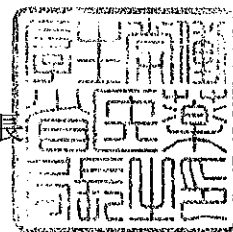


医薬発第340号
平成13年4月4日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬局長



日本薬局方外医薬品規格第四部（抗生物質医薬品）
の一部改正について

日本薬局方外医薬品規格（平成9年6月19日薬発第790号。以下「局外規」という。）については、平成11年9月22日医薬発第1117号厚生省医薬安全局長通知により第四部（抗生物質医薬品）を創設したところであるが、今般、その一部を改正したので、貴管下関係者各位に周知徹底を図るとともに、窓口における備付けその他適当な方法により閲覧に供されるよう、ご配慮願いたい。

記

別添のとおり、以下の規格が新たに収載されたほか、規格の一部が改正されたこと。

1 新規収載

（1）医薬品各条

- ① [他の系に分類されない医薬品]
 - ・ [タゾバクタム類] タゾバクタム
- ② [ペニシリン系 ピペラシリン類]
 - ・ ピペラシリン 水和物

（2）複方各条

- ・ 注射用タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム

2 一部改正

医薬品各条

- ① 注射用塩酸エピルピシン
- ② 注射用塩酸ドキソルピシン
- ③ 注射用ピペラシリンナトリウム
- ④ 注射用ホスホマイシンナトリウム



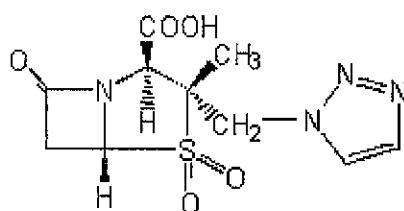
(別添)

日本薬局方外医薬品規格第四部 (抗生物質医薬品)

医薬品各条の部他の系に分類されない医薬品の款スペクチノマイシン類の目注射用塩酸スペクチノマイシンの条の次に次のように加える。

タゾバクタム類

Tazobactam



- 各条総則**
- 1 タゾバクタムは、6-アミノペニシラン酸の誘導体で、(+)-(2*S*, 3*S*, 5*R*)-3-メチル-7-オキソ-3-(1*H*-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル)-4-チア-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-2-カルボン酸 4, 4-ジオキシドである。
 - 2 この類の医薬品は、タゾバクタム、タゾバクタムの塩及びこれらを含む製剤とする。
 - 3 この類の医薬品の力価は、タゾバクタム ($C_{16}H_{12}N_4O_5S$) としての量を重量 (力価) で示す。
 - 4 標準タゾバクタム ($C_{16}H_{12}N_4O_5S$) の 1 mg は、1 mg (力価) を含有する。

標準タゾバクタム 「タゾバクタム」を次に示す方法で精製したもので、次の規格に適合するもの。

精製法 タゾバクタム600g に水2,000mL 及び炭酸水素ナトリウム173g を加えて溶かす。33～37℃に加温して30分攪拌した後、6 mol/L 塩酸480mL を滴下し、析出した結晶を30分間熟成する。得られた結晶に およそ30℃の温水2,000mL を加えて30分間攪拌した後、ろ過する。攪拌ろ過操作を再度繰り返す。得られた結晶を、およそ40℃で12～15時間減圧乾燥する。

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3,150 cm^{-1} 、2,980 cm^{-1} 、1,795 cm^{-1} 、1,700 cm^{-1} 、1,455 cm^{-1} 、1,330 cm^{-1} 、1,140 cm^{-1} 及び 785 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +162～+167° (脱水物に換算して1.0g, *N,N*-ジメチルホルムアミド、

100

mL, 100mm)

水分 0.5%以下

強熱残分 0.10%以下 (1g)

類縁物質試験 0.4%以下 本品50mg に移動相を加えて溶かし, 正確に 20mL とし, 試料溶液とする. 試料溶液50 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, タゾバクタム以外のピークの面積百分率の合計を求める. なお操作は速やかに行う.

