



医薬審発第 891 号
平成 13 年 6 月 18 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局審査管理課長

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 11 年 7 月 15 日厚生省告示第 161 号、平成 12 年 4 月 14 日厚生省告示第 208 号、平成 12 年 7 月 14 日厚生省告示第 283 号及び平成 12 年 10 月 17 日厚生省告示第 337 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 11 年 10 月 15 日、平成 12 年 7 月 14 日、平成 12 年 10 月 16 日及び平成 13 年 1 月 17 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 9 月 18 日までに行うよう、併せて御指導願いたい。

記

アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン（0.3%・99%細粒、0.3%・99%顆粒）
塩酸アルプレノロール（25mg カプセル、50mg カプセル）
ニコランジル（2.5mg 錠、5mg 錠）
シサプリド（0.5%細粒、2.5mg 錠）
メシル酸ベタヒスチン（6mg 錠、12mg 錠）
セファドロキシル（250mg カプセル、10%ドライシロップ、20%ドライシロップ）
セフロキサジン（10%ドライシロップ、25%ドライシロップ）
セフロキシムアキセチル（250mg 錠）
コルヒチン（0.5mg 錠）
ドロキシドパ（20%細粒、100mg カプセル、200mg カプセル）
クリノフィブラート（40%細粒、200mg 錠）
サリチル酸ジフェンヒドラミン・ジプロフィリン（40mg・26mg 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。）

アズレンスルホン酸ナトリウム 3mg/g・L-グルタミン 990mg/g 細粒

溶出試験 本品の表示量に従いアズレンスルホン酸ナトリウム ($C_{15}H_{17}NaO_3S \cdot 1/2H_2O$ 又は H_2O) 約 3mg 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 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。

本品の 15 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。

アズレンスルホン酸ナトリウム

別にアズレンスルホン酸ナトリウム標準品をシリカゲルを乾燥剤として 24 時間乾燥し、その約 0.03g 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 とする。更に、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、吸光度測定法により試験を行い、波長 293nm 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。

アズレンスルホン酸ナトリウム ($C_{15}H_{17}NaO_3S \cdot 1/2H_2O$ 又は H_2O) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : アズレンスルホン酸ナトリウム標準品の量 (mg)

W_T : アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン細粒の秤取量 (g)

C : 1g 中のアズレンスルホン酸ナトリウム ($C_{15}H_{17}NaO_3S \cdot 1/2H_2O$ 又は H_2O) の表示量 (mg)

アズレンスルホン酸ナトリウム標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

L-グルタミン

別に L-グルタミン標準品を 105℃ で 3 時間乾燥し、その約 0.025g を精密に量り、水を加えて正確に 25mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 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い、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 15 分間の溶出率が 80% 以上。

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

$$= \frac{W_s}{W_T} \times \frac{A_T}{A_s} \times \frac{1}{C} \times 3600$$

W_s : L-グルタミン標準品の量 (mg)

W_T : アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン細粒の秤取量 (g)

C : 1g 中の L-グルタミン ($C_5H_{10}N_2O_3$) 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 25cm のステンレス管に $5\mu m$ の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする.

カラム温度 : $25^{\circ}C$ 付近の一定温度

移動相 : 1-オクタンスルホン酸ナトリウム 0.865g を水 1000mL に溶かした液にリン酸 0.5mL 及びアセトニトリル 110mL 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.

カラムの選定 : 標準溶液 $20\mu L$ 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シンメトリー係数が 2.1 以下で, 理論段数が 3000 以上のものを用いる.

試験の再現性 : 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, L-グルタミンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 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.

アズレンスルホン酸ナトリウム 3mg/g・L-グルタミン 990mg/g 顆粒

溶出試験 本品の表示量に従いアズレンスルホン酸ナトリウム ($C_{15}H_{17}NaO_3S \cdot 1/2H_2O$ 又は H_2O) 約 3mg 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 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。

本品の 30 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。

アズレンスルホン酸ナトリウム

別にアズレンスルホン酸ナトリウム標準品をシリカゲルを乾燥剤として 24 時間乾燥し、その約 0.03g 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 とする。更に、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、吸光度測定法により試験を行い、波長 293nm 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。

アズレンスルホン酸ナトリウム ($C_{15}H_{17}NaO_3S \cdot 1/2H_2O$ 又は H_2O) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : アズレンスルホン酸ナトリウム標準品の量 (mg)

W_T : アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン顆粒の秤取量 (g)

C : 1g 中のアズレンスルホン酸ナトリウム ($C_{15}H_{17}NaO_3S \cdot 1/2H_2O$ 又は H_2O) の表示量 (mg)

アズレンスルホン酸ナトリウム標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

L-グルタミン

別に L-グルタミン標準品を 105℃ で 3 時間乾燥し、その約 0.025g を精密に量り、水を加えて正確に 25mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 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い、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 30 分間の溶出率が 80% 以上。

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

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 3600$$

W_s : L-グルタミン標準品の量 (mg)

W_T : アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン顆粒の秤取量 (g)

C : 1g 中の L-グルタミン ($C_5H_{10}N_2O_3$) 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 25cm 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填する.

カラム温度 : 25℃ 付近の一定温度

移動相 : 1-オクタンスルホン酸ナトリウム 0.865g を水 1000mL に溶かした液にリン酸 0.5mL 及びアセトニトリル 110mL 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.

カラムの選定 : 標準溶液 20 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シンメトリー係数が 2.1 以下で, 理論段数が 3000 以上のものを用いる.

試験の再現性 : 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, L-グルタミンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 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.

塩酸アルプレノロール 25mg 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 15 分後、溶出液 15mL 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 5mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別に塩酸アルプレノロール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 0.028g 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 $100\mu\text{L}$ 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、アルプレノロールのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする。

塩酸アルプレノロール ($\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : 塩酸アルプレノロール標準品の量 (mg)

C : 1 カプセル中の塩酸アルプレノロール ($\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：271nm）

カラム：内径約 4mm、長さ約 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：リン酸二水素カリウム 0.72g 及びリン酸水素二ナトリウム十二水和物 0.88g を水 500mL に溶かし、メタノール 500mL を加える。

流量：アルプレノロ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 $100\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、アルプレノロ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 $100\mu\text{L}$ につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、アルプレノロールのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

塩酸アルプレノロール標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

塩酸アルプレノロール 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（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 15mL 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 5mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別に塩酸アルプレノロール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 0.028g 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、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 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、アルプレノロールのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする。

塩酸アルプレノロール ($\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : 塩酸アルプレノロール標準品の量 (mg)

