

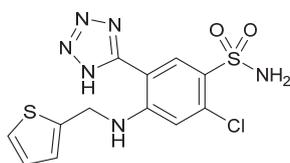
医薬品各条 改正事項

医薬品各条の部 アセグルタミドアルミニウムの条を削る。

医薬品各条の部 アゼルニジピン錠の条の次に次の二条を加える。

アゾセミド

Azosemide



$C_{12}H_{11}ClN_6O_2S_2$: 370.84

2-Chloro-5-(1H-tetrazol-5-yl)-4-(thien-2-ylmethylamino]benzenesulfonamide
[27589-33-9]

本品を乾燥したものは定量するとき、アゾセミド ($C_{12}H_{11}ClN_6O_2S_2$) 99.0 ~ 101.0%を含む。

性状 本品は白色～黄白色の結晶性の粉末である。

本品は*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

本品は希水酸化ナトリウム試液に溶ける。

本品は光によって徐々に黄色となる。

融点：約226°C(分解)。

確認試験

(1) 本品の希水酸化ナトリウム試液溶液(3→500000)につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 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試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、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) 塩化物(1.03) 本品1.0 gに希水酸化ナトリウム試液60 mLを加え、加温して溶かし、冷後、硝酸0.5 mLを加えてろ過する。ろ液30 mLに希硝酸6 mL及び水を加えて50 mLとする。これを検液とし、試験を行う。比較液には0.01 mol/L塩酸0.45 mLを加える(0.032%以下)。

(2) 重金属(1.07) 本品1.0 g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2.0 mLを加える(20 ppm以下)。

(3) 芳香族第一アミン 本品20 mgを*N,N*-ジメチルホル

ムアミド5 mLに溶かし、氷冷しながら水12 mL、亜硝酸ナトリウム溶液(1→200) 1.0 mL及び薄めた塩酸(1→10) 2.0 mLを加えて振り混ぜ、3分間放置する。この液にアミド硫酸アンモニウム試液1.0 mLを加え、よく振り混ぜ、3分間放置した後、*N*-1-ナフチルエチレンジアミン二塩酸塩溶液(1→200) 1.0 mLを加えて振り混ぜ、*N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて正確に50 mLとする。この液につき、*N,N*-ジメチルホルムアミド5 mLを用いて同様に操作して得た液を対照とし、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行うとき、波長540 nmにおける吸光度は0.15以下である。

乾燥減量(2.41) 0.5%以下(1 g, 105°C, 3時間)。

強熱残分(2.44) 0.1%以下(1 g)。

定量法 本品を乾燥し、その約0.6 gを精密に量り、*N,N*-ジメチルホルムアミド50 mLに溶かし、0.1 mol/L水酸化カリウム・エタノール液で滴定(2.50)する(指示薬：チモールブルー・*N,N*-ジメチルホルムアミド試液10滴)。ただし、滴定の終点は液の黄色が黄緑色になるときとする。別に*N,N*-ジメチルホルムアミド50 mLにエタノール(95) 15 mLを加えた液につき、同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1 mol/L水酸化カリウム・エタノール液1 mL
=37.08 mg $C_{12}H_{11}ClN_6O_2S_2$

貯法

保存条件 遮光して保存する。

容器 気密容器。

アゾセミド錠

Azosemide Tablets

本品は定量するとき、表示量の95.0 ~ 105.0%に対応するアゾセミド($C_{12}H_{11}ClN_6O_2S_2$: 370.84)を含む。

製法 本品は「アゾセミド」をとり、錠剤の製法により製する。

確認試験 本品を粉末とし、「アゾセミド」60 mgに対応する量を取り、希水酸化ナトリウム試液を加えて100 mLとし、振り混ぜた後、ろ過する。ろ液1 mLをとり、希水酸化ナトリウム試液を加えて100 mLとした液につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定するとき、波長234 ~ 238 nm, 272 ~ 276 nm及び324 ~ 330 nmに吸収の極大を示す。

純度試験 芳香族第一アミン 本品を粉末とし、「アゾセミド」20 mgに対応する量を取り、*N,N*-ジメチルホルムアミド5 mLを加えて時々振り混ぜながら放置する。次に氷冷しながら水12 mL、亜硝酸ナトリウム溶液(1→200) 1.0 mL及び薄めた塩酸(1→10) 2.0 mLを加えて振り混ぜ、3分間放置する。この液にアミド硫酸アンモニウム試液1.0 mLを加えてよく振り混ぜ、3分間放置した後、*N*-1-ナフチルエチレンジアミン二塩酸塩溶液(1→200) 1.0 mLを加えて振り混ぜ、*N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて正確に50 mLとし、遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。試料溶液につき、*N,N*-ジメチルホルムアミド5 mLを用いて同様に操作して得た液を対照とし、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を

行うとき、波長540 nmにおける吸光度は0.15以下である。

製剤均一性 (6.02) 質量偏差試験又は次の方法による含量均一性試験のいずれかを行うとき、適合する。

本品1個をとり、1 mL中にアゾセミド($C_{12}H_{11}ClN_6O_2S_2$)約0.6 mgを含む液となるように希水酸化ナトリウム試液を加えて正確にV mLとし、よく振り混ぜた後、遠心分離する。上澄液10 mLを正確に量り、希水酸化ナトリウム試液を加えて正確に100 mLとする。この液10 mLを正確に量り、希水酸化ナトリウム試液を加えて正確に50 mLとし、試料溶液とする。別に定量用アゾセミドを105°Cで3時間乾燥し、その約60 mgを精密に量り、希水酸化ナトリウム試液に溶かし、正確に100 mLとする。この液10 mLを正確に量り、希水酸化ナトリウム試液を加えて正確に100 mLとする。この液10 mLを正確に量り、希水酸化ナトリウム試液を加えて正確に50 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行い、波長274 nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

アゾセミド($C_{12}H_{11}ClN_6O_2S_2$)の量(mg)

$$=M_S \times A_T / A_S \times V / 100$$

M_S : 定量用アゾセミドの秤取量(mg)

溶出性 (6.10) 試験液に溶出試験第2液900 mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行うとき、30 mg錠の60分間の溶出率及び60 mg錠の90分間の溶出率はそれぞれ70%以上である。

本品1個をとり、試験を開始し、規定された時間に溶出液20 mL以上をとり、孔径0.5 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10 mL以上を除き、次のろ液V mLを正確に量り、1 mL中にアゾセミド($C_{12}H_{11}ClN_6O_2S_2$)約33 μ gを含む液となるように試験液を加えて正確にV' mLとする。この液8 mLを正確に量り、0.2 mol/L水酸化ナトリウム試液を加えて正確に20 mLとし、試料溶液とする。別に定量用アゾセミドを105°Cで3時間乾燥し、その約22 mgを精密に量り、0.2 mol/L水酸化ナトリウム試液に溶かし、正確に100 mLとする。この液5 mLを正確に量り、0.2 mol/L水酸化ナトリウム試液を加えて正確に50 mLとする。この液15 mLを正確に量り、試験液を加えて正確に25 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、試験液8 mLに0.2 mol/L水酸化ナトリウム試液を加えて20 mLとした液を対照とし、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行い、波長274 nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

アゾセミド($C_{12}H_{11}ClN_6O_2S_2$)の表示量に対する溶出率(%)

$$=M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / C \times 135$$

M_S : 定量用アゾセミドの秤取量(mg)

C: 1錠中のアゾセミド($C_{12}H_{11}ClN_6O_2S_2$)の表示量(mg)

定量法 本品20個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。アゾセミド($C_{12}H_{11}ClN_6O_2S_2$)約60 mgに対応する量を精密に量り、希水酸化ナトリウム試液を加えて正確に100 mLとし、よく振り混ぜた後、ろ過する。初めのろ液5 mLを除き、次のろ液5 mLを正確に量り、内標準溶液10 mLを正確に加え、移動相を加えて100 mLとし、試料溶液とする。別に定量用アゾセミドを105°Cで3時間乾燥し、その約60

mgを精密に量り、希水酸化ナトリウム試液に溶かし、正確に100 mLとする。この液5 mLを正確に量り、内標準溶液10 mLを正確に加え、移動相を加えて100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するアゾセミドのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

アゾセミド($C_{12}H_{11}ClN_6O_2S_2$)の量(mg) = $M_S \times Q_T / Q_S$

M_S : 定量用アゾセミドの秤取量(mg)

内標準溶液 パラオキシ安息香酸プロピルの移動相溶液(3 → 5000)

試験条件

検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 280 nm)

カラム: 内径4.6 mm, 長さ15 cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフ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°C付近の一定温度

移動相: 0.03 mol/Lリン酸二水素カリウム溶液/アセトニトリル/メタノール混液(55:27:18)

流量: アゾセミドの保持時間が約5分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、アゾセミド、内標準物質の順に溶出し、その分離度は8以上である。

システムの再現性: 標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するアゾセミドのピーク面積の比の相対標準偏差は1.0%以下である。

貯法 容器 気密容器。

医薬品各条の部 アモキシシリン水和物の条純度試験の項(3)の目を次のように改める。

アモキシシリン水和物

純度試験

(3) 類縁物質 本品0.10 gをホウ酸溶液(1→200) 50 mLに溶かし、試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、ホウ酸溶液(1→200)を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ L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、それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のアモキシシリン以外のピークの面積は、標準溶液のアモキシシリンのピーク面積より大きくない。また、試料溶液のアモキシシリン以外のピークの合計面積は、標準溶液のアモキシシリンのピーク面積の3倍より大きくない。

試験条件

検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 254 nm)

カラム: 内径4 mm, 長さ30 cmのステンレス管に10 μ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル

化シリカゲルを充填する。

カラム温度：25℃付近の一定温度

移動相：酢酸ナトリウム三水和物1.36 gを水750 mLに溶かし、酢酸(31)を加えてpH 4.5に調整した後、水を加えて1000 mLとする。この液950 mLにメタノール50 mLを加える。

流量：アモキシシリンの保持時間が約8分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からアモキシシリンの保持時間の約4倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液1 mLを正確に量り、ホウ酸溶液(1→200)を加えて正確に10 mLとする。この液10 μ Lから得たアモキシシリンのピーク面積が、標準溶液のアモキシシリンのピーク面積の7～13%になることを確認する。

システムの性能：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、アモキシシリンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ2500段以上、1.5以下である。

システムの再現性：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、アモキシシリンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

医薬品各条の部 アンピシリン水和物の条純度試験の項(3)の目を次のように改める。

アンピシリン水和物

純度試験

(3) 類縁物質 本品50 mgを移動相50 mLに溶かし、試料溶液とする。試料溶液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ L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、それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のアンピシリン以外のピーク面積は、標準溶液のアンピシリンのピーク面積より大きくない。また、試料溶液のアンピシリン以外のピークの合計面積は、標準溶液のアンピシリンのピーク面積の2倍より大きくない。

試験条件

検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は定量法の試験条件を準用する。

面積測定範囲：アンピシリンの保持時間の約10倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に10 mLとする。この液10 μ Lから得たアンピシリンのピーク面積が、標準溶液のアンピシリンのピーク面積の7～13%になることを確認する。

システムの性能：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、アンピシリンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ5000段以上、1.5以下

である。

システムの再現性：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、アンピシリンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

医薬品各条の部 イオヘキソール注射液の条貯法の項を次のように改める。

イオヘキソール注射液

貯法 容器 密封容器。本品は着色容器を使用することができる。また、本品は、プラスチック製水性注射剤容器を使用することができる。

医薬品各条の部 70%一硝酸イソソルビド乳糖末の条確認試験の項(2)の目を次のように改める。

70%一硝酸イソソルビド乳糖末

確認試験

(2) (1)の残留物を80℃で2時間乾燥し、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試験を行い、残留物のスペクトルと乳糖水和物の参照スペクトル又は確認試験用乳糖標準品のスペクトルを比較するとき、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。

医薬品各条の部 イルベサルタンの条の次に次の二条を加える。

イルベサルタン錠

Irbesartan Tablets

本品は定量するとき、表示量の95.0～105.0%に対応するイルベサルタン($C_{25}H_{26}N_6O$ ：428.53)を含む。

製法 本品は「イルベサルタン」をとり、錠剤の製法により製する。

確認試験 本品を粉末とし、「イルベサルタン」約25 mgに対応する量を取り、アセトン2 mLを加えて振り混ぜた後、孔径0.45 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。ろ液を蒸発乾固し、残留物につき、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うとき、波数1733 cm^{-1} 、1617 cm^{-1} 、1435 cm^{-1} 及び758 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

製剤均一性(6.02) 質量偏差試験又は次の方法による含量均一性試験のいずれかを行うとき、適合する。

本品1個をとり、水1.5 mLを加え、激しく振り混ぜて崩壊させた後、メタノール15 mLを加え、15分間激しく振り混ぜ、メタノールを加えて正確に20 mLとし、遠心分離する。イルベサルタン($C_{25}H_{26}N_6O$)約20 mgに対応する容量の上澄液V mLを正確に量り、水/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液(3：2)を加えて正確に20 mLとする。この液

2.5 mLを正確に量り、水/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液(3:2)を加えて正確に20 mLとし、試料溶液とする。以下定量法を準用する。

イルベサルタン($C_{25}H_{28}N_6O$)の量(mg)
 $=M_S \times A_T/A_S \times 16/V$

M_S : 脱水物に換算した定量用イルベサルタンの秤取量(mg)

溶出性 (6.10) 試験液に溶出試験第2液900 mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行うとき、50 mg錠及び100 mg錠の45分間の溶出率はそれぞれ85%以上であり、200 mg錠の60分間の溶出率は70%以上である。

本品1個をとり、試験を開始し、規定された時間に溶出液10 mL以上をとり、孔径0.45 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液3 mL以上を除き、次のろ液V mLを正確に量り、1 mL中にイルベサルタン($C_{25}H_{28}N_6O$)約22 μ gを含む液となるように試験液を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別に定量用イルベサルタン(別途「イルベサルタン」と同様の方法で水分(2.48)を測定しておく)約44 mgを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に20 mLとする。この液2 mLを正確に量り、試験液を加えて正確に200 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、試験液を対照とし、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行い、波長244 nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

イルベサルタン($C_{25}H_{28}N_6O$)の表示量に対する溶出率(%)
 $=M_S \times A_T/A_S \times V'/V \times 1/C \times 45$

M_S : 脱水物に換算した定量用イルベサルタンの秤取量(mg)

C: 1錠中のイルベサルタン($C_{25}H_{28}N_6O$)の表示量(mg)

定量法 本品10個をとり、水15 mLを加え、激しく振り混ぜて崩壊させた後、メタノール150 mLを加え、15分間激しく振り混ぜ、メタノールを加えて正確に200 mLとし、遠心分離する。イルベサルタン($C_{25}H_{28}N_6O$)約20 mgに対応する容量の上澄液V mLを正確に量り、水/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液(3:2)を加えて正確に20 mLとする。この液2.5 mLを正確に量り、水/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液(3:2)を加えて正確に20 mLとし、試料溶液とする。別に定量用イルベサルタン(別途「イルベサルタン」と同様の方法で水分(2.48)を測定しておく)約25 mgを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に10 mLとする。この液2.5 mLを正確に量り、水/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液(3:2)を加えて正確に50 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液15 μ 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、それぞれの液のイルベサルタンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品1個中のイルベサルタン($C_{25}H_{28}N_6O$)の量(mg)
 $=M_S \times A_T/A_S \times 16/V$

M_S : 脱水物に換算した定量用イルベサルタンの秤取量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 220 nm)

カラム: 内径4.6 mm, 長さ25 cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフ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°C付近の一定温度

移動相: リン酸5.5 mLに水950 mLを加えた後、トリエチルアミンを加えてpH 3.0に調整し、水を加えて1000 mLとする。この液3容量に液体クロマトグラフィー用アセトニトリル2容量を加える。

流量: イルベサルタンの保持時間が約13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15 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、イルベサルタ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10000段以上、1.5以下である。

システムの再現性: 標準溶液15 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、イルベサルタンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

貯法 容器 気密容器。

イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩錠

Irbesartan and Amlodipine Besilate Tablets

本品は定量するとき、表示量の95.0 ~ 105.0%に対応するイルベサルタン($C_{25}H_{28}N_6O$: 428.53)及びアムロジピンベシル酸塩($C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$: 567.05)を含む。

製法 本品は「イルベサルタン」及び「アムロジピンベシル酸塩」をとり、錠剤の製法により製する。

確認試験

(1) 定量法(1)で得た試料溶液及び標準溶液5 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行うとき、試料溶液のイルベサルタンのピーク及び標準溶液の主ピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

試験条件

カラム, カラム温度, 移動相及び流量は定量法(1)の試験条件を準用する。

検出器: フォトダイオードアレイ検出器(測定波長: 237 nm, スペクトル測定範囲: 210 ~ 400 nm)

システム適合性

システムの性能は定量法(1)のシステム適合性を準用する。

(2) 定量法(2)で得た試料溶液及び標準溶液5 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行うとき、試料溶液のアムロジピンのピーク及び標準溶液の主ピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

試験条件

カラム, カラム温度, 移動相及び流量は定量法(1)の試

験条件を準用する。

検出器：フォトダイオードアレイ検出器(測定波長：
237 nm, スペクトル測定範囲：210 ~ 400 nm)

システム適合性

システムの性能は定量法(2)のシステム適合性を準用する。

製剤均一性 (6.02)

(1) イルベサルタン 質量偏差試験又は次の方法による含量均一性試験のいずれかを行うとき、適合する。

本品1個をとり、pH 3.0の0.02 mol/Lリン酸塩緩衝液4 mLを加え、超音波処理を行う。この液にメタノール16 mLを加え、錠剤が完全に崩壊するまで激しく振り混ぜた後、移動相を加えて正確に100 mLとする。この液V mLを正確に量り、1 mL中にイルベサルタン(C₂₅H₂₈N₆O)約1 mgを含む液となるように移動相を加えて正確にV' mLとし、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5 mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。以下定量法(1)を準用する。

イルベサルタン(C₂₅H₂₈N₆O)の量(mg)

$$=M_S \times A_T/A_S \times V'/V \times 2$$

M_S：脱水物に換算した定量用イルベサルタンの秤取量(mg)

(2) アムロジピンベシル酸塩 次の方法により含量均一性試験を行うとき、適合する。

本品1個をとり、pH 3.0の0.02 mol/Lリン酸塩緩衝液4 mLを加え、超音波処理を行う。この液にメタノール16 mLを加え、錠剤が完全に崩壊するまで激しく振り混ぜた後、移動相を加えて正確に100 mLとする。この液V mLを正確に量り、1 mL中にアムロジピンベシル酸塩(C₂₀H₂₅ClN₂O₅・C₆H₆O₃S)約69 μgを含む液となるように移動相を加えて正確にV' mLとし、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5 mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。以下定量法(2)を準用する。

アムロジピンベシル酸塩(C₂₀H₂₅ClN₂O₅・C₆H₆O₃S)の量(mg)

$$=M_S \times A_T/A_S \times V'/V \times 1/5$$

M_S：脱水物に換算したアムロジピンベシル酸塩標準品の秤取量(mg)

溶出性 (6.10)

(1) イルベサルタン 試験液に溶出試験第2液900 mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行うとき、本品の30分間の溶出率は70%以上である。

本品1個をとり、試験を開始し、規定された時間に溶出液15 mL以上をとり、孔径0.45 μm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10 mL以上を除き、次のろ液V mLを正確に量り、1 mL中にイルベサルタン(C₂₅H₂₈N₆O)約0.11 mgを含む液となるように移動相を加えて正確にV' mLとする。この液2 mLを正確に量り、移動相2 mLを正確に加え、試料溶液とする。別に定量用イルベサルタン(別途「イルベサルタン」と同様の方法で水分(2.48)を測定しておく)約20 mgを精密に量り、移動相に溶かし、正確に25 mLとし、イルベサルタン標準原液とする。この液7 mLを正確に量り、

移動相を加えて正確に50 mLとする。さらにこの液5 mLを正確に量り、試験液5 mLを正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μL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、それぞれの液のイルベサルタンのピーク面積A_T及びA_Sを測定する。

イルベサルタン(C₂₅H₂₈N₆O)の表示量に対する溶出率(%)

$$=M_S \times A_T/A_S \times V'/V \times 1/C \times 504$$

M_S：脱水物に換算した定量用イルベサルタンの秤取量(mg)

C：1錠中のイルベサルタン(C₂₅H₂₈N₆O)の表示量(mg)

試験条件

定量法(1)の試験条件を準用する。

システム適合性

システムの性能：イルベサルタン標準原液7 mL及び(2)のアムロジピンベシル酸塩標準原液5 mLに移動相を加えて50 mLとする。この液5 mLに試験液5 mLを加えた液10 μLにつき、上記の条件で操作するとき、アムロジピン、イルベサルタンの順に溶出し、その分離度は5以上である。

システムの再現性：標準溶液10 μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、イルベサルタンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

(2) アムロジピンベシル酸塩 試験液に溶出試験第2液900 mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行うとき、本品の30分間の溶出率は75%以上である。

本品1個をとり、試験を開始し、規定された時間に溶出液15 mL以上をとり、孔径0.45 μm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10 mLを除き、次のろ液V mLを正確に量り、1 mL中にアムロジピンベシル酸塩(C₂₀H₂₅ClN₂O₅・C₆H₆O₃S)約7.7 μgを含む液となるように移動相を加えて正確にV' mLとする。この液2 mLを正確に量り、移動相2 mLを正確に加え、試料溶液とする。別にアムロジピンベシル酸塩標準品(別途「アムロジピンベシル酸塩」と同様の方法で水分(2.48)を測定しておく)約26 mgを精密に量り、移動相に溶かし、正確に50 mLとする。この液15 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に100 mLとし、アムロジピンベシル酸塩標準原液とする。この液5 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に50 mLとする。さらにこの液5 mLを正確に量り、試験液5 mLを正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μL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、それぞれの液のアムロジピンのピーク面積A_T及びA_Sを測定する。

アムロジピンベシル酸塩(C₂₀H₂₅ClN₂O₅・C₆H₆O₃S)の表示量に対する溶出率(%)

$$=M_S \times A_T/A_S \times V'/V \times 1/C \times 27$$

M_S：脱水物に換算したアムロジピンベシル酸塩標準品の秤取量(mg)

C：1錠中のアムロジピンベシル酸塩(C₂₀H₂₅ClN₂O₅・C₆H₆O₃S)の表示量(mg)

試験条件

定量法(1)の試験条件を準用する。

システム適合性

システムの性能：(1)のイルベサルタン標準原液7 mL及びアムロジピンベシル酸塩標準原液5 mLに移動相を加えて50 mLとする。この液5 mLに試験液5 mLを加えた液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、アムロジピン、イルベサルタンの順に溶出し、その分離度は5以上である。

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

定量法

(1) イルベサルタン 本品10個をとり、pH 3.0の0.02 mol/Lリン酸塩緩衝液20 mLを加え、超音波処理を行う。この液にメタノール120 mLを加え、錠剤が完全に崩壊するまで激しく振り混ぜた後、移動相を加えて正確に200 mLとする。この液V mLを正確に量り、1 mL中にイルベサルタン(C₂₅H₂₈N₆O)約1 mgを含む液となるように移動相を加えて正確にV' mLとし、孔径0.45 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液5 mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別に定量用イルベサルタン(別途「イルベサルタン」と同様の方法で水分(2.48)を測定しておく)約50 mgを精密に量り、メタノールに溶かして正確に25 mLとし、イルベサルタン標準原液とする。この液10 mLを正確に量り、メタノール2 mLを加えた後、pH 3.0の0.02 mol/Lリン酸塩緩衝液を加えて正確に20 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液5 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行い、それぞれの液のイルベサルタンのピーク面積A_T及びA_Sを測定する。

本品1個中のイルベサルタン(C₂₅H₂₈N₆O)の量(mg)

$$= M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 2 / 5$$

M_S：脱水物に換算した定量用イルベサルタンの秤取量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：237 nm)

カラム：内径3.0 mm、長さ75 mmのステンレス管に2.2 μ 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填する。

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：メタノール/pH 3.0の0.02 mol/Lリン酸塩緩衝液混液(3：2)

流量：イルベサルタンの保持時間が約3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：イルベサルタン標準原液10 mL及び(2)のアムロジピンベシル酸塩標準原液2 mLにpH 3.0の0.02 mol/Lリン酸塩緩衝液を加えて20 mLとする。この液5 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、アムロジピン、イルベサルタンの順に溶出し、その分離度は5以上である。

システムの再現性：標準溶液5 μ Lにつき、上記の条件

で試験を6回繰り返すとき、イルベサルタンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

(2) アムロジピンベシル酸塩 本品10個をとり、pH 3.0の0.02 mol/Lリン酸塩緩衝液20 mLを加え、超音波処理を行う。この液にメタノール120 mLを加え、錠剤が完全に崩壊するまで激しく振り混ぜた後、移動相を加えて正確に200 mLとする。この液V mLを正確に量り、1 mL中にアムロジピンベシル酸塩(C₂₀H₂₅ClN₂O₅・C₆H₆O₃S)約69 μ gを含む液となるように移動相を加えて正確にV' mLとし、孔径0.45 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液5 mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にアムロジピンベシル酸塩標準品(別途「アムロジピンベシル酸塩」と同様の方法で水分(2.48)を測定しておく)約35 mgを精密に量り、メタノールに溶かして正確に50 mLとし、アムロジピンベシル酸塩標準原液とする。この液2 mLを正確に量り、メタノール10 mLを加えた後、pH 3.0の0.02 mol/Lリン酸塩緩衝液を加えて正確に20 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液5 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行い、それぞれの液のアムロジピンのピーク面積A_T及びA_Sを測定する。

本品1個中のアムロジピンベシル酸塩(C₂₀H₂₅ClN₂O₅・C₆H₆O₃S)の量(mg)

$$= M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / 25$$

M_S：脱水物に換算したアムロジピンベシル酸塩標準品の秤取量(mg)

試験条件

(1)の試験条件を準用する。

システム適合性

システムの性能：(1)のイルベサルタン標準原液10 mL及びアムロジピンベシル酸塩標準原液2 mLにpH 3.0の0.02 mol/Lリン酸塩緩衝液を加えて20 mLとする。この液5 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、アムロジピン、イルベサルタンの順に溶出し、その分離度は5以上である。

システムの再現性：標準溶液5 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、アムロジピンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

貯法 容器 気密容器。

医薬品各条の部 インスリン ヒト(遺伝子組換え)注射液の条の次に次の三条を加える。

イソフェンインスリン ヒト(遺伝子組換え)水性懸濁注射液

Isophane Insulin Human (Genetical Recombination)
Injectable Aqueous Suspension

本品は水性の懸濁注射剤である。

本品は定量するとき、表示されたインスリン単位の95.0～105.0%に対応するインスリンヒト(遺伝子組換え)(C₂₅₇H₃₈₃N₆₅O₇₇S₆：5807.57)を含む。また、表示された100

インスリン単位につき、亜鉛(Zn: 65.38) 10 ~ 40 µgを含む。

製法 本品は「インスリンヒト(遺伝子組換え)」及び「プロタミン硫酸塩」をとり、注射剤の製法により製する。

性状 本品は白色の懸濁液で、放置するとき、白色の沈殿物と無色の上澄液に分離し、この沈殿物は、穏やかに振り混ぜるとき、再び懸濁状となる。

本品は鏡検するとき、沈殿物のほとんどが長径1 ~ 30 µmの小長方形の結晶で、無晶形物質又は大きい凝集物を認めない。

確認試験 本品に希塩酸を加えてpH 2.5 ~ 3.0にすると、沈殿は溶け、液は無色澄明となる。

pH 別に規定する。

純度試験

(1) デスアミド体 定量法(1)で得た試料溶液20 µL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。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らの量を求めるとき、インスリンヒトに対する相対保持時間約1.3のピークの量は1.5%以下である。

試験条件

定量法(1)の試験条件を準用する。

システム適合性

システムの性能は定量法(1)のシステム適合性を準用する。

検出の確認：試料溶液1 mLを正確に量り、0.01 mol/L塩酸試液を加えて正確に50 mLとする。この液20 µLから得たインスリンヒトのピーク面積が、試料溶液のインスリンヒトのピーク面積の1.4 ~ 2.6%になることを確認する。

システムの再現性：インスリンヒト標準品を0.01 mol/L塩酸試液に溶かし、1 mL中に約4インスリン単位を含む液とする。この液20 µLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、インスリンヒトのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

(2) 溶存インスリンヒト 本品を遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。別にインスリンヒト標準品を0.01 mol/L塩酸試液に溶かし、1 mL中に約1.0インスリン単位を含むように正確に薄め、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 µLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行う。それぞれの液のインスリンヒトのピーク面積 A_T 及び A_S を自動積分法により測定し、次式により溶存するインスリンヒトの量を求めるとき、1 mL当たり0.5インスリン単位以下である。

溶存するインスリンヒトの量(インスリン単位/mL)

$$=(M_S \times F) / D \times A_T / A_S$$

M_S : インスリンヒト標準品の秤取量(mg)

F : インスリンヒト標準品の表示単位(インスリン単位/mg)

D : インスリンヒト標準品の溶解に用いた0.01 mol/L塩酸試液の量(mL)

試験条件

定量法(1)の試験条件を準用する。

システム適合性

システムの性能：インスリンヒトデスアミド体含有試液20 µLにつき、上記の条件で操作するとき、インスリンヒト、デスアミド体の順に溶出し、その分離度は2.0以上であり、インスリンヒトのピークのシンメトリ係数は1.6以下である。

システムの再現性：標準溶液20 µLにつき、上記の条件で試験を4回繰り返すとき、インスリンヒトのピーク面積の相対標準偏差は6.0%以下である。

(3) 高分子タンパク質 本品を穏やかに振り混ぜ、その適量に本品1 mL当たり6 mol/L塩酸試液4 µLを加え、澄明な液となるまで混ぜる。この液100 µL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。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らの量を求めるとき、インスリンヒト以外のピークの合計量は2.5%以下である。

試験条件

検出器、カラム温度、移動相及び流量は「インスリンヒト(遺伝子組換え)」の純度試験(2)の試験条件を準用する。

カラム：内径7.8 mm、長さ30 cmのステンレス管に液体クロマトグラフィー用親水性シリカゲルを充填する。
面積測定範囲：サイズ排除カラムの排除容積に相当する保持時間からインスリンヒトの溶出終了までの範囲

システム適合性

システムの性能は「インスリンヒト(遺伝子組換え)」の純度試験(2)のシステム適合性を準用する。

検出の確認：試料溶液1 mLを正確に量り、0.01 mol/L塩酸試液を加えて正確に50 mLとする。この液100 µLから得たインスリンヒトのピーク面積が、試料溶液のインスリンヒトのピーク面積の1.4 ~ 2.6%になることを確認する。

採取容量 (6.05) 試験を行うとき、適合する。

不溶性異物 (6.06) 第1法により試験を行うとき、適合する。

無菌 (4.06) メンブランフィルター法により試験を行うとき、適合する。

定量法

(1) インスリンヒト 本品を穏やかに振り混ぜ、10 mLを正確に量り、6 mol/L塩酸試液40 µLを正確に加える。この液2 mLを正確に量り、0.01 mol/L塩酸試液を加えて正確に5 mLとし、試料溶液とする。以下「インスリンヒト(遺伝子組換え)」の定量法を準用する。

本品1 mL中のインスリンヒト($C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$)の量(インスリン単位)

$$=(M_S \times F) / D \times (A_{T1} + A_{T2}) / (A_{S1} + A_{S2}) \times 1.004 \times 5 / 2$$

M_S : インスリンヒト標準品の秤取量(mg)

F : インスリンヒト標準品の表示単位(インスリン単位/mg)

D : インスリンヒト標準品の溶解に用いた0.01 mol/L塩酸試液の量(mL)

(2) 亜鉛 本品を穏やかに振り混ぜ、300インスリン単位に対応する容量を正確に量り、0.01 mol/L塩酸試液を加えて

正確に50 mLとし、必要ならば、更に0.01 mol/L塩酸試液を加えて正確に100 mLとし、試料溶液とする。別に原子吸光度用亜鉛標準液適量を正確に量り、0.01 mol/L塩酸試液を加えて1 mL中に亜鉛(Zn : 65.38) 0.20 µg, 0.60 µg及び1.20 µgを含むように薄め、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、0.01 mol/L塩酸試液を対照とし、次の条件で原子吸光度法(2.23)により試験を行い、標準溶液の吸光度から得た検量線を用いて試料溶液の亜鉛含量を求める。

使用ガス：

可燃性ガス アセチレン

支燃性ガス 空気

ランプ：亜鉛中空陰極ランプ

波長：213.9 nm

貯法

保存条件 遮光して、凍結を避け、2～8℃で保存する。

容器 密封容器。

二相性イソフェンインスリン ヒト(遺伝子組換え)水性懸濁注射液

Biphasic Isophane Insulin Human (Genetical Recombination) Injectable Aqueous Suspension

本品は水性の懸濁注射剤である。

本品は定量するとき、表示されたインスリン単位の95.0～105.0%に対応するインスリンヒト(遺伝子組換え)(C₂₅₇H₃₈₃N₆₅O₇₇S₆ : 5807.57)を含む。また、表示された100インスリン単位につき、亜鉛(Zn : 65.38) 10～40 µgを含む。

製法 本品は「インスリンヒト(遺伝子組換え)注射液」及び「イソフェンインスリンヒト(遺伝子組換え)水性懸濁注射液」をとり、注射剤の製法により製する。

性状 本品は白色の懸濁液で、放置するとき、白色の沈殿物と無色の上澄液に分離し、この沈殿物は、穏やかに振り混ぜるとき、再び懸濁状となる。

本品は鏡検するとき、沈殿物のほとんどが長径1～30 µmの小長方形の結晶で、無晶形物質又は大きい凝集物を認めない。

確認試験 本品に希塩酸を加えてpH 2.5～3.0にすると、沈殿は溶け、液は無色澄明となる。

pH 別に規定する。

純度試験

(1) デスアミド体 定量法(1)で得た試料溶液20 µL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。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らの量を求めるとき、インスリンヒトに対する相対保持時間約1.3のピークの量は1.5%以下である。

試験条件

定量法(1)の試験条件を準用する。

システム適合性

システムの性能は定量法(1)のシステム適合性を準用する。

検出の確認：試料溶液1 mLを正確に量り、0.01

mol/mL塩酸試液を加えて正確に50 mLとする。この液20 µLから得たインスリンヒトのピーク面積が、試料溶液のインスリンヒトのピーク面積の1.4～2.6%になることを確認する。

システムの再現性：インスリンヒト標準品を0.01 mol/L塩酸試液に溶かし、1 mL中に約4インスリン単位を含む液とする。この液20 µLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、インスリンヒトのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

(2) 高分子タンパク質 本品を穏やかに振り混ぜ、その適量に本品1 mL当たり6 mol/L塩酸試液4 µLを加え、澄明な液となるまで混ぜる。この液100 µL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。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らの量を求めるとき、インスリンヒト以外のピークの合計量は2.0%以下である。

試験条件

検出器、カラム温度、移動相及び流量は「インスリンヒト(遺伝子組換え)」の純度試験(2)の試験条件を準用する。

カラム：内径7.8 mm、長さ30 cmのステンレス管に液体クロマトグラフィー用親水性シリカゲルを充填する。
面積測定範囲：サイズ排除カラムの排除容積に相当する保持時間からインスリンヒトの溶出終了までの範囲

