

薬食審査発第 0816001 号
平成 16 年 8 月 16 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験（案）等について

平成 15 年 1 月 31 日厚生労働省告示第 3 号、平成 15 年 4 月 22 日厚生労働省告示第 175 号及び平成 15 年 7 月 25 日厚生労働省告示第 265 号をもって行われた再評価指定については、それぞれ平成 15 年 5 月 2 日、平成 15 年 7 月 22 日及び平成 15 年 10 月 27 日、が再評価申請期限であったところであるが、今般、このうち別紙製剤につき、公的溶出試験（案）を別添 1、標準製剤等を別添 2、標準的な溶出試験条件を別添 3 のとおりとすることとしたので、貴管下関係業者に対し周知徹底方よろしく御配慮願いたい。

なお、今般、公的溶出試験（案）が示されたことに伴い、当該製剤に係る再評価申請者が平成 10 年 9 月 9 日医薬審第 790 号審査管理課長通知「医療用医薬品の品質再評価に伴う溶出試験の設定に係る承認事項一部変更承認申請等の取扱いについて」による溶出試験一変申請を行う場合には、平成 16 年 11 月 16 日までに行うよう、併せて御指導願いたい。

別紙

リン酸ジヒドロコデイン・dl-塩酸メチルエフェドリン・マレイン酸クロルフェニラミン (10mg/g・20mg/g・4mg/g 散、3mg・7mg・1.5mg 錠)

塩酸テトラサイクリン (50mg カプセル、250mg カプセル)

エトドラク (100mg 錠 a、200mg 錠 a)

エトドラク (100mg 錠 b、200mg 錠 b)

モフェゾラク (75mg 錠)

ドカルパミン (750mg/g 顆粒)

塩酸ベバントロール (25mg 錠、50mg 錠、100mg 錠)

一硝酸イソソルビド (10mg 錠、20mg 錠)

エカベトナトリウム (667mg/g 顆粒)

ナフトピジル (25mg 錠 a、50mg 錠 a)

ナフトピジル (25mg 錠 b、50mg 錠 b)

塩酸トリエンチン (250mg カプセル)

エパルレスタット (50mg 錠)

アルベンダゾール (200mg 錠)

アスコルビン酸 (250mg/g 顆粒)

塩酸クリンダマイシン (75mg カプセル、150mg カプセル)

塩酸リンコマイシン (250mg カプセル)

硝酸チアミン・塩酸ピリドキシリン・酢酸ヒドロキシコバラミン (10mg・100mg・1.044mg 錠)

リボフラビン・塩酸ピリドキシリン (5mg・10mg 錠)

別添 1

公的溶出試験（案）について

（別に規定するものの他，日本薬局方一般試験法溶出試験法を準用する。）

リン酸ジヒドロコデイン 10 mg/g ・ dl-塩酸メチルエフェドリン 20 mg/g ・ マレイン酸クロルフェニラミン 4 mg/g 散

溶出試験 本品約 1g をとり，試験液に水 900 mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う（ただし，試料は試験液に分散するように投入する）．溶出試験開始 15 分後及び 60 分後，溶出液 20mL を正確にとり，直ちに 37 ± 0.5 に加温した水 20mL を正確に注意して補う．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 を除き，次のろ液を試料溶液とする．別にリン酸ジヒドロコデイン標準品（別途リン酸ジヒドロコデイン（日局）と同様の条件で乾燥減量を測定しておく）約 0.022g を精密に量り，水に溶かし，正確に 100 mL とし，標準原液 A とする．また，dl-塩酸メチルエフェドリン標準品を 105 で 3 時間乾燥し，その約 0.022g を精密に量り，水に溶かし，正確に 100 mL とし，標準原液 B とする．また，マレイン酸クロルフェニラミン標準品を 105 で 3 時間乾燥し，その約 0.022g を精密に量り，水に溶かし，正確に 100 mL とし，標準原液 C とする．標準原液 A 5 mL，標準原液 B 10 mL 及び標準原液 C 2 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法により試験を行い，ジヒドロコデインのピーク面積 A_{Ta} 及び A_{Sa} ，dl-メチルエフェドリンのピーク面積 A_{Tb} 及び A_{Sb} 並びにクロルフェニラミンのピーク面積 $A_{Tc(n)}$ 及び A_{Sc} を測定する．

本品の 15 分間のリン酸ジヒドロコデイン及び dl-塩酸メチルエフェドリンの溶出率並びに 60 分間のマレイン酸クロルフェニラミンの溶出率がそれぞれ 70% 以上，75% 以上及び 70% 以上のときは適合とする．

1 回目の溶出液採取時におけるリン酸ジヒドロコデイン ($\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_{Sa}}{W_T} \times \frac{A_{Ta}}{A_{Sa}} \times \frac{1}{C_a} \times 45$$

1 回目の溶出液採取時における dl-塩酸メチルエフェドリン ($\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO} \cdot \text{HCl}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_{Sb}}{W_T} \times \frac{A_{Tb}}{A_{Sb}} \times \frac{1}{C_b} \times 90$$

n 回目の溶出液採取時におけるマレイン酸クロルフェニラミン ($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$) の表示量に対する溶出率 (%) ($n=1, 2$)

$$= \frac{W_{Sc}}{W_T} \times \frac{1}{A_{Sc}} \times \left(A_{Tc(n)} + \sum_{i=1}^{n-1} A_{Tc(i)} \times \frac{1}{90} \right) \times \frac{1}{C_c} \times 18$$

W_{Sa} : 乾燥物に換算したリン酸ジヒドロコデイン標準品の量 (mg)

W_{Sb} : dl-塩酸メチルエフェドリン標準品の量 (mg)

W_{Sc} : マレイン酸クロルフェニラミン標準品の量 (mg)

W_T : リン酸ジヒドロコデイン・dl-塩酸メチルエフェドリン・マレイン酸クロルフェニラミン散の秤取量 (g)

C_a : 1g 中のリン酸ジヒドロコデイン ($C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$) の表示量 (mg)

C_b : 1g 中の dl-塩酸メチルエフェドリン ($C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$) の表示量 (mg)

C_c : 1g 中のマレイン酸クロルフェニラミン ($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 254nm)

カラム: 内径 4.6mm, 長さ 10cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする.

カラム温度: 40 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の薄めたリン酸 (1 1000) 溶液 (3 1000) / アセトニトリル混液 (2:1)

流量: dl-メチルエフェドリンの保持時間が約 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 50 μ L につき, 上記の条件で操作するとき, ジヒドロコデイン, dl-メチルエフェドリン, クロルフェニラミンの順に溶出し, それぞれのピークは完全に分離する. また, ジヒドロコデイン, dl-メチルエフェドリン及びクロルフェニ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, 2.0 以下である.

システムの再現性: 標準溶液 50 μ L につき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, ジヒドロコデイン, dl-メチルエフェドリン及びクロルフェニラミンそれぞれのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である.

リン酸ジヒドロコデイン標準品 リン酸ジヒドロコデイン (日局). ただし, 定量するとき, 換算した乾燥物に対し, リン酸ジヒドロコデイン ($C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$) 99.0% 以上を含むもの.

dl-塩酸メチルエフェドリン標準品 dl-塩酸メチルエフェドリン (日局).

マレイン酸クロルフェニラミン標準品 マレイン酸クロルフェニラミン標準品 (日局).

リン酸ジヒドロコデイン 3 mg・dl-塩酸メチルエフェドリン 7 mg・マレイン酸クロルフェニラミン 1.5 mg 錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水 900 mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 15 分後、溶出液 20mL 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、次のろ液を試料溶液とする。別にリン酸ジヒドロコデイン標準品(別途リン酸ジヒドロコデイン(日局)と同様の条件で乾燥減量を測定しておく)約 0.021g 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 25 mL とし、標準原液 A とする。また、dl-塩酸メチルエフェドリン標準品を 105 で 3 時間乾燥し、その約 0.019g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100 mL とし、標準原液 B とする。また、マレイン酸クロルフェニラミン標準品を 105 で 3 時間乾燥し、その約 0.021g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、水を加えて正確に 25 mL とし、標準原液 C とする。標準原液 A 5 mL、標準原液 B 2 mL 及び標準原液 C 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 100 μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、ジヒドロコデインのピーク面積 A_{Ta} 及び A_{Sa} 、dl-メチルエフェドリンのピーク面積 A_{Tb} 及び A_{Sb} 並びにクロルフェニラミンのピーク面積 A_{Tc} 及び A_{Sc} を測定する。

本品の 15 分間のリン酸ジヒドロコデイン、dl-塩酸メチルエフェドリン及びマレイン酸クロルフェニラミンの溶出率がそれぞれ 75% 以上のときは適合とする。

リン酸ジヒドロコデイン ($C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{Sa} \times \frac{A_{Ta}}{A_{Sa}} \times \frac{1}{C_a} \times \frac{72}{5}$$

dl-塩酸メチルエフェドリン ($C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{Sb} \times \frac{A_{Tb}}{A_{Sb}} \times \frac{1}{C_b} \times 36$$

マレイン酸クロルフェニラミン ($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{Sc} \times \frac{A_{Tc}}{A_{Sc}} \times \frac{1}{C_c} \times \frac{36}{5}$$

W_{Sa} : 乾燥物に換算したリン酸ジヒドロコデイン標準品の量 (mg)

W_{Sb} : dl-塩酸メチルエフェドリン標準品の量 (mg)

W_{Sc} : マレイン酸クロルフェニラミン標準品の量 (mg)

C_a : 1錠中のリン酸ジヒドロコデイン ($C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$) の表示量 (mg)

C_b : 1錠中の dl-塩酸メチルエフェドリン ($C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$) の表示量 (mg)

C_c : 1錠中のマレイン酸クロルフェニラミン ($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 254nm)

カラム: 内径 4.6mm, 長さ 10cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 40 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の薄めたリン酸 (1 1000) 溶液 (3 1000) / アセトニトリル混液 (2:1)

流量: dl-メチルエフェドリンの保持時間が約 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 100 μ L につき, 上記の条件で操作するとき, ジヒドロコデイン, dl-メチルエフェドリン, クロルフェニラミンの順に溶出し, それぞれのピークは完全に分離する。また, ジヒドロコデイン, dl-メチルエフェドリン及びクロルフェニ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, 2.0 以下である。

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 6 回繰り返すとき, ジヒドロコデイン, dl-メチルエフェドリン及びクロルフェニラミンそれぞれのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

リン酸ジヒドロコデイン標準品 リン酸ジヒドロコデイン (日局)。ただし, 定量するとき, 換算した乾燥物に対し, リン酸ジヒドロコデイン ($C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$) 99.0% 以上を含むもの。

dl-塩酸メチルエフェドリン標準品 dl-塩酸メチルエフェドリン (日局)。

マレイン酸クロルフェニラミン標準品 マレイン酸クロルフェニラミン標準品 (日局)。

塩酸テトラサイクリン 50mg カプセル

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に水 900 mL を用い、溶出試験法第 2 法(ただし、シンカーを用いる)により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 15 分後、溶出液 20mL 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 10mL を除き、次のろ液 6mL を正確に量り、水を加えて正確に 20mL とし試料溶液とする。別に塩酸テトラサイクリン標準品約 0.017g(力価)に対応する量を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 50mL 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により試験を行い、波長 276nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする。

塩酸テトラサイクリンの表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 300$$

W_S : 塩酸テトラサイクリン標準品の量 [mg(力価)]

C : 1 カプセル中の塩酸テトラサイクリンの表示量 [mg(力価)]

塩酸テトラサイクリン標準品 塩酸テトラサイクリン標準品(日局)。

塩酸テトラサイクリン 250mg カプセル

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に水 900 mL を用い、溶出試験法第 2 法(ただし、シンカーを用いる)により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 15 分後、溶出液 20mL 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 10mL を除き、次のろ液 3mL を正確に量り水を加えて正確に 50mL とし、試料溶液とする。別に塩酸テトラサイクリン標準品約 0.017g (力価) に対応する量を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 50mL 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により試験を行い、波長 276nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする。

塩酸テトラサイクリンの表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 1500$$

W_S : 塩酸テトラサイクリン標準品の量 [mg (力価)]

C : 1 カプセル中の塩酸テトラサイクリンの表示量 [mg (力価)]

塩酸テトラサイクリン標準品 塩酸テトラサイクリン標準品 (日局)。

エトドラク100mg錠 (a)

溶出試験 本品1個をとり、試験液に薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1-2) 900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始15分後、溶出液20mL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10mLを除き、次のろ液4 mLを正確に量り、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1-2)を加えて正確に20mLとし、試料溶液とする。別にエトドラク標準品を60 mgをとり、減圧で4時間乾燥し、その約0.022gを精密に量り、メタノール10mLに溶かした後、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1-2)を加えて正確に200mLとする。この液4 mLを正確に量り、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1-2)を加えて正確に20mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1-2)を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長279nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

エトドラク($C_{17}H_{21}NO_3$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 450$$

W_S : エトドラク標準品の量(mg)

C : 1錠中のエトドラク($C_{17}H_{21}NO_3$)の表示量(mg)

