

通則
製劑總則
一般試驗法

目 次

通 則	1
製剤総則	3
一般試験法	5
2. 物理的試験法	
2.01 液体クロマトグラフィー	5
2.26 ラマンスペクトル測定法	5
2.46 残留溶媒	7
2.51 導電率測定法	13
2.66 元素不純物試験法	15
6. 製剤試験法	
6.16 半固形製剤の流動学的測定法	18
6.17 タンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験法	21
9. 標準品, 標準液, 試薬・試液, 計量器・用器等	
9.01 標準品	23
9.21 容量分析用標準液	23
9.22 標準液	23
9.41 試薬・試液	23
9.42 クロマトグラフィー用担体／充填剤	29

1 通則 改正事項

2 通則の部 5の条を次のように改める。

3 5 日本薬局方の医薬品の適否は、その医薬品各条の規定、通
4 則、生薬総則、製剤総則及び一般試験法の規定によって判定
5 する。ただし、医薬品各条の規定中、性状の項並びに製剤に
6 関する貯法及び有効期間の項は参考に供したもので、適否の
7 判定基準を示すものではない。なお、生薬を主たる有効成分
8 として含む製剤に関する貯法の項の容器は適否の判定基準を
9 示す。

10 通則の部 13の条を次のように改める。

11 13 製造工程のバリデーション及び適切な工程管理と品質管理
12 の試験検査に関する記録により、その品質が日本薬局方に適
13 合することが恒常的に保証される場合には、出荷時の検査に
14 おいて、必要に応じて各条の規格の一部について試験の実施
15 を省略できる。さらに、適切であれば、工程内試験結果と工
16 程パラメーターに係るデータを含め、工程内データに基づき
17 最終製品(原薬又は製剤)の品質評価を実施し、これをもって
18 規格試験あるいはその実施に代えることができる。

19 通則の部 46の条を次のように改める。

20 46 日本薬局方の医薬品で、医薬品各条において表示量又は表
21 示単位の規定があるものについては、その含量又は含有単位
22 を、直接の容器又は直接の被包に記載しなければならない。

1 製剤総則 改正事項

2 製剤総則の部 [3]製剤各条の条 3.1. 注射剤の項(1)及
3 び(14)の目を次のように改める。

4 [3] 製剤各条

5 3.1. 注射剤

6 **Injections**

7 (1) 注射剤は、皮下、筋肉内又は血管などの体内組織・器官
8 に直接投与する、通例、溶液、懸濁液若しくは乳濁液、又は用
9 時溶解若しくは用時懸濁して用いる固形の無菌製剤である。

10 本剤には、輸液剤、埋め込み注射剤、持続性注射剤及びリポ
11 ソーム注射剤が含まれる。

12 (14) 本剤及び添付された溶解液などは、別に規定するものの
13 ほか、注射剤の不溶性微粒子試験法〈6.07〉又はタンパク質医
14 薬品注射剤の不溶性微粒子試験法〈6.17〉に適合する。

15 同条 3.1.3. 持続性注射剤の項の次に次を加える。

16 3.1.4. リポソーム注射剤

17 **Liposome Injections**

18 (1) リポソーム注射剤は、有効成分の生体内安定性向上や標
19 的部位への送達、放出制御などを目的として、静脈内などに適
20 用する注射剤である。

21 (2) 本剤を製するには、通例、両親媒性脂質などを用い、脂
22 質二分子膜からなる閉鎖微小胞が分散した水性注射剤又は凍結
23 乾燥注射剤とする。

24 (3) 本剤は、適切な放出特性を有する。

25 (4) 本剤は、適切な粒子径を有する。

1 一般試験法 改正事項

2 一般試験法の部 前文を次のように改める。

一般試験法は、共通な試験法、医薬品の品質評価に有用な試験法及びこれに関連する事項をまとめたものである。別に規定するもののほか、アルコール数測定、アンモニウム試験、色の比較試験、液体クロマトグラフィーによる試験、塩化物試験、炎色反応試験、エンドトキシン試験、核磁気共鳴スペクトル測定、かさ密度測定、ガスクロマトグラフィーによる試験、乾燥減量試験、眼軟膏の金属性異物試験、吸入剤の空気力学的粒度測定、吸入剤の送達量均一性試験、凝固点測定、強熱減量試験、強熱残分試験、屈折率測定、蛍光光度法による試験、原子吸光度法による試験、元素不純物試験、抗生物質の微生物学的力価試験、鉱油試験、酸素フラスコ燃焼法による試験、残留溶媒、紫外可視吸光度測定、質量分析、重金属試験、収着－脱着等温線測定、消化力試験、生薬の微生物限度試験、蒸留試験、浸透圧測定、水分活性測定、水分測定、製剤均一性試験(含量均一性試験、質量偏差試験)、製剤の粒度の試験、制酸力試験、赤外吸収スペクトル測定、旋光度測定、濁度試験、タップ密度測定、タンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験、タンパク質のアミノ酸分析、窒素定量、注射剤の採取容量試験、注射剤の不溶性異物検査、注射剤の不溶性微粒子試験、注射剤用ガラス容器試験、定性反応、滴定終点検出、鉄試験、点眼剤の不溶性異物検査、点眼剤の不溶性微粒子試験、糖鎖試験、導電率測定、熱分析、粘着力試験、粘度測定、薄層クロマトグラフィーによる試験、発熱性物質試験、半固形製剤の流動学的測定、pH測定、比重測定、微生物限度試験、ヒ素試験、ビタミンA定量、比表面積測定、皮膚に適用する製剤の放出試験、沸点測定、プラスチック製医薬品容器試験、粉体の粒子密度測定、粉末X線回折測定、崩壊試験、密度測定、無菌試験、メタノール試験、有機体炭素試験、融点測定、誘導結合プラズマ質量分析、誘導結合プラズマ発光分光分析、輸液用ゴム栓試験、溶出試験、ラマンスペクトル測定、硫酸塩試験、硫酸呈色物試験、粒度測定及びレーザー回折・散乱法による粒子径測定は、それぞれの試験法により行う。ただし、油脂の融点、脂肪酸凝固点、比重、酸価、けん化価、エステル価、水酸基価、不けん化物及びヨウ素価は、油脂試験法中のそれぞれの項に、生薬の試料の採取、分析用試料の調製、鏡検、純度試験、乾燥減量、灰分、酸不溶性灰分、エキス含量及び精油含量の試験並びに核磁気共鳴(NMR)法を利用した生薬及び漢方処方エキスの定量指標成分の定量は、生薬試験法中のそれぞれの項に従う。

それぞれの試験法等に付した番号は、一般試験法を分類し付与した固有のものである。医薬品各条等において、〈 〉を付すものは該当する一般試験法の番号を示す。

一般試験法の部 2.01 液体クロマトグラフィーの条 7.試験条件の変更に関する留意事項の項を次のように改める。

2.01 液体クロマトグラフィー

7. 試験条件の変更に関する留意事項

医薬品各条の試験条件のうち、カラムの内径及び長さ、充填剤の粒径(モノリス型カラムの場合は孔径)、カラム温度、移動相の組成比、移動相の緩衝液組成、移動相のpH、移動相のイオン対形成剤濃度、移動相の塩濃度、切替え回数、切替え時間、グラジエントプログラム及びその流量、誘導体化試薬の組成及び流量、移動相の流量並びに反応時間及び化学反応槽温度は、システム適合性の規定に適合する範囲内で一部変更することができる。

一般試験法の部 2.25 赤外吸収スペクトル測定法の次に次の一条を加える。

2.26 ラマンスペクトル測定法

ラマン分光法は、測定試料に光を照射した際に発生する、照射光とは異なる波長の非常に弱い散乱光を分光して得たスペクトルを解析することにより、測定試料の定性的又は定量的評価を行う振動分光法の一つである。試料中の分子の化学結合の振動に伴い、分極率が変化する場合にラマン散乱が観測される。

ラマン分光法は、一般的に単波長のレーザーを励起光として用いる。レーザーを測定試料に照射すると、試料中の分子は励起してレイリー散乱と呼ばれる照射光と同じ波長の光が散乱する。レイリー散乱光より短波長側に検出される散乱光をアンチストークスラマン散乱、長波長側に検出されるものをストークスラマン散乱と呼ぶ。一般的に、よりラマン散乱強度の強いストークス散乱が解析に利用される。ラマンスペクトルは通常、横軸はラマンシフト、縦軸はラマン散乱強度で示される。

ラマン分光法は、前処理なしに迅速で非破壊的に試料(固体、半固体、液体、ガスなど)を測定できる。医薬品分野におけるラマン分光法の応用としては、原薬及び製剤中の有効成分、添加剤について定性的又は定量的評価を行うことができる。結晶形及び結晶化度などの物理的状態の評価に用いることもできる。また、顕微測定を用いることにより製剤中における有効成分や添加剤の分布を評価することができる。さらに光ファイバプローブを用いることにより、装置本体から離れた場所にある試料について、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(又はインライン)で行うための手段としても活用することができる。

1. 装置

ラマン分光光度計は、光源部、試料部、分光部、検出部、信号処理部、データ処理部及び表示・記録・出力部で構成する。分光方式の違いにより分散型ラマン分光光度計及びフーリエ変換ラマン分光光度計に大別できる。

1.1. 光源

光源には試料への励起光として単色光を安定に放射するレーザーを用いる。レーザーにはHe-Neレーザーなどのガスレーザーや固体素子レーザーがあり、目的に応じた波長及び出力のレ

1 レーザーを選択する。本試験を行うに当たっては、レーザーに関
2 する安全基準に留意する。

3 1.2. 試料部

4 試料部は、励起光を照射し、ラマン散乱光を収集する光学系
5 及び試料セルからなる。これらを組み合わせて一つの試料室の
6 形態を取るものと、光ファイバプローブや、持ち運びができ
7 る携帯型ラマン分光光度計などのように試料室を持たないもの
8 がある。代表的な試料室としてマクロ試料室及び顕微試料室が
9 ある。それぞれ用いる光学系の構成要素が異なる。

10 1.3. 分光器・検出器

11 多くの分散型ラマン分光光度計は、構成がシンプルで高い感
12 度が得られるため、励起光の除去に光学フィルターを用い、シ
13 ングル分光器とマルチチャンネル検出器とを組み合わせ使用
14 する。検出器には多素子検出器と単素子検出器があり、一般的
15 な分散型ラマン分光光度計では、CCD検出器などの多素子検
16 出器を用いる。

17 フーリエ変換ラマン分光光度計は干渉計を利用して、干渉波
18 形をフーリエ変換してスペクトルを得る。フーリエ変換ラマン
19 分光光度計は主に近赤外光励起ラマン測定に用いられる。

20 2. 測定法

21 ラマンスペクトル測定は、主に励起光として可視領域の光を
22 用いて、可視領域で透明なガラス製試料セル内部の気体・溶液
23 試料の測定に加え、複雑な形状の固体試料の測定にも適用でき
24 る。測定領域の大きさやラマン散乱効率の点から、試料に応じ
25 て最適な光学系を選択する。励起波長、装置の測定モードなど
26 を選択し、設定する。

27 2.1. マクロ測定

28 マクロ試料室は散乱配置の自由度が高いため、固体、液体、
29 気体、大きさ及び形状を問わず、試料を測定することができる。
30 大型試料セルの設置が必要な、低温、高温及び高圧下でのラマ
31 ン測定にも対応できる。通常、マクロ試料室は、前方散乱（透
32 過）、 90° 散乱及び後方散乱配置があり、試料に応じて適切な
33 散乱配置を選択できる。

34 2.2. 顕微測定

35 顕微試料室は光学顕微鏡を応用した試料室で、局所分析に用
36 いる。顕微試料室の光学系では、顕微鏡用対物レンズが励起光
37 収束用レンズ及びラマン散乱光集光レンズを兼ねる。

38 マッピング測定は、試料又はレーザー光を移動して局所測定
39 を繰り返し、ラマン散乱強度の2次元又は3次元分布を示すラ
40 マンイメージを作成する。二つのバンド強度の比など様々なス
41 ペクトル情報を使ってラマンイメージを作成することができる。

42 2.3. プローブ測定

43 光ファイバプローブは光ファイバーを用いることで試料部
44 がラマン装置本体から分離独立している構造の装置の総称で、
45 “その場” (*in situ*)測定、オンライン(又はインライン)測定が
46 できる。

47 2.4. 携帯型装置による測定

48 携帯型ラマン分光光度計は持ち運びが可能で実験室環境以外
49 でもラマン分光法を用いた分析ができる。主な用途として医薬
50 品原材料の受入検査における合否判定に用いられることが多い。
51 簡易的な測定をする場合に用いる。

52 2.5. 測定時の留意点

53 固体試料、溶液試料及び懸濁試料については、以下の事項に
54 留意する。

55 (i) 固体試料の測定：試料の充填状態や粒子径の違い及び表
56 面の粗さが散乱強度に影響する可能性がある。結晶性試料を測
57 定する際には、結晶形状の影響も注意する。また、試料の光透
58 過性がスペクトル強度に影響する可能性もある。試料が物理的、
59 化学的に不均一な場合、レーザー照射スポットサイズを大きく
60 する、複数試料若しくは同一試料の複数点を測定する、又は試
61 料を粉砕するなどして、試料の均質化を図る。

62 (ii) 溶液試料の測定：溶媒と試料間に相互作用がない場合に
63 は、溶媒のスペクトルを差し引くことも可能である。溶液中に
64 不溶物が存在する場合には、不溶物のラマン散乱が得られるた
65 めフィルターを用いてあらかじめ取り除いて測定する。また、
66 溶液中でレーザー照射によって高い反応性を示す試料の測定は、
67 同じ場所を照射しないようかき混ぜながら測定するなど注意を
68 する。

69 (iii) 懸濁試料の測定：懸濁試料が沈降する場合もあることか
70 ら、レーザー照射位置に注意する。沈降しやすい試料では照射
71 時間の最適化やかき混ぜるなどの工夫をする。懸濁試料のラマ
72 ン散乱が弱い場合には、溶液試料の測定と同様に溶媒のスペク
73 トルを差し引くことも可能である。

74 3. スペクトルに影響を与える要因

75 ラマン分光法を適用するとき、スペクトルに影響を与える要
76 因として、以下の事項に留意する。

77 3.1. 試料温度

78 レーザー照射で試料温度が上昇することにより、融解・燃焼
79 などの性状変化、結晶形転移などが生じる可能性がある。試料
80 温度の上昇はレーザー照射スポットサイズが小さい場合に生じ
81 やすいため、顕微測定では注意する。試料の過熱を防ぐために
82 はレーザー出力を抑える、レーザーを集光させずに照射する、
83 又は試料を冷却するなどの条件設定を行う。

84 3.2. 試料特性

85 ラマン散乱光は非常に弱いシグナルのため、試料そのものや
86 微量の不純物の蛍光がラマン散乱光を妨害する可能性がある。
87 蛍光は長波長の励起光源を用いることにより軽減されるが、一
88 般的に長波長の励起光源を用いると、ラマン散乱強度が低下す
89 るため注意が必要である。測定前のレーザー照射、照射時間及
90 び積算回数による蛍光退色(フォトブリーチング)により蛍光が
91 緩和されることがある。

92 着色した試料を測定する際には、試料の吸収特性に応じて励
93 起レーザー波長を選択する。また、測定用セル、袋や瓶などの
94 容器に入れて測定する際には試料由来に加えて、容器由来のス
95 ペクトル特性にも注意する。

96 4. 装置性能の管理

97 あらかじめラマン分光光度計を調整した後、ラマンシフトの
98 波数の正確さを評価する。標準試料としては、適切な物質を利
99 用し、実際に使用する励起レーザーを用いてラマンスペクトル
100 を測定する。例としてポリスチレンを挙げる。

