

(案)

第十八改正
日本薬局方
第二追補

目 次

第十八改正日本薬局方第二追補(案)

一般試験法	1
2. 物理的試験法	
2.03 薄層クロマトグラフィー	1
2.46 残留溶媒	2
2.66 元素不純物	8
3. 粉体物性測定法	
3.01 かさ密度測定法	12
3.07 動的光散乱法による液体中の粒子径測定法	14
4. 生物学的試験法／生化学的試験法／微生物学的試験法	
4.02 抗生物質の微生物学的力価試験法	16
5. 生薬試験法	
5.01 生薬試験法	16
9. 標準品，標準液，試薬・試液，計量器・用器等	
9.01 標準品	17
9.41 試薬・試液	17
9.42 クロマトグラフィー用担体／充填剤	24
9.62 計量器・用器	24

1 一般試験法 改正事項

2 一般試験法の部 2.03 薄層クロマトグラフィーの条 1. 器具及び装置以降を次のように改める。

4 2.03 薄層クロマトグラフィー

5 1. 器具及び装置

6 通例、以下の器具及び装置を用いる。

7 (i) 薄層板：薄層板は、平滑で均一な厚さのガラス板に一般
8 試験法(9.42)に規定される薄層クロマトグラフィー用担体の
9 粉末をあらかじめ塗布したものである。医薬品各条に規定する
10 要件を満たす場合は、濃縮ゾーン付き薄層板、ガラス板の代わり
11 に硬質アルミニウムポリエステルシートなどを支持体に用いた
12 薄層板を用いることができる。薄層板は湿気を避けて保存す
13 る。必要に応じて、使用前に105～120℃の間の一定温度で
14 30～60分間加熱、乾燥する。

15 (ii) 展開用容器：通例、展開用容器は蓋のできる不活性で透
16 明な素材で作られた平底展開槽又は2槽式展開槽などを用いる。
17 展開用容器は薄層板の大きさに適した大きさのものを用いる。

18 (iii) 発色装置：発色試薬の噴霧には、ガラス製噴霧器、電動
19 噴霧器などを用いる。被検成分の可視化のために、発色試薬を
20 噴霧後、加熱装置を用いて薄層板を加熱する場合がある。加熱
21 装置として、通例、恒温に設定したホットプレートを用いる。
22 恒温器を用いる場合は、あらかじめ恒温とした金属プレート上
23 で薄層板を加熱する。また、液浸による発色及び気化した試薬
24 蒸気にさらすこと(燻蒸)による可視化には、展開用容器やデン
25 ケーターなどが用いられる。

26 (iv) 検出装置：可視光、主波長254 nm及び365 nmの紫外線
27 を照射でき、対応するフィルターを備えた光源及び暗箱、又は
28 これらの機能を備えた暗室などである。光源は、医薬品各条に
29 規定する試験の要件に適合する必要がある。光源の適合性は、
30 放射強度について、光源を変更した際又は必要に応じて確認す
31 る。通例、蛍光剤入り薄層板に主波長254 nmを照射するとき
32 は、薄層板が緑色系の蛍光を発することを確認し、また、主波
33 長365 nmを照射するときは、例えば、5 µg/mLに調製した薄
34 層クロマトグラフィー用スコポレチンのメタノール溶液を薄層
35 板に2 µLスポットしたものが、青白色の蛍光を発することを
36 確認する。紫外線波長領域の中で365 nm付近に安定した放射
37 強度を持つ高照度光源には、365 nmに幅の狭い線スペクトル
38 を持つランプと、これより放射信号の強い366 nm(364～367
39 nmの範囲)に線スペクトルを持つランプが存在する。使用する
40 ランプにより光源及び波長の規格表記は異なるが、366 nmの
41 光源ランプを紫外線(主波長365 nm)の照射の光源として扱う
42 ことができる。

43 (v) クロマトグラムの記録装置：検出装置に付加される撮影
44 装置は、記録のための写真を撮影するために使用され、試験の
45 実施に適した感度、解像度及び再現性を必要とする。カメラで
46 撮影し、フィルム画像又は電子画像の形式で記録・保存する。
47 可視光下で検出したクロマトグラムの色調を記録する場合は、
48 基準となる色見本を同時に撮影することが望ましく、十分な解

49 像度を持つイメージスキャナを用いることもできる。なお、
50 365 nm照射による蛍光スポットの記録時には、目視で確認で
51 きる色調と記録の色調が異なる場合があることから、注意を要
52 する。デンシトメトリーを用いる薄層クロマトグラフィー用走
53 査装置は、紫外線による吸収、可視光による吸収又は励起光に
54 よる蛍光を展開した薄層板上で測定し、得られたクロマトグラ
55 ムをピーク情報に変換して記録・保存する。ピーク情報に変換
56 されたデータは定量的な解析に使用される。

57 2. 操作方法

58 別に規定するもののほか、通例、次の方法による。

59 (i) 試料溶液のスポット：医薬品各条に規定する試料溶液及
60 び標準溶液を調製し、規定する容量を薄層板の原線上にスポ
61 ットする。薄層板の下端から約20 mmの高さの位置を原線とし、
62 試料溶液及び標準溶液などを左右両側から少なくとも10 mm
63 離しスポットした位置を原点とする。定容量の毛細管、マイク
64 ロシリンジ、マイクロピペットなどを用いて、約10 mm以上
65 の適切な間隔で直径2～6 mmの円形状又は幅4～10 mmの
66 帯状にスポットし、風乾する。医薬品各条に規定する要件を満
67 たす場合は、原線の位置及び原点の間隔を変更することができ
68 る。

69 (ii) 展開溶媒による展開：通例、次の方法に従い、展開溶媒
70 を飽和させた展開用容器内で成分を分離させる。

71 あらかじめ少量の展開溶媒を入れた展開用容器の内壁に沿っ
72 てろ紙を入れ、ろ紙を展開溶媒で潤し、更に展開溶媒を展開用
73 容器の内底から約10 mmの深さまで入れる。展開用容器を密
74 閉し、常温で約1時間放置し、展開用容器に気化した展開溶媒
75 を飽和させる。なお、ここに示した以外の条件で調製した飽和
76 展開容器を用いて展開する場合は別に規定する。薄層板をその
77 上端以外が器壁に触れないように置き、スポットが展開溶媒に
78 浸かっていないことを確認後、容器を密閉し、常温で展開を行
79 う。展開溶媒が、必要とされる展開距離に上昇するまで放置し、
80 薄層板を取り出し、風乾する。なお、展開前に原線(原点)に、
81 また展開後に展開溶媒の先端に印を付ける。

82 (iii) 可視化及び検出：展開終了後、薄層板上の被検成分のス
83 ポットを可視化し、色調や R_f 値を確認する。通例、展開後に
84 薄層板を取り出し、風乾して、薄層板上で分離したスポットを
85 直接、又は発色試薬を均等に噴霧し試薬を作用させて、薄層板
86 上の被検成分を可視化し、目視で検出を確認する。被検成分が
87 紫外線吸収性を有する場合は、蛍光剤(蛍光指示薬)入りの薄層
88 板を用い、主波長254 nmの紫外線を照射することにより検出
89 する。薄層板中の蛍光指示薬は、主波長254 nmの紫外線の照
90 射により励起され、緑色系の蛍光を発する。被検成分のスポ
91 ットは照射光を吸収して蛍光指示薬の励起を減少させることによ
92 り蛍光指示薬からの放射発光を減少させ、蛍光の背景に黒み
93 (暗紫色)のスポットとして観察される。紫外線照射下で励起さ
94 れ自ら蛍光を発する被検成分のスポットは、主波長365 nmの
95 紫外線を照射することにより蛍光指示薬がなくても薄層板上で
96 励起されて蛍光を発する。また、適切な発色試薬の噴霧、液浸
97 及び燻蒸により、被検成分のスポットを可視化することができる。
98 発色試薬によっては、噴霧後更に加熱することで可視化され
99 ることもある。噴霧後又は噴霧加熱後に主波長365 nmの紫
100 外線を照射することにより、特徴的な蛍光を発することもある。
101 なお、展開操作及び発色試薬による可視化は、換気が十分でき、
102 溶媒蒸気などを効率的に除去できるドラフトチャンパー装置な

1 どの中で行う。

2 3. 確認及び純度の試験

3 本法を確認試験に用いる場合は、通例、試料溶液の被検成分
4 と標準溶液の被検成分のスポットの色調及び R_f 値が等しいこ
5 とを確認する。また、スポットのパターンにより確認すること
6 もできる。試料溶液と標準溶液を同量スポットし、クロマトグ
7 ラムにおける色調及び R_f 値の一致したスポットの大きさ及び
8 濃さを視覚的に比較することにより、半定量的な被検成分の確
9 認もできる。

10 本法を純度試験に用いる場合は、通例、試料溶液中の混在物
11 の限度に対応する濃度の標準溶液を用い、試料溶液由来の被検
12 成分のスポットが検出されないか、若しくは混在物のスポット
13 が標準溶液のスポットより濃くないことを確認する。

14 4. 確認試験の試験条件変更に関する留意事項

15 医薬品各条の試験のうち、被検成分を含む標準溶液を用いる
16 確認試験においては、適切に分析性能の検証を行い、規定した
17 方法と同等又はそれ以上にスポットの特異性が得られる範囲内
18 で、展開距離、飽和時間、展開溶媒の組成、発色試薬の組成、
19 スポット量(減量に限る)、薄層板の加熱温度及び加熱時間を一
20 部変更することができる。ただし、スポットの大きさ及び濃さを
21 判定基準とする半定量的な確認試験を除く。また、被検成分
22 を含む標準溶液を用いない生薬等での確認試験においては、適
23 切に分析性能の検証を行い、規定した方法と同等又はそれ以上
24 にスポットの特異性が得られ、かつ医薬品各条の確認試験に規
25 定された R_f 値及び色調を示す範囲内で、展開距離、スポット
26 量(減量に限る)、薄層板の加熱温度及び加熱時間を一部変更す
27 ることができる。

28 5. 用語

29 クロマトグラフィー総論(2.00)の定義に従う。

30 一般試験法の部 2.46 残留溶媒の条を次のように改める。

31 2.46 残留溶媒

32 残留溶媒では、原薬、添加剤及び製剤中に残留する有機溶媒
33 の管理及び確認、定量法を規定する。

34 1. 残留溶媒の管理

35 1. はじめに

36 医薬品(生薬及び生薬を配合した製剤を除く。以下同様。)中
37 の残留溶媒は、原薬若しくは添加剤の製造工程又は製剤の製造
38 工程で使用されるか生成する揮発性有機化学物質と定義される。
39 実生産工程で用いられている技術では、それらの溶媒を完全に
40 は除去できない。原薬の合成工程では、溶媒を適切に選ぶこと
41 により、収率を向上させたり、結晶形、純度、溶解性といった
42 原薬の物性を決めたりすることができる場合がある。このよう
43 に、溶媒は時として製造工程における重要なパラメーターとな
44 り得るものである。本試験法は、添加剤として意図的に用いら
45 れる溶媒及び溶媒付加物は対象としない。しかしながら、その
46 ような場合においても、製剤中の溶媒の含量を評価し、その妥
47 当性を示す必要がある。

48 残留溶媒が治療に役立つことはないので、全ての残留溶媒は、

49 製品規格、GMP又はその他の品質基準に適合し得るようなレ
50 ベル以下に減らすべきである。製剤中には安全性データによっ
51 て保証されるよりも高いレベルの残留溶媒を含んではならない。
52 許容できないような毒性を引き起こすことが知られている幾つ
53 かのクラス1の溶媒(表2.46-1参照)は、リスクベネフィット
54 の観点からの評価によって、妥当であることが明確に示されな
55 い限り、原薬、添加剤又は製剤の製造においては使用を避ける
56 べきである。クラス1ほどではないが、一定のレベル以上の毒
57 性を示すクラス2の溶媒(表2.46-2参照)については、起こり得
58 る有害な作用から患者を守るために、その残留量を規制すべき
59 である。理想的には、できるだけ低毒性のクラス3の溶媒(表
60 2.46-3参照)を用いるべきである。

61 原薬、添加剤及び製剤は、その製造又は精製の工程の後にも
62 溶媒が残留するような場合には、その溶媒の試験を行う必要が
63 ある。原薬、添加剤若しくは製剤の製造又は精製の工程で使用
64 されるか生成する溶媒についてのみ試験を行えばよい。製剤に
65 残留する溶媒については、製剤の試験を行ってもよいし、製剤
66 の製造に用いた各成分中の残留溶媒の含量から製剤中の含量を
67 計算する積算的な方法を用いてもよい。計算値が限度値以下の
68 場合には、製剤について残留溶媒の試験を行う必要はない。し
69 かしながら、計算値が限度値を超える場合には、その溶媒の含
70 量が、製剤化の過程で許容し得る量以下にまで減少したかどう
71 かを確かめるために、製剤の試験を行う必要がある。また、製
72 剤の製造工程で何らかの溶媒が用いられている場合にも、製剤
73 の試験を行う必要がある。

74 限度値は、全ての剤形及び投与経路の医薬品に適用されるが、
75 短期間の投与(30日以下)又は局所投与のような場合には、より
76 高い残留量も許容され得る。そうした残留量が妥当かどうかは
77 ケースバイケースで判断されるべきである。

78 2. 一般原則

79 2.1. リスクアセスメントによる残留溶媒の分類

80 残留溶媒の規制値の用語として、PDE (Permitted Daily
81 Exposure)を、医薬品中に残留する溶媒の1日当たりに摂取が
82 許容される最大量と定義して用いる。本試験法で規制する残留
83 溶媒は、ヒトの健康に及ぼし得るリスクに応じて、下記の三つ
84 のクラスに分類される。

85 (i) クラス1の溶媒(医薬品の製造において使用を避けるべき
86 溶媒)：ヒトにおける発がん性が知られている溶媒や、ヒトに
87 おける発がん性が強く疑われる溶媒及び環境に有害な影響を及
88 ぼす溶媒である。クラス1の溶媒を表2.46-1に示す。

89 (ii) クラス2の溶媒(医薬品中の残留量を規制すべき溶媒)：遺
90 伝毒性は示さないが動物実験で発がん性を示した溶媒や、神経
91 毒性や催奇形性等発がん性以外の不可逆的な毒性を示した溶媒
92 及びその他の重大ではあるが可逆的な毒性が疑われる溶媒であ
93 る。クラス2の溶媒を表2.46-2に示す。

94 (iii) クラス3の溶媒(低毒性の溶媒)：ヒトに対して低毒性と考
95 えられる溶媒で、健康上の理由からは曝露限度値の設定は必要
96 ない。クラス3の溶媒は、表2.46-3に示すもので、50 mg/day
97 以上のPDE値を持つ。

98 2.2. クラス2の溶媒の限度値設定のためのオプション

99 クラス2の溶媒について限度値を設定する場合には、次の二
100 つのオプションのいずれかを利用する。

101 2.2.1. オプション1

102 1日に服用される製剤の量を10 gと仮定した場合、式(1)を用

1 いて濃度限度値(ppm)が計算される。

$$2 \text{ 濃度限度値(ppm)} = \frac{1000 \times PDE}{\text{服用量}} \quad (1)$$

3 式中、PDEはmg/dayで、また、服用量はg/dayで表される。
 4 これらの濃度限度値は、全ての原薬、添加剤又は製剤におい
 5 て許容されるものとする。したがって、1日服用量が不明であ
 6 るか一定しないような場合には、このオプションが適用し得る。
 7 処方中の全ての原薬及び添加剤がオプション1に示された限度
 8 値に適合する場合には、これらの成分はどのような比率でも
 9 使用できる。この場合、1日服用量が10 gを超えなければ、計
 10 算を行う必要はない。1日服用量が10 gを超える製剤には、オ
 11 プション2を適用すべきである。

12 **2.2.2. オプション2**

13 製剤中の各成分が全てオプション1に示された限度値に適合
 14 する必要はないと考えられる。表2.46-2のPDE値と実際の1
 15 日最大服用量から、式(1)を用いて、製剤中に残留が許容され
 16 る溶媒の濃度を算出してもよい。残留量を実際に可能な最小限
 17 まで減らしたことが示された場合には、そうした限度値が許容
 18 される。その限度値は、分析の精度、製造上の能力、製造工程
 19 において起こり得るばらつきの大さきからみて現実的なもので
 20 なければならず、かつ現在の医薬品の製造の標準的なレベルを
 21 反映したものでなければならない。

22 オプション2を適用するには、製剤の各成分中に存在する残
 23 留溶媒の量を加算すればよい。1日当たり摂取する溶媒の量の
 24 合計は、PDE値以下でなければならない。

25 **3. 分析方法**

26 残留溶媒の測定法としては、ガスクロマトグラフィーのよう
 27 なクロマトグラフィーの手法が一般に用いられる。本試験法又
 28 は他の適切な方法に従って測定する。クラス3の溶媒しか存在
 29 しない場合には、乾燥減量などの非特異的方法を用いてもよい。
 30 残留溶媒の分析法は、適切にバリデートされていなければならない。
 31

32 **4. 情報として必要な残留溶媒のレベル**

33 医薬品の製造に当たっては、原薬又は添加剤の溶媒の含量に
 34 関する情報が必要となる。下記の項目は、原薬又は添加剤の溶
 35 媒の含量に関して必要となる情報の例として記載したものであ
 36 る。

37 (i) クラス3の溶媒のみが存在すると考えられる場合：乾燥
 38 減量が0.5%以下であること。

39 (ii) クラス2の溶媒のみが存在すると考えられる場合：存在
 40 する溶媒の名称と、それらの全てがオプション1の限度値以下
 41 であること。

42 (iii) クラス2の溶媒及びクラス3の溶媒が存在すると考えられ
 43 る場合：クラス2の溶媒がオプション1の限度値以下であり、
 44 かつクラス3の溶媒が0.5%以下であること。

45 クラス1の溶媒が存在すると考えられる場合には、それらの
 46 溶媒を同定し、定量する必要がある。「存在すると考えられ
 47 る」という表現の対象は、製造の最終工程で使用された溶媒及
 48 び最終工程よりも前の工程で使用されたが、バリデートされた
 49 工程によっても常に除くことができるとは限らない溶媒である。

50 クラス2又はクラス3の溶媒の残留量が、それぞれオプショ
 51 ン1の限度値又は0.5%を超えている場合には、それらの溶媒を
 52 同定し、定量する必要がある。

53 **5. 残留溶媒の限度値**

54 **5.1. 医薬品の製造において使用を避けるべき溶媒**

55 クラス1の溶媒は、許容できない毒性を持つ、又は環境に対
 56 して有害な影響を及ぼすなどの理由から、原薬、添加剤及び製
 57 剤の製造には用いるべきではない。治療上著しい利点を持つ製
 58 剤を製造するために、その使用が避けられない場合でも、特に
 59 正当化できる理由がない限り、表2.46-1に示した濃度限度値
 60 以下とすべきである。1,1,1-トリクロロエタンについては、
 61 環境に有害な影響を及ぼす物質であるため、表2.46-1に含め
 62 た。表2.46-1に示された限度値1500 ppmは、安全性データ
 63 の評価に基づくものである。

64 **表2.46-1 クラス1の溶媒(医薬品の製造において使用を避け**
 65 **るべき溶媒)**

溶媒	濃度限度値 (ppm)	使用を避ける理由
ベンゼン	2	発がん性
四塩化炭素	4	毒性及び環境への有害性
1,2-ジクロロエタン	5	毒性
1,1-ジクロロエテン	8	毒性
1,1,1-トリクロロエタン	1500	環境への有害性

66 **5.2. 医薬品中の残留量を規制すべき溶媒**

67 表2.46-2に示した溶媒は、それらが有する毒性のために、
 68 医薬品中の残留を規制すべき溶媒である。

69 PDE値は0.1 mg/dayの単位まで、濃度限度値は10 ppmの単
 70 位まで示した。表に示された値は、測定するときに必要な分析
 71 の精度を反映するものではない。精度は、分析法のバリデーシ
 72 ョンの際に決定されるべきである。

73 **5.3. 低毒性の溶媒**

74 表2.46-3に示したクラス3の溶媒は、毒性が低く、ヒトの
 75 健康に及ぼすリスクも低いと考えられる。クラス3には、通常
 76 医薬品中に含まれるレベルでヒトの健康に対して有害な影響を
 77 及ぼすことが知られている溶媒は含まれていない。これらの溶
 78 媒の残留量が、50 mg/day (オプション1では5000 ppm、すな
 79 わち0.5%に相当する)以下であれば、その妥当性についての理
 80 由を示さなくても許容される。これより高い残留値についても、
 81 製造業者の製造能力やGMP遂行上の必要性から見て適当と考
 82 えられる場合には、許容されるであろう。

83 **5.4. 適当な毒性データが見当たらない溶媒**

84 下記の溶媒(表2.46-4)も原薬、添加剤又は製剤の製造と関
 85 連のある溶媒であるが、PDE値算出の基礎とすることのでき
 86 る適当な毒性データが見当たらないものである。医薬品中にこ
 87 れらの溶媒が残留する場合には、その残留の妥当性についての
 88 理由を提示する必要がある。

1 表2.46-2 クラス2の溶媒(医薬品中の残留量を規制すべき溶
2 媒)

溶媒	PDE (mg/day)	濃度限度値(ppm)
アセトニトリル	4.1	410
クロロベンゼン	3.6	360
クロロホルム	0.6	60
クメン	0.7	70
シクロヘキサン	38.8	3880
シクロペンチルメチルエーテル	15.0	1500
1,2-ジクロロエテン	18.7	1870
ジクロロメタン	6.0	600
1,2-ジメトキシエタン	1.0	100
N,N-ジメチルアセトアミド	10.9	1090
N,N-ジメチルホルムアミド	8.8	880
1,4-ジオキサン	3.8	380
2-エトキシエタノール	1.6	160
エチレングリコール	6.2	620
ホルムアミド	2.2	220
ヘキサン	2.9	290
メタノール	30.0	3000
2-メトキシエタノール	0.5	50
メチルブチルケトン	0.5	50
メチルシクロヘキサン	11.8	1180
メチルイソブチルケトン	45	4500
N-メチルピロリドン	5.3	530
ニトロメタン	0.5	50
ピリジン	2.0	200
スルホラン	1.6	160
t-ブチルアルコール	35	3500
テトラヒドロフラン	7.2	720
テトラリン	1.0	100
トルエン	8.9	890
1,1,2-トリクロロエテン	0.8	80
キシレン*	21.7	2170

3 * 通常、60%の*m*-キシレン、14%の*p*-キシレン、9%の*o*-キシレン及び17%
4 のエチルベンゼンの混合物

5 表2.46-3 クラス3の溶媒(GMP又はその他の品質基準により規
6 制されるべき溶媒)

酢酸	ヘプタン
アセトン	酢酸イソブチル
アニソール	酢酸イソプロピル
1-ブタノール	酢酸メチル
2-ブタノール	3-メチル-1-ブタノール
酢酸 <i>n</i> -ブチル	メチルエチルケトン
t-ブチルメチルエーテル	2-メチル-1-プロパノール
ジメチルスルホキシド	2-メチルテトラヒドロフラン
エタノール	ペンタン
酢酸エチル	1-ペンタノール
ジエチルエーテル	1-プロパノール
ギ酸エチル	2-プロパノール
ギ酸	酢酸プロピル
	トリエチルアミン

7 表2.46-4 適当な毒性データが見当たらない溶媒

1,1-ジエトキシプロパン	メチルイソプロピルケトン
1,1-ジメトキシメタン	石油エーテル
2,2-ジメトキシプロパン	トリクロロ酢酸
イソオクタン	トリフルオロ酢酸
イソプロピルエーテル	

8 II. 残留溶媒の確認, 定量法

9 残留溶媒を溶出するために、試料はできるだけ溶解させる。
10 有効成分と添加剤のみではなく、製剤も取り扱うため、場合に

11 よっては製剤の構成成分の幾つかは完全には溶解しないことも
12 許容される。このような場合には、存在する残留溶媒が溶出さ
13 れるように、初めに製剤などを粉末状に粉碎する前処理が必要
14 である。操作は、揮発性残留溶媒の損失を防ぐために、できる
15 だけ速やかに行う。

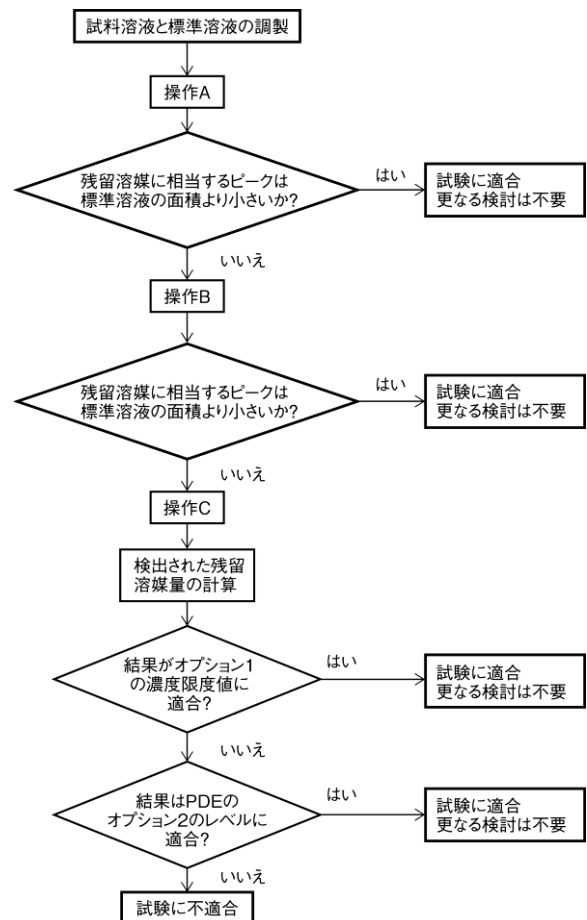
16 以下に記載するガスクロマトグラフィーの試験条件やヘッド
17 スペースの操作条件は、設定するパラメーターやその記載方法
18 が装置により異なっている場合がある。これらを設定する場合
19 には、システム適合性に適合することが確認できれば、使用する
20 装置に応じて変更することが必要である。

21 なお、試験に用いる試薬は、規定するもののほか、当該試験
22 の目的にかなうものを用いることができる。

23 1. クラス1とクラス2の残留溶媒

24 以下の操作は、どのような残留溶媒が試料中に存在し得るか
25 という情報が得られない場合に、残留溶媒を同定し、定量する
26 のに用いられる。特定の溶媒が存在するという情報がある場合
27 には、操作法A及び操作法Bは実施する必要はなく、操作法C
28 により、あるいは他の適切な方法に従って残留溶媒の定量を実
29 施する。

30 残留溶媒の同定、限度試験及び定量試験の適用のためのフロ
31 ーチャートを図2.46-1に示す。



32 図2.46-1 残留溶媒の同定、限度試験及び定量試験の適用
33 のためのフローチャート
34

35 1.1. 水溶性試料

36 1.1.1. 操作法A

37 次の条件でガスクロマトグラフィー (2.02) により試験を行

- 1 う。
- 2 クラス1用標準原液：ジメチルスルホキシド約9 mLに残留溶媒
- 3 クラス1標準品1 mLを正確に加え、水を加えて正確に100
- 4 mLとする。この液1 mLを正確に量り、あらかじめ水約50
- 5 mLを入れたメスフラスコに入れ、水を加えて100 mLとす
- 6 る。この液10 mLを正確に量り、あらかじめ水約50 mLを入
- 7 れたメスフラスコに入れ、水を加えて100 mLとする。
- 8 クラス1用標準液：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バ
- 9 イアルにクラス1用標準原液1 mLを正確に加え、栓及びキャ
- 10 ップをして振り混ぜる。
- 11 クラス2用標準原液A：残留溶媒クラス2A標準品1 mLを正確に
- 12 量り、水を加えて正確に100 mLとする。
- 13 クラス2用標準原液B：残留溶媒クラス2B標準品1 mLを正確に
- 14 量り、水を加えて正確に100 mLとする。
- 15 クラス2用標準原液C：残留溶媒クラス2C標準品1 mLを正確に
- 16 量り、水を加えて正確に100 mLとする。
- 17 クラス2用標準原液D：残留溶媒クラス2D標準品1 mLを正確
- 18 に量り、水を加えて正確に100 mLとする。
- 19 クラス2用標準原液E：残留溶媒クラス2E標準品1 mLを正確に
- 20 量り、水を加えて正確に100 mLとする。
- 21 クラス2用標準液A：クラス2用標準原液A 1 mLを正確に量り、
- 22 ヘッドスペース用バイアルに入れ、水5 mLを正確に加え、
- 23 栓及びキャップをして振り混ぜる。
- 24 クラス2用標準液B：クラス2用標準原液B 5 mLを正確に量り、
- 25 ヘッドスペース用バイアルに入れ、水1 mLを正確に加え、
- 26 栓及びキャップをして振り混ぜる。
- 27 クラス2用標準液C：クラス2用標準原液C 1 mLを正確に量り、
- 28 ヘッドスペース用バイアルに入れ、水5 mLを正確に加え、
- 29 栓及びキャップをして振り混ぜる。
- 30 クラス2用標準液D：クラス2用標準原液D 1 mLを正確に量り、
- 31 ヘッドスペース用バイアルに入れ、水5 mLを正確に加え、
- 32 栓及びキャップをして振り混ぜる。
- 33 クラス2用標準液E：クラス2用標準原液E 1 mLを正確に量り、
- 34 ヘッドスペース用バイアルに入れ、水5 mLを正確に加え、
- 35 栓及びキャップをして振り混ぜる。
- 36 試料原液：試料0.25 gをとり、水に溶かし、正確に25 mLとす
- 37 る。
- 38 検液：試料原液5 mLを正確に量り、ヘッドスペース用バイア
- 39 ルに入れ、水1 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振
- 40 り混ぜる。
- 41 クラス1用システム適合性試験用溶液：クラス1用標準原液1
- 42 mLを正確に量り、ヘッドスペース用バイアルに入れ、試料
- 43 原液5 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振り混ぜる。
- 44 試験条件
- 45 検出器：水素炎イオン化検出器
- 46 カラム：内径0.32 mm (又は0.53 mm)、長さ30 mのフュー
- 47 ズドシリカ管(又はワイドポア管)の内面にガスクロマトグ
- 48 ラフィー用6%シアノプロピルフェニル-94%ジメチル
- 49 シリコーンポリマーを厚さ1.8 μm (又は3.0 μm)に被覆す
- 50 る。
- 51 カラム温度：40℃を20分間保持した後、毎分10℃で240℃
- 52 まで昇温し、240℃を20分間保持する。
- 53 注入口温度：140℃
- 54 検出器温度：250℃
- 55 キャリヤーガス：窒素又はヘリウム
- 56 流量：約35 cm/秒
- 57 スプリット比：1：5 (注：感度を最適化するためにスプリッ
- 58 ト比は適宜変更する。)
- 59 システム適合性
- 60 検出の確認：クラス1用標準液、クラス1用システム適合性
- 61 試験用溶液につき、上記の条件で操作するとき、クラス1
- 62 用標準液から得られる1,1,1-トリクロロエタンのピーク
- 63 のSN比は5以上、クラス1用システム適合性試験用溶液か
- 64 ら得られるピークのSN比はそれぞれ3以上である。
- 65 システムの性能：クラス2用標準液A又はシステム適合性試
- 66 験用溶液につき、上記の条件で操作するとき、アセトニト
- 67 リルとジクロロメタンのピークの分離度は1.0以上である。
- 68 ただし、システム適合性試験用残留溶媒標準品の水溶液(1
- 69 →100) 1 mLを正確に量り、ヘッドスペース用バイアルに
- 70 入れ、水5 mLを正確に加え、栓及びキャップをして混ぜ、
- 71 システム適合性試験用溶液とする。
- 72 システムの再現性：クラス1用標準液につき、上記の条件で
- 73 試験を6回繰り返すとき、個々のピーク面積の相対標準偏
- 74 差は15%以下である。
- 75 ヘッドスペースは、表2.46-5に記載した操作条件の一つに
- 76 従い、クラス1用標準液、クラス2用標準液A、クラス2用標準
- 77 液B、クラス2用標準液C、クラス2用標準液D、クラス2用標準
- 78 液E及び検液のヘッドスペースの気体を同量(約1.0 mL)注入し、
- 79 クロマトグラムを求め、主要なピークのピークレスポンスを求
- 80 める。検液の1,1,1-トリクロロエタン以外のピークのピーク
- 81 レスポンスがクラス1用標準液、クラス2用標準液A、クラス2
- 82 用標準液B、クラス2用標準液C、クラス2用標準液D又はクラ
- 83 ス2用標準液Eのそれぞれのピークのピークレスポンス以上で
- 84 あるとき、若しくは1,1,1-トリクロロエタンのピークのピー
- 85 クレスポンスがクラス1用標準液の1,1,1-トリクロロエタンの
- 86 ピークのピークレスポンスの150倍以上であるとき、ピークの
- 87 同定のために操作法Bを行う。それ以外の場合は適合とする。
- 88 1.1.2. 操作法B
- 89 次の条件でガスクロマトグラフィー (2.02) により試験を行
- 90 う。
- 91 クラス1用標準原液、クラス1用標準液、クラス1用システム
- 92 適合性試験用溶液、クラス2用標準原液A、クラス2用標準原液
- 93 B、クラス2用標準原液C、クラス2用標準原液D、クラス2用標
- 94 準原液E、クラス2用標準液A、クラス2用標準液B、クラス2用
- 95 標準液C、クラス2用標準液D、クラス2用標準液E、試料原液
- 96 及び検液は操作法Aを準用する。
- 97 試験条件
- 98 検出器：水素炎イオン化検出器
- 99 カラム：内径0.32 mm (又は0.53 mm)、長さ30 mのフュー
- 100 ズドシリカ管(又はワイドポア管)の内面にガスクロマトグ
- 101 ラフィー用ポリエチレングリコールを厚さ0.25 μmに被覆
- 102 する。
- 103 カラム温度：50℃を20分間保持した後、毎分6℃で165℃ま
- 104 で昇温し、165℃を20分間保持する。
- 105 注入口温度：140℃
- 106 検出器温度：250℃
- 107 キャリヤーガス：窒素又はヘリウム
- 108 流量：約35 cm/秒

1 スプリット比：1：5（注：感度を最適化するためにスプリット比は適宜変更する。）

2

3 システム適合性

4 検出の確認：クラス1用標準液，クラス1用システム適合性試験用溶液につき，上記の条件で操作するとき，クラス1用標準液から得られるベンゼンのピークのSN比は5以上，クラス1用システム適合性試験用溶液から得られるピークのSN比はそれぞれ3以上である。

5

6

7

8

9 システムの性能：クラス2用標準液A又はシステム適合性試験用溶液につき，上記の条件で操作するとき，アセトニトリルと *cis*-1,2-ジクロロエテンのピークの間隔度は1.0以上である。ただし，システム適合性試験用残留溶媒標準品の水溶液(1→100) 1 mLを正確に量り，ヘッドスペース用バイアルに入れ，水5 mLを正確に加え，栓及びキャップをして混ぜ，システム適合性試験用溶液とする。

10

11

12

13

14

15

16 システムの再現性：クラス1用標準液につき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，個々のピーク面積の相対標準偏差は15%以下である。

17

18

19 ヘッドスペースは，表2.46-5に記載した操作条件の一つに従い，クラス1用標準液，クラス2用標準液A，クラス2用標準液B，クラス2用標準液C，クラス2用標準液D，クラス2用標準液E及び検液のヘッドスペースの気体を同量(約1.0 mL)注入し，クロマトグラムを求め，主要なピークのピークレスポンスを求める。検液のピークのピークレスポンスがクラス1用標準液，クラス2用標準液A，クラス2用標準液B，クラス2用標準液C，クラス2用標準液D又はクラス2用標準液Eのそれぞれのピークのピークレスポンス以上であるとき，それらのピークの定量的のために操作法Cを行う。それ以外の場合は適合とする。

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29 **1.1.3. 操作法C**

30 次の条件でガスクロマトグラフィー (2.02) により試験を行う。

31

32 標準原液(注：操作法A及び操作法Bにより，同定，確認されたそれぞれのピークに対し，それぞれの標準原液を調製する。1,1,1-トリクロロエタン以外のクラス1の溶媒の場合，操作法Aのクラス1用標準原液の調製法に従い，最初の希釈を行う。)：操作法A及び操作法Bにより同定，確認されたそれぞれの残留溶媒のピークに対応する適切な溶媒の量を正確に量り，適切な容器に入れる。これに水を加えて定量的に希釈し，表2.46-1又は表2.46-2に規定された濃度限度値の1/20の濃度とする。必要であれば，段階的に希釈する。

33

34

35

36

37

38

39

40

41 標準液：標準原液1 mLを正確に量り，ヘッドスペース用バイアルに入れる。これに水5 mLを正確に加え，栓及びキャップをして振り混ぜる。

42

43

44 試料原液：試料約0.25 gを精密に量り，水に溶かし，正確に25 mLとする。

45

46 検液：試料原液5 mLを正確に量り，ヘッドスペース用バイアルに入れ，水1 mLを正確に加え，栓及びキャップをして振り混ぜる。

47

48

49 添加試験用溶液(注：操作法A及び操作法Bにより，同定，確認されたそれぞれのピークに対し，それぞれの添加試験用溶液を調製する。)：試料原液5 mLを正確に量り，ヘッドスペース用バイアルに入れ，標準原液1 mLを正確に加え，栓及びキャップをして振り混ぜる。

50

51

52

53

54 試験条件及びシステム適合性は基本的に操作法Aに準じる。

55 ただし，検出の確認は不要であり，システム再現性にはクラス1標準液に代えて標準液を用いる。操作法Aから得られたクロマトグラフィーの結果が操作法Bから得られたクロマトグラフィーの結果に劣る場合は，操作法Bに準じる。

56

57

58

59 標準液，検液，添加試験用溶液それぞれ約1.0 mLの同量につき，表2.46-5のいずれかのヘッドスペース条件で試験を行い，主な残留溶媒のピーク面積を測定し，以下の式により残留溶媒量を計算する。

60

61

62

63 残留溶媒量(ppm)=5 (C/M) {A_T/(A_S - A_T)}

64 C：標準原液中の標準品の濃度(μg/mL)

65 M：試料原液の調製に用いた試料秤取量(g)

66 A_T：検液に含まれるそれぞれの残留溶媒のピーク面積

67 A_S：添加試験用溶液に含まれるそれぞれの残留溶媒のピーク面積

68

69 1.2. 非水溶性試料

70 1.2.1. 操作法A

71 次の条件でガスクロマトグラフィー (2.02) により試験を行う。なお，ジメチルスルホキシドは*N,N*-ジメチルホルムアミドの代替溶媒として置き換え可能である。

72

73

74 クラス1用標準原液：*N,N*-ジメチルホルムアミド約80 mLに残留溶媒クラス1標準品1 mLを正確に加え，*N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて正確に100 mLとする。この液1 mLを正確に量り，あらかじめ*N,N*-ジメチルホルムアミド約80 mLを入れたメスフラスコに入れ，*N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて100 mLとする(この液を残留溶媒クラス1標準品から調製した中間希釈液とし，クラス1用システム適合性試験用溶液の調製に用いる)。この液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。

75

76

77

78

79

80

81

82

83 クラス1用標準液：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バイアルにクラス1用標準原液1 mLを正確に加え，栓及びキャップをして振り混ぜる。

84

85

86 クラス2用標準原液A：*N,N*-ジメチルホルムアミド約80 mLに残留溶媒クラス2A標準品1 mLを正確に加え，*N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて正確に100 mLとする。

87

88

89 クラス2用標準原液B：残留溶媒クラス2B標準品0.5 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。

90

91

92 クラス2用標準原液C：*N,N*-ジメチルホルムアミド約80 mLに残留溶媒クラス2C標準品1 mLを正確に加え，*N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて正確に100 mLとする。

93

94

95 クラス2用標準原液D：*N,N*-ジメチルホルムアミド約80 mLに残留溶媒クラス2D標準品1 mLを正確に加え，*N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて正確に100 mLとする。

96

97

98 クラス2用標準原液E：*N,N*-ジメチルホルムアミド約80 mLに残留溶媒クラス2E標準品1 mLを正確に加え，*N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて正確に100 mLとする。

99

100

101 クラス2用標準液A：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バイアルにクラス2用標準原液A 1 mLを正確に加え，栓及びキャップをして振り混ぜる。

102

103

104 クラス2用標準液B：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バイアルにクラス2用標準原液B 1 mLを正確に加え，栓及びキャップをして振り混ぜる。

105

106

1 クラス2用標準液C：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用
2 バイアルにクラス2用標準原液C 1 mLを正確に加え、栓及び
3 キャップをして振り混ぜる。
4 クラス2用標準液D：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用
5 バイアルにクラス2用標準原液D 1 mLを正確に加え、栓及
6 びキャップをして振り混ぜる。
7 クラス2用標準液E：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用
8 バイアルにクラス2用標準原液E 1 mLを正確に加え、栓及び
9 キャップをして振り混ぜる。
10 試料原液：試料0.5 gをとり、*N,N*-ジメチルホルムアミドを
11 加えて正確に10 mLとする。
12 検液：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バイアルに試
13 料原液1 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振り混ぜ
14 る。
15 クラス1用システム適合性試験用溶液：試料原液5 mL及び残留
16 溶媒クラス1標準品から調製した中間希釈液0.5 mLを正確に
17 量り、混合する。この液1 mLを正確に、水5 mLを正確に入れ
18 たヘッドスペース用バイアルに加え、栓及びキャップをし
19 て振り混ぜる。
20 試験条件
21 検出器：水素炎イオン化検出器
22 カラム：内径0.53 mm、長さ30 mのワイドポア管の内面に
23 ガスクロマトグラフィー用6%シアノプロピルフェニルー
24 94%ジメチルシリコンポリマーを厚さ3.0 μmに被覆す
25 る。
26 カラム温度：40℃を20分間保持した後、毎分10℃で240℃
27 まで昇温し、240℃を20分間保持する。
28 注入口温度：140℃
29 検出器温度：250℃
30 キャリヤーガス：ヘリウム
31 流量：約35 cm³/秒
32 スプリット比：1：3（注：感度を最適化するためにスプリッ
33 ト比は適宜変更する。）
34 システム適合性
35 検出の確認：クラス1用標準液、クラス1用システム適合性
36 試験用溶液につき、上記の条件で操作するとき、クラス1
37 用標準液から得られる1,1,1-トリクロロエタンのピーク
38 のSN比は5以上、クラス1用システム適合性試験用溶液から
39 得られるピークのSN比はそれぞれ3以上である。
40 システムの性能：クラス2用標準液A又はシステム適合性試
41 験用溶液につき、上記の条件で操作するとき、アセトニト
42 リルとジクロロメタンのピークの分離度は1.0以上である。
43 ただし、システム適合性試験用残留溶媒標準品の*N,N*-ジ
44 メチルホルムアミド溶液(1→100) 1 mLを正確に量り、ヘ
45 ッドスペース用バイアルに入れ、水5 mLを正確に加え、
46 栓及びキャップをして混ぜ、システム適合性試験用溶液と
47 する。
48 システムの再現性：クラス1用標準液につき、上記の条件で
49 試験を6回繰り返すとき、個々のピーク面積の相対標準偏
50 差は15%以下である。
51 ヘッドスペースは表2.46-5に記載したカラム3の操作条件
52 に従い、クラス1用標準液、クラス2用標準液A、クラス2用標
53 準液B、クラス2用標準液C、クラス2用標準液D、クラス2用標
54 準液E及び検液のヘッドスペースの気体を同量(約1.0 mL)注入

55 し、クロマトグラムを求め、主要なピークのピークレスポンス
56 を求める。検液の1,1,1-トリクロロエタン以外のピークのピ
57 ークレスポンスがクラス1用標準液、クラス2用標準液A、クラ
58 ス2用標準液B、クラス2用標準液C、クラス2用標準液D又はクラ
59 ス2用標準液Eのそれぞれのピークのピークレスポンス以上
60 であるとき、又は1,1,1-トリクロロエタンのピークのピーク
61 レスポンスがクラス1用標準液の1,1,1-トリクロロエタンのピー
62 クのピークレスポンスの150倍以上であるとき、ピークの同
63 定のために操作法Bを行う。それ以外の場合は適合とする。

64 1.2.2. 操作法B

65 次の条件でガスクロマトグラフィー (2.02) により試験を行
66 う。

67 クラス1用標準原液、クラス1用標準液、クラス1用システム
68 適合性試験用溶液、クラス2用標準原液A、クラス2用標準原液
69 B、クラス2用標準原液C、クラス2用標準原液D、クラス2用標
70 準原液E、クラス2用標準液A、クラス2用標準液B、クラス2用
71 標準液C、クラス2用標準液D、クラス2用標準液E、試料原液
72 及び検液は操作法Aを準用する。

73 ガスクロマトグラフィーは、水溶性試料の操作法Bの操作法
74 に従う。ただし、スプリット比は1：3とし(感度を最適化する
75 ためにスプリット比は適宜変更する)、システム適合性試験用
76 溶液は操作法Aを準用する。

77 ヘッドスペースは、表2.46-5に記載した操作条件の一つに
78 従い、クラス1用標準液、クラス2用標準液A、クラス2用標準
79 液B、クラス2用標準液C、クラス2用標準液D、クラス2用標準
80 液E及び検液のヘッドスペースの気体を同量(約1.0 mL)注入し、
81 クロマトグラムを求め、主要なピークのピークレスポンスを求
82 める。検液のピークのピークレスポンスがクラス1用標準液、
83 クラス2用標準液A、クラス2用標準液B、クラス2用標準液C、
84 クラス2用標準液D又はクラス2用標準液Eのそれぞれのピーク
85 のピークレスポンス以上の場合、それらのピークの定量のため
86 に操作法Cを行う。それ以外の場合は適合とする。

87 1.2.3. 操作法C

88 次の条件でガスクロマトグラフィー (2.02) により試験を行
89 う。

90 標準原液(注：操作法A及び操作法Bにより、同定、確認された
91 それぞれのピークに対し、それぞれの標準原液を調製する。

92 1,1,1-トリクロロエタン以外のクラス1の溶媒の場合、操作
93 法Aのクラス1用標準原液の調製法に従い、最初の希釈を行
94 う。)：操作法A及び操作法Bにより同定、確認されたそれぞ
95 れの残留溶媒のピークに対応する適切な溶媒の量を正確に量
96 り、適切な容器に入れる。これに水を加えて定量的に希釈し、
97 表2.46-1又は表2.46-2に規定された濃度限度値の1/20の
98 濃度とする。必要であれば、段階的に希釈する。

99 標準液：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バイアルに
100 標準原液1 mLを正確に加え、栓及びキャップをして混ぜる。
101 試料原液：試料約0.5 gを精密に量り、*N,N*-ジメチルホルム
102 アミドを加えて正確に10 mLとする。

103 検液：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バイアルに試
104 料原液1 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振り混ぜ
105 る。

106 添加試験用溶液(注：操作法A及び操作法Bにより、同定、確認
107 されたそれぞれのピークに対し、それぞれの添加試験用溶液
108 を調製する。)：試料原液1 mLを正確に量り、ヘッドスパー

1 ス用バイアルに入れ、標準原液1 mLを正確に加え、更に水4
2 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振り混ぜる。
3 試験条件及びシステム適合性は、基本的に操作法Aに準じる。
4 ただし、検出の確認は不要であり、システム再現性にはクラス
5 1標準液に代えて標準液を用いる。操作法Aから得られたクロ
6 マトグラフィーの結果が操作法Bから得られたクロマトグラフ
7 ーの結果に劣る場合は、操作法Bに準じる。
8 標準液、検液及び添加試験用溶液それぞれ約1.0 mLにつき、
9 表2.46-5のいずれかのヘッドスペース条件で試験を行い、主
10 な残留溶媒のピーク面積を測定し、以下の式により残留溶媒量
11 を計算する。

$$12 \text{ 残留溶媒量(ppm)} = 10 (C/M) \{A_r / (A_s - A_r)\}$$

13 *C*: 標準原液中の標準品の濃度(μg/mL)
14 *M*: 試料原液の調製に用いた試料秤取量(g)
15 *A_r*: 検液に含まれるそれぞれの残留溶媒のピーク面積
16 *A_s*: 添加試験用溶液に含まれるそれぞれの残留溶媒のピー
17 ク面積

18 1.3. ヘッドスペース装置の試験条件及びその他の留意事項

19 表2.46-5にヘッドスペース条件の例を示す。
20 本試験法では、ヘッドスペース法のガスクロマトグラフィー
21 の方法を示すが、クラス2の溶媒のうち、*N,N*-ジメチルアセ
22 トアミド、2-エトキシエタノール、エチレングリコール、ホ
23 ルムアミド、2-メトキシエタノール、*N*-メチルピロリドン
24 及びスルホランはヘッドスペース法では感度が低く分析が困難
25 であるため、その他のバリデートされた方法で測定する必要が
26 ある。また、本試験法で溶媒として使用する*N,N*-ジメチルホ
27 ルムアミドは上記の7種の溶媒と共に、残留溶媒クラス2A標準
28 品、残留溶媒クラス2B標準品、残留溶媒クラス2C標準品、残
29 留溶媒クラス2D標準品、残留溶媒クラス2E標準品のいずれに
30 も含まれていないため、必要に応じて適切なバリデートされた
31 方法で分析する必要がある。

32 表2.46-5 ヘッドスペース装置の操作条件

	ヘッドスペース装置の操作条件		
	1	2	3
バイアル内平衡温度(°C)	80	105	80
バイアル内平衡時間(分)	60	45	45
注入ライン温度(°C)	85	110	105
シリンジ温度(°C)	80 ~ 90	105 ~ 115	80 ~ 90
キャリアーガス: 適切な圧力下で窒素又はヘリウム			
加圧時間(秒間)	60以上	60以上	60以上
試料注入量(mL)*	1	1	1

33 * 又は、試験方法の基準を満たす場合、機器メーカーの推奨値に従う。適切な感度
34 が得られる場合、1 mL未満の注入量は許容される。

35 2. クラス3の溶媒

36 1.に従って試験を行う。又は、適切にバリデートされた別の
37 方法で試験を行う。標準液などは対象となる溶媒に合わせて適
38 切に調製する。

39 クラス3の溶媒のみが残留している場合は、乾燥減量試験法
40 (2.41)を用いることができる。ただし、乾燥減量値が0.5%を
41 超える場合や、その他の溶媒が共存する場合には、本試験法又
42 は他の適切な方法に従って同定し、必要な場合には定量する。

