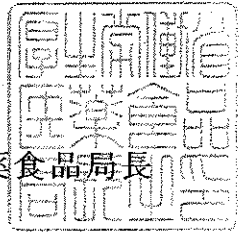


薬食発第 1013002 号

平成 17 年 10 月 13 日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長



日本薬局方外医薬品規格第三部の一部改正について

日本薬局方外医薬品規格第三部については、平成 13 年 12 月 25 日医薬発第 1411 号厚生労働省医薬局長通知により定めたところであるが、今般、その一部を改正し、追加収載を行う溶出試験を（別紙）としてとりまとめたので、貴管下関係業者に対し周知方御配慮願いたい。

塩酸ミノサイクリン顆粒

Minocycline Hydrochloride Granules

溶出試験 本操作は、溶出液採取後はできる限りプラスチック製器具を用いて行う。本品の表示量に従い塩酸ミノサイクリン約 20mg(力価)に対応する量を精密に量り、試験液に水 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、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。別に塩酸ミノサイクリン標準品約 22mg(力価)に対応する量を精密に量り、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 348nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

塩酸ミノサイクリン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 : 塩酸ミノサイクリン標準品の量[mg(力価)]

W_T : 塩酸ミノサイクリン顆粒の秤取量(g)

C : 1g 中の塩酸ミノサイクリンの表示量[mg(力価)]

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
20mg(力価)/g	15 分	85%以上

酢酸フルドロコルチゾン錠 Fludrocortisone Acetate Tablets

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。溶出試験を開始し、規定時間後、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V mLを正確に量り、表示量に従い1mL中に酢酸フルドロコルチゾン(C₂₃H₃₁FO₆)約0.1 μ gを含む液となるように水を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別に酢酸フルドロコルチゾン標準品を100°Cで2時間減圧乾燥し、その約0.028gを精密に量り、アセトニトリル50mLに溶かした後、水を加えて正確に200mLとする。この液2mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとする。更にこの液4mL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 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フルドロコルチゾンのピーク面積A_T及びA_Sを測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

酢酸フルドロコルチゾン(C₂₃H₃₁FO₆)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{25}$$

W_s : 酢酸フルドロコルチゾン標準品の量(mg)

C : 1錠中の酢酸フルドロコルチゾン(C₂₃H₃₁FO₆)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 245nm)

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/アセトニトリル混液(11 : 9)

流量 : 酢酸フルドロコルチゾンの保持時間が約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100 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、酢酸フルドロコルチゾ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1000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、酢酸フルドロコルチゾンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
0.1mg	15分	70%以上

酢酸フルドロコルチゾン標準品 $C_{23}H_{31}FO_6$: 422.49 9-フルオロ-11 β ,17,21 トリヒドロキシプレグン-4-エン-3,20-ジオン 21-酢酸エステルで、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

(1) 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 3440cm^{-1} , 1736cm^{-1} , 1715cm^{-1} , 1652cm^{-1} , 1360cm^{-1} , 1273cm^{-1} , 1246cm^{-1} 及び 1041cm^{-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測定法(^1H)により測定するとき、 $\delta 0.8\text{ppm}$ 付近に単一線のシグナル A を、 $\delta 4.8\text{ppm}$ 付近に二重線のシグナル B を、 $\delta 5.5\text{ppm}$ 付近に単一線のシグナル C を、 $\delta 5.7\text{ppm}$ 付近に単一線のシグナル D を示し、各シグナルの面積強度比 A : B : C : D はほぼ 3 : 1 : 1 : 1 である。

類縁物質 本品 0.020g を移動相 10mL に溶かし、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 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。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、試料溶液の酢酸フルドロコルチゾン以外のピークの合計面積は、標準溶液の酢酸フルドロコルチゾンのピーク面積の 1/2 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：254nm)

カラム：内径 4.6mm, 長さ 20cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相：水/テトラヒドロフラン混液(13 : 7)

流量：酢酸フルドロコルチゾンの保持時間が約 10 分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後から酢酸フルドロコルチゾンの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100mL

とする。この液 20 μ L から得た酢酸フルドロコルチゾンのピーク面積が、標準溶液の酢酸フルドロコルチゾンのピーク面積の 4.0~6.0%になることを確認する。