エトドラク標準品 $C_{17}H_{21}NO_3$: 287.35 (±) - 1,8 - ジエチル - 1,3,4,9 - テトラヒドロピラノ [3,4 - b] インドール - 1 - 酢酸で下記の規格に適合するもの。必要な場合には次に示す方法により精製する。

精製法 エトドラク1gをとり、薄めたメタノール(7-10)10mLを加えて加熱して溶かし、熱時ろ過する。ろ液をかき混ぜながら徐冷し、結晶を析出させる。析出した結晶をろ取し、60 mgをとり、減圧で5時間乾燥する。

性状 本品は白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3350cm^{-1} , 2970cm^{-1} , 1746cm^{-1} , 1413cm^{-1} , 1035cm^{-1} , 及び 749cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品0.10gをとり、メタノール10mL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200mL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法により試験を行う。薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板を、L-アスコルビン酸0.5 gをメタノール/水混液(4:1)100mLに溶かした液

を 2 cm の高さまで入れた展開槽に入れ，下部から 3 cm の高さまで展開した後，30 分間風乾する．この薄層板の下部から 2.5 cm の位置に試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを速やかにスポットし，直ちに，トルエン / 1,4 - ジオキサン / 酢酸(100)混液 (60 : 17 : 3) を展開溶媒として約 15 cm 展開した後，薄層板を風乾する．これに紫外線 (主波長 254 nm) を照射するとき，試料溶液から得た主スポット以外のスポットは，標準溶液から得たスポットより濃くない．

乾燥減量 0.5% 以下 (1 g ， 減圧 ， 60 $^{\circ}$ C ， 4 時間) ．

含量 99.0% 以上 定量法 本品を乾燥し，その約 0.3 g を精密に量り，エタノール (99.5) 50 mL に溶かし，0.1 mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する (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 = 28.735 mg $C_{17}H_{21}NO_3$

エトドラク 100mg 錠 (b)

溶出試験 本品 1 個をとり，試験液に薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) 900 mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験開始 30 分後，溶出液 20mL 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 10mL を除き，次のろ液 4mL を正確に量り，薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) を加えて正確に 20mL とし，試料溶液とする．別にエトドラク標準品を 60 ℃ 減圧で 4 時間乾燥し，その約 0.022g を精密に量り，メタノール 10mL に溶かした後，薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) を加えて正確に 200mL とする．この液 4mL を正確に量り，薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) を加えて正確に 20mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液につき，薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) を対照とし，紫外可視吸光度測定法により試験を行い，波長 279nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する．

本品の 30 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする．

エトドラク ($C_{17}H_{21}NO_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 450$$

W_S : エトドラク標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のエトドラク ($C_{17}H_{21}NO_3$) の表示量 (mg)

エトドラク標準品 $C_{17}H_{21}NO_3$: 287.35 (±)-1,8-ジエチル-1,3,4,9-テトラヒドロピラノ[3,4-b]インドール-1-酢酸で，下記の規格に適合するもの．必要な場合には次に示す方法により精製する．

精製法 エトドラク 1g をとり，薄めたメタノール (7 10) 10mL を加えて加熱して溶かし，熱時ろ過する．ろ液をかき混ぜながら徐冷し，結晶を析出させる．析出した結晶をろ取し，60 ℃ 減圧で 5 時間乾燥する．

性状 本品は白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である．

確認試験 本品を乾燥し，赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき，波数 3350cm^{-1} ， 2970cm^{-1} ， 1746cm^{-1} ， 1413cm^{-1} ， 1035cm^{-1} ，及び 749cm^{-1} ，付近に吸収を認める．

類縁物質 本品 0.10g をとり，メタノール 10mL に溶かし，試料溶液とする．この液 1mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 200mL 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法により試験を行う．薄層クロマトグラフ用シリカゲル (蛍光剤入り) を用いて調製した薄層板

を，L-アスコルビン酸 0.5g をメタノール/水混液（4：1）100mL に溶かした液を 2cm の高さまで入れた展開槽に入れ，下部から 3cm の高さまで展開した後，30 分間風乾する．この薄層板の下部から 2.5cm の位置に試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを速やかにスポットし，直ちに，トルエン/1,4-ジオキサン/酢酸(100)混液（60：17：3）を展開溶媒として約 15cm 展開した後，薄層板を風乾する．これに紫外線（主波長 254nm）を照射するとき，試料溶液から得た主スポット以外のスポットは，標準溶液から得たスポットより濃くない．

乾燥減量 0.5%以下（1g，減圧，60℃，4時間）

定量法 本品を乾燥し，その約 0.3g を精密に量り，エタノール(99.5)50mL に溶かし，0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する（電位差滴定法）．同様の方法で空試験を行い，補正する．

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 1mL = 28.735mg $C_{17}H_{21}NO_3$

エトドラク200mg錠 (a)

溶出試験 本品1個をとり、試験液に薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1-2) 900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始15分後、溶出液20mL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10mLを除き、次のろ液2mLを正確に量り、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1-2)を加えて正確に20mLとし、試料溶液とする。別にエトドラク標準品を60℃、減圧で4時間乾燥し、その約0.022gを精密に量り、メタノール10mLに溶かした後、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1-2)を加えて正確に200mLとする。この液4mLを正確に量り、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1-2)を加えて正確に20mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1-2)を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長279nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

エトドラク($C_{17}H_{21}NO_3$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 900$$

W_S : エトドラク標準品の量(mg)

C : 1錠中のエトドラク($C_{17}H_{21}NO_3$)の表示量(mg)

エトドラク標準品 $C_{17}H_{21}NO_3$: 287.35 (±) - 1,8 - ジエチル - 1,3,4,9 - テトラヒドロピラノ [3,4 - b] インドール - 1 - 酢酸で下記の規格に適合するもの。必要な場合には次に示す方法により精製する。

精製法 エトドラク1gをとり、薄めたメタノール(7-10)10mLを加えて加熱して溶かし、熱時ろ過する。ろ液をかき混ぜながら徐冷し、結晶を析出させる。析出した結晶をろ取し、60℃、減圧で5時間乾燥する。

性状 本品は白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3350cm^{-1} 、 2970cm^{-1} 、 1746cm^{-1} 、 1413cm^{-1} 、 1035cm^{-1} 、及び 749cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品0.10gをとり、メタノール10mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に200mL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法により試験を行う。薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板を、L

- アスコルビン酸0.5 g をメタノール / 水混液 (4 : 1) 100mL に溶かした液を 2 cm の高さまで入れた展開槽に入れ , 下部から 3 cm の高さまで展開した後 , 30 分間風乾する . この薄層板の下部から 2.5 cm の位置に試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを速やかにスポットし , 直ちに , トルエン / 1,4 - ジオキサン / 酢酸(100)混液 (60 : 17 : 3) を展開溶媒として約 15 cm 展開した後 , 薄層板を風乾する . これに紫外線 (主波長 254 nm) を照射するとき , 試料溶液から得た主スポット以外のスポットは , 標準溶液から得たスポットより濃くない .

乾燥減量 0.5% 以下 (1 g , 減圧 , 60 $^{\circ}$ C , 4 時間) .

含量 99.0% 以上 定量法 本品を乾燥し , その約 0.3 g を精密に量り , エタノール(99.5)50 mL に溶かし , 0.1 mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する (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 = 28.735 mg $C_{17}H_{21}NO_3$

エトドラク 200mg 錠 (b)

溶出試験 本品 1 個をとり，試験液に薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) 900 mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験開始 30 分後，溶出液 20mL 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 10mL を除き，次のろ液 2mL を正確に量り，薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) を加えて正確に 20mL とし試料溶液とする．別にエトドラク標準品を 60 ，減圧で 4 時間乾燥し，その約 0.022g を精密に量り，メタノール 10mL に溶かした後，薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) を加えて正確に 200mL とする．この液 4mL を正確に量り，薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) を加えて正確に 20mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液につき，薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) を対照とし，紫外可視吸光度測定法により試験を行い，波長 279nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する．

本品の 30 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする．

エトドラク ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 900$$

W_S : エトドラク標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のエトドラク ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$) の表示量 (mg)

エトドラク標準品 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: 287.35 (\pm)-1,8-ジエチル-1,3,4,9 テトラヒドロピラノ[3,4-b]インドール-1 酢酸で，下記の規格に適合するもの．必要な場合には次に示す方法により精製する．

精製法 エトドラク 1g をとり，薄めたメタノール (7 10) 10mL を加えて加熱して溶かし，熱時ろ過する．ろ液をかき混ぜながら徐冷し，結晶を析出させる．析出した結晶をろ取し，60 ，減圧で 5 時間乾燥する．

性状 本品は白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である．

確認試験 本品を乾燥し，赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき，波数 3350cm^{-1} , 2970cm^{-1} , 1746cm^{-1} , 1413cm^{-1} , 1035cm^{-1} , 及び 749cm^{-1} , 付近に吸収を認める．

類縁物質 本品 0.10g をとり，メタノール 10mL に溶かし，試料溶液とする．この液 1mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 200mL 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法により試験を行う．

薄層クロマトグラフ用シリカゲル（蛍光剤入り）を用いて調製した薄層板を，L-アスコルビン酸 0.5g をメタノール／水混液（4：1）100mL に溶かした液を 2cm の高さまで入れた展開槽に入れ，下部から 3cm の高さまで展開した後，30 分間風乾する．この薄層板の下部から 2.5cm の位置に試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを速やかにスポットし，直ちに，トルエン／1,4-ジオキサン／酢酸(100)混液（60：17：3）を展開溶媒として約 15cm 展開した後，薄層板を風乾する．これに紫外線（主波長 254nm）を照射するとき，試料溶液から得た主スポット以外のスポットは，標準溶液から得たスポットより濃くない．

乾燥減量 0.5%以下（1g，減圧，60℃，4時間）

含量 99.0%以上 定量法 本品を乾燥し，その約 0.3g を精密に量り，エタノール(99.5)50mL に溶かし，0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する（電位差滴定法）．同様の方法で空試験を行い，補正する．

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 1mL = 28.735mg $C_{17}H_{21}NO_3$

モフェゾラク75mg錠

溶出試験 本品1個をとり，試験液に薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液（1 2）900mLを用い，溶出試験法第2法により，毎分50回転で試験を行う．溶出試験開始15分後に溶出液20mL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10mLを除き，次のろ液2 mLを正確に量り，薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液（1 2）を加えて正確に20mLとし，試料溶液とする．別にモフェゾラク標準品（別途本品0.1gにつき，水分測定法の容量滴定法，直接滴定により水分を測定しておく）約0.021gを精密に量り，メタノールに溶かし，正確に100mLとする．この液4 mLを正確に量り，薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液（1 2）を加えて正確に100mLとし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液につき，薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液（1 2）を対照とし，紫外可視吸光度測定法により試験を行い，波長235nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する．

本品の15分間の溶出率が85%以上のときは適合とする．

モフェゾラク（ $C_{19}H_{17}NO_5$ ）の表示量に対する溶出率（%）

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 360$$

W_S ：脱水物に換算したモフェゾラク標準品の量（mg）

C ：1錠中のモフェゾラク（ $C_{19}H_{17}NO_5$ ）の表示量（mg）

モフェゾラク標準品 $C_{19}H_{17}NO_5$ ：339.34〔3.4-ジ（4-メトキシフェニル）-5-イソキサゾリル〕-酢酸で，下記の規格に適合するもの．必要ならば次に示す方法により精製する．

精製法 モフェゾラク20.0gを水酸化ナトリウム溶液（59 25000）1000mLに溶かした後，減圧濃縮する．結晶が大部分析出したとき，少量のアセトンを加え，濃縮乾固する．得られた結晶にクロロホルム/メタノール/水混液（12：6：1）95mLを加え，ゆるく加熱して溶かし，冷後，結晶をろ取する．これを水800mLに溶かし，かき混ぜながら薄めた塩酸（27 200）140mLを約1時間かけて滴加し，析出した結晶をろ取する．得られた結晶を遮光減圧下で，1日乾燥する．

性状 本品は白色の結晶性の粉末である．

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき，波長 1731cm^{-1} ， 1611cm^{-1} ， 1514cm^{-1} ， 1434cm^{-1} ， 1251cm^{-1} 及び 833cm^{-1} 付近に吸収を認める．

融点 144～150

類縁物質 本品0.05gをクロロホルム 5 mLに溶かし，試料溶液とする．試料溶液 1 mLを正確に量り，クロロホルムを加えて正確に20mLとする．この液 1 mLを正確に量り，クロロホルムを加えて正確に20mL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法により試験を行う．試料溶液及び標準溶液10 μ Lずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする．次にp-キシレン/ギ酸エチル/ギ酸混液(20:16:1)を展開溶媒として約10cm展開した後，薄層板を風乾する．これに紫外線(主波長254nm)を照射し，観察するとき，試料溶液から得たモフェゾラク以外のスポットは，標準溶液から得たスポットより濃くない．

水分 2.0%以下(0.1g，容量滴定法，直接滴定)

