

1 コウボク

2 生薬の性状の項及び確認試験の項を次のように改める。

3 生薬の性状 本品は板状又は半管状の皮片で、厚さ2～7 mm
4 である。外面は灰白色～灰褐色を呈し、粗雑であるが、とき
5 にコルク層が剥離され赤褐色を呈することもある。内面は淡
6 褐色～暗紫褐色、折面は極めて繊維性で淡赤褐色～紫褐色を
7 呈する。

8 本品は弱いににおいがあり、味は苦い。

9 本品の横切片を鏡検〈5.01〉するとき、コルク層は厚いか
10 又は薄いコルク層が繰り返して出現する。コルク層に内接し
11 て、ほぼ等径性の石細胞が環状に認められる。一次皮部は狭
12 く、内しょう部には繊維群が点在する。二次皮部の放射組織
13 間では篩部繊維群がそれ以外の篩部組織と交互に並び、格子
14 状を呈する。油細胞が一次皮部及び二次皮部に散在し、狭い
15 放射組織内にも認められることがある。

16 確認試験 本品の粉末1.0 gにメタノール10 mLを加え、10分
17 間振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。こ
18 の液につき、薄層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験を
19 行う。試料溶液20 μ Lを薄層クロマトグラフィー用シリカゲ
20 ルを用いて調製した薄層板にスポットする。次に1-ブタノ
21 ール/水/酢酸(100)混液(4:2:1)を展開溶媒として約7 cm
22 展開した後、薄層板を風乾する。これにドラージェンドルフ試
23 液を均等に噴霧するとき、 R_f 値0.3付近に黄色のスポットを
24 認める。

25 コウボク末

26 確認試験の項を次のように改める。

27 確認試験 本品1.0 gにメタノール10 mLを加え、10分間振り
28 混ぜた後、遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。この液に
29 つき、薄層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験を行う。
30 試料溶液20 μ Lを薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用
31 いて調製した薄層板にスポットする。次に1-ブタノール/
32 水/酢酸(100)混液(4:2:1)を展開溶媒として約7 cm展開し
33 た後、薄層板を風乾する。これにドラージェンドルフ試液を均
34 等に噴霧するとき、 R_f 値0.3付近に黄色のスポットを認める。

35 コンズランゴ

36 生薬の性状の項を次のように改める。

37 生薬の性状 本品は管状又は半管状の皮片で、厚さ0.1～0.6
38 cm、長さ4～15 cmである。外面は灰褐色～暗褐色、ほとん
39 ど平滑で多数の皮目を帯びるか、又は多少りん片状できめが
40 粗い。内面は淡灰褐色を呈し、縦線がある。折面の外側は繊
41 維性であり、内側はおおむね粒状である。

42 本品はわずかに弱いににおいがあり、味は苦い。

43 本品の横切片を鏡検〈5.01〉するとき、コルク層は数層の
44 細胞壁の薄い細胞からなる。一次皮部には多数の石細胞群が

45 あり、二次皮部には1層のでんぷんしょうに内接して、とこ
46 ろどころに篩部繊維束があり、両皮部には連合乳管が散在す
47 る。柔細胞はでんぷん粒又はシュウ酸カルシウムの集晶を含
48 む。でんぷん粒の径は3～20 μ mである。

49 サイコ

50 生薬の性状の項を次のように改める。

51 生薬の性状 本品は細長い円錐形～円柱形を呈し、単一又は分
52 枝し、長さ10～20 cm、径0.5～1.5 cm、根頭には茎の基部
53 を付けていることがある。外面は淡褐色～褐色で、深いしわ
54 があるものもある。折りやすく、折面はやや繊維性である。

55 本品は特異なおいがあり、味はわずかに苦い。

56 本品の横切片を鏡検〈5.01〉するとき、皮部の厚さは半径
57 の1/3～1/2で、皮部にはしばしば接線方向に長い裂け目
58 があり、径15～35 μ mの油道がやや多数散在する。木部に
59 は道管が放射状又はほぼ階段状に配列し、ところどころに纖
60 維群がある。根頭部の髓には皮部と同様の油道がある。柔細
61 胞中にはでんぷん粒及び油滴を認める。でんぷん粒は単粒又
62 は複粒で、単粒の径は2～10 μ mである。

63 柴苓湯エキス

64 定量法の項(2)の目を次のように改める。

65 定量法

66 (2) バイカリン 本品約0.1 gを精密に量り、薄めたメタ
67 ノール(7→10) 50 mLを正確に加えて15分間振り混ぜた後、
68 ろ過し、ろ液を試料溶液とする。別にバイカリン標準品(別
69 途水分を測定しておく)約10 mgを精密に量り、メタノール
70 に溶かし、正確に100 mLとする。この液5 mLを正確に量り、
71 薄めたメタノール(7→10)を加えて正確に10 mLとし、標準
72 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、
73 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
74 い、それぞれの液のバイカリンのピーク面積 A_T 及び A_S を測
75 定する。

76 バイカリン($C_{21}H_{18}O_{11}$)の量(mg) = $M_S \times A_T / A_S \times 1/4$

77 M_S : 脱水物に換算したバイカリン標準品の秤取量(mg)

78 試験条件

79 検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 277 nm)

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

83 カラム温度: 40℃付近の一定温度

84 移動相: 薄めたリン酸(1→200)/アセトニトリル混液
85 (19:6)

86 流量: 毎分1.0 mL (バイカリンの保持時間約10分)

87 システム適合性

88 システムの性能: 標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で
89 操作するとき、バイカリンのピークの理論段数及びシ

1 ンメトリー係数は、それぞれ5000段以上、1.5以下で
2 ある。
3 システムの再現性：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件
4 で試験を6回繰り返すとき、バイカリンのピーク面積
5 の相対標準偏差は1.5%以下である。

6 サンキライ

7 生薬の性状の項を次のように改める。

8 生薬の性状 本品は扁平された不整円柱形を呈し、しばしば結
9 節状に分枝し、通例、長さ5~15 cm、径2~5 cmである。
10 外面は帯灰黄褐色~黄褐色で、上面のところどころにこぶ状
11 の茎の残基がある。横切面は不整楕円形~鈍三角形を呈し、
12 類白色~帯赤白色で、皮層は極めて薄く、ほとんど中心柱か
13 らなる。

14 本品はわずかににおいがあり、味はほとんどない。

15 本品の横切片を鏡検〈5.01〉するとき、コルク層は2~3細胞
16 層で、皮層は極めて狭く、通例、2~4細胞層の細胞壁の
17 厚い柔細胞からなり、ところどころに大きい粘液細胞を認
18 める。粘液細胞中にはシュウ酸カルシウムの束晶を含む。中心
19 柱は主として柔組織からなり、維管束が散在する。柔細胞は
20 でんぶん粒を含む。でんぶん粒は多くは単粒で、ときに2~
21 4個からなる複粒が混じり、単粒の径は12~36 μ mである。

22 サンキライ末

23 純度試験の項(3)の目を次のように改める。

24 純度試験

25 (3) 異物 本品を鏡検〈5.01〉するとき、多量の石細胞及
26 び厚壁繊維を認めない。

27 サンザシ

28 生薬の性状の項を次のように改める。

29 生薬の性状

30 1) サンザシ *Crataegus cuneata* Siebold et Zuccarini 本
31 品はほぼ球形で、径8~14 mmである。外面は黄褐色~灰褐
32 色を呈し、細かい網目状のしわがあり、一端には径4~6
33 mmのくぼみがあって、その周辺にはしばしばくの基部が
34 残存し、他端には短い果柄又はその残基がある。真果は通例
35 5室でしばしば5個に分裂する。この分果の長さは5~8 mm、
36 淡褐色を呈し、通例、各々1個の種子を含む。

37 本品はほとんどにおいがなく、わずかに酸味がある。

38 本品中央部の横切片を鏡検〈5.01〉するとき、最外層は比
39 較的厚いクチクラ層でおおわれた表皮からなる。クチクラは
40 表皮細胞の側壁まで入り込みくさび状を呈する。表皮細胞及
41 びその直下の2~3層の柔細胞中には黄褐色~赤褐色の内容
42 物が認められる。その内側は柔組織からなり、維管束が散在

43 し、単独又は2~数個集まった石細胞が多数出現する。シュ
44 ウ酸カルシウムの集晶及び単晶が認められる。真果の果皮は
45 主として厚壁細胞よりなる。種子は種皮でおおわれ、その内
46 側に外胚乳、内胚乳、子葉を認める。真果の果皮の厚壁細胞
47 中及び種皮の細胞中にシュウ酸カルシウム単晶が認められる。

48 2) オオミサンザシ *Crataegus pinnatifida* Bunge var.
49 *major* N. E. Brown 本品は1)と同様であるが、大形で、径
50 17~23 mm、外面は赤褐色でつやがあり、斑点状の毛の跡
51 が明瞭である。一端にあるくぼみは径7~9 mm、分果は長
52 さ10~12 mm、黄褐色を呈し、通例、成熟した種子を含ま
53 ない。

54 本品は特異なにおいがあり、酸味がある。

55 本品の中央部の横切片を鏡検〈5.01〉するとき、本品は1)
56 と同様であるが、柔組織中の石細胞は少ない。

57 サンシシ末

58 生薬の性状の項を次のように改める。

59 生薬の性状 本品は黄褐色を呈し、弱においがあり、味は苦
60 い。

61 本品を鏡検〈5.01〉するとき、黄褐色で表面視が多角形の
62 表皮の破片、単細胞毛、らせん紋及び環紋道管、しばしばシ
63 ュウ酸カルシウムの結晶を含む石細胞、黄色の色素、油滴及
64 びシュウ酸カルシウムの集晶を含む細胞壁の薄い柔組織の破
65 片(花床及び果皮の要素)、赤褐色の内容物を含む大形で厚壁
66 化した種皮表皮の破片、アリューロン粒を充滿する内乳の破
67 片(種子の要素)を認める。

68 サンショウ

69 確認試験の項を次のように改める。

70 確認試験 本品を粉末2 gに水10 mLを加え、5分間振り混ぜた
71 後、ジエチルエーテル5 mLを加えて振り混ぜ、遠心分離し、
72 上澄液を試料溶液とする。この液につき、薄層クロマトグラ
73 フィー〈2.03〉により試験を行う。試料溶液10 μ Lを薄層クロ
74 マトグラフィー用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した
75 薄層板にスポットする。次に酢酸エチル/ヘキサン/メタノ
76 ール/酢酸(100)混液(20:20:1:1)を展開溶媒として約7
77 cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長
78 254 nm)を照射するとき、 R_f 値0.3付近にスポットを認める。

79 サンショウ末

80 生薬の性状の項及び確認試験の項を次のように改める。

81 生薬の性状 本品は暗黄褐色を呈し、強い特異な芳香があり、
82 味は辛く舌を麻痺する。

83 本品を鏡検〈5.01〉するとき、厚さ約2.5 μ mの細胞壁を持
84 つ石細胞からなる果皮内層の組織の破片、径10~15 μ mの

1 らせん紋及び環紋道管の破片、精油又は樹脂を含む油室の破
2 片、表面視が多角形でタンニン質を含む表皮細胞の破片、多
3 数の油滴、バニリン・塩酸試液で赤色を呈するタンニン質の
4 塊を認める。

5 確認試験 本品2 gに水10 mLを加え、5分間振り混ぜた後、ジ
6 エチルエーテル5 mLを加えて振り混ぜ、遠心分離し、上澄
7 液を試料溶液とする。この液につき、薄層クロマトグラフィー
8 〈2.03〉により試験を行う。試料溶液10 μ Lを薄層クロマト
9 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
10 板にスポットする。次に酢酸エチル/ヘキサン/メタノール
11 /酢酸(100)混液(20:20:1:1)を展開溶媒として約7 cm展
12 開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長254
13 nm)を照射するとき、 R_f 値0.3付近にスポットを認める。

14 ジオウ

15 基原及び生薬の性状の項を次のように改める。

16 本品はアカヤジオウ *Rehmannia glutinosa* Liboschitz var.
17 *purpurea* Makino 又は *Rehmannia glutinosa* Liboschitz
18 (*Scrophulariaceae*)の根(乾ジオウ)又はそれを蒸したもの(熟
19 ジオウ)である。

20 生薬の性状

21 1) 乾ジオウ 本品は、一端若しくは両端が細くなった塊
22 状又は紡錘形を呈し、長さ5~10 cm、径0.5~3.0 cmで、と
23 きに折れ、又は著しく変形している。外面は黄褐色、黒褐色
24 又は黒色を呈し、深い縦みぞ及びくびれがある。質は柔らか
25 い。横切面は黄褐色、黒褐色又は黒色で、周辺部ほど色が濃
26 い。

27 本品は特異なおいがあり、味は初めわずかに甘く、後に
28 やや苦い。

29 本品の横切片を鏡検〈5.01〉するとき、コルク層は7~15層
30 で、皮部は全て柔組織からなり、褐色の分泌物を含む細胞が
31 散在する。木部はほとんど柔組織からなり、道管は放射状に
32 配列し、主として網紋道管である。

33 2) 熟ジオウ 本品は、不規則な塊状、一端若しくは両端
34 が細くなった塊状又は紡錘形を呈し、長さ5~10 cm、径0.5
35 ~3.0 cmである。外面は黒色を呈し、通例光沢があり、深
36 い縦みぞ及びくびれがある。質は柔らかく粘性である。横切
37 面は黒色である。

38 本品は特異なおいがあり、味は初め甘く、後にわずかに
39 苦い。

40 本品の横切片を鏡検〈5.01〉するとき、コルク層は7~15層
41 で、皮部は全て柔組織からなり、褐色の分泌物を含む細胞が
42 散在する。木部はほとんど柔組織からなり、しばしば柔組織
43 の一部が壊れ空隙が見られる。道管は放射状に配列し、主と
44 して網紋道管である。

45 生薬の性状の項の次に次を加える。

46 確認試験

47 1) 乾ジオウ 本品の細切0.5 gに水5 mLを加えて振り混
48 ぜた後、メタノール20 mLを加えて、10分間振り混ぜ、遠

49 心分離し、上澄液を試料溶液とする。別に薄層クロマトグラ
50 フィー用スタキオース2 mgを水/メタノール混液(1:1) 1
51 mLに溶かして標準溶液とする。これらの液につき、薄層ク
52 ロマトグラフィー〈2.03〉により試験を行う。試料溶液及び
53 標準溶液2 μ Lずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲル
54 を用いて調製した薄層板にスポットする。次に2-プロパノ
55 ール/水/メタノール混液(3:2:2)を展開溶媒として約7
56 cm展開した後、薄層板を風乾する。これに1,3-ナフタレン
57 ジオール試液を均等に噴霧し、105℃で5分間加熱するとき、
58 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、
59 標準溶液から得たスポットと色調及び R_f 値が等しい。また、
60 これを更に5分間以上加熱するとき、上記のスポットのすぐ
61 下に青色のスポットを認めないか、認めてもわずかである。

62 2) 熟ジオウ 本品の細切0.5 gに水5 mLを加えて振り混
63 ぜた後、メタノール20 mLを加えて、10分間振り混ぜ、遠
64 心分離し、上澄液を試料溶液とする。別に薄層クロマトグラ
65 フィー用果糖2 mgを水/メタノール混液(1:1) 1 mLに溶か
66 して標準溶液(1)とする。また、薄層クロマトグラフィー用
67 マンニトリオース3 mgを水/メタノール混液(1:1) 1 mL
68 に溶かして標準溶液(2)とする。これらの液につき、薄層ク
69 ロマトグラフィー〈2.03〉により試験を行う。試料溶液、標
70 準溶液(1)及び標準溶液(2) 2 μ Lずつを薄層クロマトグラフ
71 ー用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次
72 に2-プロパノール/水/メタノール混液(3:2:2)を展開溶
73 媒として約7 cm展開した後、薄層板を風乾する。これに1,3
74 -ナフタレンジオール試液を均等に噴霧し、105℃で10分間
75 加熱するとき、試料溶液から得た主スポットは、標準溶液
76 (1)から得たスポットと色調及び R_f 値が等しい。また、試料
77 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
78 溶液(2)から得た青色のスポットと色調及び R_f 値が等しい。

79 ジコッピ

80 生薬の性状の項及び確認試験の項を次のように改める。

81 生薬の性状 本品は厚さ1~6 mmの管状又は半管状の皮片で
82 ある。外側は淡褐色~淡黄褐色で、周皮はりん片状に剥がれ
83 やすい。内側は灰褐色を呈し、縦に条線がある。質はもろく、
84 折面は灰白色を呈し、繊維性でない。

85 本品は特異な弱いにおいがあり、味は初めわずかに甘い。

86 本品の横切片を鏡検〈5.01〉するとき、周皮のコルク層は
87 数層の細胞壁の薄いコルク細胞からなる。皮部にはシュウ酸
88 カルシウムの砂晶を含む柔細胞が散在し、少数の繊維を認め
89 ることがある。柔細胞に含まれるでんぷん粒は径1~10 μ m
90 である。石細胞は認めることがあっても、極めてまれである。

91 確認試験 本品の粉末1.0 gにメタノール10 mLを加え、15分
92 間振り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。この液に
93 つき、薄層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験を行う。
94 試料溶液10 μ Lを薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用
95 いて調製した薄層板にスポットする。次に1-ブタノール/
96 酢酸アンモニウム溶液(1→20)/酢酸(100)混液(2:1:1)を
97 展開溶媒として約7 cm展開した後、薄層板を風乾する。こ

1 れに噴霧用ドラッグンドルフ試液を均等に噴霧し、105℃で
2 2分間加熱した後、亜硝酸ナトリウム試液を均等に噴霧し、
3 5分間放置するとき、 R_f 値0.4付近に濃褐色の主スポットを
4 認める。

5 ジャシヨウシ

6 確認試験の項を次のように改める。

7 確認試験 本品の粉末1 gに酢酸エチル10 mLを加え、10分間
8 振り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。別に薄層ク
9 ロマトグラフィー用オストール1 mgをメタノール2 mLに溶
10 かし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグ
11 ラフィー〈2.03〉により試験を行う。試料溶液及び標準溶液5
12 μ Lずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調
13 製した薄層板にスポットする。次にヘキサン/酢酸エチル混
14 液(2:1)を展開溶媒として約7 cm展開した後、薄層板を風乾
15 する。これに紫外線(主波長365 nm)を照射するとき、試料
16 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
17 溶液から得た青白色の蛍光を発するスポットと色調及び R_f
18 値が等しい。

19 シャゼンソウ

20 確認試験の項を次のように改める。

21 確認試験 本品の粉末2.0 gにメタノール10 mLを加え、水浴
22 上で3分間加熱し、冷後、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。
23 この液につき、薄層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験
24 を行う。試料溶液10 μ Lを薄層クロマトグラフィー用シリカ
25 ゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次に1-ブタ
26 ノール/水/酢酸(100)混液(7:2:1)を展開溶媒として約7
27 cm展開した後、薄層板を風乾する。これに塩化鉄(III)試液を
28 均等に噴霧するとき、 R_f 値0.55付近に暗青色のスポットを
29 認める。

30 シュクシャ末

31 生薬の性状の項を次のように改める。

32 生薬の性状 本品は灰褐色を呈し、特異な芳香があり、味は辛
33 い。
34 本品を鏡検〈5.01〉するとき、でんぶん粒を充満し、シュ
35 ウ酸カルシウムの結晶を含む波形を呈する周乳の細胞の破片、
36 黄色長形の種皮の表皮細胞及びこれと直交する細胞壁の薄い
37 組織の破片、多角形で細胞壁の厚い褐色の石細胞群の破片を
38 認める。

39 ショウキョウ

40 基原の項、生薬の性状の項及び確認試験の項を次のように改
41 める。

42 本品はショウガ *Zingiber officinale* Roscoe
43 (*Zingiberaceae*)の根茎で、ときに周皮を除いたものである。
44 本品は定量するとき、換算した生薬の乾燥物に対し、[6]
45 -ギンゲロール($C_{17}H_{26}O_4$: 294.39) 0.3%以上を含む。

46 生薬の性状 本品は扁平した不規則な塊状でしばしば分枝する。
47 分枝した各部はやや湾曲した卵形又は長卵形を呈し、長さ2
48 ~4 cm、径1~2 cmである。外面は灰白色~淡灰褐色で、し
49 ばしば白粉を付けている。折面はやや繊維性、粉性で、淡黄
50 褐色を呈する。横切面をルーペ視するとき、皮層と中心柱は
51 明瞭に区分され、その全面に維管束及び分泌物が暗褐色の細
52 点として散在する。

53 本品は特異なおいがあり、味は極めて辛い。

54 本品の横切片を鏡検〈5.01〉するとき、外側よりコルク層、
55 皮層、内皮、中心柱が認められるが、コルク層はしばしば脱
56 落している。皮層と中心柱は1層の内皮によって区分される。
57 皮層及び中心柱は柔組織からなり、繊維で囲まれた維管束が
58 散在する。柔組織中には黄色の油様物質を含む油細胞が散在
59 し、柔細胞中にはシュウ酸カルシウムの単晶が含まれる。柔
60 細胞中のでんぶん粒は主に単粒で、卵形、三角状卵形、橢円
61 体又は球形で、ヘソは偏在し、長径は通例10~30 μ mであ
62 る。

63 確認試験 本品の粉末2 gにジエチルエーテル5 mLを加え、10
64 分間振り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。別に薄
65 層クロマトグラフィー用[6]-ギンゲロール1 mgをメタノール
66 2 mLに溶かし、標準溶液とする。これらの液につき、薄
67 層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験を行う。試料溶液
68 及び標準溶液10 μ Lずつを薄層クロマトグラフィー用シリカ
69 ゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次に酢酸エチ
70 ル/ヘキサン混液(1:1)を展開溶媒として約7 cm展開した後、
71 薄層板を風乾する。これに噴霧用4-ジメチルアミノベンズ
72 アルデヒド試液を均等に噴霧し、105℃で5分間加熱した後、
73 放冷するとき、試料溶液から得た数個のスポットのうち1個
74 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
75 が等しい。

76 灰分の項の次に次を加える。

77 定量法 本品(別途105℃、5時間で乾燥減量〈5.01〉を測定して
78 おく)の粉末約1 gを精密に量り、共栓遠心沈殿管に入れ、メ
79 タノール/水混液(3:1) 30 mLを加え、20分間振り混ぜた
80 後、遠心分離し、上澄液を分取する。残留物にメタノール/
81 水混液(3:1) 30 mLを加えて、更にこの操作を2回繰り返す。
82 全抽出液を合わせ、メタノール/水混液(3:1)を加えて正確
83 に100 mLとし、試料溶液とする。別に定量用[6]-ギンゲロ
84 ール5 mgを精密に量り、メタノール/水混液(3:1)に溶か
85 し、正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標
86 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
87 ラフィー〈2.01〉により試験を行い、それぞれの液の[6]-ギ

- 1 ングロールのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。
- 2 [6]-ギングロールの量(mg) = $M_S \times A_T / A_S$
- 3 M_S : 定量用[6]-ギングロールの秤取量(mg)
- 4 試験条件
- 5 検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 205 nm)
- 6 カラム: 内径4.6 mm, 長さ15 cmのステンレス管に5
- 7 μ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル
- 8 化シリカゲルを充填する。
- 9 カラム温度: 40℃付近の一定温度
- 10 移動相: 水/アセトニトリル/リン酸混液(3800:
- 11 2200: 1)
- 12 流量: [6]-ギングロールの保持時間が約19分になるよ
- 13 うに調整する。
- 14 システム適合性
- 15 システムの性能: 標準溶液10 μ Lにつき, 上記の条件で
- 16 操作するとき, [6]-ギングロールのピークの理論段
- 17 数及びシンメトリー係数は, それぞれ5000段以上,
- 18 1.5以下である。
- 19 システムの再現性: 標準溶液10 μ Lにつき, 上記の条件
- 20 で試験を6回繰り返すとき, [6]-ギングロールのピー
- 21 ク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

22 ショウキョウ末

- 23 基原の項, 生薬の性状の項及び確認試験の項を次のように改
- 24 める。

- 25 本品は「ショウキョウ」を粉末としたものである。
- 26 本品は定量するとき, 換算した生薬の乾燥物に対し, [6]
- 27 -ギングロール($C_{17}H_{26}O_4$: 294.39) 0.20%以上を含む。

- 28 生薬の性状 本品は淡灰褐色～淡灰黄色を呈し, 特異なお
- 29 いがあり, 味は極めて辛い。

- 30 本品を鏡検(5.01)するとき, 主としてでんぷん粒及びこ
- 31 れを含む柔細胞の破片を認め, 更に黄褐色～暗褐色の油様物
- 32 質又はシュウ酸カルシウムの単晶を含む柔細胞, 壁孔の明ら
- 33 かな繊維の破片, らせん紋, 環紋, 階紋及び網紋道管の破片,
- 34 まれにコルク組織の破片を認める。でんぷん粒は単粒, 複粒
- 35 及び半複粒で卵形, 三角状卵形, 楕円体又は球形で, へそは
- 36 偏在し, 長径は通例10～30 μ mである。

- 37 確認試験 本品2 gにジエチルエーテル5 mLを加え, 10分間振
- 38 り混ぜた後, ろ過し, ろ液を試料溶液とする。別に薄層クロ
- 39 マトグラフィー用[6]-ギングロール1 mgをメタノール2 mL
- 40 に溶かし, 標準溶液とする。これらの液につき, 薄層クロマ
- 41 トグラフィー(2.03)により試験を行う。試料溶液及び標準
- 42 溶液10 μ Lずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用
- 43 いて調製した薄層板にスポットする。次に酢酸エチル/ヘキ
- 44 サン混液(1: 1)を展開溶媒として約7 cm展開した後, 薄層板
- 45 を風乾する。これに噴霧用4-ジメチルアミノベンズアルデ
- 46 ヒド試液を均等に噴霧し, 105℃で5分間加熱した後, 放冷
- 47 するとき, 試料溶液から得た数個のスポットのうち1個のス

- 48 ポットは, 標準溶液から得たスポットと色調及び R_f 値が等
- 49 しい。

- 50 灰分の項の次に次を加える。

- 51 定量法 本品(別途105℃, 5時間で乾燥減量(2.41)を測定して
- 52 おく)約1 gを精密に量り, 共栓遠心沈殿管に入れ, メタノール
- 53 /水混液(3: 1) 30 mLを加え, 20分間振り混ぜた後, 遠
- 54 心分離し, 上澄液を分取する。残留物にメタノール/水混液
- 55 (3: 1) 30 mLを加えて, 更にこの操作を2回繰り返す。全抽
- 56 出液を合わせ, メタノール/水混液(3: 1)を加えて正確に
- 57 100 mLとし, 試料溶液とする。別に定量用[6]-ギングロー
- 58 ル5 mgを精密に量り, メタノール/水混液(3: 1)に溶かし,
- 59 正確に100 mLとし, 標準溶液とする。試料溶液及び標準溶
- 60 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
- 61 ィー(2.01)により試験を行い, それぞれの液の[6]-ギング
- 62 ロールのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

- 63 [6]-ギングロールの量(mg) = $M_S \times A_T / A_S$

- 64 M_S : 定量用[6]-ギングロールの秤取量(mg)

- 65 試験条件

- 66 検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 205 nm)
- 67 カラム: 内径4.6 mm, 長さ15 cmのステンレス管に5
- 68 μ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル
- 69 化シリカゲルを充填する。
- 70 カラム温度: 40℃付近の一定温度
- 71 移動相: 水/アセトニトリル/リン酸混液(3800:
- 72 2200: 1)
- 73 流量: [6]-ギングロールの保持時間が約19分になるよ
- 74 うに調整する。

- 75 システム適合性

- 76 システムの性能: 標準溶液10 μ Lにつき, 上記の条件で
- 77 操作するとき, [6]-ギングロールのピークの理論段
- 78 数及びシンメトリー係数は, それぞれ5000段以上,
- 79 1.5以下である。

- 80 システムの再現性: 標準溶液10 μ Lにつき, 上記の条件
- 81 で試験を6回繰り返すとき, [6]-ギングロールのピー
- 82 ク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

83 小柴胡湯エキス

- 84 定量法の項(2)の目を次のように改める。

- 85 定量法

- 86 (2) バイカリン 乾燥エキス約0.1 g(軟エキスは乾燥物と
- 87 して約0.1 gに対応する量)を精密に量り, 薄めたメタノール
- 88 (7→10) 50 mLを正確に加えて15分間振り混ぜた後, ろ過し,
- 89 ろ液を試料溶液とする。別にバイカリン標準品(別途水分を
- 90 測定しておく)約10 mgを精密に量り, メタノールに溶かし,
- 91 正確に100 mLとする。この液5 mLを正確に量り, 薄めたメ
- 92 タノール(7→10)を加えて正確に10 mLとし, 標準溶液とす
- 93 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
- 94 件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行い, そ

1 ぞれ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。

2 バイカルン($C_{21}H_{18}O_{11}$)の量(mg)= $M_S \times A_T / A_S \times 1/4$

3 M_S :脱水物に換算したバイカルン標準品の秤取量(mg)

4 試験条件

5 検出器:紫外吸光度計(測定波長:277 nm)

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

9 カラム温度:40℃付近の一定温度

10 移動相:薄めたリン酸(1→200)/アセトニトリル混液
11 (19:6)

12 流量:毎分1.0 mL(バイカリンの保持時間約10分)

13 システム適合性

14 システムの性能:標準溶液10 μ Lにつき, 上記の条件で
15 操作するとき, バイカリンのピークの理論段数及びシ
16 ンメトリー係数は, それぞれ5000段以上, 1.5以下で
17 ある。

18 システムの再現性:標準溶液10 μ Lにつき, 上記の条件
19 で試験を6回繰り返すとき, バイカリンのピーク面積
20 の相対標準偏差は1.5%以下である。

21 セネガ末

22 生薬の性状の項を次のように改める。

23 生薬の性状 本品は淡褐色を呈し, サリチル酸メチル様の特異
24 なにおいがあり, 味は初め甘く, 後にえぐい。

25 本品を鏡検<5.01>するとき, 孔紋及び網紋道管の破片,
26 仮道管の破片, 斜めの壁孔のある木部繊維の破片, 単壁孔の
27 ある木部柔細胞の破片, 油滴状の内容物を含む師部柔組織の
28 破片, しばしば細胞壁がコルク化して娘細胞に分かれた外皮
29 の破片を認める。油滴状の内容物はズダンⅢ試液で赤く染ま
30 る。本品の柔細胞はでんぷん粒及びシュウ酸カルシウムの結
31 晶を含まない。

32 センキュウ

33 生薬の性状の項を次のように改める。

34 生薬の性状 本品は不規則な塊状を呈し, ときには縦割され,
35 長さ5~10 cm, 径3~5 cmである。外面は灰褐色~暗褐色
36 で, 重なり合った結節があり, その表面にこぶ状の隆起があ
37 る。縦断面は辺縁が不整に分歧し, 内面は灰白色~灰褐色,
38 半透明でときにはうつろがある。本品の質は密で堅い。

39 本品は特異なおいがあり, 味はわずかに苦い。

40 本品の横切片を鏡検<5.01>するとき, 皮部及び髓には油
41 道が散在する。木部には厚壁で木化した木部繊維が大小不同
42 の群をなして存在する。でんぷん粒は, 通例, 糊化している
43 が, まれに径5~25 μ mの粒として認めることがある。シュ
44 ウ酸カルシウムの結晶は認めない。

45 センキュウ末

46 生薬の性状の項を次のように改める。

47 生薬の性状 本品は灰色~淡灰褐色を呈し, 特異なおいがあ
48 り, 味はわずかに苦い。

49 本品を鏡検<5.01>するとき, 無色の糊化したでんぷんの
50 塊とこれを含む柔組織の破片, 径15~30 μ mの階紋及び網
51 紋道管の破片, 径20~60 μ mの厚壁で木化した木部繊維の
52 破片, 黄褐色のコルク組織の破片, 分泌組織の破片を認める。

53 ゼンコ

54 生薬の性状及び確認試験の項を次のように改める。

55 生薬の性状

56 1) *Peucedanum praeruptorum* Dunn 本品は細長い倒円
57 錐形~円柱形を呈し, 下部はときに二股になる。長さ3~15
58 cm, 根頭部の径は0.8~1.8 cmである。外面は淡褐色~暗褐
59 色を呈し, 根頭部には多数の輪節状のしわがあり, 毛状を呈
60 する葉柄の残基を付けるものもある。根にはやや深い縦じわ
61 及び側根を切除した跡がある。横切面は淡褐色~類白色を呈
62 する。質はもろい。

63 本品は特異なおいがあり, 味はわずかに苦い。

64 本品の横切片を鏡検<5.01>するとき, 最外層はコルク層
65 からなり, 一部のコルク細胞は内側の接線壁が肥厚する。そ
66 の内側には厚角組織がある。皮部には多数の油道が散在し,
67 空隙が認められる。師部の先端部には師部繊維が見られるこ
68 とがある。木部には道管が認められ, 油道が散在する。柔組
69 織中に認められるでんぷん粒は2~10数個の複粒である。

70 2) *ノダケ Angelica decursiva* Franchet et Savatier 本品
71 は1)と同様であるが, 根頭部に毛状を呈する葉柄の残基をつ
72 けない。

73 本品の横切片を鏡検<5.01>するとき, 本品は1)と同様で
74 あるが, コルク細胞の細胞壁は肥厚せず, 師部の先端部には
75 師部繊維を認めない。また, 木部中には油道が認められない。

76 確認試験

77 1) *Peucedanum praeruptorum* Dunn 本品の粉末1 gにメ
78 タノール10 mLを加え, 10分間振り混ぜた後, 遠心分離し,
79 上澄液を試料溶液とする。別に薄層クロマトグラフィー用
80 (±)-プラエルブトリンA 1 mgをメタノール1 mLに溶かし
81 て標準溶液とする。これらの液につき, 薄層クロマトグラフ
82 ィー<2.03>により試験を行う。試料溶液及び標準溶液10 μ L
83 ず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
84 た薄層板にスポットする。次にジエチルエーテル/ヘキサン
85 混液(3:1)を展開溶媒として約10 cm展開した後, 薄層板を
86 風乾する。これに紫外線(主波長365 nm)を照射するとき,
87 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,
88 標準溶液から得た青紫色の蛍光を発するスポットと色調及び
89 R_f 値が等しい。

90 2) *ノダケ Angelica decursiva* Franchet et Savatier 本品
91 の粉末1 gにメタノール10 mLを加え, 10分間振り混ぜた後,
92 遠心分離し, 上澄液を試料溶液とする。別に薄層クロマトグ

- 1 ラフィー用ノダケニン1 mgをメタノール1 mLに溶かして標
 2 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
 3 <2.03>により試験を行う。試料溶液及び標準溶液10 μ Lずつ
 4 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
 5 層板にスポットする。次に酢酸エチル/メタノール/水混液
 6 (12:2:1)を展開溶媒として約10 cm展開した後、薄層板を
 7 風乾する。これに紫外線(主波長365 nm)を照射するとき、
 8 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、
 9 標準溶液から得た紫色の蛍光を発するスポットと色調及び
 10 R_f 値が等しい。

11 センソ

- 12 英名の項、ラテン名の項及び基原の項を次のように改める。

13 Toad Cake

14 BUFONIS CRUSTUM

- 15 本品はシナヒキガエル*Bufo bufo gargarizans* Cantor又は
 16 *Bufo melanostictus* Schneider (Bufonidae)の耳腺の分泌物
 17 を集めたものである。

- 18 本品を乾燥したものは定量するとき、ブフォステロイドと
 19 して5.8%以上を含む。

20 センナ

- 21 生薬の性状の項を次のように改める。

- 22 生薬の性状 本品はひ針形～狭ひ針形を呈し、長さ1.5～5 cm、
 23 幅0.5～1.5 cm、淡灰黄色～淡灰黄緑色である。全縁で先端
 24 はとがり、葉脚は非相称、小葉柄は短い。ルーベ視するとき、
 25 葉脈は浮き出て、一次側脈は辺縁に沿って上昇し、直上の側
 26 脈に合一する。下面はわずかに毛がある。

- 27 本品は弱いにおいがあり、味は苦い。

- 28 本品の横切片を鏡検<5.01>するとき、両面の表皮は厚い
 29 クチクラを有し、多数の気孔及び厚壁で表面に粒状突起のあ
 30 る単細胞毛があり、表皮細胞はしばしば葉面に平行な隔壁に
 31 よって2層に分かれ、内層に粘液を含む。両面の表皮下には
 32 1層の柵状組織があり、海綿状組織は3～4層からなり、シュ
 33 ウ酸カルシウムの集晶及び単晶を含む。維管束に接する細胞
 34 は結晶細胞列を形成する。

35 センナ末

- 36 生薬の性状の項を次のように改める。

- 37 生薬の性状 本品は淡黄色～淡灰黄緑色を呈し、弱いにおい
 38 あり、味は苦い。

- 39 本品を鏡検<5.01>するとき、道管の破片、結晶細胞列を
 40 伴う葉脈の組織の破片、厚壁で湾曲した単細胞毛の破片、柵
 41 状組織の破片、海綿状組織の破片、径10～20 μ mのシュウ
 42 酸カルシウムの集晶及び単晶を認める。

43 センブリ

- 44 生薬の性状の項を次のように改める。

- 45 生薬の性状 本品は花、対生する葉、茎及び通例短い木質の根
 46 からなり、長さ10～50 cmである。茎は方柱形で、径約2
 47 mm、しばしば分枝する。葉及び茎は暗緑色～暗紫色又は黄
 48 褐色で、花は白色～類白色、根は黄褐色を呈する。水に浸し
 49 てしわを伸ばすと、葉は線形～狭ひ針形で、長さ1～4 cm、
 50 幅0.1～0.5 mm、全縁で無柄である。花冠は5深裂し、裂片
 51 は狭長楕円形で、ルーベ視するとき、内面の基部に2個の楕
 52 円形の蜜腺が並列し、その周辺はまつ毛状を呈する。雄ずい
 53 は5個で、花冠の筒部から生じ、花冠の裂片と交互に配列す
 54 る。花柄は明らかである。

- 55 本品はわずかににおいがあり、味は極めて苦く、残留性で
 56 ある。

57 ソウジュツ末

- 58 生薬の性状の項を次のように改める。

- 59 生薬の性状 本品は黄褐色を呈し、特異なにおいがあり、味は
 60 わずかに苦い。

- 61 本品を鏡検<5.01>するとき、主として柔細胞、イヌリン
 62 の球晶、シュウ酸カルシウムの小針晶を含む柔細胞の破片を
 63 認め、更に淡黄色の厚壁繊維の破片、石細胞の破片、コルク
 64 組織の破片、少数の網紋及び階紋道管の破片、黄褐色の分泌
 65 物の小塊又は油滴を認め、でんぷん粒は認めない。

66 タクシャ

- 67 英名の項及びラテン名の項を次のように改める。

68 Alisma Tuber

69 ALISMATIS TUBER

70 タクシャ末

- 71 英名の項及びラテン名の項を次のように改める。

72 Powdered Alisma Tuber

73 ALISMATIS TUBER PULVERATUM

74 チクセツニンジン

- 75 確認試験の項を次のように改める。

- 76 確認試験 本品の粉末0.5 gにメタノール10 mLを加え、10分
 77 間振り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。別に薄層
 78 クロマトグラフィー用チクセツサポニンⅣ 2 mgをメタノー
 79 ル1 mLに溶かし、標準溶液とする。これらの液につき、薄

1 層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験を行う。試料溶液
2 及び標準溶液5 µLずつを薄層クロマトグラフィー用シリカ
3 ゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次に酢酸エチ
4 ル／水／ギ酸混液(5:1:1)を展開溶媒として約7 cm展開し
5 た後、薄層板を風乾する。これに希硫酸を均等に噴霧し、
6 110℃で5分間加熱するとき、試料溶液から得た数個のスポ
7 ットのうち1個のスポットは、標準溶液から得た赤紫色のス
8 ポットと色調及びR_f値が等しい。

9 チクセツニンジン末

10 生薬の性状の項及び確認試験の項を次のように改める。

11 生薬の性状 本品は淡灰黄褐色を呈し、弱いにおいがあり、
12 味はわずかに苦い。
13 本品を鏡検〈5.01〉するとき、主としてでんぷん粒又は糊
14 化したでんぷん塊及びこれらを含む柔細胞の破片を認め、更
15 にコルク組織の破片、やや細胞壁の厚い厚角組織の破片、師
16 部組織の破片、網紋道管の破片、まれに単穿孔を持つ階紋道
17 管の破片、繊維の破片、繊維束の破片、シュウ酸カルシウム
18 の集晶及びこれを含む柔細胞の破片、黄色～橙黄色の樹脂を
19 認める。でんぷん粒は、単粒及び2～4個の複粒で、単粒の
20 径は3～18 µmである。シュウ酸カルシウムの集晶は径20～
21 60 µmである。

22 確認試験 本品0.5 gにメタノール10 mLを加え、10分間振り
23 混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。別に薄層クロマ
24 トグラフィー用チクセツサポニンⅣ 2 mgをメタノール1 mL
25 に溶かし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマ
26 トグラフィー〈2.03〉により試験を行う。試料溶液及び標準
27 溶液5 µLずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用
28 いて調製した薄層板にスポットする。次に酢酸エチル／水／
29 ギ酸混液(5:1:1)を展開溶媒として約7 cm展開した後、薄
30 層板を風乾する。これに希硫酸を均等に噴霧し、110℃で5
31 分間加熱するとき、試料溶液から得た数個のスポットのうち
32 1個のスポットは、標準溶液から得た赤紫色のスポットと色
33 調及びR_f値が等しい。

34 チョウジ末

35 生薬の性状の項を次のように改める。

36 生薬の性状 本品は暗褐色を呈し、強い特異なにおいがあり、
37 味は舌をやくようで、後にわずかに舌を麻痺する。
38 本品を鏡検〈5.01〉するとき、気孔を伴う表皮組織、厚角
39 組織、油室のある柔組織、海綿状の柔組織又はその破片、少
40 数の紡錘形の厚壁繊維、径6～10 µmのらせん紋道管、やく
41 及び花粉粒、径10～15 µmのシュウ酸カルシウムの集晶を
42 認める。やくの表皮は特異な網状を呈し、花粉粒は径10～
43 20 µmの四面体である。シュウ酸カルシウムの集晶は結晶細
44 胞列をなすか、又は厚角細胞及び柔細胞の中に含まれる。

45 チョウトウコウ

46 基原の項及び生薬の性状の項を次のように改める。

47 本品はカギカズラ *Uncaria rhynchophylla* Miquel,
48 *Uncaria sinensis* Haviland 又は *Uncaria macrophylla*
49 Wallich (*Rubiaceae*)の通例、とげで、ときには湯通し又は
50 蒸したものである。

51 本品は定量するとき、換算した生薬の乾燥物に対し、総ア
52 ルカロイド(リンコフィリン及びヒルスチン) 0.03%以上を含
53 む。

54 生薬の性状 本品はかぎ状のとげ又はとげが対生若しくは単生
55 する短い茎からなる。とげは長さ1～4 cmで、湾曲して先端
56 はとがり、外面は赤褐色～暗褐色、又は灰褐色を呈し、毛を
57 付けるものもある。横切面は長楕円形～楕円形で、淡褐色を
58 呈する。茎は細長い方柱形～円柱形で、径2～5 mm、外面
59 は赤褐色～暗褐色、又は灰褐色を呈し、横切面は方形で、髄
60 は淡褐色で方形～楕円形を呈するか又は空洞化している。質
61 は堅い。

62 本品はほとんどにおいがなく、味はほとんどない。

63 本品のとげの横切面を鏡検〈5.01〉するとき、表皮のクチ
64 クラは平滑又は歯牙状の細かい凹凸があり、節部に外接する
65 繊維はほぼ環状に配列し、皮部の柔細胞中にはシュウ酸カル
66 シウムの砂晶を認める。

