

○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19年3月27日)

(薬食審査発第0327003号)

(各都道府県衛生主管部(局)長あて厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

平成9年厚生省告示第15号、平成10年厚生省告示第205号、平成14年厚生労働省告示第7号、平成14年厚生労働省告示第359号、平成15年厚生労働省告示第3号、平成15年厚生労働省告示第175号、平成15年厚生労働省告示第265号、平成16年厚生労働省告示第299号、平成17年厚生労働省告示第503号、平成18年厚生労働省告示第88号、平成18年厚生労働省告示第429号及び平成19年厚生労働省告示第3号「再評価を受けるべき医薬品の範囲を指定した件」をもって行われた再評価指定については、それぞれ平成9年12月24日、平成10年10月15日、平成14年4月22日、平成15年1月24日、平成15年5月2日、平成15年7月22日、平成15年10月27日、平成16年10月22日、平成18年3月5日、平成18年6月2日、平成18年8月31日及び平成19年1月31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。

また、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」による溶出試験一部変更承認申請を行う場合には、平成19年7月4日までに行うよう、併せて御指導願いたい。

なお、別添の記載については、第15改正日本薬局方に準じて適切に読み替えるものといたします。

別紙

ニフェジピン(10mg、20mg徐放性カプセル(1))

ニフェジピン(5mg、10mg、15mg徐放性カプセル(2))

プロモクリプチンメシル酸塩2.87mg錠

エトド酸カルシウムニナトリウム500mg腸溶性錠

エトポシド(25mg、50mg、100mgカプセル)

トラゾドン塩酸塩(25mg、50mg錠)

スルファジメトキシシン1g/g散

クロルプロマジン塩酸塩・プロメタジン塩酸塩・フェノバルビタール(25mg・12.5mg・40mg、12.5mg・12.5mg・30mg錠)

プロメタジン塩酸塩(5mg、25mg錠)

アリメマジン酒石酸塩(10mg/g散、2.5mg錠)

プラジカンテル600mg錠

ヒドロキシジン塩酸塩(10mg、25mg錠)

ヒドロクロロチアジド25mg錠

ジアゼパム(10mg/g散(a)、2mg錠(a)、5mg錠(a)、10mg錠(a))

ジアゼパム(10mg/g散(b)、2mg錠(b)、5mg錠(b)、10mg錠(b))

ジアゼパム(3mg錠)

スルファドキシシン・ピリメタミン(500mg・25mg錠)

フェニトイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン(16.667mg・8.333mg・16.667mg、20.833mg・8.333mg・16.667mg、25mg・8.333mg・16.667mg錠)

ミノサイクリン塩酸塩(50mg、100mgカプセル)

グリチルリチン酸モノアンモニウム・グリシン・DL-メチオニン(35mg・25mg・25mg錠)

テルグリド(0.5mg錠)

マジンドール(0.5mg錠)

トロピセトロン塩酸塩(5mgカプセル)

ベンフォチアミン(138.3mg/g散、34.58mg錠)

フマル酸第一鉄(305mg徐放性カプセル)

イフェンプロジル酒石酸塩(40mg/g細粒、10mg、20mg錠)

アセグラトン(187.5mg錠)

プラゾシン塩酸塩(0.55mg、1.10mg錠)

エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン(1mg・100mg錠)

ベタネコール塩化物(50mg/g散)

エメダスチンフマル酸塩(1mg、2mg徐放性カプセル)

プロパンテリン臭化物・銅クロロフィリンナトリウム・ケイ酸マグネシウム(15mg/g・30mg/g・831.2mg/g散)

トリフロペラジンマレイン酸塩(15.7mg/g散、3.90mg、7.80mg錠)

フルフェナジンマレイン酸塩(3.06mg/g散、0.383mg、0.765mg、1.53mg錠)

ヒドロキシジンパモ酸塩(42.6mg錠、42.6mg/gドライシロップ)  
ペモリン(10mg、25mg、50mg錠)  
フロプロピオン(40mgカプセル)  
クロルフェニラミンマレイン酸塩・サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン  
(3mg/g・270mg/g・150mg/g・30mg/g散、3mg/g・270mg/g・150mg/g・30mg/g、  
0.5mg/g・45mg/g・25mg/g・5mg/g顆粒)  
アデノシン三リン酸二ナトリウム(20mg腸溶性錠(a))  
アデノシン三リン酸二ナトリウム(20mg腸溶性錠(b))  
アデノシン三リン酸二ナトリウム(60mg腸溶性錠)  
ロメリジン塩酸塩(5mg錠)  
プロメタジンメチレンジサリチル酸塩(135mg/g細粒)  
レボチロキシナトリウム水和物(0.1mg/g散)  
ペントキシベリンクエン酸塩(10mg、15mg、30mg錠)  
ジメモルファンリン酸塩(100mg/g散、10mg錠)  
ピリドスチグミン臭化物(60mg錠)  
パパベリン塩酸塩(100mg/g散)  
ホルモテロールフマル酸塩水和物(40μg錠、40μg/gドライシロップ)  
アモキシシリン水和物・クララン酸カリウム(100mg/g・50mg/g顆粒、125mg・62.5mg、  
250mg・125mg錠)  
タランピシリン塩酸塩(250mgカプセル)  
ベプリジル塩酸塩水和物(50mg、100mg錠)  
ニカルジピン塩酸塩(20mg、40mg徐放性錠、20mg、40mg徐放性カプセル)

○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19年3月27日)

(薬食審査発第0327004号)

((別記1)あて厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

標記については、別添写しのとおり各都道府県衛生主管部(局)長あて通知したので、貴会におかれましても各会員に対する周知方、お願いいたします。

○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19年3月27日)

(薬食審査発第0327005号)

((別記2)あて厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

標記については、別添写しのとおり各都道府県衛生主管部(局)長あて通知したので、お知らせいたします。

(別記1)

日本製薬団体連合会会長

(別記2)

国立医薬品食品衛生研究所長

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長

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。)

ニフェジピン10mg徐放性カプセル(1)

溶出性<6.10> 本品1個をとり、試験液にポリソルベート80 0.5gに溶出試験第2液を加えて1000mLとした液900mLを用い、パドル法により、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をとり、直ちに同量の試験液を補う。採取した溶出液を孔径0.45μm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にニフェジピン標準品を105°Cで2時間乾燥し、その約28mgを精密に量り、メタノール50mLを加えて溶かす。次にポリソルベート80 0.5gに溶出試験第2液を加えて1000mLとした液を加えて正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、ポリソルベート80 0.5gに溶出試験第2液を加えて1000mLとした液を加えて正確に50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50μLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー<2.01>により試験を行い、試料溶液及び標準溶液のニフェ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15~45%、60分間の溶出率が40~70%、6時間の溶出率が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ニフェジピン(C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \left[ \frac{A_T^{(n)}}{A_S} + \frac{\text{画像1 (2KB)}}{\left( \frac{A_T^{(j)}}{A_S} \times (1/45) \right)} \right] \times (18/5)$$

W<sub>S</sub>: ニフェジピン標準品の秤取量(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5μmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 40℃付近の一定温度

移動相: リン酸一水素ナトリウム3.58gを水1000mLに溶かし, この液900mLにメタノール1100mLを加える。この液にリン酸を加えてpH6.1に調整する。