43 3. 標準品

44 (i) 残留溶媒クラス1標準品(ベンゼン、四塩化炭素、1,2-ジ

45 クロロエタン、1,1-ジクロロエテン、1,1,1-トリクロロエタ
46 ンの混合溶液)
47 (ii) 残留溶媒クラス2A標準品(アセトニトリル、クロロベン
48 ゼン、クメン、シクロヘキサン、1,2-ジクロロエテン(*cis*-
49 1,2-ジクロロエテン、*trans*-1,2-ジクロロエテン)、ジクロ
50 ロメタン、1,4-ジオキサン、メタノール、メチルシクロヘキ
51 サン、テトラヒドロフラン、トルエン、キシレン(エチルベン
52 ゼン、*m*-キシレン、*o*-キシレン、*p*-キシレン)の混合溶液)
53 (iii) 残留溶媒クラス2B標準品(クロロホルム、1,2-ジメトキ
54 シエタン、ヘキサン、メチルブチルケトン、ニトロメタン、ピ
55 リジン、テトラリン、1,1,2-トリクロロエテンの混合溶液)
56 (iv) 残留溶媒クラス2C標準品(メチルイソブチルケトン)
57 (v) 残留溶媒クラス2D標準品(*t*-ブチルアルコール)
58 (vi) 残留溶媒クラス2E標準品(シクロペンチルメチルエー
59 ル)
60 (vii) システム適合性試験用残留溶媒標準品(アセトニトリル、
61 *cis*-1,2-ジクロロエテン、ジクロロメタンの混合溶液)

62 一般試験法の部 2.66 元素不純物の条 I. 製剤中の元素不
63 純物の管理の 3. 経口製剤、注射剤及び吸入剤における元素不
64 純物のPDEとリスクによる分類、4. 元素不純物のリスクアセス
65 メント及び管理並びに 5. PDE 値と濃度限度値との間の換算の項
66 を次のように改める。

67 2.66 元素不純物

68 3. 経口製剤、注射剤、吸入剤及び皮膚に適用する製剤(皮膚
69 適用製剤)における元素不純物のPDEとリスクによる分類

70 経口製剤、注射剤、吸入剤及び皮膚適用製剤に対して設定さ
71 れた元素不純物のPDE値を表2.66-1に示す。皮膚適用製剤の
72 PDE値と皮膚及び経皮濃度限度値(CTCL)を有する元素の場合、
73 両方の限度値に適合することが必要である。他の投与経路の
74 PDEが必要な場合には、通例、設定の起点として経口曝露時
75 のPDE値を考慮し、意図する投与経路により投与したときに、
76 元素不純物が局所作用を示すことが予想されるかどうかを評価
77 する。

78 ここで、最大1日投与容量が2 L以下の注射剤は、最大1日投
79 与容量を用いて、PDE値から許容濃度を計算する。1日投与容
80 量、あるいは一般的な臨床使用量が、1日当たり2 Lを超える
81 製剤(生理食塩液、ブドウ糖注射液、完全静脈栄養剤、洗浄用
82 水など)では、PDE値からの許容濃度の計算には2 Lを用いる。
83 皮膚適用製剤の最大総1日投与量は必ずしも明確に提示され
84 ていないため、元素不純物への曝露のワーストケースを適切に
85 推定し、評価基準を設定することが、製品のリスクアセスメン
86 トには必要である。CTCLは1日1回の投与に基づき算出される
87 ことから、1日当たりの最大投与回数及び製剤の保持時間等の
88 複数の要因に基づいて適切な濃度を修正する必要がある。皮膚
89 感作が生じるリスクは投与当たりの用量に依存しないものの、
90 同じ投与部位に対する複数回の適用により上昇する。

91 表2.66-1に示すように、元素不純物は、それらの毒性
92 (PDE値)及び製剤中に存在する可能性に基づいて三つのクラス
93 に分類されている。存在の可能性は、医薬品の製造工程で使用
94 される可能性、医薬品の製造工程で使用する原材料中の不純物、

1 その元素の実際の天然存在比及び環境分布などの要因により判
 2 断された。
 3 クラス1：クラス1に分類されている元素は、ヒトに対する毒
 4 性の高い元素である。クラス1の元素は、As, Cd, Hg及び
 5 Pbである。これらの元素は、医薬品の製造において使用が
 6 制限されるため、使用されることは希である。製剤に含まれ
 7 るこれらの元素は、通常、用いられる鉱物由来の添加剤など
 8 の原材料に由来する。これら4種類の元素不純物は、混入す
 9 る可能性のある起源及び投与経路の全般にわたるリスクアセ
 10 スメントが必要である。リスクアセスメントにより、PDE
 11 値に適合することを保証するために更なる管理が必要である
 12 場合に、試験を適用することがあるが、全ての構成成分に対
 13 してクラス1の元素不純物を測定することは必須ではない。
 14 クラス2：クラス2に分類される元素は、クラス1の元素よりも
 15 毒性が低く、投与経路に依存して、ヒトに対する毒性を発現
 16 する元素で、製剤中に存在する相対的な可能性に基づいて、
 17 更に2A及び2Bに分類される。クラス2Aの元素は、天然に存
 18 在することが知られているCo, Ni及びVである。製剤中に
 19 存在する可能性が比較的高いため、混入する可能性のある元
 20 素不純物の起源及び投与経路の全般にわたるリスクアセスマ
 21 ントが必要である。クラス2Bの元素は、Ag, Au, Ir, Os,
 22 Pd, Pt, Rh, Ru, Se及びTlである。天然に存在する可能
 23 性が低く、原薬、添加剤又は製剤のその他の構成成分の製造
 24 中に意図的に添加されない限り、リスクアセスメントから除
 25 外できる。
 26 クラス3：経口投与による毒性が比較的低く、経口剤における
 27 PDE値が500 µg/dayより高い元素である。クラス3の元素は、
 28 Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb及びSnである。意図的に添加さ
 29 れない限り、経口製剤のリスクアセスメントでは考慮する必
 30 要がない。注射剤や吸入剤では、その経路固有のPDE値が
 31 500 µg/dayよりも高い場合を除き、意図的添加がない場合
 32 にも、これらの元素不純物が混入するリスクを評価すべきで
 33 ある。

34 表2.66-1 元素不純物のPDE値及びCTCL

元素	クラス	経口製剤の PDE 値 (µg/day)	注射剤の PDE 値 (µg/day)	吸入剤の PDE 値 (µg/day)	皮膚適用製剤 PDE 値 (µg/day)	感作性の場合 の CTCL (µg/g)
Cd	1	5	2	3	20	-
Pb	1	5	5	5	50	-
As	1	15	15	2	30	-
Hg	1	30	3	1	30	-
Co	2A	50	5	3	50	35
V	2A	100	10	1	100	-
Ni	2A	200	20	6	200	35
Tl	2B	8	8	8	8	-
Au	2B	300	300	3	3000	-
Pd	2B	100	10	1	100	-
Ir	2B	100	10	1	*	-
Os	2B	100	10	1	*	-
Rh	2B	100	10	1	*	-
Ru	2B	100	10	1	*	-
Se	2B	150	80	130	800	-
Ag	2B	150	15	7	150	-
Pt	2B	100	10	1	100	-
Li	3	550	250	25	2500	-
Sb	3	1200	90	20	900	-
Ba	3	1400	700	300	7000	-
Mo	3	3000	1500	10	15000	-
Cu	3	3000	300	30	3000	-
Sn	3	6000	600	60	6000	-
Cr	3	11000	1100	3	11000	-

35 *Ir, Os, Rh及びRuの場合、皮膚適用製剤のPDE値を設定す
 36 るには、データが不十分である。これらの元素の場合は、関連
 37 する経路のPdのPDE値を適用する。

38 4. 元素不純物のリスクアセスメント及び管理

39 製剤中の元素不純物の管理は、品質リスクマネジメントの手
 40 法に従い、リスクアセスメントは、科学的知見及び原則に基づ
 41 く必要がある。リスクアセスメントは、PDE値との関連で製
 42 剤中の元素不純物量を評価することに焦点を置く。このリスク
 43 アセスメントのために用いることができる有用な情報には、製
 44 剤や構成成分の実測データ、原薬や添加剤の製造業者が提供す
 45 る実測データやリスク評価結果又は公表論文から得られるデー
 46 タなどが挙げられるが、これらに限定するものではない。

47 リスクアセスメントの取組みは、リスクのレベルに応じて実
 48 施すべきであり、必ずしも原則的なリスクマネジメントプロセ
 49 スを常に要求するものではなく、状況に応じ、より簡易なリス
 50 クマネジメントプロセスを用いることも許容される。

51 4.1. 一般原則

52 リスクアセスメントプロセスは次の三つのステップからなる。

- 53 1) 製剤の製造過程での元素不純物の混入源を明確にする。
- 54 2) 製剤中の特定の元素不純物の存在を、実測値又は予測値
 55 で求め、PDE値と比較することにより評価する。
- 56 3) リスクアセスメントの結果をまとめ、工程に組み込まれ
 57 た管理が十分であるかどうかを確認する。また、製剤中の
 58 元素不純物を制限するために考慮すべき追加の管理につい
 59 て特定する。

60 多くの場合、これらのステップは同時に検討される。元素不
 61 純物を確実にPDE値以下であることを保証する最終的なアプ
 62 ローチを策定するまで繰り返されることがある。

63 4.2. 元素不純物の混入起源

64 製剤の製造において、元素不純物の混入起源のカテゴリーは

1 多岐にわたる。
 2 ・原薬、添加剤又はその他の構成成分の製造時に意図的に添
 3 加された元素(金属触媒など)が不純物として残留したもの。
 4 原薬のリスクアセスメントでは、製剤中に元素不純物が混
 5 入する可能性について検討しなければならない。
 6 ・製剤の製造に用いられる原薬、水又は添加剤に意図的には
 7 添加されないが、それらの中に存在する可能性がある元素
 8 不純物。
 9 ・製造設備・器具から原薬や製剤中に移行する可能性がある
 10 元素不純物。
 11 ・容器及び施栓系から原薬や製剤中に溶出する可能性がある
 12 元素不純物。
 13 リスクアセスメントでは、潜在的な個々の混入起源からの元
 14 素不純物の量は、製剤の元素不純物の総量に影響することを考
 15 慮すべきである。

16 **4.3. 潜在的な元素不純物の特定**

17 意図的に添加した触媒又は無機試薬に由来する可能性がある
 18 元素不純物：元素が意図的に添加された場合、リスクアセスマ
 19 ントの対象に含めなければならない。

20 原薬や添加剤の中に存在する可能性がある元素不純物：意図
 21 的に添加しなくても、元素不純物が原薬や添加剤中に存在する
 22 可能性がある。これらの元素が製剤中に混入する可能性をリス
 23 クアセスメントに反映させるべきである。

24 製造設備・器具由来の潜在的な元素不純物：製造設備・器具由
 25 来の元素不純物の混入は限定的なものであることがあり、リス
 26 クアセスメントにおいて考慮すべき元素不純物の範囲は、製剤
 27 の製造に使用される設備・器具に依存する。懸念のある特定の
 28 元素不純物については、製剤構成成分に接触する製造設備・器
 29 具の構成要素の組成に関する知識に基づき評価すべきである。
 30 製造設備・器具由来の元素不純物についてのリスクアセスマ
 31 ントは、類似した一連の、あるいは複数の製造プロセス及び工程
 32 を用いるその他多くの製剤に係るリスクアセスメントにおいて
 33 活用することができる。

34 製造設備・器具からの元素不純物の溶出又は移行の可能性に
 35 関して評価を行った場合、一般的に、原薬の製造工程は製剤の
 36 製造工程よりも溶出・移行の可能性がより高いものである。製
 37 剤の製造設備・器具由来の元素不純物の影響は、原薬製造設
 38 備・器具由来の元素不純物の影響よりも低いと予想される。し
 39 かし、工程の知識又は理解を踏まえるとこの予想があてはまら
 40 ない場合には、リスクアセスメントにおいて製剤製造設備・器
 41 具由来の元素不純物の混入の可能性を考慮すべきである(例え
 42 ば、溶融押出工程)。

43 容器施栓系から溶出する元素不純物：容器施栓系から混入す
 44 る可能性がある元素不純物の特定は、剤形ごとの包装との間で
 45 生じ得る相互作用に関する科学的理解に基づくべきである。容
 46 器施栓系が元素不純物を含まないことを、容器施栓系を構成す
 47 る資材類の評価により実証できる場合には、更なるリスクアセ
 48 スメントの実施は不要である。また、固形製剤では、元素が溶
 49 出する確率が非常に低いため、更なるアセスメントは不要であ
 50 る。液剤及び半固形製剤に関しては、製剤の有効期間中に容器
 51 施栓系から元素不純物が溶出する可能性がより高い。容器施栓
 52 系から溶出する潜在的な元素不純物(例えば、洗浄後、滅菌後、
 53 照射後などにおけるもの)を把握するための調査を行うべきで
 54 ある。

55 液剤及び半固形製剤について考慮すべき要素を以下に示すが、
 56 一例であり、これらに限定するものではない。
 57 ・親水性/疎水性、イオン含量、pH、温度(低温対室温及び
 58 製造条件)、接触面積、容器/資材の組成・材質、最終滅
 59 菌、包装工程、資材の滅菌、保存期間
 60 表2.66-2は、リスクアセスメントにおける元素不純物の考
 61 慮に関する推奨事項を示している。これは、製剤中の元素不純
 62 物の起源の全てに適用することができるものである。

63 **表2.66-2 リスクアセスメントにおいて考慮すべき元素**

元素	クラス	意図的に添加された場合		意図的に添加されない場合		
		(全ての投与経路)	経口製剤	注射剤	吸入剤	皮膚適用製剤
Cd	1	要	要	要	要	要
Pb	1	要	要	要	要	要
As	1	要	要	要	要	要
Hg	1	要	要	要	要	要
Co	2A	要	要	要	要	要
V	2A	要	要	要	要	要
Ni	2A	要	要	要	要	要
Tl	2B	要	不要	不要	不要	不要
Au	2B	要	不要	不要	不要	不要
Pd	2B	要	不要	不要	不要	不要
Ir	2B	要	不要	不要	不要	不要
Os	2B	要	不要	不要	不要	不要
Rh	2B	要	不要	不要	不要	不要
Ru	2B	要	不要	不要	不要	不要
Se	2B	要	不要	不要	不要	不要
Ag	2B	要	不要	不要	不要	不要
Pt	2B	要	不要	不要	不要	不要
Li	3	要	不要	要	要	不要
Sb	3	要	不要	要	要	不要
Ba	3	要	不要	不要	要	不要
Mo	3	要	不要	不要	要	不要
Cu	3	要	不要	要	要	不要
Sn	3	要	不要	不要	要	不要
Cr	3	要	不要	不要	要	不要

64 **4.4. 評価**

65 潜在的な元素不純物を特定するプロセスの結論としては、以下
 66 の二通りがある。

- 67 1) リスクアセスメントプロセスにより、いかなる潜在的元
 68 素不純物も特定されない。
- 69 2) リスクアセスメントプロセスにより、一つ以上の潜在的
 70 元素不純物が特定される。当該プロセスにおいて特定され
 71 た元素不純物に関しては、リスクアセスメントにより当該
 72 不純物のあらゆる起源の有無を考察すべきである。

73 リスクアセスメントにおいては、製剤中の潜在的な元素不純物
 74 の量に影響を及ぼしうる多くの要因を考慮すべきである。

75 **4.5. リスクアセスメントプロセスの概要**

76 リスクアセスメントは、製剤中に認められる可能性の高い元
 77 素不純物を特定するために、関連する製品又は構成成分に特有
 78 のデータと、製品又は製造プロセスから横断的に得られた情報
 79 と知識を結びつけて評価することにより、要約される。

80 設定PDE値と関連づけて元素不純物の実測値又は予測値の
 81 有意性を考察すべきである。元素不純物の実測値の有意性の指
 82 標として、設定PDE値(及びCo及びNiの場合はCTCL)の30%
 83 のレベルを管理閾値と定義する。更なる管理の要否の決定に管
 84 理閾値を用いることができる。

85 あらゆる起源に由来する製剤中元素不純物の合計が一貫して

1 設定PDE値の30%を超えないと予想される場合において、デ
 2 ータを適切に評価し、元素不純物の適切な管理を実証したとき
 3 には、更なる管理は必要とされない。
 4 元素不純物の量が一貫して管理閾値を下回ることをリスクア
 5 セスメントにより実証できない場合には、製剤中において元素
 6 不純物量が設定PDE値を超えないことを保証するための管理
 7 方法を確立すべきである。
 8 元素不純物の量のばらつきは、製剤への管理閾値の適用にお
 9 いて考慮されなければならない。ばらつきの要因には以下のも
 10 のが含まれる。

- 11 ・分析法に係るばらつき
 - 12 ・特定の起源中の元素不純物量のばらつき
 - 13 ・製剤中の元素不純物量のばらつき
- 14 固有のばらつきがある構成成分(例えば、鉱物由来の添加剤)
 15 に関しては、管理閾値を適用するためにより多くのデータが必
 16 要とされることがある。

17 **5. PDE値と濃度限度値との間の換算**

18 PDE値は、1日当たりのマイクログラム(μg/day)で設定され、
 19 製剤の最大1日投与量に含まれる各元素の最大許容量を示し
 20 ている。設定PDE値は製剤からの総曝露量を反映しているこ
 21 とから、製剤中又はその構成成分中の元素不純物を評価する際
 22 のツールとして、設定PDE値から濃度へ換算することが有用
 23 である。製剤が元素不純物の設定PDE値を超えないことを、
 24 得られた許容濃度が保証する限り、以下のオプションのいずれ
 25 についても選択できる。特定のオプションの選択に当たり、当
 26 該製剤の1日投与量を決定しているか、又は仮定する必要があ
 27 る。

28 オプション1：1日投与量が10 gを超えない製剤の製剤構成成
 29 分全般の元素不純物の許容共通濃度限度値：このオプション
 30 は、全ての元素が同一濃度で存在することを暗に求めること
 31 を意図したものではなく、許容濃度限度値の算出に簡素化さ
 32 れたアプローチを提供するものである。本オプションは、製
 33 剤の1日投与量が10 g以下であり、かつ、リスクアセスマン
 34 トにおいて特定された元素不純物(対象元素)が製剤の全ての
 35 構成成分中に存在すると仮定している。次式(1)を用い、製
 36 剤の1日投与量を10 gとし、このオプションは、製剤中の各
 37 構成成分に共通の許容目標元素濃度を算出するものである。

$$38 \text{ 濃度}(\mu\text{g/g}) = \frac{\text{PDE}(\mu\text{g/day})}{\text{製剤の1日投与量}(\text{g/day})} \quad (1)$$

39 このアプローチでは、各対象元素に関して、固定された一
 40 つの共通最大濃度を各構成成分1グラム当たりマイクログラ
 41 ムとして決定できる。

42 許容濃度を表2.66-3に示す。

43 表2.66-3 オプション1についての元素不純物許容濃度

元素	クラス	経口製剤の濃度 (μg/g)	注射剤の濃度 (μg/g)	吸入剤の濃度 (μg/g)	皮膚適用製剤の濃度 (μg/g)	感作性の場合のCTCL (μg/g)
Cd	1	0.5	0.2	0.3	2	-
Pb	1	0.5	0.5	0.5	5	-
As	1	1.5	1.5	0.2	3	-
Hg	1	3	0.3	0.1	3	-
Co	2A	5	0.5	0.3	5	35
V	2A	10	1	0.1	10	-
Ni	2A	20	2	0.6	20	35
Tl	2B	0.8	0.8	0.8	0.8	-
Au	2B	30	30	0.3	300	-
Pd	2B	10	1	0.1	10	-
Ir	2B	10	1	0.1	*	-
Os	2B	10	1	0.1	*	-
Rh	2B	10	1	0.1	*	-
Ru	2B	10	1	0.1	*	-
Se	2B	15	8	13	80	-
Ag	2B	15	1.5	0.7	15	-
Pt	2B	10	1	0.1	10	-
Li	3	55	25	2.5	250	-
Sb	3	120	9	2	90	-
Ba	3	140	70	30	700	-
Mo	3	300	150	1	1500	-
Cu	3	300	30	3	300	-
Sn	3	600	60	6	600	-
Cr	3	1100	110	0.3	1100	-

44 *Ir, Os, Rh及びRuの場合、皮膚適用製剤のPDE値を設定す
 45 るには、データが不十分である。これらの元素の場合は、関連
 46 する経路のPdのPDE値を適用する。

47 製剤中のいずれの構成成分も、リスクアセスマン
 48 トにおいて特定された全目標元素のオプション1による許容濃度を
 49 超えない場合には、これらの構成成分はどのような比率であつ
 50 ても当該製剤に用いることができる。皮膚適用製剤のPDE
 51 値とCTCLを有する元素の場合、両方の限度値に適合するこ
 52 とが必要である。表2.66-3の許容濃度が適用されない場合
 53 には、オプション2a, 2b又は3に従うべきである。

54 オプション2a：1日投与量が規定されている製剤の製剤構成成
 55 分全般の元素不純物の許容共通濃度限度値：このオプション
 56 は、1日投与量が10 gと仮定されていない点を除けば、オプ
 57 ション1と同じである。元素ごとに共通の許容濃度は、式(1)
 58 及び実際の最大1日投与量を用いて決定される。このアプロ
 59 ーチでは、各対象元素に関して、実際の1日投与量に基づき、
 60 固定された一つの共通最大濃度を各構成成分1グラム当たり
 61 マイクログラムとして決定できる。リスクアセスマンにお
 62 いて特定された全ての対象元素に関して、製剤中のいずれの
 63 構成成分も、オプション2a許容濃度を超えない場合には、
 64 これらの構成成分はどのような比率であっても当該製剤に用
 65 いることができる。

66 オプション2b：1日投与量が規定されている製剤の個別構成成
 67 分中の元素不純物の許容濃度限度値：構成成分中の元素の分
 68 布に基づいて許容濃度を設定すること(例えば、問題となつ
 69 ている元素が存在する構成成分における当該元素の許容濃度
 70 をより高く設定すること)ができる。製剤の構成成分中に存
 71 在する可能性があることを確認された各元素に関して、式(2)に
 72 示すように、各構成成分の質量にあらかじめ設定した各原料

1 中の許容濃度を乗じたものを、製剤中の全構成成分に関して
 2 合計することによって、最終製剤中の元素不純物の予想最大
 3 量を算出できる。本試験法中のその他の関連項に従って妥当
 4 性が示されない限り、製剤中の元素不純物の総量はPDE値
 5 に適合すべきである。リスクアセスメントの結果、ある特定
 6 の構成成分において、ある特定の元素が潜在的な不純物とは
 7 ならないことが明らかにされた場合においては、当該構成成
 8 分中の当該元素に関して定量的な値を算出する必要はない。
 9 このアプローチにより、製剤のある特定の構成成分中の元素
 10 の最大許容濃度を、オプション1又はオプション2aの限度値
 11 よりも高くできるが、この差分については、その他の構成成
 12 分中の許容濃度を低くすることにより埋め合わせなければなら
 13 ない。製剤の各構成成分中の各元素に関して、構成成分固
 14 有の限度値が設定PDE値適合を保証することを、式(2)を用
 15 いて立証してもよい。

$$16 \quad PDE(\mu\text{g}/\text{day}) \geq \sum_{k=1}^N C_k \cdot M_k \quad (2)$$

17 k = 製剤中の N 個の構成成分それぞれのインデックス

18 C_k = 構成成分 k 中の元素不純物の許容濃度 ($\mu\text{g}/\text{g}$)

19 M_k = 製剤の最大1日投与量に占める構成成分 k の質量 (g)

20 オプション3：最終製品の分析：各元素濃度については、最終
 21 製品中で測定できる。式(1)を用いると、製剤の最大総1日投
 22 与量から元素不純物の最大許容濃度を算出できる。

23 一般試験法の部 3.01 かさ密度及びタップ密度測定法の条
 24 を 3.01 かさ密度測定法の条とし、次のように改める。

25 3.01 かさ密度測定法

26 本試験法は、三薬局方での調和合意に基づき規定した試験法である。

27 なお、三薬局方で調和されていない部分は「◆、◆」で囲むことによ
 28 り示す。

29 三薬局方の調和合意に関する情報については、独立行政法人医薬品医
 30 療機器総合機構のウェブサイトに掲載している。

31 ◆かさ密度測定法は、粉末状医薬品の疎充填時及びタップ充
 32 填時におけるみかけの密度を測定する方法である。疎充填とは、
 33 容器中に粉体を圧密せずに緩やかに充填することであり、タ
 34 ップ充填とは、粉体を充填した容器を一定高さより一定速度で繰
 35 り返し落下させ、容器中の粉体のかさ体積がほぼ一定となるま
 36 で密に充填することである。◆

37 1. かさ密度

38 粉体のかさ密度は、粉体試料の質量と粒子間空隙容積の因子
 39 を含んだ粉体の体積との比である。したがって、かさ密度は試
 40 料の真密度と粉体層内での粒子の空間的配列に依存する。かさ
 41 密度は、通常、 g/mL で表される ($1 \text{ g}/\text{mL} = 1 \text{ g}/\text{cm}^3 = 1000$
 42 kg/m^3)。

43 粉体のかさ特性は、試料の調製法、処理法や保存法、すなわ
 44 ち、粉体がどのように取り扱われてきたかに依存する。粒子は、
 45 一連のかさ密度を持つように充填することができる。それゆえ、
 46 疎充填かさ密度及びタップ充填かさ密度は区別する必要がある。
 47 タップ充填かさ密度と疎充填かさ密度は、粉体の流動性の評

48 価に使用される。タップ充填かさ密度と疎充填かさ密度の比較
 49 により、粉体のバルク特性に影響を与える粒子間相互作用の相
 50 対的な重要度を間接的に測定できる。

51 2. 疎充填かさ密度

52 粉体の疎充填かさ密度は、ふるいを通してメスシリンダーに
 53 入れた既知質量の粉体試料の体積を測定する(第1法)か、又は
 54 ボリュメーターを通して容器内に入れた既知体積の粉体試料の
 55 質量を測定する(第2法)か、若しくは測定用容器(第3法)を用い
 56 ることによって求める。

57 疎充填かさ密度は特に凝集性のある粉体では粉体層をごく僅
 58 か乱すだけでも変化し得る。このような場合、粉体の疎充填か
 59 さ密度を再現性よく測定するのは極めて難しいので、結果を記
 60 録する際には、どのように測定したかを明記しておくことが重
 61 要である。

62 2.1. 第1法 (メスシリンダーを用いる方法)

63 2.1.1. 操作法

64 保存中に形成するかも知れない凝集体を解砕するために、必
 65 要ならば、試験を行うのに十分な量の粉体を1.0 mm以上の目
 66 開きを持つふるいを通す。この操作は粉体の性質を変化させな
 67 いよう静かに行わねばならない。0.1%の精度で秤量した約
 68 100 gの試料(M)を乾いた250 mLメスシリンダー(最小目盛単
 69 位：2 mL)に静かに入れる。圧密ストレスを与えないように、
 70 例えば漏斗を使用したりメスシリンダーを傾けたりして注入す
 71 る。必要ならば、粉体層の上面を圧密せずに注意深くならし、
 72 疎充填体積(V_0)を最小目盛単位まで読み取る。 M/V_0 によって
 73 疎充填かさ密度(g/mL)を計算する。異なる粉体試料を用いて
 74 繰り返し測定することが望ましい。

75 粉体の密度が小さすぎるか又は大きすぎる、すなわち、試料
 76 の疎充填体積が250 mL以上であるか又は150 mL以下の場合
 77 には、試料量として100 gを用いることはできない。したがっ
 78 て、このような場合には、試料の疎充填体積が150 mLから
 79 250 mL(メスシリンダーの全容積中に占める疎充填体積が
 80 60%以上)となるような、別の試料量を選択しなければなら
 81 ない。この場合、試料の質量を結果の項目中に記載しておく。

82 50 mLから100 mLの疎充填体積を持つ試料については、最
 83 小目盛単位が1 mLの100 mLメスシリンダーを用いることがで
 84 きる。この場合、メスシリンダーの容積を結果の項目中に記載
 85 しておく。

86 2.2. 第2法 (ボリュメーターを用いる方法)

87 2.2.1. 装置

88 装置(図3.01-1)は目開き1.0 mmのふるいを取り付けた上部
 89 漏斗から構成される。この漏斗は、粉体が通過するときに、そ
 90 の上を滑落したり跳ね上がったりする4枚のガラス製邪魔板が
 91 取り付けられたバッフル・ボックスの上部に固定されている。
 92 バッフル・ボックスの底部には、ボックスの直下に置かれた、
 93 粉体を集めてカップに注入できるような漏斗がある。このカ
 94 ップは円筒形(容積 $25.00 \pm 0.05 \text{ mL}$ 、内径 $29.50 \pm 2.50 \text{ mm}$)又は
 95 立方体(容積 $16.39 \pm 0.05 \text{ mL}$)である。

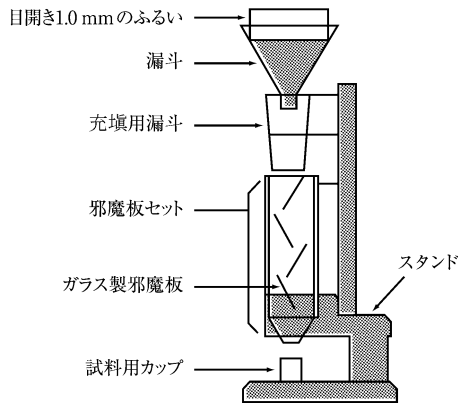


図3.01-1 ポリユメーター

2.2.2. 操作法

立方体カップの場合には最少量25 cm³、円筒形カップの場合には最少量35 cm³の粉体を用い、装置を通して試料の受器となるカップ内に過剰の粉体を溢れるまで流下させる。傾斜させたヘラの刃をカップ上端面で滑らかに動かし、圧密やカップからの粉体の溢流を防ぐためにヘラを後傾させた状態で、カップの上面から過剰の粉体を注意深くすり落とす。カップの側面からも試料を全て除去し、粉体の質量(M)を0.1%まで測定する。式M/V₀ (V₀はカップの容積)によって疎充填かさ密度(g/mL)を計算する。異なる粉体試料を用いて繰り返し測定することが望ましい。

2.3. 第3法 (容器を用いる方法)

2.3.1. 装置

装置は図3.01-2に示すようなステンレス製の100 mL円筒形容器から構成される。

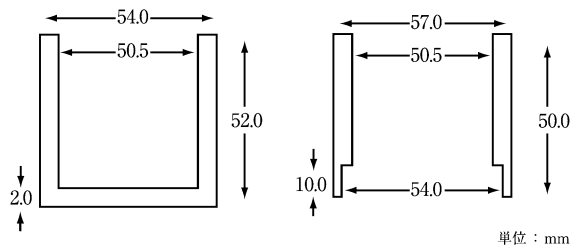


図3.01-2 測定用容器(左)と補助円筒(右)

2.3.2. 操作法

保存中に形成された凝集体を解碎し、得られた試料を測定用容器に溢れるまで自由に流入させるために、必要ならば、試験を行うのに十分な量の試料を1.0 mmのふるいを通して調製する。第2法と同様に容器の上面から過剰の粉体を注意深くすり落とす。あらかじめ測定しておいた空の測定用容器の質量を差し引くことによって、粉体の質量(M₀)を0.1%まで測定する。式M₀/100によって疎充填かさ密度(g/mL)を計算する。異なる粉体試料を用いて繰り返し測定することが望ましい。

3. タップ充填かさ密度

タップ充填かさ密度は、粉体試料を入れた容器を機械的にタップした後に得られる、増大したかさ密度である。

タップ充填かさ密度は粉体試料を入れたメスシリンダー又は容器を機械的にタップすることにより得られる。粉体の質量(M₀)及び初期疎充填体積(V₀)を記録した後、各手法の項に記したように、メスシリンダー又は容器を機械的にタップし、体積

又は質量変化がほとんど認められなくなるまで体積又は質量を読み取る。機械的タップは、メスシリンダー又は容器を持ち上げ、以下に述べる三つの方法のいずれかにより、自重下で所定の距離を落下させることにより行う。タップ後の表面がよりならされるように、タップ中にメスシリンダー又は容器を回転させることができるような装置がよい。

3.1. 第1法 (メスシリンダーを用いる方法)

3.1.1. 装置

装置(図3.01-3)は、次の部品から構成される。

(i) 質量220±44 gの250 mLメスシリンダー(最小目盛単位: 2 mL)

(ii) 14±2 mmの高さから公称300±15回/分のタップ速度を与えることができる落下装置。メスシリンダー用の450±10 gの質量を持つ支持台。

3.1.2. 操作法

疎充填体積(V₀)の測定について先に述べたようにして行う。メスシリンダーを支持台に装着する。同じ粉体試料について10回、500回及び1250回タップし、対応する体積V₁₀、V₅₀₀及びV₁₂₅₀を最小目盛単位まで読み取る。V₅₀₀とV₁₂₅₀の差が2 mL以下であれば、V₁₂₅₀をタップ充填体積とする。V₅₀₀とV₁₂₅₀の差が2 mLを超える場合には、連続した測定値間の差が2 mL以下となるまで1250回ずつタップを繰り返す。なお、バリデートされていれば、粉体によってはタップ回数はより少なくてもよい。式M/V_f (V_fは最終タップ充填体積)を用いてタップ充填かさ密度(g/mL)を計算する。この特性値を測定するためには、測定は繰り返し行うことが望ましい。結果と共に、落下高さも記載しておく。

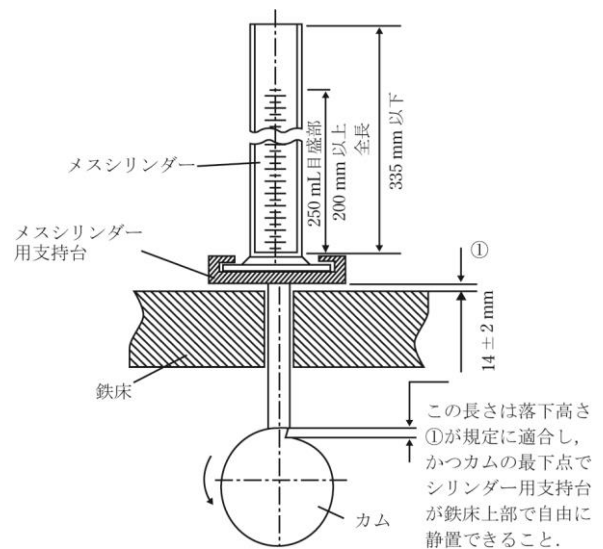


図3.01-3 タッピング装置

試料の疎充填体積が150 mLに満たない場合は、試料量を減じ、240±12 gの質量を持つ支持台の上に固定された130±16 gの適切な100 mLメスシリンダー(最小目盛単位1 mL)を用いる。疎充填体積は、50 mLから100 mLの間であることが望ましい。V₅₀₀とV₁₂₅₀の差が1 mL以下であれば、V₁₂₅₀をタップ充填体積とする。V₅₀₀とV₁₂₅₀の差が1 mLを超える場合には、連続した測定値間の差が1 mL以下となるまで1250回ずつタップを繰り返す。試験条件の変更については、結果の項目中に記載しておく。

3.2. 第2法 (ポリュメーターを用いる方法)

3.2.1. 操作法

250±15回/分の公称速度で3±0.2 mmの固定した落下高さ
が得られるタップ密度測定器を用いるほかは、第1法で指示さ
れたように行う。

3.3. 第3法 (容器を用いる方法)

3.3.1. 操作法

図3.01-2に示した補助円筒を装着した測定用容器を用いて、
疎充填かさ密度の測定法に従って行う。適切なタップ密度測定
器を用いて補助円筒付きの測定用容器を50～60回/分でタッ
プする。200回タップして補助円筒を取り外し、傾斜させたヘ
ラの刃をカップ上端面で滑らかに動かし、圧密やカップからの
粉体の溢流を防ぐためにヘラを後傾させた状態で、測定用容器
の上面から過剰の粉体を注意深くすり落とす。あらかじめ測定
しておいた空の測定用容器の質量を差し引くことによって、粉
体の質量(M)を0.1%まで測定する。タップ操作を更に400回繰
り返す。200回及び400回タップ後に得られた二つの質量の差
が2%を超えた場合には、二つの連続した測定値間の差が2%
未満となるまで更に200回ずつタップして、試験を行う。式 M_f
/100 (M_f は測定用容器中の粉体の最終かさ質量)を用いてタッ
プ充填かさ密度(g/mL)を計算する。異なる粉体試料を用いて
繰り返し測定することが望ましい。タップ高さも含めた試験条
件を結果の項目中に記載しておく。

4. 粉体の圧縮性の尺度

粉体のかさ特性に影響する粒子間相互作用は、粉体の流動を
妨げるので、疎充填かさ密度とタップ充填かさ密度を比較する
ことは、ある特定の粉体におけるこれらの相互作用の相対的重
要性を示す間接的な尺度となり得る。このような比較は、例え
ば、圧縮度又はHausner比のように、粉体の流れやすさの指
標としてしばしば用いられる。

圧縮度とHausner比は、先に述べたように粉体の圧縮性の
尺度となる。

次式により圧縮度及びHausner比を計算する。

$$\text{圧縮度} = (V_0 - V_f) / V_0 \times 100$$

V_0 : 疎充填体積

V_f : 最終タップ充填体積

$$\text{Hausner比} = V_0 / V_f$$

試料によっては、圧縮度は V_0 の代わりに V_{10} を用いて求める
ことができる。 V_0 の代わりに V_{10} を用いた場合は、試験結果に
明記する。

一般試験法の部 3.06 レーザー回折・散乱法による粒子径
測定法の条の次に次の一条を加える。

3.07 動的光散乱法による液体中の粒子径測
定法

本試験法は、三薬局方での調和合意に基づき規定した試験法である。
三薬局方の調和合意に関する情報については、独立行政法人医薬品医
療機器総合機構のウェブサイトに掲載している。

動的光散乱(DLS: Dynamic Light Scattering)法は、液体中
に分散されたサブミクロンサイズの粒子に対して、平均流体力
学径とその分散の程度を決定するのに使用することができる。

粒子径分布は、懸濁剤、乳剤、又はリポソーム製剤などの分散
系における重要な特性である。DLS法が適用できるのは流体
力学径がサブミクロンサイズのときであり、特に、粒子径がお
およそ1ミクロンまでのランダムに動く粒子からなる分散系の
粒子径解析に適している。なお、本測定法はISO22412:2017
に準拠したものである。

1. 原理

液体中に分散されたサブミクロンサイズの粒子は、沈降する
ことなく、ブラウン運動として知られる常にランダムな動きを
している。これらの粒子にレーザー光が照射されると、動いて
いる粒子により散乱された光の強度は、粒子の拡散係数に応じ
て変動する。大きな粒子は動きが遅いので、大きな粒子による
散乱光強度の揺らぎは緩やかであり、一方、小さな粒子による
散乱光強度の揺らぎは短時間で変化する。DLS法では、この
拡散係数に依存した散乱光強度の揺らぎが測定されて、解析さ
れる。並進拡散係数と球相当粒子径は、ストークス・アインシ
ュタイン式によって関係づけられている。

$$x = \frac{kT}{3\pi\eta D}$$

x : 球相当粒子の流体力学径(m)

k : ボルツマン定数($1.38 \times 10^{-23} \text{ J} \cdot \text{K}^{-1}$)

T : 絶対温度(K)

η : 分散媒の粘度(Pa·s)

D : 並進拡散係数($\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$)

散乱光の強度変動は、経時的な位相シフト又はスペクトル周
波数のシフトで評価できる。

これらの考えに基づき、経時的な散乱光強度は、光子相関
(PCS: Photon Correlation Spectroscopy)法か周波数解析法か
のいずれかにより処理される。

PCS法では、経時的な散乱光強度は、それ自身を時間的に
ずらした波形との相関をとる(自己相関)あるいは他の検出器か
ら得られた信号との相関をとる(交差相関)。粒子分散系の自己
相関関数及び交差相関関数は、相関時間の増加と共に相関値が
減衰する。この減衰は指数関数的である。減衰率は、散乱光の
粒子サイズに応じた揺らぎ(大粒子ではゆっくり、小粒子では
速く揺らぐ)によって決まる。

周波数解析法では、散乱光の周波数のパワースペクトルを解
析する。試料が粒子分散系ならば、パワースペクトルはローレ
ンツ型の関数で記述される。

この二つの手法は、数学的に等価である。つまり、周波数解
析法のパワースペクトルは、PCS法における自己相関関数を
フーリエ変換したものに一致する。このため、どちらの手法を
用いても、平均粒子径(\bar{x}_{DLS})と粒子径分布の分散の程度を反映
した多分散指数(PDI)が求められる。

データの評価には、異なる数学的手法が用いられる。例え
ば、粒子径分布の評価には逆ラプラス法が用いられ、自己相関
関数の評価にはキュムラント法が用いられる。

DLS式測定装置に使われている光学検出方法は三つのタイ
プがある。散乱光のみを検出するホモダイン法、散乱光と入射

1 光を干渉させて検出するヘテロダイン法、及びホモダイン法に
2 よる測定を二つ同時に実施する交差相関法である。

3 2. 装置

4 一般的な測定装置は、以下の構成となる。

5 (i) レーザー：単色かつ可干渉性のあるレーザーで、入射光
6 軸と受光光学系の軸とを含む面に対して、垂直な電場成分をも
7 つ偏光(垂直偏光)となるように設置する。測定セル内の試料を
8 照射する。

9 (ii) 試料ホルダー：試料の温度を適切な範囲内(例えば、±
10 0.3°C)に保つために使用する。

11 (iii) 光学系及び検出器：ヘテロダイン法又は交差相関法で用
12 いられるビームスプリッター、入射レーザー光に対して一定の角
13 度に配置された検出器(通常、単一散乱角について実施)により、
14 適切なサンプリングレートでみかけの散乱光強度が測定される
15 (このみかけの散乱光強度は、1回のサンプリングあたりの散乱
16 体積内の全粒子の散乱光強度である)。検光子を含む場合、検
17 光子は垂直偏光の透過率が最大になるように設置される。

18 (iv) 相関計(光子相関法の場合)又はスペクトルアナライザー
19 (周波数解析法の場合)

20 (v) 演算装置及びデータ処理ソフトウェア(相関計やスペクト
21 ルアナライザーの機能を有するデータ処理装置もある。)

3 3. 装置の性能の管理/適格性確認

23 DLS法により得られた粒子径は、標準粒子から算出された
24 相対的な値ではなく、基本原理に基づいた絶対的な値であるの
25 で、校正は不要である。

26 しかし、装置を設置したとき、又は装置の動作に疑いがある
27 場合には、粒子径が認証された試料を用いて、性能の確認を行
28 うことが必要である。また、その後少なくとも1年ごとに性能
29 の確認を行うことが望ましい。

30 認証された標準物質については、DLS法又は可能なら電子
31 顕微鏡で検証済みの適切な平均粒子径のものの使用が推奨され
32 る。100 nm程度又はその他適切な粒子径で、狭い粒子径分布
33 を持つポリスチレンラテックス粒子が用いられる。

34 平均粒子径の測定値は、認証値との差が2%以内でなければ
35 ならない。キュムラント法では、多分散指数の測定値は0.1以
36 下であり、少なくとも5回連続測定したときの相対標準偏差は
37 2%以下でなければならない。

3 4. 手順

3 4.1. 試料調製

40 (i) 試料は、分散媒によく分散した物質からなる。分散媒
41 は、次の要件を全て満たすものを選ぶ。

- 42 a 使用するレーザーの波長に対して吸収を認めない。
- 43 b 装置に用いられている材質に腐食などの影響を与えない。
- 44 c 粒子に対して溶解、膨潤、凝集などの影響を与えない。
- 45 d 試験物質と異なった既知の屈折率をもつ。
- 46 e 測定温度における粘度が±2%以内の精度で既知である。
- 47 f ほこりなどによる粒子汚染がなく、バックグラウンド散
48 乱が低く、測定に支障のない清浄レベルである。

49 (ii) 多重光散乱の影響を除去するため、粒子濃度は適切な範
50 囲に収めなければならない。粒子濃度の範囲(特に上限)は、粒
51 子径の測定結果に濃度の影響が認められないことを確かめるこ
52 とが適切である。段階的に希釈した試料の測定結果に基づき分
53 析の前に決定することが望ましい。濃度の下限は主に、分散媒
54 及び汚染物質からの散乱光に影響されない条件から決定する。

55 試料の希釈に用いる分散媒からの散乱光ノイズは、通常検出さ
56 れないか又は非常に弱くなければならない。

57 また、測定に影響を与えるダストを除去し、調製中の再混入
58 を防止することが重要である。もし異常に強い信号を伴う大き
59 な揺らぎが記録される場合や、試料を通過するレーザー光中に
60 輝点が出現する場合においては、混入した異物又は塊状粒子が
61 試料に含まれている可能性が高い。そのような場合、分散媒を
62 使用前に更に清浄化する措置(ろ過、蒸留など)をする必要があ
63 る。

64 なお、水を分散媒として用いる場合、新たに蒸留した水又は
65 脱塩してろ過(例えば、孔径0.2 µmのフィルターを用いる)した
66 水の使用が推奨される。

67 粒子が強く帯電して、長距離の粒子間相互作用が測定結果に
68 影響することもある。その際には影響を低減するために、分散
69 媒に微量の塩(例えば、塩化ナトリウム濃度; 10⁻² mol/L程度)
70 を添加してもよい。また、冷蔵保存していたサンプルを室温で
71 測定する場合には、測定セル中で気泡が生じる可能性があるた
72 め、注意する必要がある。

73 測定値に粒子濃度依存性が見られた場合には、濃度範囲がそ
74 の試料において適切であるか確認する。

3 4.2. 測定手順

76 装置の電源を入れ、暖機運転をする。

77 必要に応じてセル洗浄を行う。洗浄の程度は測定条件によっ
78 て異なる。個別に包装された使い捨ての清浄なセルを用いる場
79 合は、そのまま使用することもできる。セルを洗浄する場合は、
80 水あるいは有機溶剤でセルをすすぐ。必要に応じて、研磨剤を
81 含まない洗剤を用いてもよい。

82 試料の入ったセルを試料ホルダー内に入れ、試料の温度が試
83 料ホルダーの温度と平衡になるまで待つ。温度を±0.3°C以内
84 の精度で制御し、測定することが望ましい。

85 予備測定を実施して、4.1.試料調製の項に記載の通り、粒子
86 濃度を適切な範囲に設定する。

87 適切な測定時間や積算回数を設定し、測定する。

88 1回の測定ごとに平均粒子径と多分散指数を記録する。

89 測定終了時に、試料中に顕著な沈殿物が認められないことを
90 確認する。沈殿物が認められた場合は、凝集又は析出が生じた
91 試料であるか、DLS法による測定に適していない試料である
92 可能性がある。

3 4.3. データの再現性

94 本試験法で得られる再現性は、主に試料の特性(懸濁剤/乳
95 剤、分散安定性、粒子径分布の分散の程度など)に依存するが、
96 要求される再現性は測定のために依存する。(異なる試料の調
97 製における)再現性は物質によって大きく異なることから、本
98 項においてその必須要件を定めることはできない。しかし、少
99 なくとも3回測定した際の平均粒子径(\bar{x}_{DLS})の相対標準偏差が
100 10%以下といった、再現性の許容基準を目標とすることが望
101 ましい。

3 5. 結果の記録

103 試験の記録には、平均粒子径と多分散指数を記載しなければ
104 ならない。

105 また、使用した分散媒とその屈折率及び粘度、及び試料温度
106 等について記載し、測定系についての十分な情報として、例え
107 ば、測定原理(PCS法又は周波数解析法)、光学的配置(ホモダ
108 イン又はヘテロダイン)、レーザー波長及び観測角度などの測

1 定装置に関する情報を記載する。それに加えて、測定時間又は
2 積算回数、試料(性質、濃度及び調製法)、分散条件、装置の設
3 定及び測定セル型に関する情報も記載すべきである。結果は、
4 データ解析プログラムにも依存するため、それらの詳細につい
5 ても記載する必要がある。

6 6. 用語

- 7 (i) 平均粒子径(Average particle diameter) \bar{X}_{DLS} : 散乱光強
8 度基準による調和平均粒子径であり、単位は、メートル(m)と
9 する。 \bar{X}_{DLS} は一般的にz平均又はキュムラント径とも呼ばれる。
10 (ii) 多分散指数(Polydispersity index) PI: 粒子径分布の分
11 散の程度を示す無次元指標である。
12 (iii) 散乱体積(Scattering volume): 入射レーザー光により照
13 射され、検出器により測定可能な試料の体積である。一般的に
14 は 10^{-12}m^3 オーダーである。
15 (iv) 散乱光強度(Scattered intensity), カウントレート
16 (count rate): 散乱体積に存在している粒子によって散乱され
17 た光の強度(散乱光強度)である。PCS法では、単位時間当たり
18 の光子パルス数(カウントレート)であり、1秒あたりのカウ
19 ト数で表される。周波数解析法では、散乱光強度に比例する、
20 光検出器からの電流値で表される。
21 (v) 粘度(Viscosity) η : 分散媒の粘度であり、単位は、パス
22 カル秒(Pa·s)とする。
23 (vi) 屈折率(Refractive index) n : レーザー光の波長における
24 分散媒の屈折率を示す無次元指標である。

25 一般試験法の部 4.02 抗生物質の微生物学的力価試験法の
26 条 1.10. 操作法, 2.1. 穿孔カンテン平板の調製及び 2.2.
27 操作法を次のように改める。

28 4.02 抗生物質の微生物学的力価試験法

29 1. 円筒平板法

30 1.10. 操作法

31 別に規定するもののほか、通例、ペトリ皿円筒カンテン平板
32 5枚(大型皿円筒カンテン平板の場合はこれに準ずる数)を一組
33 として用いる。各円筒カンテン平板の相対する円筒に高濃度標
34 準溶液及び低濃度標準溶液を等量ずつ入れる。また他の相対す
35 る円筒に高濃度試料溶液及び低濃度試料溶液を等量ずつ入れる。
36 なお、それぞれの標準溶液及び試料溶液は全て等量ずつ入れる。
37 各円筒カンテン平板を $32 \sim 37^\circ\text{C}$ で $16 \sim 20$ 時間培養し、形成
38 された阻止円について、その直径を少なくとも 0.25 mm の差
39 が確認できる精度の器具を用いて測定又はその面積から直径を
40 算出する。各操作は清浄な環境下で迅速に行う。

41 2. 穿孔平板法

42 2.1. 穿孔カンテン平板の調製

43 基層カンテン平板の上に医薬品各条に規定された種層カンテ
44 ン培地をペトリ皿には $4 \sim 6 \text{ mL}$ 、大型皿にはその厚さが 1.5
45 $\sim 2.5 \text{ mm}$ になるように分注し、表面に一樣に広げてペトリ皿
46 カンテン平板又は大型皿カンテン平板とする。カンテンの凝固
47 後、清浄な環境下で放置し、ペトリ皿又は大型皿内の水蒸気、
48 カンテン表面の水を発散させる。ペトリ皿カンテン平板上の半
49 径約 $25 \sim 28 \text{ mm}$ の円周上に、等間隔になるように、皿の底面

50 に達する直径 $7.9 \sim 8.1 \text{ mm}$ の円形の孔を器具を用いて4個あけ、
51 ペトリ皿穿孔カンテン平板とする。大型皿カンテン平板にはペ
52 トリ皿カンテン平板に準ずる位置に孔をあけ、4孔一組でペト
53 リ皿1枚分とし、大型皿穿孔カンテン平板とする。穿孔カンテ
54 ン平板は用時製する。

55 2.2. 操作法

56 別に規定するもののほか、通例、ペトリ皿穿孔カンテン平板
57 5枚(大型皿穿孔カンテン平板の場合はこれに準ずる数)を一組
58 として用いる。各穿孔カンテン平板の相対する孔に高濃度標準
59 溶液及び低濃度標準溶液を等量ずつ入れる。また他の相対する
60 孔に高濃度試料溶液及び低濃度試料溶液を等量ずつ入れる。な
61 お、それぞれの標準溶液及び試料溶液は全て等量ずつ入れる。
62 各穿孔カンテン平板を $32 \sim 37^\circ\text{C}$ で $16 \sim 20$ 時間培養し、形成
63 された阻止円について、その直径を少なくとも 0.25 mm の差
64 が確認できる精度の器具を用いて測定又はその面積から直径を
65 算出する。各操作は清浄な環境下で迅速に行う。

66 一般試験法の部 5.01 生薬試験法の条 3. 鏡検の項を次
67 のように改める。

68 5.01 生薬試験法

69 3. 鏡検

70 3.1. 装置

71 光学顕微鏡を使用する。対物レンズは10倍及び40倍を、接
72 眼レンズは10倍を用いる。

73 3.2. 鏡検用プレパラートの作成

74 (i) 切片: 横切片若しくは医薬品各条に記載された形態学的
75 特徴及び要素を確認可能な任意の方向で切片を作成する。切片
76 をスライドガラス上にとり、封入剤 $1 \sim 2$ 滴を滴下した後、気
77 泡が封入されないように注意してカバーガラスで覆う。観察に
78 用いる切片の厚さは、通例、 $10 \sim 20 \mu\text{m}$ とする。

79 (ii) 粉末: 粉末の試料約 1 mg をスライドガラス上にとり、膨
80 潤剤 $1 \sim 2$ 滴を滴下し、気泡が入らないように小ガラス棒の先
81 でよくかき混ぜた後、しばらく放置して試料を膨潤させる。封
82 入剤 1 滴を滴下した後、組織片が重ならないように均等に広げ、
83 気泡が封入されないように注意してカバーガラスで覆う。組織
84 片が不透明な場合は、別に粉末の試料約 1 mg をスライドガラ
85 ス上にとり、抱水クロラル試液 $1 \sim 2$ 滴を滴下した後、小ガ
86 ラス棒の先で混ぜながら突沸しないように加熱し、試料を透明
87 化する。冷後、封入剤 1 滴を滴下し、以下同様にカバーガラス
88 で覆う。

89 封入剤及び膨潤剤は、別に規定するもののほか、水/グリセ
90 リン混液(1:1)又は水/エタノール(95)/グリセリン混液(1:
91 1:1)を用いる。

92 3.3. 生薬の性状の項の各要素の観察

93 生薬の性状における鏡検は、原則、横切片について、通例、
94 外側から内側に向かい、次いで細胞内容物の順に記載されてお
95 り、この順に観察する。粉末は、特徴的なもの又は多量に出現
96 するもの、まれに現れるもの、次いで細胞内容物の順に記載さ
97 れており、この順に観察する。

9. 標準品, 標準液, 試薬・試液, 計量器・用器等

一般試験法の部 9.01 標準品の条(1)の項に次のように加える。

9.01 標準品

アリピプラゾール標準品
 システム適合性試験用アリピプラゾールN-オキシド標準品
 オキサリプラチン標準品
 純度試験用オキサリプラチン類縁物質B二硝酸塩標準品
 ゴセレリン酢酸塩標準品
 システム適合性試験用ゴセレリン酢酸塩類縁物質標準品
 残留溶媒クラス2D標準品
 残留溶媒クラス2E標準品
 トルバプタン標準品
 フェブキシスタット標準品
 システム適合性試験用フェブキシスタット類縁物質A標準品
 システム適合性試験用フェブキシスタット類縁物質B標準品
 ロルノキンカム標準品

同条(1)の項の次を削る。

アンレキサノクス標準品
 トルブタミド標準品

同条(2)の項の次を削る。

セファドロキシル標準品

同条(2)の項の次を削り, (1)に加える。

セフォゾプラン塩酸塩標準品
 セフォペラゾン標準品
 セフカペンピボキシル塩酸塩標準品
 セフジトレンピボキシル標準品
 セフトラジジム標準品
 セフボドキシムプロキセチル標準品

一般試験法の部 9.41 試薬・試液の条次の項を次のように改める。

9.41 試薬・試液

アトラクチレノリドⅢ, 定量用 $C_{15}H_{20}O_3$ アトラクチレノリドⅢ, 薄層クロマトグラフィー用。ただし, 以下の定量用1又は定量用2 (qNMR純度規定)の試験に適合するもの。なお, 定量用1はデシケーター(シリカゲル)で24時間以上乾燥し用いる。定量用2は定量法で求めた含量で補正して用いる。

42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95

1) 定量用1

吸光度 (2.24) $E_{1cm}^{1\%}$ (219 nm) : 446 ~ 481 (5 mg, メタノール, 500 mL)。

純度試験 類縁物質 本品5 mgをメタノール50 mLに溶かし, 試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り, メタノールを加えて正確に100 mLとし, 標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ 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 (2.01) 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, 試料溶液のアトラクチレノリドⅢ以外のピークの合計面積は, 標準溶液のアトラクチレノリドⅢのピーク面積より大きくない。

試験条件

カラム, カラム温度, 移動相及び流量は「当帰芍薬散エキス」の定量法(3)の試験条件を準用する。

検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 220 nm)

面積測定範囲: 溶媒のピークの後からアトラクチレノリドⅢ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1 mLを正確に量り, メタノールを加えて正確に20 mLとする。この液10 μ Lから得たアトラクチレノリドⅢのピーク面積が, 標準溶液のアトラクチレノリドⅢ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10 μ Lにつき, 上記の条件で操作するとき, アトラクチレノリドⅢのピークの理論段数及びシンメトリー係数は, それぞれ5000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, アトラクチレノリドⅢのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

2) 定量用2 (qNMR純度規定)

ピークの単一性 本品5 mgをメタノール50 mLに溶かし, 試料溶液とする。試料溶液10 μ Lにつき, 次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い, アトラクチレノリドⅢのピークの頂点及び頂点の前後でピーク高さの midpoint 付近の2時点を含む少なくとも3時点以上でのピークの吸収スペクトルを比較するとき, スペクトルの形状に差がない。

試験条件

カラム, カラム温度, 移動相及び流量は「当帰芍薬散エキス」の定量法(3)の試験条件を準用する。

検出器: フォトダイオードアレイ検出器(測定波長: 220 nm, スペクトル測定範囲: 200 ~ 400 nm)

システム適合性

システムの性能: 試料溶液10 μ Lにつき, 上記の条件で操作するとき, アトラクチレノリドⅢのピークの理論段数及びシンメトリー係数は, それぞれ5000段以上, 1.5以下である。

定量法 ウルトラマイクロ化学はかりを用い, 本品5 mg及び核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- d_4 1 mgをそれぞれ精密に量り, 核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化メタノール1 mLに溶かし, 試料溶液とする。この液を

1 外径5 mmのNMR試料管に入れ, 核磁気共鳴スペクトル
2 測定用1,4-BTMSB- d_4 をqNMR用基準物質として, 次
3 の試験条件で核磁気共鳴スペクトル測定法(〈2.21〉及び
4 〈5.01〉)により, ^1H NMRを測定する. qNMR用基準物質
5 のシグナルを δ 0 ppmとし, δ 1.97 ppm及び δ 2.42 ppm付
6 近のそれぞれのシグナルの面積強度 A_1 (水素数1に相当)及
7 び A_2 (水素数1に相当)を算出する.