試験条件及びシステム適合性

タゾバクタムの類縁物質試験法を準用する.

純度 99.0%以上 純度 (%) = 100 - (水分 + 強熱残分 + 類縁物質) より求める.

タゾバクタム

Tazobactam

性 状 本品は, 白色~微黄白色の結晶性の粉末で, においはないか, 又はわずかに特異なにおいがある. 本品は, *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶解やすく, 水又はエタノール (99.5) に溶けにくい.

確認試験 1 本品及び力価試験用タゾバクタムをとり, 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し, 両者のスペクトルを比較するとき, 同一波数 (波長) のところに同様の強度の吸収を認める.

2 本品の重ジメチルスルホキシド溶液につき, 核磁気共鳴スペクトルを測定するとき, δ 1.3付近に単一線のシグナルを, δ 7.8付近及び δ 8.1付近にそれぞれ二重線のシグナルを示し, 各シグナルの面積強度比は 3 : 1 : 1 である.

規 格 1 本品は, 脱水物に換算した 1 mg につき, 950 μ g (力価) 以上を含む.

2 旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: +162~+167° (脱水物に換算して1.0g, *N,N*-ジメチルホルムアミド, 100mL, 100mm)

3 エンドトキシン: 0.04EU/mg (力価) 未満

4 水分: 0.5%以下

5 重金属: 10ppm 以下

6 類縁物質: 試料溶液のタゾバクタムに対する保持時間の比が約0.17のピーク面積は, 標準溶液 1 のタゾバクタムのピーク面積の 4/5 より大きくなく (0.8 % 以下). かつ, 試料溶液のタゾバクタム及びタゾバクタムに対する保持時間の比が約0.17のピーク以外の各々のピーク面積は, 標準溶液 2 のタゾバクタムのピーク面積より大きくない (0.1 % 以下). また, 試料溶液のタゾバクタム以外のピークの合計面積は, 標準溶液 1 のタゾバクタムのピーク面積より大きくない (1.0 % 以下).

- 1 力価試験 (1) 円筒平板法 ① 培地 種層用寒天培地及び基層用寒天培地
 獣肉製ペプトン6.0g, 肉エキス1.5g 及びカンテン15.0g をとり, 水を加えて溶かし,
 1,000mL とし, 滅菌する. pH は, 6.5~6.6 とする.
 試験菌移植用寒天培地 力価試験法 I の 2 の (2) の①の i の培地を用いる.
 ただし, pH は, 6.0~6.1 とし, 滅菌後, 約50℃に冷却し, セフォペラゾンナトリ
 ウム溶液 (1 → 250) を加えて混合し, 培地 1 mL 当たりセフォペラゾンナトリウム
 約200 μ g を含有する培地とする.
- ② 試験菌 *Escherichia coli* 603 を用いる.
- ③ 基層用寒天培地の調製 一度溶かして約50℃に冷却した基層用寒天培地 950mL に
 対して, セフォペラゾンナトリウム適当量に水を加えて溶かし, 4.0~5.0mg/mL と
 した溶液 50mL を加え混合する. 1 mL 当たりセフォペラゾンナトリウム200~250
 μ g を含有する培地とする.
- ④ 種層用寒天培地の調製 試験菌を斜面とした試験菌移植用寒天培地に 32~37℃で
 16~24 時間培養し, 少なくとも 2 回継代培養する. この菌を試験菌移植用寒天培
 地約10mL を入れた試験管斜面寒天培地 (内径16mm) に移植し, 36~38℃で 16~20
 時間培養する. この試験管斜面寒天培地に生理食塩液10mL を加え, 発育した菌を洗
 い落として他の試験管に移し, 菌液とする. この菌液は, 用時調製する. 菌液2.0~
 4.0mL を一度溶かして約50℃に冷却した種層用寒天培地95mL に加え, 更にセフォペ
 ラゾンナトリウム適当量に水を加えて溶かし, 4.0~5.0mg/mL とした溶液 5 mL を
 加え混合する. 1 mL 当たりセフォペラゾンナトリウム200~250 μ g を含有する培地
 とする.
- ⑤ 参照希釈液 力価試験用タゾバクタム約40mg (力価) に対応する量を精密に量り,
 0.1mol/L クエン酸塩緩衝液 (pH6.0) を加えて溶かし, 約400 μ g (力価) /mL の濃
 度の明らかな原液を作る. 原液適当量を正確に量り, 同緩衝液で正確に希釈して80
 μ g (力価) /mL 及び20 μ g (力価) /mL の希釈液を作る.
- ⑥ 試料溶液 本品約40mg (力価) (推定値) に対応する量を精密に量り, 0.1mol/L
 クエン酸塩緩衝液 (pH 6.0) を加えて溶かし, 約400 μ g (力価) /mL (推定値) の濃
 度の明らかな溶液を作る. この液適当量を正確に量り, 同緩衝液で正確に希釈して80
 μ g (力価) /mL (推定値) 及び20 μ g (力価) /mL (推定値) の試料溶液を作る.
- ⑦ 操作法 力価試験法 I の 8 を準用する. ただし, 培養は36~38℃で 16~20 時間行
 う.
- (2) 液体クロマトグラフ法 本品約50mg (力価) 及び力価試験用タゾバクタム約50mg
 (力価) に対応する量を精密に量り, それぞれ内標準溶液10mL を正確に加えて溶か
 し, 更に, 水を加えて 100mL とし, 試料溶液及び参照溶液とする. 試料溶液及び参
 照溶液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
 物質のピーク面積に対する本品及び力価試験用タゾバクタムのピーク面積の比 Q_T 及び
 Q_S を求める.