システム適合性

システムの性能は「インスリンヒト(遺伝子組換え)」の純度試験(2)のシステム適合性を準用する。

検出の確認：試料溶液1 mLを正確にとり、0.01 mol/L塩酸試液を加えて正確に50 mLとする。この液100 µLから得たインスリンヒトのピーク面積が、試料溶液のインスリンヒトのピーク面積の1.4～2.6%になることを確認する。

採取容量 (6.05) 試験を行うとき、適合する。

不溶性異物 (6.06) 第1法により試験を行うとき、適合する。

無菌 (4.06) メンブランフィルター法により試験を行うとき、適合する。

水溶性インスリンヒト 別に規定する。

定量法

(1) インスリンヒト 本品を穏やかに振り混ぜ、10 mLを正確に量り、6 mol/L塩酸試液40 µLを正確に加える。この液2 mLを正確に量り、0.01 mol/L塩酸試液を加えて正確に5 mLとし、試料溶液とする。以下「インスリンヒト(遺伝子組換え)」の定量法を準用する。

本品1 mL中のインスリンヒト(C₂₅₇H₃₈₃N₆₅O₇₇S₆)の量(インスリン単位)

$$= (M_S \times F) / D \times (A_{T1} + A_{T2}) / (A_{S1} + A_{S2}) \times 1.004 \times 5 / 2$$

M_S ：インスリンヒト標準品の秤取量(mg)

F ：インスリンヒト標準品の表示単位(インスリン単位/mg)

D ：インスリンヒト標準品の溶解に用いた0.01 mol/L塩酸試液の量(mL)

(2) 亜鉛 本品を穏やかに振り混ぜ、300インスリン単位

に対応する容量を正確に量り、0.01 mol/L塩酸試液を加えて正確に50 mLとし、必要ならば、更に0.01 mol/L塩酸試液を加えて正確に100 mLとし、試料溶液とする。別に原子吸光度用亜鉛標準液適量を正確に量り、0.01 mol/L塩酸試液を加えて1 mL中に亜鉛(Zn : 65.38) 0.20 µg、0.60 µg及び1.20 µgを含むように薄め、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、0.01 mol/L塩酸試液を対照とし、次の条件で原子吸光度法(2.23)により試験を行い、標準溶液の吸光度から得た検量線を用いて試料溶液の亜鉛含量を求める。

使用ガス：

可燃性ガス アセチレン

支燃性ガス 空気

ランプ：亜鉛中空陰極ランプ

波長：213.9 nm

貯法

保存条件 遮光して凍結を避け、2～8℃で保存する。

容器 密封容器。

インスリン アスパルト(遺伝子組換え)

Insulin Aspart (Genetical Recombination)

GIVEQCCTSI CSLYQLENYC N
FVNQHLGSH LVEALYLVCG ERGFFYDTKT

C₂₅₆H₃₈₁N₆₅O₇₉S₆ : 5825.54

[116094-23-6]

本品は、遺伝子組換えヒトインスリンの類縁体であり、B鎖28番目のPro残基がAsp残基に置換されている。本品は、21個のアミノ酸残基からなるA鎖及び30個のアミノ酸残基からなるB鎖から構成されるペプチドである。

本品は定量するとき、換算した乾燥及び脱強熱残分物に対し、インスリンアスパルト(遺伝子組換え)(C₂₅₆H₃₈₁N₆₅O₇₉S₆) 92.6～109.5%を含む。

ただし、本品0.0350 mgが1インスリン単位に相当する。

性状 本品は白色の粉末である。

本品は水又はエタノール(95)にほとんど溶けない。

本品は0.01 mol/L塩酸試液に溶ける。

本品は吸湿性である。

確認試験 本品適量を量り、1 mL中に2.0 mgを含む液となるように0.01 mol/L塩酸試液に溶かす。別にインスリンアスパルト標準品を1 mL中に2.0 mgを含むように0.01 mol/L塩酸試液に溶かす。これらの液25 µLをそれぞれ清浄な試験管にとり、それらにpH 7.5のヘプス緩衝液100 µL及びV8プロテアーゼ酵素試液20 µLを加え、25℃で6時間反応した後、硫酸アンモニウム緩衝液145 µLを加えて反応を停止し、試料溶液及び標準溶液とする。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ィー(2.01)により試験を行う。両者のクロマトグラムにつき、溶媒ピークの直後に溶出するピーク(ピーク1)及びその後順次溶出するこれより明らかにピーク高さの高い三つのピーク(ピーク2, 3, 4)を比較するとき、同一の保持時間のところに同

様のピークを認める。

試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：214 nm)

カラム：内径4.6 mm、長さ10 cmのステンレス管に5 µm以下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：40℃付近の一定温度

移動相A：水/硫酸アンモニウム緩衝液/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液(7 : 2 : 1)

移動相B：水/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/硫酸アンモニウム緩衝液混液(2 : 2 : 1)

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

注入後の時間 (分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)
0～60	90→30	10→70
60～65	30→0	70→100
65～70	0	100

流量：毎分1 mL

システム適合性

システムの性能：標準溶液50 µLにつき、上記の条件で操作するとき、ピーク2及び3のシンメトリー係数はそれぞれ1.5以下であり、両者のピークの分離度は8以上である。

純度試験

(1) 類縁物質 定量法で得た試料溶液10 µL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。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らの量を求めるとき、インスリンアスパルトに対する相対保持時間約0.9のB28isoAspインスリンアスパルトのピークの量は0.3%以下、インスリンアスパルトに対する相対保持時間約1.3のA21Aspインスリンアスパルト及びB3Aspインスリンアスパルト、並びにインスリンアスパルトに対する相対保持時間約1.5のB3isoAspインスリンアスパルトのピークの合計量は1.0%以下、上記以外のピークの合計量は0.5%以下である。

試験条件

検出器、カラム、カラム温度、移動相A、移動相B、移動相の送液及び流量は定量法の試験条件を準用する。

面積測定範囲：試料溶液注入後4～50分まで

システム適合性

システムの性能及びシステムの再現性は定量法のシステム適合性を準用する。

検出の確認：定量法のシステム適合性試験用溶液5 mLを正確に量り、0.01 mol/L塩酸試液を加えて正確に10 mLとする。この液10 µLから得たB28isoAspインスリンアスパルトのピーク的面積百分率が、システム適合性試験用溶液のB28isoAspインスリンアスパルトのピーク的面積百分率の80～120%になることを確認する。

(2) 高分子タンパク質 試料溶液は2～8℃に保存し、調製後48時間以内に使用する。本品4 mgを0.01 mol/L塩酸試液1 mLに溶かし、試料溶液とする。この液100 µL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。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らの量を求めるとき、インスリンアスパルト以外のピークの合計量は0.3%以下である。

試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：276 nm)

カラム：内径7.8 mm、長さ30 cmのステンレス管に、5 ~ 10 μm の液体クロマトグラフィー用親水性シリカゲルを充填する。

カラム温度：20°C付近の一定温度

移動相：L-アルギニン溶液(1→1000)/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/酢酸(100)混液(13：4：3)

流量：毎分0.5 mL

面積測定範囲：サイズ排除カラムの排除容積に相当する保持時間からインスリンアスパルトのピークの溶出終了までの範囲

システム適合性

検出の確認：本品を常温で約10日間放置し、高分子タンパク質を約0.4%含み、1 mL中にインスリンアスパルト約4 mgを含む液となるように0.01 mol/L塩酸試液に溶かし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液は2 ~ 8°Cに保存し、7日間以内に使用する。システム適合性試験用溶液5 mLを正確に量り、0.01 mol/L塩酸試液を加えて正確に10 mLとする。この液100 μL から得たインスリンアスパルト二量体のピーク的面積百分率が、システム適合性試験用溶液のインスリンアスパルト二量体のピーク的面積百分率の80 ~ 120%になることを確認する。

システムの性能：システム適合性試験用溶液100 μL につき、上記の条件で操作するとき、インスリンアスパルト多量体(保持時間：13 ~ 17分)、インスリンアスパルト二量体(保持時間：約17.5分)、インスリンアスパルト(保持時間：18 ~ 20分)の順に溶出し、二量体のピークの高さ及び二量体と単量体のピーク間の谷の高さを測定するとき、そのピークバレー比は2.0以上である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液100 μL につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、インスリンアスパルトのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

(3) 宿主由来タンパク質 別に規定する。

(4) DNA 別に規定する。

乾燥減量 (2.41) 10.0%以下(0.2 g, 105°C, 24時間)。

強熱残分 (2.44) 6.0%以下(0.2 g)。

定量法 試料溶液及び標準溶液は2 ~ 8°Cに保存し、試料溶液は調製後24時間以内、標準溶液は調製後48時間以内に使用する。本品適量を精密に量り、1 mL中に4.0 mgを含む液となるように0.01 mol/L塩酸試液に溶かし、試料溶液とする。別にインスリンアスパルト標準品を1 mL中に4.0 mgを含むように0.01 mol/L塩酸試液に溶かし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μL 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B28isoAspインスリンアスパルトのピーク(インスリンアスパルトに対する相対保持時間：約0.9)、インスリンア

パルトのピーク(保持時間：20 ~ 24分)、A21Aspインスリンアスパルトのピーク及びB3Aspインスリンアスパルトのピーク(通常共に溶出する。インスリンアスパルトに対する相対保持時間：約1.3)及びB3isoAspインスリンアスパルトのピーク(インスリンアスパルトに対する相対保持時間：約1.5)の合計面積 A_T 及び A_S を測定する。

インスリンアスパルト($\text{C}_{256}\text{H}_{381}\text{N}_{65}\text{O}_{79}\text{S}_6$)の量(mg)

$$= M_S \times A_T / A_S$$

M_S ：標準溶液1 mL中のインスリンアスパルト、B28isoAspインスリンアスパルト、A21Aspインスリンアスパルト及びB3Aspインスリンアスパルト、B3isoAspインスリンアスパルトの合計量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：214 nm)

カラム：内径4.0 mm、長さ25 cmのステンレス管に5 μm 以下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：40°C付近の一定温度

移動相A：無水硫酸ナトリウム142.0 gを水に溶かし、リン酸13.5 mLを加え、水を加えて5 Lとする。水酸化ナトリウム試液を加えてpH 3.6に調整する。この液4500 mLに液体クロマトグラフィー用アセトニトリル500 mLを加える。

移動相B：水/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液(1：1)

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

注入後の時間 (分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)
0 ~ 35	58	42
35 ~ 40	58 → 20	42 → 80
40 ~ 45	20	80
45 ~ 46	20 → 58	80 → 42
46 ~ 60	58	42

流量：毎分1 mL

システム適合性

システムの性能：本品を1 mL中に8 mgを含む液となるようにpH 7.5の0.01 mol/Lリン酸二水素ナトリウム試液に溶かし、常温で10 ~ 15日間放置する。この液1 mLに0.01 mol/L塩酸試液1 mLを加え、更に常温で1 ~ 3日間放置し、システム適合性試験用溶液とする。この液はB28isoAspインスリンアスパルト0.1 ~ 2.2%、B3Aspインスリンアスパルト及びA21Aspインスリンアスパルト1%以上を含む。システム適合性試験用溶液は2 ~ 8°Cに保存し、72時間以内に使用する。システム適合性試験用溶液10 μL につき、上記の条件で操作するとき、B28isoAspインスリンアスパルト、インスリンアスパルト、A21Aspインスリンアスパルト及びB3Aspインスリンアスパルト、B3isoAspインスリンアスパルトの順に溶出し、インスリンアスパルトとA21Aspインスリンアスパルト及びB3Aspインスリンアスパルトの分離度は2.0以上である。

システムの再現性：標準溶液10 μL につき、上記の条件で試験を5回繰り返すとき、 A_S の相対標準偏差は1.5%以下である。

貯法

保存条件 -18°C 以下で保存する。
容器 気密容器。

医薬品各条の部 エタノールの条純度試験の項(3)の目を次のように改める。

エタノール

純度試験

(3) 揮発性混在物 本品500 mLを正確に量り、4-メチルペンタン-2-オール150 μL を加えて試料溶液とする。別に無水メタノール100 μL に本品を加えて正確に50 mLとする。この液5 mLを正確に量り、本品を加えて正確に50 mLとし、標準溶液(1)とする。また、無水メタノール及びアセトアルデヒド50 μL ずつをとり、本品を加えて正確に50 mLとする。この液100 μL に本品を加えて正確に10 mLとし、標準溶液(2)とする。さらに、アセタール150 μL に本品を加えて正確に50 mLとする。この液100 μL に本品を加えて正確に10 mLとし、標準溶液(3)とする。さらに、ベンゼン100 μL に本品を加えて正確に100 mLとする。この液100 μL に本品を加えて正確に50 mLとし、標準溶液(4)とする。本品、試料溶液、標準溶液(1)、標準溶液(2)、標準溶液(3)及び標準溶液(4) 1 μL ずつを正確にとり、次の条件でガスクロマトグラフィー (2.02) により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定し、本品のアセトアルデヒドのピーク面積 A_E 、ベンゼンのピーク面積 B_E 、アセタールのピーク面積 C_E 及び標準溶液(1)のメタノールのピーク面積、標準溶液(2)のアセトアルデヒドのピーク面積 A_T 、標準溶液(3)のアセタールのピーク面積 C_T 、標準溶液(4)のベンゼンのピーク面積 B_T を求めるとき、本品のメタノールのピーク面積は、標準溶液(1)のメタノールのピーク面積の1/2以下である。また、次式により混在物の量を求めるとき、アセトアルデヒド及びアセタールの量の和はアセトアルデヒドとして10 vol ppmより大きくなく、ベンゼンの量は2 vol ppmより大きくない。また、試料溶液のその他の混在物のピークの合計面積は、4-メチルペンタン-2-オールのピーク面積以下である。ただし、4-メチルペンタン-2-オールのピーク面積の3%以下のピークは用いない。

アセトアルデヒド及びアセタールの量の和(vol ppm)

$$= (10 \times A_E) / (A_T - A_E) + (30 \times C_E \times 44.05) / \{ (C_T - C_E) \times 118.2 \}$$
 ベンゼンの量(vol ppm) $= 2B_E / (B_T - B_E)$

必要ならば、異なる極性の固定相(液相)の他の適切なクロマトグラフィー条件によりベンゼンの同定を行う。

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径0.32 mm、長さ30 mのフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフィー用6%シアノプロ

ピルフェニル-94%ジメチルシリコンポリマーを厚さ1.8 μm で被覆する。

カラム温度：40 $^\circ\text{C}$ 付近の一定温度で注入し、12分間保持した後、毎分10 $^\circ\text{C}$ で240 $^\circ\text{C}$ まで昇温し、240 $^\circ\text{C}$ 付近の一定温度を10分間保持する。

注入口温度：200 $^\circ\text{C}$

検出器温度：280 $^\circ\text{C}$

キャリアーガス：ヘリウム

流量：35 cm/秒

スプリット比：1：20

システム適合性

システムの性能：標準溶液(2) 1 μL につき、上記の条件で操作するとき、アセトアルデヒド、メタノールの順に流出し、その分離度は1.5以上である。

医薬品各条の部 無水エタノールの条純度試験の項(3)の目を次のように改める。

無水エタノール

純度試験

(3) 揮発性混在物 本品500 mLを正確に量り、4-メチルペンタン-2-オール150 μL を加えて試料溶液とする。別に無水メタノール100 μL に本品を加えて正確に50 mLとする。この液5 mLを正確に量り、本品を加えて正確に50 mLとし、標準溶液(1)とする。また、無水メタノール及びアセトアルデヒド50 μL ずつをとり、本品を加えて正確に50 mLとする。この液100 μL に本品を加えて正確に10 mLとし、標準溶液(2)とする。さらに、アセタール150 μL に本品を加えて正確に50 mLとする。この液100 μL に本品を加えて正確に10 mLとし、標準溶液(3)とする。さらに、ベンゼン100 μL に本品を加えて正確に100 mLとする。この液100 μL に本品を加えて正確に50 mLとし、標準溶液(4)とする。本品、試料溶液、標準溶液(1)、標準溶液(2)、標準溶液(3)及び標準溶液(4) 1 μL ずつを正確にとり、次の条件でガスクロマトグラフィー (2.02) により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定し、本品のアセトアルデヒドのピーク面積 A_E 、ベンゼンのピーク面積 B_E 、アセタールのピーク面積 C_E 及び標準溶液(1)のメタノールのピーク面積、標準溶液(2)のアセトアルデヒドのピーク面積 A_T 、標準溶液(3)のアセタールのピーク面積 C_T 、標準溶液(4)のベンゼンのピーク面積 B_T を求めるとき、本品のメタノールのピーク面積は、標準溶液(1)のメタノールのピーク面積の1/2以下である。また、次式により混在物の量を求めるとき、アセトアルデヒド及びアセタールの量の和はアセトアルデヒドとして10 vol ppmより大きくなく、ベンゼンの量は2 vol ppmより大きくない。また、試料溶液のその他の混在物のピークの合計面積は、4-メチルペンタン-2-オールのピーク面積以下である。ただし、4-メチルペンタン-2-オールのピーク面積の3%以下のピークは用いない。

アセトアルデヒド及びアセタールの量の和(vol ppm)

$$=(10 \times A_E)/(A_T - A_E) + (30 \times C_E \times 44.05)/\{(C_T - C_E) \times 118.2\}$$

ベンゼンの量(vol ppm) = $2B_E/(B_T - B_E)$

必要ならば、異なる極性の固定相(液相)の他の適切なクロマトグラフィー条件によりベンゼンの同定を行う。

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径0.32 mm、長さ30 mのフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフィー用6%シアノプロピルフェニル-94%ジメチルシリコンポリマーを厚さ1.8 μmで被覆する。

カラム温度：40℃付近の一定温度で注入し、12分間保持した後、毎分10℃で240℃まで昇温し、240℃付近の一定温度を10分間保持する。

注入口温度：200℃

検出器温度：280℃

キャリアーガス：ヘリウム

流量：35 cm/秒

スプリット比：1：20

システム適合性

システムの性能：標準溶液(2) 1 μLにつき、上記の条件で操作するとき、アセトアルデヒド、メタノールの順に流出し、その分離度は1.5以上である。

医薬品各条の部 エダラボン注射液の条純度試験の項、定量法の項及び貯法の項を次のように改める。

エダラボン注射液

純度試験 類縁物質

(i) 次の1)の試験を行う。ただし、2)の試験が適用可能な製剤にあつては、1)の試験に代えて2)の試験を行うことができる。

1) 本品の適量を取り、1 mL中にエダラボン(C₁₀H₁₀N₂O) 0.3 mgを含む液となるように移動相を加え、試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に50 mLとする。この液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に20 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50 μL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、試料溶液のエダラボン以外のピークの面積は、標準溶液のエダラボンのピーク面積の2倍より大きくない。

試験条件

検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は「エダラボン」の純度試験(2)の試験条件を準用する。

面積測定範囲：エダラボンのピークの後からエダラボンの保持時間の約7倍の範囲

システム適合性

システムの性能：標準溶液50 μLにつき、上記の条件で操作するとき、エダラボ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1500段以上、1.4以下である。

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

2) 本品を試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に50 mLとする。この液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に20 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μL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、試料溶液のエダラボン以外のピークの面積は、標準溶液のエダラボンのピーク面積の2倍より大きくない。

試験条件

検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は「エダラボン」の純度試験(2)の試験条件を準用する。

面積測定範囲：エダラボンのピークの後からエダラボンの保持時間の約7倍の範囲

システム適合性

システムの性能：標準溶液10 μLにつき、上記の条件で操作するとき、エダラボ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1500段以上、1.4以下である。

システムの再現性：標準溶液10 μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、エダラボンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

(ii) 次の1)の試験を行う。ただし、2)の試験が適用可能な製剤にあつては、1)の試験に代えて2)の試験を行うことができる。

1) 本品の適量を取り、1 mL中にエダラボン(C₁₀H₁₀N₂O) 0.3 mgを含む液となるように移動相を加え、試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に50 mLとする。この液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に20 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50 μL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、試料溶液のエダラボンに対する相対保持時間約0.3のピーク面積は、標準溶液のエダラボンのピーク面積の4倍より大きくなく、試料溶液のエダラボンに対する相対保持時間約0.4のピーク面積は、標準溶液のエダラボンのピーク面積より大きくない。また、試料溶液のエダラボン及び上記以外のピークの面積は、標準溶液のエダラボンのピーク面積の2倍より大きくない。

試験条件

検出器、カラム及び移動相は(定量法1)の試験条件を準用する。

カラム温度：40℃付近の一定温度

流量：エダラボンの保持時間が約11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エダラボンの保持時間の約2.5倍の範囲

システム適合性

システムの性能：標準溶液50 μLにつき、上記の条件で操作するとき、エダラボ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、1.4以下である。

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

2) 本品を試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に50 mLとする。この液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に20 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μL 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、試料溶液のエダラボンに対する相対保持時間約0.3のピーク面積は、標準溶液のエダラボンのピーク面積の4倍より大きくなく、試料溶液のエダラボンに対する相対保持時間約0.4のピーク面積は、標準溶液のエダラボンのピーク面積より大きくない。また、試料溶液のエダラボン及び上記以外のピークの面積は、標準溶液のエダラボンのピーク面積の2倍より大きくない。

試験条件

検出器、カラム及び移動相は定量法1)の試験条件を準用する。

カラム温度：40°C付近の一定温度

流量：エダラボンの保持時間が約11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エダラボンの保持時間の約2.5倍の範囲

システム適合性

システムの性能：標準溶液10 μL につき、上記の条件で操作するとき、エダラボ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、1.4以下である。

システムの再現性：標準溶液10 μL につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、エダラボンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

定量法 次の1)の試験を行う。ただし、2)の試験が適用可能な製剤にあつては、1)の試験に代えて2)の試験を行うことができる。

1) 本品 V mLを正確に量り、1 mL中にエダラボン ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$)約0.3 mgを含む液となるようにメタノールを加え、正確に V' mLとする。この液2 mLを正確に量り、内標準溶液10 mLを正確に加え、メタノールを加えて20 mLとし、試料溶液とする。別に定量用エダラボンを酸化リン(V)を乾燥剤として3時間減圧乾燥し、その約30 mgを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に100 mLとする。この液2 mLを正確に量り、内標準溶液10 mLを正確に加え、メタノールを加えて20 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μL につき、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するエダラボンのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

エダラボン ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$)の量(mg)

$$= M_S \times Q_T / Q_S \times V' / V \times 1 / 100$$

M_S : 定量用エダラボンの秤取量(mg)

内標準溶液 アミノ安息香酸エチルのメタノール溶液(1→2500)

試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：240 nm)

カラム：内径4.6 mm、長さ15 cmのステンレス管に5 μm 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：50°C付近の一定温度

移動相：薄めた希酢酸(1→100)/メタノール混液(3：1)に、薄めたアンモニア水(28) (1→20)を加えてpH 5.5に調整する。

流量：エダラボンの保持時間が約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 μL につき、上記の条件で操作するとき、エダラボン、内標準物質の順に溶出し、その分離度は7以上である。

システムの再現性：標準溶液10 μL につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するエダラボンのピーク面積の比の相対標準偏差は1.0%以下である。

2) 本品のエダラボン ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$)約3 mgに対応する容量を正確に量り、内標準溶液10 mLを正確に加え、メタノールを加えて20 mLとし、試料溶液とする。別に定量用エダラボンを酸化リン(V)を乾燥剤として3時間減圧乾燥し、その約75 mgを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に50 mLとする。この液2 mLを正確に量り、内標準溶液10 mLを正確に加え、メタノールを加えて20 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液2 μL 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、内標準物質のピーク面積に対するエダラボンのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

$$\text{エダラボン}(\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O})\text{の量}(\text{mg}) = M_S \times Q_T / Q_S \times 1 / 25$$

M_S : 定量用エダラボンの秤取量(mg)

内標準溶液 アミノ安息香酸エチルのメタノール溶液(1→500)

試験条件

定量法1)の試験条件を準用する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液2 μL につき、上記の条件で操作するとき、エダラボン、内標準物質の順に溶出し、その分離度は7以上である。

システムの再現性：標準溶液2 μL につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するエダラボンのピーク面積の比の相対標準偏差は1.0%以下である。

貯法 容器 密封容器。本品は、プラスチック製水性注射剤容器を使用することができる。

医薬品各条の部 エパルレスタットの条基原の項を次のように改める。

エパルレスタット

本品を乾燥したものは定量するとき、エパルレスタット ($C_{15}H_{13}NO_5S_2$) 98.0 ~ 102.0%を含む。

医薬品各条の部 エリスロマイシンの条性状の項及び純度試験の項を次のように改める。

エリスロマイシン

性状 本品は白色～淡黄白色の粉末である。

本品はメタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

純度試験

(1) 重金属 (1.07) 本品1.0 g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2.0 mLを加える(20 ppm以下)。

(2) 類縁物質 本品40 mgをメタノール2 mLに溶かし、pH 7.0のリン酸塩緩衝液/メタノール混液(15 : 1)を加えて正確に10 mLとし、試料溶液とする。別にエリスロマイシン標準品16 mgをメタノール2 mLに溶かし、pH 7.0のリン酸塩緩衝液/メタノール混液(15 : 1)を加えて正確に10 mLとし、標準原液とする。エリスロマイシンB及びエリスロマイシンC 5 mgずつをメタノール2 mLに溶かし、標準原液2 mLを正確に加え、pH 7.0のリン酸塩緩衝液/メタノール混液(15 : 1)を加えて正確に25 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液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、試料溶液のエリスロマイシンB及びエリスロマイシンCのピーク面積は、それぞれ標準溶液のエリスロマイシンB及びエリスロマイシンCのピーク面積より大きくない。また、試料溶液のエリスロマイシン、エリスロマイシンB及びエリスロマイシンC以外のピークの面積は、標準溶液のエリスロマイシンのピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：215 nm)

カラム：内径4.6 mm、長さ25 cmのステンレス管に8 μ mの液体クロマトグラフィー用スチレンージビニルベンゼン共重合体を充填する。

カラム温度：70°C付近の一定温度

移動相：リン酸水素二カリウム3.5 gを水に溶かして100 mLとし、薄めたリン酸(1→10)を加えてpH 9.0に調整する。この液50 mLに、*t*-ブチルアルコール190 mL及びアセトニトリル30 mLを加え、水を加えて1000 mLとする。

流量：エリスロマイシンの保持時間が約20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エリスロマイシンの保持時間の約4倍の範囲

システム適合性

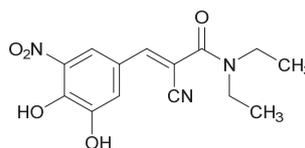
システムの性能：*N*-デメチルエリスロマイシン2 mgを標準溶液10 mLに溶かす。この液100 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、*N*-デメチルエリスロマイシン、エリスロマイシンC、エリスロマイシン、エリスロマイシンBの順に溶出し、*N*-デメチルエリスロマイシンとエリスロマイシンCの分離度は0.8以上、*N*-デメチルエリスロマイシンとエリスロマイシンの分離度は5.5以上である。

システムの再現性：標準溶液100 μ Lにつき、上記の条件で試験を3回繰り返すとき、エリスロマイシンのピーク面積の相対標準偏差は3.0%以下である。

医薬品各条の部 塩酸リモナーデの条の次に次の二条を加える。

エンタカポン

Entacapone



$C_{14}H_{15}N_3O_5$: 305.29

(2E)-2-Cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-*N,N*-diethylprop-2-enamide

[130929-57-6]

本品は定量するとき、換算した乾燥物に対し、エンタカポン($C_{14}H_{15}N_3O_5$) 98.0 ~ 102.0%を含む。

性状 本品は黄色～帯緑黄色の結晶性の粉末である。

本品はメタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

本品は結晶多形が認められる。

確認試験

(1) 本品35 mgをメタノール200 mLに溶かす。この液7 mLに0.1 mol/L塩酸試液を加えて100 mLとした液につき、メタノール7 mLに0.1 mol/L塩酸試液を加えて100 mLとした液を対照とし、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はエンタカポン標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 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又はエンタカポン標準品のスペクトルを比較するとき、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) 重金属 本品1.0 gをとり、メタノール/*N,N*-ジメチルホルムアミド混液(3 : 1) 20 mLに溶かし、試料溶液とする。別に硝酸鉛(II) 0.400 gを正確に量り、水に溶かし、

正確に250 mLとする。用時、この液に水を加えて正確に10倍容量とする。さらに、この液に水を加えて正確に10倍容量とする。この液1 mLを正確に量り、メタノール/*N,N*-ジメチルホルムアミド混液(3:1)を加えて正確に20 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液にpH 3.5の酢酸塩緩衝液2 mLずつを加えて混和し、チオアセトアミド試液1.2 mLずつを加えて直ちに混和する。2分間放置した後、その全量を孔径0.45 μmのメンブランフィルターでろ過し、メンブランフィルターをメタノール20 mL以上で洗浄した後、それぞれのメンブランフィルター上の色を比較するとき、試料溶液から得た色は、標準溶液から得た色より濃くない(10 ppm以下)。

(2) ハロゲン化物 別に規定する。

(3) 類縁物質 本品50 mgをメタノール/テトラヒドロフラン混液(7:3) 50 mLに溶かし、試料溶液とする。この液5 mLを正確に量り、メタノール/テトラヒドロフラン混液(7:3)を加えて正確に50 mLとする。この液5 mLを正確に量り、メタノール/テトラヒドロフラン混液(7:3)を加えて正確に50 mLとする。この液1 mLを正確に量り、メタノール/テトラヒドロフラン混液(7:3)を加えて正確に10 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μL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)により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法より測定するとき、試料溶液のエンタカボンに対する相対保持時間約0.8の類縁物質Aのピーク面積は、標準溶液のエンタカボンのピーク面積の1.5倍より大きくなく、試料溶液のエンタカボン及び上記以外のピークの面積は、標準溶液のエンタカボンのピーク面積より大きくない。また、試料溶液のエンタカボン及びエンタカボンに対する相対保持時間約0.8の類縁物質A以外のピークの合計面積は、標準溶液のエンタカボンのピーク面積の2倍より大きくない。ただし、エンタカボンに対する相対保持時間約0.6の類縁物質B及び約1.4の類縁物質Cのピーク面積は、自動積分法で求めた面積にそれぞれ感度係数1.7及び2.5を乗じた値とする。

試験条件

検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は定量法の試験条件を準用する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からエンタカボンの保持時間の約2.5倍の範囲

システム適合性

システムの性能は定量法のシステム適合性を準用する。

検出の確認：標準溶液5 mLを正確に量り、メタノール/テトラヒドロフラン混液(7:3)を加えて正確に10 mLとする。この液10 μLから得たエンタカボンのピーク面積が、標準溶液のエンタカボンのピーク面積の35～65%になることを確認する。

システムの再現性：標準溶液10 μLにつき、上記の条件で試験を5回繰り返すとき、エンタカボンのピーク面積の相対標準偏差は5%以下である。

乾燥減量(2.41) 0.5%以下(1 g, 減圧, 60°C, 3時間)。

強熱残分(2.44) 0.1%以下(1 g)。

定量法 本品及びエンタカボン標準品(別途本品と同様の条件で乾燥減量(2.41)を測定しておく)約50 mgずつを精密に量り、それぞれをメタノール/テトラヒドロフラン混液(7:3)

に溶かし、正確に50 mLとする。この液5 mLずつを正確に量り、それぞれにメタノール/テトラヒドロフラン混液(7:3)を加えて正確に50 mLとし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μL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、それぞれの液のエンタカボンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

$$\text{エンタカボン}(C_{14}H_{15}N_3O_5)\text{の量(mg)} = M_S \times A_T / A_S$$

M_S : 乾燥物に換算したエンタカボン標準品の秤取量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：300 nm)

カラム：内径4.6 mm, 長さ25 cmのステンレス管に5 μmの液体クロマトグラフィー用フェニル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：25°C付近の一定温度

移動相：リン酸二水素ナトリウム二水合物2.34 gを水に溶かし、1000 mLとする。この液にリン酸を加えてpH 2.1に調整する。この液540 mLにメタノール440 mL及びテトラヒドロフラン20 mLを加える。

流量：毎分1 mL

システム適合性

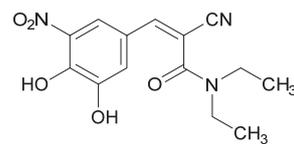
システムの性能：システム適合性試験用エンタカボン類縁物質A標準品5 mgをとり、メタノール/テトラヒドロフラン混液(7:3)に溶かし、25 mLとする。この液1 mLをとり、メタノール/テトラヒドロフラン混液(7:3)を加えて20 mLとし、システム適合性試験用溶液とする。別に標準溶液5 mLをとり、メタノール/テトラヒドロフラン混液(7:3)を加えて50 mLとする。この液及びシステム適合性試験用溶液それぞれ1 mLをとり、メタノール/テトラヒドロフラン混液(7:3)を加えて10 mLとする。この液10 μLにつき、上記の条件で操作するとき、類縁物質A、エンタカボンの順に溶出し、その分離度は3以上である。

システムの再現性：標準溶液10 μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、エンタカボンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

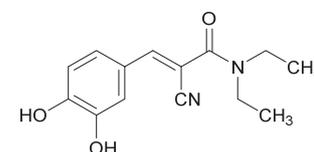
貯法 容器 密閉容器。

その他

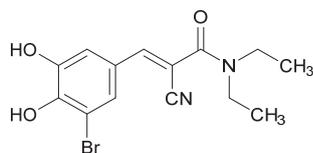
類縁物質A：(2*Z*)-2-シアノ-3-(3,4-ジヒドロキシ-5-ニトロフェニル)-*N,N*-ジエチルプロパ-2-エンアミド



類縁物質B：(2*E*)-2-シアノ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-*N,N*-ジエチルプロパ-2-エンアミド



類縁物質C：(2E)-3-(3-ブromo-4,5-ジヒドロキシフェニル)-2-シアノ-N,N-ジエチルプロパ-2-エンアミド



エンタカボン錠

Entacapone Tablets

本品は定量するとき、表示量の95.0～105.0%に対応するエンタカボン(C₁₄H₁₅N₃O₅：305.29)を含む。

製法 本品は「エンタカボン」をとり、錠剤の製法により製する。

確認試験 定量法で得た試料溶液1 mLにメタノールを加えて50 mLとする。この液につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定するとき、波長301～305 nmに吸収の極大を示す。

製剤均一性 (6.02) 質量偏差試験又は次の方法による含量均一性試験のいずれかを行うとき、適合する。

本操作は遮光した容器を用いて行う。本品1個をとり、メタノール70 mLを加え、5分間振り混ぜた後、テトラヒドロフラン60 mLを加え、3分間超音波処理し、更に5分間振り混ぜた後、メタノールを加えて正確に200 mLとする。この液を遠心分離し、上澄液V mLを正確に量り、1 mL中にエンタカボン(C₁₄H₁₅N₃O₅)約0.5 mgを含む液となるようにメタノールを加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。以下定量法を準用する。

エンタカボン(C₁₄H₁₅N₃O₅)の量(mg)

$$= M_s \times A_T / A_S \times V' / V \times 2$$

M_s：乾燥物に換算したエンタカボン標準品の秤取量(mg)