101 2.1.、2.2.及び2.3.の場合は、得られたポリスチレンのスペ
102 クトルの下記のピーク波数(cm^{-1})のうち、最低三つを用いて補
103 正する。なお、()内の数値はこれらの値の許容範囲を示す。

104 620.9 (± 1.5)

105 1001.4 (± 1.5)

106 1031.8 (± 1.5)

107 1602.3 (± 1.5)

108 3054.3 (± 3.0) (注：3054.3 cm^{-1} の場合、励起波長によって

1 は測定できないことがある。)
 2 2.4.も同様に、下記のピーク波数(cm^{-1})のうち最低三つを用
 3 いて補正する。

4 620.9 (± 2.5)
 5 1001.4 (± 2.0)
 6 1031.8 (± 2.0)
 7 1602.3 (± 3.0)

8 また、妥当性が確認できれば、シクロヘキサンなど、他の物
 9 質を基準として用いることもできる。

10 5. 定性及び定量分析

11 5.1. 定性分析

12 ラマン分光法は分子の振動エネルギーを観測する手法で、分
 13 析対象物質の構造に応じた特有のスペクトルが得られることから、
 14 化学構造情報に基づく定性分析を行うことができる。

15 試料のラマンスペクトルと確認しようとする物質の標準品の
 16 スペクトルを比較し、両者のスペクトルが同一のラマンシフト
 17 に同様の散乱強度を示すとき、互いの同一性を確認することが
 18 できる。

19 なお、固体試料の散乱スペクトルが標準品の散乱スペクトル
 20 と異なった場合の取扱いが、医薬品各条に規定されているとき、
 21 規定された条件で試料を処理した後、再測定を行うことができ
 22 る。

23 また、確認しようとする物質の特性散乱波数が、医薬品各条
 24 に規定されている場合、試料による散乱が、規定された全ての
 25 散乱波数で明確に認められるとき、試料と確認しようとする物
 26 質の同一性を確認することができる。

27 なお、主成分分析などのケモメトリックスの手法によりラマ
 28 ンスペクトルから得られるスコアなどや対象物質の特徴的なビ
 29 ーク波数を指標とすることにより、原薬又は製剤の工程管理に
 30 利用することもできる。ケモメトリックスは、通例、化学デー
 31 タを数量化し、情報化するための数学的手法及び統計学的手法
 32 を指す。

33 5.2. 定量分析

34 濃度既知の検量線作成用試料を用いて、ある特定波数におけ
 35 る散乱強度と濃度の関係をプロットした検量線を作成し、分析
 36 対象成分の濃度を算出することができる。

37 試料の組成が複雑な場合は、既存の標準試料を用いて測定し
 38 たスペクトルについて、ケモメトリックスの手法を利用し検量
 39 モデルを作成した後、対象試料のスペクトルに適用し、試料中
 40 の各成分濃度を算出することもできる。検量モデルを求めるた
 41 めのケモメトリックスの手法には、重回帰分析法、主成分回帰
 42 分析法及びPLS (Partial least squares)回帰分析法などがある。

43 4.で利用した標準試料ポリスチレンなどを測定し、前回と比
 44 較して波数の基準値近傍のピーク強度の変動が $\pm 10\%$ 以内で
 45 あることが好ましい。

46 一般試験法の部 2.46 残留溶媒の条を次のように改める。

47 2.46 残留溶媒

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

50 I. 残留溶媒の管理

51 1. はじめに

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

64 残留溶媒が治療に役立つことはないので、全ての残留溶媒は、
 65 製品規格、GMP又はその他の品質基準に適合し得るようなレ
 66 ベル以下に減らすべきである。製剤中には安全性データによっ
 67 て保証されるよりも高いレベルの残留溶媒を含んではならない。
 68 許容できないような毒性を引き起こすことが知られている幾つ
 69 かのクラス1の溶媒(表2.46-1参照)は、リスクベネフィット
 70 の観点からの評価によって、妥当であることが明確に示されな
 71 い限り、原薬、添加剤又は製剤の製造においては使用を避ける
 72 べきである。クラス1ほどではないが、一定のレベル以上の毒
 73 性を示すクラス2の溶媒(表2.46-2参照)については、起こり得
 74 る有害な作用から患者を守るために、その残留量を規制すべき
 75 である。理想的には、できるだけ低毒性のクラス3の溶媒(表
 76 2.46-3参照)を用いるべきである。

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

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

95 2. 一般原則

96 2.1. リスクアセスメントによる残留溶媒の分類

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

102 (i) クラス1の溶媒(医薬品の製造において使用を避けるべき
 103 溶媒): ヒトにおける発がん性が知られている溶媒や、ヒトに

1 おける発がん性が強く疑われる溶媒及び環境に有害な影響を及
 2 ぼす溶媒である。クラス1の溶媒を表2.46-1に示す。
 3 (ii) クラス2の溶媒(医薬品中の残留量を規制すべき溶媒)：遺
 4 伝毒性は示さないが動物実験で発がん性を示した溶媒や、神経
 5 毒性や催奇形性等発がん性以外の不可逆的な毒性を示した溶媒
 6 及びその他の重大ではあるが可逆的な毒性が疑われる溶媒であ
 7 る。クラス2の溶媒を表2.46-2に示す。
 8 (iii) クラス3の溶媒(低毒性の溶媒)：ヒトに対して低毒性と考
 9 えられる溶媒で、健康上の理由からは曝露限度値の設定は必要
 10 ない。クラス3の溶媒は、表2.46-3に示すもので、50 mg/day
 11 以上のPDE値を持つ。

12 2.2. クラス2の溶媒の限度値設定のためのオプション

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

15 2.2.1. オプション1

16 1日に服用される製剤の量を10 gと仮定した場合、式(1)を用
 17 いて濃度限度値(ppm)が計算される。

$$18 \text{ 濃度限度値(ppm)} = \frac{1000 \times \text{PDE}}{\text{服用量}} \quad (1)$$

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

28 2.2.2. オプション2

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

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

41 3. 分析方法

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

48 4. 情報として必要な残留溶媒のレベル

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

53 (i) クラス3の溶媒のみが存在すると考えられる場合：乾燥

54 減量が0.5%以下であること。

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

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

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

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

69 5. 残留溶媒の限度値

70 5.1. 医薬品の製造において使用を避けるべき溶媒

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

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

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

82 5.2. 医薬品中の残留量を規制すべき溶媒

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

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

表2.46-2 クラス2の溶媒(医薬品中の残留量を規制すべき溶媒)

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

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

5.3. 低毒性の溶媒

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

5.4. 適当な毒性データが見当たらない溶媒

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

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

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

表2.46-4 適当な毒性データが見当たらない溶媒

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

II. 残留溶媒の確認, 定量法

残留溶媒を溶出するために, 試料はできるだけ溶解させる。有効成分と添加剤のみではなく, 製剤も取り扱うため, 場合によっては製剤の構成成分の幾つかは完全には溶解しないことも許容される。このような場合には, 存在する残留溶媒が溶出されるように, 初めに製剤等を粉末状に粉碎する前処理が必要である。操作は, 揮発性残留溶媒の損失を防ぐために, できるだけ速やかに行う。

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

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

1. クラス1とクラス2の残留溶媒

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

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

1.1. 水溶性試料

1.1.1. 操作法A

次の条件でガスクロマトグラフィー (2.02) により試験を行う。

クラス1用標準原液: ジメチルスルホキシド約9 mLに残留溶媒クラス1標準品1 mLを正確に加え, 水を加えて正確に100 mLとする。この液1 mLを正確に量り, あらかじめ水約50 mLを入れたメスフラスコに入れ, 水を加えて100 mLとする。この液10 mLを正確に量り, あらかじめ水約50 mLを入れたメスフラスコに入れ, 水を加えて100 mLとする。

- 1 クラス1用標準液：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バイアルにクラス1用標準原液1 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振り混ぜる。
- 2
- 3
- 4 クラス2用標準原液A：残留溶媒クラス2A標準品1 mLを正確に
- 5 量り、水を加えて正確に100 mLとする。
- 6 クラス2用標準原液B：残留溶媒クラス2B標準品1 mLを正確に
- 7 量り、水を加えて正確に100 mLとする。
- 8 クラス2用標準原液C：残留溶媒クラス2C標準品1 mLを正確に
- 9 量り、水を加えて正確に100 mLとする。
- 10

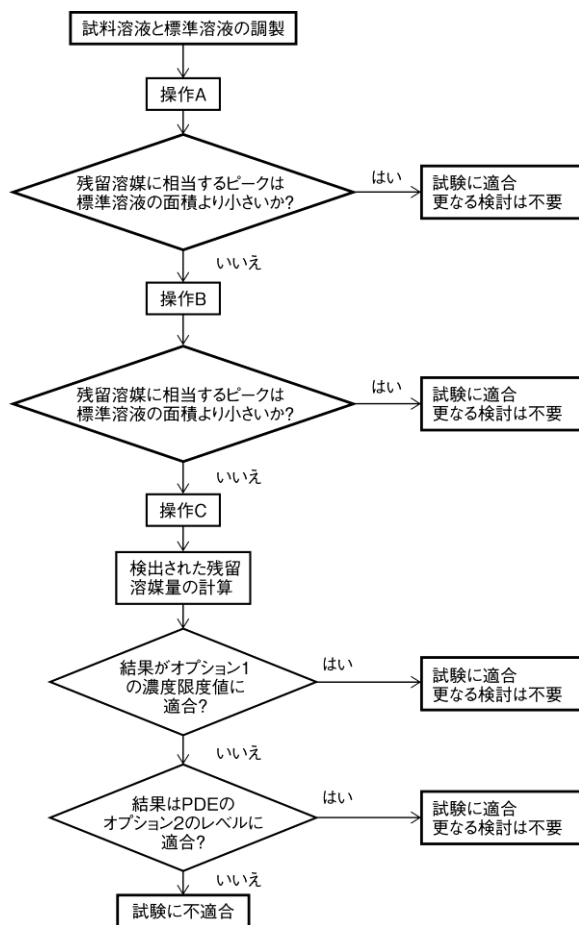


図2.46-1 残留溶媒の同定、限度試験及び定量試験の適用のためのフローチャート

- 14 クラス2用標準液A：クラス2用標準原液A 1 mLを正確に量り、
- 15 ヘッドスペース用バイアルに入れ、水5 mLを正確に加え、
- 16 栓及びキャップをして振り混ぜる。
- 17 クラス2用標準液B：クラス2用標準原液B 5 mLを正確に量り、
- 18 ヘッドスペース用バイアルに入れ、水1 mLを正確に加え、
- 19 栓及びキャップをして振り混ぜる。
- 20 クラス2用標準液C：クラス2用標準原液C 1 mLを正確に量り、
- 21 ヘッドスペース用バイアルに入れ、水5 mLを正確に加え、
- 22 栓及びキャップをして振り混ぜる。
- 23 試料原液：試料0.25 gをとり、水に溶かし、正確に25 mLとす
- 24 る。
- 25 検液：試料原液5 mLを正確に量り、ヘッドスペース用バイア
- 26 ルに入れ、水1 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振
- 27 り混ぜる。

- 28 クラス1用システム適合性試験用溶液：クラス1用標準原液1
- 29 mLを正確に量り、ヘッドスペース用バイアルに入れ、試料
- 30 原液5 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振り混ぜる。
- 31 試験条件
- 32 検出器：水素炎イオン化検出器
- 33 カラム：内径0.32 mm (又は0.53 mm)、長さ30 mのフュー
- 34 ズドシリカ管(又はワイドボア管)の内面にガスクロマトグ
- 35 ラフィー用6%シアノプロピルフェニル-94%ジメチルシ
- 36 リコーンポリマーを厚さ1.8 μm (又は3.0 μm)に被覆する。
- 37 カラム温度：40°Cを20分間保持した後、毎分10°Cで240°C
- 38 まで升温し、240°Cを20分間保持する。
- 39 注入口温度：140°C
- 40 検出器温度：250°C
- 41 キャリヤーガス：窒素又はヘリウム
- 42 流量：約35 cm/秒
- 43 スプリット比：1：5 (注：感度を最適化するためにスプリッ
- 44 ト比は適宜変更する。)

システム適合性

- 46 検出の確認：クラス1用標準液、クラス1用システム適合性
- 47 試験用溶液につき、上記の条件で操作するとき、クラス1
- 48 用標準液から得られる1,1,1-トリクロロエタンのピーク
- 49 のSN比は5以上、クラス1用システム適合性試験用溶液か
- 50 ら得られるピークのSN比はそれぞれ3以上である。
- 51 システムの性能：クラス2用標準液A又はシステム適合性試
- 52 験用溶液につき、上記の条件で操作するとき、アセトニト
- 53 リルとジクロロメタンのピークの分離度は1.0以上である。
- 54 ただし、システム適合性試験用残留溶媒標準品の水溶液(1
- 55 →100) 1 mLを正確に量り、ヘッドスペース用バイアルに
- 56 入れ、水5 mLを正確に加え、栓及びキャップをして混ぜ、
- 57 システム適合性試験用溶液とする。
- 58 システムの再現性：クラス1用標準液につき、上記の条件で
- 59 試験を6回繰り返すとき、個々のピーク面積の相対標準偏
- 60 差は15%以下である。

- 61 ヘッドスペースは、表2.46-5に記載した操作条件の一つに
- 62 従い、クラス1用標準液、クラス2用標準液A、クラス2用標準
- 63 液B、クラス2用標準液C及び検液のヘッドスペースの気体を
- 64 同量(約1.0 mL)注入し、クロマトグラムを求め、主要なピーク
- 65 のピークレスポンスを求める。検液の1,1,1-トリクロロエタ
- 66 ン以外のピークのピークレスポンスがクラス1用標準液、クラ
- 67 ス2用標準液A、クラス2用標準液B又はクラス2用標準液Cのそ
- 68 れぞれのピークのピークレスポンス以上であるとき、若しくは
- 69 1,1,1-トリクロロエタンのピークのピークレスポンスがクラ
- 70 ス1用標準液の1,1,1-トリクロロエタンのピークのピークレス
- 71 ポンスの150倍以上であるとき、ピークの同定のために操作法
- 72 Bを行う。それ以外の場合は適合とする。

1.1.2. 操作法B

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

- 76 クラス1用標準原液、クラス1用標準液、クラス1用システム
- 77 適合性試験用溶液、クラス2用標準原液A、クラス2用標準原液
- 78 B、クラス2用標準原液C、クラス2用標準液A、クラス2用標準
- 79 液B、クラス2用標準液C、試料原液及び検液は操作法Aを準用
- 80 する。

