

同条定量法の項を次のように改める。

定量法 「ヘパリンナトリウム」の定量法を準用する。ただし、(viii) 試料溶液及び (x) 計算法は次のとおりとする。

試料溶液 本品の表示単位に従い、その適量を正確に量り、その 1 mL 中に約 0.5 単位を含むように生理食塩液を加えて薄める。この液 100 μ L にアンチトロンビンⅢ液 100 μ L、ヒト正常血漿 100 μ L 及び緩衝液 700 μ L を加え、試料溶液とする。

計算法 縦軸に吸光度を、横軸にヘパリン標準液のヘパリン濃度をとり、各ヘパリン標準液の濃度に対応する吸光度をグラフ用紙にプロットし、検量線を作成する。この検量線を用いて、試料溶液の吸光度からヘパリン濃度 C を求め、次式により本品 1 mL 中のヘパリン単位を計算する。

$$\text{本品 1 mL 中のヘパリン単位} = C \times 10 \times \frac{b}{a}$$

a : 本品の秤取量 (mL)

b : 本品を生理食塩液に溶かし、1 mL 中に約 0.5 単位を含む液を製したときの全容量 (mL)

第一部医薬品各条の部 ベンジルペニシリンベンザチンの条 基準の項、純度試験の項 (3) の目及び定量法の項を次のように改める。

ベンジルペニシリンベンザチン

本品は、*Penicillium* 属の培養によって得られる抗細菌活性を有するペニシリン系化合物の N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩である。

本品は定量するとき、換算した脱水物 1 mg 当たり 1152 ~ 1272 単位を含む。ただし、本品の力価は、ベンジルペニシリンナトリウム ($C_{16}H_{17}N_2NaO_5S$: 356.37) としての量を単位で示し、その 1 単位はベンジルペニシリンナトリウム ($C_{16}H_{17}N_2NaO_5S$) 0.6 μ g に対応する。また、本品は定量するとき、換算した脱水物に対し、 N, N' -ジベンジルエチレンジアミン ($C_{16}H_{17}N_2$: 240.34) 24.0 ~ 27.0 % を含む。

純度試験

(3) 類縁物質 本品 70 mg をメタノール 25 mL に溶かし、無水リン酸水素二ナトリウム 1.02 g 及びリン酸二水素カリウム 6.80 g を水に溶かして 1000 mL とした液を加えて 50 mL とし、試料溶液とする。試料溶液 1 mL を正確に量り、移動相 A 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 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、試料溶液のベンジルペニシリンに対する相対保持時間約 2.4 のピークの面積は、標準溶液のベンジルペニシリン及び N, N' -ジベンジルエチレンジアミンのピークの合計面積の 2 倍より大きくない。また、試料溶液のベンジルペニシリン、 N, N' -ジベンジルエチレンジアミン及びベンジルペニシ

リンに対する相対保持時間約 2.4 のピーク以外の個々のピークの面積は、標準溶液のベンジルペニシリン及び N, N' -ジベンジルエチレンジアミンのピークの合計面積より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光度計 (測定波長：220 nm)

カラム：内径 4.0 mm、長さ 25 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 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 A：水/メタノール/pH 3.5 の 0.25 mol/L リン酸二水素カリウム試液混液 (6:3:1)

移動相 B：メタノール/水/pH 3.5 の 0.25 mol/L リン酸二水素カリウム試液混液 (6:3:1)

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。

注入後からの時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0 ~ 10	75	25
10 ~ 20	75 \rightarrow 0	25 \rightarrow 100
20 ~ 55	0	100

流量：毎分 1.0 mL

面積測定範囲：溶媒のピークの後からベンジルペニシリンの保持時間の約 3 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 1 mL を正確に量り、移動相 A を加えて正確に 20 mL とする。この液 20 μ L から得たベンジルペニシリンのピーク面積が標準溶液のベンジルペニシリンのピーク面積の 3.5 ~ 6.5 % になることを確認する。

