

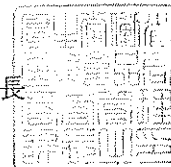


薬食審査発第 1227001 号

平成 18 年 12 月 27 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 年厚生労働省告示第 3 号、平成 15 年厚生労働省告示第 175 号、平成 17 年厚生労働省告示第 503 号、平成 18 年厚生労働省告示第 88 号「再評価を受けるべき医薬品の範囲を指定した件」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、平成 18 年 3 月 5 日、平成 18 年 6 月 2 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。

また、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」による溶出試験一部変更承認申請を行う場合には、平成 19 年 4 月 6 日までに行うよう、併せて御指導願いたい。

なお、別添の記載については、第 15 改正日本薬局方に準じて適切に読み替えるものいたします。

## 別紙

メキタジン (6mg/g 細粒 a)  
メキタジン (6mg/g 細粒 b)  
メキタジン (6mg/g 細粒 c)  
ロフラゼブ酸エチル (10mg/g 細粒、1mg錠、2mg錠)  
エビリゾール (300mg/g 顆粒、50mg錠、100mg錠)  
塩酸オンダンセトロン (2mg錠、4mg錠)  
シンバスタチン (5mg錠、10mg錠、20mg錠)  
プラシルカスト水和物 (112.5mg カプセル)  
フェネチシリンカリウム (20 万単位 錠)  
d-マレイン酸クロルフェニラミン (6mg 徐放性錠)  
アンピシリン・クロキサシリン (125mg・125mg錠、125mg・125mg カプセル)  
塩酸モサプラミン (100mg/g 顆粒、10mg錠、25mg錠、50mg錠)  
フェンジゾ酸ペルフェナジン (10mg/g 散)  
クエン酸ペントキシベリン (100mg/g 散)  
グアイフェネシン (500mg/g 散)  
フェニトイン・フェノバルビタール (67mg・33mg錠)  
アンピシリン (100mg/g 顆粒、250mg カプセル、500mg カプセル、100mg/g ドライシロップ)  
ミトタン (500mg カプセル)  
ニコチン酸トコフェロール (400mg/g 細粒、100mg カプセル)

## 別添 1

### 公的溶出試験（案）について

（別に規定するものその他、日本薬局方一般試験法溶出試験法を準用する。）

### メキタジン 6mg/g 細粒 (a)

**溶出試験** 本操作は遮光下で行う。本品約 0.5 g を精密に量り、試験液に pH6.8 の日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液 (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 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、次のろ液を試料溶液とする。

別に、メキタジン標準品を酸化リン (V) を乾燥剤として 60°C で 3 時間乾燥し、その約 0.015 g を精密に量り、メタノール 50mL に溶かした後、pH6.8 の日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液 (1→2) を加えて溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH6.8 の日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液 (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 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、それぞれの液のメキタジンのピーク面積  $A_T$  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。

メキタジン ( $C_{20}H_{22}N_2S$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{45}{2}$$

$W_S$ : メキタジン標準品の量 (mg)

$W_T$ : メキタジン細粒の秤取量 (g)

$C$ : 1g 中のメキタジン ( $C_{20}H_{22}N_2S$ ) 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 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: 35°C 付近の一定温度

移動相: トリフルオロ酢酸 (1→1000) / アセトニトリル混液 (3:2)

流量: メキタジンの保持時間が約 9 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、メキタジ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 4000 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、メキタジンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

メキタジン標準品 メキタジン (日局)。ただし、乾燥したものを定量するときメキタジン ( $C_{20}H_{22}N_2S$ : 322.47) 99.0% 以上を含むもの。

## メキタジン 6mg/g 細粒 (b)

溶出試験 本操作は遮光下で行う。本品約 0.5 g を精密に量り、試験液に pH6.8 の日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液 (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 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、次のろ液を試料溶液とする。

別に、メキタジン標準品を酸化リン (V) を乾燥剤として 60°C で 3 時間乾燥し、その約 0.015 g を精密に量り、メタノール 50mL に溶かした後、pH6.8 の日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液 (1→2) を加えて溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH6.8 の日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液 (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 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、それぞれの液のメキタジンのピーク面積  $A_T$  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。

メキタジン ( $C_{20}H_{22}N_2S$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{45}{2}$$

$W_S$ : メキタジン標準品の量 (mg)

$W_T$ : メキタジン細粒の秤取量 (g)