- 81 試験条件

1 検出器：水素炎イオン化検出器
 2 カラム：内径0.32 mm (又は0.53 mm)，長さ30 mのフュー
 3 ズドシリカ管(又はワイドボア管)の内面にガスクロマトグ
 4 ラフィー用ポリエチレングリコールを厚さ0.25 μm に被覆
 5 する。
 6 カラム温度：50℃を20分間保持した後，毎分6℃で165℃ま
 7 で昇温し，165℃を20分間保持する。
 8 注入口温度：140℃
 9 検出器温度：250℃
 10 キャリヤーガス：窒素又はヘリウム
 11 流量：約35 cm/秒
 12 スプリット比：1：5 (注：感度を最適化するためにスプリッ
 13 ト比は適宜変更する。)
 14 システム適合性
 15 検出の確認：クラス1用標準液，クラス1用システム適合性
 16 試験用溶液につき，上記の条件で操作するとき，クラス1
 17 用標準液から得られるベンゼンのピークのSN比は5以上，
 18 クラス1用システム適合性試験用溶液から得られるピーク
 19 のSN比はそれぞれ3以上である。
 20 システムの性能：クラス2用標準液A又はシステム適合性試
 21 験用溶液につき，上記の条件で操作するとき，アセトニト
 22 リルと *cis*-1,2-ジクロロエテンのピークの分離度は1.0
 23 以上である。ただし，システム適合性試験用残留溶媒標準
 24 品の水溶液(1→100) 1 mLを正確に量り，ヘッドスペース
 25 用バイアルに入れ，水5 mLを正確に加え，栓及びキャッ
 26 プをして混ぜ，システム適合性試験用溶液とする。
 27 システムの再現性：クラス1用標準液につき，上記の条件で
 28 試験を6回繰り返すとき，個々のピーク面積の相対標準偏
 29 差は15%以下である。
 30 ヘッドスペースは，表2.46-5に記載した操作条件の一つに
 31 従い，クラス1用標準液，クラス2用標準液A，クラス2用標準
 32 液B，クラス2用標準液C及び検液のヘッドスペースの気体を
 33 同量(約1.0 mL)注入し，クロマトグラムを求め，主要なピーク
 34 のピークレスポンスを求める。検液のピークのピークレスポ
 35 スがクラス1用標準液，クラス2用標準液A，クラス2用標準液
 36 B又はクラス2用標準液Cのそれぞれのピークのピークレスポ
 37 ンス以上であるとき，それらのピークの定量のために操作法C
 38 を行う。それ以外の場合は適合とする。
 39 1.1.3. 操作法C
 40 次の条件でガスクロマトグラフィー (2.02) により試験を行
 41 う。
 42 クラス1用標準原液，クラス1用標準液，クラス2用標準原液
 43 A，クラス2用標準液A，クラス2用標準原液C，クラス2用標準
 44 液C及びクラス1用システム適合性試験用溶液は操作法Aを準
 45 用する。
 46 標準原液(注：操作法A及び操作法Bにより，同定，確認された
 47 それぞれのピークに対し，それぞれの標準原液を調製する。
 48 1,1,1-トリクロロエタン以外のクラス1の溶媒の場合，操作
 49 法Aのクラス1用標準原液の調製法に従い，最初の希釈を行
 50 う。)：操作法A及び操作法Bにより同定，確認されたそれぞ
 51 れの残留溶媒のピークに対応する適切な溶媒の量を正確に量
 52 り，適切な容器に入れる。これに水を加えて定量的に希釈し，
 53 表2.46-1又は表2.46-2に規定された濃度限度値の1/20の
 54 濃度とする。必要であれば，段階的に希釈する。

55 標準液：標準原液1 mLを正確に量り，ヘッドスペース用バイ
 56 アルに入れる。これに水5 mLを正確に加え，栓及びキャッ
 57 プをして振り混ぜる。
 58 試料原液：試料約0.25 gを精密に量り，水に溶かし，正確に25
 59 mLとする。
 60 検液：試料原液5 mLを正確に量り，ヘッドスペース用バイア
 61 ルに入れ，水1 mLを正確に加え，栓及びキャップをして振
 62 り混ぜる。
 63 添加試験用溶液(注：操作法A及び操作法Bにより，同定，確認
 64 されたそれぞれのピークに対し，それぞれの添加試験用溶液
 65 を調製する。)：試料原液5 mLを正確に量り，ヘッドスパー
 66 ス用バイアルに入れ，標準原液1 mLを正確に加え，栓及び
 67 キャップをして振り混ぜる。
 68 試験条件及びシステム適合性は基本的に操作法Aに準じる。
 69 ただし，検出の確認は不要であり，システム再現性にはクラス
 70 1標準液に代えて標準液を用いる。操作法Aから得られたクロ
 71 マトグラフィーの結果が操作法Bから得られたクロマトグラフ
 72 ィーの結果に劣る場合は，操作法Bに準じる。
 73 標準液，検液，添加試験用溶液それぞれ約1.0 mLの同量に
 74 つき，表2.46-5のいずれかのヘッドスペース条件で試験を行
 75 い，主な残留溶媒のピーク面積を測定し，以下の式により残留
 76 溶媒量を計算する。

$$77 \text{ 残留溶媒量(ppm)} = 5 (C/M) \{A_T / (A_S - A_T)\}$$

78 C ：標準原液中の標準品の濃度($\mu\text{g/mL}$)

79 M ：試料原液の調製に用いた試料秤取量(g)

80 A_T ：検液に含まれるそれぞれの残留溶媒のピーク面積

81 A_S ：添加試験用溶液に含まれるそれぞれの残留溶媒のピー
 82 ク面積

83 1.2. 非水溶性試料

84 1.2.1. 操作法A

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

88 クラス1用標準原液： *N,N*-ジメチルホルムアミド約80 mLに
 89 残留溶媒クラス1標準品1 mLを正確に加え， *N,N*-ジメチル
 90 ホルムアミドを加えて正確に100 mLとする。この液1 mLを
 91 正確に量り，あらかじめ *N,N*-ジメチルホルムアミド約80
 92 mLを入れたメスフラスコに入れ， *N,N*-ジメチルホルムア
 93 ミドを加えて100 mLとする(この液を残留溶媒クラス1標準
 94 品から調製した中間希釈液とし，クラス1用システム適合性
 95 試験用溶液の調製に用いる)。この液1 mLを正確に量り，
 96 *N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて正確に10 mLとする。

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

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

103 クラス2用標準原液B：残留溶媒クラス2B標準品0.5 mLを正確
 104 に量り， *N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて正確に10 mL
 105 とする。

106 クラス2用標準原液C： *N,N*-ジメチルホルムアミド約80 mL

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

55 準液B、クラス2用標準液C及び検液のヘッドスペースの気体
56 を同量（約1.0 mL）注入し、クロマトグラムを求め、主要なピー
57 クのピークレスポンスを求める。検液の1,1,1-トリクロロエ
58 タン以外のピークのピークレスポンスがクラス1用標準液、ク
59 ラス2用標準液A、クラス2用標準液B若しくはクラス2用標準
60 液Cのそれぞれのピークのピークレスポンス以上であるとき、
61 又は1,1,1-トリクロロエタンのピークのピークレスポンスが
62 クラス1用標準液の1,1,1-トリクロロエタンのピークのピーク
63 レスポンスの150倍以上であるとき、ピークの同定のために操
64 作法Bを行う。それ以外の場合は適合とする。
65 1.2.2. 操作法B
66 次の条件でガスクロマトグラフィー（2.02）により試験を行
67 う。
68 クラス1用標準原液、クラス1用標準液、クラス1用システム
69 適合性試験用溶液、クラス2用標準原液A、クラス2用標準原液
70 B、クラス2用標準原液C、クラス2用標準液A、クラス2用標準
71 液B、クラス2用標準液C、試料原液及び検液は操作法Aを準用
72 する。
73 ガスクロマトグラフィーは、水溶性試料の操作法Bの操作法
74 に従う。ただし、スプリット比は1：3とし（感度を最適化する
75 ためにスプリット比は適宜変更する）、システム適合性試験用
76 溶液は操作法Aを準用する。
77 ヘッドスペースは、表2.46-5に記載した操作条件の一つに
78 従い、クラス1用標準液、クラス2用標準液A、クラス2用標準
79 液B、クラス2用標準液C及び検液のヘッドスペースの気体を
80 同量（約1.0 mL）注入し、クロマトグラムを求め、主要なピーク
81 のピークレスポンスを求める。検液のピークのピークレスポ
82 ンスがクラス1用標準液、クラス2用標準液A、クラス2用標準液
83 B又はクラス2用標準液Cのそれぞれのピークのピークレスポ
84 ンス以上の場合、それらのピークの定量のために操作法Cを行
85 う。それ以外の場合は適合とする。
86 1.2.3. 操作法C
87 次の条件でガスクロマトグラフィー（2.02）により試験を行
88 う。
89 クラス1用標準原液、クラス1用標準液、クラス1用システム
90 適合性試験用溶液、クラス2用標準原液A、クラス2用標準液A、
91 クラス2用標準原液C及びクラス2用標準液Cは操作法Aを準用
92 する。
93 標準原液（注：操作法A及び操作法Bにより、同定、確認された
94 それぞれのピークに対し、それぞれの標準原液を調製する。
95 1,1,1-トリクロロエタン以外のクラス1の溶媒の場合、操作
96 法Aのクラス1用標準原液の調製法に従い、最初の希釈を行
97 う。）：操作法A及び操作法Bにより同定、確認されたそれぞ
98 れの残留溶媒のピークに対応する適切な溶媒の量を正確に量
99 り、適切な容器に入れる。これに水を加えて定量的に希釈し、
100 表2.46-1又は表2.46-2に規定された濃度限度値の1/20の
101 濃度とする。必要であれば、段階的に希釈する。
102 標準液：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バイアルに
103 標準原液1 mLを正確に加え、栓及びキャップをして混ぜる。
104 試料原液：試料約0.5 gを精密に量り、*N,N*-ジメチルホルム
105 アミドを加えて正確に10 mLとする。
106 検液：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バイアルに試
107 料原液1 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振り混ぜ
108 る。

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

$$15 \text{ 残留溶媒量(ppm)} = 10 (C/M) \{A_T / (A_S - A_N)\}$$

16 C ：標準原液中の標準品の濃度($\mu\text{g/mL}$)

17 M ：試料原液の調製に用いた試料秤取量(g)

18 A_T ：検液に含まれるそれぞれの残留溶媒のピーク面積

19 A_S ：添加試験用溶液に含まれるそれぞれの残留溶媒のピー
20 ク面積

21 1.3. ヘッドスペース装置の試験条件及びその他の留意事項

22 表2.46-5にヘッドスペース条件の例を示す。

23 本試験法では，ヘッドスペース法のガスクロマトグラフィーの
24 方法を示すが，クラス2の溶媒のうち，2-エトキシエタノー
25 ル，エチレングリコール，ホルムアミド，2-メトキシエタノー
26 ル， N -メチルピロリドン及びスルホランはヘッドスペース
27 法では感度が低く分析が困難であるため，その他のバリデート
28 された方法で測定する必要がある。また，本試験法で溶媒とし
29 て使用する N,N -ジメチルアセトアミド， N,N -ジメチルホル
30 ムアミドは上記の6種の溶媒と共に，残留溶媒クラス2A標準品，
31 残留溶媒クラス2B標準品，残留溶媒クラス2C標準品のいずれ
32 にも含まれていないため，必要に応じて適切なバリデートされ
33 た方法で分析する必要がある。

34 表2.46-5 ヘッドスペース装置の操作条件

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

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

37 2. クラス3の溶媒

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

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

45 3. 標準品

- 46 (i) 残留溶媒クラス1標準品(ベンゼン，四塩化炭素，1,2-ジ
47 クロロエタン，1,1-ジクロロエテン，1,1,1-トリクロロエタ
48 ンの混合溶液)
49 (ii) 残留溶媒クラス2A標準品(アセトニトリル，クロロベン
50 ゼン，クメン，シクロヘキサン，1,2-ジクロロエテン(*cis*-
51 1,2-ジクロロエテン，*trans*-1,2-ジクロロエテン)，ジクロ
52 ロメタン，1,4-ジオキサン，メタノール，メチルシクロヘキ
53 サン，テトラヒドロフラン，トルエン，キシレン(エチルベン
54 ゼン，*m*-キシレン，*o*-キシレン，*p*-キシレン)の混合溶液)
55 (iii) 残留溶媒クラス2B標準品(クロロホルム，1,2-ジメトキ
56 シエタン，ヘキサン，メチルブチルケトン，ニトロメタン，ピ
57 リジン，テトラリン，1,1,2-トリクロロエテンの混合溶液)
58 (iv) 残留溶媒クラス2C標準品(メチルイソブチルケトン)
59 (v) システム適合性試験用残留溶媒標準品(アセトニトリル，
60 *cis*-1,2-ジクロロエテン，ジクロロメタンの混合溶液)

61 一般試験法の部 2.51 導電率測定法の条を次のように改め
62 る。

63 2.51 導電率測定法

64 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
65 る。

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

70 本試験法では，純液体も含む溶液の導電率測定法の適用方法
71 を記載する。

72 本試験法では，溶液のイオン特性を知り，管理する必要がある
73 場合に，導電率が溶液の分注濃度，化学的純度，イオン濃度
74 などの測定，モニター，コントロールのために適用される場合
75 の方法について示す。

76 適用範囲は，これだけに限定しないが，定置洗浄，クロマト
77 グラフィーにおける検出，イオン性溶液の調製，終点の検出，
78 試料注入，発酵，緩衝液の調製などにおける溶液が含まれる。

79 また，アルコールやグリコール類のような純粋な有機液体に
80 は弱い導電率シグナルが存在しており，水や塩の混入によりシ
81 グナルを著しく増強可能なため，純粋な有機液体にも導電率測
82 定を適用可能である。

83 導電率測定法は，溶液の化学イオン種により電気を通す能力
84 を測定する。イオンの導電能力はそのイオンの移動度と直接関
85 連している。導電率 k は，式(1)に示すように溶液中のイオンの
86 濃度に比例する。

$$87 \kappa = 1000 \sum_i^{all \text{ ions}} C_i \lambda_i \quad (1)$$

88 κ ＝導電率(S/cm)

89 C_i ＝イオン i の濃度(mol/L)

90 λ_i ＝イオン i のモル導電率($\text{S} \cdot \text{cm}^2/\text{mol}$)

91 SI単位であるS/mは，導電率に適切なSI単位であるが，歴史
92 的に産業界ではS/cmが許容できる単位として用いられている。

式(1)によると、導電率にはイオン選択性はなく、すべてのイオン種に応答する。さらに、それぞれのイオンに特有のモル導電率は異なる。したがって、溶液中のイオン種の組成比が一定であるか、既知でなければ、導電率から正確なイオン種の濃度は求められない。

しかし、単一の塩、酸、塩基の溶液、例えば洗浄に用いるアルカリ溶液などでは、正確な濃度を直接求めることができる。導電率は、イオン選択性はないものの、式(1)に示すように、希釈液の全イオン種(アニオン及びカチオン)の濃度の和に比例するので、試験室や製造現場における全イオン量の測定及び管理に重要な物理量である。高濃度における導電率測定は、濃度に対して完全な直線性を示さない。導電率測定法は、固体や気体には適用できないが、濃縮ガスには適用可能である。

導電率測定に影響するもう一つの因子は、液体の温度である。液体の温度が上昇するに従い、イオン伝導度は増加し、この物理化学的現象が導電性液体の測定時に温度補償が必要となる主な理由である。

導電率 κ は、式(2)に示すように二つの電極間の液体の電気伝導度 G (S)に比例する。

$$\kappa = G \times (d/A) = G \times K \quad (2)$$

κ = 導電率(S/cm)

G = 電気伝導度(S)

d = 二つの電極間の距離(cm)

A = 電極の表面積(cm²)

K = セル定数(cm⁻¹)、これは比 d/A に等しい。

液体の比抵抗 ρ ($\Omega \cdot \text{cm}$)は、式(3)に示すようにその定義から、導電率の逆数である。

$$\rho = 1/\kappa = 1/(G \times K) = R/K \quad (3)$$

ρ = 比抵抗($\Omega \cdot \text{cm}$)

κ = 導電率(S/cm)

G = 電気伝導度(S)

K = セル定数(cm⁻¹)

R = 抵抗(Ω)、これは電気伝導度、 G の逆数である。

1. 装置

導電率測定では、導電率測定用セルの電極間の溶液の電気抵抗を測定する。基本的な装置として、抵抗測定回路と導電率測定用セルがある。また、導電率測定用セルと制御部(ユーザーインターフェイス)が分かれている場合は、これらは、通常ケーブルで接続されている。