含量 換算した脱水物に対し，99.0%以上 定量法 本品約0.7gを精密に量り，エタノール(99.5) 50mLに溶かし，0.1mol/L水酸化ナトリウム液で滴定する(電位差滴定法)．同様の方法で空試験を行い，補正する．

0.1mol/L水酸化ナトリウム 1 mL = 33.934mg $C_{19}H_{17}NO_5$

p-キシレン $C_6H_4(CH_3)_2$ 無色透明の液体である．

比重 d_4^{20} : 0.858 ~ 0.863

含量 98.0%以上

ギ酸エチル $HCOOC_2H_5$ 無色透明の液体である．

比重 d_{20}^{20} : 0.920 ~ 0.924

含量 97.0%以上

ドカルパミン 750 mg/g 顆粒

溶出試験 本品約 1 g を精密に量り，試験液に薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) 900 mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験開始 45 分後，溶出液 20 mL 以上をとり，孔径 0.5 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 4 mL を正確に量り，薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) を加えて正確に 10 mL とし，試料溶液とする．別にドカルパミン標準品をデシケーター(減圧，シリカゲル，80)で 3 時間乾燥し，その約 0.03 g を精密に量り，エタノール(99.5)5 mL に溶かした後，薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液(1 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につき，薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液(1 2)を対照とし，紫外可視吸光度測定法により試験を行い，波長 264 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する．

本品の 45 分間の溶出率が 75 % 以上のときは適合とする．

ドカルパミン ($C_{21}H_{30}N_2O_8S$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 2250$$

W_S : ドカルパミン標準品の量 (mg)

W_T : ドカルパミン顆粒の秤取量 (g)

C : 1 g 中のドカルパミン ($C_{21}H_{30}N_2O_8S$) の表示量 (mg)

ドカルパミン標準品 $C_{21}H_{30}N_2O_8S$:470.54 (-)-(S)-2-アセタミド-*N*-[3,4-ビス(エトキシカルボニルオキシ)フェネチル]-4-(メチルチオ)ブチルアミドで，下記の規格に適合するもの．

性状 本品は白色の結晶性の粉末又は粒である．

確認試験 本品を乾燥し，赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき，波数 3280 cm^{-1} ， 1754 cm^{-1} ， 1630 cm^{-1} 及び 1273 cm^{-1} 付近に吸収を認める．

融点 105 ~ 108

類縁物質 本品 0.12 g 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 20 μL につき，次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う．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，試料溶液のドカルパミン以外のピークの合計面積は，標準溶液のドカルパミンのピーク面積の 1/5 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：254 nm）

カラム：内径 4.6 mm，長さ 15 cm の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする．

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 2.72 g を水に溶かして 1000 mL とし，リン酸を加えて pH を 2.5 に調整する．この液 600 mL にアセトニトリル 400 mL を加える．

流量：ドカルパミンの保持時間が約 8 分になるように調整する．

面積測定範囲：溶媒ピークの後からドカルパミンの保持時間の約 2.5 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 10mL とする．この液 20 μ L から得たドカルパミンのピーク面積が標準溶液のドカルパミンのピーク面積の 10～30% になることを確認する．

システムの性能：本品 0.075 g をとり，パラオキシ安息香酸イソブチル 0.012 g を移動相に溶かし，200 mL とした液 10 mL を加えて溶かし，更に移動相を加えて 30 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，ドカルパミン，パラオキシ安息香酸イソブチルの順に溶出し，その分離度は 6 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，ドカルパミ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 0.5 % 以下（1 g，減圧，シリカゲル，80 ，3 時間）．

含量 99.0 % 以上． 定量法 本品を乾燥し，その約 0.5 g を精密に量り，アセトン 10 mL に溶かし，水 70 mL を加え，氷水中で 5～10 に冷却し，この液に臭素試液を臭素の色が消えなくなるまで振り混ぜながら滴加した後，更に 1 滴を加える．直ちにこの液にヨウ化カリウム溶液（1 2）2 滴を加え，次にチオ硫酸ナトリウム溶液（1 2）2 滴を加えてヨウ素の色を消失させた後，氷水中で 5～10 に冷却しながら 0.1 mol / L 水酸化ナトリウム液で滴定する（指示薬：プロモチモールブルー試液 2 滴）．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 1mL = 23.527 mg $C_{21}H_{30}N_2O_8S$

塩酸ベバントロール 25mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり，試験液に水 900mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験開始 15 分後，溶出液 20mL 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 10mL を除き，次のろ液を試料溶液とする．別に塩酸ベバントロール標準品を 105 で 2 時間乾燥し，その約 0.028 g を精密に量り，水に溶かし，正確に 100mL とする．この液 5mL を正確に量り，水を加えて正確に 50mL 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により試験を行い，波長 277nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する．

本品の 15 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする．

塩酸ベバントロール ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 90$$

W_S : 塩酸ベバントロール標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸ベバントロール ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$) の表示量 (mg)

塩酸ベバントロール標準品 $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$: 381.89 (\pm)-1-[(3,4-ジメトキシフェネチル)アミノ]-3-(*m*-トリロキシ)-2-プロパノール塩酸塩で，下記の規格に適合するもの．必要な場合には次に示す方法により精製する．

精製法 塩酸ベバントロール 10g を 2-プロパノール / 水混液 (9 : 1) 50mL に加温して溶かす．熱時ろ過し，ろ液を冷所に一夜静置後，析出した結晶をろ取り，2-プロパノール / 水混液 (9 : 1) 少量で洗う．同様の操作を更に 1 回行い，得られた結晶をデシケーター (減圧，シリカゲル) で 24 時間乾燥する．

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で，においはない．

確認試験 本品を乾燥し，赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき，波数 3330cm^{-1} , 2960cm^{-1} , 1602cm^{-1} , 1268cm^{-1} , 1029cm^{-1} ，及び 819cm^{-1} 付近に吸収を認める．

融点 138 ~ 141

類縁物質 本品 0.10g をメタノール 5mL に溶かし，試料溶液とする．この液 1mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 100mL とする．この液 1mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 20mL 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法により試験を行う．試料溶液及

び標準溶液 10 μ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム/エタノール(95)/ギ酸混液(20:4:1)を展開溶媒として約 12cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに噴霧用 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液を均等に噴霧し、105 で 15 分間加熱するとき、試料溶液から得られた主スポット以外のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量 1.0%以下(1g, 105 , 2時間)

含量 99.0%以上。 定量法 本品を 105 で 2 時間乾燥し、その約 0.12g を精密に量り、酢酸(100) 50mL 及び非水滴定用酢酸水銀() 試液 2mL を加えて溶かし、0.02mol/L 過塩素酸で滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.02mol/L 過塩素酸 1mL = 7.638mg $C_{20}H_{27}NO_4 \cdot HCl$

塩酸ベバントロール 50mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり，試験液に水 900mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験開始 15 分後，溶出液 20mL 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 10mL を除き，次のろ液 5mL を正確に量り，水 5mL を正確に加え，試料溶液とする．別に塩酸ベバントロール標準品を 105 で 2 時間乾燥し，その約 0.028 g を精密に量り，水に溶かし，正確に 100mL とする．この液 5mL を正確に量り，水を加えて正確に 50mL 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により試験を行い，波長 277nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する．

本品の 15 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする．

塩酸ベバントロール ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 180$$

W_S : 塩酸ベバントロール標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸ベバントロール ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$) の表示量 (mg)

塩酸ベバントロール標準品 $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$: 381.89 (\pm)-1-[(3,4-ジメトキシフェネチル)アミノ]-3-(*m*-トリロキシ)-2-プロパノール塩酸塩で，下記の規格に適合するもの．必要な場合には次に示す方法により精製する．

精製法 塩酸ベバントロール 10g を 2-プロパノール / 水混液 (9 : 1) 50mL に加温して溶かす．熱時ろ過し，ろ液を冷所に一夜静置後，析出した結晶をろ取り，2-プロパノール / 水混液 (9 : 1) 少量で洗う．同様の操作を更に 1 回行い，得られた結晶をデシケーター (減圧，シリカゲル) で 24 時間乾燥する．

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で，においはない．

確認試験 本品を乾燥し，赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき，波数 3330cm^{-1} , 2960cm^{-1} , 1602cm^{-1} , 1268cm^{-1} , 1029cm^{-1} , 及び 819cm^{-1} 付近に吸収を認める．

融点 138 ~ 141

類縁物質 本品 0.10g をメタノール 5mL に溶かし，試料溶液とする．この液 1mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 100mL とする．この液 1mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 20mL 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法により試験を行う．試料溶液及

び標準溶液 10 μ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム/エタノール(95)/ギ酸混液(20:4:1)を展開溶媒として約 12cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに噴霧用 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液を均等に噴霧し、105 で 15 分間加熱するとき、試料溶液から得られた主スポット以外のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量 1.0%以下(1g, 105 , 2時間)

含量 99.0%以上。 定量法 本品を 105 で 2 時間乾燥し、その約 0.12g を精密に量り、酢酸(100) 50mL 及び非水滴定用酢酸水銀() 試液 2mL を加えて溶かし、0.02mol/L 過塩素酸で滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.02mol/L 過塩素酸 1mL = 7.638mg $C_{20}H_{27}NO_4 \cdot HCl$

塩酸ベバントロール 100mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり，試験液に水 900mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験開始 15 分後，溶出液 20mL 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 10mL を除き，次のろ液 5mL を正確に量り，水を加えて正確に 20mL とし，試料溶液とする．別に塩酸ベバントロール標準品を 105 で 2 時間乾燥し，その約 0.028 g を精密に量り，水に溶かし，正確に 100mL とする．この液 5mL を正確に量り，水を加えて正確に 50mL 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により試験を行い，波長 277nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する．

本品の 15 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする．

塩酸ベバントロール ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 360$$

W_S : 塩酸ベバントロール標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸ベバントロール ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$) の表示量 (mg)

塩酸ベバントロール標準品 $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$: 381.89 (\pm)-1-[(3,4-ジメトキシフェネチル)アミノ]-3-(*m*-トリロキシ)-2-プロパノール塩酸塩で，下記の規格に適合するもの．必要な場合には次に示す方法により精製する．

精製法 塩酸ベバントロール 10g を 2-プロパノール / 水混液 (9 : 1) 50mL に加温して溶かす．熱時ろ過し，ろ液を冷所に一夜静置後，析出した結晶をろ取り，2-プロパノール / 水混液 (9 : 1) 少量で洗う．同様の操作を更に 1 回行い，得られた結晶をデシケーター (減圧，シリカゲル) で 24 時間乾燥する．

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で，においはない．

確認試験 本品を乾燥し，赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき，波数 3330cm^{-1} , 2960cm^{-1} , 1602cm^{-1} , 1268cm^{-1} , 1029cm^{-1} , 及び 819cm^{-1} 付近に吸収を認める．

融点 138 ~ 141

類縁物質 本品 0.10g をメタノール 5mL に溶かし，試料溶液とする．この液 1mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 100mL とする．この液 1mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 20mL 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法により試験を行う．試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする．次にクロロホルム/エタノール(95)/ギ酸混液(20:4:1)を展開溶媒として約 12cm 展開した後，薄層板を風乾する．これに噴霧用 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液を均等に噴霧し，105 で 15 分間加熱するとき，試料溶液から得られた主スポット以外のスポットは，標準溶液から得たスポットより濃くない．

乾燥減量 1.0%以下(1g, 105 , 2時間)

含量 99.0%以上． 定量法 本品を 105 で 2 時間乾燥し，その約 0.12g を精密に量り，酢酸(100) 50mL 及び非水滴定用酢酸水銀() 試液 2mL を加えて溶かし，0.02mol/L 過塩素酸で滴定する(電位差滴定法)．同様の方法で空試験を行い補正する．

0.02mol/L 過塩素酸 1mL = 7.638mg $C_{20}H_{27}NO_4 \cdot HCl$

一硝酸イソソルビド 10mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり，試験液に水 900mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験開始 15 分後，溶出液 20mL 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 10mL を除き，次のろ液を試料溶液とする．別に一硝酸イソソルビド標準品をシリカゲルを乾燥剤として 4 時間減圧乾燥し，その約 0.022g を精密に量り，水に溶かし，正確に 100mL とする．この液 5mL を正確に量り，水を加えて正確に 100mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 15 μL ずつを正確にとり，次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い，それぞれの液の一硝酸イソソルビドのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する．

本品の 15 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする．

一硝酸イソソルビド ($\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_6$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 45$$

W_S : 一硝酸イソソルビド標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の一硝酸イソソルビド ($\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_6$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：214nm)

カラム：内径 4.6mm，長さ 15cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする．

カラム温度：40 付近の一定温度

移動相：薄めたリン酸 (1 : 1000) / メタノール混液 (4 : 1)

流量：一硝酸イソソルビドの保持時間が約 4.5 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 15 μL につき，上記の条件で操作するとき，一硝酸イソソルビド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 15 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，一硝酸イソソルビドのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

一硝酸イソソルビド標準品 $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_6$: 191.14 1,4:3,6-ジアンハイドロ-D-グルシトール 5-ナイトレートで，下記の規格に適合するもの．必要な場合には次に示す方法により精製する．