溶出性 (6.10) 試験液に0.05 mol/Lリン酸二水素カリウム試液に水酸化ナトリウム試液を加えてpH 5.5に調整した液900 mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行うとき、本品の30分間の溶出率は80%以上である。

本品1個をとり、試験を開始し、規定された時間に溶出液15 mL以上をとり、孔径0.45 μm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液5 mL以上を除き、次のろ液V mLを正確に量り、1 mL中にエンタカボン(C₁₄H₁₅N₃O₅)約11 μgを含む液となるように試験液を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別にエンタカボン標準品(別途「エンタカボン」と同様の条件で乾燥減量(2.41)を測定しておく)約22 mgを精密に量り、メタノール4 mLを加え、超音波処理により溶かした後、試験液を加えて正確に200 mLとする。この液5 mLを正確に量り、試験液を加えて正確に50 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、試験液を対照とし、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行い、波長313 nmにおける吸光度A_T及びA_Sを測定する。

エンタカボン(C₁₄H₁₅N₃O₅)の表示量に対する溶出率(%)

$$= M_s \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / C \times 45$$

M_s：乾燥物に換算したエンタカボン標準品の秤取量(mg)

C：1錠中のエンタカボン(C₁₄H₁₅N₃O₅)の表示量(mg)

定量法 本操作は遮光した容器を用いて行う。本品20個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。エンタカボン(C₁₄H₁₅N₃O₅)約0.1 gに対応する量を精密に量り、テトラヒドロフラン60 mLを加えて3分間超音波処理し、メタノール60 mLを加えて5分間振り混ぜた後、メタノールを加えて正確に200 mLとする。この液を遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。別にエンタカボン標準品(別途「エンタカボン」と同様の条件で乾燥減量(2.41)を測定しておく)約50 mgを精密に量り、テトラヒドロフラン30 mLに溶かし、メタノールを加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μL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、それぞれの液のエンタカボンのピーク面積A_T及びA_Sを測定する。

エンタカボン(C₁₄H₁₅N₃O₅)の量(mg)=M_s×A_T/A_S×2

M_s：乾燥物に換算したエンタカボン標準品の秤取量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：300 nm)

カラム：内径4.6 mm、長さ25 cmのステンレス管に5 μmの液体クロマトグラフィー用フェニ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：リン酸二水素ナトリウム二水合物2.34 gを水に溶かし、リン酸2 mLを加えた後、水を加えて1000 mLとする。この液540 mLにメタノール440 mL及びテトラヒドロフラン20 mLを加える。

流量：エンタカボンの保持時間が約12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20 mLをとり、メタノール/テトラヒドロフラン混液(7：3)を加えて50 mLとし、システム適合性試験用溶液とする。別にシステム適合性試験用エンタカボン類縁物質A標準品5 mgをとり、メタノール/テトラヒドロフラン混液(7：3)に溶かし、25 mLとする。この液15 mL及びシステム適合性試験用溶液15 mLをとり、メタノール/テトラヒドロフラン混液(7：3)を加えて100 mLとする。この液10 μLにつき、上記の条件で操作するとき、エンタカボンに対する相対保持時間約0.8の類縁物質A、エンタカボンの順に溶出し、その分離度は2.0以上である。

システムの再現性：標準溶液10 μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、エンタカボンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

貯法 気密容器。

その他

類縁物質Aは、「エンタカボン」のその他を準用する。

医薬品各条の部 オキシテトラサイクリン塩酸塩の条性状の項及び確認試験の項を次のように改める。

オキシテトラサイクリン塩酸塩

性状 本品は黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は水に溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

本品は結晶多形が認められる。

確認試験

(1) 本品の0.1 mol/L塩酸試液溶液(1→50000)につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はオキシテトラサイクリン塩酸塩標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法(2.25)の塩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又はオキシテトラサイクリン塩酸塩標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。もし、これらのスペクトルに差を認めるときは、本品及びオキシテトラサイクリン塩酸塩標準品をそれぞれメタノールに溶かした後、メタノールを蒸発し、残留物につき、同様の試験を行う。

(3) 本品20 mgを水3 mLに溶かし、硝酸銀試液1滴を加えるとき、液は白濁する。

医薬品各条の部 グラミシジンの条を削る。

医薬品各条の部 クラリスロマイシンの条確認試験の項(4)の目を削り、同条旋光度の項、純度試験の項及び定量法の項を次のように改める。

クラリスロマイシン

旋光度 (2.49) $[\alpha]_D^{20}$: -96 ~ -106°(脱水物に換算したものの0.25 g, アセトン, 25 mL, 100 mm)。

純度試験

(1) 重金属(1.07) 本品2.0 g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2.0 mLを加える(10 ppm以下)。

(2) 類縁物質 本品約0.1 gを精密に量り、移動相に溶かし、正確に20 mLとし、試料溶液とする。別にクラリスロマイシン標準品約10 mgを精密に量り、移動相に溶かし、正確に20 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 µL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、それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、脱水物に換算した本品中の個々の類縁物質の量は2.0%以下であり、類縁物質の合計量は5.0%以下である。なお、0.05%未満のピークは計算しない。

脱水物に換算した本品中の個々の類縁物質の量(%)

$$= M_S / M_T \times A_T / A_S \times 100$$

脱水物に換算した本品中の類縁物質の合計量(%)

$$= M_S / M_T \times \Sigma A_T / A_S \times 100$$

M_S : クラリスロマイシン標準品の秤取量(mg)

M_T : 脱水物に換算した本品の秤取量(mg)

A_S : 標準溶液のクラリスロマイシンのピーク面積

A_T : 試料溶液の個々の類縁物質のピーク面積

ΣA_T : 試料溶液のクラリスロマイシン以外のピークの面積の合計

試験条件

検出器, カラム, カラム温度, 移動相及び流量は定量法の試験条件を準用する。

面積測定範囲: 試料溶液注入後2分から主ピークの保持時間の約5倍の範囲

システム適合性

検出の確認: 標準溶液2 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に10 mLとし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に10 mLとする。この液2.5 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に10 mLとする。この液10 µLから得たクラリスロマイシンのピーク面積が、標準溶液のクラリスロマイシンのピーク面積の0.25 ~ 0.75%になることを確認する。

システムの性能: システム適合性試験用溶液10 µLにつき、上記の条件で操作するとき、クラリスロマイシ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2500段以上、2.5以下である。

システムの再現性: システム適合性試験用溶液10 µLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、クラリスロマイシンのピーク面積の相対標準偏差は3.0%以下である。

定量法 本品及びクラリスロマイシン標準品約50 mg(力価)に対応する量を精密に量り、それぞれを移動相に溶かし、正確に10 mLとする。この液2 mLずつを正確に量り、それぞれに内標準溶液2 mLを正確に加えた後、移動相を加えて20 mLとし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 µLにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するクラリスロマイシンのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

クラリスロマイシン($C_{35}H_{69}NO_{13}$)の量[µg(力価)]

$$= M_S \times Q_T / Q_S \times 1000$$

M_S : クラリスロマイシン標準品の秤取量[mg(力価)]

内標準溶液 パラオキシ安息香酸ブチルの移動相溶液(1→20000)

試験条件

検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 210 nm)

カラム: 内径4 mm, 長さ15 cmのステンレス管に5 µm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: 50°C付近の一定温度

移動相：薄めた0.2 mol/Lリン酸二水素カリウム試液(1→3)/アセトニトリル混液(13：7)

流量：クラリスロマイシンの保持時間が約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 μLにつき、上記の条件で操作するとき、クラリスロマイシン、内標準物質の順に溶出し、その分離度は3以上である。

システムの再現性：標準溶液10 μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するクラリスロマイシンのピーク面積の比の相対標準偏差は2.0%以下である。

医薬品各条の部 クロキサシリンナトリウム水和物の条純度試験の項(4)の目を次のように改める。

クロキサシリンナトリウム水和物

純度試験

(4) 類縁物質 本品50 mgを移動相50 mLに溶かし、試料溶液とする。試料溶液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μL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、試料溶液のクロキサシリン以外のピークの面積は、標準溶液のクロキサシリンのピーク面積より大きくない。また、試料溶液のクロキサシリン以外のピークの合計面積は、標準溶液のクロキサシリンのピーク面積の3倍より大きくない。

試験条件

検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は定量法の試験条件を準用する。

面積測定範囲：クロキサシリンの保持時間の約3倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に10 mLとする。この液10 μLから得たクロキサシリンのピーク面積が、標準溶液のクロキサシリンのピーク面積の7～13%になることを確認する。

システムの性能：標準溶液10 μLにつき、上記の条件で操作するとき、クロキサシリンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ5000段以上、1.3以下である。

システムの再現性：標準溶液10 μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、クロキサシリンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

医薬品各条の部 クロチアゼパムの条の次に次の一条を加える。

クロチアゼパム錠

Clotiazepam Tablets

本品は定量するとき、表示量の95.0～105.0%に対応するクロチアゼパム(C₁₆H₁₅ClN₂OS：318.82)を含む。

製法 本品は「クロチアゼパム」をとり、錠剤の製法により製する。

確認試験 定量法で得た試料溶液につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定するとき、波長260～264 nmに吸収の極大を示す。

製剤均一性(6.02) 次の方法により含量均一性試験を行うとき、適合する。

本品1個をとり、0.1 mol/L塩酸試液35 mLを加え、錠剤が完全に崩壊するまでかき混ぜた後、更に10分間かき混ぜ、0.1 mol/L塩酸試液を加えて正確に50 mLとし、遠心分離する。上澄液V mLを正確に量り、1 mL中にクロチアゼパム(C₁₆H₁₅ClN₂OS)約10 μgを含む液となるように0.1 mol/L塩酸試液を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。以下定量法を準用する。

$$\begin{aligned} & \text{クロチアゼパム(C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_{2}\text{OS)の量(mg)} \\ & = M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / 50 \end{aligned}$$

M_S：定量用クロチアゼパムの秤取量(mg)

溶出性(6.10) 試験液に溶出試験第1液900 mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行うとき、本品の45分間の溶出率は80%以上である。

本品1個をとり、試験を開始し、規定された時間に溶出液20 mL以上をとり、孔径0.45 μm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10 mL以上を除き、次のろ液V mLを正確に量り、1 mL中にクロチアゼパム(C₁₆H₁₅ClN₂OS)約5.6 μgを含む液となるように試験液を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別に定量用クロチアゼパムを80℃で3時間乾燥し、その約28 mgを精密に量り、エタノール(95)に溶かし、正確に25 mLとする。この液5 mLを正確に量り、試験液を加えて正確に100 mLとする。この液5 mLを正確に量り、試験液を加えて正確に50 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、試験液を対照とし、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行い、波長262 nmにおける吸光度A_T及びA_Sを測定する。

$$\begin{aligned} & \text{クロチアゼパム(C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_{2}\text{OS)の表示量に対する溶出率(\%)} \\ & = M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / C \times 18 \end{aligned}$$

M_S：定量用クロチアゼパムの秤取量(mg)

C：1錠中のクロチアゼパム(C₁₆H₁₅ClN₂OS)の表示量(mg)

定量法 本品20個をとり、0.1 mol/L塩酸試液350 mLを加え、錠剤が完全に崩壊するまでかき混ぜた後、更に10分間かき混ぜ、0.1 mol/L塩酸試液を加えて正確に500 mLとし、遠心分離する。上澄液V mLを正確に量り、1 mL中にクロチアゼパム(C₁₆H₁₅ClN₂OS)約10 μgを含む液となるように0.1 mol/L塩酸試液を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。

別に定量用クロチアゼパムを80℃で3時間乾燥し、その約25 mgを精密に量り、0.1 mol/L塩酸試液に溶かし、正確に50 mLとする。この液2 mLを正確に量り、0.1 mol/L塩酸試液を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行い、波長261 nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品1個中のクロチアゼパム($C_{16}H_{15}ClN_2OS$)の量(mg)

$$= M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / 100$$

M_S : 定量用クロチアゼパムの秤取量(mg)

貯法

保存条件 遮光して保存する。

容器 気密容器。

医薬品各条の部 クロミプラミン塩酸塩の条の次に次の一条を加える。

クロミプラミン塩酸塩錠

Clomipramine Hydrochloride Tablets

本品は定量するとき、表示量の92.0 ~ 108.0%に対応するクロミプラミン塩酸塩($C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$: 351.31)を含む。

製法 本品は「クロミプラミン塩酸塩」をとり、錠剤の製法により製する。

確認試験 本品を粉末とし、「クロミプラミン塩酸塩」50 mgに対応する量を取り、0.1 mol/L塩酸試液を加えてよく振り混ぜた後、0.1 mol/L塩酸試液を加えて250 mLとする。この液を遠心分離した後、上澄液10 mLに0.1 mol/L塩酸試液を加えて100 mLとした液につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定するとき、波長250 ~ 254 nmに吸収の極大を示す。

製剤均一性(6.02) 次の方法により含量均一性試験を行うとき、適合する。

本品1個をとり、メタノール/0.1 mol/L塩酸試液混液(3 : 1) $V/5$ mLを加え、超音波処理により錠剤を崩壊させた後、30分間よく振り混ぜる。この液にメタノール $3V/5$ mLを加え、15分間振り混ぜた後、1 mL中にクロミプラミン塩酸塩($C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$)約0.1 mgを含む液となるようにメタノールを加えて正確に V mLとする。この液を遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。以下定量法を準用する。

クロミプラミン塩酸塩($C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$)の量(mg)

$$= M_S \times A_T / A_S \times V / 250$$

M_S : 定量用クロミプラミン塩酸塩の秤取量(mg)

溶出性(6.10) 試験液に水900 mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行うとき、10 mg錠の45分間の溶出率及び25 mg錠の90分間の溶出率はそれぞれ80%以上である。

本品1個をとり、試験を開始し、規定された時間に溶出液20 mL以上をとり、孔径0.45 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10 mL以上を除き、次のろ液 V mLを正確に量り、1 mL中にクロミプラミン塩酸塩($C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$)約11 μ gを含む液となるように水を加え

て正確に V' mLとし、試料溶液とする。別に定量用クロミプラミン塩酸塩を105℃で3時間乾燥し、その約28 mgを精密に量り、水に溶かし、正確に100 mLとする。この液4 mLを正確に量り、水を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行い、波長252 nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

クロミプラミン塩酸塩($C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / C \times 36$$

M_S : 定量用クロミプラミン塩酸塩の秤取量(mg)

C : 1錠中のクロミプラミン塩酸塩($C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$)の表示量(mg)

定量法 本品20個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。クロミプラミン塩酸塩($C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$)約25 mgに対応する量を精密に量り、メタノール/0.1 mol/L塩酸試液混液(3 : 1) 50 mLを加え、超音波処理した後、30分間よく振り混ぜる。この液にメタノール150 mLを加え、15分間振り混ぜた後、メタノールを加えて正確に250 mLとする。この液を遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。別に定量用クロミプラミン塩酸塩を105℃で3時間乾燥し、その約25 mgを精密に量り、メタノール/0.1 mol/L塩酸試液混液(3 : 1) 50 mLに溶かし、メタノールを加えて正確に250 mL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ィー(2.01)により試験を行い、それぞれの液のクロミプラミンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

クロミプラミン塩酸塩($C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$)の量(mg)

$$= M_S \times A_T / A_S$$

M_S : 定量用クロミプラミン塩酸塩の秤取量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光度計(測定波長 : 254 nm)

カラム : 内径4.6 mm、長さ25 cmのステンレス管に10 μ 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2 gを水300 mLに溶かし、メタノール450 mL、アセトニトリル250 mL及び0.5 mol/L硫酸試液1 mLを加える。

流量 : クロミプラミンの保持時間が約13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20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、クロミプラミンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ3000段以上、1.5以下である。

システムの再現性 : 標準溶液20 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、クロミプラミンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

貯法 容器 気密容器。

医薬品各条の部 クロラムフェニコールコハク酸エステルナトリウムの条純度試験の項を次のように改める。

クロラムフェニコールコハク酸エステルナトリウム

純度試験

(1) 溶状 本品1.0 gを水10 mLに溶かすとき、液は澄明である。この液につき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により試験を行うとき、波長420 nmにおける吸光度は0.30以下である。

(2) 重金属 (1.07) 本品1.0 g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2.0 mLを加える(20 ppm以下)。

医薬品各条の部 クロラムフェニコールコハク酸エステルナトリウムの条の次に次の一条を加える。

クロラムフェニコール・コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム点眼液

Chloramphenicol and Colistin Sodium Methanesulfonate Ophthalmic Solution

本品は水性の点眼剤である。

本品は定量するとき、表示された力価の90.0 ~ 120.0%に対応するクロラムフェニコール($C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$: 323.13)を含み、表示された単位の90.0 ~ 120.0%に対応するコリスチンA ($C_{53}H_{100}N_{16}O_{13}$: 1169.46)を含む。

製法 本品は「クロラムフェニコール」及び「コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム」をとり、点眼剤の製法により製する。

性状 本品は無色～微黄色澄明な液である。

確認試験

(1) 本品の「クロラムフェニコール」約2.5 mg(力価)に対応する容量をとり、水を加えて100 mLとした液につき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により、水を対照として吸収スペクトルを測定するとき、波長276 ~ 280 nmに吸収の極大を示す。

(2) 本品の「コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム」約 5×10^5 単位に対応する容量をとり、ニンヒドリン試液0.5 mLを加えて1分間煮沸した後、冷却するとき、液は青色を呈する。

浸透圧比 別に規定する。

pH (2.54) 6.0 ~ 8.0

不溶性異物 (6.11) 試験を行うとき、適合する。

不溶性微粒子 (6.08) 試験を行うとき、適合する。

無菌 (4.06) メンブランフィルター法により試験を行うとき、適合する。

定量法 次の条件に従い、抗生物質の微生物学的力価試験法 (4.02) の円筒平板法により試験を行う。

(1) クロラムフェニコール

(i) 試験菌 *Kocuria rhizophila* ATCC 9341を用いる。

(ii) 基層用カンテン培地及び種層用カンテン培地 培地(1)

の3)のiiを用いる。

(iii) 試験菌移植用カンテン培地 培地(2)の2)のiを用いる。

(iv) 試験菌浮遊用液状培地 3.2.培地(2)を用いる。

(v) 標準溶液 クロラムフェニコール標準品約20 mg(力価)に対応する量を精密に量り、エタノール(95) 2 mLに溶かした後、pH 6.0のリン酸塩緩衝液を加えて正確に20 mLとし、標準原液とする。標準原液は、15°C以下に保存し、30日以内に使用する。用時、標準原液適量を正確に量り、pH 6.0のリン酸塩緩衝液を加えて1 mL中に100 µg(力価)及び25 µg(力価)を含む液を調製し、高濃度標準溶液及び低濃度標準溶液とする。

(vi) 試料溶液 本品の「クロラムフェニコール」約10 mg(力価)に対応する量を精密に量り、pH 6.0のリン酸塩緩衝液を加えて正確に100 mLとし、必要ならば過する。この液適量を正確に量り、pH 6.0のリン酸塩緩衝液を加えて1 mL中に100 µg(力価)及び25 µg(力価)を含む液を調製し、高濃度試料溶液及び低濃度試料溶液とする。

(2) コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム

(i) 試験菌 *Bordetella bronchiseptica* ATCC 4617を用いる。

(ii) 基層用カンテン培地 カゼイン製ペプトン17.0 g、塩化ナトリウム5.0 g、ブドウ糖2.5 g、ダイズ製ペプトン3.0 g、リン酸水素二カリウム2.0 g、カンテン20.0 g及び水1000 mLを混和し、水酸化ナトリウム試液を用いて滅菌後のpHが7.2 ~ 7.3となるように調整した後、滅菌する。

(iii) 種層用カンテン培地 カゼイン製ペプトン17.0 g、ブドウ糖2.5 g、ダイズ製ペプトン3.0 g、塩化ナトリウム5.0 g、ポリソルベート80 10.0 g、リン酸水素二カリウム2.5 g、カンテン12.0 g及び水1000 mLを混和し、水酸化ナトリウム試液を用いて滅菌後のpHが7.2 ~ 7.3となるように調整した後、滅菌する。

(iv) 試験菌移植用カンテン培地 培地(2)の2)のiを用いる。

(v) 試験菌及び種層カンテン培地の調製 試験菌を斜面とした試験菌移植用カンテン培地で32 ~ 37°C、16 ~ 24時間、少なくとも3回継代培養する。生育した菌を斜面とした試験菌移植用カンテン培地で32 ~ 37°C、16 ~ 24時間培養し、生育した菌に水適量を加えて懸濁し、分光光度計又は光電光度計による紫外可視吸光度測定法 (2.24) により、波長660 nmにおける透過率が60%となるように調整し、菌液とする。この菌液は、15°C以下に保存し、3日以内に使用する。用時、菌液0.13 mLを一度溶かして48°Cに冷却した種層用カンテン培地100 mLに加え、十分に混合し、種層カンテン培地とする。

(vi) 標準溶液 コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム標準品約 1×10^6 単位に対応する量を精密に量り、pH 6.0のリン酸塩緩衝液に溶かし、正確に100 mLとし、標準原液とする。標準原液は、10°C以下に保存し、7日以内に使用する。用時、標準原液適量を正確に量り、pH 6.0のリン酸塩緩衝液を加えて1 mL中に1000単位及び250単位を含む液を調製し、高濃度標準溶液及び低濃度標準溶液とする。

(vii) 試料溶液 本品の「コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム」約 1×10^5 単位に対応する量を精密に量り、pH 6.0のリン酸塩緩衝液を加えて1 mL中に1000単位を含む液を調製し、高濃度試料溶液とする。高濃度試料溶液5 mLを正確

に量り、pH 6.0のリン酸塩緩衝液を加えて1 mL中に250単位を含む液を調製し、低濃度試料溶液とする。

貯法

保存条件 2～8℃で保存する。

容器 気密容器。

医薬品各条の部 天然ケイ酸アルミニウムの条の次に次の二条を加える。

ケイ酸アルミン酸マグネシウム

Magnesium Aluminosilicate

本品は定量するとき、換算した乾燥物に対し、酸化アルミニウム(Al_2O_3 : 101.96) 27.0～34.3%、酸化マグネシウム(MgO : 40.30) 20.5～27.7%及び二酸化ケイ素(SiO_2 : 60.08) 14.4～21.7%を含む。

性状 本品は白色の粉末又は粒である。

本品は水又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。

本品1 gを希塩酸10 mLと加熱するとき、大部分溶ける。

確認試験

(1) 本品0.5 gに薄めた硫酸(1→3) 5 mLを加え、白煙が発生するまで加熱し、冷後、水20 mLを加えてろ過する。ろ液にアンモニア試液を加えて中性とし、生じた沈殿をろ過する。残留物を希塩酸に溶かした液はアルミニウム塩の定性反応(1.09)を呈する。

(2) (1)のろ液はマグネシウム塩の定性反応(2) (1.09)を呈する。

(3) (1)の残留物を水30 mLで洗い、メチレンブルー溶液(1→10000) 2 mLを加え、次に水30 mLで洗うとき、沈殿は青色を呈する。

純度試験

(1) 可溶性塩 本品10.0 gに水150 mLを加え、15分間よく振り混ぜながら穏やかに煮沸する。冷後、水を加えて150 mLとし、遠心分離する。上澄液75 mLをとり、水を加えて100 mLとし、試料溶液とする。試料溶液25 mLをとり、水浴上で蒸発乾固し、更に700℃で2時間加熱するとき、その量は20 mg以下である。

(2) アルカリ (1)の試料溶液20 mLをとり、フェノールフタレイン試液2滴を加えるとき、液の色が無色になるのに必要な0.1 mol/L塩酸の消費量は0.50 mL以下である。

(3) 塩化物(1.03) (1)の試料溶液10 mLをとり、希硝酸6 mL及び水を加えて50 mLとする。これを検液とし、試験を行う。比較液には0.01 mol/L塩酸0.75 mLを加える(0.053%以下)。

(4) 硫酸塩(1.14) (1)の試料溶液2 mLをとり、希塩酸1 mL及び水を加えて50 mLとする。これを検液とし、試験を行う。比較液には0.005 mol/L硫酸1.0 mLを加える(0.480%以下)。

(5) 重金属(1.07) 本品2.67 gに水20 mL及び塩酸8 mLを加え、水浴上で蒸発乾固し、残留物に希酢酸5 mL及び水20 mLを加え、2分間煮沸した後、塩化ヒドロキシルアンモニウム0.4 gを加え、沸騰するまで加熱する。冷後、水を加えて正確に100 mLとし、ろ過する。ろ液25 mLを正確に

り、希酢酸又はアンモニア試液を加えてpH 3.0に調整し、水を加えて50 mLとする。これを検液とし、試験を行う。比較液は塩酸2 mLを水浴上で蒸発乾固し、鉛標準液2.0 mL、塩化ヒドロキシルアンモニウム0.1 g及び水を加えて25 mLとし、希酢酸又はアンモニア試液を加えてpH 3.0に調整し、水を加えて50 mLとする(30 ppm以下)。

(6) 鉄 本品0.11 gに2 mol/L硝酸試液8 mLを加えて1分間煮沸し、冷後、水を加えて正確に100 mLとし、遠心分離する。上澄液30 mLを正確に量り、水を加えて45 mLとし、塩酸2 mLを加え、振り混ぜる。ペルオキシ二硫酸アンモニウム50 mgとチオシアン酸アンモニウム溶液(3→10) 3 mLを加え、振り混ぜるとき、液の色は次の比較液の色より濃くない(0.03%以下)。

比較液：鉄標準液1 mLを正確にとり、水を加えて45 mLとし、塩酸2 mLを加え、振り混ぜ、以下同様に操作する。

(7) ヒ素(1.11) 本品1.0 gに水10 mL及び硫酸1 mLを加え、よく振り混ぜる。冷後、これを検液とし、試験を行う(2 ppm以下)。

乾燥減量(2.41) 20.0%以下(1 g, 110℃, 7時間)。

制酸力(6.04) 本品約0.2 gを精密に量り、共栓フラスコに入れ、0.1 mol/L塩酸100 mLを正確に加え、密栓して37±2℃で1時間振り混ぜた後、ろ過する。ろ液50 mLを正確に量り、過量の塩酸を0.1 mol/L水酸化ナトリウム液でpH 3.5になるまで、よくかき混ぜながら滴定(2.50)する。同様の方法で空試験を行う。本品の換算した乾燥物1 gにつき、0.1 mol/L塩酸の消費量は250 mL以上である。

定量法

(1) 酸化アルミニウム 本品約1.25 gを精密に量り、3 mol/L塩酸試液10 mL及び水50 mLを加え、水浴上で15分間加熱する。この液に塩酸8 mLを加え、水浴上で10分間加熱する。冷後、250 mLのメスフラスコに移し、更に水で洗い込み、水を加えて250 mLとする。この液を遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。試料溶液20 mLを正確に量り、0.05 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液20 mLを正確に加える。この液にpH 4.8の酢酸・酢酸アンモニウム緩衝液15 mL及び水20 mLを加えた後、5分間煮沸する。冷後、エタノール(95) 50 mLを加え、0.05 mol/L硫酸亜鉛液で滴定(2.50)する(指示薬：ジチゾン試液2 mL)。ただし、滴定の終点は液の淡暗緑色が淡赤色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行う。

0.05 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液1 mL
=2.549 mg Al_2O_3

(2) 酸化マグネシウム (1)の試料溶液50 mLを正確に量り、水50 mL及び2,2',2''-ニトリロトリエタノール溶液(1→2) 25 mLを加え、よく振り混ぜた後、pH 10.7のアンモニア・塩化アンモニウム緩衝液25 mLを加え、0.05 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液で滴定(2.50)する(指示薬：エリオクロムブラックT・塩化ナトリウム指示薬40 mg)。ただし、滴定の終点は液の赤紫色が30秒間持続する青色を呈するときとする。

0.05 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液1 mL
 =2.015 mg MgO

(3) 二酸化ケイ素 本品約1 gを精密に量り、希塩酸30 mLを加え、水浴上で蒸発乾固する。残留物を塩酸で潤し、再び水浴上で蒸発乾固する。残留物に塩酸8 mLを加えてかき混ぜ、更に熱湯25 mLを加えてかき混ぜる。静置した後、上澄液を定量分析用ろ紙を用いてろ過し、残留物に熱湯10 mLを加えてかき混ぜ、上澄液を傾斜してろ紙上に移してろ過する。さらに残留物は同様に熱湯10 mLずつで3回洗った後、残留物に水50 mLを加え、水浴上で15分間加熱する。残留物をろ紙上に移し、洗液5 mLが硝酸銀試液1 mLを加えても沈殿を生じなくなるまで熱湯で洗い、残留物をろ紙とともに白金るつばに入れ、強熱して灰化し、更に800±25℃で1時間強熱する。冷後、質量を量り a (g)とする。次に残留物にフッ化水素酸6 mLを加え、蒸発乾固した後、5分間強熱し、冷後、質量を量り b (g)とする。

二酸化ケイ素(SiO_2)の量(g)= $a-b$

貯法 容器 密閉容器。

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム

Magnesium Aluminometasilicate

本品は定量するとき、換算した乾燥物に対し、酸化アルミニウム(Al_2O_3 : 101.96) 29.1 ~ 35.5%、酸化マグネシウム(MgO: 40.30) 11.4 ~ 14.0%及び二酸化ケイ素(SiO_2 : 60.08) 29.2 ~ 35.6%を含む。

性状 本品は白色の粉末又は粒である。

本品は水又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。

本品1 gを希塩酸10 mLと加熱するとき、大部分溶ける。

確認試験

(1) 本品0.5 gに薄めた硫酸(1→3) 5 mLを加え、白煙が発生するまで加熱し、冷後、水20 mLを加えてろ過する。ろ液にアンモニア試液を加えて中性とし、生じた沈殿をろ過する。残留物を希塩酸に溶かした液はアルミニウム塩の定性反応(1.09)を呈する。

(2) (1)のろ液はマグネシウム塩の定性反応(2) (1.09)を呈する。

(3) (1)の残留物を水30 mLで洗い、メチレンブルー溶液(1→10000) 2 mLを加え、次に水30 mLで洗うとき、沈殿は青色を呈する。

純度試験

(1) 可溶性塩 本品10.0 gに水150 mLを加え、15分間よく振り混ぜながら穏やかに煮沸する。冷後、水を加えて150 mLとし、遠心分離する。上澄液75 mLをとり、水を加えて100 mLとし、試料溶液とする。試料溶液25 mLをとり、水浴上で蒸発乾固し、更に700℃で2時間強熱するとき、その量は20 mg以下である。

(2) アルカリ (1)の試料溶液20 mLをとり、フェノールフタレイン試液2滴を加えるとき、液の色が無色になるのに必要な0.1 mol/L塩酸の消費量は0.50 mL以下である。

(3) 塩化物 (1.03) (1)の試料溶液10 mLをとり、希硝酸6 mL及び水を加えて50 mLとする。これを検液とし、試験を行う。比較液には0.01 mol/L塩酸0.75 mLを加える(0.053%以下)。

(4) 硫酸塩 (1.14) (1)の試料溶液2 mLをとり、希塩酸1 mL及び水を加えて50 mLとする。これを検液とし、試験を行う。比較液には0.005 mol/L硫酸1.0 mLを加える(0.480%以下)。

(5) 重金属 (1.07) 本品2.67 gに水20 mL及び塩酸8 mLを加え、水浴上で蒸発乾固し、残留物に希酢酸5 mL及び水20 mLを加え、2分間煮沸した後、塩化ヒドロキシルアンモニウム0.4 gを加え、沸騰するまで加熱する。冷後、水を加えて正確に100 mLとし、ろ過する。ろ液25 mLを正確にとり、希酢酸又はアンモニア試液を加えてpH 3.0に調整し、水を加えて50 mLとする。これを検液とし、試験を行う。比較液は塩酸2 mLを水浴上で蒸発乾固し、鉛標準液2.0 mL、塩化ヒドロキシルアンモニウム0.1 g及び水を加えて25 mLとし、希酢酸又はアンモニア試液を加えてpH 3.0に調整し、水を加えて50 mLとする(30 ppm以下)。

(6) 鉄 本品0.11 gに2 mol/L硝酸試液8 mLを加えて1分間煮沸し、冷後、水を加えて正確に100 mLとし、遠心分離する。上澄液30 mLを正確に量り、水を加えて45 mLとし、塩酸2 mLを加え、振り混ぜる。ペルオキシ二硫酸アンモニウム50 mgとチオシアン酸アンモニウム溶液(3→10) 3 mLを加え、振り混ぜるとき、液の色は次の比較液の色より濃くない(0.03%以下)。

比較液：鉄標準液1 mLを正確にとり、水を加えて45 mLとし、塩酸2 mLを加え、振り混ぜ、以下同様に操作する。

(7) ヒ素 (1.11) 本品1.0 gに水10 mL及び硫酸1 mLを加え、よく振り混ぜる。冷後、これを検液とし、試験を行う(2 ppm以下)。

乾燥減量 (2.41) 20.0%以下(1 g, 110℃, 7時間)。

制酸力 (6.04) 本品約0.2 gを精密に量り、共栓フラスコに入れ、0.1 mol/L塩酸100 mLを正確に加え、密栓して37±2℃で1時間振り混ぜた後、ろ過する。ろ液50 mLを正確に量り、過量の塩酸を0.1 mol/L水酸化ナトリウム液でpH 3.5になるまで、よくかき混ぜながら滴定(2.50)する。同様の方法で空試験を行う。本品の換算した乾燥物1 gにつき、0.1 mol/L塩酸の消費量は210 mL以上である。

定量法

(1) 酸化アルミニウム 本品約1.25 gを精密に量り、3 mol/L塩酸試液10 mL及び水50 mLを加え、水浴上で15分間加熱する。この液に塩酸8 mLを加え、水浴上で10分間加熱する。冷後、250 mLのメスフラスコに移し、更に水で洗い込み、水を加えて250 mLとする。この液を遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。試料溶液20 mLを正確に量り、0.05 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液20 mLを正確に加える。この液にpH 4.8の酢酸・酢酸アンモニウム緩衝液15 mL及び水20 mLを加えた後、5分間煮沸する。冷後、エタノール(95) 50 mLを加え、0.05 mol/L硫酸亜鉛液で滴定(2.50)する(指示薬：ジチゾン試液2 mL)。ただし、滴定の終点は液の淡暗緑色が淡赤色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行う。

0.05 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液1 mL

=2.549 mg Al_2O_3

(2) 酸化マグネシウム (1)の試料溶液50 mLを正確に量り、水50 mL及び2,2',2''-ニトリロトリエタノール溶液(1→2) 25 mLを加え、よく振り混ぜた後、pH 10.7のアンモニア・塩化アンモニウム緩衝液25 mLを加え、0.05 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液で滴定(2.50)する(指示薬:エリオクロムブラックT・塩化ナトリウム指示薬40 mg)。ただし、滴定の終点は液の赤紫色が30秒間持続する青色を呈するときとする。