抵抗は、電極に交流電圧(又は交流電流)、すなわち電気の荷電が周期的に逆転する電圧(又は電流)を与え、電流(又は電圧)を測定し、オームの法則により抵抗値を算出する。交流電源は、電極の分極(イオンの集積)を防ぐために利用する。装置によって、測定システムの測定周波数は、装置の測定条件により自動的に調整される。複線式の抵抗測定回路が測定システムに組み込まれている装置がある。抵抗測定回路は、トランスミッタ又は導電率測定用セルに組み込まれているものがある。

導電率測定用セルには、少なくとも二つの固定されたサイズ、形状の導電体があり、それらは、電気絶縁体によって分離されている。電極、絶縁体及びその他接液した器具は、液体に接触することがあるため、液体に対し不活性な物質で構成されてい

る。また、導電率測定用セルは、環境条件(工程又は周辺の温度、圧力、洗浄適用)に耐性がなければならない。

多くの導電率測定用セルには、白金抵抗温度検出器(RTD)又は負温度係数(NTC)サーミスタのような温度測定器が組み込まれている。外部の温度測定器の利用も可能である。これらの温度測定器は、導電率の温度補償のために必要である。

2. セル定数の決定

導電率測定用セルのセル定数により、導電率又は抵抗値において、二つの電極の幾何学的構造の違いを標準化することができる。

セル定数は、導電率既知の溶液に導電率測定用セルを浸し測定する。

導電率既知の溶液は、国家が認証した規定の組成の混合溶液を調製するか、あるいは、認証されたトレーサブルな市販の標準溶液の購入により得ることができる。

これらの規定の組成の混合溶液や、認証された溶液には、求められる精度に応じて5 ~ 200000 $\mu\text{S}/\text{cm}$ の範囲のものがある。別法として、セル定数は、認証された校正を受けた参照導電率測定システムとの比較により測定できる(注：導電率測定は、濃度に対し完全な直線性を有しない。)

測定された導電率測定用セルのセル定数は、別に規定される場合を除き、測定用セルの証明書に示された公称値の5%以内でなければならない。

導電率測定用セルは、通常、耐用期間中にセル定数を変更する必要はない。校正により、セル定数の変化が認められた場合には、機器の製造業者の推奨する方法で導電率測定用セルを洗浄する。その後、校正操作を再度行う必要がある。時として、検出部が十分洗浄できていない場合、特に高濃度から低濃度の溶液に移した場合、メモリー効果がみられる場合がある。

3. 温度の校正

導電率測定用セルのセル定数の検証に加えて、内蔵温度測定装置(又は外付けの温度測定装置)も適切に校正し、正確に温度補正ができるようにしておく必要がある。求める温度の精度は適用する測定の要求精度にもよるが、一般に $\pm 1^\circ\text{C}$ で十分である。

4. 測定電子装置の校正

システムの測定回路は基本的には交流電流抵抗測定器である。アナログケーブルを介した信号伝達を行う測定システムは、適切に検証又は校正をしておく必要がある。それには導電率測定用セルを測定回路から取り外し、測定システムのケーブル及び既知の抵抗値も持ったトレーサブルな抵抗を取り付けて測定した抵抗値が規定の抵抗値と一致することで確認できる。判定基準は、一般的には抵抗値の真度が100 Ω より大きい場合で2%未満、それより低い抵抗値の場合は5%未満と大きくできるが、最終的には測定の要求精度により真度の判定基準を決める。

導電率測定用セルを測定回路から取り外すことができない装置(測定回路と電極が一体化されているものなど)では、調整又は回路を直接検証するのが困難な場合がある。その場合は測定装置の完全性検証の代替法として、使用する回路においてセル定数の決定手順に従いシステム校正を行うこともできる。

導電率測定用セルのセル定数、温度測定装置及び測定回路の検証/校正を同じ手法で定期的に行っている場合は、まず測定回路を検証し、次に温度測定装置、最後にセル定数を検証する。最新の電子装置や安定したセンサーを有する機器については、

これらの項目は安定しており、頻繁に校正する必要はない。適格性が示された装置と比較することも校正の一つである。校正は、品質管理システムにおいて決められた適切な間隔で実施する。

5. 温度補償

液体の導電率は、温度に依存するため、導電率の測定には、別に規定される場合を除き、通常、温度補償が必要である。適切な温度補償アルゴリズムにより、導電率の変化は、温度変化ではなく濃度変化に起因するとみなすことができる。導電率測定は、通常25℃で行う。一般的な形式の温度補償(線形)には、式(4)が用いられる。

$$\kappa_{25} = \frac{\kappa_T}{[1 + \alpha(T - 25)]} \quad (4)$$

κ_{25} = 25℃の導電率

κ_T = T℃の導電率

α = 導電率の温度係数

T = 測定温度

多くの塩溶液には、一般的に2.1%/℃の温度係数が用いられる。ほとんどの塩水溶液の温度係数の範囲は、1.9 ~ 2.2%/℃である。液体試料により、他の温度補償方式が適切な場合がある。◇非線形の温度補償は、装置のあらかじめプログラムされたデータを用いて行う。様々な溶液の非線形の温度補償データは、天然水、微量のアンモニアを含む超純水などに広く利用可能である。◇

精製水のような導電率が低い(10 μS/cm未満)場合には、二重温度補償が必要である。一つは、水の固有の導電率のためで、他方は、水に含まれる他のイオン種のためのものである。これらの補償は、通常、マイクロプロセッサで制御された導電率測定機器では、常時連動し、組込まれている。これは、全ての導電率測定技術で提供されていない。

6. 溶液の測定

オフライン測定の場合、洗浄した導電率測定用セルを測定する溶液ですすぐ。次に導電率測定用セルを測定する溶液に浸け、温度及び温度補正した導電率を記録する。電極の構造によっては、容器の壁が導電率の測定値に影響する場合があるため、容器内の導電率測定用セルの位置が導電率の測定値に影響しないか確認する。

オンライン又はアットラインによる連続測定の場合、洗浄した導電率測定用セルをパイプ、タンク又は容器ベッセルに組み込み、必要に応じて洗浄する。組込む際にあらかじめ電極の間に泡やゴミが入らないようになっていることを確認する。電極の構造によっては、パイプ又はタンクの表面が、導電率の測定値に影響する場合があるために、それらと導電率測定用セルの位置が導電率の測定値に影響しないか確認する。

温度及び温度補正した導電率を記録する。

試験を繰り返すか連続的に測定する場合、導電率測定用セルの接液部の部品が試料溶液及び測定温度に適合性が良いことを確認する。

一般試験法の部 2.65 色の比較試験法の次に次の一条を加える。

2.66 元素不純物試験法

元素不純物試験法は、製剤やその構成成分などに含まれる元素不純物を管理するために用いる方法である。この試験法では、元素不純物のレベルを評価するための二つの分析手順(手順1及び2)とバリデーション要件を示す。以下に規定するバリデーション要件を満たすのであれば他の分析手順を用いてもよい。被験試料の化学的組成及び対象元素の規格限度値は非常に多様であるため、全ての被験試料に対して、適切な試料調製法及び測定法を示すことは困難である。したがって、バリデーションにより、その分析手順が対象とする被験試料に用いるのに適切であることを確認する。分析手順がバリデーション要件を満たすならば、分析手順1又は2に対してクロスバリデーションを実施する必要はない。元素不純物は至るところに微量でも存在している可能性がある。したがって、試験に当たっては、試料中への汚染を避けるよう特別の注意を払う必要がある。

注：本試験法において説明されている分析法以外の原子吸光度法などの方法でも、バリデートされている場合には、分析手順1又は2に対してクロスバリデーションなしに使用できる。

1. 試料調製法

試料調製の種類には未処理試料、水溶液、有機溶媒溶液、分解処理溶液が含まれる。試料調製法は被験試料の性質に依存するため、適切な調製方法を選択する。試料調製法が医薬品各条に規定されていないときは、適切にバリデートされた調製法を使用しなければならない。調製法を以下に示すが、これに限られるものではない。適切なシグナル強度を得るために被験試料へ分析対象元素を添加する必要がある場合には、当該分析対象元素を、可能であれば同じスパイク溶液を用いてブランクにも添加するべきである。被験試料には、試料調製法の手順を実施する前にスパイク溶液を添加しなければならない。標準溶液には、複数の分析対象元素が含まれていてもよい。(注：定量試験に用いる場合、被験試料を適切に取扱う。例えば、揮発性溶液はピペットを用いて容量を量り、粘性溶液は質量を量る。)未処理試料：液体あるいは溶媒を加えることなく測定可能な試料に用いられる。

水溶液：試料が水性溶媒に可溶な場合に用いる。

有機溶媒溶液：試料が有機溶媒に可溶な場合に用いる。

分解処理溶液：通例、被験試料が水にも有機溶媒にも溶解しない場合に用いる。分解処理溶液を得るためには、全ての金属を抽出することが望ましい。被験試料の分解には、以下に示す密閉容器内分解法又はそれに類似した方法を用いる。

密閉容器内分解：この試料調製法は密閉容器内分解装置を用いて濃い酸の中で被験試料を分解する方法である。密閉容器内分解は揮発性不純物の損失を最小限にできる。試料マトリックスを構成する物質により、選択すべき濃い酸は異なる。どのような濃い酸を使用してもよいが、それぞれの濃い酸には固有の安全性のリスクがある。そのため、適切な安全上の予防措置を常に行うべきである(注：用いる分解装置の要件を満たすように、使用する重量や容量を調整してもよい)。

広く適用可能な一例を以下に示す。被験試料0.5 gを5 mLの新たに調製した濃い酸で脱水及び前分解する。ドラフトチャン

1 パー内で緩く覆った状態で30分間静置する。10 mLの濃い酸
2 を追加し、密閉容器内分解手法を用いて、分解又は抽出が完了
3 するまで分解する。必要な場合は、濃い酸5 mLを繰り返し追
4 加する(注：密閉容器内分解が必要な場合は、安全に使用する
5 ために容器の使用手順に従う)。

6 分析手順のバリデーションを行う際には、透明な溶液が調製
7 されることが望ましい。透明な溶液が得られない場合は、適切
8 なバリデーションにより試験方法の使用目的に適した回収率が
9 得られることを保証すべきである。

10 試薬：試料や標準溶液の調製に用いる全ての試薬は試験の目的
11 にかかった純度でなければならない。

12 2. 分析手順1及び2

13 適切な標準物質を用いた検量線作成とシステム適合性の評価
14 は、一連の試験ごとに行われるべきである。

15 2.1. 方法と検出技術

16 分析手順1は、一般的に誘導結合プラズマ発光分光法(ICP-
17 AES又はICP-OES)による検出が適した元素不純物に適用可能
18 である。分析手順2は、一般的に誘導結合プラズマ質量分析法
19 (ICP-MS)による検出が適した元素不純物に適用可能である。
20 初回使用開始前に、以下のバリデーションの要求事項に合致す
21 ることを確認することによって、装置と被験試料にとってその
22 方法が適切であることを検証すべきである。

23 2.2. 分析手順1：ICP-OES

24 標準溶液1：試料溶液と同一のマトリックス溶液中に分析対象
25 元素 1.5Jを含む。

26 標準溶液2：試料溶液と同一のマトリックス溶液中に分析対象
27 元素 0.5Jを含む。

28 試料原液：1.に従い調製する。必要に応じて試料を冷却する。

29 水銀の定量の際は、必要に応じて適切な安定剤を加える。

30 試料溶液：試料原液を適切な溶媒で希釈し、分析対象元素の最
31 終濃度を検量線範囲内に調整する。

32 ブランク：試料溶液と同一のマトリックス溶液

33 元素分光システム

34 モード：ICP

35 検出器：光学検出システム

36 洗浄液：通例は希釈溶媒

37 検量線：標準溶液1, 標準溶液2, ブランク

38 システム適合性試験用溶液：試料溶液と同一のマトリックス溶
39 液中に検量線範囲内のある濃度の分析対象元素が含まれる標
40 準溶液

41 システム適合性の要件

42 装置の稼働安定性：試料溶液の測定前後のシステム適合性試
43 験用溶液から得られた結果を比較する。

44 適合基準：各分析対象元素について、両システム適合性試験
45 用溶液間の偏差が20%以下(注：試料の無機物含量が高い
46 場合は、システム適合性試験用溶液導入前にシステムをよく
47 洗浄し、ブランクの測定により、キャリーオーバーを最
48 小限とするよう確認する)。

49 分析：装置の操作手順に従い、対象元素の検出に必要な波長
50 を用い分析する。元の被験試料当たりの元素不純物量を算
51 出する[注：マトリックスの導入による干渉(例：波長のオー
52 ーラップ)を補正するために適切な対策を講じなければ
53 ならない]。

54 2.3. 分析手順2：ICP-MS

55 標準溶液1：試料溶液と同一のマトリックス溶液中に分析対象
56 元素 1.5Jを含む。

57 標準溶液2：試料溶液と同一のマトリックス溶液中に分析対象
58 元素 0.5Jを含む。

59 試料原液：1.に従い調製する。必要に応じて試料を冷却する。

60 水銀の定量の際は、必要に応じて適切な安定剤を加える。

61 試料溶液：試料原液を適切な溶媒で希釈し、分析対象元素の最
62 終濃度を検量線範囲内に調整する。

63 ブランク：試料溶液と同一のマトリックス溶液

64 元素分光システム

65 モード：ICP {注：冷却噴霧室(スプレーチャンバー)付装置
66 が有効な場合がある[衝突(コリジョン)セル又は反応(リア
67 クション)セルの使用も有益であろう]}。

68 検出器：質量分析計

69 洗浄液：通例は希釈溶媒

70 検量線：標準溶液1, 標準溶液2, ブランク

71 システム適合性試験用溶液：試料溶液と同一のマトリックス溶
72 液中に検量線範囲内のある濃度の分析対象元素が含まれる標
73 準溶液

74 システム適合性の要件

75 装置の稼働安定性：試料溶液の測定前後のシステム適合性試
76 験用溶液から得られた結果を比較する。

77 適合基準：各分析対象元素について、両システム適合性試験
78 用溶液間の偏差が20%以下(注：試料の無機物含量が高い
79 場合は、システム適合性試験用溶液導入前にシステムをよく
80 洗浄し、ブランクの測定により、キャリーオーバーを最
81 小限とするよう確認する)。

82 分析：製造業者の指定するプログラムと m/z に従って分析す
83 る。元の被験試料当たりの元素不純物量を算出する(注：
84 マトリックスの導入による干渉(例：ヒ素の検出における
85 塩化アルゴンの干渉)を補正するために適切な対策を講じ
86 なければならない)。

87 3. 分析法のバリデーション要件

88 すべての分析法は以下に示すバリデーション要件に従ってバ
89 リデートされ、許容範囲にあることが示されなければならない。
90 ある分析法が許容範囲に入っているかを示すために必要なバリ
91 デーションのレベルは、限度試験が定量試験かにより異なる。
92 バリデートされ、以下に記載する適合基準を満たす分析法は、
93 使用に適しているとみなされる。妥当である場合には、元素不
94 純物含量の評価目的に応じてバリデーションの方法及び基準値
95 を変更してもよい。また、誘導結合プラズマ発光分光分析法及
96 び誘導結合プラズマ質量分析法 (2.63) に記載のシステム適合
97 性基準を満たす上で必要な要件と異なる場合がある。

98 3.1. 限度試験の手順

99 限度試験においての分析能パラメーターとその許容範囲を以
100 下に規定する。これらの要件を満たすことは適切なシステム適
101 合性試験と標準物質を用いてバリデーション試験を行い示され
102 なければならない。試験の妥当性は、適切な目標濃度において
103 対象となる各分析対象元素を既知の濃度で添加された被験試料
104 を用いて試験を実施することにより示される。