本品 1 mg 中の μ g (力価)

$$= \frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{\text{力価試験用タゾバクタムの採取量中の mg (力価)}}{1} \times 1,000$$

Q_s 本品の採取量 (mg)
内標準溶液 L-フェニルアラニン溶液 (1→400)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：210 nm)

カラム：内径4.6mm, 長さ25cm 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：25℃ 付近の一定温度

移動相：リン酸水素二アンモニウム1.32g に水750mL を加えて溶かし, リン酸で pH2.5とした後, 水を加えて1,000mL とした液に, アセトニトリル25mL を加える.

流量：力価試験用タゾバクタムの保持時間が約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：参照溶液10 μ Lにつき, 上記の条件で操作するとき, 内標準物質, 力価試験用タゾバクタムの順に溶出し, その分離度が4以上である.

システムの再現性：参照溶液10 μ Lにつき, 上記の条件で試験を6回繰り返すとき, 内標準物質のピーク面積に対する力価試験用タゾバクタムのピーク面積の比の相対標準偏差は1.0 %以下である.

2 重金属試験 本品1.0g 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1.0mL を加える.

3 類縁物質試験 本品50mg に移動相を加えて溶かし, 正確に20mL とし, 試料溶液とする. 試料溶液 1 mL を正確に量り, 移動相を加えて正確に100mL とし, 標準溶液1とする. 標準溶液 1 1 mL を正確に量り, 移動相を加えて正確に10mL とし, 標準溶液2とする. 試料溶液, 標準溶液1及び標準溶液2 50 μ Lにつき, 次の条件で液体クロマトグラム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. なお操作は速やかに行う.

タゾバクタムに対する保持時間の比が約 0.17 の成分の含量 (%) = A_{T1}/A_{S1}

その他の類縁物質の含量 (%) = $(A_{T2}/A_{S2}) \times 0.1$

類縁物質の合計含量 (%) = A_{T3}/A_{S1}

A_{T1} ：試料溶液のタゾバクタムに対する保持時間の比が約 0.17 のピーク面積

A_{T2} ：試料溶液のタゾバクタム及びタゾバクタムに対する保持時間の比が約 0.17 のピーク以外の各々のピーク面積

A_{T3} ：試料溶液のタゾバクタム以外のピークの合計面積

A_{S1} ：標準溶液 1 のタゾバクタムのピーク面積

A_{S2} ：標準溶液 2 のタゾバクタムのピーク面積

試験条件

面積測定範囲を次のとおりとするほかは, 力価試験 (2) 液体クロマトグラフ法を準用する.

