

(注) 「第十九改正日本薬局方の制定に伴う医薬品製造販売承認申請等の取扱いについて」(令和8年4月10日医薬薬審発0410第1号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長、以下「課長通知」という。)の「13. その他留意事項等(2) 溶液の調製操作」の内容は以下のとおり。詳細は課長通知をご確認ください。

医薬品各条「ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物」における 溶液の調製操作の参考

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〉の液体クロマトグラフィーにより試験を行う。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1 mLにアセトニトリルを加えて100 mLとする。この液1 mLにアセトニトリルを加えて20 mLとする。この液10 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。

プロピレングリコール 本品約0.1 gを精密に量り、内標準溶液5 mLを正確に加えて溶かし、試料溶液とする。別にプロピレングリコール約75 mgを精密に量り、内標準溶液25 mLを正確に加えて標準溶液とする。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〉のガスクロマトグラフィーにより試験を行い、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($\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_2$)の量(%)

$$= M_S / M_T \times Q_T / Q_S \times 20$$

M_S ：プロピレングリコールの秤取量(g)

M_T ：本品の秤取量(g)

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 本品及びダパグリフロジンプロピレングリコール標準品約40 mgずつを精密に量り、それぞれをアセトニトリルに溶かし、正確に200 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、次の条件でクロマトグラフィー総論〈2.00〉の液体クロマトグラフィーにより試験を行い、それぞれの液のダパグリフロジンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

ダパグリフロジン($C_{21}H_{25}ClO_6$)の量(mg)
 $= M_S \times A_T / A_S$

M_S : ダパグリフロジンプロピレングリコール標準品の秤取量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(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°C付近の一定温度

移動相A：水/ダパグリフロジンプロピレングリコール用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/ダパグリフロジンプロピレングリコール用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(ダパ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，ダパグリフロジンのピークのシンメトリー係数は0.8 ~ 1.5である。

分離度：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4 mgをアセトニトリルに溶かし25 mLとする。この液1 mLをとり，アセトニトリルを加えて10 mLとする。更に，この液0.1 mLをとり，標準溶液を加えて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，ダパグリフロジンとダパ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，ダパ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。