105 3.1.1. 検出感度

106 標準溶液：分析対象元素の標準物質を試料溶液と同一のマトリ
107 ックス溶液に1.0Jの濃度で含むように調製したもの

1 添加試料溶液1：分析対象元素を目標濃度になるように適切な
2 標準物質を添加した試料溶液を、試料調製法の項に従い溶解
3 又は分解して調製する。

4 添加試料溶液2：分析対象元素を目標濃度80%となるように適
5 切な標準物質を添加した試料溶液を、試料調製法の項に従い
6 溶解又は分解して調製する。

7 非添加試料溶液：被験試料を、添加試料溶液と同様の方法で溶
8 解又は分解する。

9 適合基準

10 機器を用いない手順：添加試料溶液1は標準溶液と同等かそ
11 れ以上の強度を示す。添加試料溶液2は添加試料溶液1よ
12 りも小さい強度を示さなければならない(注：各添加試料
13 溶液は非添加試料溶液以上の強度を示す)。

14 機器を用いた手順：添加試料溶液1の繰り返し測定3回の平
15 均値は、標準溶液の繰り返し測定で得られた平均値の
16 $\pm 15\%$ 以内である。添加試料溶液2の繰り返し測定の平均
17 値は、標準溶液のシグナル強度又は値より小さな値を示さ
18 なければならない(注：各添加試料溶液から得られた値を
19 非添加試料溶液から得られた値を用いて補正する)。

20 3.1.2. 特異性

21 分析法は、他の分析対象元素など含有の可能性がある成分や
22 マトリックス成分の存在下でも、各分析対象元素を特異的に評
23 価できなければならない。

24 3.1.3. 機器分析法における精度(併行精度)

25 試料溶液：分析対象元素の適切な標準物質を目標濃度になるよ
26 うに添加した、被験試料の独立した6個の試料溶液。

27 適合基準

28 相対標準偏差：各分析対象元素について20%以下

29 3.2. 定量試験の手順

30 定量試験においての分析能パラメーターとその許容範囲を以
31 下に規定する。これらの要件を満たすことは適切なシステム適
32 合性試験と標準物質を用いてバリデーション試験を行い示され
33 なければならない。

34 3.2.1. 真度

35 標準溶液：適切な標準物質を用いて、試料溶液と同一のマトリ
36 ックス溶液に0.5 ～ 1.5の濃度(J)の範囲内で、3水準の濃度
37 の分析対象元素を含む溶液、並びにブランクを調製する。

38 試料：試料調製(分解又は溶解)前に、適切な各分析対象元素の
39 標準物質を目標濃度の50 ～ 150%の範囲内にある3濃度とな
40 るように添加した被験試料を調製する。添加された標準物質
41 の試料調製後の濃度は0.5 J から1.5 J の範囲にあり、少なく
42 とも異なる3濃度を含まなければならない。

43 適合基準

44 添加回収率：各濃度につき、3回繰り返し調製した試料から
45 得られた添加回収率の平均が70 ～ 150%

46 3.2.2. 精度

47 併行精度

48 試料：分析対象元素の適切な標準物質を目標濃度になるよう
49 に添加した、被験試料の少なくとも6個の独立した試料(同一
50 ロットから得る)。又は、特定の範囲をカバーする少なく
51 とも9回の繰り返し測定(3濃度それぞれ3回の繰り返し測
52 定)。

53 適合基準

54 相対標準偏差：各分析対象元素について20%以下($n=6$)

55 室内再現性

56 併行精度の分析を、分析日、装置、分析者のいずれか1つ
57 以上を変えて、少なくとも1度再実施する。この分析結果を
58 併行精度分析の結果と合わせ、総分析数を少なくとも12と
59 する。

60 適合基準

61 相対標準偏差：各分析対象元素について25%以下($n=12$)

62 3.2.3. 特異性

63 分析法は、他の分析対象元素など含有の可能性がある成分や
64 マトリックス成分の存在下でも、各分析対象元素を特異的に評
65 価できなければならない。

66 3.2.4. 範囲及び直線性

67 真度の要件を満たすことにより示す。

68 3.2.5. 定量限界

69 真度の適合基準に適合するとき、定量限界が確認できる。定
70 量限界は目標濃度の50%以下でなければならない。

71 4. 用語

72 (i) 濃い酸：分析の目的にかなう濃い硝酸、硫酸、塩酸又は
73 フッ化水素酸若しくは適切に示された他の酸あるいはそれらの
74 混合物

75 (ii) 試料溶液と同一のマトリックス溶液：試料溶液と同一の
76 溶媒組成の溶液。水溶液の場合、試料溶液と同一のマトリッ
77 クス溶液は試料溶液と同一の濃度の同一の酸及び水銀の安定化剤
78 が用いられている。

79 (iii) 分析対象元素：製剤中の存在量が管理されなければなら
80 ない元素。

81 (iv) 目標限度値又は目標濃度：評価される元素不純物の許容
82 値。目標限度値を超える場合は被験試料中の元素不純物量が許
83 容値を超えていることを示す。製剤中の目標限度値は、許容一
84 日曝露量(PDE)を最大一日投与量で除することで概算できる。

85 また、元素不純物量の有意性を評価する場合には、PDEの
86 30%(管理閾値)を最大一日投与量で除した値を目標限度値とで
87 ける。さらに、製剤の構成成分中の元素不純物の許容濃度が設
88 定されているときには、許容濃度を目標濃度とできる。

89 (v) J ：装置の測定可能範囲内に適切に希釈された目標限度
90 値での対象元素の濃度(w/v)。もし、希釈が必要なければ、 J
91 は目標限度値に等しい。例えば、一日投与量10 gの経口固形製
92 剤の誘導結合プラズマ発光質量分析法(ICP-MS)を用いた分析
93 における分析対象元素が鉛とヒ素の場合は、これらの元素の目
94 標限度値は0.5 $\mu\text{g/g}$ と1.5 $\mu\text{g/g}$ である。しかしながら、この場
95 合、ICP-MSの直線性の範囲はこれらの元素について0.01
96 ng/mL から0.1 $\mu\text{g/mL}$ であることが知られている。そのため、
97 装置の直線性の範囲で分析を行うために、少なくとも1：100
98 の希釈係数が必要とされる。 J は鉛とヒ素についてそれぞれ5
99 ng/mL と15 ng/mL となる。

100 (vi) 適切な標準物質：「適切な標準物質」が規定されている
101 場合、原則として、国家計量機関(National metrology
102 institute：NMI)の認証標準物質(Certified reference
103 materials：CRM)又はNMIのCRMにトレーサブルな標準物質
104 が用いられるべきである。

105 (vii) クロスバリデーション：妥当性が示された異なる分析法
106 に対して、同じ試料を測定して、同様の結果が得られることを
107 確認する。

1 一般試験法の部 6.15 吸入剤の空気力学的粒度測定法の次に次の二条を加える。

3 6.16 半固形製剤の流動学的測定法

4 半固形製剤の流動学的測定法は、口腔用半固形剤、眼軟膏剤、
5 軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤等の半固形製剤に対し、力を加え
6 ることで流動性と変形を測定する方法である。

7 本測定法には、展延性試験法及び稠度試験法がある。

8 半固形製剤の流動学的性質は、粘度測定法（2.53）第2法回転
9 粘度計法により精密な評価が可能であるが、本測定法は半固形
10 製剤の流動学的性質を反映する特性値を得るためのより実用的
11 な方法である。

12 1. 展延性試験法

13 展延性試験法は、スプレッドメーター（平行板粘度計とも称
14 する）を用いて、半固形製剤の流動性（流れやすさ）を測定する試
15 験法である。

16 スプレッドメーターは、水平に置かれた2枚の平行板（荷重板
17 及び固定板）の間に挟まれた試料が荷重板の自重によって押し
18 出され同心円状に広がっていく特性を経時的に観察して、その
19 広がり直径等を測定する装置である。

20 一般的に、流動性の指標である流動度（fluidity）は、粘度
21 （viscosity）とは逆数の関係にあるが、本法により測定される流
22 動性は、粘度測定法により測定されるみかけの粘度（ $\text{mPa}\cdot\text{s}$ ）と
23 は必ずしも相関しない。

24 本法は、半固形製剤の中でも比較的軟らかい製剤を測定対象
25 とするものである。

26 1.1. 装置

27 スプレッドメーターの例を図6.16-1に示す。

28 水平に置いた2枚の平行板のうち、下部に設置される固定板
29 には中心からの距離を測定するための1 mm間隔の目盛りが刻
30 まれ、中心部には試料を入れる円筒形の穴（0.5 mL）がある。上
31 部に位置する荷重板は、ガラス製、アクリル樹脂製などの透明
32 な材質の板で、通例、115 gの質量を有する。荷重板は支持棒
33 により支えられている。ピストンを押し上げると穴の底部が上
34 昇し、試料が固定板面よりも上に押し上げられ、それと連動し
35 て荷重板が落下し、試料は固定板上で荷重板の重みで同心円状
36 に広がる。その広がり程度を測定することにより試料の流動
37 性を測定することができる。

38 1.2. 操作法及び測定条件

39 測定前に、装置から荷重板を外し、荷重板、固定板及び試料
40 穴を清浄にする。固定板中央の試料穴に試料を満たし、試料の
41 上面が固定板面と同一面で平らになるようにスパーテル等を用
42 いてすりきりとし、はみ出た試料はふき取る。水準器により装
43 置の水平を確認し、支持棒に荷重板を装着する。ピストンを押
44 し上げ、同時に、時間測定を開始する。固定板上での試料の広
45 がりを経時的にmm単位まで目盛で読み取り、記録する。

46 測定に際しては、温度を一定に保つ必要があり、 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ で
47 管理された部屋で行うことが望ましい。

48 また、試料は、測定前に測定環境温度下で放置し、試料温度
49 を測定環境温度と等しくしておく。

50 1.3. 解析方法

51 スプレッドメーターを用いた測定によって得られる流動性の
52 特性値は、一点法による場合には、スプレッドメーター直径 D

53 及びスプレッドメーター降伏値 YV があり、また、多点法によ
54 る場合には、スプレッドメーター傾斜 S 及びスプレッドメータ
55 ー切片 IC がある。それぞれ次の方法により算出する。

56 1.3.1. 一点法

57 (i) スプレッドメーター直径 D ：規定された時間経過後（通
58 例、60秒後）の広がり直径（mm）で示す。

59 広がり直径が大きいほど、流動性が高いことを示す。

60 (ii) スプレッドメーター降伏値 YV ：次の式によって算出す
61 る。

$$62 \quad YV = (4.8 \times W \times V \times g_n) / (\pi^2 \times D_{\infty}^5)$$

63 YV ：スプレッドメーター降伏値（Pa）

64 W ：荷重板の質量（kg）

65 V ：試料容積（ m^3 ）

66 g_n ：自由落下の標準加速度（ m/s^2 ）

67 D_{∞} ：最大広がり直径（m）

68 なお、上式はSI単位系を用いているが、実際の測定はCGS
69 単位系を用いて実施される。

70 半固形製剤には、そのまま放置した場合は流動性がなく、力
71 を加えると流動するものが多い。その限界値を降伏値といい、
72 降伏値が大きいほど、試料の流動に大きな力が必要なことを示
73 す。

74 1.3.2. 多点法

75 (i) スプレッドメーター傾斜 S ：次の式によって算出する。

$$76 \quad S = (D_2 - D_1) / \log_{10} (T_2 / T_1)$$

77 D_1 ： T_1 秒後の広がり直径（mm）

78 D_2 ： T_2 秒後の広がり直径（mm）

79 T_1, T_2 ：測定時間（秒） $T_2 > T_1, 5 \leq T_1$ 及び $T_2 \leq 100, \Delta T$
80 $= (T_2 - T_1) > 40$

81 一般的に、時間ごとに測定した広がり直径を片対数グラフに
82 プロットし、その各点を結ぶと、ほぼ直線に近い線が得られる。
83 スプレッドメーター傾斜 S はその傾きに相当する。

84 スプレッドメーター傾斜 S が大きいほど、試料の流動が大き
85 いことを示している。

86 (ii) スプレッドメーター切片 IC ：横軸に時間（ T_1, T_2 ）の対数、
87 縦軸にそのときの広がり直径（ D_1, D_2 ）をとり、2点を結ぶ直線
88 を引き、この延長線と縦軸との交点（ $T = 1$ ）をスプレッドメ
89 ター切片 IC とする。

90 スプレッドメーター切片 IC が大きいほど、試料の流動性が
91 高いことを示す。

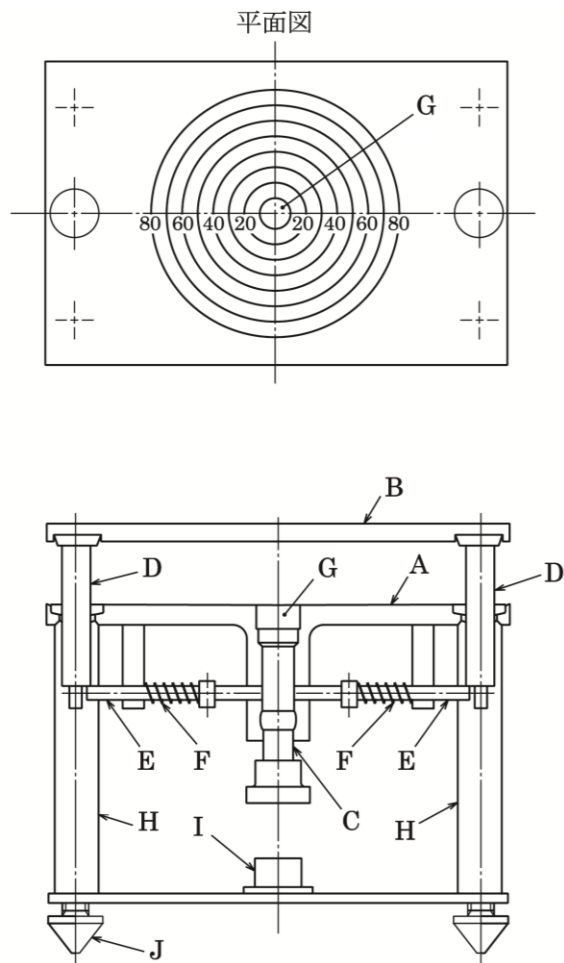


図6.16-1 スプレッドメーターの例

2. 稠度試験法 (penetrometry)

稠度試験法は、ペネトロメーター(稠度計)を用いて、半固形製剤の硬さ・軟らかさを測定する試験法である。

ペネトロメーターは、試料へ円すいが進入する距離を測定する装置であり、稠度は、0.1 mm単位の測定値を10倍して表し、数値が小さいほど試料が硬いことを示す。

本法は、半固形製剤の中でも比較的硬い製剤を測定対象とするものである。

2.1. 装置

2.1.1. ペネトロメーター

ペネトロメーターの装置の例を図6.16-2に示す。

ペネトロメーターを規定された円すいの先端の位置が試料容器中に充填された試料の表面と接するように調節し、円すいを自重により一定時間試料中に進入させ、0.1 mm単位で測定した深さから稠度を計算する。

ペネトロメーターの円すい部又は試料台は、ダイヤルゲージの指針の示度をゼロに維持しながら、円すいの先端の位置が試

料の水平面に接触するように正確に調節する。また、円すいは、ペネトロメーターに固定した状態から放したときに、滑らかに62 mm以上落下し、かつ、落下した後に先端が、試料容器の底に当たらないように、あらかじめ調節する。ペネトロメーターは、円すいの保持具を鉛直に維持できるように、水平調節ねじ及び水準器を備えていなければならない。

2.1.2. 円すい

標準円すいは、マグネシウム又はその他の適切な金属製の円すい形の本体に、取り外し可能な焼入鋼製先針が付いたものである。標準円すいの仕様を図6.16-3に示す。

保持具の上端には止めが付き、下端には円すいと連結するための工夫が施されている。円すいの形状及び質量分布を変えない場合には、規定の質量に合わせるために円すいの内部構造を変えてもよい。また、外面は傷がなく十分滑らかでなければならない。

