1 通則

- 2 1 この日本薬局方を第十七改正日本薬局方と称し、その略名
- 3 は「日局十七」, 「日局17」, 「JP XVII」又は「JP 17」と
- 4 する.
- 5 2 この日本薬局方の英名を「The Japanese Pharmacopoeia
- 6 Seventeenth Edition」とする.
- 7 3 日本薬局方の医薬品とは、医薬品各条に規定するものをい
- 8 う. その名称とは医薬品各条に掲げた日本名又は日本名別名
- 9 である.
- 10 また、医薬品各条においては、英名を掲げ、必要に応じて
- 11 化学名又はラテン名を掲げる.
- 12 4 生薬及びこれらを有効成分として含むエキス剤、散剤、チ
- 13 ンキ剤、シロップ剤、酒精剤、流エキス剤、坐剤などの製剤
- 14 (ただし、配合剤にあっては、これらを主たる有効成分とし
- 15 て含む製剤)を「生薬等」としてまとめ、医薬品各条の末尾
- 16 に配置する.
- 17 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
- 18 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
- 19 する. ただし, 医薬品各条の規定中, 性状の項及び製剤に関
- 20 する貯法の項は参考に供したもので、適否の判定基準を示す
- 21 ものではない. なお, 生薬を主たる有効成分として含む製剤
- 22 に関する貯法の項の容器は適否の判定基準を示す.
- 23 6 医薬品又は当該医薬品の製造に用いる医薬品が動物に由来
- 24 するものを原料として製造されるものであるときは、別に規
- 25 定する場合を除き、当該動物は、原則として、健康なもので
- 26 なければならない.
- 27 7 日本薬局方の医薬品は、その医薬品名の前後に「」を付
- 28 けて示す. ただし, 医薬品各条の表題, 製法中の処方, 生薬
- 29 総則及び製剤総則ではこれを付けない.
- 30 8 日本薬局方の医薬品名,又は物質名の次に()で分子式又
- 31 は組成式を付けたものは、化学的純物質を意味する. 日本薬
- 32 局方において用いる原子量は、2010年国際原子量表による.
- 33 また、分子量は、小数第2位までとし、第3位を四捨五入
- 34 する.
- 35 9 日本薬局方における主な単位については、次の記号を用い
- 36 る.

メートル	m
センチメートル	cm
ミリメートル	mm
マイクロメートル	μm
ナノメートル	nm
キログラム	kg
グラム	g
ミリグラム	mg
マイクログラム	μg
ナノグラム	ng
ピコグラム	pg
セルシウス度	$^{\circ}$ C
モル	mol
ミリモル	mmol
平方センチメートル	cm^2
リットル	${ m L}$
ミリリットル	mL
マイクロリットル	μL
メガヘルツ	MHz
毎センチメートル	cm ⁻¹
ニュートン	N
キロパスカル	kPa
パスカル	Pa
パスカル秒	Pa·s
ミリパスカル秒	mPa·s
平方ミリメートル毎秒	mm^2/s
ルクス	lx
モル毎リットル	mol/L
ミリモル毎リットル	mmol/L
質量百分率	%
質量百万分率	ppm
質量十億分率	ppb
体積百分率	vol%
体積百万分率	vol ppm
質量対容量百分率	w/v%
マイクロジーメンス毎センチメートル	$\mu S \cdot cm^{-1}$
エンドトキシン単位	EU
コロニー形成単位	CFU

- 37 ただし、一般試験法の核磁気共鳴スペクトル測定法で用い38 るppmは化学シフトを示す。
- 39 また、w/v%は製剤の処方又は成分などを示す場合に用い40 る.
- 41 10 医薬品の力価を示すとき用いる単位は医薬品の量とみなす.
- 42 通例,一定の生物学的作用を現す一定の標準品量で示され,
- 43 医薬品の種類によって異なる.単位は原則として生物学的方
- 44 法によってそれぞれの標準品と比較して定める. 日本薬局方
- 45 医薬品において単位とは日本薬局方単位を示す.
- 46 11 医薬品各条の試験において「別に規定する」とあるのは、
- 47 医薬品,医療機器等の品質,有効性及び安全性の確保等に関
- 48 する法律に基づく承認の際に規定することを示す.
- 49 12 品質確保の観点から、必要に応じて、規格に加え、製造過
- 50 程において留意すべき要件を医薬品各条の製造要件の項に示
- 51 す. 当該要件には、原料・資材、製造工程及び中間体の管理
 - に関する要件のほか,工程内試験に関する要件や出荷時の試
- 53 験の省略に関する要件が含まれる. この項に記される要件は,
- 54 通常開発段階で製法を確立する間で得られた知見、製造工程

- 55 における管理, 出荷時の試験等によって確認される. なお,
- 56 医薬品各条において製造要件の項がないものについても,
- 57 個々の医薬品において、適切な原料・資材、製造工程及び中
- 58 間体の管理に留意することは重要である.
- 59 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
 - 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
- 61 合することが恒常的に保証される場合には、出荷時の検査な
- 62 どにおいて、必要に応じて各条の規格の一部について試験を
- 63 省略できる.

60

- 64 14 日本薬局方に規定する試験法に代わる方法で、それが規定
- 65 の方法以上の真度及び精度がある場合は、その方法を用いる
- 66 ことができる. ただし、その結果について疑いのある場合は、
- 67 規定の方法で最終の判定を行う.
- 68 15 生物学的な試験法の規定は、試験の本質に影響のない限り
- 69 試験方法の細部については変更することができる.
- 70 16 試験又は貯蔵に用いる温度は、原則として、具体的な数値
- 71 で記載する. ただし, 以下の記述を用いることができる.
- 72 標準温度は20℃,常温は $15 \sim 25$ ℃,室温は $1 \sim 30$ ℃,
- 73 微温は30 ~ 40℃とする. 冷所は、別に規定するもののほか、
- 74 1~15℃の場所とする.
- 75 冷水は10℃以下,微温湯は30~40℃,温湯は60~70℃,
- 76 熱湯は約100℃の水とする.
- 77 加熱した溶媒又は熱溶媒とは、その溶媒の沸点付近の温度
- 78 に熱したものをいい、加温した溶媒又は温溶媒とは、通例、
- 79 $60 \sim 70$ \mathbb{C} に熱したものをいう. 水浴上又は水浴中で加熱す
- 80 るとは、別に規定するもののほか、沸騰している水浴又は約
- 81 100℃の蒸気浴を用いて加熱することである.
- 82 通例,冷浸は $15\sim25$ ℃,温浸は $35\sim45$ ℃で行う.
- 83 17 滴数を量るには、20 $^{\circ}$ において水20滴を滴加するとき、
- 84 その質量が $0.90 \sim 1.10 \,\mathrm{g}$ となるような器具を用いる.
- 85 18 減圧は、別に規定するもののほか、2.0 kPa以下とする.
- 86 19 液性を酸性、アルカリ性又は中性として示した場合は、別
- 87 に規定するもののほか、リトマス紙を用いて検する. 液性を
- 88 詳しく示すにはpH値を用いる.
- 89 20 医薬品の切度及び粉末度の名称は次による.

ふるい番号	左のふるいを
(ふるいの呼び寸法)	通ったものの名称
4号(4750 μm)	粗切
6.5 号(2800 µm)	中切
8.6 号(2000 µm)	細切
18 号(850 μm)	粗末
50 号(300 µm)	中末
100 号(150 µm)	細末
200 号(75 μm)	微末

- 90 21 医薬品等の試験に用いる水は、試験を妨害する物質を含ま 91 ないなど、試験を行うのに適した水とする.
- 92 22 溶質名の次に溶液と記載し、特にその溶媒名を示さないも93 のは水溶液を示す。
- 94 23 溶液の濃度を(1→3), (1→10), (1→100)などで示したも
- 95 のは、固形の薬品は1g、液状の薬品は1mLを溶媒に溶かし
- 96 て全量をそれぞれ3 mL, 10 mL, 100 mLなどとする割合を
- 97 示す. また, 混液を(10:1)又は(5:3:1)などで示したもの
- 98 は、液状薬品の10容量と1容量の混液又は5容量と3容量と1
- 99 容量の混液などを示す.

- 100 24 質量を「精密に量る」とは、量るべき最小位を考慮し、
- 101 0.1 mg, 10 μ g, 1 μ g又は0.1 μ gまで量ることを意味し、ま
- 102 た、質量を「正確に量る」とは、指示された数値の質量をそ103 の桁数まで量ることを意味する.
- 104 **25** 医薬品の試験において、n桁の数値を得るには、通例、(n+1)桁まで数値を求めた後、(n+1)桁目の数値を四捨五入す
- 107 26 医薬品の試験は、別に規定するもののほか常温で行い、操108 作直後に観察するものとする. ただし、温度の影響のあるも
- 109 のの判定は、標準温度における状態を基準とする.
- 110 27 医薬品の試験の操作において,「直ちに」とあるのは,通111 例,前の操作の終了から30秒以内に次の操作を開始するこ
- 112 とを意味する.

106

- 113 28 性状の項において、白色と記載したものは白色又はほとん
- 114 ど白色、無色と記載したものは無色又はほとんど無色を示す
- 115 ものである. 色調を試験するには、別に規定するもののほか、
- 116 固形の医薬品はその1 gを白紙上又は白紙上に置いた時計皿
- 117 にとり、観察する. 液状の医薬品は内径15 mmの無色の試
- 118 験管に入れ、白色の背景を用い、液層を30 mmとして観察
- 119 する. 液状の医薬品の澄明性を試験するには、黒色又は白色
- 120 の背景を用い、前記の方法を準用する. 液状の医薬品の蛍光
- 121 を観察するには、黒色の背景を用い、白色の背景は用いない.
- 122 29 性状の項において、無臭又はにおいがないと記載したもの
- 123 は、においがないか、又はほとんどにおいがないことを示す
- 124 ものである. においを試験するには、別に規定するもののほ
- 125 か,固形の医薬品1 g又は液状の医薬品1 mLをビーカーにと
- 126 り、行う、
- 127 30 性状の項において、溶解性を示す用語は次による.溶解性
- 128 は、別に規定するもののほか、医薬品を固形の場合は粉末と129 した後、溶媒中に入れ、20±5℃で5分ごとに強く30秒間振
- 130 り混ぜるとき、30分以内に溶ける度合をいう.

用語	溶質1g又は1mLを 溶かすに要する溶媒量	ţ
極めて溶けやすい		1 mL 未満
溶けやすい	1 mL以上	10 mL 未満
やや溶けやすい	10 mL 以上	30 mL 未満
やや溶けにくい	30 mL 以上	100 mL 未満
溶けにくい	100 mL 以上	1000 mL 未満
極めて溶けにくい	1000 mL以上 1	0000 mL 未満
ほとんど溶けない]	10000 mL以上

- 131 31 医薬品の試験において、医薬品が溶媒に溶け又は混和する
 132 とは、澄明に溶けるか又は任意の割合で澄明に混和すること
 133 を示し、繊維などを認めないか又は認めても極めて僅かであ
- 134
- 135 32 確認試験は、医薬品又は医薬品中に含有されている主成分136 などを、その特性に基づいて確認するための試験である.
- 137 33 純度試験は、医薬品中の混在物を試験するために行うもの
- 138 で、医薬品各条のほかの試験項目と共に、医薬品の純度を規
- 139 定する試験でもあり、通例、その混在物の種類及びその量の
- 140 限度を規定する.この試験の対象となる混在物は、その医薬
- 141 品を製造する過程又は保存の間に混在を予想されるもの又は
- 142 有害な混在物例えば重金属、ヒ素などである。また、異物を
- 143 用い又は加えることが予想される場合については、その試験144 を行う.