C : 1 カプセル中の塩酸アルプレノロール ($\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：271nm）

カラム：内径約 4mm、長さ約 15cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフ用オクテ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：リン酸二水素カリウム 0.72g 及びリン酸水素二ナトリウム十二水和物 0.88g を水 500mL に溶かし、メタノール 500mL を加える。

流量：アルプレノロ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 100 μL につき、上記の条件で操作するとき、アルプレノロ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 100 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、アルプレノロールのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

塩酸アルプレノロール標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

ニコランジル 2.5mg 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、次のろ液を試料溶液とする。別にニコランジル標準品約 5mg（別途水分を測定しておく）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 $50\mu\text{L}$ 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、ニコランジルのピーク面積 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。

ニコランジル ($\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : 脱水物に換算したニコランジル標準品の量(mg)

C : 1 錠中のニコランジル ($\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$) の表示量(mg)

操作条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 262nm)

カラム : 内径約 4mm, 長さ約 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 : 30°C 付近の一定温度

移動相 : 水/メタノール混液 (7 : 3)

流量 : ニコラン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 $50\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、ニコラン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 2000 以上のものを用いる。

試験の再現性 : 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、ニコランジルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

ニコランジル標準品 日本薬局方外医薬品規格「ニコランジル」。ただし、定量するとき、換算した脱水物に対し、ニコランジル ($\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$) 99.0% 以上を含むもの。

ニコランジル 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、次のろ液を試料溶液とする。別にニコランジル標準品約 5mg（別途水分を測定しておく）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 $25\mu\text{L}$ 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、ニコランジルのピーク面積 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。

ニコランジル ($\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : 脱水物に換算したニコランジル標準品の量(mg)

C : 1 錠中のニコランジル ($\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$) の表示量(mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：262nm）

カラム：内径約 4mm、長さ約 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：30℃ 付近の一定温度

移動相：水/メタノール混液（7：3）

流量：ニコラン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 $25\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、ニコラン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 2000 以上のものを用いる。

試験の再現性：標準溶液 $25\mu\text{L}$ につき、上記の条件で試験を 6 回以上繰り返すとき、ニコランジルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

ニコランジル標準品 日本薬局方外医薬品規格「ニコランジル」。ただし、定量するとき、換算した脱水物に対し、ニコランジル ($\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$) 99.0% 以上を含むもの。

シサプリド 5mg/g 細粒

溶出試験 本品の表示量に従いシサプリド ($C_{23}H_{29}ClFN_3O_4$) 約 2.5mg に対応する量を精密に量り、試験液に pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 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 45 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。別にシサプリド標準品約 0.11g (別途水分を測定しておく) を精密に量り、エタノール (95) を加えて溶かし、正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液/エタノール (95) 混液 (9 : 1) を加えて正確に 200mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸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 $20\mu L$ ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、シ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。

シサプリド ($C_{23}H_{29}ClFN_3O_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 2.25$$

W_S : 脱水物に換算したシサプリド標準品の量 (mg)

W_T : シサプリド細粒の秤取量 (g)

C : 1g 中のシサプリド ($C_{23}H_{29}ClFN_3O_4$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 275nm)

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

カラム温度 : $30^\circ C$ 付近の一定温度

移動相 : 0.1mol/L リン酸二水素カリウム・アセトニトリル・過塩素酸混液 (400 : 400 : 1)

流量 : シサプリドの保持時間が約 6 分になるように調整する。

カラムの選定 : 標準溶液 $20\mu L$ につき、上記の条件で操作するとき、シサプリドのピークのシンメトリー係数が 2.0 以下で、理論段数が 5000 以上のものを用いる。

試験の再現性 : 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、シ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。

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH5.0 無水リン酸水素二ナトリウム 7.10g を水に溶かし, 1000mL とする。この液に, クエン酸一水和物 5.25g を水に溶かして 1000mL とした液を加えて pH5.0 に調整する。

シサプリド標準品 $C_{23}H_{29}ClFN_3O_4 \cdot H_2O$: 483.97 (±) - 4 - アミノ - 5 - クロロ - N - [(3R*,

4S*) -1- [3- (p-フルオロフェノキシ) プロピル] -3-メトキシ-4-ピペリジル]-
-o-アニスアミド-水和物で、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、においはない。

本品は酢酸 (100) 又は N, N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、クロロホルムに
やや溶けやすく、メタノール又はアセトンにやや溶けにくく、エタノール (95) 又は
酢酸エチルに溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水又はヘキサンに
ほとんど溶けない。

本品は旋光性がない。

融点：約 140℃

確認試験

- (1) 本品 0.01g をメタノール 5mL に溶かし、希塩酸 1mL を加えた液は芳香族第一ア
ミンの定性反応を呈する。
- (2) 本品 0.01g をクエン酸・酢酸試液 3mL に溶かし、水浴中で 5 分間加熱するとき、
液は濃赤色を呈する。
- (3) 本品 0.02g 及び金属ナトリウム 0.05g を試験管に入れ、注意して徐々に赤熱する
まで加熱する。冷後、メタノール 0.5mL を加え、更に水 5mL を加えて沸騰するま
で加熱する。この液をろ過し、ろ液に塩酸 2～3 滴を加えて酸性とし、ジルコニル
・アリザリンレッド S 試液 2 滴を加えるとき、試液の赤紫色は消え、淡黄色となる。
- (4) 本品 0.02g をメタノール 100mL に溶かす。この液 5mL に 0.1mol/L 塩酸試液 1mL
及びメタノールを加えて 100mL とする。この液につき、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 274～278nm 及び 307～311nm に吸収の極大を示し、
波長 248～252nm 及び 290～294nm に吸収の極小を示す。
- (5) 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 3470cm^{-1} , 3394cm^{-1} , 2938cm^{-1} , 1626cm^{-1} , 1594cm^{-1} , 1253cm^{-1} ,
 1207cm^{-1} , 1066cm^{-1} 及び 992cm^{-1} 付近に吸収を認める。
- (6) 本品につき、炎色反応試験 (2) を行うとき、緑色を呈する。