67 チンピ

68 ラテン名の項を次のように改める。

69 CITRI UNSHIU PERICARPIMUM

70 テンモンドウ

71 基原の項及び確認試験の項を次のように改める。

72 本品はクサスギカズラ *Asparagus cochinchinensis*
73 Merrill (*Liliaceae*)のコルク化した外層の大部分を除いた根
74 を、湯通し又は蒸したものである。

75 確認試験 本品の粗切1 gに1-ブタノール／水混液(40:7) 5
76 mLを加え、30分間振り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液
77 とする。この液につき、薄層クロマトグラフィー〈2.03〉に
78 より試験を行う。試料溶液10 µLを薄層クロマトグラフィー
79 用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次に
80 1-ブタノール／水／酢酸(100)混液(10:6:3)を展開溶媒と
81 して約7 cm展開した後、薄層板を風乾する。これに希硫酸
82 を均等に噴霧し、105℃で2分間加熱するとき、R_f値0.4付近
83 に最初赤褐色、後に褐色を呈するスポットを認める。

1 トウガシ

2 基原の項、生薬の性状の項及び確認試験の項を次のように改
3 める。

4 本品は1) トウガン *Benincasa cerifera* Savi又は2)
5 *Benincasa cerifera* Savi forma *emarginata* K. Kimura et
6 Sugiyama (*Cucurbitaceae*)の種子である。

7 生薬の性状

8 1) トウガン *Benincasa cerifera* Savi 本品は扁平な卵形～
9 卵円形を呈し、長さ10～13 mm、幅6～7 mm、厚さ約2
10 mm、一端はややとがり、へそ及び発芽口の部分が2個の小
11 突起となっている。表面は淡灰黄色～淡黄褐色を呈し、周辺
12 にそって隆起帯がある。表面をルーベ視するとき、細かいし
13 わ及びへこみを認める。

14 本品にはにおいがなく、味は緩和でわずかに油様である。

15 本品の中央部横切片を鏡検〈5.01〉するとき、種皮の最外
16 層は1細胞層の櫛状の表皮からなり、隆起帯に相当する部位
17 で明瞭である。表皮に内接する下皮はやや厚壁化した柔組織
18 からなり、その内側は数細胞層の石細胞からなる。種皮の最
19 内層は数細胞層の柔組織である。周乳はクチクラでおおわれ、
20 数細胞層の柔組織からなる。内乳は横に長い細胞が一列に配
21 列する。子葉は油滴、アリューロン粒を含み、でんぷん粒を
22 認めることがある。

23 2) *Benincasa cerifera* Savi forma *emarginata* K. Kimura
24 et Sugiyama 本品は扁平な卵形～楕円形を呈し、長さ9～
25 12 mm、幅5～6 mm、厚さ約2 mm、へその付近は1)と同様
26 であるが、表面は淡灰黄色を呈し、平滑で、周辺には隆起帯
27 がない。

28 本品にはにおいがなく、味は緩和でわずかに油様である。

29 本品の中央部横切片を鏡検〈5.01〉するとき、種皮の最外
30 層は薄いクチクラでおおわれた1細胞層の表皮で、しばしば
31 脱落している。表皮に内接する下皮はやや厚壁化した柔組織
32 からなり、その内側は数細胞層の石細胞からなる。種皮の最
33 内層は数細胞層の柔組織である。周乳はクチクラでおおわれ、
34 数細胞層の柔組織からなる。内乳は横に長い細胞が一列に配
35 列する。子葉は油滴、アリューロン粒を含み、でんぷん粒を
36 認めることがある。

37 確認試験 本品の粉末0.5 gにメタノール/水混液(4:1) 10
38 mLを加え、10分間振り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液
39 とする。この液につき、薄層クロマトグラフィー〈2.03〉に
40 より試験を行う。試料溶液20 μ Lを薄層クロマトグラフィー
41 用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次に
42 1-ブタノール/水/酢酸(100)混液(8:6:3)を展開溶媒と
43 して約7 cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線
44 (主波長365 nm)を照射するとき、 R_f 値0.4付近に青白色の蛍
45 光を発する2個のスポットを認め、そのうち R_f 値の小さいス
46 ポットの蛍光がより強い。

47 トウガラシ末

48 生薬の性状の項を次のように改める。

49 生薬の性状 本品は黄赤色を呈し、弱い特異なにおいがあり、
50 味はやくように辛い。

51 本品を鏡検〈5.01〉するとき、油滴及び黄赤色の有色体を
52 含む柔組織の破片、厚いクチクラを伴う果皮外面の表皮の破
53 片、側壁が波状に湾曲する果皮内面の石細胞の破片、細い道
54 管の破片、厚壁化した種皮の破片、脂肪油及びアリューロン
55 粒を含む内乳の小形細胞からなる柔組織の破片を認める。

56 トウキ

57 生薬の性状の項を次のように改める。

58 生薬の性状 本品は太くて短い主根から多数の根を分枝してほ
59 ぼ紡錘形を呈し、長さ10～25 cm、外面は暗褐色～赤褐色で、
60 縦じわ及び横長に隆起した多数の細根の跡がある。根頭にわ
61 ずかに葉しょうを残している。折面は暗褐色～黄褐色を呈し、
62 平らである。

63 本品は特異なにおいがあり、味はわずかに甘く、後にやや
64 辛い。

65 本品の横切片を鏡検〈5.01〉するとき、コルク層は4～10層
66 からなり、その内側に数層の厚角組織がある。皮部には分泌
67 細胞に囲まれた多数の油道及びしばしば大きな隙間がある。
68 皮部と木部の境界は明らかで、木部では多数の道管と放射組
69 織とが交互に放射状に配列し、外方の道管は単独又は数個集
70 まってやや密に配列してくさび状を呈し、中心部付近の道管
71 は極めてまばらに存在する。でんぷん粒は単粒又はまれに2
72 ～5個の複粒で、単粒の径は20 μ m以下、複粒は25 μ mに達
73 することがある。でんぷん粒はしばしば糊化している。

74 トウキ末

75 生薬の性状の項及び純度試験の項(3)の目を次のように改め
76 る。

77 生薬の性状 本品は淡灰褐色を呈し、特異なにおいがあり、味
78 はわずかに甘く、後にやや辛い。

79 本品を鏡検〈5.01〉するとき、でんぷん粒又は糊化したで
80 んぷん塊及びこれらを含む柔組織の破片、淡黄褐色のコルク
81 組織の破片、やや細胞壁の厚い厚角組織の破片、篩部の組織
82 の破片、分泌細胞に囲まれた油道の破片、径20～60 μ mで
83 単穿孔を持つ階紋及び網紋道管の破片を認める。でんぷん粒
84 は単粒又はまれに2～5個の複粒で、単粒の径は20 μ m以下、
85 複粒は25 μ mに達することがある。

86 純度試験

87 (3) 異物 本品を鏡検〈5.01〉するとき、著しく木化した
88 厚壁細胞を認めない。

1 当帰芍薬散エキス

2 Tokishakuyakusan Extract

3 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
 4 キス当たり、(E)-フェルラ酸0.6~2.4 mg、ペオニフロリ
 5 ン($C_{23}H_{28}O_{11}$: 480.46) 34~102 mg (シャクヤク4 g処方)、
 6 51~153 mg (シャクヤク6 g処方)及びアトラクチレノリドⅢ
 7 0.4 mg以上(ビャクジュツ配合処方)又はアトラクチロジン
 8 0.1 mg以上(ソウジュツ配合処方)を含む。

9 製法

	1)	2)	3)	4)
トウキ	3 g	3 g	3 g	3 g
センキュウ	3 g	3 g	3 g	3 g
シャクヤク	6 g	6 g	4 g	4 g
ブクリョウ	4 g	4 g	4 g	4 g
ビャクジュツ	4 g	4 g	4 g	—
ソウジュツ	—	—	—	4 g
タクシャ	4 g	5 g	4 g	4 g

10 1)~4)の処方に従い生薬をとり、エキス剤の製法により乾
 11 燥エキス又は軟エキスとする。

12 性状 本品は淡褐色~黒褐色の粉末又は軟エキスで、特異なに
 13 おいがあり、味は初めわずかに甘く、後に苦い。

14 確認試験

15 (1) 乾燥エキス1.0 g (軟エキスは3.0 g)をとり、水15 mL
 16 及び0.1 mol/L塩酸5 mLを加えて振り混ぜた後、ジエチルエ
 17 ーテル25 mLを加えて振り混ぜる。ジエチルエーテル層を分
 18 取し、減圧で溶媒を留去した後、残留物にジエチルエーテル
 19 2 mLを加え、試料溶液とする。別に薄層クロマトグラフ
 20 ー用(2)-リグスチリド1 mgをメタノール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
 22 ー〈2.03〉により試験を行う。試料溶液及び標準溶液10 μ Lず
 23 つを薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した
 24 薄層板にスポットする。次に酢酸エチル/ヘキサン混液(1:
 25 1)を展開溶媒として約10 cm展開した後、薄層板を風乾す。
 26 これに紫外線(主波長365 nm)を照射するとき、試料溶液か
 27 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
 28 ら得た青白色の蛍光を発するスポットと色調及び R_f 値が等
 29 しい(トウキ・センキュウ)。

30 (2) 乾燥エキス1.0 g (軟エキスは3.0 g)をとり、水10 mL
 31 を加えて振り混ぜた後、1-ブタノール10 mLを加えて振り
 32 混ぜ、遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。別にペオニフ
 33 ロリン標準品1 mgをメタノール1 mLに溶かし、標準溶液と
 34 する。これらの液につき、薄層クロマトグラフ用シリカゲル
 35 により試験を行う。試料溶液及び標準溶液5 μ Lずつを薄
 36 層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板に
 37 スポットする。次に酢酸エチル/メタノール/水混液(20:
 38 3:2)を展開溶媒として約10 cm展開した後、薄層板を風乾
 39 する。これに4-メトキシベンズアルデヒド・硫酸試液を均
 40 等に噴霧し、105℃で5分間加熱するとき、試料溶液から得
 41 た数個のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液から得
 42 た紫色のスポットと色調及び R_f 値が等しい(シャクヤク)。

43 (3) (ビャクジュツ配合処方) 乾燥エキス1.0 g (軟エキ
 44 スは3.0 g)をとり、水10 mLを加えて振り混ぜた後、ジエチ
 45 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を

46 分取し、減圧で溶媒を留去した後、残留物にジエチルエー
 47 ル2 mLを加え、試料溶液とする。別に薄層クロマトグラフ
 48 ー用アトラクチレノリドⅢ1 mgをメタノール2 mLに溶か
 49 し、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラ
 50 フィー〈2.03〉により試験を行う。試料溶液及び標準溶液5
 51 μ Lずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調
 52 製した薄層板にスポットする。次に酢酸エチル/ヘキサン混
 53 液(1:1)を展開溶媒として約10 cm展開した後、薄層板を風
 54 乾する。これに希硫酸を均等に噴霧し、105℃で5分間加熱
 55 した後、紫外線(主波長365 nm)を照射するとき、試料溶液
 56 から得た数個のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液
 57 から得た青白色の蛍光を発するスポットと色調及び R_f 値が
 58 等しい(ビャクジュツ)。

59 (4) (ソウジュツ配合処方) 乾燥エキス2.0 g (軟エキスは
 60 6.0 g)をとり、水10 mLを加えて振り混ぜた後、ヘキサン25
 61 mLを加えて振り混ぜる。ヘキサン層を分取し、無水硫酸ナ
 62 トリウムを加えて乾燥した後、ろ過する。減圧でろ液の溶媒
 63 を留去した後、残留物にヘキサン0.5 mLを加え、試料溶液
 64 とし、薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍
 65 光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次にヘ
 66 キサン/アセトン混液(7:1)を展開溶媒として約10 cm展開
 67 した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長254 nm)
 68 を照射するとき、 R_f 値0.4付近に暗紫色のスポットを認める。
 69 また、このスポットは、噴霧用4-ジメチルアミノベンズア
 70 ルデヒド試液を均等に噴霧し、105℃で5分間加熱した後、
 71 放冷するとき、帯緑褐色を呈する(ソウジュツ)。

72 (5) 乾燥エキス2.0 g (軟エキスは6.0 g)をとり、炭酸ナト
 73 リウム試液10 mLを加えて振り混ぜた後、ジエチルエーテル
 74 25 mLを加えて振り混ぜる。ジエチルエーテル層を分取し、
 75 減圧で溶媒を留去した後、残留物にジエチルエーテル1 mL
 76 を加え、試料溶液とする。別に薄層クロマトグラフ用アリ
 77 ソールA 1 mgをメタノール1 mLに溶かし、標準溶液とす
 78 る。これらの液につき、薄層クロマトグラフ用シリカゲル
 79 により試験を行う。試料溶液及び標準溶液10 μ Lずつを薄層
 80 クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にス
 81 ポットする。次に酢酸エチル/ヘキサン/酢酸(100)混液
 82 (10:10:3)を展開溶媒として約10 cm展開した後、薄層板
 83 を風乾する。これに4-メトキシベンズアルデヒド・硫酸・
 84 酢酸試液を均等に噴霧し、105℃で5分間加熱した後、紫外
 85 線(主波長365 nm)を照射するとき、試料溶液から得た数個
 86 のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液から得た黄色
 87 の蛍光を発するスポットと色調及び R_f 値が等しい(タクシャ)。

88 純度試験

89 (1) 重金属〈1.07〉 乾燥エキス1.0 g (軟エキスは乾燥物
 90 として1.0 gに対応する量)をとり、エキス剤(4)により検液を
 91 調製し、試験を行う(30 ppm以下)。

92 (2) ヒ素〈1.11〉 乾燥エキス0.67 g (軟エキスは乾燥物と
 93 して0.67 gに対応する量)をとり、第3法により検液を調製し、
 94 試験を行う(3 ppm以下)。

95 乾燥減量〈2.41〉 乾燥エキス 9.5%以下(1 g, 105℃, 5時間)。
 96 軟エキス 66.7%以下(1 g, 105℃, 5時間)。

97 灰分〈5.01〉 換算した乾燥物に対し、10.0%以下。

98 定量法

(1) (E)-フェルラ酸 本操作は光を避け、遮光した容器を用いて行う。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→2) 50 mLを正確に加えて15分間振り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。別に定量用(E)-フェルラ酸をデシケーター(シリカゲル)で約24時間以上乾燥し、その約10 mgを精密に量り、薄めたメタノール(1→2)に溶かし、正確に100 mLとする。この液2 mLを正確に量り、薄めたメタノール(1→2)を加えて正確に50 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液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(E)-フェルラ酸のピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

$$(E)\text{-フェルラ酸の量}(\text{mg}) = M_S \times A_T / A_S \times 1/50$$

M_S : 定量用(E)-フェルラ酸の秤取量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 320 nm)

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

カラム温度: 40℃付近の一定温度

移動相: リン酸二水素ナトリウム7.8 gを水1000 mLに溶かし、リン酸2 mLを加える。この液850 mLにアセトニトリル150 mLを加える。

流量: 毎分1.0 mL ((E)-フェルラ酸の保持時間約10分)

システム適合性

システムの性能: 標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、(E)-フェルラ酸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、(E)-フェルラ酸のピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

(2) ペオニフロリン 乾燥エキス約0.5 g (軟エキスは乾燥物として約0.5 gに対応する量)を精密に量り、薄めたメタノール(1→2) 50 mLを正確に加えて15分間振り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。別にペオニフロリン標準品(別途水分を測定しておく)約10 mgを精密に量り、薄めたメタノール(1→2)に溶かし、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〉により試験を行い、それぞれの液のペオニフロリンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

$$\text{ペオニフロリン}(\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_{11})\text{の量}(\text{mg}) = M_S \times A_T / A_S \times 1/2$$

M_S : 脱水物に換算したペオニフロリン標準品の秤取量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 232 nm)

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

カラム温度: 20℃付近の一定温度

移動相: 水/アセトニトリル/リン酸混液(850: 150: 1)

流量: 毎分1.0 mL (ペオニフロリンの保持時間約9分)

システム適合性

システムの性能: アルビフロリン1 mgを標準溶液10 mLに溶かす。この液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、アルビフロリン、ペオニフロリンの順に溶出し、その分離度は2.5以上である。

システムの再現性: 標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ペオニフロリンのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

(3) アトラクチレノリドⅢ 乾燥エキス約0.5 g (軟エキスは乾燥物として約0.5 gに対応する量)を精密に量り、薄めたメタノール(1→2) 50 mLを正確に加えて15分間振り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。別に定量用アトラクチレノリドⅢをデシケーター(シリカゲル)で24時間以上乾燥し、その約10 mgを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に100 mLとする。この液5 mLを正確に量り、薄めたメタノール(1→2)を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液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。それぞれの液のアトラクチレノリドⅢのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

$$\text{アトラクチレノリドⅢの量}(\text{mg}) = M_S \times A_T / A_S \times 1/40$$

M_S : 定量用アトラクチレノリドⅢの秤取量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 210 nm)

カラム: 内径4.6 mm, 長さ15 cmのステンレス管に5 μ m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。

カラム温度: 40℃付近の一定温度

移動相: 水/アセトニトリル/リン酸混液(550: 450: 1)

流量: 毎分1.0 mL (アトラクチレノリドⅢの保持時間約10分)

システム適合性

システムの性能: 標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、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。

(4) アトラクチロジン 本操作は光を避け、遮光した容器を用いて行う。乾燥エキス約0.5 g (軟エキスは乾燥物として約0.5 gに対応する量)を精密に量り、メタノール50 mLを正確に加えて15分間振り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。試料溶液及び定量用アトラクチロジン試液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。それぞれの液のアトラクチロジンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

$$\text{アトラクチロジンの量}(\text{mg}) = C_S \times A_T / A_S \times 50$$

C_s : 定量用アトラクチロジン試液中のアトラクチロジンの濃度(mg/mL)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 340 nm)

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

カラム温度: 40℃付近の一定温度

移動相: 水/リン酸混液(55:1) 330 mLにアセトニトリル670 mLを加える。

流量: 毎分1.0 mL (アトラクチロジンの保持時間約13分) システム適合性

システムの性能: 定量用アトラクチロジン試液10 μ Lにつき, 上記の条件で操作するとき, アトラクチロジンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は, それぞれ5000段以上, 1.5以下である。

システムの再現性: 定量用アトラクチロジン試液10 μ Lにつき, 上記の条件で試験を6回繰り返すとき, アトラクチロジンのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

貯法 容器 気密容器。

トウニン

生薬の性状の項を次のように改める。

生薬の性状 本品は扁平した左右不均等な卵円形を呈し, 長さ1.2~2 cm, 幅0.6~1.2 cm, 厚さ0.3~0.7 cmである。一端はややとがり, 他の一端は丸みを帯びてここに合点がある。種皮は赤褐色~淡褐色で, 外面にはすれて落ちやすい石細胞となった表皮細胞があって, 粉をふいたようである。また, 合点から多数の維管束が途中あまり分岐することなく種皮を縦走し, その部分はくぼんで縦じわとなっている。温水に入れて軟化するとき, 種皮及び白色半透明の薄い胚乳は子葉からたやすく剥がれ, 子葉は白色である。

本品はほとんどにおいがなく, 味はわずかに苦く, 油様である。

種皮の表面を鏡検<5.01>するとき, 維管束による隆起部上の石細胞の形状は部位によりかなりの相違があり, 多角形, 長多角形又は鈍三角形で, その細胞壁はおおむね均等に厚く, 側面視では方形, 長方形又は鈍三角形を呈する。

トウニン末

生薬の性状の項を次のように改める。

生薬の性状 本品は帯赤淡褐色~淡褐色を呈し, ほとんどにおいがなく, 味はわずかに苦く, 油様である。

本品を鏡検<5.01>するとき, 黄褐色の内容物を含む多角性の楕円形~卵形で長径50~80 μ mの細胞からなる種皮外面表皮片, 黄褐色の帽子状~卵状の石細胞を認める。石細胞は表皮の変形したもので, 径50~80 μ m, 高さ70~80 μ m,

頂部の細胞壁は厚さ12~25 μ m, 底部は厚さ4 μ mで顕著な多数の壁孔が認められる。黄褐色の内容物を含む不整のやや長い多角形で径15~30 μ mの細胞からなる種皮内面表皮片, アリューロン粒及び脂肪油を含む子葉及び胚乳の組織片を認める。アリューロン粒はほぼ球形で径5~10 μ mである。

ドクカツ

確認試験の項を次のように改める。

確認試験 本品の粉末1 gにメタノール10 mLを加え, 5分間振り混ぜた後, ろ過し, ろ液を試料溶液とする。この液につき, 薄層クロマトグラフィー<2.03>により試験を行う。試料溶液5 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た薄層板にスポットする。次にヘキサン/酢酸エチル/酢酸(100)混液(30:10:1)を展開溶媒として約7 cm展開した後, 薄層板を風乾する。これに噴霧用バニリン・硫酸・エタノール試液を均等に噴霧し, 105℃で5分間加熱するとき, R_f 値0.5付近に紫色のスポットを認める。

トコン

生薬の性状の項及び純度試験の項を次のように改める。

生薬の性状 本品は屈曲した細長い円柱形を呈し, 長さ3~15 cmで, 径0.3~0.9 cmである。多くはねじれ, ときには分枝する。外面は灰色, 暗灰褐色又は赤褐色で, 不規則な輪節状を呈する。根は折るとき, 皮部は木部からたやすく分離し, 折面の皮部は灰褐色で, 木部は淡褐色である。皮部の厚さは肥厚部では直径の約2/3に達する。根茎は円柱状を呈し, 対生する葉跡が認められる。

本品は弱いにおいがあり, その粉末は鼻粘膜を刺激し, 味はわずかに苦く, 辛く, 不快である。

本品の横切片を鏡検<5.01>するとき, コルク層は褐色の細胞壁の薄いコルク細胞からなり, 皮部は厚壁性の細胞を欠き, 木部は道管及び仮道管が放射組織と交互に配列する。柔細胞はでんぷん粒を満たし, ところどころにシュウ酸カルシウムの束晶を含む。

純度試験

(1) 重金属<1.07> 本品の粉末3.0 gをとり, 第3法により操作し, 試験を行う。比較液には鉛標準液3.0 mLを加える(10 ppm以下)。

(2) ヒ素<1.11> 本品の粉末0.40 gをとり, 第4法により検液を調製し, 試験を行う(5 ppm以下)。

トコン末

純度試験の項を次のように改める。

純度試験

(1) 重金属<1.07> 本品3.0 gをとり, 第3法により操作

- 1 し、試験を行う。比較液には鉛標準液3.0 mLを加える(10
2 ppm以下)。
3 (2) ヒ素 <1.11> 本品0.40 gをとり、第4法により検液を
4 調製し、試験を行う(5 ppm以下)。
5 (3) 異物 本品を鏡検 <5.01> するとき、石細胞群及び厚
6 壁繊維を認めない。

7 ニガキ

- 8 生薬の性状の項を次のように改める。

- 9 生薬の性状 本品は淡黄色の切片、削片又は短い木片で、横切
10 面には明らかな年輪及び放射状の細かい線がある。質は密で
11 ある。
12 本品はにおいがなく、味は極めて苦く、残留性である。
13 本品の切片を鏡検 <5.01> するとき、放射組織は横切面では
14 幅1~5細胞列、縦断面では高さ5~50細胞層からなる。道
15 管は春材では径約150 μm に達するが、秋材ではその1/5に
16 すぎない。いずれも単独又は数個連接して木部柔組織中に存
17 在する。木部繊維は著しく厚壁化している。放射組織及び木
18 部柔細胞にはシュウ酸カルシウムの集晶又はでんぶん粒を含
19 む。道管にはしばしば鮮黄色又は赤褐色の樹脂状物質を含む。

20 ニンジン

- 21 確認試験の項(2)の目を次のように改める。

22 確認試験

- 23 (2) 本品の粉末2.0 gに水10 mL及び1-ブタノール10 mL
24 を加え、15分間振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を試料溶
25 液とする。別に薄層クロマトグラフィー用ギンセンシド
26 R_g 1 mgをメタノール1 mLに溶かし、標準溶液とする。これ
27 らの液につき、薄層クロマトグラフィー <2.03> により試
28 験を行う。試料溶液5 μL 及び標準溶液2 μL を薄層クロマト
29 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ト
30 する。次に酢酸エチル/メタノール/水混液(14:5:4)を展開
31 溶媒として約7 cm展開した後、薄層板を風乾する。これ
32 に噴霧用バニリン・硫酸・エタノール試液を均等に噴霧し、
33 105℃で10分間加熱するとき、試料溶液から得た数個のスポ
34 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と
35 色調及びR_f値が等しい。

36 ニンジン末

- 37 生薬の性状の項及び確認試験の項を次のように改める。

- 38 生薬の性状 本品は淡黄白色~淡黄褐色を呈し、特異なにお
39 があり、味は初めわずかに甘く、後にやや苦い。
40 本品を鏡検 <5.01> するとき、でんぶん粒、ときに糊化し
41 たでんぶんを含むほぼ円形~長方形の柔細胞からなる組織片、
42 網紋道管の破片、径15~40 μm の階紋道管及びらせん紋道

- 43 管、黄色の光輝ある塊状の内容物を含む分泌細胞及び径20
44 ~60 μm のシュウ酸カルシウムの集晶を認める。その他、厚
45 壁細胞、細胞壁の薄いコルク細胞及び径1~5 μm 、まれに
46 30 μm に達するシュウ酸カルシウムの単晶を認める。でんぶ
47 ん粒は単粒及び2~6個からなる複粒で、単粒の径は3~20
48 μm である。

- 49 確認試験 本品2.0 gに水10 mL及び1-ブタノール10 mLを加
50 え、15分間振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を試料溶液
51 とする。別に薄層クロマトグラフィー用ギンセンシドR_g 1
52 mgをメタノール1 mLに溶かし、標準溶液とする。これらの
53 液につき、薄層クロマトグラフィー <2.03> により試験を行
54 う。試料溶液5 μL 及び標準溶液2 μL を薄層クロマトグラフ
55 ー用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。
56 次に酢酸エチル/メタノール/水混液(14:5:4)を展開溶媒
57 として約7 cm展開した後、薄層板を風乾する。これに噴霧
58 用バニリン・硫酸・エタノール試液を均等に噴霧し、105℃
59 で10分間加熱するとき、試料溶液から得た数個のスポット
60 のうち1個のスポットは、標準溶液から得たスポットと色調
61 及びR_f値が等しい。

62 バイモ

- 63 生薬の性状の項を次のように改める。

- 64 生薬の性状 本品は扁球形を呈し、肥厚した2個のりん片葉か
65 らなり、径2~3 cm、高さ1~2 cm、しばしば分離したもの
66 がある。外面及び内面は白色~淡黄褐色、内面の基部はやや
67 暗色を呈する。石灰を散布して乾燥したものは白粉を付けて
68 いる。折面は白色を呈し、粉性である。
69 本品は特異な弱いにおいがあり、味は苦い。
70 本品の横切片を鏡検 <5.01> するとき、最外層は1層の表皮
71 からなりその内側は柔組織で満たされ、多数の維管束が散在
72 する。柔組織中にはでんぶん粒を含む。でんぶん粒は主に単
73 粒で、径5~60 μm 、層紋が明瞭で、長卵形~卵形又は三角
74 状卵形、まれに2~3個からなる複粒もある。また、表皮細
75 胞及び道管付近の柔細胞にはシュウ酸カルシウムの単晶を含
76 む。

77 バクガ

78 Malt

79 FRUCTUS HORDEI GARMINATUS

80 麦芽

- 81 本品はオオムギ *Hordeum vulgare* Linné (Gramineae)の
82 成熟したえい果を発芽させて乾燥したものである。
83 生薬の性状 本品は卵形を呈し、長さ約10 mm、径3~4 mm
84 で、片面に縦に腹溝が認められる。外面は淡黄色を呈し、幼
85 芽を伴うことがあり、他端には毛があり、根をつけることが
86 ある。えい果の横折面は白色、粉性であり、質はつぶれやす
87 く、軽い。
88 本品はわずかににおいがあり、味はわずかに甘い。

- 1 本品のえい果の横切片を鏡検〈5.0〉するとき、外側から
2 えい(穎)、果皮、種皮、内乳が認められる。内乳の周辺部に
3 は2~4層のアリュロン層を認め、内乳の内側にはでんぶ
4 ん粒が充満している。でんぶん粒は、円形~楕円形で、径約
5 20 μm と径約2 μm の大小が混在している。
6 確認試験 本品の粉末3.0 gにメタノール5 mLを加え、15分間
7 振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。この
8 液につき、薄層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験を行
9 う。試料溶液5 μL を薄層クロマトグラフィー用シリカゲル
10 を用いて調製した薄層板にスポットする。次にメタノール/
11 水/酢酸(100)混液(8:1:1)を展開溶媒として約7 cm展開し
12 た後、薄層板を風乾する。これに2,3-インドリンジオン0.1
13 gをアセトン50 mLに溶かした液を均等に噴霧し、105℃で5
14 分間加熱するとき、 R_f 値0.4付近に青紫色のスポットを認め
15 る。
16 乾燥減量〈5.0〉 11.0%以下。
17 灰分〈5.0〉 2.6%以下。
18 酸不溶性灰分〈5.0〉 0.8%以下。
19 エキス含量〈5.0〉 希エタノールエキス15.0%以上。
20 貯法 容器 密閉容器。

21 半夏瀉心湯エキス

22 Hangeshashinto Extract

- 23 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
24 キス当たり、バイカリン($\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_{11}$: 446.36) 70~210 mg
25 (オウゴン2.5 gの処方)、80~240 mg (オウゴン3 gの処方)、
26 グリチルリチン酸($\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{O}_{16}$: 822.93) 22~66 mg (カンゾウ
27 2.5 gの処方)、25~75 mg (カンゾウ3 gの処方)及びベルベリ
28 ン[ベルベリン塩化物($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4$: 371.81)として] 7~21
29 mgを含む。
30 製法

	1)	2)	3)
ハンゲ	5 g	6 g	5 g
オウゴン	2.5 g	3 g	2.5 g
カンキョウ	2.5 g	3 g	—
ショウキョウ	—	—	2.5 g
ニンジン	2.5 g	3 g	2.5 g
カンゾウ	2.5 g	3 g	2.5 g
タイソウ	2.5 g	3 g	2.5 g
オウレン	1 g	1 g	1 g

- 31 1)~3)の処方に従い生薬をとり、エキス剤の製法により乾
32 燥エキス又は軟エキスとする。
33 性状 本品は黄褐色~黒褐色の粉末又は軟エキスで、わずかに
34 においがあり、味は辛く、苦く、わずかに甘い。
35 確認試験
36 (1) 乾燥エキス1.0 g (軟エキスは3.0 g)をとり、水10 mL
37 を加えて振り混ぜた後、ジエチルエーテル25 mLを加えて振
38 り混ぜる。ジエチルエーテル層を分取し、減圧で溶媒を留去
39 した後、残留物にジエチルエーテル2 mLを加えて試料溶液
40 とする。別に薄層クロマトグラフィー用オウゴン1 mgを
41 メタノール1 mLに溶かし、標準溶液とする。これらの液に
42 つき、薄層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験を行う。

- 43 試料溶液10 μL 及び標準溶液5 μL を薄層クロマトグラフィー
44 用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次に
45 酢酸エチル/ヘキサン/酢酸(100)混液(10:10:1)を展開溶
46 媒として約7 cm展開した後、薄層板を風乾する。これに塩
47 化鉄(III)・メタノール試液を均等に噴霧するとき、試料溶液
48 から得た数個のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液
49 から得た黄褐色のスポットと色調及び R_f 値が等しい(オウゴ
50 ン)。
51 (2) (カンキョウ配合処方) 乾燥エキス1.0 g (軟エキスは
52 3.0 g)をとり、水10 mLを加えて振り混ぜた後、ジエチルエ
53 ーテル25 mLを加えて振り混ぜる。ジエチルエーテル層を分
54 取し、減圧で溶媒を留去した後、残留物にジエチルエーテル
55 2 mLを加えて試料溶液とする。別に薄層クロマトグラフィー
56 用[6]-ショウガオール1 mgをメタノール1 mLに溶かし、
57 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
58 〈2.03〉により試験を行う。試料溶液20 μL 及び標準溶液1
59 μL 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
60 た薄層板にスポットする。次にシクロヘキサン/酢酸エチル
61 混液(2:1)を展開溶媒として約7 cm展開した後、薄層板を風
62 乾する。これに噴霧用4-ジメチルアミノベンズアルデヒド
63 試液を均等に噴霧し、105℃で5分間加熱した後、放冷する
64 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
65 トは、標準溶液から得た青緑色のスポットと色調及び R_f 値
66 が等しい(カンキョウ)。
67 (3) (ショウキョウ配合処方) 乾燥エキス1.0 g (軟エキス
68 は3.0 g)をとり、水10 mLを加えて振り混ぜた後、ジエチル
69 エーテル25 mLを加えて振り混ぜる。ジエチルエーテル層を
70 分取し、減圧で溶媒を留去した後、残留物にジエチルエー
71 テル2 mLを加えて試料溶液とする。別に薄層クロマトグラフ
72 ー用[6]-ギンゲロール1 mgをメタノール1 mLに溶かし、
73 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
74 〈2.03〉により試験を行う。試料溶液10 μL 及び標準溶液5
75 μL 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
76 た薄層板にスポットする。次に酢酸エチル/ヘキサン混液
77 (1:1)を展開溶媒として約7 cm展開した後、薄層板を風乾す
78 る。これに噴霧用4-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液
79 を均等に噴霧し、105℃で5分間加熱した後、放冷するとき、
80 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、
81 標準溶液から得た青緑色のスポットと色調及び R_f 値が等し
82 い(ショウキョウ)。
83 (4) 乾燥エキス2.0 g (軟エキスは6.0 g)をとり、水酸化ナ
84 トリウム試液10 mLを加えて振り混ぜた後、1-ブタノール
85 5 mLを加えて振り混ぜ、遠心分離し、上澄液を試料溶液と
86 する。別にギンセノシド R_g 標準品1 mgをメタノール1 mL
87 に溶かし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマ
88 トグラフィー〈2.03〉により試験を行う。試料溶液10 μL 及び
89 標準溶液2 μL を薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用
90 いて調製した薄層板にスポットする。次に酢酸エチル/1-
91 プロパノール/水/酢酸(100)混液(7:5:4:1)を展開溶媒
92 として約7 cm展開した後、薄層板を風乾する。これに噴霧
93 用バニリン・硫酸・エタノール試液を均等に噴霧し、105℃
94 で5分間加熱した後、放冷するとき、試料溶液から得た数個
95 のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液から得た紫色
96 のスポットと色調及び R_f 値が等しい(ニンジン)。

(5) 乾燥エキス1.0 g (軟エキスは3.0 g)をとり、水10 mLを加えて振り混ぜた後、1-ブタノール5 mLを加えて振り混ぜ、遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。別に薄層クロマトグラフィー用リクイリチン1 mgをメタノール1 mLに溶かし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験を行う。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トする。次に酢酸エチル/メタノール/水混液(20:3:2)を展開溶媒として約7 cm展開した後、薄層板を風乾する。これに希硫酸を均等に噴霧し、105℃で5分間加熱するとき、試料溶液から得た数個のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液から得た黄褐色のスポットと色調及び R_f 値が等しい(カンゾウ)。

(6) 乾燥エキス0.5 g (軟エキスは1.5 g)をとり、メタノール10 mLを加えて振り混ぜ、遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。別に薄層クロマトグラフィー用コブチン塩化物1 mgをメタノール5 mLに溶かし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験を行う。試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。次に酢酸エチル/アンモニア水(28)/メタノール混液(15:1:1)を展開溶媒として約7 cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長365 nm)を照射するとき、試料溶液から得た数個のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液から得た黄色の蛍光を発するスポットと色調及び R_f 値が等しい(オウレン)。

純度試験

(1) 重金属〈1.07〉 乾燥エキス1.0 g (軟エキスは乾燥物として1.0 gに対応する量)をとり、エキス剤(4)に従い検液を調製し、試験を行う(30 ppm以下)。

(2) ヒ素〈1.11〉 乾燥エキス0.67 g (軟エキスは乾燥物として0.67 gに対応する量)をとり、第3法により検液を調製し、試験を行う(3 ppm以下)。

乾燥減量〈2.41〉 乾燥エキス 9.5%以下(1 g, 105℃, 5時間)。

軟エキス 66.7%以下(1 g, 105℃, 5時間)。

灰分〈5.01〉 換算した乾燥物に対し、10.0%以下。

定量法

(1) バイカリン 乾燥エキス約0.1 g (軟エキスは乾燥物として約0.1 gに対応する量)を精密に量り、薄めたメタノール(7→10) 50 mLを正確に加えて15分間振り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。別にバイカリン標準品(別途水分を測定しておく)約10 mgを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に100 mLとする。この液5 mLを正確に量り、薄めたメタノール(7→10)を加えて正確に10 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〉により試験を行い、それぞれ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。

バイカリン($C_{21}H_{18}O_{11}$)の量(mg) = $M_S \times A_T / A_S \times 1/4$

M_S : 脱水物に換算したバイカリン標準品の秤取量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 277 nm)

カラム: 内径4.6 mm, 長さ15 cmのステンレス管に5

μ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度: 40℃付近の一定温度

移動相: 薄めたリン酸(1→200)/アセトニトリル混液(19:6)

流量: 毎分1.0 mL (バイカリンの保持時間約10分)

システム適合性

システムの性能: 標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、バイカリンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ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、バイカリンのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

(2) グリチルリチン酸 乾燥エキス約0.5 g (軟エキスは乾燥物として約0.5 gに対応する量)を精密に量り、薄めたメタノール(1→2) 50 mLを正確に加えて15分間振り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。別にグリチルリチン酸標準品(別途水分を測定しておく)約10 mgを精密に量り、薄めたメタノール(1→2)に溶かし、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〉により試験を行い、それぞれの液のグリチルリチン酸のピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

グリチルリチン酸($C_{42}H_{62}O_{16}$)の量(mg)

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

M_S : 脱水物に換算したグリチルリチン酸標準品の秤取量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 254 nm)

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

カラム温度: 40℃付近の一定温度

移動相: 薄めた酢酸(31)(1→15)/アセトニトリル混液(13:7)

流量: 毎分1.0 mL (グリチルリチン酸の保持時間約12分)

システム適合性

システムの性能: 標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、グリチルリチン酸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、グリチルリチン酸のピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

(3) ベルベリン 乾燥エキス約0.2 g (軟エキスは乾燥物として約0.2 gに対応する量)を精密に量り、移動相50 mLを正確に加えて15分間振り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。別にベルベリン塩化物標準品(別途「ベルベリン塩化物水合物」と同様の方法で水分〈2.48〉を測定しておく)約10 mgを精密に量り、移動相に溶かして正確に100 mLとし、

1 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
2 とり、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試
3 験を行い、それぞれの液のベルベリンのピーク面積 A_T 及び
4 A_S を測定する。

5 ベルベリン塩化物($C_{20}H_{18}ClNO_4$)の量(mg)

$$6 = M_S \times A_T / A_S \times 1/2$$

7 M_S : 脱水物に換算したベルベリン塩化物標準品の秤取量
8 (mg)

9 試験条件

10 検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 345 nm)

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

14 カラム温度: 30℃付近の一定温度

15 移動相: リン酸二水素カリウム3.4 g及びラウリル硫酸
16 ナトリウム1.7 gを水/アセトニトリル混液(1: 1)
17 1000 mLに溶かす。

18 流量: 毎分1.0 mL (ベルベリンの保持時間約8分)

19 システム適合性

20 システムの性能: ベルベリン塩化物標準品及びパルマチ
21 ン塩化物1 mgずつを移動相に溶かして10 mLとする。
22 この液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、パ
23 ルマチン、ベルベリンの順に溶出し、その分離度は
24 1.5以上である。

25 システムの再現性: 標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件
26 で試験を6回繰り返すとき、ベルベリンのピーク面積
27 の相対標準偏差は1.5%以下である。

28 貯法 容器 気密容器。

29 バクジュツ

30 基原の項及び生薬の性状の項を次のように改める。

31 本品は1) オケラ *Atractylodes japonica* Koidzumi ex
32 Kitamuraの根茎(和バクジュツ)又は2) オオバナオケラ
33 *Atractylodes macrocephala* Koidzumi (*Atractylodes ovata*
34 De Candolle)(*Compositae*)の根茎(唐バクジュツ)である。

35 生薬の性状

36 1) オケラ *Atractylodes japonica* Koidzumi ex Kitamura
37 本品の周皮を除いたものは不整塊状又は不規則に屈曲した円
38 柱状を呈し、長さ3~8 cm, 径2~3 cmである。外面は淡灰
39 黄色~淡黄白色で、ところどころ灰褐色である。周皮を付け
40 ているものは外面は灰褐色で、しばしば結節状に隆起し、粗
41 いしわがある。折りにくく、折面は繊維性である。本品の横
42 切面には淡黄褐色~褐色の分泌物による細点がある。

43 本品は特異なおいがあり、味はわずかに苦い。

44 本品の横切片を鏡検〈5.01〉するとき、周皮には石細胞層
45 を伴い、皮部の柔組織中にはしばしば師部の外側に接して繊
46 維束があり、放射組織の末端部には淡褐色~褐色の内容物を含
47 む油室がある。木部には大きい髄を囲んで放射状に配列し
48 た道管とそれを囲む著しい繊維束がある。髄及び放射組織中

49 には皮部と同様な油室があり、柔組織中にはイヌリンの結晶
50 及びシュウ酸カルシウムの小針晶を含む。

51 2) オオバナオケラ *Atractylodes macrocephala* Koidzumi

52 本品は不整に肥大した塊状を呈し、長さ4~8 cm, 径2~5
53 cmで外面は灰黄色~暗褐色を呈し、ところどころにこぶ状
54 の小突起がある。折りにくく、破砕面は淡褐色~暗褐色で、
55 木部の繊維性が著しい。

56 本品は特異なおいがあり、味はわずかに甘く、後にわず
57 かに苦い。

58 本品の横切片を鏡検〈5.01〉するとき、周皮は石細胞層を
59 伴い、通例、皮部には繊維を欠き、師部放射組織及びその末
60 端部には黄褐色の内容物を含む油室がある。木部には大きい
61 髄を囲んで放射状に配列した道管とそれを囲む著しい繊維束
62 がある。髄及び放射組織中には皮部と同様な油室があり、柔
63 組織中にはイヌリンの結晶及びシュウ酸カルシウムの小針晶
64 を含む。

65 バクジュツ末

66 生薬の性状の項を次のように改める。

67 生薬の性状 本品は淡褐色~黄褐色を呈し、特異なおいがあり、
68 味はわずかに苦いか、初めわずかに甘く、後わずかに苦
69 い。

70 本品を鏡検〈5.01〉するとき、主として柔細胞、イヌリン
71 の結晶、シュウ酸カルシウムの小針晶を含む柔細胞の破片を
72 認め、更に淡黄色の厚壁繊維の破片、石細胞の破片、コルク
73 組織の破片、少数の網紋及び階紋道管の破片、黄褐色の分泌
74 物の小塊又は油滴を認め、でんぷん粒は認めない。

75 ベラドンナコン

76 確認試験の項を次のように改める。

77 確認試験 本品の粉末2.0 gを共栓遠心沈殿管に入れ、アンモ
78 ニア試液30 mLを加え、5分間超音波処理した後、遠心分離
79 する。上澄液を分液漏斗にとり、酢酸エチル40 mLを加えて
80 振り混ぜる。酢酸エチル層を分取し、無水硫酸ナトリウム3
81 gを加えて振り混ぜ、液が澄明となった後、ろ過する。ろ液
82 をとり、減圧下で酢酸エチルを留去し、残留物をエタノール
83 (95) 1 mLに溶かし、試料溶液とする。別にアトロピン硫酸
84 塩標準品2 mgをエタノール(95) 1 mLに溶かし、標準溶液と
85 する。これらの液につき、薄層クロマトグラフィー〈2.03〉
86 により試験を行う。試料溶液及び標準溶液5 μ Lずつを薄層
87 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板に
88 スポットする。次にアセトン/水/アンモニア水(28)混液
89 (90: 7: 3)を展開溶媒として約7 cm展開した後、薄層板を
90 風乾する。これにドラゲンドルフ試液を均等に噴霧する
91 とき、試料溶液から得た主スポットは、標準溶液から得た黄赤
92 色のスポットと色調及び R_f 値が等しい。