3 通則

- 145 34 日本薬局方の医薬品は、医薬品各条において規定する場合
- 146 を除き、原則として一般試験法の残留溶媒に係る規定に従っ
- 147 て、適切に管理を行う.
- 148 35 医薬品への意図的な混入が報告されている有害物質につい
- 149 ては、必要に応じて、医薬品各条の意図的混入有害物質の項
- 150 に混入の有無の管理要件を示す. 当該物質は, 原料・資材,
- 151 製造工程、中間体又は最終製品の試験によって管理される.
- 152 その試験の要否や頻度等は、品質リスクマネジメントの一環
- 153 として構築される管理戦略に応じて、個々の医薬品において
- 154 別に規定する.
- 155 36 乾燥又は強熱するとき、恒量とは、別に規定するもののほ
- 156 か、引続き更に1時間乾燥又は強熱するとき、前後の秤量差
- 157 が前回に量った乾燥物又は強熱した残留物の質量の0.10%以
- 158 下であることを示し、生薬においては0.25%以下とする. た
- 159 だし、秤量差が、化学はかりを用いたとき0.5 mg以下、セ
- 160 ミミクロ化学はかりを用いたとき50 µg以下, ミクロ化学は
- 161 かりを用いたとき5 µg以下の場合は、恒量とみなす.
- 162 37 定量法は、医薬品の組成、成分の含量、含有単位などを物
- 163 理的, 化学的又は生物学的方法によって測定する試験法であ
- 164 る.
- 165 38 定量に供する試料の採取量に「約」を付けたものは、記載
- 166 された量の±10%の範囲をいう. また, 試料について単に
- 167 「乾燥し」とあるのは、その医薬品各条の乾燥減量の項と同
- 168 じ条件で乾燥することを示す.
- 169 39 医薬品各条の定量法で得られる成分含量の値について、単
- 170 にある%以上を示し、その上限を示さない場合は101.0%を
- 171 上限とする.
- 172 40 無菌とは、定められた方法で対象微生物が検出されないこ
- 173 とをいう、滅菌とは、被滅菌物の中の全ての微生物を殺滅又
- 174 は除去することをいう. 無菌操作とは, 無菌を維持するため
- 175 に管理された方法で行う操作をいう.
- 176 41 容器とは、医薬品を入れるもので、栓、蓋なども容器の一
- 177 部である. 容器は内容医薬品に規定された性状及び品質に対
- 178 して影響を与える物理的、化学的作用を及ぼさない.
- 179 42 密閉容器とは、通常の取扱い、運搬又は保存状態において、
- 181 ことができる容器をいう.
- 182 密閉容器の規定がある場合には、気密容器を用いることが
- 183 できる.
- 184 43 気密容器とは、通常の取扱い、運搬又は保存状態において、
- 186 潮解又は蒸発を防ぐことができる容器をいう.
- 187 気密容器の規定がある場合には、密封容器を用いることが
- 188 できる.
- 189 44 密封容器とは、通常の取扱い、運搬又は保存状態において、
- 190 気体の侵入しない容器をいう.
- 191 45 遮光とは、通常の取扱い、運搬又は保存状態において、内
- 192 容医薬品に規定された性状及び品質に対して影響を与える光
- 193 の透過を防ぎ、内容医薬品を光の影響から保護することがで
- 194 きることをいう.
- 195 46 日本薬局方の医薬品で、医薬品各条において表示量、表示
- 196 単位又は有効期限の規定があるものについては、その含量、
- 197 含有単位又は最終有効年月を、直接の容器又は直接の被包に
- 198 記載しなければならない.

- 199 47 日本薬局方の医薬品で、医薬品各条において基原、数値、200 物性等、特に表示するよう定められているものについては、
- 201 その表示を,直接の容器又は直接の被包に記載しなければな202 らない.
- 20348日本薬局方, 欧州薬局方(The European Pharmacopoeia)204及び米国薬局方(The United States Pharmacopeia) (以下
- 205 「三薬局方」という.)での調和合意に基づき規定した一般206 試験法及び医薬品各条については、それぞれの冒頭にその旨
- 207 を記載する.

208

209

210

また、それぞれの一般試験法及び医薬品各条において三薬 局方で調和されていない部分は「 $^{\bullet}$ $_{\bullet}$ 」又は「 $^{\Diamond}$ $_{\Diamond}$ 」で囲む ことにより示す.

1 生薬総則

- 2 1 医薬品各条の生薬は、動植物の薬用とする部分、細胞内容3 物、分泌物、抽出物又は鉱物などであり、生薬総則及び生薬4 試験法を適用する生薬は次のとおりである.
- 7カメガシワ、アセンヤク、アセンヤク末、アマチャ、アマチャ末、アラビアゴム、アラビアゴム末、アロエ、アロエ末、アンソッコウ、イレイセン、インチンコウ、インヨウカ
- 8 ク,ウイキョウ,ウイキョウ末,ウコン,ウコン末,ウヤク,9 ウワウルシ,エイジツ,エイジツ末,エンゴサク,エンゴサ
- 10 ク末, オウギ, オウゴン, オウゴン末, オウセイ, オウバク,
- 11 オウバク末, オウヒ, オウレン, オウレン末, オンジ, オン
- 12 ジ末, ガイヨウ, カゴソウ, カシュウ, ガジュツ, カッコウ,
- 13 カッコン, カッセキ, カノコソウ, カノコソウ末, カロコン,
- 14 カンキョウ, カンゾウ, カンゾウ末, カンテン, カンテン末,
- 15 キキョウ,キキョウ末,キクカ,キササゲ,キジツ,キョウ
- 16 カツ、キョウニン、クコシ、クジン、クジン末、ケイガイ、
- 17 ケイヒ,ケイヒ末,ケツメイシ,ケンゴシ,ゲンチアナ,ゲ
- 18 ンチアナ末, ゲンノショウコ, ゲンノショウコ末, コウイ,
- 19 コウカ, コウジン, コウブシ, コウブシ末, コウベイ, コウ
- 20 ボク, コウボク末, ゴオウ, ゴシツ, ゴシュユ, ゴボウシ,
- 21 ゴマ, ゴミシ, コロンボ, コロンボ末, コンズランゴ, サイ
- 22 コ、サイシン、サフラン、サンキライ、サンキライ末、サン
- 23 ザシ, サンシシ, サンシシ末, サンシュユ, サンショウ, サ
- 24 ンショウ末, サンソウニン, サンヤク, サンヤク末, ジオウ,
- 25 シゴカ, ジコッピ, シコン, シツリシ, シャカンゾウ, シャ
- 26 クヤク,シャクヤク末,ジャショウシ,シャゼンシ,シャゼ27 ンソウ,ジュウヤク,シュクシャ,シュクシャ末,ショウキ
- 28 ョウ、ショウキョウ末、ショウズク、ショウマ、シンイ、シ
- 29 ンギ, セッコウ, セネガ, セネガ末, センキュウ, センキュ
- 30 ウ末, ゼンコ, センコツ, センソ, センナ, センナ末, セン
- 31 ブリ,センブリ末,ソウジュツ,ソウジュツ末,ソウハクヒ,
- 32 ソボク, ソヨウ, ダイオウ, ダイオウ末, タイソウ, タクシ
- 33 ャ,タクシャ末、タンジン、チクセツニンジン、チクセツニ34 ンジン末、チモ、チョウジ、チョウジ末、チョウトウコウ、
- 34 ンジン末, チモ, チョウジ, チョウジ末, チョウトウコウ, 35 チョレイ, チョレイ末, チンピ, テンマ, テンモンドウ, ト
- 36 ウガシ,トウガラシ,トウガラシ末,トウキ,トウキ末,ト
- 37 ウジン,トウニン,トウニン末,トウヒ,ドクカツ,トコン,
- 38 トコン末, トチュウ, トラガント, トラガント末, ニガキ,
- 39 ニガキ末, ニクジュヨウ, ニクズク, ニンジン, ニンジン末,
- 40 ニンドウ, バイモ, バクガ, バクモンドウ, ハチミツ, ハッ
- 41 カ,ハマボウフウ,ハンゲ,ビャクゴウ,ビャクシ,ビャク
- 42 ジュツ, ビャクジュツ末, ビワヨウ, ビンロウジ, ブクリョ
- 43 ウ,ブクリョウ末,ブシ,ブシ末,ベラドンナコン,ヘンズ,
- 44 ボウイ, ボウコン, ボウフウ, ボクソク, ボタンピ, ボタン
- 45 ピ末, ホミカ, ボレイ, ボレイ末, マオウ, マクリ, マシニ
- 46 ン, モクツウ, モッコウ, ヤクチ, ヤクモソウ, ユウタン,
- 47 ヨクイニン, ヨクイニン末, リュウガンニク, リュウコツ,
- 48 リュウコツ末, リュウタン, リュウタン末, リョウキョウ,
- 49 レンギョウ、レンニク、ロジン、ロートコン、ローヤルゼリー.

- 50 **2** 生薬は,通例,全形生薬,切断生薬又は粉末生薬に分けて 51 取り扱う.
- 52 全形生薬は、その薬用とする部分などを乾燥し、又は簡単 53 な加工をしたもので、医薬品各条に規定する.
- 54 切断生薬は、全形生薬を小片若しくは小塊に切断若しくは 55 破砕したもの、又は粗切、中切若しくは細切したものであり、
- 56 別に規定するもののほか、これを製するに用いた全形生薬の 57 規定を準用する。
- 58 粉末生薬は、全形又は切断生薬を粗末、中末、細末又は微 59 末としたものであり、通例、細末としたものについて医薬品
- 60 各条に規定する.61 3 生薬は、別に規定するもののほか、乾燥品を用いる. 乾燥
- 61 3 生薬は、別に規定するもののはか、乾燥品を用いる。乾燥 62 は、通例、60℃以下で行う。
- 4 生薬の基原は適否の判定基準とする. 生薬の基原として,
 「その他同属植物」,「その他同属動物」,「その他近縁植物」及び「その他近縁動物」などと記載するものは,通例,
- 66 同様の成分,薬効を有する生薬として用いられる原植物又は67 原動物をいう.
- 68 5 生薬の性状の項は、その生薬の代表的な原植物又は原動物69 に基づく生薬について、鏡検時の数値を含め、その判断基準
- 70 となる特徴的な要素を記載したものである. そのうち, 色,
- 71 におい及び溶解性については、においを適否の判定基準とす 72 ることを除き、通則の規定を準用する.また、味は適否の判 73 定基準とする.
- 74 6 粉末生薬のうち、別に規定するものについては賦形剤を加75 え、含量又は力価を調節することができる.
- 76 7 粉末生薬は、これを製するに用いた全形又は切断生薬中に77 含まれていない組織の破片、細胞、細胞内容物又はその他の78 異物を含まない。
- 79 8 生薬は、かび、昆虫又は他の動物による汚損物又は混在物
 80 及びその他の異物をできるだけ除いたものであり、清潔かつ
 81 衛生的に取り扱う.
- 82 9 生薬は、別に規定するもののほか、湿気及び虫害などを避 83 けて保存する。虫害を防ぐため、適当な薫蒸剤を加えて保存 84 することができる。ただし、この薫蒸剤は常温で揮散しやす 85 く、その生薬の投与量において無害でなければならない。ま 86 た、その生薬の治療効果を障害し、又は試験に支障をきたす 87 ものであってはならない。
- 88 **10** 生薬に用いる容器は、別に規定するもののほか、密閉容器 89 とする.