純度試験

- (1) 溶状 本品 1.0g をメタノール/クロロホルム混液 (1:1) 10mL に溶かすとき、
液は無色～微黄色澄明である。また、この液につき、吸光度測定法により試験を行
うとき、波長 420nm における透過率は 85% 以上である。
- (2) 塩化物 本品 0.5g を N, N-ジメチルホルムアミド 40mL に溶かし、希硝酸 6mL
及び N, N-ジメチルホルムアミドを加えて 50mL とする。これを検液とし、試験
を行う。比較液は 0.01mol/L 塩酸 0.30mL に N, N-ジメチルホルムアミド 40mL,
希硝酸 6mL 及び N, N-ジメチルホルムアミドを加えて 50mL とする (0.021% 以下)。
- (3) 重金属 本品 2.0g をとり、第 4 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 (10ppm 以下)。
- (4) ヒ素 本品 1.0g をるつぽにとり、硝酸マグネシウムのエタノール (95) 溶液 (1
→25) 10mL を加え、エタノール (95) に点火し、燃焼させた後、徐々に加熱して
灰化する。もしこの方法で、なお炭化物が残るときは、少量の硝酸で潤し、再び強

熱して灰化する。冷後、残留物に塩酸 3mL を加え、水浴上で加温して溶かし、検液とし、日本薬局方一般試験法ヒ素試験法装置 B を用いる方法により試験を行う (2ppm 以下)。

(5) 類縁物質 I 本品 0.05g をメタノール 25mL に溶かし、試料溶液とする。

試料溶液 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。

試料溶液の各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率法によりそれぞれの量を求めるとき、保持時間 17 分のトランス異性体は 0.5% 以下であり、また、保持時間 23 分の(±)-4-アミノ-5-クロロ-N-[(3R*, 4S*)-1-(3-フェノキシプロピル)-3-メトキシ-4-ピペリジル]-o-アニスアミド及び保持時間 40 分の 4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[3-(p-フルオロフェノキシ)プロピル]-4-ピペリジル]-o-アニスアミドはそれぞれ 0.2% 以下である。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：275nm)

カラム：内径約 4mm、長さ 25cm のステンレス管に 10 μ m のオクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25℃ 付近の一定温度

移動相：炭酸アンモニウム溶液 (1→500) / アセトニトリル混液 (3 : 2)

流量：シサプリドの保持時間が約 25 分になるように調整する。

カラムの選定：パラオキシ安息香酸プロピル 3mg 及びパラオキシ安息香酸ブチル 5mg をメタノール 100mL に溶かす。この液 4 μ L につき、上記の条件で操作するとき、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチルの順に溶出し、その分離度が 9 以上のものを用いる。

検出感度：試料溶液 1mL を量り、メタノールを加えて 50mL とした液 10 μ L から得たシサプリドのピーク高さが記録紙のフルスケールの約 15% 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シサプリドの保持時間の 2 倍の範囲

(6) 類縁物質 II 本品 0.10g をメタノール/クロロホルム混液 (1 : 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/クロロホルム混液 (1 : 1) を加えて正確に 100mL とし、この液 1mL、2mL、3mL、4mL 及び 5mL をそれぞれ正確に量り、それぞれにメタノール/クロロホルム混液 (1 : 1) を加えて正確に 10mL 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。次にクロロホルム/メタノール/ギ酸混液 (17 : 4 : 3) を展開溶媒として約 12cm 展開した後、薄層板を風乾する。これをヨウ素蒸気中に 3 時間以上放置する。試料溶液から得た主スポット (R_f 値約 0.37) 及び R_f 値約 0.42 のスポット以外のスポットは標準溶液から得たスポットと比較して求めるとき、個々の量は 0.2% 以下である。また、類縁物質 I と類縁物質 II の合計量の和は 1.0% 以下であるもの。

水分 3.4~4.0% (0.3g)

強熱残分 0.10%以下 (1g, 白金るつぼ)

含量 換算した脱水物に対し, 99.0%以上. 定量法 本品約 0.35g を精密に量り, 酢酸 (100) 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.

0.1mol/L 過塩素酸 1mL=46.60mg $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClFN}_3\text{O}_4$

シサプリド 2.5mg 錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 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 $0.45\mu\text{m}$ 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、次のろ液を試料溶液とする。別にシサプリド標準品約 0.11g（別途水分を測定しておく）を精密に量り、エタノール（95）を加えて溶かし、正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液／エタノール（95）混液（9：1）を加えて正確に 200mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸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 $20\mu\text{L}$ 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、シ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 75% 以上のときは適合とする。

シサプリド ($\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClFN}_3\text{O}_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 2.25$$

W_S : 脱水物に換算したシサプリド標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のシサプリド ($\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClFN}_3\text{O}_4$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：275nm）

カラム：内径約 4mm、長さ約 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：30℃ 付近の一定温度

移動相：0.1mol/L リン酸二水素カリウム・アセトニトリル・過塩素酸混液（400：400：1）

流量：シサプリドの保持時間が約 6 分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液 $20\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、シサプリドのピークのシンメトリー係数が 2.0 以下で、理論段数が 5000 以上のものを用いる。

試験の再現性：標準溶液 $20\mu\text{L}$ につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、シ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。

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH5.0 無水リン酸水素二ナトリウム 7.10g を水に溶かし、1000mL とする。この液に、クエン酸一水和物 5.25g を水に溶かして 1000mL とした液を加えて pH5.0 に調整する。

シサプリド標準品 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClFN}_3\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$: 483.97 (±) -4-アミノ-5-クロロ-N-[(3R*, 4S*)-1-[3-(p-フルオロフェノキシ)プロピル]-3-メトキシ-4-ピペリジル]-o-アニスアミド-水和物で、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、においはない。

本品は酢酸（100）又は N，N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく，クロロホルムにやや溶けやすく，メタノール又はアセトンにやや溶けにくく，エタノール（95）又は酢酸エチルに溶けにくく，ジエチルエーテルに極めて溶けにくく，水又はヘキサンにほとんど溶けない。

本品は旋光性がない。

融点：約 140℃

確認試験

- （1）本品 0.01g をメタノール 5mL に溶かし，希塩酸 1mL を加えた液は芳香族第一アミンの定性反応を呈する。
- （2）本品 0.01g をクエン酸・酢酸試液 3mL に溶かし，水浴中で 5 分間加熱するとき，液は濃赤色を呈する。
- （3）本品 0.02g 及び金属ナトリウム 0.05g を試験管に入れ，注意して徐々に赤熱するまで加熱する。冷後，メタノール 0.5mL を加え，更に水 5mL を加えて沸騰するまで加熱する。この液をろ過し，ろ液に塩酸 2～3 滴を加えて酸性とし，ジルコニル・アリザリンレッド S 試液 2 滴を加えるとき，試液の赤紫色は消え，淡黄色となる。
- （4）本品 0.02g をメタノール 100mL に溶かす。この液 5mL に 0.1mol/L 塩酸試液 1mL 及びメタノールを加えて 100mL とする。この液につき，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 274～278nm 及び 307～311nm に吸収の極大を示し，波長 248～252nm 及び 290～294nm に吸収の極小を示す。
- （5）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 3470cm^{-1} ， 3394cm^{-1} ， 2938cm^{-1} ， 1626cm^{-1} ， 1594cm^{-1} ， 1253cm^{-1} ， 1207cm^{-1} ， 1066cm^{-1} 及び 992cm^{-1} 付近に吸収を認める。
- （6）本品につき，炎色反応試験（2）を行うとき，緑色を呈する。

