

り、メタノールに溶かし、正確に 50 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100 mL とする。更にこの液 1 mL を正確に量り、水 10 mL を正確に加え、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、ニルバジピンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定するとき、本品の 30 分間の溶出率は 85 % 以上である。

ニルバジピン ($C_{19}H_{19}N_3O_6$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_s} \times \frac{1}{C} \times 9$$

W_s : ニルバジピン標準品の秤取量 (mg)

C : 1 錠中のニルバジピン ($C_{19}H_{19}N_3O_6$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光度計 (測定波長: 242 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: pH 7.4 のリン酸塩緩衝液/メタノール/アセトニトリル混液 (7:7:6)

流量: ニルバジピンの保持時間が約 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 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ニルバジピ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、1.5 以下である。

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、ニルバジピンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5 % 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。ニルバジピン ($C_{19}H_{19}N_3O_6$) 約 5 mg に対応する量を精密に量り、アセトニトリル/水混液 (7:3) 10 mL を加え、更に内標準溶液 25 mL を正確に加えて 15 分間振り混ぜた後、アセトニトリル/水混液 (7:3) を加えて 50 mL とする。この液を遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。別にニルバジピン標準品約 20 mg を精密に量り、アセトニトリル/水混液 (7:3) に溶かし、正確に 20 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、内標準溶液 25 mL を正確に加え、更にアセトニトリル/水混液 (7:3) 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 5 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、内標準物質のピーク面積に対するニルバジピンのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

$$\text{ニルバジピン } (C_{19}H_{19}N_3O_6) \text{ の量 (mg)} = W_s \times \frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{1}{4}$$

W_s : ニルバジピン標準品の秤取量 (mg)

内標準溶液 アセナフテンのアセトニトリル溶液 (1 \rightarrow 500)

試験条件

検出器: 紫外吸光度計 (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: リン酸水素二アンモニウム 2.5 g を水 1000 mL に溶かし、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド試液 10 mL を加えた後、薄めたリン酸 (1 \rightarrow 10) を加えて pH を 7.0 に調整する。この液にアセトニトリル 900 mL を加えて混和する。

流量: ニルバジピンの保持時間が約 12 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 5 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ニルバジピン、内標準物質の順に溶出し、その分離度は 8 以上である。

システムの再現性: 標準溶液 5 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するニルバジピンのピーク面積の比の相対標準偏差は 1.0 % 以下である。

貯法 容器 密閉容器。

第一部医薬品各条の部 バソプレシン注射液の条純度試験の項及び定量法の項を次のように改める。

バソプレシン注射液

純度試験 子宮収縮成分 本品は次の方法により試験を行うとき、子宮収縮成分の量は、定量された 10 バソプレシン単位につき、0.6 オキシトシン単位以下である。

(i) 標準原液 脳下垂体後葉標準品のオキシトシン表示単位に従い、その 200 単位につき、薄めた酢酸 (100) (1 \rightarrow 400) 10 mL を正確に加えて溶かす。この液 1 mL を正確に量り、薄めた酢酸 (100) (1 \rightarrow 400) を加えて正確に 10 mL とする。この液は凍結を避け、冷所に保存し、調製後 6 箇月以内に使用する。

(ii) 標準溶液 標準原液に生理食塩液を加えて、その 1 mL 中に 0.020 オキシトシン単位を含むように薄める。

(iii) 試料溶液 本品の定量されたバソプレシン単位の $\frac{6}{100}$ の単位を求め、オキシトシン単位と仮定する。本品に生理食塩液を加えて、その 1 mL 中に仮定した 0.020 オキシトシン単位を含むように薄める。

(iv) 装置 摘出子宮収縮実験用装置を用いるが、精密な温度調節器を用い、浴温を 37 \sim 38 $^{\circ}$ C の間の一定温度に保ち、試験中はこの温度が 0.1 $^{\circ}$ C 以上の差がないようにする。また、100 mL のマグナス容器を用いて子宮を懸垂する。

(v) 試験動物 体重 175 \sim 350 g の発情期でない健康な処女モルモットを用いる。ただし、幼時から雄を見ないように分けて飼育し、更に雄の体臭をも感じさせないようにする。

(vi) 操作法 マグナス容器は一定温度に保った恒温槽に浸し、ロック・リング試液を入れ、酸素を適当に通じてお

く、モルモットの頭を打って殺し、直ちに子宮を摘出し、マグナス容器に懸垂し、子宮角の一端を糸でヘーベルに連結する。必要ならば、ヘーベルに加重し、この質量は試験中変えない。15～30分後、子宮がじゅうぶんに伸びきったとき、試験を始める。標準溶液及び試料溶液のそれぞれ0.1～0.5 mLの等容量を交互に10～20分間の一定時間において2回マグナス容器に加え、最後に別に標準溶液の25%増量した容量を加え、子宮を収縮させ、その収縮の高さを測定する。

標準溶液による子宮収縮の高さの平均は、試料溶液による子宮収縮の高さの平均に等しいか、又はそれより大きい、また、最後の増量した標準溶液による子宮収縮の高さは、前の標準溶液による子宮収縮の高さより明らかに大きい。