精製法 一硝酸イソソルビドに3倍量以上の酢酸エチルを加えて激しく振り混ぜた後、0.5 μm のメンブランフィルターでろ過し、ろ液から酢酸エチルを水浴上で減圧留去する。残留物をクロロホルム/ヘキサン混液（3：1）で再結晶した後、シリカゲルを乾燥剤として4時間減圧乾燥する。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法によって測定するとき、波数 3230cm⁻¹、3000～2880cm⁻¹、1647cm⁻¹、1633cm⁻¹、1452cm⁻¹、1282cm⁻¹、1090cm⁻¹及び849cm⁻¹付近に吸収を認める。

融点 89～92

類縁物質

(1) 本品 0.050g をとり、水を加えて溶かし、正確に 5mL とし、試料溶液とする。試料溶液 1mL を正確に量り、水を加えて正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 50mL 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法により試験を行う。試料溶液の一硝酸イソソルビド以外のピーク面積 A_{Ti} 及び標準溶液から得られた一硝酸イソソルビドのピーク面積 A_S を自動積分法により測定し、次式により個々の類縁物質の量を求めるとき、個々の量は 0.1%以下であり、それらの総量は 0.2%以下である。

$$\text{個々の類縁物質の量 (\%)} = \frac{A_{Ti}}{A_S} \times f$$

f: 感度補正係数 次の感度補正係数を用いる。

類縁物質	f	相対保持時間
一硝酸イソソルビド	1.00	1.0
1,4:3,6-ジアンハイドロ-D-グルシトール 2-ナイトレイト	1.00	約 0.9
1,4:3,6-ジアンハイドロ-D-グルシトール ジナイトレイト	0.63	約 4.0

その他の未知物質については f = 1.00 とする。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：214nm）

カラム：内径 4mm，長さ 15cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラ

フ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：40 付近の一定温度

移動相：薄めたリン酸（1 1000）/メタノール混液（4：1）

流量：一硝酸イソソルビドの保持時間が約 4.5 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一硝酸イソソルビドの保持時間の約 5 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2mL を正確に量り，水を加えて正確に 20mL とする．この液 10 μ L から得た一硝酸イソソルビドのピーク面積が，標準溶液の一硝酸イソソルビドのピーク面積の 5～15% 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，一硝酸イソソルビド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 10 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，一硝酸イソソルビドのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

(2) 本品 1.0g をとり，移動相を加えて溶かし，正確に 10mL とし，試料溶液とする．試料溶液 1mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 200mL とし，標準溶液とする．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法により試験を行う．試料溶液から得られた一硝酸イソソルビドのピークに対する相対保持時間約 0.2 のピーク面積は，標準溶液から得られた一硝酸イソソルビドのピーク面積の 1/5 より大きくない．

試験条件

検出器：示差屈折計

カラム：内径 4mm，長さ 25cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする．

カラム温度：25 付近の一定温度

移動相：水/メタノール混液（9：1）

流量：一硝酸イソソルビドの保持時間が約 16 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一硝酸イソソルビドの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 10mL とする．この液 20 μ L から得た一硝酸イソソルビドのピーク面積が，標準溶液の一硝酸イソソルビドのピーク面積の 15～25% になることを確認する．

システムの性能：メタノール 0.05mL 及びイソソルビド 0.01g を量り，移動相 10mL 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，メタノール，イソソルビドの順に溶出し，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 20 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，一硝酸イソソルビ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 0.5%以下 (1g, 減圧, シリカゲル, 4時間)

強熱残分 0.1%以下 (0.5g)

含量 99.0%以上 定量法 本品を乾燥し, その約 0.2g を精密に量り, 窒素定量法のケルダールフラスコに入れ, 水 10mL を加えて溶かし, デバルタ合金 3g 及び水 40mL を加え, 窒素定量法の蒸留装置に連結する。受器には 0.05mol/L 硫酸 25mL を正確に量り, プロムクレゾールグリーン・メチルレッド試液 5 滴を加え, 冷却器の下端を浸す。漏斗から水酸化ナトリウム溶液 (1 2) 15mL を加え, 注意して水 20mL で洗い込み, 直ちにピンチコック付きゴム管のピンチコックを閉じ, 徐々に水蒸気を通じて留液 100mL を得るまで蒸留する。冷却器の下端を液面から離し, 少量の水でその部分を洗い込み, 0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する。ただし, 滴定の終点は液の赤色が淡赤紫色を経て, 淡青緑色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行い, 補正する。

0.05mol/L 硫酸 1mL = 19.114mg $C_6H_9NO_6$

一硝酸イソソルビド錠 20mg

溶出試験 本品 1 個をとり，試験液に水 900mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験開始 15 分後，溶出液 20mL 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 10mL を除き，次のろ液 5mL を正確に量り，水を加えて正確に 10mL とし試料溶液とする．別に一硝酸イソソルビド標準品をシリカゲルを乾燥剤として 4 時間減圧乾燥し，その約 0.022g を精密に量り，水に溶かし，正確に 100mL とする．この液 5mL を正確に量り，水を加えて正確に 100mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 15 μL ずつを正確にとり，次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い，それぞれの液の一硝酸イソソルビドのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する．

本品の 15 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする．

一硝酸イソソルビド ($\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_6$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 90$$

W_S : 一硝酸イソソルビド標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の一硝酸イソソルビド ($\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_6$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：214nm)

カラム：内径 4.6mm，長さ 15cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする．

カラム温度：40 付近の一定温度

移動相：薄めたリン酸 (1 : 1000) / メタノール混液 (4 : 1)

流量：一硝酸イソソルビドの保持時間が約 4.5 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 15 μL につき，上記の条件で操作するとき，一硝酸イソソルビド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 15 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，一硝酸イソソルビドのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

一硝酸イソソルビド標準品 $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_6$: 191.14 1,4:3,6-ジアンハイドロ-D-グルシトール 5-ナイトレートで，下記の規格に適合するもの．必要な場合に

は次に示す方法により精製する。

精製法 一硝酸イソソルビドに3倍量以上の酢酸エチルを加えて激しく振り混ぜた後、0.5 μm のメンブランフィルターでろ過し、ろ液から酢酸エチルを水浴上で減圧留去する。残留物をクロロホルム/ヘキサン混液(3:1)で再結晶した後、シリカゲルを乾燥剤として4時間減圧乾燥する。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法によって測定するとき、波数 3230cm⁻¹, 3000~2880cm⁻¹, 1647cm⁻¹, 1633cm⁻¹, 1452cm⁻¹, 1282cm⁻¹, 1090cm⁻¹及び849cm⁻¹付近に吸収を認める。

融点 89~92

類縁物質

- (1) 本品 0.050g をとり、水を加えて溶かし、正確に 5mL とし、試料溶液とする。試料溶液 1mL を正確に量り、水を加えて正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 50mL 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法により試験を行う。試料溶液の一硝酸イソソルビド以外のピーク面積 A_{Ti} 及び標準溶液から得られた一硝酸イソソルビドのピーク面積 A_S を自動積分法により測定し、次式により個々の類縁物質の量を求めるとき、個々の量は 0.1% 以下であり、それらの総量は 0.2% 以下である。

$$\text{個々の類縁物質の量 (\%)} = \frac{A_{Ti}}{A_S} \times f$$

f: 感度補正係数 次の感度補正係数を用いる。

類縁物質	f	相対保持時間
一硝酸イソソルビド	1.00	1.0
1,4:3,6-ジアンハイドロ-D-グルシトール 2-ナイトロイト	1.00	約 0.9
1,4:3,6-ジアンハイドロ-D-グルシトール ジナイトロイト	0.63	約 4.0

その他の未知物質については f = 1.00 とする。

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 214nm)

カラム: 内径 4mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 40 付近の一定温度

移動相: 薄めたリン酸 (1/1000) / メタノール混液 (4:1)

流量: 一硝酸イソソルビドの保持時間が約 4.5 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一硝酸イソソルビドの保持時間の約 5 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2mL を正確に量り，水を加えて正確に 20mL とする．この液 10 μ L から得た一硝酸イソソルビドのピーク面積が，標準溶液の一硝酸イソソルビドのピーク面積の 5～15% 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，一硝酸イソソルビド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 10 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，一硝酸イソソルビドのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

- (2) 本品 1.0g をとり，移動相を加えて溶かし，正確に 10mL とし，試料溶液とする．試料溶液 1mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 200mL とし，標準溶液とする．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法により試験を行う．試料溶液から得られた一硝酸イソソルビドのピークに対する相対保持時間約 0.2 のピーク面積は，標準溶液から得られた一硝酸イソソルビドのピーク面積の 1/5 より大きくない．

試験条件

検出器：示差屈折計

カラム：内径 4mm，長さ 25cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする．

カラム温度：25 付近の一定温度

移動相：水/メタノール混液（9：1）

流量：一硝酸イソソルビドの保持時間が約 16 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一硝酸イソソルビドの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 10mL とする．この液 20 μ L から得た一硝酸イソソルビドのピーク面積が，標準溶液の一硝酸イソソルビドのピーク面積の 15～25% になることを確認する．

システムの性能：メタノール 0.05mL 及びイソソルビド 0.01g を量り，移動相 10mL 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，メタノール，イソソルビドの順に溶出し，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 20 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，一硝酸イソソルビ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 0.5%以下 (1g, 減圧, シリカゲル, 4時間)

強熱残分 0.1%以下 (0.5g)

含量 99.0%以上 定量法 本品を乾燥し, その約 0.2g を精密に量り, 窒素定量法のケルダールフラスコに入れ, 水 10mL を加えて溶かし, デバルタ合金 3g 及び水 40mL を加え, 窒素定量法の蒸留装置に連結する。受器には 0.05mol/L 硫酸 25mL を正確に量り, プロムクレゾールグリーン・メチルレッド試液 5 滴を加え, 冷却器の下端を浸す。漏斗から水酸化ナトリウム溶液 (1 2) 15mL を加え, 注意して水 20mL で洗い込み, 直ちにピンチコック付きゴム管のピンチコックを閉じ, 徐々に水蒸気を通じて留液 100mL を得るまで蒸留する。冷却器の下端を液面から離し, 少量の水でその部分を洗い込み, 0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する。ただし, 滴定の終点は液の赤色が淡赤紫色を経て, 淡青緑色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行い, 補正する。

0.05mol/L 硫酸 1mL = 19.114mg $C_6H_9NO_6$

エカベトナトリウム 667mg/g 顆粒

溶出試験 本品約 1.5 g を精密に量り，試験液に水 900 mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験開始 30 分後，溶出液 20 mL 以上をとり，孔径 0.5 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 を正確に量り，水を加えて正確に 10 mL とし，試料溶液とする．別にエカベトナトリウム標準品（別途本品 0.2 g につき，水分測定法の容量滴定法，直接滴定により水分を測定しておく）約 0.022 g を精密に量り，メタノール 1 mL に溶かした後，水を加えて正確に 20 mL とする．この液 5 mL を正確に量り，水を加えて正確に 25 mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液につき，水を対照とし，紫外可視吸光度測定法により試験を行い，波長 271 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する．

本品の 30 分間の溶出率が 80 % 以上のときは適合とする．

エカベトナトリウム ($C_{20}H_{27}NaO_5S \cdot 5H_2O$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 4500 \times 1.224$$

W_S : 脱水物に換算したエカベトナトリウム標準品の量 (mg)

W_T : エカベトナトリウム顆粒の秤取量 (g)

C : 1 g 中のエカベトナトリウム ($C_{20}H_{27}NaO_5S \cdot 5H_2O$) の表示量 (mg)

エカベトナトリウム標準品 $C_{20}H_{27}NaO_5S \cdot 5H_2O$:492.56 (+)-(1R,4aS,10aR)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-オクタヒドロ-1,4a-ジメチル-7-(1-メチルエチル)-6-スルホ-1-フェナントレンカルボン酸 6-ナトリウム塩五水和物で，下記の規格に適合するもの．必要な場合には次に示す方法により精製する．

精製法 エカベトナトリウム 20 g を水 / テトラヒドロフラン混液(7:3)100 mL に 40~50 で加温しながら溶かし，温時ろ過する．ろ液を 10 以下で放冷した後，析出した結晶をろ取する．この結晶 10 g を水 200 mL に加温しながら溶かし，温時ろ過する．ろ液を 10 以下で放冷した後，析出した結晶をろ取し，水で洗い，得られた結晶を 60 で 5 時間乾燥し，25 / 75%RH で 48 時間放置する．

性状 本品は白色の結晶である．

確認試験 本品につき，赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき，波数 3500 cm^{-1} ， 2950 cm^{-1} ， 1685 cm^{-1} 及び 1195 cm^{-1} 付近に吸収を認める．

類縁物質 本品 0.010 g を移動相 10 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 20 mL とする．更にこの液 3 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 につき，次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う．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，試料溶液のエカベト以外のピークの合計面積は，標準溶液のエカベトのピーク面積の 1/3 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：225nm）

カラム：内径 4.6 mm，長さ 15 cm の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする．

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 13.6 g を水 1000 mL に溶かし，リン酸を加えて pH を 3.0 に調整する．この液 730 mL にアセトニトリル 270 mL を加える．