0.05 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液1 mL

=2.015 mg MgO

(3) 二酸化ケイ素 本品約1 gを精密に量り、希塩酸30 mLを加え、水浴上で蒸発乾固する。残留物を塩酸で潤し、再び水浴上で蒸発乾固する。残留物に塩酸8 mLを加えてかき混ぜ、更に熱湯25 mLを加えてかき混ぜる。静置した後、上澄液を定量分析用ろ紙を用いてろ過し、残留物に熱湯10 mLを加えてかき混ぜ、上澄液を傾斜してろ紙上に移してろ過する。さらに残留物は同様に熱湯10 mLずつで3回洗った後、残留物に水50 mLを加え、水浴上で15分間加熱する。残留物をろ紙上に移し、洗液5 mLが硝酸銀試液1 mLを加えても沈殿を生じなくなるまで熱湯で洗い、残留物をろ紙とともに白金るつばに入れ、強熱して灰化し、更に $800 \pm 25^\circ C$ で1時間強熱する。冷後、質量を量り a (g)とする。次に残留物にフッ化水素酸6 mLを加え、蒸発乾固した後、5分間強熱し、冷後、質量を量り b (g)とする。

二酸化ケイ素(SiO_2)の量(g) = $a - b$

貯法 容器 密閉容器。

医薬品各条の部 ゲンタマイシン硫酸塩の条純度試験の項(1)の目を次のように改める。

ゲンタマイシン硫酸塩

純度試験

(1) 溶状 本品1.0 gを水10 mLに溶かすとき、液は澄明である。この液につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行うとき、波長400 nmにおける吸光度は0.08以下である。

医薬品各条の部 コリスチンメタンスルホン酸ナトリウムの条基原の項を次のように改める。

コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム

本品は、コリスチンの誘導体のナトリウム塩である。

本品はコリスチンAメタンスルホン酸ナトリウム及びコリスチンBメタンスルホン酸ナトリウムの混合物である。

本品を乾燥したものは、定量するとき1 mg当たり11500～15500単位を含む。ただし、本品の力価は、コリスチンA ($R=6$ -メチルオクタノ酸, $R'=H$, $C_{53}H_{100}N_{16}O_{13}$: 1169.46)としての量を単位で示す。

医薬品各条の部 サッカリンナトリウム水和物の条確認試験の項(1)の目及び純度試験の項(1)の目を次のように改める。

サッカリンナトリウム水和物

確認試験

(1) 本品を $105^\circ C$ で恒量になるまで乾燥したものにつき、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と同様に乾燥した確認試験用サッカリンナトリウム標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところと同様の強度の吸収を認める。

純度試験

(1) 溶状 本品2.0 gを水に溶かし、10 mLとする。この液を検液として濁度試験法(2.61)により試験を行うとき、澄明であり、色の比較試験法(2.65)の第2法により試験を行うとき、その色は無色である。

医薬品各条の部 ジギトキシンの条を削る。

医薬品各条の部 ジギトキシンの条を削る。

医薬品各条の部 ジクロフェナミドの条を削る。

医薬品各条の部 ジクロフェナミド錠の条を削る。

医薬品各条の部 ジゴキシンの条純度試験の項(2)の目を次のように改める。

ジゴキシン

純度試験

(2) 類縁物質 本品25.0 mgを温エタノール(95) 50 mLに溶かし、冷後、エタノール(95)を加えて正確に100 mLとする。この液10 mLを正確に量り、水10 mL及び希エタノールを加えて正確に50 mLとし、試料溶液とする。別に純度試験用ジギトキシン標準品を $105^\circ C$ で1時間減圧乾燥し、その5.0 mgを正確に量り、アセトニトリル/水混液(7:3)に溶かし、正確に200 mLとする。この液2 mLを正確に量り、希エタノールを加えて正確に50 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行う。それぞれの液のジギトキシンのピーク面積 A_r 及び A_s を求めるとき、 A_r は A_s よ

り大きくない。また、試料溶液から得たジゴキシン及びギトキシシン以外のピークの合計面積は面積百分率法により求めるとき、3%以下である。

試験条件

検出器，カラム，カラム温度，移動相及び流量は定量法の試験条件を準用する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からジゴキシンの保持時間の約4倍の範囲

システム適合性

検出の確認：本品25 mgを温エタノール(95) 50 mLに溶かし，冷後，エタノール(95)を加えて100 mLとする。この液10 mLに水10 mL及び希エタノールを加えて50 mLとし，システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液2 mLを正確に量り，希エタノールを加えて正確に100 mLとする。この液5 mLを正確に量り，希エタノールを加えて正確に100 mLとする。この液10 μ Lから得たジゴキシンのピーク面積が，システム適合性試験用溶液のジゴキシンのピーク面積の0.07～0.13%になることを確認する。

システムの性能：本品25 mgを温エタノール(95) 50 mLに溶かし，冷後，エタノール(95)を加えて100 mLとする。この液10 mLを量り，パラオキシ安息香酸プロピルのエタノール(95)溶液(1→4000) 5 mLを加えた後，水10 mL及び希エタノールを加えて50 mLとする。この液10 μ Lにつき，上記の条件で操作するとき，ジゴキシン，パラオキシ安息香酸プロピルの順に溶出し，その分離度は5以上である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液10 μ Lにつき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，ジゴキシンのピーク面積の相対標準偏差は2.5%以下である。

医薬品各条の部 ジノスタチン スチマラマーの条を削る。

医薬品各条の部 スキサメトニウム塩化物注射液の条有効期限の項を次のように改める。

スキサメトニウム塩化物注射液

有効期間 製造後12箇月。

医薬品各条の部 スピラマイシン酢酸エステル条の純度試験の項を次のように改める。

スピラマイシン酢酸エステル

純度試験 重金属 (1.07) 本品1.0 g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1.0 mLを加える(10 ppm以下)。

医薬品各条の部 スルタミシリントシル酸塩水和物の条確認試験の項及び純度試験の項を次のように改める。

スルタミシリントシル酸塩水和物

確認試験

(1) 本品のメタノール溶液(1→1000)につき，紫外可視吸光度測定法 (2.24) により吸収スペクトルを測定し，本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はスルタミシリントシル酸塩標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき，両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 本品につき，赤外吸収スペクトル測定法 (2.25) のベースト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又はスルタミシリントシル酸塩標準品のスペクトルを比較するとき，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) 重金属 (1.07) 本品1.0 g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2.0 mLを加える(20 ppm以下)。

(2) アンピシリン 本操作は速やかに行う。本品約20 mgを精密に量り，移動相に溶かし，正確に50 mLとし，試料溶液とする。別にアンピシリン標準品約20 mg(力価)に対応する量を精密に量り，移動相に溶かし，正確に100 mLとする。この液6 mLを正確に量り，移動相を加えて正確に100 mLとし，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液25 μ 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) により試験を行う。それぞれの液のアンピシリンのピーク面積を自動積分法で測定するとき，試料溶液のピーク面積は，標準溶液のピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器，カラム及びカラム温度は定量法の試験条件を準用する。

移動相：リン酸二水素ナトリウム二水和物3.12 gを水約750 mLに溶かし，薄めたリン酸(1→10)を加えてpH 3.0に調整した後，水を加えて1000 mLとする。この液を液体クロマトグラフィー用アセトニトリル80 mLに加え，1000 mLとする。

流量：アンピシリンの保持時間が約14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：アンピシリン標準品12 mg，スルバクタム標準品4 mg及びp-トルエンスルホン酸一水和物4 mgを移動相1000 mLに溶かす。この液25 μ Lにつき，上記の条件で操作するとき，スルバクタム，p-トルエンスルホン酸，アンピシリンの順に溶出し，それぞれの分離度は2.0以上である。

システムの再現性：標準溶液25 μ Lにつき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，アンピシリンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

(3) スルバクタム 本操作は速やかに行う。本品約20 mgを精密に量り，移動相に溶かし，正確に50 mLとし，試料溶

液とする。別にスルバクタム標準品約20 mg(力価)に対応する量を精密に量り、移動相に溶かし、正確に100 mLとする。この液2 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液25 μ 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)により試験を行う。それぞれの液のスルバクタムのピーク面積を自動積分法で測定するとき、試料溶液のピーク面積は、標準溶液のピーク面積より大きくない。

試験条件

純度試験(2)の試験条件を準用する。

システム適合性

純度試験(2)のシステム適合性を準用する。

(4) ペニシロ酸 本品約25 mgを精密に量り、100 mLの共栓フラスコに入れ、アセトニトリル1 mLに溶かし、pH 3.0の0.02 mol/Lリン酸塩緩衝液25 mLを加える。この液に0.005 mol/Lヨウ素液5 mLを正確に加え、密栓して5分間放置した後、0.005 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液で滴定(2.50)する(指示薬：デンプン試液1.0 mL)。同様の方法で空試験を行い、補正するとき、ペニシロ酸($C_{25}H_{34}N_4O_{11}S_2$: 630.69)の量は3.0%以下である。

0.005 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液1 mL

$$= 0.2585 \text{ mg } C_{25}H_{34}N_4O_{11}S_2$$

(5) 残留溶媒(2.46) 本品約0.1 gを精密に量り、メタノール2 mLに溶かし、更に水を加えて正確に20 mLとし、試料溶液とする。別に酢酸エチル約1 gを精密に量り、水を混和し、正確に200 mLとする。この液2 mLを正確に量り、メタノール10 mLを加え、更に水を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液5 μ Lずつを正確にとり、次の条件でガスクロマトグラフィー(2.02)により試験を行う。それぞれの液の酢酸エチルのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。次式により酢酸エチルの量を求めるとき、2.0%以下である。

$$\text{酢酸エチルの量(\%)} = M_S / M_T \times A_T / A_S \times 1 / 5$$

M_S : 酢酸エチルの秤取量(mg)

M_T : 本品の秤取量(mg)

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径3 mm、長さ1 mの管に150 ~ 180 μ mのガスクロマトグラフィー用多孔性スチレンージビニルベンゼン共重合体(平均孔径0.0085 μ m、300 ~ 400 m^2/g)を充填する。

カラム温度：155°C付近の一定温度

キャリアーガス：窒素

流量：酢酸エチルの保持時間が約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5 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、酢酸エチ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500段以上、1.5以下である。

システムの再現性：標準溶液5 μ Lにつき、上記の条件

で試験を6回繰り返すとき、酢酸エチルのピーク面積の相対標準偏差は5%以下である。

医薬品各条の部 スルバクタムナトリウムの条純度試験の項及び定量法の項を次のように改める。

スルバクタムナトリウム

純度試験

(1) 溶状 本品1.0 gを水20 mLに溶かすとき、液は透明である。この液につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行うとき、波長430 nmにおける吸光度は0.10以下である。

(2) 重金属(1.07) 本品1.0 g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2.0 mLを加える(20 ppm以下)。

(3) スルバクタムペニシラミン 本品約0.2 gを精密に量り、移動相に溶かし、正確に50 mLとし、試料溶液とする。別にスルバクタムペニシラミン用スルバクタムナトリウム約40 mgを精密に量り、水2 mLに溶かし、水酸化ナトリウム試液0.5 mLを加え、室温で10分間放置した後、1 mol/L塩酸試液0.5 mLを加え、更に移動相を加えて正確に100 mLとする。この液5 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に50 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行い、それぞれの液のスルバクタムペニシラミンのピーク面積 A_T 及び A_S を自動積分法で測定するとき、スルバクタムペニシラミンの量は1.0%以下である。

スルバクタムペニシラミンの量(%)

$$= M_S / M_T \times A_T / A_S \times 5$$

M_S : スルバクタムペニシラミン用スルバクタムナトリウムの秤取量(mg)

M_T : 本品の秤取量(mg)

試験条件

カラム、カラム温度、移動相及び流量は定量法の試験条件を準用する。

検出器：紫外吸光度計(測定波長：230 nm)

システム適合性

システムの性能は定量法のシステム適合性を準用する。

システムの再現性：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、スルバクタムペニシラミンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

定量法 本品及びスルバクタム標準品約50 mg(力価)に対応する量を精密に量り、それぞれ移動相に溶かし、内標準溶液5 mLずつを正確に加えた後、移動相を加えて50 mLとし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するスルバクタムのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求めるときの、

スルバクタム($C_8H_{11}NO_5S$)の量[μg (力価)]

$$=M_S \times Q_T / Q_S \times 1000$$

M_S : スルバクタム標準品の秤取量[mg (力価)]

内標準溶液 パラオキシ安息香酸エチルの移動相溶液(7→1000)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 220 nm)

カラム: 内径3.9 mm, 長さ30 cmのステンレス管に10 μm 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: 35°C付近の一定温度

移動相: 0.005 mol/Lテトラブチルアンモニウムヒドロキシド試液750 mLに液体クロマトグラフィー用アセトニトリル250 mLを加える.

流量: スルバクタムの保持時間が約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 μL につき, 上記の条件で操作するとき, スルバクタム, 内標準物質の順に溶出し, 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10 μL につき, 上記の条件で試験を6回繰り返すとき, スルバクタムのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である.

医薬品各条の部 セフィキシム水和物の条確認試験の項(3)の目, 純度試験の項及び定量法の項を次のように改める.

セフィキシム水和物

確認試験

(3)本品50 mgを核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化ジメチルスルホキシド/核磁気共鳴スペクトル測定用重水混液(4:1) 0.5 mLに溶かした液につき, 核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法(2.21)により ^1H を測定するとき, δ 4.7 ppm付近に単一線のシグナルAを, δ 6.5 ~ 7.4 ppm付近に多重線のシグナルBを示し, 各シグナルの面積強度比A:Bはほぼ1:1である.

純度試験 本品0.1 gをpH 7.0の0.1 mol/Lリン酸塩緩衝液100 mLに溶かし, 試料溶液とする. 試料溶液10 μL 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. 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らの量を求めるとき, セフィキシム以外のピークの量は1.0%以下であり, セフィキシム以外のピークの合計量は2.5%以下である.

試験条件

検出器, カラム, カラム温度, 移動相及び流量は定量法の試験条件を準用する.

面積測定範囲: 溶媒のピークの後からセフィキシムの保持時間の約3倍の範囲

システム適合性

検出の確認: 試料溶液1 mLにpH 7.0の0.1 mol/Lリン酸塩緩衝液を加えて100 mLとし, システム適合性試験用溶液とする. システム適合性試験用溶液1 mLを正確に量り, pH 7.0の0.1 mol/Lリン酸塩緩衝液を加えて正確に10 mLとする. この液10 μL から得たセフィキシムのピーク面積が, システム適合性試験用溶液のセフィキシムのピーク面積の7 ~ 13%になることを確認する.

システムの性能: システム適合性試験用溶液10 μL につき, 上記の条件で操作するとき, セフィキシムのピークの理論段数及びシンメトリー係数は, それぞれ4000段以上, 2.0以下である.

システムの再現性: システム適合性試験用溶液10 μL につき, 上記の条件で試験を6回繰り返すとき, セフィキシムのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である.

定量法 本品約0.1 g(力価)に対応する量を精密に量り, pH 7.0の0.1 mol/Lリン酸塩緩衝液に溶かし, 正確に100 mLとする. この液10 mLを正確に量り, pH 7.0の0.1 mol/Lリン酸塩緩衝液を加えて正確に50 mLとし, 試料溶液とする. 別にセフィキシム標準品約20 mg(力価)に対応する量を精密に量り, pH 7.0の0.1 mol/Lリン酸塩緩衝液に溶かし, 正確に20 mLとする. この液10 mLを正確に量り, pH 7.0の0.1 mol/Lリン酸塩緩衝液を加えて正確に50 mLとし, 標準溶液とする. 試料溶液及び標準溶液10 μL 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, それぞれの液のセフィキシムのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する.

セフィキシム($C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$)の量[μg (力価)]

$$=M_S \times A_T / A_S \times 5000$$

M_S : セフィキシム標準品の秤取量[mg (力価)]

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 254 nm)

カラム: 内径4 mm, 長さ125 mmのステンレス管に4 μm 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: 40°C付近の一定温度

移動相: テトラブチルアンモニウムヒドロキシド試液溶液(10→13) 25 mLに水を加えて1000 mLとし, この液に薄めたリン酸(1→10)を加えてpH 6.5に調整する. この液300 mLにアセトニトリル100 mLを加える.

流量: セフィキシムの保持時間が約10分になるように調整する.

システム適合性

システムの性能: 標準溶液10 μL につき, 上記の条件で操作するとき, セフィキシムのピークの理論段数及びシンメトリー係数は, それぞれ4000段以上, 2.0以下である.

システムの再現性: 標準溶液10 μL につき, 上記の条件で試験を6回繰り返すとき, セフィキシムのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である.

医薬品各条の部 セフォペラゾンナトリウムの条の次に次の一条を加える。

注射用セフォペラゾンナトリウム

Cefoperazone Sodium for Injection

本品は用時溶解して用いる注射剤である。

本品は定量するとき、表示された力価の93.0～107.0%に対応するセフォペラゾン(C₂₅H₂₇N₉O₈S₂；645.67)を含む。

製法 本品は「セフォペラゾンナトリウム」をとり、注射剤の製法により製する。

性状 本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末又は塊である。

確認試験 本品の水溶液(1→50000)につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定するとき、波長226～230 nm及び263～267 nmに吸収の極大を示す。

pH (2.54) 本品の「セフォペラゾンナトリウム」1.0 g(力価)に対応する量を水4 mLに溶かした液のpHは4.5～6.5である。

純度試験

(1) 溶状 本品の「セフォペラゾンナトリウム」1.0 g(力価)に対応する量を水10 mLに溶かすとき、液は澄明である。この液につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行うとき、波長400 nmにおける吸光度は0.22以下である。

(2) 類縁物質 本品の「セフォペラゾンナトリウム」0.1 g(力価)に対応する量を水100 mL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50 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液25 μL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)により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のセフォペラゾンに対する相対保持時間約0.8の類縁物質Ⅰのピーク面積は、標準溶液のセフォペラゾンのピーク面積の2.5倍より大きくなく、相対保持時間約1.7の類縁物質Ⅱのピーク面積は、標準溶液のセフォペラゾンのピーク面積の3/4より大きくない。また、試料溶液のセフォペラゾン以外のピークの合計面積は、標準溶液のセフォペラゾンのピーク面積の3.5倍より大きくない。ただし、類縁物質Ⅰ及び類縁物質Ⅱのピーク面積は自動積分法で求めた面積にそれぞれ感度係数0.90及び0.75を乗じた値とする。

試験条件

検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は「セフォペラゾンナトリウム」の定量法の試験条件を準用する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からセフォペラゾンの保持時間の約3倍の範囲

システム適合性

「セフォペラゾンナトリウム」の純度試験(4)類縁物質のシステム適合性を準用する。

水分 (2.48) 1.0%以下(3 g, 容量滴定法, 直接滴定)。

エンドトキシン (4.01) 0.05 EU/mg(力価)未満。

製剤均一性 (6.02) 質量偏差試験を行うとき、適合する。

不溶性異物 (6.06) 第2法により試験を行うとき、適合する。

不溶性微粒子 (6.07) 試験を行うとき、適合する。

無菌 (4.06) メンブランフィルター法により試験を行うとき、

適合する。

定量法 本品10個以上をとり、内容物の質量を精密に量る。

「セフォペラゾンナトリウム」約0.1 g(力価)に対応する量を精密に量り、水に溶かし、正確に100 mLとする。この液5 mLを正確に量り、内標準溶液5 mLを正確に加え、試料溶液とする。以下「セフォペラゾンナトリウム」の定量法を準用する。

セフォペラゾン(C₂₅H₂₇N₉O₈S₂)の量[mg(力価)]

$$= M_S \times Q_T / Q_S \times 5$$

M_S ：セフォペラゾン標準品の秤取量[mg(力価)]

内標準溶液 アセトアニリドの水/アセトニトリル混液(43：7)溶液(3→8000)

貯法

保存条件 冷所に保存する。

容器 密封容器。

有効期間 製造後24箇月。

医薬品各条の部 セフチゾキシムナトリウムの条純度試験の項(1)の目及び定量法の項を次のように改める。

セフチゾキシムナトリウム

純度試験

(1) 溶状 本品1.0 gを水10 mLに溶かすとき、液は澄明で、その色は色の比較試験法(2.65)により試験を行うとき、色の比較液Mより濃くない。

定量法 本品及びセフチゾキシム標準品約25 mg(力価)に対応する量を精密に量り、それぞれをpH 7.0の0.1 mol/Lリン酸塩緩衝液に溶かし、内標準溶液20 mLずつを正確に加えた後、pH 7.0の0.1 mol/Lリン酸塩緩衝液を加えて50 mLとし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液5 μLにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するセフチゾキシムのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

セフチゾキシム(C₁₃H₁₃N₅O₅S₂)の量[μg(力価)]

$$= M_S \times Q_T / Q_S \times 1000$$

M_S ：セフチゾキシム標準品の秤取量[mg(力価)]

内標準溶液 3-ヒドロキシ安息香酸のpH 7.0の0.1 mol/Lリン酸塩緩衝液溶液(3→400)

試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：254 nm)

カラム：内径4.6 mm, 長さ25 cmのステンレス管に10 μm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：35℃付近の一定温度

移動相：リン酸水素二ナトリウム十二水和物2.31 g及びクエン酸一水和物1.42 gを水1000 mLに溶かし、薄めたリン酸(1→10)又は希水酸化ナトリウム試液を加えてpH 3.6に調整する。この液450 mLにアセトニトリ

ル50 mLを加える。

流量：セフチゾキシムの保持時間が約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5 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、セフチゾキシム、内標準物質の順に溶出し、その分離度は7.0以上であり、それぞれのピークのシンメトリー係数は1.5以下である。

システムの再現性：標準溶液5 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するセフチゾキシムのピーク面積の比の相対標準偏差は1.0%以下である。

医薬品各条の部 セラセフェートの条確認試験の項を次のように改める。

セラセフェート

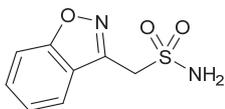
確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法 (2.25) の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又は確認試験用セラセフェート標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

医薬品各条の部 セラペプターゼの条を削る。

医薬品各条の部 粉末セルロースの条の次に次の二条を加える。

ゾニサミド

Zonisamide



$C_8H_8N_2O_3S$: 212.23

1,2-Benzisoxazol-3-ylmethanesulfonamide

[68291-97-4]

本品を乾燥したものは定量するとき、ゾニサミド ($C_8H_8N_2O_3S$) 98.0 ~ 101.0%を含む。

性状 本品は白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品はアセトン又はテトラヒドロフランに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

確認試験

(1) 本品のメタノール溶液(3→200000)につき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はゾニサミド標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、

両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 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試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又は乾燥したゾニサミド標準品のスペクトルを比較するとき、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。

融点 (2.60) 164 ~ 168°C

純度試験

(1) 塩化物 (1.03) 本品1.0 gをアセトン30 mLに溶かし、希硝酸6 mL及びび水を加えて50 mLとする。これを検液とし、試験を行う。比較液は0.01 mol/L塩酸1.0 mLにアセトン30 mL、希硝酸6 mL及びび水を加えて50 mLとする(0.036%以下)。

(2) 硫酸塩 (1.14) 本品1.0 gをアセトン30 mLに溶かし、希塩酸1 mL及びび水を加えて50 mLとする。これを検液とし、試験を行う。比較液は0.005 mol/L硫酸1.0 mLにアセトン30 mL、希塩酸1 mL及びび水を加えて50 mLとする(0.048%以下)。

(3) 重金属 (1.07) 本品2.0 g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2.0 mLを加える(10 ppm以下)。

(4) 類縁物質 本品25 mgをテトラヒドロフラン8 mLに溶かし、水を加えて50 mLとし、試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に200 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (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、試料溶液のゾニサミド以外のピークの面積は、標準溶液のゾニサミドのピーク面積の1/5より大きくない。

試験条件

検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は定量法の試験条件を準用する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からゾニサミドの保持時間の約2倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液3 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に50 mLとする。この液10 μ Lから得たゾニサミドのピーク面積が、標準溶液のピーク面積の4.2 ~ 7.8%になることを確認する。

システムの性能：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ゾニサミドの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ8000段以上、1.5以下である。

システムの再現性：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ゾニサミド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(1 g, 105°C, 3時間)。

強熱残分 (2.44) 0.1%以下(1 g)。

定量法 本品を乾燥し、その約0.1 gを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に100 mLとする。この液5 mLを正確に量り、内標準溶液5 mLを正確に加えた後、移動相を加えて100 mLとし、試料溶液とする。別にゾニサミド標準品を乾燥し、その約50 mgを精密に量り、メタノールに溶かし、正

確に50 mLとする。この液5 mLを正確に量り、内標準溶液5 mLを正確に加えた後、移動相を加えて100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 µLにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するゾニサミドのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

$$\text{ゾニサミド(C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S)の量(mg)} = M_S \times Q_T / Q_S \times 2$$

M_S : ゾニサミド標準品の秤取量(mg)

内標準溶液 4-アミノアセトフェノンのメタノール溶液 (1→1000)

試験条件

検出器 : 紫外吸光度計(測定波長 : 239 nm)

カラム : 内径5 mm, 長さ15 cmのステンレス管に5 µm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 : 40°C付近の一定温度

移動相 : 水/テトラヒドロフラン混液(5 : 1)

流量 : ゾニサミドの保持時間が約11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 µLにつき、上記の条件で操作するとき、内標準物質、ゾニサミドの順に溶出し、その分離度は5以上である。

システムの再現性 : 標準溶液10 µLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するゾニサミドのピーク面積の比の相対標準偏差は1.0%以下である。

貯法 容器 気密容器。

ゾニサミド錠

Zonisamide Tablets

本品は定量するとき、表示量の95.0 ~ 105.0%に対応するゾニサミド(C₈H₈N₂O₃S : 212.23)を含む。

製法 本品は「ゾニサミド」をとり、錠剤の製法により製する。

確認試験 定量法で得た試料溶液5 mLにメタノール5 mLを加えた液につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定するとき、波長237 ~ 241 nm, 243 ~ 247 nm及び282 ~ 286 nmに吸収の極大を示す。

製剤均一性(6.02) 質量偏差試験又は次の方法による含量均一性試験のいずれかを行うとき、適合する。

本品1個をとり、水 V /25 mLを加え、超音波処理により完全に崩壊させた後、メタノール $7V$ /10 mLを加えて15分間振り混ぜ、更に1 mL中にゾニサミド(C₈H₈N₂O₃S)約0.5 mgを含む液となるようにメタノールを加えて正確に V mLとする。この液を遠心分離し、上澄液3 mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に50 mLとし、試料溶液とする。以下定量法を準用する。

$$\text{ゾニサミド(C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S)の量(mg)} = M_S \times A_T / A_S \times V / 75$$

M_S : ゾニサミド標準品の秤取量(mg)

溶出性(6.10) 試験液に水900 mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行うとき、25 mg錠の45分間の溶出率は75%以上であり、100 mg錠の10分間及び45分間の溶出率はそれぞれ65%以下及び70%以上である。

本品1個をとり、試験を開始し、25 mg錠では規定された時間に溶出液20 mL以上をとる。100 mg錠では規定された時間にそれぞれ溶出液20 mLを正確にとり、直ちに37 ± 0.5°Cに加温した水20 mLを正確に注意して捕う。溶出液は孔径0.45 µm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10 mL以上を除き、次のろ液 V mLを正確に量り、1 mL中にゾニサミド(C₈H₈N₂O₃S)約22 µgを含む液となるように水を加えて正確に V' mLとし、試料溶液とする。別にゾニサミド標準品を105°Cで3時間乾燥し、その約22 mgを精密に量り、水に溶かし、正確に100 mLとする。この液5 mLを正確に量り、水を加えて正確に50 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行い、波長285 nmにおける吸光度 $A_{T(n)}$ 及び A_{S} を測定する。

n 回目の溶出液採取時におけるゾニサミド(C₈H₈N₂O₃S)の表示量に対する溶出率(%) ($n=1, 2$)

$$= M_S \times \left\{ \frac{A_{T(n)}}{A_S} + \sum_{j=1}^{n-1} \left(\frac{A_{T(j)}}{A_S} \times \frac{1}{45} \right) \right\} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 90$$

M_S : ゾニサミド標準品の秤取量(mg)

C : 1 錠中のゾニサミド(C₈H₈N₂O₃S)の表示量(mg)

定量法 本品20個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。ゾニサミド(C₈H₈N₂O₃S)約75 mgに対応する量を精密に量り、水2 mLを加えて試料を潤した後、メタノール70 mLを加えて15分間振り混ぜ、更にメタノールを加えて正確に100 mLとする。この液を遠心分離し、上澄液2 mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に50 mLとし、試料溶液とする。別にゾニサミド標準品を105°Cで3時間乾燥し、その約38 mgを精密に量り、水1 mL及びメタノールに溶かし、正確に50 mLとする。この液2 mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に50 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行い、波長284 nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

$$\text{ゾニサミド(C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S)の量(mg)} = M_S \times A_T / A_S \times 2$$

M_S : ゾニサミド標準品の秤取量(mg)

貯法 容器 気密容器。

医薬品各条の部 テイコプラニンの条純度試験の項(1)及び(3)の目を次のように改める。

テイコプラニン

純度試験

(1) 溶状 本品0.8 gを水10 mLに溶かすとき、液は澄明で、その色は色の比較試験法(2.65)第1法により試験を行うとき、比較液BY3又はB4より濃くない。

(3) 重金属 (1.07) 本品2.0 gを石英製又は磁製のるつぼにとり、緩く蓋をし、弱く加熱して炭化する。冷後、硝酸2 mL及び硫酸5滴を加え、白煙が生じなくなるまで注意して加熱した後、500～600℃で強熱し、灰化する。もしこの方法で、なお炭化物が残るときは硝酸2 mL及び硫酸5滴を加え、同様に加熱した後、再び500～600℃で強熱し、灰化する。冷後、以下第2法により操作し、試験を行う。比較液は硝酸4 mL、硫酸10滴及び塩酸2 mLを水浴上で蒸発し、更に砂浴上で蒸発乾固し、残留物を塩酸3滴で潤し、以下検液の調製法と同様に操作し、鉛標準液1.0 mL及び水を加えて50 mLとする(5 ppm以下)。

同条エンドトキシンの項及び血圧降下物質の項を削る。

同条貯法の項を次のように改める。

貯法

保存条件 遮光して、2～8℃で保存する。
容器 気密容器。

医薬品各条の部 デキストラン 40 の条基原の項の次に次を加える。

デキストラン40

製造要件 本品は、抗原性を有する可能性のある不純物を除去又は最小とする製造方法で製造する。製造方法は、以下の抗原性試験を実施した場合に適合することが、検証された方法とする。

抗原性試験 本品10.0 gを生理食塩液に溶かして100 mLとし、滅菌し、試料溶液とする。体重250～300 gの栄養状態の良い健康なモルモット4匹を用い、第1日目、第3日目及び第5日目に試料溶液1.0 mLずつを腹腔内に注射する。別に対照として、同数のモルモットに馬血清0.10 mLを腹腔内に注射する。第15日目に2匹、第22日目に残りの2匹に、試料溶液を注射したモルモットに対しては試料溶液0.20 mLを静脈内に注射し、同様に馬血清を注射したモルモットに対しては馬血清0.20 mLを静脈内に注射する。注射後30分間及び24時間の呼吸困難、虚脱又は致死を観察するとき、試料溶液によって感作したモルモットは前記の症状を示さない。

ただし、馬血清によって感作したモルモットの4匹の全部が呼吸困難又は虚脱を示し、3匹以上が死亡する。

同条抗原性試験の項を削る。

医薬品各条の部 テトラサイクリン塩酸塩の条純度試験の項を次のように改める。

テトラサイクリン塩酸塩

純度試験

(1) 重金属 (1.07) 本品1.0 g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1.0 mLを加える(10 ppm以下)。

(2) 類縁物質 本品25 mgを0.01 mol/L塩酸試液50 mLに溶かし、試料溶液とする。この液3 mLを正確に量り、0.01 mol/L塩酸試液を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 µL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) により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のテトラサイクリン以外のピーク面積は、標準溶液のテトラサイクリンのピーク面積より大きくない。また、試料溶液のテトラサイクリン以外のピークの合計面積は、標準溶液のテトラサイクリンのピーク面積の3倍より大きくない。

試験条件

検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は定量法の試験条件を準用する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からテトラサイクリンの保持時間の約7倍の範囲

システム適合性

システムの性能は定量法のシステム適合性を準用する。

検出の確認：標準溶液3 mLを正確に量り、0.1 mol/L塩酸試液を加えて正確に100 mLとする。この液20 µLから得たテトラサイクリンのピーク面積が、標準溶液のテトラサイクリンのピーク面積の1～5%になることを確認する。

システムの再現性：標準溶液20 µLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、テトラサイクリンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

医薬品各条の部 デメチルクロルテトラサイクリン塩酸塩の条純度試験の項を次のように改める。

デメチルクロルテトラサイクリン塩酸塩

純度試験

(1) 重金属 (1.07) 本品1.0 g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2.0 mLを加える(20 ppm以下)。

(2) 類縁物質 本品25 mgを0.01 mol/L塩酸試液50 mLに溶かし、試料溶液とする。試料溶液5 mLを正確に量り、0.01 mol/L塩酸試液を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 µL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、試料溶液のデメチルクロルテトラサイクリン以外のピーク面積は、標準溶液のデメチルクロルテトラサイクリンのピーク面積の1.2倍より大きくない。また、試料溶液のデメチルクロルテトラサイクリン以外のピークの合計面積は、標準溶液のデメチルクロルテトラサイクリンのピーク面積の2倍より大きくない。

試験条件

検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は定量法の試験条件を準用する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からデメチルクロルテトラサイクリンの保持時間の約2倍の範囲

システム適合性

システムの性能は定量法のシステム適合性を準用する。
 検出の確認：標準溶液10 mLに0.01 mol/L塩酸試液を加えて50 mLとし、システム適合性試験用溶液とする。
 システム適合性試験用溶液5 mLを正確に量り、0.01 mol/L塩酸試液を加えて正確に50 mLとする。この液20 μ Lから得たデメチルクロルテトラサイクリンのピーク面積が、システム適合性試験用溶液のデメチルクロルテトラサイクリンのピーク面積の7～13%になることを確認する。

システムの再現性：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、デメチルクロルテトラサイクリンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

医薬品各条の部 ドキシサイクリン塩酸塩水和物の条確認試験の項及び純度試験の項(2)の目を次のように改める。

ドキシサイクリン塩酸塩水和物

確認試験

(1) 本品の0.01 mol/L塩酸・メタノール試液溶液(1→74000)につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はドキシサイクリン塩酸塩標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 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又はドキシサイクリン塩酸塩標準品のスペクトルを比較するとき、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。

(3) 本品10 mgを水10 mLに溶かし、硝酸銀試液を加えるとき、液は白濁する。

純度試験

(2) 類縁物質 本品20 mgを0.01 mol/L塩酸試液に溶かして正確に25 mLとし、試料溶液とする。別に6-エピドキシサイクリン塩酸塩20 mgを0.01 mol/L塩酸試液に溶かして正確に25 mLとし、6-エピドキシサイクリン塩酸塩原液とする。別にメタサイクリン塩酸塩20 mgを0.01 mol/L塩酸試液に溶かして正確に25 mLとし、メタサイクリン塩酸塩原液とする。6-エピドキシサイクリン塩酸塩原液及びメタサイクリン塩酸塩原液2 mLずつを正確に量り、0.01 mol/L塩酸試液を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液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、試料溶液のメタサイクリン及び6-エピドキシサイクリンのピーク面積は、標準溶液のそれぞれのピーク面積より小さくなく、試料溶液の溶媒ピークとメタサイクリンのピークの間にある