オプション円すい、1/2円すい及び1/4円すいのそれぞれの仕様を図6.16-4、図6.16-5及び図6.16-6に示す。なお、1/2円すい及び1/4円すいとは、標準円すい又はオプション円すいを1/2及び1/4に縮尺した規定円すいである。

本法においては、製剤の試料量、稠度等に基づいて適切な円すいを選択するが、測定された稠度については標準円すいを用いて測定した場合に相当する数値に換算する。

なお、稠度が400以下の試料の測定にはオプション円すいを用いることができる。また、1/2及び1/4円すいは、試料が少なく、標準円すいを用いることができない場合であって、かつ、稠度が175～385の試料に用いるものとする。

2.2. 操作法及び測定条件

2.2.1. 試料の準備

空の試料容器を準備し、必要な量の試料を入れた蓋付きの容器と共に25℃の水浴中に放置し、試料の温度を $25 \pm 0.5^\circ\text{C}$ にする。この蓋付きの容器の中の試料を、できれば一回で、空の試料容器へ移す。試料容器内の試料に混入した気泡については適切な方法で除き、再度、スパーテルで試料容器に過剰に試料を充填する。このとき、試料をかき混ぜないようにし、また、試料内部に空隙ができないように注意する。スパーテルの面を移動方向に約45°傾け、試料容器の上縁に沿ってスパーテルを動かし、過剰の試料を除いて試料の表面を平らにする。以後、測定前に試料の表面に触れてはならない。また、試料の温度を均一に $25 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に保つために、速やかに試験を行う。

軟らかい試料の稠度は容器の直径の影響を受ける。したがって、稠度が265以上の軟らかい試料は内径が76.2 mmの容器(1/2円すいの場合：38.1 mm、1/4円すいの場合：19.0 mm)を用いる。稠度が265以下の比較的硬い試料は、内径が76.2 mm以上の容器を用いれば、容器の直径の影響はほとんど受けない。

試験に必要な試料量は、試料容器及び円すいの大きさと、稠度に応じて規定された操作法により異なる。

2.2.2. 操作法

2.2.2.1. 標準円すいを用いる場合

水平位置に調節したペネトロメーターの試料台上に試料容器を静置する。円すいの位置をダイヤルゲージのゼロ点に合わせた後、円すい部又は試料台のいずれかを上下に動かし、先端が(i)、(ii)又は(iii)で規定された位置で試料の表面に接触するように調節する。次に、留金具を迅速に押して、円すいを 5 ± 0.1 秒

- 1 間進入させる。落下装置部で保持具が滑らかに動かなければな
- 2 らない。測定用ラックが止まるまで静かに押し下げ、ダイヤル
- 3 ゲージを小数第1位まで読み取る。
- 4 (i) 稠度が400を超える試料では、試料容器の中心を先針の
- 5 先端から0.3 mm以内に合わせ、測定を1回行う。3個の試料容
- 6 器中の試料に対して測定を行う。
- 7 (ii) 稠度が200を超え400未満の試料では、試料容器の中で
- 8 円すいの芯出しを注意深く行う。この試料は1回の試験だけに
- 9 用いる。3個の試料容器中の試料に対して測定を行う。
- 10 (iii) 試料の稠度が200以下の場合、1個の試料容器で測定を3
- 11 回行う。測定箇所は、約120°間隔の同心円上で容器の中心と
- 12 縁との中間点とする。

13 2.2.2.2. 1/2及び1/4円すいを用いる場合

- 14 円すいを試料表面の中央に合わせて稠度の予備測定を行う。
- 15 稠度の概略値が既知の場合、予備測定を省略できる。稠度の測
- 16 定は、2.2.2.1.の手順に従い、先端の位置は以下の(i)又は(ii)に
- 17 従う。
- 18 (i) 1/2円すいを用いた測定において稠度が97を超える試
- 19 料及び1/4円すいを用いた測定において稠度が47を超える試
- 20 料では、先針の先端を注意深く試料容器の中心に合わせ、測定
- 21 を1回行う。3個の試料容器中の試料に対して合計3回の測定を
- 22 行う。
- 23 (ii) 1/2円すいを用いた測定において稠度が97以下の試料
- 24 及び1/4円すいを用いた測定において稠度が47以下の試料で
- 25 は、1個の試料容器で測定を3回行う。測定箇所は、円すいが
- 26 試料容器の縁に当たらず、また、前の試験の測定位置に突き当
- 27 たらないように、約120°間隔の同心円上で試料容器の中心と
- 28 縁との中間点とする。

29 2.3. 解析方法

30 2.3.1. 1/2及び1/4円すいを用いて測定された稠度の換算

- 31 1/2及び1/4円すいを用いて測定された稠度は、次の式に
- 32 より、標準円すいを用いて測定した場合に相当する数値に換算
- 33 する。

34 2.3.1.1. 1/2円すいを用いて測定された稠度から換算する場合

$$36 \quad P = 2 p_{1/2} + 5$$

37 P : 標準円すいに換算した稠度

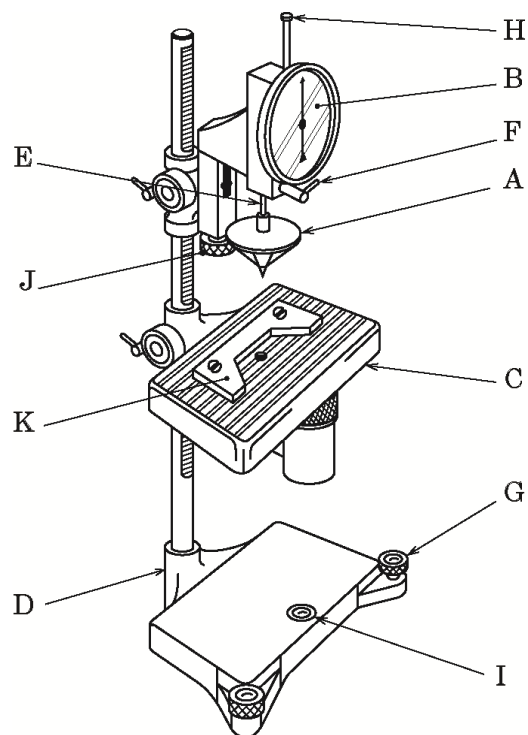
38 $p_{1/2}$: 1/2円すいを用いて測定された稠度

39 2.3.1.2. 1/4円すいを用いて測定された稠度から換算する場合

$$41 \quad P = 3.75 p_{1/4} + 24$$

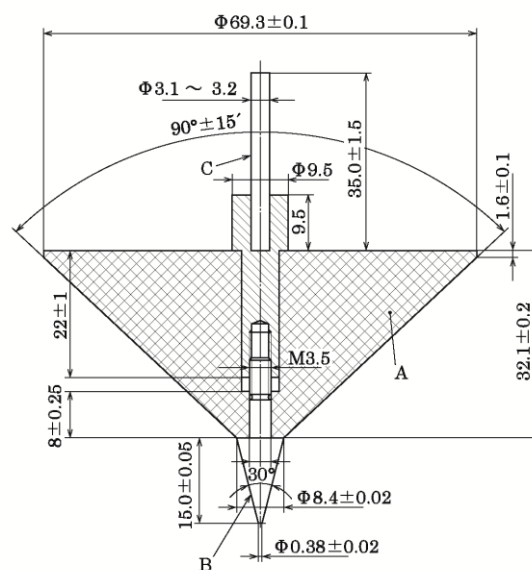
42 P : 標準円すいに換算した稠度

43 $p_{1/4}$: 1/4円すいを用いて測定された稠度



- 44
45 A: 円すい
46 B: ダイヤルゲージ
47 C: 試料台
48 D: 支持台
49 E: 保持具
50 F: 留金具
51 G: 水平調整ねじ
52 H: 測定用ラック
53 I: 水準器
54 J: 微調節つまみ
55 K: 芯出し具

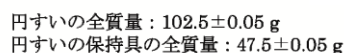
56 図6.16-2 ペネトロメーターの例



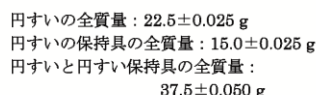
円すいの全質量: 102.5±0.05 g
円すいの保持具の全質量: 47.5±0.05 g

- 57
58 A: 円すい
59 B: 先針
60 C: シャフト

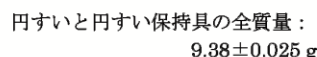
61 図6.16-3 標準円すい



- 5 図6.16-4 オプション円すい



- 9 図6.16-5 1/2円すい



- 12 図6.16-6 1/4円すい

48 タンパク質溶液は気泡が生じやすいため適切に操作する。用
49 時溶解して用いる注射剤の場合、指定された溶剤で溶解する。
50 指定された溶剤がない場合は、微粒子試験用水に溶解するか、
51 微粒子試験用水と同等の他の適切な溶剤を用いることができる。
52 試料の内容物を適切な手段、例えば、容器をゆっくりと旋回さ
53 せるなどにより、穏やかに十分に混ぜる。容器に封がしてある
54 場合は注意して剥がす。容器開口部の外表面を微粒子試験用水
55 で洗浄し、内部が汚染されないよう注意して栓を開ける。内部
56 溶液の気泡を除く方法として、容器を大気圧下に放置しておく、
57 若しくは減圧して放置しておくことが推奨される。他の方法も、
58 適切であることが確認されれば使用してよい。超音波処理は、
59 タンパク質を凝集、変性させるおそれがあることから、適切で
60 はない。必要に応じて、脱気後、気泡が入らないように、容器
61 をゆっくりと旋回させるなどにより、穏やかに十分に混ぜた後、
62 試験に用いる。測定容量は1～5 mLとする。試料の特性及び
63 装置の風袋容量を考慮して、妥当性が十分に確認されている場
64 合には、測定容量を0.2 mLまで減らすことができる。4画分の

- 1 計数を行うことを考慮して、試験に必要な容量を設定する。
- 2 試験に必要な容量が1容器から得られる注射剤では、個々の
- 3 容器について試験する。容量が十分でない注射剤では、必要な
- 4 容量を得るために、穏やかに十分に混ぜた後、複数の容器の内
- 5 容物を清潔な1容器に合わせる。適切と判断できれば、微粒子
- 6 試験用水又は微粒子試験用水と同等の他の適切な溶剤で希釈し、
- 7 試験に必要な容量としてもよい。希釈方法及び希釈に用いる溶
- 8 剤の妥当性は、例えば、希釈の有無によらず一定の結果が得ら
- 9 れることなどにより確認する。試料数は統計的に適切な数とする。
- 10
- 11 試験液を4画分採取し、10 μm 以上及び25 μm 以上の微粒子
- 12 数を計測する。最初の画分の計測値は棄却し、残りの計測値か
- 13 ら試験液の平均微粒子数を計算する。
- 14 **4. 判定**
- 15 平均微粒子数が下記に規定する値のときは適合とする。
- 16 A：表示量が100 mL以上の注射剤
- 17 1 mL当たり10 μm 以上のもの25個以下、25 μm 以上のもの3
- 18 個以下。
- 19 B：表示量が100 mL未満の注射剤
- 20 容器当たり10 μm 以上のもの6000個以下、25 μm 以上のもの
- 21 の600個以下。

一般試験法 9.01 ～ 9.42

(標準品、標準液、試薬・試液、クロマトグラフィー用担体／充填剤)

1 一般試験法の部 9.01 標準品の条(1)の項に次のように加
2 える。

3 9.01 標準品

4 ガチフロキサシン標準品
5 L-カルノシン標準品
6 残留溶媒クラス2C標準品
7 シタグリブチンリン酸塩標準品
8 システム適合性試験用シタグリブチンリン酸塩標準品
9 確認試験用結晶セルロース標準品
10 ドリベネム標準品
11 確認試験用ヒドロキシエチルセルロース標準品
12 ブロムフェナクナトリウム標準品
13 ラノコナゾール標準品

14 同条(2)の項の次を削り、(1)に加える。

15 アジスロマイシン標準品
16 アンピシリン標準品
17 セファゾリン標準品
18 セフメタゾール標準品
19 フラジオマイシン硫酸塩標準品
20 メロペネム標準品

21 一般試験法の部 9.21 容量分析用標準液の条に次の項を加
22 える。

23 9.21 容量分析用標準液

24 0.025 mol/Lヨウ素液

25 1000 mL中ヨウ素(I : 126.90) 6.345 gを含む。
26 調製 用時、0.05 mol/Lヨウ素液に水を加えて正確に2倍容量
27 とする。

28 0.1 mol/L硫酸セリウム(IV)液

29 1000 mL中硫酸セリウム(IV)四水和物 $[\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$:
30 404.30] 40.43 gを含む。
31 調製 硫酸セリウム(IV)四水和物40.43 gを水に溶かし、1000
32 mLとし、次の標定を行う。
33 標定 シュウ酸ナトリウム(標準試薬)を150 ~ 200℃で1 ~
34 1.5時間乾燥した後、デシケーター(シリカゲル)中で放冷し、
35 その約0.2 gを精密に量り、水75 mLに溶かす。あらかじめ水5
36 mL及び硫酸2 mLを混合した液をかき混ぜながら加え、更に塩
37 酸10 mLを加えた後、70 ~ 75℃に加温して滴定を続け、0.1
38 mol/L硫酸セリウム(IV)液で持続する微黄色を呈するまで滴定
39 (2.50) し、ファクターを計算する。

40 0.1 mol/L硫酸セリウム(IV)液1 mL=6.700 mg $\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4$

41 一般試験法の部 9.22 標準液の条に次の項を加える。

42 9.22 標準液

43 塩化物標準原液 塩化ナトリウムを130℃で2時間乾燥し、そ
44 の0.824 gを正確に量り、水に溶かし、正確に1000 mLとす
45 る。

46 塩化物標準液 塩化物標準原液10 mLを正確に量り、水を加え
47 て正確に1000 mLとする。用時製する。この液1 mLは塩素
48 (Cl) 5 µgを含む。

49 グリオキサール標準原液 グリオキサール0.200 gに対応する
50 量の40%グリオキサール試液を100 mLのメスフラスコにと
51 り、エタノール(99.5)で希釈して100 mLとする。用時、エ
52 タノール(99.5)で100倍に希釈する。この液1 mLはグリオキ
53 サール($\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$) 0.02 mgを含む。

54 グリオキサール標準液 グリオキサール標準原液をエタノー
55 ル(99.5)で10倍に希釈する。用時製する。この液1 mLはグ
56 リオキサール($\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$) 0.002 mgを含む。

57 一般試験法の部 9.41 試薬・試液の条次の項を次のように
58 改める。

59 9.41 試薬・試液

60 サイコサポニンa, 薄層クロマトグラフィー用 白色の結晶性
61 の粉末又は粉末である。メタノール又はエタノール(99.5)に
62 溶けやすく、水にほとんど溶けない。融点：225 ~ 232℃
63 (分解)。

64 吸光度 (2.24) $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (206 nm) : 65 ~ 73 (15 mg, メタノー
65 ル, 200 mL)。ただし、デシケーター(減圧, シリカゲル)で
66 24時間乾燥したもの。

67 純度試験 類縁物質 本品1.0 mgをとり、メタノール1 mL
68 を正確に加えて溶かした液10 µLにつき、「サイコ」の確認
69 試験(2)を準用し、試験を行うとき、 R_f 値約0.4の主スポット
70 以外のスポットを認めない。

71 サイコサポニンd, 定量用 $\text{C}_{42}\text{H}_{68}\text{O}_{13}$ 白色の結晶性の粉末又
72 は粉末である。メタノール又はエタノール(99.5)に溶けやす
73 く、水にほとんど溶けない。融点：約240℃。