8 アトラクチレノリドIII($\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$)の量(%)
9 $=M_S \times I \times P / (M \times N) \times 1.0963$

10 M : 本品の秤取量(mg)

11 M_S : 核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- d_4 の秤
12 取量(mg)

13 I : 核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- d_4 のシグ
14 ナルの面積強度を18.000としたときの各シグナルの面
15 積強度 A_1 及び A_2 の和

16 N : A_1 及び A_2 に由来する各シグナルの水素数の和

17 P : 核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- d_4 の純度
18 (%)

19 試験条件

20 装置: ^1H 共鳴周波数400 MHz以上の核磁気共鳴スペ
21 クトル測定装置

22 測定対象とする核: ^1H

23 デジタル分解能: 0.25 Hz以下

24 観測スペクトル幅: $-5 \sim 15$ ppmを含む20 ppm以上
25 スピニング: オフ

26 パルス角: 90°

27 ^{13}C 核デカップリング: あり

28 遅延時間: 繰り返しパルス待ち時間60秒以上

29 積算回数: 8回以上

30 ダミーキャン: 2回以上

31 測定温度: $20 \sim 30^\circ\text{C}$ の一定温度

32 システム適合性

33 検出の確認: 試料溶液につき, 上記の条件で測定する
34 とき, δ 1.97 ppm及び δ 2.42 ppm付近の各シグナ
35 ルのSN比は100以上である.

36 システムの性能: 試料溶液につき, 上記の条件で測定
37 するとき, δ 1.97 ppm及び δ 2.42 ppm付近のシグ
38 ナルについて, 明らかな混在物のシグナルが重なっ
39 ていないことを確認する. また, 試料溶液につき,
40 上記の条件で測定するとき, 各シグナル間の面積強
41 度比 A_1/A_2 は, 0.99 ~ 1.01である.

42 システムの再現性: 試料溶液につき, 上記の条件で測
43 定を6回繰り返し返すとき, 面積強度 A_1 又は A_2 のqNMR
44 用基準物質の面積強度に対する比の相対標準偏差は
45 1.0%以下である.

46 **アトラクチロジン, 定量用** $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}$ 白色~微黄色の結晶で
47 ある. メタノール又はエタノール(99.5)に溶けやすく, 水に
48 ほとんど溶けない. 融点: 約 54°C . ただし, 以下の定量用1
49 又は定量用2 (qNMR純度規定)の試験に適合するもの. なお,
50 定量用2は定量法で求めた含量で補正して用いる.

51 1) 定量用1

52 **確認試験** 本操作は光を避け, 遮光した容器を用いて行う.

53 本品のメタノール溶液(1→250000)につき, 紫外可視吸光
54 度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定するとき,
55 波長256 ~ 260 nm, 270 ~ 274 nm, 332 ~ 336 nm及
56 び352 ~ 356 nmに吸収の極大を示す.

57 **吸光度**(2.24) $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (272 nm): 763 ~ 819 (2 mg, メタ
58 ノール, 250 mL). ただし, 本操作は光を避け, 遮光した
59 容器を用いて行う.

60 純度試験 類縁物質

61 (i)本操作は光を避け, 遮光した容器を用いて行う. 本品
62 2 mgをメタノール2 mLに溶かし, 試料溶液とする. この
63 液1 mLを正確に量り, メタノールを加えて正確に100 mL
64 とし, 標準溶液とする. これらの液につき, 薄層クロマト
65 グラフィー(2.03)により試験を行う. 試料溶液及び標準
66 溶液10 μL ずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを
67 用いて調製した薄層板にスポットし, 速やかにヘキサン/
68 アセトン混液(7:1)を展開溶媒として約10 cm展開した後,
69 薄層板を風乾する. これに噴霧用バニリン・硫酸・エタノ
70ール試液を均等に噴霧し, 105°C で5分間加熱するとき,
71 試料溶液から得た R_f 値0.4付近の主スポット以外のスポッ
72 トは, 標準溶液から得たスポットより濃くない.

(ii)本操作は光を避け, 遮光した容器を用いて行う. 本品
73 5 mgをメタノール250 mLに溶かし, 試料溶液とする. こ
74 の液1 mLを正確に量り, メタノールを加えて正確に100
75 mLとし, 標準溶液とする. 試料溶液及び標準溶液20 μL
76 ずつを正確にとり, 次の条件で液体クロマトグラフィー
77 (2.01)により試験を行う. それぞれの液の各々のピーク
78 面積を自動積分法により測定するとき, 試料溶液のアトラ
79 クチロジン以外のピークの合計面積は, 標準溶液のアトラ
80 クチロジンのピーク面積より大きくない.

82 試験条件

83 検出器, カラム, カラム温度, 移動相及び流量は「当
84 帰芍薬散エキス」の定量法(4)の試験条件を準用す
85 る.

86 面積測定範囲: 溶媒のピークの後からアトラクチロジ
87 ンの保持時間の約5倍の範囲

88 システム適合性

89 検出の確認: 標準溶液1 mLを正確に量り, メタノー
90 ルを加えて正確に20 mLとする. この液20 μL から
91 得たアトラクチロジンのピーク面積が, 標準溶液
92 20 μL から得たアトラクチロジンのピーク面積の
93 3.5 ~ 6.5%になることを確認する.

94 システムの性能: 標準溶液を無色の容器に入れ, 紫外
95 線(主波長365 nm)を約1分間照射する. この液20
96 μL につき, 上記の条件で操作するとき, アトラク
97 チロジン以外に1本の異性体のピークを認め, 異性
98 体, アトラクチロジンの順に溶出し, その分離度は
99 1.5以上である.

100 システムの再現性: 標準溶液20 μL につき, 上記の条
101 件で試験を6回繰り返し返すとき, アトラクチロジンの
102 ピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である.

103 2) 定量用2 (qNMR純度規定)

104 **確認試験** 本品につき, 定量法を準用するとき, δ 1.58
105 ppm付近に二重の二重線様の3水素分のシグナル, δ 5.40
106 ppm付近に二重の四重線様の1水素分のシグナル, δ 5.86

1	ppm付近に二重線の1水素分のシグナル, δ 6.08 ppm付近	53	スピニング: オフ
2	に二重の四重線様の1水素分のシグナル, δ 6.22 ppm付近	54	パルス角: 90°
3	から δ 6.25 ppm付近の多重線シグナルを含む2水素分のシ	55	^{13}C 核デカップリング: あり
4	グナル, δ 6.60 ppm付近に二重線の1水素分のシグナル,	56	遅延時間: 繰り返しパルス待ち時間60秒以上
5	δ 7.25 ppm付近に二重線様の1水素分のシグナルを示す.	57	積算回数: 8回以上
6	ピークの単一性 本操作は光を避け, 遮光した容器を用い	58	ダミースキャン: 2回以上
7	て行う. 本品1 mgをメタノール50 mLに溶かし, 試料溶	59	測定温度: $20 \sim 30^\circ\text{C}$ の一定温度
8	液とする. 試料溶液20 μL につき, 次の条件で液体クロマ	60	システム適合性
9	トグラフィー (2.01) により試験を行い, アトラクチロジ	61	検出の確認: 試料溶液につき, 上記の条件で測定する
10	ンのピークの頂点及び頂点の前後でピーク高さの midpoint 付	62	とき, δ 6.60 ppm付近のシグナルのSN比は100以上
11	の2時点を含む少なくとも3時点以上でのピークの吸収ス	63	上である.
12	ペクトルを比較するとき, スペクトルの形状に差がない.	64	システムの性能: 試料溶液につき, 上記の条件で測定
13	試験条件	65	するとき, δ 6.60 ppm付近のシグナルについて,
14	カラム, カラム温度, 移動相及び流量は「当帰芍薬	66	明らかな混在物のシグナルが重なっていないことを
15	散エキス」の定量法(4)の条件を準用する.	67	確認する. また, 試料溶液につき, 上記の条件で δ
16	検出器: フォトダイオードアレイ検出器(測定波長:	68	6.60 ppm及び δ 7.25 ppm付近のそれぞれのシグナル
17	340 nm, スペクトル測定範囲: $220 \sim 400\text{nm}$)	69	の面積強度 A (水素数1に相当)及び面積強度 A_1 (水
18	システム適合性	70	素数1に相当)を測定するとき, 各シグナル間の面積
19	システムの性能: 試料溶液1 mLにメタノールを加え	71	強度比 A/A_1 は, $0.99 \sim 1.01$ である.
20	て100 mLとする. この液を無色の容器に入れ, 紫	72	システムの再現性: 試料溶液につき, 上記の条件で測
21	外線(主波長365 nm)を約1分間照射する. この液20	73	定を6回繰り返し返すとき, 面積強度 A のqNMR用基準
22	μL につき, 上記の条件で操作するとき, アトラク	74	物質の面積強度に対する比の相対標準偏差は1.0%
23	チロジン以外に1本の異性体のピークを認め, 異性	75	以下である.
24	体, アトラクチロジンの順に溶出し, その分離度は	76	アトラクチロジン試液, 定量用 以下の1), 又は2)により調製
25	1.5以上である.	77	する.
26	定量法 本操作は光を避けて行う. ウルトラマイクロ化学は	78	1) 本操作は光を避け, 遮光した容器を用いて行う. 定量用
27	かりを用い, 本品5 mg及び核磁気共鳴スペクトル測定用	79	アトラクチロジン(定量用1)約5 mgを精密に量り, メタノール
28	1,4-BTMSB- d_4 1 mgをそれぞれ精密に量り, 核磁気共	80	に溶かし, 正確に1000 mLとする.
29	鳴スペクトル測定用重水素化メタノール1 mLに溶かし,	81	2) 本操作は光を避け, 遮光した容器を用いて行う. 定量用
30	試料溶液とする. この液を外径5 mmのNMR試験管に入れ,	82	アトラクチロジン(定量用2)約5 mgを精密に量り, メタノール
31	核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- d_4 を	83	に溶かし, 正確に1000 mLとする. なお, 本品は定量用
32	qNMR用基準物質として, 次の試験条件で核磁気共鳴ス	84	アトラクチロジンの定量法(定量用2)で求めた含量で補正す
33	ペクトル測定法((2.21) 及び (5.01))により, ^1H NMRを	85	る.
34	測定する. qNMR用基準物質のシグナルを δ 0 ppmとし,	86	シノメニン, 定量用 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ シノメニン, 薄層クロマト
35	δ 6.60 ppm付近のシグナルの面積強度 A (水素数1に相当)	87	グラフィー用. ただし, 以下の試験に適合するもの. なお,
36	を算出する.	88	本品は定量法で求めた含量で補正して用いる.
37	アトラクチロジン($\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}$)の量(%)	89	ピークの単一性 本品5 mgを水/アセトニトリル混液(7:
38	$= M_S \times I \times P / (M \times N) \times 0.8045$	90	3) 10 mLに溶かし, 試料溶液とする. 試料溶液10 μL につき,
39	M : 本品の秤取量(mg)	91	次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行
40	M_S : 核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- d_4 の	92	い, シノメニンのピークの頂点及び頂点の前後でピーク高さ
41	秤取量(mg)	93	の midpoint 付近の2時点を含む少なくとも3時点以上でのピーク
42	I : 核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- d_4 のシ	94	の吸収スペクトルを比較するとき, スペクトルの形状に差が
43	グナルの面積強度を18.000としたときの面積強度 A	95	ない.
44	N : A に由来するシグナルの水素数	96	試験条件
45	P : 核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- d_4 の純	97	カラム, カラム温度, 移動相及び流量は「防己黄耆湯エ
46	度(%)	98	キシ」の定量法(1)の条件を準用する.
47	試験条件	99	検出器: フォトダイオードアレイ検出器(測定波長:
48	装置: ^1H 共鳴周波数400 MHz以上の核磁気共鳴スペ	100	261 nm, スペクトル測定範囲: $220 \sim 400\text{nm}$)
49	クトル測定装置	101	システム適合性
50	測定対象とする核: ^1H	102	システムの性能: 試料溶液10 μL につき, 上記の条件で
51	デジタル分解能: 0.25 Hz以下	103	操作するとき, シノメニンのピークの理論段数及びシ
52	観測スペクトル幅: $-5 \sim 15\text{ppm}$ を含む20 ppm以上	104	ンメトリー係数は, それぞれ5000段以上, 1.5以下で
		105	ある.
		106	定量法 ウルトラマイクロ化学はかりを用い, 本品5 mg及び

1	核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- <i>d</i> ₄ 1 mgをそれ	54	ーク高さの中点付近の2時点を含む少なくとも3時点以上で
2	ぞれ精密に量り, 核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化アセ	55	のピークの吸収スペクトルを比較するとき, スペクトルの形
3	トン1 mLに溶かし, 試料溶液とする. この液を外径5 mm	56	状に差がない.
4	のNMR試料管に入れ, 核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-	57	試験条件
5	BTMSB- <i>d</i> ₄ をqNMR用基準物質として, 次の試験条件で核	58	カラム, カラム温度, 移動相及び流量は「ローヤルゼリ
6	磁気共鳴スペクトル測定法(〈2.2f〉及び〈5.0f〉)により, ¹ H	59	ー」の定量法の試験条件を準用する.
7	NMRを測定する. qNMR用基準物質のシグナルをδ 0 ppm	60	検出器: フォトダイオードアレイ検出器(測定波長:
8	とし, δ 5.42 ppm付近のシグナルの面積強度 <i>A</i> (水素数1に	61	215 nm, スペクトル測定範囲: 200 ~ 400 nm)
9	相当)を算出する.	62	システム適合性
10	シノメニン(C ₁₉ H ₂₃ NO ₄)の量(%)	63	システムの性能: 本品及び分離確認用パラオキシ安息香
11	$=M_S \times I \times P / (M \times N) \times 1.4543$	64	酸プロピル1 mgずつをメタノールに溶かし50 mLと
12	<i>M</i> : 本品の秤取量(mg)	65	する. この液10 μLにつき, 上記の条件で操作すると
13	<i>M</i> _S : 核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- <i>d</i> ₄ の秤取	66	とき, 10-ヒドロキシ-2-(<i>E</i>)-デセン酸, パラオキシ
14	量(mg)	67	安息香酸プロピルの順に溶出し, その分離度は1.5
15	<i>I</i> : 核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- <i>d</i> ₄ のシグナ	68	以上である.
16	ルの面積強度を18.000としたときの面積強度 <i>A</i>	69	定量法 ウルトラマイクロ化学はかりを用い, 本品5 mg及び
17	<i>N</i> : <i>A</i> に由来するシグナルの水素数	70	核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- <i>d</i> ₄ 1 mgをそれ
18	<i>P</i> : 核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- <i>d</i> ₄ の純度	71	ぞれ精密に量り, 核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化メタ
19	(%)	72	ノール1 mLに溶かし, 試料溶液とする. この液を外径5
20	試験条件	73	mmのNMR試料管に入れ, 核磁気共鳴スペクトル測定用1,4
21	装置: ¹ H共鳴周波数400 MHz以上の核磁気共鳴スペク	74	-BTMSB- <i>d</i> ₄ をqNMR用基準物質として, 次の試験条件で
22	トル測定装置	75	核磁気共鳴スペクトル測定法(〈2.2f〉及び〈5.0f〉)により,
23	測定対象とする核: ¹ H	76	¹ H NMRを測定する. qNMR用基準物質のシグナルをδ 0
24	デジタル分解能: 0.25 Hz以下	77	ppmとし, δ 5.54 ppm及びδ 6.70 ppm付近のそれぞれのシ
25	観測スペクトル幅: -5 ~ 15 ppmを含む20 ppm以上	78	グナルの面積強度 <i>A</i> ₁ (水素数1に相当)及び <i>A</i> ₂ (水素数1に相
26	スピニング: オフ	79	当)を算出する.
27	パルス角: 90°	80	10-ヒドロキシ-2-(<i>E</i>)-デセン酸(C ₁₀ H ₁₈ O ₃)の量(%)
28	¹³ C核デカップリング: あり	81	$=M_S \times I \times P / (M \times N) \times 0.8223$
29	遅延時間: 繰り返しパルス待ち時間60秒以上	82	<i>M</i> : 本品の秤取量(mg)
30	積算回数: 8回以上	83	<i>M</i> _S : 核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- <i>d</i> ₄ の秤取
31	ダミースキャン: 2回以上	84	量(mg)
32	測定温度: 20 ~ 30°Cの一定温度	85	<i>I</i> : 核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- <i>d</i> ₄ のシグナ
33	システム適合性	86	ルの面積強度を18.000としたときの各シグナルの面積強
34	検出の確認: 試料溶液につき, 上記の条件で測定すると	87	度 <i>A</i> ₁ 及び <i>A</i> ₂ の和
35	とき, δ 5.42 ppm付近のシグナルのSN比は100以上で	88	<i>N</i> : <i>A</i> ₁ 及び <i>A</i> ₂ に由来する各シグナルの水素数の和
36	ある.	89	<i>P</i> : 核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- <i>d</i> ₄ の純度
37	システムの性能: 試料溶液につき, 上記の条件で測定す	90	(%)
38	るとき, δ 5.42 ppm付近のシグナルについて, 明ら	91	試験条件
39	かな混在物のシグナルが重なっていないことを確認す	92	装置: ¹ H共鳴周波数400 MHz以上の核磁気共鳴スペク
40	る.	93	トル測定装置
41	システムの再現性: 試料溶液につき, 上記の条件で測定	94	測定対象とする核: ¹ H
42	を6回繰り返すとき, 面積強度 <i>A</i> のqNMR用基準物質	95	デジタル分解能: 0.25 Hz以下
43	の面積強度に対する比の相対標準偏差は1.0%以下で	96	観測スペクトル幅: -5 ~ 15 ppmを含む20 ppm以上
44	ある.	97	スピニング: オフ
45	水酸化カルシウム, pH測定用 水酸化カルシウム を参照.	98	パルス角: 90°
46	10-ヒドロキシ-2-(<i>E</i>)-デセン酸, 定量用 C ₁₀ H ₁₈ O ₃ 10	99	¹³ C核デカップリング: あり
47	-ヒドロキシ-2-(<i>E</i>)-デセン酸, 薄層クロマトグラフィ	100	遅延時間: 繰り返しパルス待ち時間60秒以上
48	ー用. ただし, 以下の試験に適合するもの. なお, 本品は定	101	積算回数: 8回以上
49	量法で求めた含量で補正して用いる.	102	ダミースキャン: 2回以上
50	ピークの単一性 本品1 mgをメタノール50 mLに溶かし,	103	測定温度: 20 ~ 30°Cの一定温度
51	試料溶液とする. 試料溶液10 μLにつき, 次の条件で液体ク	104	システム適合性
52	ロマトグラフィ(〈2.0f〉)により試験を行い, 10-ヒドロキ	105	検出の確認: 試料溶液につき, 上記の条件で測定すると
53	シ-2-(<i>E</i>)-デセン酸のピークの頂点及び頂点の前後でピ	106	とき, δ 5.54 ppm及びδ 6.70 ppm付近の各シグナルの

1 SN比は100以上である。
 2 システムの性能：試料溶液につき、上記の条件で測定す
 3 るとき、 δ 5.54 ppm及び δ 6.70 ppm付近のシグナル
 4 について、明らかな混在物のシグナルが重なっていない
 5 ことを確認する。また、試料溶液につき、上記の条
 6 件で測定するとき、各シグナル間の面積強度比 A_1/A_2
 7 は、0.99～1.01である。
 8 システムの再現性：試料溶液につき、上記の条件で測定
 9 を6回繰り返すとき、面積強度 A_1 又は A_2 のqNMR用基
 10 準物質の面積強度に対する比の相対標準偏差は1.0%
 11 以下である。

12 **(E)-フェルラ酸, 定量用** $C_{10}H_{10}O_4$ (E)-フェルラ酸。た
 13 だし、以下の試験に適合するもの。なお、本品は定量法で求
 14 めた含量で補正して用いる。

15 **ピークの単一性** 本操作は光を避け、遮光した容器を用いて
 16 行う。本品5 mgを水/メタノール混液(1:1) 10 mLに溶か
 17 し、試料溶液とする。試料溶液10 μ Lにつき、次の条件で液
 18 体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い、(E)-フェ
 19 ルラ酸のピークの頂点及び頂点の前後でピーク高さの midpoint
 20 付近の2時点を含む少なくとも3時点以上でのピークの吸収ス
 21 ペクトルを比較するとき、スペクトルの形状に差がない。

22 **試験条件**
 23 カラム, カラム温度, 移動相及び流量は「当帰芍薬散エ
 24 キス」の定量法(1)の条件を準用する。

25 **検出器**：フォトダイオードアレイ検出器(測定波長：
 26 320 nm, スペクトル測定範囲：220～400 nm)

27 **システム適合性**
 28 システムの性能：試料溶液10 μ Lにつき、上記の条件で
 29 操作するとき、(E)-フェルラ酸のピークの理論段数
 30 及びシンメトリー係数は、それぞれ5000段以上、1.5
 31 以下である。

32 **定量法** ウルトラマイクロ化学はかりを用い、本品5 mg及び
 33 核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- d_4 1 mgをそれ
 34 ぞれ精密に量り、核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化メタ
 35 ノール1 mLに溶かし、試料溶液とする。この液を外径5
 36 mmのNMR試料管に入れ、核磁気共鳴スペクトル測定用1,4
 37 -BTMSB- d_4 をqNMR用基準物質として、次の試験条件で
 38 核磁気共鳴スペクトル測定法(2.21)及び(5.01)により、
 39 1H NMRを測定する。qNMR用基準物質のシグナルを δ 0
 40 ppmとし、 δ 6.06 ppm付近のシグナルの面積強度 A (水素数
 41 1に相当)を算出する。

42 (E)-フェルラ酸($C_{10}H_{10}O_4$)の量(%)
 43 $=M_S \times I \times P / (M \times N) \times 0.8573$

44 M ：本品の秤取量(mg)

45 M_S ：核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- d_4 の秤取
 46 量(mg)

47 I ：核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- d_4 のシグナ
 48 ルの面積強度を18.000としたときの面積強度 A

49 N ： A に由来するシグナルの水素数

50 P ：核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- d_4 の純度
 51 (%)

52 **試験条件**

53 装置： 1H 共鳴周波数400 MHz以上の核磁気共鳴スペク
 54 トル測定装置
 55 測定対象とする核： 1H
 56 デジタル分解能：0.25 Hz以下
 57 観測スペクトル幅：-5～15 ppmを含む20 ppm以上
 58 スピニング：オフ
 59 パルス角：90°
 60 ^{13}C 核デカップリング：あり
 61 遅延時間：繰り返しパルス待ち時間60秒以上
 62 積算回数：8回以上
 63 ダミースキャン：2回以上
 64 測定温度：20～30°Cの一定温度

65 **システム適合性**
 66 検出の確認：試料溶液につき、上記の条件で測定すると
 67 き、 δ 6.06 ppm付近のシグナルのSN比は100以上で
 68 ある。
 69 システムの性能：試料溶液につき、上記の条件で測定す
 70 るとき、 δ 6.06 ppm付近のシグナルについて、明ら
 71 かな混在物のシグナルが重なっていないことを確認す
 72 る。
 73 システムの再現性：試料溶液につき、上記の条件で測定
 74 を6回繰り返すとき、面積強度 A のqNMR用基準物質
 75 の面積強度に対する比の相対標準偏差は1.0%以下で
 76 ある。

77 **分子量マーカー, テセロイキン用** 分子量既知のマーカータン
 78 パク質で分子量測定用に調整したもの。[分子量：1.0 × 10⁴,
 79 1.5 × 10⁴, 2.0 × 10⁴, 2.5 × 10⁴, 3.7 × 10⁴, 5.0 × 10⁴,
 80 7.5 × 10⁴, 1.0 × 10⁵, 1.5 × 10⁵, 2.5 × 10⁵]

81 **メチルチモールブルー・硝酸カリウム指示薬** メチルチモール
 82 ブルー0.1 gと硝酸カリウム9.9 gを混ぜ、均質になるまで注
 83 意してすりつぶし、製する。

84 **鋭敏度** 本品20 mgを0.02 mol/L水酸化ナトリウム試液100
 85 mLに溶かすとき、液の色は僅かに青色である。次にこの液
 86 に0.01 mol/L塩化バリウム液0.05 mLを加えるとき、青色を
 87 呈し、更に0.01 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナト
 88 リウム液0.1 mLを加えるとき、液は無色となる。

89 一般試験法の部 9.41 試薬・試液の条に次の項を加える。

90 9.41 試薬・試液

91 **14-アニソイルアコニン塩酸塩** $C_{33}H_{47}NO_{11} \cdot HCl$ 白色の
 92 結晶性の粉末又は粉末である。メタノールに溶けやすく、水
 93 又はエタノール(99.5)にやや溶けにくい。融点：約210°C(分
 94 解)。

95 **吸光度** (2.24) $E_{1cm}^{1\%}$ (258 nm)：276～294 (脱水物に換算し
 96 たもの5 mg, メタノール, 200 mL)。

97 **2-アミノピリジン** $C_5H_6N_2$ 白色～淡黄色又は淡褐色の結晶、
 98 粉末又は塊である。

99 **融点** (2.60) 56～62°C

100 **確認試験** 本品のエタノール(95)溶液(1→250000)につき、
 101 紫外可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定
 102 するとき、波長232～236 nm及び波長294～298 nmに吸

1 収の極大を示す。
2 含量 98.0%以上。定量法 本品1 gをアセトン10 mLに
3 溶かす。この液1 μLにつき、次の条件でガスクロマトグラ
4 フィー (2.02) により試験を行う。得られたクロマトグラム
5 につき自動積分法により、それぞれの成分のピーク面積を測
6 定する。

$$7 \text{ 含量(\%)} = \frac{2\text{-アミノピリジンのピーク面積}}{\text{それぞれの成分のピーク面積の総和}} \times 100$$

8 操作条件

9 検出器：水素炎イオン化検出器

10 カラム：内径0.25 mm、長さ30 mのフューズドシリカ
11 管の内面にガスクロマトグラフィー用ポリエチレング
12 リコール20 Mを厚さ0.25 μmで被膜する。

13 カラム温度：170℃付近の一定温度

14 注入口温度：260℃付近の一定温度

15 検出器温度：250℃付近の一定温度

16 キャリヤーガス：ヘリウム

17 流量：2-アミノピリジンの保持時間が約4分になるよ
18 うに調整する。

19 スプリット比：1：100

20 面積測定範囲：溶媒のピークの後から2-アミノピリジ
21 ンの保持時間の5倍の範囲

22 安息香酸、定量用 C_6H_5COOH 白色の結晶性の粉末又は粉
23 末で、エタノール(95)又はアセトンに溶けやすく、水に溶け
24 にくい。なお、本品は定量法で求めた含量で補正して用いる。

25 確認試験 本品につき、定量法を準用するとき、 δ 7.26
26 ppm付近に多重線の2水素分のシグナル、 δ 7.38 ppm付近に
27 三重の三重線様の1水素分のシグナル、 δ 7.80 ppm付近に多
28 重線の2水素分のシグナルを示す。

29 ピークの単一性 本品1 mgをブシ用リン酸塩緩衝液/テト
30 ラヒドロフラン混液(183：17) 100 mLに溶かし、試料溶液
31 とする。試料溶液20 μLにつき、次の条件で液体クロマトグ
32 ラフィー (2.01) により試験を行い、安息香酸のピークの頂
33 点及び頂点の前後でピーク高さの midpoint 付近の2時点を含む少
34 なくとも3時点以上でのピークの吸収スペクトルを比較する
35 とき、スペクトルの形状に差がない。

36 試験条件

37 カラム、カラム温度、移動相及び流量は「牛車腎気丸エ
38 キス」の定量法(3)の条件を準用する。

39 検出器：フォトダイオードアレイ検出器(測定波長：
40 231 nm、スペクトル測定範囲：220～400 nm)

41 システム適合性

42 システムの性能：分離確認用ブシモノエステルアルカロ
43 イド混合標準試液20 μLにつき、上記の条件で操作す
44 るとき、ベンゾイルメサコニン、ベンゾイルヒパコニ
45 ン、14-アニソイルアコニンの順に溶出し、ベンゾ
46 イルメサコニンのピークの理論段数及びシンメトリー
47 係数は、それぞれ5000段以上、1.5以下である。

48 ただし、安息香酸(C_6H_5COOH)の量(%)が99.5～100.5%
49 に入るものは、ピークの単一性は不要とする。

50 定量法 ウルトラマイクロ化学はかりを用い、本品30 mg及び
51 核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- d_4 5 mgをそれ
52 ぞれ精密に量り、核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化アセ

53 トン5 mLに溶かし、試料溶液とする。この液を外径5 mm
54 のNMR試料管に入れ、核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-
55 BTMSB- d_4 をqNMR用基準物質として、次の試験条件で核
56 磁気共鳴スペクトル測定法(2.21)及び(5.01)により、 1H
57 NMRを測定する。qNMR用基準物質のシグナルを δ 0 ppm
58 とし、 δ 7.24～7.40 ppm及び δ 7.79～7.80 ppm付近のシ
59 グナルの面積強度 A_1 (水素数3に相当)及び A_2 (水素数2に相
60 当)を算出する。

$$61 \text{ 安息香酸}(C_6H_5COOH)\text{の量(\%)} = M_S \times I \times P / (M \times N) \times$$

$$62 \text{ 0.5392}$$

63 M : 本品の秤取量(mg)

64 M_S : 核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- d_4 の秤
65 取量(mg)

66 I : 核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- d_4 のシグ
67 ナルの面積強度を18.000としたときの各シグナルの面
68 積強度 A_1 及び A_2 の和

69 N : A_1 及び A_2 に由来する各シグナルの水素数の和

70 P : 核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- d_4 の純度
71 (%)

72 試験条件

73 装置： 1H 共鳴周波数400 MHz以上の核磁気共鳴スペクト
74 ル測定装置

75 測定対象とする核： 1H

76 デジタル分解能：0.25 Hz以下

77 観測スペクトル幅：-5～15 ppmを含む20 ppm以上

78 スピニング：オフ

79 パルス角：90°

80 ^{13}C デカップリング：あり

81 遅延時間：繰り返しパルス待ち時間60秒以上

82 積算回数：8回以上

83 ダミースキャン：2回以上

84 測定温度：20～30℃の一定温度

85 システム適合性

86 検出の確認：試料溶液につき、上記の条件で測定するとき、
87 δ 7.24～7.28 ppm、 δ 7.36～7.40 ppm及び δ 7.79～
88 7.80 ppm付近のシグナルのSN比は100以上である。

89 システムの性能：試料溶液につき、上記の条件で測定する
90 とき、 δ 7.24～7.40 ppm及び δ 7.79～7.80 ppm付近
91 のシグナルについて、明らかな混在物のシグナルが重な
92 っていないことを確認する。また、試料溶液につき、上
93 記の条件で測定するとき、各シグナル間の面積強度比
94 ($A_1/3$)/($A_2/2$)は、0.99～1.01である。

95 システムの再現性：試料溶液につき、上記の条件で測定を
96 6回繰り返すとき、面積強度 A_1 又は A_2 のqNMR用基準物
97 質の面積強度に対する比の相対標準偏差は1.0%以下で
98 ある。

99 アンモニア水(25) NH_3 [K 8085、アンモニア水、特級、密
100 度約0.91 g/mL、含量25.0～27.9%]

101 オキサリプラチン $C_8H_{14}N_2O_4Pt$ [医薬品各条]

102 核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化酢酸 重水素化酢酸、核
103 磁気共鳴スペクトル測定用 を参照。

104 確認試験用テセロイキン テセロイキン、確認試験用 を参照。

- 1 過マンガン酸カリウム試液, 0.3 mol/L 過マンガン酸カリウ
2 ム5 gを水に溶かし, 100 mLとする。
- 3 還元試液 ジチオスレイトールを0.5 mol/Lの濃度で含む溶液。
- 4 緩衝液, テセロイキンSDSポリアクリルアミドゲル電気泳動
5 用 2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸97.6 g, 2-アミ
6 ノー2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール60.6 g,
7 ラウリル硫酸ナトリウム10.0 g及びエチレンジアミン四酢酸
8 二水素二ナトリウム水和物3.0 gを水に溶かし500 mLとす
9 る。この液50 mLに水を加えて1000 mLとする。
- 10 緩衝液, テセロイキン試料用 10 mL中に2-アミノ-2-ヒ
11 ドロキシメチル-1,3-プロパンジオール塩酸塩0.67 g, 2-
12 アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール0.68
13 g, ラウリル硫酸リチウム0.80 g, エチレンジアミン四酢酸
14 二水素二ナトリウム水和物6 mg, グリセリン4 gを含む。
- 15 酢酸アンモニウム試液, 40 mmol/L 酢酸アンモニウム3.08 g
16 を水に溶かして1000 mLとする。
- 17 重水素化酢酸, 核磁気共鳴スペクトル測定用 CD₃CO₂D 核
18 磁気共鳴スペクトル測定用に製造したもの。
- 19 水酸化ナトリウム試液, 0.02 mol/L 水酸化ナトリウム試液20
20 mLに水を加えて1000 mLとする。用時製する。
- 21 炭酸リチウム, 定量用 Li₂CO₃ [医薬品各条, 「炭酸リチウ
22 ム」]
- 23 定量用安息香酸 安息香酸, 定量用 を参照。
- 24 定量用炭酸リチウム 炭酸リチウム, 定量用 を参照。
- 25 テセロイキンSDSポリアクリルアミドゲル電気泳動用緩衝液
26 緩衝液, テセロイキンSDSポリアクリルアミドゲル電気泳
27 動用 を参照。
- 28 テセロイキン, 確認試験用 C₆₉₈H₁₁₂₇N₁₇₉O₂₀₄S₈ :
29 15547.01[医薬品各条, 「テセロイキン(遺伝子組換え)」た
30 だし, 以下の確認試験に適合するもの。]
- 31 確認試験 「テセロイキン(遺伝子組換え)」の確認試験(2)に
32 従い試料溶液を調製する。試料溶液につき質量分析計を備え
33 た液体クロマトグラフにて分析を行うとき, テセロイキンの
34 構造を支持する*m/z*値のピークが得られる。
- 35 テセロイキン試料用緩衝液 緩衝液, テセロイキン試料用 を
36 参照。
- 37 テセロイキン用ポリアクリルアミドゲル ポリアクリルアミド
38 ゲル, テセロイキン用 を参照。
- 39 テセロイキン用リシルエンドペプチダーゼ リシルエンドペプ
40 チダーゼ, テセロイキン用 を参照。
- 41 テトラメチルベンジジン C₁₆H₂₀N₂ 白色～淡灰褐色の結晶
42 又は粉末である。融点: 165 ~ 172°C。
- 43 テトラメチルベンジジン試液 テトラメチルベンジジン0.25 g
44 をエタノール(95) 50 mLに溶かし, シクロヘキサンを加え
45 て250 mLとする。
- 46 トリス緩衝液, 1 mol/L, pH 9.0 2-アミノ-2-ヒドロキシ
47 メチル-1,3-プロパンジオール12.11 gを水50 mLに溶かし,
48 1 mol/L塩酸試液を加えてpHを9.0に調整した後, 水を加え
49 て100 mLとする。
- 50 薄層クロマトグラフィー用メチルオフィオポゴナノンA メチ
51 ルオフィオポゴナノンA, 薄層クロマトグラフィー用 を参
52 照。
- 53 プシモノエステルアルカロイド混合標準試液, 分離確認用 以
54 下の1)又は2)により調製する。
- 55 1) 薄層クロマトグラフィー用ベンゾイルメサコニン塩酸塩2
56 mg, ベンゾイルヒパコニン塩酸塩1 mg及び14-アニソイル
57 アコニン塩酸塩2 mgをジクロロメタンに溶かし, 正確に
58 1000 mLとする。この液5 mLを正確に量り, 低圧(真空)で
59 溶媒を留去する。用時, これにプシウリン酸塩緩衝液/テト
60 ラヒドロフラン混液(183 : 17) 5 mLを正確に加えて分離確
61 認用プシモノエステルアルカロイド混合標準試液とする。こ
62 の液20 µLにつき, 次の条件で液体クロマトグラフィー
63 (2.01)により試験を行うとき, ベンゾイルメサコニン, ベ
64 ンゾイルヒパコニン, 14-アニソイルアコニンの順に溶出
65 し, それぞれの分離度は4以上である。
- 66 試験条件
67 カラム, カラム温度, 移動相及び流量は「牛車腎気丸エ
68 キス」の定量法(3)の試験条件を準用する。
69 検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 245 nm)
- 70 2) 薄層クロマトグラフィー用ベンゾイルメサコニン塩酸塩2
71 mg, ベンゾイルヒパコニン塩酸塩1 mg及び14-アニソイル
72 アコニン塩酸塩2 mgをプシウリン酸塩緩衝液/テトラヒド
73 ロフラン混液(183 : 17)に溶かし, 正確に1000 mLとし, 分
74 離確認用プシモノエステルアルカロイド混合標準試液とする。
75 この液20 µLにつき, 次の条件で液体クロマトグラフィー
76 (2.01)により試験を行うとき, ベンゾイルメサコニン, ベ
77 ンゾイルヒパコニン, 14-アニソイルアコニンの順に溶出
78 し, それぞれの分離度は4以上である。
- 79 試験条件
80 カラム, カラム温度, 移動相及び流量は「牛車腎気丸エ
81 キス」の定量法(3)の試験条件を準用する。
82 検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 245 nm)。
- 83 分離確認用プシモノエステルアルカロイド混合標準試液 プシ
84 モノエステルアルカロイド混合標準試液, 分離確認用 を参
85 照。
- 86 ベンゾイルヒパコニン塩酸塩 C₃₁H₄₃NO₉ · HCl 白色の結晶
87 又は結晶性の粉末である。メタノールに溶けやすく, 水にや
88 や溶けやすく, エタノール(99.5)にやや溶けにくい。融点:
89 約230°C(分解)。
- 90 吸光度 (2.24) $E_{1cm}^{1\%}$ (230 nm): 225 ~ 240 (脱水物に換算し
91 たもの5 mg, メタノール, 200 mL)。
- 92 ポリアクリルアミドゲル, テセロイキン用 分離ゲルのアクリ
93 ルアミド濃度を12%, 濃縮ゲルのアクリルアミド濃度を4%
94 としたポリアクリルアミドゲル。
- 95 メチルオフィオポゴナノンA, 薄層クロマトグラフィー用
96 C₁₉H₁₈O₆ 白色～薄い黄色の結晶又は粉末である。エタノ
97 ール(99.5)にやや溶けにくく, メタノールに溶けにくく, 水
98 にほとんど溶けない。
- 99 確認試験 本品につき, 赤外吸収スペクトル測定法 (2.25)
100 の臭化カリウム錠剤法により測定するとき, 波数3430 cm⁻¹,
101 1619 cm⁻¹及び1251 cm⁻¹付近に吸収を認める。
- 102 純度試験 類縁物質 本品2 mgをメタノール2 mLに溶かし,
103 試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り, メタノールを
104 加えて正確に20 mLとし, 標準溶液とする。これらの液につ
105 き, 薄層クロマトグラフィー (2.03)により試験を行う。試
106 料溶液10 µLを薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用い
107 て調製した薄層板にスポットする。次にヘキサン/酢酸エチ
108 ル/酢酸(100)混液(30 : 10 : 1)を展開溶媒として約7 cm展開

1 した後, 薄層板を風乾する. これに塩化鉄(III)・メタノール
2 試液を均等に噴霧するとき, R_f 値0.3付近の主スポット及び
3 原点のスポット以外のスポットを認めない. また, 試料溶液
4 及び標準溶液10 μL ずつを薄層クロマトグラフィー用オクタ
5 デシルシリル化シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポッ
6 トする. 次にメタノール/水混液(9:1)を展開溶媒として約
7 7 cm展開した後, 薄層板を風乾する. これに塩化鉄(III)・メ
8 タノール試液を均等に噴霧するとき, 試料溶液から得た R_f 値
9 0.4付近の主スポット以外のスポットは, 標準溶液から得た
10 スポットより濃くない.

11 **2-(*N*-モルホリノ)エタンスルホン酸** $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ 白色の
12 結晶又は粉末.

13 **ラウリル硫酸リチウム** $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{LiO}_4\text{S}$ 白色の結晶又は結晶性
14 の粉末.

15 **純度試験** 本品の0.1 mol/L溶液につき, 紫外可視吸光度測
16 定法(2.24)により波長260 nm及び280 nmにおける吸光度
17 を測定するとき, いずれも0.05以下である.

18 **リシルエンドペプチダーゼ, テセロイキン用** 質量分析グレー
19 ド

20 **両性担体液, pH 7 ~ 9用** 淡黄色~黄色の液. ポリアクリル
21 アミドゲルに混入し電場をかけると, pH 7 ~ 9の範囲で
22 pH勾配を形成する性質をもつ種類の分子からなる混合物.

23 一般試験法の部 9.42 クロマトグラフィー用担体/充填剤
24 の条に次の項を加える.

25 9.42 クロマトグラフィー用担体/充填剤

26 液体クロマトグラフィー用フェニルカルバモイル化セルロース
27 で被覆したシリカゲル フェニルカルバモイル化セルロース
28 で被覆したシリカゲル, 液体クロマトグラフィー用 を参照.
29 フェニルカルバモイル化セルロースで被覆したシリカゲル, 液
30 体クロマトグラフィー用 液体クロマトグラフィー用に製造
31 したものの.

32 一般試験法の部 9.62 計量器・用器の条はかり及び分銅の
33 項を次のように改める.

34 9.62 計量器・用器

35 はかり(天秤)及び分銅

36 (1) 化学はかり(化学天秤): 0.1 mgの桁まで読み取れる
37 もの.

38 (2) セミマイクロ化学はかり(セミマイクロ化学天秤): 10 μg
39 の桁まで読み取れるもの.

40 (3) ミクロ化学はかり(ミクロ化学天秤): 1 μg の桁まで
41 読み取れるもの.

42 (4) ウルトラマイクロ化学はかり(ウルトラマイクロ化学天
43 秤): 0.1 μg の桁まで読み取れるもの.

44 (5) はかり(天秤)は, 国際単位系(SI)へのトレーサビリティ
45 が確保された校正を実施していること. また, 下記に示す

要件を満たす性能を有すること.

繰返し性(併行精度)の要件

10回以上の分銅のせ降ろしにより得られたはかり(天秤)の表示値の標準偏差 s を使用し, 式(1)により最小計量値の推定値を確認する. また, その標準偏差 s を使用し, 式(2)より求めた最小はかり取り量の精度が0.10%以下であることを確認する. なお, 最小はかり取り量とは, 最小計量値を考慮した繰返し性(併行精度)を確保できる程度の実際の秤量下限値をいう.

$$m_{\min} = 2000 \times s \quad (1)$$

$$\frac{2 \times s}{m_{\text{snw}}} \times 100 \leq 0.10 \quad (2)$$

m_{\min} : 最小計量値の推定値

s : 10回以上の分銅の繰返し秤量におけるはかり(天秤)の表示値の標準偏差

m_{snw} : 最小はかり取り量

ただし, はかり(天秤)の最小表示値を d としたとき, $s < 0.41 \times d$ の場合, s は $0.41 \times d$ に置き換える.

最小計量値は, はかり(天秤)の一時的な機器的能力値として確認されるもので, はかり取りを行う条件により異なるため, 定期的に確認を行う. 確認を行う場合, 分銅は, はかり(天秤)の最大秤量値の5%程度の質量で, かつ100 mg以上とする. なお, 最大秤量値とは, はかり(天秤)の秤量可能な最大の質量をいう.

正確さ(真度)の要件

正確さ(真度)には感度誤差, 直線性誤差, 偏置誤差が含まれる. そのうち, 感度の正確さに関し, 1回の分銅のせ降ろしにより得られたはかり(天秤)の表示値と分銅の質量値から, 下記の式により得られる誤差が0.05%以下であること.

$$\frac{|I - m|}{m} \times 100 \leq 0.05$$

I : 1回の分銅の秤量におけるはかり(天秤)の表示値

m : 分銅の質量値(公称値又は協定質量値)

分銅は, はかり取りを行う範囲の上限程度, 又ははかり(天秤)の最大秤量値の5 ~ 100%の質量を有するものを用いる.