定量法

(i) 試験動物 体重200～300gの健康な雄のシロネズミを用いる。

(ii) 標準原液 脳下垂体後葉標準品のパソプレシン表示単位に従い、その2000単位につき、薄めた酢酸(100)(1→400)100mLを正確に加えて溶かす。この液1mLを正確に量り、薄めた酢酸(100)(1→400)を加えて正確に10mLとする。この液は凍結を避け、冷所に保存し、調製後6箇月以内に使用する。

(iii) 標準溶液 標準原液に生理食塩液を加えて薄める。その薄め方は(vi)の操作法に従って、薄めた液0.2mLを試験動物に注射するとき、試験動物の血圧を35～60mmHg上昇するように調節し、これを高用量標準溶液 S_H とする。更にこの液に生理食塩液を加えて1.5～2.0倍容量に薄め、低用量標準溶液 S_L とする。

(iv) 試料溶液 本品の表示単位に従い、その適量を正確に量り、高用量標準溶液と等しい単位数を等容量中に含むように生理食塩液を加えて薄め、これを高用量試料溶液 T_H とする。更にこの液に生理食塩液を加えて1.5～2.0倍容量に薄め、低用量試料溶液 T_L とする。ただし、 S_H と S_L との濃度比は T_H と T_L との濃度比に等しくする。反応が変化したときは、次の1組の試験の初めに S_H と T_H の濃度を調節する。この場合 S_H と S_L 及び T_H と T_L との濃度比は初めの比と等しくする。

(v) 注射量 通例、0.2mLで、予試験又は経験に基づいて定めるが、その注射量は1組の試験を通じて等容量とする。

(vi) 操作法 試験動物に、その体重100gにつき、カルバミン酸エチル溶液(1→4)0.7mLを皮下注射して麻酔し、気管にカニューレを挿入し、人工呼吸(呼吸数:毎分約60)を行い、第二頸椎骨の一部を除き、脊髓を切断し、大後頭孔を経て脳髓を破壊する。股静脈にあらかじめ生理食塩液を満たしたカニューレを挿入する。体重100gにつき、ヘパリンナトリウム200ヘパリン単位に生理食塩液0.1mLを加えて溶かした液をこのカニューレを経て注射し、直ちに生理食塩液0.3mLで流し込む。次に頸動脈にカニューレを挿入し、ビニール管を用いて血圧マンオメーターに連結する。あらかじめ、動脈カニューレ及びビニール管には生理食塩液を満たしておく。注射後、上昇した血圧が注射前の基線に戻るよう10～15分間の一定時間において、標準溶液及び試料溶液をカニューレを経て静脈に注射し、キモグラ

ムの血圧の上昇値を1mmHgまで測定する。ただし、試験温度は20～25℃とする。また、注射順位は S_H 、 S_L 、 T_H 及び T_L を用いて次に示す4対を作り、各対中においては示された順序とし、各対の順位は無作為とする。

第1対 S_H 、 T_L 第2対 S_L 、 T_H
第3対 T_H 、 S_L 第4対 T_L 、 S_H

この試験は同じ試験動物を用いて4対をもって1組の試験とし、通例、2組で行う。ただし、各組については異なる試験動物を使用してもよい。

(vii) 計算法 各組の第1対、第2対、第3対及び第4対における高用量及び低用量の起こした血圧上昇の差をそれぞれ y_1 、 y_2 、 y_3 及び y_4 とする。更に各組における y_1 、 y_2 、 y_3 及び y_4 をそれぞれ合計して Y_1 、 Y_2 、 Y_3 及び Y_4 とする。

本品1mL中の単位数

$$= \text{antilog } M \times (\text{高用量標準溶液1mL中の単位数}) \times \frac{b}{a}$$

$$M = \frac{IY_2}{Y_6}$$

$$I = \log \frac{S_H}{S_L} = \log \frac{T_H}{T_L}$$

$$Y_2 = -Y_1 + Y_2 + Y_3 - Y_4$$

$$Y_6 = Y_1 + Y_2 + Y_3 + Y_4$$

a: 試料の採取量(mL)

b: 試料の採取量からこれを生理食塩液で薄め、高用量試料溶液を製したときの全容量(mL)

ただし、次の式によって L ($P = 0.95$)を計算するとき、 L は0.15以下である。もし、この値を超えるときは、この値以下になるまで試験の組数を増加し、又は実験条件を整備して試験を繰り返す。

$$L = 2\sqrt{(C-1)(CM^2 + I^2)}$$

$$C = \frac{Y_6^2}{Y_6^2 - 4f_s^2 t^2}$$

f: 組の数

$$s^2 = \frac{\sum y^2 - \frac{Y^2}{f} - \frac{Y'}{4} + \frac{Y_6^2}{4f}}{n}$$

$\sum y^2$: 各組の y_1 、 y_2 、 y_3 及び y_4 をそれぞれ2乗し、合計した値

$$Y = Y_1^2 + Y_2^2 + Y_3^2 + Y_4^2$$

Y' : 1組における y_1 、 y_2 、 y_3 及び y_4 の和を2乗し、各組のこの数を合計した値

$$n = 3(f-1)$$

t^2 : s^2 を計算したときの n に対する「インスリン注射液」の定量法の表の値

第一部医薬品各条の部 ピラジナミドの条性状の項、純度試験の項及び定量法の項を次のように改める。

ピラジナミド

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は水又はメタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)又は無水酢酸に溶けにくい。