流量: ニフェジピンの保持時間が約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50μLにつき, 上記の条件で操作するとき, ニフェ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4000段以上, 1.5以下である。

システムの再現性: 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, ニフェジピンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

ニフェジピン標準品 ニフェジピン(日局)。ただし乾燥したものを定量したとき, ニフェジピン(C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>)99.0%以上を含むもの。

ニフェジピン20mg徐放性カプセル(1)

溶出性<6.10> 本品1個をとり, 試験液にポリソルベート80 0.5gに溶出試験第2液を加えて1000mLとした液900mLを用い, パドル法により, 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をとり, 直ちに同量の試験液を補う。採取した溶出液を孔径0.45μm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, ポリソルベート80 0.5gに溶出試験第2液を加えて1000mLとした液を加えて正確に10mLとし, 試料溶液とする。別にニフェジピン標準品を105℃で2時間乾燥し, その約28mgを精密に量り, メタノール50mLを加えて溶かし, ポリソルベート80 0.5gに溶出試験第2液を加えて1000mLとした液を加えて正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り, ポリソルベート80 0.5gに溶出試験第2液を加えて1000mLとした液を加えて正確に50mLとし, 標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50μLずつを正確にとり, 次の条件で液体クロマトグラフィー<2.01>により試験を行い, 試料溶液及び標準溶液のニフェジピンのピーク面積A<sub>T</sub>及びA<sub>S</sub>を測定する。

本品の30分間の溶出率が15~45%, 60分間の溶出率が35~65%, 6時間の溶出率が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ニフェジピン(C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \left[ \frac{A_T^{(n)}}{A_S} + \frac{\text{画像2 (2KB)}}{\left( \frac{A_T^{(j)}}{A_S} \times (1/45) \right)} \right] \times (18/5)$$

W<sub>S</sub>: ニフェジピン標準品の秤取量(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5μmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 40℃付近の一定温度

移動相: リン酸一水素ナトリウム3.58gを水1000mLに溶かし, この液900mLにメタノール1100mLを加える。この液にリン酸を加えてpH6.1に調整する。

流量: ニフェジピンの保持時間が約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50μLにつき, 上記の条件で操作するとき, ニフェ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4000段以上, 1.5以下である。

システムの再現性: 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, ニフェジピンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

ニフェジピン標準品 ニフェジピン(日局)。ただし乾燥したものを定量したとき, ニフェジピン(C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>)99.0%以上を含むもの。

ニフェジピン5mg徐放性カプセル(2)

溶出性<6.10> 本操作は光を避けて行う。本品1個をとり試験液に溶出試験第2液900mLを用い, パドル法により, 毎分75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を正確にとり, 直ちに37±0.5℃に加熱した溶出試験第2液20mLを正確に注意して補う。溶出液は孔径0.45μm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き, 次のろ液を試料溶液とする。別にニフェジピン標準品(別途ニフェジピン(日局)の乾燥減量<2.41>により乾燥減量を測定しておく)約25mg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8mLを正確に量り, 溶出試験第2液を加えて正確に100mLとする。更に, この液25mL

を正確に量り、溶出試験第2液を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50 $\mu$ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー<2.01>により試験を行い、それぞれの液のニフェジピンのピーク面積 $A_{T(n)}$ 及び $A_S$ を測定する。

本品の60分、90分及び4時間の溶出率が、それぞれ10%~40%、40%~70%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ニフェジピン( $C_{17}H_{18}N_2O_6$ )の表示量に対する溶出率(%)  
(n=1, 2, 3)

$$=W_S \times [A_{T(n)} / A_S + \text{画像3 (2KB)}] \\ ((A_{T(i)} / A_S) \times (1/45)) \times 18 / C$$

$W_S$ : 乾燥物に換算したニフェジピン標準品の量(mg)

$C$ : 1カプセル中のニフェジピン( $C_{17}H_{18}N_2O_6$ )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 $\mu$ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 40 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相: メタノール/0.01mol/Lリン酸水素二ナトリウム試液混液(11:9)にリン酸を加えてpH6.1に調整する。

流量: ニフェジピンの保持時間が約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 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ニフェ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4000段以上、1.5以下である。

システムの再現性: 標準溶液50 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ニフェジピンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

ニフェジピン標準品 ニフェジピン(日局)。ただし乾燥したものを定量したとき、ニフェジピン( $C_{17}H_{18}N_2O_6$ )99.0%以上を含むもの。

ニフェジピン10mg徐放性カプセル(2)

溶出性<6.10> 本操作は光を避けて行う。本品1個をとり試験液に溶出試験第2液900mLを用い、パドル法により、毎分75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を正確にとり、直ちに37 $\pm$ 0.5 $^{\circ}$ Cに加熱した溶出試験第2液20mLを正確に注意して補う。溶出液は孔径0.45 $\mu$ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液5mLを正確に量り、溶出試験第2液を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別にニフェジピン標準品(別途ニフェジピン(日局)の乾燥減量<2.41>により乾燥減量を測定しておく)約25mg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8mLを正確に量り、溶出試験第2液を加えて正確に100mLとする。更に、この液25mLを正確に量り、溶出試験第2液を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50 $\mu$ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー<2.01>により試験を行い、それぞれの液のニフェジピンのピーク面積 $A_{T(n)}$ 及び $A_S$ を測定する。

本品の60分、90分及び4時間の溶出率が、それぞれ5%~35%、25%~55%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ニフェジピン( $C_{17}H_{18}N_2O_6$ )の表示量に対する溶出率(%)  
(n=1, 2, 3)

$$=W_S \times [A_{T(n)} / A_S + \text{画像4 (2KB)}] \\ ((A_{T(i)} / A_S) \times (1/45)) \times 36 / C$$

$W_S$ : 乾燥物に換算したニフェジピン標準品の量(mg)

$C$ : 1カプセル中のニフェジピン( $C_{17}H_{18}N_2O_6$ )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 $\mu$ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 40 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相: メタノール/0.01mol/Lリン酸水素二ナトリウム試液混液(11:9)にリン酸を加えてpH6.1に調整する。

流量: ニフェジピンの保持時間が約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 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ニフェ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4000段以上、1.5以下である。

システムの再現性: 標準溶液50 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ニフェジピンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

ニフェジピン標準品 ニフェジピン(日局)。ただし乾燥したものを定量したとき、ニフェジピン( $C_{17}H_{18}N_2O_6$ )99.0%以上を含むもの。

## ニフェジピン15mg徐放性カプセル(2)

溶出性<6.10> 本操作は光を避けて行う。本品1個をとり試験液に溶出試験第2液900mLを用い、パドル法により、毎分75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を正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加温した溶出試験第2液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、溶出試験第2液を加えて正確に15mLとし、試料溶液とする。別にニフェジピン標準品(別途ニフェジピン(日局)の乾燥減量<2.41>により乾燥減量を測定しておく)約25mg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8mLを正確に量り、溶出試験第2液を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。更に、この液25mLを正確に量り、溶出試験第2液を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $50 \mu\text{L}$ ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー<2.01>により試験を行い、それぞれの液のニフェジピンのピーク面積 $A_{T(n)}$ 及び $A_S$ を測定する。