$C$ : 1g 中のメキタジン ( $C_{20}H_{22}N_2S$ ) 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 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: 35°C 付近の一定温度

移動相: トリフルオロ酢酸 (1→1000) / アセトニトリル混液 (3:2)

流量: メキタジンの保持時間が約 9 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、メキタジ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 4000 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、メキタジンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

メキタジン標準品 メキタジン (日局)。ただし、乾燥したものを定量するときメキタジン ( $C_{20}H_{22}N_2S$ : 322.47) 99.0% 以上を含むもの。

## メキタジン 6mg/g 細粒 (c)

溶出試験 本操作は遮光下で行う。本品約 0.5 g を精密に量り、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、次のろ液を試料溶液とする。別に、メキタジン標準品を酸化リン (V) を乾燥剤として 60°C で 3 時間減圧乾燥し、その約 0.015 g を精密に量り、メタノール 50mL で溶解した後、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) を加えて溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液 (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 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、それぞれの液のメキタジンのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

メキタジン ( $C_{20}H_{22}N_2S$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 22500$$

$W_S$ : メキタジン標準品の量 (mg)

$W_T$ : メキタジン細粒の採取量 (mg)

$C$ : 1g 中のメキタジン ( $C_{20}H_{22}N_2S$ ) の表示量 (mg)

### 試験条件

検出器: 紫外吸光度計 (測定波長: 254nm)

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: 35°C 付近の一定温度

移動相: トリフルオロ酢酸溶液 (1→1000) / アセトニトリル混液 (3:2)

流量: メキタジンの保持時間が約 9 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、メキタジンのピークのシンメトリー係数が 2.0 以下で、理論段数が 2000 段以上である。

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、メキタジンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

メキタジン標準品 メキタジン (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、メキタジン ( $C_{20}H_{22}N_2S$ ) 99.0% 以上を含むもの。

## ロフラゼブ酸エチル 10mg/g 細粒

**溶出試験** 本品約 0.2g 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。溶出試験開始 45 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45  $\mu\text{m}$  以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液約 10mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にロフラゼブ酸エチル標準品を 105°C で 3 時間乾燥し、その約 22mg を精密に量り、エタノール (95) を加えて溶かし、正確に 100mL とする。この液 1mL 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 10  $\mu\text{L}$  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、それぞれの液のロフラゼブ酸エチルのピーク面積  $A_T$  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。

ロフラゼブ酸エチル ( $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClFN}_2\text{O}_3$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 9$$

$W_S$  : ロフラゼブ酸エチル標準品の量 (mg)

$W_T$  : ロフラゼブ酸エチル細粒の秤取量 (g)

$C$  : 1g 中のロフラゼブ酸エチル ( $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClFN}_2\text{O}_3$ ) の表示量 (mg)

### 試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 230nm)

カラム : 内径 4mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5  $\mu\text{m}$  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°C 付近の一定温度

移動相 : 水 / アセトニトリル / エタノール (99.5) 混液 (2 : 1 : 1)

流量 : ロフラゼブ酸エチルの保持時間が約 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 10  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で操作するとき、ロフラゼブ酸エチル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 以上、2.0 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 10  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ロフラゼブ酸エチルのピーク面積の相対標準偏差は 3.0% 以下である。

**ロフラゼブ酸エチル標準品**  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClFN}_2\text{O}_3$  : 360.77 7-クロロ-5-(*o*-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1*H*-1,4-ベンゾジアゼピン-3-カルボン酸エチルで、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** ロフラゼブ酸エチル 5g にエタノール (95) 75mL を加え、80°C に加熱して溶かし、活性炭 0.5g を加えよくかき混ぜた後、熱時ろ過して活性炭を除去する。ろ液を 5°C の冷所に一夜放置した後、析出した結晶をろ取り、氷冷したエタノール (95) 少量で洗い、50°C で一夜減圧乾燥する。

**性状** 本品は白色の結晶性の粉末で、においはない。

融点 : 約 199°C (分解)。

**確認試験** 本品のアセトニトリル溶液 (1  $\rightarrow$  100000) 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 227~231nm 及び 314~319nm に吸収の極大を示す。

吸光度  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (229nm) : 970~1030 (0.01g, アセトニトリル, 2000mL)。