1 ボウイ

2 生薬の性状の項を次のように改める。

3 生薬の性状 本品は円形又は楕円形の切片で、厚さ0.2～0.4
4 cm、径1～4.5 cmである。両切面の皮部は淡褐色～暗褐色を
5 呈し、木部は灰褐色の道管部と暗褐色の放射組織とが交互に
6 放射状に配列する。側面は暗灰色で、縦みぞと、いぼ状突起
7 がある。
8 本品はほとんどにおいがなく、味は苦い。
9 本品の横切面を鏡検〈5.01〉するとき、一次皮部及び内し
10 ようには著しく細胞壁の厚い石細胞が認められ、道管部では
11 大小の道管がほぼ階段状に配列する。放射組織の細胞はおお
12 むね木化せず、ところどころに著しく細胞壁の厚い大きな石
13 細胞が散在する。一次皮部にはシュウ酸カルシウムの針晶を
14 含み、放射組織中にはでんぷん粒及びシュウ酸カルシウムの
15 小針晶を含む。でんぷん粒は主に単粒で、径は3～20 μmで
16 ある。

17 ボタンピ末

18 生薬の性状の項及び純度試験の項(3)の目を次のように改め
19 る。

20 生薬の性状 本品は淡灰黄褐色を呈し、特異なおいがあり、
21 味はわずかに辛くて苦い。
22 本品を鏡検〈5.01〉するとき、でんぷん粒及びこれを含む
23 柔組織の破片、タンニンを含むコルク組織の破片、やや細胞
24 壁の厚い厚角組織の破片、放射組織の破片、節部柔組織の破
25 片、シュウ酸カルシウムの集晶及びこれを含む柔組織の破片
26 を認める。でんぷん粒は単粒及び2～10数個の複粒で、単粒
27 の径は10～25 μm、シュウ酸カルシウムの集晶は径20～30
28 μmである。

29 純度試験

30 (3) 異物 本品を鏡検〈5.01〉するとき、通例、道管その
31 他の厚壁細胞を認めない。

32 マオウ

33 確認試験の項を次のように改める。

34 確認試験 本品の粉末0.5 gにメタノール10 mLを加え、2分間
35 振り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。この液につ
36 き、薄層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験を行う。試
37 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
38 て調製した薄層板にスポットする。次に1-ブタノール/水
39 /酢酸(100)混液(7:2:1)を展開溶媒として約7 cm展開した
40 後、薄層板を風乾する。これに噴霧用ニンヒドリン・エタノ
41 ール試液を均等に噴霧し、105℃で5分間加熱するとき、 R_f
42 値0.35付近に赤紫色のスポットを認める。

43 マクリ

44 確認試験の項を次のように改める。

45 確認試験 本品の粉末2 gに希エタノール10 mLを加え、15分
46 間振り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。別にカイ
47 ニン酸5 mgを希エタノール10 mLに溶かし、標準溶液とす
48 る。これらの液につき、薄層クロマトグラフィー〈2.03〉に
49 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
50 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
51 ポットする。次にギ酸エチル/水/ギ酸混液(5:1:1)を展
52 開溶媒として約7 cm展開した後、薄層板を風乾する。これ
53 に噴霧用ニンヒドリン・エタノール試液を均等に噴霧し、
54 105℃で5分間加熱するとき、試料溶液から得た数個のスポ
55 ットのうち1個のスポットは、標準溶液から得た黄赤色のス
56 ポットと色調及び R_f 値が等しい。

57 マシニン

58 確認試験の項を次のように改める。

59 確認試験 本品の粉末0.3 gにメタノール3 mLを加え、10分間
60 振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。この
61 液につき、薄層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験を行
62 う。試料溶液5 μLを薄層クロマトグラフィー用シリカゲル
63 を用いて調製した薄層板にスポットする。次にヘキサン/酢
64 酸エチル混液(9:2)を展開溶媒として約7 cm展開した後、薄
65 層板を風乾する。これに噴霧用バニリン・硫酸・エタノール
66 試液を均等に噴霧し、105℃で5分間加熱するとき、 R_f 値0.6
67 付近に濃青紫色のスポットを認める。

68 モクツウ

69 生薬の性状の項を次のように改める。

70 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、
71 径1～3 cmである。両切面の皮部は暗灰褐色を呈し、木部は
72 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
73 する。髓は淡灰黄色で、明らかである。側面は灰褐色で、円
74 形又は横に長い楕円形の皮目がある。
75 本品はほとんどにおいがなく、味はわずかにえぐい。
76 本品の横切片を鏡検〈5.01〉するとき、主として結晶細胞
77 列を伴う繊維束と石細胞群とからなる輪層が節部の外辺を弧
78 状に囲んでいる。皮部の放射組織は単晶を含む厚壁細胞から
79 なる。形成層付近は明らかで、髓周辺の細胞は極めて厚壁で
80 ある。木部放射組織及び髓周辺の柔細胞にはシュウ酸カルシ
81 ウムの単晶及びでんぷん粒を含む。でんぷん粒の径は8 μm
82 以下である。

1 ヤクモソウ

2 確認試験の項を次のように改める。

3 確認試験 本品の粉末1 gにメタノール10 mLを加え、10分間
 4 振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。この
 5 液につき、薄層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験を行
 6 う。試料溶液10 μ Lを薄層クロマトグラフィー用シリカゲル
 7 を用いて調製した薄層板にスポットする。次に水/メタノー
 8 ル混液(1:1)を展開溶媒として約7 cm展開した後、薄層板を
 9 風乾する。これにドラージェンドルフ試液を均等に噴霧し、直
 10 ちに亜硝酸ナトリウム試液を均等に噴霧するとき、 R_f 値0.5
 11 付近に灰褐色のスポットを認める。このスポットは、風乾す
 12 るとき、直ちに退色し、後に消失する。

45 波長254 nm)を照射するとき、 R_f 値0.4付近に2個のスポット
 46 を認める。
 47

13 ヨクイニン末

14 純度試験の項を次のように改める。

15 純度試験 異物 本品を鏡検〈5.01〉するとき、ケイ酸化した
 16 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、
 17 網紋道管、階紋道管、孔紋道管、繊維及び毛の破片、ヨウ素
 18 試液で青紫色を呈する径10 μ m以上の大型でんぶん粒を認め
 19 ない。

20 リョウキョウ

21 生薬の性状の項及び確認試験の項を次のように改める。

22 生薬の性状 本品はやや湾曲した円柱形を呈し、しばしば分枝
 23 する。長さ2~8 cm、径0.6~1.5 cmである。外面は赤褐色
 24 ~暗褐色を呈し、細かい縦じわ及び灰白色の輪節があり、と
 25 ころどころに細根の跡がある。質は堅くて折りにくい。折面
 26 は淡褐色を呈し、繊維性で、皮層部の厚さは中心柱の径とほ
 27 ぼ等しい。

28 本品は特異なおいがあり、味は極めて辛い。

29 本品の横切片を鏡検〈5.01〉するとき、最外層は表皮から
 30 なり、表皮細胞にはしばしば油様物質を含む。表皮につづき、
 31 皮層、内皮、中心柱が認められる。皮層と中心柱は1層の内
 32 皮によって区分される。皮層及び中心柱は柔組織からなり、
 33 繊維で囲まれた維管束が散在する。柔組織中には褐色の油様
 34 物質を含む油細胞が散在し、柔細胞中にはシュウ酸カルシウ
 35 ムの単晶並びに単粒及び複粒のでんぶん粒を含む。単粒ので
 36 んぶん粒は、長卵形、楕円体、又は卵球形でへそは偏在し、
 37 径10~40 μ mである。複粒は、2~8粒からなる。

38 確認試験 本品の粉末0.5 gにアセトン5 mLを加え、5分間振
 39 り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。この液につき、
 40 薄層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験を行う。試料溶
 41 液5 μ Lを薄層クロマトグラフィー用シリカゲル(蛍光剤入り)
 42 を用いて調製した薄層板にスポットする。次にシクロヘキサ
 43 ン/酢酸エチル/酢酸(100)混液(12:8:1)を展開溶媒とし
 44 て約7 cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主

参照紫外可視吸収スペクトル

目次

ロ

ロベンザリットナトリウム 6

ア

アゼルニジピン 1

イ

イオヘキソール 1

イブプロフェンビコノール 1

エ

エダラボン 2

エパルレスタット 2

エメダスチンフマル酸塩 2

ク

クエチアピンフマル酸塩 3

セ

セトチアミン塩酸塩水和物 3

タ

タカルシトール水和物 3

ト

トラニラスト 4

ドルゾラミド塩酸塩 4

ハ

バルサルタン 4

フ

ブピバカイン塩酸塩水和物 5

プロチゾラム 5

モ

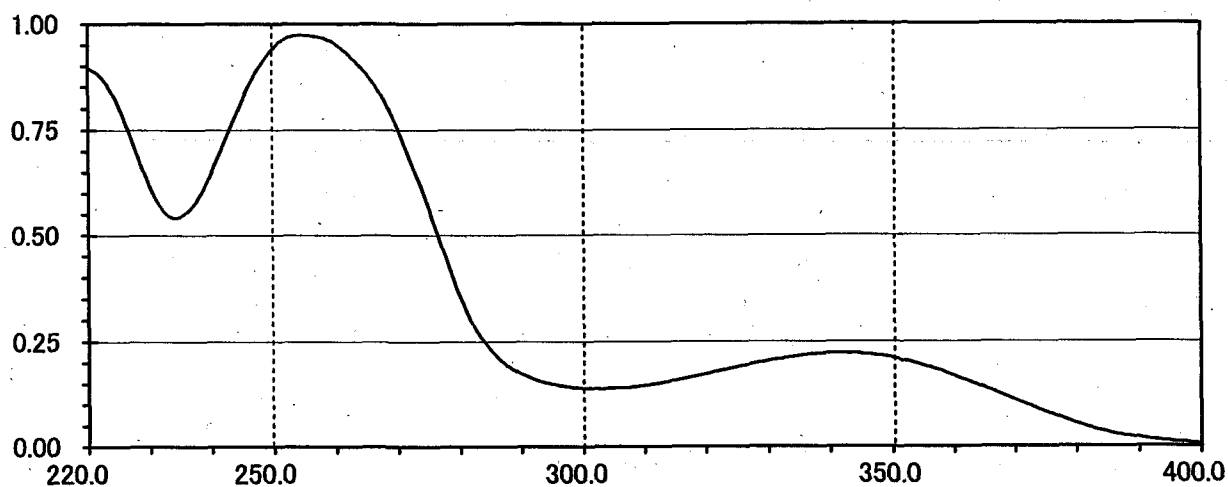
モルヒネ硫酸塩水和物 1 5

モルヒネ硫酸塩水和物 2 6

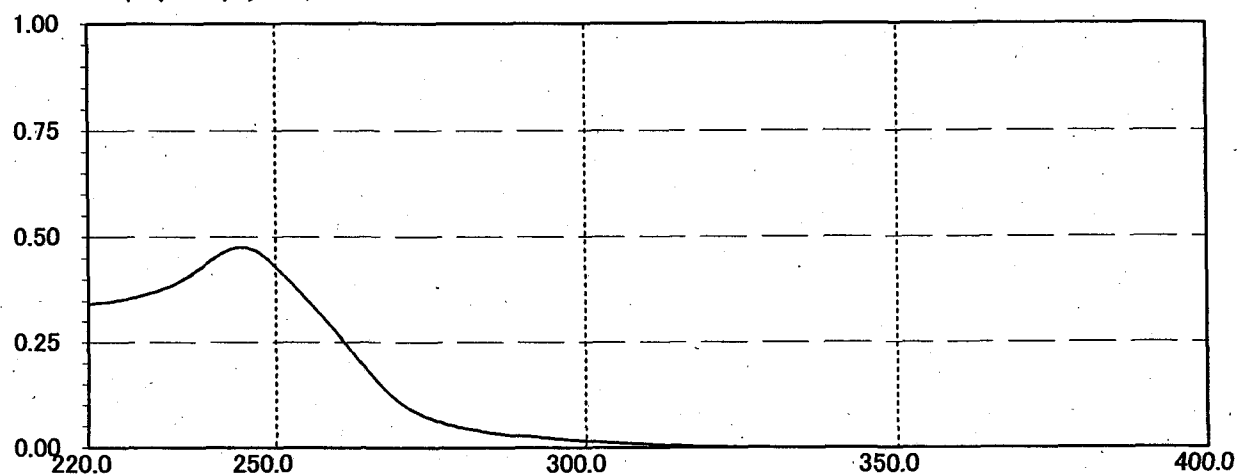
ラ

ラフチジン 6

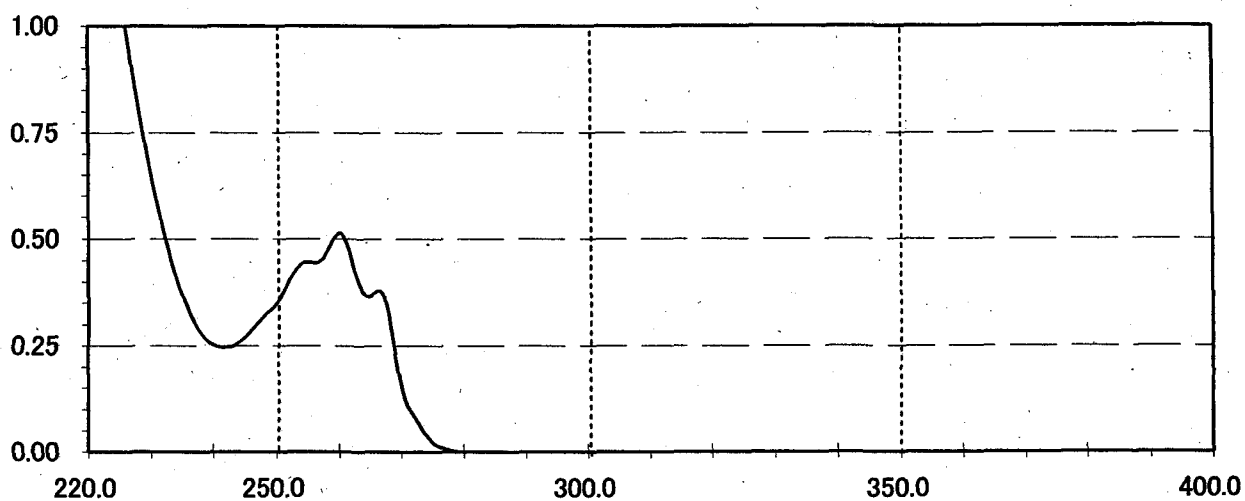
アゼルニジピン



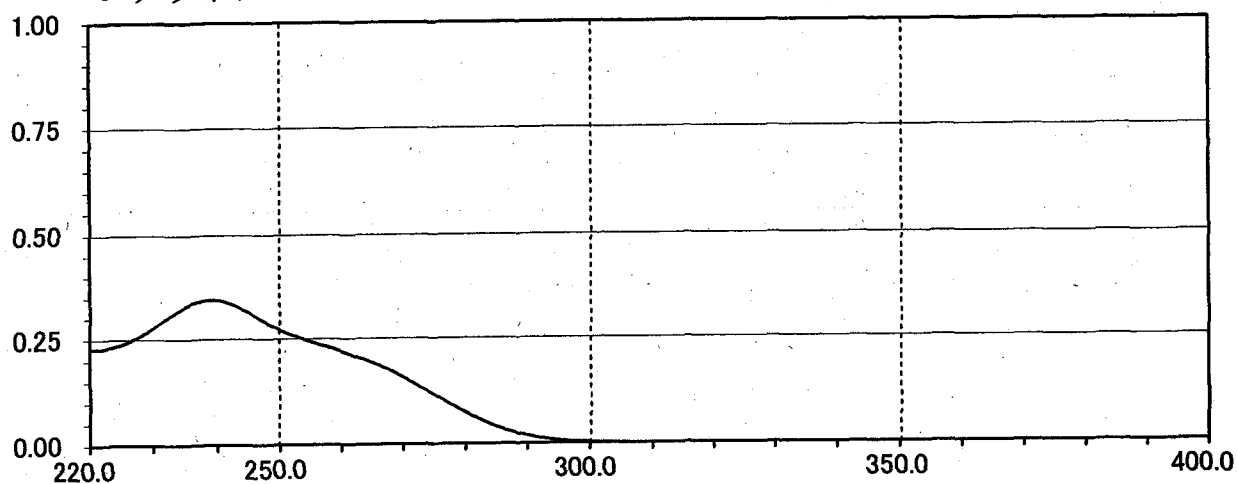
イオヘキソール



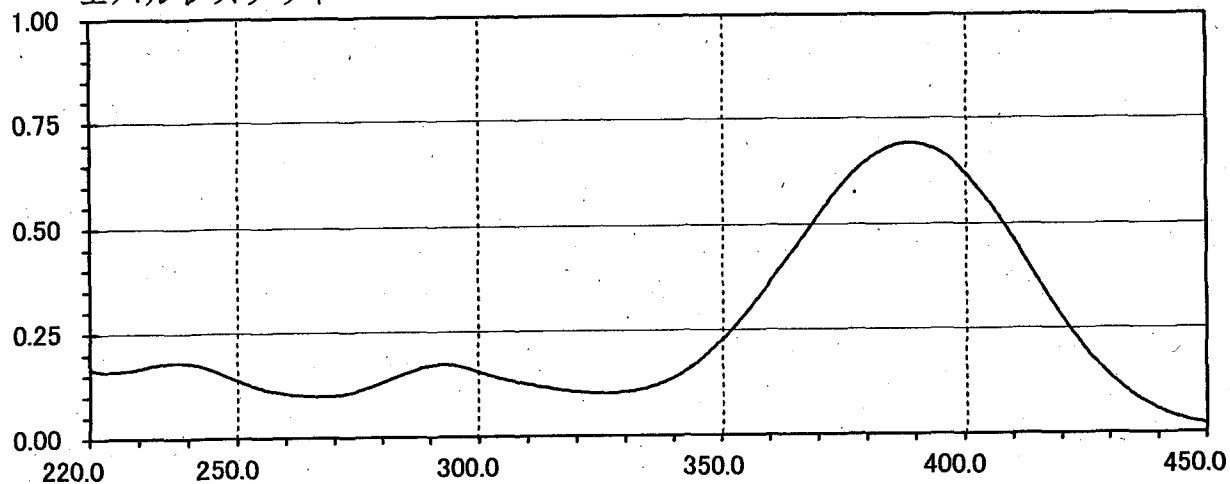
イブプロフェンピコノール



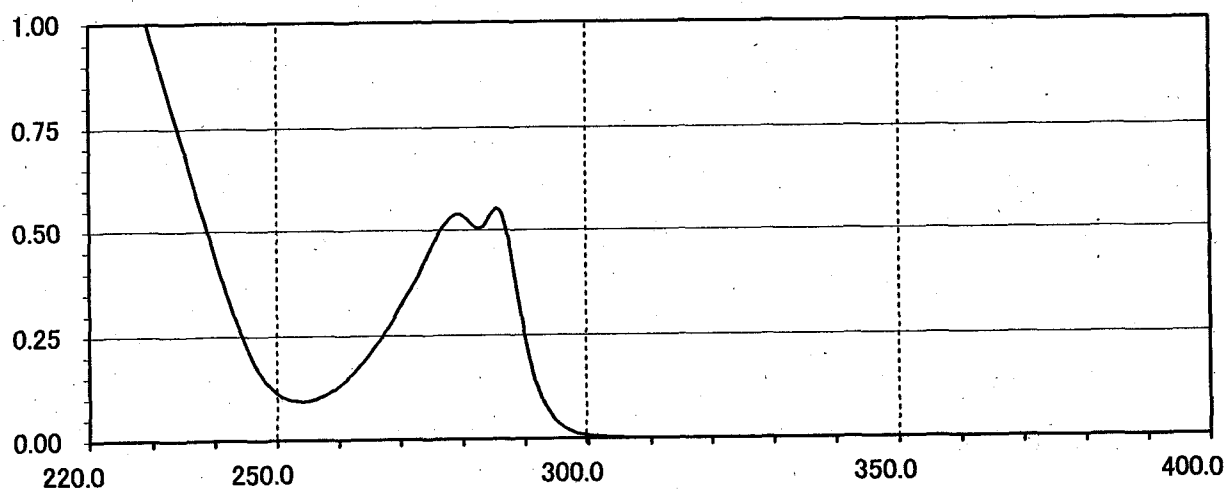
エダラボン



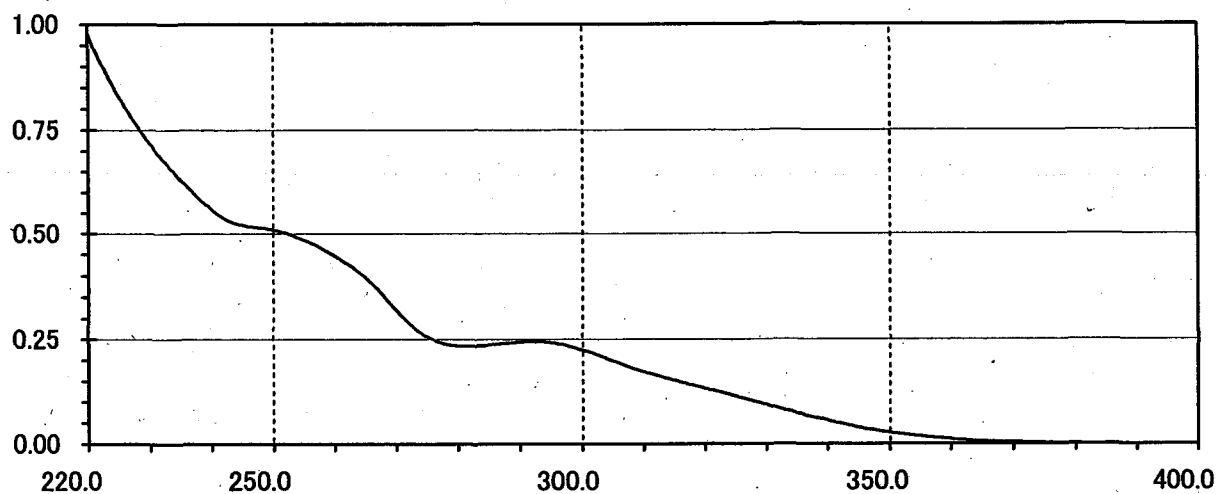
エパルレストット



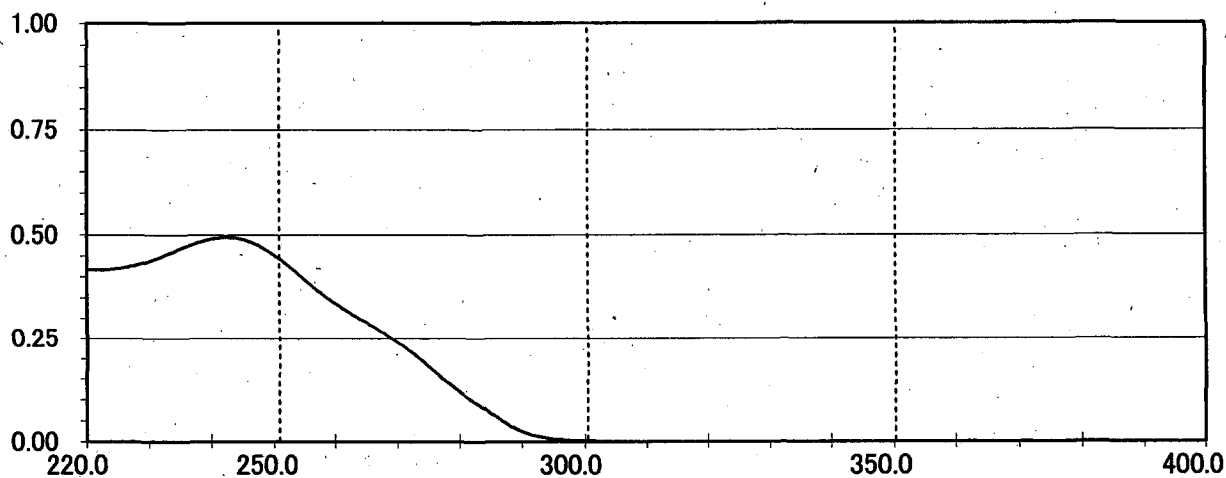
エメダスチンフマル酸塩



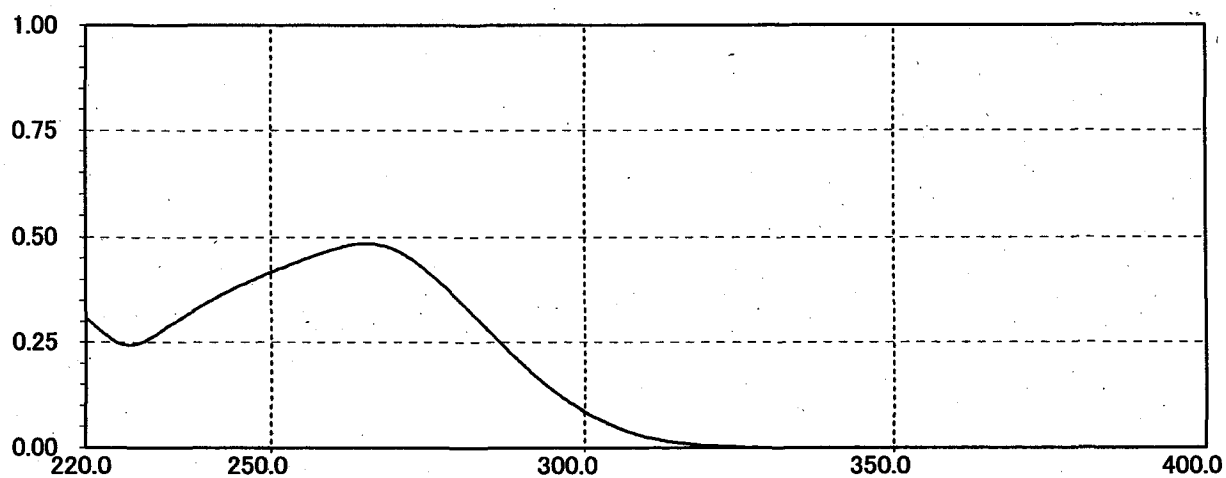
クエチアピンフマル酸塩



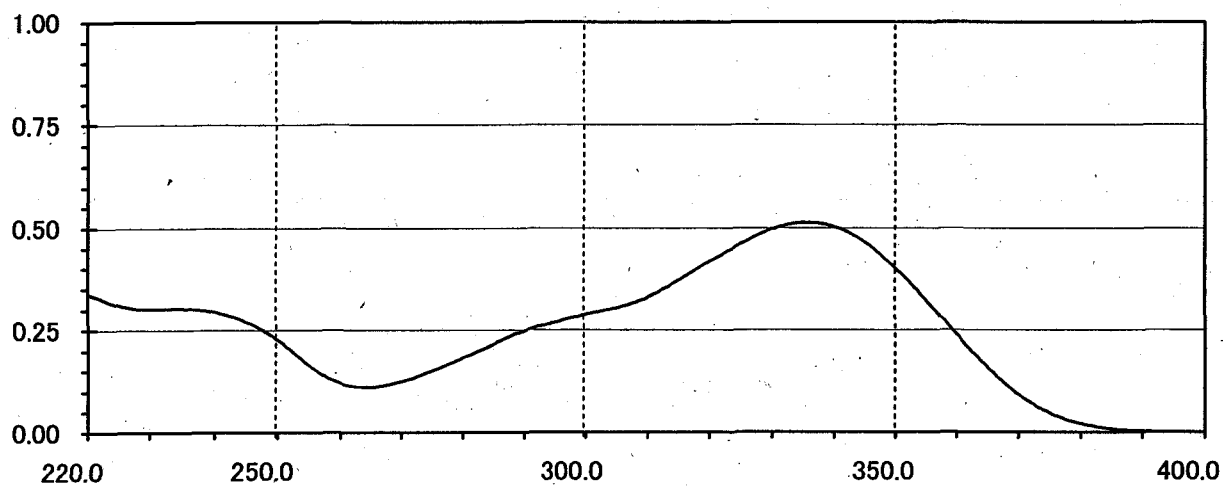
セトチアミン塩酸塩水和物



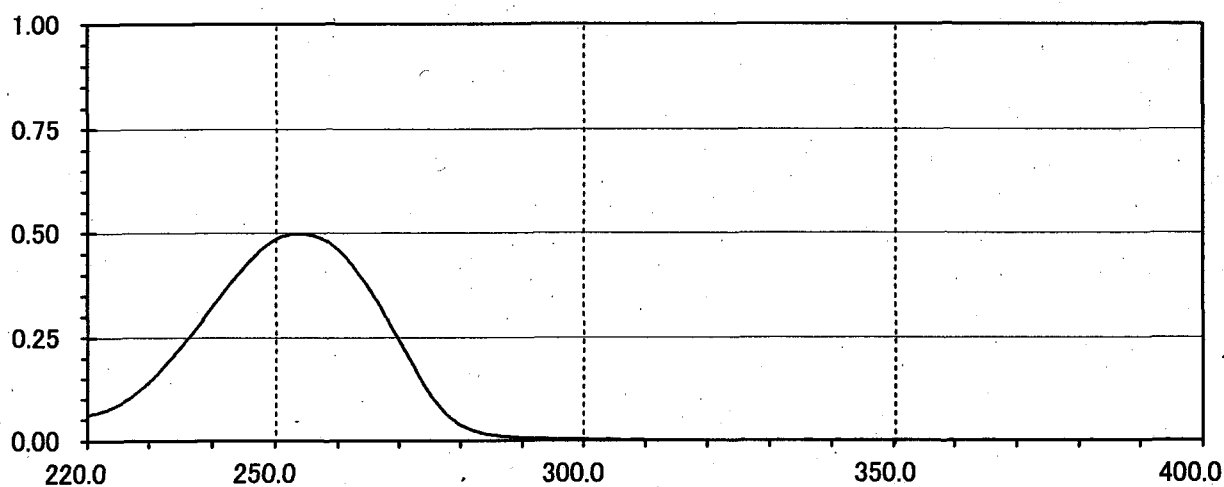
タカルシトール水和物



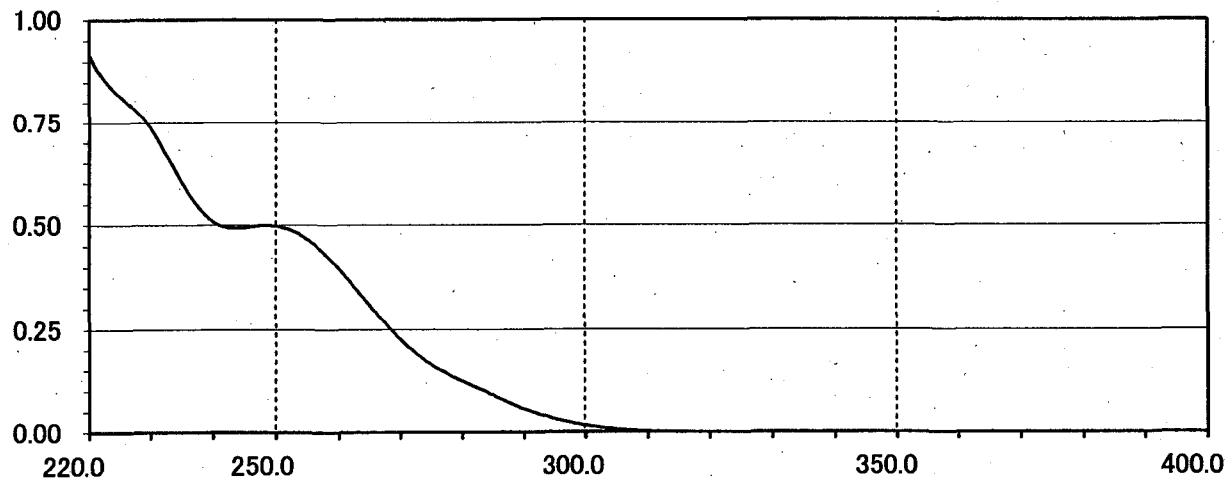
トラニラスト



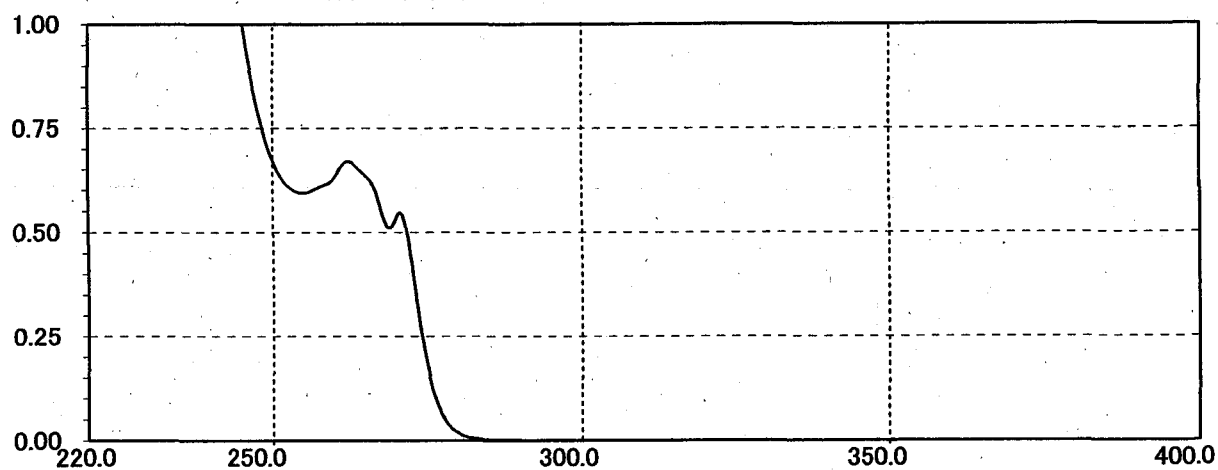
ドルゾラミド塩酸塩



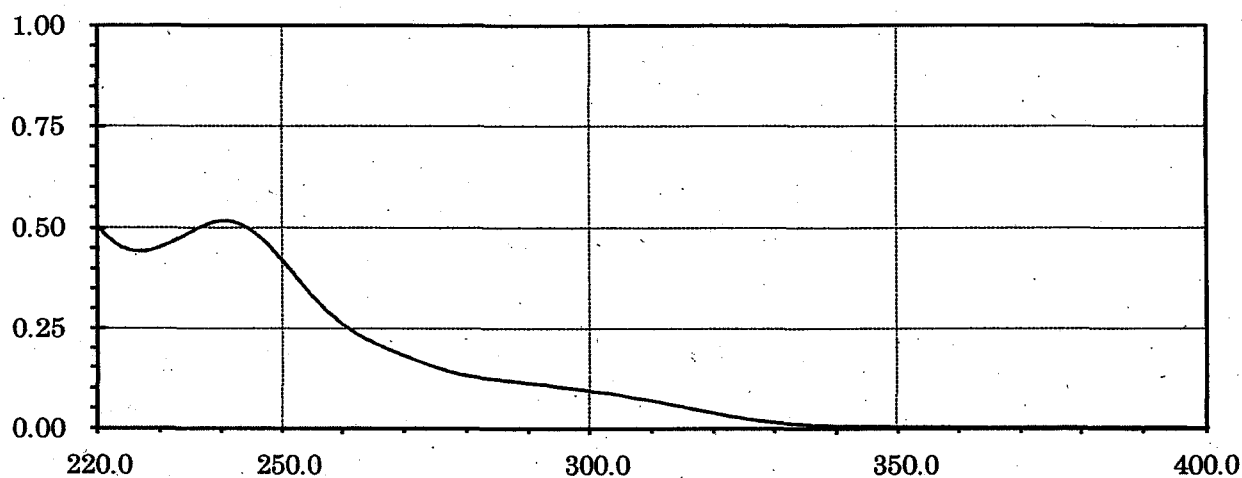
バルサルタン



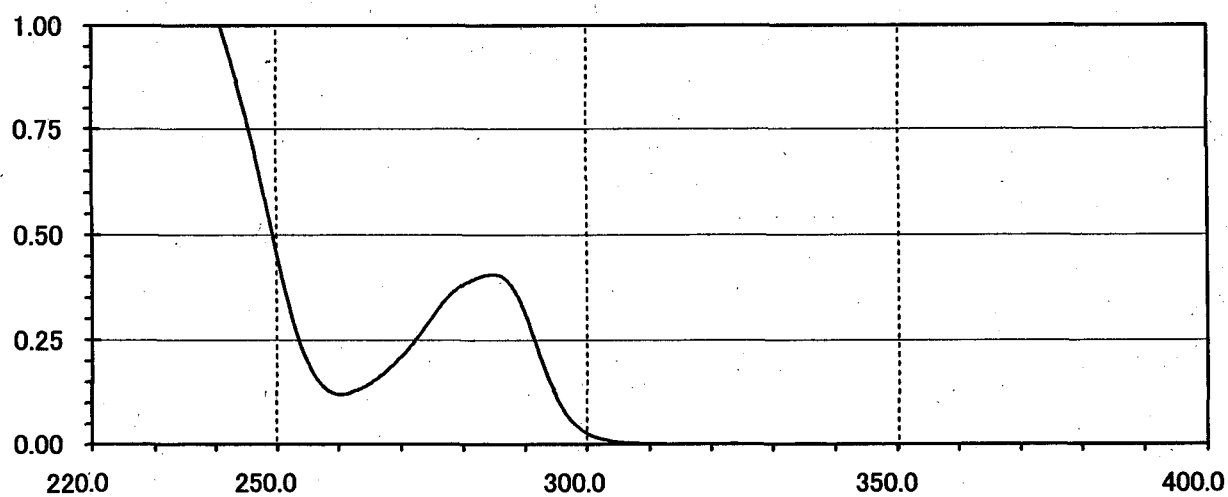
ブピバカイン塩酸塩水和物



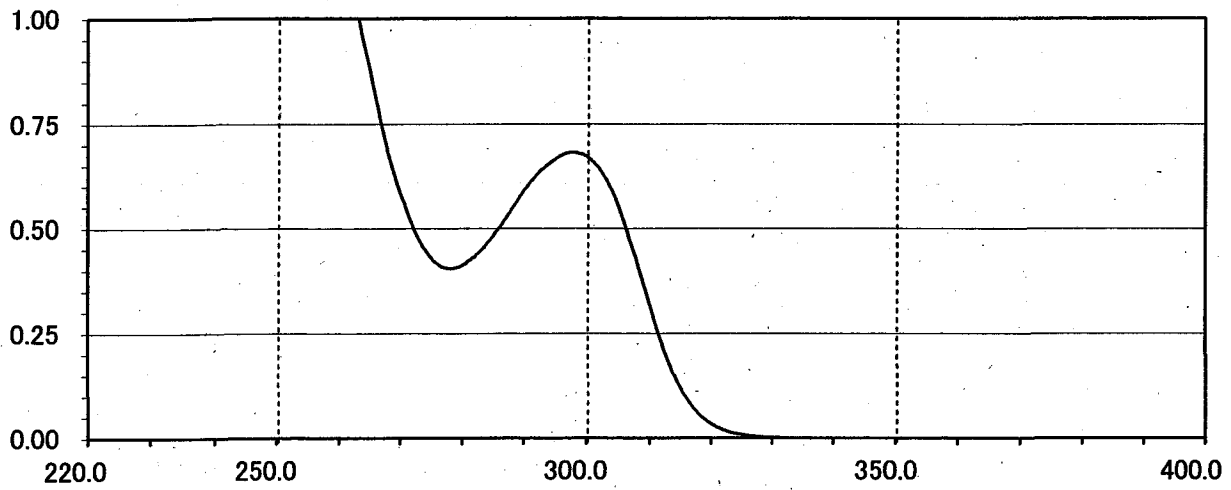
プロチゾラム



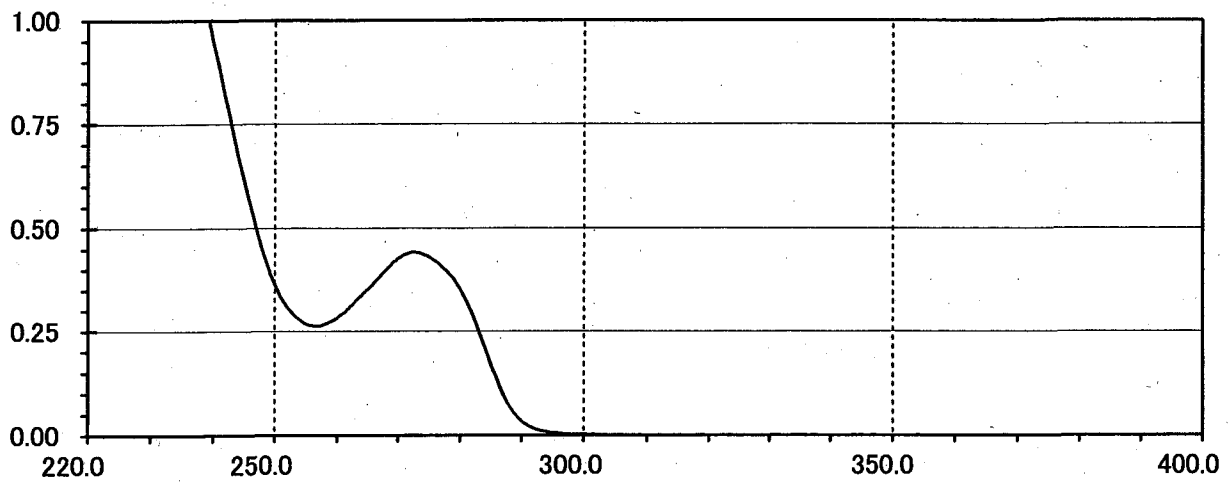
モルヒネ硫酸塩水和物1



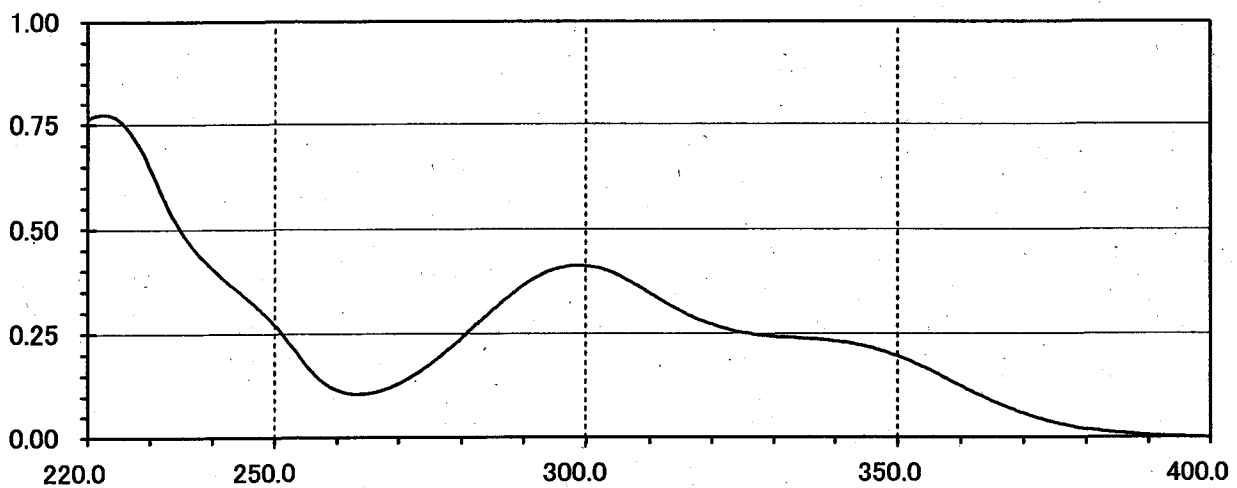
モルヒネ硫酸塩水和物2



ラフチジン



ロベンザリットナトリウム

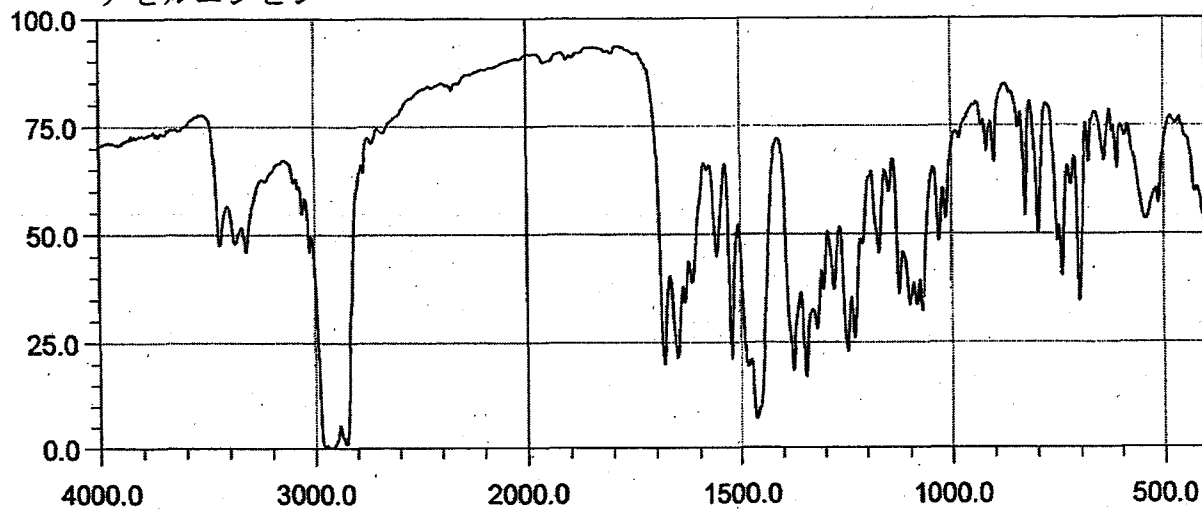


参照赤外吸収スペクトル

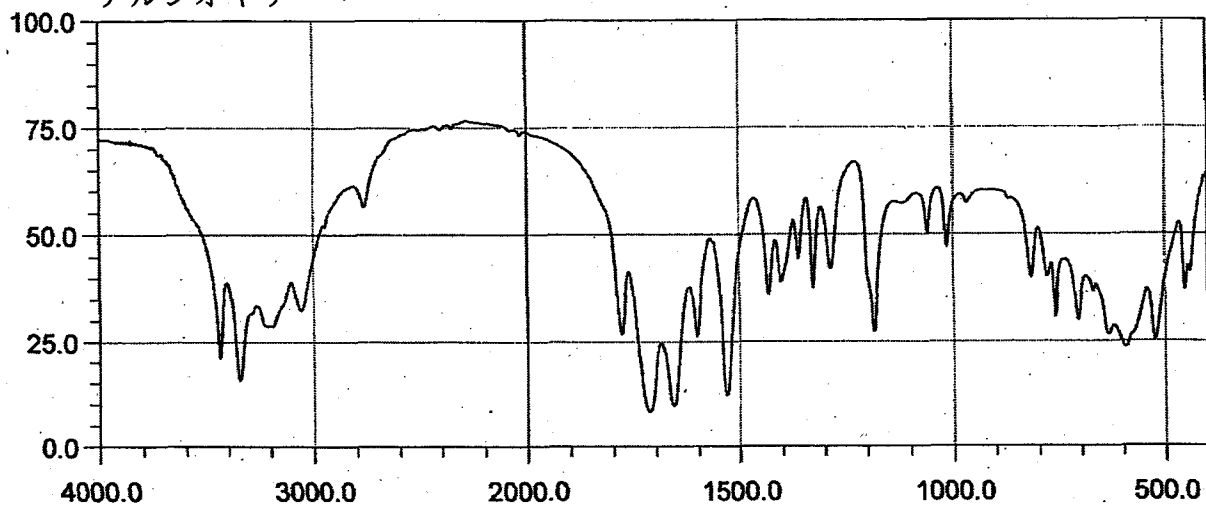
目次

ア	ドルゾラミド塩酸塩 7
アゼルニジピン 1	ノ
アルジオキサ 1	ノルエチステロン 7
イ	ハ
イオヘキソール 1	精製白糖 8
イブプロフェンピコノール 2	バルサルタン 8
エ	パントテン酸カルシウム 8
エダラボン 2	フ
エパルレスタット 2	ブピバカイン塩酸塩水和物 9
エメダスチンフマル酸塩 3	プロチゾラム 9
オ	モ
オーラノフィン 3	モルヒネ硫酸塩水和物 9
カ	ラ
カルボプラチン 3	ラフチジン 10
ク	ロ
クエチアピンフマル酸塩 4	ロベンザリットナトリウム 10
コ	
コレスチミド 4	
シ	
シーシスチン 4	
一硝酸イソソルビド 5	
セ	
セトチアミン塩酸塩水和物 5	
セフテラム ビボキシル 5	
タ	
ダウノルビシン塩酸塩 6	
タカルシトール水和物 6	
タルチレリン水和物 6	
ト	
トラニラスト 7	