純度試験

- (1) 重金属 本品 1.0 g をとり、第 2 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)。
- (2) 類縁物質 本品 0.10 g をメタノール 10 mL 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 200 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法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 20 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 1-ブタノール/水/酢酸(100)混液(3:1:1)を展開溶媒として約 10 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。

定量法 本品を乾燥し、その約 0.1 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 = 12.31 mg $C_7H_7N_3O$

第一部医薬品各条の部 ピレノキシンの条純度試験の項(2)の目を次のように改める。

ピレノキシシン

純度試験

- (2) 類縁物質 本品 10 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 200 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 5 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、試料溶液のピレノキシシン以外のピークの合計面積は、標準溶液のピレノキシシンのピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：230 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：35 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：塩化テトラ n -ブチルアンモニウム 1.39 g 及びリン酸水素二ナトリウム十二水和物 4.5 g を水 1000

mL に溶かし、リン酸を加えて pH を 6.5 に調整する。この液 700 mL にアセトニトリル 200 mL 及びテトラヒドロフラン 30 mL を加えて混和する。

流量：ピレノキシシンの保持時間が約 10 分になるように調整する。

面積測定範囲：ピレノキシシンの保持時間の約 3 倍の範囲システム適合性

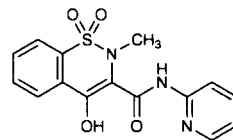
検出の確認：標準溶液 2 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 30 mL とする。この液 5 μ L から得たピレノキシシンのピーク面積が、標準溶液のピレノキシシンのピーク面積の 5 ~ 8 % になることを確認する。システムの性能：本品 3 mg 及びパラオキシ安息香酸メチル 16 mg を移動相 100 mL に溶かし、この液 5 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ピレノキシシン、パラオキシ安息香酸メチルの順に溶出し、その分離度は 2.0 以上である。

システムの再現性：標準溶液 5 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ピレノキシシンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0 % 以下である。

第一部医薬品各条の部 ピレノキシシンの条の次に次の一条を加える。

ピロキシカム

Piroxicam



$C_{15}H_{13}N_3O_3S$: 331.35

4-Hydroxy-2-methyl-*N*-(pyridin-2-yl)-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide [36322-90-4]

本品は定量するとき、換算した乾燥物に対し、ピロキシカム($C_{15}H_{13}N_3O_3S$) 98.5 ~ 101.0 % を含む。

性状 本品は白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

本品は無水酢酸にやや溶けにくく、アセトニトリル、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくく、酢酸(100)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：約 200 $^{\circ}$ C (分解)。

確認試験

- (1) 本品 0.1 g をメタノール/0.5 mol/L 塩酸試液混液(490:1)に溶かし、200 mL とする。この液 1 mL を量り、メタノール/0.5 mol/L 塩酸試液混液(490:1)を加えて 100 mL とした液につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、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、本品をジクロロメタンに溶かした後、ジクロロメタンを蒸発し、残留物を水浴上で乾燥したものに付き、同様の試験を行う。

純度試験

(1) 重金属 本品 1.0 g をとり、第 2 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)。

(2) 類縁物質 本品 75 mg を液体クロマトグラフ用アセトニトリル 50 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、液体クロマトグラフ用アセトニトリルを加えて正確に 10 mL とする。この液 1 mL を正確に量り、液体クロマトグラフ用アセトニトリルを加えて正確に 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、試料溶液のピロキシカム以外のピーク的面積は、標準溶液のピロキシカムのピーク面積より大きくない。また、試料溶液のピロキシカム以外のピークの合計面積は、標準溶液のピロキシカムのピーク面積の 2 倍より大きくない。

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 4.6 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：pH 3.0 の 0.05 mol/L リン酸二水素カリウム試液/液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液 (3:2)
流量：ピロキシカムの保持時間が約 10 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ピロキシカムの保持時間の約 5 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5 mL を正確に量り、液体クロマトグラフ用アセトニトリルを加えて正確に 20 mL とする。この液 20 μ L から得たピロキシカムのピーク面積が、標準溶液のピロキシカムのピーク面積の 17.5 ~ 32.5 % 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、ピロキシカムのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 6000 段以上、1.5 以下である。

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、ピロキシカム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, 105 $^{\circ}$ C, 3 時間)。

強熱残分 0.2 % 以下 (1 g)。

定量法 本品約 0.25 g を精密に量り、無水酢酸/酢酸 (100) 混液 (1:1) 60 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 = 33.14 mg $C_{15}H_{13}N_5O_6S$

貯法 容器 気密容器。

第一部医薬品各条の部 フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムの条純度試験の項 (5) の目及び定量法の項を次のように改める。

フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム

純度試験

(5) 類縁物質 本品 0.10 g を移動相 200 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 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。フラビンアデニンジヌクレオチドのピーク面積 A 及びそれ以外のピークの合計面積 S を自動積分法により測定するとき、 $S/(A+S)$ は 0.10 以下である。

試験条件

カラム、カラム温度、移動相、流量及び面積測定範囲は定量法 (1) 操作法 (ii) の試験条件を準用する。

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：260 nm)