流量：エカベトの保持時間が約 8 分になるように調整する．

面積測定範囲：溶媒ピークの後からエカベトの保持時間の約 2 倍の範囲．

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 10mL とする．この液 20 μ L から得たエカベトのピーク面積が標準溶液のエカベトのピーク面積の 10～30% になることを確認する．

システムの性能：本品 0.02 g を移動相に溶かし，パラオキシ安息香酸エチルのメタノール溶液（1/75）2 mL を加えた後，移動相を加えて 10 mL とする．この液 1 mL をとり，移動相を加えて 20 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，エカベト，パラオキシ安息香酸エチルの順に溶出し，その分離度は 6 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，エカベトのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

水分 18.0～18.5%（0.2 g，容量滴定法，直接滴定）．

含量 換算した脱水物に対しエカベトナトリウム（ $C_{20}H_{27}NaO_5S$ ：402.48）99.0% 以上． 定量法 本品約 1.2 g を精密に量り，メタノール 30 mL に溶かした後，水 30 mL を加え，0.1 mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する（指示薬：フェノールフタレイン試液 4 滴）．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 = 40.25 mg $C_{20}H_{27}NaO_5S$

ナフトピジル 25mg 錠 (a)

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に崩壊試験法の第 1 液 900 mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 45 分後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.5 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、次のろ液を試料溶液とする。別にナフトピジル標準品を 105 で 3 時間乾燥し、その約 0.028g を精密に量り、メタノール 50 mL に溶かし、崩壊試験法の第 1 液を加え正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、崩壊試験法の第 1 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、崩壊試験法の第 1 液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 283 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 45 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする。

ナフトピジル ($C_{24}H_{28}N_2O_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 90$$

W_S : ナフトピジル標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のナフトピジル ($C_{24}H_{28}N_2O_3$) の表示量 (mg)

ナフトピジル標準品 $C_{24}H_{28}N_2O_3$: 392.49 (±) 1 [4 (2 メトキシフェニル)ピペラジニル] 3 (1 ナフチロキシ)プロパン 2 オールで下記の規格に適合するもの。必要な場合には次に示す方法により精製する。

精製法 本品 10 g にエタノール (95) 90 mL を加えて加温して溶かし、ろ過する。ろ液を冷所に一夜放置後、析出した結晶をガラスろ過器 (G2) を用いてろ取し、少量のエタノール (95) で洗う。必要に応じて同様の操作を繰り返して行い、得られた結晶を 105 で 3 時間乾燥する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 1502 cm^{-1} 、 1269 cm^{-1} 、 1242 cm^{-1} 及び 1104 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 0.10g をメタノール 60mL に溶かし、リン酸二水素カリウム 6.80 g を水 900mL に溶かし、リン酸で pH を正確に 2.0 に調整し、水を加えて 1000mL とした液を加えて 100mL とし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、メタノール/水混液 (3:2) を加えて正確に 100mL とし、標準溶液(1)とする。標準溶液(1)2mL を正確に量り、メタノール/水混液 (3:2) を加えて正確に 10mL とし、標準溶液(2)とする。試料溶液及び標準溶液(1)及び標準溶液(2)10 μL につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。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，試料溶液のナフトピジル以外の各々のピーク面積は，標準溶液(2)のナフトピジルのピーク面積の 1/2 より大きくなり，かつ，試料溶液のナフトピジル以外のピークの合計面積は，標準溶液(1)のナフトピジルのピーク面積の 1/2 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：283 nm）

カラム：内径 4.0 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用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム 6.80 g を水 900mL に溶かし，薄めたリン酸（1 10）で pH を正確に 4.0 に調整し，水を加えて 1000mL とする。この液 450 mL にメタノール 550 mL を加える。

流量：ナフトピジルの保持時間が約 10 分と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ナフトピジルの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液(1)2mL を正確に量り，メタノール・水混液(3:2)を加えて正確に 20mL とする。この液 10 μL から得たナフトピジルのピーク面積が標準溶液(1)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：本品 0.10g 及び 1-ナフトール 0.03g をメタノール 60mL に溶かし，リン酸二水素カリウム 6.80 g を水 900mL に溶かし，リン酸で pH を正確に 2.0 に調整し，水を加えて 1000mL とした液を加えて 100mL とする。この液 10 μL につき，上記の条件で操作するとき，1-ナフトール及びナフトピジルの順に溶出し，その分離度は 3 以上である。

システムの再現性：標準溶液(2)10 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，ナフトピジルのピーク面積の相対標準偏差は 3.0%以下である。

乾燥減量 0.5%以下（1 g，105 ，3 時間）

含量 99.5%以上．定量法 本品を乾燥し，その約 0.2 g を精密に量り，無水酢酸 50 mL に溶かし，0.1 mol/L 過塩素酸で滴定する（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 = 39.249 mg $C_{24}H_{28}N_2O_3$

ナフトピジル 25mg 錠 (b)

溶出試験 本品 1 個をとり，試験液に崩壊試験法の第 1 液 900mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験開始 60 分後，溶出液 20mL 以上をとり，孔径 0.5 μm 以下のメンブランフィルターでろ過する．初めのろ液 10mL を除き，次のろ液を試料溶液とする．別にナフトピジル標準品を 105 で 3 時間乾燥し，その約 0.028g を精密に量り，メタノール 50mL に溶かし，崩壊試験法の第 1 液を加えて正確に 100mL とする．この液 5mL を正確に量り，崩壊試験法の第 1 液を加えて正確に 50mL 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により試験を行い，波長 283nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する．

本品の 60 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする．

ナフトピジル ($\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 90$$

W_s : ナフトピジル標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のナフトピジル ($\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$) の表示量 (mg)

ナフトピジル標準品 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$: 392.49 (\pm) 1 [4 (2 メトキシフェニル)ピペラジニル] 3 (1 ナフチロキシ)プロパン 2 オールで下記の規格に適合するもの．必要な場合には次に示す方法により精製する．

精製法 本品 10 g にエタノール (95) 90 mL を加えて加温して溶かし，ろ過する．ろ液を冷所に一夜放置後，析出した結晶をガラスろ過器 (G2) を用いてろ取し，少量のエタノール (95) で洗う．必要に応じて同様の操作を繰り返して行い，得られた結晶を 105 で 3 時間乾燥する．

性状 本品は白色の結晶性の粉末である．

確認試験 本品を乾燥し，赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき，波数 1502 cm^{-1} ，1269 cm^{-1} ，1242 cm^{-1} 及び 1104 cm^{-1} 付近に吸収を認める．

類縁物質 本品 0.10g をメタノール 60mL に溶かし，リン酸二水素カリウム 6.80g を水 900mL に溶かし，リン酸で pH を正確に 2.0 に調整し，水を加えて 1000mL とした液を加えて 100mL とし，試料溶液とする．この液 1mL を正確に量り，メタノール/水混液 (3 : 2) を加えて正確に 100mL とし，標準溶液(1)とする．標準溶液(1)2mL を正確に量り，メタノール/水混液(3:2)を加えて正確に 10mL とし，標準溶液(2)とする．試料溶液及び標準溶液(1)及び標準溶液(2)10 μL につき，次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う．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，試料溶液のナフトピジル

以外の各々のピーク面積は，標準溶液(2)のナフトピジルのピーク面積の 1/2 より小さくなく，かつ，ピークの合計面積は，標準溶液(1)のナフトピジルのピーク面積の 1/2 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：283 nm）

カラム：内径 4.0 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用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする．

カラム温度：25 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム 6.80 g を水 900mL に溶かし，薄めたリン酸（1 : 10）で pH を正確に 4.0 に調整し，水を加えて 1000mL とする．この液 450 mL にメタノール 550 mL を加える．

流量：ナフトピジルの保持時間が約 10 分と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ナフトピジルの保持時間の約 2 倍の範

囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液(1)2mL を正確に量り，メタノール/水混液（3 : 2）を加えて正確に 20mL とする．この液 10 μL から得たナフトピジルのピーク面積が標準溶液(1)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：本品 0.10g 及び 1-ナフトール 0.03g をメタノール 60mL に溶かし，リン酸二水素カリウム 6.80g を水 900mL に溶かし，リン酸で pH を正確に 2.0 に調整し，水を加えて 1000mL とした液を加えて 100mL とする．この液 10 μL につき，上記の条件で操作するとき，1-ナフトール及びナフトピジルの順に溶出し，その分離度は 3 以上である．

システムの再現性：標準溶液(2)10 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，ナフトピジルのピーク面積の相対標準偏差は 3.0% 以下である．

乾燥減量 0.5% 以下（1 g，105 ，3 時間）

含量 99.5% 以上．定量法 本品を乾燥し，その約 0.2 g を精密に量り，無水酢酸 50 mL に溶かし，0.1 mol/L 過塩素酸で滴定する（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 = 39.249 mg C₂₄H₂₈N₂O₃

ナフトピジル 50mg 錠 (a)

溶出試験 本品 1 個をとり，試験液に崩壊試験法の第 1 液 900 mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験開始 45 分後，溶出液 20 mL 以上をとり，孔径 0.5 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，崩壊試験法の第 1 液を加えて正確に 10 mL とし，試料溶液とする．別にナフトピジル標準品を 105 で 3 時間乾燥し，その約 0.028g を精密に量り，メタノール 50 mL に溶かし，崩壊試験法の第 1 液を加えて正確に 100 mL とする．この液 5 mL を正確に量り，崩壊試験法の第 1 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，崩壊試験法の第 1 液を対照とし，紫外可視吸光度測定法により試験を行い，波長 283 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する．

本品の 45 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする．

ナフトピジル ($\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 180$$

W_S : ナフトピジル標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のナフトピジル ($\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$) の表示量 (mg)

ナフトピジル標準品 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$: 392.49 (\pm) 1 [4 (2-メトキシフェニル)ピペラジニル] 3 (1-ナフチロキシ)プロパン 2-オールで下記の規格に適合するもの．必要な場合には次に示す方法により精製する．

精製法 本品 10 g にエタノール (95) 90 mL を加えて加温して溶かし，ろ過する．ろ液を冷所に一夜放置後，析出した結晶をガラスろ過器 (G2) を用いてろ取し，少量のエタノール (95) で洗う．必要に応じて同様の操作を繰り返して行い，得られた結晶を 105 で 3 時間乾燥する．

性状 本品は白色の結晶性の粉末である．

確認試験 本品を乾燥し，赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき，波数 1502 cm^{-1} ，1269 cm^{-1} ，1242 cm^{-1} 及び 1104 cm^{-1} 付近に吸収を認める．

類縁物質 本品 0.10g をメタノール 60mL に溶かし，リン酸二水素カリウム 6.80 g を水 900mL に溶かし，リン酸で pH を正確に 2.0 に調整し，水を加えて 1000mL とした液を加えて 100mL とし，試料溶液とする．この液 1mL を正確に量り，メタノール/水混液 (3:2) を加えて正確に 100mL とし，標準溶液(1)とする．標準溶液(1)2mL を正確に量り，メタノール/水混液 (3:2) を加えて正確に 10mL とし，標準溶液(2)とする．試料溶液及び標準溶液(1)及び標準溶液(2)10 μL につき，次の条件で液体クロマトグラフ法により試

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、試料溶液のナフトピジル以外の各々のピーク面積は、標準溶液(2)のナフトピジルのピーク面積の 1/2 より大きくなり、かつ、試料溶液のナフトピジル以外のピークの合計面積は、標準溶液(1)のナフトピジルのピーク面積の 1/2 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：283 nm）

カラム：内径 4.0 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用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム 6.80 g を水 900mL に溶かし、薄めたリン酸（1 : 10）で pH を正確に 4.0 に調整し、水を加えて 1000mL とする。この液 450 mL にメタノール 550 mL を加える。

流量：ナフトピジルの保持時間が約 10 分と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ナフトピジルの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液(1)2mL を正確に量り、メタノール・水混液(3:2)を加えて正確に 20mL とする。この液 10 μL から得たナフトピジルのピーク面積が標準溶液(1)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：本品 0.10g 及び 1-ナフトール 0.03g をメタノール 60mL に溶かし、リン酸二水素カリウム 6.80 g を水 900mL に溶かし、リン酸で pH を正確に 2.0 に調整し、水を加えて 1000mL とした液を加えて 100mL とする。この液 10 μL につき、上記の条件で操作するとき、1-ナフトール及びナフトピジルの順に溶出し、その分離度は 3 以上である。

システムの再現性：標準溶液(2)10 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ナフトピジルのピーク面積の相対標準偏差は 3.0%以下である。

乾燥減量 0.5%以下（1 g，105℃，3 時間）

含量 99.5%以上。定量法 本品を乾燥し、その約 0.2 g を精密に量り、無水酢酸 50 mL に溶かし、0.1 mol/L 過塩素酸で滴定する（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 = 39.249 mg $C_{24}H_{28}N_2O_3$

ナフトピジル 50mg 錠 (b)

