

～お知らせ～

本原案は、通常の日本薬局方収載原案とは異なり、溶液の調製操作が濃度記載であるなど、第十九改正日本薬局方原案作成要領（一部改正）に一部、則っていない部分があること、一般試験法2.00クロマトグラフィー総論を初めて医薬品各条に適用することから、他の原案とは区別した形で意見募集をさせていただきます。以下に記載いたします背景情報についてご留意の上、原案をご確認ください。

第十九改正日本薬局方作成基本方針の「3. 作成方針に沿った第十九改正に向けての具体的な方策」の「（3）医薬品のグローバル化に対応した国際化の一層の推進」において、「①医薬品各条に関する国際調和の推進」が掲げられています。一方、同項の「③日米欧三薬局方検討会議（PDG）の場を通じた医薬品添加物及び試験法の国際調和等の推進、調和事項の速やかな日本薬局方への導入、並びに成果の国際的な活用の推進」

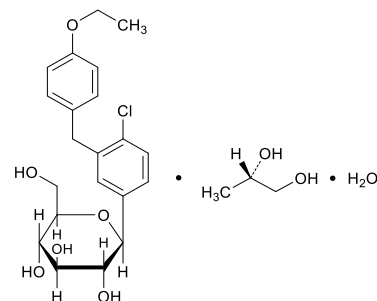
（注：現在、PDGは、和名が薬局方調和国際会議で、日米欧印四薬局方に拡大しております）で掲げられているPDGでの医薬品添加物の国際調和以外の医薬品各条に関する国際調和は現在行われていません。近年、欧州薬局方(EP)と米国薬局方(USP)の間において、PDGとは独立した位置づけで、原薬及び製剤におけるプロスペクティブな二局間国際調和が進められています。そこで、現在PDGが行っている薬局方基準の調和作業を医薬品原薬や製剤に拡大することを目指し、日本薬局方及びUSPは、「ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物」及び「ダパグリフロジンプロピレングリコール錠」各条の二局間調和に取り組むことになりました。原案検討委員会に化学薬品各条国際調和パイロットWGが新たに組織され、二局間調和作業が試行的に実施されました。

その成果物である本原案には、第十九改正日本薬局方原案作成要領（一部改正）で求めている記載ぶりと異なり溶液の調製操作が濃度記載になると共に、初めて一般試験法2.00クロマトグラフィー総論が適用されました。今後の日本薬局方の国際調和活動、医薬品各条の検討方針の参考とさせていただきますので、本原案について、広く関係者の皆様からご意見をお寄せいただきますようお願いいたします。

なお、本原案における溶液の調製操作や一般試験法2.00クロマトグラフィー総論の適用の取扱いについては、今後周知させていただきます。

ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

Dapagliflozin Propylene Glycolate Hydrate



$C_{21}H_{25}ClO_6 \cdot C_3H_8O_2 \cdot H_2O$: 502.98

(1S)-1,5-Anhydro-1-C-[(4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl)-D-glucitol mono-(S)-propane-1,2-diol monohydrate
[960404-48-2]

本品は定量するとき、換算した脱水及び脱プロピレングリコール物に対し、ダパグリフロジン($C_{21}H_{25}ClO_6$: 408.87) 98.0 ～ 102.0%を含む。

性状 本品は白色～微黄白色の粉末である。

本品は*N,N*-ジメチルアセトアミド又はエタノール(95)に溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水に溶けにくい。

確認試験

（1）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又はATR法により試験を行い、本品のスペクトルとダパグリフロジンプロピレングリコー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。

（2）定量法の試料溶液及び標準溶液10 μLにつき、定量法の条件でクロマトグラフィー総論（2.00）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。

純度試験 類縁物質 定量法の試料溶液10 μLにつき、次の条件でクロマトグラフィー総論（2.00）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、ダパグリフロジンに対する相対保持時間1.24の類縁物質Bのピークの量は0.15%以下であり、ダパグリフロジン及び上記以外のピークの量は0.10%以下である。また、ダパグリフロジン以外のピークの合計量は0.30%以下である。なお、報告の閾値は0.05%である。

試験条件

検出器、カラム、カラム温度、移動相、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：溶媒のピークの後から注入後39分まで
システム適合性

ピークの対称性及び分離度は定量法のシステム適合性を準用する。

システムの感度：定量法の標準溶液にアセトニトリルを

加え、ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物の濃度が0.1 µg/mL相当になるように希釈する。この液10 µLにつき、上記の条件で操作するとき、ダバグリフロジンのピークのSN比は10以上である。