(6) 偏置誤差の確認を除き, はかり(天秤)の正確さ(真度)の確認に使用する分銅は, 国際単位系(SI)へのトレーサビリティが確保された校正を実施していること. また, 使用要件を満たす精度等級を有すること.

第十八改正日本薬局方第二追補(案)

医薬品各条目次

ア	セ
アリピプラゾール…………… 1	セファドロキシル…………… 11
亜硫酸水素ナトリウム…………… 2	セファドロキシルカプセル…………… 11
乾燥亜硫酸ナトリウム…………… 2	シロップ用セファドロキシル…………… 11
アンレキサノクス…………… 2	ソ
アンレキサノクス錠…………… 2	ソルビタンセスキオレイン酸エステル…………… 11
エ	タ
エデト酸ナトリウム水和物…………… 2	タルク…………… 11
オ	乾燥炭酸ナトリウム…………… 11
オキサリプラチン…………… 2	炭酸ナトリウム水和物…………… 11
オキサリプラチン注射液…………… 4	炭酸リチウム錠…………… 11
カ	テ
カルメロースカルシウム…………… 6	デキストラン 70…………… 12
ク	テセロイキン(遺伝子組換え)…………… 12
グリセリン…………… 6	ト
濃グリセリン…………… 6	トルバブタン…………… 14
クリンダマイシンリン酸エステル…………… 6	トルバブタン錠…………… 15
クロニジン塩酸塩…………… 7	トルブタミド…………… 16
ケ	トルブタミド錠…………… 16
軽質無水ケイ酸…………… 7	ハ
ケイ酸マグネシウム…………… 7	白糖…………… 16
ゲフィチニブ錠…………… 7	パラフィン…………… 16
コ	流動パラフィン…………… 16
ゴセレリン酢酸塩…………… 8	軽質流動パラフィン…………… 16
シ	ヒ
シクロホスファミド水和物…………… 9	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース…………… 16
シチコリン…………… 10	ヒプロメロース…………… 17
ス	ピロ亜硫酸ナトリウム…………… 17
ステアリン酸カルシウム…………… 10	フ
ステアリン酸ポリオキシシル 40…………… 11	フェブキソスタット…………… 18
ステアリン酸マグネシウム…………… 11	フェブキソスタット錠…………… 19
	ブドウ糖…………… 21
	プロピレングリコール…………… 21

へ

ベクロメタゾンプロピオン酸エステル……………21

ホ

ポリスチレンスルホン酸ナトリウム……………21

メ

メグルミン……………22

メチルセルロース……………22

モ

モノステアリン酸アルミニウム……………23

ヨ

ヨウ化ナトリウム……………23

ロ

ロキソプロフェンナトリウム水和物……………23

ロルノキシカム……………23

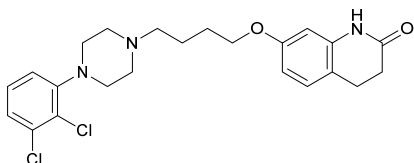
ロルノキシカム錠……………25

1 医薬品各条 改正事項

2 医薬品各条の部 L-アラニンの条の次に次の一条を加える。

3 アリピプラゾール

4 Aripiprazole



5
6 $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$: 448.39
7 7-{4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butoxy}-3,4-
8 dihydroquinolin-2(1H)-one
9 [129722-12-9]

10 本品を乾燥したものは定量するとき、アリピプラゾール
11 ($C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$) 98.0 ~ 102.0%を含む。

12 性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。
13 本品はジクロロメタンに溶けやすく、水、アセトニトリル、
14 メタノール又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。
15 本品は結晶多形が認められる。

16 確認試験

17 (1) 本品のメタノール溶液(1→50000)につき、紫外可視
18 吸光度測定法 (2.24) により吸収スペクトルを測定し、本品
19 のスペクトルと本品の参照スペクトル又はアリピプラゾール
20 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
21 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
22 の吸収を認める。

23 (2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法 (2.25) の臭
24 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
25 品の参照スペクトル又はアリピプラゾール標準品のスペク
26 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
27 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
28 を認めるときは、本品及びアリピプラゾール標準品をそれぞ
29 れジクロロメタンに溶かした後、ジクロロメタンを蒸発し、
30 残留物につき、同様の試験を行う。

31 純度試験 類縁物質 本操作は遮光した容器を用いて行う。定
32 量法で得た試料溶液を試料溶液とする。試料溶液1 mLを正
33 確に量り、溶解液を加えて正確に100 mLとする。この液5
34 mLを正確に量り、溶解液を加えて正確に50 mLとし、標準
35 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、
36 次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行
37 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
38 定するとき、試料溶液のアリピプラゾール以外のピーク面積
39 は、標準溶液のアリピプラゾールのピーク面積より大きく
40 なく、試料溶液のアリピプラゾール以外のピークの合計面積は、
41 標準溶液のアリピプラゾールのピーク面積の3倍より大きく
42 ない。ただし、アリピプラゾールに対する相対保持時間約

43 0.2の類縁物質A及び約0.8の類縁物質Bのピーク面積は自動
44 積分法で求めた面積にそれぞれ感度係数0.7を乗じた値とす
45 る。

46 溶解液：水／アセトニトリル／メタノール／酢酸(100)混
47 液(60：30：10：1)

48 試験条件

49 検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は定量法
50 の試験条件を準用する。

51 面積測定範囲：溶媒のピークの後から注入後25分まで
52 システム適合性

53 システムの性能は定量法のシステム適合性を準用する。
54 検出の確認：試料溶液1 mLに溶解液を加えて20 mLと
55 する。この液2 mLに溶解液を加えて20 mLとし、シ
56 ステム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験
57 用溶液2 mLを正確に量り、溶解液を加えて正確に20
58 mLとする。この液20 μ Lから得たアリピプラゾールの
59 ピーク面積が、システム適合性試験用溶液のアリピ
60 プラゾールのピーク面積の7 ~ 13%になることを確
61 認する。

62 システムの再現性：標準溶液20 μ Lにつき、上記の条件
63 で試験を6回繰り返すとき、アリピプラゾールのピー
64 ク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

65 乾燥減量 (2.41) 0.1%以下(1 g, 105°C, 3時間)。

66 強熱残分 (2.44) 0.1%以下(1 g)。

67 定量法 本操作は遮光した容器を用いて行う。本品及びアリピ
68 プラゾール標準品を乾燥し、その約50 mgずつを精密に量り、
69 それぞれ溶解液に溶かし、正確に50 mLとする。これらの液
70 5 mLずつを正確に量り、それぞれ溶解液を加えて正確に50
71 mLとし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準
72 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
73 フィー (2.01) により試験を行い、それぞれの液のアリピ
74 プラゾールのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

75 アリピプラゾール($C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$)の量(mg) = $M_S \times A_T / A_S$

76 M_S : アリピプラゾール標準品の秤取量(mg)

77 溶解液：水／アセトニトリル／メタノール／酢酸(100)混
78 液(60：30：10：1)

79 試験条件

80 検出器：紫外吸光度計(測定波長：254 nm)

81 カラム：内径4.6 mm、長さ10 cmのステンレス管に3
82 μ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル
83 化シリカゲルを充填する。

84 カラム温度：25°C付近の一定温度

85 移動相A：薄めたトリフルオロ酢酸(1→2000)／液体ク
86 ロマトグラフィー用アセトニトリル混液(9：1)

87 移動相B：液体クロマトグラフィー用アセトニトリル／
88 薄めたトリフルオロ酢酸(1→2000)混液(9：1)

89 移動相の送液：移動相A及び移動相Bの混合比を次のよ
90 うに変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間 (分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)
0 ~ 2	80	20
2 ~ 10	80 → 65	20 → 35
10 ~ 20	65 → 10	35 → 90

20 ~ 25 10 90

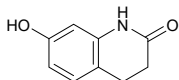
- 1 流量：毎分1.2 mL
 2 システム適合性
 3 システムの性能：アリピプラゾール標準品及びシステム
 4 適合性試験用アリピプラゾール*N*-オキシド標準品5
 5 mgずつを溶解液100 mLに溶かす。この液1 mLを量
 6 り、溶解液を加えて50 mLとする。この液20 μLにつ
 7 き、上記の条件で操作するとき、アリピプラゾール、
 8 アリピプラゾール*N*-オキシドの順に溶出し、その分
 9 離度は2.0以上であり、アリピプラゾールのピークの
 10 シンメトリー係数は1.5以下である。
 11 システムの再現性：標準溶液20 μLにつき、上記の条件
 12 で試験を6回繰り返すとき、アリピプラゾールのピー
 13 ク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

14 貯法 容器 気密容器。

15 その他

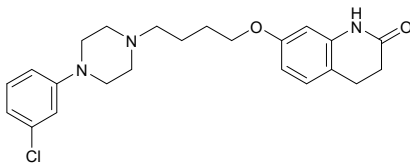
16 類縁物質A：

17 7-Hydroxy-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one



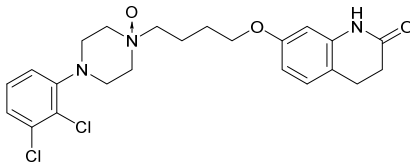
19 類縁物質B：

20 7-{4-[4-(3-Chlorophenyl)piperazin-1-yl]butoxy}-3,4-
 21 dihydroquinolin-2(1*H*)-one



23 アリピプラゾール*N*-オキシド：

24 4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-{4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 25 yl)oxy]butyl}piperazine 1-oxide



27 医薬品各条の部 亜硫酸水素ナトリウムの条純度試験の項ヒ
 28 素の目を削る。

29 医薬品各条の部 乾燥亜硫酸ナトリウムの条純度試験の項ヒ
 30 素の目を削る。

31 医薬品各条の部 アンレキサノクスの条を削る。

32 医薬品各条の部 アンレキサノクス錠の条を削る。

33 医薬品各条の部 エデト酸ナトリウム水和物の条確認試験の
 34 項を次のように改める。

35 エデト酸ナトリウム水和物

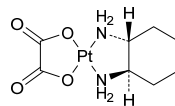
36 確認試験

- 37 (1) 本品0.5 gを水20 mLに溶かし、希塩酸1 mLを加える
 38 とき、白色の沈殿を生じる。沈殿をろ取り、水50 mLで洗い、
 39 105℃で1時間乾燥するとき、その融点(2.60)は240 ~
 40 244℃(分解)である。
 41 (2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法(2.25)の臭
 42 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
 43 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
 44 一波数のところに同様の強度の吸収を認める。
 45 (3) 本品の水溶液(1→20)はナトリウム塩の定性反応(1)
 46 (1.09)を呈する。

47 医薬品各条の部 オキサプロジンの条の次に次の二条を加え
 48 る。

49 オキサリプラチン

50 Oxaliplatin



51

52 C₈H₁₄N₂O₄Pt : 397.29

53 (SP-4-2)-[(1*R*,2*R*)-Cyclohexane-1,2-diamine-
 54 κ*N*,κ*N'*][ethanedioato (2-)-κ*O*¹,κ*O*²]platinum
 55 [61825-94-3]

56 本品は定量するとき、換算した乾燥物に対し、オキサリプ
 57 ラチン(C₈H₁₄N₂O₄Pt) 98.0 ~ 102.0%を含む。

58 性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

59 本品は水に溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、
 60 エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

61 旋光度 [α]_D²⁰ : +74.5 ~ +78.0°(乾燥物に換算したもの
 62 0.25 g, 水, 50 mL, 100 mm)。

63 確認試験

- 64 (1) 本品の水溶液(1→500) 2 mLに薄めた塩化スズ(II)試
 65 液(1→15) 2 ~ 3滴を加えて30分間放置するとき、黄色~橙
 66 黄色の沈殿を生じる。
 67 (2) 本品の水溶液(1→10000)につき、紫外可視吸光度測
 68 定法(2.24)により吸収スペクトルを測定し、本品のスペク
 69 トルと本品の参照スペクトル又はオキサリプラチン標準品に
 70 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、

1 両者のスペクトルは同一波長のところと同様の強度の吸収を
2 認める。

3 (3) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法 (2.25) の臭
4 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
5 品の参照スペクトル又はオキサリプラチン標準品のスペクトル
6 を比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところ
7 同様の強度の吸収を認める。

8 純度試験

9 (1) 酸又はアルカリ 本品0.20 gを新たに煮沸して冷却し
10 た水に溶かし100 mLとする。この液50 mLにフェノールフ
11 タレイン試液0.5 mLを加えるとき、液は無色である。この
12 液に0.01 mol/L水酸化ナトリウム液0.6 mLを加えるとき、
13 液は微赤色を呈する。

14 (2) 類縁物質B 本操作は、試料溶液調製後20分以内に行
15 う。本品約0.1 gを精密に量り、水に溶かし、正確に50 mL
16 とし、試料溶液とする。別に純度試験用オキサリプラチン類
17 縁物質B二硝酸塩標準品約12.5 mgを精密に量り、63 mLの
18 メタノールに溶かした後、水を加えて正確に250 mLとする。
19 この液5 mLを正確に量り、水を加えて正確に100 mLとし、
20 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
21 とり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試
22 験を行う。それぞれの液の類縁物質Bのピーク面積 A_{T1} 及び
23 A_S を自動積分法により測定し、次式により計算するとき、
24 本品中の類縁物質Bの量は0.1%以下である。

25 類縁物質Bの量(%)= $M_S/M_T \times A_{T1}/A_S \times 0.797$

26 M_S : 純度試験用オキサリプラチン類縁物質B二硝酸塩標
27 準品の秤取量(mg)

28 M_T : 本品の秤取量(mg)

29 0.797: 類縁物質B二硝酸塩の類縁物質Bへの換算係数

30 試験条件

31 検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 215 nm)

32 カラム: 内径4.6 mm, 長さ25 cmのステンレス管に5
33 µmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル
34 化シリカゲルを充填する。

35 カラム温度: 40°C付近の一定温度

36 移動相: リン酸二水素カリウム1.36 g及び1-ヘプタン
37 スルホン酸ナトリウム1 gを水1000 mLに溶かし、リ
38 ン酸を加えてpH 3.0に調整する。この液800 mLに液
39 体クロマトグラフィー用アセトニトリル200 mLを加
40 える。

41 流量: 毎分2.0 mL

42 面積測定範囲: 溶媒のピークの後から類縁物質Bの保持
43 時間の約2.5倍の範囲

44 システム適合性

45 検出の確認: 標準溶液1 mLを正確に量り、水を加えて
46 正確に10 mLとする。この液20 µLから得た類縁物質
47 Bのピーク面積が、標準溶液の類縁物質Bのピーク面
48 積の7~13%になることを確認する。

49 システムの性能: 本品の薄めた希水酸化ナトリウム試液
50 (1→20)溶液(1→500)を60°Cで約2時間加熱後、放冷す
51 る。この液の1 mLをとり、水を加えて正確に10 mL
52 とした液20 µLにつき、上記の条件で操作するとき、

53 類縁物質Bと類縁物質Bに対する相対保持時間約1.4の
54 ピークの分離度は4以上であり、類縁物質Bのピーク
55 のシンメトリー係数は2.0以下である。

56 システムの再現性: 標準溶液20 µLにつき、上記の条件
57 で試験を6回繰り返すとき、類縁物質Bのピーク面積
58 の相対標準偏差は3.0%以下である。

59 (3) その他の類縁物質 本操作は、試料溶液調製後20分
60 以内に行う。本品0.10 gを水に溶かして50 mLとし、試料溶
61 液とする。この液1 mLを正確に量り、水を加えて正確に
62 100 mLとする。この液5 mLを正確に量り、水を加えて正確
63 に50 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10
64 µLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー
65 (2.01) により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面
66 積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のオキサリプ
67 ラチンに対する相対保持時間約0.6の類縁物質Cのピーク面
68 積は、標準溶液のオキサリプラチンのピーク面積の4.4倍よ
69 り大きくない。また、試料溶液のオキサリプラチン及び上記
70 以外のピークの合計面積は、標準溶液のオキサリプラチンの
71 ピーク面積より大きくない。

72 試験条件

73 検出器, カラム, カラム温度, 移動相及び流量は定量法
74 の試験条件を準用する。

75 面積測定範囲: 溶媒のピークの後からオキサリプラチン
76 の保持時間の約3倍の範囲

77 システム適合性

78 検出の確認: 標準溶液1 mLを正確に量り、水を加えて
79 正確に10 mLとする。この液10 µLから得たオキサリ
80 プラチンのピーク面積が、標準溶液のオキサリプラチ
81 ンのピーク面積の7~13%になることを確認する。

82 システムの性能: 試料溶液1 mL及び1 mol/L塩化ナトリ
83 ウム試液1 mLをとり、水を加えて10 mLとする。別
84 に試料溶液1 mL及び薄めた過酸化水素(30) (1→3000)
85 1 mLをとり、水を加えて10 mLとする。これらの液
86 を60°Cで約2時間加熱後、放冷する。これらの液それ
87 ぞれ1 mLを混和し、水を加えて10 mLとする。この
88 液10 µLにつき、上記の条件で操作するとき、オキサ
89 リプラチンに対する相対保持時間約0.9のピークとオ
90 キサリプラチンの分離度は2.0以上であり、オキサリ
91 プラチンのシンメトリー係数は2.0以下である。

92 システムの再現性: 標準溶液10 µLにつき、上記の条件
93 で試験を6回繰り返すとき、オキサリプラチンのピー
94 ク面積の相対標準偏差は3.0%以下である。

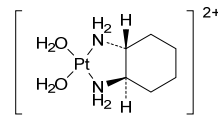
95 (4) 鏡像異性体 本品30 mgをメタノールに溶かして50
96 mLとし、試料溶液とする。この液5 mLを正確に量り、メ
97 タノールを加えて正確に100 mLとする。この液2 mLを正確に
98 量り、メタノールを加えて正確に100 mLとし、標準溶液と
99 する。試料溶液及び標準溶液20 µLずつを正確にとり、次の
100 条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行う。
101 それぞれの液の各々のピーク高さを自動ピーク高さ法により
102 測定するとき、試料溶液のオキサリプラチンに対する相対保
103 持時間約1.2のピーク高さは、標準溶液のオキサリプラチ
104 ンのピーク高さより大きくない。

105 試験条件

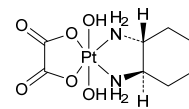
106 検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 254 nm)

1 カラム：内径4.6 mm，長さ25 cmのステンレス管に5
2 μm の液体クロマトグラフィー用フェニルカルバモイ
3 ル化セルロースで被覆したシリカゲルを充填する。
4 カラム温度：40°C付近の一定温度
5 移動相：メタノール/エタノール(99.5)混液(7：3)
6 流量：毎分0.3 mL
7 システム適合性
8 システムの性能：標準溶液20 μL につき，上記の条件で
9 操作するとき，オキサリプラチンのピークの理論段数
10 及びシンメトリー係数はそれぞれ5000段以上，2.0以
11 下である。
12 システムの再現性：標準溶液20 μL につき，上記の条件
13 で試験を6回繰り返すとき，オキサリプラチンのピー
14 ク高さの相対標準偏差は3.0%以下である。
15 (5) シュウ酸 本操作は，試料溶液調製後20分以内に行
16 う。本品0.100 gを正確に量り，水に溶かし，正確に50 mL
17 とし，試料溶液とする。別にシュウ酸二水和物14 mgを正確
18 に量り，水に溶かし，正確に250 mLとする。この液5 mLを
19 正確に量り，水を加えて正確に100 mLとし，標準溶液とす
20 る。試料溶液及び標準溶液20 μL ずつを正確にとり，次の条
21 件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行う。そ
22 れぞれの液のシュウ酸のピーク面積を自動積分法により測定
23 するとき，試料溶液のシュウ酸のピーク面積は，標準溶液の
24 シュウ酸のピーク面積より大きくない。
25 試験条件
26 検出器：紫外吸光度計(測定波長：205 nm)
27 カラム：内径4.6 mm，長さ25 cmのステンレス管に5
28 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル
29 化シリカゲルを充填する。
30 カラム温度：40°C付近の一定温度
31 移動相：40%テトラブチルアンモニウムヒドロキシド
32 試液2.6 mL及びリン酸二水素カリウム1.36 gを水に溶
33 かして1000 mLとし，リン酸を加えてpH 6.0に調整
34 する。この液800 mLに液体クロマトグラフィー用ア
35 セトニトリル200 mLを加える。
36 流量：毎分2.0 mL
37 システム適合性
38 システムの性能：標準溶液20 μL につき，上記の条件で
39 操作するとき，シュウ酸のピークの理論段数及びシン
40 メトリー係数は，それぞれ5000段以上，2.0以下であ
41 る。
42 システムの再現性：標準溶液20 μL につき，上記の条件
43 で試験を6回繰り返すとき，シュウ酸のピーク面積の
44 相対標準偏差は3.0%以下である。
45 乾燥減量 (2.41) 0.5%以下(1 g, 105°C, 2時間)。
46 定量法 本品及びオキサリプラチン標準品(別途本品と同様の
47 方法で乾燥減量 (2.41) を測定しておく)約20 mgずつを精密
48 に量り，それぞれを水に溶かし，正確に200 mLとし，試料
49 溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 μL ずつ
50 を正確にとり，次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01)
51 により試験を行い，それぞれの液のオキサリプラチンのピー
52 ク面積 A_T 及び A_S を測定する。
53 オキサリプラチン($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{Pt}$)の量(mg)

54 $=M_S \times A_T / A_S$
55 M_S ：乾燥物に換算したオキサリプラチン標準品の秤取量
56 (mg)
57 試験条件
58 検出器：紫外吸光度計(測定波長：210 nm)
59 カラム：内径4.6 mm，長さ25 cmのステンレス管に5
60 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル
61 化シリカゲルを充填する。
62 カラム温度：40°C付近の一定温度
63 移動相：水1000 mLにリン酸を加えてpH 3.0に調整す
64 る。この液990 mLに液体クロマトグラフィー用アセ
65 トニトリル10 mLを加える。
66 流量：毎分1.2 mL
67 システム適合性
68 システムの性能：標準溶液20 μL につき，上記の条件で
69 操作するとき，オキサリプラチンのピークの理論段数
70 及びシンメトリー係数は，それぞれ3000段以上，2.0
71 以下である。
72 システムの再現性：標準溶液20 μL につき，上記の条件
73 で試験を6回繰り返すとき，オキサリプラチンのピー
74 ク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。
75 貯法 容器 気密容器
76 その他
77 類縁物質B：
78 (SP-4-2)-Diaqua[(1R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine-
79 $\kappa\text{N},\kappa\text{N}'$] platinum



80
81 類縁物質C：
82 (OC-6-33)-[(1R,2R)-Cyclohexane-1,2-diamine-
83 $\kappa\text{N},\kappa\text{N}'$][ethanedioato(2-)- $\kappa\text{O}^1,\kappa\text{O}^2$]dihydroxyplatinum



85 オキサリプラチン注射液

86 Oxaliplatin Injection

87 本品は水性の注射剤である。
88 本品は定量するとき，表示量の95.0 ~ 105.0%に対応す
89 るオキサリプラチン($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{Pt}$ ：397.29)を含む。
90 製法 本品は「オキサリプラチン」をとり，注射剤の製法によ
91 り製する。
92 性状 本品は無色澄明の液である。
93 確認試験 本品の「オキサリプラチン」5 mgに対応する容量
94 をとり，水を加えて50 mLとする。この液につき，紫外可視

1 吸光度測定法 (2.24) により吸収スペクトルを測定するとき、
2 波長247～251 nmに吸収の極大を示す。

3 pH 別に規定する。

4 純度試験

5 (1) 類縁物質 本品の「オキサリプラチン」50 mgに対
6 応する容量を正確に量り、水を加えて正確に10 mLとし、試
7 料溶液とする。別に純度試験用オキサリプラチン類縁物質B
8 二硝酸塩標準品約12.5 mgを精密に量り、メタノール25 mL
9 を加えよく振り混ぜた後、薄めた2 mol/L硝酸試液(1→200)
10 を加えて溶かし、正確に100 mLとする。この液25 mLを正
11 確に量り、薄めた2 mol/L硝酸試液(1→200)を加えて正確に
12 100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20
13 μLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー
14 (2.01) により試験を行う。それぞれの液の類縁物質Bのピー
15 ク面積 A_{T1} 及び A_S 、並びに試料溶液の類縁物質Bに対する相
16 対保持時間約1.4の類縁物質IAのピーク面積 A_{T2} 、その他の
17 個々の類縁物質のピーク面積 A_{Tn} を自動積分法により測定す
18 る。次式により計算するとき、本品中の類縁物質B及び類縁
19 物質IAは、それぞれ0.65%以下及び0.50%以下であり、そ
20 の他の個々の類縁物質は0.20%以下及びその他の類縁物質の
21 合計は1.00%以下である。ただし、試料溶液の類縁物質IA
22 及びその他の類縁物質のピーク面積は自動積分法で求めた面
23 積にそれぞれ感度係数0.40及び0.25を乗じた値とする。

24 類縁物質Bの量(%)= $M_S \times A_{T1} / A_S \times 0.797 \times 1/20$

25 類縁物質IAの量(%)

26 = $M_S \times A_{T2} / A_S \times 0.797 \times 1/20$

27 その他の個々の類縁物質の量(%)

28 = $M_S \times A_{Tn} / A_S \times 0.797 \times 1/20$

29 M_S : 純度試験用オキサリプラチン類縁物質B二硝酸塩標
30 準品の秤取量(mg)

31 0.797: 類縁物質B二硝酸塩の類縁物質Bへの換算係数

32 試験条件

33 検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 210 nm)

34 カラム: 内径4.6 mm, 長さ75 mmのステンレス管に3
35 μmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル
36 化シリカゲルを充填する。

37 カラム温度: 10°C付近の一定温度

38 移動相A: 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム0.55 g及
39 びリン酸二水素カリウム1.36 gを水1000 mLに溶かし、
40 リン酸を加えてpH 3.0に調整する。この液810 mLに
41 液体クロマトグラフィー用メタノール190 mLを加え
42 る。

43 移動相B: 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム0.55 g及
44 びリン酸二水素カリウム1.36 gを水1000 mLに溶かし、
45 リン酸を加えてpH 3.0に調整する。この液495 mLに
46 液体クロマトグラフィー用メタノール505 mLを加え
47 る。

48 移動相の送液: 移動相A及び移動相Bの混合比を次のよ
49 うに変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間 (分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)
0 ~ 0.1	100	0

0.1 ~ 45.1 100 → 0 0 → 100

50 流量: 毎分1.0 mL

51 面積測定範囲: 試料溶液注入後45分間

52 システム適合性

53 検出の確認: 標準溶液1 mLを正確に量り、水を加えて
54 正確に10 mLとする。この液20 μLから得た類縁物質
55 Bのピーク面積が、標準溶液の類縁物質Bのピーク面
56 積の8～12%になることを確認する。

57 システムの性能: オキサリプラチンの薄めた希水酸化ナ
58 トリウム試液(1→20)溶液(1→500)を60°Cで約2時間加
59 熱後、放冷する。この液1 mLに水を加えて10 mLと
60 し、システム適合性試験用溶液とする。この液20 μL
61 につき、上記の条件で操作するとき、類縁物質B、類
62 縁物質IAの順に検出し、その分離度は8以上であり、
63 類縁物質Bのピークのシンメトリー係数は2.0以下で
64 ある。

65 システムの再現性: 標準溶液20 μLにつき、上記の条件
66 で試験を6回繰り返すとき、類縁物質Bのピーク面積
67 の相対標準偏差は2.0%以下である。

68 (2) シュウ酸 本品の「オキサリプラチン」50 mgに対
69 応する容量を正確に量り、水を加えて正確に10 mLとし、試
70 料溶液とする。別にシュウ酸二水和物44 mgを正確に量り、水
71 を加えて正確に250 mLとする。この液20 mLを正確に量り、
72 水を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液
73 及び標準溶液10 μLずつを正確にとり、次の条件で液体クロ
74 マトグラフィー (2.01) により試験を行う。それぞれの液の
75 シュウ酸のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試
76 料溶液のシュウ酸のピーク面積は標準溶液のシュウ酸のピー
77 ク面積の3/5より大きくない。

78 試験条件

79 検出器, カラム, カラム温度は「オキサリプラチン」の
80 定量法の試験条件を準用する。

81 移動相: 40%テトラブチルアンモニウムヒドロキシド
82 試液2.6 mL及びリン酸二水素カリウム1.36 gを水に溶
83 かし1000 mLとし、リン酸を加えてpH 6.0に調整
84 する。この液800 mLに液体クロマトグラフィー用ア
85 セトニトリル200 mLを加える。

86 流量: 毎分2.0 mL

87 システム適合性

88 検出の確認: 標準溶液1 mLを正確に量り、水を加えて
89 正確に10 mLとする。この液10 μLから得たシュウ酸
90 のピーク面積が、標準溶液のシュウ酸のピーク面積の
91 8～12%になることを確認する。

92 システムの性能: 標準溶液10 μLにつき、上記の条件で
93 操作するとき、シュウ酸のピークの理論段数及びシン
94 メトリー係数は、それぞれ5000段以上、2.0以下であ
95 る。

96 システムの再現性: 標準溶液10 μLにつき、上記の条件
97 で試験を6回繰り返すとき、シュウ酸のピーク面積の
98 相対標準偏差は2.0%以下である。

99 エンドトキシン (4.01) 2.67 EU/mg未満。

100 採取容量 (6.05) 試験を行うとき、適合する。

101 不溶性異物 (6.06) 第1法により試験を行うとき、適合する。

- 1 不溶性微粒子 (6.07) 試験を行うとき、適合する。
 2 無菌 (4.06) メンブランフィルター法により試験を行うとき、
 3 適合する。
 4 定量法 本品のオキサリプラチン(C₈H₁₄N₂O₄Pt)約10 mgに対
 5 応する容量を正確に量り、水を加えて正確に100 mLとし、
 6 試料溶液とする。別にオキサリプラチン標準品(別途「オキ
 7 サリプラチン」と同様の方法で乾燥減量(2.41)を測定して
 8 おく)約20 mgを精密に量り、水に溶かし正確に200 mLとし、
 9 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
 10 とり、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試
 11 験を行い、それぞれの液のオキサリプラチンのピーク面積
 12 A_T及びA_Sを測定する。

$$M_S \times A_T / A_S \times 1/2$$

M_S: 乾燥物に換算したオキサリプラチン標準品の秤取量
(mg)

試験条件

「オキサリプラチン」の定量法の試験条件を準用する。
システム適合性

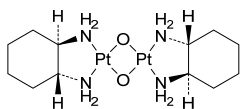
システムの性能: オキサリプラチン溶液(1→500) 1 mL
及び1 mol/L塩化ナトリウム試液1 mLを量り、水を加
えて10 mLとする。この液を60°Cで約2時間加熱後、
放冷する。この液20 µLにつき、上記の条件で操作す
るとき、オキサリプラチンに対する相対保持時間約
0.9のピークとオキサリプラチンの分離度は2.0以上で
あり、オキサリプラチンのシンメトリー係数は2.0以
下である。

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、オキサリプラチンのピー
ク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

31 貯法 容器 密封容器。

32 その他

- 33 類縁物質Bは、「オキサリプラチン」のその他を準用する。
 34 類縁物質IA:
 35 (SP-4-2)-Di-µ-oxobis[(1R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine-
 36 κN,κN']diplatinum



37

- 38 医薬品各条の部 カルメロースカルシウムの条冒頭の国際調
 39 和に関する記載、確認試験の項(4)の目、純度試験の項
 40 (3)の目及び強熱残分の項を次のように改める。

41 カルメロースカルシウム

42 本医薬品各条は、三薬局方での調和合意に基づき規定した医薬品
 43 各条である。

44 なお、三薬局方で調和されていない部分のうち、調和合意におい
 45 て、調和の対象とされた項中非調和となっている項の該当箇所は

46 「**◆**」で囲むことにより示す。

47 三薬局方の調和合意に関する情報については、独立行政法人医薬
 48 品医療機器総合機構のウェブサイトに掲載している。

49 確認試験

50 (4) 本品1 gを強熱して灰化し、残留物に水10 mL及び酢
 51 酸(31) 6 mLを加えて溶かし、必要ならばろ過し、煮沸した
 52 後、冷却し、アンモニア試液で中和するとき、液はカルシウ
 53 ム塩の定性反応(1.09)の(3)を呈する。

54 純度試験

55 (3) 硫酸塩(1.14) 製造工程において硫酸が使用される
 56 場合に適用する。(2)の試料溶液10 mLに塩酸1 mLを加え、
 57 水浴中で綿状の沈殿が生じるまで加熱し、冷却した後、遠心
 58 分離する。上澄液をとり、沈殿を水10 mLずつで3回洗い、
 59 毎回遠心分離し、上澄液及び洗液を合わせ、水を加えて100
 60 mLとする。この液25 mLをとり、3 mol/L塩酸試液1 mL及
 61 び水を加えて50 mLとし、検液とする。別に水25 mLに
 62 0.005 mol/L硫酸0.42 mLを加え、更に3 mol/L塩酸試液1
 63 mL及び水を加えて50 mLとし、比較液として試験を行う。
 64 ただし、検液及び比較液には塩化バリウム試液3 mLずつを
 65 加える(1.0%以下)。

66 強熱残分(2.44) 10.0 ~ 20.0%(乾燥後, 1 g)。

67 医薬品各条の部 グリセリンの条純度試験の項ヒ素の目を削
 68 り、以降を繰り上げる。

69 医薬品各条の部 濃グリセリンの条純度試験の項ヒ素の目を
 70 削り、以降を繰り上げる。

71 医薬品各条の部 クリンダマイシンリン酸エステルの条性状
 72 の項及び確認試験の項を次のように改める。

73 クリンダマイシンリン酸エステル

74 性状 本品は白色~微黄白色の結晶性の粉末である。

75 本品は水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エ
 76 タノール(95)にほとんど溶けない。

77 本品は結晶多形が認められる。

78 確認試験 本品を100°Cで2時間乾燥し、赤外吸収スペクトル
 79 測定法(2.25)のペスト法又はATR法により試験を行い、
 80 本品のスペクトルと100°Cで2時間乾燥したクリンダマイシ
 81 ンリン酸エステル標準品のスペクトルを比較するとき、両者
 82 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
 83 る。もし、これらのスペクトルに差を認めるときは、本品及
 84 びクリンダマイシンリン酸エステル標準品50 mgずつをとり、
 85 それぞれに水0.2 mLを加えて加熱して溶かし、蒸発乾固し
 86 た後、残留物を100 ~ 105°Cで2時間乾燥したものにつき、
 87 同様の試験を行う。

- 1 医薬品各条の部 クロニジン塩酸塩の条性状の項及び純度試
2 験の項(4)の目を次のように改める。

3 クロニジン塩酸塩

- 4 性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。
5 本品は水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶け
6 にくく、酢酸(100)に溶けにくく、無水酢酸又はジエチルエ
7 テルにほとんど溶けない。
- 8 純度試験
9 (4) 類縁物質 本品0.20 gをエタノール(99.5) 2 mLに溶
10 かし、試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、エタノ
11 ール(99.5)を加えて正確に100 mLとする。この液1 mL及び
12 2 mLを正確に量り、それぞれにエタノール(99.5)を加えて
13 正確に20 mLとし、標準溶液(1)及び標準溶液(2)とする。こ
14 れらの液につき、薄層クロマトグラフィー(2.03)により試
15 験を行う。試料溶液、標準溶液(1)及び標準溶液(2) 2 µL ず
16 つを薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した
17 薄層板にスポットする。次に酢酸エチル/エタノール(99.5)
18 /アンモニア水(28)混液(17:2:1)を展開溶媒として約12
19 cm展開した後、薄層板を風乾する。これを100°Cで1時間乾
20 燥した後、次亜塩素酸ナトリウム試液を均等に噴霧し、15
21 分間風乾する。これにヨウ化カリウムデンプン試液を均等に
22 噴霧するとき、試料溶液から得た主スポット及び原点のスポ
23 ット以外のスポットは、標準溶液(2)から得たスポットより
24 濃くなく、かつ主スポット及び原点のスポット以外のスポッ
25 トのうち標準溶液(1)から得たスポットより濃いスポットは3
26 個以下である。

- 27 医薬品各条の部 軽質無水ケイ酸の条純度試験の項ヒ素の目
28 を削る。

- 29 医薬品各条の部 ケイ酸マグネシウムの条純度試験の項ヒ素
30 の目を削る。

- 31 医薬品各条の部 ゲフィチニブの条の次に次の一条を加える。

32 ゲフィチニブ錠

33 Gefitinib Tablets

- 34 本品は定量するとき、表示量の95.0 ~ 105.0%に対応す
35 るゲフィチニブ($C_{22}H_{24}ClFN_4O_3$: 446.90)を含む。
36 製法 本品は「ゲフィチニブ」をとり、錠剤の製法により製す
37 る。
38 確認試験 本品を粉末とし、「ゲフィチニブ」0.25 gに対応す
39 る量をとり、水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸混液
40 (59:40:1) 175 mLを加えて振り混ぜた後、水/アセトニ
41 トリル/トリフルオロ酢酸混液(59:40:1)を加えて500 mL
42 とする。この液2 mLをとり、水/アセトニトリル/トリフ
43 ルオロ酢酸混液(59:40:1)を加えて100 mLとし、孔径0.45

44 µm以下のメンブランフィルターでろ過する。ろ液につき、
45 紫外可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定
46 するとき、波長252 ~ 256 nm及び波長342 ~ 346 nmに吸
47 収の極大を示す。

48 製剤均一性(6.02) 質量偏差試験又は次の方法による含量均
49 一性試験のいずれかを行うとき、適合する。

50 本品1個をとり、水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸
51 混液(59:40:1) 175 mLを加え、錠剤が完全に崩壊するま
52 で超音波処理し、振り混ぜた後、水/アセトニトリル/トリ
53 フルオロ酢酸混液(59:40:1)を加えて正確に500 mLとする。
54 30分間以上放置した後、上澄液2 mLを正確に量り、1 mL中
55 にゲフィチニブ($C_{22}H_{24}ClFN_4O_3$)約10 µgを含む液となるよ
56 うに水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸混液(59:40:
57 1)を加えて正確にV mLとする。この液を孔径0.45 µm以下
58 のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液3 mLを除
59 き、次のろ液を試料溶液とする。別にゲフィチニブ標準品
60 (別途「ゲフィチニブ」と同様の方法で水分(2.48)を測定し
61 ておく)約40 mgを精密に量り、水/アセトニトリル/トリ
62 フルオロ酢酸混液(59:40:1) 150 mLを加え、超音波処理
63 して溶かす。この液に水/アセトニトリル/トリフルオロ酢
64 酸混液(59:40:1)を加えて正確に200 mLとする。この液5
65 mLを正確に量り、水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸
66 混液(59:40:1)を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とす
67 る。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法
68 (2.24)により試験を行い、波長344 nmにおける吸光度 A_T 及
69 び A_S を測定する。

70 ゲフィチニブ($C_{22}H_{24}ClFN_4O_3$)の量(mg)

$$71 = M_S \times A_T / A_S \times V / 16$$

72 M_S : 脱水物に換算したゲフィチニブ標準品の秤取量(mg)

73 溶出性(6.10) 試験液にポリソルベート80溶液(1→20) 1000
74 mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行うと
75 き、本品の45分間の溶出率は75%以上である。

76 本品1個をとり、試験を開始し、規定された時間に溶出液
77 10 mL以上をとり、孔径0.45 µm以下のメンブランフィルタ
78 ーでろ過する。初めのろ液2 mL以上を除き、次のろ液V mL
79 を正確に量り、1 mL中にゲフィチニブ($C_{22}H_{24}ClFN_4O_3$)約
80 25 µgを含む液になるように試験液を加えて正確にV' mLと
81 し、試料溶液とする。別にゲフィチニブ標準品(別途「ゲフ
82 イチニブ」と同様の方法で水分(2.48)を測定しておく)約25
83 mgを精密に量り、試験液約70 mLを加え、超音波処理して
84 溶かした後、試験液を加えて、正確に100 mLとする。この
85 液10 mLを正確に量り、試験液を加えて正確に100 mLとし、
86 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
87 光度測定法(2.24)により試験を行い、波長334 nmにおける
88 吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

89 ゲフィチニブ($C_{22}H_{24}ClFN_4O_3$)の表示量に対する溶出率(%)

$$90 = M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / C \times 100$$

91 M_S : 脱水物に換算したゲフィチニブ標準品の秤取量(mg)

92 C : 1錠中のゲフィチニブ($C_{22}H_{24}ClFN_4O_3$)の表示量(mg)

93 定量法 本品10個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末
94 とする。ゲフィチニブ($C_{22}H_{24}ClFN_4O_3$)約35 mgに対応する

1 量を精密に量り、トリフルオロ酢酸溶液(1→500)/アセトニ
2 トリル混液(3:2) 85 mLを加え、超音波処理した後、トリ
3 フルオロ酢酸溶液(1→500)/アセトニトリル混液(3:2)を加
4 えて正確に100 mLとする。この液を30分以上放置した後、
5 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
6 のろ液3 mL以上を除き、次のろ液を試料溶液とする。別に
7 ゲフィチニブ標準品(別途「ゲフィチニブ」と同様の方法で
8 水分〈2.48〉を測定しておく)約35 mgを精密に量り、トリフ
9 ルオロ酢酸溶液(1→500)/アセトニトリル混液(3:2) 85 mL
10 を加え超音波処理して溶かす。この液にトリフルオロ酢酸溶
11 液(1→500)/アセトニトリル混液(3:2)を加えて正確に100
12 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液5 μLにつ
13 き、以下「ゲフィチニブ」の定量法を準用する。

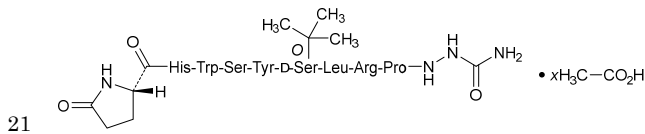
14 ゲフィチニブ(C₂₂H₂₄ClFN₄O₃)の量(mg)=M_S × A_T/A_S
15 M_S: 脱水物に換算したゲフィチニブ標準品の秤取量(mg)

16 貯法 容器 気密容器。

17 医薬品各条の部 コカイン塩酸塩の条の次に次の一条を加え
18 る。

19 ゴセレリン酢酸塩

20 Goserelin Acetate



22 C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄ · xC₂H₄O₂
23 2-(5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-O-tert-
24 butyl-D-seryl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl)hydrazine-1-
25 carboxamide
26 acetate
27 [145781-92-6]

28 本品は定量するとき、換算した脱水及び脱酢酸物に対し、
29 ゴセレリン(C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄: 1269.41)として94.5 ~ 103.0%
30 を含む。

31 性状 本品は白色の粉末である。

32 本品は酢酸(100)に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エ
33 タノール(95)に溶けにくい。

34 本品は吸湿性である。

35 確認試験

36 (1) 本品及びゴセレリン酢酸塩標準品の核磁気共鳴スペク
37 トル測定用重水溶液(1→10)を核磁気共鳴スペクトル測定用
38 重水素化酢酸でpH 4.0に調整し、試料溶液及び標準溶液と
39 する。それぞれの液につき、核磁気共鳴スペクトル測定法
40 (2.21)により¹Hをデカップリングして¹³Cを測定し、本品の
41 スペクトルと標準品のスペクトルを比較するとき、両者のス
42 ペクトルは、同一の化学シフトのところと同様の面積強度の
43 シグナルを示す。さらに以下の条件で¹³Cを測定し、試料溶
44 液及び標準溶液のロイシン、プロリン、ピログルタミン酸、

45 アルギニン、トリプトファン、*tert*-ブチルセリン、セリン、
46 チロシン、ヒスチジン及びアゾグリシンに相当する23.5
47 ppm, 26.0 ppm, 26.3 ppm, 41.8 ppm, 55.7 ppm, 62.2
48 ppm, 62.5 ppm, 116.7 ppm, 118.4 ppm及び162.2 ppm付
49 近のシグナルの積分値を測定し、標準溶液のこれら個々のシ
50 グナルの積分値に対する試料溶液の個々のシグナルの積分値
51 の比をアミノ酸比とすると、ロイシン、プロリン、ピログ
52 ルタミン酸、アルギニン、トリプトファン、*tert*-ブチルセ
53 リン、セリン、チロシン及びヒスチジンのアミノ酸比は0.9
54 ~ 1.1、アゾグリシンのアミノ酸比は0.8 ~ 1.2である。

55 試験条件

56 装置: ¹³C共鳴周波数100 MHz以上の核磁気共鳴スペク
57 ル測定装置

58 観測スペクトル幅: 0 ~ 200 ppm

59 測定温度: 25°C付近の一定温度

60 (2) 定量法で得た試料溶液及び標準溶液10 μLにつき、定
61 量法の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を
62 行うとき、試料溶液及び標準溶液から得た主ピークの保持時
63 間は等しい。

64 旋光度〈2.49〉[α]_D²⁰: -52 ~ -56° (脱水及び脱酢酸物に換
65 算したもの20 mg, 水, 10 mL, 100 mm)。

66 酢酸 脱水物に換算した本品約15 mgを精密に量り、水を加え
67 て正確に5 mLとし、試料溶液とする。別に酢酸カリウム
68 (CH₃COOK: 98.15)を水に溶かし、1 mL中に酢酸として0.1
69 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg及び0.5 mgを含む液を調製し、
70 標準溶液(1), 標準溶液(2), 標準溶液(3), 標準溶液(4)及び標
71 準溶液(5)とする。試料溶液, 標準溶液(1), 標準溶液(2), 標
72 準溶液(3), 標準溶液(4)及び標準溶液(5) 20 μLにつき、次の
73 条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行い、
74 標準溶液のピーク面積から得た検量線を用いて試料溶液の酢
75 酸濃度(mg/mL)を求め、次式により、本品中の酢酸含量(%)
76 を求めるとき、4.5 ~ 10.0%である。

77 酢酸(CH₃COOH)の量(%)

$$78 = 1/M_T \times \text{試料溶液の酢酸濃度(mg/mL)} \times 5 \times 100$$

79 M_T: 脱水物に換算した本品の秤取量(mg)

80 試験条件

81 検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 210 nm)

82 カラム: 内径4.6 mm, 長さ25 cmのステンレス管に5
83 μmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル
84 化シリカゲルを充填する。

85 カラム温度: 25°C付近の一定温度

86 移動相: 水/メタノール/リン酸/アンモニア水(25)
87 混液(968:20:7:5)

88 流量: 毎分1.5 mL

89 システム適合性

90 システムの性能: 標準溶液(1) 20 μLにつき、上記の条
91 件で操作するとき、酢酸のピークの理論段数及びシン
92 ンメトリー係数は、それぞれ3500段以上、2.0以下で
93 ある。

94 システムの再現性: 標準溶液(1) 20 μLにつき、上記の
95 条件で試験を6回繰り返すとき、酢酸のピーク面積の
96 相対標準偏差は3.0%以下である。

1 純度試験 類縁物質 定量法の試料溶液を試料溶液とする. この液1 mLを正確に量り, 水を加えて正確に100 mLとし, 標準溶液とする. 試料溶液及び標準溶液10 μLずつを正確にとり, 次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) 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, 試料溶液のゴセレリンに対する相対保持時間が約0.89の類縁物質Eのピーク面積は標準溶液のゴセレリンのピーク面積より大きくなく, その他の類縁物質のピーク面積はそれぞれ標準溶液のゴセレリンのピーク面積の1/2より大きくない. また, 試料溶液のゴセレリン以外のピークの合計面積は, 標準溶液のゴセレリンのピーク面積の2.5倍より大きくない.

13 試験条件

14 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.

15 面積測定範囲: ゴセレリンの保持時間の約2倍の範囲

16 システム適合性

18 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: 定量法で得た標準溶液1 mLを正確に量り, 水を加えて正確に200 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10 mLを正確に量り, 水を加えて正確に100 mLとする. この液10 μLから得たゴセレリンのピーク面積が, システム適合性試験用溶液から得たゴセレリンのピーク面積の7 ~ 13%になることを確認する.

26 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, ゴセレリンのピーク面積の相対標準偏差は3%以下である.

29 水分 (2.48) 10.0%以下(20 mg, 電量滴定法).

30 定量法 本品及びゴセレリン酢酸塩標準品(別述本品と同様の方法で水分 (2.48) 及び酢酸を測定しておく)約25 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10 μLずつを正確にとり, 次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い, それぞれの液のゴセレリンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する.

37 ゴセレリン(C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄)の量(mg)

38
$$= M_S \times A_T / A_S$$

39 M_S : 脱水及び脱酢酸物に換算したゴセレリン酢酸塩標準品の秤取量(mg)

41 試験条件

42 検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 220 nm)

43 カラム: 内径4.6 mm, 長さ15 cmのステンレス管に3.5 μmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する.

46 カラム温度: 53℃付近の一定温度

47 移動相: 水/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/トリフルオロ酢酸混液(1600: 400: 1)

49 流量: ゴセレリンの保持時間が40 ~ 50分になるように調整する.

51 システム適合性

52 システムの性能: 薄めた試料溶液(1→10)とシステム適

53 合性試験用ゴセレリン酢酸塩類縁物質標準品溶液(1→10000)を等量混合する. この液10 μLにつき, 上記の条件で操作するとき, [4-D-セリン]ゴセレリン, ゴセレリンの順に溶出し, その分離度は7以上であり, ゴセレリンのピークのシンメトリー係数は0.8 ~ 2.5である.

59 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, ゴセレリンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である.

62 貯法

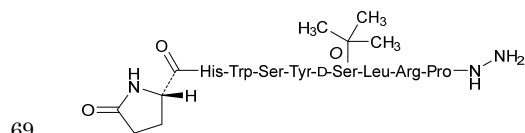
63 保存条件 遮光して, 2 ~ 8℃に保存する.

64 容器 気密容器.

65 その他

66 類縁物質E:

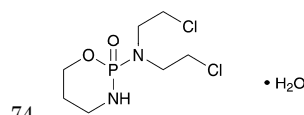
67 5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-O-tert-butyl-D-seryl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolinohydrazide



70 医薬品各条の部 シクロホスファミド水和物の条を次のように改める.

72 シクロホスファミド水和物

73 Cyclophosphamide Hydrate



75 C₇H₁₅Cl₂N₂O₂P · H₂O : 279.10

76 N,N-Bis(2-chloroethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,3,2-

77 oxazaphosphorin-2-amine 2-oxide monohydrate

78 [6055-19-2]

79 本品は定量するとき, シクロホスファミド水和物 (C₇H₁₅Cl₂N₂O₂P · H₂O) 97.0 ~ 101.0%を含む.

81 性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である.

82 本品はメタノールに極めて溶けやすく, エタノール(95)に溶けやすく, 水にやや溶けやすい.

84 融点: 45 ~ 53℃

85 確認試験 本品につき, 赤外吸収スペクトル測定法 (2.25) のペーパースト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長のところに同様の強度の吸収を認める.

89 純度試験

90 (1) 溶状 本品0.20 gを水10 mLに溶かすとき, 液は無色澄明である.