ピーク及びドキシサイクリンのピークの後にあるピークの間は、それぞれ標準溶液の6-エピドキシサイクリンのピーク面積の1/4より大きくない。また、試料溶液のドキシサイクリン以外のピークの合計面積は、標準溶液の6-エピドキシサイクリンのピーク面積の1.5倍より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：254 nm)

カラム：内径4.6 mm、長さ25 cmのステンレス管に8 μ mの液体クロマトグラフィー用スチレン-ジビニルベンゼン共重合体を充填する。

カラム温度：60℃付近の一定温度

移動相：0.2 mol/Lリン酸二水素カリウム試液125 mL及び0.2 mol/L水酸化ナトリウム試液117 mLをとり、水を加えて500 mLとする。この液400 mLにテトラブチルアンモニウム硫酸二水素二ナトリウム二水和物溶液(1→25) 10 mL、*t*-ブチルアルコール60 g及び水200 mLを加え、2 mol/L水酸化ナトリウム試液を加えてpH 8.0に調整し、水を加えて1000 mLとする。

流量：ドキシサイクリンの保持時間が約19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ドキシサイクリンの保持時間の約2.4倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液1 mLを正確に量り、0.01 mol/L塩酸試液を加えて正確に20 mLとする。この液20 μ Lから得た6-エピドキシサイクリン及びメタサイクリンのピーク面積が、それぞれ標準溶液の6-エピドキシサイクリン及びメタサイクリンのピーク面積の3.5～6.5%になることを確認する。

システムの性能：試料溶液8 mL、6-エピドキシサイクリン塩酸塩原液3 mL及びメタサイクリン塩酸塩原液2 mLに0.01 mol/L塩酸試液を加えて50 mLとする。この液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、メタサイクリン、6-エピドキシサイクリン、ドキシサイクリンの順に溶出し、メタサイクリンと6-エピドキシサイクリン及び6-エピドキシサイクリンとドキシサイクリンの分離度はそれぞれ1.3以上及び2.0以上であり、ドキシサイクリンのピークのシンメトリー係数は1.3以下である。

システムの再現性：標準溶液20 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、メタサイクリン及び6-エピドキシサイクリンのピーク面積の相対標準偏差はそれぞれ3.0%以下及び2.0%以下である。

医薬品各条の部 ドキシソルピシン塩酸塩の条純度試験の項(2)の目及び定量法の項を次のように改める。

ドキシソルピシン塩酸塩

純度試験

(2) 類縁物質 本品25 mgを移動相100 mLに溶かし、試料溶液とする。この液2 mLを正確に量り、移動相を加えて

正確に100 mL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、試料溶液のドキソルピシン以外のピーク面積は、標準溶液のドキソルピシンのピーク面積の1/4より大きくない。また、試料溶液のドキソルピシン以外のピークの合計面積は、標準溶液のドキソルピシンのピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は定量法の試験条件を準用する。

面積測定範囲：ドキソルピシンの保持時間の約3倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に20 mLとする。この液20 μ Lから得たドキソルピシンのピーク面積が、標準溶液のドキソルピシンのピーク面積の3.5 ~ 6.5%になることを確認する。システムの性能：本品5 mgを水20 mLに溶かし、リン酸1.5 mLを加えて、室温で30分間放置する。この液に2 mol/L水酸化ナトリウム試液を加えてpH 2.5に調整した液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ドキソルピシンに対する相対保持時間約0.6のドキソルピシノン、ドキソルピシンの順に溶出し、その分離度は5以上である。

システムの再現性：標準溶液20 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ドキソルピシンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

定量法 本品及びドキソルピシン塩酸塩標準品約10 mg(力価)に対応する量を精密に量り、それぞれに内標準溶液5 mLを正確に加えた後、移動相に溶かし、100 mLとし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するドキソルピシンのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

$$\text{ドキソルピシン塩酸塩}(C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl) \text{の量}[\mu\text{g(力価)}] \\ = M_S \times Q_T / Q_S \times 1000$$

M_S ：ドキソルピシン塩酸塩標準品の秤取量[mg(力価)]

内標準溶液 パラオキシ安息香酸ブチルの移動相溶液(1→1000)

試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：254 nm)

カラム：内径4.6 mm、長さ25 cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフ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°C付近の一定温度

移動相：ラウリル硫酸ナトリウム3 gを薄めたリン酸(7→5000) 1000 mLに溶かす。この液にアセトニトリル 1000 mLを加える。

流量：ドキソルピシンの保持時間が約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 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ドキソルピシン、内標準物質の順に溶出し、その分離度は5以上であり、ドキソルピシンのピークのシンメトリー係数は0.8 ~ 1.2である。

システムの再現性：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するドキソルピシンのピーク面積の比の相対標準偏差は1.0%以下である。

医薬品各条の部 トブラマイシンの条純度試験の項(1)の目を次のように改める。

トブラマイシン

純度試験

(1) 溶状 本品1.0 gを水10 mLに溶かすとき、液は澄明である。この液につき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により試験を行うとき、波長400 nmにおける吸光度は0.05以下である。

医薬品各条の部 トラザミドの条を削る。

医薬品各条の部 トラピジルの条の次に次の一条を加える。

トラマドール塩酸塩

Tramadol Hydrochloride



$C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$: 299.84

(1*S*,2*R*)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol monohydrochloride
[36282-47-0]

本品は定量するとき、換算した脱水物に対し、トラマドール塩酸塩($C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$) 99.0 ~ 101.0%を含む。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

本品は水に極めて溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又は酢酸(100)に溶けやすい。

本品の水溶液(1→20)は旋光性を示さない。

融点：180 ~ 184°C

本品は結晶多形が認められる。

確認試験

(1) 本品のエタノール(95)溶液(1→10000)につき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により吸収スペクトルを測定し、本

品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法(2.25)の塩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。

(3) 本品の水溶液(1→100)は塩化物の定性反応(2)(1.09)を呈する。

純度試験

(1) 酸又はアルカリ 本品1.0 gを水に溶かし、20 mLとする。この液10 mLに酸又はアルカリ試験用メチルレッド試液0.2 mL及び0.01 mol/L塩酸0.2 mLを加えるとき、液は赤色を呈する。この液に液の色が赤色から黄色に変化するまで0.01 mol/L水酸化ナトリウム液を加えるとき、その量は0.4 mL以下である。

(2) 重金属(1.07) 本品1.0 gをとり、第1法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液2.0 mLを加える(20 ppm以下)。

(3) 類縁物質

(i) 本品0.10 gをメタノール2 mLに溶かし、試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に500 mLとし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィー(2.03)により試験を行う。試料溶液及び標準溶液10 µLずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。薄層板をアンモニア蒸気中に20分間放置し、次にトルエン/イソプロパノール/アンモニア水(28)混液(80:19:1)を展開溶媒として約15 cm展開させた後、薄層板を風乾する。これをヨウ素蒸気中に1時間放置した後、紫外線(主波長254 nm)を照射するとき、試料溶液から得たR_f値約0.5のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

(ii) 本品0.15 gを移動相100 mLに溶かし、試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 µLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー(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、試料溶液のトラマドールに対する相対保持時間約0.9のピーク面積は、標準溶液のトラマドールのピーク面積の1/5より大きくなく、試料溶液のトラマドール及び上記以外のピークの面積は、標準溶液のトラマドールのピーク面積の1/10より大きくない。また、試料溶液のトラマドール以外のピークの合計面積は、標準溶液のトラマドールのピーク面積の2/5より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：270 nm)

カラム：内径4.0 mm、長さ25 cmのステンレス管に5 µmの液体クロマトグラフィー用オクタヒル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：薄めたトリフルオロ酢酸(1→500)/アセトニトリル混液(141:59)

流量：トラマドールの保持時間が約5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マドールの保持時間の約4倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に20 mLとする。この液20 µLから得たトラマドールのピーク面積が、標準溶液のトラマドールのピーク面積の3.5～6.5%になることを確認する。

システムの性能：標準溶液20 µLにつき、上記の条件で操作するとき、トラマドールのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ5000段以上、1.5以下である。

システムの再現性：標準溶液20 µLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、トラマドールのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

水分(2.48) 0.5%以下(1 g、容量滴定法、直接滴定)。

強熱残分(2.44) 0.1%以下(1 g)。

定量法 本品約0.18 gを精密に量り、酢酸(100) 25 mLに溶かし、無水酢酸10 mLを加えた後、0.1 mol/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。

0.1 mol/L過塩素酸1 mL = 29.98 mg C₁₆H₂₅NO₂ · HCl

貯法 容器 気密容器。

医薬品各条の部 トロンビンの条有効期限の項を次のように改める。

トロンビン

有効期間 製造後36箇月。

医薬品各条の部 無水乳糖の条確認試験の項及び異性体比の項を次のように改める。

無水乳糖

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試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又は確認試験用無水乳糖標準品のスペクトルを比較するとき、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。

異性体比 本品10 mgをガスクロマトグラフィー用スクリーキャップ付きバイアルにとり、ピリジン/トリメチルシリルイミダゾール/ジメチルスルホキシド混液(117:44:39) 4 mLを加え、栓をして室温で20分間超音波処理を行う。冷後、この液400 µLを注入用バイアルにとり、ピリジン1 mLを加え、密栓して振り混ぜ、試料溶液とする。試料溶液0.5 µLにつき、次の条件でガスクロマトグラフィー(2.02)により試験を行う。液のα-乳糖のピーク面積A_α及びβ-乳糖のピーク面積A_βを測定し、本品中のα-乳糖の含有率(%)及びβ-乳糖の含有率(%)を次式により計算する。

$$\alpha\text{-乳糖の含有率(\%)} = A_a / (A_a + A_b) \times 100$$

$$\beta\text{-乳糖の含有率(\%)} = A_b / (A_a + A_b) \times 100$$

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径0.25 mm，長さ15 mのフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフィー用5%ジフェニル・95%ジメチルポリシロキサンを厚さ0.25 μmで被覆する。なお，内径0.53 mm，長さ2 mの中極性不活性フューズドシリカ管をガードカラムとして使用する。カラム温度：注入後，80℃を1分間保持した後，毎分35℃で150℃まで昇温し，次に毎分12℃で300℃まで昇温し，300℃を2分間保持する。

注入口温度：275℃付近の一定温度，又はコールドオンカラム注入法

検出器温度：325℃付近の一定温度

キャリアーガス：ヘリウム

流量：毎分2.8 mL (β-乳糖の保持時間約12分)

スプリット比：スプリットレス

システム適合性

システムの性能：α-乳糖・β-乳糖混合物(1:1) 10 mgにつき，試料溶液と同様に操作し，その0.5 μLにつき，上記の条件で操作するとき，β-乳糖のピークに対するα-乳糖のピークの相対保持時間は約0.9で，その分離度は3.0以上である。

◆システムの再現性：システムの性能で用いた溶液0.5 μLにつき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，β-乳糖のピーク面積の相対標準偏差は5.0%以下である。◆

医薬品各条の部 乳糖水和物の条確認試験の項を次のように改める。

乳糖水和物

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試験を行い，本品のスペクトルと◆本品の参照スペクトル又は◆確認試験用乳糖標準品のスペクトルを比較するとき，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。

医薬品各条の部 ノルアドレナリンの条純度試験の項(3)の目を次のように改める。

ノルアドレナリン

純度試験

(3) アドレナリン 本品10.0 mgを薄めた酢酸(100) (1→2) 2.0 mLに溶かし，この液1 mLを正確に量り，水を加えて10 mLとする。この液に亜硝酸ナトリウム溶液(1→100) 0.3 mLを混和し，1分後に観察するとき，液の色は次の比較液より濃くない。

比較液：純度試験用アドレナリン酒石酸水素塩標準品2.0

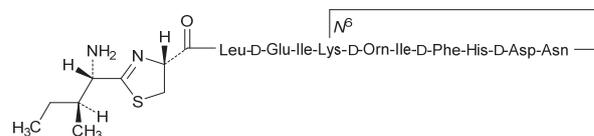
mg及びノルアドレナリン酒石酸水素塩標準品90 mgを水に溶かし正確に10 mLとし，この液1 mLを正確に量り，薄めた酢酸(100) (1→2) 1.0 mL及び水を加えて10 mLとし，同様に操作する。

医薬品各条の部 バシトラシンの条 CAS 番号の項を次のように改める。

バシトラシン

[1405-87-4, バシトラシン]

同条英名の項の次に次の三項を加える。



バシトラシンA

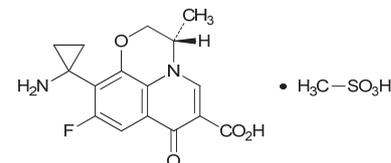
C₆₆H₁₀₃N₁₇O₁₆S : 1422.69

[22601-59-8]

医薬品各条の部 沈降破傷風トキソイドの条の次に次の二条を加える。

パズフロキサシンメシル酸塩

Pazufloxacin Mesilate



C₁₆H₁₅FN₂O₄ · CH₄O₃S : 414.41

(3S)-10-(1-Aminocyclopropyl)-9-fluoro-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid monomethanesulfonate
[163680-77-1]

本品を乾燥したものは定量するとき，パズフロキサシンメシル酸塩(C₁₆H₁₅FN₂O₄ · CH₄O₃S) 98.0 ~ 102.0%を含む。

性状 本品は白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

本品は水に溶けやすく，エタノール(99.5)に溶けにくい。

本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

本品0.4 gを水10 mLに溶かした液のpHは3.0 ~ 4.0である。

融点：約258℃(分解)。

本品は結晶多形が認められる。

確認試験

(1) 本品のメタノール/1 mol/L塩酸試液混液(49:1)溶液(1→100000)につき，紫外可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定し，本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はパズフロキサシンメシル酸塩標準品について同様

に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法(2.25)のペースト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又は乾燥したパズフロキサシンメシル酸塩標準品のスペクトルを比較するとき、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。

(3) 本品はメシル酸塩の定性反応(1.09)を呈する。

旋光度(2.49) $[\alpha]_D^{20}$: $-61 \sim -65^\circ$ (乾燥後, 0.2 g, 水酸化ナトリウム試液, 20 mL, 100 mm)。

純度試験

(1) 重金属(1.07) 本品1.0 g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2.0 mLを加える(20 ppm以下)。

(2) 類縁物質 本品26 mgを移動相100 mLに溶かし、試料溶液とする。試料溶液20 μ 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。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らの量を求めるとき、パズフロキサシン以外のピークの量は0.10%以下である。ただし、パズフロキサシンに対する相対保持時間約2.7のピーク面積は自動積分法で求めた面積に感度係数1.6を乗じた値とする。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：254 nm)

カラム：内径4.6 mm、長さ15 cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフ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：40°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1.08 gを薄めたリン酸(1 \rightarrow 1000)/アセトニトリル混液(39：11) 1000 mLに溶かす。

流量：パズフロキサシンの保持時間が約8分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からパズフロキサシンの保持時間の約6倍の範囲

システム適合性

検出の確認：試料溶液1 mLに移動相を加えて100 mLとし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に10 mLとする。この液20 μ Lから得たパズフロキサシンのピーク面積が、システム適合性試験用溶液のパズフロキサシンのピーク面積の7～13%になることを確認する。

システムの性能：システム適合性試験用溶液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、パズフロキサシ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2500段以上、2.0以下である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液20 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、パズフロキサシンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

乾燥減量(2.41) 0.5%以下(1 g, 105°C, 3時間)。

強熱残分(2.44) 0.1%以下(0.2 g, 白金るつぼ)。

定量法 本品及びパズフロキサシンメシル酸塩標準品を乾燥し、

その約26 mgずつを精密に量り、それぞれを水に溶かし、正確に100 mLとする。この液5 mLずつを正確に量り、それぞれに内標準溶液5 mLを正確に加え、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するパズフロキサシンのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

パズフロキサシンメシル酸塩($C_{16}H_{15}FN_2O_4 \cdot CH_4O_3S$)の量(mg)

$$= M_S \times Q_T / Q_S$$

M_S ：パズフロキサシンメシル酸塩標準品の秤取量(mg)

内標準溶液 アセトアニリドの移動相溶液(3 \rightarrow 10000)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：254 nm)

カラム：内径4 mm、長さ25 cmのステンレス管に10 μ 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填する。

カラム温度：25°C付近の一定温度

移動相：水200 mLにメタンスルホン酸30 mLを氷冷しながら徐々に加え、更に氷冷しながらトリエチルアミン30 mLを徐々に加えた後、水を加えて300 mLとする。この液50 mLにアセトニトリル150 mL、緩衝液用1 mol/Lリン酸水素二カリウム試液35 mL及び水を加えて1000 mLとする。

流量：パズフロキサシンの保持時間が約5分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、パズフロキサシン、内標準物質の順に溶出し、その分離度は3以上である。

システムの再現性：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するパズフロキサシンのピーク面積の比の相対標準偏差は1.0%以下である。

貯法 容器 気密容器。

パズフロキサシンメシル酸塩注射液

Pazufloxacin Mesilate Injection

本品は水性の注射剤である。

本品は定量するとき、表示量の95.0～105.0%に対応するパズフロキサシンメシル酸塩($C_{16}H_{15}FN_2O_4 \cdot CH_4O_3S$ ：414.41)を含む。

製法 本品は「パズフロキサシンメシル酸塩」をとり、注射剤の製法により製する。

性状 本品は無色澄明の液である。

確認試験 本品の「パズフロキサシンメシル酸塩」20 mgに対応する容量をとり、メタノール/1 mol/L塩酸試液混液(49：1)を加えて100 mLとする。この液5 mLにメタノール/1 mol/L塩酸試液混液(49：1)を加えて100 mLとした液につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定

するとき、波長237 ~ 241 nm, 314 ~ 324 nm, 328 ~ 332 nm及び343 ~ 347 nmに吸収の極大を示す。

pH 別に規定する。

エンドトキシン (4.01) 0.30 EU/mg未満。

採取容量 (6.05) 試験を行うとき、適合する。

不溶性異物 (6.06) 第1法により試験を行うとき、適合する。

不溶性微粒子 (6.07) 試験を行うとき、適合する。

無菌 (4.06) メンブランフィルター法により試験を行うとき、適合する。

定量法 本品のバズフロキサシンメシル酸塩(C₁₆H₁₅FN₂O₄・CH₄O₃S)約12 mgに対応する容量を正確に量り、水を加えて正確に50 mLとする。この液5 mLを正確に量り、内標準溶液5 mLを正確に加え、試料溶液とする。別にバズフロキサシンメシル酸塩標準品を105℃で3時間乾燥し、その約23 mgを精密に量り、水を加えて正確に100 mLとする。この液5 mLを正確に量り、内標準溶液5 mLを正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 µLにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するバズフロキサシンのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

バズフロキサシンメシル酸塩(C₁₆H₁₅FN₂O₄・CH₄O₃S)の量 (mg)

$$=M_S \times Q_T / Q_S \times 1/2$$

M_S : バズフロキサシンメシル酸塩標準品の秤取量(mg)

内標準溶液 アセトアニリドの移動相溶液(3→10000)

試験条件

「バズフロキサシンメシル酸塩」の定量法の試験条件を準用する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液10 µLにつき、上記の条件で操作するとき、バズフロキサシン、アセトアニリドの順に溶出し、その分離度は3以上である。

システムの再現性: 標準溶液10 µLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するバズフロキサシンのピーク面積の比の相対標準偏差は1.0%以下である。

貯法

保存条件 遮光して保存する。

容器 密封容器。本品は、プラスチック製水性注射剤容器を使用することができる。

医薬品各条の部 バソプレシン注射液の条を次のように改める。

バソプレシン注射液

Vasopressin Injection

Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH₂

C₄₆H₆₅N₁₅O₁₂S₂: 1084.23

[113-79-1]

本品は水性の注射剤である。

本品の本質は合成バソプレシンで、9個のアミノ酸残基からなるペプチドである。

本品は定量するとき、表示された単位の90.0 ~ 120.0%に対応するバソプレシン(C₄₆H₆₅N₁₅O₁₂S₂)を含む。

製法 本品はバソプレシンをとり、注射剤の製法により製する。

性状 本品は無色澄明の液である。

pH (2.54) 3.0 ~ 4.0

純度試験 類縁物質 本品をとり、1 mL中にバソプレシン(C₄₆H₆₅N₁₅O₁₂S₂) 20単位を含む液となるように薄めた酢酸(100) (1→400)を加え、試料溶液とする。試料溶液20 µL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。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らの量を求めるとき、バソプレシンより前に溶出するピークの量は2.0%以下であり、また、バソプレシン以外のピークの合計量は10.0%以下である。

試験条件

検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 220 nm)

カラム: 内径4.6 mm, 長さ15 cmのステンレス管に3 µm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: 40℃付近の一定温度

移動相A: リン酸水素二アンモニウム6.6 gを水950 mLに溶かした液にリン酸を加えてpH 3.0に調整し、水を加えて1000 mLとする。この液950 mLにアセトニトリル50 mLを加える。

移動相B: リン酸水素二アンモニウム6.6 gを水950 mLに溶かした液にリン酸を加えてpH 3.0に調整し、水を加えて1000 mLとする。この液450 mLにアセトニトリル550 mLを加える。

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

注入後の時間 (分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)
0 ~ 45	90	10
45 ~ 90	90 → 30	10 → 70
90 ~ 100	30	70

流量: 毎分0.6 mL

面積測定範囲: バソプレシンの保持時間の約3倍の範囲
システムの適合性

検出の確認: 試料溶液1 mLを量り、薄めた酢酸(100) (1→400)を加えて100 mLとし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液1 mLを正確

に量り、薄めた酢酸(100) (1→400)を加えて正確に10 mLとする。この液20 µLから得たバソプレシンのピーク面積が、システム適合性試験用溶液のバソプレシンのピーク面積の7～13%になることを確認する。

システムの性能：システム適合性試験用溶液20 µLにつき、上記の条件で操作するとき、バソプレシ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17500段以上及び1.5以下である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液20 µLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、バソプレシンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

エンドトキシン (4.01) 15 EU/単位未満。

採取容量 (6.05) 試験を行うとき、適合する。

不溶性異物 (6.06) 第1法により試験を行うとき、適合する。

不溶性微粒子 (6.07) 試験を行うとき、適合する。

無菌 (4.06) メンブランフィルター法により試験を行うとき、適合する。

定量法 本品のバソプレシン約40単位に対応する容量 V mLを正確に量り、薄めた酢酸(100) (1→400)を加え、正確に25 mLとし、試料溶液とする。別にバソプレシン標準品約4 mgを精密に量り、薄めた酢酸(100) (1→400)に溶かし、正確に20 mLとする。この液4 mLを正確に量り、薄めた酢酸(100) (1→400)を加えて正確に50 mLとする。この液10 mLを正確に量り、薄めた酢酸(100) (1→400)を加えて正確に50 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 µL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、それぞれの液のバソプレシンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

$$\text{本品1 mL中のバソプレシンの量(バソプレシン単位)} \\ = M_S \times A_T / A_S \times F \times 1 / V \times 2$$

M_S : バソプレシン標準品の秤取量(mg)

F : バソプレシン標準品の含量(単位/mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：220 nm)

カラム：内径4.6 mm、長さ25 cmのステンレス管に5 µm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：40℃付近の一定温度

移動相：リン酸水素二アンモニウム6.6 gを水950 mLに溶かした液にリン酸を加えてpH 3.0に調整し、水を加えて1000 mLとする。この液870 mLに、アセトニトリル130 mLを加える。

流量：毎分1 mL

システム適合性

システムの性能：標準溶液20 µLにつき、上記の条件で操作するとき、バソプレシ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9500段以上及び1.5以下である。

システムの再現性：標準溶液20 µLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、バソプレシンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

貯法

保存条件 凍結を避け、冷所に保存する。

容器 密封容器。

医薬品各条の部 ヒドロキシプロピルセルロースの条純度試験の項(2)の目を次のように改める。

ヒドロキシプロピルセルロース

純度試験

(2) 二酸化ケイ素 二酸化ケイ素を加えている表示があり、かつ、強熱残分が0.2%を超えるものに適用する。本品の強熱残分の試験の残留物を含むるつぼの質量を精密に量り a (g)とする。残留物を水で潤し、フッ化水素酸5 mLを少量ずつ加える。蒸気浴上で蒸発乾固し、冷後、フッ化水素酸5 mL及び硫酸0.5 mLを加え、蒸発乾固し、次に徐々に温度を上げ、残留した酸を揮発させた後、1000±25℃で強熱する。つぼをデシケーター中で放冷後、その質量を精密に量り b (g)とする。次式により二酸化ケイ素の量を求めるとき、0.6%以下である。

$$\text{二酸化ケイ素(SiO}_2\text{)の量(\%)} = (a - b) / M \times 100$$

M : 強熱残分の試験での本品の秤取量(g)

医薬品各条の部 低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの条を次のように改める。

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース

Low Substituted Hydroxypropylcellulose

[9004-64-2, ヒドロキシプロピルセルロース]

本医薬品各条は、三薬局方での調和合意に基づき規定した医薬品各条である。

なお、三薬局方で調和されていない部分のうち、調和合意において、調和の対象とされた項中非調和となっている項の該当箇所は「[◆]」で、調和の対象とされた項以外に日本薬局方が独自に規定することとした項は「[◇]」で囲むことにより示す。

本品はセルロースの低置換度ヒドロキシプロピルエーテルである。

本品は定量するとき、換算した乾燥物に対し、ヒドロキシプロポキシ基(−OC₃H₆OH : 75.09) 5.0～16.0%を含む。

◆性状 本品は白色～帯黄白色の粉末又は粒である。

本品はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。

本品は水酸化ナトリウム溶液(1→10)に溶け、粘稠性のある液となる。

本品に水、炭酸ナトリウム試液又は2 mol/L塩酸試液を加えるとき、膨潤する。◆

確認試験

(1) 本品0.1 gを水10 mLで十分に振り混ぜるとき、本品は溶解しない。

(2) (1)で得られた分散液に、水酸化ナトリウム1 gを加えて均一な溶液になるまで振り混ぜる。この液5 mLを適当な容器に移し、アセトン/メタノール混液(4:1) 10 mLを加え、振り混ぜるとき、白色綿状の沈殿を生じる。

(3) 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。

pH (2.54) 本品1.0 gに新たに煮沸して冷却した水100 mLを加え、振り混ぜた液のpHは5.0～7.5である。

純度試験 ◇重金属(1.07) 本品2.0 g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2.0 mLを加える(10 ppm以下)。

乾燥減量(2.41) 5.0%以下(1 g, 105°C, 1時間)。

強熱残分(2.44) 0.8%以下(1 g)。

定量法

(i) 装置

分解瓶：5 mLの耐圧セラムバイアルで、外径20 mm、高さ50 mm、首部の外径20 mm及び内径13 mm、セプタムは表面がフッ素樹脂で加工されたブチルゴム製で、アルミニウム製のキャップを用いてセラムバイアルに固定して密栓できるもの。又は同様の気密性を有するもの。

加熱器：角型金属アルミニウム製ブロックに直径20 mm、深さ32 mmの穴をあけたもので分解瓶に適合するもの。加熱器はマグネチックスターラーを用いて分解瓶の内容物をかき混ぜる構造を有するか、又は振とう器に取り付けられて、毎分約100回の往復振とうができるもの。

(ii) 操作法 本品約65 mgを精密に量り、分解瓶に入れ、アジピン酸0.06～0.10 g、内標準溶液2.0 mL及びヨウ化水素酸2.0 mLを加え、直ちに密栓し、その質量を精密に量る。分解瓶の内容物の温度が130±2°Cになるようにブロックを加熱しながら、マグネチックスターラー又は振とう器を用いて60分間かき混ぜる。マグネチックスターラー又は振とう器が使えない場合には、加熱時間の初めの30分間、5分ごとに手で振り混ぜる。冷後、その質量を精密に量り、減量が26 mg以下及び内容物の漏れがないとき、混合物の上層を試料溶液とする。別にアジピン酸0.06～0.10 g、内標準溶液2.0 mL及びヨウ化水素酸2.0 mLを分解瓶にとり、直ちに密栓し、その質量を精密に量り、マイクロシリンジを用いてセプタムを通して定量用ヨウ化イソプロピル15～22 µLを加え、その質量を精密に量る。分解瓶をよく振り混ぜた後、内容物の上層を標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液1～2 µLにつき、次の条件でガスクロマトグラフィー(2.02)により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するヨウ化イソプロピルのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

ヒドロキシプロポキシ基(C₃H₇O₂)の量(%)

$$= M_S / M_T \times Q_T / Q_S \times 44.17$$

M_S ：定量用ヨウ化イソプロピルの秤取量(mg)

M_T ：乾燥物に換算した本品の秤取量(mg)

内標準溶液 *n*-オクタンの*o*-キシレン溶液(3→100)

試験条件

検出器：熱伝導度型検出器又は水素炎イオン化検出器。

カラム：内径0.53 mm、長さ30 mのフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフィー用ジメチルポリシロキサンを厚さ3 µmで被覆する。必要ならば、ガードカラムを使用する。

カラム温度：50°Cを3分間保持した後、毎分10°Cで100°Cまで昇温し、その後、毎分35°Cで250°Cまで昇温し、250°Cを8分間保持する。

注入口温度：250°C

検出器温度：280°C

キャリアーガス：ヘリウム

流量：内標準物質の保持時間が約10分になるように調整する(毎分4.3 mL)。

スプリット比：1：40

システム適合性

システムの性能：標準溶液1～2 µLにつき、上記の条件で操作するとき、ヨウ化イソプロピル、*n*-オクタンの順に流出し、その分離度は5以上である。

システムの再現性：標準溶液1～2 µLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するヨウ化イソプロピルのピーク面積の比の相対標準偏差は2.0%以下である。

貯法 容器 気密容器。

医薬品各条の部 ヒドロキシコバラミン酢酸塩の条基原の項、性状の項及び純度試験の項を次のように改める。

ヒドロキシコバラミン酢酸塩

本品は定量するとき、換算した脱水及び脱溶媒物に対し、ヒドロキシコバラミン酢酸塩(C₆₂H₈₉CoN₁₃O₁₅P・C₂H₄O₂) 96.0～101.0%を含む。

性状 本品は暗赤色の結晶又は粉末で、においはない。

本品は水又はメタノールに溶けやすく、エタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品は吸湿性である。

純度試験 本操作は遮光した容器を用いて行う。本品75 mgを溶解液100 mLに溶かし、試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、溶解液を加えて正確に20 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 µL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、試料溶液のヒドロキシコバラミン以外のピークの合計面積は、標準溶液のヒドロキシコバラミンのピーク面積より大きくない。

溶解液：水/移動相C/メタノール混液(41:5:4)

試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：351 nm)

カラム：マクロポア2 µmとメソポア13 nmの二重細孔構造を有する液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化モノリス型シリカをポリエーテルエーテルケトンで被覆した、内径4.6 mm、長さ10 cmのカラムを2本連結する。

カラム温度：30℃付近の一定温度

移動相A：水

移動相B：メタノール

移動相C：リン酸二水素ナトリウム二水和物15.6 gを水1000 mLに溶かし、薄めたリン酸(1→100)を加えてpH 3に調整する。

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

注入後の時間 (分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)	移動相C (vol%)
0 ~ 20	82	8	10
20 ~ 40	82 → 50	8 → 40	10

流量：毎分2 mL

面積測定範囲：試料溶液注入後40分間

システム適合性

検出の確認：標準溶液1 mLを正確に量り、溶解液を加えて正確に50 mLとする。この液20 µLから得たヒドロキシコバラミンのピーク面積が、標準溶液のヒドロキシコバラミンのピーク面積の1.4 ~ 2.6%になることを確認する。

システムの性能：標準溶液20 µLにつき、上記の条件で操作するとき、ヒドロキシコバラミンの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ4000段以上、2.4以下である。

システムの再現性：標準溶液20 µLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ヒドロキシコバラミンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

同条純度試験の項の次に次を加える。

水分 (2.48) 8.0 ~ 12.0%(50 mg, 容量滴定法, 直接滴定)。

同条乾燥減量の項を削る。

同条定量法の項を次のように改める。

定量法 本品約0.1 gを精密に量り、水に溶かし、正確に500 mLとする。この液5 mLを正確に量り、pH 4.5の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に25 mLとする。この液につき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により試験を行い、波長351 nmにおける吸光度Aを測定する。

ヒドロキシコバラミン酪酸塩(C₆₂H₈₉CoN₁₃O₁₅P・C₂H₄O₂)の量(mg)
=A/187 × 25000

医薬品各条の部 ヒドロコルチゾン酪酸エステルの条旋光度の項を次のように改める。

ヒドロコルチゾン酪酸エステル

旋光度 (2.49) $[\alpha]_D^{20}$: +158 ~ +167° (乾燥後, 50 mg, 1,4-ジオキサン, 10 mL, 100 mm)。

医薬品各条の部 ヒドロコルチゾン酪酸エステルの条性状の項及び純度試験の項を次のように改める。

ヒドロコルチゾン酪酸エステル

性状 本品は白色の粉末で、においはない。

本品はクロロホルムに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：約200℃(分解)。

純度試験

(1) 重金属 (1.07) 本品1.0 g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2.0 mLを加える(20 ppm以下)。

(2) 類縁物質 本品50 mgをアセトニトリル/移動相A混液(4:1) 50 mLに溶かし、試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、アセトニトリル/移動相A混液(4:1)を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液5 µL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、試料溶液のヒドロコルチゾン酪酸エステル以外のピーク面積は、標準溶液のヒドロコルチゾン酪酸エステルのピーク面積より大きくなく、試料溶液のヒドロコルチゾン酪酸エステル以外のピークの合計面積は、標準溶液のヒドロコルチゾン酪酸エステルのピーク面積の2倍より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：254 nm)

カラム：内径4.6 mm, 長さ10 cmのステンレス管に3 µm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A：リン酸二水素カリウム1 gを水1000 mLに溶かし、水酸化カリウム試液を加えてpH 5.5に調整する。

移動相B：アセトニトリル

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

注入後の時間 (分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)
0 ~ 12.5	80 → 35	20 → 65
12.5 ~ 15.5	35	65

流量：毎分2.0 mL

面積測定範囲：溶媒のピークの後から注入後15.5分まで
システム適合性

検出の確認：標準溶液1 mLを正確に量り、アセトニトリル/移動相A混液(4:1)を加えて正確に20 mLとする。この液5 µLから得たヒドロコルチゾン酪酸エステルのピーク面積が、標準溶液のヒドロコルチゾン酪酸エステルのピーク面積の3.5 ~ 6.5%になることを確認する。

システムの性能：標準溶液5 µLにつき、上記の条件で操作するとき、ヒドロコルチゾン酪酸エステルのピー

クの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ10000段以上、1.5以下である。

システムの再現性：標準溶液5 μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ヒドロコルチゾン酪酸エステルのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

医薬品各条の部 ヒプロメロースの条粘度の項及び定量法の項(ii)の目を次のように改める。

ヒプロメロース

粘度 (2.53)

(i) 第1法 本品の表示粘度が600 mPa・s未満のものに適用する。本品の換算した乾燥物4.000 gに対応する量を広口瓶に正確に量り、熱湯(90 ~ 99°C)を加えて200 gとし、容器に蓋をした後、かき混ぜ機を用いて均一な分散液となるまで毎分350 ~ 450回転で10 ~ 20分間かき混ぜる。必要ならば容器の器壁に付着した試料をかき取り、分散液に加えた後、10°C以下の水浴中で20 ~ 40分間かき混ぜながら溶解する。必要ならば冷水を加えて200 gとし、溶液中又は液面に泡を認めるときは遠心分離などで除き、試料溶液とする。試料溶液につき、20 ± 0.1°Cで粘度測定法第1法により試験を行うとき、表示粘度の80 ~ 120%である。