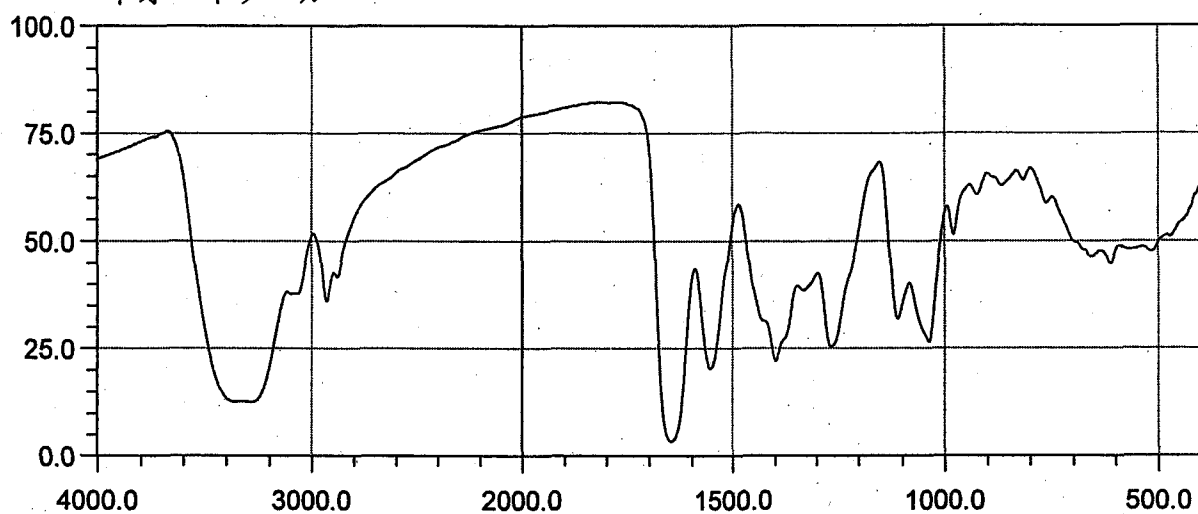
アゼルニジピン



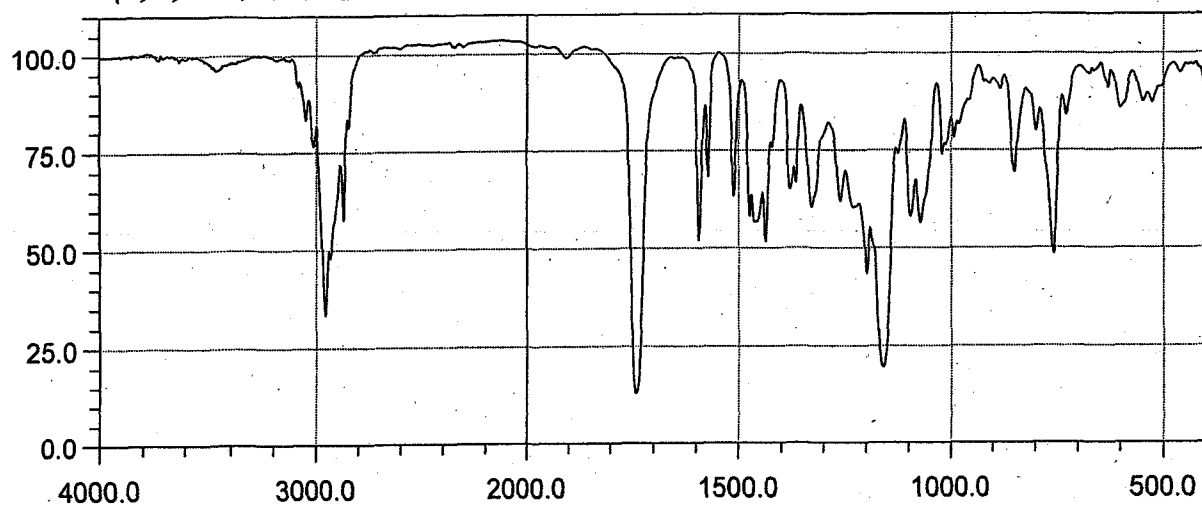
アルジオキサ



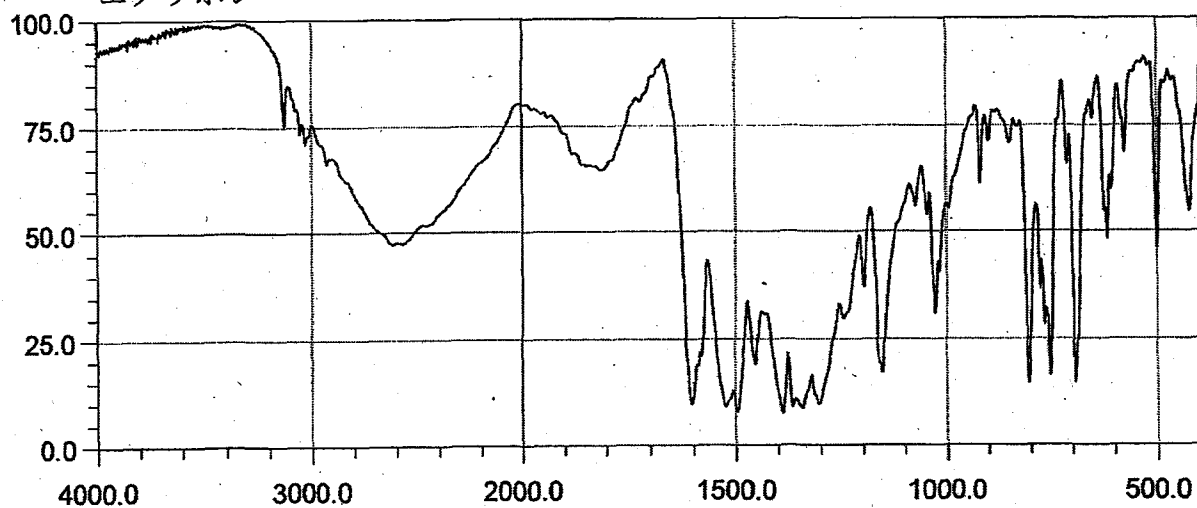
イオヘキソール



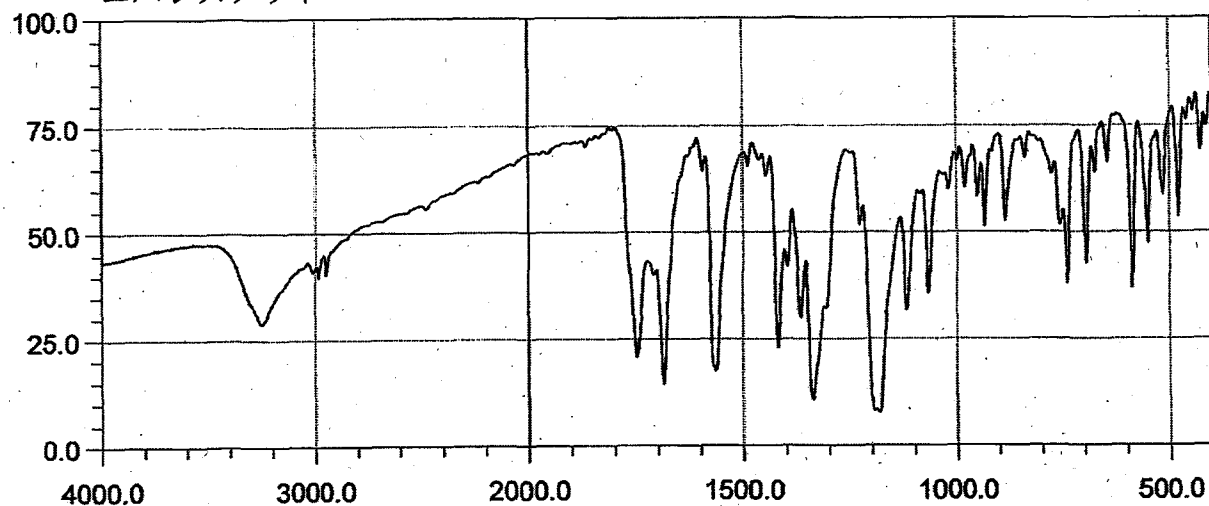
イブプロフェンピコノール



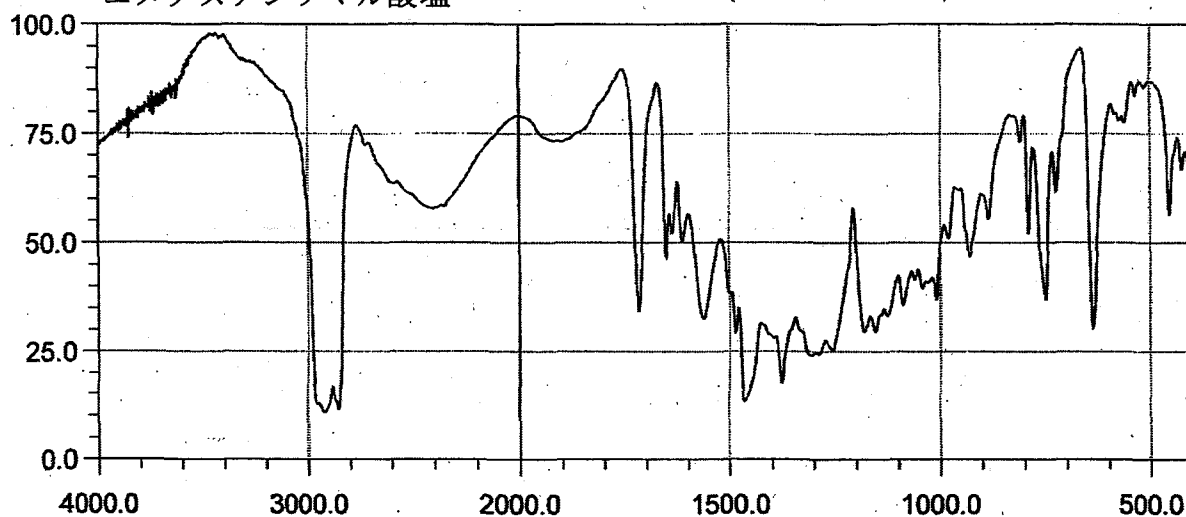
エタラボン



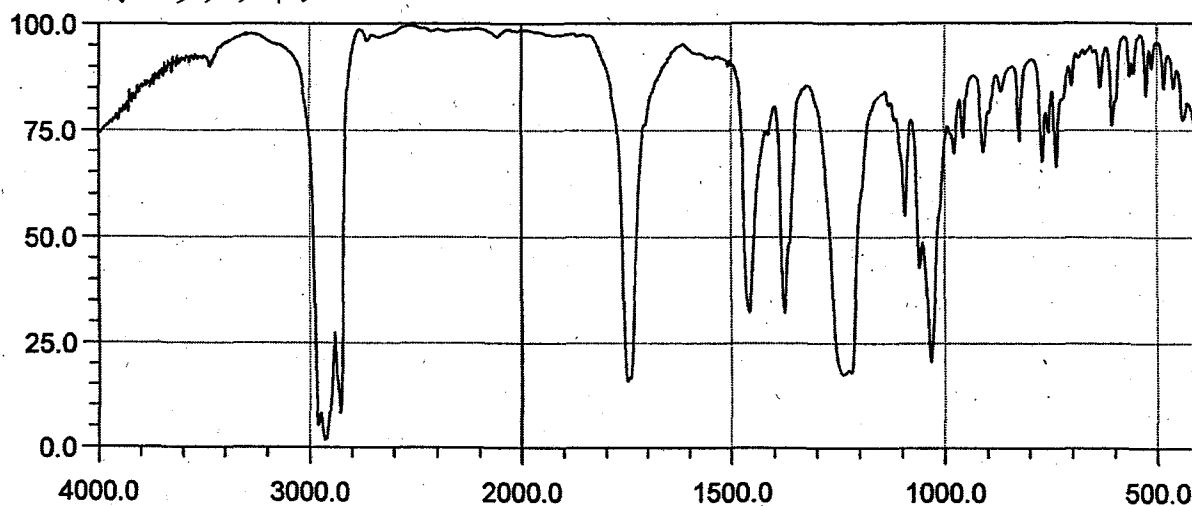
エパレスタット



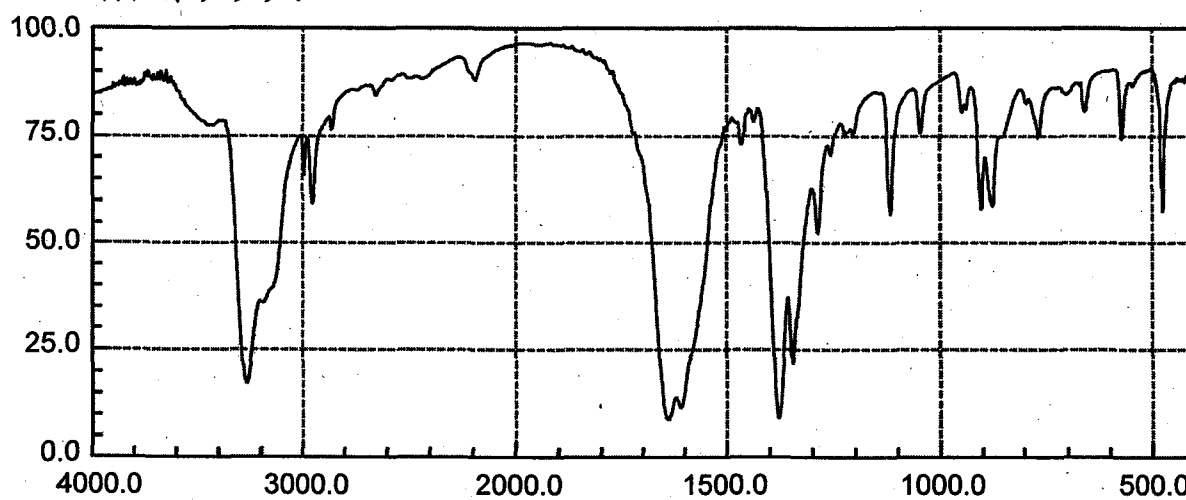
エメダスチンフマル酸塩



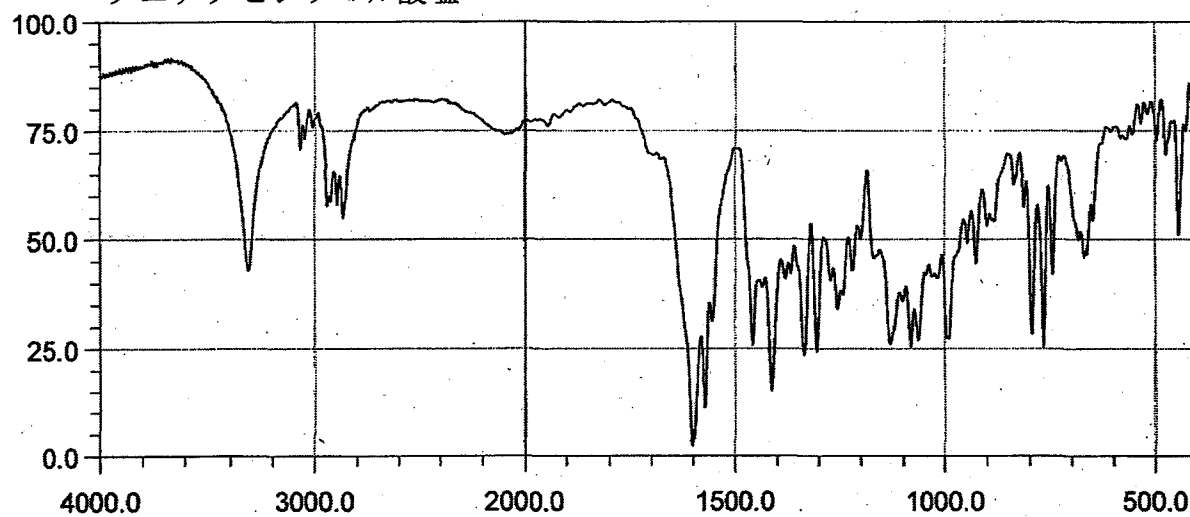
オーラノフィン



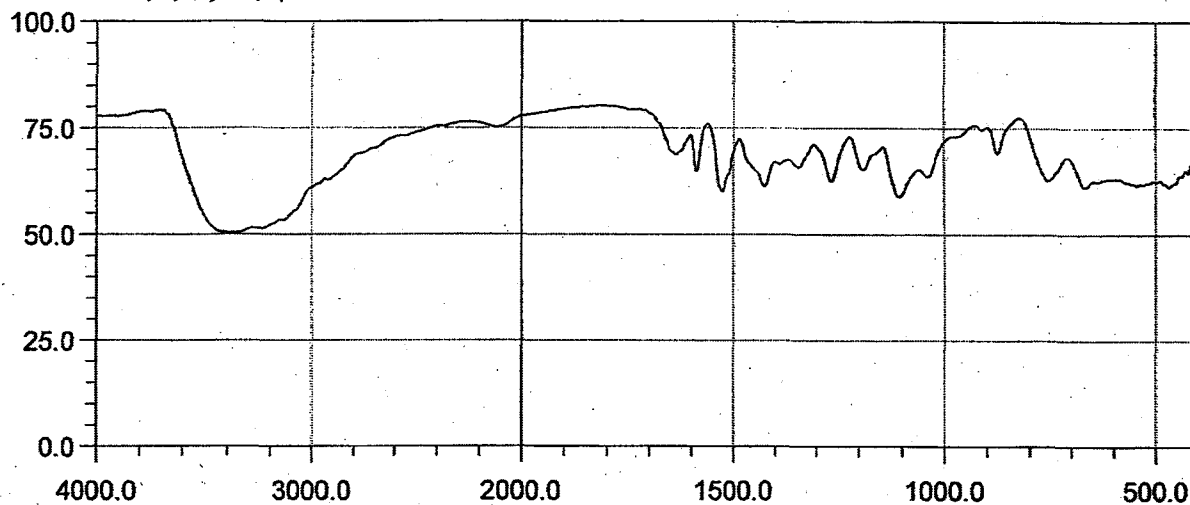
カルボプラチン



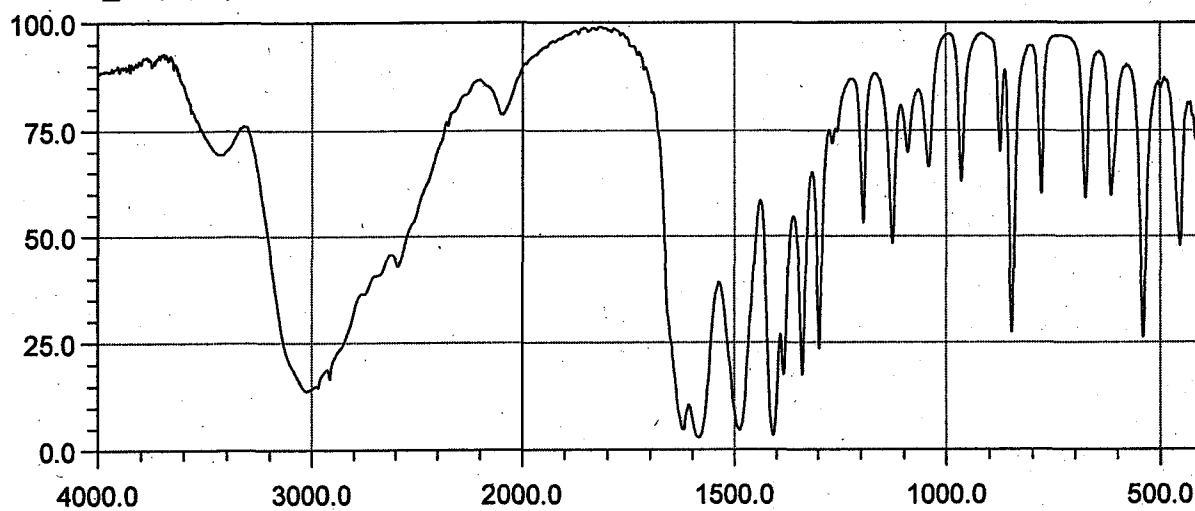
クエチアピソマル酸塩



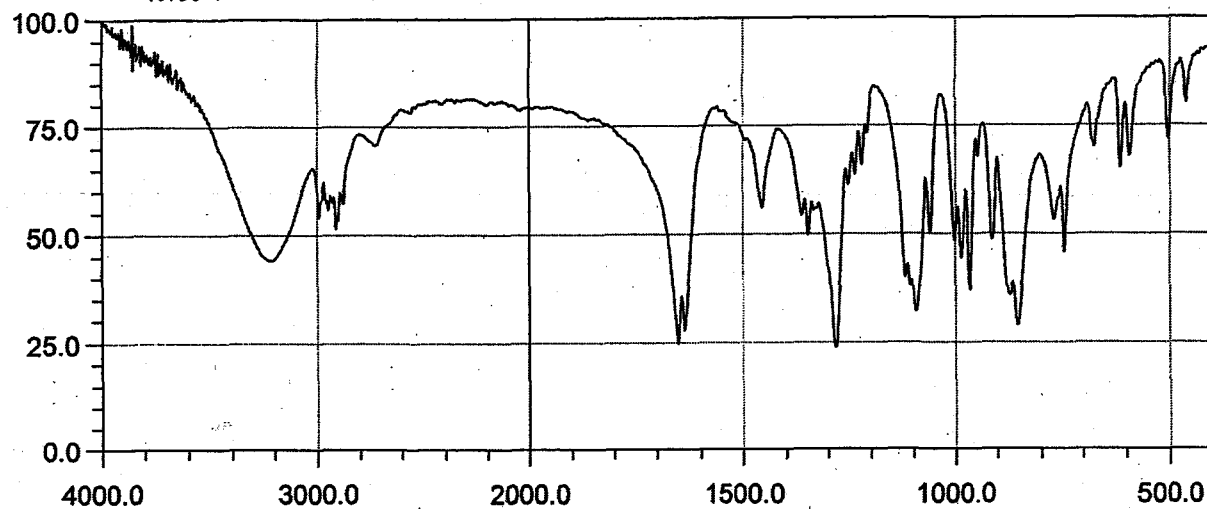
コレスチミド



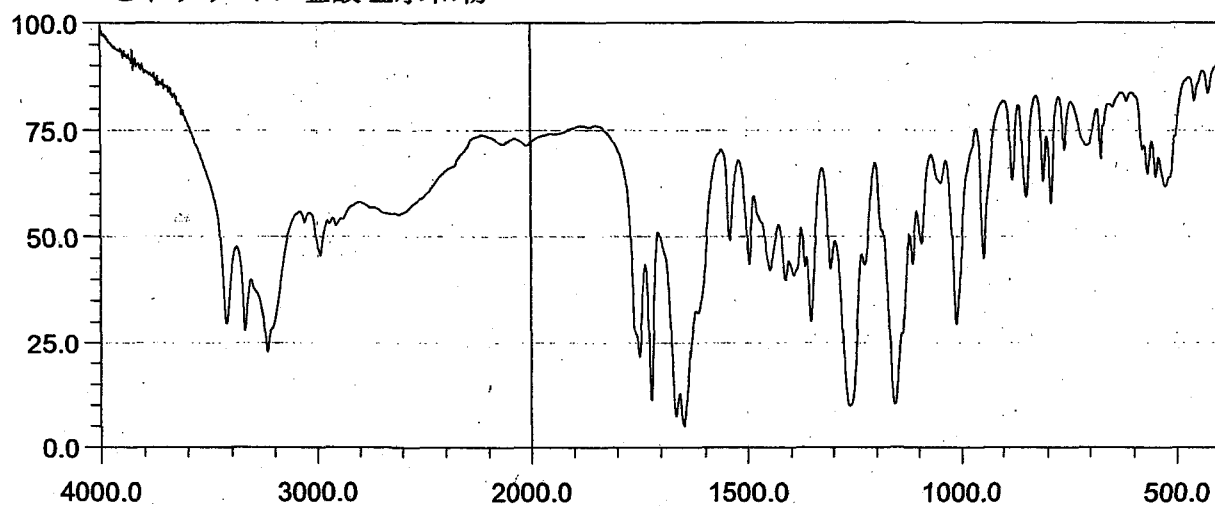
L-シスチン



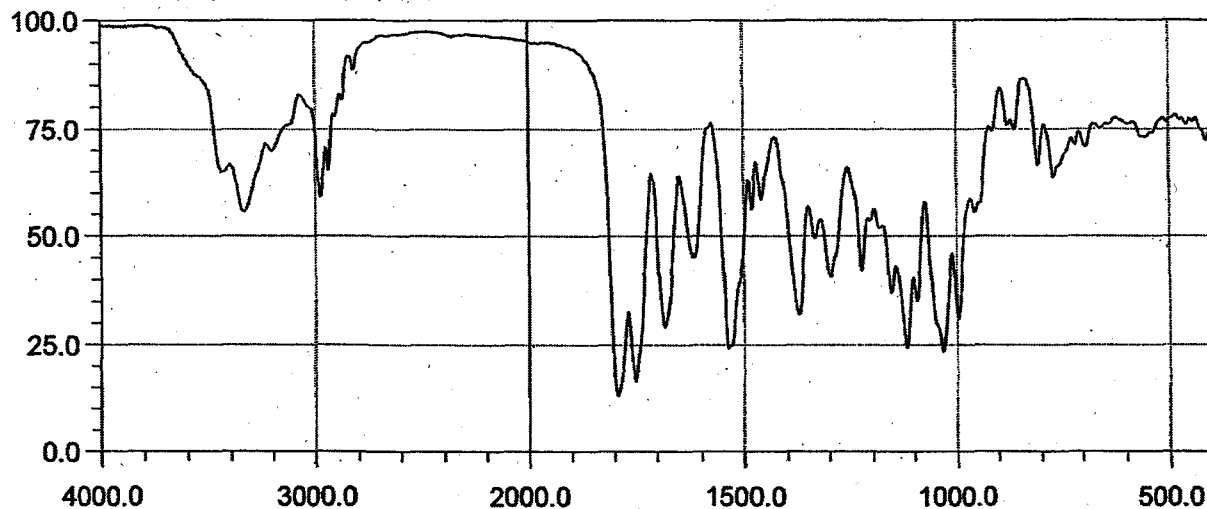
一硝酸イソソルビド



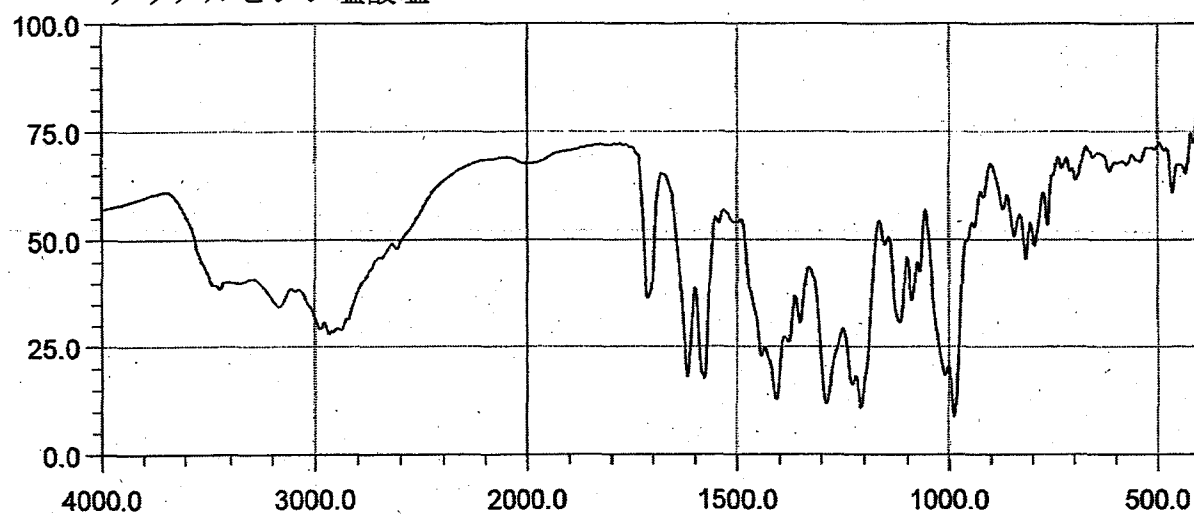
セトチアミン塩酸塩水和物



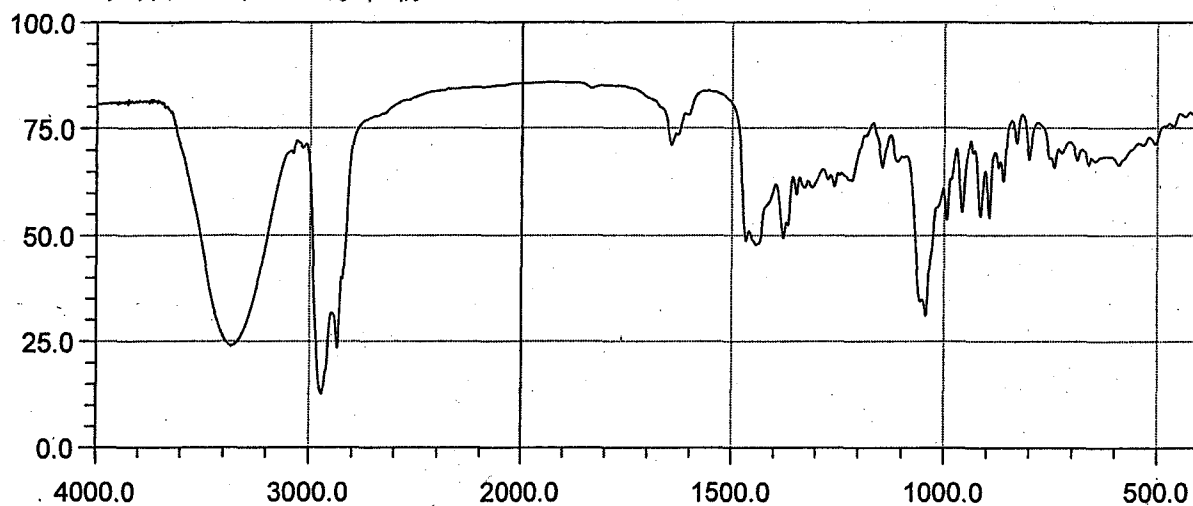
セフテラム ピボキシル



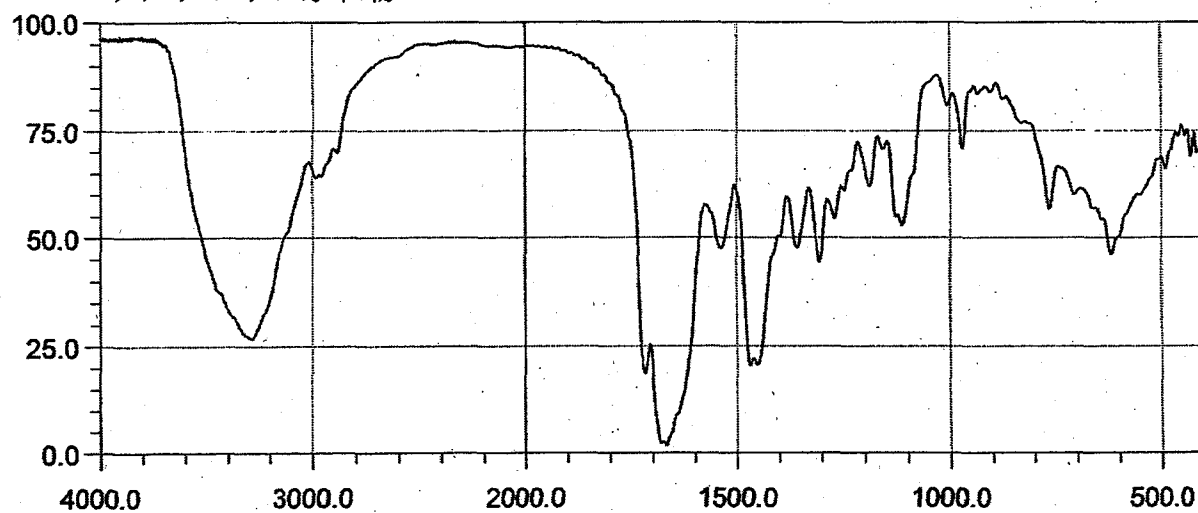
ダウノルピシン塩酸塩



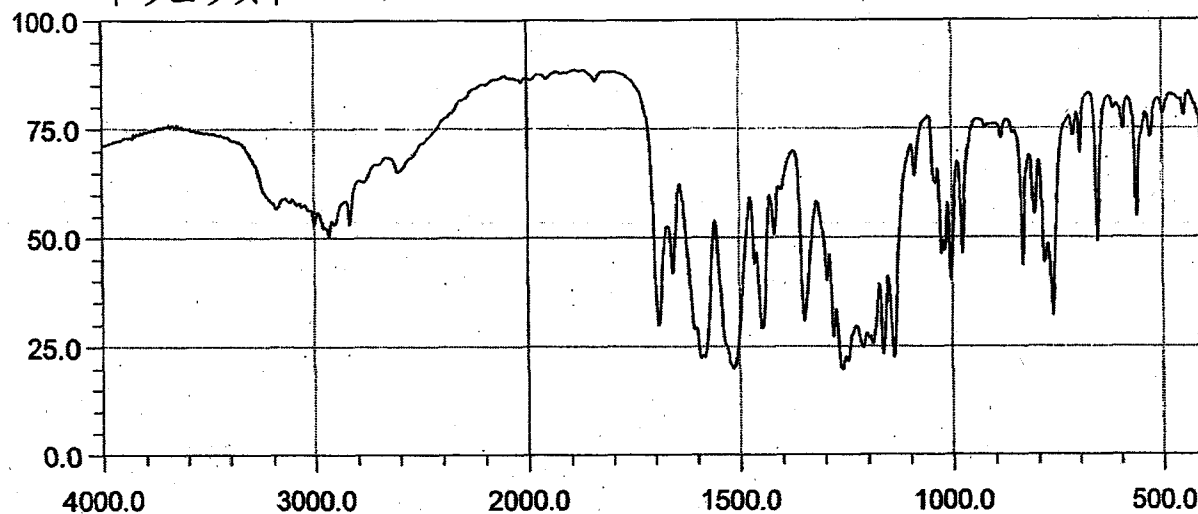
タカルシトール水和物



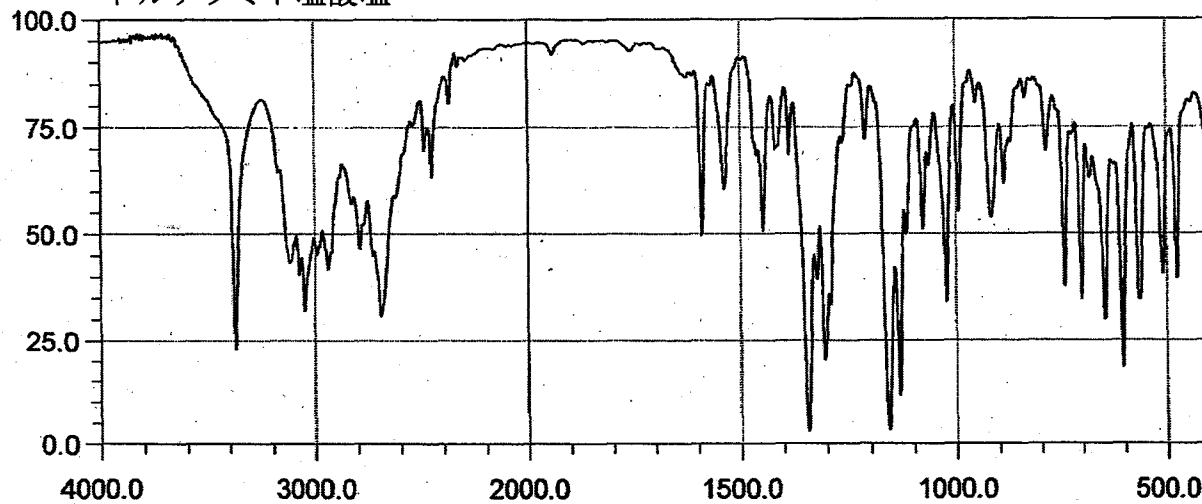
タルチレリン水和物



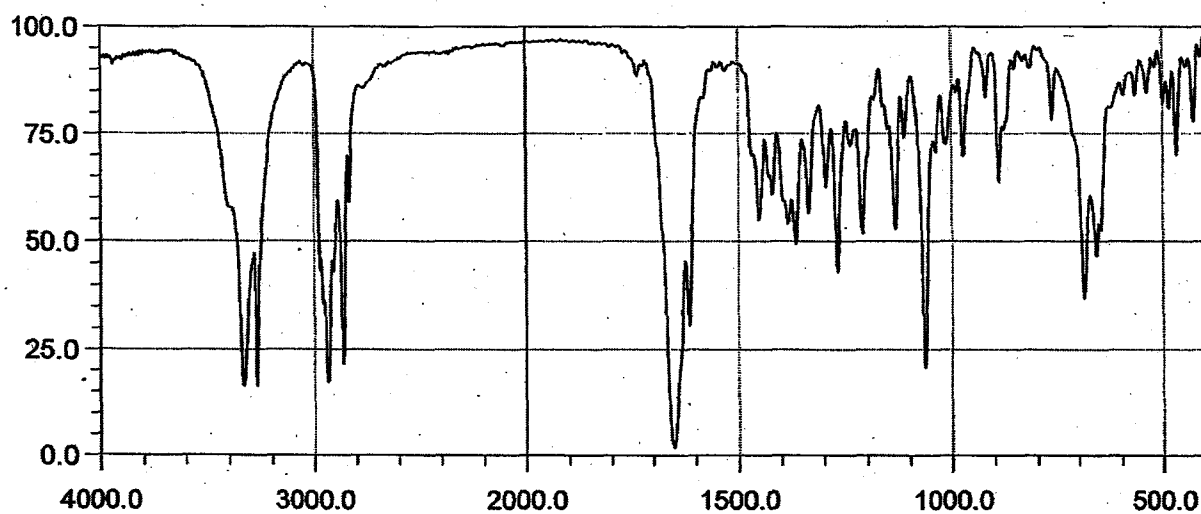
トラニラスト



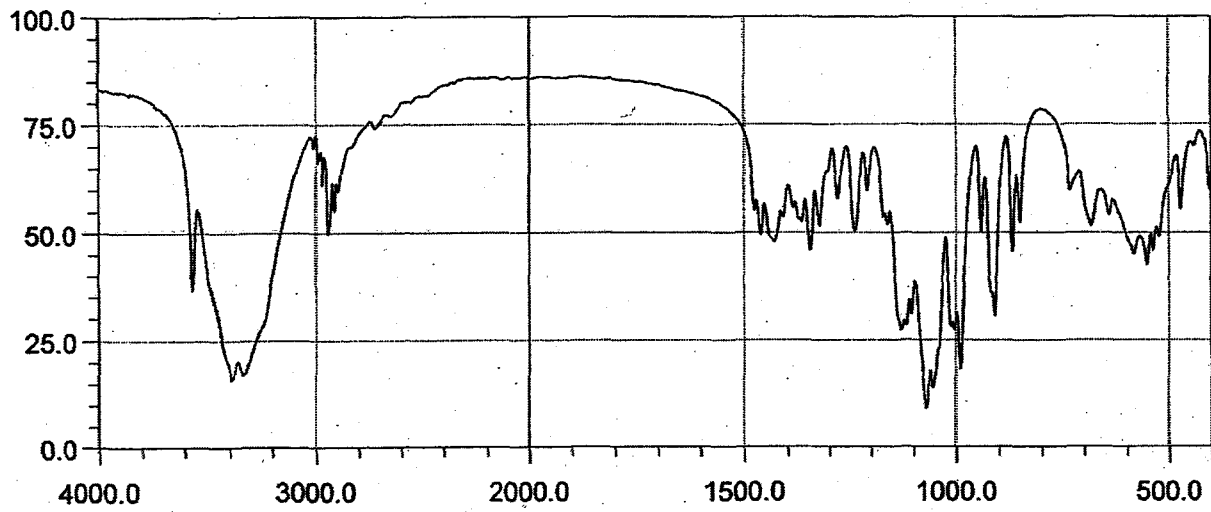
ドルゾラミド塩酸塩



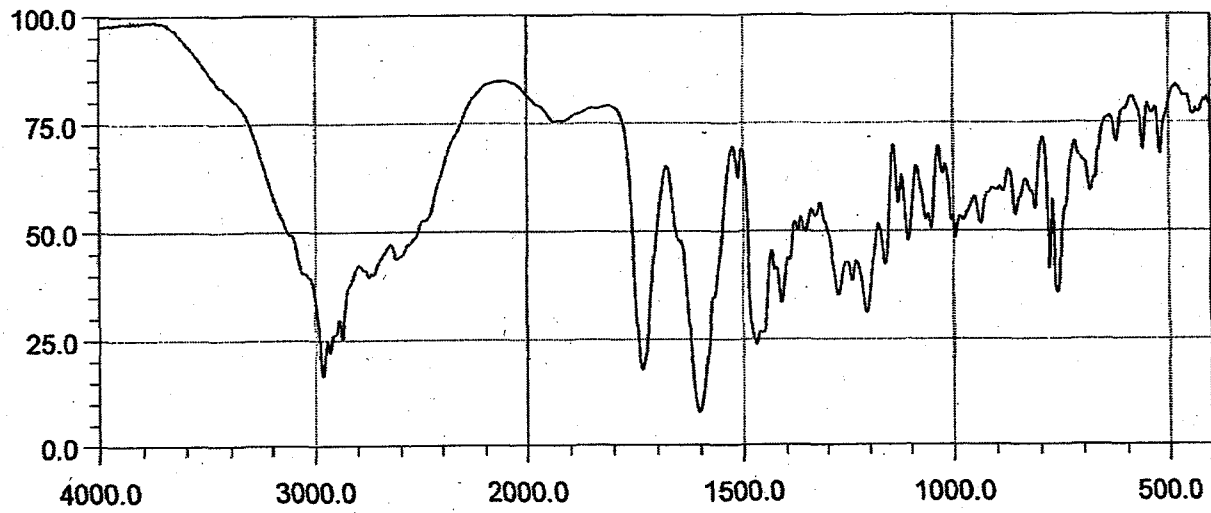
ノルエチステロン



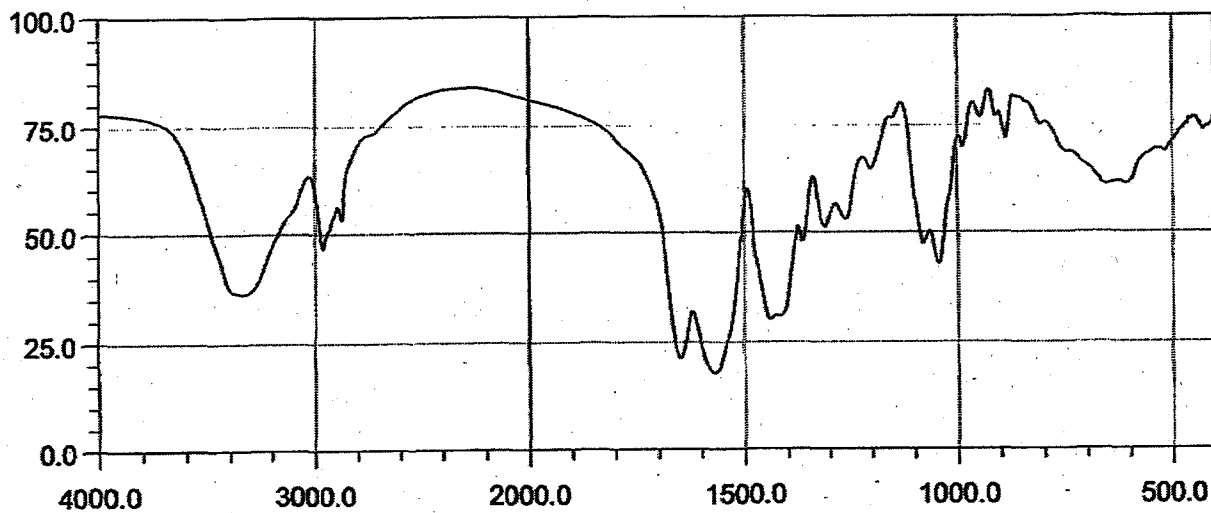
精製白糖



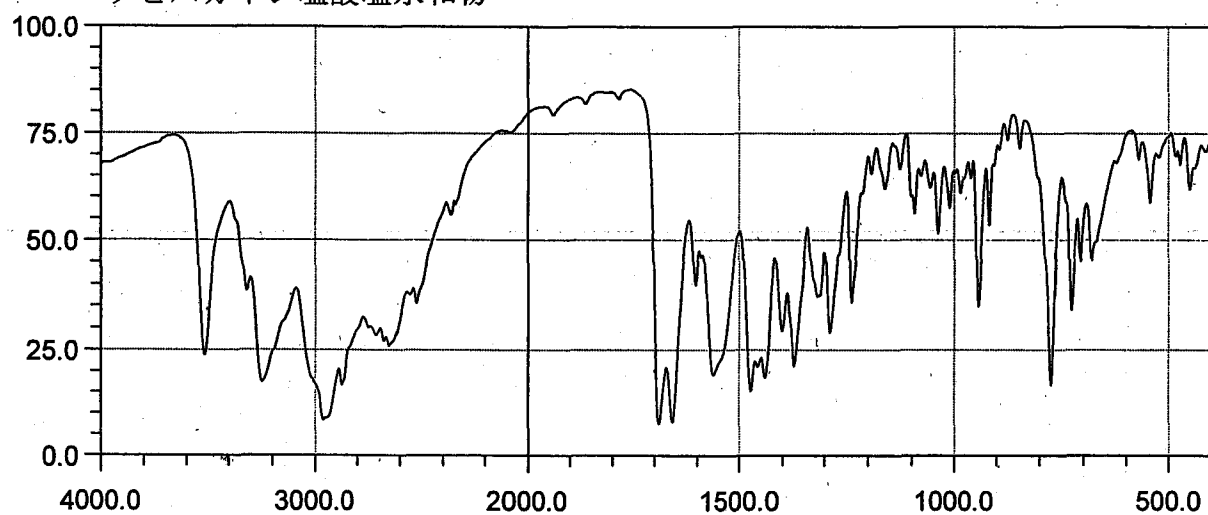
バルサルタン



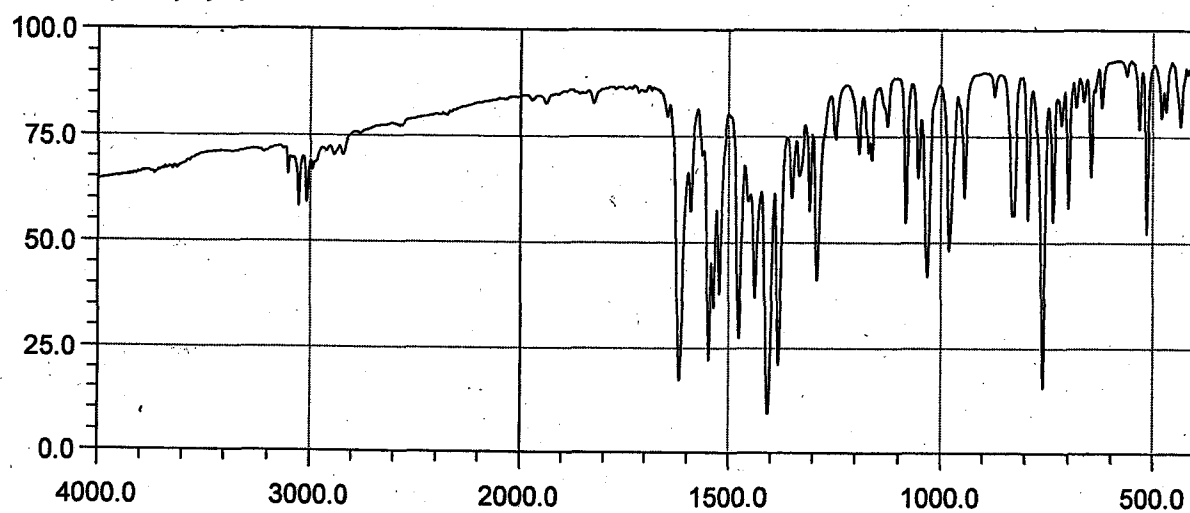
パントテン酸カルシウム



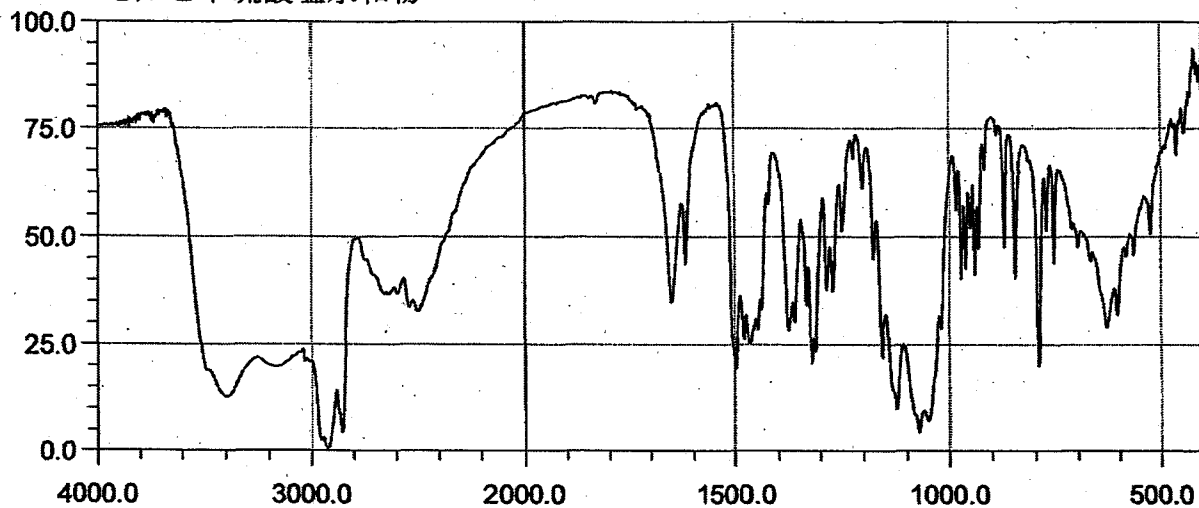
ブピバカイン塩酸塩水和物



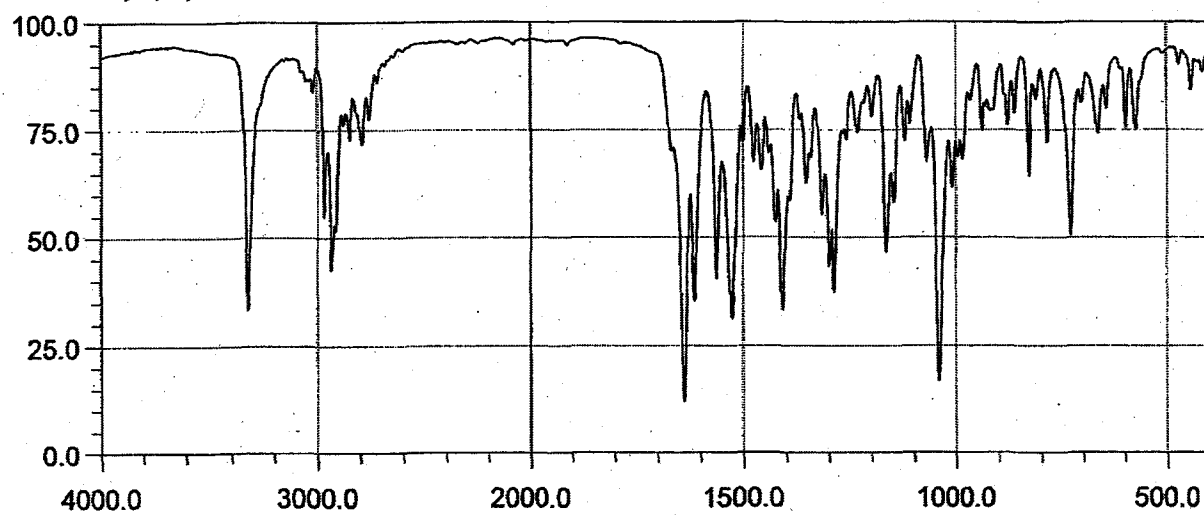
プロチゾラム



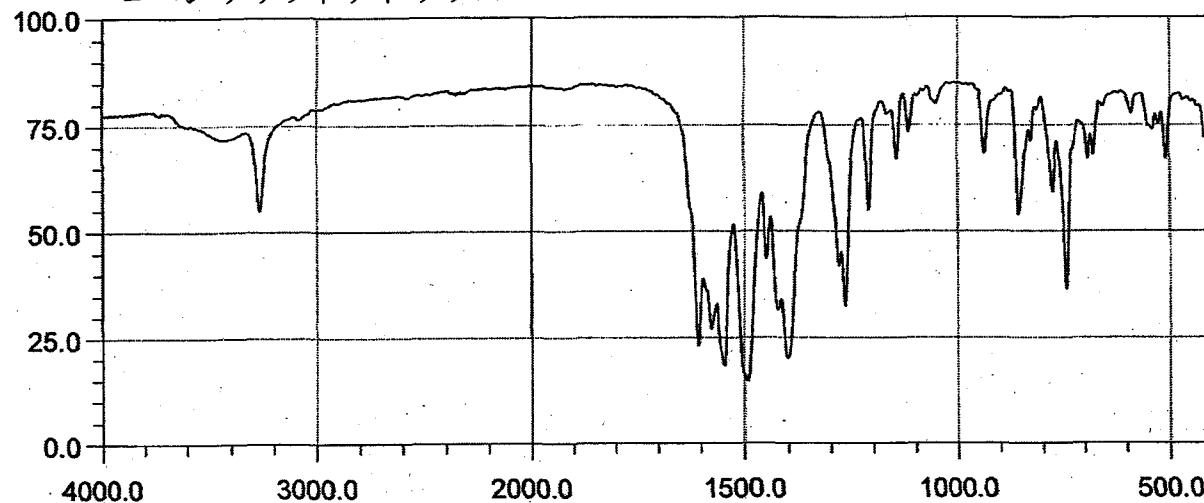
モルヒネ硫酸塩水和物



ラフチジン



ロベンザリットナトリウム



資料No. 2

日本薬局方新規収載候補品目（案）について

平成24年5月16日
日本薬局方部会

日本薬局方新規収載候補品目(案)

① 国内の医薬品の流通実態に基づき選定された医薬品

No.	収載品目
1	アナストロゾール
2	アナストロゾール錠
3	オランザピン
4	オランザピン錠
5	カペシタビン
6	カペシタビン錠
7	カモスタットメシル酸塩錠
8	ジクロフェナクナトリウム坐剤
9	ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル
10	シロドシン
11	シロドシン錠
12	ソタロール塩酸塩
13	ソタロール塩酸塩錠
14	ゾレドロン酸水和物
15	注射用ゾレドロン酸
16	タクロリムスカプセル
17	注射用ダントロレンナトリウム
18	チオトロピウム臭化物水和物
19	チクロピジン塩酸塩錠
20	ツロブテロール
21	ツロブテロールテープ
22	トリエンチン塩酸塩
23	トリエンチン塩酸塩カプセル
24	バラシクロビル塩酸塩
25	バラシクロビル塩酸塩錠
26	パロキセチン塩酸塩錠
27	ピラセタム
28	ピラセタム液
29	フェルビナクパップ
30	ペントスタチン
31	ペントスタチン注射液
32	マキサカルシトール

33	マキサカルシトール注射液
34	注射用メルファラン
35	モンテルカストナトリウム
36	モンテルカストナトリウム錠
37	ラロキシフェン塩酸塩
38	ラロキシフェン塩酸塩錠
39	リバビリン
40	リバビリンカプセル
41	リバビリン錠
42	ロスバスタチンカルシウム
43	ロスバスタチンカルシウム錠

② 医薬品製造販売承認取得企業からの収載要望に基づき選定された医薬品

No.	収載品目
44	テルミサルタン
45	テルミサルタン錠
46	ドセタキセル水和物
47	注射用ドセタキセル
48	ドセタキセル注射液
49	ランジオロール塩酸塩
50	注射用ランジオロール塩酸塩
51	ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠

③ 日本薬局方原案審議委員会生物薬品委員会にて医療上の汎用性が高いと判断され選定された医薬品

No.	収載品目
52	インスリン アスパルト（遺伝子組換え）
53	インスリン グラルギン（遺伝子組換え）
54	インスリン グラルギン（遺伝子組換え）注射液
55	インスリン リスプロ（遺伝子組換え）
56	ゴセレリン酢酸塩
57	ゴセレリン酢酸塩埋め込み注射剤
58	ペグインターフェロン アルファ 2b（遺伝子組換え）

④ 日本薬局方原案審議委員会生薬等委員会にて医療上の汎用性が高いと判断され選定された医薬品

59	ベラドンナ総アルカロイド
----	--------------

なお、本収載候補品目の名称は別途、日本薬局方原案審議委員会にて審議する予定である。

<① 国内の医薬品の流通実態に基づく医薬品の選定方法について>

第十七改正日本薬局方作成基本方針（案）の「優先的に新規収載すべき医薬品」に合致していると考えられる医療用医薬品を、下記の2つの観点から選定し、更に再審査期間が平成26年3月（第十六改正日本薬局方第二追補告示予定時期）より前に満了する品目を選定した。

なお、原薬及び製剤が日局既収載、もしくは原案準備中の品目は除外し、原薬のみが日局既収載の場合には、代表的な1製剤を候補品目とし、原薬及び製剤が日局未収載の場合には、原薬及び代表的な1製剤を候補品目とした。

1. 医療上汎用性があり、かつ必要性が高いと考えられる医薬品
➤ 選定品目の年間売り上げが100億円以上かつ処方せん発行数が100万枚以上。
2. 代替品がない医薬品（稀少疾病医薬品等）
➤ 1997年以降に希少疾病医薬品の指定（改正薬事法第77条の二第一項の規定）を受けたもののうち、承認年月日が古いものから順に10品目を候補品目とした。

連番	品目名
1	ソタロール塩酸塩
2	ソタロール塩酸塩錠
3	注射用ダントロレンナトリウム
4	トリエンチン塩酸塩
5	トリエンチン塩酸塩カプセル
6	ピラセタム
7	ピラセタム液
8	ペントスタチン
9	ペントスタチン注射液
10	注射用メルファラン

資料No. 3

日本薬局方の参考情報の改正（案）について

平成24年5月16日
日本薬局方部会

日本薬局方の参考情報の改正（案）の概要

本改正案の要旨は、次のとおりである。

1. 参考情報

1.1. 参考情報中、新たに収載する項目は次のとおりである。

(1)	固体－水間の相互作用：吸・脱着等温線と水分活性の測定	(2)	動的光散乱法による液体中の粒子径測定法
(3)	核磁気共鳴(NMR)法を利用した定量技術と日本薬局方試薬への応用		

(1) 参考情報 G2. 固体－水間の相互作用：吸・脱着等温線と水分活性の測定

日米欧3薬局方で国際調和された事項に伴い、新たに収載する。

(2) 参考情報 G2. 動的光散乱法による液体中の粒子径測定法

DDS 製剤など医薬品の有効性、安全性を確保する上で粒子径の管理が重要であるため、液体中のサブミクロン、粒子の粒子径及び粒子径分布を測定する試験法(光子相関法及び周波数解析法)を、新たに収載する。

(3) 参考情報 G5. 核磁気共鳴(NMR)法を利用した定量技術と日本薬局方試薬への応用

生薬の定量分析用標品は、市販可能な試薬について規格を日局の試薬・試液の項で定めている。定量値の信頼性を向上させるため核磁気共鳴（NMR）法を利用した定量技術を新たに収載し、生薬用定量用試薬への応用を目指す。

1.2. 参考情報中、改正する項目は次のとおりである。

(1)	近赤外吸収スペクトル測定法	(2)	ペプチド及びタンパク質の質量分析
(3)	無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法	(4)	医薬品等の試験に用いる水
(5)	製薬用水の品質管理	(6)	第十六改正日本薬局方における国際調和

(1) 参考情報 G1. 近赤外吸収スペクトル測定法

全面的に記載整備する。

(2) 参考情報 G3. ペプチド及びタンパク質の質量分析

一般試験法に新規収載される「2.62 質量分析法」に合わせ、質量分析に係る記載を整備する。

(3) 参考情報 G4. 無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法

国内外のガイドラインとの整合、最新の技術・学問の導入を目的に、全面的に改正する

(4) 参考情報 G8. 医薬品等の試験に用いる水

一般試験法に新規収載される「2.63 誘導結合プラズマ発光分光分析法及び誘導結合プラズマ質量分析法」に合わせ、整備する。

(5) 参考情報 G8. 製薬用水の品質管理

製薬用水の選択基準の他、全面的に記載整備する。

(6) 参考情報 G9. 第十六改正日本薬局方における国際調和

改正項目に合わせ、整備する。

1.3. 参考情報中、名称変更を行う項目は次のとおりである。

(1)	無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法 → 無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法
-----	--

1.4. 参考情報中、削除する項目は次のとおりである。

(1)	誘導結合プラズマ発光分光分析法
-----	-----------------

(1) 参考情報 G1.

一般試験法に新規収載される「2.63 誘導結合プラズマ発光分光分析法及び誘導結合プラズマ質量分析法」に合わせ、参考情報から削除する。

参考情報名	新規	改正
G1. 理化学試験関連		
胃腸薬のpH試験法		
医薬品の残留溶媒ガイドライン及び残留溶媒試験法の記載例		
近赤外吸収スペクトル測定法		○
システム適合性		
中心静脈栄養剤中の微量アルミニウム試験法		
分析法バリデーション		
誘導結合プラズマ発光分光分析法		
G2. 物性関連		
固体又は粉体の密度		
固体－水間の相互作用：吸・脱着等温線と水分活性の測定		○
動的光散乱法による液体中の粒子径測定法		○
粉体の細かさの表示法		
粉体の流動性		
レーザー回折法による粒子径測定		
G3. 生物薬品関連		
アミノ酸分析法		
SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法		
キャピラリー電気泳動法		
タンパク質定量法		
等電点電気泳動法		
日局生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件		
日本薬局方の通則等に規定する動物由来医薬品起源としての動物に求められる要件		
バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験		
ペプチド及びタンパク質の質量分析		○
ペプチドマップ法		
G4. 微生物関連		
遺伝子解析による微生物の迅速同定法		
エンドキシン規格値の設定		
蛍光染色による細菌数の迅速測定法		
最終滅菌医薬品の無菌性保証		
最終滅菌法及び滅菌指標体		
培地充填試験法(プロセスシミュレーション)		
微生物殺滅法		
非無菌医薬品の微生物学的品質特性		

[参考情報収載項目一覧表]

参考情報名	新規	改正
保存効力試験法		
無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法		○
G5. 生薬関連		
アリストロキア酸について		
遺伝子情報を利用する生薬の純度試験		
核磁気共鳴(NMR)法を利用した定量技術と日本薬局方試薬への応用	○	
日本薬局方収載生薬の学名表記について		
G6. 製剤関連		
錠剤の摩損度試験法		
G7. 容器・包装関連		
プラスチック製医薬品容器		
G8. 水関連		
医薬品等の試験に用いる水		○
製薬用水の品質管理		○
G9. その他		
第十六改正日本薬局方における国際調和		○

参考情報

目 次

参考情報	1
G1. 理化学試験関連	1
近赤外吸収スペクトル測定法	1
G2. 物性関連	4
固体－水間の相互作用：吸・脱着等温線と水分活性の測定	4
動的光散乱法による液体中の粒子径測定法	6
G3. 生物薬品関連	8
ペプチド及びタンパク質の質量分析	8
G4. 微生物関連	10
無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法	10
G5. 生薬関連	15
核磁気共鳴(NMR)法を利用した定量技術と日本薬局方試薬への応用	15
G8. 水関連	16
医薬品等の試験に用いる水	16
製薬用水の品質管理	16
G9. その他	22
第十六改正日本薬局方における国際調和	22

1 近赤外吸収スペクトル測定法

2 次のように改める。

3 近赤外吸収スペクトル測定法(NIR)は、被検物質による近赤
4 外領域における光の吸収スペクトルを測定し、その解析を行う
5 ことにより、物質の定性的又は定量的評価を行うための分光学
6 的方法の一つである。

7 近赤外光は、可視光と赤外光の間にあって、通例、750～
8 2500 nm (13333～4000 cm^{-1})の波長(波数)範囲の光を指す。近
9 赤外光の吸収は、主として赤外領域(4000～400 cm^{-1})における
10 基準振動の倍音(over-tones)又は結合音(combinations)による
11 振動によって生じ、特に水素原子が関与するO-H, N-H, C
12 -H, S-Hによる吸収が主である。例えば、N-Hの非対称伸
13 縮振動は3400 cm^{-1} 付近にあるが、その第一倍音による吸収は
14 3400 cm^{-1} の2倍弱の6600 cm^{-1} (波長1515 nm)付近に現れる。

15 近赤外域における吸収は、赤外域における基準振動による吸
16 収よりもはるかに弱い。また、近赤外光は、可視光に比較して
17 長波長であることから、光は粉体を含む固体試料中、数mmの
18 深さまで侵入することができる。この過程で吸収される光のス
19 ペクトル変化(透過光又は反射光)より、試料に関わる物理的及
20 び化学的知見が得られることから、本法は、非破壊分析法とし
21 ても広く活用されている。

22 近赤外吸収スペクトルの解析法としては、検量線法などの一
23 般的な分光学的手法が適用可能であれば、これを用いるが、通
24 常、ケモメトリックスの手法を用いて解析を行う。ケモメトリ
25 ックスは、通例、化学データを数値化し、情報化するための数
26 学的手法及び統計学的手法を指すが、近赤外吸収スペクトル測
27 定法におけるケモメトリックスとしては、重回帰分析法をはじ
28 め、種々の多変量解析法が用いられ、これにより有効成分の定
29 性的又は定量的評価などが行われる。

30 近赤外吸収スペクトル測定法は、水分の測定又は物質の確認
31 などにおいて、既存の確立された分析法に代えて、迅速かつ非
32 破壊的な分析法として用いられるものであり、この分析法を品
33 質評価試験法として日常的試験に用いる場合、既存の分析法を
34 基準として比較試験を行うことにより、その同等性を確認して
35 おく必要がある。

36 医薬品分野における近赤外分光法の応用としては、原薬及び
37 製剤中の有効成分、添加剤又は水分について、定性的又は定量