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、 N, N' -ジベンジルエチレンジアミン、ベンジルペニシリンの順に溶出し、その分離度は 25 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 3 回繰り返すとき、ベンジルペニシリ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

(1) ベンジルペニシリン 本品約 85000 単位に対応する量を精密に量り、メタノール 25 mL に溶かした後、無水リン酸水素二ナトリウム 1.02 g 及びリン酸二水素カリウム 6.80 g を水に溶かして 1000 mL とした液を加えて正確に 50 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、無水リン酸水素二ナトリウム 1.02 g 及びリン酸二水素カリウム 6.80 g を水に溶かして 1000 mL とした液 50 mL にメタノール 50 mL を加えた液を加えて正確に 20 mL とし、試料溶液とする。別に、ベンジルペニシリンカリウム標準品約 85000 単位に対応する量及び二酢酸 N, N' -ジベンジルエチレンジアミン約 25 mg を精密に量り、メタノール 25 mL に溶かした後、無水リン酸水素二ナトリウム 1.02 g 及びリン酸二水素カリウム 6.80 g を水に溶かして 1000 mL とした液を加えて正確に 50 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、無水リン酸水素二ナトリウム 1.02 g 及びリン酸二水素カリ

ウム 6.80 g を水に溶かして 1000 mL とした液 50 mL にメタノール 50 mL を加えた液を加えて正確に 20 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ 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、それぞれの液のベンジルペニシリンのピーク面積 A_T 及び A_S を求める。

$$\text{ベンジルペニシリンナトリウムの量 (単位)} = W_S \times \frac{A_T}{A_S}$$

W_S : ベンジルペニシリンカリウム標準品の秤取量 (単位)

試験条件

検出器: 紫外吸光度計 (測定波長: 220 nm)

カラム: 内径 4.6 mm, 長さ 25 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 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相: 水/メタノール/pH 3.5 の 0.25 mol/L リン酸二水素カリウム試液 (11:7:2)

流量: ベンジルペニシリンの保持時間が約 18 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、 N, N' -ジベンジルエチレンジアミン、ベンジルペニシリンの順に溶出し、その分離度は 20 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、 N, N' -ジベンジルエチレンジアミン及びベンジルペニシリンのピーク面積の相対標準偏差はそれぞれ 2.0 % 以下である。

(2) N, N' -ジベンジルエチレンジアミン (1) で得た試料溶液及び標準溶液のクロマトグラム中の N, N' -ジベンジルエチレンジアミンに相当するピーク面積 A_T 及び A_S を求める。

N, N' -ジベンジルエチレンジアミン ($C_{16}H_{20}N_2$) の量 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times 100 \times 0.667$$

W_S : 二酢酸 N, N' -ジベンジルエチレンジアミンの秤取量 (mg)

W_T : 試料の秤取量 (mg)

0.667: 二酢酸 N, N' -ジベンジルエチレンジアミン ($C_{16}H_{20}N_2 \cdot 2CH_3COOH$) から N, N' -ジベンジルエチレンジアミン (ベンザチン, $C_{16}H_{20}N_2$) への換算係数

第一部医薬品各条の部 ホスホマイシンカルシウムの条基原の項、性状の項、確認試験の項 (2) の目及び純度試験の項 (1) の目を次のように改める。

ホスホマイシンカルシウム

本品は、*Streptomyces fradiae* の培養又は合成によって得られる抗細菌活性を有する化合物のカルシウム塩である。

本品は定量するとき、換算した脱水物 1 mg 当たり 725 ~ 805 μ g (力価) を含む。ただし、本品の力価は、ホスホマイシン ($C_8H_{12}O_4P$: 138.06) としての量を質量 (力価) で示す。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

本品は水に溶けにくく、メタノール又はエタノール (99.5) にほとんど溶けない。

確認試験

(2) 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液 (1 \rightarrow 300) につき、核磁気共鳴スペクトル測定用 3-トリメチルシリルプロパンスルホン酸ナトリウムを内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法により測定するとき、 δ 1.5 ppm 付近に二重線のシグナルを示し、 δ 2.9 ppm 付近に二重の二重線のシグナルを示し、 δ 3.3 ppm 付近に多重線のシグナルを示し、 δ 1.4 ppm 付近にシグナルを認めない。