92 (2) 塩化物 (1.03) 本品0.40 gをとり, 20℃以下で試験を行う. 比較液には0.01 mol/L塩酸0.40 mLを加える

1 (0.036%以下)。
 2 (3) 類縁物質 本品0.20 gをエタノール(95) 10 mLに溶か
 3 し、試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、エタノール
 4 (95)を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。これ
 5 らの液につき、薄層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験
 6 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
 7 ラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットす
 8 る。次に酢酸エチル/酢酸(100)/水/メタノール混液(50 :
 9 25 : 17 : 13)を展開溶媒として約10 cm展開した後、薄層板
 10 を温風で乾燥し、100°Cで10分間加熱する。展開用容器の底
 11 に0.3 mol/L過マンガン酸カリウム試液を入れた蒸発皿を置
 12 き、同量の塩酸を加え、加熱した薄層板を展開用容器に入れ、
 13 蓋をして2分間放置する。薄層板を取り出し、冷風で過剰な
 14 塩素を取り除き、テトラメチルベンジジン試液を均等に噴霧
 15 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、
 16 標準溶液から得たスポットより濃くない。

17 水分 (2.48) 5.5 ~ 7.0%(0.5 g, 容量滴定法, 直接滴定)。

18 定量法 本品約0.1 gを精密に量り、水酸化ナトリウムのエチ
 19 レングリコール溶液(1→1000) 50 mLを加え、還流冷却器を
 20 付け、油浴中で30分間加熱する。冷却後、還流冷却器を水
 21 25 mLで洗い、洗液を先の溶液に合わせる。この液に2-ブ
 22 ロパノール75 mL及び2 mol/L硝酸試液15 mLを加え、0.1
 23 mol/L硝酸銀液10 mLを正確に加える。0.1 mol/Lチオシアン
 24 酸アンモニウム液で滴定 (2.50) する(指示薬: 硫酸アンモニ
 25 ウム鉄(III)試液2 mL)。同様の方法で空試験を行う。

26 0.1 mol/L硝酸銀液1 mL
 27 = 13.96 mg C₇H₁₅Cl₂N₂O₂P · H₂O

28 貯法 容器 気密容器。

29 医薬品各条の部 シチコリンの条純度試験の項 (3) の目を
 30 次のように改める。

31 シチコリン

32 純度試験

33 (3) 類縁物質 本品0.10 gを水100 mLに溶かし、試料溶
 34 液とする。この液1 mLを正確に量り、水を加えて正確に
 35 200 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10
 36 µLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー
 37 〈2.01〉により試験を行い、それぞれの液の各々のピーク面
 38 積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のシチコリン
 39 以外のピークの面積は、標準溶液のシチコリンのピーク面積
 40 の3/5より大きくない。また、試料溶液のシチコリン以外
 41 のピークの合計面積は、標準溶液のシチコリンのピーク面積
 42 より大きくない。ただし、シチコリンに対する相対保持時間
 43 約0.62の類縁物質A、約0.64の類縁物質B及び約1.3の類縁物
 44 質Cのピーク面積は自動積分法で求めた面積にそれぞれ感度
 45 係数1.2、0.7及び0.5を乗じた値とする。

46 試験条件

47 定量法の試験条件を準用する。

48 面積測定範囲: シチコリンの保持時間の約2倍の範囲

49 システム適合性

50 検出の確認: 標準溶液4 mLを正確に量り、水を加えて
 51 正確に50 mLとする。この液10 µLから得たシチコリン
 52 のピーク面積が、標準溶液のシチコリンのピーク面
 53 積の5.6 ~ 10.4%になることを確認する。

54 システムの性能: 標準溶液10 µLにつき、上記の条件で
 55 操作するとき、シチコリンのピークの理論段数及びシン
 56 ンメトリー係数は、それぞれ2000段以上、0.9 ~ 1.6
 57 である。

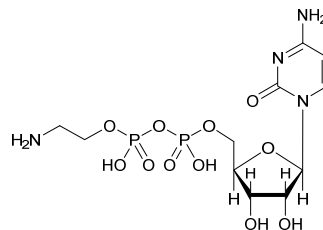
58 システムの再現性: 標準溶液10 µLにつき、上記の条件
 59 で試験を6回繰り返すとき、シチコリンのピーク面積
 60 の相対標準偏差は2.0%以下である。

61 同条貯法の項の次に次を加える。

62 その他

63 類縁物質A:

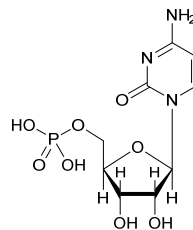
64 P^{2'}-(2-Aminoethyl) cytidine 5'-(dihydrogen diphosphate)



65

66 類縁物質B:

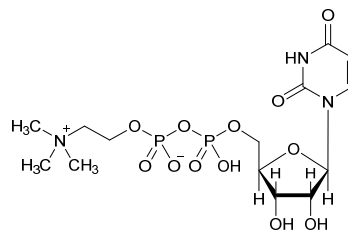
67 Cytidine 5'-(dihydrogen phosphate)



68

69 類縁物質C:

70 P^{2'}-[2-(Trimethylammonio)ethyl] uridine 5'-
 71 (monohydrogen diphosphate)



72

73 医薬品各条の部 ステアリン酸カルシウムの条純度試験の項
 74 を削る。

1 医薬品各条の部 ステアリン酸ポリオキシル 40 の条純度試
2 験の項ヒ素の目を削る。

3 医薬品各条の部 ステアリン酸マグネシウムの条純度試験の
4 項(2)の目を次のように改める。

5 ステアリン酸マグネシウム

6 純度試験

7 (2) 塩化物(1.03) 確認試験で得た試料溶液10.0 mLに
8 硝酸1 mL及び水を加えて50 mLとする。これを検液とし、
9 試験を行う。比較液には0.02 mol/L塩酸1.4 mLを加える
10 (0.1%以下)。

11 医薬品各条の部 セファドロキシルの条を削る。

12 医薬品各条の部 セファドロキシルカプセルの条を削る。

13 医薬品各条の部 シロップ用セファドロキシルの条を削る。

14 医薬品各条の部 ソルビタンセスキオレイン酸エステルの条
15 純度試験の項ヒ素の目を削る。

16 医薬品各条の部 タルクの条冒頭の国際調和に関する記載及
17 び純度試験の項(2)の目を次のように改める。

18 タルク

19 本医薬品各条は、三薬局方での調和合意に基づき規定した医薬品
20 各条である。

21 なお、三薬局方で調和されていない部分のうち、調和合意におい
22 て、調和の対象とされた項中非調和となっている項の該当箇所は
23 「[◇]」で、調和の対象とされた項以外に日本薬局方が独自に規定
24 することとした項は「[◇]」で囲むことにより示す。

25 三薬局方の調和合意に関する情報については、独立行政法人医薬
26 品医療機器総合機構のウェブサイトに掲載している。

27 純度試験

28 [◇](2) 酸可溶物 本品約1 gを精密に量り、希塩酸20 mLを加
29 え、50℃で15分間かき混ぜながら加温し、冷後、水を加え
30 て正確に50 mLとし、ろ過する。必要ならば澄明になるまで
31 遠心分離し、この液25 mLをとり、希硫酸1 mLを加えて蒸
32 発乾固し、800±25℃で恒量になるまで強熱するとき、その
33 量は2.0%以下である。[◇]

34 同条純度試験の項(8)の目を削る。

35 医薬品各条の部 乾燥炭酸ナトリウムの条純度試験の項ヒ素
36 の目を削る。

37 医薬品各条の部 炭酸ナトリウム水和物の条純度試験の項ヒ
38 素の目を削る。

39 医薬品各条の部 炭酸リチウムの条の次に次の一条を加える。

40 炭酸リチウム錠

41 Lithium Carbonate Tablets

42 本品は定量するとき、表示量の95.0～105.0%に対応す
43 る炭酸リチウム(Li₂CO₃: 73.89)を含む。

44 製法 本品は「炭酸リチウム」をとり、錠剤の製法により製す
45 る。

46 確認試験

47 (1) 本品を粉末とし、炎色反応試験(1)(1.04)を行うとき、
48 持続する赤色を呈する。

49 (2) 本品を粉末とし、「炭酸リチウム」0.2 gに対応する量
50 をとり、希塩酸3 mLを加えてよく振り混ぜ、水を加えて20
51 mLとし、ろ過する。ろ液5 mLに水酸化ナトリウム試液2
52 mL及びリン酸水素二ナトリウム試液2 mLを加えて加温した
53 後、冷却するとき、白色の沈殿を生じる。この沈殿は希塩酸
54 2 mLを追加するとき、溶ける。

55 (3) 本品を粉末とし、「炭酸リチウム」0.5 gに対応する量
56 をとり、水50 mLを加えてよく振り混ぜた後、ろ過した液は
57 炭酸塩の定性反応(1.09)を呈する。

58 製剤均一性(6.02) 質量偏差試験を行うとき、適合する。

59 溶出性(6.10) 試験液に水900 mLを用い、パドル法により、
60 毎分100回転で試験を行うとき、100 mg錠の15分間及び180
61 分間の溶出率はそれぞれ45%以下及び80%以上であり、200
62 mg錠の30分間及び180分間の溶出率はそれぞれ50%以下及
63 び80%以上である。

64 本品1個をとり、試験を開始し、規定された時間にそれぞれ
65 溶出液20 mLを正確にとり、直ちに37±0.5℃に加温した
66 水20 mLを正確に注意して補う。溶出液は孔径0.45 μm以下
67 のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10 mL以上
68 を除き、次のろ液V mLを正確に量り、希塩酸5 mLを正確に
69 加え、1 mL中に炭酸リチウム(Li₂CO₃)約4.4 μgを含む液と
70 なるように水を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。
71 別に定量用炭酸リチウムを105℃で3時間乾燥し、その約22
72 mgを精密に量り、水に溶かし、正確に100 mLとする。この
73 液0.5 mL、2 mL、3 mL、4 mL及び5 mLをそれぞれ正確
74 に量り、水を加えてそれぞれ正確に20 mLとする。これらの
75 液5 mLを正確に量り、希塩酸5 mLを正確に加え、更に水を加
76 えてそれぞれ正確に50 mLとし、標準溶液(1)、標準溶液
77 (2)、標準溶液(3)、標準溶液(4)及び標準溶液(5)とする。試料
78 溶液及び標準溶液につき、次の条件で原子吸光光度法
79 (2.23)により試験を行い、吸光度A_{T(α)}、A_{S1}、A_{S2}、A_{S3}、
80 A_{S4}及びA_{S5}を測定し、標準溶液の濃度と吸光度の関係から得
81 た検量線を用いて溶出率(%)を求める。

1 n 回目の溶出液採取時における炭酸リチウム(Li_2CO_3)の表示
2 量に対する溶出率(%) ($n=1, 2$)

$$3 = \left\{ (A_{T(n)} - \text{検量線の縦軸切片}) + \sum_{i=1}^{n-1} (A_{T(i)} - \text{検量線の縦} \right. \\ 4 \left. \text{軸切片}) \times \frac{1}{45} \right\} \times \frac{1}{\text{検量線の傾き}} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 90$$

5 C : 1錠中の炭酸リチウム(Li_2CO_3)の表示量(mg)

6 使用ガス:

7 可燃性ガス アセチレン

8 支燃性ガス 空気

9 ランプ: リチウム中空陰極ランプ

10 波長: 670.8 nm

11 **定量法** 本品20個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末
12 とする。炭酸リチウム(Li_2CO_3)約1 gに対応する量を精密に
13 量り、水100 mL及び0.5 mol/L硫酸50 mLを正確に加え、静
14 かに煮沸して二酸化炭素を除き、冷後、過量の硫酸を1
15 mol/L水酸化ナトリウム液で滴定(2.50)する(指示薬: メチ
16 ルレッド試液3滴)。ただし、滴定の終点は液の赤色が黄色に
17 変わるときとする。同様の方法で空試験を行う。

18 0.5 mol/L 硫酸 1 mL = 36.95 mg Li_2CO_3

19 **貯法** 容器 密閉容器。

20 **医薬品各条の部 デキストラン 70 の条基原の項の次に次を**
21 **加える。**

22 デキストラン70

23 **製造要件** 本品は、抗原性を有する可能性のある不純物を除去
24 又は最小とする製造方法で製造する。製造方法は、以下の抗
25 原性試験を実施した場合に適合することが、検証された方法
26 とする。

27 **抗原性試験** 本品6.0 gを生理食塩液に溶かして100 mLと
28 し、滅菌し、試料溶液とする。体重250 ~ 300 gの栄養
29 状態の良い健康なモルモット4匹を用い、第1日目、第3
30 日目及び第5日目に試料溶液1.0 mLずつを腹腔内に注射
31 する。別に対照として、同数のモルモットに馬血清0.10
32 mLを腹腔内に注射する。第15日目に2匹、第22日目に
33 残りの2匹に、試料溶液を注射したモルモットに対して
34 は試料溶液0.20 mLを静脈内に注射し、同様に馬血清を
35 注射したモルモットに対しては馬血清0.20 mLを静脈内
36 に注射する。注射後30分間及び24時間の呼吸困難、虚
37 脱又は致死を観察するとき、試料溶液によって感作した
38 モルモットは前記の症状を示さない。

39 ただし、馬血清によって感作したモルモットの4匹の
40 全部が呼吸困難又は虚脱を示し、3匹以上が死亡する。

41 **同条強熱残分の項の次に次を加える。**

42 **エンドトキシン** (4.01) 4.2 EU/g未満。

43 **同条抗原性試験及び発熱性物質の項を削る。**

44 **医薬品各条の部 テセロイキン(遺伝子組換え)の条確認試験**
45 **の項(2)の目、分子量の項、純度試験の項(1)、(2)及**
46 **び(4)の目並びに酢酸の項を次のように改める。**

47 テセロイキン(遺伝子組換え)

48 確認試験

49 (2) 本品及び確認試験用テセロイキンの適量を取り、それ
50 ぞれ1 mL中にタンパク質約0.6 mgを含む液となるように水
51 を加える。これらの液320 μL に、pH 9.0の1 mol/Lトリス緩
52 衝液及び薄めたテセロイキン用リシルエンドペプチダーゼ(1
53 \rightarrow 10000)を40 μL ずつに加え、37°Cで2時間反応した後、1
54 mol/L塩酸試液40 μL を加えて反応を停止し、試料溶液及び
55 標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液40 μL につき、次の
56 条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行い、
57 両者のクロマトグラムを比較するとき、同一の保持時間のと
58 ころに同様のピークを認める。

49 試験条件

60 検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 214 nm)

61 カラム: 内径4.6 mm、長さ15 cmのステンレス管に3
62 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル
63 化シリカゲルを充填する。

64 カラム温度: 30°C付近の一定温度

65 移動相A: トリフルオロ酢酸試液

66 移動相B: 液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/
67 水/トリフルオロ酢酸混液(950: 50: 1)

68 移動相の送液: 移動相A及び移動相Bの混合比を次のよ
69 うに変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間 (分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)
0 ~ 3	98	2
3 ~ 15	98 \rightarrow 55	2 \rightarrow 45
15 ~ 25	55 \rightarrow 30	45 \rightarrow 70
25 ~ 35	30	70

70 流量: 毎分1.0 mL

71 システム適合性

72 システムの性能: 標準溶液40 μL につき、上記の条件で
73 操作するとき、保持時間3分付近に溶媒のピークを認
74 め、保持時間4分から20分付近までにテセロイキンを
75 構成するペプチドの主要な9本のピークを認める。ま
76 た、6本目のピークと7本目のピークの分離度は1.5以
77 上である。

78 **分子量** 本品10 μL に、水45 μL 、還元試液20 μL 及びテセロ
79 イキン試料用緩衝液25 μL を加え、65°Cで10分間加熱し、試
80 料溶液とする。試料溶液10 μL 及びテセロイキン用分子量マ
81 ーカー10 μL につき、テセロイキンSDSポリアクリルアミド
82 ゲル電気泳動用緩衝液及びテセロイキン用ポリアクリルアミ
83 ドゲルを用いて電気泳動を行う。泳動後、クーマシーブリン

1 アントブルーG-250を含む液に浸して染色する。その後、
2 脱色してバンドを検出する。テセロイキン用分子量マーカー
3 から得たバンドの移動距離を求め、分子量 $1.0 \times 10^4 \sim 2.5$
4 $\times 10^4$ の範囲で分子量の対数に対して直線回帰し、検量線
5 を作成する。試料溶液から得た主バンドの中心部の相対移動度
6 を求め、検量線より本品の分子量を求めるとき 1.40×10^4
7 $\sim 1.60 \times 10^4$ である。

8 純度試験

9 (1) デスマチオニル体 本品1 mLにタンパク質約0.5 mg
10 を含む液となるように水を加え、試料溶液とする。この液
11 1.2 mLにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.0l)
12 により試験を行う。テセロイキンのピーク面積 A_2 及びテセ
13 ロイキンに対する相対保持時間約0.8のデスマチオニル体の
14 ピーク面積 A_1 を自動積分法により測定し、次式によりデス
15 メチオニル体の量を求めるとき、1.0%以下である。

16
$$\text{デスマチオニル体の量}(\%) = A_1 / (A_1 + A_2) \times 100$$

17 試験条件

18 検出器：紫外吸光光度計(測定波長：280 nm)
19 カラム：内径7.5 mm、長さ7.5 cmのステンレス管に10
20 μm の液体クロマトグラフィー用ジエチルアミノエチル
21 基を結合した合成高分子を充填し、そのカラム2本を直
22 列に接続する。

23 カラム温度：25°C付近の一定温度
24 移動相A：ジエタノールアミン0.66 gを水400 mLに混和し、
25 1 mol/L塩酸試液を加えてpH 9.0に調整した後、水を加
26 えて500 mLとする。

27 移動相B：pH 7 ~ 9用両性担体液2 mL及びpH 8 ~ 10.5
28 用両性担体液5 mLに水1500 mLを加え、1 mol/L塩酸試
29 液を加えてpH 7.0に調整した後、水を加えて2000 mL
30 とする。

31 移動相の切換え及び試料注入方法：移動相Aを送液しなが
32 ら試料溶液を注入する。試料溶液は100 μL ずつ12回繰
33 り返し注入する。全量注入後、60分間移動相Aを送液し
34 た後、移動相Bを送液する。試料溶液を測定した後、カ
35 ラムの後処理及び洗浄のために、1 mol/L塩化ナトリウム
36 試液を10分間送液した後、移動相Aを送液しながら水
37 酸化ナトリウム試液100 μL を注入し、55分後に次の試
38 料溶液の注入を開始する。保持時間は、移動相Bに切り
39 換えた時点から測定する。

40 流量：毎分 0.8 mL

41 システム適合性

42 システムの性能：ウマ心臓由来で等電点が6.76及び7.16の
43 2種ミオグロビンの混合物を水に溶かし、約0.5 mg/mL
44 の濃度とする。この液200 μL 、本品200 μL 及び水2.74
45 mLを混和する。この液1.2 mLにつき、上記の条件で操
46 作するとき、ミオグロビン、テセロイキンの順に溶出し、
47 その分離度は1.5以上である。

48 (2) 二量体 本品1容量に0.2%ラウリル硫酸ナトリウム試
49 液1容量を加え、試料溶液とする。この液20 μL につき、次
50 の条件で液体クロマトグラフィー (2.0l) により試験を行う。
51 テセロイキンのピーク面積 A_2 及びテセロイキンに対する相
52 対保持時間0.8 ~ 0.9の二量体のピーク面積 A_1 を自動積分法

53 により測定し、次式により二量体の量を求めるとき、1.0%
54 以下である。

55
$$\text{二量体の量}(\%) = A_1 / (A_1 + A_2) \times 100$$

56 試験条件

57 検出器：紫外吸光光度計(測定波長：220 nm)
58 カラム：内径7.5 mm、長さ60 cmのステンレス管に10
59 μm の液体クロマトグラフィー用グリコールエーテル化
60 シリカゲルを充填する。

61 カラム温度：25°C付近の一定温度
62 移動相：ラウリル硫酸ナトリウム1.0 gをpH 7.0の0.1
63 mol/Lリン酸ナトリウム緩衝液に溶かし、1000 mLとす
64 る。

65 流量：テセロイキンの保持時間が30 ~ 40分になるように
66 調整する。

67 システム適合性

68 システムの性能：炭酸脱水酵素1 mg及び α -ラクトアル
69 ブミン1 mgを水20 mLに溶かした液1容量に、0.2%ラ
70 ウリル硫酸ナトリウム試液1容量を加える。この液20
71 μL につき、上記の条件で操作するとき、炭酸脱水酵素、
72 α -ラクトアルブミンの順に溶出し、その分離度は1.5
73 以上である。

74 システムの再現性：試料溶液の適量を正確に量り、移動相
75 を加えて正確に200倍に希釈する。この液20 μL につき、
76 上記の条件で試験を3回繰り返すとき、テセロイキンの
77 ピーク面積の相対標準偏差は7%以下である。

78 (4) その他の異種タンパク質 本品5 μL につき、次の条
79 件で液体クロマトグラフィー (2.0l) により試験を行い、
80 各々のピーク面積を自動積分法により測定する。面積百分率
81 法によりそれらの量を求めるとき、テセロイキン及び溶媒以
82 外のピークの合計量は1.0%以下である。

83 試験条件

84 検出器：紫外吸光光度計(測定波長：220 nm)
85 カラム：内径4.6 mm、長さ15 cmのステンレス管に5
86 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル
87 化シリカゲルを充填する。

88 カラム温度：25°C付近の一定温度
89 移動相A：トリフルオロ酢酸試液
90 移動相B：トリフルオロ酢酸の液体クロマトグラフィー
91 用アセトニトリル溶液(1 \rightarrow 1000)

92 移動相の送液：移動相A及び移動相Bの混合比を次のよ
93 うに変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間 (分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)
0 ~ 2	55	45
2 ~ 28	55 \rightarrow 0	45 \rightarrow 100
28 ~ 32	0	100

94 流量：0.5 mL/分

95 面積測定範囲：テセロイキンの保持時間の約2倍の範囲

96 システム適合性

97 検出の確認：薄めた酢酸(100) (3 \rightarrow 1000) 990 μL を量り、
98 本品10 μL を正確に加え、システム適合性試験用原液
99 とする。薄めた酢酸(100) (3 \rightarrow 1000) 800 μL を正確に

1 量り、システム適合性試験用原液200 µLを正確に加
 2 え、システム適合性試験用溶液とする。システム適合
 3 性試験用溶液5 µLから得たテセロイキンのピーク面
 4 積が、システム適合性試験用原液のテセロイキンのピ
 5 ーク面積の10～30%になることを確認する。
 6 システムの性能：本品167.2 µLに水7.6 µLを加え、更
 7 にポリソルベート80 1 gをとり水を加えて100 mLと
 8 した液33.2 µLを加え、1時間以上静置する。この液5
 9 µLにつき、上記の条件で操作するとき、テセロイキ
 10 ンに対する相対保持時間約0.96のピークとテセロイキ
 11 ンの分離度は1.5以上である。

12 **酢酸** 本品適量を正確に量り、水で正確に20倍に希釈し、試
 13 料溶液とする。別に酢酸(100) 1 mLを正確に量り、水を加
 14 えて正確に100 mLとする。この液3 mLを正確に量り、水を
 15 加えて正確に200 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び
 16 標準溶液20 µLにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー
 17 (2.01)により試験を行い、酢酸のピーク面積 A_T 及び A_S を測
 18 定し、次式により本品1 mL中の酢酸($C_2H_4O_2$)の量を求める
 19 とき、2.85～3.15 mgである。

20 本品1 mL中の酢酸($C_2H_4O_2$)の量(mg) = $A_T / A_S \times 0.15 \times$
 21 1.049 × 20

22 0.15：標準溶液の酢酸(100)濃度(µL/mL)

23 1.049：25℃における酢酸(100)の密度(mg/µL)

24 試験条件

25 検出器：紫外吸光度計(測定波長：210 nm)
 26 カラム：内径4.6 mm、長さ15 cmのステンレス管に、5
 27 µmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化
 28 シリカゲルを充填する。
 29 カラム温度：40℃付近の一定温度
 30 移動相：リン酸0.7 mLに水900 mLを加え、8 mol/L水酸
 31 化ナトリウム試液を加えてpH 3.0に調整した後、水を
 32 加えて1000 mLとする。この液950 mLに液体クロマト
 33 グラフィー用メタノール50 mLを加える。
 34 流量：酢酸の保持時間が約4分となるように調整する。

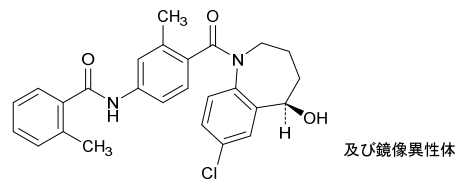
35 システム適合性

36 システムの性能：標準溶液20 µLにつき、上記の条件で操
 37 作するとき、酢酸のピークの理論段数及びシンメトリー
 38 係数は、それぞれ3000段以上、2.0以下である。
 39 システムの再現性：標準溶液20 µLにつき、上記の条件
 40 で試験を6回繰り返すとき、酢酸のピーク面積の相対
 41 標準偏差は2.0%以下である。

42 **医薬品各条の部** トルナフタート液の条の次に次の二条を加
 43 える。

44 トルバプタン

45 Tolvaptan



47 $C_{26}H_{25}ClN_2O_3$ ：448.94

48 *N*-{4-[(5*R*)-7-chloro-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-
 49 benzazepine-1-carbonyl]-3-methylphenyl}-2-methylbenzamide
 50 [150683-30-0]

51 本品を乾燥したものは定量するとき、トルバプタン
 52 ($C_{26}H_{25}ClN_2O_3$) 98.5～101.5%を含む。

53 **性状** 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

54 本品はメタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、
 55 水にほとんど溶けない。

56 本品のメタノール溶液(1→50)は旋光性を示さない。

57 確認試験

58 (1) 本品のメタノール溶液(1→100000)につき、紫外可視
 59 吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定し、本品
 60 のスペクトルと本品の参照スペクトル又はトルバプタン標準
 61 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
 62 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
 63 収を認める。

64 (2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法(2.25)の臭
 65 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
 66 品の参照スペクトル又はトルバプタン標準品のスペクトルを
 67 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
 68 の強度の吸収を認める。

69 **純度試験** 類縁物質 本品40 mgを量り、メタノールに溶かし
 70 て100 mLとし、試料溶液とする。試料溶液5 µLにつき、次
 71 の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行い、
 72 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
 73 積百分率法によりそれらの量を求めるとき、トルバプタン以
 74 外のピークの量はそれぞれ0.10%以下である。また、トルバ
 75 プタン以外のピークの合計量は0.20%以下である。

76 試験条件

77 検出器：紫外吸光度計(測定波長：254 nm)
 78 カラム：内径4.6 mm、長さ10 cmのステンレス管に3
 79 µmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル
 80 化シリカゲルを充填する。
 81 カラム温度：25℃付近の一定温度
 82 移動相A：水/リン酸混液(1000：1)
 83 移動相B：液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/
 84 リン酸混液(1000：1)
 85 移動相の送液：移動相A及び移動相Bの混合比を次のよ
 86 うに変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間 (分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)
0 ~ 20	60 → 20	40 → 80
20 ~ 25	20	80

1 流量：毎分1.0 mL
 2 面積測定範囲：溶媒のピークの後から注入後25分まで
 3 システム適合性
 4 検出の確認：試料溶液1 mLにメタノールを加えて100
 5 mLとし、システム適合性試験用溶液とする。システ
 6 ム適合性試験用溶液1 mLを正確に量り、メタノール
 7 を加えて正確に20 mLとする。この液5 μLから得た
 8 トルバプタンのピーク面積が、システム適合性試験用
 9 溶液のトルバプタンのピーク面積の3.5 ~ 6.5%にな
 10 ることを確認する。
 11 システムの性能：パラオキシ安息香酸イソアミル15 mg
 12 をメタノール50 mLに溶かす。この液2 mL及び試料
 13 溶液2 mLにメタノールを加えて20 mLとする。この
 14 液5 μLにつき、上記の条件で操作するとき、トルバ
 15 プタン、パラオキシ安息香酸イソアミルの順に溶出し、
 16 その分離度は3以上である。
 17 システムの再現性：システム適合性試験用溶液5 μLに
 18 つき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、トルバ
 19 プタンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下であ
 20 る。
 21 乾燥減量 (2.41) 1.0%以下(1 g, 105°C, 2時間)。
 22 強熱残分 (2.44) 0.1%以下(1 g)。
 23 定量法 本品及びトルバプタン標準品を乾燥し、その約50 mg
 24 ずつを精密に量り、それぞれに内標準溶液5 mLを正確に加
 25 え、メタノールを加えて溶かし、50 mLとする。この液5
 26 mLずつをとり、それぞれにメタノールを加えて50 mLとし、
 27 試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μL
 28 につき、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により
 29 試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するトルバプタン
 30 のピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。
 31 トルバプタン(C₂₆H₂₅ClN₂O₃)の量(mg) = $M_S \times Q_T / Q_S$
 32 M_S ：トルバプタン標準品の秤取量(mg)
 33 内標準溶液 パラオキシ安息香酸ヘキシルのメタノール溶
 34 液(3→500)
 35 試験条件
 36 検出器：紫外吸光度計(測定波長：254 nm)
 37 カラム：内径6 mm、長さ15 cmのステンレス管に5 μm
 38 の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シ
 39 リカゲルを充填する。
 40 カラム温度：25°C付近の一定温度
 41 移動相：液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/水
 42 /リン酸混液(600：400：1)
 43 流量：トルバプタンの保持時間が約7分になるように調
 44 整する。
 45 システム適合性
 46 システムの性能：標準溶液10 μLにつき、上記の条件で
 47 操作するとき、トルバプタン、内標準物質の順に溶出
 48 し、その分離度は15以上である。

49 システムの再現性：標準溶液10 μLにつき、上記の条件
 50 で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積
 51 に対するトルバプタンのピーク面積の比の相対標準偏
 52 差は1.0%以下である。
 53 貯法 容器 密閉容器。

54 トルバプタン錠

55 Tolvaptan tablets

56 本品は定量するとき、表示量の95.0 ~ 105.0%に対応す
 57 るトルバプタン(C₂₆H₂₅ClN₂O₃：448.94)を含む。

58 製法 本品は「トルバプタン」をとり、錠剤の製法により製す
 59 る。

60 確認試験 定量法で得た試料溶液及び標準溶液10 μLにつき、
 61 次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行
 62 うとき、試料溶液及び標準溶液から得た主ピークの保持時間
 63 は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波
 64 長のところに同様の強度の吸収を認める。

65 試験条件
 66 カラム、カラム温度、移動相及び流量は定量法の試験条
 67 件を準用する。

68 検出器：フォトダイオードアレイ検出器(測定波長：
 69 254 nm、スペクトル測定範囲：210 ~ 350 nm)

70 システム適合性
 71 システムの性能は定量法のシステム適合性を準用する。

72 製剤均一性 (6.02) 次の方法により含量均一性試験を行うと
 73 き、適合する。

74 本品1個をとり、内標準溶液 $V/6$ mLを正確に加え、1
 75 mL中にトルバプタン(C₂₆H₂₅ClN₂O₃)約0.5 mgを含む液とな
 76 るようにメタノールを加えて V mLとし、振り混ぜながら超
 77 音波処理し、崩壊させた後、10分間よく振り混ぜる。この
 78 液2 mLをとり、メタノールを加えて10 mLとし、孔径0.5
 79 μm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液1
 80 mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にトルバプタン
 81 標準品を105°Cで2時間乾燥し、約30 mgを精密に量り、内
 82 標準溶液10 mLを正確に加え、メタノールを加えて60 mLと
 83 する。この液2 mLをとり、メタノールを加えて10 mLとし、
 84 標準溶液とする。以下定量法を準用する。

85 トルバプタン(C₂₆H₂₅ClN₂O₃)の量(mg)
 86 = $M_S \times Q_T / Q_S \times V / 60$

87 M_S ：トルバプタン標準品の秤取量(mg)

88 内標準溶液 パラオキシ安息香酸ヘキシルのメタノール溶
 89 液(9→5000)

90 溶出性 (6.10) 試験液にラウリル硫酸ナトリウム溶液(11→
 91 5000) 900 mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験
 92 を行うとき、本品の30分間の Q 値は80%である。

93 本品1個をとり、試験を開始し、規定された時間に溶出液
 94 20 mL以上をとり、孔径0.5 μm以下のメンブランフィルタ
 95 ーでろ過する。初めのろ液10 mL以上を除き、次のろ液 V
 96 mLを正確に量り、1 mL中にトルバプタン(C₂₆H₂₅ClN₂O₃)約
 97 8.3 μgを含む溶液となるように試験液を加えて正確に V' mL

1 とし、試料溶液とする。別にトルバプタン標準品を105°Cで
2 2時間乾燥し、その約30 mgを精密に量り、メタノールに溶
3 かし、正確に100 mLとする。この液2.5 mLを正確に量り、
4 試験液を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料
5 溶液及び標準溶液につき、試験液を対照とし、紫外可視吸光
6 度測定法(2.24)により試験を行い、波長268 nmにおける吸
7 光度 A_T 及び A_S を測定する。

8 トルバプタン($C_{26}H_{25}ClN_2O_3$)の表示量に対する溶出率(%)
9 $=M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / C \times 45 / 2$
10 M_S : トルバプタン標準品の秤取量(mg)
11 C : 1錠中のトルバプタン($C_{26}H_{25}ClN_2O_3$)の表示量(mg)

12 定量法 本品20個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末
13 とする。トルバプタン($C_{26}H_{25}ClN_2O_3$)約15 mgに対応する量
14 を精密に量り、内標準溶液9 mLを正確に加え、メタノール
15 を加えて30 mLとし、超音波処理により分散させた後、10
16 分間よく振り混ぜる。この液2 mLをとり、メタノールを加
17 えて10 mLとし、孔径0.5 μ m以下のメンブランフィルター
18 でろ過する。初めのろ液1 mLを除き、次のろ液を試料溶液
19 とする。別にトルバプタン標準品を105°Cで2時間乾燥し、
20 その約50 mgを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に50
21 mLとする。この液15 mLを正確に量り、内標準溶液9 mLを
22 正確に加え、メタノールを加えて30 mLとする。この液2
23 mLをとり、メタノールを加えて10 mLとし、標準溶液とす
24 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
25 ロマトグラフィー(2.01)により試験を行い、内標準物質の
26 ピーク面積に対するトルバプタンのピーク面積の比 Q_T 及び
27 Q_S を求める。

28 トルバプタン($C_{26}H_{25}ClN_2O_3$)の量(mg)
29 $=M_S \times Q_T / Q_S \times 3 / 10$

30 M_S : トルバプタン標準品の秤取量(mg)

31 内標準溶液 パラオキシン安息香酸ヘキシルのメタノール溶
32 液(1→1000)

33 試験条件

34 「トルバプタン」の定量法の試験条件を準用する。

35 システム適合性

36 システムの性能 : 標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で
37 操作するとき、トルバプタン、内標準物質の順に溶出
38 し、その分離度は15以上である。

39 システムの再現性 : 標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件
40 で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積
41 に対するトルバプタンのピーク面積の比の相対標準偏
42 差は1.0%以下である。

43 貯法 容器 気密容器。

44 医薬品各条の部 トルブタミドの条を削る。

45 医薬品各条の部 トルブタミド錠の条を削る。

46 医薬品各条の部 白糖の条純度試験の項ヒ素の目を削り、以
47 降を繰り上げる。

48 医薬品各条の部 パラフィンの条純度試験の項ヒ素の目を削
49 り、以降を繰り上げる。

50 医薬品各条の部 流動パラフィンの条純度試験の項ヒ素の目
51 を削り、以降を繰り上げる。

52 医薬品各条の部 軽質流動パラフィンの条純度試験の項ヒ素
53 の目を削り、以降を繰り上げる。

54 医薬品各条の部 低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの
55 条定量法の項を次のように改める。

56 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース

57 定量法

58 (i) 装置

59 分解瓶 : 5 mLの耐圧セラムバイアルで、セプタムは表面
60 がフッ素樹脂で加工されたブチルゴム製で、アルミニウ
61 ム製のキャップを用いてセラムバイアルに固定して密栓
62 できるもの。又は同様の気密性を有するもの。

63 加熱器 : 角型金属アルミニウム製ブロックに穴をあけたも
64 ので分解瓶に適合するもの。加熱器はマグネチックスタ
65 ーラーを用いて分解瓶の内容物をかき混ぜる構造を有す
66 るか、又は振とう器に取り付けられて、毎分約100回の
67 往復振とうができるもの。

68 (ii) 操作法 本品約65 mgを精密に量り、分解瓶に入れ、
69 アジピン酸0.06 ~ 0.10 g、内標準溶液2.0 mL及びヨウ化水
70 素酸2.0 mLを加え、直ちに密栓し、その質量を精密に量る。
71 分解瓶の内容物の温度が $130 \pm 2^\circ\text{C}$ になるようにブロックを
72 加熱しながら、加熱器に付属したマグネチックスターラー又
73 は振とう器を用いて60分間かき混ぜる。マグネチックスタ
74 ーラー又は振とう器が使えない場合には、加熱時間の初めの
75 30分間、5分ごとに手で振り混ぜる。冷後、その質量を精密
76 に量り、減量が26 mg未満及び内容物の漏れがないとき、混
77 合物の上層を試料溶液とする。別にアジピン酸0.06 ~ 0.10
78 g、内標準溶液2.0 mL及びヨウ化水素酸2.0 mLを分解瓶にと
79 り、直ちに密栓し、その質量を精密に量り、マイクロシリ
80 ンジを用いセプタムを通して定量用ヨウ化イソプロピル15 ~
81 22 μ Lを加え、その質量を精密に量る。分解瓶をよく振り混
82 ぜた後、内容物の上層を標準溶液とする。試料溶液及び標準
83 溶液1 ~ 2 μ Lにつき、次の条件でガスクロマトグラフィー
84 (2.02)により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対する
85 ヨウ化イソプロピルのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

86 ヒドロキシプロポキシ基($C_3H_7O_2$)の量(%)

1 $=M_s/M \times Q_T/Q_S \times 44.17$
 2 M_s : 定量用ヨウ化イソプロピルの秤取量(mg)
 3 M : 乾燥物に換算した本品の秤取量(mg)
 4 44.17: ヒドロキシプロポキシ基の式量/ヨウ化イソプロ
 5 ピルの分子量 $\times 100$
 6 内標準溶液 n -オクタンの o -キシレン溶液(3 \rightarrow 100)
 7 試験条件
 8 検出器: 熱伝導度型検出器又は水素炎イオン化検出器.
 9 カラム: 内径0.53 mm, 長さ30 mのフューズドシリカ
 10 管の内面にガスクロマトグラフィー用ジメチルポリシ
 11 ロキサンを厚さ3 μm で被覆する. 必要ならば, ガー
 12 ドカラムを使用する.
 13 カラム温度: 50 $^{\circ}\text{C}$ を3分間保持した後, 毎分10 $^{\circ}\text{C}$ で
 14 100 $^{\circ}\text{C}$ まで昇温し, その後, 毎分35 $^{\circ}\text{C}$ で250 $^{\circ}\text{C}$ まで昇
 15 温し, 250 $^{\circ}\text{C}$ を8分間保持する.
 16 注入口温度: 250 $^{\circ}\text{C}$
 17 検出器温度: 280 $^{\circ}\text{C}$
 18 キャリヤーガス: ヘリウム
 19 流量: 毎分4.3 mL(内標準物質の保持時間約10分).
 20 スプリット比: 1:40
 21 システム適合性
 22 システムの性能: 標準溶液1 ~ 2 μL につき, 上記の条
 23 件で操作するとき, ヨウ化イソプロピル, 内標準物質
 24 の順に流出し, その分離度は5以上である.
 25 システムの再現性: 標準溶液1 ~ 2 μL につき, 上記の
 26 条件で試験を6回繰り返すとき, 内標準物質のピーク
 27 面積に対するヨウ化イソプロピルのピーク面積の比の
 28 相対標準偏差は2.0%以下である.

29 医薬品各条の部 ヒプロメロースの条定量法の項を次のよう
 30 に改める.

31 ヒプロメロース

32 定量法

33 (i) 装置

34 分解瓶: 5 mLの耐圧セラムバイアルで, セプタムは表面
 35 がフッ素樹脂で加工されたブチルゴム製で, アルミニウ
 36 ム製のキャップを用いてセラムバイアルに固定して密栓
 37 できるもの. 又は同等の気密性を有するもの.
 38 加熱器: 角型金属アルミニウム製ブロックに穴をあけたも
 39 ので, 分解瓶に適合するもの. 加熱器はマグネチックス
 40 ターラーを用いて分解瓶の内容物をかき混ぜる構造を有
 41 するか, 又は振とう器に取り付けられて, 毎分約100回
 42 の往復振とうができるもの.

43 (ii) 操作法 本品約65 mgを精密に量り, 分解瓶に入れ,
 44 アジピン酸60 ~ 100 mg, 内標準溶液2.0 mL及びヨウ化水
 45 素酸2.0 mLを加え, 直ちに密栓し, その質量を精密に量る.
 46 分解瓶の内容物の温度が130 \pm 2 $^{\circ}\text{C}$ になるようにブロックを
 47 加熱しながら, 加熱器に付属したマグネチックスターラー又
 48 は振とう器を用いて60分間かき混ぜる. マグネチックスタ
 49 ーラー又は振とう器が使えない場合には, 加熱時間の初めの

50 30分間, 5分ごとに手で振り混ぜる. 冷後, その質量を精密
 51 に量り, 減量が26 mg未満及び内容物の漏れがないとき, 混
 52 合物の上層を試料溶液とする. 別にアジピン酸60 ~ 100
 53 mg, 内標準溶液2.0 mL及びヨウ化水素酸2.0 mLを分解瓶に
 54 とり, 直ちに密栓し, その質量を精密に量り, マイクロシリ
 55 ンジを用いセプタムを通して定量用ヨードメタン45 μL 及び
 56 定量用ヨウ化イソプロピル15 ~ 22 μL を加え, 再びそれぞ
 57 れの質量を精密に量る. 分解瓶をよく振り混ぜた後, 内容物
 58 の上層を標準溶液とする. 試料溶液及び標準溶液1 ~ 2 μL
 59 につき, 次の条件でガスクロマトグラフィー (2.02) により
 60 試験を行い, 内標準物質のピーク面積に対するヨードメタン
 61 及びヨウ化イソプロピルのピーク面積の比 Q_{Ta} , Q_{Tb} 及び Q_{Sa} ,
 62 Q_{Sb} を求める.

63 メトキシ基(CH_3O)の量(%)

$$64 = M_{Sa}/M \times Q_{Ta}/Q_{Sa} \times 21.86$$

65 ヒドロキシプロポキシ基($\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2$)の量(%)

$$66 = M_{Sb}/M \times Q_{Tb}/Q_{Sb} \times 44.17$$

67 M_{Sa} : 定量用ヨードメタンの秤取量(mg)

68 M_{Sb} : 定量用ヨウ化イソプロピルの秤取量(mg)

69 M : 乾燥物に換算した本品の秤取量(mg)

70 21.86: メトキシ基の式量/ヨードメタンの分子量 $\times 100$

71 44.17: ヒドロキシプロポキシ基の式量/ヨウ化イソプロ
 72 ピルの分子量 $\times 100$

73 内標準溶液 n -オクタンの o -キシレン溶液(3 \rightarrow 100)

74 試験条件

75 検出器: 熱伝導度型検出器又は水素炎イオン化検出器
 76 カラム: 内径0.53 mm, 長さ30 mのフューズドシリカ
 77 管の内面にガスクロマトグラフィー用ジメチルポリシ
 78 ロキサンを厚さ3 μm で被覆する. なお, 必要ならば,
 79 ガードカラムを使用する.
 80 カラム温度: 50 $^{\circ}\text{C}$ を3分間保持した後, 毎分10 $^{\circ}\text{C}$ で
 81 100 $^{\circ}\text{C}$ まで昇温し, 次に毎分35 $^{\circ}\text{C}$ で250 $^{\circ}\text{C}$ まで昇温す
 82 る. その後, 250 $^{\circ}\text{C}$ を8分間保持する.

83 注入口温度: 250 $^{\circ}\text{C}$

84 検出器温度: 280 $^{\circ}\text{C}$

85 キャリヤーガス: ヘリウム

86 流量: 毎分4.3 mL(内標準物質の保持時間約10分)

87 スプリット比: 1:40

88 システム適合性

89 システムの性能: 標準溶液1 ~ 2 μL につき, 上記の条
 90 件で操作するとき, ヨードメタン, ヨウ化イソプロピ
 91 ル, 内標準物質の順に流出し, その分離度は5以上で
 92 ある.

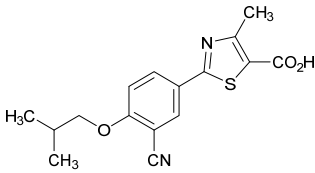
93 システム再現性: 標準溶液1 ~ 2 μL につき, 上記の条
 94 件で試験を6回繰り返すとき, 内標準物質のピーク面
 95 積に対するヨードメタン, ヨウ化イソプロピルのピー
 96 ク面積の比の相対標準偏差はそれぞれ2.0%以下であ
 97 る.

98 医薬品各条の部 ピロ亜硫酸ナトリウムの条純度試験の項ヒ
 99 素の目を削る.