本品の60分、90分及び6時間の溶出率が、それぞれ5%~35%、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ニフェジピン( $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ )の表示量に対する溶出率(%)  
( $n=1, 2, 3$ )

$$= W_S \times \left[ \frac{A_{T(n)}}{A_S} \div \left( \frac{A_{T(1)}}{A_S} \times (1/45) \right) \right] \times 54 / C$$

$W_S$ : 乾燥物に換算したニフェジピン標準品の量(mg)

$C$ : 1カプセル中のニフェジピン( $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ )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ィー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: メタノール/0.01mol/Lリン酸水素二ナトリウム試液混液(11:9)にリン酸を加えてpH6.1に調整する。

流量: ニフェジピンの保持時間が約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 $50 \mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、ニフェ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4000段以上、1.5以下である。

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

ニフェジピン標準品 ニフェジピン(日局)。ただし乾燥したものを定量したとき、ニフェジピン( $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ )99.0%以上を含むもの。

ブロモクリプチンメシル酸塩2.87mg錠

溶出性<6.01> 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、パドル法により、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4mLを正確に量り、0.2mol/L塩酸試液4mLを正確に加え、試料溶液とする。別に、ブロモクリプチンメシル酸塩標準品(別途、減圧、0.67kPa以下、 $80^\circ\text{C}$ で5時間乾燥し、その減量<2.41>を測定しておく)約16mgを精密に量り、0.2mol/L塩酸試液に溶かして正確に200mLとする。この液4mLを正確に量り、0.2mol/L塩酸試液を加えて正確に100mLとする。この液10mLを正確に量り、pH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液10mLを正確に加え、標準溶液とする。試料溶液、標準溶液及びpH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液/0.2mol/L塩酸試液混液(1:1)につき、蛍光光度法<2.22>により試験を行い、励起の波長302nm, 蛍光の波長422nmにおける蛍光強度 $F_T$ ,  $F_S$ 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。

ブロモクリプチンメシル酸塩( $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{BrN}_5\text{O}_5 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$ )の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \left\{ \frac{(F_T - F_B)}{(F_S - F_B)} \right\} \times (1/C) \times 18$$

$W_S$ : 乾燥物に換算したブロモクリプチンメシル酸塩標準品の秤取量(mg)

$C$ : 1錠中のブロモクリプチンメシル酸塩( $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{BrN}_5\text{O}_5 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$ )の表示量(mg)

ブロモクリプチンメシル酸塩標準品 ブロモクリプチンメシル酸塩(日局)。

エドト酸カルシウム二ナトリウム500mg腸溶性錠

溶出性<6.10> [pH1.2] 本品1個をとり、試験液に溶出試験第1液900mLを用い、パドル法により、毎分100回転で試験を行う。溶出試験開始120分後、溶出液20mL以上をとり、孔径 $0.45 \mu\text{m}$ 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1mLを正確に量り、0.01mol/L塩化鉄(III)試液2.5mLを正確に加え、0.1mol/L塩酸試液を加えて正確に50mLとし、試料溶液とする。別にエドト酸カルシウム二ナトリウム標準品(別途0.2gにつき、容量滴定法、直接滴定法により水分<2.48>を測定しておく)約0.11gを精密に量り、溶出試験第1液に溶かし、正確に100mLとする。この液10mLを正確に量り、溶出試験第1液を加え

て正確に100mLとする。更に、この液10mLを正確に量り、0.01mol/L塩化鉄(Ⅲ)試液5mLを正確に加え、0.1mol/L塩酸試液を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 $\mu$ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー<2.01>により試験を行い、それぞれの液のエデト酸のピーク面積 $A_T$ 及び $A_S$ を測定する。

本品の120分間の溶出率が5%以下のときは適合とする。

エデト酸カルシウム二ナトリウム( $C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8$ )の表示量に対する溶出率(%)  
 $=W_S \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 450$

$W_S$ : 脱水物に換算したエデト酸カルシウム二ナトリウム標準品の秤取量(mg)

$C$ : 1錠中のエデト酸カルシウム二ナトリウム( $C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8$ )の表示量(mg)

[pH6.8] 本品1個をとり、試験液に溶出試験第2液900mLを用い、パドル法により、毎分100回転で試験を行う。溶出試験開始120分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 $\mu$ 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1mLを正確に量り、0.01mol/L塩化鉄(Ⅲ)試液2.5mLを正確に加え、0.1mol/L塩酸試液を加えて正確に50mLとし、試料溶液とする。別にエデト酸カルシウム二ナトリウム標準品(別途0.2gにつき、容量滴定法、直接滴定法により水分<2.48>を測定しておく)約0.11gを精密に量り、溶出試験第2液に溶かし、加えて正確に100mLとする。この液10mLを正確に量り、溶出試験第2液を加えて正確に100mLとする。更にこの液10mLを正確に量り、0.01mol/L塩化鉄(Ⅲ)試液5mLを正確に加え、0.1mol/L塩酸試液を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 $\mu$ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー<2.01>により試験を行い、それぞれの液のエデト酸のピーク面積 $A_T$ 及び $A_S$ を測定する。

本品の120分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

エデト酸カルシウム二ナトリウム( $C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8$ )の表示量に対する溶出率(%)  
 $=W_S \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 450$

$W_S$ : 脱水物に換算したエデト酸カルシウム二ナトリウム標準品の秤取量(mg)

$C$ : 1錠中のエデト酸カルシウム二ナトリウム( $C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8$ )の表示量(mg)

#### 試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 255nm)

カラム: 内径4mm、長さ25cmのステンレス管に5 $\mu$ mの液体クロマトグラフィー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: 0.01mol/L臭化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム溶液にリン酸を加えてpH2.5に調整した液/アセトニトリル混液(96:4)

流量: エデト酸の保持時間が約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10 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、エデト酸のピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ5000段以上、2.0以下である。

システムの再現性: 標準溶液10 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、エデト酸のピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

0.01mol/L塩化鉄(Ⅲ)試液 塩化鉄(Ⅲ)六水和物0.27gを0.01mol/L塩酸試液に溶かし、100mLとする。

エデト酸カルシウム二ナトリウム標準品  $C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8$ : 374.27

[ [ [N, N—1, 2—Ethanediylbis [N—(carboxymethyl)glycinato] ] (4—) —N, N',

0, 0', 0<sup>N</sup>, —0<sup>N'</sup> ] calciate (2—) disodiumで、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の粉末又は粒で、においはなく、わずかに塩味がある。本品は水に溶けやすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

#### 確認試験

(1) 本品の水溶液(1 $\rightarrow$ 20)2mLにクロム酸カリウム溶液(1 $\rightarrow$ 200)1mL及びL-アスコルビン酸20mgを加えて振り混ぜ、2分間放置する。この液に酢酸(31)1mLを加え、水浴中で2分間加熱するとき、液は紫色を呈する。

(2) 本品0.5gを水20mLに溶かし、希塩酸2mLを加えるとき、白色の沈殿を生じる。必要ならばガラス棒で試験管の内壁をこする。沈殿をろ取り、水100mLで洗い、105 $^{\circ}$ Cで1時間乾燥するとき、その融点<2.60>は240~244 $^{\circ}$ C(分解)である。

(3) (2)のろ液はカルシウム塩の定性反応<1.09>(2)(3)及び(4)を呈する。

(4) 本品の水溶液(1 $\rightarrow$ 20)5mLにアンモニア試液1mLを加えた後、シュウ酸アンモニウム試液5mLを加えるとき、沈殿を生じない。この液に酢酸(31)2mLを加えて酸性にすると、白色の沈殿を生じる。