純度試験

(1) 重金属 本品 1.0 g に 0.25 mol/L の酢酸試液 40 mL 及び水を加えて 50 mL とする。これを検液とし、第 1 法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液 2.0 mL を加える (20 ppm 以下)。

第一部医薬品各条の部 ホスホマイシンナトリウムの条基原の項、性状の項及び確認試験の項 (2) の目を次のように改める。

ホスホマイシンナトリウム

本品は、*Streptomyces fradiae* の培養又は合成によって得られる抗細菌活性を有する化合物のナトリウム塩である。

本品は定量するとき、換算した脱水物 1 mg 当たり 725 ~ 770 μ g (力価) を含む。ただし、本品の力価は、ホスホマイシン ($C_8H_{12}O_4P$: 138.06) としての量を質量 (力価) で示す。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

本品は水に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール (99.5) にほとんど溶けない。

確認試験

(2) 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液 (1 \rightarrow 300) につき、核磁気共鳴スペクトル測定用 3-トリメチルシリルプロパンスルホン酸ナトリウムを内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法により測定するとき、 δ 1.5 ppm 付近に二重線のシグナルを示し、 δ 2.8 ppm 付近に二重の二重線のシグナルを示し、 δ 3.3 ppm 付近に多重線のシグナルを示し、 δ 1.3 ppm 付近にシグナルを認めない。

第一部医薬品各条の部 ポリスチレンスルホン酸ナトリウムの条純度試験の項(4)の目を次のように改める。

ポリスチレンスルホン酸ナトリウム

純度試験

(4) スチレン 本品 10.0 g をとり、アセトン 10 mL を加えて 30 分間振り混ぜた後、遠心分離した上澄液を試料溶液とする。別にスチレン 10 mg をとり、アセトンに溶かして正確に 100 mL とする。この液 1 mL を正確に量り、アセトンを加えて正確に 100 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ L 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う。それぞれの液のスチレンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定するとき、 A_T は A_S 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 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 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：水/アセトニトリル混液(1:1)

流量：スチレンの保持時間が約 8 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：スチレン及びパラオキシ安息香酸ブチル 0.02 g ずつをアセトン 100 mL に溶かす。この液 5 mL をとり、アセトンを加えて 100 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、パラオキシ安息香酸ブチル、スチレンの順に溶出し、その分離度は 5 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、スチレンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である。

第一部医薬品各条の部 ホリナートカルシウムの条別名の項を次のように改める。

ホリナートカルシウム

ホリン酸カルシウム

ロイコホリン酸カルシウム

第一部医薬品各条の部 D-マンニトールの条確認試験の項(2)の目を次のように改める。

D-マンニトール

確認試験

(2) 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試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数の

ところに同様の強度の吸収を認める。もしこれらのスペクトルに差を認めるときは、本品 1 g を温湯 3 mL に溶かした後、5 $^{\circ}$ C で 24 時間又は結晶が析出するまで放置した後、ろ過する。得られた結晶を少量の冷水で洗った後、105 $^{\circ}$ C で 4 時間乾燥したものにつき、同様の試験を行う。

第一部医薬品各条の部 メシル酸デフェロキサミンの条純度試験の項(6)の目を次のように改める。

メシル酸デフェロキサミン

純度試験

(6) 類縁物質 本品 50 mg を移動相 50 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 3 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 50 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ 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、試料溶液のデフェロキサミン以外のピークの合計面積は、標準溶液のデフェロキサミンのピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：230 nm)

カラム：内径 4 mm、長さ 20 cm のステンレス管に 10 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 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：リン酸水素二アンモニウム 1.32 g、エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム二水和物 0.37 g 及び 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム 1.08 g を水 950 mL に溶かす。この液にリン酸を加えて pH を 2.8 に調整した液 800 mL をとり、2-プロパノール 100 mL を加える。