- 1 医薬品各条の部 フェノールスルホンフタレイン注射液の条
2 の次に次の二条を加える。

3 フェブキシostat

4 Febuxostat



- 5
6 $C_{16}H_{16}N_2O_3S$: 316.37
7 2-[3-Cyano-4-(2-methylpropoxy)phenyl]-4-methyl-1,3-thiazole-5-
8 carboxylic acid
9 [144060-53-7]

10 本品は定量するとき、フェブキシostat ($C_{16}H_{16}N_2O_3S$)
11 98.0 ~ 102.0%を含む。

12 **性状** 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

13 本品はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリ
14 ルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

15 融点：約209°C(分解、ただし乾燥後)。

16 本品は結晶多形が認められる。

17 確認試験

18 (1) 本品のエタノール(99.5)溶液(1→100000)につき、紫
19 外可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定し、
20 本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はフェブキシos
21 タット標準品について同様に操作して得られたスペクトルを
22 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
23 の強度の吸収を認める。

24 (2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法(2.25)の臭
25 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
26 品の参照スペクトル又はフェブキシostat標準品のスペク
27 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
28 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
29 差を認めるときは、別に規定する方法により再結晶し、結晶
30 をろ取し、乾燥したのものにつき、同様の試験を行う。

31 純度試験 類縁物質

32 (i) 本品約50 mgを精密に量り、アセトニトリルに溶かし、
33 正確に50 mLとし、試料溶液とする。別にフェブキシos
34 タット標準品約50 mgを精密に量り、アセトニトリルに溶かし、
35 正確に50 mLとする。この液10 mLを正確に量り、アセトニ
36 トリルを加えて正確に100 mLとした液をフェブキシos
37 タット原液とする。フェブキシostat原液10 mLを正確に量り、
38 アセトニトリルを加えて正確に200 mLとし、標準溶液とす
39 る。試料溶液及び標準溶液40 μ Lずつを正確にとり、次の条
40 件で液体クロマトグラフィー(2.01)により、試験を行う。
41 試料溶液の類縁物質のピーク面積 A_T 及び標準溶液のフェブ
42 キソスタットのピーク面積 A_S を自動積分法により測定し、
43 次式により、類縁物質の量を求める。ただし、フェブキシos
44 タットに対する相対保持時間約1.2の類縁物質Aのピーク面
45 積は自動積分法で求めた面積に感度係数1.8を乗じた値とす
46 る。

$$\text{類縁物質の量(\%)} = M_S / M_T \times A_T / A_S \times 1/2$$

47
48 M_S : フェブキシostat標準品の秤取量(mg)

49 M_T : 本品の秤取量(mg)

50 試験条件

51 検出器：紫外吸光度計(測定波長：217 nm)

52 カラム：内径4.6 mm、長さ25 cmのステンレス管に5
53 μ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル
54 化シリカゲルを充填する。

55 カラム温度：40°C付近の一定温度

56 移動相A：薄めた酢酸(100)(1→5000)

57 移動相B：酢酸(100)の液体クロマトグラフィー用アセ
58 トニトリル溶液(1→5000)

59 移動相の送液：移動相A及び移動相Bの混合比を次のよ
60 うに変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間 (分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)
0 ~ 40	60	0
40 ~ 100	0	40

61 流量：毎分0.7 mL

62 面積測定範囲：試料溶液注入後40分間

63 システム適合性

64 検出の確認：標準溶液1 mLを正確に量り、アセトニト
65 リルを加えて正確に10 mLとする。この液40 μ Lから
66 得たフェブキシostatのピーク面積が、標準溶液の
67 フェブキシostatのピーク面積の7 ~ 13%になる
68 ことを確認する。

69 システムの性能：システム適合性試験用フェブキシos
70 タット類縁物質A標準品1 mgをアセトニトリルに溶かし
71 100 mLとした液2 mL及びフェブキシostat原液1
72 mLを正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に20
73 mLとする。この液40 μ Lにつき、上記の条件で操作
74 するとき、フェブキシostat、類縁物質Aの順に溶
75 出し、その分離度は5以上である。

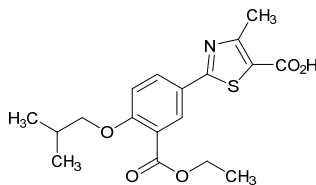
76 システムの再現性：標準溶液40 μ Lにつき、上記の条件
77 で試験を6回繰り返すとき、フェブキシostatのピ
78 ーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

79 (ii) 本品約50 mgを精密に量り、アセトニトリルに溶かし、
80 正確に50 mLとする。この液10 mLを正確に量り、40
81 mmol/L酢酸アンモニウム試液を加えて正確に100 mLとし、
82 試料溶液とする。別にフェブキシostat標準品約50 mgを
83 精密に量り、アセトニトリルを加えて正確に50 mLとする。
84 この液10 mLを正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に
85 100 mLとし、フェブキシostat原液とする。この液10
86 mLを正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に200 mL
87 とする。更にこの液10 mLを正確に量り、40 mmol/L酢酸ア
88 ムモニウム試液を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とす
89 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
90 件で液体クロマトグラフィー(2.01)により、試験を行う。
91 試料溶液のフェブキシostatに対する相対保持時間約1.1
92 の類縁物質Bのピーク面積 A_T 及び標準溶液のフェブキシos
93 タットのピーク面積 A_S を自動積分法により測定し、次式によ
94 り類縁物質Bの量を求める。

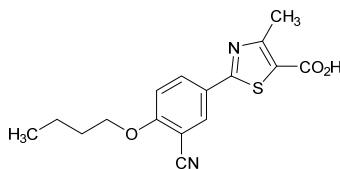
$$\text{類縁物質Bの量(\%)} = M_S / M_T \times A_T / A_S \times 1/2$$

1 M_S : フェブキシostat標準品の秤取量(mg)
 2 M_T : 本品の秤取量(mg)
 3 試験条件
 4 検出器 : 紫外吸光度計(測定波長 : 317 nm)
 5 カラム : 内径4.6 mm, 長さ15 cmのステンレス管に3
 6 μm の液体クロマトグラフィー用トリアコンチルシリ
 7 ル化シリカゲルを充填する。
 8 カラム温度 : 15°C付近の一定温度
 9 移動相 : 薄めたトリフルオロ酢酸(1→2000)/トリフル
 10 オロ酢酸の液体クロマトグラフィー用アセトニトリル
 11 溶液(1→2000)混液(11 : 9)
 12 流量 : フェブキシostatの保持時間が約47分になる
 13 ように調整する。
 14 システム適合性
 15 検出の確認 : システム適合性試験用フェブキシostat
 16 類縁物質B標準品1 mgを正確に量り, アセトニトリル
 17 に溶かし, 100 mLとし, 類縁物質B溶液とする。フェ
 18 ブキシostat原液2 mLを正確に量り, アセトニ
 19 トリルを加えて正確に20 mLとし, フェブキシostat
 20 10倍希釈溶液とする。フェブキシostat10倍希
 21 釈溶液1 mL及び類縁物質B溶液1 mLを正確に量り,
 22 アセトニトリルを加えて正確に20 mLとする。この液
 23 2 mLを正確に量り, 40 mmol/L酢酸アンモニウム試
 24 液を加えて正確に20 mLとする。この液20 μL から得
 25 たフェブキシostat及び類縁物質Bのピーク面積が,
 26 システムの性能におけるシステム適合性試験用溶液の
 27 それぞれのピーク面積の7 ~ 13%になることを確認
 28 する。
 29 システムの性能 : フェブキシostat10倍希釈溶液2.5
 30 mL及び類縁物質B溶液2.5 mLを正確に量り, 40
 31 mmol/L酢酸アンモニウム試液を加えて正確に50 mL
 32 とし, システム適合性試験用溶液とする。この液20
 33 μL につき, 上記の条件で操作するとき, フェブキシ
 34 ostat, 類縁物質Bの順に溶出し, その分離度は3
 35 以上である。
 36 システムの再現性 : 標準溶液20 μL につき, 上記の条件
 37 で試験を6回繰り返すとき, フェブキシostatのピー
 38 ク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。
 39 (iii) (i)及び(ii)で求めた類縁物質の個々の量は0.10%
 40 以下であり, 類縁物質の合計量は0.5%以下である。
 41 乾燥減量 (2.41) 0.5%以下(1 g, 105°C, 4時間)。
 42 強熱残分 (2.44) 0.1%以下(1 g)。
 43 定量法 本品約50 mgを精密に量り, アセトニトリルに溶かし,
 44 正確に50 mLとする。この液10 mLを正確に量り, アセトニ
 45 トリルを加え, 正確に100 mLとする。この液25 mL及び内
 46 標準溶液10 mLを正確に量り, アセトニトリルを加えて100
 47 mLとし, 試料溶液とする。別にフェブキシostat標準品
 48 約50 mgを精密に量り, アセトニトリルに溶かし, 正確に50
 49 mLとする。以下試料溶液と同様に操作し, 標準溶液とする。
 50 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
 51 トグラフィー (2.01) により試験を行い, 内標準物質のピー
 52 ク面積に対するフェブキシostatのピーク面積の比 Q_T 及
 53 び Q_S を求める。

54 フェブキシostat($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$)の量(mg)
 55 $= M_S \times Q_T / Q_S$
 56 M_S : フェブキシostat標準品の秤取量(mg)
 57 内標準溶液 : ジフェニルのアセトニトリル溶液(1→2500)
 58 試験条件
 59 検出器 : 紫外吸光度計(測定波長 : 217 nm)
 60 カラム : 内径4.6 mm, 長さ15 cmのステンレス管に5
 61 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル
 62 化シリカゲルを充填する。
 63 カラム温度 : 40°C付近の一定温度
 64 移動相 : 酢酸(100)の液体クロマトグラフィー用アセト
 65 ニトリル溶液(1→500)/薄めた酢酸(100) (1→500)混
 66 液(3 : 2)
 67 流量 : フェブキシostatの保持時間が約7分になるよ
 68 うに調整する。
 69 システム適合性
 70 システムの性能 : 標準溶液20 μL につき, 上記の条件で
 71 操作するとき, フェブキシostat, 内標準物質の順
 72 に溶出し, その分離度は10以上である。
 73 システムの再現性 : 標準溶液20 μL につき, 上記の条件
 74 で試験を6回繰り返すとき, 内標準物質のピーク面積
 75 に対するフェブキシostatのピーク面積の比の相対
 76 標準偏差は, 1.0%以下である。
 77 貯法 容器 気密容器。
 78 その他
 79 類縁物質A :
 80 2-[3-Ethoxycarbonyl-4-(2-methylpropoxy)phenyl]-4-methyl-1,3-
 81 thiazole-5-carboxylic acid



82
 83 類縁物質B :
 84 2-(4-Butoxy-3-cyanophenyl)-4-methyl-1,3-thiazole-5-
 85 carboxylic acid



86
 87 **フェブキシostat錠**
 88 Febuxostat Tablets

89 本品は定量するとき, 表示量の95.0 ~ 105.0%に対応す
 90 るフェブキシostat($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 316.37)を含む。

1 製法 本品は「フェブキソスタット」をとり、錠剤の製法に
2 より製する。

3 確認試験 定量法で得た試料溶液及び標準溶液20 µLにつき、
4 次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行
5 うとき、試料溶液及び標準溶液から得た主ピークの保持時間
6 は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波
7 長のところに同様の強度の吸収を認める。

8 試験条件

9 カラム、カラム温度、移動相及び流量は、定量法の試験
10 条件を準用する。

11 検出器：フォトダイオードアレイ検出器(測定波長：
12 317 nm, スペクトル測定範囲：210 ~ 350 nm)

13 システム適合性

14 システムの性能は定量法のシステム適合性を準用する。

15 純度試験 類縁物質 本品5個をとり、アセトニトリル/水混
16 液(3:2) 3V/4 mLを加え、完全に崩壊するまで30分間激し
17 く振り混ぜた後、1 mL中にフェブキソスタット
18 (C₁₆H₁₆N₂O₃S)約1 mgを含む液となるようにアセトニトリル
19 /水混液(3:2)を加えて正確にV mLとする。この液を遠心
20 分離し、上澄液をろ過し、ろ液を試料溶液とする。この液1
21 mLを正確に量り、アセトニトリル/水混液(3:2)を加えて
22 正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶
23 液40 µLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ
24 ィー (2.01) により試験を行う。試料溶液のシステム適合性
25 試験用溶液の類縁物質Aに対する相対保持時間約0.4の類縁
26 物質TA及びフェブキソスタット以外のピークは、それぞれ
27 標準溶液のフェブキソスタットのピーク面積の1/5より大
28 きくない。また、試料溶液のフェブキソスタット以外のピー
29 クの合計面積は、標準溶液のフェブキソスタットのピーク面
30 積の1/2より大きくない。

31 試験条件

32 検出器：紫外吸光度計(測定波長：217 nm)

33 カラム：内径4.6 mm, 長さ25 cmのステンレス管に5
34 µmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル
35 化シリカゲルを充填する。

36 カラム温度：40℃付近の一定温度

37 移動相A：薄めた酢酸(100) (1→5000)

38 移動相B：酢酸(100)の液体クロマトグラフィー用アセ
39 トニトリル溶液(1→5000)

40 移動相の送液：移動相A及び移動相Bの混合比を次のよ
41 うに変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間 (分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)
0 ~ 40	60 → 0	40 → 100
40 ~ 60	0	100

42 流量：毎分0.7 mL

43 面積測定範囲：試料溶液注入後60分間

44 システム適合性

45 検出の確認：標準溶液2 mLを正確に量り、アセトニ
46 リル/水混液(3:2)を加えて正確に10 mLとする。こ
47 の液40 µLから得たフェブキソスタットのピーク面積
48 が、標準溶液のフェブキソスタットのピーク面積の
49 14 ~ 26%になることを確認する。

50 システムの性能：フェブキソスタット標準品10 mgをと
51 り、アセトニトリル/水混液(3:2)に溶かし100 mL
52 とし、フェブキソスタット溶液とする。別にシステム
53 適合性試験用フェブキソスタット類縁物質A標準品1
54 mgをアセトニトリル/水混液(3:2)に溶かし100 mL
55 とする。この液2 mL及びフェブキソスタット溶液1
56 mLを正確に量り、アセトニトリル/水混液(3:2)を
57 加えて正確に20 mLとし、この液をシステム適合性試
58 験用溶液とする。この液40 µLにつき上記の条件で操
59 作するとき、フェブキソスタット、類縁物質Aの順に
60 溶出し、その分離度は5以上である。

61 システムの再現性：標準溶液40 µLにつき、上記の条件
62 で試験を6回繰り返すとき、フェブキソスタットのピ
63 ーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

64 製剤均一性 (6.02) 次の方法により含量均一性試験を行うと
65 き、適合する。

66 本品1個をとり、アセトニトリル/水混液(3:2) 3V/4
67 mLを加えて錠剤が完全に崩壊するまで30分間激しく振り混
68 ぜた後、アセトニトリル/水混液(3:2)を加えて正確にV
69 mLとする。この液を遠心分離し、フェブキソスタット
70 (C₁₆H₁₆N₂O₃S)約4 mgに対応する容量の上澄液を正確に量り、
71 アセトニトリル/水混液(3:2)を加えて正確に50 mLとする。
72 更にこの液2.5 mLを正確に量り、アセトニトリル/水混液
73 (3:2)を加えて正確に20 mLとした液をろ過し、ろ液を試料
74 溶液とする。以下定量法を準用する。

75 フェブキソスタット(C₁₆H₁₆N₂O₃S)の量(mg)
76 $= M_S \times A_T / A_S \times C / 10$

77 M_S ：フェブキソスタット標準品の秤取量(mg)

78 C ：1錠中のフェブキソスタット(C₁₆H₁₆N₂O₃S)の表示量
79 (mg)

80 溶出性 (6.10) 試験液に10 mg錠及び20 mg錠にはpH 5.5のリ
81 ン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を、40 mg錠には
82 pH 6.0の0.05 mol/Lリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝
83 液をそれぞれ900 mL用い、パドル法により、毎分50回転で
84 試験を行うとき、10 mg錠及び40 mg錠の30分間の溶出率は
85 80%以上であり、20 mg錠の60分間の溶出率は75%以上で
86 ある。

87 本品1個をとり、試験を開始し、規定された時間に溶出液
88 20 mL以上をとり、孔径0.45 µm以下のメンブランフィルタ
89 ーでろ過する。初めのろ液10 mL以上を除き、次のろ液V
90 mLを正確に量り、表示量に従い1 mL中にフェブキソスタ
91 ット(C₁₆H₁₆N₂O₃S)約11 µgを含む液となるように、崩壊試験
92 第2液を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別にフ
93 ェブキソスタット標準品約11 mgを精密に量り、崩壊試験第
94 2液に溶かし、正確に50 mLとする。この液5 mLを正確に量
95 り、崩壊試験第2液を加えて正確に100 mLとし、標準溶液
96 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
97 法 (2.24) により試験を行い、波長317 nmにおける吸光度A_T
98 及びA_Sを測定する。

99 フェブキソスタット(C₁₆H₁₆N₂O₃S)の表示量に対する溶出率
100 (%)

101 $= M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / C \times 90$

1 M_S : フェブキシスタット標準品の秤取量(mg)
 2 C : 1錠中のフェブキシスタット($C_{16}H_{16}N_2O_3S$)の表示量
 3 (mg)

4 **定量法** 本品10個をとり、アセトニトリル/水混液(3 : 2) 3V
 5 /4 mLを加え、完全に崩壊するまで30分間激しく振り混ぜ
 6 た後、アセトニトリル/水混液(3 : 2)を加えて正確にV mL
 7 とする。この液を遠心分離し、フェブキシスタット
 8 ($C_{16}H_{16}N_2O_3S$)約4 mgに対応する容量の上澄液を正確に量り、
 9 アセトニトリル/水混液(3 : 2)を加えて正確に50 mLとする。
 10 更にこの液2.5 mLを正確に量り、アセトニトリル/水混液
 11 (3 : 2)を加えて正確に20 mLとした液をろ過し、ろ液を試料
 12 溶液とする。別にフェブキシスタット標準品約10 mgを精密
 13 に量り、アセトニトリル/水混液(3 : 2)に溶かし、正確に
 14 200 mLとする。この液5 mLを正確に量り、アセトニトリル
 15 /水混液(3 : 2)を加えて正確に25 mLとし、標準溶液とする。
 16 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
 17 トグラフィー (2.01) により試験を行い、それぞれの液のフ
 18 ェブキシスタットのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

19 本品1個中のフェブキシスタット($C_{16}H_{16}N_2O_3S$)の量(mg)
 20 $= M_S \times A_T / A_S \times C / 10$

21 M_S : フェブキシスタット標準品の秤取量(mg)
 22 C : 1錠中のフェブキシスタット($C_{16}H_{16}N_2O_3S$)の表示量
 23 (mg)

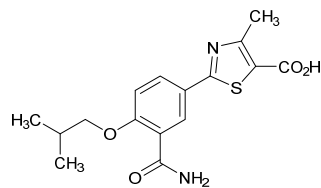
24 試験条件

25 検出器 : 紫外吸光度計(測定波長 : 317 nm)
 26 カラム : 内径4.6 mm, 長さ15 cmのステンレス管に5
 27 μ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル
 28 化シリカゲルを充填する。
 29 カラム温度 : 40°C付近の一定温度
 30 移動相 : 酢酸(100)の液体クロマトグラフィー用アセト
 31 ニトリル溶液(1→500)/薄めた酢酸(100) (1→500)混
 32 液(3 : 2)
 33 流量 : フェブキシスタットの保持時間が約6分になるよ
 34 うに調整する。
 35 システム適合性
 36 システムの性能 : 標準溶液20 μ Lにつき、上記の条件で
 37 操作するとき、フェブキシスタットのピークの理論段
 38 数及びシンメトリー係数は、それぞれ1500段以上、
 39 0.9 ~ 1.4である。
 40 システムの再現性 : 標準溶液20 μ Lにつき、上記の条件
 41 で試験を6回繰り返すとき、フェブキシスタットのピー
 42 ク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

43 **貯法** 容器 気密容器。

44 その他

45 類縁物質TA :
 46 2-[3-Carbamoyl-4-(2-methylpropoxy)phenyl]-4-methyl-1,3-
 47 thiazole-5-carboxylic acid



48

49 **医薬品各条の部** ブドウ糖の条純度試験の項ヒ素の目を削り、
 50 以降を繰り上げる。

51 **医薬品各条の部** プロピレングリコールの条純度試験の項ヒ
 52 素の目を削り、以降を繰り上げる。

53 **医薬品各条の部** ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの条
 54 性状の項及び純度試験の項(2)の目を次のように改める。

55 ベクロメタゾンプロピオン酸エステル

56 **性状** 本品は白色～微黄色の粉末である。

57 本品は、メタノール又は酢酸エチルにやや溶けやすく、エ
 58 タノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

59 融点 : 約208°C(分解)。

60 本品は結晶多形が認められる。

61 純度試験

62 (2) 類縁物質 本品20 mgを酢酸エチル5 mLに溶かし、
 63 試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、酢酸エチルを
 64 加えて正確に50 mLとし、標準溶液とする。これらの液につ
 65 き、薄層クロマトグラフィー (2.03) により試験を行う。試
 66 料溶液及び標準溶液5 μ Lずつを薄層クロマトグラフィー用
 67 シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次に酢
 68 酸エチル/ペンタン(3 : 2)を展開溶媒として約15 cm展開し
 69 た後、薄層板を風乾する。これにアルカリ性ブルーテトラゾ
 70 リウム試液を均等に噴霧するとき、試料溶液から得た主スポ
 71 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
 72 ない。

73 **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基
 74 原の項、性状の項及び定量法の項を次のように改める。

75 ポリスチレンスルホン酸ナトリウム

76 本品はスチレンとジビニルベンゼンとの共重合体にスルホ
 77 ン酸基を結合させ、ナトリウム型とした陽イオン交換樹脂で
 78 ある。

79 本品は定量するとき、換算した脱水物に対し、ナトリウム
 80 (Na : 22.99) 9.4 ~ 11.5%を含む。

81 本品の換算した脱水物1 gは0.110 ~ 0.135 gのカリウム
 82 (K : 39.10)と交換する。

1 性状 本品は黄褐色の粉末で、におい及び味はない。
 2 本品は水、メタノール、エタノール(99.5)又はアセトンに
 3 ほとんど溶けない。
 4 本品は希塩酸又は水酸化ナトリウム試液にほとんど溶けな
 5 い。

6 定量法

7 (1) ナトリウム 本品の換算した脱水物約0.75 gを精密
 8 に量り、3 mol/L塩酸試液50 mLを正確に加えて、60分間振
 9 り混ぜた後、孔径0.45 μm以下のメンブランフィルターでろ
 10 過する。初めのろ液10 mLを除き、次のろ液2 mLを正確に
 11 量り、水を加えて正確に300 mLとする。この液10 mLを正
 12 確に量り、0.02 mol/L塩酸試液を加えて正確に50 mLとし、
 13 試料溶液とする。別に塩化ナトリウム(標準試薬)を130°Cで2
 14 時間乾燥し、その2.542 gを正確に量り、0.02 mol/L塩酸試
 15 液に溶かし、正確に1000 mLとし、標準原液とする。この
 16 液の適量を正確に量り、0.02 mol/L塩酸試液を加えて1 mL
 17 中にナトリウム(Na: 22.99) 1 ~ 3 μgを含むように正確に薄
 18 め、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、次の条
 19 件で原子吸光度法(2.23)により試験を行い、標準溶液から
 20 得た検量線を用いて、試料溶液中のナトリウム含量を求め
 21 る。

22 使用ガス：

23 可燃性ガス アセチレン

24 支燃性ガス 空気

25 ランプ：ナトリウム中空陰極ランプ

26 波長：589.0 nm

27 (2) カリウム交換容量 本品の換算した脱水物約1.5 gを
 28 精密に量り、カリウム標準原液100 mLを正確に加え、15分
 29 間振り混ぜた後、孔径0.45 μm以下のメンブランフィルタ
 30 ーでろ過する。初めのろ液10 mLを除き、次のろ液10 mLを正
 31 確に量り、0.02 mol/L塩酸試液を加えて正確に100 mLとす
 32 る。この液2 mLを正確に量り、0.02 mol/L塩酸試液を加え
 33 て正確に200 mLとし、試料溶液とする。別にカリウム標準
 34 原液適量を正確に量り、0.02 mol/L塩酸試液を加えて1 mL
 35 中にカリウム(K: 39.10) 1 ~ 5 μgを含むように正確に薄め、
 36 標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、次の条件で
 37 原子吸光度法(2.23)により試験を行い、標準溶液から得
 38 た検量線を用いて試料溶液1000 mL中のカリウム含量Y
 39 (mg)を求める。次式により本品の換算した脱水物1 g当たり
 40 のカリウム交換量を計算するとき、0.110 ~ 0.135 gである。

41
 42 本品の換算した脱水物1 g当たりのカリウム(K)交換量(mg)=
 43 $(X - 100Y) / M$

44 X: 交換前のカリウム標準原液100 mL中のカリウム量
 45 (mg)

46 M: 脱水物に換算した本品の秤取量(g)

47 使用ガス：

48 可燃性ガス アセチレン

49 支燃性ガス 空気

50 ランプ：カリウム中空陰極ランプ

51 波長：766.5 nm

52 医薬品各条の部 メグルミンの条純度試験の項ヒ素の目を削
 53 り、以降を繰り上げる。

54 医薬品各条の部 メチルセルロースの条定量法の項を次のよ
 55 うに改める。

56 メチルセルロース

57 定量法

58 (i) 装置

59 分解瓶：5 mLの耐圧セラムバイアルで、セプタムは表面
 60 がフッ素樹脂で加工されたブチルゴム製で、アルミニウ
 61 ム製のキャップを用いてセラムバイアルに固定して密栓
 62 できるもの。又は同等の気密性を有するもの。

63 加熱器：角型金属アルミニウム製ブロックに穴をあけたも
 64 ので、分解瓶に適合するもの。加熱器はマグネチックス
 65 ターラーを用いて分解瓶の内容物をかき混ぜる構造を有
 66 するか、又は振とう器に取り付けられて、毎分約100回
 67 の往復振とうができるもの。

68 (ii) 操作法 本品約65 mgを精密に量り、分解瓶に入れ、
 69 アジピン酸60 ~ 100 mg、内標準溶液2.0 mL及びヨウ化水
 70 素酸2.0 mLを加え、直ちに密栓し、その質量を精密に量る。
 71 分解瓶の内容物の温度が130±2°Cになるようにブロックを
 72 加熱しながら、加熱器に付属したマグネチックスターラー又
 73 は振とう器を用いて60分間かき混ぜる。マグネチックスタ
 74 ーラー又は振とう器が使えない場合には、加熱時間の初めの
 75 30分間、5分ごとに手で振り混ぜる。冷後、その質量を精密
 76 に量り、減量が26 mg未満及び内容物の漏れがないとき、混
 77 合物の上層を試料溶液とする。別にアジピン酸60 ~ 100
 78 mg、内標準溶液2.0 mL及びヨウ化水素酸2.0 mLを分解瓶に
 79 とり、直ちに密栓し、その質量を精密に量り、マイクロシリ
 80 ンジを用いセプタムを通して定量用ヨードメタン45 μLを加
 81 え、再びその質量を精密に量る。分解瓶を振り混ぜた後、内
 82 容物の上層を標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液1 ~ 2
 83 μLにつき、次の条件でガスクロマトグラフィー(2.02)によ
 84 り試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するヨードメタ
 85 ンのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

86 メトキシ基(CH₃O)の量(%)= $M_S / M \times Q_T / Q_S \times 21.86$

87 M_S : 定量用ヨードメタンの秤取量(mg)

88 M : 乾燥物に換算した本品の秤取量(mg)

89 21.86: メトキシ基の式量/ヨードメタンの分子量 × 100

90 内標準溶液 n-オクタンのおキシレン溶液(3→100)

91 試験条件

92 検出器：熱伝導度型検出器又は水素炎イオン化検出器

93 カラム：内径0.53 mm、長さ30 mのフェーズドシリカ
 94 管の内面にガスクロマトグラフィー用ジメチルポリシ
 95 ロキサンを厚さ3 μmで被覆する。なお、必要ならば、
 96 ガードカラムを使用する。

97 カラム温度：50°Cを3分間保持した後、毎分10°Cで
 98 100°Cまで昇温し、次に毎分35°Cで250°Cまで昇温す
 99 る。その後、250°Cを8分間保持する。

- 1 注入口温度：250°C
 2 検出器温度：280°C
 3 キャリヤーガス：ヘリウム
 4 流量：毎分4.3 mL(内標準物質の保持時間約10分)
 5 スプリット比：1：40
 6 システム適合性
 7 システムの性能：標準溶液1～2 μLにつき、上記の条
 8 件で操作するとき、ヨードメタン、内標準物質の順に
 9 流出し、その分離度は5以上である。
 10 システム再現性：標準溶液1～2 μLにつき、上記の条
 11 件で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面
 12 積に対するヨードメタンのピーク面積の比の相対標準
 13 偏差は2.0%以下である。

- 14 医薬品各条の部 モノステアリン酸アルミニウムの条純度試
 15 験の項ヒ素の目を削る。

- 16 医薬品各条の部 ヨウ化ナトリウムの条純度試験の項ヒ素の
 17 目を削る。

- 18 医薬品各条の部 ロキソプロフェンナトリウム水和物の条性
 19 状の項及び純度試験の項(3)の目を次のように改める。

20 ロキソプロフェンナトリウム水和物

- 21 性状 本品は白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
 22 本品は水又はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール
 23 (99.5)に溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
 24 本品の水溶液(1→20)は旋光性を示さない。
 25 本品1.0 gを新たに煮沸して冷却した水20 mLに溶かした
 26 液のpHは6.5～8.5である。

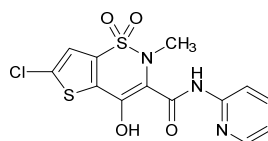
27 純度試験

- 28 (3) 類縁物質 本品1.0 gをエタノール(99.5) 10 mLに溶か
 29 し、試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、エタノ
 30 ール(99.5)を加えて正確に200 mLとし、標準溶液とする。こ
 31 れらの液につき、薄層クロマトグラフィー(2.03)により試
 32 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
 33 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
 34 板にスポットする。次にペンタン/酢酸エチル/酢酸(100)
 35 混液(10：9：1)を展開溶媒として約15 cm展開した後、薄層
 36 板を風乾する。これに紫外線(主波長254 nm)を照射する
 37 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
 38 液から得たスポットより濃くない。

- 39 医薬品各条の部 ロラゼパムの条の次に次の二条を加える。

40 ロルノキシカム

41 Lornoxicam



42

43 C₁₃H₁₀ClN₃O₄S₂ : 371.82

44 6-Chloro-4-hydroxy-2-methyl-N-(pyridin-2-yl)-2H-
 45 thieno[2,3-e][1,2]thiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide
 46 [70374-39-9]

47 本品を乾燥したものは定量するとき、ロルノキシカム
 48 (C₁₃H₁₀ClN₃O₄S₂) 98.0～102.0%を含む。

49 性状 本品は黄色の結晶性の粉末である。

50 本品はアセトニトリルに極めて溶けにくく、水、メタノ
 51 ール又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。

52 融点：約207°C(分解)。

53 本品は結晶多形が認められる。

54 確認試験

55 (1) 本品5 mgを塩酸のメタノール溶液(9→10000) 1000
 56 mLに溶かした液につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)によ
 57 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
 58 スペクトル又はロルノキシカム標準品について同様に操作し
 59 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
 60 同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

61 (2) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法(2.25)の
 62 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
 63 本品の参照スペクトル又は乾燥したロルノキシカム標準品の
 64 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
 65 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
 66 トルに差を認めるときは、本品0.2 gにメタノール2 mLを加
 67 え、55～60°Cで1時間かき混ぜる。室温までかき混ぜなが
 68 ら冷却した後、結晶をろ取りし、120°Cで2時間乾燥したもの
 69 につき、同様に試験を行う。

70 純度試験 類縁物質 本品20 mgをアセトニトリル/メタノ
 71 ール混液(1：1) 100 mLに溶かし、試料溶液とする。この液2
 72 mLを正確に量り、アセトニトリル/メタノール混液(1：1)
 73 を加えて正確に20 mLとする。更にこの液1 mLを正確に量
 74 り、アセトニトリル/メタノール混液(1：1)を加えて正確に
 75 20 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μL
 76 ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー
 77 (2.01)により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面
 78 積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のロルノキシ
 79 カムに対する相対保持時間約0.3の類縁物質Aのピーク面積
 80 は、標準溶液のロルノキシカムのピーク面積より大きくなく、
 81 試料溶液のロルノキシカムに対する相対保持時間約0.8の類
 82 縁物質Bのピーク面積は、標準溶液のロルノキシカムのピー
 83 ク面積の2/25より大きくなく、試料溶液のロルノキシカム
 84 に対する相対保持時間約1.1の類縁物質Cのピーク面積は、
 85 標準溶液のロルノキシカムのピーク面積の19/50より大き
 86 くなく、試料溶液のロルノキシカムに対する相対保持時間約

1 1.4の類縁物質Dのピーク面積は、標準溶液のロルノキシカ
2 ムのピーク面積の3/10より大きくなく、ロルノキシカム及
3 び上記以外のピーク面積は、標準溶液のロルノキシカムのピ
4 ーク面積の1/5より大きくない。また、ロルノキシカム及
5 び上記以外のピークの合計面積は、標準溶液のロルノキシ
6 カムのピーク面積より大きくない。ただし、類縁物質B、類
7 縁物質C及び類縁物質Dのピーク面積は自動積分法で求めた
8 面積にそれぞれ感度係数0.4、1.9及び1.5を乗じた値とする。

試験条件

9 検出器：紫外吸光光度計(測定波長：295 nm)

10 カラム：内径4 mm、長さ15 cmのステンレス管に5 μ m
11 の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シ
12 リカゲルを充填する。

13 カラム温度：40℃付近の一定温度

14 移動相A：ラウリル硫酸ナトリウム溶液(1→2500)/リ
15 ン酸混液(1000 : 1)

16 移動相B：ラウリル硫酸ナトリウムのメタノール溶液(1
17 →2500)/リン酸混液(1000 : 1)

18 移動相の送液：移動相A及び移動相Bの混合比を次のよ
19 うに変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間 (分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)
0 ~ 15	59	41
15 ~ 30	59 → 30	41 → 70
30 ~ 35	30	70

20 流量：毎分1.0 mL (ロルノキシカムの保持時間約20分)

21 面積測定範囲：溶媒のピークの後から注入後35分まで

システム適合性

22 検出の確認：標準溶液2 mLを正確に量り、アセトニト
23 リル/メタノール混液(1 : 1)を加えて正確に20 mLと
24 する。この液10 μ Lから得たロルノキシカムのピーク
25 面積が、標準溶液のロルノキシカムのピーク面積の7
26 ~ 13%になることを確認する。

27 システムの性能：試料溶液2 mLをとり、2-アミノピリ
28 ジンのアセトニトリル/メタノール混液(1 : 1)溶液(1
29 →12500) 1 mLを加え、更にアセトニトリル/メタノ
30 ール混液(1 : 1)を加えて20 mLとする。この液1 mL
31 をとり、アセトニトリル/メタノール混液(1 : 1)を加
32 え20 mLとする。この液10 μ Lにつき、上記の条件で
33 操作するとき、2-アミノピリジン、ロルノキシカムの
34 順に溶出し、その分離度は3以上である。

35 システムの再現性：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件
36 で試験を6回繰り返すとき、ロルノキシカムのピーク
37 面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

38 乾燥減量 (2.41) 0.5%以下(1 g, 105℃, 4時間)。

39 強熱残分 (2.44) 0.1%以下(1 g)。

40 定量法 本品及びロルノキシカム標準品を乾燥し、その約20
41 mgずつを精密に量り、それぞれに内標準溶液1 mLずつを正
42 確に加えた後、アセトニトリルを加えて溶かして100 mLと
43 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
44 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) によ
45 り試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するロルノキシ
46 カムのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

47 ロルノキシカム($C_{13}H_{10}ClN_3O_4S_2$)の量(mg)

$$48 = M_S \times Q_T / Q_S$$

49 M_S ：ロルノキシカム標準品の秤取量(mg)

50 内標準溶液 ジフェニルアミンのアセトニトリル溶液(1→
51 160)

試験条件

52 検出器：紫外吸光光度計(測定波長：295 nm)

53 カラム：内径4.6 mm、長さ10 cmのステンレス管に3
54 μ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル
55 化シリカゲルを充填する。

56 カラム温度：50℃付近の一定温度

57 移動相：メタノール/ラウリル硫酸ナトリウム溶液(2→
58 175)/リン酸混液(650 : 350 : 1)

59 流量：ロルノキシカムの保持時間が約3分になるように
60 調整する。

システム適合性

61 システムの性能：標準溶液5 μ Lにつき、上記の条件で
62 操作するとき、ロルノキシカム、内標準物質の順に溶
63 出し、その分離度は8以上である。

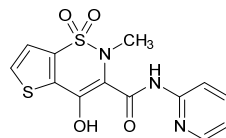
64 システムの再現性：標準溶液5 μ Lにつき、上記の条件
65 で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積
66 に対するロルノキシカムのピーク面積の比の相対標準
67 偏差は1.0%以下である。

貯法 容器 密閉容器。

その他

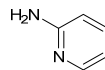
72 類縁物質A：

73 4-Hydroxy-2-methyl-N-(pyridin-2-yl)-2H-
74 thieno[2,3-e][1,2]thiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide



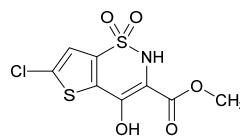
75 類縁物質B：

76 Pyridin-2-amine



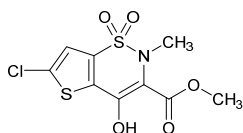
77 類縁物質C：

78 Methyl 6-chloro-4-hydroxy-2H-
79 thieno[2,3-e][1,2]thiazine-3-carboxylate 1,1-dioxide



80 類縁物質D：

81 Methyl 6-chloro-4-hydroxy-2-methyl-2H-
82 thieno[2,3-e][1,2]thiazine-3-carboxylate 1,1-dioxide



1

2 **ロルノキシカム錠**3 **Lornoxicam Tablets**

4 本品は定量するとき、表示量の95.0 ~ 105.0%に対応す
5 るロルノキシカム(C₁₃H₁₀ClN₃O₄S₂: 371.82)を含む。

6 **製法** 本品は「ロルノキシカム」をとり、錠剤の製法により製
7 する。

8 **確認試験** 本品を粉末とし、「ロルノキシカム」4 mgに対
9 する量を取り、塩酸のメタノール溶液(9→10000) 70 mLを
10 加えて超音波処理し、塩酸のメタノール溶液(9→10000)を
11 加えて100 mLとする。この液を遠心分離し、上澄液5 mLを
12 取り、塩酸のメタノール溶液(9→10000)を加えて20 mLとし
13 た液につき、塩酸のメタノール溶液(9→10000)を対照とし、
14 紫外可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定
15 するとき、波長359 ~ 363 nmに吸収の極大を示す。

16 **純度試験** 類縁物質 「ロルノキシカム」4 mgに対応する個
17 数を取り、移動相20 mLを正確に加えて超音波処理を行う。
18 この液を遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。別にロルノ
19 キシカム標準品を105°Cで4時間乾燥し、その約40 mgを精
20 密に量り、アセトニトリルに溶かし、正確に200 mLとする。
21 この液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に100 mLと
22 し、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 µLずつを正
23 確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)によ
24 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
25 法により測定し、次式により類縁物質の量を計算するとき、
26 ロルノキシカムに対する相対保持時間約0.13の類縁物質Bは
27 2.0%以下、相対保持時間約0.15の類縁物質TAは1.2%以下、
28 相対保持時間約0.21の類縁物質TBは2.0%以下、相対保持時
29 間約0.25の類縁物質TCは3.0%以下、相対保持時間約0.36の
30 類縁物質TDは2.0%以下であり、ロルノキシカム、ロルノキ
31 シカムに対する相対保持時間約0.4の類縁物質A及び上記の
32 類縁物質以外は2.0%以下である。また、類縁物質の合計量
33 を求めるとき、5.0%以下である。ただし、類縁物質TA及び
34 類縁物質TCのピーク面積は自動積分法で求めた面積に感度
35 係数0.6及び1.5を乗じた値とする。

36 類縁物質の量(%) = $M_S \times A_T / A_S \times 1/40$

37 M_S : ロルノキシカム標準品の秤取量(mg)

38 A_T : 試料溶液の個々の類縁物質のピーク面積

39 A_S : 標準溶液のロルノキシカムのピーク面積

40 **試験条件**

41 検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 280 nm)

42 カラム: 内径4 mm, 長さ15 cmのステンレス管に5 µm
43 の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シ
44 リカゲルを充填する。

45 カラム温度: 50°C付近の一定温度

46 移動相: 臭化テトラ*n*-ブチルアンモニウム4.2 g, リン
47 酸水素二ナトリウム十二水和物4.6 g及びリン酸二水
48 素カリウム4.4 gを水1300 mLに溶かした液に液体ク
49 ロマトグラフィー用アセトニトリル700 mLを加える。
50 流量: ロルノキシカムの保持時間が約20分になるよう
51 に調整する。

52 面積測定範囲: 溶媒のピークの後からロルノキシカムの
53 保持時間の約1.5倍の範囲

54 **システム適合性**

55 システムの性能: 標準溶液10 µLにつき、上記の条件で
56 操作するとき、ロルノキシカムのピークの理論段数及
57 びシンメトリー係数は、それぞれ10000段以上、1.5
58 以下である。

59 システムの再現性: 標準溶液10 µLにつき、上記の条件
60 で試験を6回繰り返すとき、ロルノキシカムのピーク
61 面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

62 **乾燥減量**(2.41) 2.0%以下(減圧, 酸化リン(V), 24時間)。

63 ただし、「ロルノキシカム」24 mgに対応する個数を取り、
64 速やかに粉末とし、試験を行う。

65 **製剤均一性**(6.02) 次の方法により含量均一性試験を行うと
66 き、適合する。

67 本品1個をとり、水V/10 mLを加えて超音波処理を行う。
68 次にアセトニトリル/メタノール混液(1:1) 3V/5 mLを加
69 え、超音波処理した後、1 mL中にロルノキシカム
70 (C₁₃H₁₀ClN₃O₄S₂)約80 µgを含む液となるようにアセトニ
71 トリル/メタノール混液(1:1)を加えて正確にV mLとし、遠
72 心分離する。上澄液10 mLを正確に量り、内標準溶液1 mL
73 を正確に加えた後、移動相を加えて20 mLとし、試料溶液と
74 する。別にロルノキシカム標準品を105°Cで4時間乾燥し、
75 その約40 mgを精密に量り、アセトニトリル/メタノール混
76 液(1:1)に溶かし、正確に200 mLとする。この液20 mLを
77 正確に量り、水5 mLを加え、アセトニトリル/メタノール
78 混液(1:1)を加えて正確に50 mLとする。この液10 mLを正
79 確に量り、内標準溶液1 mLを正確に加えた後、移動相を加
80 えて20 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10
81 µLにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)によ
82 り試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するロルノキシ
83 カムのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

84 ロルノキシカム(C₁₃H₁₀ClN₃O₄S₂)の量(mg)

$$85 = M_S \times Q_T / Q_S \times V / 500$$

86 M_S : ロルノキシカム標準品の秤取量(mg)

87 内標準溶液 ジフェニルアミンの移動相溶液(1→4000)

88 **試験条件**

89 定量法の試験条件を準用する。

90 **システム適合性**

91 システムの性能: 標準溶液10 µLにつき、上記の条件で
92 操作するとき、ロルノキシカム、内標準物質の順に溶
93 出し、その分離度は6以上である。

94 システムの再現性: 標準溶液10 µLにつき、上記の条件
95 で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積
96 に対するロルノキシカムのピーク面積の比の相対標準
97 偏差は1.5%以下である。

1 溶出性 (6.10) 試験液に水900 mLを用い、パドル法により、
 2 毎分75回転で試験を行うとき、本品の10分間の溶出率は
 3 80%以上である。
 4 試料溶液の調製は1時間以内に行う。本品1個をとり、試
 5 験を開始し、規定された時間に溶出液20 mL以上をとり、孔
 6 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
 7 ろ液10 mL以上を除き、次のろ液V mLを正確に量り、1
 8 mL中にロルノキシカム(C₁₃H₁₀ClN₃O₄S₂)約1.1 μgを含む液
 9 となるように移動相を加えてV' mLとし、試料溶液とする。
 10 別にロルノキシカム標準品を105℃で4時間乾燥し、その約
 11 40 mgを精密に量り、アセトニトリルに溶かし、正確に200
 12 mLとする。この液2 mLを正確に量り、移動相を加えて正確
 13 に100 mLとする。この液5 mLを正確に量り、移動相を加え
 14 て20 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液100
 15 μLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー
 16 (2.01) により試験を行い、それぞれの液のロルノキシカムの
 17 ピーク面積A_T及びA_Sを測定する。

18 ロルノキシカム(C₁₃H₁₀ClN₃O₄S₂)の表示量に対する溶出率
 19 (%)

$$20 = M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / C \times 9 / 4$$

21 M_S : ロルノキシカム標準品の秤取量(mg)

22 C : 1錠中のロルノキシカム(C₁₃H₁₀ClN₃O₄S₂)の表示量
 23 (mg)

24 試験条件

25 定量法の試験条件を準用する。

26 システム適合性

27 システムの性能：標準溶液100 μLにつき、上記の条件
 28 で操作するとき、ロルノキシカムのピークの理論段数
 29 及びシンメトリー係数は、それぞれ1500段以上、2.0
 30 以下である。

31 システムの再現性：標準溶液100 μLにつき、上記の条
 32 件で試験を6回繰り返すとき、ロルノキシカムのピー
 33 ク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

34 定量法 本品15個をとり、水V/10 mLを加えて超音波処理を
 35 行う。次にアセトニトリル/メタノール混液(1 : 1) 7V/10
 36 mLを加えて、超音波処理した後、アセトニトリル/メタノ
 37 ール混液(1 : 1)を加えて1 mL中にロルノキシカム
 38 (C₁₃H₁₀ClN₃O₄S₂)約0.12 mgを含む液となるように正確にV
 39 mLとし、遠心分離する。上澄液5 mLを正確に量り、内標準
 40 溶液1 mLを正確に加えた後、移動相を加えて20 mLとし、
 41 試料溶液とする。別にロルノキシカム標準品を105℃で4時
 42 間乾燥し、その約60 mgを精密に量り、アセトニトリル/メ
 43 タノール混液(1 : 1)に溶かし、正確に200 mLとする。この
 44 液20 mLを正確に量り、水5 mLを加え、アセトニトリル/
 45 メタノール混液(1 : 1)を加えて正確に50 mLとする。この液
 46 5 mLを正確に量り、内標準溶液1 mLを正確に加えた後、移
 47 動相を加えて20 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標
 48 準溶液10 μLにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー
 49 (2.01) により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対す
 50 るロルノキシカムのピーク面積の比Q_T及びQ_Sを求める。

51 本品1個中のロルノキシカム(C₁₃H₁₀ClN₃O₄S₂)の量(mg)

$$52 = M_S \times Q_T / Q_S \times V / 7500$$

53 M_S : ロルノキシカム標準品の秤取量(mg)

54 内標準溶液 ジフェニルアミンの移動相溶液(1→5000)

55 試験条件

56 検出器：紫外吸光度計(測定波長：295 nm)

57 カラム：内径4 mm、長さ15 cmのステンレス管に5 μm
 58 の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シ
 59 リカゲルを充填する。

60 カラム温度：50℃付近の一定温度

61 移動相：メタノール/ラウリル硫酸ナトリウム溶液(1→
 62 90)/リン酸混液(550 : 450 : 1)

63 流量：ロルノキシカムの保持時間が約4分になるように
 64 調整する。

65 システム適合性

66 システムの性能：標準溶液10 μLにつき、上記の条件で
 67 操作するとき、ロルノキシカム、内標準物質の順に溶
 68 出し、その分離度は6以上である。

69 システムの再現性：標準溶液10 μLにつき、上記の条件
 70 で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積
 71 に対するロルノキシカムのピーク面積の比の相対標準
 72 偏差は1.5%以下である。

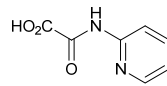
73 貯法 容器 気密容器。

74 その他

75 類縁物質A及びBは、「ロルノキシカム」のその他を準用す
 76 る。

77 類縁物質TA :

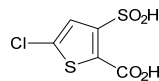
78 (Pyridin-2-yl)oxamic acid



79

80 類縁物質TB :

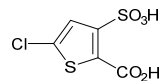
81 5-Chloro-3-sulfinothiophene-2-carboxylic acid



82

83 類縁物質TC :

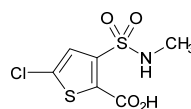
84 5-Chloro-3-sulfothiophene-2-carboxylic acid



85

86 類縁物質TD :

87 5-Chloro-3-(N-methylsulfamoyl)thiophene-2-carboxylic acid



88

第十八改正日本薬局方第二追補(案)

医薬品各条 生薬等目次

ア	シ
アマチャ……………1	ジオウ……………4
	ショウズク……………4
イ	辛夷清肺湯エキス……………4
インチンコウ……………1	シンギ……………6
インヨウカク……………1	真武湯エキス……………7
	セ
ウ	センナ……………7
ウヤク……………1	
ウワウルシ……………1	ソ
	ソボク……………7
オ	ソヨウ……………8
オウセイ……………2	
	タ
カ	ダイオウ……………8
ガイヨウ……………2	ダイオウ末……………8
カッコウ……………2	タイソウ……………8
カッコン……………2	タンジン……………8
	チ
キ	チョウトウコウ……………8
キクカ……………2	チンピ……………9
	テ
ク	テンモンドウ……………9
クコシ……………3	
	ト
ケ	当帰芍薬散エキス……………9
ゲンチアナ……………3	トウジン……………10
ゲンチアナ末……………3	
	ニ
コ	ニクズク……………10
牛車腎気丸エキス……………3	ニンドウ……………10
ゴミシ……………4	
	ハ
サ	バクモンドウ……………11
サンシュユ……………4	八味地黄丸エキス……………11
	ハッカ……………11

ヒ

ビワヨウ.....12

フ

ブシ.....12

へ

ベラドンナエキス.....12

ホ

防己黄耆湯エキス.....12

ボクソク.....13

ホミカエキス.....13

ホミカエキス散.....13

ホミカチンキ.....13

マ

マクリ.....13

モ

モクツウ.....13

ヤ

ヤクモソウ.....14

ヨ

ヨクイニン.....14

ヨクイニン末.....14

抑肝散加陳皮半夏エキス.....14

レ

レンニク.....15

ロ

ロートエキス.....15

ロートエキス散.....15

ロートエキス・アネスタミン散.....15

ロートエキス・カーボン散.....15

複方ロートエキス・ジアスターゼ散.....15

ローヤルゼリー.....15

1 医薬品各条(生薬等) 改正事項

2 医薬品各条の部 アマチャの条生薬の性状の項を次のように
3 改める。

4 アマチャ

5 生薬の性状 本品は、通例、しわがよって縮み、暗緑色～暗黄
6 緑色を呈する。水に浸してしわを伸ばすと、ひ針形～鋭頭卵
7 形で、長さ5～15 cm、幅2～10 cm、辺縁に鋸歯があり、
8 基部はややくさび状である。向軸面及び背軸面に粗毛があり、
9 特に葉脈上に多い。細脈は辺縁に達しないで上方に向かって
10 曲がり、互いに連絡する。葉柄は短く葉身の1/5に達しない。
11
12 本品は僅かににおいがあり、特異な甘味がある。

13 医薬品各条の部 インチンコウの条生薬の性状の項を次のよ
14 うに改める。

15 インチンコウ

16 生薬の性状 本品は卵形～球形の長さ1.5～2 mm、径約2
17 mmの頭花を主とし、その柄と糸状の葉からなる。頭花の外
18 面は淡緑色～淡黄褐色、柄の外表面は緑褐色～暗褐色、葉の外
19 面は緑色～緑褐色を呈する。頭花をルーベ視するとき、総苞
20 片は3～4列に覆瓦状に並び、外片は卵形で、先端は鈍形、
21 内片は楕円形で外片より長く、長さ1.5 mm、内片の中央部
22 は竜骨状となり、周辺部は広く薄膜質となる。小花は管状花
23 で、頭花の周辺部のものは雌性花、中央部は両性花である。
24 そう果は倒卵形で、長さ0.8 mmである。質は軽い。
25 本品は特異な弱いにおいがあり、味はやや辛く、僅かに麻
26 痺性である。

27 医薬品各条の部 インヨウカクの条生薬の性状の項を次のよ
28 うに改める。

29 インヨウカク

30 生薬の性状 本品は茎及び1～3回三出複葉からなる。小葉は
31 卵形～広卵形又は卵状ひ針形、長さ3～20 cm、幅2～8
32 cmで、小葉柄は長さ1.5～7 cmである。先端は鋭くとがり、
33 辺縁には長さ0.1～0.2 cmの刺毛がある。基部は心臟形～深
34 心臟形で、三小葉の側葉は非対称である。向軸面は緑色～緑
35 褐色でときに艶があり、背軸面は淡緑色～淡灰緑褐色を呈し、
36 しばしば有毛で、葉脈が顕著である。質は紙質か又は革質で
37 ある。葉柄及び茎は円柱形で淡黄褐色～帯紫淡緑褐色を呈し、
38 折りやすい。
39 本品は僅かににおいがあり、味は僅かに苦い。
40 本品の葉の横切片を鏡検(5.01)するとき、主脈部には3

41 ～6個の維管束があり、葉肉部は向軸側表皮、1細胞層の柵
42 状組織、海綿状組織、背軸側表皮からなる。葉縁部は円形～
43 楕円形で厚壁組織で埋まる。表皮には多細胞毛がある。葉柄
44 には8～20個、小葉柄には6～15個の維管束が認められる。
45 本品の茎の横切片を鏡検(5.01)するとき、下皮は1～数細
46 胞層で、皮層の厚壁細胞層は4～10細胞層である。維管束
47 は13～30個あり、楕円形～倒卵形である。

48 医薬品各条の部 ウヤクの条生薬の性状の項を次のように改
49 める。

50 ウヤク

51 生薬の性状 本品は紡錘形又はところどころくびれた連珠状を
52 呈し、長さ10～15 cm、径1～2.5 cmである。外面は黄褐
53 色～褐色を呈し、僅かに細根の跡がある。横切面の皮部は褐
54 色、木部は淡黄褐色を呈し、褐色の同心性の輪及び放射状の
55 線がある。質は緻密で堅い。
56 本品は樟脳様のおいがあり、味は苦い。
57 本品の横切片を鏡検(5.01)するとき、二次皮層が残存す
58 るものでは、最外層は数細胞層の Cork 層で、Cork 細胞の
59 一部は Cork 石細胞である。二次皮層には油細胞及び繊維を
60 認めることがある。二次皮層が剥離したもので、最外層は
61 形成層又は二次木部である。木部は道管及び木部繊維と、放
62 射組織が交互に配列する。二次皮層及び木部の柔細胞中に単
63 粒及び2～4個の複粒のでんぷん粒を含み、単粒の径は1～
64 15 μmである。また、シュウ酸カルシウムの結晶は認めない
65 か、又は認めることがあっても、極めて僅かである。

66 医薬品各条の部 ウワウルシの条生薬の性状の項を次のよう
67 に改める。

68 ウワウルシ

69 生薬の性状 本品は倒卵形～へら形を呈し、長さ1～3 cm、
70 幅0.5～1.5 cm、向軸面は黄緑色～暗緑色、背軸面は淡黄緑
71 色である。全縁で先端は鈍形又は円形でときにはくぼみ、基
72 部はくさび形で、葉柄は極めて短い。葉身は厚く、向軸面に
73 特異な網状脈が認められる。折りやすい。
74 本品は弱いにおいがあり、味は僅かに苦く、収れん性であ
75 る。
76 本品の横切片を鏡検(5.01)するとき、向軸側及び背軸側
77 表皮は厚いクチクラを有し、柵状組織と海綿状組織の柔細胞
78 の形は類似する。維管束中には1細胞列からなる放射組織が
79 扇骨状に2～7条走り、維管束部の向軸側及び背軸側の細胞
80 中には、まばらにシュウ酸カルシウムの多角形の単晶及び集
81 晶を含む。他の葉肉組織中には結晶を認めない。

1 医薬品各条の部 オウセイの条確認試験の項及び純度試験の
2 項を次のように改める。

3 オウセイ

4 確認試験

5 (1) 本品の粗切0.5 gに無水酢酸2 mLを加えて水浴上で2
6 分間加温した後、ろ過する。ろ液1 mLに硫酸0.5 mLを穏や
7 かに加えるとき、境界面は赤褐色を呈する。