システム適合性

システムの性能は定量法 (1) 操作法 (ii) のシステム適合性を準用する。

検出の確認：試料溶液 2 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 20 mL とし、システム適合性試験用溶液とする。この液 20 μ L から得たフラビンアデニンジヌクレオチドのピーク面積が、試料溶液のフラビンアデニンジヌクレオチドのピーク面積の 8 ~ 12 % になることを確認する。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 20 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、フラビンアデニンジヌクレオチ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

(1) 操作法

(i) 総フラビン量 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 0.1 g を水 200 mL に溶かす。この液 5 mL を正確に量り、塩化亜鉛試液 5 mL を加え、水浴中で 30 分間加熱し、冷後、水を加えて正確に 100 mL とし、試料溶液とする。別にリボフラビン標準品を 105 $^{\circ}$ C で 2 時間乾燥し、その約 50 mg を精密に量り、薄めた酢酸 (100) (1 \rightarrow 100) 200 mL に加温して溶かし、冷後、水を加えて正確に 500 mL とする。この液 10 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、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 450 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

$$\text{総フラビン量 (mg)} = W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{4}{5}$$

W_S : リボフラビン標準品の秤取量 (mg)

(ii) フラビンアデニンジヌクレオチドのピーク面積比 本品 0.1 g を水 200 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 5 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。各々のピーク面積を自動積分法により測定し、フラビンアデニンジヌクレオチドのピーク面積 A 及びそれ以外のピークの合計面積 S を求める。

フラビンアデニンジヌクレオチドのピーク面積比

$$= \frac{1.08A}{1.08A + S}$$

試験条件

検出器：可視吸光度計（測定波長：450 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：35 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム溶液（1 \rightarrow 500）/メタノール混液（4：1）

流量：フラビンアデニンジヌクレオチドの保持時間が約 10 分になるように調整する。

面積測定範囲：フラビンアデニンジヌクレオチドの保持時間の約 4.5 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：試料溶液 2 mL を正確に量り、水を加えて正確に 20 mL とし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液 2 mL を正確に量り、水を加えて正確に 20 mL とする。この液 5 μL から得たフラビンアデニンジヌクレオチドのピーク面積が、システム適合性試験用溶液のフラビンアデニンジヌクレオチドのピーク面積の 8 ~ 12 % になることを確認する。

システムの性能：本品及びリン酸リボフラビンナトリウム 20 mg ずつを水 100 mL に溶かす。この液 5 μL につき、上記の条件で操作するとき、フラビンアデニンジヌクレオチド、リン酸リボフラビンの順に溶出し、その分離度は 2.0 以上である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 5 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、フラビンアデニンジヌクレオチドのピーク面積の相対標準偏差は 1.0 % 以下である。

(2) 計算式

フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム

($\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_9\text{Na}_2\text{O}_{15}\text{P}_2$) の量 (mg)

$$= f_i \times f_k \times 2.2040$$

f_i ：操作法 (i) より得られる本品中の総フラビン量 (mg)

f_k ：操作法 (ii) より得られる本品中のフラビンアデニンジヌクレオチドのピーク面積比

第一部医薬品各条の部 フロセミドの条基原の項、性状の項、確認試験の項、純度試験の項及び定量法の項を次のように改める。

フロセミド

本品を乾燥したものは定量するとき、フロセミド ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$) 98.0 ~ 101.0 % を含む。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けにくく、アセトニトリル又は酢酸 (100) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

本品は希水酸化ナトリウム試液に溶ける。

本品は光によって徐々に着色する。

融点：約 205 $^{\circ}\text{C}$ (分解)。

確認試験

(1) 本品 25 mg をメタノール 10 mL に溶かし、この液 1 mL に 2 mol/L 塩酸試液 10 mL を加え、還流冷却器を付けて水浴上で 15 分間加熱した後、冷却し、水酸化ナトリウム試液 18 mL を加えて弱酸性とした液は芳香族第一アミンの定性反応を呈する。ただし、液は赤色~赤紫色を呈する。

(2) 本品の希水酸化ナトリウム試液溶液 (1 \rightarrow 125000) 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フロセミド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。

(3) 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フロセミド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。

純度試験

(1) 溶状 本品 0.5 g を水酸化ナトリウム溶液 (1 \rightarrow 50) 10 mL に溶かすとき、液は無色澄明である。

(2) 塩化物 本品 2.6 g を希水酸化ナトリウム試液 90 mL に溶かし、硝酸 2 mL を加えてろ過する。ろ液 25 mL に希硝酸 6 mL 及び水を加えて 50 mL とする。これを検液とし、試験を行う。比較液は 0.01 mol/L 塩酸 0.40 mL に希硝酸 6 mL 及び水を加えて 50 mL とする (0.020 % 以下)。

(3) 硫酸塩 (2) のろ液 20 mL に希塩酸 1 mL 及び水を加えて 50 mL とする。これを検液とし、試験を行う。比較液は 0.005 mol/L 硫酸 0.35 mL に希塩酸 1 mL 及び水を加えて 50 mL とする (0.030 % 以下)。

(4) 重金属 本品 2.0 g をとり、第 2 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 (10 ppm 以下)。

