調製する. この液 280 mL にアセトニトリル 720 mL を加える.
流量 : アカルボースの保持時間が約 15 分になるように調整する.
面積測定範囲 : アカルボースの保持時間の約 2.5 倍の範囲

システム適合性

- 検出の確認 : 試料溶液 3mL を正確に量り, 水を加えて正確に 100mL とし, システム適合性試験溶液とする. システム適合性試験溶液 5mL を正確に量り, 水を加えて正確に 50mL とし, この液 10 μ L から得たアカルボースのピーク面積が, システム適合性試験溶液のアカルボースのピーク面積の 7~13% になることを確認する.
システムの性能 : 試料溶液 10 μ L につき, 上記の条件で操作するとき, アカルボースのピークのシンメトリー係数が 2.0 以下で, 理論段数が 1700 以上のものを用いる.
システムの再現性: システム適合性試験溶液 10 μ L につき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, アカルボースのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である.

水分 4.0% 以下 (0.3 g, 容量滴定法, 直接滴定)

強熱残分 0.5% 以下 (1.0 g)

含量 換算した脱水物に対しアカルボース ($C_{25}H_{43}NO_{18}$) 95.0 % 以上を含む.

100% より類縁物質の総量, 水分量及び強熱残分の量 (%) を差し引き, 脱水物換算する.

シタラビンオクホスファート 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 法により、毎分 50 回転で試験（シンカーを用いる）を行う。溶出試験を開始し、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 10mL を正確に量り、表示量に従い 1 mL 中にシタラビンオクホスファート無水物 ($C_{27}H_{49}N_3NaO_8P$) 約 28 μ g を含む液となるように水を加えて正確に 20mL とし、試料溶液とする。別にシタラビンオクホスファート標準品（別途「シタラビンオクホスファート標準品」と同様の方法で乾燥減量を測定しておく）約 0.028 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 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 275nm 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。

シタラビンオクホスファート無水物 ($C_{27}H_{49}N_3NaO_8P$) の表示量に対する
溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times 2 \times \frac{1}{C} \times 90$$

W_S : 乾燥物に換算したシタラビンオクホスファート標準品の量 (mg)

C : 1 カプセル中のシタラビンオクホスファート無水物 ($C_{27}H_{49}N_3NaO_8P$) の
表示量 (mg)

シタラビンオクホスファート標準品 $C_{27}H_{49}N_3NaO_8P \cdot H_2O$: 615.67 4-amino-1- β -D-arabinofuranosyl-2(1*H*)-pyrimidinone 5'-(sodium octadecyl phosphate) monohydrate で、次に示す方法で精製したもので、下記に適合するものを用いる。

精製法 シタラビンオクホスファート 100 g にメタノール 1000m L を加え、加温して溶かし、必要ならばろ過する。これにクロロホルム 1000m L を加えて混和し、室温まで冷却した後、更に 5°C で 15 時間放置し、析出した結晶をろ取する。この結晶を水 300m L に溶かした後、5 倍量のエタノール (95) を加え、約 40°C に加温しながらかき混ぜ、結晶を析出させ、冷却後、これをろ取し、少量のエタノール (95) で洗浄した後、75°C で 3 時間減圧乾燥する。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法 臭化カリウム錠剤法に

より測定するとき、波数 2930cm^{-1} , 1638cm^{-1} , 1490cm^{-1} , 1218cm^{-1} , 及び 1089cm^{-1} 付近に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ $+75\sim+79^\circ$ (乾燥物に換算したもの 0.2g , 希水酸化ナトリウム試液, 20mL , 100mm)

pH 本品 0.5g を, 新たに煮沸し冷却した水 25mL に溶かした液の pH は $10.2\sim 10.7$ である。

類縁物質 本品 0.2g を水 5mL に溶かし, 試料溶液とする。この液 2mL を正確に量り, 水を加えて正確に 200mL とし, 更にこの液 2mL を正確に量り, 水を加えて正確に 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 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 1-ブタノール/エタノール(95)/酢酸アンモニウム溶液(1→13)混液(6:4:3)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 $2.5\sim 4.0\%$ (0.5g , 減圧, 五酸化リン, 120°C , 4時間)

含量 $99.5\sim 100.5\%$ (乾燥物換算)