1 製剤総則

2 [1] 製剤通則

- 3 (1) 製剤通則は、製剤全般に共通する事項を記載する.
- 4 (2) 剤形は,[3]製剤各条において,主に投与経路及び適用
- 5 部位別に分類し、更に製剤の形状、機能、特性から細分類する.
- 6 なお、主として生薬を原料とする製剤は、[4]生薬関連製剤
- 7 各条に記載する.
- 8 (3) 製剤各条及び生薬関連製剤各条は、広く、一般に用いら
- 9 れている剤形を示したものであり、これら以外の剤形について
- 10 も、必要に応じて、適切な剤形とすることができる。例えば、
- 11 投与経路と製剤各条の剤形名などを組み合わせることにより,
- 12 形状又は用途などに適した剤形名を使用することができる.
- 13 (4) 製剤各条及び生薬関連製剤各条においては、剤形に応じ
- 14 た製剤特性を規定する. 製剤特性は,適切な試験により確認す
- 15 る.
- 16 (5) 製剤には、薬効の発現時間の調節や副作用の低減を図る
- 17 目的で、有効成分の放出速度を調節する機能を付与することが
- 18 できる. 放出速度を調節した製剤は、適切な放出特性を有する.
- 19 また、放出速度を調節した製剤に添付する文書及びその直接
- 20 の容器又は直接の被包には、通例、付与した機能に対応した記
- 21 載を行う.
- 22 (6) 添加剤は、製剤に含まれる有効成分以外の物質で、有効
- 23 成分及び製剤の有用性を高める,製剤化を容易にする,品質の
- 24 安定化を図る、又は使用性を向上させるなどの目的で用いられ
- 25 る. 製剤には、必要に応じて、適切な添加剤を加えることがで
- 26 きる. ただし、用いる添加剤はその製剤の投与量において薬理
- 27 作用を示さず、無害でなければならない. また、添加剤は有効
- 28 成分の治療効果を妨げるものであってはならない.
- 29 (7) 製剤の製造などに用いられる精製水は「精製水」及び
- 30 「精製水(容器入り)」を示し、注射用水は「注射用水」及び
- 31 「注射用水(容器入り)」を示す.
- 32 製剤に用いる植物油とは、医薬品各条に収載する植物性脂肪
- 33 油中, 通例, 食用に供するものをいう. また, 単にデンプンと
- 34 記載するときは、別に規定するもののほか、医薬品各条に収載
- 35 する各種デンプンのいずれを用いてもよい.
- 36 なお、vol%を規定したエタノールとは、エタノールをとり、
- 37 精製水又は注射用水を加え、規定のvol%に調整したものであ
- 38 る.
- 39 (8) 無菌製剤とは、無菌であることを検証した製剤である.
- 40 無菌製剤の基本的な製造法には、最終滅菌法と無菌操作法が
- 41 ある.
- 42 最終滅菌法は、製剤を容器に充塡した後、滅菌する方法をい
- 43 う. 本製造法では、滅菌後の微生物の死滅を定量的に測定又は
- 44 推測し,通例,適切な滅菌指標体を用いるなどして, 10^6 以下
- 45 の無菌性保証水準を担保する条件において行う.
- 46 無菌操作法は、微生物の混入リスクを適切に管理する方法で、
- 47 原料段階又はろ過滅菌後から、一連の無菌工程により製剤を製
- 48 造する方法をいう. 本製造法は, 通例, あらかじめ使用する全
- 49 ての器具及び材料を滅菌した後、環境微生物及び微粒子が適切
- 50 に管理された清浄区域内において、適切な操作法を用いて一定

- 51 の無菌性保証が得られる条件で行う.
- 52 (9) 非無菌製剤であっても、微生物による汚染や増殖を避け、
- 53 必要に応じて、微生物限度試験法 (4.05) を適用する.
- 54 (10) 製剤均一性試験法のうちの含量均一性試験及び溶出試験
- 55 法は、生薬又は生薬関連製剤を原料とする製剤中の生薬成分に
- 56 は適用されない.
- 57 (11) 製剤は、別に規定するもののほか、室温で保存する. 製
- 58 剤の品質に光が影響を与える場合、遮光して保存する.

1 [2] 製剤包装通則

- 2 (1) 製剤包装通則は、容器、被包などを用いた製剤包装の原
- 3 則及び包装適格性に係る基本的な事項を示すものである.
- 4 (2) 製剤包装の原則
- 5 製剤包装は、有効期間にわたって規定される製剤の品質規格
- 6 を保証できるよう、その適格性を開発段階で十分に検討するこ
- 7 とが重要である. 製剤特性に応じた包装適格性の検討の結果に
- 8 基づき、規格及び試験方法、工程内試験並びに製剤包装に用い
- 9 る資材の評価等により品質管理を行う. 製剤包装の品質管理の
- 10 項目の適切性は、製剤の安定性試験により最終的に確認される.
- 11 製剤包装の変更に際しては、上記の項目について検討を行う
- 12 必要がある.
- 13 また、包装の予期せぬ変化が、製剤の品質に影響を及ぼして
- 14 いないか確認するために、適切な試験を行う必要がある.
- 15 (3) 包装適格性(Packaging suitability)
- 16 包装適格性には、製剤の保護(protection)、製剤と包装の適
- 17 合性(compatibility), 包装に用いる資材の安全性(safety)及び
- 18 投与時の付加的な機能(performance)の要素が含まれる.
- 19 包装は、その製剤特性に応じて、耐熱性、防湿性、遮光性、
- 20 気体及び微生物に対するバリア機能,並びに輸送時等の衝撃に
- 21 対する保護性能を持たねばならない(保護).
- 22 包装は、製剤と物理的、化学的な相互作用を起こさない形状、
- 23 材料から構成されなければならない(適合性).
- 24 包装は、その構成成分及び不純物の製剤への溶出量、移行量
- 25 が安全性の見地から十分に低い材料から構成されなければなら
- 26 ない(安全性).
- 27 包装の性能には、単純に製剤を保護するだけではなく、患者
- 28 の服薬遵守の向上、使いやすさなどが含まれるべきである. ま
- 29 た、誤飲防止等の患者の安全性確保、医療従事者の安全性向上
- 30 の機能などを付与することができる(機能).
- 31 包装適格性は、一般試験法収載の試験法、製剤の剤形及び特
- 32 性に応じた適切な手法等に基づき評価する. 包装適格性の評価
- 33 に使用された試験法等に基づき、適切な品質管理の項目を設定
- 34 する.
- 35 注射剤の包装設計においては、注射用ガラス容器試験法
- 36 〈7.01〉, プラスチック製医薬品容器試験法〈7.02〉, 輸液用ゴ
- 37 厶栓試験法〈7.03〉,容器完全性試験,光安定性試験,製剤各
- 38 条の記述などから適切なものを選択し、包装適格性を評価する.
- 39 用いた包装適格性の手法に基づき、適切な品質管理の項目を設
- 40 定する.

- (1) 製剤各条は、剤形の定義、製法、試験法、容器、包装及
- び貯法を示すものである.
- (2) 製剤各条における試験法に関する記述は基本的な要求事
- 項であり、また、製法は一般的な製法を示したものである.
- (3) 分包品とは、一回使用量ずつ包装したものである.

7 1. 経口投与する製剤

Preparations for Oral Administration

- (1) 経口投与する即放性製剤は、製剤からの有効成分の放出
- 性を特に調節していない製剤で、通例、有効成分の溶解性に応 10
- じた溶出挙動を示す. 11
- (2) 経口投与する放出調節製剤は,固有の製剤設計及び製法 12
- により放出性を目的に合わせて調節した製剤で, 腸溶性製剤, 13
- 14 徐放性製剤などが含まれる.
- 15 (i) 腸溶性製剤
- 16 腸溶性製剤は,有効成分の胃内での分解を防ぐ,又は有効
- 17 成分の胃に対する刺激作用を低減させるなどの目的で、有効
- 成分を胃内で放出せず、主として小腸内で放出するよう設計 18
- 19 された製剤である. 本剤を製するには, 通例, 酸不溶性の腸
- 溶性基剤を用いて皮膜を施す. 腸溶性製剤は, 有効成分の放
- 20
- 出開始時間を遅らせた放出調節製剤である放出遅延製剤に含 21
- 22 まれる.
- (ii) 徐放性製剤 23
- 24 徐放性製剤は,投与回数の減少又は副作用の低減を図るな
- 25 どの目的で、製剤からの有効成分の放出速度、放出時間、放
- 出部位を調節した製剤である. 本剤を製するには, 通例, 適 26
- 27 切な徐放化剤を用いる.
- (3) 経口投与する製剤のうち、カプセル剤、顆粒剤及び錠剤 28
- などでは、服用を容易にする、又は有効成分の分解を防ぐなど 29
- の目的で、糖類又は糖アルコール類、高分子化合物など適切な
- コーティング剤で剤皮を施すことができる.

1.1. 錠剤 32

Tablets 33

- (1) 錠剤は、経口投与する一定の形状の固形の製剤である. 34
- 本剤には, 口腔内崩壊錠, チュアブル錠, 発泡錠, 分散錠及 35
- び溶解錠が含まれる. 36
- (2) 本剤を製するには、通例、次の方法による. また、適切 37
- な方法により、腸溶錠又は徐放錠とすることができる. 38
- (i) 有効成分に賦形剤, 結合剤, 崩壊剤などの添加剤を加 39
- えて混和して均質とし, 水又は結合剤を含む溶液を用いて適 40
- 切な方法で粒状とした後,滑沢剤などを加えて混和し,圧縮 41
- 成形する. 42
- 43 (ii) 有効成分に賦形剤,結合剤,崩壊剤などの添加剤を加
- えて混和して均質としたものを,直接圧縮成形して製するか, 44
- 又はあらかじめ添加剤で製した顆粒に有効成分及び滑沢剤な 45
- どを加えて混和して均質とした後, 圧縮成形する. 46
- (iii) 有効成分に賦形剤, 結合剤などの添加剤を加えて混和 47

- 48 して均質とし,溶媒で湿潤させた練合物を一定の形状に成形
- した後, 又は練合物を一定の型に流し込んで成形した後, 適 49
- 切な方法で乾燥する. 50
- (iv) 素錠は, 通例, (i), (ii)又は(iii)により製する. 51
- (v) フィルムコーティング錠は, 通例, 素錠に高分子化合 52
- 53 物などの適切なコーティング剤で薄く剤皮を施して製する.
- (vi) 糖衣錠は,通例,素錠に糖類又は糖アルコールを含む 54
- 55 コーティング剤で剤皮を施して製する.
 - (vii) 多層錠は,適切な方法により,組成の異なる粉粒体を
- 層状に積み重ねて圧縮成形して製する. 57
- 58 (viii) 有核錠は、内核錠を組成の異なる外層で覆って製する.
- 59 (3) 本剤は、別に規定するもののほか、製剤均一性試験法
- (6.02) に適合する. 60

56

- (4) 本剤は、別に規定するもののほか、溶出試験法 (6.10) 61
- 又は崩壊試験法〈6.09〉に適合する. ただし, 発泡錠のうち有 62
- 効成分を溶解させる製剤及び溶解錠には適用しない. 63
- (5) 本剤に用いる容器は、通例、密閉容器とする. 製剤の品 64
- 質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用いるか、又 65
- は防湿性の包装を施す.