(ii) 第2法 本品の表示粘度が600 mPa・s以上のものに適用する。本品の換算した乾燥物10.00 gに対応する量を広口瓶に正確に量り、熱湯(90 ~ 99°C)を加えて500 gとし、以下第1法と同様に操作して試料溶液とする。試料溶液につき、20 ± 0.1°Cで粘度測定法第2法の単一円筒形回転粘度計により、次の条件で試験を行うとき、表示粘度の75 ~ 140%である。

操作条件

装置機種：ブルックフィールド型粘度計LVモデル又は同等の機種

円筒番号、回転数及び換算乗数：表示粘度の区分で定めた以下の表に従う。

表示粘度(mPa・s)	円筒番号	回転数/分	換算乗数	
600以上	1400未満	3	60	20
1400以上	3500未満	3	12	100
3500以上	9500未満	4	60	100
9500以上	99500未満	4	6	1000
99500以上		4	3	2000

装置の操作：装置を作動させ、2分間回転させてから粘度計の測定値を読み取り、少なくとも2分間停止する。同様の操作を2回繰り返す、3回の測定値を平均する。

定量法

(ii) 操作法 本品約65 mgを精密に量り、分解瓶に入れ、アジピン酸0.06 ~ 0.10 g、内標準溶液2.0 mL及びヨウ化水素酸2.0 mLを加え、直ちに密栓し、その質量を精密に量る。分解瓶の内容物の温度が130 ± 2°Cになるようにブロックを加熱しながら、加熱器に付属したマグネチックスターラー又は振とう器を用いて60分間かき混ぜる。マグネチックスタ

ラー又は振とう器が使えない場合には、加熱時間の初めの30分間、5分ごとに手で振り混ぜる。冷後、その質量を精密に量り、減量が内容物質量の0.50%以下及び内容物の漏れないとき、混合物の上層を試料溶液とする。別にアジピン酸0.06 ~ 0.10 g、内標準溶液2.0 mL及びヨウ化水素酸2.0 mLを分解瓶にとり、直ちに密栓し、その質量を精密に量り、マイクロシリンジを用いセプタムを通して定量用ヨードメタン45 μL及び定量用ヨウ化イソプロピル15 ~ 22 μLを加え、それぞれの質量を精密に量る。分解瓶をよく振り混ぜた後、内容物の上層を標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液1 ~ 2 μLにつき、次の条件でガスクロマトグラフィー (2.02) により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するヨードメタン及びヨウ化イソプロピルのピーク面積の比 Q_{Ta} 、 Q_{Tb} 及び Q_{Sa} 、 Q_{Sb} を求める。

メトキシ基(CH₃O)の量(%)

$$= Q_{Ta} / Q_{Sa} \times M_{Sa} / M \times 21.86$$

ヒドロキシプロポキシ基(C₃H₇O₂)の量(%)

$$= Q_{Tb} / Q_{Sb} \times M_{Sb} / M \times 44.17$$

M_{Sa} ：定量用ヨードメタンの秤取量(mg)

M_{Sb} ：定量用ヨウ化イソプロピルの秤取量(mg)

M ：乾燥物に換算した本品の秤取量(mg)

内標準溶液 *n*-オクタンの*o*-キシレン溶液(3→100)

試験条件

検出器：熱伝導度型検出器又は水素炎イオン化検出器

カラム：内径3 ~ 4 mm、長さ1.8 ~ 3 mのガラス管に、ガスクロマトグラフィー用メチルシリコーンポリマーを125 ~ 150 μmのガスクロマトグラフィー用ケイソウ土に10 ~ 20%の割合で被覆したものを充填する。

カラム温度：100°C付近の一定温度

キャリアーガス：熱伝導度型検出器を用いる場合はヘリウム、水素炎イオン化検出器を用いる場合はヘリウム又は窒素。

流量：内標準物質の保持時間が約10分になるように調整する。

システム適合性

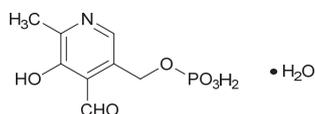
システムの性能：標準溶液1 ~ 2 μLにつき、上記の条件で操作するとき、ヨードメタン、ヨウ化イソプロピル、内標準物質の順に流出し、それぞれのピークは完全に分離する。

医薬品各条の部 ピラントルパモ酸塩の条の次に次の一条を加える。

ピリドキサルリン酸エステル水和物

Pyridoxal Phosphate Hydrate

リン酸ピリドキサル



$C_8H_{10}NO_6P \cdot H_2O$: 265.16

(4-Formyl-5-hydroxy-6-methylpyridin-

3-yl)methyl dihydrogenphosphate monohydrate

[41468-25-1]

本品は定量するとき、換算した脱水物に対し、ピリドキサルリン酸エステル($C_8H_{10}NO_6P$: 247.14) 98.0 ~ 101.0%を含む。

性状 本品は微黄白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

本品は水に溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

本品は希塩酸又は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

本品0.1 gを水200 mLに溶かした液のpHは3.0 ~ 3.5である。

本品は光によって淡紅色となる。

確認試験

(1) 本品のpH 6.8のリン酸塩緩衝液溶液(1→50000)につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はピリドキサルリン酸エステル標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 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又はピリドキサルリン酸エステル標準品のスペクトルを比較するとき、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) 重金属(1.07) 本品4.0 g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2.0 mLを加える(5 ppm以下)。

(2) ヒ素(1.11) 本品1.0 gを希塩酸5 mLに溶かす。これを検液とし、試験を行う(2 ppm以下)。

(3) 遊離リン酸 本品約0.1 gを精密に量り、水に溶かし、正確に100 mLとし、試料溶液とする。試料溶液及びリン酸標準液5 mLずつを正確に量り、それぞれにセモリブデン酸六アンモニウム・硫酸試液2.5 mL及び1-アミノ-2-ナフトール-4-スルホン酸試液1 mLずつを加えて振り混ぜ、水を加えて正確に25 mLとし、 $20 \pm 1^\circ C$ で30分間放置する。これらの液につき、水5 mLを用いて同様に操作して得た液を対照とし、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行う。試料溶液及びリン酸標準液から得たそれぞれの液の波長740 nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定するとき、遊離リン酸の

量は0.5%以下である。

遊離リン酸(H_3PO_4)の含量(%) = $1/M \times A_T/A_S \times 258.0$

M : 脱水物に換算した本品の秤取量(mg)

(4) 類縁物質 本品50 mgを移動相20 mLに溶かし、試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液5 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー(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、試料溶液のピリドキサルリン酸エステル以外のピークの面積は、標準溶液のピリドキサルリン酸エステルのピーク面積より大きくない。また、試料溶液のピリドキサルリン酸エステル以外のピークの合計面積は、標準溶液のピリドキサルリン酸エステルのピーク面積の2倍より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：254 nm)

カラム：内径4.6 mm、長さ25 cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフ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：30°C付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム3.63 g及び無水リン酸水素二ナトリウム5.68 gを水に溶かし、1 Lとする。

流量：ピリドキサルリン酸エステルの保持時間が約6分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からピリドキサルリン酸エステルの保持時間の約2.5倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液2 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に20 mLとする。この液5 μ Lから得たピリドキサルリン酸エステルのピーク面積が、標準溶液のピリドキサルリン酸エステルのピーク面積の7 ~ 13%になることを確認する。

システムの性能：標準溶液5 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ピリドキサルリン酸エス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3000段以上、1.5以下である。

システムの再現性：標準溶液5 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ピリドキサルリン酸エステルのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

水分(2.48) 6.0 ~ 9.0%(0.1 g、容量滴定法、直接滴定。ただし、水分測定用メタノールの代わりに水分測定用イミダゾール50 gを溶解液100 mLに溶かした液を用いる)。

溶解液：1-メトキシ-2-プロパノール80%、エタノール(99.5) 18%、イミダゾール1%及びイミダゾール臭化水素酸塩1%を含む液。

定量法 本品及びピリドキサルリン酸エステル標準品(別途本品と同様の方法で水分(2.48)を測定しておく)約45 mgずつを精密に量り、それぞれをpH 6.8のリン酸塩緩衝液に溶かし、正確に250 mLとする。これらの液10 mLずつを正確に量り、それぞれにpH 6.8のリン酸塩緩衝液を加えて正確に100 mLとし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及

び標準溶液につき、pH 6.8のリン酸塩緩衝液を対照とし、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行い、波長388 nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

ピリドキサルリン酸エステル($C_8H_{10}NO_6P$)の量(mg)
 $= M_S \times A_T / A_S$

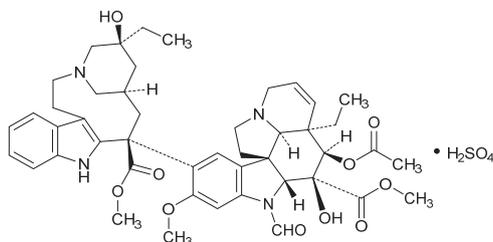
M_S : 脱水物に換算したピリドキサルリン酸エステル標準品の秤取量(mg)

貯法

保存条件 遮光して保存する。
 容器 密閉容器。

医薬品各条の部 ビンクリスチン硫酸塩の条構造式及び化学名の項を次のように改める。

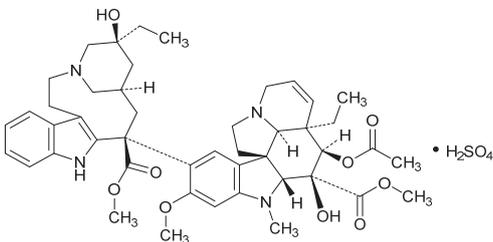
ビンクリスチン硫酸塩



Methyl (3aR,4R,5S,5aR,10bR,13aR)-4-acetoxy-3a-ethyl-9-[(5S,7R,9S)-5-ethyl-5-hydroxy-9-methoxycarbonyl-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-3,7-methano-3-azacycloundecino[5,4-b]indol-9-yl]-6-formyl-5-hydroxy-8-methoxy-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1H-indolizino[8,1-cd]carbazole-5-carboxylate monosulfate

医薬品各条の部 ビンブラスチン硫酸塩の条構造式及び化学名の項を次のように改める。

ビンブラスチン硫酸塩

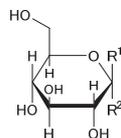


Methyl (3aR,4R,5S,5aR,10bR,13aR)-4-acetoxy-3a-ethyl-9-[(5S,7R,9S)-5-ethyl-5-hydroxy-9-methoxycarbonyl-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-3,7-methano-3-azacycloundecino[5,4-b]indol-9-yl]-5-hydroxy-8-methoxy-6-methyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1H-indolizino[8,1-cd]carbazole-5-carboxylate monosulfate

医薬品各条の部 ブドウ糖の条の次に次の二条を加える。

精製ブドウ糖

Purified Glucose



α -D-グルコピラノース: $R^1=H, R^2=OH$
 β -D-グルコピラノース: $R^1=OH, R^2=H$

$C_6H_{12}O_6$: 180.16

D-Glucopyranose

[50-99-7]

本医薬品各条は、三薬局方での調和合意に基づき規定した医薬品各条である。

なお、三薬局方で調和されていない部分のうち、調和合意において、調和の対象とされた項中非調和となっている項の該当箇所は「 \blacklozenge 」で、調和の対象とされた項以外に日本薬局方が独自に規定することとした項は「 \circ 」で囲むことにより示す。

本品は、デンプンから得られたD-グルコピラノースである。

本品は定量するとき、換算した脱水物に対し、ブドウ糖[D-グルコピラノース($C_6H_{12}O_6$)] 97.5 ~ 102.0%を含む。

◆性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は甘い。

本品は水に溶けやすく、メタノール又はエタノール(95)に溶けにくい。◆

確認試験

◇(1) 本品の水溶液(1→20) 2 ~ 3滴を沸騰フェーリング試液5 mLに加えるとき、赤色の沈殿を生じる。◇

(2) 定量法で得た試料溶液及び標準溶液20 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行うとき、試料溶液及び標準溶液から得た主ピークは同一の保持時間のところに同様のピークを認める。

試験条件

定量法の試験条件を準用する。

システム適合性

定量法のシステム適合性を準用する。

純度試験

(1) 溶状 本品10.0 gに水15 mLを加え、水浴上で加熱して溶かした後、室温になるまで放冷する。この液を検液として濁度試験法(2.61)により試験を行うとき、澄明であり、色の比較試験法(2.65)の第2法により試験を行うとき、その色は比較液BY7より濃くない。

◆(2) 重金属(1.07) 本品5.0 g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2.0 mLを加える(4 ppm以下)。◆

(3) 類縁物質 定量法で得た試料溶液を試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、水を加えて正確に250 mLとし、標準溶液(1)とする。この液25 mLを正確に量り、水を加えて正確に200 mLとし、標準溶液(2)とする。試料溶液、標準溶液(1)及び標準溶液(2) 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、試料溶液のブドウ糖に対する相対保持時間約0.8のマルトース及びイソマルトースのピークの合計面積は、標準溶液(1)のブドウ糖のピーク面積より大きくなく(0.4%以下)、試料溶液の相対保持時間約0.7のマルトトリオースのピーク面積は、標準溶液(1)のブドウ糖のピーク面積の1/2より大きくなく(0.2%以下)、試料溶液の相対保持時間約1.3の果糖のピーク面積は、標準溶液(2)のブドウ糖のピーク面積の3倍より大きくなく(0.15%以下)、試料溶液のブドウ糖及び上記以外のピーク的面積は、標準溶液(2)のブドウ糖のピーク面積の2倍より大きくない(0.10%以下)。また、試料溶液のブドウ糖以外のピークの合計面積は、標準溶液(1)のブドウ糖のピーク面積の1.25倍より大きくない(0.5%以下)。ただし、標準溶液(2)のブドウ糖のピーク面積以下のピークは計算しない(0.05%以下)。

試験条件

検出器, カラム, カラム温度, 移動相及び流量は定量法の試験条件を準用する。

面積測定範囲: ブドウ糖の保持時間の約1.5倍の範囲

システム適合性

システムの性能は定量法のシステム適合性を準用する。

◇検出の確認: 標準溶液(2) 20 μL から得たブドウ糖のピーク面積が、標準溶液(1)のブドウ糖のピーク面積の8.8 ~ 16.3%になることを確認する。

システムの再現性: 標準溶液(1) 20 μL につき, 上記の条件で試験を6回繰り返すとき, ブドウ糖のピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。◇

(4) デキストリン 本品を粉末とし, その1.0 gにエタノール(95) 20 mLを加え, 還流冷却器を付け, 煮沸するとき, 液は澄明である。

(5) 溶性デンプン又は亜硫酸塩 本品6.7 gに水15 mLを加え, 水浴上で加熱して溶かし, 放冷した後, 0.05 mol/Lヨウ素液25 μL を加えるとき, 液は黄色を呈する(SO_3 として15 ppm以下)。

導電率 (2.51) 本品20.0 gを新たに煮沸して冷却した蒸留水に溶かして100 mLとし, 試料溶液とする。試料溶液をマグネチックスターラーでゆるやかにかき混ぜながら $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ で試験を行い, 導電率を求めるとき, $20 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ 以下である。

水分 (2.48) 1.0%以下(0.5 g, 容量滴定法, 直接滴定)。

定量法 本品及び◆ブドウ糖標準品◆(別途本品と同様の方法で水分(2.48)を測定しておく)約0.3 gずつを精密に量り, それぞれを水に溶かし, 正確に10 mLとし, 試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 μL ずつを正確にとり, 次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い, それぞれの液のブドウ糖のピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

ブドウ糖($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$)の量(g) = $M_S \times A_T / A_S$

M_S : 脱水物に換算したブドウ糖標準品の秤取量(g)

試験条件

検出器: 一定温度に維持した示差屈折計(例えば 40°C)

カラム: 内径7.8 mm, 長さ30 cmのステンレス管にジビニルベンゼンで架橋させたポリスチレンにスルホン酸基を結合した9 μm の液体クロマトグラフィー用強酸性イオン交換樹脂(架橋度: 8%) (Ca型)を充填する。
カラム温度: 85°C 付近の一定温度

移動相: 水

流量: 毎分0.3 mL(ブドウ糖の保持時間約21分)

システム適合性

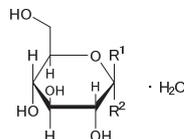
システムの性能: マルトース5 mg, マルトトリオース5 mg及び果糖5 mgを水50 mLに溶かし, システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液及び純度試験(3)の標準溶液(2) 20 μL につき, 上記の条件で操作するとき, マルトトリオース, マルトース, ブドウ糖, 果糖の順に溶出し, ブドウ糖に対するマルトトリオース, マルトース, イソマルトース及び果糖の相対保持時間は, 約0.7, 約0.8, 約0.8及び約1.3である。また, マルトトリオースとマルトースの分離度は1.3以上である。

◇システムの再現性: 標準溶液20 μL につき, 上記の条件で試験を6回繰り返すとき, ブドウ糖のピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。◇

◆貯法 容器 気密容器。◆

ブドウ糖水和物

Glucose Hydrate



α -D-グルコピラノース-水和水物: $R^1=\text{H}, R^2=\text{OH}$

β -D-グルコピラノース-水和水物: $R^1=\text{OH}, R^2=\text{H}$

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$: 198.17

D-Glucopyranose monohydrate

[77938-63-7]

本医薬品各条は, 三薬局方での調和合意に基づき規定した医薬品各条である。

なお, 三薬局方で調和されていない部分のうち, 調和合意において, 調和の対象とされた項中非調和となっている項の該当箇所は「◆」で, 調和の対象とされた項以外に日本薬局方が独自に規定することとした項は「◇」で囲むことにより示す。

本品は, デンプンから得られたD-グルコピラノースの一水和水物である。

本品は定量するとき, 換算した脱水物に対し, ブドウ糖[D-グルコピラノース($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$: 180.16)] 97.5 ~ 102.0%を含む。

◆性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で, 味は甘い。

本品は水に溶けやすく, メタノールにやや溶けにくく, エタノール(95)に溶けにくい。◆

確認試験

◇(1) 本品の水溶液(1→20) 2～3滴を沸騰フェーリング試液5 mLに加えるとき、赤色の沈殿を生じる。◇

(2) 定量法で得た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ィー(2.01)により試験を行うとき、試料溶液及び標準溶液から得た主ピークは同一の保持時間のところに同様のピークを認める。

試験条件

定量法の試験条件を準用する。

システム適合性

定量法のシステム適合性を準用する。

純度試験

(1) 溶状 本品10.0 gを水15 mLに溶かす。この液を検液として濁度試験法(2.61)により試験を行うとき、澄明であり、色の比較試験法(2.65)の第2法により試験を行うとき、その色は比較液BY7より濃くない。

◆(2) 重金属(1.07) 本品5.0 g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2.0 mLを加える(4 ppm以下)。◆

(3) 類縁物質 定量法で得た試料溶液を試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、水を加えて正確に250 mLとし、標準溶液(1)とする。この液25 mLを正確に量り、水を加えて正確に200 mLとし、標準溶液(2)とする。試料溶液、標準溶液(1)及び標準溶液(2) 20 μL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、試料溶液のブドウ糖に対する相対保持時間約0.8のマルトース及びイソマルトースのピークの合計面積は、標準溶液(1)のブドウ糖のピーク面積より大きくなく(0.4%以下)、試料溶液の相対保持時間約0.7のマルトトリオースのピーク面積は、標準溶液(1)のブドウ糖のピーク面積の1/2より大きくなく(0.2%以下)、試料溶液の相対保持時間約1.3の果糖のピーク面積は、標準溶液(2)のブドウ糖のピーク面積の3倍より大きくなく(0.15%以下)、試料溶液のブドウ糖及び上記以外のピークの面積は、標準溶液(2)のブドウ糖のピーク面積の2倍より大きくない(0.10%以下)。また、試料溶液のブドウ糖以外のピークの合計面積は、標準溶液(1)のブドウ糖のピーク面積の1.25倍より大きくない(0.5%以下)。ただし、標準溶液(2)のブドウ糖のピーク面積以下のピークは計算しない(0.05%以下)。

試験条件

検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は定量法の試験条件を準用する。

面積測定範囲：ブドウ糖の保持時間の約1.5倍の範囲

システム適合性

システムの性能は定量法のシステム適合性を準用する。

◇検出の確認：標準溶液(2) 20 μLから得たブドウ糖のピーク面積が、標準溶液(1)のブドウ糖のピーク面積の8.8～16.3%になることを確認する。

システムの再現性：標準溶液(1) 20 μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ブドウ糖のピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。◇

(4) デキストリン 本品を粉末とし、その1.0 gにエタノール(95) 20 mLを加え、還流冷却器を付け、煮沸するとき、

液は澄明である。

(5) 溶性デンプン又は亜硫酸塩 本品7.4 gに水15 mLを加え、水浴上で加熱して溶かし、放冷した後、0.05 mol/Lヨウ素液25 μLを加えるとき、液は黄色を呈する(SO₃として15 ppm以下)。

◆導電率(2.51) 本品20.0 gを新たに煮沸して冷却した蒸留水に溶かして100 mLとし、試料溶液とする。試料溶液をマグネチックスターラーでゆるやかにかき混ぜながら25±0.1°Cで試験を行い、導電率を求めるとき、20 μS·cm⁻¹以下である。

水分(2.48) 7.5～9.5%(0.25 g, 容量滴定法, 直接滴定)。

◆定量法 本品約0.33 g及び◆ブドウ糖標準品◆(別途「精製ブドウ糖」と同様の方法で水分(2.48)を測定しておく)約0.3 gを精密に量り、それぞれを水に溶かし、正確に10 mLとし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 μLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行い、それぞれの液のブドウ糖のピーク面積A_T及びA_Sを測定する。

ブドウ糖(C₆H₁₂O₆)の量(g)=M_S×A_T/A_S

M_S: 脱水物に換算したブドウ糖標準品の秤取量(g)

試験条件

検出器：一定温度に維持した示差屈折計(例えば40°C)

カラム：内径7.8 mm、長さ30 cmのステンレス管にジビニルベンゼンで架橋させたポリスチレンにスルホン酸基を結合した9 μmの液体クロマトグラフィー用強酸性イオン交換樹脂(架橋度：8%)(Ca型)を充填する。
カラム温度：85°C付近の一定温度

移動相：水

流量：毎分0.3 mL(ブドウ糖の保持時間約21分)

システム適合性

システムの性能：マルトース5 mg、マルトトリオース5 mg及び果糖5 mgを水50 mLに溶かし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液及び純度試験(3)の標準溶液(2) 20 μLにつき、上記の条件で操作するとき、マルトトリオース、マルトース、ブドウ糖、果糖の順に溶出し、ブドウ糖に対するマルトトリオース、マルトース、イソマルトース及び果糖の相対保持時間は、約0.7、約0.8、約0.8及び約1.3である。また、マルトトリオースとマルトースの分離度は1.3以上である。

◇システムの再現性：標準溶液20 μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ブドウ糖のピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。◇

◆貯法 容器 気密容器。◆

医薬品各条の部 ブドウ糖注射液の条製法の項、確認試験の項及び純度試験の項を次のように改める。

ブドウ糖注射液

◆製法 本品は「精製ブドウ糖」をとり、注射剤の製法により製

する。

本品には保存剤を加えない。

確認試験 本品の「精製ブドウ糖」0.1 gに対応する容量をとり、必要ならば水を加えるか、又は水浴上で濃縮して2 mLとし、この液2～3滴を沸騰フェーリング試液5 mLに加えるとき、赤色の沈殿を生じる。

純度試験 5-ヒドロキシメチルフルフラール類 本品の「精製ブドウ糖」2.5 gに対応する容量を正確に量り、水を加えて正確に100 mLとする。この液につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行うとき、波長284 nmにおける吸光度は0.80以下である。

医薬品各条の部 フルオキシメステロンの条を削る。

医薬品各条の部 ヘパリンカルシウムの条確認試験の項(2)の目並びに純度試験の項(8)及び(9)の目を次のように改める。

ヘパリンカルシウム

確認試験

(2) 本品及び確認試験用ヘパリンナトリウム標準品1 mgずつを水1 mLに溶かし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 µLずつをとり、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行うとき、試料溶液及び標準溶液から得た主ピークの保持時間は等しい。

試験条件

検出器、カラム、カラム温度、移動相A、移動相B、移動相の送液及び流量は純度試験(9)の試験条件を準用する。

システム適合性

システムの性能：確認試験用ヘパリンナトリウム標準品1.0 mgを水0.60 mLに溶かした液90 µL、システム適合性試験用過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品0.10 mgを水0.20 mLに溶かした液30 µL及びデルマトン硫酸エステル1.0 mgを水2.0 mLに溶かした液30 µLを混和する。この液20 µLにつき、上記の条件で操作するとき、デルマトン硫酸エステル、ヘパリン、過硫酸化コンドロイチン硫酸の順に溶出し、デルマトン硫酸エステルとヘパリンとの分離度は1.0以上、ヘパリンと過硫酸化コンドロイチン硫酸との分離度は1.5以上である。

純度試験

(8) 過硫酸化コンドロイチン硫酸 本品20 mgを核磁気共鳴スペクトル測定用3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム- d_4 の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液(1→10000) 0.60 mLに溶かす。この液につき、3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム- d_4 を内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法(2.21)により、プロトン共鳴周波数400 MHz以上の装置1.1を用いて ^1H を測定するとき、 δ 2.18±0.05 ppmに過硫酸化コンドロイチン硫酸のN-アセ

チル基に由来するシグナルを認めないか、又は認めることがあっても、 ^{13}C をデカップリングして測定するとき、そのシグナルは消失する。

試験条件

温度：25°C

スピニング：オフ

データポイント数：32768

スペクトル範囲：DHOのシグナルを中心に±6.0 ppm

パルス角：90°

繰返しパルス待ち時間：20秒

ダミースキャン：4回

積算回数：ヘパリンのN-アセチル基のプロトンのシグナルのSN比が1000以上得られる回数

ウィンドウ関数：指数関数(Line broadening factor=0.2 Hz)

システム適合性

システムの性能：本品20 mgを核磁気共鳴スペクトル測定用3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム- d_4 の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液(1→10000) 0.40 mLに溶かした液に、システム適合性試験用過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品0.10 mgを核磁気共鳴スペクトル測定用3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム- d_4 の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液(1→10000) 1.0 mLに溶かした液0.20 mLを加える。この液につき、上記の条件で操作するとき、 δ 2.04±0.02 ppmにヘパリンのN-アセチル基に由来するシグナルを、及び δ 2.18±0.05 ppmに過硫酸化コンドロイチン硫酸のN-アセチル基に由来するシグナルを、それぞれ認める。

(9) 類縁物質 本品2.0 mgを水0.1 mLに溶かした液20 µLを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行うとき、ヘパリンのピーク以降にピークを認めない。

試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：202 nm)

カラム：内径2.0 mm、長さ7.5 cmのステンレス管に10 µmの液体クロマトグラフィー用ジエチルアミノエチル基を結合した合成高分子を充填する。

カラム温度：35°C付近の一定温度

移動相A：リン酸二水素ナトリウム二水和物0.4 gを水1000 mLに溶かし、薄めたリン酸(1→10)を加えてpH 3.0に調整する。

移動相B：リン酸二水素ナトリウム二水和物0.4 g及び過塩素酸リチウム106.4 gを水1000 mLに溶かし、薄めたリン酸(1→10)を加えてpH 3.0に調整する。

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

注入後の時間 (分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)
0～3	90	10
3～15	90→0	10→100

流量：毎分0.2 mL

測定範囲：溶媒のピークの後からヘパリンの保持時間の

2倍の範囲

システム適合性

検出の確認：確認試験用ヘパリンナトリウム標準品10 mgを水0.40 mLに溶かし、ヘパリンナトリウム標準原液とする。別にシステム適合性試験用過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品0.10 mgを水0.20 mLに溶かし、過硫酸化コンドロイチン硫酸標準溶液とする。ヘパリンナトリウム標準原液60 μ L、過硫酸化コンドロイチン硫酸標準溶液3 μ L及び水12 μ Lを混和した液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、過硫酸化コンドロイチン硫酸のピークを認める。

システムの性能：ヘパリンナトリウム標準原液120 μ Lに過硫酸化コンドロイチン硫酸標準溶液30 μ Lを混和し、システム適合性試験用溶液とする。この液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ヘパリン、過硫酸化コンドロイチン硫酸の順に溶出し、その分離度は1.5以上である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液20 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、過硫酸化コンドロイチン硫酸のピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

医薬品各条の部 ヘパリンナトリウムの条確認試験の項並びに純度試験の項(6)及び(7)の目を次のように改める。

ヘパリンナトリウム

確認試験 本品及び確認試験用ヘパリンナトリウム標準品1 mgずつを水1 mLに溶かし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 μ Lずつをとり、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行うとき、試料溶液及び標準溶液から得た主ピークの保持時間は等しい。

試験条件

検出器、カラム、カラム温度、移動相A、移動相B、移動相の送液及び流量は純度試験(7)の試験条件を準用する。

システム適合性

システムの性能：確認試験用ヘパリンナトリウム標準品1.0 mgを水0.60 mLに溶かした液90 μ L、システム適合性試験用過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品0.10 mgを水0.20 mLに溶かした液30 μ L及びデルマトン硫酸エステル1.0 mgを水2.0 mLに溶かした液30 μ Lを混和する。この液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、デルマトン硫酸エステル、ヘパリン、過硫酸化コンドロイチン硫酸の順に溶出し、デルマトン硫酸エステルとヘパリンとの分離度は1.0以上、ヘパリンと過硫酸化コンドロイチン硫酸との分離度は1.5以上である。

純度試験

(6) 過硫酸化コンドロイチン硫酸 本品20 mgを核磁気共鳴スペクトル測定用3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム- d_4 の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液(1→

10000) 0.60 mLに溶かす。この液につき、3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム- d_4 を内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法〈2.21〉により、プロトン共鳴周波数400 MHz以上の装置1.1を用いて ^1H を測定するとき、 δ 2.15 \pm 0.02 ppmに過硫酸化コンドロイチン硫酸のN-アセチル基に由来するシグナルを認めないか、又は認めることがあっても、 ^{13}C をデカップリングして測定するとき、そのシグナルは消失する。

試験条件

温度：25 $^{\circ}\text{C}$

スピニング：オフ

データポイント数：32768

スペクトル範囲：DHOのシグナルを中心に \pm 6.0 ppm

パルス角：90 $^{\circ}$

繰返しパルス待ち時間：20秒

ダミースキャン：4回

積算回数：ヘパリンのN-アセチル基のプロトンのシグナルのSN比が1000以上得られる回数

ウィンドウ関数：指数関数(Line broadening factor = 0.2 Hz)

システム適合性

システムの性能：確認試験用ヘパリンナトリウム標準品20 mgを核磁気共鳴スペクトル測定用3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム- d_4 の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液(1→10000) 0.40 mLに溶かした液に、システム適合性試験用過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品0.10 mgを核磁気共鳴スペクトル測定用3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム- d_4 の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液(1→10000) 1.0 mLに溶かした液0.20 mLを加える。この液につき、上記の条件で操作するとき、 δ 2.04 \pm 0.02 ppmにヘパリンのN-アセチル基に由来するシグナルを、及び δ 2.15 \pm 0.02 ppmに過硫酸化コンドロイチン硫酸のN-アセチル基に由来するシグナルを、それぞれ認める。

(7) 類縁物質 本品2.0 mgを水0.1 mLに溶かした液20 μ Lを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行うとき、ヘパリンのピーク以降にピークを認めない。

試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：202 nm)

カラム：内径2.0 mm、長さ7.5 cmのステンレス管に10 μ mの液体クロマトグラフィー用ジエチルアミノエチル基を結合した合成高分子を充填する。

カラム温度：35 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相A：リン酸二水素ナトリウム二水和物0.4 gを水1000 mLに溶かし、薄めたリン酸(1→10)を加えてpH 3.0に調整する。

移動相B：リン酸二水素ナトリウム二水和物0.4 g及び過塩素酸リチウム106.4 gを水1000 mLに溶かし、薄めたリン酸(1→10)を加えてpH 3.0に調整する。

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

注入後の時間 (分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)
0 ~ 3	90	10
3 ~ 15	90 → 0	10 → 100

流量：毎分0.2 mL

測定範囲：溶媒のピークの後からヘパリンの保持時間の2倍の範囲

システム適合性

検出の確認：確認試験用ヘパリンナトリウム標準品10 mgを水0.40 mLに溶かし、ヘパリンナトリウム標準原液とする。別にシステム適合性試験用過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品0.10 mgを水0.20 mLに溶かし、過硫酸化コンドロイチン硫酸標準溶液とする。ヘパリンナトリウム標準原液60 μ L、過硫酸化コンドロイチン硫酸標準溶液3 μ L及び水12 μ Lを混和した液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、過硫酸化コンドロイチン硫酸のピークを認める。

システムの性能：ヘパリンナトリウム標準原液120 μ Lに過硫酸化コンドロイチン硫酸標準溶液30 μ Lを混和し、システム適合性試験用溶液とする。この液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ヘパリン、過硫酸化コンドロイチン硫酸の順に溶出し、その分離度は1.5以上である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液20 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、過硫酸化コンドロイチン硫酸のピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

医薬品各条の部 ベラパミル塩酸塩の条基原の項、性状の項及び純度試験の項(4)の目を次のように改める。

ベラパミル塩酸塩

本品を乾燥したものは定量するとき、ベラパミル塩酸塩($C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$) 98.5 ~ 101.0%を含む。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

本品はメタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(95)又は無水酢酸にやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。

純度試験

(4) 類縁物質 本品0.50 gをメタノール10 mLに溶かし、試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に100 mLとし、標準原液とする。標準原液5 mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に100 mLとし、標準溶液(1)とする。別に標準原液5 mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に50 mLとし、標準溶液(2)とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィー(2.03)により試験を行う。試料溶液、標準溶液(1)及び標準溶液(2) 10 μ Lずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した2枚の薄層板にスポットする。1枚の薄層板はシクロヘキサン/ジエチルアミン混液(17:3)を展開溶媒として約15 cm展開し、風乾した後、110°Cで1時間乾燥する。冷却した後、塩化鉄(III)・ヨウ素試液を均等に噴霧し、直ちに観察するとき、試料溶液から得た主スポット及び原点のスポット以外の

スポットは標準溶液(2)より濃くなく、標準溶液(1)より濃いスポットは3個以下である。残りの薄層板はトルエン/メタノール/アセトン/酢酸(100)混液(14:4:1:1)を展開溶媒として、同様に試験を行う。

医薬品各条の部 ベラパミル塩酸塩錠の条確認試験の項及び製剤均一性の項を次のように改める。

ベラパミル塩酸塩錠

確認試験 定量法で得た試料溶液2.5 mLにメタノール/0.1 mol/L塩酸試液混液(3:1)を加えて100 mLとした液につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定するとき、波長228 ~ 232 nm及び277 ~ 281 nmに吸収の極大を示す。