溶出試験 本品 1 個をとり，試験液に崩壊試験法の第 1 液 900mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 60 分後，溶出液 20mL 以上をとり，孔径 0.5 μm 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き，次のろ液 5mL を正確に量り，崩壊試験法の第 1 液を加えて正確に 10mL とし，試料溶液とする。別にナフトピジル標準品を 105 で 3 時間乾燥し，その約 0.028 g を精密に量り，メタノール 50mL に溶かし，崩壊試験法の第 1 液を加えて正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り，崩壊試験法の第 1 液を加えて正確に 50mL 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により試験を行い，波長 283nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 60 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする。

ナフトピジル ($\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 180$$

W_s : ナフトピジル標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のナフトピジル ($\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$) の表示量 (mg)

ナフトピジル標準品 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$: 392.49 (±) 1 [4 (2-メトキシフェニル)ピペラジニル] 3 (1-ナフチロキシ)プロパン 2-オールで下記の規格に適合するもの。必要な場合には次に示す方法により精製する。

精製法 本品 10 g にエタノール (95) 90 mL を加えて加温して溶かし，ろ過する。ろ液を冷所に一夜放置後，析出した結晶をガラスろ過器 (G2) を用いてろ取し，少量のエタノール (95) で洗う。必要に応じて同様の操作を繰り返して行い，得られた結晶を 105 で 3 時間乾燥する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品を乾燥し，赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき，波数 1502 cm^{-1} ，1269 cm^{-1} ，1242 cm^{-1} 及び 1104 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 0.10g をメタノール 60mL に溶かし，リン酸二水素カリウム 6.80g を水 900mL に溶かし，リン酸で pH を正確に 2.0 に調整し，水を加えて 1000mL とした液を加えて 100mL とし，試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り，メタノール/水混液 (3:2) を加えて正確に 100mL とし，標準溶液(1)とする。標準溶液(1)2mL を正確に量り，メタノール/水混液(3:2)を加えて正確に 10mL とし，標準溶液(2)とする。試料溶液及び標準溶液(1)及び標準溶液(2)10 μL につき，次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。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，試料溶液のナフトピジル

以外の各々のピーク面積は，標準溶液(2)のナフトピジルのピーク面積の 1/2 より小さくなく，かつ，ピークの合計面積は，標準溶液(1)のナフトピジルのピーク面積の 1/2 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：283 nm）

カラム：内径 4.0 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用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする．

カラム温度：25 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム 6.80 g を水 900mL に溶かし，薄めたリン酸（1：10）で pH を正確に 4.0 に調整し，水を加えて 1000mL とする．この液 450 mL にメタノール 550 mL を加える．

流量：ナフトピジルの保持時間が約 10 分と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ナフトピジルの保持時間の約 2 倍の範囲

困

システム適合性

検出の確認：標準溶液(1)2mL を正確に量り，メタノール/水混液（3：2）を加えて正確に 20mL とする。この液 10 μL から得たナフトピジルのピーク面積が標準溶液(1)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：本品 0.10g 及び 1-ナフトール 0.03g をメタノール 60mL に溶かし，リン酸二水素カリウム 6.80g を水 900mL に溶かし，リン酸で pH を正確に 2.0 に調整し，水を加えて 1000mL とした液を加えて 100mL とする．この液 10 μL につき，上記の条件で操作するとき，1-ナフトール及びナフトピジルの順に溶出し，その分離度は 3 以上である．

システムの再現性：標準溶液(2)10 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，ナフトピジルのピーク面積の相対標準偏差は 3.0%以下である．

乾燥減量 0.5%以下（1 g，105℃，3 時間）

含量 99.5%以上．定量法 本品を乾燥し，その約 0.2 g を精密に量り，無水酢酸 50 mL に溶かし，0.1 mol/L 過塩素酸で滴定する（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 = 39.249 mg $C_{24}H_{28}N_2O_3$

塩酸トリエンチン 250mg カプセル

溶出試験 本品 1 個をとり，試験液に水 900mL を用い，溶出試験法第 2 法（ただし，シンカーを用いる）により，毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験開始 15 分後，溶出液 25mL 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 10mL を除き，次のろ液を試料溶液とする．別に塩酸トリエンチン標準品を減圧下（0.67kPa 以下），40 $^{\circ}$ C で 4 時間乾燥し，その約 0.028g を精密に量り，水に溶かし，正確に 100mL とし標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液につき，その 10mL を正確に量り，硫酸銅（II）五水和物溶液（1 \rightarrow 20）10mL に pH8.2 のリン酸塩緩衝液 40mL を加えた液 5mL を正確に加え，振り混ぜる．これらの液につき，水 10mL を正確に量り，硫酸銅（II）五水和物溶液（1 \rightarrow 20）10mL に pH8.2 のリン酸塩緩衝液 40mL を加えた液 5mL を正確に加えた液を対照として紫外可視吸光度測定法により試験を行う．試料溶液及び標準溶液から得られたそれぞれの液の波長 580nm 及び 410nm における吸光度 A_{T1} ， A_{S1} 及び A_{T2} ， A_{S2} を測定する．

本品の 15 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする．

塩酸トリエンチン（ $C_6H_{18}N_4 \cdot 2HCl$ ）の表示量に対する溶出率（%）

$$= W_S \times \frac{A_{T1} - A_{T2}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{1}{C} \times 900$$

W_S ：塩酸トリエンチン標準品の量（mg）

C ：1 カプセル中の塩酸トリエンチン（ $C_6H_{18}N_4 \cdot 2HCl$ ）の表示量（mg）

塩酸トリエンチン標準品 $C_6H_{18}N_4 \cdot 2HCl$: 219.16 N,N' -ビス(2-アミノエチル)-1,2-エタンジアミン二塩酸塩で以下の規格に適合するもの．必要な場合には次に示す方法により精製する．

精製法 規格に適合する塩酸トリエンチンに水を加えて加温しながら溶かし，エタノール(99.5)を加えて再結晶するか又は塩酸トリエンチンに水を加えて加温しながら溶かし，活性炭を加えて冷暗所に一昼夜放置しろ過する．ろ液にエタノール(99.5)を加えて冷暗所に放置し，再結晶する．結晶を減圧下（0.67kPa 以下），40 $^{\circ}$ C で乾燥しエタノール臭がなくなるまで乾燥させる．

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である．

確認試験 (1) 本品を減圧下（0.67kPa 以下），40 $^{\circ}$ C で 4 時間乾燥し，赤外吸収スペクトル測定法のペースト法により測定するとき，波数 3215 cm^{-1} ，2121 cm^{-1} ，1641 cm^{-1} ，1620 cm^{-1} ，1556 cm^{-1} ，1502 cm^{-1} 及び 1116 cm^{-1} 付近に吸収を認める．

(2) 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液（1 \rightarrow 50）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（ 1H ）により測定するとき， δ 2.9ppm 付近に鋭い単一線のシグ

ナル A を， $\delta 3.0$ ppm 付近に多重線のシグナル B を， $\delta 3.1$ ppm 付近に多重線のシグナル C を示し，各シグナルの面積強度比 A:B:C はほぼ 1:1:1 である。

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

純度試験 類縁物質 本品 0.10g をメタノール 10mL に溶かし，試料溶液とする。この液 5mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 50mL とする。この液 3mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 100mL 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法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 3 μ L ずつを薄層クロマトグラフ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 2-プロパノール/アンモニア水 (28) 混液 (3:2) を展開溶媒として約 6cm 展開した後，薄層板を風乾する。これに噴霧用ニンヒドリン試液を均等に噴霧し，130°C で 5 分間加熱するとき，試料溶液から得た主スポット及び原点付近のスポット以外のスポットは，標準溶液から得たスポットより濃くない。残りの薄層板はアンモニア水 (28) /ジエチルエーテル/アセトニトリル/エタノール (99.5) 混液 (10:4:3:3) を展開溶媒として約 6cm 展開した後，薄層板を風乾する。これに噴霧用ニンヒドリン試液を均等に噴霧し，130°C で 5 分間加熱するとき，試料溶液から得た原点付近のスポットは標準溶液から得たスポットより濃くない。

含量 換算した乾燥物に対し，塩酸トリエンチン ($C_6H_{18}N_4 \cdot 2HCl$) 98.0% 以上。
定量法 本品約 0.22g を精密に量り，0.1mol/L 塩酸 10mL，硝酸ナトリウム溶液 (9→20) 2mL，pH4.8 の酢酸・酢酸アンモニウム緩衝液 10mL 及び水 50mL を加えて溶かし，銅イオン電極及びダブルジャンクション参照電極 (塩化銀，内筒及び外筒液は塩化カリウム溶液 (1→4)) を用いて，0.1mol/L 硝酸銅 (II) 液で滴定する (電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い補正する。別に本品 1g を減圧下 (0.67kPa 以下)，40°C で 4 時間乾燥し，乾燥減量を測定する。

0.1mol/L 硝酸銅 (II) 液 1mL = 21.92mg $C_6H_{18}N_4 \cdot 2HCl$

リン酸塩緩衝液，pH8.2

20.74g の無水リン酸水素二ナトリウム，6.75g の無水クエン酸及び 0.535g のリン酸二水素ナトリウム二水和物に水 400mL を加えて溶かし，水酸化ナトリウム溶液 (1→2) で pH8.2 \pm 0.05 に調整し，水を加えて 500mL とする。

無水クエン酸 $C_6H_8O_7$

噴霧用ニンヒドリン試液

ニンヒドリン 0.3g に 1-ブタノール 100mL 及び酢酸 (100) 3mL を加えて溶かす。

0.1mol/L 硝酸銅 (II) 液

1000mL 中硝酸銅 (II) 三水和物 ($Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$: 241.60) を 24.16g 含む。

調製 硝酸銅(Ⅱ)三水和物の 24.2g を水に溶かし, 1000mL とし, 次の標定を行う。

標定 調製した硝酸銅(Ⅱ)液 10mL を正確に量り, 硝酸ナトリウム溶液(9→20) 1mL, pH4.8 の酢酸・酢酸アンモニウム緩衝液 20mL 及び水 70mL を加える。銅イオン電極及びダブルジャンクション参照電極(塩化銀, 内筒及び外筒液は塩化カリウム溶液(1→4))を用いて, 0.05mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素ナトリウム液で滴定し(電位差滴定法), 規定度係数を計算する。

0.05mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素ナトリウム液 1mL
= 0.1mol/L 硝酸銅(Ⅱ)液 0.5mL

硝酸銅(Ⅱ)三水和物 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

エパルレスタット 50mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり，試験液に薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液（1 2）900mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験 45 分後，溶出液 20mL 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 10mL を除き，次のろ液 2mL を正確に量り，薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液（1 2）を加えて正確に 20mL とし，試料溶液とする．別にエパルレスタット標準品を，シリカゲルを乾燥剤としたデシケーターに入れ，60 で 3 時間減圧乾燥し，その約 0.022g を精密に量り，*N,N*-ジメチルホルムアミド 10mL に溶かした後，薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液（1 2）を加えて正確に 100mL とする．この液 5mL を正確に量り，薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液（1 2）を加えて正確に 200mL 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により試験を行い，波長 398nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する．

本品の 45 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする．

エパルレスタット（ $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}_2$ ）の表示量に対する溶出率（%）

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{225}{C}$$

W_S ：エパルレスタット標準品の量（mg）

C ：1 錠中のエパルレスタット（ $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}_2$ ）の表示量（mg）

エパルレスタット標準品：「エパルレスタット」．ただし，乾燥したものを定量するとき，エパルレスタット（ $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}_2$ ）99.0% 以上を含むもの．

アルベンダゾール 200mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり，試験液に崩壊試験法の第 1 液 900mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 30 分後，溶出液 20mL 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 10mL を除き，次のろ液 3 mL を正確に量り，崩壊試験法の第 1 液を加えて正確に 50mL とし，試料溶液とする。別にアルベンダゾール標準品を 105 で 2 時間乾燥し，その約 0.022g を精密に量り，薄めた塩酸（14 100）5 mL に溶かし，水を加えて正確に 100mL とする。この液 3 mL を正確に量り，薄めた塩酸（7 1000）で正確に 50mL とし，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき，薄めた塩酸（7 1000）を対照とし，紫外可視吸光度測定法により試験を行い，波長 295nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。
本品の 30 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

アルベンダゾール($C_{12}H_{15}N_3O_2S$)の表示量に対する溶出率 (%)

$$=W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 900$$

W_s : アルベンダゾール標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のアルベンダゾール($C_{12}H_{15}N_3O_2S$)の表示量 (mg)

アルベンダゾール標準品 $C_{12}H_{15}N_3O_2S$: 265.33 5-(プロピルチオ)-2-ベンズイミダゾールカルバミン酸メチルエステルで，下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の粉末である。

確認試験 本品を乾燥し，日本薬局方一般試験法，赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき，波数 2670cm^{-1} ， 1713cm^{-1} ， 1632cm^{-1} 及び 796cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 0.10 g をとり，酢酸（100）10mL に溶かし，試料溶液とする。この液 1 mL を正確にとり，酢酸（100）を加えて正確に 100mL とし，標準溶液とする。これらの液につき，日本薬局方一般試験法の薄層クロマトグラフ法により試験を行う。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。次にクロロホルム / ジエチルエーテル / 酢酸（100）混液（6 : 1 : 1）を展開溶媒として約 10cm 展開した後，薄層板を風乾する。これに紫外線（主波長 254nm）を照射するとき，試料溶液から得た主スポット以外のスポットは 2 個以下であり，標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量 0.5% 以下（1 g，105 ， 2 時間）

強熱残分 0.20% 以下（1 g）

含量 99.0%以上 . 定量法 本品を乾燥し , その約 0.4 g を精密に量り , 酢酸 (100) 50mL に溶かし , 0.1mol/L 過塩素酸で滴定する (電位差滴定法) . 同様の方法で空試験を行い補正する .