1.1.1. 口腔内崩壊錠

Orally Disintegrating Tablets/Orodispersible 68

Tablets 69

- 70 (1) 口腔内崩壊錠は、口腔内で速やかに溶解又は崩壊させて
- 服用できる錠剤である. 71
- (2) 本剤は、適切な崩壊性を有する.

1.1.2. チュアブル錠

Chewable Tablets

- 75 (1) チュアブル錠は、咀嚼して服用する錠剤である.
- (2) 本剤は、服用時の窒息を防止できる形状とする.

1.1.3. 発泡錠

Effervescent Tablets

- 79 (1) 発泡錠は、水中で急速に発泡しながら溶解又は分散する
- 錠剤である. 80
- (2) 本剤を製するには、通例、適切な酸性物質、及び炭酸塩
- 82 又は炭酸水素塩を用いる.

1.1.4. 分散錠 83

Dispersible Tablets

- (1) 分散錠は、水に分散して服用する錠剤である.
- 1.1.5. 溶解錠
- Soluble Tablets 87
- (1) 溶解錠は、水に溶解して服用する錠剤である.

1.2. カプセル剤

Capsules

- (1) カプセル剤は、経口投与する、カプセルに充塡又はカプ 91
- 92 セル基剤で被包成形した製剤である.
- 本剤には、硬カプセル剤及び軟カプセル剤がある. 93
- 94 (2) 本剤を製するには、通例、次の方法による. また、適切

- 95 な方法により腸溶性カプセル剤又は徐放性カプセル剤とするこ
- 96 とができる. カプセル基剤に着色剤, 保存剤などを加えること
- 97 ができる.
- 98 (i) 硬カプセル剤
- 99 硬カプセル剤は、有効成分に賦形剤などの添加剤を加えて
- 100 混和して均質としたもの、又は適切な方法で粒状若しくは成
- 101 形物としたものを、カプセルにそのまま又は軽く成形して充
- 102 塡して製する.
- 103 (ii) 軟カプセル剤
- 104 軟カプセル剤は、有効成分に添加剤を加えたものを、グリ
- 105 セリン又はD-ソルビトールなどを加えて塑性を増したゼラ
- 106 チンなどの適切なカプセル基剤で、一定の形状に被包成形し
- 107 て製する.
- 108 (3) 本剤は、別に規定するもののほか、製剤均一性試験法
- 109 〈6.02〉に適合する.
- 110 (4) 本剤は、別に規定するもののほか、溶出試験法 (6.10)
- 111 又は崩壊試験法 (6.09) に適合する.
- 112 (5) 本剤に用いる容器は、通例、密閉容器とする. 製剤の品
- 113 質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用いるか、又
- 114 は防湿性の包装を施す.

115 1.3. 顆粒剤

116 Granules

- 117 (1) 顆粒剤は、経口投与する粒状に造粒した製剤である.
- 118 本剤には、発泡顆粒剤が含まれる.
- 119 (2) 本剤を製するには、通例、次の方法による.必要に応じ
- 120 て、剤皮を施す、また、適切な方法により、徐放性顆粒剤又は
- 121 腸溶性顆粒剤とすることができる.
- 122 (i) 粉末状の有効成分に賦形剤,結合剤,崩壊剤又はその
- 123 ほかの添加剤を加えて混和して均質にした後、適切な方法に
- 124 より粒状とする.
- 125 (ii) あらかじめ粒状に製した有効成分に賦形剤などの添加
- 126 剤を加えて混和し、均質とする.
- 127 (iii) あらかじめ粒状に製した有効成分に賦形剤などの添加
- 128 剤を加えて混和し、適切な方法により粒状とする.
- 129 (3) 製剤の粒度の試験法 (6.03) を行うとき, 18号(850 µm)
- 130 ふるいを全量通過し,30号(500 μm)ふるいに残留するものは
- 131 全量の10%以下のものを細粒剤と称することができる.
- 132 (4) 本剤の分包品は、別に規定するもののほか、製剤均一性
- 133 試験法 (6.02) に適合する.
- 134 (5) 本剤は、別に規定するもののほか、溶出試験法 (6.10)
- 135 又は崩壊試験法 (6.09) に適合する.
- 136 ただし、発泡顆粒剤のうち溶解させる製剤には適用しない.
- 137 また, 製剤の粒度の試験法 (6.03) に準じてふるうとき, 30号
- 138 (500 μ m)ふるいに残留するものが10%以下のものには崩壊試
- 139 験法を適用しない.
- 140 (6) 本剤のうち、微粒状に造粒したもの(製剤の粒度の試験
- 141 法 (6.03) を行うとき、18号(850 μm)ふるいを全量通過し、30
- 142 号(500 μm) ふるいに残留するものは全量の5%以下のもの)を
- 143 散剤と称することができる.
- 144 (7) 本剤に用いる容器は、通例、密閉容器とする. 製剤の品
- 145 質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用いるか、又
- 146 は防湿性の包装を施す.

147 1.3.1. 発泡顆粒剤

148 Effervescent Granules

- 149 (1) 発泡顆粒剤は、水中で急速に発泡しながら溶解又は分散
- 150 する顆粒剤である.
- 151 (2) 本剤を製するには、通例、適切な酸性物質、及び炭酸塩
- 152 又は炭酸水素塩を用いる.

153 1.4. 散剤

154 Powders

- 155 (1) 散剤は、経口投与する粉末状の製剤である.
- 156 (2) 本剤を製するには、通例、有効成分に賦形剤又はそのほ
- 157 かの添加剤を加えて混和して均質とする.
- 158 (3) 本剤の分包品は、別に規定するもののほか、製剤均一性
- |59 | 試験法 (6.02) に適合する.
- 160 (4) 本剤は、別に規定するもののほか、溶出試験法 (6.10)
- 161 に適合する.
- 162 (5) 本剤に用いる容器は、通例、密閉容器とする. 製剤の品
- 163 質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用いるか、又
- 164 は防湿性の包装を施す.

165 1.5. 経口液剤

166 Liquids and Solutions for Oral Administration

- 167 (1) 経口液剤は、経口投与する、液状又は流動性のある粘稠
- 168 なゲル状の製剤である.
- 169 本剤には、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤及びリモナーデ剤が
- 170 含まれる.
- 171 (2) 本剤を製するには、通例、有効成分に添加剤及び精製水
- 172 を加え、混和して均質に溶解、又は乳化若しくは懸濁し、必要
- 173 に応じて, ろ過する.
- 174 (3) 本剤のうち変質しやすいものは、用時調製する.
- 175 (4) 本剤の分包品は、別に規定するもののほか、製剤均一性
- 176 試験法 (6.02) に適合する.
- 177 (5) 本剤に用いる容器は、通例、気密容器とする. 製剤の品
- 178 質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過性の容器
- 179 を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す.

180 1.5.1. エリキシル剤

181 Elixirs

- 182 (1) エリキシル剤は、甘味及び芳香のあるエタノールを含む
- 183 澄明な液状の経口液剤である.
- 184 (2) 本剤を製するには,通例,固形の有効成分又はその浸出
- 185 液にエタノール,精製水,着香剤及び白糖,そのほかの糖類又
- 186 は甘味剤を加えて溶かし、ろ過又はそのほかの方法によって澄
- 187 明な液とする.

188 1.5.2. 懸濁剤

189 Suspensions

- 190 (1) 懸濁剤は、有効成分を微細均質に懸濁した経口液剤であ
- 191 る.
- 192 (2) 本剤を製するには、通例、固形の有効成分に懸濁化剤又
- 193 はそのほかの添加剤と精製水又は油を加え、適切な方法で懸濁

- 194 し,全体を均質とする.
- 195 (3) 本剤は、必要に応じて、用時混和して均質とする.
- 196 (4) 本剤は、別に規定するもののほか、溶出試験法 (6.10)
- 197 に適合する.
- 198 1.5.3. 乳剤
- 199 Emulsions
- 200 (1) 乳剤は、有効成分を微細均質に乳化した経口液剤である.
- 201 (2) 本剤を製するには、通例、液状の有効成分に乳化剤と精
- 202 製水を加え、適切な方法で乳化し、全体を均質とする.
- 203 (3) 本剤は、必要に応じて、用時混和して均質とする.
- 204 1.5.4. リモナーデ剤
- 205 Lemonades
- 206 (1) リモナーデ剤は、甘味及び酸味のある澄明な液状の経口
- 207 液剤である.
- 208 1.6. シロップ剤
- 209 Syrups
- 210 (1) シロップ剤は、経口投与する、糖類又は甘味剤を含む粘
- 211 稠性のある液状又は固形の製剤である.
- 212 本剤には、シロップ用剤が含まれる.
- 213 (2) 本剤を製するには, 通例, 白糖, そのほかの糖類若しく
- 214 は甘味剤の溶液又は単シロップに有効成分を加えて溶解,混和,
- 215 懸濁又は乳化し、必要に応じて、混液を煮沸した後、熱時ろ過
- 216 する.
- 217 (3) 本剤のうち変質しやすいものは、用時調製する.
- 218 (4) 本剤の分包品は、別に規定するもののほか、製剤均一性
- 219 試験法 (6.02) に適合する.
- 220 (5) 本剤のうち懸濁した製剤は、別に規定するもののほか、
- 221 溶出試験法 (6.10) に適合する.
- 222 (6) 本剤に用いる容器は、通例、気密容器とする. 製剤の品
- 223 質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過性の容器
- 224 を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す.
- 225 1.6.1. シロップ用剤
- 226 Preparations for Syrups
- 227 (1) シロップ用剤は、水を加えるとき、シロップ剤となる顆
- 228 粒状又は粉末状の製剤である. ドライシロップ剤と称すること
- 229 ができる.
- 230 (2) 本剤を製するには、通例、糖類又は甘味剤を用いて
- 231 「1.3.顆粒剤」又は「1.4.散剤」の製法に準じる.
- 232 (3) 本剤は、通例、用時溶解又は用時懸濁して用いる.
- 233 (4) 本剤のうち用時溶解して用いる製剤以外は、別に規定す
- 234 るもののほか、溶出試験法〈6.10〉又は崩壊試験法〈6.09〉に適
- 235 合する. ただし、製剤の粒度の試験法 (6.03) に準じてふるう
- 236 とき、30号(500 µm)ふるいに残留するものが10%以下のもの
- 237 には崩壊試験法を適用しない.
- 238 (5) 本剤に用いる容器は、通例、密閉容器とする. 製剤の品
- 239 質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用いるか、又
- 240 は防湿性の包装を施す.

241 1.7. 経口ゼリー剤

242 Jellies for Oral Administration

- 243 (1) 経口ゼリー剤は、経口投与する、流動性のない成形した
- 244 ゲル状の製剤である.
- 245 (2) 本剤を製するには、通例、有効成分に添加剤及び高分子
- 246 ゲル基剤を加えて混和し、適切な方法でゲル化させ一定の形状
- 247 に成形する.
- 248 (3) 本剤は、別に規定するもののほか、製剤均一性試験法
- 249 〈6.02〉に適合する.
- 250 (4) 本剤は、別に規定するもののほか、溶出試験法 (6.10)
- 251 に適合する. 又は適切な崩壊性を有する.
- 252 (5) 本剤に用いる容器は、通例、気密容器とする. 製剤の品
- 253 質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過性の容器
- 254 を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す.