純度試験

- （1）溶状 本品 1.0g をメタノール／クロロホルム混液（1：1）10mL に溶かすとき，液は無色～微黄色澄明である。また，この液につき，吸光度測定法により試験を行うとき，波長 420nm における透過率は 85% 以上である。
- （2）塩化物 本品 0.5g を N，N-ジメチルホルムアミド 40mL に溶かし，希硝酸 6mL 及び N，N-ジメチルホルムアミドを加えて 50mL とする。これを検液とし，試験を行う。比較液は 0.01mol/L 塩酸 0.30mL に N，N-ジメチルホルムアミド 40mL，希硝酸 6mL 及び N，N-ジメチルホルムアミドを加えて 50mL とする（0.021% 以下）。
- （3）重金属 本品 2.0g をとり，第 4 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（10ppm 以下）。
- （4）ヒ素 本品 1.0g をるつばにとり，硝酸マグネシウムのエタノール（95）溶液（1→25）10mL を加え，エタノール（95）に点火し，燃焼させた後，徐々に加熱して灰化する。もしこの方法で，なお炭化物が残るときは，少量の硝酸で潤し，再び強熱して灰化する。冷後，残留物に塩酸 3mL を加え，水浴上で加温して溶かし，検液とし，日本薬局方一般試験法ヒ素試験法装置 B を用いる方法により試験を行う。

(2ppm 以下)。

- (5) 類縁物質Ⅰ 本品 0.05g をメタノール 25mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 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。

試料溶液の各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率法によりそれぞれの量を求めるとき、保持時間 17 分のトランス異性体は 0.5% 以下であり、また、保持時間 23 分の (±)-4-アミノ-5-クロロ-N-[(3R*, 4S*)-1-(3-フェノキシプロピル)-3-メトキシ-4-ピペリジル]-o-アニスアミド及び保持時間 40 分の 4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[3-(p-フルオロフェノキシ)プロピル]-4-ピペリジル]-o-アニスアミドはそれぞれ 0.2% 以下である。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：275 nm)

カラム：内径約 4mm、長さ 25cm のステンレス管に 10 μ m のオクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25℃ 付近の一定温度

移動相：炭酸アンモニウム溶液 (1→500) / アセトニトリル混液 (3 : 2)

流量：シサプリドの保持時間が約 25 分になるように調整する。

カラムの選定：パラオキシ安息香酸プロピル 3mg 及びパラオキシ安息香酸ブチル 5mg をメタノール 100mL に溶かす。この液 4 μ L につき、上記の条件で操作するとき、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチルの順に溶出し、その分離度が 9 以上のものを用いる。

検出感度：試料溶液 1mL を量り、メタノールを加えて 50mL とした液 10 μ L から得たシサプリドのピーク高さが記録紙のフルスケールの約 15% 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シサプリドの保持時間の 2 倍の範囲

- (6) 類縁物質Ⅱ 本品 0.10g をメタノール/クロロホルム混液 (1 : 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/クロロホルム混液 (1 : 1) を加えて正確に 100mL とし、この液 1mL、2mL、3mL、4mL 及び 5mL をそれぞれ正確に量り、それぞれにメタノール/クロロホルム混液 (1 : 1) を加えて正確に 10mL 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。次にクロロホルム/メタノール/ギ酸混液 (17 : 4 : 3) を展開溶媒として約 12cm 展開した後、薄層板を風乾する。これをヨウ素蒸気中に 3 時間以上放置する。試料溶液から得た主スポット (R_f 値約 0.37) 及び R_f 値約 0.42 のスポット以外のスポットは標準溶液から得たスポットと比較して求めるとき、個々の量は 0.2% 以下である。また、類縁物質Ⅰと類縁物質Ⅱの合計量の和は 1.0% 以下であるもの。

水分 3.4~4.0% (0.3g)

強熱残分 0.10% 以下 (1g, 白金るつば)

含量 換算した脱水物に対し、99.0% 以上。 定量法 本品約 0.35g を精密に量り、酢酸 (100) 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．

0.1mol／L 過塩素酸 1mL=46.60mg $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClFN}_3\text{O}_4$

メシル酸ベタヒスチン 6mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に水 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 15 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 $0.45\mu\text{m}$ 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、次のろ液を試料溶液とする。別にメシル酸ベタヒスチン標準品を酸化リン (V) を乾燥剤として 70°C で 24 時間減圧乾燥し、その約 0.03g 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 $20\mu\text{L}$ 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、ベタヒスチンのピーク面積 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。

メシル酸ベタヒスチン ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2 \cdot 2\text{CH}_3\text{O}_3\text{S}$) 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 : メシル酸ベタヒスチン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のメシル酸ベタヒスチン ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2 \cdot 2\text{CH}_3\text{O}_3\text{S}$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 261nm)

カラム: 内径約 4mm, 長さ約 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: ジエチルアミン 5mL 及び酢酸 (100) 20mL に水を加え、1000mL とする。この液 630mL にラウリル硫酸ナトリウム 2.3g を溶かし、アセトニトリル 370mL を加える。

流量: ベタヒスチンの保持時間が約 5 分になるように調整する。

カラムの選定: 標準溶液 $20\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、ベタヒスチンのピークのシンメトリー係数が 1.5 以下で、理論段数が 2000 以上のものを用いる。

試験の再現性: 標準溶液 $20\mu\text{L}$ につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ベタヒスチンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

メシル酸ベタヒスチン標準品 メシル酸ベタヒスチン (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、メシル酸ベタヒスチン ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2 \cdot 2\text{CH}_3\text{O}_3\text{S}$) 99.0% 以上を含むもの。

メシル酸ベタヒスチン 12mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に水 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 15 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 $0.45\mu\text{m}$ 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、次のろ液を試料溶液とする。別にメシル酸ベタヒスチン標準品を酸化リン (V) を乾燥剤として 70°C で 24 時間減圧乾燥し、その約 0.06g 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 $20\mu\text{L}$ 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、ベタヒスチンのピーク面積 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。

メシル酸ベタヒスチン ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2 \cdot 2\text{CH}_3\text{O}_3\text{S}$) 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 : メシル酸ベタヒスチン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のメシル酸ベタヒスチン ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2 \cdot 2\text{CH}_3\text{O}_3\text{S}$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 261nm)