面積測定範囲：タゾバクタムの保持時間の約 3 倍の範囲

システム適合性

検出の確認及びシステムの再現性を次のとおりとするほかは、力価試験（2）液体クロマトグラフ法を準用する。

検出の確認：標準溶液 1 1mL を正確に量り、移動相を加えて正確に20mL とする。この液50 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、タゾバクタムのピークが検出されることを確認する。また、標準溶液 2 50 μ L から得たタゾバクタムのピーク面積が標準溶液 1 のタゾバクタムのピーク面積の7～13% になることを確認する。

システムの再現性：標準溶液 1 50 μ Lにつき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、タゾバクタムのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

タゾバクタム、力価試験用 標準タゾバクタム

クエン酸塩緩衝液、0.1mol/L, pH 6.0 クエン酸ナトリウム ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) 29.8g 及びクエン酸 ($C_6H_8O_7 \cdot H_2O$) 1.9g を水約900mLに加えて溶かし、必要があればクエン酸溶液（1→50）又は水酸化ナトリウム試液を用いて pH5.9～6.1に調整した後、更に水を加えて1,000mL とする。

医薬品各条の部ペニシリン系の款ピペラシリン類の目に次のように加える。

ピペラシリン 水和物

Piperacillin hydrate

本品は、ピペラシリンの1水和物である。

性状 本品は、白色の結晶性の粉末で、わずかに特異なおいがある。本品は、メタノールに溶解やすく、エタノール(95)に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

確認試験 1 本品及び常用標準ピペラシリンをとり、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し、両者のスペクトルを比較するとき、同一波数（波長）のところに同様の強度の吸収を認める。

2 本品の重ジメチルスルホキシド溶液につき、核磁気共鳴スペクトルを測定するとき、 δ 1.1付近に三重線のシグナルを、 δ 4.2付近に単一線のシグナルを、 δ 7.4付近に多重線のシグナルを示し、各シグナルの面積強度比は3：1：5である。

規格 1 本品1mgは、930 μ g（力価）以上を含む。

2 旋光度 $[\alpha]^{20}_D$ ：+162～+172°（200mg，メタノール，20mL，100mm）

3 エンドトキシン：0.07EU/mg(力価)未満

4 水分：3.2～3.8%

5 重金属：10ppm 以下

6 類縁物質：

第1法

試料溶液のピペラシリンに対する保持時間の比が約0.38及び約0.50の成分(副成物 I)のピークの合計面積は、標準溶液 2 のピペラシリンのピーク面積の2倍より

大きくなく(0.2%以下), かつ, 試料溶液のピペラシリンに対する保持時間の比が約0.82及び約0.86の成分(分解物Ⅰ)のピークの合計面積, また, 試料溶液のピペラシリン, 副成物Ⅰ及び分解物Ⅰのピーク以外の各々のピーク面積は, 標準溶液2のピペラシリンのピーク面積より大きくない(0.1%以下). 更に, 試料溶液のピペラシリン以外のピークの合計面積は, 標準溶液1のピペラシリンのピーク面積より大きくない(0.5%以下).

第2法

試料溶液のピペラシリンに対する保持時間の比が約6.6の成分(副成物Ⅱ)のピーク面積は, 標準溶液2のピペラシリンのピーク面積の3/2より大きくなく(0.3%以下), かつ, 試料溶液のピペラシリン以後に溶出するピークの副成物Ⅱ以外の各々のピーク面積は, 標準溶液2のピペラシリンのピーク面積より大きくない(0.1%以下). また, 試料溶液のピペラシリン以後に溶出するピークの合計面積は, 標準溶液1のピペラシリンのピーク面積より大きくない(0.5%以下).