(5) 類縁物質 本品 25 mg を溶解液 25 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、溶解液を加えて正確に 200 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 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、試料溶液から得られるフロセミドのピークより前に現れる個々のピークのピーク面積は標準溶液のフロセミドのピーク面積の $\frac{2}{5}$ 倍より大きくなく、フロセミドのピークより後に現れる個々のピークのピーク面積は標準溶液のフロセミドのピーク面積の $\frac{1}{4}$ 倍より大きくない。また、それらのピークの合計面積は標準溶液のフロセミドのピーク面積の2倍より大きくない。

溶解液 酢酸 (100) 22 mL に水/アセトニトリル混液 (1:1) を加えて 1000 mL とする。

試験条件

検出器：紫外吸光度計 (測定波長：272 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：25 °C 付近の一定温度

移動相：水/テトラヒドロフラン/酢酸 (100) 混液 (70:30:1)

流量：フロセミドの保持時間が約 18 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フロセミドの保持時間の約 2.5 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2 mL を正確に量り、溶解液を加えて正確に 50 mL とする。この液 20 μ L から得たフロセミドのピーク面積が、標準溶液のフロセミドのピーク面積の 3.2 ~ 4.8 % 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、フロセ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 7000 段以上、1.5 以下である。

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、フロセミドのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である。

定量法 本品を乾燥し、その約 0.5 g を精密に量り、*N,N*-ジメチルホルムアミド 50 mL に溶かし、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 3 滴)。ただし、滴定の終点は液の黄色が青色に変わるときとする。別に *N,N*-ジメチルホルムアミド 50 mL に水 15 mL を加えた液につき、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
= 33.07 mg $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$

第一部医薬品各条の部 フロセミドの条の次に次の一条を加える。

フロセミド錠

Furosemide Tablets

本品は定量するとき、表示量の 95.0 ~ 105.0 % に対応するフロセミド ($C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$: 330.74) を含む。

製法 本品は「フロセミド」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「フロセミド」0.2 g に対応する量を取り、アセトン 40 mL を加えてよく振り混ぜた後、ろ過する。ろ液 0.5 mL に 2 mol/L 塩酸試液 10 mL を加え、還流冷却器を付けて水浴上で 15 分間加熱する。冷後、水酸化ナトリウム試液 18 mL を加えて弱酸性とした液は、芳香族第一アミンの定性反応を呈する。ただし、液は赤色~赤紫色を呈する。

(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 227 ~ 231 nm, 269 ~ 273 nm 及び 330 ~ 336 nm に吸収の極大を示す。

純度試験 本品を粉末とし、表示量に従い「フロセミド」40 mg に対応する量を取り、アセトン 30 mL を加えてよく振り混ぜた後、更にアセトンを加えて正確に 50 mL とする。この液を遠心分離し、上澄液 1.0 mL に水 3.0 mL を加えて氷冷した後、希塩酸 3.0 mL 及び亜硝酸ナトリウム試液 0.15 mL を加えて振り混ぜ、1 分間放置する。この液にアミド硫酸アンモニウム試液 1.0 mL を加えてよく振り混ぜ、3 分間放置した後、*N,N*-ジエチル-*N'*-1-ナフチルエチレンジアミンシュウ酸塩試液 1.0 mL を加え、よく振り混ぜ、5 分間放置する。この液につき、アセトン 1.0 mL を用いて同様に操作して得た液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行うとき、波長 530 nm における吸光度は 0.10 以下である。

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、0.05 mol/L 水酸化ナトリウム試液を加えてよく振り混ぜて崩壊させた後、1 mL 中にフロセミド ($C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$) 約 0.4 mg を含む液となるように 0.05 mol/L 水酸化ナトリウム試液を加え、正確に *V* mL とする。この液をろ過し、初めのろ液 10 mL 以上を除き、次のろ液 2 mL を正確に量り、0.05 mol/L 水酸化ナトリウム試液を加えて正確に 100 mL とし、試料溶液とする。以下、定量法を準用する。

$$\text{フロセミド}(C_{12}H_{11}ClN_2O_5S)\text{の量(mg)} = W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V}{100}$$

W_s : フロセミド標準品の秤取量 (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、20 mg 錠では 15 分後、40 mg 錠では 30 分後に、溶出液 20 mL 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 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 中にフロセミド ($C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$) 約 10 μ g 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。別にフロセミド標準品を 105 °C で 4 時間乾燥し、その約 20 mg を精密に量り、メタノール 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 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 277 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定するとき、20 mg 錠の 15 分間の溶出率は 80 % 以上、40 mg 錠の 30 分間の溶出率は 80 % 以上である。

フロセミド ($C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_s} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 45$$

W_s : フロセミド標準品の秤取量 (mg)

C : 1 錠中のフロセミド ($C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$) の表示量 (mg)