**純度試験** 本品 0.10g をとり、クロロホルムを加えて溶かし、正確に 5mL とし、試料溶液と

する。この液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液 5  $\mu$ L 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／ヘプタン／エタノール（95）混液（5：4：1）を展開溶媒として約 12cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線（主波長 254nm）を照射するとき、単一のスポットを認める。

乾燥減量 0.2%以下（0.2 g, 105℃, 3時間）。

含量 99.0%以上。定量法 本品を乾燥し、その約 0.5g を精密に量り、非水滴定用酢酸（100）60mL を加えて溶かし、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 1mL = 36.077mg  $C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$

## ロフラゼブ酸エチル 1mg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30分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 $\mu$ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液約10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にロフラゼブ酸エチル標準品を105 $^{\circ}$ Cで3時間乾燥し、その約22mgを精密に量り、エタノール(95)を加えて溶かし、正確に100mLとする。この液1mLを正確に量り、水を加えて正確に200mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 $\mu$ L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、それぞれの液のロフラゼブ酸エチルのピーク面積 $A_T$ 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。

ロフラゼブ酸エチル( $C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$ )の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{2}$$

$W_S$  : ロフラゼブ酸エチル標準品の量 (mg)

$C$  : 1錠中のロフラゼブ酸エチル( $C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$ )の表示量 (mg)

### 試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 230nm)

カラム : 内径4mm, 長さ15cmのステンレス管に5 $\mu$ 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 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相 : 水/アセトニトリル/エタノール (99.5) 混液 (2 : 1 : 1)

流量 : ロフラゼブ酸エチルの保持時間が約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10 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ロフラゼブ酸エチル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以上、2.0以下である。

システムの再現性 : 標準溶液10 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ロフラゼブ酸エチルのピーク面積の相対標準偏差は3.0%以下である。

ロフラゼブ酸エチル標準品  $C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$  : 360.77 7-クロロ-5-(*o*-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1*H*-1,4-ベンゾジアゼピン-3-カルボン酸エチルで、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** ロフラゼブ酸エチル5gにエタノール(95)75mLを加え、80 $^{\circ}$ Cに加熱して溶かし、活性炭0.5gを加えよくかき混ぜた後、熱時ろ過して活性炭を除去する。ろ液を5 $^{\circ}$ Cの冷所に一夜放置した後、析出した結晶をろ取り、氷冷したエタノール(95)少量で洗い、50 $^{\circ}$ Cで一夜減圧乾燥する。

**性状** 本品は白色の結晶性の粉末で、においはない。

融点 : 約199 $^{\circ}$ C (分解)。

**確認試験** 本品のアセトニトリル溶液(1 $\rightarrow$ 100000)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227~231nm及び314~319nmに吸収の極大を示す。

吸光度  $E_{1cm}^{1\%}$  (229nm) : 970~1030 (0.01g, アセトニトリル, 2000mL)。

**純度試験** 本品0.10gをとり、クロロホルムを加えて溶かし、正確に5mLとし、試料溶液とする。この液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液5 $\mu$ L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/ヘプタン/エタノール(95)混液(5 : 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。これに紫外線(主波長254nm)を照射するとき、単一のスポット



を認める。

乾燥減量 0.2%以下 (0.2 g, 105°C, 3時間)。

含量 99.0%以上. 定量法 本品を乾燥し, その約 0.5g を精密に量り, 非水滴定用酢酸 (100) 60mL を加えて溶かし, 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 1mL = 36.077mg  $C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$

## ロフラゼブ酸エチル 2mg 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 30 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45  $\mu$ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液約 10mL を除き、次のろ液 5 mL を正確に量り、試験液を加えて正確に 10mL とし、試料溶液とする。別にロフラゼブ酸エチル標準品を 105°C で 3 時間乾燥し、その約 22mg を精密に量り、エタノール (95) を加えて溶かし、正確に 100mL とする。この液 1mL を正確に量り、水を加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10  $\mu$ L 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、それぞれの液のロフラゼブ酸エチルのピーク面積  $A_T$  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。

ロフラゼブ酸エチル ( $C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 9$$

$W_S$  : ロフラゼブ酸エチル標準品の量 (mg)

$C$  : 1 錠中のロフラゼブ酸エチル ( $C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$ ) の表示量 (mg)

### 試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 230nm)

カラム : 内径 4mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5  $\mu$ 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 : 水 / アセトニトリル / エタノール (99.5) 混液 (2 : 1 : 1)