255 2. 口腔内に適用する製剤

256 Preparations for Oro-mucosal Application

257 2.1. 口腔用錠剤

258 Tablets for Oro-mucosal Application

- 259 (1) 口腔用錠剤は、口腔内に適用する一定の形状の固形の製
- 260 剤である.
- 261 本剤には、トローチ剤、舌下錠、バッカル錠、付着錠及びガ
- 262 ム剤が含まれる.
- 263 (2) 本剤を製するには,「1.1.錠剤」の製法に準じる.
- 264 (3) 本剤は、別に規定するもののほか、製剤均一性試験法
- 265 〈6.02〉に適合する.
- 266 (4) 本剤は、適切な溶出性又は崩壊性を有する.
- 267 (5) 本剤に用いる容器は、通例、密閉容器とする. 製剤の品
- 268 質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用いるか、又
- 269 は防湿性の包装を施す.

270 2.1.1. トローチ剤

271 Troches/Lozenges

- 272 (1) トローチ剤は、口腔内で徐々に溶解又は崩壊させ、口腔、
- 273 咽頭などの局所に適用する口腔用錠剤である.
- 274 (2) 本剤は、服用時の窒息を防止できる形状とする.

275 2.1.2. 舌下錠

276 Sublingual Tablets

- 277 (1) 舌下錠は,有効成分を舌下で速やかに溶解させ,口腔粘
- 278 膜から吸収させる口腔用錠剤である.
- 279 2.1.3. バッカル錠
- 280 Buccal Tablets
- 281 (1) バッカル錠は、有効成分を臼歯と頬の間で徐々に溶解さ
- 282 せ、口腔粘膜から吸収させる口腔用錠剤である.

283 2.1.4. 付着錠

284 Mucoadhesive Tablets

- 285 (1) 付着錠は、口腔粘膜に付着させて用いる口腔用錠剤であ
- 286 る.

- 287 (2) 本剤を製するには、通例、ハイドロゲルを形成する親水
- 288 性高分子化合物を用いる.
- 289 2.1.5. ガム剤

290 Medicated Chewing Gums

- 291 (1) ガム剤は、咀嚼により、有効成分を放出する口腔用錠剤
- 292 である.
- 293 (2) 本剤を製するには,通例,植物性樹脂,熱可塑性樹脂及
- 294 びエラストマーなどの適切な物質をガム基剤として用いる.

295 2.2. 口腔用液剂

296 Liquids and Solutions for Oro-mucosal Application

- 297 (1) 口腔用液剤は、口腔内に適用する液状又は流動性のある
- 298 粘稠なゲル状の製剤である.
- 299 (2) 本剤を製するには、通例、有効成分に添加剤及び精製水
- 300 又は適当な溶剤を加え、混和して均質に溶解、又は乳化若しく
- 301 は懸濁し、必要に応じてろ過する.
- 302 (3) 本剤のうち変質しやすいものは、用時調製する.
- 303 (4) 本剤の分包品は、別に規定するもののほか、製剤均一性
- 304 試験法 (6.02) に適合する.
- 305 (5) 本剤に用いる容器は、通例、気密容器とする. 製剤の品
- 306 質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過性の容器
- 307 を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す.

308 2.2.1. 含嗽剤

309 Preparations for Gargles

- 310 (1) 含嗽剤は、うがいのために口腔、咽頭などの局所に適用
- 311 する液状の製剤である. 本剤には、用時溶解する固形の製剤が
- 312 含まれる.
- 313 (2) 用時溶解する固形の製剤の場合は,「1.1.錠剤」,
- 314 「1.3.顆粒剤」などの製法に準じる.

315 2.3. 口腔用スプレー剤

316 Sprays for Oro-mucosal Application

- 317 (1) 口腔用スプレー剤は、口腔内に適用する、有効成分を霧
- 318 状,粉末状,泡沫状又はペースト状などとして噴霧する製剤で
- 319 ある.
- 320 (2) 本剤を製するには,通例,次の方法による.
- 321 (i) 溶剤などに有効成分及び添加剤を溶解又は懸濁させ,
- 322 必要に応じて、ろ過した後、液化ガス又は圧縮ガスと共に容
- 323 器に充塡する.
- 324 (ii) 有効成分及び添加剤を用いて溶液又は懸濁液を調製し,
- 325 容器に充塡後、スプレー用ポンプを装着する.
- 326 (3) 本剤のうちの定量噴霧式製剤は、別に規定するもののほ
- 327 か、適切な噴霧量の均一性を有する.
- 328 (4) 本剤に用いる容器は、通例、気密容器又は耐圧性の容器
- 329 とする.

330 2.4. 口腔用半固形剤

- 331 Semi-solid Preparations for Oro-mucosal
- 332 Application

- 333 (1) 口腔用半固形剤は口腔粘膜に適用する製剤であり、クリ
- 334 ーム剤、ゲル剤又は軟膏剤がある.
- 335 (2) 本剤を製するには、通例、有効成分を添加剤と共に精製
- 336 水及びワセリンなどの油性成分で乳化するか、又は高分子ゲル
- 337 若しくは油脂を基剤として有効成分及び添加剤と共に混和して
- 338 均質とする.
- 339 (i) 口腔用クリーム剤は、「11.5.クリーム剤」の製法に準
- 340 じる.
- 341 (ii) 口腔用ゲル剤は、「11.6.ゲル剤」の製法に準じる.
- 342 (iii) 口腔用軟膏剤は,「11.4.軟膏剤」の製法に準じる.
- 343 本剤のうち、変質しやすいものは、用時調製する.
- 344 (3) 本剤で多回投与容器に充塡するものは、微生物の発育を
- 345 阻止するに足りる量の適切な保存剤を加えることができる.
- 346 (4) 本剤は、口腔粘膜に適用する上で適切な粘性を有する.
- 347 (5) 本剤に用いる容器は、通例、気密容器とする. 製剤の品
- 348 質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過性の容器
 - 49 を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す.

350 3. 注射により投与する製剤

351 Preparations for Injection

352 3.1. 注射剤

353 Injections

- 354 (1) 注射剤は、皮下、筋肉内又は血管などの体内組織・器官
- 355 に直接投与する,通例,溶液,懸濁液若しくは乳濁液,又は用
- 356 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.
- 357 本剤には、輸液剤、埋め込み注射剤及び持続性注射剤が含ま 358 れる.
- 359 (2) 本剤のうち溶液、懸濁液又は乳濁液の製剤を製するには、
- 360 通例,次の方法による.361 (i) 有効成分をそのまま,又は有効成分に添加剤を加えた
- 362 ものを注射用水、ほかの水性溶剤又は非水性溶剤などに溶解、
- 363 懸濁若しくは乳化して均質としたものを注射剤用の容器に充
- 364 塡して密封し、滅菌する.
- 365 (ii) 有効成分をそのまま、又は有効成分に添加剤を加えた
- 366 ものを注射用水、ほかの水性溶剤又は非水性溶剤などに溶解、
- 367 懸濁若しくは乳化して均質としたものを無菌ろ過するか、無
- 368 菌的に調製して均質としたものを注射剤用の容器に充塡して
- 369 密封する.
- 370 ただし、微生物による汚染に十分に注意し、調製から滅菌に
- 371 至る操作は注射剤の組成や貯法を考慮してできるだけ速やかに
- 372 行う. 有効成分の濃度を%で示す場合にはw/v%を意味する.
- 373 用時溶解又は用時懸濁して用いる本剤で、その名称に「注射
- 374 用」の文字を冠するものには、溶解液又は懸濁用液(以下、
- 375 「溶解液など」という.)を添付することができる.
- 376 (3) 有効成分が溶液中で分解又は失活することを防ぐために、 377 凍結乾燥注射剤又は粉末注射剤として製することができる.
- 378 (i) 凍結乾燥注射剤

382

- 379 凍結乾燥注射剤は,通例,有効成分をそのまま,又は有効
- 380 成分及び賦形剤などの添加剤を注射用水に溶解し,無菌ろ過 381 し,注射剤用の容器に充塡した後に凍結乾燥するか,又は専
 - 用容器で凍結乾燥した後に直接の容器に充塡して製する.

- 383 (ii) 粉末注射剤
- 384 粉末注射剤は、通例、無菌ろ過により処理した後、晶析に 385 より得た粉末又はその粉末に滅菌処理した添加剤を加えて注
- 386 射剤用の容器に充塡して製する.
- 387 (4) 薬液調製時若しくは投薬時の過誤,細菌汚染若しくは異
- 388 物混入の防止,又は緊急投与を目的に,充填済みシリンジ剤又
- 389 はカートリッジ剤として製することができる.
- 390 (i) 充塡済みシリンジ剤
- 391 充塡済みシリンジ剤は、通例、有効成分をそのまま、又は
- 392 有効成分及び添加剤を用いて溶液、懸濁液又は乳濁液を調製
- 393 して注射筒に充塡して製する.
- 394 (ii) カートリッジ剤
- 395 カートリッジ剤は,通例,有効成分をそのまま,又は有効 396 成分及び添加剤を用いて溶液,懸濁液又は乳濁液を調製して
- 397 カートリッジに充塡して製する.
- 398 カートリッジ剤は、薬液が充填されたカートリッジを専用
- 399 の注入器に入れて用いる.
- 400 (5) 本剤を製するに用いる溶剤、又は本剤に添付する溶解液
- 401 などは、本剤の使用に際して無害なものでなければならない.
- 402 また、本剤の治療効果を妨げるものであってはならない.
- 403 溶剤を分けて次の2種類とし、それぞれの条件に適合する.
- 404 (i) 水性溶剤:水性注射剤の溶剤には、注射用水を用いる.
- 405 ただし、通例、生理食塩液、リンゲル液又はそのほかの適切
- 406 な水性溶液をこれに代用することができる.
- 407 これらの水性溶剤は、皮内、皮下及び筋肉内投与のみに用
- 408 いるものを除き、別に規定するもののほか、エンドトキシン
- 409 試験法 ⟨4.01⟩ に適合する.
- 410 エンドトキシン試験法〈4.01〉の適用が困難な場合は、発
- 411 熱性物質試験法 (4.04) を適用できる.
- 412 (ii) 非水性溶剤:油性注射剤の溶剤には,通例,植物油を
- 413 用いる. この溶剤は、別に規定するもののほか、10℃で澄
- 414 明で、酸価0.56以下、けん化価 $185 \sim 200$ 、ョウ素価 $79 \sim$
- 415 137のもので、鉱油試験法 (1.05) に適合する.
- 416 親水性注射剤の溶剤には、通例、エタノールなど水に混和
- 417 する有機溶剤を用いる.
- 418 (6) 本剤には、別に規定するもののほか、着色だけを目的と
- 419 する物質を加えてはならない.
- 420 (7) 本剤で水性溶剤を用いるものは、血液又は体液と等張に
- 421 するため、塩化ナトリウム又はそのほかの添加剤を、また、
- 422 pHを調節するため酸又はアルカリを加えることができる.
- 423 (8) 本剤で分割投与するものは、微生物の発育を阻止するに
- 424 足りる量の適切な保存剤を加えることができる.
- 425 (9) 本剤及び添付された溶解液などは、皮内、皮下及び筋肉
- 426 内投与のみに用いるものを除き、別に規定するもののほか、エ
- 427 ンドトキシン試験法〈4.01〉に適合する. ただし, エンドトキ
- 428 シン試験法 〈4.01〉の適用が困難な場合は、発熱性物質試験法
- 429 〈4.04〉を適用できる.
- 430 (10) 本剤及び添付された溶解液などは、別に規定するものの
- 431 ほか, 無菌試験法 ⟨4.06⟩ に適合する.
- 432 (11) 本剤の容器は、注射剤用ガラス容器試験法 (7.01) の規
- 433 定に適合する無色のものである. ただし, 別に規定する場合は,
- 434 注射剤用ガラス容器試験法〈7.01〉の規定に適合する着色容器
- 435 又はプラスチック製医薬品容器試験法〈7.02〉の規定に適合す
- 436 るプラスチック製水性注射剤容器を用いることができる.