－ 試 験 法 －

- 1 力価試験 (1) 円筒平板法 ① 培地 力価試験法 Iの2の(1)の①のiの培地を用いる.
- ② 試験菌 *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490を用いる.
- ③ 常用標準希釈液 常用標準ピペラシリン20~40mgを精密に量り, 1%リン酸塩緩衝液(pH6.0)を加えて溶かし, 約1mg(力価)/mLの濃度の明らかな原液を作る. 原液は, 用時調製する. 原液適当量を正確に量り, 同緩衝液で正確に希釈して100 μ g(力価)/mL及び25 μ g(力価)/mLの希釈液を作る.
- ④ 試料溶液 本品20~40mg(力価)(推定値)に対応する量を精密に量り, 1%リン酸塩緩衝液(pH6.0)を加えて溶かし, 約1mg(力価)/mL(推定値)の濃度の明らかな溶液を作る. この液適当量を正確に量り, 同緩衝液で正確に希釈して100 μ g(力価)/mL(推定値)及び25 μ g(力価)/mL(推定値)の試料溶液を作る.
- (2) 液体クロマトグラフ法 本品及び常用標準ピペラシリン約100mgずつを精密に量り, それぞれ移動相に溶かし, 正確に100mLとする. この液5mLずつを正確に量り, それぞれに内標準溶液5mLを正確に加え, 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高さに対する本品及び常用標準ピペラシリンのピーク高さの比 Q_T 及び Q_S を求める.

本品1mg中の μ g(力価)

$$= \frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{\text{常用標準ピペラシリンの採取量中の mg (力価)}}{\text{本品の採取量 (mg)}} \times 1,000$$

内標準溶液 アセトアニリドの移動相溶液(1→5,000)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 254nm)

カラム：内径約 4 mm，長さ約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：酢酸(100)60.1 g 及びトリエチルアミン101.0 g をとり，水を加えて正確に 1,000mL とする。この液25mL に希酢酸25mL 及びアセトニトリル210mL を加え，更に，水を加えて正確に1,000mL とする。

流 量：常用標準ピペラシリンの保持時間が約 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 5 μ L につき，上記の条件で操作するとき，内標準物質，常用標準ピペラシリンの順に溶出し，その分離度が 3 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高さに対する常用標準ピペラシリンのピーク高さの比の相対標準偏差は1.0%以下である。

2 重金属試験 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2.0mL を加える。

3 類縁物質試験 次の第 1 法及び第 2 法により行う。

第 1 法 本品20mg をとり，移動相を加えて溶かし20mL とし，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200mL とし，標準溶液 1 とする。標準溶液 1 2 mL を正確に量り，移動相を加えて正確に10mL とし，標準溶液 2 とする。試料溶液，標準溶液 1 及び標準溶液 2 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。なお，操作は速やかに行う

分解物 I の含量，副成物 I の含量又はその他の類縁物質の含量 (%)

$$= \frac{A_{T1}}{A_{S2}} \times \frac{1}{C} \times \frac{1}{200} \times 100$$

$$\text{類縁物質の合計含量 (\%)} = \frac{A_{T2}}{A_{S1}} \times \frac{1}{C} \times \frac{1}{200} \times 100$$

A_{T1} ：試料溶液の分解物 I，副成物 I 又はその他の類縁物質のピーク面積

A_{S2} ：標準溶液 2 のピペラシリンのピーク面積

C ：ピペラシリンに対する分解物 I，副成物 I 及びその他の類縁物質の相対感度，1.0

A_{T2} ：試料溶液のピペラシリン以外のピークの合計面積

A_{S1} ：標準溶液 1 のピペラシリンのピーク面積

試験条件

流量及び面積測定範囲を次のとおりとするほかは，力価試験(2)液体クロマトグラフ法を準用する。

流 量：ピペラシリンの保持時間が約 5 分になるように調整する。

面積測定範囲：ピペラ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 2 20 μ L から得たピペラシリンのピーク面積が標準溶液 1 20 μ L から得たピペラシリンのピーク面積の15～25%になることを確認する。