製剤均一性(6.02) 質量偏差試験又は次の方法による含量均一性試験のいずれかを行うとき、適合する。

本品1個をとり、メタノール/0.1 mol/L塩酸試液混液(3:1) 7V/10 mLを加え、錠剤が崩壊するまで超音波処理を行う。冷後、1 mL中にベラパミル塩酸塩($C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$)約0.8 mgを含む液となるようにメタノール/0.1 mol/L塩酸試液混液(3:1)を加えて正確にV mLとする。この液を遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。以下定量法を準用する。

ベラパミル塩酸塩($C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$)の量(mg)

$$= M_s \times A_T / A_S \times V / 50$$

M_s : 定量用ベラパミル塩酸塩の秤取量(mg)

同条製剤均一性の項の次に次を加える。

崩壊性(6.09) 試験を行うとき、適合する。

同条定量法の項を次のように改める。

定量法 本品25個をとり、メタノール/0.1 mol/L塩酸試液混液(3:1) 7V/10 mLを加え、錠剤が崩壊するまで超音波処理を行う。さらに約5分間超音波処理を行う。冷後、1 mL中にベラパミル塩酸塩($C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$)約2 mgを含む液となるようにメタノール/0.1 mol/L塩酸試液混液(3:1)を加えて正確にV mLとし、遠心分離する。上澄液10 mLを正確に量り、メタノール/0.1 mol/L塩酸試液混液(3:1)を加えて正確に25 mLとし、試料溶液とする。別に定量用ベラパミル塩酸塩を105°Cで2時間乾燥し、その約40 mgを精密に量り、メタノール/0.1 mol/L塩酸試液混液(3:1)に溶かして正確に50 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行い、それぞれの液のベラパミルのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品1個中のベラパミル塩酸塩($C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$)の量(mg)

$$= M_s \times A_T / A_S \times V / 500$$

M_s : 定量用ベラパミル塩酸塩の秤取量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：280 nm)

カラム：内径4.6 mm，長さ15 cmのステンレス管に5 μm 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：40°C付近の一定温度

移動相：メタノール／水／過塩素酸混液(550：450：1)

流量：ベラパミルの保持時間が約5分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液10 μL につき，上記の条件で操作するとき，ベラパミ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10 μL につき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，ベラパミルのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

医薬品各条の部 ベンジルペニシリンカリウムの条純度試験の項(4)の目及び定量法の項を次のように改める。

ベンジルペニシリンカリウム

純度試験

(4) 類縁物質 本品40 mgを水20 mL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100 mLとし，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 μL ずつを正確にとり，次の条件で液体クロマトグラフィー(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，試料溶液のベンジルペニシリン以外のピーク面積は，標準溶液のベンジルペニシリンのピーク面積より大きくない。また，試料溶液のベンジルペニシリン以外のピークの合計面積は，標準溶液のベンジルペニシリンのピーク面積の3倍より大きくない。

試験条件

検出器，カラム，カラム温度，移動相及び流量は定量法の試験条件を準用する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からベンジルペニシリンの保持時間の約5倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液10 mLを正確に量り，水を加えて正確に100 mLとする。この液20 μL から得たベンジルペニシリンのピーク面積が，標準溶液のベンジルペニシリンのピーク面積の7～13%になることを確認する。

システムの性能：標準溶液20 μL につき，上記の条件で操作するとき，ベンジルペニシリンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は，それぞれ4000段以上，0.7～1.2である。

システムの再現性：標準溶液20 μL につき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，ベンジルペニシリンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

定量法 本品及びベンジルペニシリンカリウム標準品約 6×10^4 単位に対応する量を精密に量り，それぞれを水に溶

かし，正確に20 mLとし，試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 μL ずつを正確にとり，次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行い，それぞれの液のベンジルペニシリンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

ベンジルペニシリンカリウム($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{KN}_2\text{O}_4\text{S}$)の量(単位)
 $=M_S \times A_T / A_S$

M_S ：ベンジルペニシリンカリウム標準品の秤取量(単位)

試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：254 nm)

カラム：内径4.6 mm，長さ25 cmのステンレス管に7 μm 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°C付近の一定温度

移動相：リン酸水素二アンモニウム溶液(33→5000)／アセトニトリル混液(19：6)にリン酸を加えてpH 8.0に調整する。

流量：ベンジルペニシリンの保持時間が約7.5分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液20 μL につき，上記の条件で操作するとき，ベンジルペニシリンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は，それぞれ2000段以上，3.0以下である。

システムの再現性：標準溶液20 μL につき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，ベンジルペニシリンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

医薬品各条の部 ペントバルビタールカルシウムの条定量法の項を次のように改める。

ペントバルビタールカルシウム

定量法 本品約20 mgを精密に量り，水5 mLに溶かし，内標準溶液5 mLを正確に加えた後，水を加えて50 mLとする。この液5 mLを量り，水を加えて20 mLとする。この液2 mLを量り，水を加えて20 mLとし，試料溶液とする。別にペントバルビタール標準品を105°Cで2時間乾燥し，その約18 mgを精密に量り，液体クロマトグラフィー用アセトニトリル10 mLに溶かし，内標準溶液5 mLを正確に加え，水を加えて50 mLとする。この液5 mLを量り，水を加えて20 mLとする。この液2 mLを量り，水を加えて20 mL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ィー(2.01)により試験を行い，内標準物質のピーク面積に対するペントバルビタールのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

ペントバルビタールカルシウム($\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{CaN}_4\text{O}_6$)の量(mg)
 $=M_S \times Q_T / Q_S \times 1.084$

M_S ：ペントバルビタール標準品の秤取量(mg)

内標準溶液 パラオキシ安息香酸イソプロピル0.2 gを液

体クロマトグラフィー用アセトニトリル20 mLに溶かし、水を加えて100 mLとする。

試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：210 nm)

カラム：内径4.6 mm，長さ15 cmのステンレス管に5 μm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：40℃付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム1.36 gを水1000 mLに溶かし、薄めたリン酸(1→10)を加えてpH 4.0に調整する。この液650 mLに液体クロマトグラフィー用アセトニトリル350 mLを加える。

流量：ペントバルビタールの保持時間が約7分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液20 μLにつき，上記の条件で操作するとき，ペントバルビタール，内標準物質の順に溶出し，その分離度は5以上である。

システムの再現性：標準溶液20 μLにつき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，内標準物質のピーク面積に対するペントバルビタールのピーク面積の比の相対標準偏差は1.0%以下である。

医薬品各条の部 ペントバルビタールカルシウムの条の次に次の一条を加える。

ペントバルビタールカルシウム錠

Pentobarbital Calcium Tablets

本品は定量するとき，表示量の95.0 ~ 105.0%に対応するペントバルビタールカルシウム(C₂₂H₃₄CaN₄O₆：490.61)を含む。

製法 本品は「ペントバルビタールカルシウム」をとり，錠剤の製法により製する。

確認試験 本品を粉末とし，「ペントバルビタールカルシウム」5.6 mgに対応する量をとり，水60 mLを加えてよく振り混ぜた後，水を加えて100 mLとし，ろ過する。ろ液6 mLに希水酸化ナトリウム試液を加えて20 mLとした液につき，紫外可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定するとき，波長240 ~ 244 nmに吸収の極大を示す。

製剤均一性 (6.02) 質量偏差試験又は次の方法による含量均一性試験のいずれかを行うとき，適合する。

本品1個をとり，内標準溶液V/10 mLを正確に加え，水60 mLを加えて錠剤が完全に崩壊するまで激しく振り混ぜた後，水を加えて100 mLとし，孔径0.45 μm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10 mLを除き，次のろ液2 mLをとり，1 mL中にペントバルビタールカルシウム(C₂₂H₃₄CaN₄O₆)約10 μgを含む液となるように水を加えてV mLとし，試料溶液とする。以下定量法を準用する。

ペントバルビタールカルシウム(C₂₂H₃₄CaN₄O₆)の量(mg)

$$= M_S \times Q_T / Q_S \times V / 50 \times 1.084$$

M_S：ペントバルビタール標準品の秤取量(mg)

内標準溶液 パラオキシ安息香酸イソプロピル0.5 gを液体クロマトグラフィー用アセトニトリル20 mLに溶かし，水を加えて200 mLとする。

溶出性 (6.10) 試験液に溶出試験第2液900 mLを用い，パドル法により，毎分50回転で試験を行うとき，本品の15分間の溶出率は80%以上である。

本品1個をとり，試験を開始し，規定された時間に溶出液20 mL以上をとり，孔径0.45 μm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10 mL以上を除き，次のろ液V mLを正確に量り，1 mL中にペントバルビタールカルシウム(C₂₂H₃₄CaN₄O₆)約56 μgを含む液となるように試験液を加えて正確にV' mLとする。この液3 mLを正確に量り，希水酸化ナトリウム試液を加えて正確に10 mLとし，試料溶液とする。別にペントバルビタール標準品を105℃で2時間乾燥し，その約26 mgを精密に量り，エタノール(99.5) 2 mLに溶かし，水を加えて正確に100 mLとする。この液4 mLを正確に量り，試験液を加えて正確に20 mLとする。この液3 mLを正確に量り，希水酸化ナトリウム試液を加えて正確に10 mLとし，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき，試験液3 mLに希水酸化ナトリウム試液を加えて10 mLとした液を対照とし，紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行い，波長241 nmにおける吸光度A_T及びA_Sを測定する。

ペントバルビタールカルシウム(C₂₂H₃₄CaN₄O₆)の表示量に対する溶出率(%)

$$= M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / C \times 180 \times 1.084$$

M_S：ペントバルビタール標準品の秤取量(mg)

C：1錠中のペントバルビタールカルシウム(C₂₂H₃₄CaN₄O₆)の表示量(mg)

定量法 本品20個をとり，水120 mLを加えて10分間激しく振り混ぜた後，水を加えて正確に200 mLとし，孔径0.45 μm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10 mLを除き，次のろ液5 mLを正確に量り，内標準溶液V/10 mLを正確に加え，1 mL中にペントバルビタールカルシウム(C₂₂H₃₄CaN₄O₆)約0.5 mgを含む液となるように水を加えてV mLとする。この液2 mLをとり，水を加えて100 mLとし，試料溶液とする。別にペントバルビタール標準品を105℃で2時間乾燥し，その約23 mgを精密に量り，液体クロマトグラフィー用アセトニトリル10 mLに溶かし，内標準溶液5 mLを正確に加え，水を加えて50 mLとする。この液2 mLをとり，水を加えて100 mL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ィー(2.01)により試験を行い，内標準物質のピーク面積に対するペントバルビタールのピーク面積の比Q_T及びQ_Sを求める。

本品1個中のペントバルビタールカルシウム(C₂₂H₃₄CaN₄O₆)の量(mg)

$$= M_S \times Q_T / Q_S \times V / 25 \times 1.084$$

M_S：ペントバルビタール標準品の秤取量(mg)

内標準溶液 パラオキシ安息香酸イソプロピル0.5 gを液体クロマトグラフィー用アセトニトリル20 mLに溶かし，水を加えて200 mLとする。

試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：210 nm)

カラム：内径4.6 mm，長さ15 cmのステンレス管に5 μm 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：40°C付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム1.36 gを水1000 mLに溶かし，薄めたリン酸(1→10)を加えてpH 4.0に調整する。この液650 mLに液体クロマトグラフィー用アセトニトリル350 mLを加える。

流量：ペントバルビタールの保持時間が約7分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液20 μL につき，上記の条件で操作するとき，ペントバルビタール，内標準物質の順に溶出し，その分離度は5以上である。

システムの再現性：標準溶液20 μL につき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，内標準物質のピーク面積に対するペントバルビタールのピーク面積の比の相対標準偏差は1.0%以下である。

貯法 容器 気密容器。

医薬品各条の部 ホスホマイシンカルシウム水和物の条純度試験の項(2)の目の次に次を加える。

ホスホマイシンカルシウム水和物

純度試験

(3) グリコール体 本品約0.2 gを精密に量り，250 mLのヨウ素瓶に入れ，水100 mLを加えて氷冷しながら超音波処理して溶かす。pH 5.8のフタル酸緩衝液50 mL及び過ヨウ素酸ナトリウム溶液(107→100000) 5 mLを正確に加え，栓をしてかき混ぜる。受部に水1 mLを入れて遮光し，30°Cの水浴中に60分間放置した後，ヨウ化カリウム溶液(2→5) 10 mLをゆっくり正確に加え，0.01 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液で滴定(2.50)する(指示薬：デンプン試液2 mL)。同様の方法で，空試験を行い，補正するとき，グリコール体($\text{C}_3\text{H}_7\text{CaO}_5\text{P}$)の量は1.5%以下である。

0.01 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液1 mL
= 0.4854 mg $\text{C}_3\text{H}_7\text{CaO}_5\text{P}$

医薬品各条の部 ホスホマイシンナトリウムの条純度試験の項(3)の目の次に次を加える。

ホスホマイシンナトリウム

純度試験

(4) グリコール体 本品約0.2 gを精密に量り，250 mLのヨウ素瓶に入れ，水100 mLに溶かす。pH 5.8のフタル酸緩衝液50 mL及び過ヨウ素酸ナトリウム溶液(107→100000) 5 mLを正確に加え，栓をしてかき混ぜる。受部に水1 mLを入れて暗所に90分間放置した後，ヨウ化カリウム溶液(2→5)

10 mLをゆっくり正確に加え，0.01 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液で滴定(2.50)する(指示薬：デンプン試液2 mL)。同様の方法で，空試験を行い，補正するとき，グリコール体($\text{C}_3\text{H}_7\text{Na}_2\text{O}_5\text{P}$)の量は0.5%以下である。

0.01 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液1 mL
= 0.5001 mg $\text{C}_3\text{H}_7\text{Na}_2\text{O}_5\text{P}$

医薬品各条の部 ポビドンの条確認試験の項(2)の目を次のように改める。

ポビドン

確認試験

(2) 本品を105°Cで6時間乾燥し，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試験を行い，本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又は確認試験用ポビドン標準品(105°Cで6時間乾燥したもの)のスペクトルを比較するとき，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。

医薬品各条の部 ポリコナゾール錠の条の次に次の一条を加える。

注射用ポリコナゾール

Voriconazole for Injection

本品は用時溶解して用いる注射剤である。

本品は定量するとき，表示量の93.0 ~ 105.0%に対応するポリコナゾール($\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ ：349.31)を含む。ただし，定量法で得た値をT値で補正する。

製法 本品は「ポリコナゾール」をとり，注射剤の製法により製する。

性状 本品は白色の塊又は粉末である。

確認試験 定量法で得た試料溶液5 mLに定量法の移動相を加えて25 mLとした液につき，紫外可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定するとき，波長254 ~ 258 nmに吸収の極大を示す。

pH 別に規定する。

純度試験

(1) 類縁物質 本品1個をとり，1 mL中にポリコナゾール($\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$)約10 mgを含む液となるように水に溶かす。この液5 mLに移動相を加えて100 mLとし，試料溶液とする。この液5 mLを正確に量り，移動相を加えて正確に50 mLとする。この液2 mLを正確に量り，移動相を加えて正確に100 mLとし，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 μL 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，試料溶液のポリコナゾールに対する相対保持時間約0.26のピーク面積は，標準溶液のポリコナゾールのピーク面積の2.5倍より大きくなく，相対保持時間約0.32のピーク面積は，標準溶液のポリコナゾールのピーク面積より大きくなく，相対保持時間約0.5のピーク

面積は、標準溶液のポリコナゾールのピーク面積の2倍より大きくなく、試料溶液のポリコナゾール、相対保持時間約0.61のピーク及び上記以外のピーク面積は、標準溶液のポリコナゾールのピーク面積より大きくない。また、試料溶液のポリコナゾール及び相対保持時間約0.61のピーク以外のピークの合計面積は、標準溶液のポリコナゾールのピーク面積の7倍より大きくない。ただし、相対保持時間約0.26、約0.32及び約0.5のピーク面積は自動積分法で求めた面積にそれぞれ感度係数0.7、0.7及び1.2を乗じた値とする。

試験条件

検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は定量法の試験条件を準用する。

面積測定範囲：ポリコナゾールの保持時間の約1.3倍の範囲

システム適合性

システムの性能：ポリコナゾール0.1 gを水酸化ナトリウム溶液(1→25) 10 mLに懸濁し、移動相を加えて20 mLとした後、30分間放置する。この液1 mLに移動相を加えて100 mLとする。この液20 µLにつき、上記の条件で操作するとき、ポリコナゾールに対する相対保持時間約0.26及び約0.32のピークの間離度は1.5以上である。

システムの再現性：標準溶液5 mLに移動相を加えて10 mLとする。この液20 µLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ポリコナゾールのピーク面積の相対標準偏差は5.0%以下である。

(2) 光学異性体 本品1個をとり、1 mL中にポリコナゾール(C₁₆H₁₄F₃N₅O)約1 mgを含む液となるように移動相に溶かす。この液5 mLに移動相を加えて10 mLとし、試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に100 mLとする。さらにこの液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に10 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 µL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、試料溶液のポリコナゾールに対する相対保持時間約1.3のピーク面積は、標準溶液のポリコナゾールのピーク面積の4倍より大きくない。

試験条件

「ポリコナゾール」の純度試験(3)の試験条件を準用する。

システム適合性

「ポリコナゾール」の純度試験(3)のシステム適合性を準用する。

エンドトキシン(4.01) 1.5 EU/mg未満。

製剤均一性(6.02) 質量偏差試験を行うとき、適合する(*T*: 106.0%)。

不溶性異物(6.06) 第2法により試験を行うとき、適合する。

不溶性微粒子(6.07) 試験を行うとき、適合する。

無菌(4.06) メンブランフィルター法により試験を行うとき、適合する。

定量法 本品10個をとり、それぞれの内容物を移動相に溶かし、各々の液を合わせ、移動相を加えて正確に1000 mLとする。この液5 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に

100 mLとし、試料溶液とする。別にポリコナゾール標準品(別途「ポリコナゾール」と同様の方法で水分(2.48)を測定しておく)約50 mgを精密に量り、移動相に溶かして正確に50 mLとする。この液5 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に50 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 µL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、それぞれの液のポリコナゾールのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品1個中のポリコナゾール(C₁₆H₁₄F₃N₅O)の量(mg)

$$=M_S \times A_T / A_S \times 4$$

M_S : 脱水物に換算したポリコナゾール標準品の秤取量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：256 nm)

カラム：内径3.9 mm、長さ15 cmのステンレス管に4 µm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：35°C付近の一定温度

移動相：ギ酸アンモニウム1.9 gを水1000 mLに溶かし、ギ酸を加えてpH 4.0に調整した液550 mLにメタノール300 mL及びアセトニトリル150 mLを加える。

流量：ポリコナゾールの保持時間が約9分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液20 µLにつき、上記の条件で操作するとき、ポリコナゾールのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ5000段以上、1.7以下である。

システムの再現性：標準溶液20 µLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ポリコナゾールのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

貯法 容器 密封容器。

医薬品各条の部 ポリソルベート 80 の条脂肪酸含量比の項を次のように改める。

ポリソルベート80

脂肪酸含量比 本品0.10 gを25 mLのフラスコに入れ、水酸化ナトリウムのメタノール溶液(1→50) 2 mLに溶かし、還流冷却器を付け、30分間加熱する。冷却器から三フッ化ホウ素・メタノール試液2.0 mLを加え、30分間加熱する。冷却器からヘプタン4 mLを加え、5分間加熱する。冷後、塩化ナトリウム飽和溶液10.0 mLを加えて約15秒間振り混ぜ、更に上層がフラスコの首部にくるまで塩化ナトリウム飽和溶液を加える。上層2 mLをとり、水2 mLずつで3回洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、試料溶液とする。試料溶液及び脂肪酸メチルエステル混合試液1 µLにつき、次の条件でガスクロマトグラフィー(2.02)により試験を行う。脂肪酸メチルエステル混合試液のクロマトグラムを用いて試料溶液のクロマトグラムの各々のピークを同定する。さらに試料溶液の

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脂肪酸含量比を求めるとき、ミリスチン酸は5.0%以下、パルミチン酸は16.0%以下、パルミトレイン酸は8.0%以下、ステアリン酸は6.0%以下、オレイン酸は58.0%以上、リノール酸は18.0%以下及びリノレン酸は4.0%以下である。

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径0.32 mm、長さ30 mのフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコール20 Mを厚さ0.5 μmで被覆する。

カラム温度：80℃付近の一定温度で注入し、毎分10℃で220℃まで昇温し、220℃を40分間保持する。

注入口温度：250℃付近の一定温度

検出器温度：250℃付近の一定温度

キャリアーガス：ヘリウム

流量：50 cm³/秒

スプリット比：1：50

システム適合性

検出の確認：下記の表の組成の脂肪酸メチルエステル混合物0.50 gをヘプタンに溶かし正確に50 mLとし、システム適合性試験用溶液とする。この液1 mLを正確に量り、ヘプタンを加えて正確に10 mLとする。この液1 μLにつき、上記の条件で操作するとき、ミリスチン酸メチルのSN比は5以上である。

脂肪酸メチルエステル混合物	含量比 (%)
ガスクロマトグラフィー用ミリスチン酸メチル	5
ガスクロマトグラフィー用パルミチン酸メチル	10
ガスクロマトグラフィー用ステアリン酸メチル	15
ガスクロマトグラフィー用アラキジン酸メチル	20
ガスクロマトグラフィー用オレイン酸メチル	20
ガスクロマトグラフィー用エイコセ酸メチル	10
ベヘン酸メチル	10
ガスクロマトグラフィー用リグノセリン酸メチル	10

システムの性能：システム適合性試験用溶液1 μLにつき、上記の条件で操作するとき、◆ステアリン酸メチル、オレイン酸メチルの順に流出し、◆その分離度は1.8以上であり、ステアリン酸メチルのピークの理論段数は30000段以上である。

医薬品各条の部 ポリミキシンB硫酸塩の条基原及び性状の項を次のように改める。

ポリミキシンB硫酸塩

本品は、*Bacillus polymyxa*の培養によって得られる抗細菌活性を有するペプチド系化合物の混合物の硫酸塩である。

本品は定量するとき、換算した乾燥物1 mg当たり6500～10500単位を含む。ただし、本品の力価は、ポリミキシンB (C₅₅~₅₆H₉₆~₉₈N₁₆O₁₃)としての量を単位で示し、その1単位はポリミキシンB硫酸塩(C₅₅~₅₆H₉₆~₉₈N₁₆O₁₃・1~2H₂SO₄) 0.129 μgに対応する。

性状 本品は白色の粉末である。

本品は水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶け

ない。

医薬品各条の部 マーキュロクロムの条を削る。

医薬品各条の部 マーキュロクロム液の条を削る。

医薬品各条の部 D-マンニトールの条純度試験の項(1)の目を次のように改める。

D-マンニトール

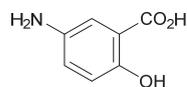
純度試験

(1) 溶状 本品5.0 gを水に溶かし、50 mLとする。これを検液として濁度試験法(2.61)により試験を行うとき、澄明であり、色の比較試験法(2.65)の第2法により試験を行うとき、その色は無色である。

医薬品各条の部 メコバラミン錠の条の次に次の二条を加える。

メサラジン

Mesalazine



C₇H₇NO₃ : 153.14

5-Amino-2-hydroxybenzoic acid

[89-57-6]

本品を乾燥したものは定量するとき、メサラジン (C₇H₇NO₃) 98.5～101.0%を含む。

性状 本品は白色、淡灰色又は帯赤白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は水に極めて溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

本品は希塩酸に溶ける。

確認試験

(1) 本品の0.1 mol/L塩酸試液溶液(1→80000)につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 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試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験

(1) 溶状 本操作は溶液を40℃に保って行う。本品0.5 gを1 mol/L塩酸試液20 mLに溶かした液は澄明である。この液につき、直ちに紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験

を行うとき、波長440 nm及び650 nmにおける吸光度は、それぞれ0.15以下及び0.10以下である。

(2) 塩化物 (1.03) 本品0.30 gを希硝酸6 mL及び水40 mLに溶かし、水を加えて50 mLとする。これを検液とし、試験を行う。比較液には0.01 mol/L塩酸0.80 mLを加える(0.095%以下)。

(3) 硫酸塩 本品1.0 gに水20 mLを加え、1分間振り混ぜ、ろ過する。ろ液15 mLに酢酸(31) 0.5 mLを加え、更に塩化バリウム試液3 mLに硫酸カリウムの薄めたエタノール(3→10)溶液(181→1000000) 4.5 mLを加えて振り混ぜ、1分間放置した液2.5 mLを加え、検液とする。比較液は0.005 mol/L硫酸0.31 mLに水14.7 mL及び酢酸(31) 0.5 mLを加え、以下検液の調製と同様に操作する。検液及び比較液を5分間放置するとき、検液の混濁は比較液の混濁より濃くない(0.02%以下)。

(4) 重金属 (1.07) 本品0.5 g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1.0 mLを加える(20 ppm以下)。

(5) 還元性物質 本品0.10 gを希塩酸に溶かし、25 mLとする。この液にデンプン試液0.2 mL及び希ヨウ素試液0.25 mLを加え、2分間放置するとき、青色又は紫茶色を呈する。

(6) 2-アミノフェノール及び4-アミノフェノール 本品50 mgを正確に量り、移動相Aに溶かし、正確に50 mLとし、試料溶液とする。別に2-アミノフェノール5.0 mgを正確に量り、移動相Aに溶かし、正確に100 mLとする。この液10 mLを正確に量り、移動相Aを加えて正確に100 mLとし、2-アミノフェノール標準原液とする。4-アミノフェノール5.0 mgを正確に量り、移動相Aに溶かし、正確に250 mLとし、4-アミノフェノール標準原液とする。2-アミノフェノール標準原液及び4-アミノフェノール標準原液1 mLずつを正確に量り、移動相Aを加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 µL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) により試験を行う。それぞれの液の4-アミノフェノール及び2-アミノフェノールのピーク面積を測定するとき、試料溶液の4-アミノフェノールのピーク面積は、標準溶液の4-アミノフェノールのピーク面積より大きくなく(0.02%以下)、試料溶液の2-アミノフェノールのピーク面積は、標準溶液の2-アミノフェノールのピーク面積の4倍より大きくない(0.02%以下)。

試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：220 nm)

カラム：内径4.6 mm、長さ25 cmのステンレス管に3 µm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°C付近の一定温度

移動相A：過塩素酸2.2 g及びリン酸1.0 gを水に混和し、1000 mLとする。

移動相B：過塩素酸1.7 g及びリン酸1.0 gを液体クロマトグラフィー用アセトニトリルに混和し、1000 mLとする。

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

注入後の時間 (分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)
0～10	100	0
10～25	100→40	0→60

流量：毎分0.8 mL(メサラジンの保持時間約16分)

システム適合性

システムの性能：試料溶液1 mLをとり、移動相Aを加えて200 mLとした液5 mLに2-アミノフェノール標準原液5 mLを加えた液20 µLにつき、上記の条件で操作するとき、2-アミノフェノール、メサラジンの順に溶出し、その分離度は3以上である。

システムの再現性：標準溶液20 µLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、2-アミノフェノールのピーク面積の相対標準偏差は2.5%以下である。

(7) アニリン 本品0.10 gを正確に量り、移動相に溶かし、正確に50 mLとし、試料溶液とする。別にアニリン硫酸塩30.5 mgを正確に量り、移動相に溶かし、正確に100 mLとする。この液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に100 mLとする。この液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液100 µL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) により試験を行う。それぞれの液のアニリンのピーク面積を測定するとき、試料溶液のアニリンのピーク面積は、標準溶液のアニリンのピーク面積より大きくない(10 ppm以下)。

試験条件

検出器：蛍光光度計(励起波長：280 nm、蛍光波長：340 nm)

カラム：内径4.6 mm、長さ25 cmのステンレス管に5 µm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：40°C付近の一定温度

移動相：酢酸ナトリウム三水合物9.52 gを水に溶かし、酢酸(100) 1.72 mLを加え、水を加えて1000 mLとした液に酢酸(100)又は希水酸化ナトリウム試液を加えてpH 5.0に調整する。この液500 mLに液体クロマトグラフィー用アセトニトリル500 mLを加える。

流量：アニリンの保持時間が約5分になるよう調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液100 µLにつき、上記の条件で操作するとき、アニリンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ3000段以上、2.0以下である。

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

(8) 3-アミノフェノール、3-アミノ安息香酸、ゲンチジン酸、サリチル酸及びその他の類縁物質 本品50 mgを正確に量り、移動相Aに溶かし、正確に50 mLとし、試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、移動相Aを加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。別に3-アミノフェノール10 mgを正確に量り、移動相Aに溶かし、正確に100 mLとする。この液1 mLを正確に量り、移動相Aを加えて正確に50 mLとし、3-アミノフェノール標準溶液とする。3-

アミノ安息香酸5.0 mgを正確に量り、移動相Aに溶かし、正確に100 mLとする。この液1 mLを正確に量り、移動相Aを加えて正確に50 mLとし、3-アミノ安息香酸標準溶液とする。ゲンチジン酸5.0 mgを正確に量り、移動相Aに溶かし、正確に100 mLとする。この液1 mLを正確に量り、移動相Aを加えて正確に50 mLとし、ゲンチジン酸標準溶液とする。サリチル酸15 mgを正確に量り、移動相Aに溶かし、正確に100 mLとする。この液1 mLを正確に量り、移動相Aを加えて正確に50 mLとし、サリチル酸標準溶液とする。試料溶液、標準溶液、3-アミノフェノール標準溶液、3-アミノ安息香酸標準溶液、ゲンチジン酸標準溶液及びサリチル酸標準溶液10 µL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3-アミノフェノールのピーク面積は、3-アミノフェノール標準溶液の3-アミノフェノールのピーク面積より大きくない(0.2%以下)。試料溶液の3-アミノ安息香酸のピーク面積は、3-アミノ安息香酸標準溶液の3-アミノ安息香酸のピーク面積より大きくない(0.1%以下)。試料溶液のゲンチジン酸のピーク面積は、ゲンチジン酸標準溶液のゲンチジン酸のピーク面積より大きくない(0.1%以下)。試料溶液のサリチル酸のピーク面積は、サリチル酸標準溶液のサリチル酸のピーク面積より大きくない(0.3%以下)。試料溶液の3-アミノフェノール、メサラジン、3-アミノ安息香酸、ゲンチジン酸及びサリチル酸以外のピーク面積は、標準溶液のメサラジンのピーク面積の1/10より大きくない(0.1%以下)。試料溶液のメサラジン以外のピークの合計面積は、標準溶液のメサラジンのピーク面積より大きくない(1.0%以下)。

試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：220 nm)

カラム：内径4.6 mm、長さ25 cmのステンレス管に5 µmの液体クロマトグラフィー用オクタジリル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A：過塩素酸2.2 g及びリン酸1.0 gを水に混和し、1000 mLとする。

移動相B：過塩素酸1.7 g及びリン酸1.0 gを液体クロマトグラフィー用アセトニトリルに混和し、1000 mLとする。

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

注入後の時間 (分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)
0～7	100	0
7～25	100→40	0→60

流量：毎分1.8 mL(メサラジンの保持時間約5分)

面積測定範囲：試料溶液注入後25分間

システム適合性

検出の確認：標準溶液1 mLを正確に量り、移動相Aを加えて正確に20 mLとする。この液10 µLから得たメサラジンのピーク面積が、標準溶液のメサラジンのピーク面積の3.5～6.5%になることを確認する。

システムの性能：試料溶液1 mL及び3-アミノ安息香酸

の移動相A溶液(1→20000) 2 mLに移動相Aを加えて100 mLとする。この液10 µLにつき、上記の条件で操作するとき、メサラジン、3-アミノ安息香酸の順に溶出し、その分離度は3以上である。

システムの再現性：標準溶液10 µLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、メサラジンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

乾燥減量(2.41) 0.5%以下(1 g, 105℃, 2時間)。

強熱残分(2.44) 0.2%以下(1 g)。

定量法 本品を乾燥し、その約50 mgを精密に量り、熱湯100 mLに溶かす。速やかに室温まで冷却し、0.1 mol/L水酸化ナトリウム液で滴定(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。

0.1 mol/L水酸化ナトリウム液1 mL=15.31 mg C₇H₇NO₃

貯法

保存条件 遮光して保存する。

容器 密閉容器。

メサラジン徐放錠

Mesalazine Extended-release Tablets

本品は定量するとき、表示量の95.0～105.0%に対応するメサラジン(C₇H₇NO₃：153.14)を含む。

製法 本品は「メサラジン」をとり、錠剤の製法により製する。

確認試験 本品を粉末とし、「メサラジン」20 mgに対応する量を取り、薄めたリン酸(1→1000) 100 mLを加えて激しく振り混ぜる。この液5 mLをとり、薄めたリン酸(1→1000)を加えて50 mLとし、ろ過する。ろ液につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定するとき、波長227～231 nm及び298～302 nmに吸収の極大を示す。

錠剤均一性(6.02) 質量偏差試験又は次の方法による含量均一性試験のいずれかを行うとき、適合する。

本品1個をとり、薄めたリン酸(1→1000) 6V/25 mLを加え、錠剤が崩壊するまで振り混ぜる。これにメタノール3V/5 mLを加え、30分間超音波処理した後、1 mL中にメサラジン(C₇H₇NO₃)約1 mgを含む液となるように薄めたリン酸(1→1000)を加えて正確にV mLとし、遠心分離する。上澄液8 mLを正確に量り、内標準溶液2 mLを正確に加え、更にメタノール13 mLを加えた後、薄めたリン酸(1→1000)を加えて50 mLとし、試料溶液とする。以下定量法を準用する。

メサラジン(C₇H₇NO₃)の量(mg)= $M_s \times Q_T / Q_S \times V / 40$

M_s ：定量用メサラジンの秤取量(mg)

内標準溶液 アミノ安息香酸エチルのメタノール溶液(1→800)

溶出性(6.10) 試験液に溶出試験第2液900 mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行うとき、本品の3時間、6時間及び24時間の溶出率はそれぞれ10～40%、30～60%及び80%以上である。

本品1個をとり、試験を開始し、規定された時間にそれぞれ溶出液20 mLを正確にとり、直ちに37±0.5℃に加温した

試験液20 mLを正確に注意して捕う。溶出液は孔径0.45 μm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10 mL以上を除き、次のろ液V mLを正確に量り、1 mL中にメサラジン(C₇H₇NO₃)約56 μgを含む液となるように試験液を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別に定量用メサラジンを105℃で2時間乾燥し、その約28 mgを精密に量り、試験液に溶かし、正確に100 mLとする。この液5 mLを正確に量り、試験液を加えて正確に25 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行い、波長330 nmにおける吸光度A_{T(n)}及びA_Sを測定する。

n回目の溶出液採取時におけるメサラジン(C₇H₇NO₃)の表示量に対する溶出率(%) (n=1, 2, 3)

$$= M_S \times \left\{ \frac{A_{T(n)}}{A_S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{T(i)}}{A_S} \times \frac{1}{45} \right) \right\} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 180$$

M_S : 定量用メサラジンの秤取量(mg)

C : 1錠中のメサラジン(C₇H₇NO₃)の表示量(mg)