システムの性能：酢酸フルドロコルチゾン及び酢酸ヒドロコルチゾン 2mg ずつを移動相 50mL 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、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸フルドロコルチゾンの順に溶出し、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 20 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、酢酸フルドロコルチゾ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, 100 $^{\circ}$ C, 2 時間)。

レピリナスト細粒 Repirinast Fine Granules

溶出試験 本品の表示量に従いレピリナスト($C_{20}H_{21}NO_5$)約 0.15g に対応する量を精密に量り、試験液にラウリル硫酸ナトリウムの pH6.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液溶液(2→1000)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、規定時間後、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、アセトニトリル/水/酢酸(100)混液(800:200:1)を加えて正確に 20mL とし、試料溶液とする。別にレピリナスト標準品を 105°C で 4 時間乾燥し、その約 0.017g を精密に量り、アセトニトリル/水/酢酸(100)混液(800:200:1)に溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、ラウリル硫酸ナトリウムの pH6.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液溶液(2→1000)5mL を正確に加えた後、アセトニトリル/水/酢酸(100)混液(800:200:1)を加えて正確に 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、ラウリル硫酸ナトリウムの pH6.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液溶液(2→1000)5mL にアセトニトリル/水/酢酸(100)混液(800:200:1)を加えて 50mL とした液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 289 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

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

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

W_S : レピリナスト標準品の量(mg)

W_T : レピリナスト細粒の秤取量(g)

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

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
100mg/g	15 分	85%以上

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

塩化トロスピウム錠 Trospium Chloride Tablets

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。溶出試験を開始し、規定時間後、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V mLを正確に量り、表示量に従い1mL中に塩化トロスピウム(C₂₅H₃₀ClNO₃)約5.6 μ gを含む液となるように水を加えて正確にV' mLとする。この液5mLを正確に量り、0.2mol/L塩酸試液5mLを正確に加え、試料溶液とする。別に塩化トロスピウム標準品を60°Cで5時間減圧乾燥し、その約0.028gを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとし、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、0.2mol/L塩酸試液5mL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、それぞれの液のトロスピウムのピーク面積A_T及びA_Sを測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

塩化トロスピウム(C₂₅H₃₀ClNO₃)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_s} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 18$$

W_s : 塩化トロスピウム標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩化トロスピウム(C₂₅H₃₀ClNO₃)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 : 40°C付近の一定温度

移動相 : pH3.0の0.05mol/Lリン酸二水素ナトリウム試液/メタノール混液(13 : 7)

流量 : トロスピウムの保持時間が約8分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液50 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、トロスピウムのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ3000段以上、2.0以下である。

システムの再現性：標準溶液 50 μ Lにつき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，トロスピウムのパーク面積の相対標準偏差は 1.5 %以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
5mg	15 分	75%以上

クエン酸タンドスピロン錠 Tandospirone Citrate Tablets

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。溶出試験を開始し、規定時間後、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V'mLを正確に量り、表示量に従い1mL中にクエン酸タンドスピロン(C₂₁H₂₉N₅O₂·C₆H₈O₇)約5.6 μ gを含む液となるように水を加えて正確にV'mLとし、試料溶液とする。別にクエン酸タンドスピロン標準品を105°Cで3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、それぞれの液のタンドスピロンのピーク面積A_T及びA_Sを測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

クエン酸タンドスピロン(C₂₁H₂₉N₅O₂·C₆H₈O₇)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_s} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times \frac{45}{2}$$

W_s : クエン酸タンドスピロン標準品の量(mg)

C : 1錠中のクエン酸タンドスピロン(C₂₁H₂₉N₅O₂·C₆H₈O₇)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 239nm)

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 : 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム溶液(1→1000)にリン酸を加え、pH3.0に調整する。この液700mLにアセトニトリル300mLを加える。

流量 : タンドスピロンの保持時間が約6分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液50 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、タンドスピロ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、タンドスピロンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
5mg	15分	85%以上
10mg	15分	85%以上

クエン酸タンドスピロン標準品 $C_{21}H_{29}N_5O_2 \cdot C_6H_8O_7$: 575.61 (1*R**,2*S**,3*R**,4*S**)-*N*-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl}-2,3-bicyclo[2.2.1]

heptanedicarboximide dihydrogen citrate 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 クエン酸タンドスピロンをメタノールから再結晶し、減圧下で恒量になるまで乾燥する。