- 437 (12) 本剤のうち100 mL以上の注射剤用ガラス容器に用いる
- 438 ゴム栓は、別に規定するもののほか、輸液用ゴム栓試験法
- 439 〈7.03〉に適合する.
- 440 (13) 本剤及び添付された溶解液などは、別に規定するものの
- 441 ほか、注射剤の不溶性異物検査法 (6.06) に適合する.
- 442 (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
- 443 ほか,注射剤の不溶性微粒子試験法 〈6.07〉 に適合する.
- 444 (15) 本剤の薬液は、別に規定するもののほか、注射剤の採取
- 445 容量試験法 (6.05) に適合する.
- 446 (16) 本剤で用時溶解又は用時懸濁して用いるものは、別に規
- 447 定するもののほか、製剤均一性試験法 (6.02) に適合する.
- 448 (17) 本剤で個別容器に入った懸濁性注射剤のうち、静置によ
- 449 り均一な分散系が損なわれるおそれがある製剤は、適切な製剤
- 450 均一性を有する.
- 451 (18) 通例, 懸濁性注射剤は血管内又は脊髄腔内投与に, また,
- 452 乳濁性注射剤は脊髄腔内投与に用いない.
- 53 (19) 懸濁性注射剤中の粒子の最大粒子径は,通例, 150 μm
- 454 以下であり、乳濁性注射剤中の粒子の最大粒子径は、通例、7
- 455 µm以下である.
- 456 (20) 本剤は、これに添付する文書又はその容器若しくは被包
- 457 に、別に規定するもののほか、次の事項を記載する.
 - (i) 本剤で溶剤の規定のない場合は,本剤を製する溶剤に
- 459 注射用水若しくは0.9%以下の塩化ナトリウム液,又はpHを
- 460 調節するための酸若しくはアルカリを用いたときを除き、本
- 461 剤を製するに用いる溶剤の名称.
- 462 (ii) 本剤に溶解液などを添付するときは、溶解液などの名
- 463 称,内容量,成分及び分量又は割合.また,その外部容器又
- 464 は外部被包に溶解液などを添付していること.
- 465 (iii) 本剤に安定剤、保存剤又は賦形剤を加えたときは、そ
- 466 の名称及びその分量. ただし, 容器内の空気を二酸化炭素又
- 467 は窒素で置換したときは、その限りではない.
- 468 (21) 本剤で2 mL以下のアンプル又はこれと同等の大きさの
- 469 直接の容器若しくは直接の被包に収められたものについては、 470 その名称中の「注射液」、「注射用」又は「水性懸濁注射液」
- 471 の文字の記載は「注」, 「注用」又は「水懸注」の文字の記載
- 472 をもって代えることができる.
- 473 2 mLを超え10 mL以下のアンプル又はこれと同等の大きさ
- 474 のガラスそのほかこれに類する材質からなる直接の容器で、そ
- 475 の記載がその容器に直接印刷されているものに収められた本剤
- 476 についても、同様に記載を省略することができる.
- 477 (22) 本剤に用いる容器は、密封容器又は微生物の混入を防ぐ
- 478 ことのできる気密容器とする. 製剤の品質に水分の蒸散が影響
- 479 を与える場合は、低水蒸気透過性の容器を用いるか、又は低水
- 480 蒸気透過性の包装を施す.

481 3.1.1. 輸液剤

482 Parenteral Infusions

- 483 (1) 輸液剤は、静脈内投与する、通例、100 mL以上の注射
- 484 剤である.
- 485 (2) 主として、水分補給、電解質補正、栄養補給などの目的
- 486 で投与されるが、持続注入による治療を目的にほかの注射剤と
- 487 混合して用いることもある.

488 3.1.2. 埋め込み注射剤

489 Implants/Pellets

- 490 (1) 埋め込み注射剤は、長期にわたる有効成分の放出を目的
- 491 として、皮下、筋肉内などに埋め込み用の器具を用いて、又は
- 492 手術により適用する固形又はゲル状の注射剤である.
- 493 (2) 本剤を製するには、通例、生分解性高分子化合物を用い、
- 494 ペレット、マイクロスフェア又はゲル状の製剤とする.
- 495 (3) 本剤は、別に規定するもののほか、製剤均一性試験法
- 496 〈6.02〉に適合する.
- 497 (4) 本剤は、適切な放出特性を有する.
- 498 (5) 本剤には、注射剤の不溶性異物検査法、注射剤の不溶性
- 499 微粒子試験法及び注射剤の採取容量試験法を適用しない.

500 3.1.3. 持続性注射剤

701 Prolonged Release Injections

- 502 (1) 持続性注射剤は、長期にわたる有効成分の放出を目的と
- 503 して、筋肉内などに適用する注射剤である.
- 504 (2) 本剤を製するには、通例、有効成分を植物油などに溶解
- 505 若しくは懸濁するか、又は生分解性高分子化合物を用いたマイ
- 506 クロスフェアの懸濁液とする.
- 507 (3) 本剤は、適切な放出特性を有する.

508 4. 透析に用いる製剤

509 Preparations for Dialysis

510 4.1. 透析用剤

511 Dialysis Agents

- 512 (1) 透析用剤は、腹膜透析又は血液透析に用いる液状若しく
- 513 は用時溶解する固形の製剤である.
- 514 本剤には、腹膜透析用剤及び血液透析用剤がある.
- 515 (2) 本剤は、別に規定するもののほか、エンドトキシン試験
- 516 法 (4.01) に適合する.
- 517 (3) 本剤のうち用時溶解して用いるものは、適切な製剤均一
- 518 性を有する.

519 4.1.1. 腹膜透析用剤

520 Peritoneal Dialysis Agents

- 521 (1) 腹膜透析用剤は、腹膜透析に用いる無菌の透析用剤であ
- 522 る.
- 523 (2) 本剤を製するには、通例、有効成分に添加剤を加え、溶
- 524 剤に溶解して一定容量としたもの、又は有効成分に添加剤を加
- 525 えたものを容器に充塡し、密封する.必要に応じて滅菌する.
- 526 ただし、微生物による汚染に十分に注意し、調製から滅菌に至
- 527 る操作は製剤の組成や貯法を考慮してできるだけ速やかに行う.
- 528 有効成分の濃度を%で示す場合にはw/v%を意味する. 用時溶
- 529 解する固形の製剤の場合は、「1.1.錠剤」、「1.3.顆粒剤」など
- 530 の製法に準じる.
- 531 (3) 本剤は、pH調節剤、等張化剤などの添加剤を加えるこ
- 532 とができる.
- 533 (4) 本剤を製するに用いる溶剤は、別に規定するもののほか、
- 534 注射用水とする.
- 535 (5) 本剤は、別に規定するもののほか、無菌試験法 <4.06>
- 536 に適合する.

- 537 (6) 本剤は、別に規定するもののほか、注射剤の採取容量試
- 538 験法 (6.05) の「4.輸液剤」に適合する. ただし, 内容量の質
- 539 量(g)を密度で除して容量(mL)に換算してもよい.
- 540 (7) 本剤は、別に規定するもののほか、注射剤の不溶性異物
- 541 検査法 (6.06) に適合する.
- 542 (8) 本剤は、別に規定するもののほか、注射剤の不溶性微粒
- 543 子試験法 (6.07) に適合する.
- 544 (9) 本剤に用いる容器は、注射剤用ガラス容器試験法
- 545 〈7.01〉に適合する無色のものである. ただし, 別に規定する
- 546 場合は、注射剤用ガラス容器試験法〈7.01〉に適合する着色容
- 547 器又はプラスチック製医薬品容器試験法〈7.02〉に適合するブ
- 548 ラスチック製水性注射剤容器を用いることができる.
- 549 (10) 本剤の容器のゴム栓は、別に規定するもののほか、輸液
- 550 用ゴム栓試験法 (7.03) に適合する.
- 551 (11) 本剤に用いる容器は、通例、密封容器、又は必要に応じ
- 552 て、微生物の混入を防ぐことができる気密容器とする. 製剤の
- 553 品質に水分の蒸散が影響を与える場合は,低水蒸気透過性の容
- 554 器を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す.

555 4.1.2. 血液透析用剤

556 Hemodialysis Agents

- 57 (1) 血液透析用剤は、血液透析に用いる透析用剤である.
- 558 (2) 本剤を製するには、通例、有効成分に添加剤を加え、溶
- 559 剤に溶解して一定容量としたもの、又は有効成分に添加剤を加
- 560 えたものを容器に充塡する. 用時溶解する固形の製剤の場合は,
- 561 「1.1.錠剤」,「1.3.顆粒剤」などの製法に準じる.
- 562 (3) 本剤は、pH調節剤、等張化剤などの添加剤を加えるこ
- **563** とができる.
- 564 (4) 本剤を製するに用いる溶剤は、別に規定するもののほか、
- 565 注射用水又は透析に適した水とする.
- 566 (5) 本剤に用いる容器は、通例、微生物の混入を防ぐことの
- 567 できる気密容器とする. 製剤の品質に水分の蒸散が影響を与え
- 568 る場合は、低水蒸気透過性の容器を用いるか、又は低水蒸気透
- 569 過性の包装を施す.

570 5. 気管支・肺に適用する製剤

571 Preparations for Inhalation

572 5.1. 吸入剤

573 Inhalations

- 574 (1) 吸入剤は、有効成分をエアゾールとして吸入し、気管支
- 575 又は肺に適用する製剤である.
- 576 本剤には、吸入粉末剤、吸入液剤及び吸入エアゾール剤があ
- 577 る.
- 578 (2) 本剤の吸入投与のために適切な器具又は装置を使用する
- 579 か、又は吸入用の器具を兼ねた容器に本剤を充塡する.

580 5.1.1. 吸入粉末剤

581 Dry Powder Inhalers

- 582 (1) 吸入粉末剤は、吸入量が一定となるように調製された、
- 583 固体粒子のエアゾールとして吸入する製剤である.
- 584 (2) 本剤を製するには、通例、有効成分を微細な粒子とし、

- 585 必要に応じて乳糖などの添加剤と混和して均質とする.
- 586 (3) 本剤のうち定量吸入式の製剤は、適切な有効成分の送達
- 587 量の均一性を有する.
- 588 (4) 本剤の有効成分の粒子は、空気力学的に適切な粒子径を
- 589 有する.
- 590 (5) 本剤に用いる容器は、通例、密閉容器とする. 製剤の品
- 591 質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用いるか、又
- 592 は防湿性の包装を施す.