0.1mol/L 過塩素酸 1 mL = 26.533mg $C_{12}H_{15}N_3O_2S$

アスコルビン酸 250mg/g 顆粒

溶出試験 本品約 1 g を精密に量り，試験液に水 900mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験を開始 15 分後，溶出液 20mL 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 10mL を除き，次のろ液 5mL を正確に量り，崩壊試験法の第 1 液を加えて正確に 200mL とし，試料溶液とする．別にアスコルビン酸標準品をデシケーター（シリカゲル）で 24 時間乾燥し，その約 28mg を精密に量り，水を加えて溶かし，正確に 100mL とする．この液 5mL を正確に量り，崩壊試験法の第 1 液を加えて正確に 200mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液につき，崩壊試験法の第 1 液を対照とし，紫外可視吸光度測定法により試験を行い，波長 243nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する．

本品の 15 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする．

アスコルビン酸 ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 900$$

W_S : アスコルビン酸標準品の量 (mg)

W_T : アスコルビン酸顆粒の秤取量 (g)

C : 1g 中のアスコルビン酸 ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$) の表示量 (mg)

アスコルビン酸標準品 アスコルビン酸標準品 (日局)．

塩酸クリンダマイシン75mgカプセル

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法（ただし、シンカーを用いる）により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始15分後、溶出液20mL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10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別に塩酸クリンダマイシン標準品約0.017g（力価）に対応する量を精密に量り、水に溶かし、正確に200mL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法により試験を行い、それぞれの液のクリンダマイシンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

塩酸クリンダマイシン（ $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S \cdot HCl$ ）の表示量に対する溶出率（%）

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 450$$

W_S : 塩酸クリンダマイシン標準品の量[mg(力価)]

C : 1カプセル中の塩酸クリンダマイシン（ $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S \cdot HCl$ ）の表示量[mg(力価)]

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210nm）

カラム：内径4.6mm、長さ15cmのステンレス管に5 μmの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：40 付近の一定温度

移動相：0.05mol/Lリン酸二水素カリウム試液に8mol/L水酸化カリウム試液を加えpHを7.5に調整する。この液550mLにアセトニトリル450mLを加える。

流量：クリンダマイシンの保持時間が約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、クリンダ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3000段以上、2.0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、クリンダマイシンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

塩酸クリンダマイシン標準品 塩酸クリンダマイシン標準品（日局）。

塩酸クリンダマイシン150mgカプセル

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法（ただし、シンカーを用いる）により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始30分後、溶出液20mL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10mLを除き、次のろ液5mLを正確に量り、水を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別に塩酸クリンダマイシン標準品約0.017g（力価）に対応する量を精密に量り、水に溶かし、正確に200mL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法により試験を行い、それぞれの液のクリンダマイシンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の30分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

塩酸クリンダマイシン（ $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S \cdot HCl$ ）の表示量に対する溶出率（%）

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 900$$

W_S : 塩酸クリンダマイシン標準品の量[mg(力価)]

C : 1カプセル中の塩酸クリンダマイシン（ $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S \cdot HCl$ ）の表示量[mg(力価)]

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210nm）

カラム：内径4.6mm、長さ15cmのステンレス管に5 μmの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：40 付近の一定温度

移動相：0.05mol/Lリン酸二水素カリウム試液に8mol/L水酸化カリウム試液を加えpHを7.5に調整する。この液550mLにアセトニトリル450mLを加える。

流量：クリンダマイシンの保持時間が約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、クリンダ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3000段以上、2.0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、クリンダマイシンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

塩酸クリンダマイシン標準品 塩酸クリンダマイシン標準品（日局）。

塩酸リンコマイシン250mgカプセル

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法（ただし、シンカーを用いる）により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始30分後、溶出液20mL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10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別に塩酸リンコマイシン標準品約0.028g（力価）に対応する量を精密に量り、水に溶かし、正確に100mL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法により試験を行い、それぞれの液のリンコマイシンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の30分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

塩酸リンコマイシン（ $C_{18}H_{34}N_2O_6S \cdot HCl \cdot H_2O$ ）の表示量に対する溶出率（%）

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 900$$

W_S : 塩酸リンコマイシン標準品の量（mg(力価)）

C : 1カプセル中の塩酸リンコマイシン（ $C_{18}H_{34}N_2O_6S \cdot HCl \cdot H_2O$ ）の表示量（mg(力価)）

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210nm）

カラム：内径4.6mm、長さ15cmのステンレス管に5 μmの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25 付近の一定温度

移動相：0.01mol/Lリン酸水素二ナトリウム試液/メタノール混液（1:1）

流量：リンコ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25 μLにつき、上記の条件で操作するとき、リンコ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2000段以上、2.0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、リンコマイシンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

リン酸水素二ナトリウム試液，0.01mol/L

無水リン酸水素二ナトリウム 1.420g を水に溶かし，1000mL とする。

塩酸リンコマイシン標準品 塩酸リンコマイシン標準品（日局）。

硝酸チアミン 10mg・塩酸ピリドキシン 100mg・酢酸ヒドロキシコバラミン
1.044mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり，試験液に水 900mL を用い，溶出試験法第 2 法により毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験開始 90 分後，溶出液 20mL 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 10mL を除き，次のろ液を試料溶液とする．別に定量用酢酸ヒドロキシコバラミン（別途酢酸ヒドロキシコバラミン（日局）と同様の方法で乾燥減量及び定量法を実施しておく）約 0.011g に対応する量を精密に量り，水に溶かし，正確に 100mL とし，A 液とする．また，硝酸チアミン標準品を 105 $^{\circ}\text{C}$ で 2 時間乾燥し，その約 0.011g を精密に量り，水に溶かし，正確に 100mL とし，B 液とする．さらに，塩酸ピリドキシン標準品をデシケーター（シリカゲル）で 4 時間減圧乾燥し，その約 0.011g を精密に量り，これに先の A 液 1mL 及び B 液 10mL を正確に加えた後，水を加えて正確に 100mL 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法により試験を行い，試料溶液のヒドロキシコバラミン，チアミン及びピリドキシンのピーク面積 ATa ， ATb 及び ATc ，並びに標準溶液のヒドロキシコバラミン，チアミン及びピリドキシンのピーク面積 ASa ， ASb 及び ASc を測定する．

酢酸ヒドロキシコバラミン，硝酸チアミン及び塩酸ピリドキシンの 90 分間の溶出率がそれぞれ 85% 以上，80% 以上及び 80% 以上のときは適合とする．

酢酸ヒドロキシコバラミン ($\text{C}_{62}\text{H}_{89}\text{CoN}_{13}\text{O}_{15}\text{P} \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{Sa} \times \frac{ATa}{ASa} \times \frac{1}{Ca} \times 9$$

硝酸チアミン ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{Sb} \times \frac{ATb}{ASb} \times \frac{1}{Cb} \times 90$$

塩酸ピリドキシン ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{Sc} \times \frac{ATc}{ASc} \times \frac{1}{Cc} \times 900$$

W_{Sa} ：換算した乾燥物に対し，含量補正を行った定量用酢酸ヒドロキシコバラミンの量 (mg)

W_{Sb} ：硝酸チアミン標準品の採取量 (mg)

W_{Sc} : 塩酸ピリドキシン標準品の採取量 (mg)

C_a : 1錠中の酢酸ヒドロキシコバラミン($C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P \cdot C_2H_4O_2$)の表示量 (mg)

C_b : 1錠中の硝酸チアミン($C_{12}H_{17}N_5O_4S$)の表示量 (mg)

C_c : 1錠中の塩酸ピリドキシン($C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$)の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 210nm)

カラム : 内径 4.6mm , 長さ 15cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ用オクチルシリル化シリカゲルを充てんする .

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 1.1g に水を加えて正確に 1000mL とした後 , リン酸で pH2.5 に調整する . この液 900mL にアセトニトリル 300mL を加える .

流量 : ヒドロキシコバラミンの保持時間が約 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 : 標準溶液 20 μ L 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 , ピリドキシン , チアミンの順に溶出し , ヒドロキシコバラミンとピリドキシンの分離度は 2 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 , ヒドロキシコバラミン , ピリドキシン及びチアミンのピーク面積の相対標準偏差は , いずれも 2.0% 以下である .

定量用酢酸ヒドロキシコバラミン 酢酸ヒドロキシコバラミン (日局).

硝酸チアミン標準品 硝酸チアミン (日局). ただし , 乾燥したものを定量するとき , 硝酸チアミン($C_{12}H_{17}N_5O_4S$)99.0% 以上を含むもの .

塩酸ピリドキシン標準品 塩酸ピリドキシン標準品 (日局)

リボフラビン 5mg・塩酸ピリドキシン 10mg 錠

溶出試験 本操作は光を避けて行う。本品 1 個をとり、試験液に水 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後に溶出液 20 mL 以上をとる。溶出液は孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。はじめのろ液 10mL を除き、次のろ液 10mL を正確に量り、水を用いて正確に 20mL とし、試料溶液とする。

別に塩酸ピリドキシン標準品をシリカゲルを乾燥剤として 4 時間減圧乾燥し、リボフラビン標準品を 105 で 2 時間乾燥し、各々その約 0.022g を精密に量り、各々水 150mL を加えて加温して溶かし、冷後、各々水を加えて、正確に 200mL とする。塩酸ピリドキシンの方を 10mL、リボフラビンの方 5 mL を正確に量り、合わせて水を加えて、正確に 200mL とし、これを標準溶液とする。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法により試験を行い、それぞれのピリドキシンのピーク面積 A_{Ta} 及び A_{Sa} 並びにリボフラビンのピーク面積 A_{Tb} 及び A_{Sb} を求める。

本品の 45 分後の溶出率が塩酸ピリドキシン 85% 以上、リボフラビン 85% 以上のときは適合する。

塩酸ピリドキシン ($C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{Sa} \times \frac{A_{Ta}}{A_{Sa}} \times \frac{1}{C_a} \times 45$$

リボフラビン ($C_{17}H_{20}N_4O_6$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{Sb} \times \frac{A_{Tb}}{A_{Sb}} \times \frac{1}{C_b} \times 22.5$$

W_{Sa} : 塩酸ピリドキシン標準品の量 (mg)

W_{Sb} : リボフラビン標準品の量 (mg)

C_a : 1 錠中の塩酸ピリドキシン ($C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$) の表示量 (mg)

C_b : 1 錠中のリボフラビン ($C_{17}H_{20}N_4O_6$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：230nm)

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用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：40 付近の一定温度

移動相：0.05mol / L リン酸二水素カリウム試液に水を加えて正確に 2 倍容

量とした液を 760mL にメタノール 240mL を加えた後，1-デカンスルホン酸ナトリウム 1g を加える。

流量：リボフラビン保持時間が約 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 μ L につき，上記の条件で操作するとき，リボフラビン・ピリドキシンの順に溶出し，ピリドキシン及びリボフラビン分離度は、3 以上のものを用いる。

システム再現性：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，ピリドキシン及びリボフラビンのピーク面積の相対標準偏差は，3.0% 以下である。