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。フロセミド ($C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$) 約 40 mg に対応する量を精密に量り、0.05 mol/L 水酸化ナトリウム試液 70 mL を加えてよく振り混ぜた後、更に 0.05 mol/L 水酸化ナトリウム試液に溶かし、正確に 100 mL とする。この液をろ過し、初めのろ液 10 mL 以上を除き、次のろ液 2 mL を正確に量り、0.05 mol/L 水酸化ナトリウム試液を加えて正確に 100 mL とし、試料溶液とする。別にフロセミド標準品を 105 °C で 4 時間乾燥し、その約 20 mg を精密に量り、0.05 mol/L 水酸化ナトリウム試液に溶かし、正確に 50 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、0.05 mol/L 水酸化ナトリウム試液を加えて正確に 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 271 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

$$\text{フロセミド } (C_{12}H_{11}ClN_2O_5S) \text{ の量 (mg)} = W_s \times \frac{A_T}{A_s}$$

W_s : フロセミド標準品の秤取量 (mg)

貯法

保存条件 遮光して保存する。

容器 気密容器。

第一部医薬品各条の部 プロピオン酸テストステロンの条性状の項、確認試験の項、旋光度の項、純度試験の項及び定量法の項を次のように改める。

プロピオン酸テストステロン

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、水にはほとんど溶けない。

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プロピオン酸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プロピオン酸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。

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: +83 ~ +90° (乾燥後, 0.1 g, エタノール (95), 10 mL, 100 mm)。

純度試験 他のステロイド 本品 40 mg をエタノール (95) 2 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、エタノール (95) を加えて正確に 100 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。次にクロロホルム/ジエチルアミン混液 (19:1) 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 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。

定量法 本品及びプロピオン酸テストステロン標準品を乾燥し、その約 10 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 100 mL とする。これらの液 5 mL ずつを正確に量り、それぞれに内標準溶液 5 mL を正確に加えた後、メタノールを加えて 20 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 5 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、内標準物質のピーク面積に対するプロピオン酸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。

プロピオン酸テストステロン ($C_{22}H_{32}O_3$) の量 (mg)

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

W_s : プロピオン酸テストステロン標準品の秤取量 (mg)

内標準溶液 「プロゲステロン」のメタノール溶液 (9 → 100000)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 241 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: 35 °C 付近の一定温度

移動相: アセトニトリル/水混液 (7:3)

流量: プロピオン酸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 5 μ L につき、上記の条件で操作するとき、内標準物質、プロピオン酸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 5 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プロピオン酸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 プロピオン酸テストステロン注射液の条基原の項及び確認試験の項を次のように改める。

プロピオン酸テストステロン注射液

本品は油性の注射剤である。

本品は定量するとき、表示量の 92.5 ~ 107.5 % に対応するプロピオン酸テストステロン ($C_{22}H_{32}O_3$; 344.49) を含む。

確認試験 定量法の項の操作法に従って得た残留物にメタノール 20 mL を正確に加えて溶かした液を試料溶液とする。別にプロピオン酸テストステロン標準品 1 mg をメタノール 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（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/ジエチルアミン混液（19：1）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 254 nm）を照射するとき、試料溶液から得た主スポット及び標準溶液から得たスポットの R_f 値は等しい。

同条確認試験の項の次に次の三項を加える。

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。
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。

同条定量法の項を次のように改める。

定量法

(i) クロマトグラフ管 内径約 1 cm、長さ約 18 cm のガラス管を用い、下部にはガラスろ過器 (G3) を装着する。

(ii) クロマトグラフ柱 液体クロマトグラフ用シリカゲル約 2 g をとり、ジクロロメタン 5 mL を加え、軽く振り混ぜる。これをジクロロメタンを用いてクロマトグラフ管に洗い込み、液を流出させて充てんし、上部にろ紙を置く。

(iii) 標準溶液 プロピオン酸テストステロン標準品を 105 °C で 4 時間乾燥し、その約 10 mg を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 100 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 20 mL とする。

(iv) 試料原液 本品のプロピオン酸テストステロン ($C_{22}H_{32}O_3$) 約 20 mg に対応する容量を正確に量り、ジクロロメタンを加えて、正確に 20 mL とする。

(v) 操作法 試料原液 2 mL を正確に量り、準備したクロマトグラフ柱に入れ、シリカゲル面まで液を流出させる。次にジクロロメタン 15 mL でクロマトグラフ管の壁面を洗いながら、同様にジクロロメタンをシリカゲル面まで流出させた後、流出液は捨てる。ジクロロメタン/メタノール混液 (39：1) 15 mL を流し、最初の流出液 5 mL を除き、次の流出液を集める。流出が終わったクロマトグラフ管の下部を少量のジクロロメタンで洗い、洗液は流出液と合わせ、減圧下で溶媒を留去する。残留物にメタノールを加えて溶かし、

正確に 20 mL とした後、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 20 mL とし、試料溶液とする。試料溶液及び標準溶液 5 μ L につき、「プロピオン酸テストステロン」の定量法を準用する。

プロピオン酸テストステロン ($C_{22}H_{32}O_3$) の量 (mg)

$$= W_s \times \frac{Q_T}{Q_S} \times 2$$

W_s : プロピオン酸テストステロン標準品の秤取量 (mg)