流量：デフェロキサミンの保持時間が約 15 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デフェロキサミンの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100 mL とする。この液 20 μ L から得たデフェロキサミンのピーク面積が、標準溶液のデフェロキサミンのピーク面積の 1.5 ~ 2.5 % になることを確認する。

システムの性能：本品 16 mg 及びパラオキシ安息香酸メチル 4 mg を移動相 50 mL 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、デフェロキサミン、パラオキシ安息香酸メチルの順に溶出し、その分離度は 4 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、デフェロキサミンのピーク面積の相対標準偏差は 3.0 % 以下である。

第一部医薬品各条の部 メチルテストステロンの条基原の項、性状の項、確認試験の項及び定量法の項を次のように改める。

メチルテストステロン

本品を乾燥したものは定量するとき、メチルテストステロン ($C_{28}H_{38}O_2$) 98.0 ~ 102.0 % を含む。

性状 本品は白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品はメタノール又はエタノール (95) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

確認試験

(1) 本品のエタノール (95) 溶液 (1 → 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し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はメチルテストステロン標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(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い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又は乾燥したメチルテストステロン標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

定量法 本品及びメチルテストステロン標準品をデシケータ (減圧、酸化リン (V)) で 10 時間乾燥し、その約 20 mg ずつを精密に量り、それぞれをメタノールに溶かし、正確に 200 mL とする。この液 5 mL ずつを正確に量り、それぞれに内標準溶液 5 mL ずつを正確に加えた後、メタノールを加えて 50 mL とし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 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、内標準溶液のピーク面積に対するメチルテストステロンのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

メチルテストステロン ($C_{28}H_{38}O_2$) の量 (mg)

$$= W_S \times \frac{Q_T}{Q_S}$$

W_S : メチルテストステロン標準品の秤取量 (mg)

内標準溶液 パラオキシ安息香酸プロピルのメタノール溶液 (1 → 10000)

試験条件

検出器: 紫外吸光度計 (測定波長: 241 nm)

カラム: 内径 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: 35 °C 付近の一定温度

移動相: アセトニトリル/水混液 (11:9)

流量: メチルテストステロンの保持時間が約 10 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、内標準溶液、メチルテストステロンの順に溶出し、その分離度は 9 以上である。

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、内標準溶液のピーク面積に対するメチルテストステロンのピーク面積の比の相対標準偏差は 1.0 % 以下である。

第一部医薬品各条の部 メチルテストステロン錠の条基原の項、確認試験の項及び定量法の項を次のように改める。

メチルテストステロン錠

本品は定量するとき、表示量の 90.0 ~ 110.0 % に対応するメチルテストステロン ($C_{28}H_{38}O_2$: 302.45) を含む。

確認試験 本品を粉末とし、表示量に従い「メチルテストステロン」0.01 g に対応する量を取り、アセトン 50 mL を加えて 30 分間振り混ぜた後、ろ過する。ろ液を蒸発乾固し、残留物をアセトン 10 mL に溶かし、試料溶液とする。別にメチルテストステロン標準品 0.01 g をアセトン 10 mL に溶かし、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) 混液 (9:1) を展開溶媒として約 12 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに希硫酸を均等に噴霧し、110 °C で 10 分間加熱するとき、試料溶液及び標準溶液から得たスポットの R_f 値は等しい。

定量法 本品 20 個以上を取り、その質量を精密に量り、粉末とする。メチルテストステロン ($C_{28}H_{38}O_2$) 約 25 mg に対応する量を精密に量り、メタノール約 70 mL を加えて 30 分間振り混ぜた後、メタノールを加えて正確に 100 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、内標準溶液 5 mL を正確に加えた後、メタノールを加えて 50 mL とし、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過し、試料溶液とする。別にメチルテストステロン標準品をデシケータ (減圧、酸化リン (V)) で 10 時間乾燥し、その約 20 mg を精密に量り、メタノールを加えて正確に 200 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、内標準溶液 5 mL を正確に加えた後、メタノールを加えて 50 mL とし、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、内標準溶液のピーク面積に対するメチルテストステロンのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

メチルテストステロン ($C_{28}H_{38}O_2$) の量 (mg)

$$= W_S \times \frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{5}{2}$$

W_S : メチルテストステロン標準品の秤取量 (mg)

内標準溶液 パラオキシ安息香酸プロピルのメタノール溶液 (1 → 10000)

試験条件

検出器: 紫外吸光度計 (測定波長: 241 nm)

カラム：内径 6 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：35 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相：アセトニトリル/水混液（11：9）

流量：メチルテストステロンの保持時間が約 10 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 μL につき，上記の条件で操作するとき，内標準物質，メチルテストステロンの順に溶出し，その分離度は 9 以上である。

システムの再現性：標準溶液 10 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，内標準溶液のピーク面積に対するメチルテストステロンのピーク面積の比の相対標準偏差は 1.0 % 以下である。

第一部医薬品各条の部 メトクロプラミドの条の次に次の一条を加える。

メトクロプラミド錠

Metoclopramide Tablets

本品は定量するとき，表示量の 95.0 ~ 105.0 % に対応するメトクロプラミド ($\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$ ；299.80) を含む。

製法 本品は「メトクロプラミド」をとり，錠剤の製法により製する。

確認試験

(1) 本品を粉末とし，表示量に従い「メトクロプラミド」50 mg に対応する量を取り，0.5 mol/L 塩酸試液 15 mL を加え，70 $^{\circ}\text{C}$ の水浴中でしばしば振り混ぜながら 15 分間加温する。冷後，この液を 10 分間遠心分離し，上澄液 5 mL に 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド・塩酸試液 1 mL を加えるとき，液は黄色を呈する。

(2) 定量法で得た試料溶液につき，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 270 ~ 274 nm 及び 306 ~ 310 nm に吸収の極大を示す。

含量均一性 次の方法により試験を行うとき，これに適合する。

本品 1 個をとり，0.1 mol/L 塩酸試液 10 mL を加え，超音波を用いて粒子を小さく分散させた後，0.1 mol/L 塩酸試液を加えて正確に 25 mL とする。この液を 10 分間遠心分離し，上澄液 4 mL を正確に量り，1 mL 中にメトクロプラミド ($\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$) 約 12 μg を含む液となるように 0.1 mol/L 塩酸試液を加え，正確に V mL とし，試料溶液とする。別に定量用メトクロプラミドを 105 $^{\circ}\text{C}$ で 3 時間乾燥し，その約 80 mg を精密に量り，0.1 mol/L 塩酸試液に溶かし，正確に 500 mL とする。この液 4 mL を正確に量り，0.1 mol/L 塩酸試液を加えて正確に 50 mL とし，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき，紫外可視吸光度測定法により試験を行い，波長 308 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

メトクロプラミド ($\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$) の量 (mg)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V}{1000}$$

W_s ：定量用メトクロプラミドの秤取量 (mg)

溶出性 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。溶出試験を開始し，3.84 mg 錠では 45 分後，7.67 mg 錠では 15 分後に，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 V mL を正確に量り，表示量に従い 1 mL 中にメトクロプラミド ($\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$) 約 4 μg を含む液となるように薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 → 2) を加えて正確に V' mL とし，試料溶液とする。別に定量用メトクロプラミドを 105 $^{\circ}\text{C}$ で 3 時間乾燥し，その約 20 mg を精密に量り，薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 → 2) に溶かし，正確に 100 mL とする。この液 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 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，メトクロプラミドのピーク面積 A_T 及び A_S を測定するとき，3.84 mg 錠の 45 分間の溶出率は 80 % 以上，7.67 mg 錠の 15 分間の溶出率は 85 % 以上である。

メトクロプラミド ($\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 18$$

W_s ：定量用メトクロプラミドの秤取量 (mg)

C ：1 錠中のメトクロプラミド ($\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：275 nm)

カラム：内径 4 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 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相：ラウリル硫酸ナトリウム 0.79 g を水 550 mL に溶かし，アセトニトリル 450 mL 及び酢酸 (100) 0.3 mL を加える。