システムの性能：標準溶液 1 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ピペラシリ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3,000段以上、1.5以下である。

システムの再現性：標準溶液 2 20 μ L につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ピペラシリンのピーク面積の相対標準偏差は3.0%以下である。

第2法 本品20mg をとり、移動相を加えて溶かし20mL とし、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200mL とし、標準溶液1とする。標準溶液 1 2 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に10mL とし、標準溶液 2 とする。試料溶液、標準溶液 1 及び標準溶液 2 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。

$$\text{副成物 II の含量 (\%)} = \frac{A_{T1}}{A_{S2}} \times \frac{1}{C_1} \times \frac{1}{1,000} \times 100$$

$$\text{その他の類縁物質の含量 (\%)} = \frac{A_{T2}}{A_{S2}} \times \frac{1}{C_2} \times \frac{1}{1,000} \times 100$$

ピペラシリン以後に溶出する類縁物質の合計含量 (%)

$$= \left[(A_{T1} \times \frac{1}{C_1}) + (A_{T3} \times \frac{1}{C_2}) \times \frac{1}{A_{S1}} \times \frac{1}{200} \right] \times 100$$

A_{T1} ：試料溶液の副成物 II のピーク面積

A_{S2} ：標準溶液 2 のピペラシリンのピーク面積

C_1 ：ピペラシリンに対する副成物 II の相対感度，0.5

A_{T2} ：試料溶液のその他の類縁物質のピーク面積

A_{T3} ：試料溶液の副成物 II を除くピペラシリン以後に溶出するピークの合計面積

A_{S1} ：標準溶液 1 のピペラシリンのピーク面積

C_2 ：ピペラシリンに対するその他の類縁物質の相対感度，1.0

試験条件

移動相，流量及び面積測定範囲を次のとおりとするほかは，力価試験(2)液体クロマトグラフ法を準用する。

移動相：酢酸(100)60.1g 及びトリエチルアミン101.0 g をとり，水を加えて正確に1,000mL とする。この液25mL に希酢酸25mL 及びアセトニトリル300mL を加え，更に，水を加えて正確に1,000mL とする。

流量：ピペラシリンの保持時間が約1.2分になるように調整する。

面積測定範囲：ピペラシリンの保持時間の約8倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2 20 μ L から得たピペラシリンのピーク面積が標準溶液 1

20 μ L から得たピペラシリンのピーク面積の15～25%になることを確認する。
システムの性能：標準溶液 1 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ピペラシリ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1,500段以上、2.0以下である。

システムの再現性：標準溶液 2 20 μ L につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ピペラシリンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

医薬品各条の部ペニシリン系の款ピペラシリン類の目注射用ピペラシリンナトリウム中「本品は、用時液状として用いる「ピペラシリンナトリウム」の注射剤である。」を「本品は、用時液状として用いる「ピペラシリンナトリウム」又は「ピペラシリン 水和物」のナトリウム塩の注射剤である。」に改める。

医薬品各条の部注射用スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムの条の次に次のように加える。

注射用タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム

Tazobactam Sodium-Piperacillin Sodium for Injection

本品は、用時液状として用いる「タゾバクタム」のナトリウム塩と「ピペラシリン 水和物」のナトリウム塩とを1：4の力価の比率で含む注射剤である。

規 格 1 本品は、表示されたタゾバクタムの力価及びピペラシリンの力価のそれぞれ90～110%を含む。

2 pH：5.3～6.3 [タゾバクタムとして25mg (力価) /mL 溶液]

3 無菌試験：適合

4 エンドトキシン：表示タゾバクタムの1 mg (力価) 当たり 0.08EU 未満

5 水分：0.6%以下

－ 試 験 法 －

1 **力価試験** (1) 円筒平板法 1) タゾバクタム 「タゾバクタム」の力価試験(1)を準用する。ただし、その試料溶液は、次のとおりとする。

試料溶液 本品の表示タゾバクタムの力価に従い、約40mg (力価) に対応する量を精密に量り、0.1mol/L クエン酸塩緩衝液 (pH6.0) を加えて溶かし、約400 μ g (力価) /mL の濃度の明らかな溶液を作る。この液適当量を正確に量り、同緩衝液で正確に希釈して80 μ g (力価) /mL 及び 20 μ g (力価) /mL の試料溶液を作る。