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 2960cm^{-1} 、 1739cm^{-1} 、 1692cm^{-1} 、 1586cm^{-1} 及び 802cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 0.10g をメタノール/イソプロピルアミン混液(100:1)10mL 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/イソプロピルアミン混液(100:1)を加えて正確に 500mL とし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 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。次にヘキサン/酢酸エチル/ジエチルアミン/メタノール混液(23:10:5:2)を展開溶媒として約 10cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長 254nm)を照射するとき、試料溶液から得た主スポット及び原点のスポット以外のスポットは、3 個以下であり、標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量 1.0%以下(1g, 減圧, 105°C, 3時間)。

含量 99.0%以上。 定量法 本品を乾燥し、その約 0.5g を精密に量り、酢酸(100)80mL 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。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL=28.781mg $C_{21}H_{29}N_5O_2 \cdot C_6H_8O_7$

塩酸ミルナシプラン錠 Milnacipran Hydrochloride Tablets

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。溶出試験を開始し、規定時間後、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V mLを正確に量り、表示量に従い1mL中に塩酸ミルナシプラン(C₁₅H₂₂N₂O·HCl)約17 μ gを含む液となるように水を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別に塩酸ミルナシプラン標準品を105 $^{\circ}$ Cで4時間乾燥し、その約0.017g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、それぞれの液のミルナシプランのピーク面積A_T及びA_Sを測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

塩酸ミルナシプラン(C₁₅H₂₂N₂O·HCl)の表示量に対する溶出率(%)

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

W_s : 塩酸ミルナシプラン標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸ミルナシプラン(C₁₅H₂₂N₂O·HCl)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4.0mm、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 : リン酸二水素カリウム13.6gを水1000mLに溶かし、リン酸を加え、pH3.5に調整する。この液830mLにアセトニトリル170mLを加える。

流量 : ミルナシプランの保持時間が約15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、ミルナシプラ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、ミルナシプランのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
15mg	15分	80%以上
25mg	15分	80%以上

塩酸ミルナシプラン標準品 $C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl$: 282.81 (±)-シス-2-アミノメチル-*N*,*N*-ジエチル-1-フェニルシクロプロパンカルボキサミド塩酸塩で、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 塩酸ミルナシプラン 10g にアセトン 500mL を加え、65°Cの油浴中で約 10 分間かき混ぜた後、クロロホルム 50mL を加えて溶かし、ろ過する。ろ液を室温に 24 時間放置した後、析出した結晶をガラスろ過器(G2)を用いてろ取し、少量のジエチルエーテルで洗う。得られた結晶を 60°C で一夜減圧乾燥する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化クロロホルム溶液(1→25)につき、核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法(1H)により測定するとき、 δ 8.8ppm 付近、 δ 7.2ppm 付近、 δ 3.7ppm 付近、 δ 3.3ppm 付近、 δ 2.5ppm 付近、 δ 1.8ppm 付近、 δ 1.1ppm 付近及び δ 0.9ppm 付近にシグナルを示し、各シグナルの面積強度比はほぼ 3:5:1:4:1:2:4:3 である。

類縁物質 本品 0.10g を移動相 100mL に溶かし、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 10mL とする。この液 1mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。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、試料溶液のミルナシプラン以外のピークの合計面積は、標準溶液のミルナシプランのピーク面積の 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：220nm)

カラム：内径 4.0mm、長さ 30cm のステンレス管に 10 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：トリエチルアミン 1mL 及びリン酸二水素カリウム 1.75g を水 950mL に溶かし、薄めたリン酸(1→50)若しくは水酸化カリウム試液を加え、pH7.0 に調整した後、水を加えて 1000mL とする。この液 650mL にアセトニトリル 350mL を加える。

流量：ミルナシプランの保持時間が約 8 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ミルナシプランの保持時間の約 5 倍

の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 10mL とする．この液 20 μ L から得たミルナシプランのピーク面積が，標準溶液のミルナシプランのピーク面積の 40～60%になることを確認する．

システムの性能：標準溶液 20 μ L につき，上記の条件で操作するとき，ミルナシプラ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 20 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，ミルナシプランのピーク面積の相対標準偏差は 5.0%以下である．

乾燥減量 1.0%以下(0.5g, 105°C, 4 時間).

含量 99.5%以上. 定量法 本品を乾燥し，その約 0.28g を精密に量り，無水酢酸/酢酸(100)混液(7：3)50mL 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 mol/L 過塩素酸 1mL = 28.281 mg $C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl$