

○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

(平成一三年四月一七日)

(医薬審発第四二四号)

(各都道府県衛生主管部(局)長あて厚生労働省医薬局審査管理課長通知)

平成12年1月12日厚生省告示第2号及び平成12年7月14日厚生省告示第283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12年4月12日及び平成12年10月16日が再評価申請期限であったところであるが、今般、このうち下記製剤につき、公的溶出試験(案)を別添1、標準製剤等を別添2、標準的な溶出試験条件を別添3のとおりとすることとしたので、貴管下関係業者に対し周知徹底方よろしく御配慮願いたい。

なお、今般、公的溶出試験(案)が示されたことに伴い、当該製剤に係る再評価申請者が平成10年9月9日医薬審第790号審査管理課長通知「医療用医薬品の品質再評価に伴う溶出試験の設定に係る承認事項一部変更承認申請等の取扱いについて」による溶出試験一変申請を行う場合には、平成13年7月17日までに行うよう、併せて御指導願いたい。

記

塩酸アマンタジン(10%散剤、10%細粒、50mg錠、100mg錠)

塩酸トリヘキシフェニジル(1%散剤、1%細粒)

塩酸ピペリデン(1%散剤、1%細粒、1mg錠、2mg錠)

マレイン酸トリメブチン(20%細粒、100mg錠)

塩酸フラボキサート(20%顆粒、200mg錠)

アセトヘキサミド(250mg錠、500mg錠)

塩酸ブホルミン(50mg錠)

グリクロピラミド(250mg錠)

グリブゾール(125mg錠、250mg錠)

シクロホスファミド(50mg錠)

別添1

公的溶出試験(案)について

(別に規定するものの他、日本薬局方一般試験法溶出試験法を準用する。)

塩酸アマンタジン100mg/g散

溶出試験 本品の表示量に従い塩酸アマンタジン($C_{10}H_{17}N \cdot HCl$)約0.1gに対応する量を精密に量り、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始15分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.5 μm 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液4mLを正確に量り、水4mLを正確に加えて、試料溶液とする。別に塩酸アマンタジン標準品を105°Cで3時間乾燥し、その約0.07gを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液4mLを正確に量り、水を加えて正確に50mLとし、標準溶液とする。試料溶液、標準溶液及び水1mLずつを正確に量り、共栓試験管T、S及びBに入れ、pH9.0のホウ酸・水酸化ナトリウム緩衝液9mLずつを正確に加え、振り混ぜながら、フルオレスカミンのアセトン溶液(3→2500)5mLずつを正確に加える。更に水10mLを正確に加え、激しく振り混ぜ、60分間放置する。これらの液につき、蛍光光度法により試験を行い、励起の波長391nm、蛍光の波長474nmにおける蛍光の強さ F_T 、 F_S 及び F_B 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。

塩酸アマンタジン($C_{10}H_{17}N \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= (W_S / W_T) \times ((F_T - F_B) / (F_S - F_B)) \times (1 / C) \times 144$$

W_S : 塩酸アマンタジン標準品の量(mg)

W_T : 塩酸アマンタジン散の秤取量(g)

C : 1g中の塩酸アマンタジン($C_{10}H_{17}N \cdot HCl$)の表示量(mg)

塩酸アマンタジン標準品 塩酸アマンタジン(日局)。

塩酸アマンタジン100mg/g細粒

溶出試験 本品の表示量に従い塩酸アマンタジン($C_{10}H_{17}N \cdot HCl$)約0.1gに対応する量を精密に量り、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始15分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.5 μm 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液4mLを正確に量り、水4mLを正確に加えて試料溶液とする。別に塩酸アマンタジン標準品を105°Cで3時間乾燥し、その約0.07gを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液4mLを正確に量り、水を加えて正確に50mLとし、標準溶液とする。試料溶液、標準溶液及び水1mLずつを正確に量り、共栓試験管T、S及びBに入れ、pH9.0のホウ酸・水酸化ナトリウム緩衝液9mLずつを正確に加え、振り混ぜながら、フルオレスカミンのアセトン溶液(3→2500)5mLずつを正確に加える。更に水10mLずつを正確に加え、激しく振り混ぜ、60分間放置する。これらの液につき、蛍光光度法により試験を行い、励起の波長391nm、蛍光の波長474nmにおける蛍光の強さ F_T 、 F_S 及び F_B 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。

塩酸アマンタジン($C_{10}H_{17}N \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= (W_S / W_T) \times ((F_T - F_B) / (F_S - F_B)) \times (1 / C) \times 144$$

W_S : 塩酸アマンタジン標準品の量(mg)

W_T : 塩酸アマンタジン細粒の秤取量(g)

C : 1g中の塩酸アマンタジン($C_{10}H_{17}N \cdot HCl$)の表示量(mg)

塩酸アマンタジン標準品 塩酸アマンタジン(日局)。

塩酸アマンタジン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(ただし、シンカーを用いる)により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始30分後、溶出液20mL以上をとり、孔径 $0.5 \mu m$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別に塩酸アマンタジン標準品を $105^\circ C$ で3時間乾燥し、その約0.07gを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液4mLを正確に量り、水を加えて正確に50mLとし、標準溶液とする。試料溶液、標準溶液及び水1mLずつを正確に量り、共栓試験管T、S及びBに入れ、pH9.0のホウ酸・水酸化ナトリウム緩衝液9mLずつを正確に加え、振り混ぜながら、フルオレスカミンのアセトン溶液(3→2500)5mLずつを正確に加える。更に水10mLずつを正確に加え、激しく振り混ぜ、60分間放置する。これらの液につき、蛍光光度法により試験を行い、励起の波長391nm、蛍光の波長474nmにおける蛍光の強さ F_T 、 F_S 及び F_B 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。

塩酸アマンタジン($C_{10}H_{17}N \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times ((F_T - F_B) / (F_S - F_B)) \times (1 / C) \times 72$$

W_S : 塩酸アマンタジン標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸アマンタジン($C_{10}H_{17}N \cdot HCl$)の表示量(mg)

塩酸アマンタジン標準品 塩酸アマンタジン(日局)。

塩酸アマンタジン100mg錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法(ただし、シンカーを用いる)により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始30分後、溶出液20mL以上をとり、孔径 $0.5 \mu m$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液4mLを正確に量り、水4mLを正確に加えて試料溶液とする。別に塩酸アマンタジン標準品を $105^\circ C$ で3時間乾燥し、その約0.07gを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液4mLを正確に量り、水を加えて正確に50mLとし、標準溶液とする。試料溶液、標準溶液及び水1mLずつを正確に量り、共栓試験管T、S及びBに入れ、pH9.0のホウ酸・水酸化ナトリウム緩衝液9mLずつを正確に加え、振り混ぜながら、フルオレスカミンのアセトン溶液(3→2500)5mLずつを正確に加える。更に水10mLずつを正確に加え、激しく振り混ぜ、60分間放置する。これらの液につき、蛍光光度法により試験を行い、励起の波長391nm、蛍光の波長474nmにおける蛍光の強さ F_T 、 F_S 及び F_B 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。

塩酸アマンタジン($C_{10}H_{17}N \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times ((F_T - F_B) / (F_S - F_B)) \times (1 / C) \times 144$$

W_S : 塩酸アマンタジン標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸アマンタジン($C_{10}H_{17}N \cdot HCl$)の表示量(mg)

塩酸アマンタジン標準品 塩酸アマンタジン(日局)。

塩酸トリヘキシフェニジル10mg/g散

溶出試験 本品の表示量に従い塩酸トリヘキシフェニジル($C_{20}H_{31}NO \cdot HCl$)約2mgに対応する量を精密に量り、試験液に薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始15分後、溶出液20mL以上をとり、孔径 $0.45 \mu m$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液15mLを除き、次のろ液3mLを正確に量り、トリフルオロ酢酸の0.1mol/Lリン酸二水素カリウム試液溶液(1→500)3mLを正確に加え、試料溶液とする。別に塩酸トリヘキシフェニジル標準品を $105^\circ C$ で3時間乾燥し、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200mLとする。この液2mLを正確に量り、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に100mLとする。更に、この液10mLを正確に量り、トリフルオロ酢酸の0.1mol/Lリン酸二水素カリウム試液溶液(1→500)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 ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、トリヘキシフェニジルのピーク面積AT及びAS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。

塩酸トリヘキシフェニジル($C_{20}H_{31}NO \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= (W_S / W_T) \times (AT / AS) \times (1 / C) \times 9$$

W_S : 塩酸トリヘキシフェニジル標準品の量(mg)

W_T : 塩酸トリヘキシフェニジル散の秤取量(g)

C : 1g中の塩酸トリヘキシフェニジル($C_{20}H_{31}NO \cdot HCl$)の表示量(mg)

操作条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 210nm)

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

カラム温度 : 25 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相 : トリフルオロ酢酸の0.05mol/Lリン酸二水素カリウム試液溶液(1 \rightarrow 1000)/アセトニトリル混液(57 : 43)

流量 : トリヘキシフェニジルの保持時間が約5分になるように調整する。

カラムの選定 : 標準溶液50 μ Lにつき, 上記の条件で操作するとき, トリヘキシフェニジルのピークのシンメトリー係数が2.0以下で, 理論段数が3000段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, トリヘキシフェニジルのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

塩酸トリヘキシフェニジル標準品 塩酸トリヘキシフェニジル標準品(日局)。

塩酸トリヘキシフェニジル10mg/g細粒

溶出試験 本品の表示量に従い塩酸トリヘキシフェニジル($C_{20}H_{31}NO \cdot HCl$)約2mg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 \rightarrow 2)900mLを用い, 溶出試験法第2法により, 毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始15分後, 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15mLを除き, 次のろ液3mLを正確に量り, トリフルオロ酢酸の0.1mol/Lリン酸二水素カリウム試液溶液(1 \rightarrow 500)3mLを正確に加えて, 試料溶液とする。別に塩酸トリヘキシフェニジル標準品を105 $^{\circ}$ Cで3時間乾燥し, 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 \rightarrow 2)に溶かし, 正確に200mL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 \rightarrow 2)を加えて正確に100mLとする。更に, この液10mLを正確に量り, トリフルオロ酢酸の0.1mol/Lリン酸二水素カリウム試液溶液(1 \rightarrow 500)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 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, トリヘキシフェニジルのピーク面積AT及びAS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。

塩酸トリヘキシフェニジル($C_{20}H_{31}NO \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= (W_S / W_T) \times (AT / AS) \times (1 / C) \times 9$$

W_S : 塩酸トリヘキシフェニジル標準品の量(mg)

W_T : 塩酸トリヘキシフェニジル細粒の秤取量(g)

C : 1g中の塩酸トリヘキシフェニジル($C_{20}H_{31}NO \cdot HCl$)の表示量(mg)

操作条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 210nm)

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

カラム温度 : 25 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相 : トリフルオロ酢酸の0.05mol/Lリン酸二水素カリウム試液溶液(1 \rightarrow 1000)/アセトニトリル混液(57 : 43)

流量 : トリヘキシフェニジルの保持時間が約5分になるように調整する。

カラムの選定 : 標準溶液50 μ Lにつき, 上記の条件で操作するとき, トリヘキシフェニジルのピークのシンメトリー係数が2.0以下で, 理論段数が3000段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, トリヘキシフェニジルのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

塩酸トリヘキシフェニジル標準品 塩酸トリヘキシフェニジル標準品(日局)。

塩酸ビペリデン10mg/g散

溶出試験 本品の表示量に従い塩酸ビペリデン($C_{21}H_{29}NO \cdot HCl$)約1mgに対応する量を精密に量り, 試験液に水900mLを用い, 溶出試験法第2法により, 毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始30分後, 溶出液20mL以上をとり, 孔径0.45 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15mLを除き, 次のろ液を試料溶液とする。別に塩酸ビペリデン標準品を105 $^{\circ}$ Cで3時間乾燥し, その約0.022gを精密に量り, 水に溶かし, 正確に200mLとする。この液1mLを正確に量り, 水を加えて正確に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, ビペリデンのピーク面積AT及びAs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。

塩酸ビペリデン($C_{21}H_{29}NO \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= (W_S / W_T) \times (AT / As) \times (1 / C) \times (9 / 2)$$

W_S : 塩酸ビペリデン標準品の量(mg)

W_T : 塩酸ビペリデン散の秤取量(g)

C : 1g中の塩酸ビペリデン($C_{21}H_{29}NO \cdot HCl$)の表示量(mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：220nm)

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

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：pH2.6の0.03mol/Lリン酸緩衝液／アセトニトリル混液(13：7)

流量：ビペリデンの保持時間が約7分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液100 μ Lにつき，上記の条件で操作するとき，ビペリデンのピークのシンメトリー係数が2.0以下で，理論段数が6000段以上のものを用いる。

試験の再現性：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，ビペリデンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

リン酸緩衝液，0.03mol/L，pH2.6 リン酸二水素カリウム4.08gに水900mLを加えて溶かし，リン酸を加えてpH2.6に調整した後，水を加えて1000mLとする。

塩酸ビペリデン標準品 塩酸ビペリデン(日局)。

塩酸ビペリデン10mg/g細粒

溶出試験 本品の表示量に従い塩酸ビペリデン(C₂₁H₂₉NO·HCl)約1mgに対応する量を精密に量り，試験液に水900mLを用い，溶出試験法第2法により，毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始15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15mLを除き，次のろ液を試料溶液とする。別に塩酸ビペリデン標準品を105℃で3時間乾燥し，その約0.022gを精密に量り，水に溶かし，正確に200mLとする。この液1mLを正確に量り，水を加えて正確に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，ビペリデンのピーク面積AT及びAS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。

塩酸ビペリデン(C₂₁H₂₉NO·HCl)の表示量に対する溶出率(%)

$$= (W_S / W_T) \times (AT / AS) \times (1 / C) \times (9 / 2)$$

W_S：塩酸ビペリデン標準品の量(mg)

W_T：塩酸ビペリデン細粒の秤取量(g)

C：1g中の塩酸ビペリデン(C₂₁H₂₉NO·HCl)の表示量(mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：220nm)

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

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：pH2.6の0.03mol/Lリン酸塩緩衝液／アセトニトリル混液(13：7)

流量：ビペリデンの保持時間が約7分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液100 μ Lにつき，上記の条件で操作するとき，ビペリデンのピークのシンメトリー係数が2.0以下で，理論段数が6000段以上のものを用いる。

試験の再現性：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，ビペリデンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

リン酸塩緩衝液，0.03mol/L，pH2.6 リン酸二水素カリウム4.08gに水900mLを加えて溶かし，リン酸を加えてpH2.6に調整した後，水を加えて1000mLとする。

塩酸ビペリデン標準品 塩酸ビペリデン(日局)。

塩酸ビペリデン1mg錠

溶出試験 本品1個をとり，試験液に水900mLを用い，溶出試験法第2法により，毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始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15mLを除き，次のろ液を試料溶液とする。別に塩酸ビペリデン標準品を105℃で3時間乾燥し，その約0.022gを精密に量り，水に溶かし，正確に200mLとする。この液1mLを正確に量り，水を加えて正確に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，ビペリデンのピーク面積AT及びAS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。

塩酸ビペリデン(C₂₁H₂₉NO·HCl)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (AT / AS) \times (1 / C) \times (9 / 2)$$

W_S：塩酸ビペリデン標準品の量(mg)

C：1錠中の塩酸ビペリデン(C₂₁H₂₉NO·HCl)の表示量(mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：220nm)

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

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：pH2.6の0.03mol/Lリン酸塩緩衝液／アセトニトリル混液(13：7)

流量：ビペリデンの保持時間が約7分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液100 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ビペリデンのピークのシンメトリー係数が2.0以下で、理論段数が6000段以上のものを用いる。

試験の再現性：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、ビペリデンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

リン酸塩緩衝液、0.03mol/L、pH2.6 リン酸二水素カリウム4.08gに水900mLを加えて溶かし、リン酸を加えてpH2.6に調整した後、水を加えて1000mLとする。

塩酸ビペリデン標準品 塩酸ビペリデン(日局)。

塩酸ビペリデン2mg錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始15分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.5 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15mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別に塩酸ビペリデン標準品を105 $^{\circ}$ Cで3時間乾燥し、表示量の22倍量を精密に量り、水に溶かし、正確に200mLとする。この液1mLを正確に量り、水を加えて正確に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、ビペリデンのピーク面積AT及びAS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。

塩酸ビペリデン($C_{21}H_{29}NO \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (AT/AS) \times (1/C) \times (9/2)$$

W_S ：塩酸ビペリデン標準品の量(mg)

C ：1錠中の塩酸ビペリデン($C_{21}H_{29}NO \cdot HCl$)の表示量(mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：220nm)

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

カラム温度：40 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：pH2.6の0.03mol/Lリン酸塩緩衝液／アセトニトリル混液(13：7)

流量：ビペリデンの保持時間が約7分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液100 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ビペリデンのシンメトリー係数が2.0以下で、ピークの理論段数が6000以上のものを用いる。

試験の再現性：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、ビペリデンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

リン酸塩緩衝液、0.03mol/L、pH2.6 リン酸二水素カリウム4.08gに水900mLを加えて溶かし、リン酸を加えてpH2.6に調整した後、水を加えて1000mLとする。

塩酸ビペリデン標準品 塩酸ビペリデン(日局)。

マレイン酸トリメブチン200mg/g細粒

溶出試験 本品の表示量に従いマレイン酸トリメブチン($C_{22}H_{29}NO_5 \cdot C_4H_4O_4$)約0.1gに対応する量を精密に量り、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始45分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.5 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液2mLを正確に量り、0.01mol/L塩酸試液を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別にマレイン酸トリメブチン標準品を105 $^{\circ}$ Cで3時間乾燥し、その約0.011gを精密に量り、0.01mol/L塩酸試液に溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、0.01mol/L塩酸試液を加えて正確に25mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長268nmにおける吸光度AT及びAS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。

マレイン酸トリメブチン($C_{22}H_{29}NO_5 \cdot C_4H_4O_4$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= (W_S/W_T) \times (AT/AS) \times (1/C) \times 900$$

W_S ：マレイン酸トリメブチン標準品の量(mg)

W_T ：マレイン酸トリメブチン細粒の秤取量(g)

C ：1g中のマレイン酸トリメブチン($C_{22}H_{29}NO_5 \cdot C_4H_4O_4$)の表示量(mg)

マレイン酸トリメブチン標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

マレイン酸トリメブチン100mg錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始60分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.5 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液2mLを正確に量り、0.01mol/L塩酸試液を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別にマレイン酸トリメブチン標準品を105 $^{\circ}$ Cで3時間乾燥し、その約0.011gを精密に量り、0.01mol/L塩酸試液に溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、0.01mol/L塩酸試液を加えて正確に25mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長268nm

における吸光度AT及びASを測定する。

本品の60分間の溶出率が70%以上のときは適合とする。

マレイン酸トリメブチン($C_{22}H_{29}NO_5 \cdot C_4H_4O_4$)の表示量に対する溶出率(%)
$$= W_S \times (AT/AS) \times (1/C) \times 900$$

W_S : マレイン酸トリメブチン標準品の量(mg)

C: 1錠中のマレイン酸トリメブチン($C_{22}H_{29}NO_5 \cdot C_4H_4O_4$)の表示量(mg)

マレイン酸トリメブチン標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

塩酸フラボキサート200mg/g顆粒

溶出試験 本品の表示量に従い塩酸フラボキサート($C_{24}H_{25}NO_4 \cdot HCl$)約0.2gに対応する量を精密に量り、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始30分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.5 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液1mLを正確に量り、水を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別に塩酸フラボキサート標準品をデシケーター(減圧、シリカゲル)で2時間乾燥し、その約0.02gを精密に量り、水を加えて溶かし、正確に100mLとする。この液1mLを正確に量り、水を加えて正確に10mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長319nmにおける吸光度AT及びAS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。

塩酸フラボキサート($C_{24}H_{25}NO_4 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)
$$= (W_S/W_T) \times (AT/AS) \times (1/C) \times 900$$

W_S : 塩酸フラボキサート標準品の量(mg)

W_T : 塩酸フラボキサート顆粒の秤取量(g)

C: 1g中の塩酸フラボキサート($C_{24}H_{25}NO_4 \cdot HCl$)の表示量(mg)

塩酸フラボキサート標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

塩酸フラボキサート200mg錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始30分後、溶出液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1mLを正確に量り、水を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別に塩酸フラボキサート標準品をデシケーター(減圧、シリカゲル)で2時間乾燥し、その約0.02gを精密に量り、水を加えて溶かし、正確に100mLとする。この液1mLを正確に量り、水を加えて正確に10mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長319nmにおける吸光度AT及びAS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。

塩酸フラボキサート($C_{24}H_{25}NO_4 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)
$$= W_S \times (AT/AS) \times (1/C) \times 900$$

W_S : 塩酸フラボキサート標準品の量(mg)

C: 1錠中の塩酸フラボキサート($C_{24}H_{25}NO_4 \cdot HCl$)の表示量(mg)

塩酸フラボキサート標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

アセトヘキサミド250mg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10分後及び45分後、溶出液20mLを正確にとり、直ちに37 \pm 0.5 $^{\circ}$ Cに加熱した薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)20mLを正確に注意して補う。溶出液は孔径0.5 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液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、試料溶液とする。別にアセトヘキサミド標準品を105 $^{\circ}$ Cで4時間乾燥し、その約0.14gを精密に量り、希水酸化ナトリウム試液に溶かし、正確に50mLとする。この液5mLを正確に量り、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に50mLとする。更に、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、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を対照として吸光度測定法により試験を行い、波長248nmにおける吸光度AT及びASを測定する。

本品の10分間及び45分間の溶出率が、それぞれ50%以下及び75%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アセトヘキサミド($C_{15}H_{20}N_2O_4S$)の表示量に対する溶出率(%) (n=1, 2)

画像1 (5KB)

W_S : アセトヘキサミド標準品の量(mg)

250: 1錠中のアセトヘキサミド($C_{15}H_{20}N_2O_4S$)の表示量(mg)

アセトヘキサミド標準品 アセトヘキサミド(白局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、アセトヘキサミド($C_{15}H_{20}N_2O_4S$)99.0%以上を含むもの。

アセトヘキサミド500mg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10分後及び90分後、溶出液20mLを正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加温した薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)20mLを正確に注意して補う。溶出液は孔径 $0.5 \mu\text{m}$ 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、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に100mLとし、試料溶液とする。別にアセトヘキサミド標準品を 105°C で4時間乾燥し、その約0.14gを精密に量り、希水酸化ナトリウム試液に溶かし、正確に50mLとする。この液5mLを正確に量り、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に50mLとする。更に、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、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を対照として吸光度測定法により試験を行い、波長248nmにおける吸光度AT及びASを測定する。

本品の10分間及び90分間の溶出率が、それぞれ50%以下及び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アセトヘキサミド($\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$)の表示量に対する溶出率(%) ($n=1, 2$)

画像2 (5KB)

W_S : アセトヘキサミド標準品の量(mg)

C : 1錠中のアセトヘキサミド($\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$)の表示量(mg)

アセトヘキサミド標準品 アセトヘキサミド(白局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、アセトヘキサミド($\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$)99.0%以上を含むもの。

塩酸ブホルミン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15分後、溶出液20mL以上をとり、孔径 $0.5 \mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液10mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとし、試料溶液とする。別に塩酸ブホルミン標準品を 105°C で3時間乾燥し、その約0.055gを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液1mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長233nmにおける吸光度AT及びAS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。

塩酸ブホルミン($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (\text{AT} / \text{AS}) \times (1 / C) \times 90$$

W_S : 塩酸ブホルミン標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸ブホルミン($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$)の表示量(mg)