2) ピペラシリン

① 培地 力価試験法 I の 2の(1)の①の ii の培地を用いる。

- ② 試験菌 *Escherichia coli* ATCC 27166を用いる.
- ③ 常用標準希釈液 常用標準ピペラシリン約50mg (力価) に対応する量を精密に量り, 1%リン酸塩緩衝液 (pH6.0) を加えて溶かし, 約200 μ g (力価) /mL の濃度の明らかな原液を作る. 原液適当量を正確に量り, 同緩衝液で正確に希釈して16 μ g (力価) /mL 及び4 μ g (力価) /mL の希釈液を作る.
- ④ 試料溶液 本品の表示ピペラシリンの力価に従い, 約50mg (力価) に対応する量を精密に量り, 1%リン酸塩緩衝液 (pH6.0) を加えて溶かし, 約200 μ g (力価) /mL の濃度の明らかな溶液を作る. この液適当量を正確に量り, 同緩衝液で正確に希釈して16 μ g (力価) /mL 及び 4 μ g (力価) /mL の試料溶液を作る.
- (2) 液体クロマトグラフ法 本品の表示力価に従い, タゾバクタム約50mg (力価) 及びピペラシリン約200mg (力価) に対応する量を精密に量り, 移動相を加えて溶かし, 内標準溶液10mL を正確に加え, 更に移動相を加えて100mL とし, 試料溶液とする. 別に力価試験用タゾバクタム約50mg (力価) 及び常用標準ピペラシリン約200mg (力価) に対応する量を精密に量り, アセトニトリル10mL 及び移動相を加えて溶かし, 内標準溶液10mL を正確に加え, 更に移動相を加えて100mL 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, 試料溶液の内標準物質のピーク面積に対するタゾバクタム及びピペラシリンのピーク面積の比 Q_{TA} 及び Q_{TB} , 並びに標準溶液の内標準物質のピーク面積に対するタゾバクタム及びピペラシリンのピーク面積の比 Q_{SA} 及び Q_{SB} を求める.

本品 1mg 中のタゾバクタムの μ g (力価)

$$= \frac{Q_{TA}}{Q_{SA}} \times \frac{\text{力価試験用タゾバクタムの採取量中の mg (力価)}}{\text{本品の採取量 (mg)}} \times 1,000$$

本品 1mg 中のピペラシリンの μ g (力価)

$$= \frac{Q_{TB}}{Q_{SB}} \times \frac{\text{常用標準ピペラシリンの採取量中の mg (力価)}}{\text{本品の採取量 (mg)}} \times 1,000$$

内標準溶液 安息香酸メチルのアセトニトリル・水混液 (7:3) 溶液 (1→50)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 [測定波長: 試料注入後約 8分間は220nm (タゾバクタム) で測定し, それ以降は, 270nm (ピペラシリン及び内標準物質) で測定する.]

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: 0.010mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド試液・アセトニトリル・メタノール混液 (40:12:1)

流量: 常用標準ピペラシリンの保持時間が約 26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：力価試験用タゾバクタム及び常用標準ピペラシリンそれぞれ約50mgを量り、移動相を加えて溶かし、内標準溶液2 mLを加え、更に移動相を加えて100mLとする。この液5 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、力価試験用タゾバクタム、常用標準ピペラシリン、内標準物質の順に溶出し、力価試験用タゾバクタムと常用標準ピペラシリンの分離度が25以上で、常用標準ピペラシリンのシンメトリー係数が1.5以下である。ただし、測定波長は、220nmとする。

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、内標準物質のピーク面積に対する力価試験用タゾバクタム及び常用標準ピペラシリンのピーク面積の比の相対標準偏差はそれぞれ2.0%以下である。