カラム : 内径約 4mm, 長さ約 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 : ジエチルアミン 5mL 及び酢酸 (100) 20mL に水を加え、1000mL とする。この液 630mL にラウリル硫酸ナトリウム 2.3g を溶かし、アセトニトリル 370mL を加える。

流量 : ベタヒスチンの保持時間が約 5 分になるように調整する。

カラムの選定 : 標準溶液 $20\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、ベタヒスチンのピークのシンメトリー係数が 1.5 以下で、理論段数が 2000 以上のものを用いる。

試験の再現性 : 標準溶液 $20\mu\text{L}$ につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ベタヒスチンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

メシル酸ベタヒスチン標準品 メシル酸ベタヒスチン (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、メシル酸ベタヒスチン ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2 \cdot 2\text{CH}_3\text{O}_3\text{S}$) 99.0% 以上を含むもの。

セファドロキシル 250mg (力価) カプセル

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90分後、溶出液10mL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2mL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。別にセファドロキシル標準品約0.022g(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、吸光度測定法により試験を行い、波長263nm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85%以上のときは適合とする。

セファドロキシル ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示力価に対する溶出率 (%)

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

W_S : セファドロキシル標準品の力価 (mg)

C : 1カプセル中のセファドロキシル ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示力価 (mg)

セファドロキシル標準品 セファドロキシル標準品 (日局)。

セファドロキシル 100mg (力価) /g ドライシロップ

溶出試験 本品の表示量に従いセファドロキシル ($C_{16}H_{17}N_3O_5S \cdot H_2O$) 約 100mg (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。溶出試験開始 15 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 2mL を除き、次のろ液 2mL を正確に量り、水を加えて正確に 10mL とし、試料溶液とする。別にセファドロキシル標準品 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、吸光度測定法により試験を行い、波長 263nm 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。

セファドロキシル ($C_{16}H_{17}N_3O_5S \cdot H_2O$) の表示力価に対する溶出率 (%)

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

W_S : セファドロキシル標準品の力価 (mg)

W_T : セファドロキシルドライシロップの秤取量 (g)

C : 1g 中のセファドロキシル ($C_{16}H_{17}N_3O_5S \cdot H_2O$) の表示力価 (mg)

セファドロキシル標準品 セファドロキシル標準品 (日局) .

セファドロキシル 200mg（力価）/g ドライシロップ

溶出試験 本品の表示量に従いセファドロキシル ($C_{16}H_{17}N_3O_5S \cdot H_2O$) 約 200mg（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。溶出試験開始 15 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 2mL を除き、次のろ液 2mL を正確に量り、水を加えて正確に 20mL とし、試料溶液とする。別にセファドロキシル標準品約 0.022g（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、吸光度測定法により試験を行い、波長 263nm 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。

セファドロキシル ($C_{16}H_{17}N_3O_5S \cdot H_2O$) の表示力価に対する溶出率 (%)

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

W_S : セファドロキシル標準品の力価 (mg)

W_T : セファドロキシルドライシロップの秤取量 (g)

C : 1g 中のセファドロキシル ($C_{16}H_{17}N_3O_5S \cdot H_2O$) の表示力価 (mg)

セファドロキシル標準品 セファドロキシル標準品（日局）。

セフロキシジン 100mg（力価）/g ドライシロップ

溶出試験 本品の表示量に従いセフロキシジン（ $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 2H_2O$ ）約 100mg（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。溶出試験開始 15 分後、溶出液 10mL 以上をとり、孔径 0.8 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 5mL を除き、次のろ液 2mL 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。別に常用標準セフロキシジン約 28mg（力価）に対応する量を精密に量り、0.1mol/L 塩酸試液に溶かし、正確に 100mL とする。この液 8mL を正確に量り、水 20mL を正確に加えた後、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につき、吸光度測定法により試験を行い、波長 267nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

セフロキシジン（ $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 2H_2O$ ）の表示力価に対する溶出率（%）

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 360$$

W_S ：常用標準セフロキシジンの力価（mg）

W_T ：セフロキシジンドライシロップの秤取量（g）

C ：1g 中のセフロキシジン（ $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 2H_2O$ ）の表示力価（mg）

常用標準セフロキシジン 日本抗生物質医薬品基準を準用する。

セフロキサジン 250mg (力価) /g ドライシロップ

溶出試験 本品の表示量に従いセフロキサジン ($C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 2H_2O$) 約 100mg 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 10mL 以上をとり、孔径 $0.8\mu m$ 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 2mL 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。別に常用標準セフロキサジン約 28mg (力価) に対応する量を精密に量り、0.1mol/L 塩酸試液に溶かし、正確に 100mL とする。この液 8mL を正確に量り、水 20mL を正確に加えた後、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につき、吸光度測定法により試験を行い、波長 267nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品 15 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

セフロキサジン ($C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 2H_2O$) の表示力価に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 360$$

W_S : 常用標準セフロキサジンの力価(mg)

W_T : セフロキサジンドライシロップの秤取量(g)

C : 1g 中のセフロキサジン ($C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 2H_2O$) の表示力価(mg)

常用標準セフロキサジン 日本抗生物質医薬品基準を準用する。

セフロキシムアキシセチル 250mg（力価）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 $0.45\mu\text{m}$ 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、水を加えて正確に 50mL とし、試料溶液とする。別に常用標準セフロキシムアキシセチル約 0.028g（力価）に対応する量を精密に量り、メタノール 10mL に溶かし、水を加えて正確に 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、吸光度測定法により試験を行い、波長 280nm 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 70% 以上のときは適合とする。

セフロキシムアキシセチル ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$) の表示力価に対する溶出率 (%)

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

W_s : 常用標準セフロキシムアキシセチルの力価 (mg)

C : 1 錠中のセフロキシムアキシセチル ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$) の表示力価 (mg)

常用標準セフロキシムアキシセチル 日本抗生物質医薬品基準を準用する。

コルヒチン 0.5mg 錠

溶出試験 本操作は光を避けて行う。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 0.5 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、次のろ液を試料溶液とする。別にコルヒチン標準品約 0.0125g を精密に量り、水に溶かし、正確に 50mL とする。この液 2mL を正確に量り、水を加えて正確に 20mL とする。更に、この液 1mL 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 80 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、コルヒチンのピーク面積 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。

コルヒチン ($C_{22}H_{25}NO_6$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{100 - M}{100} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 3.6$$

W_s : コルヒチン標準品の量 (mg)