第一部医薬品各条の部 フロプロピオンの条の次に次の一条を加える。

フロプロピオンカプセル

Flopropione Capsules

本品は定量するとき、表示量の 93.0 ~ 107.0 % に対応するフロプロピオン ($C_9H_{16}O_4$; 182.17) を含む。

製法 本品は「フロプロピオン」をとり、カプセル剤の製法により製する。

確認試験

(1) 本品の内容物を取り出し、粉末とし、試料とする。表示量に従い「フロプロピオン」60 mg に対応する量を取り、水 40 mL を加えてよく振り混ぜた後、ろ過する。ろ液 5 mL に硝酸鉄 (III) 試液 1 mL を加えるとき、液は赤紫色を呈する。

(2) 本品の内容物を取り出し、粉末とし、試料とする。表示量に従い「フロプロピオン」90 mg に対応する量を取り、エタノール (99.5) 100 mL を加えてよく振り混ぜた後、ろ過する。ろ液 5 mL にエタノール (99.5) を加えて 50 mL とする。この液 5 mL にエタノール (99.5) を加えて 100 mL とし、試料溶液とする。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 283 ~ 287 nm に吸収の極大を示す。

含量均一性 定量法の方法で試験を行い、判定値を求めるとき、これに適合する。

溶出性 別に規定する。

定量法 本品 1 個をとり、水/リン酸混液 (86：1) 43 mL を加え、50 °C の水浴中で崩壊させる。冷後、アセトニトリルを加えて正確に 100 mL とする。この液を 10 分間かき混ぜ、その一部をとり、毎分 3000 回転で 5 分間遠心分離し、得られた上澄液を試料溶液とする。別に定量用フロプロピオン（別途「フロプロピオン」と同様の方法で水分を測定しておく）約 40 mg を精密に量り、移動相 70 mL を加え、10 分間超音波処理して溶かした後、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 5 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、フロプロピオンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。本品 10 個以上につき、上記の試験を繰り返し、それらの平均値を含量とする。

$$\text{フロプロピオン (C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2\text{) の量 (mg)} = W_s \times \frac{A_T}{A_s}$$

W_s : 脱水物に換算した定量用フロプロピオンの秤取量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光度計 (測定波長: 267 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: 35 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相: アセトニトリル/水/リン酸混液 (114:86:1)

流量: フロプロピオンの保持時間が約 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: フロプロピオン 50 mg を移動相 50 mL に溶かす。この液 20 mL をとり、別にパラオキシ安息香酸エチル 25 mg を量り、アセトニトリル 30 mL に溶かし、水を加えて 50 mL とした液 25 mL を加えた後、移動相を加えて 50 mL とする。この液 5 μL につき、上記の条件で操作するとき、フロプロピオン、パラオキシ安息香酸エチルの順に溶出し、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 5 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、フロプロピオンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0 % 以下である。

貯法 容器 気密容器。

第一部医薬品各条の部 フロモキシセフナトリウムの条の次に次の一条を加える。

注射用フロモキシセフナトリウム

Flomoxef Sodium for Injection

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、表示された力価の 90.0 ~ 110.0 % に対応するフロモキシセフ (C₁₅H₁₈F₂N₆O₅S₂: 496.47) を含む。

製法 本品は「フロモキシセフナトリウム」をとり、注射剤の製法により製する。

性状 本品は白色～淡黄白色の軽質の塊又は粉末である。

確認試験 本品につき、「フロモキシセフナトリウム」の確認試験 (3) を準用する。

pH 本品の表示量に従い「フロモキシセフナトリウム」0.5 g (力価) に対応する量の水 5 mL に溶かした液の pH は 4.0 ~ 5.5 である。

純度試験

(1) 溶状 本品の表示量に従い「フロモキシセフナトリウム」1.0 g (力価) に対応する量の水 10 mL に溶かすとき、液は無色～微黄色澄明である。

(2) 1-(2-ヒドロキシエチル)-1*H*-テトラゾール-5-チオール 定量法で得た試料溶液を試料溶液とする。別に 1-(2-

ヒドロキシエチル)-1*H*-テトラゾール-5-チオール約 20 mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、内標準溶液 25 mL を正確に加え、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 5 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 1-(2-ヒドロキシエチル)-1*H*-テトラゾール-5-チオールのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。1-(2-ヒドロキシエチル)-1*H*-テトラゾール-5-チオールの量は、本品 1 g (力価) 当たり 10 mg 以下である。

1-(2-ヒドロキシエチル)-1*H*-テトラゾール-5-チオール (C₅H₈N₄O₅) の量 (mg)

$$= W_s \times \frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{1}{10}$$

W_s : 1-(2-ヒドロキシエチル)-1*H*-テトラゾール-5-チオールの秤取量 (mg)

試験条件

「フロモキシセフナトリウム」の定量法の試験条件を準用する。

システム適合性

検出の確認: 標準溶液 1 mL を正確に量り、水を加えて正確に 20 mL とする。この液 5 μL から得た 1-(2-ヒドロキシエチル)-1*H*-テトラゾール-5-チオールのピーク面積が、標準溶液の 1-(2-ヒドロキシエチル)-1*H*-テトラゾール-5-チオールのピーク面積の 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 5 μL につき、上記の条件で操作するとき、1-(2-ヒドロキシエチル)-1*H*-テトラゾール-5-チオール、内標準物質の順に溶出し、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 5 μL につき、上記の条件で試験を 3 回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対する 1-(2-ヒドロキシエチル)-1*H*-テトラゾール-5-チオールのピーク面積の比の相対標準偏差は 1.0 % 以下である。