2 無菌試験 次の第1法又は第2法により行う。

第1法 無菌試験法Iを準用する。

第2法 (1) 無菌試験用液状チオグリコール酸培地I 本品の表示タゾバクタムの力価に従い、適当量を取り、水酸化ナトリウム試液を用い、pH7.0に調整した塩酸ヒドロキシアンモニウム溶液(1→50)を加えて溶かし、2.5mg(力価)/mLの溶液を作り、2時間放置した後、更に、水で希釈して0.25mg(力価)/mLの溶液を作り、試料溶液とする。

試料溶液の量は1 mLとし、試験管(培地15mL)10本を用いる。

(2) ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地 本品300mgを取り、試料の量とし、試験管10本を用いる。

クエン酸塩緩衝液, 0.1mol/L, pH6.0 クエン酸ナトリウム($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) 29.8g及びクエン酸($C_6H_8O_7 \cdot H_2O$) 1.9gを水約900mLに加えて溶かし、必要があればクエン酸溶液(1→50)又は水酸化ナトリウム試液を用いてpH5.9～6.1に調整した後、更に水を加えて1,000mLとする。

テトラブチルアンモニウムヒドロキシド試液, 0.010mol/L 液体クロマトグラフ用0.5mol/Lテトラブチルアンモニウムヒドロキシド溶液20mL及び硫酸カリウム0.87gに水を加えて溶かし1,000mLとし、リン酸を用いてpH4.1に調整する。ただし、吸光度(220nm, 対照 水)は、0.30以下とする。

液体クロマトグラフ用 0.5mol/Lテトラブチルアンモニウムヒドロキシド溶液 本品は定量するとき、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド(C_4H_9)₄NOH 0.45～0.55mol/Lを含む。

性状：本品は無色～わずかに微黄色の液体である。

吸光度：本品につき、水を対照として吸光度測定法により波長240nm, 254nm, 300nm及び350nmにおける吸光度を測定し、それぞれの波長における吸光度を A_1 , A_2 , A_3 及び A_4 とするとき、 A_1 は0.50以下、 A_2 は0.30以下、 A_3 は0.15以下及び A_4 は0.10以下である。

定量法：本品25mLを正確に量り、水50mLを加えて、1 mol/L塩酸で滴定する(電位差滴定法)。

$$1 \text{ mol/L 塩酸 } 1 \text{ mL} = 259.48 \text{ mg } (\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{NOH}$$

医薬品各条の部アントラサイクリンの款エピルビシンの目注射用塩酸エピルビシンの条試験法の項 1 (2) を次のように改める。

- (2) 液体クロマトグラフ法 「塩酸エピルビシン」の力価試験(2)を準用する。ただし、その試料溶液及び計算方法は、次のとおりとする。

試料溶液 本品の表示力価の従い、10～50mg (力価) に対応する量を精密にはかり、内標準溶液を加えて溶かし、約 1 mg (力価) /mL に試験用液を作る。

$$\text{本品の採取料中の mg (力価)} = \frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{\text{常用標準塩酸エピルビシンの採取量中の mg (力価)}}{\text{常用標準塩酸エピルビシンの採取量中の mg (力価)}} \times C$$

なお、係数Cは、塩酸エピルビシンの表示力価が10mg の場合は0.2, 50mg の場合は1 とする。

医薬品各条の部アントラサイクリンの款ドキソルビシン類の目注射用塩酸ドキソルビシンの条試験法の項 1 (3) を次のように改める。

- (3) 液体クロマトグラフ法 「塩酸ドキソルビシン」の力価試験(3)を準用する。ただし、その試料溶液は、次のとおりとする。

試料溶液 本品の表示力価に従い、約25mg (力価) に対応する量を精密に量り、内標準溶液 5 mL を正確に加えた後、移動相に溶かし、100mL とする。

医薬品各条の部他の系に分類されない医薬品の款ホスホマイシン類の目注射用ホスホマイシンナトリウムの条に次のように加える。

貯 法 微生物の透過しない気密容器に保存することができる。