593 5.1.2. 吸入液剤

594 Inhalation Liquids and Solutions

- 595 (1) 吸入液剤は、ネブライザなどにより適用する液状の吸入
- 596 剤である.
- 597 (2) 本剤を製するには、通例、有効成分に溶剤及び適切な等
- 598 張化剤, pH調節剤などを加え, 混和して均質に溶解又は懸濁
- 599 し、必要に応じて、ろ過する.
- 600 (3) 本剤で多回投与容器に充塡するものは、微生物の発育を
- 601 阻止するに足りる量の適切な保存剤を加えることができる.
- 602 (4) 本剤に用いる容器は、通例、気密容器とする. 製剤の品
- 603 質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過性の容器
- 604 を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す.

605 5.1.3. 吸入エアゾール剤

606 Metered-Dose Inhalers

- 607 (1) 吸入エアゾール剤は、容器に充塡した噴射剤と共に、一
- 608 定量の有効成分を噴霧する定量噴霧式吸入剤である.
- 609 (2) 本剤を製するには、通例、有効成分に溶剤及び適切な分
- 610 散剤, 安定化剤などを加えて, 溶液又は懸濁液とし, 液状の噴
- 611 射剤と共に耐圧性の容器に充塡し、定量バルブを装着する.
- 612 (3) 本剤は、適切な有効成分の送達量の均一性を有する.
- 613 (4) 本剤の有効成分の粒子は、空気力学的に適切な粒子径を
- 614 有する.
- 615 (5) 本剤に用いる容器は、通例、耐圧性の密封容器とする.

616 6. 目に投与する製剤

617 Preparations for Ophthalmic Application

618 6.1. 点眼剤

619 Ophthalmic Liquids and Solutions

- 620 (1) 点眼剤は、結膜嚢などの眼組織に適用する、液状、又は
- 621 用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.
- 622 (2) 本剤を製するには、通例、有効成分に添加剤を加え、溶
- 623 剤などに溶解若しくは懸濁して一定容量としたもの、又は有効
- 624 成分に添加剤を加えたものを容器に充填する. ただし、微生物
- 625 による汚染に十分に注意し、調製から滅菌までの操作は製剤の
- 020 による行来に「分に任意し、嗣表から陝西よくの末下は表別の
- 626 組成や貯法を考慮してできるだけ速やかに行う. 有効成分の濃
- 627 度を%で示す場合にはw/v%を意味する.
- 628 用時溶解又は用時懸濁して用いる本剤で、その名称に「点眼
- 629 用」の文字を冠するものには、溶解液又は懸濁用液(以下、
- 630 「溶解液など」という.)を添付することができる.
- 631 (3) 本剤を製するに用いる溶剤、又は本剤に添付された溶解
- 632 液などは、本剤の使用に際して無害なものでなければならない.

- 633 また、本剤の治療効果を妨げるものであってはならない.
- 634 溶剤を分けて次の2種類とする.
 - (i) 水性溶剤:水性点眼剤の溶剤には、精製水又は適切な
- 636 水性溶剤を用いる.添付する溶解液には、滅菌精製水又は滅
- 637 菌した水性溶剤を用いる.

635

638

- (ii) 非水性溶剤:非水性点眼剤の溶剤には,通例,植物油
- 639 を用いる。また、そのほかの適切な有機溶剤も非水性溶剤と
- 640 して用いることができる.
- 641 (4) 本剤又は本剤に添付された溶解液などには、別に規定す
- 642 るもののほか、着色だけを目的とする物質を加えてはならない.
- 643 (5) 本剤には、涙液と等張にするため塩化ナトリウム又はそ
- 644 のほかの添加剤を、また、pHを調節するため酸又はアルカリ
- 645 を加えることができる.
- 646 (6) 本剤及び添付された溶解液などは、別に規定するものの
- 647 ほか, 無菌試験法 (4.06) に適合する.
- 648 (7) 本剤で多回投与容器に充塡するものは、微生物の発育を
- 649 阻止するに足りる量の適切な保存剤を加えることができる.
- 650 (8) 本剤で水溶液であるもの又は本剤に添付された水性の溶
- 651 解液などは、別に規定するもののほか、点眼剤の不溶性異物検
- 652 査法 (6.11) に適合する.
- 653 (9) 本剤及び添付された溶解液などは、別に規定するものの
- 654 ほか, 点眼剤の不溶性微粒子試験法 (6.08) に適合する.
- 655 (10) 懸濁性点眼剤中の粒子は,通例,最大粒子径75 μm以下
- 656 である.
- 657 (11) 本剤に用いる容器は、通例、点眼剤の不溶性異物検査法
- 658 〈6.11〉の試験に支障をきたさない透明性のある気密容器とす
- 659 る. 製剤の品質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気
- 660 透過性の容器を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す.

661 6.2. 眼軟膏剤

662 Ophthalmic Ointments

- 663 (1) 眼軟膏剤は、結膜嚢などの眼組織に適用する半固形の無
- 664 菌製剤である.
- 665 (2) 本剤を製するには、通例、ワセリンなどの基剤と有効成
- 666 分の溶液又は微細な粉末を混和して均質とし、容器に充塡する.
- 667 ただし、微生物による汚染に十分に注意し、調製から滅菌まで
- 668 の操作は製剤の組成や貯法を考慮してできるだけ速やかに行う.
- 669 (3) 本剤で多回投与容器に充填するものは、微生物の発育を
- 670 阻止するに足りる量の適切な保存剤を加えることができる.
- 671 (4) 本剤は、別に規定するもののほか、無菌試験法 (4.06)
- 672 に適合する. ただし、別に規定するもののほか、メンブランフ
- 673 ィルター法により試験を行う.
- 674 (5) 本剤は、別に規定するもののほか、眼軟膏剤の金属性異
- 675 物試験法 (6.01) に適合する.
- 676 (6) 本剤中の粒子の最大粒子径は,通例,75 μm以下である.
- 677 (7) 本剤は、眼組織に適用する上で適切な粘性を有する.
- 678 (8) 本剤に用いる容器は、通例、微生物の混入を防ぐことの
- 679 できる気密容器とする. 製剤の品質に水分の蒸散が影響を与え
- 680 る場合は、低水蒸気透過性の容器を用いるか、又は低水蒸気透
- 681 過性の包装を施す.

682 7. 耳に投与する製剤

83 Preparations for Otic Application

684 7.1. 点耳剤

685 Ear Preparations

- 686 (1) 点耳剤は、外耳又は中耳に投与する、液状、半固形又は
- 687 用時溶解若しくは用時懸濁して用いる固形の製剤である.
- 688 (2) 本剤を製するには、通例、有効成分に添加剤を加え、溶
- 689 剤などに溶解若しくは懸濁して一定容量としたもの、又は有効
- 690 成分に添加剤を加えたものを容器に充塡する. ただし、微生物
- 691 による汚染に十分に注意し、操作は製剤の組成や貯法を考慮し
- 692 てできるだけ速やかに行う. 有効成分の濃度を%で示す場合に
- 693 はw/v%を意味する.
- 694 本剤を,無菌に製する場合は,「6.1.点眼剤」の製法に準じ
- 695 る.
- 696 用時溶解又は用時懸濁して用いる本剤で、その名称に「点耳
- 697 用」の文字を冠するものには、溶解液又は懸濁用液(以下、
- 698 「溶解液など」という.)を添付することができる.
- 699 (3) 本剤を製するに用いる溶剤、又は本剤に添付する溶解液
- 700 などを分けて次の2種類とする.
- 701 (i) 水性溶剤:水性点耳剤の溶剤及び添付する溶解液など
- 702 には、精製水又は適切な水性溶剤を用いる.
- 703 ただし、無菌に製する場合は、添付する溶解液などには、
- 704 滅菌精製水又は滅菌した水性溶剤を用いる.
- 705 (ii) 非水性溶剤:非水性点耳剤の溶剤には,通例,植物油
- 706 を用いる.また,そのほかの適切な有機溶剤も非水性溶剤
- 707 として用いることができる.
- 708 (4) 本剤又は本剤に添付する溶解液などには、別に規定する
- 709 もののほか、着色だけを目的とする物質を加えてはならない.
- 710 (5) 本剤で多回投与容器に充塡するものは、微生物の発育を
- 711 阻止するに足りる量の適切な保存剤を加えることができる.
- 712 (6) 本剤及び添付された溶解液などで、無菌に製する場合は、
- 713 別に規定するもののほか、無菌試験法 (4.06) に適合する.
- 714 (7) 本剤に用いる容器は、通例、気密容器とする. 製剤の品
- 715 質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過性の容器
- 716 を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す.

717 8. 鼻に適用する製剤

718 Preparations for Nasal Application

719 8.1. 点鼻剤

720 Nasal Preparations

- 721 (1) 点鼻剤は、鼻腔又は鼻粘膜に投与する製剤である.
- 722 本剤には、点鼻粉末剤及び点鼻液剤がある.
- 723 (2) 本剤は、必要に応じて、スプレーポンプなどの適切な噴
- 724 霧用の器具を用いて噴霧吸入する.
- 725 (3) 本剤のうち、定量噴霧式製剤は、別に規定するもののほ
- 726 か、適切な噴霧量の均一性を有する.

727 8.1.1. 点鼻粉末剤

728 Nasal Dry Powder Inhalers

729 (1) 点鼻粉末剤は、鼻腔に投与する微粉状の点鼻剤である.

- 730 (2) 本剤を製するには、通例、有効成分を適度に微細な粒子
- 731 とし、必要に応じて添加剤と混和して均質とする.
- 732 (3) 本剤に用いる容器は、通例、密閉容器とする. 製剤の品
- 733 質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用いるか、又
- 734 は防湿性の包装を施す.

735 8.1.2. 点鼻液剤

Nasal Liquids and Solutions

- 737 (1) 点鼻液剤は、鼻腔に投与する液状、又は用時溶解若しく
- 738 は用時懸濁して用いる固形の点鼻剤である.
- 739 (2) 本剤を製するには、通例、有効成分に溶剤及び添加剤な
- 740 どを加え、溶解又は懸濁し、必要に応じて、ろ過する. 等張化
- 741 剤, pH調節剤などを用いることができる.
- 742 (3) 用時溶解又は用時懸濁して用いる本剤で,その名称に
- 743 「点鼻用」の文字を冠するものには、溶解液又は懸濁用液を添
- 744 付することができる.
- 745 (4) 本剤で多回投与容器に充塡するものは、微生物の発育を
- 746 阻止するに足りる量の適切な保存剤を加えることができる.
- 747 (5) 本剤に用いる容器は、通例、気密容器とする. 製剤の品
- 748 質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過性の容器
- 749 を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す.

750 9. 直腸に適用する製剤

751 Preparations for Rectal Application

752 9.1. 坐剤

753 Suppositories for Rectal Application

- 754 (1) 坐剤は、直腸内に適用する、体温によって溶融するか、
- 755 又は水に徐々に溶解若しくは分散することにより有効成分を放
- 756 出する一定の形状の半固形の製剤である.
- 757 (2) 本剤を製するには、通例、有効成分に分散剤、乳化剤な
- 758 どの添加剤を加えて混和して均質としたものを、加熱するなど
- 759 して液状化させた基剤中に溶解又は均一に分散させ、容器に一
- 760 定量充塡し、固化・成形する. 基剤として、通例、油脂性基剤
- 761 又は親水性基剤を用いる.
- 762 (3) 本剤は,通例,円錘形又は紡錘形である.
- 763 (4) 本剤は、別に規定するもののほか、製剤均一性試験法
- 764 〈6.02〉に適合する.
- 765 (5) 本剤は、適切な放出性を有する.
- 766 (6) 本剤に用いる容器は、通例、密閉容器とする. 製剤の品
- 767 質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用いるか、又
- 768 は防湿性の包装を施す.