流量 : ロフラゼブ酸エチルの保持時間が約 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 10  $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、ロフラゼブ酸エチル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 以上、2.0 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 10  $\mu$ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ロフラゼブ酸エチルのピーク面積の相対標準偏差は 3.0% 以下である。

ロフラゼブ酸エチル標準品  $C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$  : 360.77 7-クロロ-5-(*o*-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1*H*-1,4-ベンゾジアゼピン-3-カルボン酸エチルで、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** ロフラゼブ酸エチル 5g にエタノール (95) 75mL を加え、80°C に加熱して溶かし、活性炭 0.5g を加えよくかき混ぜた後、熱時ろ過して活性炭を除去する。ろ液を 5°C の冷所に一夜放置した後、析出した結晶をろ取り、氷冷したエタノール (95) 少量で洗い、50°C で一夜減圧乾燥する。

**性状** 本品は白色の結晶性の粉末で、においはない。

融点 : 約 199°C (分解)。

**確認試験** 本品のアセトニトリル溶液 (1 $\rightarrow$ 100000) 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 227~231nm 及び 314~319nm に吸収の極大を示す。

吸光度  $E_{1cm}^{1\%}$  (229nm) : 970~1030 (0.01g, アセトニトリル, 2000mL)。

**純度試験** 本品 0.10g をとり、クロロホルムを加えて溶かし、正確に 5mL とし、試料溶液とする。この液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液 5  $\mu$ L 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／ヘプタン／エタノール（95）混液（5：4：1）を展開溶媒として約 12cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線（主波長 254nm）を照射するとき、単一のスポットを認める。

乾燥減量 0.2%以下（0.2 g, 105℃, 3 時間）。

含量 99.0%以上。 定量法 本品を乾燥し、その約 0.5g を精密に量り、非水滴定用酢酸（100）60mL を加えて溶かし、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 1mL = 36.077mg  $C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$

## エピリゾール 300mg/g 顆粒

溶出試験 本品約 0.33 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 45 分後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.45  $\mu$ m 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、水を加えて正確に 100 mL とし、試料溶液とする。別にエピリゾール標準品をシリカゲルを乾燥剤として 4 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 100 mL とする。この液 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につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 250nm 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 85% 以上のときは適合とする。

エピリゾール( $C_{11}H_{14}N_4O_2$ )の表示量に対する溶出率(%)

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

$W_S$ : エピリゾール標準品の量(mg)

$W_T$ : エピリゾール顆粒の秤取量(g)

$C$ : 1 g 中のエピリゾール( $C_{11}H_{14}N_4O_2$ )の表示量(mg)

エピリゾール標準品 エピリゾール (日局) .

## エピリゾール 50mg 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 60 分後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径  $0.45\ \mu\text{m}$  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 20 mL とし、試料溶液とする。別にエピリゾール標準品をシリカゲルを乾燥剤として 4 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 100 mL とする。この液 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につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 250 nm 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 85% 以上のときは適合とする。

エピリゾール( $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ )の表示量に対する溶出率(%)

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

$W_s$  : エピリゾール標準品の量(mg)

$C$  : 1 錠中のエピリゾール( $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ )の表示量(mg)

エピリゾール標準品 エピリゾール (日局) .

## エピリゾール 100mg 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 90 分後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.45  $\mu$ m 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、水を加えて正確に 100 mL とし、試料溶液とする。別にエピリゾール標準品をシリカゲルを乾燥剤として 4 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 100 mL とする。この液 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につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 250 nm における吸光度  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。

本品の 90 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする。

エピリゾール( $C_{11}H_{14}N_4O_2$ )の表示量に対する溶出率(%)

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

$W_s$ : エピリゾール標準品の量(mg)

$C$ : 1 錠中のエピリゾール( $C_{11}H_{14}N_4O_2$ )の表示量(mg)

エピリゾール標準品 エピリゾール (日局) .