M : コルヒチン標準品の残留溶媒物量 (%)

C : 1 錠中のコルヒチン ($C_{22}H_{25}NO_6$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 254nm)

カラム: 内径約 4.6mm, 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填する。

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 6.8g を水に溶かし、1000mL とした液 450mL にメタノール 530mL を加えて振り混ぜ、放冷した後、メタノールを加えて 1000mL とし、薄めたリン酸(1→20)で pH を 5.5 に調節する。

流量: コルヒチンの保持時間が約 4 分になるように調整する。

カラムの選定: 標準溶液 80 μ L につき、上記の条件で操作するとき、コルヒチンのピークのシンメトリー係数が 1.6 以下で、理論段数が 3000 以上のものを用いる。

試験の再現性: 標準溶液 80 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、コルヒチンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

コルヒチン標準品 USP 標準品 (USP 24)。ただし、USP 標準品は別途水分を測定し、表示された残留溶媒量と合計した数値を残留溶媒物量 (M) とする。

ドロキシドパ 200mg/g 細粒

溶出試験 本品の表示量に従いドロキシドパ ($C_9H_{11}NO_5$) 約 100mg 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 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 $0.45\mu m$ 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 を正確に加えて試料溶液とする。別にドロキシドパ標準品を $60^\circ C$ 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 500mL 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 280nm における吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに波長 350nm 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 75% 以上のときは適合とする。

ドロキシドパ ($C_9H_{11}NO_5$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_{T1} - A_{T2}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{1}{C} \times 360$$

W_S : ドロキシドパ標準品の量(mg)

W_T : ドロキシドパ細粒の秤取量(g)

C : 1g 中のドロキシドパ ($C_9H_{11}NO_5$) の表示量(mg)

ドロキシドパ標準品 $C_9H_{11}NO_5$ (一) — (2S, 3R) — 2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル) プロピオン酸で、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 本品 1g を窒素気流下で熱水約 60mL に加え、還流冷却器を用い、加熱して溶かし、熱時ろ過する。ろ液を冷所に放置し、析出した結晶をろ取し、室温で減圧乾燥した後、粉末とし、同様の操作を行い再結晶する。得られた結晶を恒量になるまで室温で減圧乾燥し、粉末とする。

性状 本品は白色～淡褐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、波長 $3440cm^{-1}$, $1661cm^{-1}$, $1407cm^{-1}$ 及び $1288cm^{-1}$ 付近に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $-37 \sim -42^\circ$ (乾燥後, 0.1g, 0.1 mol/L 塩酸試液, 20mL, 100mm)。

純度試験 類縁物質 本品 0.035g を水 50mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL 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 $20\mu L$ につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のドロキシドパ以外のピークの合計面積は、標準溶液のドロキシドパ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 : 254nm)

カラム : 内径 4mm, 長さ 30cm のステンレス管に $10\mu m$ の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25℃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 1.0g を水 1000mL に溶かし、リン酸で pH を 2.5 に調整する。この液 500mL にメタノール 50mL 及びジオキサン 15mL を加える。

流量：ドロキシドパの保持時間が約 6 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ドロキシドパの保持時間の約 8 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、水を加えて正確に 25mL とする。この液 20 μ L から得たドロキシドパのピーク面積が、標準溶液のドロキシドパのピーク面積の 10～30% になることを確認する。

システムの性能：本品及び (2S, 3S) -2-アミノ-3-ヒドロキシ-3- (3, 4-ジヒドロキシフェニル) プロピオン酸^{注1)} 0.01g ずつを水 200mL 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、(2S, 3S) -2-アミノ-3-ヒドロキシ-3- (3, 4-ジヒドロキシフェニル) プロピオン酸、ドロキシドパの順に溶出し、その分離度は 1.0 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、ドロキシドパ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 0.10% 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 0.3g を精密に量り、0.1mol/L 過塩素酸 20mL を正確に加えて溶かした後、非水滴定用氷酢酸 50mL を加え、過量の過塩素酸を 0.1mol/L 酢酸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。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL=21.319mg C₉H₁₁NO₅

注 1)

(2S, 3S) -2-アミノ-3-ヒドロキシ-3- (3, 4-ジヒドロキシフェニル) プロピオン酸

性状 白色の結晶又は結晶性の粉末である。

含量 95.0% 以上。 定量法 本品 0.035g を水 50mL に溶かした溶液 20 μ L につき、類縁物質の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、面積百分率法で (2S, 3S) -2-アミノ-3-ヒドロキシ-3- (3, 4-ジヒドロキシフェニル) プロピオン酸の含量を求める。

ドロキシドパ 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（ただし、シンカーを用いる）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 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、水 2mL を正確に加えて試料溶液とする。別にドロキシドパ標準品を 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 500mL 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 280nm における吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに波長 350nm における吸光度 A_{T2} 及び A_{S2} 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。

ドロキシドパ ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_5$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_{T1} - A_{T2}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{1}{C} \times 360$$

W_S : ドロキシドパ標準品の量(mg)

C : 1 カプセル中のドロキシドパ ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_5$) の表示量(mg)

ドロキシドパ標準品 $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_5$ (－)－(2S, 3R)－2－アミノ－3－ヒドロキシ－3－(3, 4－ジヒドロキシフェニル)プロピオン酸で、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 本品 1g を窒素気流下で熱水約 60mL に加え、還流冷却器を用い、加熱して溶かし、熱時ろ過する。ろ液を冷所に放置し、析出した結晶をろ取り、室温で減圧乾燥した後、粉末とし、同様の操作を行い再結晶する。得られた結晶を恒量になるまで室温で減圧乾燥し、粉末とする。

性状 本品は白色～淡褐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、波長 3440cm^{-1} 、 1661cm^{-1} 、 1407cm^{-1} 及び 1288cm^{-1} 付近に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $-37 \sim -42^{\circ}$ (乾燥後, 0.1g, 0.1 mol/L 塩酸試液, 20mL, 100mm)。

純度試験 類縁物質 本品 0.035g を水 50mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL 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 20 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、試料溶液のドロキシドパ以外のピークの合計面積は、標準溶液のドロキシドパ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：254nm）

カラム：内径 4mm, 長さ 30cm のステンレス管に $10\mu\text{m}$ 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： 25°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 1.0g を水 1000mL に溶かし、リン酸で pH を 2.5 に調整する。この液 500mL にメタノール 50mL 及びジオキサン 15mL を加える。

流量：ドロキシドパの保持時間が約 6 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ドロキシドパの保持時間の約 8 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、水を加えて正確に 25mL とする。この液 20 μ L から得たドロキシドパのピーク面積が、標準溶液のドロキシドパのピーク面積の 10～30% になることを確認する。