塩酸ブホルミン標準品 日本薬局方外医薬品規格「塩酸ブホルミン」。ただし、乾燥したものを定量するとき、塩酸ブホルミン($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$)99.0%以上を含むもの。

グリクロピラミド250mg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5分及び30分後、溶出液20mLを正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加温した薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)20mLを正確に注意して補う。溶出液は孔径 $0.45 \mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液5mLを正確に量り、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に100mLとし、試料溶液とする。別にグリクロピラミド標準品を 105°C で4時間乾燥し、その約0.05g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200mLとする。この液5mLを正確に量り、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長229nmにおける吸光度AT及びASを測定する。

本品の5分間の溶出率が50%以下及び30分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

グリクロピラミド($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$)の表示量に対する溶出率(%) ($n=1, 2$)

画像3 (5KB)

W_S : グリクロピラミド標準品の量(mg)

C : 1錠中のグリクロピラミド($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$)の表示量(mg)

グリクロピラミド標準品 日本薬局方外医薬品規格「グリクロピラミド」。ただし、乾燥したものを定量するとき、グリクロピラミド($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$)99.0%以上を含むもの。

グリゾール125mg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5分及び45分後、溶出液20mLを正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加温した薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)20mLを正確に注意して補う。溶出液は孔径 $0.5 \mu\text{m}$ 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2.5mLを正確に量り、移動相2.5mLを加え、更に薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に5mLとし、試料溶液とする。別にグリゾール標準品を

105℃で3時間乾燥し、その約0.014gを精密に量り、移動相に溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)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10μL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、グリブゾールのピーク面積AT及びASを測定する。

本品の5分間及び45分間の溶出率が、それぞれ50%以下及び85%以上のときは適合とする。

グリブゾール(C₁₂H₁₅N₃O₂S₂)の表示量に対する溶出率(%) (n=1, 2)

画像4 (5KB)

W_S: グリブゾール標準品の量 (mg)

C: 1錠中のグリブゾール(C₁₂H₁₅N₃O₂S₂)の表示量 (mg)

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 270nm)

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

カラム温度: 25℃付近の一定温度

移動相: pH3.0の0.02mol/Lリン酸塩緩衝液/アセトニトリル混液(1:1)

流量: グリブゾールの保持時間が約5分になるように調整する。

カラムの選定: 標準溶液10μLにつき、上記の条件で操作するとき、グリブゾールのピークのシンメトリー係数が2.0以下で、理論段数が1500以上のものを用いる。

試験の再現性: 標準溶液10μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、グリブゾールのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

グリブゾール標準品 日本薬局方外医薬品規格「グリブゾール」。ただし、乾燥したものを定量するとき、グリブゾール(C₁₂H₁₅N₃O₂S₂)99.0%以上を含むもの。

グリブゾール250mg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10分及び60分後、溶出液20mLを正確にとり、直ちに37±0.5℃に加温した薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)20mLを正確に注意して補う。溶出液は孔径0.5μm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2.5mLを正確に量り、移動相5mLを加え、更に薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別にグリブゾール標準品を105℃で3時間乾燥し、その約0.014gを精密に量り、移動相に溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)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10μL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、グリブゾールのピーク面積AT及びASを測定する。

本品の10分間及び60分間の溶出率が、それぞれ50%以下及び85%以上のときは適合とする。

グリブゾール(C₁₂H₁₅N₃O₂S₂)の表示量に対する溶出率(%) (n=1, 2)

画像5 (5KB)

W_S: グリブゾール標準品の量 (mg)

C: 1錠中のグリブゾール(C₁₂H₁₅N₃O₂S₂)の表示量 (mg)

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 270nm)

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

カラム温度: 25℃付近の一定温度

移動相: pH3.0の0.02mol/Lリン酸塩緩衝液/アセトニトリル混液(1:1)

流量: グリブゾールの保持時間が約5分になるように調整する。

カラムの選定: 標準溶液10μLにつき、上記の条件で操作するとき、グリブゾールのピークのシンメトリー係数が2.0以下で、理論段数が1500以上のものを用いる。

試験の再現性: 標準溶液10μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、グリブゾールのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