定量法 本品20個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。メサラジン(C₇H₇NO₃)約40 mgに対応する量を精密に量り、薄めたリン酸(1→1000) 100 mLを加え、激しく振り混ぜ、5分間超音波処理し、内標準溶液10 mLを正確に加え、更にメタノール90 mLを加えた後、薄めたリン酸(1→1000)を加えて250 mLとし、孔径0.45 μmのメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液5 mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別に定量用メサラジンを105℃で2時間乾燥し、その約40 mgを精密に量り、薄めたリン酸(1→1000) 100 mLを加え、激しく振り混ぜ、5分間超音波処理して溶かし、内標準溶液10 mLを正確に加え、更にメタノール90 mLを加えた後、薄めたリン酸(1→1000)を加えて250 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μLにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するメサラジンのピーク面積の比Q_T及びQ_Sを求める。

メサラジン(C₇H₇NO₃)の量(mg)=M_S × Q_T/Q_S

M_S : 定量用メサラジンの秤取量(mg)

内標準溶液 アミノ安息香酸エチルのメタノール溶液(1→800)

試験条件

検出器 : 紫外吸光度計(測定波長 : 300 nm)

カラム : 内径4.0 mm, 長さ10 cmのステンレス管に5 μm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 : 40℃付近の一定温度

移動相 : メタノール400 mL, リン酸1 mL, ラウリル硫酸ナトリウム0.865 g及びテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩0.679 gを水に溶かし、1000 mLとする。

流量 : メサラジンの保持時間が約10分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液10 μLにつき、上記の条件で操作するとき、メサラジン、内標準物質の順に溶出し、

その分離度は3以上である。

システムの再現性 : 標準溶液10 μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するメサラジンのピーク面積の比の相対標準偏差は1.0%以下である。

貯法

保存条件 遮光して保存する。

容器 密閉容器。

医薬品各条の部 メチルセルロースの条粘度の項及び定量法の項(ii)の目を次のように改める。

メチルセルロース

粘度 (2.53)

(i) 第1法 本品の表示粘度が600 mPa·s未満のものに適用する。本品の換算した乾燥物4.000 gに対応する量を広口瓶に正確に量り、熱湯(90 ~ 99℃)を加えて200 gとし、容器に蓋をした後、かき混ぜ機を用いて均一な分散液となるまで毎分350 ~ 450回転で10 ~ 20分間かき混ぜる。必要ならば容器の器壁に付着した試料をかき取り、分散液に加えた後、5℃以下の水浴中で20 ~ 40分間かき混ぜながら溶解する。必要ならば冷水を加えて200 gとし、溶液中又は液面に泡を認めるときは遠心分離などで除き、試料溶液とする。試料溶液につき、20±0.1℃で粘度測定法第1法により試験を行うとき、表示粘度の80 ~ 120%である。

(ii) 第2法 本品の表示粘度が600 mPa·s以上のものに適用する。本品の換算した乾燥物10.00 gに対応する量を広口瓶に正確に量り、熱湯(90 ~ 99℃)を加えて500 gとし、以下第1法と同様に操作して試料溶液とする。試料溶液につき、20±0.1℃で粘度測定法第2法の単一円筒形回転粘度計により、次の条件で試験を行うとき、表示粘度の75 ~ 140%である。

操作条件

装置機種 : ブロックフィールド型粘度計LVモデル又は同等の機種

円筒番号, 回転数及び換算乗数 : 表示粘度の区分で定めた以下の表に従う。

表示粘度(mPa·s)		円筒番号	回転数 / 分	換算乗数
600以上	1400未満	3	60	20
1400以上	3500未満	3	12	100
3500以上	9500未満	4	60	100
9500以上	99500未満	4	6	1000
99500以上		4	3	2000

装置の操作 : 装置を作動させ、2分間回転させてから粘度計の測定値を読み取り、少なくとも2分間停止する。同様の操作を2回繰り返し、3回の測定値を平均する。

定量法

(ii) 操作法 本品約65 mgを精密に量り、分解瓶に入れ、アジピン酸0.06 ~ 0.10 g, 内標準溶液2.0 mL及びヨウ化水素酸2.0 mLを加え、直ちに密栓し、その質量を精密に量る。分解瓶の内容物の温度が130±2℃になるようにブロックを

加熱しながら、加熱器に付属したマグネチックスターラー又は振とう器を用いて60分間かき混ぜる。マグネチックスターラー又は振とう器が使えない場合には、加熱時間の初めの30分間、5分ごとに手で振り混ぜる。冷後、その質量を精密に量り、減量が内容物質量の0.50%以下及び内容物の漏れがないとき、混合物の上層を試料溶液とする。別にアジピン酸0.06～0.10 g、内標準溶液2.0 mL及びヨウ化水素酸2.0 mLを分解瓶にとり、直ちに密栓し、その質量を精密に量り、マイクロシリンジを用いセプタムを通して定量用ヨードメタン45 µLを加え、その質量を精密に量る。分解瓶を振り混ぜた後、内容物の上層を標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液1～2 µLにつき、次の条件でガスクロマトグラフィー(2.02)により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するヨードメタンのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

$$\text{メトキシ基(CH}_3\text{O)の量(\%)} = M_S / M \times Q_T / Q_S \times 21.86$$

M_S : 定量用ヨードメタンの秤取量(mg)

M : 乾燥物に換算した本品の秤取量(mg)

内標準溶液 *n*-オクタンの*o*-キシレン溶液(3→100)

試験条件

検出器: 熱伝導度型検出器又は水素炎イオン化検出器
 カラム: 内径3～4 mm, 長さ1.8～3 mのガラス管に、ガスクロマトグラフィー用メチルシリコーンポリマーを125～150 µmのガスクロマトグラフィー用ケイソウ土に10～20%の割合で被覆したものを充填する。
 カラム温度: 100°C付近の一定温度
 キャリヤーガス: 熱伝導度型検出器を用いる場合はヘリウム、水素炎イオン化検出器を用いる場合はヘリウム又は窒素。

流量: 内標準物質の保持時間が約10分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液1～2 µLにつき、上記の条件で操作するとき、ヨードメタン、内標準物質の順に流出し、それぞれのピークは完全に分離する。

医薬品各条の部 メトトレキサートの条の次に次の一条を加える。

メトトレキサート錠

Methotrexate Tablets

本品(表示量が2.5 mgのものに限る。以下この条において同じ。)は定量するとき、表示量の95.0～105.0%に対応するメトトレキサート(C₂₀H₂₂N₈O₅: 454.44)を含む。

製法 本品は「メトトレキサート」をとり、錠剤の製法により製する。

確認試験 本品を粉末とし、「メトトレキサート」2.5 mgに対応する量を取り、薄めた塩酸(1→100) 100 mLを加え、振り混ぜた後、ろ過又は遠心分離する。この液につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定するとき、波長241～245 nm及び305～309 nmに吸収の極大を

示す。

製剤均一性 (6.02) 次の方法により含量均一性試験を行うとき、適合する。

本品1個をとり、移動相を加え、かき混ぜた後、1 mL中にメトトレキサート(C₂₀H₂₂N₈O₅)約0.1 mgを含む液となるように移動相を加えて正確に V mLとする。この液を遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。以下定量法を準用する。

メトトレキサート(C₂₀H₂₂N₈O₅)の量(mg)

$$= M_S \times A_T / A_S \times V / 250$$

M_S : 脱水物に換算したメトトレキサート標準品の秤取量(mg)

溶出性 (6.10) 試験液に水900 mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行うとき、本品の45分間の溶出率は85%以上である。

本品1個をとり、試験を開始し、規定された時間に溶出液20 mL以上をとり、孔径0.45 µm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10 mL以上を除き、次のろ液 V mLを正確に量り、1 mL中にメトトレキサート(C₂₀H₂₂N₈O₅)約2.8 µgを含む液となるように水を加えて正確に V' mLとし、試料溶液とする。別にメトトレキサート標準品(別途「メトトレキサート」と同様の方法で水分(2.48)を測定しておく)約25 mgを精密に量り、移動相に溶かし、正確に100 mLとする。この液1 mLを正確に量り、水を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50 µL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、それぞれの液のメトトレキサートのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

メトトレキサート(C₂₀H₂₂N₈O₅)の表示量に対する溶出率(%)

$$= M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / C \times 9$$

M_S : 脱水物に換算したメトトレキサート標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のメトトレキサート(C₂₀H₂₂N₈O₅)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 302 nm)

カラム: 内径4 mm, 長さ15 cmのステンレス管に5 µm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°C付近の一定温度

移動相: 0.2 mol/Lリン酸二水素カリウム試液250 mLに0.2 mol/L水酸化ナトリウム試液29 mL及び水を加えて1000 mLとする。この液890 mLにアセトニトリル110 mLを加える。

流量: メトトレキサートの保持時間が約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 µLにつき、上記の条件で操作するとき、メトトレキサートのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ3000段以上、1.5以下である。

システムの再現性: 標準溶液50 µLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、メトトレキサートのピー

ク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

定量法 本品20個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。メトトレキサート($C_{20}H_{22}N_8O_5$)約10 mgに対応する量を精密に量り、移動相50 mLを加え、振り混ぜた後、移動相を加えて正確に100 mLとする。この液を遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。別にメトトレキサート標準品(別途「メトトレキサート」と同様の方法で水分(2.48)を測定しておく)約25 mgを精密に量り、移動相に溶かし、正確に250 mL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ィー(2.01)により試験を行い、それぞれの液のメトトレキサートのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

メトトレキサート($C_{20}H_{22}N_8O_5$)の量(mg)
 $= M_S \times A_T / A_S \times 2 / 5$

M_S : 脱水物に換算したメトトレキサート標準品の秤取量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 302 nm)

カラム: 内径4.6 mm, 長さ25 cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフ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°C付近の一定温度

移動相: pH 6.0のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液/アセトニトリル混液(89: 11)

流量: メトトレキサートの保持時間が約8分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: メトトレキサート及び葉酸10 mgずつを移動相100 mL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、葉酸、メトトレキサートの順に溶出し、その分離度は8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、メトトレキサートのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

貯法

保存条件 遮光して保存する。

容器 密閉容器。

医薬品各条の部 モンテルカストナトリウムチュアブル錠の条の次に次の一条を加える。

モンテルカストナトリウム顆粒

Montelukast Sodium Granules

本品は定量するとき、表示量の95.0 ~ 105.0%に対応するモンテルカスト($C_{35}H_{36}ClNO_3S$: 586.18)を含む。

製法 本品は「モンテルカストナトリウム」をとり、顆粒剤の製法により製する。

確認試験 本品のモンテルカスト($C_{35}H_{36}ClNO_3S$) 5 mgに対応する量を取り、メタノール/水混液(3: 1) 500 mLを加え、振り混ぜた後、遠心分離する。上澄液につき、紫外可視吸光

度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定するとき、波長281 ~ 285 nm, 325 ~ 329 nm, 343 ~ 347 nm及び357 ~ 361 nmに吸収の極大を示す。

純度試験 類縁物質 定量法の試料溶液を試料溶液とする。

この液1 mLを正確に量り、メタノール/水混液(3: 1)を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液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、試料溶液のモンテルカストに対する相対保持時間約0.45の類縁物質Aの二つのピークの合計面積は、標準溶液のモンテルカストのピーク面積より大きくなく、試料溶液のモンテルカストに対する相対保持時間約0.92の類縁物質Bのピーク面積は、標準溶液のモンテルカストのピーク面積の3/20より大きくなく、試料溶液のモンテルカスト及び上記以外のピークの面積は、標準溶液のモンテルカストのピーク面積の1/10より大きくない。また、試料溶液のモンテルカスト以外のピークの合計面積は、標準溶液のモンテルカストのピーク面積の1.2倍より大きくない。ただし、原薬由来の類縁物質(モンテルカストに対する相対保持時間約1.04の類縁物質E, 約1.16の類縁物質C, 約1.18の類縁物質D, 約1.24及び約1.55の類縁物質F)を除く。さらに、モンテルカストに対する相対保持時間約0.71のピーク面積は自動積分法で求めた面積に感度係数0.6を乗じた値とする。

試験条件

検出器, カラム, カラム温度, 移動相及び流量は定量法の試験条件を準用する。

面積測定範囲: 溶媒のピークの後からモンテルカストの保持時間の約1.5倍の範囲

システム適合性

システムの性能は定量法のシステム適合性を準用する。

検出の確認: 標準溶液10 mLを正確に量り、メタノール/水混液(3: 1)を加えて正確に100 mLとする。この液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、モンテルカストのピークのSN比は10以上である。

システムの再現性: 標準溶液20 μ Lにつき、上記の条件で試験を5回繰り返すとき、モンテルカストのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

製剤均一性 (6.02) 分包品は、次の方法により含量均一性試験を行うとき、適合する。

本操作は遮光した容器を用いて行う。本品1包をとり、内容物の全量を取り出し、メタノール130 mLを加え、超音波処理により粒子を小さく分散させた後、1 mL中にモンテルカスト($C_{35}H_{36}ClNO_3S$)約20 μ gを含む液となるようにメタノールを加えて正確にV mLとし、遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。別にモンテルカストジシクロヘキシルアミン標準品約33 mgを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に100 mLとする。この液8 mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液5 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行い、それぞれの液のモンテルカストのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

モンテルカスト(C₃₅H₃₆ClNO₃S)の量(mg)

$$=M_S \times A_T / A_S \times V / 1250 \times 0.764$$

M_S : モンテルカストジシクロヘキシルアミン標準品の秤取量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 389 nm)

カラム: 内径3.0 mm, 長さ10 cmのステンレス管に5 μmの液体クロマトグラフィー用フェニル化シリカゲルを充填する。

カラム温度: 50°C付近の一定温度

移動相: トリフルオロ酢酸の水/アセトニトリル混液(1:1)溶液(1→500)

流量: モンテルカストの保持時間が約2分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液5 μLにつき, 上記の条件で操作するとき, モンテルカストのピークの理論段数及びシンメトリー係数は, それぞれ1500段以上, 1.5以下である。

システムの再現性: 標準溶液5 μLにつき, 上記の条件で試験を5回繰り返すとき, モンテルカストのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

溶出性 (6.10) 試験液にラウリル硫酸ナトリウム溶液(1→200) 900 mLを用い, パドル法により, 毎分50回転で試験を行うとき, 本品の15分間の溶出率は85%以上である。

本操作は遮光した容器を用いて行う。本品のモンテルカスト(C₃₅H₃₆ClNO₃S)約4 mgに対応する量を精密に量り, 試験を開始し, 規定された時間に溶出液15 mL以上をとり, 孔径0.45 μm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10 mL以上を除き, 次のろ液を試料溶液とする。別にモンテルカストジシクロヘキシルアミン標準品約27 mgを精密に量り, メタノールに溶かし, 正確に100 mLとする。この液2 mLを正確に量り, 試験液を加えて正確に100 mLとし, 標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液25 μL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, それぞれの液のモンテルカストのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

モンテルカスト(C₃₅H₃₆ClNO₃S)の表示量に対する溶出率(%)

$$=M_S / M_T \times A_T / A_S \times 1 / C \times 18 \times 0.764$$

M_S : モンテルカストジシクロヘキシルアミン標準品の秤取量(mg)

M_T : 本品の秤取量(g)

C : 1 g中のモンテルカスト(C₃₅H₃₆ClNO₃S)の表示量(mg)

試験条件

製剤均一性の試験条件を準用する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液25 μLにつき, 上記の条件で操作するとき, モンテルカスト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, 1.5以下である。

システムの再現性: 標準溶液25 μLにつき, 上記の条件

で試験を6回繰り返すとき, モンテルカストのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

定量法 本操作は遮光した容器を用いて行う。本品のモンテルカスト(C₃₅H₃₆ClNO₃S)約48 mgに対応する量を精密に量り, メタノール/水混液(3:1) 200 mLを正確に加える。超音波処理により粒子を小さく分散させた後, 遠心分離し, 上澄液を試料溶液とする。別にモンテルカストジシクロヘキシルアミン標準品約33 mgを精密に量り, メタノール/水混液(3:1)に溶かし, 正確に100 mLとし, 標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 μLずつを正確にとり, 次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い, それぞれの液のモンテルカストのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

モンテルカスト(C₃₅H₃₆ClNO₃S)の量(mg)

$$=M_S \times A_T / A_S \times 2 \times 0.764$$

M_S : モンテルカストジシクロヘキシルアミン標準品の秤取量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 255 nm)

カラム: 内径4.6 mm, 長さ10 cmのステンレス管に3 μmの液体クロマトグラフィー用フェニルヘキシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度: 50°C付近の一定温度

移動相A: トリフルオロ酢酸溶液(1→500)

移動相B: メタノール/アセトニトリル混液(3:2)

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

注入後の時間 (分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)
0 ~ 5	48 → 45	52 → 55
5 ~ 12	45	55
12 ~ 22	45 → 25	55 → 75
22 ~ 23	25	75

流量: 毎分1.5 mL (モンテルカストの保持時間約14分)

システム適合性

システムの性能: 透明の容器に標準溶液10 mLをとり, 過酸化水素(30) 4 μLを加え, 4000 lxの白色光下で10分間放置する。この液20 μLにつき, 上記の条件で操作するとき, モンテルカストに対する相対保持時間約0.92の類縁物質Bのピークとモンテルカストのピークの間隔度は1.5以上である。また, 標準溶液20 μLにつき, 上記の条件で操作するとき, モンテルカスト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, 2.5以下である。

システムの再現性: 標準溶液20 μLにつき, 上記の条件で試験を5回繰り返すとき, モンテルカストのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

貯法

保存条件 遮光して保存する。

容器 気密容器。

その他

類縁物質A, B, C, D, E及びFは, 「モンテルカストナトリウム」のその他を準用する。

医薬品各条の部 葉酸の条純度試験の項(2)の目を次のように改める。

葉酸

純度試験

(2) 遊離アミン 定量法の試料溶液30 mLを正確に量り、希塩酸20 mL及び水を加えて正確に100 mLとし、試料溶液とする。別に純度試験用パラアミノベンゾイルグルタミン酸標準品をデシケーター(減圧, シリカゲル)で4時間乾燥し、その約50 mgを精密に量り、薄めたエタノール(2→5)に溶かし、正確に100 mLとする。この液3 mLを正確に量り、水を加えて正確に1000 mLとし、標準溶液とする。これらの液4 mLずつを正確に量り、以下定量法と同様に操作し、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行う。試料溶液及び標準溶液から得たそれぞれの液の波長550 nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定するとき、遊離アミンの量は1.0%以下である。

$$\text{遊離アミンの量(\%)} = M_S / M_T \times A_T / A_S$$

M_S : 純度試験用パラアミノベンゾイルグルタミン酸標準品の秤取量(mg)

M_T : 脱水物に換算した本品の秤取量(mg)

医薬品各条の部 ラウリル硫酸ナトリウムの条を次のように改める。

ラウリル硫酸ナトリウム

Sodium Lauryl Sulfate

$C_{12}H_{25}NaO_4S$: 288.38

Monosodium monododecyl sulfate

[151-21-3]

本医薬品各条は、三薬局方での調和合意に基づき規定した医薬品各条である。

なお、三薬局方で調和されていない部分のうち、調和合意において、調和の対象とされた項中非調和となっている項の該当箇所は「 \blacklozenge 」で、調和の対象とされた項以外に日本薬局方が独自に規定することとした項は「 \circ 」で囲むことにより示す。

本品はラウリル硫酸ナトリウムを主成分とするアルキル硫酸ナトリウムの混合物である。

本品は定量するとき、アルキル硫酸ナトリウム[ラウリル硫酸ナトリウム($C_{12}H_{25}NaO_4S$)として] 85.0%以上を含む。

◆性状 本品は白色～淡黄色の結晶又は粉末で、僅かに特異なにおいがある。

本品はエタノール(95)にやや溶けにくい。

本品1 gは水10 mLに澄明に又は混濁して溶ける。◆

確認試験

(1) 本品2.5 gを白金製又は石英製のるつぼに入れ、5 mol/L硫酸試液2 mLを加える。水浴上で加熱し、次に注意してパーナーで徐々に温度を上げて加熱した後、できれば電

気炉に入れ、 $600 \pm 25^\circ\text{C}$ で強熱し、残留物を完全に灰化する。冷後、1 mol/L硫酸試液数滴を加え、再び同様に加熱及び強熱する。冷後、炭酸アンモニウム試液数滴を加え、蒸発乾固した後、更に同様に強熱する。冷後、残留物を水50 mLに溶かし、かき混ぜる。この液2 mLにヘキサヒドロキノアンチモン(V)酸カリウム試液4 mLを加えるとき、白色の結晶性の沈殿を生じる。必要ならば、ガラス棒で試験管の内壁をこする。

(2) 本品の水溶液(1→10)に塩酸を加えて酸性とし、20分間煮沸するとき、沈殿を生じない。この液に塩化バリウム試液を加えるとき、白色の沈殿を生じる。

(3) 本品0.1 gを水10 mLに溶かし、振り混ぜるとき、著しく泡立つ。

(4) (3)の水溶液0.1 mLにメチレンブルー試液0.1 mL及び希硫酸2 mLを加え、更にジクロロメタン2 mLを加え、振り混ぜるとき、ジクロロメタン層は濃青色を呈する。

純度試験

(1) アルカリ 本品1.0 gを水100 mLに溶かし、フェノールレッド試液0.1 mLを加え、0.1 mol/L塩酸で滴定(2.50)するとき、その消費量は0.5 mL以下である。

(2) 塩化ナトリウム 本品約5 gを精密に量り、水50 mLに溶かし、必要ならば希硝酸を加えて中性とし、0.1 mol/L塩化ナトリウム試液5 mLを正確に加え、0.1 mol/L硝酸銀液で滴定(2.50)する(指示薬:フルオレセインナトリウム試液2滴)。ただし、滴定の終点は液の黄緑色が黄色を経て、だいたい色を呈するときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1 mol/L硝酸銀液1 mL = 5.844 mg NaCl

塩化ナトリウム($NaCl$: 58.44)の量は次の硫酸ナトリウム(Na_2SO_4 : 142.04)の量と合わせて8.0%以下である。

(3) 硫酸ナトリウム 本品約1 gを精密に量り、水10 mLに溶かし、エタノール(95) 100 mLを加えて沸点近くで2時間加熱し、温時、沈殿をガラスろ過器(G4)でろ過し、沸騰エタノール(95) 100 mLで洗う。ガラスろ過器の残留物を水150 mLで溶かして洗い込み、希塩酸10 mLを加えて沸騰するまで加熱し、塩化バリウム試液25 mLを加え、一夜放置する。沈殿をろ取し、洗液に硝酸銀試液を加えても混濁を生じなくなるまで水で洗い、沈殿をろ紙とともに乾燥し、徐々に温度を上げ500～600°Cで恒量になるまで強熱した後、質量を量り、硫酸バリウム($BaSO_4$: 233.39)の量とする。

硫酸ナトリウム(Na_2SO_4)の量(mg)

$$= \text{硫酸バリウム}(BaSO_4)\text{の量(mg)} \times 0.6086$$

(4) 未反応アルコール 本品約10 gを精密に量り、水100 mLに溶かし、エタノール(95) 100 mLを加えて分液漏斗に入れ、ペンタン50 mLずつで3回抽出する。乳化して分離しにくいときは、塩化ナトリウムを加える。ペンタン抽出液の全量を合わせ、水50 mLずつで3回洗い、無水硫酸ナトリウムで脱水し、次に液をろ過し、ろ液を質量既知のビーカーにとり、水浴上でペンタンを留去する。残留物を105°Cで30分間乾燥し、放冷した後、質量を量るとき、残留物の量は4.0%以下である。

◇水分(2.48) 5.0%以下(0.5 g, 容量滴定法, 直接滴定)。◇

◇総アルコール量 本品約5 gを精密に量り、水150 mL及び塩酸50 mLを加え、還流冷却器を付け、4時間煮沸する。冷却後、ジエチルエーテル75 mLずつで2回抽出し、ジエチルエーテル抽出液を合わせ、水浴上でジエチルエーテルを留去し、次に105°Cで30分間乾燥し、質量を量るとき、その量は59.0%以上である。◇

定量法 本品約1.15 gを精密に量り、水を加え、必要ならば加温して溶かし、正確に1000 mLとする。この液20 mLを100 mLの共栓付きメスシリンダーに正確にとり、ジクロロメタン15 mLと臭化ジミジウム-パテントブルー混合試液10 mLを加えて振り混ぜる。強く振り混ぜながら0.004 mol/Lベンゼトニウム塩化物液で滴定(2.50)し、次の滴定の前に層の分離を確認し、終点はジクロロメタン層の淡赤色が灰青色に変わるときとする。

0.004 mol/Lベンゼトニウム塩化物液1 mL
= 1.154 mg C₁₂H₂₅NaO₄S

◆貯法 容器 密閉容器。◆

医薬品各条の部 ラナトシドCの条を削る。

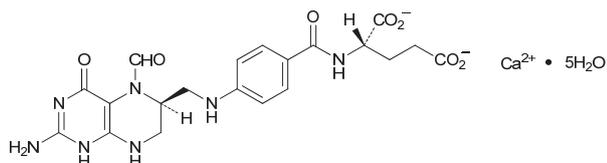
医薬品各条の部 ラナトシドC錠の条を削る。

医薬品各条の部 レボフロキサシン点眼液の条の次に次の一条を加える。

レボホリナートカルシウム水和物

Calcium Levofolinate Hydrate

レボホリナートカルシウム



C₂₀H₂₁CaN₇O₇ · 5H₂O : 601.58

Monocalcium N-[4-({(6S)-2-amino-5-formyl-4-oxo-

1,4,5,6,7,8-hexahydropteridin-6-yl}]methyl}amino)benzoyl]-

L-glutamate pentahydrate

[419573-16-3]

本品は定量するとき、換算した脱水及び脱溶媒物に対し、レボホリナートカルシウム(C₂₀H₂₁CaN₇O₇ : 511.50) 97.0 ~ 102.0%を含む。

性状 本品は白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

本品は水にやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。

本品は吸湿性である。

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: -10 ~ -15° (脱水及び脱溶媒物に換算したもの0.25 g, pH 8.1の0.2 mol/Lトリス緩衝液, 25 mL, 100 mm)。

確認試験

(1) 本品の水溶液(1→100000)につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 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。

(3) 本品の水溶液(1→200)はカルシウム塩の定性反応(1.09)の(2)及び(3)を呈する。

pH(2.54) 本品0.4 gに新たに煮沸して冷却した水50 mLを加え、必要ならば40°Cに加温して溶かした液のpHは7.0 ~ 8.5である。

純度試験

(1) 溶状 本品0.4 gに水50 mLを加え、必要ならば40°Cに加温して溶かすとき、液は透明である。また、この液につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行うとき、波長420 nmにおける吸光度は0.25以下である。

(2) 塩化物 本品0.300 gに水50 mLを加え、必要ならば40°Cに加温して溶かし、2 mol/L硝酸試液10 mLを加え、0.005 mol/L硝酸銀液で適定(2.50)する(電位差適定法)(0.5%以下)。

0.005 mol/L硝酸銀液1 mL=0.177 mg Cl

(3) 重金属(1.07) 本品1.0 g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2.0 mLを加える(20 ppm以下)。

(4) 白金 別に規定する(5 ppm以下)。

(5) 類縁物質 本品20 mgを水25 mL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200 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 µLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー(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、試料溶液のレボホリナート以外のピークの面積は、標準溶液のレボホリナートのピーク面積より大きくない。また、試料溶液のレボホリナート以外のピークの合計面積は、標準溶液のレボホリナートのピーク面積の5倍より大きくない。

試験条件

検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は定量法の試験条件を準用する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からレボホリナートの保持時間の約3倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液5 mLを正確に量り、水を加えて正確に25 mLとする。この液20 µLから得たレボホリナートのピーク面積が、標準溶液のレボホリナートのピーク面積の14 ~ 26%になることを確認する。

システムの性能：標準溶液20 µLにつき、上記の条件で操作するとき、レボホリナートのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ1500段以上、1.5以下である。

システムの再現性：標準溶液20 µLにつき、上記の条件

で試験を6回繰り返すとき、レボホリナートのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

(6) ジアステレオマー 本品50 mgを水100 mL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ィー (2.01) により試験を行う。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らの量を求めるとき、レボホリナートに対する相対保持時間約2.0のジアステレオマーのピークの量は0.3%以下である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：286 nm)

カラム：内径4 mm、長さ15 cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフィー用ヒトアルブミン化学結合シリカゲルを充填する。

カラム温度：40°C付近の一定温度

移動相：リン酸二水素ナトリウム二水和物3.4 gを水870 mLに溶かし、水酸化ナトリウム試液又はリン酸を加えてpH 4.9に調整した後、2-ブロパノール110 mL及びアセトニトリル20 mLを加える。

流量：レボホリナートの保持時間が約16分になるように調整する。

システム適合性

検出の確認：ホリナートカルシウム標準品10 mgを水に溶かし、50 mLとする。この液1 mLに試料溶液を加えて20 mLとし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液1 mLを正確に量り、水を加えて正確に10 mLとする。この液10 μ Lから得たジアステレオマーのピーク面積が、システム適合性試験用溶液のジアステレオマーのピーク面積の7 ~ 13%になることを確認する。

システムの性能：システム適合性試験用溶液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、レボホリナート、ジアステレオマーの順に溶出し、その分離度は5以上である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ジアステレオマーのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

水分 (2.48) 12.0 ~ 17.0%(0.2 g, 容量滴定法, 直接滴定)。

定量法 本品及びホリナートカルシウム標準品(別途「ホリナートカルシウム」と同様の方法で水分 (2.48) を測定しておく)約10 mgずつを精密に量り、それぞれを水に溶かし、正確に25 mLとし、試料溶液及び標準溶液とする。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ィー (2.01) により試験を行い、試料溶液のレボホリナート及び標準溶液のホリナートのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

レボホリナートカルシウム($C_{20}H_{21}CaN_7O_7$)の量(mg)
 $=M_S \times A_T / A_S$

M_S ：脱水物に換算したホリナートカルシウム標準品の秤取量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：254 nm)

カラム：内径4.6 mm、長さ15 cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフ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：45°C付近の一定温度

移動相：薄めた0.05 mol/Lリン酸水素二ナトリウム試液 (4→25)/メタノール/テトラブチルアンモニウムヒドロキシド試液混液(385 : 110 : 4)にリン酸を加えてpH 7.5に調整する。

流量：ホリナートの保持時間が約10分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：葉酸10 mgを移動相50 mLに溶かす。

この液5 mLに標準溶液5 mLを加えた液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ホリナート、葉酸の順に溶出し、その分離度は10以上である。

システムの再現性：標準溶液20 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ホリナートのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

貯法

保存条件 遮光して保存する。

容器 気密容器。

医薬品各条の部 ロキシスロマイシンの条の次に次の一条を加える。

ロキシスロマイシン錠

Roxithromycin Tablets

本品は定量するとき、表示された力価の95.0 ~ 110.0%に対応するロキシスロマイシン($C_{41}H_{76}N_2O_{15}$: 837.05)を含む。

製法 本品は「ロキシスロマイシン」をとり、錠剤の製法により製する。

確認試験 本品を粉末とし、「ロキシスロマイシン」0.3 g(力価)に対応する量を取り、アセトニトリル10 mLを加え、振り混ぜた後、遠心分離する。上澄液を水浴上で減圧留去し、残留物を60°Cで1時間減圧乾燥し、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3460 cm^{-1} 、2940 cm^{-1} 、1728 cm^{-1} 、1633 cm^{-1} 及び1464 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

製剤均一性 (6.02) 質量偏差試験又は次の方法による含量均一性試験のいずれかを行うとき、適合する。

本品1個をとり、移動相7V/10 mLを加え、超音波処理により錠剤を崩壊させ、振り混ぜた後、内標準溶液V/25 mLを正確に加え、1 mL中にロキシスロマイシン($C_{41}H_{76}N_2O_{15}$)約1.5 mg(力価)を含む液となるように移動相を加えてV mLとする。この液を孔径0.45 μ m以下のメンブランフィルターでろ過し、初めのろ液5 mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。以下定量法を準用する。

ロキシスロマイシン($C_{41}H_{76}N_2O_{15}$)の量[mg(力価)]
 $=M_S \times Q_T / Q_S \times V / 25$

M_S ：ロキシスロマイシン標準品の秤取量[mg(力価)]

内標準溶液 パラオキシ安息香酸イソプロピルの移動相溶液(1→800)

溶出性 (6.10) 試験液に溶出試験第2液900 mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行うとき、本品の30分間の溶出率は80%以上である。

本品1個をとり、試験を開始し、規定された時間に溶出液20 mL以上をとり、孔径0.45 μm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10 mL以上を除き、次のろ液V mLを正確に量り、1 mL中にロキシスロマイシン(C₄₁H₇₆N₂O₁₅)約0.17 mg(力価)を含む液となるように試験液を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別にロキシスロマイシン標準品約33 mg(力価)に対応する量を精密に量り、試験液に溶かし、正確に200 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50 μL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、それぞれの液のロキシスロマイシンのピーク面積A_T及びA_Sを測定する。

ロキシスロマイシン(C₄₁H₇₆N₂O₁₅)の表示量[mg(力価)]に対する溶出率(%)

$$=M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / C \times 450$$

M_S: ロキシスロマイシン標準品の秤取量[mg(力価)]

C: 1錠中のロキシスロマイシン(C₄₁H₇₆N₂O₁₅)の表示量[mg(力価)]

試験条件

検出器、カラム温度及び移動相は定量法の試験条件を準用する。

カラム: 内径4.6 mm, 長さ15 cmのステンレス管に5 μm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。

流量: ロキシスロマイシンの保持時間が約5分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液50 μLにつき、上記の条件で操作するとき、ロキシスロマイシ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2300段以上、2.0以下である。

システムの再現性: 標準溶液50 μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ロキシスロマイシンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

定量法 本品20個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。ロキシスロマイシン(C₄₁H₇₆N₂O₁₅)約38 mg(力価)に対応する量を精密に量り、移動相20 mLを加え、激しく振り混ぜた後、内標準溶液1 mLを正確に加え、更に移動相を加えて25 mLとする。この液を孔径0.45 μm以下のメンブランフィルターでろ過し、初めのろ液5 mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にロキシスロマイシン標準品約38 mg(力価)を精密に量り、移動相に溶かした後、内標準溶液1 mLを正確に加え、更に移動相を加えて25 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μLにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するロキシスロマイシンのピーク面積の比Q_T及びQ_Sを求める。

ロキシスロマイシン(C₄₁H₇₆N₂O₁₅)の量[mg(力価)]
=M_S × Q_T / Q_S

M_S: ロキシスロマイシン標準品の秤取量[mg(力価)]

内標準溶液 パラオキシ安息香酸イソプロピルの移動相溶液(1 → 800)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 230 nm)

カラム: 内径4.6 mm, 長さ25 cmのステンレス管に5 μm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°C付近の一定温度

移動相: リン酸二水素アンモニウム49.1 gを水に溶かし1000 mLとし、2 mol/L水酸化ナトリウム試液を加えてpH 5.3に調整する。この液690 mLにアセトニトリル310 mLを加える。

流量: ロキシスロマイシンの保持時間が約12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 μLにつき、上記の条件で操作するとき、ロキシスロマイシン、内標準物質の順で溶出し、その分離度は10以上である。

システムの再現性: 標準溶液10 μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するロキシスロマイシンのピーク面積の比の相対標準偏差は1.0%以下である。

貯法 容器 気密容器。

医薬品各条の部 ロキタマイシンの条を削る。

医薬品各条の部 ロキタマイシン錠の条を削る。