(5) (4)の沈殿をろ過するとき、ろ液はナトリウム塩の定性反応<1.09>(1)を呈する。

pH<2.54> 本品2.0gを水に溶かし10mLとした液のpHは6.5~8.0である。

#### 純度試験

(1) 溶状 本品1.0gを水50mLに溶かすとき、液は無色澄明である。

(2) シアン化物 本品1.0gを丸底フラスコにとり、水100mLに溶かし、リン酸10mLを加え

て蒸留する。受器にはあらかじめ0.5mol/L水酸化ナトリウム液15mLを入れた100mLのメスシリンダーを用い、これに冷却器の先端を浸し、全量が100mLとなるまで蒸留し、試料溶液とする。試料溶液20mLを共栓試験管にとり、フェノールフタレイン試液1滴を加え、希酢酸で中和し、pH6.8のリン酸塩緩衝液5mL及び薄めたトルエンスルホンクロロアミドナトリウム試液(1→5)1.0mLを加えて直ちに栓をして静かに混和した後、2~3分間放置し、プリン・ピラズロン試液5mLを加えてよく混和し、20~30°Cで50分間放置するとき、液の色は次の比較液より濃くない。

比較液：シアン標準液1.0mLを正確に量り、0.5mol/L水酸化ナトリウム液15mL及び水を加えて正確に100mLとする。この液20mLを共栓試験管にとり、以下試料溶液と同様に操作する。

- (3) 重金属<1.07> 本品1.0gをとり、第2法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液2.0mLを加える(20ppm以下)。
- (4) ヒ素<1.11>本品1.0gをとり、第1法により検液を調製し、試験を行う(2ppm以下)。
- (5) エデト酸ナトリウム 本品1.00gをとり、水50mLを加えて溶かし、pH10.7のアンモニア・塩化アンモニウム緩衝液5mLを加え、0.01mol/L塩化マグネシウム液で滴定<2.50>するとき、その量は3.0mL以下である(指示薬：エリオクロムブラックT・塩化ナトリウム指示薬40mg)。ただし、滴定の終点は液の青色が赤色に変わるときとする。

水分<2.48> 13.0%以下(0.2g, 容量滴定, 直接滴定)。

強熱残分<2.44> 71.0~76.0%(脱水物換算, 1g)。

含量 換算した脱水物に対し、99.0%以上。定量法 本品約0.5gを精密に量り、水を加えて溶かし、正確に200mLとし、この液20mLを正確に量り、水80mLを加え、更に希硝酸を加えてpHを2~3に調整し、0.01mol/L硝酸ビスマス液で滴定<2.50>する(指示薬：キシレノールオレンジ試液2滴)。ただし、滴定の終点は液の黄色が赤色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.01mol/L硝酸ビスマス液1mL=3.7427mg  $C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8$

エトポシド25mgカプセル

溶出性<6.10> 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、パドル法(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10mL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5mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にエトポシド標準品(別途エトポシド(日局)と同様の方法で水分<2.48>を測定しておく)約70mgを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に25mLとする。この液2mLを正確に量り、水を加えて正確に200mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液100 $\mu$ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー<2.01>により試験を行い、それぞれの液のエトポシドのピーク面積 $A_T$ 及び $A_S$ を測定する。

本品の30分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

エトポシド( $C_{29}H_{32}O_{13}$ )の表示量に対する溶出率(%)

$=W_s \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 36$

$W_s$ : 脱水物に換算したエトポシド標準品の秤取量(mg)

$C$ : 1カプセル中のエトポシド( $C_{29}H_{32}O_{13}$ )の表示量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：240nm)

カラム：内径4.6mm、長さ25cmのステンレス管に5 $\mu$ mの液体クロマトグラフィー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：硫酸ナトリウム十水和物6.44gを薄めた酢酸(100)(1→100)に溶かし、1000mLとした液にアセトニトリル400mLを加える。

流量：エトポシドの保持時間が約7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 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、エトポシ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5000段以上、2.0以下である。

システムの再現性：標準溶液100 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、エトポシドのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

エトポシド標準品 エトポシド(日局)。

エトポシド50mgカプセル

溶出性<6.10> 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、パドル法(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10mL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5mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にエトポシド標準品(別途エトポシド(日局)と同様の方法で水分<2.48>を測定しておく)約70mgを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に25mLとする。この液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100 $\mu$ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー<2.01>により試験を行い、それぞれの液の

エトポシドのピーク面積 $A_T$ 及び $A_S$ を測定する。

本品の30分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

エトポシド( $C_{29}H_{32}O_{13}$ )の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 72$$

$W_S$ : 脱水物に換算したエトポシド標準品の秤取量(mg)

$C$ : 1カプセル中のエトポシド( $C_{29}H_{32}O_{13}$ )の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 240nm)

カラム: 内径4.6mm, 長さ25cmのステンレス管に5 $\mu$ mの液体クロマトグラフィー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: 硫酸ナトリウム十水和物6.44gを薄めた酢酸(100)(1 $\rightarrow$ 100)に溶かし, 1000mLとした液にアセトニトリル400mLを加える。

流量: エトポシドの保持時間が約7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 $\mu$ Lにつき, 上記の条件で操作するとき, エトポシ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5000段以上, 2.0以下である。

システムの再現性: 標準溶液100 $\mu$ Lにつき, 上記の条件で試験を6回繰り返すとき, エトポシドのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

エトポシド標準品 エトポシド(日局)。

エトポシド100mgカプセル

溶出性<6.10> 本品1個をとり, 試験液に水900mLを用い, パドル法(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10mL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5mLを除き, 次のろ液を試料溶液とする。別にエトポシド標準品(別途エトポシド(日局)と同様の方法で水分<2.48>を測定しておく)約70mgを精密に量り, メタノールに溶かし, 正確に25mLとする。この液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100 $\mu$ Lずつを正確にとり, 次の条件で液体クロマトグラフィー<2.01>により試験を行い, それぞれの液のエトポシドのピーク面積 $A_T$ 及び $A_S$ を測定する。

本品の30分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

エトポシド( $C_{29}H_{32}O_{13}$ )の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 144$$

$W_S$ : 脱水物に換算したエトポシド標準品の秤取量(mg)

$C$ : 1カプセル中のエトポシド( $C_{29}H_{32}O_{13}$ )の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 240nm)

カラム: 内径4.6mm, 長さ25cmのステンレス管に5 $\mu$ mの液体クロマトグラフィー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: 硫酸ナトリウム十水和物6.44gを薄めた酢酸(100)(1 $\rightarrow$ 100)に溶かし, 1000mLとした液にアセトニトリル400mLを加える。

流量: エトポシドの保持時間が約7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 $\mu$ Lにつき, 上記の条件で操作するとき, エトポシ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5000段以上, 2.0以下である。

システムの再現性: 標準溶液100 $\mu$ Lにつき, 上記の条件で試験を6回繰り返すとき, エトポシドのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