8 (2) 本品の粗切1.0 gに希塩酸10 mLを加えて2分間穏やかに
9 煮沸した後、ろ過し、ろ液に水酸化ナトリウム試液を加えて
10 中和する。この液3 mLにフェーリング試液1 mLを加えて
11 加温するとき、赤色の沈殿を生じる。

12 純度試験

13 (1) 重金属 (I.07) 本品の粗切3.0 gをとり、第3法により
14 操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液3.0 mLを加え
15 る(10 ppm以下)。

16 (2) ヒ素 (I.11) 本品の粗切1.0 gをとり、第4法により
17 検液を調製し、試験を行う。ただし、標準色の調製にはヒ素
18 標準液5.0 mLを用いる(5 ppm以下)。

19 医薬品各条の部 ガイヨウの条生薬の性状の項を次のように
20 改める。

21 ガイヨウ

22 生薬の性状 本品は縮んだ葉及びその破片からなり、しばしば
23 細い茎を含む。葉の向軸面は暗緑色を呈し、背軸面は灰白色
24 の綿毛を密生する。水に浸してしわを伸ばすと、形の整った
25 葉身は長さ4～15 cm、幅4～12 cm、1～2回羽状中裂又は
26 は羽状深裂する。裂片は2～4対で、長楕円状ひ針形又は長
27 楕円形で、先端は鋭尖形、ときに鈍形、辺縁は不揃いに切れ
28 込むか全縁である。小型の葉は3中裂又は全縁で、ひ針形を
29 呈する。

30 本品は特異なおいがあり、味はやや苦い。

31 本品の横切片を鏡検 (5.01) するとき、主脈部の向軸側及
32 び背軸側表皮の内側には数細胞層の厚角組織がある。主脈部
33 の中央部には維管束があり、師部と木部に接して繊維束が認
34 められることがある。葉肉部は向軸側表皮、柵状組織、海綿
35 状組織、背軸側表皮からなり、葉肉部の表皮には長柔毛、T
36 字状毛、腺毛が認められる。表皮細胞はタンニン様物質を含
37 み、柔細胞は油状物質、タンニン様物質などを含む。

38 医薬品各条の部 カッコウの条生薬の性状の項を次のように
39 改める。

40 カッコウ

41 生薬の性状 本品は茎及びこれに対生した葉からなる。葉はし
42 わがよって縮み、水に浸してしわを伸ばすと、卵形～卵状長
43 楕円形を呈し、長さ2.5～10 cm、幅2.5～7 cm、辺縁に鈍
44 鋸歯があり、基部は広いくさび形で葉柄を付ける。葉の向軸

45 面は暗褐色、背軸面は灰褐色を呈し、両面に密に毛がある。
46 茎は方柱形、中実で、表面は灰緑色を呈し、灰白色～黄白色
47 の毛があり、髓は大きく、類白色で海綿状を呈する。ルーベ
48 視するとき、毛、腺毛及び腺りんを認める。

49 本品は特異なおいがあり、味は僅かに苦い。

50 本品の葉柄の横切片を鏡検 (5.01) するとき、向軸面中央
51 は大きく突出し、その表皮の内側に厚角細胞が認められる。
52 中央部の維管束は2群に分かれる。葉身主脈部の横切片を鏡
53 検 (5.01) するとき、主脈の向軸面は大きく突出し、その表
54 皮の内側に厚角細胞が認められる。中央部には扇状に配列し
55 た維管束がある。茎の横切片を鏡検 (5.01) するとき、表皮
56 の内側に数細胞層の厚角組織が認められる。ときに表皮下に
57 コルク層が発達することがある。皮層の内側には並立維管束
58 が環状に配列し、師部の外側に師部繊維群が認められる。皮
59 層の柔細胞中に油滴が、髓の柔細胞中にシュウ酸カルシウム
60 の針晶、単晶又は柱状晶が認められる。

61 医薬品各条の部 カッコウの条生薬の性状の項を次のように
62 改める。

63 カッコウ

64 生薬の性状 本品は、通例、一辺約0.5 cmの不正六面体に切
65 断したもの、又は長さ20～30 cm、幅5～10 cm、厚さ約1
66 cmの板状に縦割したもので、外面は淡灰黄色～灰白色を呈
67 する。横切面には形成層の特殊な発育による同心性の輪層又
68 はその一部が認められる。ルーベ視するとき、師部は淡灰黄
69 色、木部は多数の道管が小点として認められ、放射組織はや
70 や陥没する。縦切面には繊維性の木部と柔組織とが交互に縦
71 紋を形成する。本品は縦に割れやすく、折面は極めて繊維性
72 である。

73 本品はほとんどにおいがなく、味は僅かに甘く、後にやや
74 苦い。

75 本品の横切片を鏡検 (5.01) するとき、師部には結晶細胞
76 を伴う繊維束が、木部には道管及び木部繊維がよく発達し、
77 柔組織には多数のでんぷん粒が認められる。でんぷん粒は多
78 面体の単粒、まれに2～3個からなる複粒で、径2～18 μm、
79 多くは8～12 μm、中央にへそ又は欠裂を認め、層紋があ
80 る。縦切片を鏡検 (5.01) するとき、師部繊維の周囲の結晶
81 細胞は列をなす。

82 医薬品各条の部 キクカの条生薬の性状の項を次のように改
83 める。

84 キクカ

85 生薬の性状

86 1) *Chrysanthemum indicum* に由来 本品は径3～10 mm
87 の頭花で、しばしば柄を伴う。総苞は3～5列の総苞片から
88 なり、外片は線形～ひ針形、内片は狭卵形～卵形を呈し、外
89 面は黄褐色～褐色を呈する。舌状花は一列で、黄色～淡黄褐
90 色、管状花は多数で淡黄褐色を呈する。質は軽く、砕きやす

1 い。
2 本品は特異なおいがあり、味は僅かに苦い。
3 2) *Chrysanthemum morifolium*に由来 本品は径15 ~ 40
4 mmの頭花で、しばしば柄を伴う。総苞は3 ~ 4列の総苞片
5 からなり、外片は線形~ひ針形、内片は狭卵形~卵形を呈し、
6 外面は緑褐色~褐色を呈する。舌状花は多数で、類白色~黄
7 色、管状花は少数で淡黄褐色を呈し、ときに退化して欠くこ
8 とがある。質は軽く、砕きやすい。
9 本品は特異なおいがあり、味は僅かに苦い。

10 医薬品各条の部 クコシの条確認試験の項を次のように改め
11 る。

12 クコシ

13 確認試験 本品の粗切1.0 gに酢酸エチル5 mLを加えて15分間
14 振り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。この液につ
15 き、薄層クロマトグラフィー (2.03) により試験を行う。試
16 料溶液20 μ Lを薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用い
17 て調製した薄層板にスポットする。次にヘキサン/酢酸エチ
18 ル混液(10 : 1)を展開溶媒として約7 cm展開した後、薄層板
19 を風乾するとき、 R_f 値0.6付近に黄色の主スポットを認める。

20 医薬品各条の部 ゲンチアナの条確認試験の項 (1) の目を
21 次のように改める。

22 ゲンチアナ

23 確認試験

24 (1) 本品の粉末0.1 gをスライドガラス上にとり、内径、
25 高さ各10 mmのガラスリングをのせ、更にスライドガラス
26 で覆い、注意して徐々に加熱するとき、上のスライドガラス
27 に淡黄色の結晶が昇華する。この結晶は水又はエタノール
28 (95)に溶けないが、水酸化カリウム試液に溶ける。

29 医薬品各条の部 ゲンチアナ末の条確認試験の項 (1) の目
30 を次のように改める。

31 ゲンチアナ末

32 確認試験

33 (1) 本品0.1 gをスライドガラス上にとり、内径、高さ各
34 10 mmのガラスリングをのせ、更にスライドガラスで覆い、
35 注意して徐々に加熱するとき、上のスライドガラスに淡黄色
36 の結晶が昇華する。この結晶は水又はエタノール(95)に溶け
37 ないが、水酸化カリウム試液に溶ける。

38 医薬品各条の部 牛車腎気丸エキスの条定量法の項 (3) の
39 目を次のように改める。

40 牛車腎気丸エキス

41 定量法

42 (3) 総アルカロイド(ベンゾイルメサコニン塩酸塩及び14
43 -アニソイルアコニン塩酸塩、又はベンゾイルメサコニン塩
44 酸塩及びベンゾイルヒパコニン塩酸塩) 乾燥エキス約1 g
45 (軟エキスは乾燥物として約1 gに対応する量)を精密に量り、
46 ジエチルエーテル20 mLを加えて振り混ぜた後、0.1 mol/L
47 塩酸試液3.0 mLを加えて10分間振り混ぜ、遠心分離し、ジ
48 エチルエーテル層を除いた後、ジエチルエーテル20 mLを加
49 えて同様に操作し、ジエチルエーテル層を除く。水層にアン
50 モニア試液1.0 mL及びジエチルエーテル20 mLを加えて30
51 分間振り混ぜた後、遠心分離し、ジエチルエーテル層を分取
52 する。水層にアンモニア試液1.0 mL及びジエチルエーテル
53 20 mLを加えて同様に操作し、これを2回繰り返す。全抽出
54 液を合わせ、低圧(真空)で溶媒を留去した後、残留物をプシ
55 用リン酸塩緩衝液/アセトニトリル混液(1 : 1)に溶かして正
56 確に10 mLとし、この液を遠心分離し、上澄液を試料溶液と
57 する。別に定量用安息香酸約10 mgを精密に量り、プシ用リ
58 ン酸塩緩衝液/アセトニトリル混液(1 : 1)に溶かし、正確に
59 100 mLとする。この液10 mLを正確に量り、プシ用リン酸
60 塩緩衝液/アセトニトリル混液(1 : 1)を加えて正確に100
61 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 μ Lず
62 つを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー
63 (2.01) により試験を行う。試料溶液のベンゾイルメサコニン、
64 ベンゾイルヒパコニン及び14-アニソイルアコニンのピー
65 ク面積 A_M 、 A_H 及び A_A 並びに標準溶液の安息香酸のピーク面
66 積 A_S を測定する。

67
$$\text{ベンゾイルメサコニン塩酸塩の量(mg)} = M_S \times A_M / A_S \times$$

68
$$1/100 \times 4.19$$

69
$$\text{ベンゾイルヒパコニン塩酸塩の量(mg)} = M_S \times A_H / A_S \times$$

70
$$1/100 \times 4.06$$

71
$$14\text{-アニソイルアコニン塩酸塩の量(mg)} = M_S \times A_A / A_S \times$$

72
$$1/100 \times 3.69$$

73 M_S : qNMRで含量換算した定量用安息香酸の秤取量(mg)

74 試験条件

75 検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: ベンゾイルヒパコニ
76 ン、ベンゾイルメサコニン及び安息香酸は231 nm, 14
77 -アニソイルアコニンは254 nm)

78 カラム: 内径4.6 mm, 長さ15 cmのステンレス管に5 μ m
79 の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリ
80 カゲルを充填する。

81 カラム温度: 40°C付近の一定温度

82 移動相: プシ用リン酸塩緩衝液/テトラヒドロフラン混液
83 (183 : 17)

84 流量: 毎分1.0 mL

85 システム適合性

86 システムの性能: 分離確認用プシモノエステルアルカロイ
87 ド混合標準試液20 μ Lにつき、上記の条件で操作すると
88 き、ベンゾイルメサコニン、ベンゾイルヒパコニン、

1 14-アニソイルアコニンの順に溶出し、ベンズイルメ
2 サコニンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、
3 それぞれ5000段以上、1.5以下である。
4 システムの再現性：標準溶液20 μL につき、上記の条件
5 で試験を6回繰り返すとき、安息香酸のピーク面積の
6 相対標準偏差は1.5%以下である。

7 医薬品各条の部 ゴミシの条確認試験の項を次のように改め
8 る。

9 ゴミシ

10 確認試験 本品の粗切1.0 gにメタノール10 mLを加えて水浴
11 上で3分間振り混ぜながら加温し、冷後、ろ過し、ろ液を試
12 料溶液とする。別に薄層クロマトグラフィー用シザンドリン
13 1 mgをメタノール1 mLに溶かし、標準溶液とする。これら
14 の液につき、薄層クロマトグラフィー (2.03) により試験を
15 行う。試料溶液及び標準溶液5 μL ずつを薄層クロマトグラ
16 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
17 スポットする。次に酢酸エチル/ヘキサン/酢酸(100)混液
18 (10 : 10 : 1)を展開溶媒として約7 cm展開した後、薄層板を
19 風乾する。これに紫外線(主波長254 nm)を照射するとき、
20 試料溶液から得た数個のスポットのうち1個のスポットは、
21 標準溶液から得たスポットと色調及び R_f 値が等しい。

22 医薬品各条の部 サンシュユの条純度試験の項(2)の目を
23 次のように改める。

24 サンシュユ

25 純度試験

26 (2) 総BHCの量及び総DDTの量 (5.01) 各々0.2 ppm以
27 下(分析用試料は細切とする)。

28 医薬品各条の部 ジオウの条確認試験の項及び純度試験の項
29 を次のように改める。

30 ジオウ

31 確認試験

32 1) 乾ジオウ 本品の粗切0.5 gに水5 mLを加えて振り混ぜ
33 た後、メタノール20 mLを加えて10分間振り混ぜ、遠心分
34 離し、上澄液を試料溶液とする。別に薄層クロマトグラフィー
35 用スタキオース2 mgを水/メタノール混液(1 : 1) 1 mLに
36 溶かして標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマト
37 グラフィー (2.03) により試験を行う。試料溶液及び標準溶
38 液2 μL ずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用い
39 て調製した薄層板にスポットする。次に2-プロパノール/
40 水/メタノール混液(3 : 2 : 2)を展開溶媒として約7 cm展開
41 した後、薄層板を風乾する。これに1,3-ナフタレンジオール
42 試液を均等に噴霧し、105°Cで5分間加熱するとき、試料

43 溶液から得た数個のスポットのうち1個のスポットは、標準
44 溶液から得たスポットと色調及び R_f 値が等しい。また、こ
45 れを更に5分間以上加熱するとき、上記のスポットのすぐ下
46 に青色のスポットを認めないか、認めても僅かである。

47 2) 熟ジオウ 本品の粗切0.5 gに水5 mLを加えて振り混ぜ
48 た後、メタノール20 mLを加えて10分間振り混ぜ、遠心分
49 離し、上澄液を試料溶液とする。別に薄層クロマトグラフィー
50 用果糖2 mgを水/メタノール混液(1 : 1) 1 mLに溶かして
51 標準溶液(1)とする。また、薄層クロマトグラフィー用マン
52 ニノトリオース3 mgを水/メタノール混液(1 : 1) 1 mLに溶
53 かして標準溶液(2)とする。これらの液につき、薄層クロマ
54 トグラフィー (2.03) により試験を行う。試料溶液、標準溶
55 液(1)及び標準溶液(2) 2 μL ずつを薄層クロマトグラフィー用
56 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2
57 -プロパノール/水/メタノール混液(3 : 2 : 2)を展開溶媒
58 として約7 cm展開した後、薄層板を風乾する。これに1,3-
59 ナフタレンジオール試液を均等に噴霧し、105°Cで10分間加
60 熱するとき、試料溶液から得た主スポットは、標準溶液(1)
61 から得たスポットと色調及び R_f 値が等しい。また、試料溶
62 液から得た数個のスポットのうち1個のスポットは、標準溶
63 液(2)から得た青色のスポットと色調及び R_f 値が等しい。

64 純度試験

65 (1) 重金属 (1.07) 本品の粗切3.0 gをとり、第3法によ
66 り操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液3.0 mLを加え
67 る(10 ppm以下)。

68 (2) ヒ素 (1.11) 本品の粗切1.0 gをとり、第4法により
69 検液を調製し、試験を行う。ただし、標準色の調製にはヒ素
70 標準液5.0 mLを用いる(5 ppm以下)。

71 医薬品各条の部 ショウズクの条日本名別名の項を次のよう
72 に改める。

73 ショウズク

74 小豆蔻

75 小豆蔻

76 医薬品各条の部 シンイの条の次に次の一条を加える。

77 辛夷清肺湯エキス

78 Shin'iseihaito Extract

79 本品は定量するとき、製法の項に規定した分量で製したエ
80 キス当たり、マンギフェリン5 ~ 20 mg、バイカリン
81 ($\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_{11}$: 446.36) 80 ~ 240 mg、ゲニポシド23 ~ 69 mg
82 (サンシシ1.5 gの処方)、45 ~ 135 mg (サンシシ3 gの処方)
83 を含む。

1 製法

	1)	2)
シンイ	3 g	2 g
チモ	3 g	3 g
ビャクゴウ	3 g	3 g
オウゴン	3 g	3 g
サンシシ	1.5 g	3 g
バクモンドウ	6 g	5 g
セッコウ	6 g	5 g
ショウマ	1.5 g	1 g
ビワヨウ	1 g	2 g

2 1)又は2)の処方に従い生薬をとり、エキス剤の製法により
3 乾燥エキスとする。

4 **性状** 本品は帯赤黄色～黄赤色の粉末で、僅かににおいがあり、
5 味はやや苦く、僅かに酸味があり、僅かに甘い。

6 確認試験

7 (1) 本品1.0 gに水10 mLを加えて振り混ぜた後、ジエチル
8 ルエーテル25 mLを加えて振り混ぜる。ジエチルエーテル層
9 を分取し、低圧(真空)で溶媒を留去した後、残留物にジエチル
10 ルエーテル2 mLを加えて試料溶液とする。別にシンイの粉
11 末1 gにメタノール10 mLを加えて振り混ぜた後、遠心分離
12 し、上澄液を標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロ
13 マトグラフィー(2.03)により試験を行う。試料溶液5 μ L及
14 び標準溶液10 μ Lを薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを
15 用いて調製した薄層板にスポットする。次に酢酸エチル/ヘ
16 キサン混液(3:1)を展開溶媒として約7 cm展開した後、薄層
17 板を風乾する。これに希硫酸を均等に噴霧し、105°Cで5分
18 間加熱するとき、試料溶液から得た数個のスポットのうち1
19 個のスポットは、標準溶液から得た暗赤褐色～褐色のスポッ
20 ト(R_f 値0.4付近)と色調及び R_f 値が等しい(シンイ)。

21 (2) 本品2.0 gに水酸化ナトリウム試液10 mLを加えて振
22 り混ぜた後、1-ブタノール5 mLを加えて振り混ぜ、遠心分
23 離し、1-ブタノール層を試料溶液とする。別にチモの粉末
24 1 gに水10 mLを加えて振り混ぜた後、1-ブタノール10 mL
25 を加えて振り混ぜ、遠心分離し、1-ブタノール層を標準溶
26 液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィー
27 (2.03)により試験を行う。試料溶液5 μ L及び標準溶液1 μ L
28 を薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄
29 層板にスポットする。次に酢酸エチル/1-プロパノール/
30 水/酢酸(100)混液(7:5:4:1)を展開溶媒として約7 cm展
31 開した後、薄層板を風乾する。これに噴霧用4-ジメチルア
32 ミノベンズアルデヒド試液を均等に噴霧し、105°Cで2分間
33 加熱した後、放冷するとき、試料溶液から得た数個のスポッ
34 トのうち1個のスポットは、標準溶液から得た黄みの赤色～
35 暗赤色のスポット(R_f 値0.3付近)と色調及び R_f 値が等しい(チ
36 モ)。

37 (3) 本品1.0 gに水10 mLを加えて振り混ぜた後、ジエチル
38 ルエーテル25 mLを加えて振り混ぜる。ジエチルエーテル層
39 を分取し、低圧(真空)で溶媒を留去した後、残留物にジエチル
40 ルエーテル2 mLを加えて試料溶液とする。別に薄層クロマ
41 トグラフィー用オウゴン1 mgをメタノール1 mLに溶かし、
42 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
43 ー(2.03)により試験を行う。試料溶液20 μ L及び標準溶液2
44 μ Lを薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製し

45 た薄層板にスポットする。次にヘキサン/アセトン混液
46 (7:5)を展開溶媒として約7 cm展開した後、薄層板を風乾す
47 る。これに塩化鉄(III)・メタノール試液を均等に噴霧する
48 とき、試料溶液から得た数個のスポットのうち1個のスポッ
49 トは、標準溶液から得た黄褐色～灰褐色のスポットと色調及び
50 R_f 値が等しい(オウゴン)。

51 (4) 本品1.0 gに水10 mLを加えて振り混ぜた後、1-ブタ
52 ノール10 mLを加えて振り混ぜ、遠心分離し、1-ブタノ
53 ル層を試料溶液とする。別に薄層クロマトグラフィー用ゲニ
54 ポシド1 mgをメタノール1 mLに溶かし、標準溶液とする。
55 これらの液につき、薄層クロマトグラフィー(2.03)により
56 試験を行う。試料溶液10 μ L及び標準溶液5 μ Lを薄層クロマ
57 トグラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポッ
58 トする。次に酢酸エチル/メタノール/アンモニア水(28)混
59 液(6:3:2)を展開溶媒として約7 cm展開した後、薄層板を
60 風乾する。これに4-メトキシベンズアルデヒド・硫酸試液
61 を均等に噴霧し、105°Cで1分間加熱するとき、試料溶液か
62 ら得た数個のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液か
63 ら得た赤紫色～暗紫色のスポットと色調及び R_f 値が等しい
64 (サンシシ)。

65 (5) 本品2.0 gをろつばにとり、500～550°Cで強熱し、
66 灰化する。残留物に水60 mLを加えて振り混ぜた後、遠心分
67 離し、上澄液を試料溶液とする。試料溶液にシュウ酸アンモ
68 ニウム試液を加えるとき、白色の沈殿を生じる。これに希酢
69 酸を加えても溶けないが、希塩酸を追加するとき、溶ける
70 (セッコウ)。

71 (6) 本品1.0 gに水10 mLを加えて振り混ぜた後、1-ブタ
72 ノール10 mLを加えて振り混ぜ、遠心分離し、1-ブタノ
73 ル層を試料溶液とする。薄層クロマトグラフィー用(E)-イ
74 ソフェルラ酸・(E)-フェルラ酸混合試液を標準溶液とする。
75 これらの液につき、薄層クロマトグラフィー(2.03)により
76 試験を行う。試料溶液10 μ L及び標準溶液2 μ Lを薄層クロマ
77 トグラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポッ
78 トする。次に酢酸エチル/アセトン/水混液(20:12:3)を
79 展開溶媒として約7 cm展開した後、薄層板を風乾する。こ
80 れに硫酸を均等に噴霧し、105°Cで5分間加熱した後、紫外
81 線(主波長365 nm)を照射するとき、試料溶液から得た数個
82 のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液から得た淡黄
83 白色～黄緑色の蛍光を発するスポットと色調及び R_f 値が等
84 しい(ショウマ)。

85 純度試験

86 (1) 重金属(1.07) 本品1.0 gをとり、エキス剤(4)に従い
87 検液を調製し、試験を行う(30 ppm以下)。

88 (2) ヒ素(1.11) 本品0.67 gをとり、第3法により検液を
89 調製し、試験を行う(3 ppm以下)。

90 乾燥減量(2.41) 9.0%以下(1 g, 105°C, 5時間)。

91 灰分(5.01) 14.0%以下。

92 定量法

93 (1) マンギフェリン 本品約0.5 gを精密に量り、薄めた
94 メタノール(1→2) 50 mLを正確に加えて15分間振り混ぜた
95 後、遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。別に定量用マン
96 ギフェリン約10 mgを精密に量り、薄めたメタノール(1→2)
97 に溶かして正確に200 mLとし、標準溶液とする。試料溶液
98 及び標準溶液10 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロ

1 マトグラフィー (2.01) により試験を行い、それぞれの液の
2 マンギフェリンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

3 マンギフェリンの量(mg) = $M_S \times A_T / A_S \times 1/4$

4 M_S : qNMRで含量換算した定量用マンギフェリンの秤取
5 量(mg)

6 試験条件

7 検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 367 nm)

8 カラム: 内径4.6 mm, 長さ15 cmのステンレス管に5
9 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル
10 化シリカゲルを充填する。

11 カラム温度: 40°C付近の一定温度

12 移動相: 水/アセトニトリル/リン酸混液(1780 :
13 220 : 1)

14 流量: 毎分1.0 mL

15 システム適合性

16 システムの性能: 標準溶液10 μL につき, 上記の条件で
17 操作するとき, マンギフェリンのピークの理論段数及
18 びシンメトリー係数は, それぞれ5000段以上, 1.5以
19 下である。

20 システムの再現性: 標準溶液10 μL につき, 上記の条件
21 で試験を6回繰り返すとき, マンギフェリンのピーク
22 面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

23 (2) バイカリン 本品約0.1 gを精密に量り, 薄めたメタ
24 ノール(7→10) 50 mLを正確に加えて15分間振り混ぜた後,
25 ろ過し, ろ液を試料溶液とする。別にバイカリン標準品(別
26 途10 mgにつき, 電量滴定法により水分 (2.48) を測定して
27 おく)約10 mgを精密に量り, メタノールに溶かし, 正確に
28 100 mLとする。この液5 mLを正確に量り, 薄めたメタノール
29 (7→10)を加えて正確に10 mLとし, 標準溶液とする。試
30 料溶液及び標準溶液10 μL ずつを正確にとり, 次の条件で液
31 体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い, それぞれ
32 の液のバイカリンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

33 バイカリン($\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_{11}$)の量(mg) = $M_S \times A_T / A_S \times 1/4$

34 M_S : 脱水物に換算したバイカリン標準品の秤取量(mg)

35 試験条件

36 検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 277 nm)

37 カラム: 内径4.6 mm, 長さ15 cmのステンレス管に5
38 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル
39 化シリカゲルを充填する。

40 カラム温度: 40°C付近の一定温度

41 移動相: 薄めたリン酸(1→200)/アセトニトリル混液
42 (19 : 6)

43 流量: 毎分1.0 mL

44 システム適合性

45 システムの性能: 標準溶液10 μL につき, 上記の条件で
46 操作するとき, バイカリンのピークの理論段数及びシ
47 ンメトリー係数は, それぞれ5000段以上, 1.5以下で
48 ある。

49 システムの再現性: 標準溶液10 μL につき, 上記の条件
50 で試験を6回繰り返すとき, バイカリンのピーク面積
51 の相対標準偏差は1.5%以下である。

52 (3) ゲニポシド 本品約0.5 gを精密に量り, 薄めたメタ
53 ノール(1→2) 50 mLを正確に加えて15分間振り混ぜた後,
54 遠心分離し, 上澄液を試料溶液とする。別に定量用ゲニポシ
55 ド約10 mgを精密に量り, 薄めたメタノール(1→2)に溶かし
56 て正確に100 mLとし, 標準溶液とする。試料溶液及び標準
57 溶液10 μL ずつを正確にとり, 次の条件で液体クロマトグラ
58 フィー (2.01) により試験を行い, それぞれの液のゲニポシ
59 ドのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

60 ゲニポシドの量(mg) = $M_S \times A_T / A_S \times 1/2$

61 M_S : qNMRで含量換算した定量用ゲニポシドの秤取量
62 (mg)

63 試験条件

64 検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 240 nm)

65 カラム: 内径4.6 mm, 長さ15 cmのステンレス管に5
66 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル
67 化シリカゲルを充填する。

68 カラム温度: 40°C付近の一定温度

69 移動相: 水/アセトニトリル/リン酸混液(900 : 100 :
70 1)

71 流量: 毎分1.0 mL

72 システム適合性

73 システムの性能: 標準溶液10 μL につき, 上記の条件で
74 操作するとき, ゲニポシドのピークの理論段数及びシ
75 ンメトリー係数は, それぞれ5000段以上, 1.5以下で
76 ある。

77 システムの再現性: 標準溶液10 μL につき, 上記の条件
78 で試験を6回繰り返すとき, ゲニポシドのピーク面積
79 の相対標準偏差は1.5%以下である。

80 貯法 容器 気密容器。

81 医薬品各条の部 シンギの条生薬の性状の項を次のように改
82 める。

83 シンギ

84 生薬の性状 本品はほぼ円柱形を呈し, 長さ20 ~ 100 cm, 径
85 0.5 ~ 2.5 cm, 外面は黄褐色~赤褐色で, 不規則な縦じわが
86 あり, しばしば横長の皮目及び側根の跡がある。外皮は剥が
87 れやすく, 剥がれた跡は淡黄褐色~淡赤褐色を呈する。質は
88 柔軟で折りにくく, 折面は繊維性で, 粉質である。横切面は
89 皮部が類白色, 形成層付近はやや褐色を帯び, 木部は淡黄褐
90 色を呈し, 放射組織が明瞭である。

91 本品は僅かに特異なおいがあり, 味は僅かに甘い。

92 本品の横切片を鏡検 (5.01) するとき, コルク層は6 ~ 8細
93 胞層で, その内側に2 ~ 4細胞層のやや厚壁化した柔細胞が
94 ある。二次皮層は放射組織が明瞭で, しばしば外側に裂隙が
95 認められる。師部には師部繊維束が階段状に認められる。木
96 部は放射組織が明瞭で, 道管の周囲に木部繊維が認められる。
97 師部繊維束及び木部繊維束の外辺にシュウ酸カルシウムの単
98 晶を含む薄壁性の結晶細胞があり, 単晶の径は7 ~ 20 μm
99 である。柔組織中に認められるでんぷん粒は単粒及び2 ~ 8

1 個の複粒である。縦切片を鏡検 (5.01) するとき、道管は網
2 紋、階紋、有縁孔紋及びびらせん紋道管で、師部繊維束及び木
3 部繊維束の周囲の結晶細胞は列をなす。

4 医薬品各条の部 真武湯エキスの条定量法の項 (3) の目を
5 次のように改める。

6 真武湯エキス

7 定量法

8 (3) 総アルカロイド(ベンゾイルメサコニン塩酸塩及び14
9 -アニソイルアコニン塩酸塩、又はベンゾイルメサコニン塩
10 酸塩及びベンゾイルヒパコニン塩酸塩) 本品約1 gを精密に
11 量り、ジエチルエーテル20 mLを加えて振り混ぜた後、0.1
12 mol/L塩酸試液3.0 mLを加えて10分間振り混ぜ、遠心分離し、
13 ジエチルエーテル層を除いた後、ジエチルエーテル20 mLを
14 加えて同様に操作し、ジエチルエーテル層を除く。水層にア
15 ンモニア試液1.0 mL及びジエチルエーテル20 mLを加えて
16 30分間振り混ぜた後、遠心分離し、ジエチルエーテル層を
17 分取する。水層にアンモニア試液1.0 mL及びジエチルエー
18 テル20 mLを加えて同様に操作し、これを2回繰り返す。全
19 抽出液を合わせ、低圧(真空)で溶媒を留去した後、残留物を
20 ブシ用リン酸塩緩衝液/アセトニトリル混液(1:1)に溶かし
21 て正確に10 mLとし、この液を遠心分離し、上澄液を試料溶
22 液とする。別に定量用安息香酸約10 mgを精密に量り、ブシ
23 用リン酸塩緩衝液/アセトニトリル混液(1:1)に溶かし、正
24 確に100 mLとする。この液10 mLを正確に量り、ブシ用リ
25 ン酸塩緩衝液/アセトニトリル混液(1:1)を加えて正確に
26 100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20
27 μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー
28 (2.01) により試験を行う。試料溶液のベンゾイルメサコニン、
29 ベンゾイルヒパコニン及び14-アニソイルアコニンのピー
30 ク面積 A_M 、 A_H 及び A_A 並びに標準溶液の安息香酸のピーク面
31 積 A_S を測定する。

$$32 \text{ ベンゾイルメサコニン塩酸塩の量(mg)} = M_S \times A_M / A_S \times$$

$$33 \quad 1/100 \times 4.19$$

$$34 \text{ ベンゾイルヒパコニン塩酸塩の量(mg)} = M_S \times A_H / A_S \times$$

$$35 \quad 1/100 \times 4.06$$

$$36 \text{ 14-アニソイルアコニン塩酸塩の量(mg)} = M_S \times A_A / A_S \times$$

$$37 \quad 1/100 \times 3.69$$

$$38 \quad M_S : \text{qNMRで含量換算した定量用安息香酸の秤取量(mg)}$$

39 試験条件

40 検出器：紫外吸光光度計(測定波長：ベンゾイルヒパコニ
41 ン、ベンゾイルメサコニン及び安息香酸は231 nm, 14
42 -アニソイルアコニンは254 nm)

43 カラム：内径4.6 mm、長さ15 cmのステンレス管に5 μm
44 の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリ
45 カゲルを充填する。

46 カラム温度：40°C付近の一定温度

47 移動相：ブシ用リン酸塩緩衝液/テトラヒドロフラン混液
48 (183:17)

49 流量：毎分1.0 mL

50 システム適合性

51 システムの性能：分離確認用ブシモノエステルアルカロイ
52 ド混合標準試液20 μL につき、上記の条件で操作すると
53 き、ベンゾイルメサコニン、ベンゾイルヒパコニン、
54 14-アニソイルアコニンの順に溶出し、ベンゾイルメ
55 サコニンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、
56 それぞれ5000段以上、1.5以下である。
57 システムの再現性：標準溶液20 μL につき、上記の条件で
58 試験を6回繰り返すとき、安息香酸のピーク面積の相対
59 標準偏差は1.5%以下である。

60 医薬品各条の部 センナの条生薬の性状の項を次のように改
61 める。

62 センナ

63 生薬の性状 本品はひ針形～狭ひ針形を呈し、長さ1.5 ~ 5
64 cm、幅0.5 ~ 1.5 cm、淡灰黄色～淡灰黄緑色である。全縁
65 で先端はとがり、基部は非相称、小葉柄は短い。ルーベ視す
66 るとき、葉脈は浮き出て、一次側脈は辺縁に沿って上昇し、
67 直上の側脈に合入する。背軸面は僅かに毛がある。

68 本品は弱いにおいがあり、味は苦い。

69 本品の横切片を鏡検 (5.01) するとき、向軸側及び背軸側
70 表皮は厚いクチクラを有し、多数の気孔及び厚壁で表面に粒
71 状突起のある単細胞毛がある。表皮細胞はしばしば葉面に平
72 行な隔壁によって2層に分かれ、内層に粘液を含む。葉肉部
73 では、向軸側及び背軸側表皮下に1細胞層の柵状組織、その
74 間に3 ~ 4細胞層の海绵状組織があり、それぞれの組織はシ
75 ユウ酸カルシウムの集晶を含む。葉脈部では、維管束に隣接
76 してシュウ酸カルシウムの単晶を含む結晶細胞が認められる。
77 縦切片を鏡検 (5.01) するとき、維管束の周囲の結晶細胞は
78 列をなす。

79 医薬品各条の部 ソボクの条確認試験の項を次のように改め
80 る。

81 ソボク

82 確認試験 本品の細切1 gにメタノール10 mLを加えて5分間振
83 り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。この液につき、
84 薄層クロマトグラフィー (2.03) により試験を行う。試料溶
85 液5 μL を薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調
86 製した薄層板にスポットする。次に酢酸エチル/水/ギ酸/
87 2-プロパノール混液(20:1:1:1)を展開溶媒として約7
88 cm展開した後、薄層板を風乾する。これに炭酸ナトリウム
89 試液を均等に噴霧し、薄層板を風乾するとき、 R_f 値0.7付近
90 に赤紫色のスポットを認める。

1 医薬品各条の部 ソヨウの条生葉の性状の項を次のように改
2 める。

3 ソヨウ

4 生葉の性状 本品は、通例、しわがよって縮んだ葉からなり、
5 しばしば細い茎を含む。葉は向軸面及び背軸面とも帯褐紫色、
6 又は向軸面は灰緑色～帯褐緑色で背軸面は帯褐紫色を呈する。
7 水に浸してしわを伸ばすと、葉身は広卵形～倒心臓形で、長
8 さ5～12 cm、幅5～8 cm、先端はややとがり、辺縁に鋸
9 歯があり、基部は広いくさび状を呈する。葉柄は長さ3～5
10 cmである。茎及び葉柄の横切面は方形である。葉をルーペ
11 視するとき、向軸面及び背軸面に毛を認め、毛は葉脈上に多
12 く、他はまばらである。背軸面には細かい腺毛を認める。
13 本品は特異なおいがあり、味は僅かに苦い。

14 医薬品各条の部 ダイオウの条確認試験の項を次のように改
15 める。

16 ダイオウ

17 確認試験 本品の粉末1.0 gに水10 mLを加えて振り混ぜた後、
18 ジエチルエーテル10 mLを加えて10分間振り混ぜ、遠心分
19 離し、ジエチルエーテル層を試料溶液とする。別に薄層クロ
20 マトグラフィー用レイン1 mgをアセトン10 mLに溶かし、
21 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
22 (2.03)により試験を行う。試料溶液及び標準溶液5 µLずつ
23 を薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した
24 薄層板にスポットする。次に酢酸エチル/メタノール/水混
25 液(20:3:2)を展開溶媒として約7 cm展開した後、薄層板
26 を風乾するとき、試料溶液から得た数個のスポットのうち1
27 個のスポットは、標準溶液から得たスポットと色調及びR_f値
28 が等しい。また、このスポットは、炭酸ナトリウム試液を均
29 等に噴霧するとき、赤色を呈する。

30 医薬品各条の部 ダイオウ末の条確認試験の項を次のように
31 改める。

32 ダイオウ末

33 確認試験 本品1.0 gに水10 mLを加えて振り混ぜた後、ジエ
34 チルエーテル10 mLを加えて10分間振り混ぜ、遠心分離し、
35 ジエチルエーテル層を試料溶液とする。別に薄層クロマトグ
36 ラフィー用レイン1 mgをアセトン10 mLに溶かし、標準溶
37 液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィー
38 (2.03)により試験を行う。試料溶液及び標準溶液5 µLずつ
39 を薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄
40 層板にスポットする。次に酢酸エチル/メタノール/水混液
41 (20:3:2)を展開溶媒として約7 cm展開した後、薄層板を
42 風乾するとき、試料溶液から得た数個のスポットのうち1個
43 のスポットは、標準溶液から得たスポットと色調及びR_f値が
44 等しい。また、このスポットは、炭酸ナトリウム試液を均等

45 に噴霧するとき、赤色を呈する。

46 医薬品各条の部 タイソウの条純度試験の項(2)の目を次
47 のように改める。

48 タイソウ

49 純度試験

50 (2) 総BHCの量及び総DDTの量(5.01) 各々0.2 ppm以
51 下(分析用試料は細切とする)。

52 医薬品各条の部 タンジンの条生葉の性状の項を次のように
53 改める。

54 タンジン

55 生葉の性状 本品はほぼ円柱形で、長さ5～25 cm、径0.3～
56 1.5 cm、やや湾曲し、しばしば側根を付ける。外面は赤褐
57 色、暗赤褐色又は黒褐色で、不規則な粗い縦じわがある。質
58 は堅く折りやすい。折面は緻密であるか又は粗く裂隙があり、
59 皮部は灰黄白色又は赤褐色、木部は淡黄白色又は黒褐色を呈
60 する。

61 本品は僅かににおいがあり、味は初め甘く、後に僅かに苦
62 く渋い。

63 本品の横切片を鏡検(5.01)するとき、最外層は通常コルク
64 層で、まれにその外側に柔組織又は内皮がある。二次皮層
65 中に厚壁細胞が数個散在するか又は認められない。形成層は
66 明瞭である。二次木部の道管は放射状に配列し、しばしば中
67 心部に向かって合一する。道管周囲に木部繊維が認められる。
68 一次木部は2～3部分に分かれる。縦切片を鏡検(5.01)する
69 とき、二次木部の道管は主に孔紋及び網紋道管である。

70 医薬品各条の部 チョウトウコウの条定量法の項を次のよう
71 に改める。

72 チョウトウコウ

73 定量法 本品の中末約0.2 gを精密に量り、共栓遠心沈殿管に
74 とり、メタノール/希酢酸混液(7:3) 30 mLを加えて30分
75 間振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を分取する。残留物に
76 メタノール/希酢酸混液(7:3) 10 mLを加えて更に2回、同
77 様に操作する。全抽出液を合わせ、メタノール/希酢酸混液
78 (7:3)を加えて正確に50 mLとし、試料溶液とする。別に定
79 量用リンコフィリン約5 mgを精密に量り、メタノール/希
80 酢酸混液(7:3)に溶かして正確に100 mLとする。この液1
81 mLを正確に量り、メタノール/希酢酸混液(7:3)を加えて
82 正確に10 mLとし、標準溶液(1)とする。別にヒルスチン1
83 mgをメタノール/希酢酸混液(7:3) 100 mLに溶かし、標準
84 溶液(2)とする。試料溶液、標準溶液(1)及び標準溶液(2) 20
85 µLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー
86 (2.01)により試験を行う。試料溶液のリンコフィリン及び

1 ヒルスチンのピーク面積 A_{Tr} 及び A_{Tb} 並びに標準溶液(1)のリ
2 ンコフィリンのピーク面積 A_S を測定する。

3 総アルカロイド(リンコフィリン及びヒルスチン)の量(mg)
4 $=M_S \times (A_{Tr} + 1.23A_{Tb}) / A_S \times 1/20$

5 M_S : 定量用リンコフィリンの秤取量(mg)

6 試験条件

7 検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 245 nm)

8 カラム : 内径4.6 mm, 長さ25 cmのステンレス管に5 μ m
9 の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリ
10 カゲルを充填する。

11 カラム温度 : 40°C付近の一定温度

12 移動相 : 酢酸アンモニウム3.85 gを水200 mLに溶かし,
13 酢酸(100) 10 mLを加え, 水を加えて1000 mLとする。
14 この液にアセトニトリル350 mLを加える。

15 流量 : リンコフィリンの保持時間が約17分になるように
16 調整する。

17 システム適合性

18 システムの性能 : 定量用リンコフィリン5 mgをメタノール
19 /希酢酸混液(7 : 3) 100 mLに溶かす。この液5 mLに
20 アンモニア水(28) 1 mLを加えて50°Cで2時間加熱, 又
21 は還流冷却器を付けて10分間加熱する。冷後, 反応液1
22 mLを量り, メタノール/希酢酸混液(7 : 3)を加えて5
23 mLとする。この液20 μ Lにつき, 上記の条件で操作す
24 るとき, リンコフィリン以外にイソリンコフィリンのピー
25 クを認め, リンコフィリンとイソリンコフィリンの分
26 離度は1.5以上である。

27 システムの再現性 : 標準溶液(1) 20 μ Lにつき, 上記の条
28 件で試験を6回繰り返すとき, リンコフィリンのピーク
29 面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

30 医薬品各条の部 チンピの条定量法の項を次のように改める。

31 チンピ

32 定量法 本品の粉末約0.1 gを精密に量り, メタノール30 mL
33 を加え, 還流冷却器を付けて15分間加熱し, 冷後, 遠心分
34 離し, 上澄液を分取する。残留物にメタノール20 mLを加え
35 て同様に操作する。全抽出液を合わせ, メタノールを加えて
36 正確に50 mLとする。この液5 mLを正確に量り, 薄めたメ
37 タノール(1→2)を加えて正確に10 mLとし, 試料溶液とする。
38 別に定量用ヘスペリジンでシケーター(シリカゲル)で24時
39 間以上乾燥し, その約10 mgを精密に量り, メタノールに溶
40 かして正確に100 mLとする。この液5 mLを正確に量り, 薄
41 めたメタノール(1→2)を加えて正確に10 mLとし, 標準溶液
42 とする。試料溶液及び標準溶液10 μ Lずつを正確にとり, 次
43 の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い,
44 それぞれの液のヘスペリジンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定
45 する。

46 ヘスペリジンの量(mg) = $M_S \times A_T / A_S \times 1/2$

47 M_S : 定量用ヘスペリジンの秤取量(mg)

48 試験条件

49 検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 285 nm)

50 カラム : 内径4.6 mm, 長さ15 cmのステンレス管に5 μ m
51 の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリ
52 カゲルを充填する。

53 カラム温度 : 40°C付近の一定温度

54 移動相 : 水/アセトニトリル/酢酸(100)混液(82 : 18 : 1)

55 流量 : 毎分1.0 mL (ヘスペリジンの保持時間約15分)

56 システム適合性

57 システムの性能 : 定量用ヘスペリジン及び薄層クロマトグ
58 ラフィー用ナリンギン1 mgずつをメタノール10 mLに
59 溶かし, 水を加えて20 mLとする。この液10 μ Lにつき,
60 上記の条件で操作するとき, ナリンギン, ヘスペリジン
61 の順に溶出し, その分離度は1.5以上である。

62 システムの再現性 : 標準溶液10 μ Lにつき, 上記の条件で
63 試験を6回繰り返すとき, ヘスペリジンのピーク面積の
64 相対標準偏差は1.5%以下である。

65 医薬品各条の部 テンモンドウの条純度試験の項を次のよう
66 に改める。

67 テンモンドウ

68 純度試験

69 (1) 重金属 (1.07) 本品の粗切3.0 gをとり, 第3法により
70 操作し, 試験を行う。比較液には鉛標準液3.0 mLを加え
71 る(10 ppm以下)。

72 (2) ヒ素 (1.11) 本品の粗切1.0 gをとり, 第4法により
73 検液を調製し, 試験を行う。ただし, 標準色の調製にはヒ素
74 標準液5.0 mLを用いる(5 ppm以下)。

75 医薬品各条の部 当帰芍薬散エキスの条定量法の項 (1)
76 及び(3)の目を次のように改める。

77 当帰芍薬散エキス

78 定量法

79 (1) (E)-フェルラ酸 本操作は光を避け, 遮光した容器
80 を用いて行う。乾燥エキス約0.5 g (軟エキスは乾燥物として
81 約0.5 gに対応する量)を精密に量り, 薄めたメタノール(1→
82 2) 50 mLを正確に加えて15分間振り混ぜた後, ろ過し, ろ
83 液を試料溶液とする。別に定量用(E)-フェルラ酸約10 mg
84 を精密に量り, 薄めたメタノール(1→2)に溶かして正確に
85 100 mLとする。この液2 mLを正確に量り, 薄めたメタノール
86 (1→2)を加えて正確に50 mLとし, 標準溶液とする。試料
87 溶液及び標準溶液10 μ Lずつを正確にとり, 次の条件で液体
88 クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い, それぞれの
89 液の(E)-フェルラ酸のピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

90 (E)-フェルラ酸の量(mg) = $M_S \times A_T / A_S \times 1/50$

91 M_S : qNMRで含量換算した定量用(E)-フェルラ酸の秤
92 取量(mg)

1 試験条件
 2 検出器：紫外吸光光度計(測定波長：320 nm)
 3 カラム：内径4.6 mm，長さ15 cmのステンレス管に5
 4 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル
 5 化シリカゲルを充填する。
 6 カラム温度：40℃付近の一定温度
 7 移動相：リン酸二水素ナトリウム二水和物7.8 gを水
 8 1000 mLに溶かし，リン酸2 mLを加える。この液
 9 850 mLにアセトニトリル150 mLを加える。
 10 流量：毎分1.0 mL ((E)-フェルラ酸の保持時間約10分)
 11 システム適合性
 12 システムの性能：標準溶液10 μL につき，上記の条件で
 13 操作するとき，(E)-フェルラ酸のピークの理論段数
 14 及びシンメトリー係数は，それぞれ5000段以上，1.5
 15 以下である。
 16 システムの再現性：標準溶液10 μL につき，上記の条件
 17 で試験を6回繰り返すとき，(E)-フェルラ酸のピーク
 18 面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

19 (3) アトラクチレノリドⅢ 乾燥エキス約0.5 g (軟エキス
 20 は乾燥物として約0.5 gに対応する量)を精密に量り，薄めた
 21 メタノール(1→2) 50 mLを正確に加えて15分間振り混ぜた
 22 後，ろ過し，ろ液を試料溶液とする。別に定量用アトラクチ
 23 レノリドⅢ約10 mgを精密に量り，メタノールに溶かし，正
 24 確に100 mLとする。この液5 mLを正確に量り，薄めたメタ
 25 ノール(1→2)を加えて正確に100 mLとし，標準溶液とする。
 26 試料溶液及び標準溶液10 μL ずつを正確にとり，次の条件で
 27 液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い，それぞ
 28 れの液のアトラクチレノリドⅢのピーク面積 A_T 及び A_S を測
 29 定する。

30 アトラクチレノリドⅢの量(mg) = $M_S \times A_T / A_S \times 1/40$

31 M_S ：定量用アトラクチレノリドⅢの秤取量(mg)

32 試験条件
 33 検出器：紫外吸光光度計(測定波長：210 nm)
 34 カラム：内径4.6 mm，長さ15 cmのステンレス管に5
 35 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル
 36 化シリカゲルを充填する。
 37 カラム温度：40℃付近の一定温度
 38 移動相：水/アセトニトリル/リン酸混液(550：450：
 39 1)
 40 流量：毎分1.0 mL (アトラクチレノリドⅢの保持時間約
 41 10分)
 42 システム適合性
 43 システムの性能：標準溶液10 μL につき，上記の条件で
 44 操作するとき，アトラクチレノリドⅢのピークの理論
 45 段数及びシンメトリー係数は，それぞれ5000段以上，
 46 1.5以下である。
 47 システムの再現性：標準溶液10 μL につき，上記の条件
 48 で試験を6回繰り返すとき，アトラクチレノリドⅢの
 49 ピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

50 医薬品各条の部 トウジンの条確認試験の項及び純度試験の
 51 項を次のように改める。

52 トウジン

53 確認試験 本品の粗切2.0 gに水50 mLを加えて水浴中で1時間
 54 加熱する。冷後，ろ過し，ろ液を酢酸エチル20 mLずつで2
 55 回洗浄する。水層を分取し，水飽和1-ブタノール30 mLず
 56 つを用い2回抽出する。水飽和1-ブタノール層を合わせ，
 57 水浴中で低圧(真空)で溶媒を留去する。残留物にメタノール
 58 1 mLを加えて試料溶液とする。この液につき，薄層クロマ
 59 トグラフィー (2.03) により試験を行う。試料溶液5 μL を薄
 60 層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層
 61 板にスポットする。次に1-プロパノール/水/酢酸エチル
 62 混液(6：5：2)を展開溶媒として約10 cm展開した後，薄層
 63 板を風乾する。これにナフトレゾルシン・リン酸試液を均等
 64 に噴霧し，105℃で10分間加熱するとき， R_f 値0.5付近に橙
 65 色～赤紫色のスポットを認める。

66 純度試験

67 (1) 重金属 (1.07) 本品の粗切3.0 gをとり，第3法によ
 68 り操作し，試験を行う。比較液には鉛標準液3.0 mLを加え
 69 る(10 ppm以下)。

70 (2) ヒ素 (1.11) 本品の粗切1.0 gをとり，第4法によ
 71 り検液を調製し，試験を行う。ただし，標準色の調製にはヒ素
 72 標準液5.0 mLを用いる(5 ppm以下)。

73 医薬品各条の部 ニクズクの条日本名別名の項を次のように
 74 改める。

75 ニクズク

76 肉豆蔻

77 肉豆蔻

78 医薬品各条の部 ニンドウの条生薬の性状の項を次のように
 79 改める。

80 ニンドウ

81 生薬の性状 本品は茎及びこれに対生した葉からなる。葉は短
 82 い葉柄を付け，楕円形で全縁，長さ3～7 cm，幅1～3 cm，
 83 向軸面は緑褐色，背軸面は淡灰緑色を呈し，ルーペ視すると
 84 き，両面に軟毛をまばらに認める。茎は径1～4 mm，外面
 85 は灰黄褐色～帯紫褐色で，横切面は円形，中空である。