38 的評価を行うことができる。また、結晶形、結晶化度、粒子径
39 などの物理的状態の評価に用いることもできる。さらに光ファイ
40 バーを用いることにより、装置本体から離れた場所にある試
41 料について、サンプリングを行うことなくスペクトル測定が可能
42 であることから、医薬品の製造工程管理をオンライン(又は
43 インライン)で行うための有力な手段としても活用することが
44 できる。

45 1. 装置

46 近赤外分光光度計には、分散型近赤外分光光度計及びフーリ
47 エ変換型近赤外分光光度計がある¹⁾。別に分光部に干渉フィル
48 ターを用いた干渉フィルター型近赤外分光光度計もあるが、こ
49 の方式の装置は医薬品の品質管理分野で用いられることはほと
50 んどない。

51 1.1. 分散型近赤外分光光度計

52 装置は、光源部、試料部、分光部、測光部、信号処理部、デ
53 ータ処理部及び表示・記録・出力部より構成されている。光源
54 には、ハロゲンランプ、タングステンランプ、発光ダイオード
55 など、近赤外光を高輝度かつ安定に放射するものが用いられる。
56 試料部は、試料セル及び試料ホルダーより構成される。光ファイ
57 バー及びコリメーターなどより構成される光ファイバー部を
58 有する装置においては、分光光度計本体から離れた場所に設置
59 された試料部に光を伝送する機能が付与されている。光ファイ
60 バーの材質としては、通例、石英が用いられる。

61 分光部は、分散素子を用いて必要とする波長の光を取り出す
62 ためのものであり、スリット、ミラー、分散素子から構成され
63 ている。分散素子には、プリズム、回折格子、音響光学素子
64 (AOTF)、液晶チューナブルフィルター(LCTF)などがある。測
65 光部は、検出器及び増幅器で構成されている。検出器としては、
66 半導体検出器(シリコン、硫化鉛、インジウム・ガリウム・ヒ
67 素、インジウム・アンチモンなど)のほか、光電子増倍管も用
68 いられる。半導体検出器による検出方法としては、通例、単一
69 素子による検出が行われるが、複数の素子を用いたアレイ型検
70 出器が用いられることもあり、これにより複数波長(波数)の光
71 の同時検出が可能となる。信号処理部では、増幅器の出力信号
72 から測定に必要な信号を分離し、出力する。データ処理部では、
73 データ変換、スペクトル解析などを行う。表示・記録・出力部
74 は、データ、分析結果及びデータ処理結果などをプリンターに
75 出力する。

76 1.2. フーリエ変換型近赤外分光光度計

77 装置の構成は、分光測光部及び信号処理部を除き、基本的に
78 1.1.の分散型装置の構成と同様である。

79 分光測光部は、干渉計、サンプリング信号発生器、検出器、
80 増幅器、A/D変換器などで構成される。干渉計には、マイケ
81 ルソン干渉計、トランセプト干渉計及び偏光干渉計などがある。
82 信号処理部については、分散型装置で要求される機能に加え、
83 得られた干渉波形(インターフェログラム)をフーリエ変換によ
84 り吸収スペクトルへ読み替える機能が付与されている。

85 2. 測定法

86 近赤外吸収スペクトル測定法には透過法、拡散反射法及び透
87 過反射法の3種の測定法がある。測定法の選択は、試料の形状
88 及び用途に依存し、粉体を含む固体試料には透過法又は拡散反
89 射法が、液体試料には透過法又は透過反射法が用いられる。

90 2.1. 透過法

91 透過法では、光源からの光が試料を通過する際の入射光強度
92 の減衰の度合いを透過率 T (%)又は吸光度 A として表す。試料
93 は、光源と検出器の間の光路中に置かれるが、この配置は、通
94 常の分光学的計測法におけるものと同様である。

$$95 T = 100t$$

$$96 t = I/I_0 = 10^{-\alpha c l}$$

97 I_0 : 入射光の強度

98 I : 透過光の強度

99 α : 吸光係数

100 c : 溶液の濃度

101 l : 層長(試料厚さ)

$$102 A = -\log t = \log(1/t) = \log(I_0/I) = \alpha c l$$

1 本法は、液体又は溶液試料に適用される方法であり、石英ガ
2 ラセル、フローセルなどに注入し、層長1~5 mm程度で測
3 定する。また、粉体を含む固体試料に対しても適用可能であり、
4 拡散透過法ともよばれる。この場合、試料の粒度、表面状態な
5 どにより透過光強度は変化することから、適切な層長の選択が
6 重要となる。

7 2.2. 拡散反射法

8 拡散反射法では、試料から広い立体角範囲に放射する反射光
9 強度 I と対照となる物質表面からの反射光強度 I_r との比を反射
10 率 R (%)として表す。近赤外光は、粉体を含む固体試料中、数
11 mmの深さまで侵入し、その過程で透過、屈折、反射、散乱を
12 繰り返し、拡散するが、この拡散光の一部は再び試料表面から
13 放射され、検出器に捕捉される。通例、反射率の逆数の対数を
14 波長(波数)に対してプロットすることにより、拡散反射吸光度
15 (A_r)のスペクトルが得られる。

$$16 R = 100r$$

$$17 r = I/I_r$$

18 I : 試料から拡散反射する反射光強度

19 I_r : 対照となる物質表面からの反射光強度

$$20 A_r = \log(1/r) = \log(I_r/I)$$

21 また、拡散反射スペクトルの強度表現にはKubelka-Munk
22 (K-M)関数によるものがある。K-M関数は十分な厚さを有
23 する試料を仮定して導かれたものであり、試料の濃度、近赤外
24 光に対する吸光係数及び粒子の大きさ、形状、充てんの度合い
25 (疎密)等により定まる光散乱係数を用いて表される。

26 本法は、粉体を含む固体試料に適用される方法であり、測定
27 に際して、拡散反射装置が必要となる。

28 2.3. 透過反射法

29 透過反射法は、透過法と反射法を組み合わせたものである。
30 透過反射率 T^* (%)を測定する場合、ミラーを用いて試料を透
31 過した光を再反射させる。光路長は試料厚さの2倍にする。一
32 方、対照光は、鏡面で反射して検出器に入る反射光を用いる。
33 ただし、本法を懸濁試料に適用する場合、ミラーの替わりに拡
34 散反射する粗面を持つ金属板又はセラミック反射板などが用い
35 られる。

36 本法における透過反射吸光度(A^*)は、次式により得られる。

$$37 T^* = 100t^*$$

$$38 t^* = I/I_r$$

39 I : 試料が置かれた場合の透過光及び反射光強度

40 I_r : 試料がない場合の反射光強度

$$41 A^* = \log(1/t^*)$$

42 本法は、粉体を含む固体試料、液体試料及び懸濁試料に適用
43 される方法である。固体試料に適用する場合、試料厚さを調節
44 する必要があるが、通例、検出器の直線性とSN比が最良とな
45 る吸光度で0.1~2 (透過率で79~1%)となるように調節する。

46 なお、粉体試料に適用する場合、粉体の粒度に応じて適切な層
47 長を持つセルを選択する必要がある。

48 3. スペクトルに影響を与える要因

49 近赤外吸収スペクトル測定法を適用しようとするとき、特に
50 定量的な分析においては、スペクトルに影響を与える要因とし

51 て、以下の事項に留意する必要がある。

52 (i) 試料温度: 温度が数℃違えばスペクトルに有意な変化(例
53 えば、波長シフト)を生ずることがある。特に試料が水溶液で
54 あるか、水分を含む場合、注意する必要がある。

55 (ii) 水分又は残留溶媒: 試料中の水分又は残留溶媒及び測定
56 環境中の水分(湿度)も近赤外領域の吸収帯に有意な影響を与え
57 る可能性がある。

58 (iii) 試料厚さ: 試料の厚さは、スペクトル変化の要因であり、
59 一定の厚さに管理する必要がある。例えば、拡散反射法では、
60 試料は十分に厚いことが想定されているが、一定の厚さ以下で
61 ある場合、高反射率の支持板の上に試料を置き、透過反射法と
62 するなどの工夫が必要である。

63 (iv) 試料の充てん状態: 固体又は粉体試料の測定においては、
64 試料の充てん状態がスペクトルに影響を与える可能性がある。
65 試料のセルへの充てんにあたっては、一定量を一定手順により
66 充てんするよう注意する必要がある。

67 (v) 試料の光学特性: 物理的、化学的又は光学的に不均一な
68 試料の場合、比較的大きな光束(beam size)を用いるか、複数
69 試料又は同一試料の複数点を測定するか、又は粉碎するなどし
70 て、試料の平均化を図る必要がある。また、粉末試料では、粒
71 径、充てんの度合い、表面の粗さなどもスペクトルに影響を与
72 える。

73 (vi) 結晶多形: 結晶構造の変化(結晶多形)もスペクトルに影
74 響を与える。複数の結晶形が存在する場合、適用しようとする
75 試料の特性を考慮して、検量線用の標準的な試料についても分
76 析対象となる試料と同様な多形分布を持つように注意する必要
77 がある。

78 (vii) 試料特性の時間的変化: 試料は、サンプリング後の時間
79 経過又は保存に伴って化学的、物理的又は光学的性質に変化が
80 生じる可能性があるが、それらの変化は、スペクトルに微妙な
81 影響を与えることになる。例えば、同一試料であっても時間経
82 過が異なれば、近赤外スペクトルとしての特性は有意に変化す
83 ることがある。したがって、検量線作成の際には、試験室での
84 オフライン測定とするか、又は製造工程でのオンライン(又は
85 インライン)測定とするかなど、測定までの時間経過を十分に
86 考慮して検量線用試料の調製をするなどの注意が必要である。

87 4. 装置性能の管理^{2,3)}

88 4.1. 波長(波数)精度

89 装置の波長(波数)の正確さは、吸収ピークの波長(波数)が確
90 定された物質、例えば、ポリスチレン、希土類酸化物の混合物
91 (ジスプロシウム/ホルミウム/エルビウム(1:1:1))又は水
92 蒸気などの吸収ピークと装置の指示値との偏りから求める。通
93 例、次の3ピーク位置付近での許容差は下記のとおりとする。
94 ただし、適用する用途に応じて、適切な許容差を設定すること
95 ができる。

$$96 1200 \pm 1 \text{ nm } (8300 \pm 8 \text{ cm}^{-1})$$

$$97 1600 \pm 1 \text{ nm } (6250 \pm 4 \text{ cm}^{-1})$$

$$98 2000 \pm 1.5 \text{ nm } (5000 \pm 4 \text{ cm}^{-1})$$

99 ただし、基準として用いる物質により吸収ピークの位置が異
100 なるので、上記3ピークに最も近い波長(波数)位置の吸収ピー
101 クを選んで適合性を評価する。例えば、希土類酸化物の混合物
102 は1261 nm, 1681 nm, 1971 nmに特徴的な吸収ピークを示
103 す。

また、透過法での測定を行う場合、ジクロロメタンを基準とし、1155 nm, 1417 nm, 1649 nm, 2352 nmの吸収ピークを用いることができる(層長: 1.0 mm)。波数分解能の高いフーリエ変換型分光光度計では7306.7 cm⁻¹の水蒸気の吸収ピークを用いることができる。

なお、妥当性が確認できれば、ほかの物質を基準として用いることもできる。

4.2. 分光学的直線性

異なる濃度で炭素を含浸させた板状のポリマー(Carbon-doped polymer standards)など適当な標準板を用いて分光学的直線性の評価を行うことができる。ただし、直線性の確認のためには、反射率10~90%の範囲内の少なくとも4濃度レベルの標準板を用いる必要がある。また、吸光度1.0以上での測定が想定される場合、反射率2%又は5%の標準板のいずれか又は両標準板を追加する必要がある。

これらの標準板につき、波長1200 nm, 1600 nm及び2000 nm付近の位置における吸光度(A_{obs})を測定し、この値(A_{obs})をそれぞれの標準板に付与されている各波長での吸光度(A_{ref})に対してプロットするとき、得られる直線の勾配は、通例、いずれの波長においても 1.0 ± 0.05 、縦軸切片は 0 ± 0.05 の範囲内にあることを確認する。ただし、適用する用途に応じて、適切な許容差を設定することができる。

4.3. 測光ノイズ(Spectrophotometric noise)

装置の測光ノイズは、白色反射性セラミックタイル又は反射性熱可塑性樹脂(例えば、ポリテトラフルオロエチレン)など適切な反射率標準板を用いてチェックすることができる。

4.3.1. 高フラックスノイズ

高い反射率、例えば、反射率99%を有する標準板を用いて、測光ノイズを評価する。測定は、試料及び対照用試料のいずれに対しても標準板を使用して行う。1200~2200 nmの波長範囲につき、100 nm (セグメント)ごとにノイズの平均二乗根(RMS)を計算するとき、通例、その平均値は 0.3×10^{-3} 以下であり、個々の値は 0.8×10^{-3} を超えてはならない。ただし、適用する用途に応じて、適切な許容差を設定することができる。

$$RMS = \{1/N \cdot \sum (A_i - A_m)^2\}^{1/2}$$

N : セグメント当たりの測定点数

A_i : セグメントの各測定点における吸光度

A_m : セグメントにおける平均吸光度

4.3.2. 低フラックスノイズ

低い反射率、例えば、反射率10%を有する標準板を用いて、光量が小さいときの測光ノイズを評価する。この場合、光源、光学系、検出器及び電子回路系のいずれもが、ノイズに対して何らかの影響を与える。高フラックスノイズの場合と同様に、1200~2200 nmの波長範囲につき、100 nmごとにRMSを計算するとき、通例、その平均値は 1.0×10^{-3} 以下であり、個々の値は 2.0×10^{-3} を超えてはならない。ただし、適用する用途に応じて、適切な許容差を設定することができる。

5. 定性又は定量分析への応用

近赤外領域では、赤外領域と異なり、主として基準振動の倍音又は結合音がスペクトルとして現れる。これらの吸収スペクトルは官能基及び原子団の吸収バンドが重なって観察されることが多い。したがって、近赤外吸収スペクトル測定法は、従来

の分析法とは異なり、定性又は定量分析への応用のためには、通例、多変量解析など、ケモメトリックスの手法を用いてモデル分析法を作成し、それぞれの用途に応じた分析法を確立する必要がある。

また、ケモメトリックスの手法を用いて分析法を確立しようとする場合、近赤外吸収スペクトルの特徴を強調すること及びスペクトルの複雑さや吸収バンドの重なりの影響を減ずるために、スペクトルの一次若しくは二次微分処理又は正規化(Normalization)などの数学的前処理を行うことは、重要な手順の一つとなる。なお、ケモメトリックスの手法やデータの数学的前処理法は多数あるが、分析目的に合わせ、適切な方法を組み合わせて選択する。

近赤外分析法の確立に際しては、通常、分析法バリデーションで要求される分析能パラメーターに基づくその妥当性の評価が必要とされるが、パラメーターの選択は、分析法の用途に合わせて適切に行う必要がある。また、近赤外吸収スペクトル測定法の特徴に合わせ、下記の事項に留意する。

- (i) ある分析法で利用しようとする波長(波数)が、与えられた条件下で分析対象の特性評価のために適しているか。
 - (ii) 試料の取扱い方(例えば、粉末試料の充てん度合い、充てん圧など)や構成マトリックスなどの変動要因に対して十分な堅牢性を有しているか。
 - (iii) 既存の確立された基準となる分析法と比較して、ほぼ同等の真度及び精度が得られるか。
 - (iv) 確立された後の分析法の性能を維持・管理することが重要であり、継続的かつ計画的な保守点検作業が必要とされる。
- また、製造工程又は原料などの変更及び装置の主要部品の交換などに伴う変更管理又は再バリデーションの実施などに関する適切な評価手順は用意されているか。
- (v) ある装置を用いることを前提にして確立された分析法をほかの装置に移設し(Model Transfer)、共通に利用しようとする場合、移設の妥当性を確認し得る適切な評価手順は用意されているか。