エトポシド標準品 エトポシド(日局)。

トラゾドン塩酸塩錠25mg

溶出性<6.10> 本品1個をとり, 試験液に水900mLを用い, パドル法により, 毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始30分後, 溶出液20mL以上をとり, 孔径0.45 $\mu$ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き, 次のろ液を試料溶液とする。別に, トラゾドン塩酸塩標準品を105 $^{\circ}$ 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10 $\mu$ Lずつを正確にとり, 次の条件で液体クロマトグラフィー<2.01>により試験を行い, 試料溶液及び標準溶液のトラゾドンのピーク面積 $A_T$ 及び $A_S$ を測定する。

本品の30分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

トラゾドン塩酸塩( $C_{19}H_{22}ClN_5O \cdot HCl$ )の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (18 / 5)$$

$W_S$ : トラゾドン塩酸塩標準品の量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：254nm)

カラム：内径4.6mm、長さ15cmのステンレス管に5 $\mu$ mの液体クロマトグラフィー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：リン酸水素ニアンモニウム2.6gを水1000mLに溶かし、リン酸を用いてpHを6.5に調整する。この液300mLをとり、メタノール700mLを加える。

流量：トラゾドンの保持時間が約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10 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、トラゾドンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ2000段以上、2.0以下である。

システムの再現性：標準溶液10 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、トラゾドンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

トラゾドン塩酸塩標準品 次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。

本品を乾燥したものは定量するとき、トラゾドン塩酸塩(C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O $\cdot$ HCl)99.5%以上を含む。

精製法 本品をエタノール(99.5)で再結晶する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法<2.25>の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数1704cm<sup>-1</sup>、1641cm<sup>-1</sup>、1596cm<sup>-1</sup>、1436cm<sup>-1</sup>及び743cm<sup>-1</sup>付近に吸収を認める。

類縁物質 本品25mgを水/アセトニトリル混液(3:2)25mL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(3:2)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20 $\mu$ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー<2.01>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、試料溶液のトラゾドン以外のピークの合計面積は、標準溶液のトラゾドンのピーク面積の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25cmのステンレス管に5 $\mu$ mの液体クロマトグラフィー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/ジエチルアミン混液(1200:800:1)

流量：トラゾドンの保持時間が約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トラゾドンの保持時間の約1.5倍の範囲。

#### システム適合性

検出の確認：標準溶液20 $\mu$ Lから得たトラゾドンのピーク高さが5~15mmになるように調整する。

システムの性能：4-アミノ安息香酸イソプロピル及び4-アミノ安息香酸n-プロピル5mgずつをメタノール100mLに溶かす。この液20 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、4-アミノ安息香酸イソプロピル、4-アミノ安息香酸n-プロピルの順に溶出し、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20 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、トラゾドンのピーク面積の相対標準偏差は2%以下である。

乾燥減量<2.41> 0.5%以下(1g、減圧、105 $^{\circ}$ C、3時間)

定量法 本品を乾燥し、その約0.2gを精密に量り、無水酢酸80mLを加え、加温して溶かす。

冷後、0.1mol/L過塩素酸で滴定<2.50>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=40.83mg C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O $\cdot$ HCl

4-アミノ安息香酸n-プロピル NH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 含量98.0%以上含む。白~微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

融点<2.60> 72~76 $^{\circ}$ C

定量法 本品約0.3gを精密に量り、酢酸(100)50mLに溶かし、0.1mol/L過塩素酸で滴定<2.50>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=17.92mg C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>

トラゾドン塩酸塩50mg錠

溶出性<6.10> 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始30分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 $\mu$ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液5mLを正確に量り、水を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別に、トラゾドン塩酸塩標準品を105 $^{\circ}$ 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10 $\mu$ Lずつを正確にとり、次の条

件で液体クロマトグラフィー<2.01>により試験を行い、試料溶液及び標準溶液のトラゾドンのピーク面積 $A_T$ 及び $A_S$ を測定する。

本品の30分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

トラゾドン塩酸塩( $C_{19}H_{22}ClN_5O \cdot HCl$ )の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (18 / 5)$$

$W_S$ : トラゾドン塩酸塩標準品の量(mg)

#### 試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 254nm)

カラム: 内径4.6mm, 長さ15cmのステンレス管に5 $\mu$ mの液体クロマトグラフィー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: リン酸水素ニアンモニウム2.6gを水1000mLに溶かし、リン酸を用いてpHを6.5に調整する。この液300mLをとり、メタノール700mLを加える。

流量: トラゾドンの保持時間が約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10 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、トラゾドンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ2000段以上、2.0以下である。

システムの再現性: 標準溶液10 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、トラゾドンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

トラゾドン塩酸塩標準品 次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。

本品を乾燥したものは定量するとき、トラゾドン塩酸塩( $C_{19}H_{22}ClN_5O \cdot HCl$ )99.5%以上を含む。

精製法 本品をエタノール(99.5)で再結晶する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法<2.25>の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数1704 $cm^{-1}$ 、1641 $cm^{-1}$ 、1596 $cm^{-1}$ 、1436 $cm^{-1}$ 及び743 $cm^{-1}$ 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品25mgを水/アセトニトリル混液(3:2)25mL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(3:2)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20 $\mu$ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー<2.01>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、試料溶液のトラゾドン以外のピークの合計面積は、標準溶液のトラゾドンのピーク面積の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25cmのステンレス管に5 $\mu$ mの液体クロマトグラフィー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/ジエチルアミン混液(1200:800:1)

流量: トラゾドンの保持時間が約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トラゾドンの保持時間の約1.5倍の範囲。

#### システム適合性

検出の確認: 標準溶液20 $\mu$ Lから得たトラゾドンのピーク高さが5~15mmになるように調整する。

システムの性能: 4-アミノ安息香酸イソプロピル及び4-アミノ安息香酸n-プロピル5mgずつをメタノール100mLに溶かす。この液20 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、4-アミノ安息香酸イソプロピル、4-アミノ安息香酸n-プロピルの順に溶出し、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20 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、トラゾドンのピーク面積の相対標準偏差は2%以下である。

乾燥減量<2.41> 0.5%以下(1g, 減圧, 105 $^{\circ}$ C, 3時間)

定量法 本品を乾燥し、その約0.2gを精密に量り、無水酢酸80mLを加え、加温して溶かす。

冷後、0.1mol/L過塩素酸で滴定<2.50>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=40.83mg  $C_{19}H_{22}ClN_5O \cdot HCl$

4-アミノ安息香酸n-プロピル  $NH_2C_6H_4COOCH_2CH_2CH_3$  含量98.0%以上含む。白~微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

融点<2.60> 72~76 $^{\circ}$ C

定量法 本品約0.3gを精密に量り、酢酸(100)50mLに溶かし、0.1mol/L過塩素酸で滴定<2.50>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=17.92mg  $C_{10}H_{13}NO_7$

スルファジメトキシシン1g/g散

溶出性<6.10> 本品約50mgを精密に量り、試験液にpH7.5のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液900mLを用い、パドル法により、毎分100回転で試験を行う。溶出試験開始120分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 $\mu$ 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、1mol/L塩酸試液を加えて正確に20mLとし、試料溶液とする。別にスルファジメトキシシン標準品を105 $^{\circ}$ Cで4時間乾燥し、その約28mgを精密に量り、1mol/L塩酸試液を加えて溶かし、正確に200mLとする。この液2mLを正確に量り、pH7.5のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液5mLを加えた後、1mol/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、紫外可視吸光度測定法<2.24>により試験を行い、波長267nmにおける吸光度 $A_T$ 及び $A_S$ を測定する。