86 本品はほとんどにおいがなく，味は収れん性で，後僅かに
 87 苦い。

88 本品の葉の横切片を鏡検 (5.01) するとき，最外層は向軸
 89 側，背軸側とも表皮からなり，表皮には単細胞性の非腺毛と
 90 多細胞性の腺毛が認められる。主脈部では，表皮の内側数細
 91 胞層は厚角組織からなり，中央部には維管束がある。葉肉部
 92 では向軸側表皮に接して柵状組織があり，背軸側表皮に接し
 93 て海綿状組織がある。腺毛には褐色の分泌物が含まれ，柔細

1 胞中にはシュウ酸カルシウムの集晶を含み、でんぷん粒が認
2 められることがある。

3 医薬品各条の部 バクモンドウの条生薬の性状の項の次に次
4 を加える。

5 バクモンドウ

6 確認試験 本品の中切5 gに水15 mL及び酢酸エチル25 mLを
7 加えて10分間振り混ぜた後、遠心分離し、酢酸エチル層を
8 分取する。この液10 mLをとり、低压(真空)で溶媒を留去し
9 た後、残留物をアセトン0.5 mLに溶かし、試料溶液とする。
10 別に薄層クロマトグラフィー用メチルオフィオポゴナノンA
11 1 mgをメタノール1 mLに溶かし、標準溶液とする。これら
12 の液につき、薄層クロマトグラフィー (2.03) により試験を
13 行う。試料溶液20 µL及び標準溶液10 µLを薄層クロマトグ
14 ラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットす
15 る。次にヘキサン/酢酸エチル/酢酸(100)混液(30 : 10 : 1)
16 を展開溶媒として約7 cm展開した後、薄層板を風乾する。
17 これに塩化鉄(III)・メタノール試液を均等に噴霧するとき、
18 試料溶液から得た数個のスポットのうち1個のスポットは、
19 標準溶液から得たスポットと色調及び R_f 値が等しい。

20 同条純度試験の項を次のように改める。

21 純度試験

22 (1) 重金属 (1.07) 本品の中切3.0 gをとり、第3法によ
23 り操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液3.0 mLを加え
24 る(10 ppm以下)。

25 (2) ヒ素 (1.11) 本品の中切1.0 gをとり、第4法により
26 検液を調製し、試験を行う。ただし、標準色の調製にはヒ素
27 標準液5.0 mLを用いる(5 ppm以下)。

28 医薬品各条の部 八味地黄丸エキス条の条定量化の項 (3) の
29 目を次のように改める。

30 八味地黄丸エキス

31 定量化

32 (3) 総アルカロイド(ベンゾイルメサコニン塩酸塩及び14
33 -アニソイルアコニン塩酸塩、又はベンゾイルメサコニン塩
34 酸塩及びベンゾイルヒパコニン塩酸塩) 乾燥エキス約1 g
35 (軟エキスは乾燥物として約1 gに対応する量)を精密に量り、
36 ジエチルエーテル20 mLを加えて振り混ぜた後、0.1 mol/L
37 塩酸試液3.0 mLを加えて10分間振り混ぜ、遠心分離し、ジ
38 エチルエーテル層を除いた後、ジエチルエーテル20 mLを加
39 えて同様に操作し、ジエチルエーテル層を除く。水層にアン
40 モニア試液1.0 mL及びジエチルエーテル20 mLを加えて30
41 分間振り混ぜた後、遠心分離し、ジエチルエーテル層を分取
42 する。水層にアンモニア試液1.0 mL及びジエチルエーテル
43 20 mLを加えて同様に操作し、これを2回繰り返す。全抽出

液を合わせ、低压(真空)で溶媒を留去した後、残留物をプシ
用リン酸塩緩衝液/アセトニトリル混液(1 : 1)に溶かして正
確に10 mLとし、この液を遠心分離し、上澄液を試料溶液と
する。別に定量用安息香酸約10 mgを精密に量り、プシ用リン
酸塩緩衝液/アセトニトリル混液(1 : 1)に溶かし、正確に
100 mLとする。この液10 mLを正確に量り、プシ用リン酸
塩緩衝液/アセトニトリル混液(1 : 1)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ず
つを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー
(2.01) により試験を行う。試料溶液のベンゾイルメサコニン、
ベンゾイルヒパコニン及び14-アニソイルアコニンのピー
ク面積 A_M 、 A_H 及び A_A 並びに標準溶液の安息香酸のピーク面
積 A_S を測定する。

$$\text{ベンゾイルメサコニン塩酸塩の量(mg)} = M_S \times A_M / A_S \times 1/100 \times 4.19$$

$$\text{ベンゾイルヒパコニン塩酸塩の量(mg)} = M_S \times A_H / A_S \times 1/100 \times 4.06$$

$$\text{14-アニソイルアコニン塩酸塩の量(mg)} = M_S \times A_A / A_S \times 1/100 \times 3.69$$

$$M_S : \text{qNMRで含量換算した定量用安息香酸の秤取量(mg)}$$

64 試験条件

65 検出器：紫外吸光光度計(測定波長：ベンゾイルヒパコニ
66 ン、ベンゾイルメサコニン及び安息香酸は231 nm、14
67 -アニソイルアコニンは254 nm)

68 カラム：内径4.6 mm、長さ15 cmのステンレス管に5 µm
69 の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリ
70 カゲルを充填する。

71 カラム温度：40°C付近の一定温度

72 移動相：プシ用リン酸塩緩衝液/テトラヒドロフラン混液
73 (183 : 17)

74 流量：毎分1.0 mL

75 システム適合性

76 システムの性能：分離確認用プシモノエステルアルカロイ
77 ド混合標準試液20 µLにつき、上記の条件で操作すると
78 き、ベンゾイルメサコニン、ベンゾイルヒパコニン、
79 14-アニソイルアコニンの順に溶出し、ベンゾイルメ
80 サコニンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、
81 それぞれ5000段以上、1.5以下である。

82 システムの再現性：標準溶液20 µLにつき、上記の条件で
83 試験を6回繰り返すとき、安息香酸のピーク面積の相対
84 標準偏差は1.5%以下である。

85 医薬品各条の部 ハッカの条生薬の性状の項を次のように改
86 める。

87 ハッカ

88 生薬の性状 本品は茎及びこれに対生した葉からなり、茎は方
89 柱形で淡褐色～赤紫色を呈し、細毛がある。水に浸してしわ
90 を伸ばすと、葉は卵円形～長楕円形で、両端はとがり、長さ
91 2～8 cm、幅1～2.5 cm、辺縁に不ぞろいの鋸歯があり、
92 向軸面は淡褐黄色～淡緑黄色、背軸面は淡緑色～淡緑黄色を

- 1 呈する。
 2 葉柄は長さ0.3 ~ 1 cmである。ルーベ視するとき、毛、
 3 腺毛及び腺りんを認める。
 4 本品は特異な芳香があり、口に含むと清涼感がある。

5 医薬品各条の部 ビワヨウの条生薬の性状の項を次のように
 6 改める。

7 ビワヨウ

- 8 生薬の性状 本品は長楕円形~広ひ針形で、長さ12 ~ 30 cm、
 9 幅4 ~ 9 cm、先端はとがり、基部はくさび形で、短い葉柄
 10 を付け、辺縁には粗い鋸歯がある。ときに、短径0.5 ~ 1
 11 cm、長径数cmの短冊状に切裁されている。向軸面は緑色~
 12 緑褐色を呈し、背軸面は淡緑褐色で、淡褐色の綿毛を残存す
 13 る。葉脈部は淡黄褐色を呈し、背軸面に突出している。
 14 本品は僅かににおいがあり、味はほとんどない。
 15 本品の横切片を鏡検(5.01)するとき、向軸側及び背軸側
 16 表皮は厚いクチクラを有し、柵状組織はおおむね4 ~ 5細胞
 17 層で、ところどころに葉緑体を欠く大型の細胞を認める。主
 18 脈部では並立維管束は木部側の基本組織の湾入によって一部
 19 切断されたほぼ環状を呈し、師部に接する繊維群を認める。
 20 葉肉部の組織中にはシュウ酸カルシウムの単晶及び集晶を認
 21 める。綿毛は単細胞性で湾曲し、太さ約25 µm、長さ1.5
 22 mmに達する。

23 医薬品各条の部 ブシの条生薬の性状の項を次のように改め
 24 る。

25 ブシ

26 生薬の性状

- 27 1) ブシ1 本品は径10 mm以下の不整な多角形に破碎され
 28 ている。外面は暗灰褐色~黒褐色を呈する。質は堅く、切面
 29 は平らで、淡褐色~暗褐色を呈し、通常角質で光沢がある。
 30 本品は弱い特異なにおいがある。
 31 本品の切片を鏡検(5.01)するとき、道管は孔紋、階紋、
 32 網紋又はらせん紋道管である。柔細胞中のでんぷん粒は通例
 33 糊化しているが、ときにでんぷん粒が認められるものもある。
 34 でんぷん粒は円形若しくは楕円形で径2 ~ 25 µm、単粒又
 35 は2 ~ 10数個の複粒として認められる。でんぷん粒のへそ
 36 は明らかである。
 37 2) ブシ2 本品はほぼ倒円錐形で、長さ15 ~ 30 mm、径
 38 12 ~ 16 mm、又は縦ときに横に切断され、長さ20 ~ 60
 39 mm、幅15 ~ 40 mm、厚さ0.2 ~ 0.7 mm、又は径12 mm
 40 以下の不整な多角形に破碎されている。外面は淡褐色~暗褐
 41 色又は黄褐色を呈する。擬上皮を除いたものでは、外面が黄
 42 白色~黄褐色である。質は堅く、通例、しわはなく、切面は
 43 平らで、淡褐色~暗褐色又は黄白色~淡黄褐色を呈し、通常
 44 角質、半透明で光沢がある。
 45 本品は弱い特異なにおいがある。
 46 本品の横切片を鏡検(5.01)するとき、外側から擬上皮、

- 47 一次皮層、内皮、二次皮層、形成層、木部が認められる。擬
 48 上皮を除いたものでは、擬上皮に加えて、一次皮層及び内皮
 49 の一部を欠くものがある。一次皮層には楕円形~楕円状四角
 50 形で、短径30 ~ 75 µm、長径60 ~ 150 µmの厚壁細胞があ
 51 る。内皮は接線方向に長い1細胞層の細胞からなっている。
 52 形成層輪は星形又は不整の多角形~円形であり、木部の道管
 53 群はV字形を呈する。

54 二次皮層及び髄中に独立した形成層輪が認められるものも
 55 ある。柔細胞中のでんぷん粒は糊化している。縦切片を鏡検
 56 (5.01)するとき、道管は孔紋、階紋、網紋又はらせん紋道管
 57 である。

- 58 3) ブシ3 本品は径5 mm以下の不整な多角形に破碎され
 59 ている。外面は灰褐色を呈する。質は堅く、切面は平らで、
 60 淡灰褐色~灰白色を呈し、光沢がない。

61 本品は弱い特異なにおいがある。

62 本品の切片を鏡検(5.01)するとき、道管は孔紋、階紋、
 63 網紋又はらせん紋道管である。柔細胞中のでんぷん粒は円形
 64 若しくは楕円形で径2 ~ 25 µm、単粒又は2 ~ 10数個の複
 65 粒として認められる。でんぷん粒のへそは明らかである。

66 医薬品各条の部 ベラドンナエキスの条性状の項を次のよう
 67 に改める。

68 ベラドンナエキス

- 69 性状 本品は暗褐色で、特異なにおいがある。

70 医薬品各条の部 防已黄耆湯エキスの条定量法の項(1)の
 71 目を次のように改める。

72 防已黄耆湯エキス

73 定量法

- 74 (1) シノメニン 乾燥エキス約0.5 g(軟エキスは乾燥物と
 75 して約0.5 gに対応する量)を精密に量り、ジエチルエーテル
 76 20 mLを加えて振り混ぜた後、0.1 mol/L塩酸試液5.0 mLを
 77 加えて10分間振り混ぜ、遠心分離し、ジエチルエーテル層
 78 を除く。水層にジエチルエーテル20 mLを加えて同様に操作
 79 する。水層に薄めた水酸化ナトリウム試液(1→10) 5.0 mL及
 80 びメタノール10 mLを加えて15分間振り混ぜた後、遠心分
 81 離し、上澄液を分取する。残留物に薄めたメタノール(1→2)
 82 20 mLを加えて15分間振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液
 83 を分取する。先の上澄液と合わせ、薄めたメタノール(1→2)
 84 を加えて正確に50 mLとし、試料溶液とする。別に定量用シ
 85 ノメニン約5 mgを精密に量り、薄めたメタノール(1→2)に
 86 溶かして正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及
 87 び標準溶液10 µLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマ
 88 トグラフィー(2.01)により試験を行い、それぞれの液のシ
 89 ノメニンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

90 シノメニンの量(mg) = $M_S \times A_T / A_S \times 1/2$

91 M_S : qNMRで含量換算した定量用シノメニンの秤取量

1 (mg)

2 試験条件

3 検出器：紫外吸光度計(測定波長：254 nm)

4 カラム：内径4.6 mm，長さ15 cmのステンレス管に5

5 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル

6 化シリカゲルを充填する。

7 カラム温度：30°C付近の一定温度

8 移動相：ラウリル硫酸ナトリウム3 gにアセトニトリル

9 350 mLを加えて振り混ぜた後，水650 mL及びリン

10 酸1 mLを加えて溶かす。

11 流量：毎分1.0 mL(シノメニンの保持時間約18分)

12 システム適合性

13 システムの性能：試料溶液，シノメニン標準溶液及び定

14 量法(2)のグリチルリチン酸標準溶液10 μL につき，上

15 記の条件で操作するとき，試料溶液にシノメニン及び

16 グリチルリチン酸のピークを認め，グリチルリチン酸，

17 シノメニンの順に溶出し，その分離度は4.5以上であ

18 る。また，グリチルリチン酸のピーク以外にシノメニ

19 ンのピークの前後に明瞭なピークを認め，シノメニン

20 とそれぞれのピークとの分離度は1.5以上である。

21 システムの再現性：標準溶液10 μL につき，上記の条件

22 で試験を6回繰り返すとき，シノメニンのピーク面積

23 の相対標準偏差は1.5%以下である。

24 医薬品各条の部 ボクソクの条生薬の性状の項を次のように

25 改める。

26 ボクソク

27 生薬の性状 本品は板状又は半管状の皮片で，厚さ5 ~ 15

28 mm，外面は灰褐色～暗褐色を呈し，内面は褐色～淡褐色を

29 呈する。外面は厚い周皮を付け，縦に粗い裂け目があり，内

30 面には縦の隆起線がある。横切面は褐色～淡褐色を呈し，と

31 ころどころに石細胞群による白色の細点を認める。

32 本品はにおい及び味はほとんどない。

33 本品の横切片を鏡検(5.01)するとき，コルク層にはコルク

34 石細胞が散在し，二次皮層には師部繊維群がほぼ階段状に

35 並び，大きな石細胞群が不規則に配列する。柔組織中にシュ

36 ウ酸カルシウムの集晶が散在する。石細胞や師部繊維に隣接

37 してシュウ酸カルシウムの単晶を含む結晶細胞が認められる。

38 縦切片を鏡検(5.01)するとき，繊維細胞に接する結晶細胞

39 は列をなす。

40 医薬品各条の部 ホミカエキスの条性状の項を次のように改

41 める。

42 ホミカエキス

43 性状 本品は黄褐色～褐色の粉末で，弱いにおいがある。

44 医薬品各条の部 ホミカエキス散の条性状の項を次のように

45 改める。

46 ホミカエキス散

47 性状 本品は黄褐色～灰褐色の粉末で，僅かに弱いにおいがあ

48 る。

49 医薬品各条の部 ホミカチンキの条性状の項を次のように改

50 める。

51 ホミカチンキ

52 性状 本品は黄褐色の液である。

53 比重 d_{20}^{20} ：約0.90

54 医薬品各条の部 マクリの条確認試験の項を次のように改め

55 る。

56 マクリ

57 確認試験 本品の粗切2 gに希エタノール10 mLを加えて15分

58 間振り混ぜた後，ろ過し，ろ液を試料溶液とする。別にカイ

59 ニン酸5 mgを希エタノール10 mLに溶かし，標準溶液とする。

60 これらの液につき，薄層クロマトグラフィー(2.03)に

61 より試験を行う。試料溶液及び標準溶液5 μL ずつを薄層ク

62 ロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板にス

63 ポットする。次にギ酸エチル/水/ギ酸混液(5 : 1 : 1)を展

64 開溶媒として約7 cm展開した後，薄層板を風乾する。これ

65 に噴霧用ニンヒドリン・エタノール試液を均等に噴霧し，

66 105°Cで5分間加熱するとき，試料溶液から得た数個のス

67 ポットのうち1個のスポットは，標準溶液から得たスポット

68 と色調及び R_f 値が等しい。

69 医薬品各条の部 モクツウの条生薬の性状の項を次のように

70 改める。

71 モクツウ

72 生薬の性状 本品は円形又は楕円形の切片で厚さ0.2 ~ 0.3 cm，

73 径1 ~ 3 cmである。切面の皮部は暗灰褐色を呈し，木部は

74 淡褐色の道管部と灰白色の放射組織とが交互に放射状に配列

75 する。髄は淡灰黄色で，明らかである。側面は灰褐色で，円

76 形又は横に長い楕円形の皮目がある。

77 本品はほとんどにおいがなく，味は僅かにえぐい。

78 本品の横切片を鏡検(5.01)するとき，主として結晶細胞

79 を伴う繊維束と石細胞群とからなる輪層が師部の外辺を弧状

80 に囲んでいる。二次皮層の放射組織は単晶を含む厚壁細胞か

81 らなる。形成層付近は明らかで，髄周辺の細胞は極めて厚壁

82 である。木部放射組織及び髄周辺の柔細胞にはシュウ酸カル

83 シウムの単晶及びでんぷん粒を含む。でんぷん粒の径は8

84 μm 以下である。縦切片を鏡検(5.01)するとき，繊維束の周

1 罎の結晶細胞は列をなす。

2 医薬品各条の部 ヤクモソウの条生薬の性状の項を次のよう
3 に改める。

4 ヤクモソウ

5 生薬の性状 本品は茎、葉及び花からなり、通例、横切したも
6 のである。茎は方柱形で、径0.2～3 cm、黄緑色～緑褐色
7 を呈し、白色の短毛を密生する。髓は白色で切面中央部の多
8 くを占める。質は軽い。葉は対生し、有柄で3全裂～3深裂
9 し、裂片は羽状に裂け、終裂片は線状ひ針形で先端は鋭形、
10 又は鋭尖形、向軸面は淡緑色を呈し、背軸面は白色の短毛を
11 密生し、灰緑色を呈する。花は輪生し、がくは筒状で上端は
12 針状に5裂し、淡緑色～淡緑褐色、花冠は唇形で淡赤紫色～
13 淡褐色を呈する。

14 本品は僅かににおいがあり、味は僅かに苦く、収れん性で
15 ある。

16 本品の茎の横切片を鏡検(5.01)するとき、四稜を認め、
17 *Leonurus sibiricus*の稜は一部がこぶ状に突出する。表皮に
18 は、1～3細胞からなる非腺毛、頭部が1～4細胞からなる
19 腺毛及び8細胞からなる腺りんが認められる。稜部では表皮
20 下に厚角組織が発達し、木部繊維の発達が著しい。皮層は数
21 細胞層の柔細胞からなる。維管束は並立維管束で、ほぼ環状
22 に配列する。師部の外側には師部繊維を認める。皮層及び髓
23 の柔細胞中にシュウ酸カルシウムの針晶又は板状晶が認めら
24 れる。

25 医薬品各条の部 ヨクイニンの条確認試験の項を次のように
26 改める。

27 ヨクイニン

28 確認試験 本品を横切し、薄めたヨウ素試液(1→10)に5秒間浸
29 漬した後、取り出し、余分な試液を拭き取り、切面を観察す
30 るとき、内乳は暗赤褐色を呈する。

31 医薬品各条の部 ヨクイニン末の条確認試験の項及び純度試
32 験の項を次のように改める。

33 ヨクイニン末

34 確認試験 本品の少量をスライドガラス上にとり、薄めたヨウ
35 素試液(1→10)を滴下して鏡検(5.01)するとき、通例、径10
36 ～20 μm、ほぼ等径性で鈍多角形の単粒及び複粒のでんぷ
37 ん粒は帯赤褐色を呈し、脂肪油、アリューロン粒と共存して
38 柔細胞中に含まれる小球形のでんぷん粒は青紫色を呈する。

39 純度試験 異物 本品を鏡検(5.01)するとき、ケイ酸化した
40 細胞壁を持つ組織の破片、石細胞その他厚壁木化した細胞、
41 網紋道管、階紋道管、孔紋道管、繊維及び毛の破片を認めな
42 い。また、薄めたヨウ素試液(1→10)で青紫色を呈する径20

43 μmを超える大型でんぷん粒は認めないか、又は認めること
44 があっても僅かである。

45 医薬品各条の部 抑肝散加陳皮半夏エキス条の条基原の項を次
46 のように改める。

47 抑肝散加陳皮半夏エキス

48 本品は定量するとき、製法の項に規定した分量で製したエ
49 キス当たり、サイコサポニン_{b2} 0.6～2.4 mg、グリチルリ
50 チン酸(C₄₂H₆₂O₁₆: 822.93) 10～30 mg、ヘスペリジン18
51 ～72 mg及び総アルカロイド(リンコフィリン及びヒルスチ
52 ン) 0.15 mg以上を含む。

53 同条定量法の項(3)の目の次に次を加える。

54 定量法

55 (4) 総アルカロイド(リンコフィリン及びヒルスチン)
56 乾燥エキス約1 g(軟エキスは乾燥物として約1 gに対応する
57 量)を精密に量り、ジエチルエーテル20 mLを加えて振り混
58 ぜた後、1 mol/L塩酸試液3 mL及び水7 mLを加えて10分間
59 振り混ぜ、遠心分離し、ジエチルエーテル層を除く。水層に
60 ジエチルエーテル20 mLを加えて同様に操作する。水層に水
61 酸化ナトリウム試液10 mL及びジエチルエーテル20 mLを加
62 えて10分間振り混ぜた後、遠心分離し、ジエチルエーテル
63 層を分取する。水層にジエチルエーテル20 mLを加えて同様
64 に操作し、これを2回繰り返す。全抽出液を合わせ、40℃以
65 下、低圧(真空)で溶媒を留去した後、残留物を移動相に溶か
66 して正確に10 mLとし、試料溶液とする。別に定量用リンコ
67 フィリン及び定量用ヒルスチン約5 mgずつを精密に量り、
68 メタノール/希酢酸混液(7:3)に溶かし、正確に100 mLと
69 する。この液10 mLを正確に量り、メタノール/希酢酸混液
70 (7:3)を加えて正確に50 mLとし、標準溶液とする。試料溶
71 液及び標準溶液10 μLずつを正確にとり、次の条件で液体ク
72 ロマトグラフィー(2.01)により試験を行い、それぞれの液
73 のリンコフィリン及びヒルスチンのピーク面積 A_{TR} 及び A_{TH}
74 並びに A_{SR} 及び A_{SH} を測定する。

75 総アルカロイド(リンコフィリン及びヒルスチン)の量(mg)
76
$$=(M_{SR} \times A_{TR}/A_{SR} + M_{SH} \times A_{TH}/A_{SH}) \times 1/50$$

77 M_{SR} : 定量用リンコフィリンの秤取量(mg)

78 M_{SH} : 定量用ヒルスチンの秤取量(mg)

79 試験条件

80 検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 245 nm)

81 カラム: 内径4.6 mm、長さ15 cmのステンレス管に5 μm
82 の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリ
83 カゲルを充填する。

84 カラム温度: 40℃付近の一定温度

85 移動相: ラウリル硫酸ナトリウム1 gにメタノール600 mL
86 を加えて振り混ぜた後、水400 mL及び酢酸(100)5 mL
87 を加えて溶かす。

1 流量：毎分1.0 mL
 2 システム適合性
 3 システムの性能：標準溶液10 μLにつき、上記の条件で操
 4 作するとき、リンコフィリン及びヒルスチンのピークの
 5 理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ5000段以
 6 上、1.5以下である。
 7 システムの再現性：標準溶液10 μLにつき、上記の条件で
 8 試験を6回繰り返すとき、リンコフィリン及びヒルスチ
 9 ンのピーク面積の相対標準偏差はそれぞれ1.5%以下で
 10 ある。

11 医薬品各条の部 レンニクの条生薬の性状の項を次のように
 12 改める。

13 **レンニク**

14 生薬の性状 本品は卵形体～楕円体で、一端には乳頭状の突起
 15 があり、その周辺はへこんでいる。長さ1.0～1.7 cm、幅
 16 0.5～1.2 cm、外面は淡赤褐色～淡黄褐色を呈し、突起部は
 17 暗赤褐色を呈する。内果皮は艶がなく、剝離しにくい。内部
 18 は黄白色の子葉からなり、中央部にある胚は緑色である。
 19 本品はほとんどにおいがなく、味は僅かに甘く、やや油様
 20 で、胚は極めて苦い。
 21 本品中央部の横切片を鏡検(5.0I)するとき、内果皮は柔
 22 組織からなり、ときに脱落して見られないことがある。種皮
 23 は表皮と圧縮された柔細胞からなる柔組織で形成され、柔組
 24 織中に維管束が散在する。種皮の内側には子葉が見られる。
 25 残存する内果皮中にはシュウ酸カルシウムの集晶及びタンニ
 26 ン様物質を、種皮の柔細胞中にはタンニン様物質を、子葉の
 27 柔組織中にはでんぷん粒を含む。

28 医薬品各条の部 ロートエキスの条性状の項を次のように改
 29 める。

30 **ロートエキス**

31 性状 本品は褐色～暗褐色で、特異なおいがある。本品は水
 32 に僅かに混濁して溶ける。

33 医薬品各条の部 ロートエキス散の条性状の項を次のように
 34 改める。

35 **ロートエキス散**

36 性状 本品は帯褐黄色～灰黄褐色の粉末で、僅かに弱いにおい
 37 がある。

38 医薬品各条の部 ロートエキス・アネスタミン散の条性状の
 39 項を次のように改める。

40 **ロートエキス・アネスタミン散**

41 性状 本品は僅かに褐色を帯びた白色の粉末である。

42 医薬品各条の部 ロートエキス・カーボン散の条性状の項を
 43 次のように改める。

44 **ロートエキス・カーボン散**

45 性状 本品は黒色の飛散しやすい粉末である。

46 医薬品各条の部 複方ロートエキス・ジアスターゼ散の条性
 47 状の項を次のように改める。

48 **複方ロートエキス・ジアスターゼ散**

49 性状 本品は淡黄色の粉末である。

50 医薬品各条の部 ローヤルゼリーの条定量法の項を次のよう
 51 に改める。

52 **ローヤルゼリー**

53 定量法 本品の乾燥物0.2 gに対応する量を精密に量り、メタ
 54 ノール20 mLを加え、30分間超音波処理して分散させた後、
 55 メタノールを加えて正確に50 mLとする。この液を遠心分離
 56 し、上澄液2 mLを正確に量り、内標準溶液2 mLを正確に加
 57 え、水25 mL及びメタノールを加えて50 mLとし、試料溶液
 58 とする。別に定量用10-ヒドロキシ-2-(E)-デセン酸約
 59 10 mgを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に100 mL
 60 とする。この液3 mLを正確に量り、内標準溶液2 mLを正確
 61 に加え、水25 mL及びメタノールを加えて50 mLとし、標準
 62 溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μLずつを正確にとり、
 63 次の条件で液体クロマトグラフィー(2.0I)により試験を行
 64 い、内標準物質のピーク面積に対する10-ヒドロキシ-2-
 65 (E)-デセン酸のピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

66 10-ヒドロキシ-2-(E)-デセン酸の量(mg)
 67
$$= M_S \times Q_T / Q_S \times 3/4$$

68 M_S : qNMRで含量換算した定量用10-ヒドロキシ-2-
 69 (E)-デセン酸の秤取量(mg)

70 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
 71 液(1→5000)

72 試験条件

73 検出器：紫外吸光度計(測定波長：215 nm)

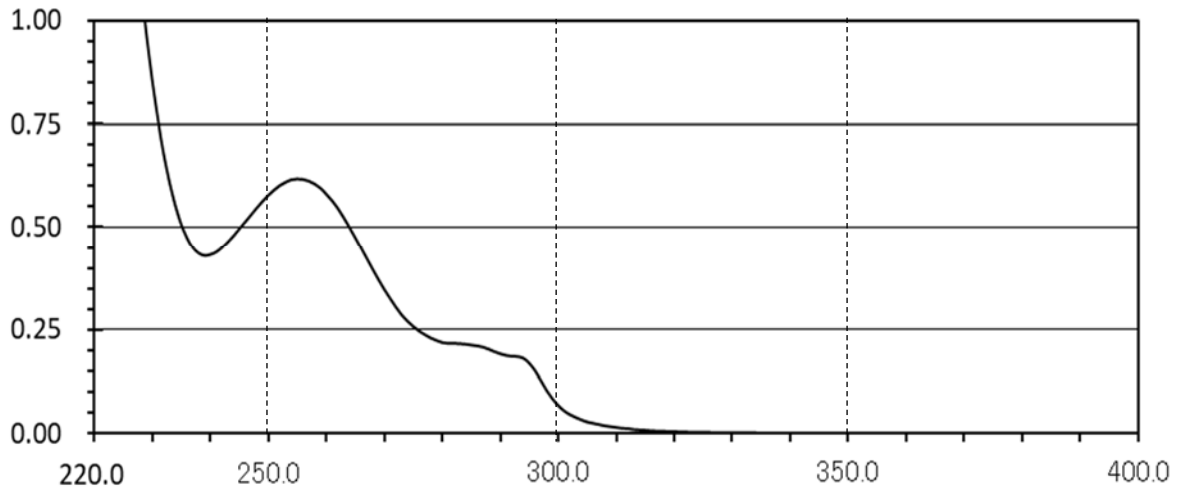
74 カラム：内径4.6 mm、長さ15 cmのステンレス管に5
 75 μmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル
 76 化シリカゲルを充填する。

- 1 カラム温度：50℃付近の一定温度
- 2 移動相：水／液体クロマトグラフィー用メタノール／リ
- 3 ン酸混液(550：450：1)
- 4 流量：10-ヒドロキシ-2-(*E*)-デセン酸の保持時間
- 5 が約10分になるように調整する。
- 6 システム適合性
- 7 システムの性能：標準溶液10 μLにつき、上記の条件で
- 8 操作するとき、10-ヒドロキシ-2-(*E*)-デセン酸、
- 9 内標準物質の順に溶出し、その分離度は6以上である。
- 10 システムの再現性：標準溶液10 μLにつき、上記の条件
- 11 で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積
- 12 に対する10-ヒドロキシ-2-(*E*)-デセン酸のピー
- 13 ク面積の比の相対標準偏差は1.0%以下である。

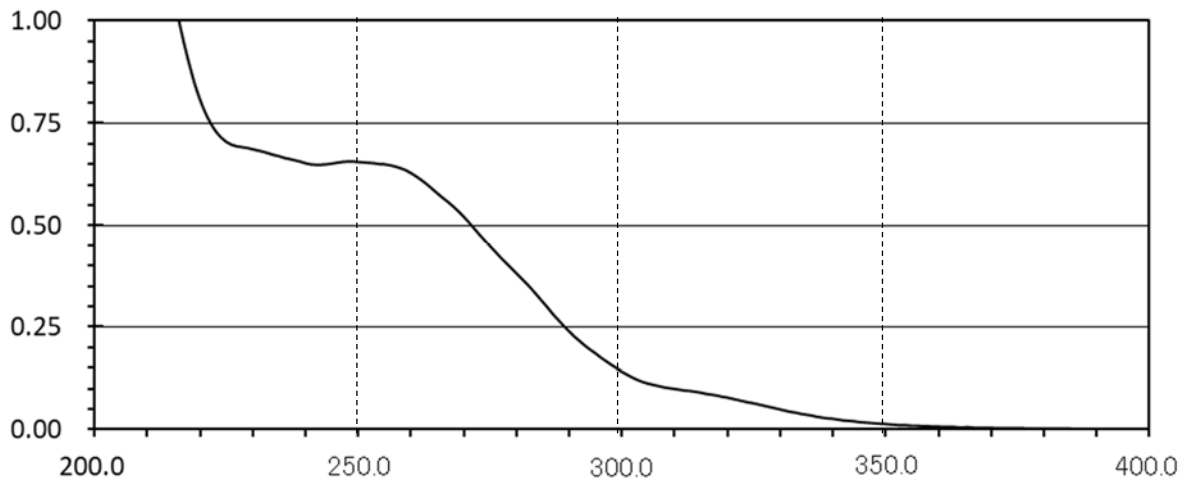
参照紫外可視吸収スペクトル 改正事項

参照紫外可視吸収スペクトルの部に次の五条を加える.

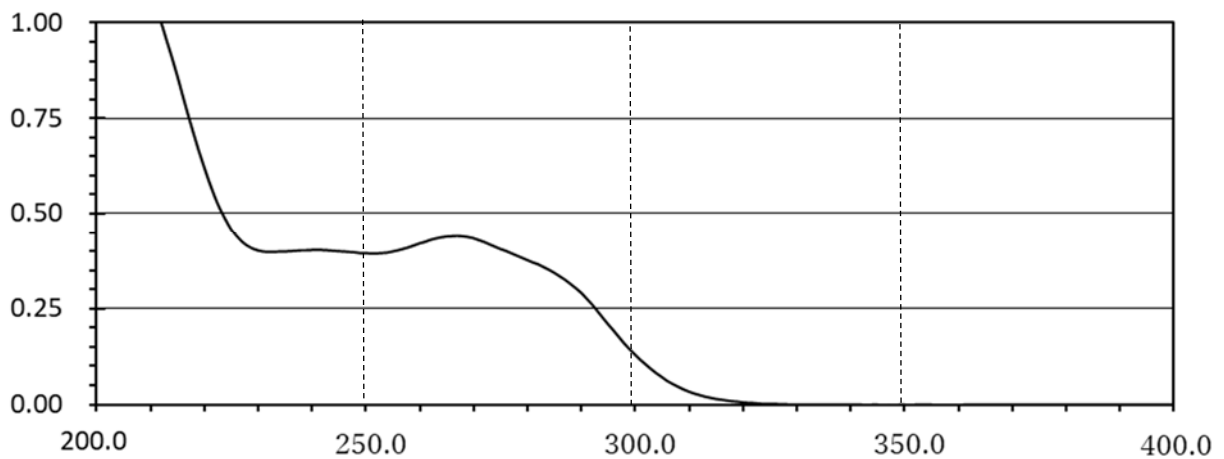
アリピプラゾール



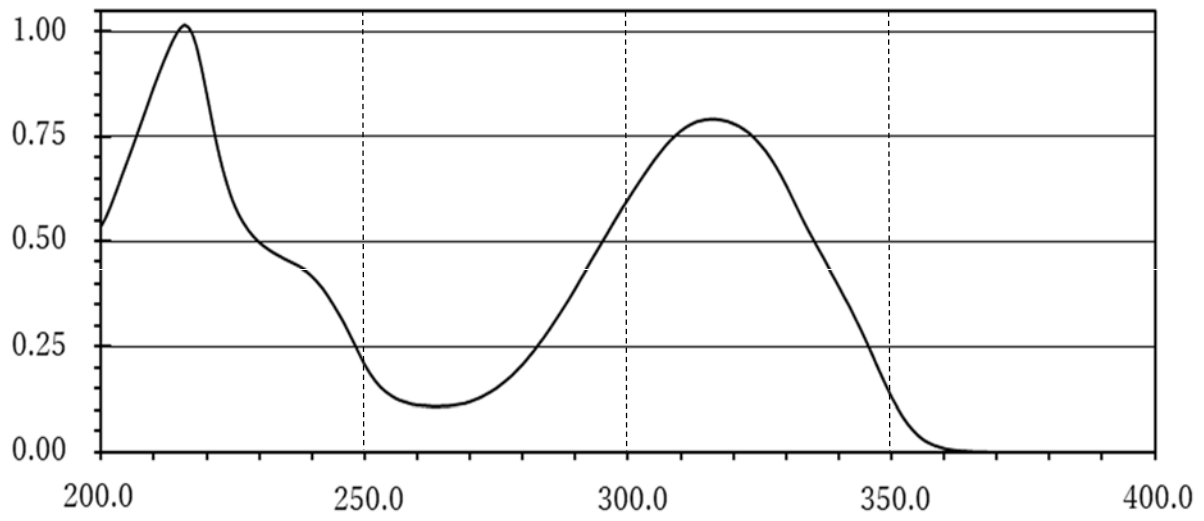
オキサリプラチン



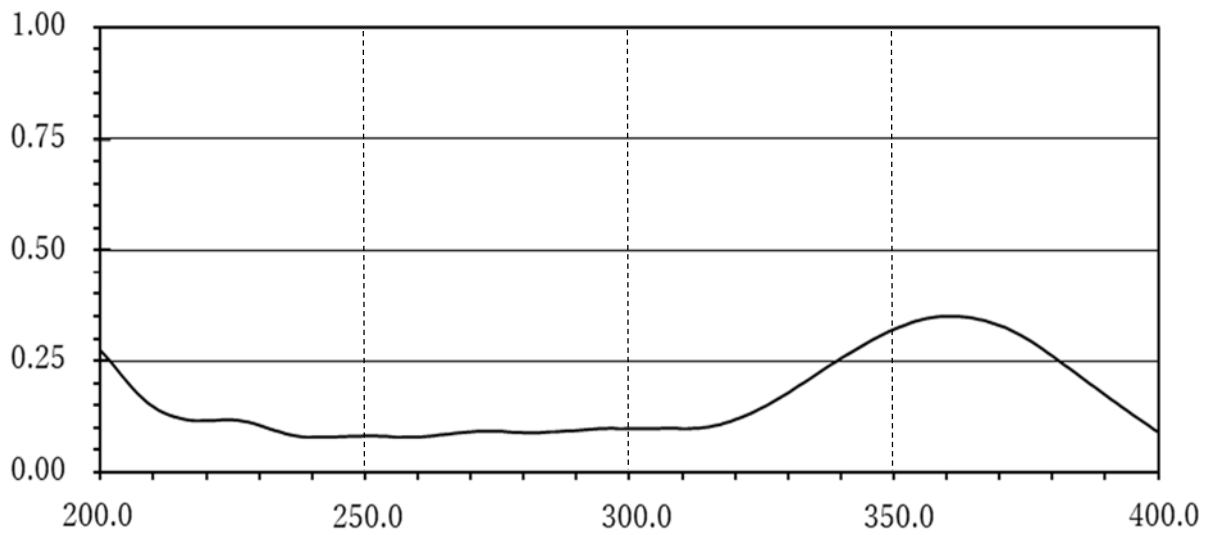
トルバプタン



フェブキシソタット



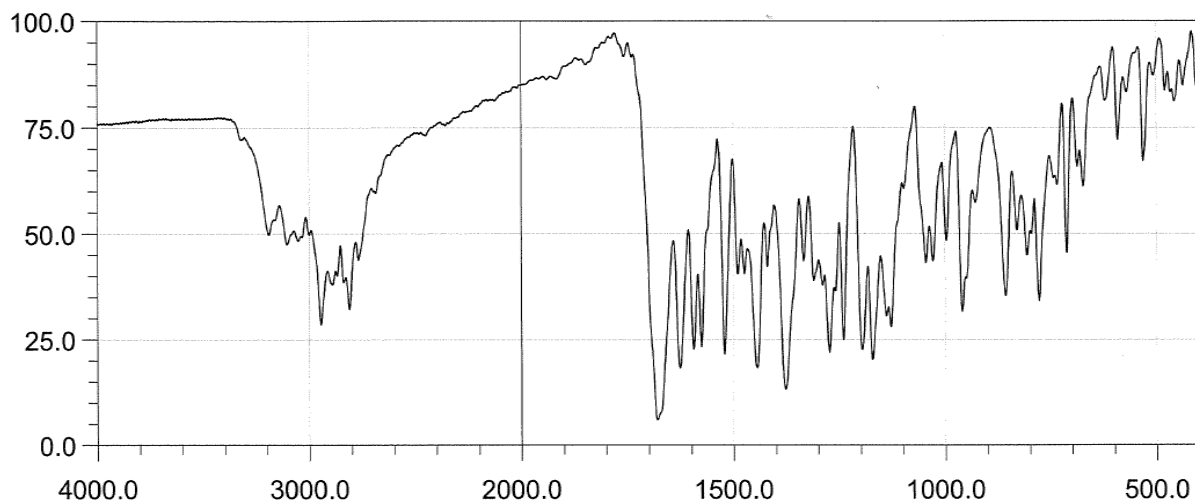
ロルノキシカム



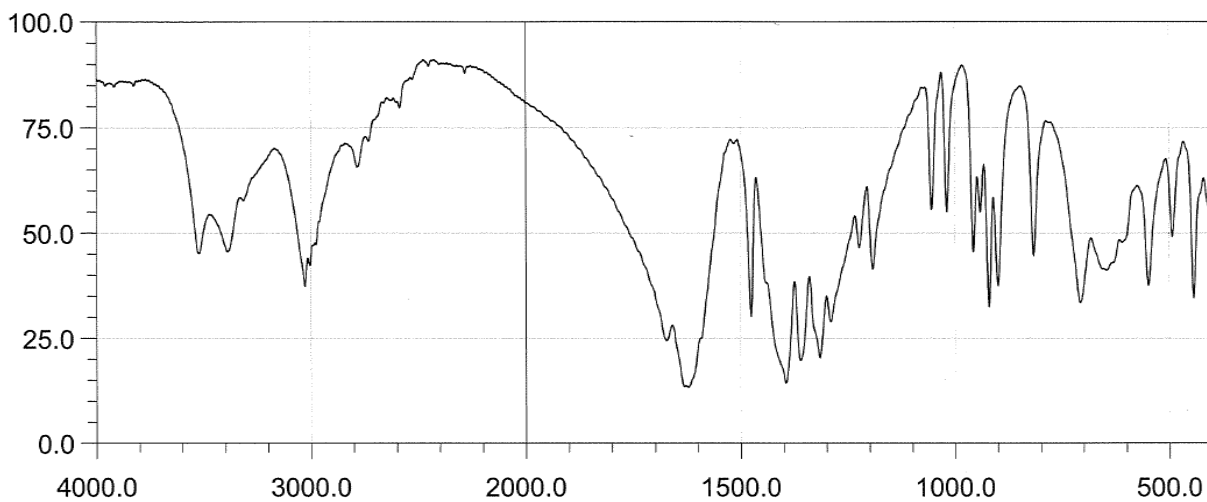
参照赤外吸収スペクトル 改正事項

参照赤外吸収スペクトル クリンダマイシンリン酸エステル~~の条を削り~~，同部に次の七条を加える。

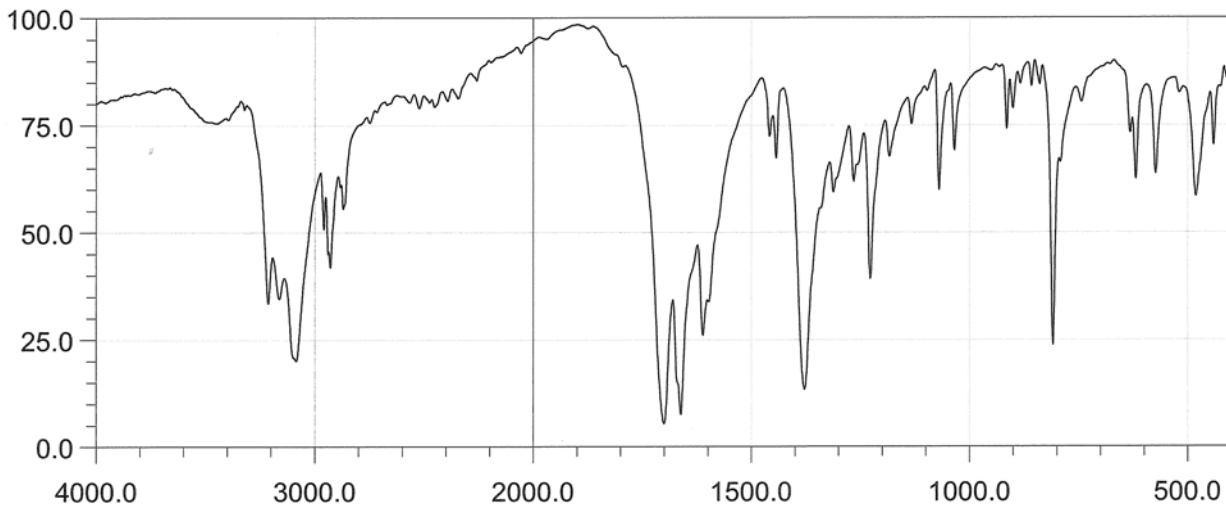
アリピプラゾール



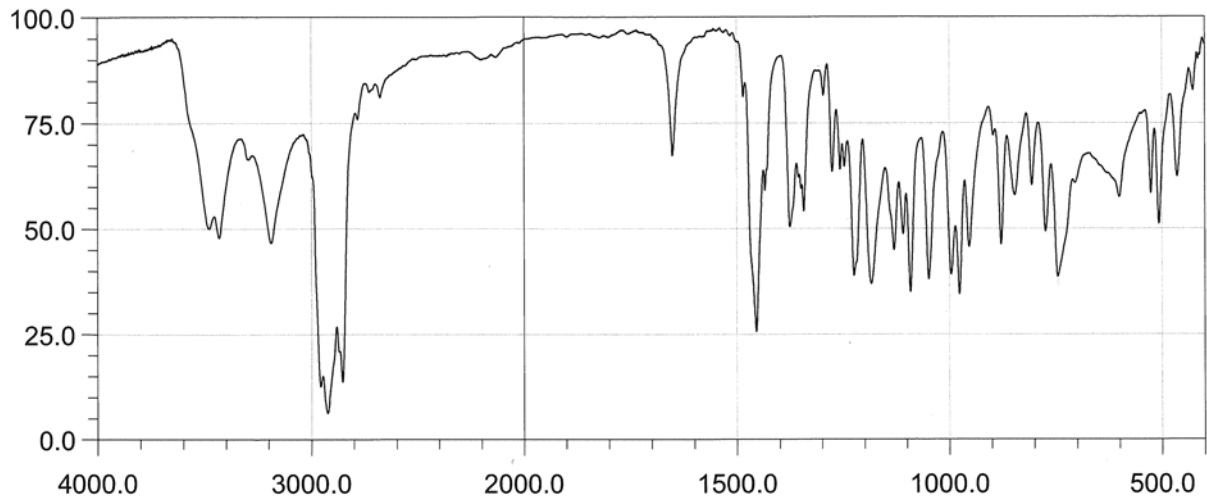
エデト酸ナトリウム水和物



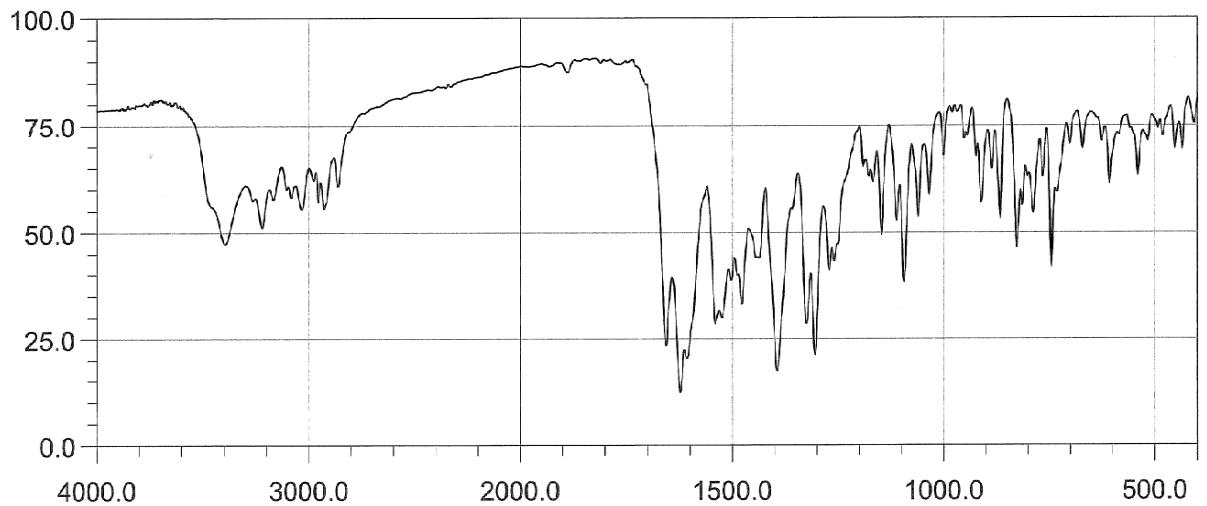
オキサリプラチン



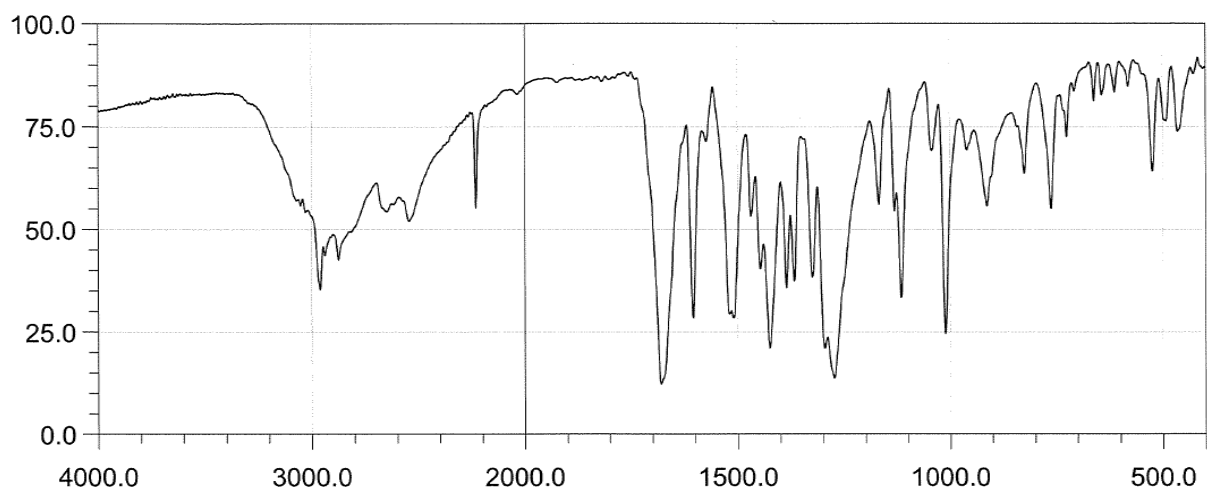
シクロホスファミド水和物



トルバプタン



フェブキシostat



ロルノキシカム