本品約 1g を精密に量り, 水 100mL に溶かし, 約 40°C に加温した後, 1mol/L 塩酸試液 5mL を正確に加え, 更に 40°C で 30 分間かき混ぜた後, 析出した結晶をろ取する。この結晶に 40°C に加温した水 40mL を加えてよくかき混ぜた後, ろ過する。同様の操作で更に 2 回結晶を洗う。ろ液と洗液を合わせ, 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 2 滴)。同様の方法で空試験を行う。

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 $1\text{mL} = 59.77\text{mg}$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{NaO}_8\text{P}$)

シタラビンオクホスファート 100mg 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 法により、毎分 50 回転で試験（シンカーを用いる）を行う。溶出試験を開始し、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、表示量に従い 1 mL 中にシタラビンオクホスファート無水物 ($C_{27}H_{49}N_3NaO_8P$) 約 28 μ g を含む液となるように水を加えて正確に 20mL とし、試料溶液とする。別にシタラビンオクホスファート標準品（別途「シタラビンオクホスファート標準品」と同様の方法で乾燥減量を測定しておく）約 0.028 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 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 275nm 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。

シタラビンオクホスファート無水物 ($C_{27}H_{49}N_3NaO_8P$) の表示量に対する
溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times 4 \times \frac{1}{C} \times 90$$

W_S : 乾燥物に換算したシタラビンオクホスファート標準品の量 (mg)

C : 1 カプセル中のシタラビンオクホスファート無水物 ($C_{27}H_{49}N_3NaO_8P$) の
表示量 (mg)

シタラビンオクホスファート標準品 $C_{27}H_{49}N_3NaO_8P \cdot H_2O$: 615.67 4-amino-1- β -D-arabinofuranosyl-2(1*H*)-pyrimidinone 5'-(sodium octadecyl phosphate) monohydrate で、次に示す方法で精製したもので、下記に適合するものを用いる。

精製法 シタラビンオクホスファート 100 g にメタノール 1000m L を加え、加温して溶かし、必要ならばろ過する。これにクロロホルム 1000m L を加えて混和し、室温まで冷却した後、更に 5°C で 15 時間放置し、析出した結晶をろ取する。この結晶を水 300m L に溶かした後、5 倍量のエタノール (95) を加え、約 40°C に加温しながらかき混ぜ、結晶を析出させ、冷却後、これをろ取し、少量のエタノール (95) で洗浄した後、75°C で 3 時間減圧乾燥する。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法 臭化カリウム錠剤法に

より測定するとき、波数 2930cm^{-1} , 1638cm^{-1} , 1490cm^{-1} , 1218cm^{-1} , 及び 1089cm^{-1} 付近に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ $+75\sim+79^\circ$ (乾燥物に換算したもの 0.2g , 希水酸化ナトリウム試液, 20mL , 100mm)

pH 本品 0.5g を, 新たに煮沸し冷却した水 25mL に溶かした液の pH は $10.2\sim 10.7$ である。

類縁物質 本品 0.2g を水 5mL に溶かし, 試料溶液とする。この液 2mL を正確に量り, 水を加えて正確に 200mL とし, 更にこの液 2mL を正確に量り, 水を加えて正確に 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 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 1-ブタノール/エタノール(95)/酢酸アンモニウム溶液(1→13)混液(6:4:3)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 $2.5\sim 4.0\%$ (0.5g , 減圧, 五酸化リン, 120°C , 4時間)

含量 $99.5\sim 100.5\%$ (乾燥物換算)

本品約 1g を精密に量り, 水 100mL に溶かし, 約 40°C に加温した後, 1mol/L 塩酸試液 5mL を正確に加え, 更に 40°C で 30 分間かき混ぜた後, 析出した結晶をろ取する。この結晶に 40°C に加温した水 40mL を加えてよくかき混ぜた後, ろ過する。同様の操作で更に 2 回結晶を洗う。ろ液と洗液を合わせ, 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 2 滴)。同様の方法で空試験を行う。

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 $1\text{mL} = 59.77\text{mg}$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{NaO}_8\text{P}$)