グリブゾール標準品 日本薬局方外医薬品規格「グリブゾール」。ただし、乾燥したものを定量するとき、グリブゾール(C₁₂H₁₅N₃O₂S₂)99.0%以上を含むもの。

シクロホスファミド50mg錠

溶出試験 本品1個を取り、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0.5μm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。別にシクロホスファミド標準品約0.05gを精密に量り、水に溶かし、正確に50mLとする。この液1mL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50μLにつき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、シクロホスファミドのピーク面積AT及びASを測定する。

本品の45分間の溶出率が75%以上のときは適合とする。
シクロホスファミド(C₇H₁₅C₁₂N₂O₂P・H₂O)の表示量に対する溶出率(%)
=W_s × (AT/AS) × (900/1000) × (1/53.45) × 100

W_s : シクロホスファミド標準品の量(mg)

53.45 : 1錠中のシクロホスファミド(C₇H₁₅C₁₂N₂O₂P・H₂O)の表示量(mg)

操作条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 205nm)

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

カラム温度 : 25℃付近の一定温度

移動相 : 液体クロマトグラフ用メタノール/水混液(58 : 42)

流量 : シクロホスファミドの保持時間が約4分になるように調整する。

カラムの選定 : 標準溶液50μLにつき, 上記の条件で操作するとき, シクロホスファミドのピークのシンメトリー係数が1.5以下で, 理論段数が3000段以上のものを用いる。

試験の再現性 : 標準溶液50μLにつき, 上記の条件で試験を6回繰り返すとき, シクロホスファミドのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

試薬・試液及び標準品

シクロホスファミド標準品 シクロホスファミド(日局)。ただし, シクロホスファミド(C₇H₁₅C₁₂N₂O₂P・H₂O)99.0%以上を含むもの。

液体クロマトグラフ用メタノール 液体クロマトグラフ用に製造されたもの。

別添 2

標準製剤等について

有効成分名	剤型	含量	標準製剤	標準ロット	標準製剤製造業者
塩酸アマンタジン	散剤	100mg/g	ボイダン散	9F25H6	(株)イセイ
	細粒剤	100mg/g	シンメトレル細粒	90200	日本チバガイギー(株)
	錠剤	50mg	シンメトレル錠50mg	90610	日本チバガイギー(株)
		100mg	シンメトレル錠100mg	90050	日本チバガイギー(株)
塩酸トリヘキシフェニジル	散剤	10mg/g	アーテン100倍散	455-1	日本ワイスレダリー(株)
	細粒剤	10mg/g	塩酸トリヘキシフェニジル細粒「カネボウ」	16L96	日本オルガノン(株)
塩酸びペリでん	散剤	10mg/g	タスモリン散	Y434	ウェルファイド(株)
	細粒剤	10mg/g	アキネトン細粒	0811	大日本製薬(株)
	錠剤	1mg	アキネトン錠	0834	大日本製薬(株)
		2mg	ビカモール錠	02WA	日本シエリング(株)
マレイン酸トリメブチン	細粒剤	200mg/g	セレキノン細粒	03023	田辺製薬(株)
	錠剤	100mg	セレキノン錠	03009	田辺製薬(株)
塩酸フラボキサート	顆粒剤	200mg/g	ブラダロン顆粒	165KI	日本新薬(株)
	錠剤	200mg	ブラダロン錠	1597FI	日本新薬(株)
アセトヘキサミド	錠剤	250mg	ジメリン錠250mg	0009	塩野義製薬(株)
		500mg	ジメリン錠	0006	塩野義製薬(株)
塩酸ブホルミン	錠剤	50mg	ジベトスB錠	02A01	日本がリン(株)
グリクロピラミド	錠剤	250mg	デアメリンS錠	N074460	杏林製薬(株)
グリブゾール	錠剤	125mg	グルデアーゼ錠	142A1D	協和醗酵工業(株)

		250mg	グルデアーゼ錠	148AIJ	協和醗酵工業(株)
シクロホスファミド	錠剤	50mg	エンドキサンP錠	0002	塩野義製薬(株)