

(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号厚生労働省医薬品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錠」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15 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、ダパグリフロジン及び上記以外のピークは0.2%以下、ダパグリフロジン以外のピークの合計は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1 mLを正確にとり、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)に加えて正確に100 mLとする。この液1 mLを正確にとり、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)に加えて正確に10 mLとする。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中にダパグリフロジン($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClO}_6$) 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。

ダパグリフロジン($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClO}_6$)の量(mg)

$$= M_s \times A_T / A_s \times 1 / 250 \times V$$

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)

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和物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 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、次のろ液を試料溶液とする。別にダパグリフロジンプロピレングリコール標準品約31 mgを精密に量り、アセトニトリル5 mLに溶かし、試験液/アセトニトリル混液(3:2)を加えて正確に250 mLとする。1000 mL中に表示量のダパグリフロジン($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClO}_6$)を含む液になるように、この液V mLを正確に量り、試験液/アセトニトリル混液(3:2)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40 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($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClO}_6$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= M_s \times A_T / A_s \times V / C \times 4$$

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)

C : 1錠中のダパグリフロジン($C_{21}H_{25}ClO_6$)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°C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/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(1200 : 800 : 1)

流量 : 毎分0.8 mL (ダパ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, ダパグリフロジンのピークのシンメトリー係数は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, ダパグリフロジ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中にダパグリフロジン($C_{21}H_{25}ClO_6$)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. 別にダパグリフロジンプロピレングリコール標準品約31 mgを精密に量り, 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)を加えて溶かし, 正確に250 mLとし, 標準溶液とする. 試料溶液及び標準溶液15 μ L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)

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

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(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°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 ~ 3 | 90 | 10 |
| 3 ~ 33 | 90→5 | 10→95 |
| 33 ~ 36 | 5 | 95 |

流量 : 毎分1 mL (ダパ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)に溶かし25 mLとする. この液1 mL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15 μ Lにつき, 上記の条件で操作するとき, ダパ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, ダパグ

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.