システムの性能：本品及び (2S, 3S) -2-アミノ-3-ヒドロキシ-3- (3, 4-ジヒドロキシフェニル) プロピオン酸^{注1)} 0.01g ずつを水 200mL 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、(2S, 3S) -2-アミノ-3-ヒドロキシ-3- (3, 4-ジヒドロキシフェニル) プロピオン酸、ドロキシドパの順に溶出し、その分離度は 1.0 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、ドロキシドパ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 0.10% 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 0.3g を精密に量り、0.1mol/L 過塩素酸 20mL を正確に加えて溶かした後、非水滴定用氷酢酸 50mL を加え、過量の過塩素酸を 0.1mol/L 酢酸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。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL=21.319mg $C_9H_{11}NO_5$

注 1)

(2S, 3S) -2-アミノ-3-ヒドロキシ-3- (3, 4-ジヒドロキシフェニル) プロピオン酸

性状 白色の結晶又は結晶性の粉末である。

含量 95.0% 以上。 定量法 本品 0.035g を水 50mL に溶かした溶液 20 μ L につき、類縁物質の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、面積百分率法で (2S, 3S) -2-アミノ-3-ヒドロキシ-3- (3, 4-ジヒドロキシフェニル) プロピオン酸の含量を求める。

ドロキシドパ 200mg 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 75 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 $0.45\mu\text{m}$ 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 6mL を正確に加えて試料溶液とする。別にドロキシドパ標準品を 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 500mL 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 280nm における吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに波長 350nm における吸光度 A_{T2} 及び A_{S2} 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。

ドロキシドパ ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_5$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_{T1} - A_{T2}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{1}{C} \times 720$$

W_s : ドロキシドパ標準品の量(mg)

C : 1 カプセル中のドロキシドパ ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_5$) の表示量(mg)

ドロキシドパ標準品 $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_5$ (－)－(2S, 3R)－2－アミノ－3－ヒドロキシ－3－(3, 4－ジヒドロキシフェニル)プロピオン酸で、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 本品 1g を窒素気流下で熱水約 60mL に加え、還流冷却器を用い、加熱して溶かし、熱時ろ過する。ろ液を冷所に放置し、析出した結晶をろ取し、室温で減圧乾燥した後、粉末とし、同様の操作を行い再結晶する。得られた結晶を恒量になるまで室温で減圧乾燥し、粉末とする。

性状 本品は白色～淡褐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、波長 3440cm^{-1} 、 1661cm^{-1} 、 1407cm^{-1} 及び 1288cm^{-1} 付近に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $-37 \sim -42^\circ$ (乾燥後, 0.1g , 0.1mol/L 塩酸試液, 20mL , 100mm)。

純度試験 類縁物質 本品 0.035g を水 50mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL 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 $20\mu\text{L}$ につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のドロキシドパ以外のピークの合計面積は、標準溶液のドロキシドパ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： 254nm ）

カラム：内径 4mm 、長さ 30cm のステンレス管に $10\mu\text{m}$ 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： 25°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 1.0g を水 1000mL に溶かし、リン酸で pH を 2.5 に調整する。この液 500mL にメタノール 50mL 及びジオキサン 15mL を加える。

流量：ドロキシドパの保持時間が約 6 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ドロキシドパの保持時間の約 8 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、水を加えて正確に 25mL とする。この液 20 μ L から得たドロキシドパのピーク面積が、標準溶液のドロキシドパのピーク面積の 10～30% になることを確認する。

システムの性能：本品及び (2S, 3S) -2-アミノ-3-ヒドロキシ-3- (3, 4-ジヒドロキシフェニル) プロピオン酸^{注1)} 0.01g ずつを水 200mL 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、(2S, 3S) -2-アミノ-3-ヒドロキシ-3- (3, 4-ジヒドロキシフェニル) プロピオン酸、ドロキシドパの順に溶出し、その分離度は 1.0 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、ドロキシドパ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 0.10% 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 0.3g を精密に量り、0.1mol/L 過塩素酸 20mL を正確に加えて溶かした後、非水滴定用氷酢酸 50mL を加え、過量の過塩素酸を 0.1mol/L 酢酸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。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL=21.319mg $C_9H_{11}NO_5$

注 1)

(2S, 3S) -2-アミノ-3-ヒドロキシ-3- (3, 4-ジヒドロキシフェニル) プロピオン酸

性状 白色の結晶又は結晶性の粉末である。

含量 95.0% 以上。 定量法 本品 0.035g を水 50mL に溶かした溶液 20 μ L につき、類縁物質の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、面積百分率法で (2S, 3S) -2-アミノ-3-ヒドロキシ-3- (3, 4-ジヒドロキシフェニル) プロピオン酸の含量を求める。

クリノフィブラート 400mg/g 細粒

溶出試験 本品の表示量に従いクリノフィブラート ($C_{28}H_{36}O_6$) 約 200mg に対応する量を精密に量り、試験液に薄めた pH 6.8 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 $0.45\mu m$ 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。別にクリノフィブラート標準品を $60^{\circ}C$ で 3 時間減圧乾燥し、その約 0.05g 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 10mL 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 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 274nm における吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに波長 350nm 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 80% 以上のときは適合とする。

クリノフィブラート ($C_{28}H_{36}O_6$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_{T1} - A_{T2}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{1}{C} \times 360$$

W_S : クリノフィブラート標準品の量(mg)

W_T : クリノフィブラート細粒の秤取量(g)

C : 1g 中のクリノフィブラート ($C_{28}H_{36}O_6$) の表示量(mg)

クリノフィブラート標準品 クリノフィブラート (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、クリノフィブラート ($C_{28}H_{36}O_6$) 99.0% 以上を含むもの。

クリノフィブラート 200mg 錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に pH5.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 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 45 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、次のろ液を試料溶液とする。別にクリノフィブラート標準品を 60°C で 3 時間減圧乾燥し、その約 0.05g 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 10mL を正確に量り、pH5.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸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につき、吸光度測定法により試験を行い、波長 274nm における吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに波長 350nm における吸光度 A_{T2} 及び A_{S2} 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。

クリノフィブラート ($\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_6$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_{T1} - A_{T2}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{1}{C} \times 360$$

W_s : クリノフィブラート標準品の量(mg)

C : 1 錠中のクリノフィブラート ($\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_6$) の表示量(mg)

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH5.5 無水リン酸水素二ナトリウム 7.1g を水に溶かし、1000mL とする。この液に、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、pH5.5 に調整する。