水分 (2.48) 3.2 ~ 4.0%(0.1 g, 電量滴定法)。

プロピレングリコール 本品をとり、1 mL中にダバグリフロジンプロピレングリコール水和物20 mgを含む液となるように内標準溶液を加えて溶かし、試料溶液とする。別にプロピレングリコールをとり、1 mL中にプロピレングリコールを3.0 mg含む液となるように内標準溶液を加えて溶かし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液1.0 µLにつき、次の条件でクロマトグラフィー総論 (2.00) により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するプロピレングリコールのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。次式によりプロピレングリコールの量を求めるとき、14.0 ~ 16.5%である。

プロピレングリコール(C₃H₈O₂)の量(%)

$$= C_S / C_U \times Q_T / Q_S \times 100$$

C_S : 標準溶液中のプロピレングリコールの濃度(mg/mL)

C_U : 試料溶液中の本品の濃度(mg/mL)

内標準溶液 エチレングリコールの*N,N*-ジメチルアセトアミド溶液(33→12500)

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: 150℃を2分間保持した後、毎分40℃で240℃まで昇温し、240℃を4分間保持する。

注入口温度: 240℃付近の一定温度

検出器温度: 240℃付近の一定温度

キャリアーガス: ヘリウム

流量: 毎分3.5 mL

スプリット比: 1 : 24

システム適合性

分離度: 標準溶液1.0 µLにつき、上記の条件で操作するとき、プロピレングリコールと内標準物質の分離度は1.5以上である。

システムの再現性: 標準溶液1.0 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プロピレングリコールのピーク面積の比の相対標準偏差は3.0%以下である。

定量法 本品及びダバグリフロジンプロピレングリコール標準品をとり、それぞれ1 mL中にダバグリフロジンプロピレングリコール水和物0.2 mgを含む液となるようにアセトニトリルを加えて溶かし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 µLずつを正確にとり、次の条件でクロマトグラフィー総論 (2.00) により試験を行い、それぞれの液のダバグリフロジンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

ダバグリフロジン(C₂₁H₂₅ClO₆)の量(%)

$$= C_S / C_U \times A_T / A_S \times 100$$

C_S : 標準溶液中のダバグリフロジンプロピレングリコー

ル標準品の濃度(mg/mL)

C_U : 試料溶液中の本品の濃度(mg/mL)

試験条件

検出器: 紫外吸光度計(波長: 220 nm)

カラム: 内径4.6 mm, 長さ15 cmのステンレス管に3.5 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: 30℃付近の一定温度

移動相A: 水/トリフルオロ酢酸混液(2000 : 1)

移動相B: 液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/トリフルオロ酢酸混液(2000 : 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 ~ 2	85	15
2 ~ 36	85→10	15→90
36 ~ 39	10	90

流量: 毎分1 mL(ダバグリフロジンの保持時間約17分)

システム適合性

ピークの対称性: 標準溶液10 µLにつき、上記の条件で操作するとき、ダバグリフロジンのピークのシンメトリ係数は0.8 ~ 1.5である。

分離度: 標準溶液にシステム適合性試験用ダバグリフロジン類縁物質A標準品0.16 µg/mLを含む液10 µLにつき、上記の条件で操作するとき、ダバグリフロジンとダバグリフロジンに対する相対保持時間約1.02の類縁物質Aの分離度は2.0以上である。

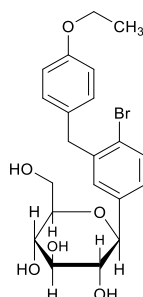
システムの再現性: 標準溶液10 µLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ダバグリフロジンのピーク面積の相対標準偏差は、クロマトグラフィー総論 (2.00) 表2.00-1に従い、0.85%以下である。

貯法 容器 密閉容器。

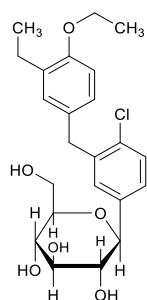
その他

類縁物質A:

(1S)-1,5-Anhydro-1-C-{4-bromo-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl}-D-glucitol



- 175 類縁物質B :
 176 (1S)-1,5-Anhydro-1-C-{4-chloro-3-[(4-ethoxy-3-
 177 ethylphenyl)methyl]phenyl}-D-glucitol



- 178
 179 試験実施上の注意：必要に応じて精密及び正確に操作する。
 180 -----

181 **9. 01 標準品(1)の項に次を追加する.**

- 182 ダパグリフロジンプロピレングリコール標準品
 183 システム適合性試験用ダパグリフロジン類縁物質A標準品
 184
 185