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
イトラナゾール	カプセル剤	50mg	5216A	イトリゾールカプセル 50	202ACC	ヤンセンファーマ(株)
塩酸ジセチアミン	錠剤	25mg	5218A	ジセチアミン錠 25	4001	塩野義製薬(株)
プラバスタチンナトリウム	細粒剤	5mg/g	5316A	メバロチン細粒 0.5%	PA046	三共(株)
		10mg/g	5316B	メバロチン細粒 1%	PH028	三共(株)
	錠剤	5mg	5316C	メバロチン錠 5mg	PL001	三共(株)
		10mg	5316D	メバロチン錠 10mg	PE996	三共(株)
ヒドロキシカルバミド	カプセル剤	500mg	5407A	ハイドレアカプセル 500mg	HDC1260	ブリストル製薬(有)
塩酸ジシクロペリン (塩酸ジサイクロミン)	散剤	100mg/g	5502A	マーケサンP	4002	共和薬品工業(株)
クエン酸ペントキシペリン	カプセル剤	30mg	5503B	フセミン CP カプセル	155301	大洋薬品工業(株)
ペリントプリルエルブミン	錠剤	2mg	5505A	コバシル錠 2mg	LSABD04	第一製薬(株)
		4mg	5505B	コバシル錠 4mg	LRBBE38	第一製薬(株)
塩酸セチリジン	錠剤	5mg	5507A	ジルテック錠 5	HPJ30A	ユーシービーージャパン(株)
		10mg	5507B	ジルテック錠 10	HCH27	ユーシービーージャパン(株)
塩酸テルビナフィン	錠剤	125mg	5508A	ラミシル錠 125mg	P0026	ノバルティスファーマ(株)
酢酸クロルマジノン・ メストラノール	錠剤	2mg・ 0.05mg	5510A	ルテンオン錠	P019	あすか製薬(株)
ベシル酸アムロジピン	錠剤	2.5mg	5601A	a:アムロジン錠 2.5	1038C	大日本住友製薬(株)
			5601A	b:ノルバスク錠 2.5mg	205035R	ファイザー(株)
		5mg	5601B	a:アムロジン錠 5	1146C	大日本住友製薬(株)
			5601B	b:ノルバスク錠 5mg	2051233R	ファイザー(株)
塩酸ピペタナート、L- グルタミン、水酸化アル ミニウム・炭酸水素ナ トリウム共沈物	顆粒剤	3mg/g・ 600mg/g・ 200mg/g	5603A	複合エピサネート G 顆粒	256807	大洋薬品工業(株)
トラピジル	細粒剤	100mg/g	5701A	ロコルナル細粒	159	持田製薬(株)
	錠剤	50mg	5701B	ロコルナル錠	A909	持田製薬(株)
		100mg	5701C	ロコルナル錠 100mg	B134	持田製薬(株)
クエン酸ペントキシペリン	徐放性カ プセル剤	30mg	5705A	トクレスパンスールカプセル ル	1008C	大日本住友製薬(株)
フェノールフタレイン酸クロ ルプロマジン (フェノールフタリン酸クロル プロマジン)	細粒剤	180mg/g	5705A	ウインタミン細粒(10%)	4020	塩野義製薬(株)