クリノフィブラート標準品 クリノフィブラート (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、クリノフィブラート ($\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_6$) 99.0% 以上を含むもの。

サリチル酸ジフェンヒドラミン 40mg・ジプロフィリン 26mg 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 $0.45\mu\text{m}$ 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、次のろ液を試料溶液とする。

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。

サリチル酸ジフェンヒドラミン

別にサリチル酸ジフェンヒドラミン標準品をシリカゲルを乾燥剤として 5 時間減圧乾燥し、その約 0.04g を精密に量り、メタノール 10mL を加えて溶かしたのち、水を加えて正確に 50mL 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 $20\mu\text{L}$ 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、ジフェンヒドラミンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 45 分間の溶出率が 85% 以上。

サリチル酸ジフェンヒドラミン ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot \text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : サリチル酸ジフェンヒドラミン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のサリチル酸ジフェンヒドラミン ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot \text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 258nm)

カラム: 内径約 4mm, 長さ約 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: 0.01mol/L 1-オクタンスルホン酸ナトリウム溶液/アセトニトリル/リン酸混液 (620 : 380 : 1)

流量: ジフェンヒドラミンの保持時間が約 7 分になるように調整する。

カラムの選定: 標準溶液 $20\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、サリチル酸、ジフェンヒドラミンの順に溶出し、ジフェンヒドラミ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 2000 以上のものを用いる。

試験の再現性: 標準溶液 $20\mu\text{L}$ につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ジフェンヒドラミンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

ジプロフィリン

別にジプロフィリン標準品を 105°C で 4 時間乾燥し、その約 0.026g 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、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 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い、ジプロフィリンのピーク面積 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。

ジプロフィリン ($C_{10}H_{14}N_4O_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : ジプロフィリン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のジプロフィリン ($C_{10}H_{14}N_4O_4$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：273nm）

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：水／メタノール／酢酸（100）混液（80：19：1）

流量：ジプロフィリンの保持時間が約 5 分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ジプロフィリ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 2000 以上のものを用いる。

試験の再現性：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、ジプロフィリンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

サリチル酸ジフェンヒドラミン標準品 日本薬局方外医薬品規格「サリチル酸ジフェンヒドラミン」。

ジプロフィリン標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

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
アス・レンスルホン酸ナトリウム・ L-グルタミン	細粒剤	3mg/g 990mg/g	アス・レン細粒	SG01	菱山製薬(株)
	顆粒剤	3mg/g 990mg/g	アス・レン-S 顆粒	J04C	寿製薬(株)
塩酸アルブ・レノール	カプセル剤	25mg	レノール	N012	帝国臓器製薬(株)
		50mg	スカジ・ロール 50 カプセル	H23C	寿製薬(株)
ニコランジル	錠剤	2.5mg	シグ・マート錠 2.5mg	I9D02	中外製薬(株)
		5mg	シグ・マート錠 5mg	J9I01	中外製薬(株)
シザプリド	細粒剤	5mg/g	リサモール細粒	Y155	ウェルファイト(株)
			アセナリン細粒	597AIF	ヤンセン協和(株)
	錠剤	2.5mg	リサモール錠	Y676	ウェルファイト(株)
			アセナリン錠	064AJB	ヤンセン協和(株)
メシル酸ベタヒスチン	錠剤	6mg	メリスロン錠	07A39K	イーザイ(株)
		12mg	メリスロン錠 12mg	06C95K	イーザイ(株)
セファト・ロキシル	カプセル剤	250mg	サマセカプセル 250	SFP4870	ブリストル製薬(株)
	シロップ用 剤	100mg/g	ドルセファンド・ライシロップ 100	J11001-2	東和薬品(株)
		200mg/g	サマセフシロップ用 散 200	SFJ2380	ブリストル製薬(株)
セフロキサジン	シロップ用 剤	100mg/g	オラスポ・アド・ライシロップ	01810	日本チカガイ(株)
		250mg/g	セフサン DS250	00901	沢井製薬(株)
セフロキシムアキセチル	錠剤	250mg	オラセフ錠	CM5E4	グラクソ・スミスクライン(株)
コルヒチン	錠剤	0.5mg	コルヒチン錠「シノギ」	9002	塩野義製薬(株)
ド・ロキシト・パ	細粒剤	200mg/g	ド・プ・ス細粒 20	PT041	住友製薬(株)
	カプセル剤	100mg	ド・プ・スカプセル 100	PN283	住友製薬(株)
		200mg	ド・プ・スカプセル 200	PK055	住友製薬(株)
クリノフィブラート	細粒剤	400mg/g	リボ・クリン細粒	PS051	住友製薬(株)
	錠剤	200mg	リボ・クリン錠 200	PL857	住友製薬(株)
サリチル酸ジフェニト・ラミン・ ジプロピリン	錠剤	40mg 26mg	トラベルミン錠	03B82S	サンノバ(株)

別添 3

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
アス・レンスルホン酸ナトリウム・ L-グルタミン	細粒剤	3mg/g 990mg/g	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	34191
	顆粒剤	3mg/g 990mg/g	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	34192
塩酸アルブレンロール	カプセル剤	25mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	38041
		50mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	38042
ニコランジル	錠剤	2.5mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	38231
		5mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	38232
シナプリド	細粒剤	5mg/g	1.2, 5.0, 6.8, 水	50	3904A
	錠剤	2.5mg	1.2, 5.0, 6.8, 水	50	3904B
メル酸ベタヒスチン	錠剤	6mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	4001A
		12mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	4001B
セファトロキシル	カプセル剤	250mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	4004A
	シロップ用剤	100mg/g	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	4004B
		200mg/g	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	4004C
セフロキサジン	シロップ用剤	100mg/g	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	4006A
		250mg/g	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	4006B
セフロキシムアセチル	錠剤	250mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	4007A
コルヒチン	錠剤	0.5mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	4011A
ドロキシドパ	細粒剤	200mg/g	1.2, 4.0, 6.8, 水	75	4015A
	カプセル剤	100mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	75	4015B
		200mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	75	4015C
クリノフィブラート	細粒剤	400mg/g	1.2, 5.5, 6.8, 水	50	4018A
	錠剤	200mg	1.2, 5.5, 6.8, 水	50	4018B
サリチル酸ジフェニトリン・ ジプロピリン	錠剤	40mg 26mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	4019A

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）

水：日本薬局方精製水

その他：薄めた McIlvaine の緩衝液（0.05mol/L リン酸一水素ナトリウムと
0.025mol/L クエン酸を用いて pH を調整）

以上、試験液及び回転数以外の溶出試験の詳細については、平成10年7月15日医薬審
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。