流量：メトクロプラミドの保持時間が約 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 50 μL につき，上記の条件で操作するとき，メトクロプラミ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 3000 段以上，1.5 以下である。

システムの再現性：標準溶液 50 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，メトクロプラミドのピーク面積の相対標準偏差は 1.0 % 以下である。

定量法 本品 20 個以上をとり，その質量を精密に量り，粉末とする。メトクロプラミド ($\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$) 約 75 mg に

対応する量を精密に量り、0.1 mol/L 塩酸試液 300 mL を加えて 1 時間振り混ぜた後、0.1 mol/L 塩酸試液を加えて正確に 500 mL とし、10 分間遠心分離する。上澄液 4 mL を正確に量り、0.1 mol/L 塩酸試液を加えて正確に 50 mL とし、試料溶液とする。別に定量用メトクロプラミドを 105 °C で 3 時間乾燥し、その約 80 mg を精密に量り、0.1 mol/L 塩酸試液に溶かし、正確に 500 mL とする。この液 4 mL を正確に量り、0.1 mol/L 塩酸試液を加えて正確に 50 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 308 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

$$\text{メトクロプラミド (C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{) の量 (mg)} = W_S \times \frac{A_T}{A_S}$$

W_S : 定量用メトクロプラミドの秤取量 (mg)

貯法 容器 気密容器。

第一部医薬品各条の部 メロベネム 三水和物の条水分の項を次のように改める。

メロベネム 三水和物

水分 11.4 ~ 13.4 % (0.35 g, 容量滴定法, 直接滴定)。

第一部医薬品各条の部 硫酸アトロピン注射液の条基原の項及び確認試験の項 (2) の目を次のように改める。

硫酸アトロピン注射液

本品は水性の注射剤である。

本品は定量するとき、表示量の 93.0 ~ 107.0 % に対応する硫酸アトロピン [(C₁₇H₂₃NO₃)₂ · H₂SO₄ · H₂O : 694.83] を含む。

確認試験

(2) 本品の表示量に従い、「硫酸アトロピン」5 mg に対応する容量をとり、水浴上で蒸発乾固し、冷後、残留物をエタノール (95) 1 mL に溶かし、試料溶液とする。不溶物が残るときは、残留物を粉碎し、静置後、上澄液を試料溶液とする。別に硫酸アトロピン標準品 10 mg をエタノール (95) 2 mL に溶かし、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 5 μL 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。次にアセトン/水/アンモニア水 (28) 混液 (90 : 7 : 3) を展開溶媒として約 10 cm 展開した後、薄層板を 80 °C で 10 分間乾燥する。冷後、これに噴霧用ドラージェンドルフ試液を均等に噴霧するとき、試料溶液及び標準溶液から得たスポットは、だいたい色を呈し、それらの R_f 値は等しい。

同条確認試験の項の次に次の五項を加える。

エンドトキシン 75 EU/mg 未満。

実容量 試験を行うとき、これに適合する。

不溶性異物 第 1 法により試験を行うとき、これに適合する。

不溶性微粒子 第 1 法により試験を行うとき、これに適合する。

無菌 試験を行うとき、これに適合する。

同条定量法の項を次のように改める。

定量法 本品の硫酸アトロピン [(C₁₇H₂₃NO₃)₂ · H₂SO₄ · H₂O] 約 5 mg に対応する容量を正確に量り、内標準溶液 3 mL を正確に加えた後、水を加えて 50 mL とし、試料溶液とする。別に硫酸アトロピン標準品 (別途「硫酸アトロピン」と同様の条件で乾燥減量を測定しておく) 約 25 mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 50 mL とする。この液 10 mL を正確に量り、内標準溶液 3 mL を正確に加えた後、水を加えて 50 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い、内標準物質のピーク面積に対する硫酸アトロピンのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

硫酸アトロピン [(C₁₇H₂₃NO₃)₂ · H₂SO₄ · H₂O] の量 (mg)

$$= W_S \times \frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{1}{5} \times 1.027$$