74 吸光度 (2.24) $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (206 nm) : 66 ~ 74 (15 mg, メタノー
75 ル, 200 mL)。ただし、デシケーター(減圧, シリカゲル)で
76 24時間乾燥したもの。

77 純度試験 類縁物質

78 (1) 本品2.0 mgをメタノール2 mLに溶かし、試料溶液と
79 する。この液1 mLを正確に量り、メタノールを加えて正確
80 に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10
81 µLずつにつき、「サイコ」の確認試験(2)を準用し、試験を
82 行うとき、試料溶液から得た R_f 値約0.4の主スポット以外の
83 スポットは、標準溶液から得たスポットより小さくなく、か
84 つ濃くない。

85 (2) 本品10 mgをメタノール20 mLに溶かし、試料溶液と
86 する。この液1 mLを正確に量り、メタノールを加えて正確
87 に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20
88 µLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー
89 (2.01) により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面
90 積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のサイコサポ

ニンd以外のピークの合計面積は、標準溶液のサイコサポニンdのピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器及びカラムは「サイコ」の定量法の試験条件を準用する。

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：水／アセトニトリル混液(11：9)

流量：サイコサポニンdの保持時間が約13分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からサイコサポニンdの保持時間の約4倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液1 mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に20 mLとする。この液20 μ Lから得たサイコサポニンdのピーク面積が、標準溶液のサイコサポニンdのピーク面積の3.5 ～ 6.5%になることを確認する。

システムの性能：本品及び定量用サイコサポニンa 6 mgずつをメタノールに溶かして100 mLとする。この液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、サイコサポニンa、サイコサポニンdの順に溶出し、その分離度は1.5以上である。

システムの再現性：標準溶液20 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、サイコサポニンdのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

シネオール、定量用 $C_{10}H_{18}O$ 無色澄明の液で特異な芳香がある。

屈折率 $\langle 2.45 \rangle$ n_D^{20} ：1.457 ～ 1.459

比重 $\langle 2.56 \rangle$ d_{20}^{20} ：0.920 ～ 0.930

純度試験 類縁物質 本品0.10 gをヘキサン25 mLに溶かし、試料溶液とする。試料溶液2 μ Lにつき、次の条件でガスクロマトグラフィー $\langle 2.02 \rangle$ により試験を行う。試料溶液の各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率法によりそれらの量を求めるとき、シネオール以外のピークの合計量は1.0%以下である。

試験条件

検出の確認及び面積測定範囲以外の試験条件は、「ユーカリ油」の定量法の試験条件を準用する。

検出の確認：試料溶液1 mLを量り、ヘキサンを加えて100 mLとする。この液2 μ Lから得たシネオールのピーク高さがフルスケールの40 ～ 60%となるように調整する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からシネオールの保持時間の約3倍の範囲

シノメニン、定量用 $C_{19}H_{23}NO_4$ シノメニン、薄層クロマトグラフィー用。ただし、以下の定量用1又は定量用2 (qNMR純度規定)の試験に適合するもの。なお、定量用1はデシケーター(シリカゲル)で24時間乾燥し用いる。定量用2は定量法で求めた含量で補正して用いる。

1) 定量用1

確認試験 本品のメタノール溶液(1→25000)につき、紫外可視吸光度測定法 $\langle 2.24 \rangle$ により吸収スペクトルを測定するとき、波長259 ～ 263 nmに吸収の極大を示す。

純度試験 類縁物質 本品5 mgを水／アセトニトリル混液

(7：3) 10 mLに溶かし、試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、水／アセトニトリル混液(7：3)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 $\langle 2.01 \rangle$ により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のシノメニン以外のピークの合計面積は、標準溶液のシノメニンのピーク面積より大きくない。

試験条件

カラム、カラム温度、移動相及び流量は「防己黄耆湯エキス」の定量法(1)の試験条件を準用する。

検出器：紫外吸光度計(測定波長：261 nm)

面積測定範囲：溶媒のピークの後からシノメニンの保持時間の約3倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液1 mLを正確に量り、水／アセトニトリル混液(7：3)を加えて正確に20 mLとする。この液10 μ Lから得たシノメニンのピーク面積が、標準溶液のシノメニンのピーク面積の3.5 ～ 6.5%になることを確認する。

システムの性能：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、シノメニ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、シノメニンのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

2) 定量用2 (qNMR純度規定)

ピークの単一性 本品5 mgを水／アセトニトリル混液(7：3) 10 mLに溶かし、試料溶液とする。試料溶液10 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー $\langle 2.01 \rangle$ により試験を行い、シノメニンのピークの頂点及び頂点の前後でピーク高さの中点付近の2時点を含む少なくとも3時点以上でのピークの吸収スペクトルを比較するとき、スペクトルの形状に差がない。

試験条件

カラム、カラム温度、移動相及び流量は「防己黄耆湯エキス」の定量法(1)の条件を準用する。

検出器：フォトダイオードアレイ検出器(測定波長：261 nm, スペクトル測定範囲：220 ～ 400 nm)

システム適合性

システムの性能：試料溶液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、シノメニ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。

定量法 ウルトラマイクロ化学はかりを用い、本品5 mg及び核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- d_4 1 mgをそれぞれ精密に量り、核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化アセトン1 mLに溶かし、試料溶液とする。この液を外径5 mmのNMR試料管に入れ、核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- d_4 を内部基準物質として、次の試験条件で核磁気共鳴スペクトル測定法 $\langle 2.21 \rangle$ 及び $\langle 5.01 \rangle$ により、 1H NMRを測定する。内部基準物質のシグナルを δ 0 ppmとし、 δ 5.42 ppm付近のシグナルの面積強度A(水素数1に相当)を

算出する。

シノメニン($C_{19}H_{23}NO_4$)の量(%)

$$= M_s \times I \times P / (M \times N) \times 1.4543$$

M : 本品の秤取量(mg)

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

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

N : A_1 に由来するシグナルの水素数

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

試験条件

装置: 1H 共鳴周波数400 MHz以上の核磁気共鳴スペクトル測定装置

測定対象とする核: 1H

デジタル分解能: 0.25 Hz以下

観測スペクトル幅: -5 ~ 15 ppmを含む20 ppm以上

スピニング: オフ

パルス角: 90°

^{13}C 核デカップリング: あり

遅延時間: 繰り返しパルス待ち時間60秒以上

積算回数: 8回以上

ダミーキャン: 2回以上

測定温度: 20 ~ 30℃の一定温度

システム適合性

検出の確認: 試料溶液につき、上記の条件で測定するとき、 δ 5.42 ppm付近のシグナルのSN比は100以上である。

システムの性能: 試料溶液につき、上記の条件で測定するとき、 δ 5.42 ppm付近のシグナルについて、明らかな混在物のシグナルが重なっていないことを確認する。

システムの再現性: 試料溶液につき、上記の条件で測定を6回繰り返し返すとき、面積強度 A の内部基準物質の面積強度に対する比の相対標準偏差は1.0%以下である。

デンプン, 溶性 [K 8659, でんぷん(溶性), 1級]

10-ヒドロキシ-2-(E)-デセン酸, 定量用 $C_{10}H_{18}O_3$ 10-ヒドロキシ-2-(E)-デセン酸, 薄層クロマトグラフィー用。ただし、以下の定量用1又は定量用2 (qNMR純度規定)の試験に適合するもの。なお、定量用2は定量法で求めた含量で補正して用いる。

1) 定量用1

純度試験 類縁物質 本品10 mgをメタノール100 mLに溶かし、試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液の10-ヒドロキシ-2-(E)-デセン酸以外のピークの合計面積は、標準溶液の10-ヒドロキシ-2-(E)-デセン酸のピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器, カラム, カラム温度, 移動相及び流量は「ローヤルゼリー」の定量法の試験条件を準用する。

面積測定範囲: 溶媒のピークの後から10-ヒドロキシ-2-(E)-デセン酸の保持時間の約4倍の範囲

システム適合性

検出の確認: 標準溶液1 mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に20 mLとする。この液10 μ Lから得た10-ヒドロキシ-2-(E)-デセン酸のピーク面積が、標準溶液の10-ヒドロキシ-2-(E)-デセン酸のピーク面積の3.5 ~ 6.5%になることを確認する。

システムの性能: 分離確認用パラオキシ安息香酸プロピル1 mgを試料溶液10 mLに溶かし、この液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、10-ヒドロキシ-2-(E)-デセン酸、パラオキシ安息香酸プロピルの順に溶出し、その分離度は6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回繰り返し返すとき、10-ヒドロキシ-2-(E)-デセン酸のピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

2) 定量用2 (qNMR純度規定)

ピークの単一性 本品1 mgをメタノール50 mLに溶かし、試料溶液とする。試料溶液10 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い、10-ヒドロキシ-2-(E)-デセン酸のピークの頂点及び頂点の前後でピーク高さの midpoint 付近の2時点を含む少なくとも3時点以上でのピークの吸収スペクトルを比較するとき、スペクトルの形状に差がない。

試験条件

カラム, カラム温度, 移動相及び流量は「ローヤルゼリー」の定量法の試験条件を準用する。

検出器: フォトダイオードアレイ検出器(測定波長: 215 nm, スペクトル測定範囲: 200 ~ 400 nm)

システム適合性

システムの性能: 本品及び分離確認用パラオキシ安息香酸プロピル1 mgずつをメタノールに溶かし50 mLとする。この液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、10-ヒドロキシ-2-(E)-デセン酸、パラオキシ安息香酸プロピルの順に溶出し、その分離度は6以上である。

定量法 ウルトラマイクロ化学はかりを用い、本品5 mg及び核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- d_4 1 mgをそれぞれ精密に量り、核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化メタノール1 mLに溶かし、試料溶液とする。この液を外径5 mmのNMR試料管に入れ、核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- d_4 を内部基準物質として、次の試験条件で核磁気共鳴スペクトル測定法 (2.21) 及び (5.01) により、 1H NMRを測定する。内部基準物質のシグナルを δ 0 ppmとし、 δ 5.54 ppm及び δ 6.70 ppm付近のそれぞれのシグナルの面積強度 A_1 (水素数1に相当)及び A_2 (水素数1に相当)を算出する。

10-ヒドロキシ-2-(E)-デセン酸($C_{10}H_{18}O_3$)の量(%)

$$= M_s \times I \times P / (M \times N) \times 0.8223$$

M : 本品の秤取量(mg)

M_S : 核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- d_4 の秤
取量(mg)
 I : 核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- d_4 のシグ
ナルの面積強度を18.000としたときの各シグナルの面
積強度 A_1 及び A_2 の和
 N : A_1 及び A_2 に由来するシグナルの水素数の和
 P : 核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- d_4 の純度
(%)

試験条件

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

システム適合性

検出の確認: 試料溶液につき, 上記の条件で測定すると
き, δ 5.54 ppm及び δ 6.70 ppm付近の各シグナルの
SN比は100以上である.
システムの性能: 試料溶液につき, 上記の条件で測定す
るとき, δ 5.54 ppm及び δ 6.70 ppm付近のシグナル
について, 明らかな混在物のシグナルが重なっていないことを確認する. また, 試料溶液につき, 上記の条
件で測定するとき, 各シグナル間の面積強度比 A_1/A_2 は, 0.99 $\sim$ 1.01である.
システムの再現性: 試料溶液につき, 上記の条件で測定
を6回繰り返し返すとき, 面積強度 A_1 又は A_2 の内部基準物
質の面積強度に対する比の相対標準偏差は1.0%以下
である.

(*E*)-フェルラ酸, 定量用 $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4$ (*E*)-フェルラ酸. た
だし, 以下の定量用1又は定量用2 (qNMR純度規定)の試験
に適合するもの. なお, 定量用1はデシケーター(シリカゲ
ル)で24時間乾燥し用いる. 定量用2は定量法で求めた含量
で補正して用いる.

1) 定量用1

吸光度 (2.24) $E_{1\text{cm}}^{1\%}(320\text{ nm}): 878 \sim 969$ (5 mg, メタノ
ール, 1000 mL).

純度試験 類縁物質 本操作は光を避け, 遮光した容器を用
いて行う. 本品5 mgを水/メタノール混液(1: 1) 10 mLに
溶かし, 試料溶液とする. この液1 mLを正確に量り, 水/
メタノール混液(1: 1)を加えて正確に100 mLとし, 標準溶
液とする. 試料溶液及び標準溶液10 μL ずつを正確にとり,
次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行
う. それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測
定するとき, 試料溶液の(*E*)-フェルラ酸以外のピークの合
計面積は, 標準溶液の(*E*)-フェルラ酸のピーク面積より大
きくない.

試験条件

検出器, カラム, カラム温度, 移動相及び流量は「当帰
芍薬散エキス」の定量法(1)の試験条件を準用する.
面積測定範囲: 溶媒のピークの後から(*E*)-フェルラ酸
の保持時間の6倍の範囲

システム適合性

検出の確認: 標準溶液1 mLを正確に量り, 水/メタノ
ール混液(1: 1)を加えて正確に20 mLとする. この液
10 μL から得た(*E*)-フェルラ酸のピーク面積が, 標
準溶液の(*E*)-フェルラ酸のピーク面積の3.5 $\sim$ 6.5%
になることを確認する.
システムの性能: 標準溶液10 μL につき, 上記の条件で
操作するとき, (*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 μL につき, 上記の条件
で試験を6回繰り返し返すとき, (*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) 定量用2 (qNMR純度規定)

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

試験条件

カラム, カラム温度, 移動相及び流量は「当帰芍薬散エ
キス」の定量法(1)の条件を準用する.
検出器: フォトダイオードアレイ検出器(測定波長:
320 nm, スペクトル測定範囲: 220 $\sim$ 400 nm)

システム適合性

システムの性能: 試料溶液10 μL 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.

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

(*E*)-フェルラ酸($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4$)の量(%)
$$= M_S \times I \times P / (M \times N) \times 0.8573$$

M : 本品の秤取量(mg)

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

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

N : A に由来するシグナルの水素数

P : 核磁気共鳴スペクトル測定用1,4- $\text{BTMSB}-d_4$ の純度 (%)

試験条件

装置: ^1H 共鳴周波数400 MHz以上の核磁気共鳴スペクトル測定装置

測定対象とする核: ^1H

デジタル分解能: 0.25 Hz以下

観測スペクトル幅: $-5 \sim 15$ ppmを含む20 ppm以上

スピニング: オフ

パルス角: 90°

^{13}C 核デカップリング: あり

遅延時間: 繰り返しパルス待ち時間60秒以上

積算回数: 8回以上

ダミースキャン: 2回以上

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

システム適合性

検出の確認: 試料溶液につき, 上記の条件で測定するとき, δ 6.06 ppm付近のシグナルのSN比は100以上である.

システムの性能: 試料溶液につき, 上記の条件で測定するとき, δ 6.06 ppm付近のシグナルについて, 明らかな混在物のシグナルが重なっていないことを確認する.

システムの再現性: 試料溶液につき, 上記の条件で測定を6回繰り返し返すとき, 面積強度 A の内部基準物質の面積強度に対する比の相対標準偏差は1.0%以下である.

リモネン $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$ 無色澄明の液で特異な芳香があり, 味はやや苦い.

屈折率 $\langle 2.45 \rangle$ n_D^{20} : 1.472 $\sim$ 1.474

比重 $\langle 2.56 \rangle$ d_{20}^{20} : 0.841 $\sim$ 0.846

純度試験 類縁物質 本品0.1 gをヘキサン25 mLに溶かし, 試料溶液とする. 試料溶液2 μL につき, 次の条件でガスクロマトグラフィー $\langle 2.02 \rangle$ により試験を行う. 試料溶液の各々のピーク面積を自動積分法により測定し, 面積百分率法によりそれらの量を求めるとき, リモネン以外のピークの合計量は3.0%以下である.