本品の120分間の溶出率が70%以上のときは適合とする。

スルファジメトキシシン( $C_{12}H_{14}N_4O_4S$ )の表示量に対する溶出率(%)

$$= (W_S / W_T) \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 180$$

$W_S$ : スルファジメトキシシン標準品の秤取量(mg)

$W_T$ : 本品の秤取量(g)

$C$ : 1g中のスルファジメトキシシン( $C_{12}H_{14}N_4O_4S$ )の表示量(mg)

スルファジメトキシシン標準品 日本薬局方外医薬品規格「スルファジメトキシシン」。

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液、pH7.5 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、pH7.5に調整する。

クロルプロマジン塩酸塩25mg・プロメタジン塩酸塩12.5mg・フェノバルビタール40mg錠

溶出性<6.10> 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、パドル法により、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 $\mu$ 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。別にクロルプロマジン塩酸塩標準品を105 $^{\circ}$ Cで2時間乾燥し、その約28mg、プロメタジン塩酸塩標準品を105 $^{\circ}$ Cで3時間乾燥し、その約14mg及びフェノバルビタール標準品を105 $^{\circ}$ Cで2時間乾燥し、その約44mgを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に50mLとする。この液5mLを正確に量り、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10 $\mu$ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー<2.01>により試験を行い、それぞれの液のクロルプロマジンのピーク面積 $A_{Ta}$ 及び $A_{Sa}$ 、プロメタジンのピーク面積 $A_{Tb}$ 及び $A_{Sb}$ 並びにフェノバルビタールのピーク面積 $A_{Tc}$ 及び $A_{Sc}$ を測定する。

本品の60分間の溶出率がクロルプロマジン塩酸塩75%以上、プロメタジン塩酸塩75%以上及びフェノバルビタール70%以上のときは適合とする。

クロルプロマジン塩酸塩( $C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$ )の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_{Sa} \times (A_{Ta} / A_{Sa}) \times (1 / C_a) \times 90$$

プロメタジン塩酸塩( $C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$ )の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_{Sb} \times (A_{Tb} / A_{Sb}) \times (1 / C_b) \times 90$$

フェノバルビタール( $C_{12}H_{12}N_2O_3$ )の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_{Sc} \times (A_{Tc} / A_{Sc}) \times (1 / C_c) \times 90$$

$W_{Sa}$ : クロルプロマジン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

$W_{Sb}$ : プロメタジン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

$W_{Sc}$ : フェノバルビタール標準品の秤取量(mg)

$C_a$ : 1錠中のクロルプロマジン塩酸塩( $C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$ )の表示量(mg)

$C_b$ : 1錠中のプロメタジン塩酸塩( $C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$ )の表示量(mg)

$C_c$ : 1錠中のフェノバルビタール( $C_{12}H_{12}N_2O_3$ )の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 225nm)

カラム: 内径4.6mm、長さ15cmのステンレス管に5 $\mu$ mの液体クロマトグラフィー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: 0.025mol/Lリン酸二水素ナトリウム溶液/アセトニトリル混液(27:13)

流量: フェノバルビタールの保持時間が約4分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液10 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、フェノバルビタール、プロメタジン、クロルプロマジンの順に溶出し、フェノバルビタールとプロメタジンの分離度は6以上である。

システムの再現性: 標準溶液10 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、クロルプロマジンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

クロルプロマジン塩酸塩標準品 クロルプロマジン塩酸塩(日局)。

プロメタジン塩酸塩標準品 プロメタジン塩酸塩(日局)。ただし、乾燥したものを定量すると

き、プロメタジン塩酸塩(C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>S·HCl)99.0%以上を含むもの。

フェノバルビタール標準品 フェノバルビタール(日局)。

クロルプロマジン塩酸塩12.5mg・プロメタジン塩酸塩12.5mg・フェノバルビタール30mg錠

溶出性<6.10> 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、パドル法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験を開始90分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45μm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。別にクロルプロマジン塩酸塩標準品を105℃で2時間乾燥し、その約14mg、プロメタジン塩酸塩標準品を105℃で3時間乾燥し、その約14mg及びフェノバルビタール標準品を105℃で2時間乾燥し、その約33mgを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に50mLとする。この液5mLを正確に量り、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10μLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー<2.01>により試験を行い、それぞれの液のクロルプロマジンのピーク面積A<sub>Ta</sub>及びA<sub>Sc</sub>、プロメタジンのピーク面積A<sub>Tb</sub>及びA<sub>Sb</sub>並びにフェノバルビタールのピーク面積A<sub>Tc</sub>及びA<sub>Sc</sub>を測定する。

本品の90分間の溶出率がクロルプロマジン塩酸塩75%以上、プロメタジン塩酸塩75%以上及びフェノバルビタール70%以上のときは適合とする。

クロルプロマジン塩酸塩(C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>S·HCl)の表示量に対する溶出率(%)

$$=W_{Sa} \times (A_{Ta} / A_{Sc}) \times (1 / C_a) \times 90$$

プロメタジン塩酸塩(C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>S·HCl)の表示量に対する溶出率(%)

$$=W_{Sb} \times (A_{Tb} / A_{Sb}) \times (1 / C_b) \times 90$$

フェノバルビタール(C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)の表示量に対する溶出率(%)

$$=W_{Sc} \times (A_{Tc} / A_{Sc}) \times (1 / C_c) \times 90$$

W<sub>Sa</sub>: クロルプロマジン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

W<sub>Sb</sub>: プロメタジン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

W<sub>Sc</sub>: フェノバルビタール標準品の秤取量(mg)

C<sub>a</sub>: 1錠中のクロルプロマジン塩酸塩(C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>S·HCl)の表示量(mg)

C<sub>b</sub>: 1錠中のプロメタジン塩酸塩(C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>S·HCl)の表示量(mg)

C<sub>c</sub>: 1錠中のフェノバルビタール(C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 225nm)

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

カラム温度: 25℃付近の一定温度

移動相: 0.025mol/Lリン酸二水素ナトリウム溶液/アセトニトリル混液(27:13)

流量: フェノバルビタールの保持時間が約4分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液10μLにつき、上記の条件で操作するとき、フェノバルビタール、プロメタジン、クロルプロマジンの順に溶出し、フェノバルビタールとプロメタジンの分離度は6以上である。

システムの再現性: 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、クロルプロマジンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

クロルプロマジン塩酸塩標準品 クロルプロマジン塩酸塩(日局)。

プロメタジン塩酸塩標準品 プロメタジン塩酸塩(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、プロメタジン塩酸塩(C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>S·HCl)99.0%以上を含むもの。

フェノバルビタール標準品 フェノバルビタール(日局)。

プロメタジン塩酸塩5mg錠

溶出性<6.10> 本品1個をとり、試験液に溶出試験第2液900mLを用い、パドル法により、毎分100回転で試験を行う。溶出試験を開始45分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45μm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にプロメタジン塩酸塩標準品を105℃で3時間乾燥し、その約28mgを精密に量り、溶出試験第2液に溶かし、正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、溶出試験第2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、溶出試験第2液を対照とし、紫外可視吸光度測定法<2.24>により試験を行い、波長249nmにおける吸光度A<sub>T</sub>及びA<sub>S</sub>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。