塩酸ピリドキシン標準品：塩酸ピリドキシン（日局）

リボフラビン標準品：リボフラビン（日局）

別添 2

標準製剤について

有効成分名	剤型	含量	整理番号	標準製剤	標準ロット	標準製剤提供者
リン酸ジヒドロコチニン・ dl-塩酸メチルエフェドリン・ マレイン酸クロルフェニラミン	散剤	10mg/g・ 20mg/g・ 4mg/g	4956A	アスコテ 散	2G11	アホットジヤハン (株)
	錠剤	3mg・ 7mg・ 1.5mg	4956B	アスコテ 錠	2H81	アホットジヤハン (株)
塩酸テトラサイクリン	カプセル剤	50mg	5106A	アクロマイシン V カプセル 50mg	133-1	ワイス(株)
		250mg	5106B	アクロマイシン V カプセル 250mg	258-1	ワイス(株)
イトラク	錠剤	100mg	5202A	a:ハイオン錠 100mg	102801	日本新薬(株)
			5202A	b:オステラック錠 100	173-1	ワイス(株)
		200mg	5202B	a:ハイオン錠 200mg	254701	日本新薬(株)
			5202B	b:オステラック錠 200	230-3	ワイス(株)
モフェソラク	錠剤	75mg	5203A	シソペイン錠 75	J212	三菱ウエルファーマ (株)
トカルハミン	顆粒剤	750mg/g	5207A	タナトール顆粒	2Z045	田辺製薬(株)
塩酸ヘパントロール	錠剤	25mg	5208A	カルハ錠 25	0102	日本ケミファ(株)
		50mg	5208B	カルハ錠 50	0083	日本ケミファ(株)
		100mg	5208C	カルハ錠 100	0033	日本ケミファ(株)
一硝酸イソルビド	錠剤	10mg	5209A	アイトロール錠 10mg	CM019	トアエイヨ(株)
		20mg	5209B	アイトロール錠 20mg	CL401	トアエイヨ(株)
エカトナトリウム	顆粒剤	667mg/g	5210A	カストロム顆粒	31037	田辺製薬(株)
ナフトピジル	錠剤	25mg	5213A	a:フリハス錠 25mg	FVA13J K	旭化成ファーマ(株)
			5213A	b:アビショット錠 25	1XC31	日本オルガノン(株)
		50mg	5213B	a:フリハス錠 50mg	FVB11J M	旭化成ファーマ(株)
			5213B	b:アビショット錠 50	28C2Y	日本オルガノン(株)
塩酸トリエンチン	カプセル剤	250mg	5214A	メタライト 250 カプセル	210228	(株)ツムラ
エハルスタット	錠剤	50mg	5215A	キネタック錠	349FD	小野薬品工業 (株)
アルベントゾール	錠剤	200mg	5217A	イスカゾール錠	1101	ゲラクソ・スミスクライ ン(株)
アスコルビン酸	顆粒剤	250mg/g	5222A	ハイシー顆粒 25%	0257	武田薬品工業 (株)
塩酸クリンダマイシン	カプセル剤	75mg	5223A	タラシカプセル	FL084	住友製薬(株)
		150mg	5223B	タラシカプセル	EP404	住友製薬(株)
塩酸リンコマイシン	カプセル剤	250mg	5224A	リンコシカプセル	ET236	住友製薬(株)

硝酸チアミン・ 塩酸ピロリドン・ 酢酸ヒドロキシコハラム	錠剤	10mg・ 100mg・ 1.044mg	5234A	トリドセラン錠	2L008A	味の素ファルマ(株)
リボフラビン・ 塩酸ピロリドン	錠剤	5mg・ 10mg	5237A	強力ピロキシドン錠	0309	ゾンネポート製薬 (株)

別添 3

医薬品の範囲及び標準的な溶出試験条件について

有効成分名	剤型	含量	試験液(pH)		回転数 (rpm)	整理番号
			基準液	その他		
リン酸ジヒドロコデイン・ dl-塩酸メルイフェドリン・ マレイン酸クロルフェニラミン	散剤	10mg/g・ 20mg/g・ 4mg/g	水	1.2, 4.0, 6.8	50	4956A
	錠剤	3mg・ 7mg・ 1.5mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	4956B
塩酸テトラサイクリン	加糖錠剤	50mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5106A
		250mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5106B
イトラク	錠剤	100mg	6.8	1.2, 4.0, 水	50	5202A
		200mg	6.8	1.2, 4.0, 水	50	5202B
モフェゾラク	錠剤	75mg	6.8	1.2, 4.0, 水	50	5203A
ドカルバミン	顆粒剤	750mg/g	6.8	1.2, 4.0, 水	50	5207A
塩酸ヘパントロール	錠剤	25mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5208A
		50mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5208B
		100mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5208C
一硝酸イソルビド	錠剤	10mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5209A
		20mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5209B
エカトナトリウム	顆粒剤	667mg/g	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5210A
ナフピジル	錠剤	25mg	1.2	4.0, 6.8, 水	50	5213A
		50mg	1.2	4.0, 6.8, 水	50	5213B
塩酸トリエンチン	加糖錠剤	250mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5214A
エパルスタット	錠剤	50mg	6.8	1.2, 4.0, 水	50	5215A
アルヘンダゾール	錠剤	200mg	1.2	4.0, 6.8, 水	50	5217A
アスコルビン酸	顆粒剤	250mg/g	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5222A
塩酸クリンダマイシン	加糖錠剤	75mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5223A
		150mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5223B
塩酸リンコマイシン	加糖錠剤	250mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5224A
硝酸チアミン・ 塩酸ピリドキシン・ 酢酸ヒドロコバラミン	錠剤	10mg・ 100mg・ 1.044mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5234A
リボフラビン・ 塩酸ピリドキシン	錠剤	5mg・ 10mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5237A

装置：日本薬局方一般試験法溶出試験法第2法（パドル法）

試験液 次の試験液 900mL を適当な方法で脱気して用いる。

pH1.2：日本薬局方崩壊試験の第1液

pH4.0：酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（0.05mol/L）

pH6.8：日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液（1 2）

水：日本薬局方精製水

その他：薄めた McIlvaine の緩衝液（0.05mol/L リン酸一水素ナトリウムと 0.025mol/L クエン酸を用いて pH を調整）

以上、試験液及び回転数以外の溶出試験の詳細については、平成 10 年 7 月 15 日医薬審第 595 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施手順等について」を参照すること。



事務連絡
平成16年10月8日

各都道府県薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験（案）等の訂正について

平成16年8月16日薬食審査発第0816001号審査管理課長通知「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験（案）等について」に下記のとおり誤りがありましたので、別紙にそれぞれ差し替え訂正方よろしくお願ひいたします。

記

1. 別添1、エパルレスタット50mg錠の標準品の項

誤	正（下線部訂正）
エパルレスタット標準品：「エパルレスタット」。ただし、乾燥したものを定量するとき、エパルレスタット（ $C_{15}H_{13}NO_3S_2$ ）99.0%以上を含むもの。	エパルレスタット標準品： <u>$C_{15}H_{13}NO_3S_2$: 319.40</u> <u>5- [(1Z,2E)-2-メチル-3-フェニルプロペニル</u> <u>ジン] -4-オキソ-2-チオキソ-3-チアゾリジン酢</u> <u>酸で、下記の規格に適合するもの。</u> 性状 本品は黄色～だいたい色の結晶又は結晶性の粉末である。 確認試験 (1) 本品のメタノール溶液（1 → 200000）につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長234～239 nm、290～294 nm 及び387～392 nm に吸収の極大を示す。 (2) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測

定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行うとき、波数 1748 cm^{-1} 、 1685 cm^{-1} 、 1564 cm^{-1} 及び 1183 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点 $222 \sim 227\text{ }^{\circ}\text{C}$

純度試験 類縁物質 本品約 0.02 g を *N,N*-ジメチルホルムアミド 8 mL に溶かし、試料溶液とする ($1 \rightarrow 400$)。試料溶液 $3\text{ }\mu\text{L}$ につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。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、*Z,Z*-異性体は 0.2% 以下、二量体は 0.1% 以下で、主ピーク及び前記以外のピークは 0.1% 以下である。また、主ピーク以外のピークの合計面積は 1.0% 以下である。

内標準溶液 パラオキシ安息香酸プロピルの *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 ($1 \rightarrow 100$)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (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 $5\text{ }\mu\text{m}$ の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度： $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム 6.8 g に水を加えて溶かし 1000 mL とした液に、無水リン酸水素二ナトリウム 7.1 g に水を加えて溶かし 1000 mL とした液を $\text{pH } 6.5$ になるまで加えた液/アセトニトリル混液 ($2:1$)

流量：エパルレスタットの保持時間が約 12 分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒ピークの後からエパルレスタットの保持時間の約 3 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：本品 0.02 g を *N,N*-ジメチルホルムアミド 8 mL に溶かし、内標準溶液 2 mL を加える。この溶液 1 mL を正確に量り、*N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて正確に 100 mL とし、システムの性能用溶液とする。システムの性能用溶液 1 mL を正確に量り、*N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて正確に 10 mL とする。

この液 3 μ L から得たエパルレスタットのピーク面積が、システムの性能用溶液のエパルレスタットのピーク面積の 7 ~ 13% になることを確認する。

システムの性能：システムの性能用溶液 3 μ L につき、上記の条件で操作するとき、本品、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：システムの性能用溶液 3 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、エパルレスタット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：0.2% 以下 (1 g, 減圧, シリカゲル, 60 $^{\circ}$ C, 3 時間)

含量 99.0% 以上。 定量法 本品を乾燥し、その約 0.015 g を精密に量り、エタノール (95) 25 mL に溶かし、水 25 mL を加え、0.01 mol/L 水酸化カリウム液で滴定する。(指示薬：ブロムチモールブルー試液 2 滴)。ただし、滴定の終点は液の色が黄緑色になるときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.01 mol/L 水酸化カリウム液 1 mL = 3.194 mg $C_{15}H_{13}NO_3S_2$

2. 別添 1、アスコルビン酸 250mg/g 顆粒の溶出試験の項

誤	正 (下線部追加)
溶出試験 本品約 1g を精密に量り、試験液に水 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。 (後略)	溶出試験 <u>本操作は直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。</u> 本品約 1g を精密に量り、試験液に水 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。 (後略)

以上

エパルレスタット錠 50mg 錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) 900 mL を用い、溶出試験法第2法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験 45 分後、溶出液 20mL 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 2 mL を正確に量り、薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) を加えて正確に 20 mL とし、試料溶液とする。別にエパルレスタット標準品を、シリカゲルを乾燥剤としたデシケーターに入れ、60°C で 3 時間減圧乾燥し、その約 0.022 g を精密に量り、*N,N*-ジメチルホルムアミド 10 mL に溶かした後、薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) を加えて正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) 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、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 398 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 45 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする。

エパルレスタット ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}_2$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{225}{C}$$

W_s : エパルレスタット標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のエパルレスタット ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}_2$) の表示量 (mg)

エパルレスタット標準品 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}_2$: 319.40 5- [(1*Z*,2*E*)-2-メチル-3-フェニルプロペニリジン] -4-オキシ-2-チオキシ-3-チアゾリジン酢酸で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は黄色～だいたい色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験

- (1) 本品のメタノール溶液 (1→200000) につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 234~239 nm, 290~294 nm 及び 387~392 nm に吸収の極大を示す。
- (2) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行うとき、波数 1748 cm^{-1} , 1685 cm^{-1} , 1564 cm^{-1} 及び 1183 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点 222~227°C

純度試験 類縁物質 本品約 0.02 g を *N,N*-ジメチルホルムアミド 8 mL に溶かし、試料溶液とする (1→400) . 試料溶液 3 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。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、2*Z*-異性体は 0.2%以下、二量体は 0.1%以下で、主ピーク及び前記以外のピークは 0.1%以下である。また、主ピーク以外のピークの合計面積は 1.0%以下である。

内標準溶液 パラオキシ安息香酸プロピルの *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 (1→100)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (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用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25°C 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム 6.8 g に水を加えて溶かし 1000 mL とした液に、無水リン酸水素二ナトリウム 7.1 g に水を加えて溶かし 1000 mL とした液を pH 6.5 になるまで加えた液/アセトニトリル混液 (2 : 1)

流量：エパルレスタットの保持時間が約 12 分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒ピークの後からエパルレスタットの保持時間の約 3 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：本品 0.02 g を *N,N*-ジメチルホルムアミド 8 mL に溶かし、内標準溶液 2 mL を加える。この溶液 1 mL を正確に量り、*N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて正確に 100 mL とし、システムの性能用溶液とする。システムの性能用溶液 1 mL を正確に量り、*N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて正確に 10 mL とする。この液 3 μ L から得たエパルレスタットのピーク面積が、システムの性能用溶液のエパルレスタットのピーク面積の 7~13% になることを確認する。

システムの性能：システムの性能用溶液 3 μ L につき、上記の条件で操作するとき、本品、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：システムの性能用溶液 3 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、エパルレスタット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 0.2% 以下 (1 g, 減圧, シリカゲル, 60°C, 3 時間)

含量 99.0% 以上. 定量法 本品を乾燥し、その約 0.015 g を精密に量り、エタノール (95) 25 mL に溶かし、水 25 mL を加え、0.01 mol/L 水酸化カリ

ウム液で滴定する。（指示薬：ブロムチモールブルー試液 2 滴）。ただし、
滴定の終点は液の色が黄緑色になるときとする。同様の方法で空試験を
行い、補正する。

0.01 mol/L 水酸化カリウム液 1 mL = 3.194 mg $C_{15}H_{13}NO_3S_2$

アスコルビン酸 250mg/g 顆粒

溶出試験 本操作は直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。本品約 1g を精密に量り、試験液に水 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始 15 分後、溶出液 20mL 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 10mL を除き、次のろ液 5mL を正確に量り、崩壊試験法の第 1 液を加えて正確に 200mL とし、試料溶液とする。別にアスコルビン酸標準品をデシケーター（シリカゲル）で 24 時間乾燥し、その約 28mg を精密に量り、水を加えて溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、崩壊試験法の第 1 液を加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、崩壊試験法の第 1 液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 243nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

アスコルビン酸 ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 900$$

W_S : アスコルビン酸標準品の量 (mg)

W_T : アスコルビン酸顆粒の秤取量 (g)

C : 1g 中のアスコルビン酸 ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$) の表示量 (mg)

アスコルビン酸標準品 アスコルビン酸標準品 (日局).