5.1. 定性分析

分析対象となる各物質について、許容される範囲のロット間変動を含んだりファレンスライブラリーを作成し、多変量解析などケモメトリックスの手法を用いて分析法を確立した後、物質の確認などの定性的評価を行う。また、この手法によりロット間における品質特性の微小な差異を推定することもできる。

なお、多変量解析法としては波長相関法、残差平方和法、距離平方和法などの波長(波数)又は吸光度などを変数とする直接的な解析法のほか、主成分分析などの前処理をした後に適用される因子分析法、クラスター分析法、判別分析法及びSIMCA(Soft independent modeling of class analogy)などの多変量解析法もある。

また、近赤外吸収スペクトル全体を一つのパターンとみなし、多変量解析法の適用により得られるパラメーター又は対象物質に特徴的な波長(波数)でのピーク高さをモニタリングの指標とすることにより、原薬又は製剤の製造工程管理に利用することもできる。

5.2. 定量分析

定量分析は、試料群のスペクトルと既存の確立された分析法によって求められた分析値との関係から、ケモメトリックスの手法を用いて、定量モデルを求め、換算方程式によって、測定

1 試料中の各成分濃度や物性値を算出する。定量モデルを求める
 2 ためのケモトリックスの手法には、重回帰分析法、主成分回
 3 帰分析法、PLS (Partial least squares) 回帰分析法などがある。
 4 また、試料の組成が単純な場合、濃度既知の検量線作成用試
 5 料を用いて、ある特定波長(波数)における吸光度又はこれに比
 6 例するパラメーターと濃度との関係をプロットして検量線とし、
 7 これを用いて試料中の分析対象成分の濃度を算出できることも
 8 ある(検量線法)。

9 6. 参考資料

- 10 ¹⁾ 日本工業規格、近赤外分光分析通則JIS K 0134 (2002)
 11 ²⁾ European Pharmacopoeia 5.0 (2005), 2.2.40. Near-
 12 Infrared Spectrophotometry
 13 ³⁾ US Pharmacopoeia 30 (2007), <1119> Near-Infrared
 14 Spectrophotometry

15 固体-水間の相互作用：吸・脱着等温線と水 16 分活性の測定

17 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。
 18 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
 19 り示す。

20 ◆原薬又は製剤としての医薬品粉体は、製造工程や保存中に
 21 しばしば水と接触することがある。固体-水間の相互作用を評
 22 価するためには、吸・脱着等温線と水分活性の測定が用いられ
 23 る。水は2つの方法で固体と物理的に相互作用をすることがで
 24 きる。すなわち、表面においてのみ相互作用する吸着か、又は
 25 固体中へ浸透する吸収かである。吸着と吸収の両方が起こると
 26 きは、収着という用語がよく用いられる。³⁾◆

27 1. 吸脱着等温線の測定

28 1.1. 原理

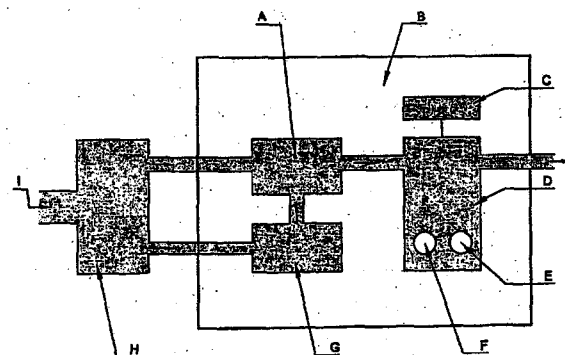
29 固体への水蒸気の取込み傾向は、吸着(sorption)又は脱着が
 30 本質的には時間に依存せず起こる条件(平衡条件下)で、一定
 31 の温度における相対湿度の関数として吸着(sorption)又は脱着
 32 を測定することが最良の方法である。相対湿度RHは次式で定
 33 義される。

$$34 RH = (P_c / P_0) \times 100$$

35 ここで、 P_c ：系内の水蒸気圧

36 P_0 ：系と同一条件における飽和水蒸気圧

37 P_c / P_0 は相対圧と呼ばれる。吸着(sorption)又は水の取込みは、
 38 乾燥した試料から開始し、これらを既知の相対湿度下におくこ
 39 とにより測定することが、望ましい方法と考えられる。脱着は
 40 既に水を吸着した試料から開始し、相対湿度を低下させること
 41 によって測定される。その名称が示すように、吸・脱着等温線
 42 はある指定された温度に対してのみ適用できるものであり、温
 43 度ごとに固有の等温線が存在することになる。通例、平衡状態
 44 であれば、ある相対湿度における含水率は、吸着法あるいは脱
 45 着法のいずれの方法で測定しても、変わらないはずである。し
 46 かしながら、一般に吸・脱着等温線にはヒステリシスがみられ
 47 る。



48

49 A. 湿度調節器 D. 湿度が制御された試料室 G. 水蒸気加湿器
 50 B. 恒温槽 E. リファレンス H. 流量調節モジュール
 51 C. 天秤モジュール F. 試料 I. 乾燥気体

52 図1 水吸着測定用装置の一例(他の設計の装置でもよい)

53 1.2. 方法

54 試料を種々の相対湿度に調整した装置内におき、各試料につ
 55 いて質量の増減を測定する。本法の主な利点は、その簡便性に
 56 あるが、主な欠点は、高湿度下では恒量に達するまでの速度が
 57 遅いこと、及び秤量のために装置を開閉する際に誤差が生じる
 58 ことである。動的質量測定法による水分吸着(sorption)測定シ
 59 ステムでは、湿度を制御した装置内に試料をおき、相対湿度
 60 をプログラム制御しながら試料質量を連続的に測定することに
 61 より、種々の相対湿度における、試料/水間の相互作用を評価
 62 することができる。湿度制御装置を利用することの主な利点は、
 63 容易に温度を一定に保てること、及び湿度条件を変えた際の試
 64 料の動的な応答をモニターできることである。十分に一定の測
 65 定信号が得られ、試料が所定の湿度水準で平衡に達したことが
 66 示された後に測定データを取り込み、そのデータを用いて吸着
 67 等温線(例えば、0~約95%RH、凝縮しないこと)を作成する。
 68 試料が潮解する場合には、質量は平衡に達しないが、測定時間
 69 に上限を設けることができる。相対湿度を正確に制御し、十分
 70 に安定なベースラインを確保するために、適切な温度制御が必要
 71 とされる。例えば、乾燥気体と水蒸気を飽和させた気体を流
 72 量調節器により正確に混合することにより、必要とされる相対
 73 湿度を調整することができる。質量の測定値に及ぼす試料粉体
 74 の静電気の影響についても考慮しておかねばならない。温度と
 75 相対湿度の適格性評価(例えば、検証済みの湿度計又は塩溶液、
 76 若しくは適切な湿度範囲での保証されている塩の潮解点を用い
 77 て校正する)の結果は、それぞれの装置の仕様と一致する必要
 78 がある。天秤は十分な質量感度を有し、かつ長期間にわたって
 79 安定していなければならない。

80 吸着量の測定感度を向上するためには、微粒子化により試料
 81 の比表面積を増加させる、又はより多量の試料を用いることで
 82 総面積を増大させる方法が有効である。しかしながら、粉碎に
 83 よる試料表面の構造変化や、非晶質化による結晶性の低下は、
 84 避けなければならない。また水の取込みが比表面積に依存しな
 85 い収着量の測定の場合には、試料量を増加させるだけで感度の
 86 向上が期待できるが、試料量を増加させることは、ある種の平
 87 衡状態到達までの時間を増加させることになる。正確な測定
 88 のためには、試料の脱溶媒をできる限り完全に行っておくことが
 89 重要である。高温や低圧(真空)での前処理は有効であるが、こ
 90 の処理が、試料に対して脱水(dehydration)や化学的分解又は
 91 昇華のような望ましくない影響を及ぼす可能性があることに、

1 注意する必要がある。熱質量測定法において行われるように、脱
2 着を強制するために試料を高温にする際も、同様に望ましくない
3 い影響を及ぼす危険性があるので、注意深く行わねばならない。
4 なお、質量法により検出できない水の取込み量は、容量法を用
5 いて測定することもできる。

6 1.3. データの記録と解析

7 吸着(sorption)データは、通例、相対湿度又は時間の関数と
8 して、乾燥試料の質量百分率で表したみかけの質量変化のグラフ
9 として記録される。吸着等温線は表及びグラフとして得られる。
10 この場合の測定データは、追跡可能なものでなければなら
11 ない。

12 吸・脱着ヒステリシスについては、例えば、試料の空隙率や
13 凝集状態(毛管凝縮)、水和物の生成、多形転移、あるいは試料
14 の液化の観点から解釈することができる。ある種の系、特に微
15 細な多孔性構造を持つ固体や非晶質固体は、多量の水蒸気を取
16 着できる場合がある。この場合、相対湿度を低下させながら測
17 定した試料の水分量は、相対湿度を上昇させながら測定した元
18 の水分量よりも多くなる。多孔性の固体については、水蒸気の
19 吸・脱着ヒステリシスは毛管凝縮過程と関連した平衡現象であ
20 る。これはミクロポアの曲路が極めて不規則であることと、
21 種々の平衡条件下でミクロポアが“充滿”する(吸着)、“空”に
22 なる(脱着)という現象のために起こる。水を吸収することがで
23 きる非多孔性の固体については、ヒステリシスは、例えば高分子
24 鎖のコンフォメーションなどの固体の平衡状態が変化すること
25 によって、水蒸気と固体間の相互作用の程度が変化すること
26 や、構造上の平衡状態に達する時間スケールが水の脱着の時間
27 スケールより長いために起こる。したがって、吸・脱着等温線
28 を測定する際には、平衡状態に近い状態が達成されていること
29 を確認しておくことは重要である。特に高湿度における親水性
30 の高分子に関しては、通例、固体の大きな変化が持続的に起き
31 るような、“液体”状態にまで流動化された高分子を取り扱っ
32 ているので、時間に依存しない水の収着又は脱着値を確認する
33 ことは極めて困難である。

34 水和物結晶が生成する場合には、水蒸気圧又は相対湿度に対
35 する水の取込み量のプロットは特定の水蒸気圧で急激に増加し、
36 取り込まれた水分量は、通例、固体に対する水の化学量論比
37 (モル/モル)を示すことになる。しかし、水和物結晶が相変化
38 を起こさない場合や、無水物が非晶質であるような場合がある。
39 それ故に、水の収着または脱着は、吸着過程の結果と同じよう
40 に観測されると考えられる。X線回折などの結晶学的分析や熱
41 分析は、このような場合に特に有用である。

42 水蒸気吸着が支配的に起こるような場合には、固体の比表面
43 積を他の方法で測定し、吸着を固体表面の単位面積当たりに吸
44 着された水の質量として表すことは極めて有用である。この方
45 法は、水の吸着現象が固体物性に及ぼす影響を評価する際には
46 極めて役に立つ。例えば、取込み率が $0.5\text{ m}^3/\text{m}^2$ の水分では 100
47 m^2/g の露出表面を覆うことは難しいが、 $1.0\text{ m}^3/\text{g}$ の比表面積で
48 あればこの取り込み率の水分は100倍もの表面被覆ができる。
49 医薬品粉体は $0.01\sim 10\text{ m}^2/\text{g}$ の比表面積を持ち、含水率が低い
50 と思われるものでも、有効表面積当たりの水分量はかなりの量
51 になる場合がある。“乾燥時の表面積”は吸収に関係する因子
52 ではないので、結晶領域が非晶質領域と比較してほとんど水を
53 収着しないときには、非晶質又は部分的に非晶質である固体へ
54 の水の収着量は、質量換算された結晶化度を表す。

55 2. 水分活性の測定

56 2.1. 原理

57 水分活性 A_w は、試料と同じ温度における飽和水蒸気圧(P_0)
58 に対する試料の水蒸気圧(P)の比である。水分活性 A_w は、数値
59 的には、試料を含む密閉系の相対湿度(RH)の $1/100$ に等しい。
60 RH は水蒸気分圧又は露点の直接的な測定、又は物理的若しく
61 は電気的特性が RH 依存性のセンサーによる、間接的な測定に
62 よって計算することができる。活量係数を無視すれば、 A_w と
63 平衡相対湿度(ERH)の関係は次式によって表される。

$$64 A_w = P/P_0$$

$$65 ERH(\%) = A_w \times 100$$

66 2.2. 方法

67 水分活性は、固体試料に含まれる水分と周囲の空間との間の
68 平衡状態を保つことができる。小さい密封容器に入れて測定す
69 る。試験中に試料の吸着状態を変化させないために、空間容積
70 は試料体積に対して小さくしなければならない。熱力学的な平衡
71 に達するには時間を要するが、容器内を強制循環させることに
72 よって加速することができる。得られた水分活性値は温度を同
73 時測定した場合においてのみ有効である。このため、精密な温
74 度測定装置を装置に付設する必要がある。さらに、試験中の温
75 度を一定に維持するため、水分活性測定用プローブは断熱され
76 ていなければならない。試料の上部空間で湿度を測定するセン
77 サーは、装置の特に重要な構成要素である。理論上はあらゆる
78 タイプの湿度計を用いることができるが、分析を目的とする場
79 合には、小型で堅牢であることが前提条件となる。 A_w の測定
80 は露点/冷却鏡法¹⁾を用いて行うことができる。磨き上げて冷
81 却した鏡を凝結面として用いる。冷却系は凝結鏡から反射され
82 た光が入る光電子セルと電子回路的に繋がっている。試験試料
83 と平衡にある空気流束を鏡にあてながら、凝結が起こるまで鏡
84 を冷却する。凝結が始まるときの温度が露点であり、これから
85 ERH が決定される。露点/冷却鏡法又は他の方法を用いた市
86 販装置では、これらを水分活性測定に用いるときは適合性を評
87 価し、バリデーションと校正を行わなければならない。

88 水分活性測定装置は、通例、例えば 25°C において、表1に掲
89 げたようないくつかの飽和塩溶液を用いて、適切な範囲にわた
90 って校正される。

91 表1 校正の基準として使用される飽和塩溶液の 25°C における
92 平衡相対湿度と水分活性

25°Cにおける飽和塩溶液	ERH(%)	A_w
硫酸カリウム(K_2SO_4)	97.3	0.973
塩化バリウム(BaCl_2)	90.2	0.902
塩化ナトリウム(NaCl)	75.3	0.753
硝酸マグネシウム($\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$)	52.9	0.529
塩化マグネシウム(MgCl_2)	32.8	0.328
塩化リチウム(LiCl)	11.2	0.112

93 ¹⁾ AOAC International Official Method 978.18.

94 注) 三薬局方調和合意文書においてadsorption, absorption,
95 sorptionと表記される語句は、本収載案においては、吸着、吸
96 収、収着と表記する。ただし、日本語で慣例的に使用されてい
97 る表記においては、対応する英文を()で併記している。

1 動的光散乱法による液体中の粒子径測定法

本測定法は、動的光散乱法(Dynamic light scattering)を用いて、液体中に分散したサブミクロン粒子の平均粒子径及び粒子径分布を測定する方法である。

本法で求められる平均粒子径及び粒子径分布は、乳濁性注射剤、懸濁性注射剤、リボソーム製剤などのコロイド分散系の製剤を中心にその特性を示す重要な因子の一つである。

動的光散乱法には、検出した信号の解析方法の違いにより、光子相関法(Photon correlation spectroscopy)と周波数解析法(Frequency analysis)があり、粒子径が数nmから約1 µmまで、又は沈降の影響が認められるまでの粒子に適用される。

1. 原理

溶液や懸濁液中でブラウン運動をしている粒子にレーザー光を照射すると、粒子からの散乱光には拡散係数に応じた揺らぎが生じる。大きな粒子は動きが遅いので散乱光強度の揺らぎは緩やかであり、一方、小さな粒子は動きが速いので散乱光強度の揺らぎは急激に変化する。動的光散乱法ではこの拡散係数を反映した散乱光の揺らぎを検出し、ストークス・アインシュタイン式を利用して粒子径を測定する。

$$d = \frac{kT}{3\pi\eta D} \times 10^{12}$$

d : 粒子径(nm)

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 : 粘度(mPa·s)

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

光子相関法では、この散乱光の時間的な変化(揺らぎ)すなわちその散乱光強度の信号を相関計に送る。相関計で処理したデータに基づいて算出された散乱光強度の自己相関関数から、平均粒子径及び多分散指数が得られる。

周波数解析法では、この散乱光強度の信号に含まれている周波数成分をフーリエ変換することにより周波数の強度分布を算出し、平均粒子径及び多分散指数が得られる。

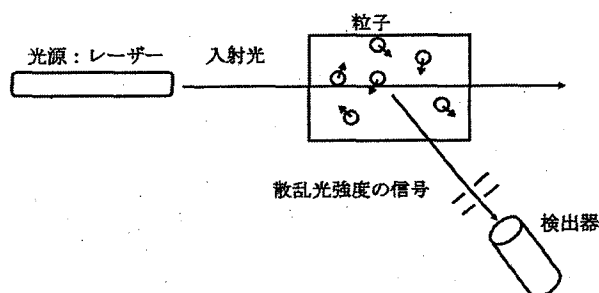


図1 測定原理の概略図

本測定法で用いる主な用語を示す。

(i) 平均粒子径(average particle diameter): 散乱光強度基準による調和平均粒子径(直径)であり、単位は、ナノメートル(nm)とする。

(ii) 多分散指数(polydispersity index): 粒子径分布の広がりを示す無次元指標である。

(iii) 散乱体積(scattering volume): 受光光学系と入射レーザー光で決まる観測体積である。この値は、装置の仕様に記述さ

れていることがある。一般的には 10^{-12} m^3 オーダーである。

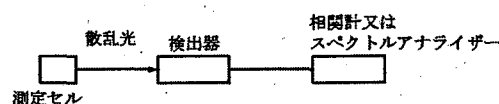
(iv) カウントレート(count rate): 光子相関法で、受光光学系で検出される1秒間当たりの光子パルス数であり、検出した散乱光強度に比例する。単位は、cps (count per second)とする。

(v) 散乱光揺らぎ信号: 周波数解析法で、受光光学系で検出される信号であり、検出した散乱光強度に比例する。粒子径分布に依存する周波数成分を含む。

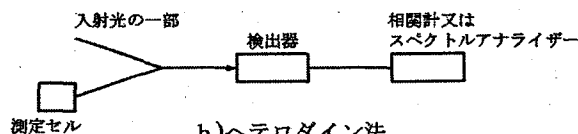
2. 装置

2.1. 装置の構成

一般的な測定装置の主要な構成は、レーザー、試料ホルダー、受光光学系及び検出器、相関計又はスペクトルアナライザーからなる。また、光学配置の違いにより、散乱光のみを計測するa)ホモダイン法と、散乱光と入射光の一部を同時に計測するb)ヘテロダイン法の2種類がある。



a)ホモダイン法



b)ヘテロダイン法

図2 測定装置の光学配置の違い

(i) レーザー: 単色のレーザーで、入射光軸と受光光学系の軸とのなす面に垂直な電界成分をもつ偏光(垂直偏光)となるように設置する。

(ii) 試料ホルダー: $\pm 0.3^\circ\text{C}$ 以内の精度で温度を測定及び制御できる試料ホルダーである。

(iii) 測定セル: 光学ガラス又は光学プラスチック製の直方体又は円柱の容器で、試料ホルダーに取り付ける。試料ホルダーと一体化した装置もある。

(iv) 受光光学系及び検出器: 90° から 180° のある単一散乱角で、試料からの散乱光を集光し、光子パルス(デジタル信号)に変換する光学系及び検出器である。検光子を含む場合は、垂直偏光の透過率が最大になるように検光子を設置する。

(v) 相関計: ある時間内に入ってくる光子パルス数から自己相関関数を算出する装置である。

(vi) スペクトルアナライザー: 散乱光揺らぎ信号に含まれている周波数成分をフーリエ変換することにより周波数の強度分布を算出する装置である。

(vii) 演算装置: 相関計で算出された自己相関関数から、又はフーリエ演算された周波数の強度分布から、粒子径分布を求めるために用いるデータ処理装置で、相関計やスペクトルアナライザーの機能を有するデータ処理装置もある。

2.2. 装置のバリデーション及び再現性

動的光散乱法により得られた粒子径は、標準粒子から算出された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で、校正は不要である。

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

1 場合には、粒子径が既知の粒子を用いて、性能の確認を行うこ
2 とが必要である。また、その後少なくとも1年の経過ごとに性
3 能の確認を行うことが望ましい。

4 粒子径が既知の粒子として、動的光散乱法による測定で平均
5 粒子径が約100 nmと値付けされた、粒子径分布の狭いポリス
6 チレンラテックス粒子を使用する。この粒子の平均粒子径の測
7 定値は、値付けされた粒子径範囲から2%以内でなければなら
8 ず、その再現性については、相対標準偏差が2%未満でなけれ
9 ばならない。また、多分散指数の測定値は、0.1未満でなけれ
10 ばならない。

11 3. 測定

12 3.1. 分散媒の選択

13 分散媒は、次の要件をすべて満たすものを選ぶ。

- 14 (i) 使用するレーザーの波長に対して吸収を認めない。
- 15 (ii) 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。
- 16 (iii) 粒子に対して溶解、膨潤、凝集などの影響を与えない。
- 17 (iv) 粒子と異なった屈折率をもつ。
- 18 (v) 屈折率及び粘度が、0.5%以内の精度で既知である。
- 19 (vi) 測定に支障のない清浄レベルである。

20 3.2. 測定セルの洗浄

21 必要なセル洗浄の程度は測定条件によって異なる。

22 個別に包装された使い捨ての清浄なセルを用いる場合は、清
23 浄な圧縮空気でダストを吹き飛ばす程度でよい。厳密にセルを
24 洗浄する場合は、あらかじめ水でセルを十分すすぎ、水で洗い
25 落せる付着物を除いた後、研磨剤を含まない洗剤を用いて洗浄
26 する。

27 3.3. 試料の調製

28 多重散乱光の影響を排除するために、ある濃度範囲の試料を
29 調製する必要がある。また、測定に影響を与えるダストを除去
30 し、調製中の再混入を防止することが重要である。

31 試料を振るとダストを含む空気を取り込まれるとともに、空
32 気が溶液に溶け込む。目に見えない小さな気泡は、測定したい
33 試料粒子よりも、大きな散乱を与える。一度調製した試料は、
34 決して強く振らず、試料をゆっくりと回すことが必要である。
35 濃縮された試料の液滴に希釈液を加える方が、希釈液に液滴を
36 滴加するより、均一な試料液を迅速に作ることができる。

37 3.4. 測定手順

- 38 1) 装置の電源を入れ、暖機運転をする。
- 39 通常、レーザーの強度が安定し、試料ホルダーが所定の温
40 度に達するまで、約30分が必要である。
- 41 2) 適切な分散媒を選定し、必要に応じて分散媒からのカウン
42 トレート又は散乱光揺らぎ信号の振幅値を記録する。
- 43 3) 粒子が分散した試料を装置内に入れ、試料の温度が試料ホ
44 ルダーの温度と平衡になるまで待つ。温度を±0.3℃以内
45 の精度で制御し、測定することが望ましい。
- 46 4) 予備測定を実施して、5.2に基づいて粒子濃度を適切な範
47 囲に設定する。
- 48 5) 各試料に対して、適切な測定時間又は積算回数を設定し測
49 定する。
- 50 6) 測定ごとに平均粒子径と多分散指数を記録する。
- 51 7) 測定値に粒子濃度依存性が見られた場合には、無限希釈濃
52 度へ外挿した平均粒子径及び多分散指数の値(又は最低粒
53 子濃度での測定値)を採用する。
- 54 8) 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

55 を確認する。沈殿物が認められた場合は、凝集又は析出が
56 生じた試料であるか、動的光散乱法による測定に適してい
57 ない試料である可能性がある。

58 9) 同一試料溶液につき、測定は少なくとも3回繰り返す。

59 3.5. データの再現性

60 平均粒子径の再現性は、相対標準偏差が5%未満でなければ
61 ならない。

62 4. データ解析

63 測定対象となる分散液に、レーザー光を照射する。分散した
64 粒子は、ブラウン運動しているため個々の粒子からの散乱光の
65 位相が変動する。それらの和(干渉結果)として、観測される散
66 乱強度は、時間的に揺らぐ。この散乱光強度の揺らぎを時系列
67 データとして解析すると、分散した粒子の運動に関する情報が
68 得られる。

69 光子相関法における解析は、散乱光強度の自己相関関数から
70 行う。この相関関数は、時間差(相関時間)にだけ依存し、測定
71 を始める時刻には依存しない。散乱体積中でブラウン運動して
72 いる多数の単分散粒子に対して、散乱光強度の自己相関関数は、
73 基本的に相関時間の指数減衰関数である。また、多分散指数は、
74 減衰定数の分布を示すパラメーターであり、粒子径分布の広が
75 りを示す尺度である。

76 周波数解析法における解析は、散乱光強度から算出された周
77 波数の強度分布から行う。この周波数の強度分布の大きさは散
78 乱光強度と試料濃度に比例し、特性周波数は粒子径に反比例す
79 る。減衰定数と特性周波数は、ブラウン運動している均質な球
80 形粒子の並進拡散係数と関係付けられ、分散媒中に分散された
81 球形粒子では、相互作用がなければ拡散係数は、ストークス・
82 アインシュタイン式によって粒子径と関係付けられる。周波数
83 解析法における多分散指数は、散乱光強度基準の粒子径分布か
84 ら粒子径分布の広がりや計算したもので、光子相関法の多分散
85 指数と一致しない場合もある。

86 データの記録には平均粒子径及び多分散指数のほか、測定原
87 理(光子相関法、周波数解析法)、光学配置(ホモダイン、ヘテロ
88 ダイン)、測定角度、測定温度、分散媒の屈折率及び粘度、測
89 定時間又は積算回数、並びに試料濃度を記載する。

90 5. 測定に際しての留意点

91 5.1. 粒子の形状

92 動的光散乱法のデータ解析において、粒子は均質でかつ球形
93 を前提にしている。

94 5.2. 測定濃度

95 測定に際しては、以下に示す条件を満たす濃度範囲の試料を
96 調製する必要がある。

- 97 (i) 試料は、分散媒及びその中によく分散した粒子からなる。
- 98 (ii) 粒子濃度の範囲は、主に適宜段階的に希釈し、粒子径の
99 測定結果に変化が認められない範囲の濃度を見極めて決定す
100 ることが望ましい。

101 5.3. 分散媒の清浄化

102 試料の希釈に用いる分散媒からの散乱光信号は、通常認めら
103 れないか又は非常に弱くなければならない。次の(i)(ii)のよ
104 うな場合には分散媒中あるいは試料中に粒子状物質が混入して
105 いる可能性が高いため、分散媒を使用前に更に清浄化する等
106 (ろ過、蒸留等)の措置をとる必要がある。濃度の下限は主に、
107 分散媒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
108 する。なお、水を分散媒として用いる場合、新鮮な蒸留水(石

- 1 英ガラス製蒸留装置を用いて作る)又は脱塩し、ろ過した水(例
- 2 えば、孔径0.2 μm のフィルターを用いる)の使用が推奨される。
- 3 (i) カウントレート又は散乱光揺らぎ信号の振幅値において、
- 4 異常に強い信号を伴う大きな揺らぎが記録される場合。
- 5 (ii) 試料を通過するレーザー光中に輝点が出現する場合。
- 6 5.4. その他
- 7 (i) 粒子が強く帯電して、長距離の粒子間相互作用が測定結
- 8 果に影響する場合は、その影響を低減させるために、分散媒に
- 9 微量の塩(例えば、塩化ナトリウム濃度: 10^{-2} mol/L程度)を含
- 10 有してもよい。
- 11 (ii) 装置のバリデーションに使用するトレーサブルなポリス
- 12 チレンラテックス粒子は市販されている。

13 参考資料

- 14 1) JIS Z8826: 2005 粒子径解析—光子相関法
- 15 2) ISO 13321: 1996 Particle size analysis—Photon correlation
- 16 spectroscopy
- 17 3) ISO 22412: 2008 Particle size analysis—Dynamic light
- 18 scattering (DLS)

19 ペプチド及びタンパク質の質量分析

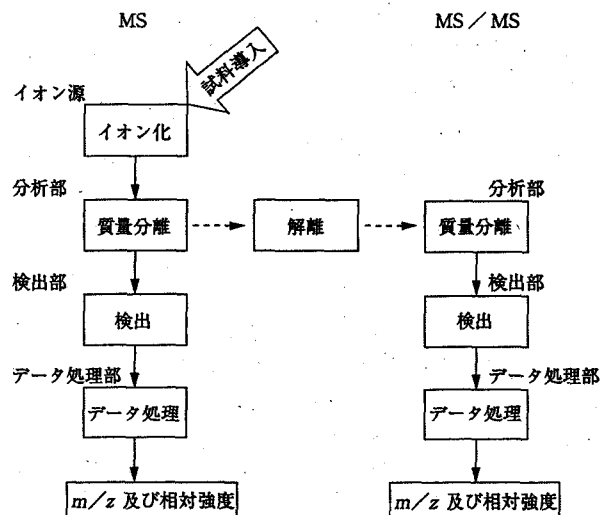
20 次のように改める。

21 質量分析(以下「MS」という)は、分子をイオン化させ、統
22 一原子質量単位に対する比で表したイオンの相対質量(m)をイ
23 オンの電荷数(z)で割って得られる無次元量の m/z 値に応じて
24 イオンを分離し、検出する方法である。統一原子質量単位は基
25 底状態の ^{12}C の12分の1の質量であり、原子、分子及びイオン
26 の質量を表す際に用いられる。測定結果は、イオンの m/z 値を
27 x 軸に、それに対する信号の相対強度を y 軸に示したマススペ
28 クトルとして示される。イオンの m/z 値と z より、分子の質量
29 を求めることができる。タンデム質量分析(以下「MS/MS」
30 という)は、一段階目の分析部で選択したプリカーサーイオン
31 を解離させ、生じたプロダクトイオンを二段階目の分析部で分
32 離し、検出する手法である。観測したプロダクトイオンの m/z
33 値により、構造の確認や推定を行うことができる。質量分析で
34 得られる情報は定性的であるが、定量にも利用される。MS並
35 びにMS/MSは、ペプチド及びタンパク質分子の質量の測定
36 並びにアミノ酸配列の確認及び翻訳後修飾の確認などに利用で
37 きることから、ペプチド及びタンパク質性医薬品の確認試験な
38 どに用いられる。

39 1. 装置

40 質量分析計は、イオン源、分析部、検出部及びデータ処理部
41 からなる(図1)。イオン源は、導入された試料をイオン化する
42 部位であり、ペプチド及びタンパク質のイオン化には主に、マ
43 トリックス支援レーザー脱離イオン化法(MALDI: Matrix-
44 assisted laser desorption/ionization)及びエレクトロスプレ
45 ーイオン化法(ESI: Electrospray ionization)が用いられる。
46 分析部は、生成したイオンを m/z 値に応じて分離する部位であ
47 り、主に四重極型、飛行時間型、イオントラップ型及びフーリ
48 エ変換イオンサイクロトロン共鳴型などが用いられる。検出部
49 は、分離されたイオンを信号として検出する部位であり、検出

50 された信号は、データ処理部で処理され、マススペクトルとし
51 て出力される。MS/MS又は多段階MSは、複数の分析部を連
52 結した分析計並びにイオントラップ型及びフーリエ変換イオン
53 サイクロトロン共鳴型の分析計を用いて行われる。イオンの解
54 離には、通例、衝突誘起解離(CID: Collision-induced
55 dissociation)、ポストソース分解(PSD: Post-source decay)及
56 び電子捕獲解離(ECD: Electron capture dissociation)などが利
57 用される。



58 図1 MS及びMS/MSの概念図

59 2. 各種測定様式

60 2.1. MS

61 MSの測定法には次の方法がある。

62 (1) 全イオンモニタリング

63 選択した m/z 値の範囲のイオンを検出する方法であり、試料
64 の質量及び同位体に関する情報を得ることができる。

65 (2) 選択イオンモニタリング

66 特定の m/z 値のイオンのみを検出する方法であり、試料の高
67 感度な検出に利用される。

68 2.2. MS/MS

69 MS/MSの測定法には次の方法がある。

70 (1) プロダクトイオン分析

71 選択した m/z 値のプリカーサーイオンより生じたプロダクト
72 イオンを検出する方法であり、試料や不純物の定性的な情報を
73 得ることができる。

74 (2) プリカーサーイオンキャンモード

75 解離により特定の m/z 値のプロダクトイオンを生ずるプリカ
76 ーサーイオンを走査する測定法であり、特定の部分構造を持つ
77 試料の特異的検出に利用される。

78 (3) コンスタントニュートラルロスキャンモード

79 解離により特定の質量の減少(中性種の脱離)が起こるプリカ
80 ーサーイオンを走査する測定法であり、特定の部分構造を持つ
81 試料の特異的検出に利用される。

82 (4) 選択反応モニタリング

83 特定の m/z 値のプリカーサーイオンを解離させて生じる特定
84 の m/z 値のプロダクトイオンを検出する方法であり、複雑なマ
85 トリックス中の低レベルの試料の定量的検出に利用される。

1 3. 操作法

2 3.1. MS

3 あらかじめ医薬品各条のシステム適合性で規定した試験溶液
4 を用いて質量測定を行い、検出感度及び理論質量と測定質量の
5 差などが医薬品各条に定める基準値に適合していることを確認
6 する。基準値を満たしていない場合は、イオン源、分析部又は
7 検出部の電圧などの調整や、適切な質量校正標準物質を用いた
8 質量校正を行う。基準値を満たしていることを確認した後、医
9 薬品各条に規定した方法で試料を調製し、試験条件に従い質量
10 測定を行う。通例、イオン化法に応じて以下の方法で操作する。
11 (1) マトリックス支援レーザー脱離イオン化法(MALDI)

12 脱塩した試料ペプチド及びタンパク質を適切な溶媒に溶解し
13 て試料溶液とする。通例、溶媒にはトリフルオロ酢酸を含む水
14 溶液などを用いる。別に試料ペプチド及びタンパク質の構造特
15 性に応じて適切なマトリックスを選び、トリフルオロ酢酸を含
16 む水とアセトニトリルなどの混合液に溶かしてマトリックス溶
17 液とする。通例、ペプチド及びタンパク質の測定には、 α -
18 シアノー-4-ヒドロキシケイ皮酸、2,5-ジヒドロキシ安息香酸
19 又はシナピン酸などを用いる。試料溶液とマトリックス溶液を
20 混合し、サンプルプレートに滴下し、乾燥させる。サンプル
21 プレートをイオン源に設置し、適切な強度のレーザーを照射して
22 試料をイオン化し、マスペクトルを得る。

23 (2) エレクトロスプレーイオン化法(ESI)

24 脱塩した試料ペプチド及びタンパク質を適切な溶媒に溶解し
25 て試料溶液とする。通例、溶媒には酢酸などを含む水及びメタ
26 ノール又はアセトニトリルの混合液を用いる。シリンジ又は液
27 体クロマトグラフィーなどにより、試料溶液をキャピラリーに
28 導入する。キャピラリーに電圧をかけて試料をイオン化し、マ
29 スペクトルを得る。

30 3.2. MS/MS

31 あらかじめ医薬品各条のシステム適合性で規定した試験溶液
32 を用いてMS/MSを行い、規定されたプロダクトイオンが検
33 出されることを確認する。MSと同様に試料ペプチドを適切な
34 溶媒に溶解して試料溶液とし、イオン源に導入してイオン化す
35 る。医薬品各条で規定されたプリカーサーイオンを選択し、試
36 験条件に従い適切な解離条件を設定して解離させ、マスペク
37 トルを得る。分子内にジスルフィド結合を含むペプチドのMS
38 /MSを行う場合は、通例、試料を還元アルキル化する。還元
39 試薬として、通例、ジチオスレイトール、2-メルカプトエタ
40 ノール及びトリス(2-カルボキシエチル)フォスフィンなどが
41 用いられる。また、アルキル化試薬として、通例、ヨード酢酸、
42 ヨードアセトアミド及び4-ビニルピリジンなどが用いられる。

43 4. 確認試験への応用例

44 4.1. 分子の質量の確認

45 MSにより試料ペプチド及びタンパク質分子の質量を測定す
46 る。モノアイソトピックピークが確認できる場合には、そのピ
47 ークよりモノアイソトピック質量を求める。モノアイソトピック
48 ピークが確認できない場合は、ピークの頂点より平均質量を
49 求める。試料タンパク質が多数の多価イオンとして観測される
50 場合には、デコンボリューション処理により平均質量を求める。
51 測定値が医薬品各条で規定した値の範囲内であることを確認す
52 る。

53 4.2. アミノ酸配列などの確認

54 試料ペプチド分子の質量を確認した後、MS/MSにより医

55 薬品各条で規定したプリカーサーイオンを選択して解離させ、
56 医薬品各条で規定したプロダクトイオンが検出されることを確
57 認する。分子量が大きく有用なプロダクトイオンが観測できな
58 い場合、試料ペプチド及びタンパク質を酵素などにより断片化
59 し、生じたペプチド断片のMS/MSによりアミノ酸配列など
60 を確認できることがある。ペプチド及びタンパク質の断片化方
61 法は、「ペプチドマップ法」におけるペプチド結合の選択的切
62 断を参照する。

63 5. 用語解説

64 イオントラップ型(IT: Ion trap): 狭義には四重極イオントラ
65 ップを指し、四重極型と同様の原理を利用して、高周波電圧に
66 よりイオンを閉じこめ、イオンを m/z 値別にセルから追い出す
67 ことによりイオンを分離する方法。特定の m/z 値のイオンをト
68 ラップし、解離及びイオン放出を繰り返すことにより、多段階
69 MS(MSⁿ)を行うことができる。

70 エレクトロスプレーイオン化法(ESI: Electrospray
71 ionization): 大気圧下、試料溶液を高電圧をかけたキャピラ
72 リーより噴霧し、帯電液滴を形成させ、試料イオンを生成する
73 方法。ペプチド及びタンパク質などの高分子化合物では多価イ
74 オンが生成する。液体クロマトグラフィーと接続して用いるこ
75 とができる。

76 四重極型(Q: Quadrupole): 直流と高周波を重ね合わせた電圧
77 を、双曲線又はそれに相当する断面を持つ平行な4本の電極柱
78 に印加し、電圧を変化させることによって通過できるイオンの
79 m/z 値を変化させて、イオンを分離する方法。

80 衝突誘起解離(CID: Collision-induced dissociation): 加速
81 されたイオンと中性の衝突ガス(He, Ar, N₂など)との衝突に
82 よって衝突エネルギーの一部がイオンの内部エネルギーに変換
83 され、イオンが励起し、解離すること。衝突ガスと衝突させる
84 際のイオンの加速電圧により低エネルギーCID(約1000 V以下
85 の電圧で加速されたイオンの衝突)と高エネルギーCID(1000
86 V以上の電圧で加速されたイオンの衝突)に分けられる。

87 電子捕獲解離(ECD: Electron capture dissociation): 多価の
88 プロトン付加分子が、低エネルギーの電子と反応し、ラジカル
89 イオンとなった後、解離すること。フーリエ変換イオンサイク
90 ロトロン共鳴質量分析計やイオントラップ型質量分析計でイオ
91 ンの解離に利用される。

92 飛行時間型(TOF: Time-of-flight): イオン化した試料を高電
93 圧で加速した後、一定距離を飛行するのに要した時間の違いに
94 よりイオンを分離する方法。イオン源から検出器までイオンを
95 直線的に飛行させるリニア型と、静電界ミラー(リフレクトロ
96 ン)を用いて反転させるリフレクトロン型がある。リフレクト
97 ロンを利用した場合、イオンの初期運動エネルギーのばらつき
98 を補正することにより質量分解能が向上する。

99 フーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴型(FT-ICR: Fourier
100 transform ion cyclotron resonance): 一様な磁場中で、磁場
101 に垂直な平面内で回転運動(サイクロトロン運動)するイオンの
102 周期が m/z 値に反比例することを利用して、 m/z 値の異なるイ
103 オンを検出する方法。高周波電圧を印加してイオンを共鳴励起
104 させた後、検出電極で検出した誘導電流信号をフーリエ変換に
105 より解析し、マスペクトルを得る。

106 ポストソース分解(PSD: Post-source decay): MALDIにおい
107 て、イオン源で生じたイオンが加速場領域を出てから検出器に
108 到達するまでに、イオン自身の過剰内部エネルギー又は残留ガ

- 1 スとの衝突によって解離すること。リフレクトロン飛行時間型
- 2 質量分析計を用いたMS/MSに利用される。
- 3 マトリックス支援レーザー脱離イオン化法(MALDI: Matrix-
- 4 assisted laser desorption/ionization): 試料とマトリッ
- 5 スを混合し、ナノ秒オーダーの短時間のレーザー光を照射する
- 6 ことにより試料イオンを生成する方法。タンパク質や糖質、オ
- 7 リゴヌクレオチド、脂質などの生体高分子をほとんど分解せず
- 8 にイオン化することができる。主に一価イオンが生成する。

9 無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法

- 10 参考情報 無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法を次のよ
- 11 うに改める。