W_S : 乾燥物に換算した硫酸アトロピン標準品の秤取量 (mg)

内標準溶液 塩酸エチレフリン溶液 (1 → 1000)

試験条件

検出器: 紫外吸光度計 (測定波長: 210 nm)

カラム: 内径 4.6 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: 40 °C 付近の一定温度

移動相: ラウリル硫酸ナトリウム 0.4 g を薄めたリン酸 (1 → 1000) 500 mL に溶かした後、水酸化ナトリウム試液で pH 3.0 に調整する。この液 240 mL にテトラヒドロフラン 70 mL を加えて混和する。

流量: 硫酸アトロピンの保持時間が約 16 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、内標準物質、硫酸アトロピンの順に溶出し、その分離度は 3 以上である。

システムの再現性: 標準溶液 20 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対する硫酸アトロピンのピーク面積の比の相対標準偏差は 1.5 % 以下である。

第一部医薬品各条の部 硫酸ビンプラスチンの条性状の項、確認試験の項、pH の項、純度試験の項、乾燥減量の項、定量法の項及び貯法の項を次のように改める。

硫酸ビンプラスチン

性状 本品は白色～微黄色の粉末である。

本品は水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール (99.5) にほとんど溶けない。

本品は吸湿性である。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $-28 \sim -35^\circ$ (乾燥物に換算したもの 0.20 g, メタノール, 10 mL, 100 mm)。

確認試験

(1) 本品の水溶液 (1 → 50000) 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し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又は硫酸ビンプラスチン標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 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試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又は硫酸ビンプラスチン標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 本品の水溶液 (1 → 100) は硫酸塩の定性反応を呈する。

pH 本品 15 mg を水 10 mL に溶かした液の pH は 3.5 ~ 5.0 である。

純度試験

(1) 溶状 本品 50 mg を水 10 mL に溶かすとき、液は無色澄明である。

(2) 類縁物質 本品約 4 mg を水 10 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 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。これらの液 200 μ 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、試料溶液の主ピーク以外のピーク面積は、いずれも標準溶液のビンプラスチンのピーク面積の $\frac{1}{4}$ より大きくない。また、試料溶液の主ピーク以外のピークの合計面積は、標準溶液のビンプラスチンのピーク面積の $\frac{3}{4}$ より大きくない。

試験条件

検出器、カラム、カラム温度、移動相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ビンプラスチンの保持時間の約 4 倍の範囲

システム適合性

システムの性能は定量法のシステム適合性を準用する。

検出の確認：標準溶液 2.5 mL を正確にとり、水を加えて正確に 100 mL とする。この液 200 μ L から得たビンプラスチンのピーク面積が標準溶液のビンプラスチンのピーク面積の 1.7 ~ 3.3 % になることを確認する。

システムの再現性：標準溶液 200 μ L につき、上記の

条件で試験を 5 回繰り返すとき、ビンプラスチンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5 % 以下である。

乾燥減量 本品約 10 mg につき、次の操作条件で熱分析法第 2 法により試験を行うとき、15.0 % 以下である。

操作条件

加熱速度：毎分 5 $^\circ$ C

測定温度範囲：室温 ~ 200 $^\circ$ C

雰囲気ガス：乾燥窒素

雰囲気ガスの流量：毎分 40 mL

定量法 本品及び硫酸ビンプラスチン標準品 (別途乾燥減量を測定しておく) 約 10 mg ずつを精密に量り、それぞれを水に溶かし、正確に 25 mL とし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ 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、それぞれの液のビンプラスチンのピーク面積 A_T 及び A_S を求める。

硫酸ビンプラスチン ($C_{10}H_{14}N_2O_6 \cdot H_2SO_4$) の量 (mg)

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

W_s : 乾燥物に換算した硫酸ビンプラスチン標準品の称取量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：262 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 $^\circ$ C 付近の一定温度

移動相：ジエチルアミン 7 mL に水を加えて 500 mL とし、リン酸で pH を 7.5 に調整する。この液 380 mL にメタノール/アセトニトリル混液 (4:1) 620 mL を加える。