## 塩酸オンダンセトロン 2mg 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  $\mu\text{m}$  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。別に塩酸オンダンセトロン標準品約 0.028g を精密に量り、水に溶かし、正確に 200mL とする。この液 4 mL を正確に量り、水を加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 100  $\mu\text{L}$  ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、それぞれの液のオンダンセトロンのピーク面積  $A_T$  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。

オンダンセトロン [ $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ ] の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{1.247} \times \frac{9}{2}$$

$W_s$ : 塩酸オンダンセトロン標準品の量 (mg)

### 試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 216nm)

カラム: 内径 4.6mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5  $\mu\text{m}$  の液体クロマトグラフィー用シアノプロピ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: 0.02mol/L リン酸二水素ナトリウム溶液に水酸化ナトリウム試液を加えて pH5.4 に調整する。この液 500mL にアセトニトリル 500mL を加える。

流量: オンダンセトロンの保持時間が 6~7 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 100  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で操作するとき、オンダンセトロ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 100  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、オンダンセトロンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

塩酸オンダンセトロン標準品  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ : 365.85 (±) 2,3-ジヒドロ-9-メチル-3- [(2-メチルイミダゾール-1-イル)メチル]カルバゾール-4-(1H)-オン-塩酸塩二水和物で、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 塩酸オンダンセトロンを 2-プロパノール/水混液 (2:1) から再結晶し、50°C で 3 時間減圧乾燥した後、25°C, 相対湿度 75% の恒温器中に 12 時間以上放置する。

性状 本品は白色~微黄白色の結晶性の粉末である。本品の水溶液 (1→50) は旋光性を示さない。

### 確認試験

(1) 本品につき、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 3180  $\text{cm}^{-1}$ , 1640  $\text{cm}^{-1}$ , 1282  $\text{cm}^{-1}$ , 761  $\text{cm}^{-1}$  及び 751  $\text{cm}^{-1}$  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素化ジメチルスルホキシド溶液 (1→100) につき、核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法 ( $^1\text{H}$ ) により測定するとき、 $\delta$  2.7ppm 付近及び  $\delta$  3.7ppm 付近にそれぞれ

れ単一線のシグナル A 及び B を、 $\delta$  4.3ppm 付近及び  $\delta$  4.7ppm 付近にそれぞれ AMX 型四重線のシグナル C 及び D を示し、各シグナルの面積強度比 A : B : C : D はほぼ 3 : 3 : 1 : 1 である。

## 純度試験

### (1) 類縁物質

#### 1) 液体クロマトグラフィー

本品 20mg を移動相 200m L に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 1m L を正確に量り、移動相を加えて正確に 50m L とする。この液 5m L を正確に量り、移動相を加えて正確に 20 m L とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10  $\mu$  L につき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行う。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、試料溶液のオンダンセトロン以外のピークの合計面積は、標準溶液のオンダンセトロンのピーク面積より大きくない。ただし、オンダンセトロンに対する相対保持時間が約 0.29 のピーク面積は、自動積分法で求めた面積を感度係数 0.77 で乗じた値とする。

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：216nm）

カラム：内径 4.6 mm、長さ 20 cm のステンレス管に 5  $\mu$  m の液体クロマトグラフィー用シアノプロピ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：リン酸二水素ナトリウム二水和物 1.56 g を水 500m L に溶かし、水酸化ナトリウム試液を加えて p H を 5.4 に調整する。この液 500 m L にアセトニトリル 500 m L を加える。

流量：オンダンセトロンの保持時間が 6～7 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オンダンセトロンの保持時間の約 2 倍の範囲。

#### システム適合性

検出の確認：標準溶液 4 m L を正確に量り、移動相を加えて正確に 10 m L とする。この液 10  $\mu$  L から得たオンダンセトロンのピーク高さが、5～15 mm になるように調整する。

システムの性能：塩酸オンダンセトロン 20mg 及びジメチルアミノ体 10mg を移動相 200 m L に溶かす。この液 10  $\mu$  L につき、上記の条件で操作するとき、オンダンセトロン、ジメチルアミノ体の順に溶出し、その分離度は 1.5 以上である。

システムの再現性：標準溶液 10  $\mu$  L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、オンダンセトロンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

#### 2) 薄層クロマトグラフィー

本品 12.5mg をメタノール 1 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 0.5 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 25 mL 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ィーにより試験を行う。試料溶液 20  $\mu$  L 及び標準溶液 2  $\mu$  L を薄層クロマトグラフィー用シリカゲル（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/酢酸エチル/メタノール/アンモニア水 (28) 混液 (90 : 50 : 40 : 1) 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 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。