12 本法は、無菌医薬品製造区域の清浄度評価方法及び評価基準

13 値を示す。本法の主な目的は、①無菌医薬品製造区域がそれぞ

14 れ設計された清浄度、微生物制御を達成し、維持していること

15 を確認すること、及び②無菌医薬品製造環境中の微粒子数、微

16 生物数が適切に制御されていることを確認することである。

17 本法に示す評価方法及び評価基準値を参考に、製造設備ごと

18 にリスクアセスメントを実施し、リスクに応じた基準値を設定

19 すること。また測定方法については、合理的な根拠に基づき代

20 替法を用いることができる。

21 1. 用語の定義

22 本法で用いる用語の定義は、次のとおりである。

23 (i) 処置基準(アクションレベル): モニタリング対象物の数

24 (微生物の場合は必要に応じて種)に対して設定した基準をいい、

25 この値に達した場合には直ちに調査を行い、その結果に基づい

26 て是正措置をとる。

27 (ii) 警報基準(アラートレベル): モニタリング対象物の数(微

28 生物の場合は必要に応じて種)に対して設定した基準で、予知

29 される問題点を早期に警告する値をいう。

30 (iii) 無菌操作法: 微生物及び微粒子を許容レベルに制御する

31 ために、供給する空気、原料、装置及び職員を規制している管

32 理された環境下で行われる無菌医薬品の充填やその他の作業を

33 指す。

34 (iv) 無菌操作区域: 微生物及び微粒子を許容レベルに制御す

35 るために、供給する空気、原料、装置及び職員を規制している

36 高度に管理された環境をいう。無菌操作区域は、更にグレード

37 AとグレードBに分けられる。

38 (v) 微生物: 細菌、真菌、原虫、ウイルス等の総称。ただし、

39 本法では細菌及び真菌を指す。

40 (vi) 作業シフト: 同じ職員又はグループによってなされる一

41 定の作業又は作業時間をいう。

42 (vii) リスクアセスメント: ICH Q9の品質リスクマネジメン

43 トに従って危害を引き起こすハザードを特定し、分析し、評価

44 する一連のプロセスをいう。本法において危害とは、製品又は

45 製造区域を汚染させることを指す。ハザードとは、これらの危

46 害を引き起こすヒト、環境、作業内容の要因をいう。リスクは

47 危害の発生確率とそれが顕在化した場合の重大性の組み合わせ

48 で表現される。

49 (viii) 校正(キャリブレーション): 標準器、標準試料などを用

50 いて計測器の表示値と真の値との関係を求め適切に使用できる

51 状態にすること。

52 (ix) 非作業時: 製造設備を据え付けて稼働させているが、こ

53 れらを運用する職員がいない状態のことをいう。

54 (x) 作業時: 据え付けた設備が所定の稼働条件で機能し、規

55 定された人数の職員が作業している状態のことをいう。

56 2. 製造区域

57 製造区域とは、培養、抽出・精製、容器等の洗浄・乾燥、原

58 料秤量、薬剤の調製、滅菌、充填、閉塞、包装表示等の作業を

59 行う場所、及び更衣を行う場所等をいう。

60 無菌医薬品の製造区域は、取り扱う容器、原料及び中間製品

61 が微生物及び微粒子に汚染されることを防止するように維持・

62 管理された区域である。

63 これらの製造区域で作業に従事する職員は、衛生管理、微生

64 物学、製造技術、更衣手順などについて必要な教育訓練を受け

65 ること。

66 2.1. 製造区域の分類

67 (i) グレードA: 製品への汚染リスクを高いレベルで防ぐ必

68 要のある作業を行う局所的な区域である。無菌操作法で製造さ

69 れる医薬品の場合は、無菌の医薬品、容器、栓などが暴露され

70 る環境において、無菌性が保持できるように設計された区域を

71 いう。この区域においては充填前の無菌作業(無菌接続、無菌

72 原料の添加など)、無菌充填、容器閉塞などを行う。

73 (ii) グレードB: 製品への汚染リスクを比較的高いレベルで

74 防ぐ必要のある作業を行う多目的な区域である。無菌操作法で

75 製造される無菌医薬品の場合は、無菌を維持できるように収納

76 された滅菌後の容器、原料及び中間製品の搬入、無菌操作区域

77 に直接介入する人、器具、装置などが所在する区域である。一

78 般的な無菌室では、グレードAの周辺環境となる。なお、アイ

79 ソレーターなどのヒトの介在や暴露の程度が小さい場合など環

80 境由来の微生物汚染リスクが低い場合においては、周辺環境は

81 グレードBである必要はない。

82 (iii) グレードC, D: 製品への汚染リスクを比較的低いレベ

83 ルで防ぐ区域である。滅菌前の容器、原料及び中間製品が、環

84 境に暴露される製造作業を行う区域、無菌操作に使用する器具、

85 装置などを洗浄する区域等をいう。なお、アイソレーターなど

86 のヒトの介在や暴露の程度が小さい場合など環境由来の微生物

87 汚染リスクが低い場合においては、周辺環境として使用できる。

88 2.2. 製造区域ごとの環境管理基準値

89 医薬品製造環境の空中浮遊微粒子は、空調システムの稼働状

90 況を把握する重要な指標の一つとなる。物理的には製品に混入

91 して不溶性微粒子の原因の一つになり、また生物学的には微生

92 物の担体となり得る。

93 そこで医薬品製造環境中では微生物数と同様に空中浮遊微粒

94 子数についても一定の基準以下に制御されていることを保証し

95 なければならない。そのために、風量、気流パターン、換気回

96 数、人・物の動線などを適切に設計することにより、空中浮遊

97 微粒子を効果的に排出すること。

98 製造区域ごとに要求される空気の清浄度及び環境微生物の許

99 容基準を表1及び表2に示す。

100 微粒子測定基準に応じたそれぞれのグレード分類をISO DIS

101 14644-1のクラス分類と比較するとグレードAの作業時の基準

102 はISO 5、グレードBの作業時の基準はISO 7、グレードCの作

103 業時の基準はISO 8にほぼ等しい。

104 製造区域ごとの清浄度区分の定義に従い、製造区域の清浄度

- 1 区分を検証する場合のサンプリングポイント数は、表3を参考
 2 にできる。対象区域の面積に応じて規定されたサンプリングポ
 3 イント数を対象区域全体に均等に分布させ、作業活動の高さを
 4 考慮してサンプリングポイントを設定する。また、リスクに応
 5 じて測定ポイントを追加することも有用である。
 6 ISO DIS 14644-1に掲載されているサンプリングポイント数
 7 を表3に示す。
 8 グレードA設計時における確認では、微粒子測定1回当たり
 9 最小限1 m³のサンプリングを行う。
 10 5.0 μm以上の空中浮遊微粒子測定、落下菌数測定は、必要
 11 に応じて行う。

表1 空気の清浄度

グレード	許容空中浮遊微粒子数(個/m ³)			
	非作業時 ^{※1}		作業時	
大きさ	0.5 μm 以上	5.0 μm 以上	0.5 μm 以上	5.0 μm 以上
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	 ^{※2}	 ^{※2}

※1 非作業時の値は、作業終了後、一般に15～20分後に達成されるべき値である。

※2 この区域の許容微粒子数は、作業形態により異なる。

表2 環境微生物の許容基準(作業時)^{※1}

グレード	空中微生物		表面付着微生物	
	浮遊菌 (CFU/m ³)	落下菌 ^{※2} (CFU/プレート)	コンタクトプレート (CFU/24～30 cm ²)	手袋 (CFU/5 指)
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	
D	200	100	50	

※1 許容基準は平均値評価とする。

※2 プレート1枚あたりの測定時間は、最大4時間までとし、作業時間を通して測定を行う。

表3 クリーンルームの面積に対応した最少サンプリング数

クリーンルームの面積(m ²) ^{※1}	最少ポイント数
1	1
2	1
4	2
6	3
8	4
10	5
24	6
28	7
32	8
36	9
52	10
56	11
64	12
68	13
72	14
76	15
104	16
108	17
116	18
148	19
156	20
192	21
232	22
276	23
352	24
436	25
500	26

※1 面積は、表示された数値未満又は等しい値である。

3. 環境モニタリングプログラム

無菌医薬品の製造においては、製造環境の悪化を事前に予知し、製品品質への悪影響を未然に防止しなければならない。そのため、環境モニタリングプログラムには、製造区域に要求されている清浄度が日常的に保持されていることを検証できるように、必要なすべての事項を含むこと。環境モニタリングプログラムに含まれる項目は、3.1～3.6項を参考に決定する。環境モニタリングプログラムは施設ごとに作成すること。環境モニタリングを実施する職員は、衛生管理、微生物学、測定原理、測定手順、更衣手順などについて十分な教育訓練を受けること。

3.1. 適用範囲

モニタリング対象は、微生物と空中浮遊微粒子とする。微生物測定の対象は、細菌及び真菌とし、微粒子測定は0.5 μm以上の空中浮遊微粒子を対象とする。

3.2. モニタリング頻度

無菌医薬品の製造区域では、空中浮遊微粒子及び微生物のモニタリングが必要であり、無菌医薬品が環境空気と直接接触するグレードAにおいては、作業シフトごとに適切な頻度でモニタリングを行う。作業時のモニタリング参考頻度を表4に示す。ここで示した参考頻度は、従来型の一般的な無菌操作法を行う場合を想定しているが、個別の事例においては、リスクアセスメント結果に従い、適切なモニタリング頻度を定めるべきである。特にグレードA及びグレードBの空中微生物については、製品への汚染リスクを考慮して、その影響を評価できるモニタリング頻度を設定すること。例えば、製品の環境への暴露時間が長い場合、又はグレードAへ介入する作業回数が多い場合など、製品への汚染リスクが高いと想定される場合は、より高いモニタリング頻度を設定する必要がある。

これに対してアイソレーターやRABS (Restricted Access

- 1 Barrier System), ブローフィルシールなどを用いた製造作業
2 では、職員や環境中から製品への汚染リスクが低いため、モニ
3 タリング頻度も低減させることができる。

4 表4 モニタリングの参考頻度

グレード	空中浮遊		表面付着微生物	
	微粒子	空中微生物	装置、壁など	手袋、作業衣
A	作業中	作業シフトごと	作業終了後	作業終了後
B	作業中	作業シフトごと	作業終了後	作業終了後
C, D	製品や容器が環境に暴露される区域			
	製品や容器が環境に暴露される区域	週2回	週2回	----
	その他の区域	週1回	週1回	----

5 ※ 製品を暴露しない場合などリスクが低い場合は測定頻度を適宜減らすことが
6 できる。

7 3.3. モニタリングポイント

8 モニタリング対象には、製造区域の空気、床、壁、設備表面、
9 手袋、作業衣などがある。モニタリングポイントの選定にあ
10 っては、重要作業箇所、汚染されやすい箇所、製造区域の清浄
11 度を代表する箇所などを考慮する。

12 日常的な製造区域のモニタリングポイントは、製品が環境に
13 暴露される近傍(例えば、30 cm以内)、職員の介入や往来が多
14 い、又は低グレードエリアの影響を受けて汚染源となりやすい
15 位置、気流解析の結果からワーストポイントと考えられる位置
16 など、リスクアセスメントの結果や製造区域の清浄度区分の検
17 証で得られた結果を参考に決定する。

18 3.4. モニタリング方法

19 モニタリング対象物に応じた方法を選択する。また、サンプ
20 リング作業に伴う人の介在や、サンプリングによる気流の乱れ
21 などにより製品への汚染リスクを高める可能性があることに十
22 分留意する。

23 モニタリングの測定対象物が空中に浮遊している微生物の場
24 合は、能動的なサンプリング方法と受動的なサンプリング方法
25 がある。また、検出しようとする微生物の種類によって、使用
26 する培地の種類や培養方法が異なる。詳細については5. 微生
27 物測定を参考にする。

28 3.5. 環境管理基準

29 各モニタリング対象物については警報基準値を設定すること
30 により設備性能の低下を早期に見つけることが可能であり、管
31 理しやすくなる。環境モニタリングにおいて重要なことは、モ
32 ニタリング対象物が一定の基準を常時維持していることを評価
33 することである。

34 環境モニタリングにより得られた数値は、平均値として評価
35 を行うが、平均化により汚染リスクを過小評価しないようにす
36 る。グレードAで微生物を検出した場合は、製品への影響を評
37 価する。重要な作業の後には作業者などの表面付着微生物につ
38 いてモニタリングをしなければならない。

39 グレードA及びグレードBにおける5.0 μm 以上の空中浮遊微
40 粒子の測定は、環境の異常を早期に検出する上で有用である。

41 5.0 μm 以上の空中浮遊微粒子が連続的、又は頻繁に検出され
42 るようであれば、その数が少なくても、環境に影響を及ぼす異
43 常が発生している可能性を考慮し、調査することが望ましい。

44 3.6. データの評価と基準を超えた場合の処置

45 環境モニタリングデータは、短期的な評価及び長期的な評価

46 を行う。評価には、以下の項目を含める。

- 47 (i) 一定期間を通じての微生物数、空中浮遊微粒子数の増減
48 (ii) 検出された微生物の菌種の変動
49 (iii) モニタリングポイントの増減
50 (iv) 警報基準/処置基準の妥当性の確認
51 (v) 職員ごとの検出頻度の確認
52 (vi) 当該期間中の環境モニタリング結果に影響を及ぼす変更
53 環境モニタリングデータの傾向分析を行うことによって、製
54 造環境の悪化を事前に把握し、環境悪化の原因を推定すること
55 ができる。そのために場所、採取日時、製造品目、ロット、職
56 員などといった環境に影響する情報も重要となる。
57 環境モニタリングデータに逸脱があった場合、逸脱があった
58 時間の作業内容、製品との位置、逸脱の大きさなどを考慮し、
59 製品の処置、衛生環境復旧の方法を決定する。

60 4. 微粒子測定

61 微粒子数の測定には、粒径別に計測できるパーティクルカウ
62 ンター(微粒子計測器)を用いる。パーティクルカウンターは、
63 空気を吸引するポンプとレーザー光の反射を粒子径に変換するセ
64 ンサー及び変換部で構成される。サンプリングポイントと計測
65 器が離れている場合には、サンプリングチューブを介して測定
66 する。粒子分布を正確に測定するためには、原則としてサンプ
67 リングプローブの吸引口と気流の流れを平行とし、その気流と
68 等速で吸引する。

69 測定には、校正済装置を用い、装置本体だけでなく、サンプ
70 リングチューブの長さ、直径及び曲がり部分の直径などを考慮
71 する必要がある。測定装置の校正項目としては、流量、計数効
72 率、偽計数、計数損失などがある。

73 微粒子モニタリング方式には、個々のモニタリングポイント
74 ごとに独立したパーティクルカウンターを設置して測定する方
75 式と、複数のモニタリングポイントをマニホールドシステムに
76 より1台のパーティクルカウンターに接続して測定する方式又
77 はこれらの組合せ方式がある。いずれの測定方式でも、測定対
78 象とする清浄度環境において決められた粒径範囲の粒子濃度を
79 適切に計測し、これらを表示又は記録できるものとする。なお、
80 5.0 μm 以上の微粒子計測においては、大サイズ微粒子が比較
81 的速く落下するので、長いチューブ使用は避ける。また、微粒
82 子モニタリングに当たっては、測定箇所に起因する測定作業
83 の健康リスク(例えば高感作物質、病原菌や放射性医薬品など)
84 を考慮する必要がある場合もある。

85 グレードA区域は、連続モニタリングが推奨される。サンプ
86 リング量は1 m^3 あたりに正確に換算できる量であること。

87 5. 微生物測定

88 環境モニタリングに用いられる微生物測定法には、浮遊菌数
89 測定法、表面付着菌数測定法、落下菌数測定法などがある。浮
90 遊菌又は表面付着菌の捕集や測定に関しては、種々のサンプ
91 リング装置及び方法がある。モニタリングの目的及び対象物によ
92 って、適切なサンプリング装置及び方法を選定する。

93 5.1. 培養による測定

94 5.1.1. 浮遊菌数測定

95 一定量の空気を吸引する方法で、サンプリングした空気の容
96 量あたりの菌数を測定する。サンプリング方法によって衝突型
97 サンプリング装置及びろ過型サンプリング装置がある。

98 いずれの方法にも長所と短所があり、使用するにあたり空気
99 をモニターする装置の能力(吸引量、微生物の捕集能力など)を

1 確認しておくこと。また、グレードAで使用するにあたり、サ
2 ンプリングが効率的であること、除染又は滅菌が容易であるこ
3 と、一方向気流を乱さないことを予め確認する。

4 浮遊菌数測定のサンプリング量は、モニタリング対象区域の
5 清浄度やモニタリング頻度などの総合的な根拠考察により、適
6 切なサンプリング量とする。グレードAでは、浮遊菌の1回の
7 サンプリング量は 1 m^3 とする。

8 (i) 衝突式サンプリング方法：衝突式サンプリングに用いる
9 装置の選択及び使用に当たっては、捕集される空気の場合への
10 衝突速度が捕集された微生物粒子に悪影響を及ぼさず、かつ微
11 生物を捕集するのに十分な速度であること。また、空気の吸引
12 量は、培地の物理的・化学的特性を大きく変えるものであって
13 はならない。

14 一般的に使用される衝突型サンプリング浮遊菌数測定装置に
15 は、①スリットサンプラー、②アンダーセンサンプラー、③ピ
16 ンホールサンプラー、④遠心型サンプラーがある。スリットサ
17 ンプラーは、回転するカンテン培地に一定サイズのスリットを
18 通して一定流量の空気を吹きつけて微生物を捕集する装置で、
19 培地の回転速度及びスリットと培地表面との距離を調節して測
20 定し、最大1時間まで時系列的に微生物の推移を把握すること
21 ができる。アンダーセンサンプラーは、多孔板とカンテン培地
22 を数段組み合わせ、培地に多孔板を通して一定流量の空気を吹
23 きつけて微生物を捕集する装置で、空気中の微生物の分布を測
24 定するのに適している。ピンホールサンプラーは、スリットサ
25 ンプラーのスリット部分がピンホールになった装置で、回転す
26 るカンテン培地に数個のピンホールを通して一定流量の空気を
27 吹きつけて微生物を捕集する。遠心型サンプラーは、回転羽根
28 を回転し、一定流量で吸引した空気を周囲に固定したカンテン
29 培地のストリップに吹きつけて微生物を捕集する装置で、機器
30 の持ち運びが容易で局所の測定に適している。

31 (ii) ろ過式サンプリング方法：ろ過式サンプリングに用いる
32 装置は、吸引力及びフィルターサイズを適切に変えることによ
33 って、希望する空気量を捕集することができるが、フィルター
34 を無菌的にホルダーに取り付けたり、取り出すときに注意を要
35 する。フィルターには、ゼラチンフィルターなどを用いたウェ
36 ットタイプ及びメンブランフィルターを用いたドライタイプの
37 ものがある。ドライタイプのフィルターは、静電気の影響によ
38 り微生物が付着した粒子をフィルター上に定量的に捕集できな
39 いことがある。

40 5.1.2. 表面付着菌数測定

41 付着微生物のサンプリング面積は採取する対象物の形状や状
42 態により適宜選定する。

43 (i) コンタクトプレート法：平滑であり、十分な面積を有し
44 た適切な接触表面を有するコンタクトプレートを使用する。原
45 則として機器や器具表面からの採取面積は $24\sim 30\text{ cm}^2$ とする。

46 サンプリング箇所に、コンタクトプレート全体を均等に数秒
47 間接触させる。この際、回転させたり直線的に動かしてはなら
48 ない。接触後、プレートにふたをし、できるだけ速やかに適切
49 な培養条件で培養する。なお、コンタクトプレート使用後は、
50 接触箇所に付着した培地成分を無菌的に拭き取ること。

51 (ii) スワブ法：微生物を回収しやすく、異物が発生しにくい
52 無菌材質のスワブを適切なリンス液に浸し、あらかじめ規定さ
53 れた表面積を方向を変えながら、ゆっくりと回転、又は平行線
54 状に拭き取ることによってサンプリングを行う。サンプリング

55 後、スワブを適切な一定量のリンス液に入れて攪拌後、微生物
56 限度試験法〈4.05〉を参考にしながら適切な方法で微生物数を
57 測定する。

58 (iii) 粘着集菌法：粘着剤を塗布したサンプリングシートを検
59 査対象物に均等に貼付し、剥がす。この操作を同一箇所につい
60 て、複数回繰り返す。粘着面に捕集した微生物は、適切な方法
61 で測定する。なお、超音波処理などにより、粘着面から微生物
62 を液中に回収することも可能である。

63 5.1.3. 落下菌数測定

64 測定場所でカンテン培地を入れた一定の大きさのペトリ皿
65 (通例、直径9 cm)のふたをとり、一定時間放置後、表面に落下
66 した微生物を培養し、集落数を計数する方法である。本法は、
67 静置した培地の表面に落下しなかった微生物を検出できないこ
68 と、微生物凝集物の落下速度は気流の影響を受けることから、
69 一定体積中の微生物の総数を定量的にモニタリングするには有
70 効でない。本法は、得られる結果が定性又は半定量的であるが、
71 製品又は装置が空中に浮遊する微生物によって汚染される可能
72 性を、長時間モニタリングできる利点がある。

73 使用時の注意点として長時間の暴露条件で、培地が乾燥して
74 菌の発育を阻害することがないことを確認する。落下菌数測定
75 で得たデータは、これ以外の浮遊菌数測定の結果と組み合わせ
76 て考えることが有用である。

77 5.1.4. 培養

78 環境モニタリングでは、微生物を再現性よく検出する培養条
79 件を採用する。使用する培地は、製造バッチごとに培地性能試
80 験を実施する。また、培地には、モニタリング箇所で使用若し
81 くは製造される消毒剤又は抗菌剤の効果を打ち消すか抑制する
82 ための不活化剤を加えてもよい。

83 培地とその培養条件は、目的とした微生物によって異なる。
84 表5にその一例を示す。表に示した培地はカンテン培地を例と
85 したが、測定方法に応じて、液体培地を用いることもできる。

86 なお、培地や抽出液は適切な方法で滅菌されたものを使用す
87 る。

88 培養日数については、5日間以上と示したが、信頼性の高い
89 集落数の計測値が得られたと判断される場合に限り、培養5日
90 間以前の計測値を採用してもよい。

91 また、嫌気性細菌を対象とする場合には、嫌気培養とする。

1 表5 培地の種類 例示

検出対象微生物	培地	温度と日数
好気性細菌, 酵母及びかび	ソイビーン・カゼイン・ダイジェス トカンテン培地	25~30℃ 5日間以上
	SCDLP カンテン培地	
	SCDL カンテン培地	
好気性細菌	ソイビーン・カゼイン・ダイジェス トカンテン培地	30~35℃ 5日間以上
	SCDLP カンテン培地	
	SCDL カンテン培地	
酵母及びかび	ソイビーン・カゼイン・ダイジェス トカンテン培地	20~25℃ 5日間以上
	SCDLP カンテン培地	
	SCDL カンテン培地	
	サブロー・ブドウ糖カンテン培地	
	ポテト・デキストロースカンテン培地	
嫌気性細菌	グルコースペプトンカンテン培地	
	強化クロストリジアカンテン培地	30~35℃ 5日間以上 (嫌気培養を 行う)
	ソイビーン・カゼイン・ダイジェス トカンテン培地	
抽出液	生理食塩液	
	リン酸緩衝生理食塩液	
	リン酸緩衝液, pH 7.2	
	ペプトン食塩緩衝液, pH 7.0	
	ペプトン生理食塩液	
	ペプトン水	

2 (i) SCDLPカンテン培地

カゼイン製ペプトン	15.0 g
ダイズ製ペプトン	5.0 g
塩化ナトリウム	5.0 g
レシチン	1.0 g
ポリソルベート80	7.0 g
カンテン	15.0 g
水	1000 mL

3 滅菌後のpHが25℃で7.1~7.5になるようにpHを調整する.

4 確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌する.

5 (ii) SCDLカンテン培地

カゼイン製ペプトン	15.0 g
ダイズ製ペプトン	5.0 g
塩化ナトリウム	5.0 g
レシチン	1.0 g
カンテン	15 g
水	1000 mL

6 滅菌後のpHが25℃で7.1~7.5になるようにpHを調整する.

7 確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌する.

8 (iii) グルコースペプトンカンテン培地

ペプトン	5.0 g
酵母エキス	2.0 g
ブドウ糖	20.0 g
硫酸マグネシウム七水和物	0.5 g
リン酸二水素カリウム	1.0 g
カンテン	15.0 g
水	1000 mL

9 滅菌後のpHが25℃で5.6~5.8になるようにpHを調整する.

10 確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌する.

11 (iv) 強化クロストリジアカンテン培地

牛肉エキス	10.0 g
ペプトン	10.0 g
酵母エキス	3.0 g
溶性デンプン	1.0 g
ブドウ糖一水和物	5.0 g
システイン塩酸塩	0.5 g
塩化ナトリウム	5.0 g
酢酸ナトリウム	3.0 g
カンテン	15.0 g
水	1000 mL

12 滅菌後のpHが25℃で6.6~7.0になるようにpHを調整する.

13 確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌する.

14 (v) リン酸緩衝生理食塩液

リン酸二水素カリウム	0.0425 g
塩化ナトリウム	8.5 g
水	1000 mL

15 (vi) ペプトン生理食塩液

ペプトン	1.0 g
塩化ナトリウム	8.5 g
水	1000 mL

16 (vii) ペプトン水

ペプトン	10.0 g
塩化ナトリウム	5.0 g
水	1000 mL

17 5.1.5. 同定

18 グレードA及びBから検出された菌は、種レベルまで同定す
 19 るのが望ましい。遺伝子を調べる方法は、これまでの生化学や
 20 表現型の手法に比べて正確であり、精度も高い。これら同定結
 21 果は、無菌試験又はプロセスシミュレーションで汚染が生じた
 22 際の原因調査に利用できる。遺伝子解析を用いた同定の方法に
 23 ついては、参考情報「遺伝子解析による微生物の迅速同定法」
 24 を参照する。

25 5.2. 迅速法による微生物測定

26 迅速法においては多くの場合、従来の培養法と比較して短時
 27 間のうちに測定結果を得ることが可能である。

28 一般に以下の3つの観点から科学的に検証された装置を使用
 29 する。

30 (i) 捕集法(ろ過、衝突、粘着、空気の吸引など)

31 (ii) 検出シグナル(蛍光、発光など)

32 (iii) 検出装置

33 なお、迅速法においては従来の培養法よりも、多くの場合、
 34 得られる微生物の測定値は高くなることから、使用に際しては、
 35 機器の適格性評価、校正方法についても十分に検討すること。
 36 また、培養法とは測定原理が異なるため、許容基準に関しては
 37 科学的論拠を基にそれぞれ設定する必要がある。その際、結果
 38 として従来法に比較して、同等以上の微生物管理ができるよう
 39 に設定すること。

40 6. 参考資料

41 1) PIC/S GUIDE TO GOOD MANUFACTURING
 42 PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS ANNEXES:
 43 Annex 1 - Manufacture of sterile medicinal products

- 1 (September 2009)
 2 2) ISO DIS 14644-1 (2010): Cleanrooms and associated
 3 controlled environments - Part 1: Classification of air
 4 cleanliness by particle concentration

5 核磁気共鳴(NMR)法を利用した定量技術と日 6 本薬局方試薬への応用

7 1. 核磁気共鳴(NMR)法を利用した定量技術の原理

8 物質を溶液に溶解し、水素核検出核磁気共鳴(^1H NMR)を測
 9 定して得られるスペクトルは、測定した物質の化学構造によ
 10 て異なる化学シフトに共鳴ピークを与えること、化学結合を通
 11 して隣接する炭素に結合する ^1H の数などに応じてピークが分
 12 裂を示すこと、信号強度(面積)が共鳴する ^1H の数に比例するこ
 13 と等から、物質の化学構造の決定に強力な分析法として多く利
 14 用されてきた。

15 NMRスペクトルでは、同一分子内の異なる環境にある水素
 16 核が、共鳴周波数に応じて異なる化学シフトを持つ分離したピ
 17 ークとして観測されるため、化学シフトが異なる2つのピーク
 18 強度を比較することが可能となり、それぞれのピークの面積
 19 S_i は、共鳴する ^1H 核の数 N_i 、溶液体積 V 、試料の質量 m 、分
 20 子量 M と純度 p 、励起パルス角 β 、信号を与える核の縦緩和時
 21 間 T_{1i} 、繰り返し積算を行う際の遅延時間 T_r と平衡磁化 M_0 か
 22 ら

$$23 \quad S_i \propto N_i \frac{m}{VM} p \sin \beta \frac{1 - e^{-T_r/T_{1i}}}{1 - e^{-T_r/T_{1i}} \cos \beta} M_0 \quad (1)$$

24 で示されることになる¹⁾。ここで、添え字の i は異なるピークを
 25 示し、緩和時間は ^1H の環境によって異なる。NMRは一般に測
 26 定感度が良くないことからスペクトルを取得する際に積算して
 27 シグナル・ノイズ比(SN比)を向上させる。このとき、測定対
 28 象物質の中で最も長い T_1 より十分長い遅延時間 T_r で積算する
 29 と、測定対象となる化合物のすべてのピークに対して
 30 $1 - e^{-T_r/T_{1i}} \approx 1$ の条件を満たすことが可能である。構造解析に利
 31 用する場合には、遅延時間を十分長く取らず、SN比を向上す
 32 るために積算回数を多くする条件、すなわち、検出感度優先の
 33 測定が行われているため、分子内のピーク面積と ^1H の数の比
 34 は精密に求められていない。しかしながら、定量性が確保され
 35 る条件下で測定を行い、それぞれの ^1H の数に応答した面積比
 36 が得られることになる。

37 この定量性を確保できる条件下で分子内の異なる化学シフト
 38 を示す共鳴ピーク(i, j)の面積を比較すると、

$$39 \quad \frac{S_i}{S_j} = \frac{N_i}{N_j} \quad (2)$$

40 となり、ピーク面積が共鳴する ^1H の数に比例することが示さ
 41 れる。

42 このようなピーク面積と ^1H の数の比例関係は、異なる2分子
 43 間に由来するピークにも適用することができる。この場合、試
 44 料溶液を測定する際の励起パルス角や溶液の体積は化合物によ
 45 らず一定と考えられるので、得られる面積 S が測定対象の分子
 46 の純度、分子量、質量など測定する化合物のみに依存する値に

47 比例した式(3)が得られることになる(a, s は、それぞれ測定対
 48 象物質と仲介物質(内標準物質)のピークを示す)。

$$49 \quad p_a = \frac{S_a N_s M_a m_s P_s}{S_s N_a M_s m_a} \quad (3)$$

50 それぞれの分子が溶液中で反応などの相互作用を起こさない
 51 こと、異なる化学シフトに分離したピークを有することなど必
 52 要な条件はあるものの、この条件下で ^1H NMR測定を行うこと
 53 で、純度既知の標準物質があれば、測定対象物質の純度を評価
 54 できることになる。言い換えれば、正確な純度が付与された、
 55 分子量が既知の基準物質が上位標準として用意されれば、溶液
 56 ^1H NMRを用いることで、同時に測定された同一溶液内の他の
 57 化合物の純度が決定できることを示している。この場合、基準
 58 物質が国際単位系(The International System of Units: SI)へ
 59 の計量トレーサビリティを確保している場合には、これを上位
 60 標準物質として測定対象化合物の純度をSIにトレーサブルな
 61 値として間接的に算出することができる。このような測定の場
 62 合、それぞれの試料を同じ溶媒中に溶解することになるが、現
 63 実の作業として、2つの化合物の質量をそれぞれ精密にはかり
 64 取り、NMR測定溶媒に溶解させることが精度高い測定のため
 65 の重要な要素となる。

66 2. NMR用基準物質と定量ソフトの供給

67 近年、日本の国家計量機関である独立行政法人産業技術総合
 68 研究所計量標準総合センター(AIST NMIJ)より供給される認
 69 証標準物質(NMIJ CRM)である1,4-ジクロロベンゼンからSI
 70 トレーサブルな値付けをされ、取り扱いの容易な固体化合物と
 71 して、 ^1H NMRで特異的な化学シフトに鋭い1本のピークを示
 72 す有機溶媒用の1,4-ビス(トリメチルシリル)ベンゼン- d_4
 73 (BTMSB- d_4)、水系用の3-(トリメチルシリル)-1-プロパ
 74 ンスルホン酸- d_6 -ナトリウム塩(DSS- d_6)が容易に入手可
 75 能となった。また、NMRメーカーより、前述した原理に基づ
 76 く定量(定量NMR, qNMR)が容易に実施できるような測定ソフ
 77 トも供給されるようになり、日本薬局方で使用される試薬に関
 78 し、容易に定量NMRを実施できるようになった。

79 3. 日本薬局方における生薬中の定量指標成分と定量分析用標 80 品の設定

81 日本薬局方における生薬、漢方処方エキスにおいて、定量値
 82 を規定する場合、定量指標成分が天然物であるため、多くの化
 83 学医薬品と同様に日本薬局方標準品を設定し用意するには、以
 84 下のような課題がある。

85 化学医薬品と異なり、生薬・漢方処方エキスは非常に多くの
 86 化合物の混合物であり、医薬品(生薬・漢方処方エキス)中の
 87 0.1%~数%程度の含量の化合物を定量指標成分として設定す
 88 る必要があるが、多くの場合これらの化合物の合成は容易では
 89 ない。したがって、天然物より、十分な純度を持つ化合物を精
 90 製、単離することになる。この場合、多大な労力が必要となり、
 91 標準品を準備する経済的コストが多大となる。また、原料の差
 92 抽出、精製、単離工程の差により、不純物の構成が異なること
 93 になり、ロット間格差が合成品と比較して大きく、公的な標準
 94 品として純度コントロールが難しい。また天然物の場合、最大
 95 の不純物は水である場合が多いが、厳密に水分含量を測定しよ
 96 うとすると、カールフィッシャー法を利用することになり、水
 97 分含量規定のために貴重な化合物を別途消費することになる。

1 このような隘路があるため、局方の生薬、漢方処方エキス各
2 条規格では、多くの場合、日本薬局方標準品の設定が難しく、
3 便宜上その時点で市販されている試薬、あるいは市販可能な試
4 薬について規格を局方の試薬・試液の項で定め、その物質を分
5 析用標品と規定し、定量法と含量規格を規定している。ところ
6 が、このような試薬を定量分析用標品とした場合、得られた定
7 量値は計量学的に値付けが行われていないものであるため、厳
8 密に議論すると、その信頼性が問題となる。

9 4. 生薬・漢方処方エキスの分析に用いる定量分析用標品への 10 定量NMRの応用

11 このような天然物に由来する試薬の純度の問題は、定量
12 NMRを用いることで解決することが可能である。すなわち、
13 前述した原理に基づき、これらの試薬に対して定量NMRを用
14 いて正しい含量を値付けすることができれば、試薬を計量トレ
15 ーサビリティが保証された分析用標品として利用することが可
16 能となる。

17 現在、このような試薬に対する定量NMRは、順次実施され
18 ており、試薬の定量値付けの際、考慮すべき点を考察した論文
19 が公表²⁾されている。また、HPLCによる定量分析用標品とし
20 て使用される可能性の高い物質を使用して、定量NMRのバリ
21 デーション実験も行われており、分子量300程度の測定対象化
22 合物で、測定に10 mg程度使用すれば、使用機器間誤差を含め
23 ても通常の実験室レベルで、有効数字2桁を保証しながら値付
24 けが可能であることが示されている³⁾。通常、生薬中の定量指
25 標成分の含量は最大でも数%であり、規制値も0.1%が最小単
26 位であることから、天然物である生薬ごとのばらつきを考慮す
27 れば、定量分析用標品の含量精度は有効数字2桁の保証で十分
28 と考えられる。

29 これらのことを考慮すると、試薬を定量分析用標品として使
30 用して得られた分析値の曖昧さは、定量NMRによって値付け
31 された試薬をHPLC等の定量分析用標品として使用し、値付け
32 された試薬の純度を定量値の算出に組み込むことで、現実的に
33 回避することができる。例えば、日局「サンシシ」では、ゲニ
34 ポシドの含量をHPLC分析に基づき3.0%以上と規定している
35 が、定量分析用標品となる定量用ゲニポシドとして使用可能な
36 試薬について定量NMRを実施すると、絶対純度は92%程度で
37 あることが前述した論文で示されている。したがって、この試
38 薬の純度を100%と仮定して定量分析用標品としHPLCを実施
39 した結果、定量値が3.0%と導かれる場合、定量NMRによる絶
40 対純度と計量トレーサビリティの確保を考慮した定量値は、
41 2.8%であることになる。

42 5. 定量NMRで値付けされた試薬の供給

43 現在、独立行政法人製品評価技術基盤機構認定センター(IA
44 Japan)の認定プログラム(ASNITE)において、試薬の値付けを
45 行う機関に対する認定をどのように行うか検討が開始されてい
46 る。さらにIA Japanでは、試験方法区分への「定量NMR分
47 析」の追加を予定している。したがって、近い将来、試薬会社
48 はこの認定を受けて試薬の値付けを行うことが可能となる。こ
49 の場合、SIトレーサブルな値を得るために、試薬ユーザーが
50 個々に定量NMRを実施する必要がなくなる。さらに、機関間
51 誤差(機器間誤差を含む)は無視できることになり、試薬に表示
52 された値を指標成分の定量値の算出の際に組み込むことで、よ
53 り精度の高い値付けを行えることになる。

54 6. 参考資料

- 55 1) T. Saito *et al.*, *Accred. Qual. Assur.* 14, 79-86 (2009)
- 56 2) Hosoe J. *et al.*, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス,
57 41, 960-970 (2010)
- 58 3) Hosoe J. *et al.*, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス,
59 43, 182-193 (2012)

60 医薬品等の試験に用いる水

61 次のように改める。

62 医薬品等の試験に用いる水については、日本薬局方の通則
63 20に「試験を行うのに適した水とする。」とされているよう
64 に、当該試験の目的にかなう水であることを確認した上で用い
65 る必要がある。

66 この医薬品等の試験に用いる水としては、試験方法中におい
67 て別に規定される場合を除いて、「精製水」、「精製水(容器
68 入り)」又はイオン交換、超ろ過など適切な方法により試験用
69 に製した水を用いればよい。また、ほかの施設などで試験用に
70 製造された水を手入して用いてもよい。

71 日本薬局方の一般試験法中で規定されている試験用の水とし
72 ては、例えば、以下のものがある。

- 73 ・アンモニウム試験用水：〈1.02〉アンモニウム試験法(アン
74 モニウム標準液)
- 75 ・有機体炭素の測定に用いる水(測定用水)：〈2.59〉有機体炭
76 素試験法
- 77 ・ICP分析用水：〈2.63〉誘導結合プラズマ発光分光分析法
78 及び誘導結合プラズマ質量分析法
- 79 ・エンドトキシン試験用水：〈4.01〉エンドトキシン試験法
- 80 ・微粒子試験用水(注射剤試験用)：〈6.07〉注射剤の不溶性微
81 粒子試験法
- 82 ・微粒子試験用水(点眼剤試験用)：〈6.08〉点眼剤の不溶性微
83 粒子試験法
- 84 ・微粒子試験用水(プラスチック製医薬品容器試験用)：
85 〈7.02〉プラスチック製医薬品容器試験法の微粒子試験

86 日本薬局方の参考情報中で規定されている試験用の水として
87 は、以下のものがある。

- 88 ・アルミニウム試験用水：中心静脈栄養剤中の微量アルミニ
89 ウム試験法

90 日本薬局方の試験に関する記載において単に「水」と記載さ
91 れる場合は、通則20に規定された「医薬品等の試験に用いる
92 水」を指す。

93 製薬用水の品質管理

94 次のように改める。

95 医薬品の製造、容器や設備等の洗浄などに使用される水を製
96 薬用水と称する。製薬用水の品質を恒常的に確保するためには、
97 要求される品質の水が供給されることを適切なバリデーション
98 により検証するとともに、日常的な水質管理によりそれを保証
99 し続けることが重要である。

1. 製薬用水の種類

1.1. 常水

「常水」の規格及び試験方法は、日本薬局方の医薬品各条で規定されており、水道法第4条に基づく水質基準に適合することが求められている。「常水」を井水又は工業用水などから各施設において製造する場合は、適切な処理と管理を行うことにより、上記の基準と併せてアンモニウム「0.05 mg/L以下」の規格に適合することが求められる。また、一定期間保存して用いる場合は、微生物の増殖抑制を図る必要がある。

「常水」は、「精製水」や「注射用水」製造用の原水として用いられるほか、原薬中間体の製造や医薬品の製造設備の予備洗浄にも用いられる。

1.2. 精製水

「精製水」及び「精製水(容器入り)」の規格及び試験方法は、日本薬局方の医薬品各条で規定されている。

「精製水」は、原水として「常水」を用い、必要な前処理を経て、イオン交換、蒸留、逆浸透(RO: Reverse Osmosis)又は微生物及び分子量約6000以上の物質を除去できる限外ろ過(UF: Ultrafiltration)などを単独であるいは組み合わせて用いたシステムにより製造する。「精製水」の製造にあたっては、適切な微生物管理が必要である。特に、イオン交換、逆浸透又は限外ろ過により製造するときは、それぞれに対応した微生物の増殖抑制を図るか又は定期的な殺菌処理を行う。

殺菌処理、薬剤による微生物の増殖抑制又はエンドトキシン含有量を適切な管理基準内に維持するための処理を行った精製水については、目的に応じた規格を別途定め、その規格に適合した水質を維持するための適切な管理を行う。

「精製水(容器入り)」は、「精製水」を気密容器に入れたものである。

1.3. 滅菌精製水

「滅菌精製水(容器入り)」(別名: 滅菌精製水)の規格及び試験方法は、日本薬局方の医薬品各条で規定されている。

「滅菌精製水(容器入り)」は、「精製水」を密封容器に入れて、滅菌したもの、又はあらかじめ滅菌した「精製水」を無菌的な手法により無菌の容器に入れた後、密封したものである。なお、密封容器の代わりにプラスチック製水性注射剤容器を用いてもよいこととされている。

1.4. 注射用水

「注射用水」及び「注射用水(容器入り)」の規格及び試験方法は、日本薬局方医薬品各条で規定されている。

「注射用水」は、「常水」にイオン交換、逆浸透等による適切な前処理を行った水又は「精製水」の、蒸留又は超ろ過(RO/UF: Reverse Osmosis and/or Ultrafiltration)により製造する。蒸留法により製造する場合、飛沫同伴による汚染が起こらないように留意する。超ろ過法により製造する場合、長期間にわたるバリデーションと綿密な日常管理により、蒸留法により製造した水と同等の品質の水が恒常的に製造されることが保証される必要がある。逆浸透膜又は限外ろ過膜を単独であるいは組み合わせて用いた注射用水製造システムのいずれにおいても、注射用水に適した水が安定して製造されることが、前処理装置を含む製造システム全体によって保証されることが肝要である。製造システムに供給される水に関しては、適切なバリデーションと日常管理により、原水として適切な水質が維持されていることを担保する。超ろ過法による製造システムに関して

は、水質分析、計器によるモニタリング及び透過水量監視等の日常管理を行うとともに、定期的な膜の外観検査及びエアリーク試験を実施し、併せて使用済みの膜の引張り強度、リークの有無や程度について試験を行って膜の劣化の度合いを診断し、膜交換の指標あるいは膜の破断の予知方法とするなど、膜の管理手法を確立しておくことが望ましい。また、これらに加えて、膜の使用条件に見合った適切な交換頻度を定めておくことが望ましい。

なお、「注射用水」を製造システム中で一時的に保存する場合、微生物及びエンドトキシンに関する厳密な管理が必要である。エンドトキシンについては、規格値として0.25 EU/mL未満であることが要求される。

「注射用水(容器入り)」は、「注射用水」を密封容器に入れて滅菌したもの、又はあらかじめ滅菌した「注射用水」を無菌的な手法により無菌の容器に入れた後、密封したものである。なお、密封容器の代わりにプラスチック製水性注射剤容器を用いてもよいこととされている。

2. 超ろ過法

超ろ過法は、「精製水」又は「注射用水」の製造において、逆浸透膜又は限外ろ過膜を単独であるいは組み合わせて用いた製造システムにより水を精製する方法であり、蒸留法に替わり得る製造方法として用いられる。

超ろ過法により「注射用水」を製造するときは、通例、前処理設備、注射用水製造設備及び注射用水供給設備を備えた製造システムを用いる。前処理設備は、原水から固形物、溶存塩類及びコロイド状物質などを除去し、注射用水製造設備の負荷を軽減させるために、注射用水製造設備の前に設置する。本設備は、凝集装置、沈降分離装置、ろ過装置、塩素殺菌装置、酸化・還元装置、残留塩素除去装置、精密ろ過装置、逆浸透装置、限外ろ過装置及びイオン交換装置などを原水の水質に応じて適切に組み合わせて構成される。注射用水製造設備は、前処理水供給装置、紫外線殺菌装置、熱交換装置、膜モジュール、洗浄・殺菌用装置などから構成される。注射用水供給設備は、「注射用水」を一時的に保存するための貯水タンク、配管系、熱交換装置、循環ポンプ、調圧装置などから構成される。なお、超ろ過法により「精製水」を製造する場合においても、製造システムの基本的構成は「注射用水」の場合と同様である。

超ろ過法により製造した「注射用水」をシステム内に一時的に保存する場合には、通例、80℃以上の高温で熱循環させることにより微生物の増殖を阻止する。

超ろ過法においては、原水の水質及び目標とする水質を考慮して、膜の最適な組み合わせを選択する。限外ろ過膜を「精製水」及び「注射用水」の製造に用いるときは、微生物及び分子量約6000以上の物質を除去できる膜モジュールを用いる。

3. 製薬用水の選択

医薬品製造用の水としては、日本薬局方に定める上記1.1～1.4の範疇の製薬用水の中から使用目的に応じて、最終製品の品質が保証され、製造過程で支障をきたさないものを選択する。表1に原薬及び製剤の仕込み水を選択する場合の基準を例示する。

なお、「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)に代えて「滅菌精製水(容器入り)」又は「注射用水」(又は「注射用水(容器入り)」)を用いることができる。