流量：ビンプラスチンの保持時間が約 8 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：本品及び硫酸ビンプラスチン 10 mg ずつを水 25 mL 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、ビンプラスチン、ビンプラスチンの順に溶出し、その分離度は 4 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 5 回繰り返すとき、ビンプラスチンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0 % 以下である。

貯法

保存条件 遮光して、-20 $^\circ$ C 以下に保存する。

容器 気密容器。

第一部医薬品各条の部 注射用硫酸ビンプラスチンの条 pH の項及び乾燥減量の項を削り、基原の項、性状の項、確認試験の項及び純度試験の項を次のように改める。

注射用硫酸ビンプラスチン

本品は用時溶解して用いる注射剤である。

本品は定量するとき、表示量の 90.0 ~ 110.0 % に対応する硫酸ビンプラスチン ($C_{10}H_{18}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$; 909.05) を含む。

性状 本品は白色～微黄色の軽質の塊又は粉末である。

本品は水に溶けやすい。

本品の水溶液 (1 → 1000) の pH は 3.5 ~ 5.0 である。

確認試験 「硫酸ビンプラスチン」の確認試験 (1) を準用する。

純度試験 類縁物質 本品 4 mg を水 10 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 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。これらの液 200 μ 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、試料溶液の主ピーク以外のピーク面積は、いずれも標準溶液のビンプラスチンのピーク面積の $\frac{1}{2}$ より大きくない。また、試料溶液の主ピーク以外のピーク合計面積は、標準溶液のビンプラスチンのピーク面積の 2 倍より大きくない。

試験条件

「硫酸ビンプラスチン」の純度試験 (2) の試験条件を準用する。

システム適合性

「硫酸ビンプラスチン」の純度試験 (2) のシステム適合性を準用する。

同条純度試験の項の次に次の五項を加える。

エンドトキシン 10 EU/mg 未満。

含量均一性 次の方法により試験を行うとき、これに適合する。

本品をとり、容器を開封し、表示量に従い、1 mL 中に硫酸ビンプラスチン ($C_{10}H_{18}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$) 約 0.4 mg を含む液となるように、水を正確に加えて内容物を溶かし、試料溶液とする。別に硫酸ビンプラスチン標準品 (別途「硫酸ビンプラスチン」と同様の方法で乾燥減量を測定しておく) 約 10 mg を精密に量り、水に溶かして正確に 25 mL とし、標準溶液とする。以下「硫酸ビンプラスチン」の定量法を準用する。

硫酸ビンプラスチン ($C_{10}H_{18}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$) の量 (mg)

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

W_s : 乾燥物に換算した硫酸ビンプラスチン標準品の秤取量 (mg)

不溶性異物 第 2 法により試験を行うとき、これに適合する。

不溶性微粒子 第 1 法により試験を行うとき、これに適合する。

無菌 メンブランフィルター法により試験を行うとき、これに適合する。

同条定量法の項及び貯法の項を次のように改める。

定量法 本品につき、硫酸ビンプラスチン ($C_{10}H_{18}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$) 0.10 g に対応する量の個数を取り、それぞれの内容物を水に溶かし、100 mL のメスフラスコに移す。各々の容器は水で洗い、洗液は先の液に合わせ、水を加えて正確に 100 mL とする。この液 10 mL を正確に量り、水を加えて正確に 25 mL とし、試料溶液とする。別に硫酸ビンプラスチン標準品 (別途「硫酸ビンプラスチン」と同様の方法で乾燥減量を測定しておく) 約 10 mg を精密に量り、水に溶かして正確に 25 mL とし、標準溶液とする。以下「硫酸ビンプラスチン」の定量法を準用する。

硫酸ビンプラスチン ($C_{10}H_{18}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$) の量 (mg)

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

W_s : 乾燥物に換算した硫酸ビンプラスチン標準品の秤取量 (mg)

貯法

保存条件 遮光して、2 ~ 8°C に保存する。

容器 密封容器。本品は着色容器を使用することができると。