(2) 2-プロパノール

本品約 0.1g を精密に量り、3 mL のガラス瓶に入れ、内標準溶液 2m L を正確に加え、密栓する。ガラス瓶を 50°C の水浴中で 10～15 分間加温し、振り混ぜて溶かした後、室温にもどし、試料溶液とする。別に 2-プロパノール 40 μL を正確に量り、水を加えて正確に 20m L とする。この液及び内標準溶液 1m L ずつを正確に量り、混和し、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 1 μL につき、次の条件でガスクロマトグラフィーにより試験を行う。それぞれの液の内標準物質のピーク面積に対する 2-プロパノールのピーク面積の比  $Q_T$  及び  $Q_S$  を求めるとき、2-プロパノールの量は 0.2% 以下である。

2-プロパノール含量 (%)

$$= Q_T / Q_S \times 2 \times 2 / \text{試料採取量 (g)} \times 10^{-3} \times 0.79^* \times 100$$

\* : 2-プロパノールの比重

内標準溶液 薄めたエタノール (1→500)

試験条件

検出器 : 水素炎イオン化検出器

カラム : 内径 1.5～3.0 mm、長さ 2 m のガラス管に 150～180 μm のガスクロマトグラフィー用多孔性エチルビニルベンゼン—ジビニルベンゼン共重合体 (平均孔径 0.0075 μm、500～600 m<sup>2</sup>/g) を充てんする。

カラム温度 : 170°C 付近の一定温度

キャリアーガス : 窒素

流量 : 内標準物質の保持時間が 2～3 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 1 μL につき、上記の条件で操作するとき、内標準物質、2-プロパノールの順に流出し、それぞれのピークが完全に分離する。

水分 9.6～10.2% (50 mg、容量滴定法、直接滴定)

含量 99.5% 以上。 定量法 本品約 50 mg を精密に量り、無水酢酸/非水滴定用酢酸混液 (7 : 3) 50 mL に溶かし、0.01 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。

0.01 mol/L 過塩素酸 1 mL = 3.659 mg C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O · HCl · 2H<sub>2</sub>O

ジメチルアミノ体 3-[(Dimethylamino)methyl]-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-4H-carbazol-4-one, hydrochloride ほとんど白色の粉末である。

融点 190°C～191°C

## 塩酸オンダンセトロン 4mg 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  $\mu$ 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 5 mL を正確に量り、水で正確に 10 mL とし試料溶液とする。別に塩酸オンダンセトロン標準品約 0.028g を精密に量り、水に溶かし、正確に 200mL とする。この液 4 mL を正確に量り、水を加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 100  $\mu$ 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により試験を行い、それぞれの液のオンダンセトロンのピーク面積  $A_T$  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。

オンダンセトロン [ $C_{18}H_{19}N_3O$ ] の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{1.247} \times \frac{9}{2}$$

$W_s$ : 塩酸オンダンセトロン標準品の量 (mg)

### 試験条件

検出器：紫外吸光度計（測定波長：216nm）

カラム：内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 5  $\mu$ m の液体クロマトグラフィー用シアノプロピ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：0.02mol/L リン酸二水素ナトリウム溶液に水酸化ナトリウム試液を加えて pH5.4 に調整する。この液 500mL にアセトニトリル 500mL を加える。

流量：オンダンセトロンの保持時間が 6~7 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 100  $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、オンダンセトロ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 100  $\mu$ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、オンダンセトロンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

**塩酸オンダンセトロン標準品**  $C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$  : 365.85 (±) · 2,3-ジヒドロ-9-メチル-3- [(2-メチルイミダゾール-1-イル) メチル] カルバゾール-4- (1 H) · オン-塩酸塩二水和物で、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** 塩酸オンダンセトロンを 2-プロパノール/水混液 (2 : 1) から再結晶し、50°C で 3 時間減圧乾燥した後、25°C、相対湿度 75% の恒温器中に 12 時間以上放置する。

**性状** 本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。本品の水溶液 (1→50) は旋光性を示さない。

### 確認試験

(1) 本品につき、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 3180  $cm^{-1}$ 、1640  $cm^{-1}$ 、1282  $cm^{-1}$ 、761  $cm^{-1}$  及び 751  $cm^{-1}$  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素化ジメチルスルホキシド溶液 (1→100) につき、核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシラン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、 $\delta$  2.7ppm 付近及び  $\delta$  3.7ppm 付近にそれぞれ単一線のシグナル A 及び B を、 $\delta$  4.3ppm 付近及び  $\delta$  4.7ppm 付近にそれぞれ AMX 型四重線のシグナル C 及び D を示し、各シグナルの面積強度比 A : B : C : D はほぼ 3 : 3 : 1 : 1 である。