3.1. 製剤

微生物に併せてエンドトキシンを厳しく管理する必要のある注射剤等の無菌製剤の製造には、「注射用水」(又は「注射用水(容器入り)」)を用いる。微生物による汚染に注意が必要な点眼剤や眼軟膏剤などの無菌製剤の製造には、生菌数を低く抑えた「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)を用いることができる。

非無菌製剤の製造には、「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)以上の品質の水を用いる。吸入剤、点耳剤及び点鼻剤の製造には、生菌数を適切な水準に管理した「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)を用いるが、吸入剤のうち、噴霧用の液状製剤には、生菌数を厳しく抑えた「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)を用いる。微生物汚染に注意を払わなければならない経口液剤、シロップ剤、腔用坐剤、軟膏剤、クリーム剤などには、製剤中の保存剤などの影響を加味しながら、微生物学的に適切に管理された「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)を用いる。

生薬を含有する製剤については、生薬中の生菌数及び製剤において達成すべき微生物限度を考慮した製薬用水の選択が求められる。

また、製品に直接触れる設備表面や容器などの予備洗浄水は、「常水」以上の品質の水とするが、最終リンス水は仕込み水と同等の品質の水とする。

3.2. 原薬

原薬用の製薬用水の選択に際しては、その原薬が用いられる製剤の特性、製剤工程を考慮し、最終製剤の品質が確保されるように選択しなければならない。

原薬の製造に用いる水及び原料や原薬中間体に直接触れる設備表面や容器の洗浄水は、合成や抽出プロセスの初期の段階であっても、理化学的及び微生物学的に管理された「常水」以上の品質の水を用いる。ただし、最終の精製工程では、「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)以上の品質の水を用いる。最終原薬に直接触れる設備表面や容器などの最終リンス水は仕込み水と同等の品質の水とする。

無菌原薬の製造には、「滅菌精製水(容器入り)」又は「注射用水」(又は「注射用水(容器入り)」)を用いる。また、エンドトキシン管理が必要な製剤に使用する原薬で、後の工程にエンドトキシンの除去工程がない場合は、「注射用水」(又は「注射用水(容器入り)」)又はエンドトキシンが適切な水準に管理された「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)を用いる。

表1 製薬用水(仕込み水)の選択基準

区分	製薬用水区分	適用区分	備考
製剤	「注射用水」 (又は「注射用水(容器入り)」)	注射剤、透析用剤(腹膜透析用剤、血液透析用剤)	血液透析用剤には、別に規定するもののほか、「注射用水」、「注射用水(容器入り)」又は透析に適した水を用いる。
	「精製水」 (又は「精製水(容器入り)」)	点眼剤、眼軟膏剤、吸入剤、点耳剤、点鼻剤	微生物による汚染に注意が必要な点眼剤、眼軟膏剤などの無菌製剤には、生菌数を低く抑えた「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)を用いることができる。 吸入剤、点耳剤及び点鼻剤の製剤には、生菌数を適切な水準に管理した「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)を用いる。ただし、吸入剤のうち、噴霧用の液状製剤には、生菌数を厳しく抑えた「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)を用いる。
		経口投与する製剤、口腔内に適用する製剤、直腸に適用する製剤、腔に適用する製剤、皮膚などに適用する製剤、(生薬関連製剤のうちの)チンキ剤、芳香剤	微生物汚染に注意を払わなければならない経口液剤、シロップ剤、腔用坐剤、軟膏剤、クリーム剤などには、製剤中の保存剤などの影響を加味しながら、微生物学的に適切な管理を行った「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)を用いる。
	「常水」	(生薬関連製剤のうちの)エキス剤、丸剤、酒剤、浸剤・煎剤、茶剤、流エキス剤	生薬中の生菌数及び製剤において達成すべき微生物限度を考慮して製薬用水を選択する。
原薬	「注射用水」 (又は「注射用水(容器入り)」)	無菌原薬	
	「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)	一般原薬	製剤工程で無菌化する製剤の製造に用いられる原薬の製造において、後工程で脱エンドトキシン処理がない場合は、エンドトキシンが適切な水準に管理された「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)を用いる。
	「常水」	原薬中間体	

4. 製薬用水の品質管理

4.1. 概要

製薬用水の日常的管理及び定期的管理を実施する上では、初期に製薬用水の製造システム(製薬用水システム)のバリデーションで要求される品質の水が製造されることが十分に実証されていることが前提となる。この前提が満たされている場合には、以下の管理手法に従って製薬用水の品質管理を行うことができる。

日常的な管理項目としては、導電率及び有機炭素(TOC)による品質管理が有効であり、定期的管理項目としては、その使用目的によって、上記に加えていくつかの特定不純物、生菌数、エンドトキシン及び不溶性微粒子などを選択し、管理項目とする。これらの測定頻度は、水質の安定性を考慮して決定する。

以下、特に留意すべき微生物学的管理事項並びに理化学的管理事項(導電率及び有機炭素(TOC))について記載する。なお、その他の管理項目についても必要に応じて試験を行い、それぞれの品質規格に適合することを確認する必要がある。

4.2. サンプルング

製薬用水システムが良好な管理下にあり、要求される品質の製薬用水が連続的に製造できていることを保証するためには、適切な頻度でモニタリングを行う必要がある。試験用サンプルは、製造工程及び供給システム内の適切な場所より採取するが、製薬用水システムの稼働状況が反映されるようなサンプリングポイントを選択する必要がある。なお、サンプリングポイント付近における微生物学的管理の方策は、それぞれの周辺状況に応じて適切に定める。

1 サンプルの頻度は、製薬用水システムのバリデーション
2 データに基づいて適切に定める。なお、微生物モニタリングの
3 ために採取した水は、採水後2時間以内に試験に供することが
4 望ましい。2時間以内に試験を行うことができない場合には、
5 2～8℃に保存し、12時間以内に試験を行う。

6 4.3. 警報基準値(アラートレベル)と処置基準値(アクション 7 レベル)

8 製薬用水システムにおいては、その設計仕様内で運転を行う
9 とき、要求される品質の水が連続的に製造されていることを確
10 認するために、微生物学的及び理化学的モニタリングを行う。
11 得られたモニタリングデータを、警報基準値、処置基準値、そ
12 の他のプロセスの管理値及び目的とする製薬用水の規格限度値
13 と比較すること、並びに管理図に時系列的にプロットして傾向
14 分析を行うことなどにより、システムの運転状況を把握するこ
15 とができる。

16 このように、警報基準値及び処置基準値は、適否の判定基準
17 を示すものではなく、製造システムのプロセス制御のために使
18 用されるものである。

19 4.3.1. 警報基準値(アラートレベル)の定義

20 製造システムの運転中、設定された警報基準値を超えるモニ
21 タリングデータが得られたときは、プロセスがその正常な運転
22 状態から逸脱するおそれがあることを示している。警報基準値
23 は、要注意の警告を与えるものであり、その値を超えたとして
24 も、是正措置は必ずしも必要としない。なお、警報基準値の設
25 定は、過去の傾向分析による実測値の「平均値+2σ」又は
26 「処置基準値の70%(生菌数は50%)」のうち、通例、低い方の
27 値を採用する。

28 4.3.2. 処置基準値(アクションレベル)の定義

29 製造システムの運転中、設定された処置基準値を超えるモニ
30 タリングデータが得られたときは、プロセスがその正常な運転
31 範囲内から逸脱したことを示している。この場合、製造システ
32 ムの運転管理者は、システムを正常な運転範囲内へ復帰させる
33 ための是正措置を講じなければならない。

34 警報基準値及び処置基準値は、プロセス及び製品の品質規格
35 の範囲内で、技術的観点及び要求される製品の品質などを総合
36 的に考慮して設定する。したがって、警報基準値及び処置基準
37 値を超えても、必ずしも製品の品質が損なわれるものではない。

38 4.4. 微生物モニタリング

39 製薬用水システムの微生物モニタリングプログラムの主目的
40 は、製造した水の微生物学的品質劣化を事前に予知し、製品の
41 品質に悪影響を及ぼすことを防ぐことである。したがって、存
42 在する微生物のすべてを検出する必要はないが、成長の遅い微
43 生物を含めできるだけ広範囲の菌を検出できるようなモニタリ
44 ング手法を採用する必要がある。

45 以下に、培養法による製薬用水システムの微生物モニタリ
46 グ手法を示す。迅速微生物検出法を採用する場合は、得られる
47 生菌数が培養法と同等以上であることをあらかじめ確認してお
48 く必要がある。

49 4.4.1. 培地及び培養条件

50 水中には、栄養源の乏しい環境にも適応している多数の従属
51 栄養型の中温性細菌が存在する。従属栄養型の細菌は、製薬用
52 水システムにおいてバイオフィルムの形成による水質劣化をも
53 たらすことが多いため、貧栄養菌の増殖に優れたR2Aカンテ
54 ン培地を用いて水質をモニターすることが有用である。

55 表2に生菌数の評価に用いる計測方法、最少試料量、培地、
56 培養条件の一例を示す。

57 表2に示された培地を以下に掲げる。

58 (i) 標準カンテン培地

カゼイン製ペプトン	5.0 g
酵母エキス	2.5 g
ブドウ糖	1.0 g
カンテン	15.0 g
水	1000 mL

59 全成分を混和し、121℃で15～20分間高圧蒸気滅菌する。滅
60 菌後のpHは6.9～7.1とする。

61 (ii) R2Aカンテン培地

ペプトン(カゼイン製及び肉製)	0.5 g
カザミノ酸	0.5 g
酵母エキス	0.5 g
ピルビン酸ナトリウム	0.3 g
ブドウ糖	0.5 g
硫酸マグネシウム七水和物	50 mg
溶性デンプン	0.5 g
リン酸水素二カリウム	0.3 g
カンテン	15.0 g
水	1000 mL

62 全成分を混和し、121℃で15～20分間高圧蒸気滅菌する。滅
63 菌後のpHは7.1～7.3とする。

64 培地成分には、日本薬局方に規定するもののほか、以下の試
65 薬を用いる。

66 (i) カザミノ酸 カゼインを酸により加水分解し、微生物試
67 験用に製造したもの。

68 乾燥減量 <2.41> 8%以下(0.5 g, 105℃, 恒量)。

69 強熱残分 <2.44> 55%以下(0.5 g)。

70 窒素含量 <1.08> 7%以上(105℃, 恒量, 乾燥後)。

71 (ii) ピルビン酸ナトリウム $\text{CH}_3\text{COCOONa}$ 本品は、白色
72 ～微黄色の結晶性の粉末である。水に溶けやすく、エタノール
73 (99.5)又はアセトンに溶けにくい。

74 確認試験

75 (1) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法 <2.25> の臭
76 化カリウム錠剤法により測定するとき、波数1710 cm^{-1} 、
77 1630 cm^{-1} 、1410 cm^{-1} 、1360 cm^{-1} 、1190 cm^{-1} 、1020 cm^{-1} 、
78 980 cm^{-1} 、830 cm^{-1} 、750 cm^{-1} 、630 cm^{-1} 及び430 cm^{-1} 付近
79 に吸収を認める。

80 (2) 本品の水溶液(1→20)はナトリウム塩の定性反応(1)
81 <1.09>を呈する。

82 含量 97.0%以上。定量法 本品0.4 gを精密に量り、水
83 に溶かし、正確に200 mLとする。この液20 mLをヨウ素瓶
84 中に正確に量り、10℃以下に冷却する。冷後、0.05 mol/Lヨ
85 ウ素液40 mLを正確に加えた後、水酸化ナトリウム溶液(17
86 →100) 20 mLを加え、2時間暗所に放置する。これに、薄め
87 た硫酸(1→6) 15 mLを加えた後、0.1 mol/Lチオ硫酸ナトリ
88 ウム液で滴定 <2.50> する(指示薬：デンプン試液)。同様の方
89 法で空試験を行い、補正する。

90 0.05 mol/Lヨウ素液1 mL=1.834 mg $\text{C}_8\text{H}_8\text{NaO}_3$

表2 製薬用水の生菌数評価法

方法	製薬用水		
	「常水」	「精製水」	「注射用水」
計測方法	平板混釈法又はメンブランフィルター法	平板混釈法又はメンブランフィルター法	メンブランフィルター法
最少試料量	1.0 mL	1.0 mL	100 mL
培地	R2Aカンテン培地 標準カンテン培地	R2Aカンテン培地	R2Aカンテン培地
培養期間	R2Aカンテン培地：4～7日間(又はそれ以上) 標準カンテン培地：48～72時間(又はそれ以上)	4～7日間(又はそれ以上)	4～7日間(又はそれ以上)
培養温度	R2Aカンテン培地：20～25℃又は30～35℃ 標準カンテン培地：30～35℃	20～25℃又は30～35℃	20～25℃又は30～35℃

4.4.2. 培地性能試験

R2Aカンテン培地の性能試験には次に示す菌株又はこれらと同等と考えられる菌株を使用する。培地性能試験前にこれらの菌株を滅菌精製水中に接種し、20～25℃に3日間おき、飢餓状態にする。

Methylobacterium extorquens : NBRC 15911

Pseudomonas fluorescens : NBRC 15842, ATCC 17386など

飢餓状態にした菌液を更に滅菌精製水で希釈し、生菌数 $5 \times 10^1 \sim 2 \times 10^2$ CFU/mLの菌液を調製する。使用するR2Aカンテン培地に調製した菌液1 mLを接種し、20～25℃で4～7日間培養するとき、十分な接種菌の増殖が認められなければならない。標準カンテン培地の性能試験には、次に示す菌株又はこれらと同等と考えられる菌株を使用する。使用する標準カンテン培地に微生物限度試験法〈4.05〉に従って調製した菌液1 mLを接種し、30～35℃で48時間培養するとき、十分な接種菌の増殖が認められなければならない。

黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*) : ATCC 6538, NCIMB 9518, CIP 4.83又はNBRC 13276

緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*) : ATCC 9027, NCIMB 8626, CIP 82.118又はNBRC 13275

大腸菌(*Escherichia coli*) : ATCC 8739, NCIMB 8545, CIP 53.126又はNBRC 3972

4.4.3. 製薬用水システムの微生物に対する処置基準値

製薬用水システムに対して一般的に適正と考えられる微生物に対する処置基準値は下記のとおりである。

各種製薬用水に対する生菌数の処置基準値

「常水」： 10^2 CFU/mL*(水道法第4条に基づく水質基準に規定されている規格値)

「精製水」： 10^3 CFU/mL**

「注射用水」： 10^1 CFU/100mL**

(*標準カンテン培地を用いての値、**R2Aカンテン培地を用いての値)

「精製水」に対する処置基準値は、「常水」と同一の値とされているが、各製造施設において、別途、独自の処置基準値を定め、より高いレベルでの微生物管理を行うことが望まれる。

また、バリデーション及び日常的な管理においてこれらの処置基準値を超えた場合には、検出された分離菌の性状検査を行い、システムの殺菌・消毒を施す必要がある。

4.5. 理化学的モニタリング

製薬用水システムの理化学的モニタリングは、通例、導電率及び有機体炭素(TOC)を指標として行われる。導電率を指標とするモニタリングによれば、混在する無機塩類の総量の概略を知ることができ、TOCを指標とするモニタリング(TOCモニタ

リング)によれば、混在する有機物の総量を評価することができ、これらの理化学的モニタリングは、基本的に日本薬局方一般試験法に規定される導電率測定法〈2.51〉及び有機体炭素試験法〈2.59〉を準用して行われるが、モニタリングのための試験には、医薬品各条の試験とは異なる側面があることから、以下にはそれぞれの一般試験法で対応できない部分に対する補完的事項を記載する。

なお、各製造施設において、導電率及びTOCを指標とするモニタリングを行う場合、それぞれの指標について適切な警報基準値及び処置基準値を設定し、不測の事態に対する対応手順を定めておく必要がある。

4.5.1. 導電率を指標とするモニタリング

モニタリング用の導電率測定は、通例、液体型セル又は配管挿入型セルを用いてインラインで連続的に行われるが、製薬用水システムの適切な場所よりサンプリングし、浸漬型セルを用いてオフラインのバッチ試験として行うこともできる。

以下に製薬用水システムの運転管理にあたり、導電率試験の結果をどのように判断して運転の可否を決定するか、日本薬局方の導電率測定法〈2.51〉により標準温度(20℃)で測定が行われる場合と米国薬局方のGeneral Chapter〈645〉WATER CONDUCTIVITYを準用して標準温度以外の温度で測定が行われる場合につき、それぞれの指針を示す。

4.5.1.1. 日本薬局方の導電率測定法〈2.51〉を準用してモニタリングを行う場合

「精製水」及び「注射用水」について標準温度(20℃)で導電率モニタリングを行う場合、測定温度が $20 \pm 1^\circ\text{C}$ の範囲にあることを確認した後、導電率を測定する。この場合の推奨される許容導電率(処置基準値)は、下記のとおりである。

処置基準値 $1.1 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ (20℃)

なお、上記の処置基準値は、インラインでのモニタリングを想定して設定したものであり、オフラインのバッチ試験として行う場合には、この処置基準値を変更することができる。

4.5.1.2. 米国薬局方の〈645〉WATER CONDUCTIVITYを準用してモニタリングを行う場合

インラインでの導電率モニタリングでは、通常、測定温度の制御は困難である。したがって、標準温度以外の温度でモニタリングしようとする場合には、下記の方法を適用する。なお、この方法は米国薬局方の〈645〉WATER CONDUCTIVITY及び欧州薬局方の製薬用水各条(“Purified Water”, “Highly Purified Water”及び“Water for Injection”)に記載されている3段階のうち、第一段階及び第二段階を採用したものである。第一段階(インラインでの測定)

(i) 温度非補償方式により試料水の温度及び導電率を測定する。

- 1 (ii) 表3から、測定された温度における許容導電率を求める。
 2 測定された温度が表3に記載されている温度の間にある場合は、
 3 測定された温度よりも低い方の温度における値を許容導電率と
 4 する。
 5 (iii) 測定された導電率が、許容導電率以下であれば、導電率
 6 試験適合とする。許容導電率を超える場合には、第二段階に進
 7 む。

8 表3 第一段階 異なる測定温度における許容導電率*

温度(℃)	許容導電率 ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)	温度(℃)	許容導電率 ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)
0	0.6		
5	0.8	55	2.1
10	0.9	60	2.2
15	1.0	65	2.4
20	1.1	70	2.5
25	1.3	75	2.7
30	1.4	80	2.7
35	1.5	85	2.7
40	1.7	90	2.7
45	1.8	95	2.9
50	1.9	100	3.1

9 * 温度非補償方式での導電率測定に対してのみ適用する。

10 第二段階(オフラインでの測定)

- 11 (i) 下記の方法により、容器に採水後、強くかき混ぜること
 12 によって、大気中から二酸化炭素を平衡状態になるまで吸収さ
 13 せ、大気と平衡状態になった試料の導電率を測定する。
 14 (ii) 十分な量の試料を適当な容器にとり、かき混ぜる。温度
 15 を $25\pm 1^\circ\text{C}$ に調節し、強くかき混ぜながら、一定時間ごとにこ
 16 の液の導電率の測定を行う。5分あたりの導電率変化が 0.1
 17 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下となったときの導電率を本品の導電率(25°C)とす
 18 る。
 19 (iii) 前項で得られた導電率(25°C)が $2.1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下であれば、
 20 導電率試験適合とし、それを超える場合は不適合と判定する。

21 4.5.2. 有機体炭素(TOC)を指標とするモニタリング

22 「精製水」及び「注射用水」の有機体炭素(TOC)の規格限度
 23 値はいずれも「 0.50 mg/L 以下」(500 ppb 以下)とされているが、
 24 製薬用水の各製造施設は、製薬用水システムの運転管理にあた
 25 り、別途警報基準値と処置基準値を定めてTOCモニタリング
 26 を行うことが望ましい。

27 推奨されるTOCの処置基準値は、下記のとおりである。

28 処置基準値 $\leq 300 \text{ ppb}$ (インライン)、

29 $\leq 400 \text{ ppb}$ (オフライン)

30 水道水(「常水」)のTOCの許容基準値は「 3 mg/L 以下」(3
 31 ppm 以下)(水道法第4条に基づく水質基準)であるが、上記の管
 32 理基準を考慮し、製薬用水製造の原水として使われる水につい
 33 ても、各製造施設において適切な警報基準値及び処置基準値を
 34 設けてTOCモニタリングによる水質管理を実施することが望
 35 ましい。

36 なお、日本薬局方では有機体炭素試験法〈2.59〉を定めてお
 37 り、通例、これに適合する装置を用いてTOCの測定を行うが、
 38 高純度の水(イオン性の有機物や分子中に窒素、イオウ、リン
 39 又はハロゲン原子を含む有機物が含まれていない純度の高い
 40 水)を原水として用いる場合に限り、米国薬局方のGeneral
 41 Chapter 〈643〉 TOTAL ORGANIC CARBON又は欧州薬局
 42 方のMethods of Analysis 2.2.44. TOTAL ORGANIC
 43 CARBON IN WATER FOR PHARMACEUTICAL USEに定

44 める装置適合性試験に適合する装置を製薬用水システムの
 45 TOCモニタリングに用いることができる。

46 ただし、二酸化炭素を試料水から分離せずに測定した有機物
 47 の分解前後の導電率の差から有機体炭素量を求める方式の装置
 48 は、試料水中にイオン性の有機物が含まれている場合、若しく
 49 は分子中に窒素、イオウ、リン又はハロゲン原子を含む有機物
 50 が含まれている場合には、マイナス又はプラスの影響を受ける
 51 ことがあるので、測定対象の水の純度や装置の不具合発生時の
 52 汚染リスクを考慮して適切な装置を選択する。

53 4.6. 注射用水の一時的保存

54 注射用水の一時的な保存については、微生物の増殖を厳しく
 55 抑制するために高温で循環するなどの方策をとるとともに、汚
 56 染並びに品質劣化のリスクを考慮し、バリデーションの結果に
 57 基づいて適切な保存時間を設定する。

58 5. 容器入りの水の品質管理に関する留意事項

59 製品として流通する容器入りの水(「精製水(容器入り)」、
 60 「滅菌精製水(容器入り)」及び「注射用水(容器入り)」)の品質
 61 管理に関しては、別途、留意すべき事項がいくつかある。

62 5.1. 滅菌した容器入りの水の製法について

63 「滅菌精製水(容器入り)」及び「注射用水(容器入り)」の製
 64 法としては、次の二つの異なる方法がある。

65 (i) 「精製水」又は「注射用水」を密封容器に入れた後、滅
 66 菌する。

67 (ii) あらかじめ滅菌した「精製水」又は「注射用水」を無菌
 68 的な手法により無菌の容器に入れた後、密封する。

69 製造された容器入りの水の無菌性を保証するには、(i)の製
 70 法では、最終の滅菌工程についてバリデーションを行えばよい
 71 のに対して、(ii)の製法では、すべての工程についてバリデー
 72 ションを行う必要がある。これは、(ii)の製法があらかじめろ
 73 過滅菌等の方法によって滅菌したものを「無菌的に」容器に入れ
 74 て密封することにより、無菌性を保証しようとするものである
 75 ためである。

76 5.2. 容器中での保存に伴う水質変化

77 5.2.1. 無機性不純物(導電率を指標として管理)

78 バルクの精製水又は注射用水の導電率が $1.0 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下で
 79 管理されている場合であっても、それを容器に入れたときには、
 80 容器への充填時の空気との接触や保存中におけるプラスチック
 81 膜透過に伴う空気中の二酸化炭素の溶解込み及び保存中におけ
 82 る容器からのイオン性物質の溶出が原因となって、導電率が上
 83 昇する。特に、小容量のガラス容器を用いる場合には、保存中
 84 における導電率の変化に注意する必要がある。

85 5.2.2. 有機性不純物(過マンガン酸カリウム還元性物質又は 86 有機体炭素(TOC)を指標として管理)

87 日本薬局方では、容器入りの水(「精製水(容器入り)」、「滅
 88 菌精製水(容器入り)」及び「注射用水(容器入り)」)中の有機性
 89 不純物に対しては、古典的な過マンガン酸カリウム還元性物質
 90 による管理を求めている。容器入りの水に対するこの規定は、
 91 バルクの水において、TOCによる管理(限度値「 0.50 mg/L 以
 92 下」(500 ppb 以下))を規定していることと対照的である。これ
 93 は、容器中での保存により、TOC量が著しく増加する事例が
 94 あり、バルクの水に整合させてTOCにより規格を設定すること
 95 が困難と判断されたことによるものである。特に、小容量の
 96 プラスチック製容器入りの水については、保存中における容器
 97 からの溶出物の増加に十分注意する必要がある。

1 容器入りの水において、過マンガン酸カリウム還元性物質に
2 よる有機性不純物の管理を求めているのは、容器の材質(ガラ
3 ス、ポリエチレン、ポリプロピレンなど)やサイズ(0.5~2000
4 mL)及び保存期間の如何によらず、同一の試験法を用いて試験
5 できるようにするための止むを得ない措置としてとられたもの
6 であり、溶存する有機性不純物の限度試験として最適なものと
7 して規定されているわけではない。医薬品の製造業者の責任に
8 おいて、過マンガン酸カリウム還元性物質試験の代替法として
9 有機体炭素試験を採用し、TOCにより品質管理を行うことが
10 望ましい。TOCにより品質管理を行う場合、下記のような目
11 標値により管理することが望ましい。

12 内容量が10 mL以下のもの：TOC 1500 ppb以下

13 内容量が10 mLを超えるもの：TOC 1000 ppb以下

14 ポリエチレン、ポリプロピレン等のプラスチック製医薬品容
15 器入りの水については、容器からのモノマー、オリゴマー、可
16 塑剤等の溶出がまず懸念されるが、プラスチックにはガス透過
17 性や水分透過性もあることから、アルコールなどの低分子の揮
18 発性有機物や窒素酸化物などの低分子の大気汚染物質の透過に
19 よる汚染が起りうるので、保存場所・保存環境にも留意する
20 必要がある。

21 5.2.3. 微生物限度(総好気性微生物数)

22 「精製水(容器入り)」には無菌性が求められているわけでは
23 ないが、保存期間中を通して総好気性微生物数の許容基準「1
24 mL当たり 10^2 CFU」に適合するためには、衛生的あるいは無
25 菌的に製造する必要がある。また、流通上、微生物汚染には特
26 段の注意が必要である。加えて、開封後はできるだけ短期間に
27 使いきるように努めることが望ましい。

28 総好気性微生物数の許容基準「1 mL当たり 10^2 CFU」は、
29 「精製水」(バルク)の生菌数の処置基準値と同じであるが、精
30 製水製造システムにおける微生物モニタリングとは違い、主に
31 保存期間中に起こる可能性のある環境由来の微生物による汚染
32 を検出するために、ソイビーン・カゼイン・ダイジェストカン
33 テン培地を用いて試験を行う。

34 5.3. 容器入りの水を手入して医薬品の製造や試験に用いる場 35 合の注意事項

36 市販の「精製水(容器入り)」、「滅菌精製水(容器入り)」又
37 は「注射用水(容器入り)」を手入して、医薬品又は治験薬の製
38 造用水、医薬品試験用の水として利用することができるが、下
39 記の事項に留意する必要がある。

40 (i) 製品の受入試験又は製造業者から提供された当該製品の
41 試験成績書により日局各条への適合を確認した後、速やかに使
42 用すること

43 (ii) 医薬品の製造に使用する場合は、当該医薬品の製造工程
44 の一環としてプロセスバリデーションを実施しておくこと、ま
45 た、治験薬の製造に使用する場合には、その品質に影響がない
46 ことを確認しておくこと

47 (iii) 滅菌した容器入りの水については、一回使いきりを原則
48 とし、保存後の再使用はしないこと

49 (iv) 開封直後からヒト及び試験室環境等による汚染又は水質
50 変化が急速に進むことを前提として、使用目的に合わせた標準
51 操作手順書を作成しておくこと

52 第十六改正日本薬局方における国際調和

53 参考情報 第十六改正日本薬局方における国際調和の条に次
54 を加える。

55

調和年月：2010年11月

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方 (第一追補)	備考
Crospovidone	クロスビドン	
Definition	成分の含量規定	
Identification A	確認試験(1)	
Identification B	確認試験(2)	
Identification C	粒度	
Peroxides	純度試験(4)過酸化物質	
Water-soluble substances	純度試験(2)水可溶物	
Impurity A	純度試験(3)1-ビニル-2- ピロリドン	
Loss on drying	乾燥減量	
Sulphated ash	強熱残分	
Assay	定量法	
Storage	貯法	

56

調和年月：2008年11月(Corr. 1)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方 (第一追補)	備考
Magnesium Stearate	ステアリン酸マグネシウム	
Definition	成分の含量規定	
Identification A	確認試験	
Identification B		ステアリン酸・パル ミチン酸含量比の一 部のため規定しない
Acidity or alkalinity	純度試験(1)酸又はアルカリ	
Loss on drying	乾燥減量	
Limit of chloride	純度試験(2)塩化物	
Limit of sulfate	純度試験(3)硫酸塩	
Limit of cadmium	規定しない	
Limit of lead	規定しない	
Limit of nickel	規定しない	
Relative content of stearic acid and palmitic acid	ステアリン酸・パルミチン酸含量比	
Assay	定量法	

57

調和年月：2007年10月

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方 (第一追補)	備考
Sucrose	精製白糖	
Definition	基原	
Appearance of solution	純度試験(2)溶状	
Conductivity	導電率	
Specific optical rotation	旋光度	
Colour value	純度試験(1)色価	
Dextrins	デキストリン	
Reducing sugars	純度試験(4)還元糖	
Sulphite	純度試験(3)亜硫酸塩	
Loss on drying	乾燥減量	
Bacterial endotoxins	エンドトキシン	
Labelling	基原	

58

調和年月：2009年10月

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方 (第一追加)	備考
	参考情報	
Water-Solids Interactions	固体・水間の相互作用： 吸・脱着等温線と水分 活性の測定 (前書き)	日本薬局方独 自記載事項： 当該測定法に 関する説明
Introduction	規定しない	
Physical states of sorbed water	規定しない	
Rates of water uptake	規定しない	
Determination of sorption-Desorption Isotherms	1. 吸脱着等温線の測定	
Principle	1.1. 原理	
Methods	1.2. 方法	
Report and interpretation of the data	1.3. データの記録と解析	
Determination of the water activity	2. 水分活性の測定	
Principle	2.1. 原理	
Methods	2.2. 方法	
Figure 1 Example of an apparatus for the determination of the water sorption (other designs are possible)	図1 水吸着測定用装置 の一例 (他の設計の 装置でもよい)	
Table 1 Standard saturated salt solutions	表1 校正の基準として 使用される飽和塩溶 液の25℃における平 衡相対湿度と水分活 性	

同条次の項を次のように改める。

調和年月：2011年6月 (Rev. 2)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方(第一追補)	備考
Bulk Density and Tapped Density of Powders	3.01 かさ密度及びタップ密度測定法 (前書き)	日本薬局方独自記載事項： 当該測定法に関する説明
Bulk density	1. かさ密度	
Method 1 : Measurement in a graduated cylinder	1.1. 第1法(メスシリンダーを用いる方法)	
Procedure	1.1.1. 操作法	
Method 2 : Measurement in a volumeter	1.2. 第2法(ポリュメーターを用いる方法)	
Apparatus	1.2.1. 装置	
Procedure	1.2.2. 操作法	
Method 3 : Measurement in a vessel	1.3. 第3法(容器を用いる方法)	
Apparatus	1.3.1. 装置	
Procedure	1.3.2. 操作法	
Tapped density	2. タップ密度	
Method 1	2.1. 第1法	
Apparatus	2.1.1. 装置	
Procedure	2.1.2. 操作法	
Method 2	2.2. 第2法	
Procedure	2.2.1. 操作法	
Method 3	2.3. 第3法	
Procedure	2.3.1. 操作法	
Measures of powder compressibility	3. 粉体の圧縮性の尺度	
Figure 1 Volumeter	図1 ポリュメーター	
Figure 2 Measuring vessel (left) and cap (right)	図2 測定用容器(左)と補助円筒(右)	
Figure 3	図3 タッピング装置	

調和年月：2011年6月 (Rev. 2)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方(第一追補)	備考
Bacterial Endotoxins Test	4.01 エンドトキシン試験法	
(Introduction)	(前書き)	
Apparatus	1. 器具	
Preparation of standard endotoxin stock solution	2. 溶液の調製	
Preparation of standard endotoxin solution	2.1. エンドトキシン標準原液の調製	
Preparation of sample solutions	2.2. エンドトキシン標準溶液の調製	
Determination of maximum valid dilution	2.3. 試料溶液の調製	
Gel-clot technique	3. 最大有効希釈倍数の求め方	
(1) Preparatory testing	4. ゲル化法	
(i) Test for confirmation of labeled lysate sensitivity	4.1. 予備試験	
(ii) Test for interfering factors	4.1.1. ライセート試薬の表示感度確認試験	
(2) Limit test	4.1.2. 反応干渉因子試験	
(i) Procedure	4.2. 限度試験法	
(ii) Interpretation	4.2.1. 操作法	
(3) Quantitative test	4.2.2. 判定	
(i) Procedure	4.3. 定量試験法	
(ii) Calculation and interpretation	4.3.1. 操作法	
Photometric quantitative techniques	4.3.2. エンドトキシン濃度の算出及び判定	
(1) Turbidimetric techniques	5. 光学的定量法	
(2) Chromogenic technique	5.1. 比濁法	
(3) Preparatory testing	5.2. 比色法	
(i) Assurance of criteria for the standard curve	5.3. 予備試験	
(ii) Test for interfering factors	5.3.1. 検量線の信頼性確認試験	
(4) Test	5.3.2. 反応干渉因子試験	
(i) Procedure	5.4. 定量	
(ii) Calculation	5.4.1. 操作法	
(iii) Interpretation	5.4.2. エンドトキシン濃度の算出	
Reagents, test solutions	5.4.3. 判定	
Amoebocyte lysate		〈9.41〉 試薬・試液に規定
Lysate TS		
Water for bacterial endotoxins test (BET)		
Table 1	表 1	
Table 2	表 2	
Table 3	表 3	
Table 4	表 4	

調和年月：2008年11月 (Rev. 2)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方(第一追補)	備考
Dissolution	6.10 溶出試験法	日本薬局方独自記載事項： 試験の目的として生物学的非同等性を防ぐ ことを追加
Apparatus	1. 装置	
Apparatus 1 (Basket apparatus)	1.1. 回転バスケット法の装置(装置 1)	
Apparatus 2 (Paddle apparatus)	1.2. パドル法の装置(装置 2)	日本薬局方独自記載事項： シンカーは、医薬品各条に規定されている 場合のみ使用可能
Apparatus 3 (Reciprocating cylinder)	規定しない。	
Apparatus 4 (Flow-through cell)	1.3. フロースルーセル法の装置(装置 3)	
Apparatus suitability	2. 装置の適合性	
Procedure	3. 操作	
Apparatus 1 or 2	3.1. 回転バスケット法及びパドル法	
Immediate release dosage forms	3.1.1. 即放性製剤	
Procedure	(i) 操作	
Dissolution medium	(ii) 試験液	
Time	(iii) 試験時間	
Extended release dosage forms	3.1.2. 徐放性製剤	
Procedure	(i) 操作	
Dissolution medium	(ii) 試験液	
Time	(iii) 試験時間	
Delayed release dosage forms	3.1.3. 腸溶性製剤	
Procedure	(i) 操作	調和文書では操作方法 A と B いずれかを使用 する
Method A		

Method B	(ii)試験液	日本薬局方独自記載事項
Time	(iii)試験時間	日本薬局方独自記載事項： 溶出試験第1液、第2液による試験時間を 具体的に記載
Apparatus 3	規定しない。	
Immediate-release dosage forms		
Procedure		
Dissolution medium		
Time		
Extended-release dosage forms		
Procedure		
Dissolution medium		
Time		
Delayed-release dosage forms		
Procedure		
Time		
Apparatus 4	3.2. フロースルーセル法	
Immediate-release dosage forms	3.2.1. 即放性製剤	
Procedure	(i)操作	
Dissolution medium	(ii)試験液	
Time	(iii)試験時間	
Extended-release dosage forms	3.2.2. 徐放性製剤	
Procedure	(i)操作	
Dissolution medium	(ii)試験液	
Time	(iii)試験時間	
Delayed-release dosage forms		
Procedure		
Time		
Interpretation	4. 判定	日本薬局方独自記載事項： 各条中、Q 値設定の場合は判定法 1 設定されていない場合は判定法 2
Immediate-release dosage forms	4.1. 即放性製剤	日本薬局方独自記載事項： 判定法 2 を設定
	4.1.1. 判定法 1	
	4.1.2. 判定法 2	
Extended-release dosage forms	4.2. 徐放性製剤	日本薬局方独自記載事項： 判定法 2 を設定
	4.2.1. 判定法 1	
	4.2.2. 判定法 2	
Delayed-release dosage forms	4.3. 腸溶性製剤	非調和事項： 試験液が異なる Q 値についての記載から不整合部分を削除 日本薬局方独自記載事項： 判定法 2 を設定 Q 値は各条にて規定された旨を記載
	4.3.1. 判定法 1	
	4.3.2. 判定法 2	
Acceptance Table 1	判定基準表 1	
Acceptance Table 2	判定基準表 2	
Acceptance Table 3	判定基準表 3	
Acceptance Table 4	判定基準表 4	
Figure 1 Apparatus 1 Basket stirring element	図 1 装置 1. 回転軸及びバスケットの部分	
Figure 2 Paddle stirring element	図 2 装置 2. 回転軸及びパドルの攪拌翼部分	
Figure 2a Alternative sinker	図 2a シンカーの仕様例	
Figure 3 Apparatus 3	規定しない。	
Figure 4 Apparatus 4	図 3 装置 3	
(top) large cell for tablets and capsules	(上) 錠剤及びカプセル用の大型フロースルーセル	
(bottom) tablet holder for the large cell	(下) 大型フロースルーセル用の錠剤ホルダー	
Figure 5 Apparatus 4	図 3 装置 3	
(top) small cell for tablets and capsules	(上) 錠剤及びカプセル用の小型フロースルーセル	
(bottom) tablet holder for the small cell	(下) 小型フロースルーセル用の錠剤ホルダー	

調和年月：2010年6月 (Rev. 2)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方(第一追補)	備考
Citric Acid, Anhydrous	無水クエン酸	
Definition	成分の含量規定	
Identification	確認試験	
Appearance of solution	純度試験(1)溶状	
Readily carbonisable substances	純度試験(5)硫酸呈色物	
Oxalic acid	純度試験(3)シュウ酸	
Sulphates	純度試験(2)硫酸塩	
Aluminium	規定しない	
Water	水分	
Sulphated ash	強熱残分	
Assay	定量法	

調和年月：2010年6月 (Rev. 2)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方(第一追補)	備考
Citric Acid Monohydrate	クエン酸水和物	
Definition	成分の含量規定	
Identification	確認試験	
Appearance of solution	純度試験(1)溶状	
Readily carbonisable substances	純度試験(5)硫酸呈色物	
Oxalic acid	純度試験(3)シュウ酸	
Sulphates	純度試験(2)硫酸塩	
Aluminium	規定しない	
Water	水分	
Sulphated ash	強熱残分	
Assay	定量法	

調和年月：2010年11月 (Rev. 1)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方(第一追補)	備考
Cellulose	セラセフェート	
Definition	アセチル基及びカルボキシベンゾイル基の含量規定	
Identification	確認試験	
Viscosity	粘度	
Water	水分	
Residue on ignition	強熱残分	
Limit of free acid	純度試験(2)遊離酸	
Phthalyl content	定量法(1)カルボキシベンゾイル基	
Content of acetyl	定量法(2)アセチル基	

調和年月：2010年11月 (Rev. 4)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方(第一追補)	備考
Anhydrous Lactose	無水乳糖	
Definition	基原	
Infrared absorptions spectrophotometry	確認試験	
Clarity and color of solution	純度試験(1)溶状	
Specific rotation	旋光度	
Acidity or alkalinity	純度試験(2)酸又はアルカリ	
Loss on drying	乾燥減量	
Residue on ignition	強熱残分	
Water	水分	
Protein and light-absorbing impurities	純度試験(4)たん白質及び光吸収物質	
Content of alpha and beta anomers	異性体比	
Microbial contamination	微生物限度	

調和年月：2011年11月 (Rev. 1, Corr. 1)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方(第一追補)	備考
Ethyl Parahydroxybenzoate	パラオキシ安息香酸エチル	
Definition	成分の含量規定	
Identification A	融点	
Identification B	確認試験	
Appearance of solution	純度試験(1)溶状	
Acidity	純度試験(2)酸	
Related substances	純度試験(4)類縁物質	日本薬局方独自記載：検出の確認、システムの再現性
Sulphated ash	強熱残分	
Assay	定量法	

調和年月：2010年6月 (Rev. 1)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方(第一追補)	備考
Butyl Parahydroxybenzoate	パラオキシ安息香酸ブチル	
Definition	成分の含量規定	
Identification A	融点	
Identification B	確認試験	
Appearance of solution	純度試験(1)溶状	
Acidity	純度試験(2)酸	
Related substances	純度試験(4)類縁物質	日本薬局方独自記載：検出の確認、システムの再現性
Sulphated ash	強熱残分	
Assay	定量法	

調和年月：2011年11月 (Rev. 1, Corr. 1)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方(第一追補)	備考
Propyl Parahydroxybenzoate	パラオキシ安息香酸プロピル	
Definition	成分の含量規定	
Identification A	融点	
Identification B	確認試験	
Appearance of solution	純度試験(1)溶状	
Acidity	純度試験(2)酸	
Related substances	純度試験(4)類縁物質	日本薬局方独自記載：検出の確認、システムの再現性
Sulphated ash	強熱残分	
Assay	定量法	

調和年月：2011年11月 (Rev. 1, Corr. 1)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方(第一追補)	備考
Methyl Parahydroxybenzoate	パラオキシ安息香酸メチル	
Definition	成分の含量規定	
Identification A	融点	
Identification B	確認試験	
Appearance of solution	純度試験(1)溶状	
Acidity	純度試験(2)酸	
Related substances	純度試験(4)類縁物質	日本薬局方独自記載：検出の確認、システムの再現性
Sulphated ash	強熱残分	
Assay	定量法	

調和年月：2011年6月 (Rev. 2, Corr.1)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方(第一追補)	備考
Benzyl Alcohol	ベンジルアルコール	
Definition	成分の含量規定	
Refractive index	屈折率	
Acidity	純度試験(2)酸	
Benzaldehyde and other related substances	純度試験(3)ベンズアルデヒド及び他の類縁物質	
Peroxide value	純度試験(4)過酸化物質	
Residue on evaporation	純度試験(5)蒸発残留物	
Assay	定量法	

調和年月：2011年6月 (Rev. 1)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方(第一追補)	備考
Anhydrous Dibasic Calcium Phosphate	無水リン酸水素カルシウム	
Definition	成分の含量規定	
Identification (1)	確認試験(1)	
Identification (2)	確認試験(2)	
Acid-insoluble substances	純度試験(1)酸不溶物	
Chloride	純度試験(2)塩化物	
Sulfate	純度試験(3)硫酸塩	
Carbonate	純度試験(4)炭酸塩	
Barium	純度試験(6)バリウム	
Loss on ignition	強熱減量	
Assay	定量法	

調和年月：2011年6月 (Rev. 1)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方(第一追補)	備考
Dibasic Calcium Phosphate	リン酸水素カルシウム水和物	
Definition	成分の含量規定	
Identification (1)	確認試験(1)	
Identification (2)	確認試験(2)	
Acid-insoluble substances	純度試験(1)酸不溶物	
Chloride	純度試験(2)塩化物	
Sulfate	純度試験(3)硫酸塩	
Carbonate	純度試験(4)炭酸塩	
Barium	純度試験(6)バリウム	
Loss on ignition	強熱減量	
Assay	定量法	