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
グリセロリン酸カルシウム	散剤	1g/g	5706A	グリセロリン酸カルシウム「イワキ」	30485	岩城製薬(株)
パラアミノサリチル酸カルシウム	錠剤	250mg	5707A	ニッパスカルシウム錠 (0.25g)	48001	田辺製薬(株)
ビスベンチアミン	錠剤	25mg	5709A	ベストン糖衣錠(25mg)	44004	田辺製薬(株)
ピモベンダン	カプセル剤	1.25mg	5710A	アカルティカプセル 1.25	389006	日本ペーリンガーインゲルハイム(株)
		2.5mg	5710B	アカルティカプセル 2.5	389005	日本ペーリンガーインゲルハイム(株)
クエン酸モサプリド	散剤	10mg/g	5711A	ガスモチン散	520401	大日本住友製薬(株)
	錠剤	2.5mg	5711B	ガスモチン錠 2.5mg	70201	大日本住友製薬(株)
		5mg	5711C	ガスモチン錠 5mg	730101	大日本住友製薬(株)
メサラジン	錠剤	250mg	5712A	ペンタサ錠 250	5110AD	日清キョーリン製薬(株)
セフジトレン ピホキシル	細粒剤	100mg/g	5714A	メアクト MS 小児用細粒	CFNPH94	明治製薬(株)
スパルフロキサシン	錠剤	100mg	5715A	スハラ錠 100mg	69101	大日本住友製薬(株)
塩酸セレキリン	錠剤	2.5mg	5716A	エフピー錠 2.5	62250	エフピー(株)
アカルホース	錠剤	50mg	5717A	グルコバイ錠 50mg	D494	バイエル薬品(株)
		100mg	5717B	グルコバイ錠 100mg	D103	バイエル薬品(株)
シタラビンオクホスファート	カプセル剤	50mg	5718A	スタラントカプセル 50	250180	日本化薬(株)
		100mg	5718B	スタラントカプセル 100	X30120	日本化薬(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		
イトラコナゾール	カプセル剤	50mg	1.2	4.0, 6.8, 水	50	5216A
塩酸ジセチアミン	錠剤	25mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5218A
プラバスタチンナトリウム	細粒剤	5mg/g	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5316A
		10mg/g	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5316B
	錠剤	5mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5316C
		10mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5316D
ヒドロキシカルバミド	カプセル剤	500mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5407A
塩酸ジシクロペリン (塩酸ジサイロミン)	散剤	100mg/g	4.0	1.2, 6.8, 水	50	5502A
クエン酸ペントキシペリン	カプセル剤	30mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5503B
ペリントプリルエルブミン	錠剤	2mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5505A
		4mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5505B
塩酸セチリジン	錠剤	5mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5507A
		10mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5507B
塩酸テルビナフィン	錠剤	125mg	4.0	1.2, 6.8, 水	50	5508A
酢酸クロルマジノン・ メストラノール	錠剤	2mg・	水	1.2, 4.0, 6.8*1	50	5510A
		0.05mg	0.3w/v%ラウリル硫酸ナトリウム添加			
ベシル酸アムロジピン	錠剤	2.5mg	水	1.2, 4.0, 6.8	75	5601A
		5mg	水	1.2, 4.0, 6.8	75	5601B
塩酸ヒパタナート、L-グルタミン、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	顆粒剤	3mg/g、 600mg/g、 200mg/g	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5603A
トラピジル	細粒剤	100mg/g	6.8	1.2, 4.0, 水	50	5701A
	錠剤	50mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5701B
		100mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5701C
クエン酸ペントキシペリン	徐放性カプセル剤	30mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5704A

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		
フェノールフタレイン酸クロロプロマジン(フェノールフタリン酸クロロプロマジン)	細粒剤	180mg/g	1.2	4.0, 6.8, 水	75	5705A
グリセロリン酸カルシウム	散剤	1g/g	水	1.2, 4.0, 6.8 ^{*2}	50	5706A
パラアミノサリチル酸カルシウム	錠剤	250mg	水	1.2, 4.0, 6.8 ^{*2}	75	5707A
ビスベンチアミン	錠剤	25mg	4.0	1.2, 6.8, 水	75	5709A
ピモベンタン	カプセル剤	1.25mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5710A
		2.5mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5710B
クエン酸モサプリド	散剤	10mg/g	6.8	1.2, 4.0, 水	50	5711A
	錠剤	2.5mg	6.8	1.2, 4.0, 水	50	5711B
		5mg	6.8	1.2, 4.0, 水	50	5711C
メサラジン	錠剤	250mg	6.8	1.2, 4.0, 水	50	5712A
セフシトレン ピホキシル	細粒剤	100mg/g	1.2	4.0, 6.8, 水	50	5714A
スハルフロキサシン	錠剤	100mg	4.0	1.2, 6.8, 水	50	5715A
塩酸セレキリン	錠剤	2.5mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5716A
アカルホース	錠剤	50mg	水	1.2, 4.0, 6.8	75	5717A
		100mg	水	1.2, 4.0, 6.8	75	5717B
シタラビンオクホスファート	カプセル剤	50mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5718A
		100mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5718B

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^{*1} : 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)

pH6.8^{*2} : クエン酸緩衝液(クエン酸一水和物 2.1gを水に溶かし、1000mLとし、
水酸化ナトリウム試液を加えて pH6.8 に調整)

水 : 日本薬局方精製水

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。