試験条件

検出の確認及び面積測定範囲以外の試験条件は, 「ユーカリ油」の定量法の試験条件を準用する.

検出の確認: 試料溶液1 mLを量り, ヘキサンを加えて100 mLとする. この液2 μL から得たリモネンのピーク高さがフルスケールの40 $\sim$ 60%となるように調整する.

面積測定範囲: 溶媒のピークの後からリモネンの保持時間の約3倍の範囲

一般試験法の部 9.41 試薬・試液の条に次の項を加える.

9.41 試薬・試液

4-アミノ安息香酸メチル $\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{COOCH}_3$ 微黄色の結晶

又は結晶性の粉末である.

融点 $\langle 2.60 \rangle$ $111 \sim 114^\circ\text{C}$

4-アミノ-6-クロロベンゼン-1,3-ジスルホンアミド $\text{C}_6\text{H}_5\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2$ 白色の結晶又は結晶性の粉末.

確認試験 本品につき, 赤外吸収スペクトル測定法 $\langle 2.25 \rangle$ の臭化カリウム錠剤法により測定するとき, 波長3380 cm^{-1} , 3250 cm^{-1} , 1638 cm^{-1} , 1597 cm^{-1} , 1544 cm^{-1} 及び1324 cm^{-1} 付近に吸収を認める.

貯法 気密容器.

エボジアミン, 定量用 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ 白色 $\sim$ 淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である. メタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくく, 水にほとんど溶けない.

なお, 本品は定量法で求めた含量で補正して用いる.

確認試験 定量法を準用するとき, δ 2.82 ppm付近に二重の二重線様の1水素分のシグナル, δ 2.91 ppm付近に単一線及び δ 2.90 ppm付近から δ 2.98 ppm付近の多重線シグナルを含む4水素分のシグナル, δ 3.23 ppm付近に二重の三重線様の1水素分のシグナル, δ 4.66 ppm 付近に二重の二重線様の1水素分のシグナル, δ 6.16ppm 付近に単一線の1水素分のシグナル, δ 7.00 ppm付近に三重線様の1水素分のシグナル, δ 7.05 ppm付近に三重線様の1水素分のシグナル, δ 7.08 ppm 付近に二重線様の1水素分のシグナル, δ 7.14 ppm付近に三重線様の1水素分のシグナル, δ 7.39 ppm付近に二重線様の1水素分のシグナル, δ 7.51 ppm付近に二重線様の1水素分のシグナル, δ 7.52 ppm付近に多重線の1水素分のシグナル, δ 7.83 ppm付近に二重の二重線様の1水素分のシグナルを示す.

ピークの単一性 本品1 mgをメタノール20 mLに溶かし, 試料溶液とする. 試料溶液10 μL につき, 次の条件で液体クロマトグラフィー $\langle 2.01 \rangle$ により試験を行い, エボジアミンのピークの頂点及び頂点の前後でピーク高さの midpoint 付近の2時点を含む少なくとも3時点以上でのピークの吸収スペクトルを比較するとき, スペクトルの形状に差がない.

試験条件

カラム, カラム温度, 移動相及び流量は「呉茱萸湯エキス」の定量法(1)の試験条件を準用する.

検出器: フォトダイオードアレイ検出器(測定波長: 282 nm, スペクトル測定範囲: 220 $\sim$ 400 nm)

システム適合性

システムの性能: 試料溶液10 μL につき, 上記の条件で操作するとき, エボジアミ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.

定量法 ウルトラマイクロ化学はかりを用い, 本品5 mg及び核磁気共鳴スペクトル測定用DSS- d_6 1 mgをそれぞれ精密に量り, 核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化ジメチルスルホキシド1 mLに溶かし, 試料溶液とする. この液を外径5 mmのNMR試料管に入れ, 核磁気共鳴スペクトル測定用DSS- d_6 を内部基準物質として, 次の試験条件で核磁気共鳴スペクトル測定法 $\langle 2.21 \rangle$ 及び $\langle 5.01 \rangle$ により, ^1H NMRを測定する. 内部基準物質のシグナルを δ 0 ppmとし, δ 6.16 ppm付近のシグナルの面積強度 A (水素数1に相当)を算出する.

1 エボジアミン($C_{19}H_{17}N_3O$)の量(%)
 2 $=M_S \times I \times P / (M \times N) \times 1.3521$
 3 M : 本品の秤取量(mg)
 4 M_S : 核磁気共鳴スペクトル測定用DSS- d_6 の秤取量(mg)
 5 I : 核磁気共鳴スペクトル測定用DSS- d_6 のシグナルの面
 6 積強度を9.000としたときのシグナルの面積強度 A
 7 N : A に由来するシグナルの水素数
 8 P : 核磁気共鳴スペクトル測定用DSS- d_6 の純度(%)

9 試験条件
 10 装置: 1H 共鳴周波数400 MHz以上の核磁気共鳴スペク
 11 トル測定装置
 12 測定対象とする核: 1H
 13 デジタル分解能: 0.25 Hz以下
 14 観測スペクトル幅: $-5 \sim 15$ ppmを含む20 ppm以上
 15 スピニング: オフ
 16 パルス角: 90°
 17 ^{13}C 核デカップリング: あり
 18 遅延時間: 繰り返しパルス待ち時間60秒以上
 19 積算回数: 8回以上
 20 ダミースキャン: 2回以上
 21 測定温度: $20 \sim 30^\circ C$ の一定温度

22 システム適合性
 23 検出の確認: 試料溶液につき、上記の条件で測定すると
 24 き、 δ 6.16 ppm付近のシグナルのSN比は100以上で
 25 ある。
 26 システムの性能: 試料溶液につき、上記の条件で測定す
 27 るとき、 δ 6.16 ppm付近のシグナルについて、明ら
 28 かな混在物のシグナルが重なっていないことを確認す
 29 る。
 30 システムの再現性: 試料溶液につき、上記の条件で測定
 31 を6回繰り返し返すとき、面積強度 A の内部基準物質の面
 32 積強度に対する比の相対標準偏差は1.0%以下である。

33 塩化鉄(III)・アミド硫酸試液 塩化鉄(III)六水和物10 g及びア
 34 ミド硫酸(標準試薬) 16 gを水に溶かし、1000 mLとする。

35 核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化アセトン 重水素化アセ
 36 トン、核磁気共鳴スペクトル測定用 を参照。

37 希フェノールフタレイン試液 フェノールフタレイン試液、希
 38 を参照。

39 40%グリオキサール試液
 40 含量 $38 \sim 42\%$ 定量法 本品1.000 gを共栓付フラスコ
 41 にとり、塩化ヒドロキシルアンモニウム溶液(7→100) 20
 42 mL及び水50 mLを加える。密栓して30分間放置した後、1
 43 mol/L水酸化ナトリウム液で滴定(2.50)する(指示薬: メチ
 44 ルレッド・メチレンブルー試液1.0 mL)。同様の方法で空試
 45 験を行い、補正する。
 46 1 mol/L水酸化ナトリウム液1 mL
 47 $= 29.02 \text{ mg } C_2H_2O_2$

48 ゴシュユ [医薬品各条]
 49 ジクロフェナクナトリウム、定量用 $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ [医薬
 50 品各条、「ジクロフェナクナトリウム」ただし、乾燥したも
 51 のを定量するとき、ジクロフェナクナトリウム
 52 ($C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$) 99.0%以上を含むもの]
 53 1,3-ジチオラン-2-イリデンマロン酸ジイソプロピル

54 $C_{12}H_{18}O_4S_2$ 白色の結晶である。
 55 確認試験 本品のメタノール溶液(1→125000)につき、紫外
 56 可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定する
 57 とき、波長304 ~ 308 nmに吸収の極大を示す。
 58 融点(2.60) $54 \sim 57^\circ C$

59 重水素化アセトン、核磁気共鳴スペクトル測定用
 60 CD_3COCD_3 核磁気共鳴スペクトル測定用に製造したもの。
 61 純度試験用ペウケダヌム・レデボウリエルロイデス ペウケダ
 62 ヌム・レデボウリエルロイデス、純度試験用 を参照。

63 ステアリルナトリウムフマル酸塩 $C_{22}H_{39}NaO_4$ 白色の結晶
 64 性の粉末である。
 65 確認試験
 66 (1) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法(2.25)の臭
 67 化カリウム錠剤法により測定するとき、波数2950 cm^{-1} ,
 68 2920 cm^{-1} , 2850 cm^{-1} , 1720 cm^{-1} , 1610 cm^{-1} , 1313 cm^{-1} ,
 69 1186 cm^{-1} , 980 cm^{-1} 及び665 cm^{-1} 付近に吸収を認める。
 70 (2) 本品はナトリウム塩の定性反応(1)(1.09)を呈する。

71 定量用エボジアミン エボジアミン、定量用 を参照。

72 定量用ジクロフェナクナトリウム ジクロフェナクナトリウム、
 73 定量用 を参照。

74 定量用ノルトリプチリン塩酸塩 ノルトリプチリン塩酸塩、定
 75 量用 を参照。

76 定量用ビリルビン ビリルビン、定量用 を参照。

77 定量用フェロジピン フェロジピン、定量用 を参照。

78 定量用ヨードエタン ヨードエタン、定量用 を参照。

79 ノルトリプチリン塩酸塩 $C_{19}H_{21}N \cdot HCl$ [医薬品各条]
 80 ノルトリプチリン塩酸塩、定量用 $C_{19}H_{21}N \cdot HCl$ [医薬品各
 81 条、「ノルトリプチリン塩酸塩」ただし、乾燥したものを定
 82 量するとき、ノルトリプチリン塩酸塩($C_{19}H_{21}N \cdot HCl$)
 83 99.0%以上を含むもの]

84 薄層クロマトグラフィー用プラチコジンD プラチコジンD、
 85 薄層クロマトグラフィー用 を参照。

86 薄層クロマトグラフィー用(2)-リグスチリド試液 (2)-リグ
 87 スチリド試液、薄層クロマトグラフィー用 を参照。

88 バルサルタン $C_{24}H_{29}N_5O_3$ [医薬品各条]
 89 ビリルビン、定量用 $C_{33}H_{36}N_4O_6$ 赤橙色の粉末で、ジメチ
 90 ルスルホキシドに極めて溶けにくく、水又はエタノール
 91 (99.5)にほとんど溶けない。

92 確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法(2.25)
 93 のATR法により測定するとき、波数3400 cm^{-1} , 2910 cm^{-1} ,
 94 1686 cm^{-1} 及び1643 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

95 吸光度(2.24) $E_{1\%}^{1cm}$ (453 nm): 970 ~ 1134 (1 mg, ジメチ
 96 ルスルホキシド, 200 mL)。ただし、本操作は光を避け、遮
 97 光した容器を用いて行う。

98 純度試験 類縁物質 本操作は光を避け、遮光した容器を用
 99 いて行い、試料溶液及び標準溶液は用時調製する。本品5
 100 mgを加温したジメチルスルホキシド/酢酸(100)混液(9:1)
 101 50 mLに溶かし、冷後、試料溶液とする。この液1 mLを正
 102 確に量り、ジメチルスルホキシド/酢酸(100)混液(9:1)を
 103 加えて正確に50 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標
 104 準溶液10 μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグ
 105 ラフィー(2.01)により試験を行い、それぞれの液の各々の
 106 ピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のビ
 107 リルビン以外のピークの合計面積は、標準溶液のビリルビン

のピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器，カラム，カラム温度，移動相及び流量は「ゴオウ」の定量法の試験条件を準用する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からビリルビンの保持時間の約3倍の範囲

システム適合性

システムの性能及びシステムの再現性は「ゴオウ」の定量法のシステム適合性を準用する。

フェノールフタレイン試液，希 フェノールフタレイン0.1 g をエタノール(95) 80 mLに溶かし，水を加えて100 mLとする。

フェロジピン，定量用 【医薬品各条，「フェロジピン」ただし，定量するとき，換算した乾燥物に対し，フェロジピン ($C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$) 99.5%以上を含むもの】

ブラチコジンD，薄層クロマトグラフィー用 $C_{57}H_{92}O_{28}$ 白色の粉末である。メタノールに溶けやすい。

確認試験 本品につき，赤外吸収スペクトル測定法〈2.25〉の臭化カリウム錠剤法により測定するとき，波数1734 cm^{-1} ，1637 cm^{-1} ，1385 cm^{-1} ，825 cm^{-1} 及び783 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品2 mgをメタノール2 mLに溶かし，試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り，メタノールを加えて正確に50 mLとし，標準溶液とする。これらの液につき，薄層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験を行う。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1-プロパノール／酢酸エチル／水／酢酸(100)混液(5：3：2：1)を展開溶媒として約10 cm展開した後，薄層板を風乾する。これに希硫酸を噴霧し，105℃で10分間加熱するとき，試料溶液から得た R_f 値約0.5の主スポット以外のスポットは，標準溶液から得たスポットより濃くない。

ペウケダナム・レデボウリエルロイデス，純度試験用 本品は*Peucedanum ledebourielloides* K. T. Fu (*Umbelliferae*)の根及び根茎を粉末にしたものである。

確認試験 本品1.0 gを共栓遠心遠沈管に入れ，ヘキサン5 mLを加えて10分間振り混ぜた後，遠心分離し，上澄液を試料溶液とする。この液につき，薄層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験を行う。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(20：10：1)を展開溶媒として約7 cm展開した後，薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長365 nm)を照射するとき， R_f 値0.35付近(アガシリン)及び0.4付近[キサントリン($C_{24}H_{26}O_7$)]にそれぞれ青色の蛍光を発するスポットを認める。

3-メチル-2-ベンゾチアゾロンヒドラゾン塩酸塩一水和物 $C_8H_{10}ClN_3S \cdot H_2O$ 白色～淡黄白色の結晶性粉末である。

融点〈2.60〉 約270℃(分解)。

メチルレッド・水酸化ナトリウム試液 メチルレッド50 mgを0.1 mol/L水酸化ナトリウム液1.86 mL及びエタノール(95) 50 mLの混液に溶かし，水を加えて100 mLとする。

ラノコナゾール $C_{14}H_{10}ClN_3S_2$ 【医薬品各条】

(Z)-リグスチリド試液，薄層クロマトグラフィー用 薄層クロマトグラフィー用(Z)-リグスチリド1 mgをメタノール10

mLに溶かす。

ヨードエタン，定量用 C_2H_5I 無色～微黄色の液で，空気及び光により褐色となる。エタノール(95)と混和する。沸点：約72℃。比重 d_{20}^{20} ：約1.95。

屈折率〈2.45〉 n_D^{20} ：1.509～1.515

含量：99.0%以上。定量法 定量用ヨウ化イソプロピルの定量法と同様に操作し，試験を行う。

0.1 mol/L硝酸銀液1 mL=15.60 mg C_2H_5I

貯法 遮光した気密容器。

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

9.42 クロマトグラフィー用担体／充填剤

アミローストリス-(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)被覆シリカゲル，液体クロマトグラフィー用 液体クロマトグラフィー用に製造したもの。

液体クロマトグラフィー用アミローストリス-(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)化学結合シリカゲル アミローストリス-(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)化学結合シリカゲル，液体クロマトグラフィー用 を参照。

液体クロマトグラフィー用オクタデシル-強アニオン交換基シリル化シリカゲル オクタデシル-強アニオン交換基シリル化シリカゲル，液体クロマトグラフィー用 を参照。

オクタデシル-強アニオン交換基シリル化シリカゲル，液体クロマトグラフィー用 液体クロマトグラフィー用に製造したもの。

ガスクロマトグラフィー用多孔質シリカゲル 多孔質シリカゲル，ガスクロマトグラフィー用 を参照。

多孔質シリカゲル，ガスクロマトグラフィー用 ガスクロマトグラフィー用に製造したもの。