

～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錠

Dapagliflozin Propylene Glycolate Tablets

本品は定量するとき、表示量の93.5～105.0%に対応するダパグリフロジン($C_{21}H_{25}ClO_6$: 408.87)を含む。

製法 本品は「ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物」をとり、錠剤の製法により製する。

製造要件 本品の管理戦略において、事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点を置いた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法を基盤として、溶出性の試験と同等以上の識別性をもって品質を担保できることが科学的に説明可能な場合は、以下に示す崩壊性をもって溶出性の評価に代えることができる。

崩壊性〈6.09〉 補助盤を使用して試験を行うとき、適合する。ただし、試験時間は12分間とし、試験液には2 mol/L酢酸試液14 mLに酢酸ナトリウム三水合物2.99 gを加え、水を加えて溶かし、1000 mLとし、必要ならば、酢酸又は希水酸化ナトリウム試液を加えてpH 4.5に調整した液を用いる。

確認試験

（1）本品を粉末とし、ダパグリフロジン10 mgに対応する量を取り、アセトン10 mLを加え、1分以上かき混ぜる。この液をろ過し、ろ液を時計皿にとり蒸発乾固する。残留物につき、赤外吸収スペクトル測定法〈2.25〉のATR法により測定するとき、波数1611 cm^{-1} 、1583 cm^{-1} 、1477 cm^{-1} 、1393 cm^{-1} 、1300 cm^{-1} 、1177 cm^{-1} 、1085 cm^{-1} 、1039 cm^{-1} 、821 cm^{-1} 、771 cm^{-1} 及び688 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

（2）定量法の試料溶液及び標準溶液15 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の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15 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、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0.84の類縁物質TBのピークの量は0.4%以下、その他の個々の類縁物質は0.2%以下、類縁物質の合計量は0.9%以下である。なお、報告の閾値は0.1%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36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pH 11の0.05 mol/Lリン酸カリウム緩衝液／アセトニトリル混液(1:1)を加えて希釈し、1 mL当たりダパグリフロジンを0.1 μg 含む溶液を調製する。この液15 μL につき、上記の条件で操作するとき、ダパグリフロジンのピークのSN比は10以上である。

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、pH 11の0.05 mol/Lリン酸カリウム緩衝液／アセトニトリル混液(1 : 1)を加え、超音波処理した後、錠剤が完全に崩壊するまで振り混ぜる。さらに、1 mL中にダバグリフロジン($C_{21}H_{25}ClO_6$) 0.1 mgを含む液となるように、pH 11の0.05 mol/Lリン酸カリウム緩衝液／アセトニトリル混液(1 : 1)を加えて正確に V mLとし、ろ過する。初めのろ液3 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。

ダバグリフロジン($C_{21}H_{25}ClO_6$)の量(mg)

$$= C_S \times A_T / A_S \times V$$

C_S : 標準溶液中のダバグリフロジンの濃度(mg/mL)

溶出性 〈6.10〉 試験液に2 mol/L酢酸試液14 mLに酢酸ナトリウム三水合物2.99 gを加え、水を加えて溶かし、1000 mLとし、必要ならば、酢酸又は希水酸化ナトリウム試液を加えてpH 4.5に調整した液1000 mLを用い、パドル法により、毎分60回転で試験を行うとき、本品の15分間の Q 値は80%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5 mL以上を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にダバグリフロジンプロピレングリコール標準品を試験液／アセトニトリル混液(3 : 2)に溶かし、1000 mL中に表示量のダバグリフロジン($C_{21}H_{25}ClO_6$)を含む液を調製し、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液40 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($C_{21}H_{25}ClO_6$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= C_S \times A_T / A_S \times 1 / C \times 100000$$

C_S : 標準溶液中のダバグリフロジン($C_{21}H_{25}ClO_6$)の濃度(mg/mL)

C : 1錠中のダバグリフロジン($C_{21}H_{25}ClO_6$)の表示量(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3 mm、長さ10 cmのステンレス管に3 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 : 35℃付近の一定温度

移動相 : 水／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(1200 : 800 : 1)

流量 : 毎分0.8 mL (ダバグリフロジンのピークの保持時間2.3分)

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液40 μ L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 ~ 1.8である。

システムの再現性 : 標準溶液40 μ L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2%以下である。

定量法 本品5個以上をとり、pH 11の0.05 mol/Lリン酸カリウム緩衝液／アセトニトリル混液(1 : 1)を加え、超音波処理

した後、錠剤が完全に崩壊するまで振り混ぜる。さらに、1 mL中にダバグリフロジン($C_{21}H_{25}ClO_6$)約0.1 mgを含む溶液となるようにpH 11の0.05 mol/Lリン酸カリウム緩衝液／アセトニトリル混液(1 : 1)を加えて正確に V mLとし、ろ過する。初めのろ液3 mL以上を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にダバグリフロジンプロピレングリコール標準品を精密に量り、1 mL中にダバグリフロジン($C_{21}H_{25}ClO_6$)約0.1 mgを含む溶液となるようにpH 11の0.05 mol/Lリン酸カリウム緩衝液／アセトニトリル混液(1 : 1)を加えて溶かし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液15 μ L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、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。

本品1個中のダバグリフロジン($C_{21}H_{25}ClO_6$)の量(mg)

$$= C_S \times A_T / A_S \times V / 5$$

C_S : 標準溶液中のダバグリフロジンの濃度(mg/mL)

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15 cmのステンレス管に3 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 : 35℃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 ~ 3	90	10
3 ~ 33	90→5	10→95
33 ~ 36	5	95

流量 : 毎分1 mL (ダバグリフロジンの保持時間約19分)

システム適合性

ピークの対称性 : 標準溶液15 μ L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標準品をダバグリフロジンに対し約0.2%の濃度になるように添加する。この液15 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ダバグリフロジンと類縁物質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15 μ L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1.0%以下である。

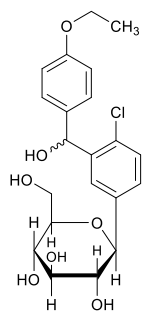
貯法 容器 気密容器。

その他

類縁物質Aは、「ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物」のその他を準用する。

類縁物質TB :

198 (1S)-1,5-Anhydro-1-C-{4-chloro-3-[(4-
199 ethoxyphenyl)(hydroxy)methyl]phenyl}-D-glucitol
200



201

202 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。

203

204 **9. 01 標準品(1)の項に次を追加する.**

205 ダバグリフロジンプロピレングリコール標準品

206 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

207 **9. 41 試薬・試液の項に次を追加する.**

208 リン酸カリウム緩衝液, 0.05 mol/L, pH 11 リン酸二水素カ
209 リウム溶液(17→2500)に水酸化カリウム溶液(9→20)を加え
210 てpH 11に調整する。

211

212