プロメタジン塩酸塩(C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>S·HCl)の表示量に対する溶出率(%)

$$=W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 18$$

W<sub>S</sub>: プロメタジン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

C: 1錠中のプロメタジン塩酸塩(C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>S·HCl)の表示量(mg)

プロメタジン塩酸塩標準品 プロメタジン塩酸塩(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、プロメタジン塩酸塩(C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>S·HCl)99.0%以上を含むもの。

プロメタジン塩酸塩25mg錠

溶出性<6.10> 本品1個をとり、試験液に溶出試験第2液900mLを用い、パドル法により、毎分100回転で試験を行う。溶出試験を開始45分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45μm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、溶出試験第2液を加えて正確に20mLとし、試料溶液とする。別にプロメタジン塩酸塩標準品を105°Cで3時間乾燥し、その約28mgを精密に量り、溶出試験第2液に溶かし、正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、溶出試験第2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、溶出試験第2液を対照とし、紫外可視吸光度測定法<2.24>により試験を行い、波長249nm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。

プロメタジン塩酸塩( $C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$ )の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 90$$

$W_S$ : プロメタジン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

$C$ : 1錠中のプロメタジン塩酸塩( $C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$ )の表示量(mg)

プロメタジン塩酸塩標準品 プロメタジン塩酸塩(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、プロメタジン塩酸塩( $C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$ )99.0%以上を含むもの。

アリメマジン酒石酸塩10mg/g散

溶出性<6.10> 本品約0.25gを精密に量り、試験液に水900mLを用い、パドル法により、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0.45μm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。別にアリメマジン酒石酸塩標準品を105°Cで3時間乾燥し、その約28mg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200mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法<2.24>により試験を行い、波長251nm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。

アリメマジン酒石酸塩( $(C_{18}H_{22}N_2S)_2 \cdot C_4H_6O_6$ )の表示量に対する溶出率(%)

$$= (W_S / W_T) \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 9$$

$W_S$ : アリメマジン酒石酸塩標準品の秤取量(mg)

$W_T$ : 本品の秤取量(g)

$C$ : 1g中のアリメマジン酒石酸塩( $(C_{18}H_{22}N_2S)_2 \cdot C_4H_6O_6$ )の表示量(mg)

アリメマジン酒石酸塩標準品 アリメマジン酒石酸塩(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、アリメマジン酒石酸塩( $(C_{18}H_{22}N_2S)_2 \cdot C_4H_6O_6$ )99.0%以上を含むもの。

アリメマジン酒石酸塩2.5mg錠

溶出性<6.10> 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、パドル法により、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0.45μm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。別にアリメマジン酒石酸塩標準品を105°Cで3時間乾燥し、その約28mg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200mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法<2.24>により試験を行い、波長251nm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75%以上のときは適合とする。

アリメマジン酒石酸塩( $(C_{18}H_{22}N_2S)_2 \cdot C_4H_6O_6$ )の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 9$$

$W_S$ : アリメマジン酒石酸塩標準品の秤取量(mg)

$C$ : 1錠中のアリメマジン酒石酸塩( $(C_{18}H_{22}N_2S)_2 \cdot C_4H_6O_6$ )の表示量(mg)

アリメマジン酒石酸塩標準品 アリメマジン酒石酸塩(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、アリメマジン酒石酸塩( $(C_{18}H_{22}N_2S)_2 \cdot C_4H_6O_6$ )99.0%以上を含むもの。

プラジカンテル600mg錠

溶出性<6.10> 本品1個をとり、試験液にポリソルベート80 20gに水を加えて1000mLとした液900mLを用い、パドル法により、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0.45μm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にプラジカンテル標準品(別途本品1gにつき、50°Cで2時間減圧乾燥し、その減量を測定しておく)約34mgを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に20mLとする。この液10mLを正確に量り、ポリソルベート80 20gに水を加えて1000mLとした液を加えて正確に25mLとし、標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液50μLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー<2.01>により試験を行い、それぞれの液のプラジカンテルのピーク面積 $A_T$ 及び $A_S$ を測定する。

本品の試験開始45分後の溶出率が70%以上のときは適合とする。

プラジカンテル( $C_{19}H_{24}N_2O_2$ )の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times 3$$

$W_S$ : 乾燥物に換算したプラジカンテル標準品の秤取量(mg)

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：263nm)

カラム：内径4.6mm，長さ15cmのステンレス管に5 $\mu$ mの液体クロマトグラフィー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℃付近の一定温度

移動相：アセトニトリル／水混液(3：2)

流量：プラジカンテルの保持時間が約4分になるように調整する。

#### システム適合性

システムの性能：標準溶液50 $\mu$ Lにつき，上記の条件で操作するとき，プラジカンテ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2000段以上，2.0以下である。

システムの再現性：標準溶液50 $\mu$ Lにつき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，プラジカンテルのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

プラジカンテル標準品 (C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)：312.41 (±)—2—(シクロヘキシルカルボニル)—1, 2, 3, 6, 7, 11b—ヘキサヒドロ—4H—ピラジノ [2, 1—a] イソキノリン—4—オンで，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 メタノールから再結晶し減圧乾燥する。

性状 本品は白色～ほとんど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<2.25>の臭化カリウム錠剤法により試験を行い，本品のスペクトルと本品の参照スペクトル(図1)を比較するとき，両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

#### 純度試験

- (1) 溶状 本品2.0gにエタノール(95)20mLを加えて溶かすとき，液は澄明である。
- (2) 塩化物<1.03> 本品0.5gに水30mLを加え，沸騰させ，冷後ろ過する。ろ紙を洗い，ろ液及び洗液を合わせ，水を加えて正確に50mLとし，検液とする。別に塩素標準液(5ppmCl)6mLを正確に量り，水9mLを正確に加えて比較液とする。検液及び比較液それぞれ15mLに希硝酸1mLずつを加えて混和し，あらかじめ硝酸銀試液1mLを入れておいた試験管に移す。遮光して5分間放置した後，黒色の背景を用い，両者の混濁を比較するとき，検液の呈する混濁は，比較液の呈する混濁より濃くない(0.02%以下)。
- (3) リン酸塩 塩化物の項で得た検液及び比較液としてリン酸標準液(5ppmPO<sub>4</sub>)のそれぞれ10mLを正確に量り，硫酸銅溶液5mL，セモリブデン酸六アンモニウム四水和物溶液(3→100)2mL，1—アミノ—2—ナフトール—4—スルホン酸試液1mL及び過塩素酸溶液(3→100)1mLを加え混和する。15分間放置した後，両者の色を比較するとき，検液の色は，比較液の色より濃くない(0.05%以下)。
- (4) 重金属<1.07> 本品2.0gを石英製又は磁製のるつぼに量り，硫酸マグネシウムの希硫酸溶液(1→4)4mLを加えて混和し，水浴上で蒸発乾固した後，徐々に加熱して炭化する。冷後，少量の薄めた硫酸(11→200)で潤し，800℃以下で強熱して灰化する。ただし，強熱時間は2時間を越えない。冷後，残留物を希塩酸5mLで溶かし，さらに希塩酸5mLで洗い，それぞれの液を合わせる。次にフェノールフタレイン試液0.1mLを加え，アンモニア水(28)を液が微赤色となるまで滴加する。この液が消えるまで酢酸(100)を滴加し，さらに酢酸(100)0.5mLを加え，必要ならばろ過する。これに水を加えて20mLとし，試料溶液とする。別に鉛標準液(10ppmPb)2mLを石英製又は磁製のるつぼにとり，以下試料溶液の調製法と同様に操作し，標準溶液とする。試料溶液12mLをネスラー管にとり，pH3.5の酢酸塩緩衝液2mLを加え検液とする。別に試料溶液2mLをネスラー管にとり，標準溶液10mL及びpH3.5の酢酸塩緩衝液2mLを加え対照液とする。検液，比較液及び対照液に，チオアセトアミド試液1.2mLずつを加えて混和し，2分間放置した後，それぞれの液の色を比較する。比較的の呈する色は対照液の呈する色よりわずかに褐色を帯び，検液の呈する色は，比較液の呈する色より濃くない。(10ppm以下)。
- (5) 類縁物質 本品0.04gを水／アセトニトリル混液(11：9)10mL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(11：9)に溶かし正確に20mLとする。更にこの液5mLを正確に量り，水／アセトニトリル混液(11：9)を加えて正確に50mLとし，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 $\mu$ Lにつき，次の条件で液体クロマトグラフィー<2.01>により試験を行い，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，試料溶液のプラジカンテル以外のピーク面積の合計は，標準溶液のプラジカンテルのピーク面積より大きくない(0.5%以下)。