#### 純度試験

##### (1) 類縁物質

###### 1) 液体クロマトグラフィー

本品 20mg を移動相 200m L に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 1m L を正確に量り、移動相を加えて正確に 50m L とする。この液 5m L を正確に量り、移動相を加えて正確に 20 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10  $\mu$  L につき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行う。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、試料溶液のオンダンセトロン以外のピークの合計面積は、標準溶液のオンダンセトロンのピーク面積より大きくない。ただし、オンダンセトロンに対する相対保持時間が約 0.29 のピーク面積は、自動積分法で求めた面積を感度係数 0.77 で乗じた値とする。

###### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：216nm）

カラム：内径 4.6 mm、長さ 20 cm のステンレス管に 5  $\mu$  m の液体クロマトグラフィー用シアノプロピ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：リン酸二水素ナトリウム二水和物 1.56 g を水 500m L に溶かし、水酸化ナトリウム試液を加えて p H を 5.4 に調整する。この液 500 mL にアセトニトリル 500 mL を加える。

流量：オンダンセトロンの保持時間が 6~7 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オンダンセトロンの保持時間の約 2 倍の範囲。

###### システム適合性

検出の確認：標準溶液 4 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 10 mL とする。

この液 10  $\mu$  L から得たオンダンセトロンのピーク高さが、5~15 mm になるように調整する。

システムの性能：塩酸オンダンセトロン 20mg 及びジメチルアミノ体 10mg を移動相 200 mL に溶かす。この液 10  $\mu$  L につき、上記の条件で操作するとき、オンダンセトロン、ジメチルアミノ体の順に溶出し、その分離度は 1.5 以上である。

システムの再現性：標準溶液 10  $\mu$  L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、オンダンセトロンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

###### 2) 薄層クロマトグラフィー

本品 12.5mg をメタノール 1 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 0.5 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 25 mL 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ィーにより試験を行う。試料溶液 20  $\mu$  L 及び標準溶液 2  $\mu$  L を薄層クロマトグラフィー用シリカゲル（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/酢酸エチル/メタノール/アンモニア水 (28) 混液 (90 : 50 : 40 : 1) 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 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。

(2) 2-プロパノール

本品約 0.1g を精密に量り、3 mL のガラス瓶に入れ、内標準溶液 2m L を正確に加え、密栓する。ガラス瓶を 50°C の水浴中で 10~15 分間加温し、振り混ぜて溶かした後、室温にもどし、試料溶液とする。別に 2-プロパノール 40 $\mu$ L を正確に量り、水を加えて正確に 20m L とする。この液及び内標準溶液 1m L ずつを正確に量り、混和し、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 1 $\mu$ L につき、次の条件でガスクロマトグラフィーにより試験を行う。それぞれの液の内標準物質のピーク面積に対する 2-プロパノールのピーク面積の比  $Q_T$  及び  $Q_S$  を求めるとき、2-プロパノールの量は 0.2% 以下である。

2-プロパノール含量 (%)

$$= Q_T / Q_S \times 2 \times 2 / \text{試料採取量 (g)} \times 10^{-3} \times 0.79^* \times 100$$

\* : 2-プロパノールの比重

内標準溶液 薄めたエタノール (1 $\rightarrow$ 500)

試験条件

検出器 : 水素炎イオン化検出器

カラム : 内径 1.5~3.0 mm, 長さ 2 m のガラス管に 150~180  $\mu$ m のガスクロマトグラフィー用多孔性エチルビニルベンゼン-ジビニルベンゼン共重合体 (平均孔径 0.0075  $\mu$ m, 500~600 m<sup>2</sup>/g) を充てんする。

カラム温度 : 170°C 付近の一定温度

キャリアーガス : 窒素

流量 : 内標準物質の保持時間が 2~3 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 1 $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、内標準物質、2-プロパノールの順に流出し、それぞれのピークが完全に分離する。

水分 9.6~10.2% (50 mg, 容量滴定法, 直接滴定)

含量 99.5% 以上. 定量法 本品約 50 mg を精密に量り、無水酢酸/非水滴定用酢酸混液 (7 : 3) 50 mL に溶かし、0.01 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。

$$0.01 \text{ mol/L 過塩素酸 } 1 \text{ mL} = 3.659 \text{ mg } C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$$

ジメチルアミノ体 3-[(Dimethylamino)methyl]-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-4H-carbazol-4-one, hydrochloride ほとんど白色の粉末である。

融点 190°C~191°C