水分 1.5 % 以下 (0.5 g, 容量滴定法, 逆滴定)。

エンドトキシン 0.025 EU/mg (力価) 未満。

質量偏差 試験を行うとき、これに適合する。

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。

定量法 本品 10 個以上をとり、内容物の質量を精密に量り、内容物の平均質量を求める。内容物約 1 g をシャーレに薄く広げ、臭化マグネシウム飽和溶液を入れた恒湿器中に遮光して放置し、水分を平衡化させる。その約 0.1 g につき、水分の項に準じて水分を測定しておく。本品の表示量に従い「フロモキシセフナトリウム」約 50 mg (力価) に対応する量を精密に量り、内標準溶液 50 mL を正確に加えて溶かし、水を加えて 100 mL とし、試料溶液とする。別にフロモキシセフトリエチルアンモニウム標準品約 50 mg (力価) に対

応する量を精密に量り、内標準溶液 50 mL を正確に加えて溶かし、水を加えて 100 mL とし、標準溶液とする。以下「フロモキセフナトリウム」の定量法を準用する。

フロモキセフ ($C_{15}H_{18}F_2N_6O_7S_2$) の量 [μg (力価)]

$$= W_s \times \frac{Q_T}{Q_S} \times 1000$$

W_s : フロモキセフトリエチルアンモニウム標準品の秤取量 [mg(力価)]

内標準溶液 *m*-クレゾール溶液 (3 → 1000)

貯法 容器 密封容器。本品はポリエチレン製又はポリプロピレン製水性注射剤容器を使用することができる。

第一部医薬品各条の部 ヘパリンナトリウムの条定量法の項を次のように改める。

ヘパリンナトリウム

定量法

(i) 基質液 *N*-ベンゾイル-L-イソロイシル-L-グルタミン(γ -OR)-グリシル-L-アルギニル-p-ニトロアニリド塩酸塩 15 mg を水 20 mL に溶解する。

(ii) アンチトロンビンⅢ液 ヒト由来アンチトロンビンⅢを水に溶かし、1 mL 中に 1 単位を含む液を調製する。

(iii) 活性化血液凝固 X 因子液 ウシ由来活性化血液凝固 X 因子を水に溶かし、1 mL 中に 0.426 単位を含む液を調製する。

(iv) ヒト正常血漿 ヒト正常血漿の 1 mL に相当するヒト正常血漿乾燥粉末を水 1 mL に溶かす。調製した液は 2 ~ 10°C に保存し、1 週間以内に使用する。

(v) 緩衝液 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール 6.06 g を水 750 mL に溶かし、1 mol/L 塩酸試液を加えて pH を 8.4 に調整した後、水を加えて 1000 mL とする。

(vi) 反応停止液 酢酸 (100) 20 mL に水を加え、40 mL とする。

(vii) ヘパリン標準液 ヘパリンナトリウム標準品を生理食塩液に溶かし、1 mL 中に 10 単位を含む液を調製し、標準原液とする。標準原液 100 μL に緩衝液を加えて正確に 5 mL とし、標準溶液とする。次の表に従い、標準溶液にアンチトロンビンⅢ液、ヒト正常血漿及び緩衝液を加え、ヘパリン標準液 (1)、ヘパリン標準液 (2)、ヘパリン標準液 (3)、ヘパリン標準液 (4) 及びヘパリン標準液 (5) を調製する。

ヘパリン標準液		緩衝液 (μL)	アンチトロン ビンⅢ液 (μL)	ヒト正常 血漿 (μL)	標準溶液 (μL)
No.	ヘパリン濃度 (単位/mL)				
(1)	0	800	100	100	0
(2)	0.02	700	100	100	100
(3)	0.04	600	100	100	200
(4)	0.06	500	100	100	300
(5)	0.08	400	100	100	400

(viii) 試料溶液 本品の表示単位に従い、その適量を精密に量り、生理食塩液に溶かし、1 mL 中に約 0.5 単位を含む液を調製する。この液 100 μL にアンチトロンビンⅢ液 100 μL 、ヒト正常血漿 100 μL 及び緩衝液 700 μL を加え、試料溶液とする。

(ix) 操作法 試験管に試料溶液 400 μL を入れ、37°C で 4 分間加温する。これに活性化血液凝固 X 因子液 200 μL を加えてよく混和し、37°C で正確に 30 秒間加温した後、あらかじめ 37°C に加温した基質液 400 μL を加えてよく混和する。37°C で正確に 3 分間加温した後、反応停止液 600 μL を加え、直ちに混和する。別に、試料溶液 400 μL に反応停止液 600 μL 及び水 600 μL を加えて混和したものを対照とし、波長 405 nm における吸光度を測定する。ヘパリン標準液 (1)、ヘパリン標準液 (2)、ヘパリン標準液 (3)、ヘパリン標準液 (4) 及びヘパリン標準液 (5) につき、同様に操作して、波長 405 nm における吸光度を測定する。

(x) 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 mg 中のヘパリン単位を計算する。

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

a : 本品の秤取量 (mg)

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 ヘパリンナトリウム注射液の条エントキシンの項の次に次の四項を加える。

ヘパリンナトリウム注射液

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 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。