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：210nm)

カラム：内径4mm，長さ25cmのステンレス管に5 $\mu$ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25℃付近の一定温度

移動相：水／アセトニトリル混液(11：9)

流量：プラジカンテルの保持時間が約10分になるように調整する。

面積測定範囲：プラジカンテルのピーク保持時間の約2.5倍の範囲

#### システム適合性

検出の確認：試料溶液1mLを正確に量り、移動相を加えて正確に20mLとする。この液20 $\mu$ Lから得たプラジカンテルのピーク面積が、標準溶液20 $\mu$ Lから得たプラジカンテルのピーク面積の5~15%になることを確認する。

システムの性能：標準溶液20 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、プラジカンテ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10,000段以上、1.5以下である。

システムの再現性：標準溶液20 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、プラジカンテ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<2.41> 0.5%以下(1g, 減圧, 50°C, 2時間)

強熱残分<2.44> 0.1%以下(1g)

含量 99.0%以上。定量法 100%より、塩化物の量、リン酸塩の量、類縁物質の量、乾燥減量及び強熱残分の量(%)を差し引いて定量値とする。

塩素標準液(5ppmCl) 塩化ナトリウム0.824gを正確に量り、水を加えて1000mLとする。この液1mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとする。用時製する。

リン酸標準液(5ppmPO<sub>4</sub>) リン酸二水素カリウム0.716gを正確に量り、水を加えて正確に1000mLとする。

硫酸銅溶液 硫酸銅(II)5水和物0.25g及び酢酸アンモニウム4.5gを酢酸(100)(12 $\rightarrow$ 100)に溶かし100mLとする。

鉛標準液(10ppmPb) 硝酸鉛(II)0.400gを正確に量り、水を加えて正確に250mLとする。この液1mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとする。用時製する。

#### [画像6 \(40KB\)](#)

図1プラジカンテルの参照スペクトル

#### ヒドロキシジン塩酸塩10mg錠

溶出性<6.10> 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、パドル法により、毎分100回転で試験を行う。溶出試験開始90分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 $\mu$ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にヒドロキシジン塩酸塩標準品を105°Cで2時間乾燥し、その約28mgを精密に量り、pH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし、正確に100mLとする。この液2mL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<2.24>により試験を行い、波長232nmにおける吸光度A<sub>T</sub>及びA<sub>S</sub>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。

ヒドロキシジン塩酸塩(C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2HCl)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 36$$

W<sub>s</sub>: ヒドロキシジン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

C: 1錠中のヒドロキシジン塩酸塩(C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2HCl)の表示量(mg)

ヒドロキシジン塩酸塩標準品 ヒドロキシジン塩酸塩(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、ヒドロキシジン塩酸塩(C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2HCl: 447.83)99.0%以上を含むもの。

#### ヒドロキシジン塩酸塩25mg錠

溶出性<6.10> 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、パドル法により、毎分100回転で試験を行う。溶出試験開始180分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 $\mu$ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液4mL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10mLとし、試料溶液とする。別にヒドロキシジン塩酸塩標準品を105°Cで2時間乾燥し、その約28mgを精密に量り、pH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし、正確に100mLとする。この液2mL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<2.24>により試験を行い、波長232nmにおける吸光度A<sub>T</sub>及びA<sub>S</sub>を測定する。

本品の180分間の溶出率が75%以上のときは適合とする。

ヒドロキシジン塩酸塩(C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2HCl)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 90$$

W<sub>s</sub>: ヒドロキシジン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

C: 1錠中のヒドロキシジン塩酸塩(C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2HCl)の表示量(mg)

ヒドロキシジン塩酸塩標準品 ヒドロキシジン塩酸塩(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、ヒドロキシジン塩酸塩(C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2HCl: 447.83)99.0%以上を含むもの。

#### ヒドロクロロチアジド25mg錠

溶出性<6.10> 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 $\rightarrow$ 2)900mLを用い、パドル法により、毎分100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1 $\mu$ 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、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1 $\rightarrow$ 2)を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。

別にヒドロクロロチアジド標準品を105℃で2時間乾燥し、その約22mgを精密に量り、メタノール4mLを加えて溶かし、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に100mLとする。この液10mLを正確に量り、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に200mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を対照とし、紫外可視吸光度測定法<2.24>により試験を行い、波長272nmにおける吸光度 $A_T$ 及び $A_S$ を測定する。

本品の30分間の溶出率は80%以上である。

ヒドロクロロチアジド( $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ )の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (9 / 2)$$

$W_S$ : ヒドロクロロチアジド標準品の量(mg)

ヒドロクロロチアジド標準品 ヒドロクロロチアジド(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、ヒドロクロロチアジド( $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ )99.0%以上を含むもの。

ジアゼパム10mg/g散(a)

溶出性<6.10> 本品約1gを精密に量り、試験液に水900mLを用い、パドル法により、毎分100回転で試験を行う。溶出試験開始120分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 $\mu$ 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。別にジアゼパム標準品を105℃で2時間乾燥し、その約22mgを精密に量り、エタノール(95)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につき、紫外可視吸光度測定法<2.24>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120分間の溶出率が70%以上のときは適合とする。

ジアゼパム( $C_{16}H_{13}ClN_2O$ )の表示量に対する溶出率(%)

$$= (W_S / W_T) \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 45$$

$W_S$ : ジアゼパム標準品(乾燥物)の秤取量(mg)

$W_T$ : 本品の秤取量(g)

$C$ : 1g中のジアゼパム( $C_{16}H_{13}ClN_2O$ )の表示量(mg)

ジアゼパム標準品 ジアゼパム(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、ジアゼパム( $C_{16}H_{13}ClN_2O$ )99.0%以上を含むもの。

ジアゼパム2mg錠(a)

溶出性<6.10> 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、パドル法により、毎分100回転で試験を行う。溶出試験開始90分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 $\mu$ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にジアゼパム標準品を105℃で2時間乾燥し、その約22mgを精密に量り、エタノール(95)に溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとする。この液10mL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<2.24>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。