769 9.2. 直腸用半固形剤

770 Semi-solid Preparations for Rectal Application

- 771 (1) 直腸用半固形剤は肛門周囲又は肛門内に適用する製剤で
- 772 あり、クリーム剤、ゲル剤又は軟膏剤がある.
- 773 (2) 本剤を製するには、通例、有効成分を添加剤と共に精製
- 774 水及びワセリンなどの油性成分で乳化するか、又は高分子ゲル
- 775 若しくは油脂を基剤として有効成分及び添加剤と共に混和して
- 776 均質とする.

- 777 (i) 直腸用クリーム剤は,「11.5.クリーム剤」の製法に準
- 778 じる.
- 779 (ii) 直腸用ゲル剤は、「11.6.ゲル剤」の製法に準じる.
- 780 (iii) 直腸用軟膏剤は,「11.4.軟膏剤」の製法に準じる.
- 781 本剤のうち、変質しやすいものは、用時調製する.
- 782 (3) 本剤で多回投与容器に充塡するものは、微生物の発育を
- 783 阻止するに足りる量の適切な保存剤を加えることができる.
- 784 (4) 本剤は、直腸に適用する上で適切な粘性を有する.
- 785 (5) 本剤に用いる容器は,通例,気密容器とする.製剤の品
- 786 質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過性の容器
- 787 を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す.

788 9.3. 注腸剤

789 Enemas for Rectal Application

- 790 (1) 注腸剤は、肛門を通して適用する液状又は粘稠なゲル状
- 791 の製剤である.
- 792 (2) 本剤を製するには,通例,精製水又は適切な水性溶剤を
- 793 用い,有効成分を溶剤などに溶解又は懸濁して一定容量とし,
- 794 容器に充塡する. 分散剤, 安定化剤, pH調節剤などを用いる
- 795 ことができる.
- 796 (3) 本剤に用いる容器は、通例、気密容器とする. 製剤の品
- 797 質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過性の容器
- 798 を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す.

799 10. 腟に適用する製剤

800 Preparations for Vaginal Application

801 10.1. 腟錠

802 Tablets for Vaginal Use

- 803 (1) 腟錠は、腟に適用する、水に徐々に溶解又は分散するこ
- 804 とにより有効成分を放出する一定の形状の固形の製剤である.
- 805 (2) 本剤を製するには、通例、「1.1.錠剤」の製法に準じる
- 806 (3) 本剤は、別に規定するもののほか、製剤均一性試験法
- 807 〈6.02〉に適合する.
- 808 (4) 本剤は、適切な放出性を有する.
- 809 (5) 本剤に用いる容器は、通例、密閉容器とする. 製剤の品
- 810 質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用いるか、又
- 811 は防湿性の包装を施す.

812 10.2. 腟用坐剤

813 Suppositories for Vaginal Use

- 814 (1) 腟用坐剤は、腟に適用する、体温によって溶融するか、
- 815 又は水に徐々に溶解若しくは分散することにより有効成分を放
- 816 出する一定の形状の半固形の製剤である.
- 817 (2) 本剤を製するには、「9.1.坐剤」の製法に準じる.
- 818 (3) 本剤は,通例,球形又は卵形である.
- 819 (4) 本剤は、別に規定するもののほか、製剤均一性試験法
- 820 〈6.02〉に適合する.
- 821 (5) 本剤は、適切な放出性を有する.
- 822 (6) 本剤に用いる容器は、通例、密閉容器とする. 製剤の品

- 823 質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用いるか、又
- 824 は防湿性の包装を施す.

825 11. 皮膚などに適用する製剤

826 Preparations for Cutaneous Application

- 827 (1) 皮膚に適用する製剤には、皮膚を通して有効成分を全身
- 828 循環血流に送達させることを目的とした経皮吸収型製剤も含ま
- 829 れる. 経皮吸収型製剤からの有効成分の放出速度は, 通例, 適
- 830 切に調節される.

831 11.1. 外用固形剤

832 Solid Dosage Forms for Cutaneous Application

- 833 (1) 外用固形剤は、皮膚(頭皮を含む)又は爪に、塗布又は散
- 834 布する固形の製剤である.
- 835 本剤には外用散剤が含まれる.
- 836 (2) 本剤の分包品は、別に規定するもののほか、製剤均一性
- 837 試験法 (6.02) に適合する.
- 838 (3) 本剤に用いる容器は、通例、密閉容器とする. 製剤の品
- 839 質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用いるか、又
- 840 は防湿性の包装を施す.

841 11.1.1. 外用散剤

842 Powders for Cutaneous Application

- 843 (1) 外用散剤は、粉末状の外用固形剤である.
- 844 (2) 本剤を製するには,通例,有効成分に賦形剤などの添加
- 845 剤を加えて混和して均質とした後、粉末状とする.

346 11.2. 外用液剤

847 Liquids and Solutions for Cutaneous Application

- 848 (1) 外用液剤は、皮膚(頭皮を含む)又は爪に塗布する液状の
- 849 製剤である.
- 850 本剤には、リニメント剤及びローション剤が含まれる.
- 851 (2) 本剤を製するには、通例、有効成分に溶剤、添加剤など
- 852 を加え、溶解、乳化又は懸濁し、必要に応じて、ろ過する.
- 853 本剤のうち、変質しやすいものは、用時調製する.
- 854 (3) 本剤の分包品は、乳化又は懸濁したものを除き、別に規
- 855 定するもののほか、製剤均一性試験法 (6.02) に適合する.
- 856 (4) 本剤に用いる容器は、通例、気密容器とする. 製剤の品
- 857 質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過性の容器
- 858 を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す.

859 11.2.1. リニメント剤

860 Liniments

- 861 (1) リニメント剤は、皮膚にすり込んで用いる液状又は泥状
- 862 の外用液剤である.

863 11.2.2. ローション剤

864 Lotions

- 865 (1) ローション剤は、有効成分を水性の液に溶解又は乳化若
- 866 しくは微細に分散させた外用液剤である.
- 867 (2) 本剤を製するには、通例、有効成分、添加剤及び精製水

- 868 を用いて溶液、懸濁液又は乳濁液として全体を均質とする.
- 869 (3) 本剤は、保存中に成分を分離することがあっても、その
- 870 本質が変化していないときは、用時混和して均質とする.

871 11.3. スプレー剤

872 Sprays for Cutaneous Application

- 873 (1) スプレー剤は、有効成分を霧状、粉末状、泡沫状、又は
- 874 ペースト状などとして皮膚に噴霧する製剤である.
- 875 本剤には、外用エアゾール剤及びポンプスプレー剤がある.
- 876 (2) 本剤を製するには、通例、有効成分の溶液又は懸濁液を
- 877 調製し、必要に応じて、ろ過した後、容器に充填する.
- 878 (3) 本剤のうち、定量噴霧式製剤は、別に規定するもののほ
- 879 か、適切な噴霧量の均一性を有する.

880 11.3.1. 外用エアゾール剤

881 Aerosols for Cutaneous Application

- 882 (1) 外用エアゾール剤は、容器に充填した液化ガス又は圧縮
- 883 ガスと共に有効成分を噴霧するスプレー剤である.
- 884 (2) 本剤を製するには,通例,有効成分の溶液又は懸濁液を
- 885 調製し、液状の噴射剤と共に耐圧性の容器に充填し、連続噴射
- 886 バルブを装着する.必要に応じて、分散剤、安定化剤などを用
- 887 いる.
- 888 (3) 本剤に用いる容器は、通例、耐圧性の容器とする.

889 11.3.2. ポンプスプレー剤

890 Pump Sprays for Cutaneous Application

- 891 (1) ポンプスプレー剤は、ポンプにより容器内の有効成分を
- 892 噴霧するスプレー剤である.
- 893 (2) 本剤を製するには、通例、有効成分及び添加剤を溶解又
- 894 は懸濁し、充塡後の容器にポンプを装着する.
- 895 (3) 本剤に用いる容器は、通例、気密容器とする. 製剤の品
- 896 質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過性の容器
- 897 を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す.

898 11.4. 軟膏剤

899 Ointments

- 900 (1) 軟膏剤は、皮膚に塗布する、有効成分を基剤に溶解又は
- 901 分散させた半固形の製剤である.
- 902 本剤には、油脂性軟膏剤及び水溶性軟膏剤がある.
- 903 (2) 油脂性軟膏剤を製するには、通例、油脂類、ろう類、パ
- 904 ラフィンなどの炭化水素類などの油脂性基剤を加温して融解し,
- 905 有効成分を加え、混和して溶解又は分散させ、全体が均質にな
- 906 るまで混ぜて練り合わせる.
- 907 水溶性軟膏剤を製するには、通例、マクロゴールなどの水溶
- 908 性基剤を加温して融解し、有効成分を加え、全体が均質になる
- 909 まで混ぜて練り合わせる.
- 910 本剤のうち、変質しやすいものは、用時調製する.
- 911 (3) 本剤は、皮膚に適用する上で適切な粘性を有する.
- 912 (4) 本剤に用いる容器は、通例、気密容器とする. 製剤の品
- 913 質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過性の容器
- 914 を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す.

915 11.5. クリーム剤

916 Creams

- 917 (1) クリーム剤は、皮膚に塗布する、水中油型又は油中水型
- 918 に乳化した半固形の製剤である.油中水型に乳化した親油性の
- 919 製剤については油性クリーム剤と称することができる.
- 920 (2) 本剤を製するには、通例、ワセリン、高級アルコールな
- 921 どをそのまま、又は乳化剤などの添加剤を加えて油相とし、別
- 922 に、精製水をそのまま、又は乳化剤などの添加剤を加えて水相
- 923 とし、そのいずれかの相に有効成分を加えて、それぞれ加温し、
- 924 油相及び水相を合わせて全体が均質になるまでかき混ぜて乳化925 する.
- 926 本剤のうち、変質しやすいものは、用時調製する.
- 927 (3) 本剤は、皮膚に適用する上で適切な粘性を有する.
- 928 (4) 本剤に用いる容器は、通例、気密容器とする. 製剤の品
- 929 質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過性の容器
- 930 を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す.

931 11.6. ゲル剤

932 **Gels**

- 933 (1) ゲル剤は、皮膚に塗布するゲル状の製剤である.
- 934 本剤には、水性ゲル剤及び油性ゲル剤がある.
- 935 (2) 本剤を製するには, 通例, 次の方法による.
- 936 (i) 水性ゲル剤は、有効成分に高分子化合物、そのほかの
- 937 添加剤及び精製水を加えて溶解又は懸濁させ、加温及び冷却、
- 938 又はゲル化剤を加えることにより架橋させる.
- 939 (ii) 油性ゲル剤は、有効成分にグリコール類、高級アルコ
- 940 ールなどの液状の油性基剤及びそのほかの添加剤を加えて混
- 941 和する.
- 942 (3) 本剤は、皮膚に適用する上で適切な粘性を有する.
- 943 (4) 本剤に用いる容器は、通例、気密容器とする. 製剤の品
- 944 質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過性の容器
- 945 を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す.

946 11.7. 貼付剤

947 Patches

- 948 (1) 貼付剤は、皮膚に貼付する製剤である.
- 949 本剤には、テープ剤及びパップ剤がある.
- 950 (2) 本剤を製するには、通例、高分子化合物又はこれらの混
- 951 合物を基剤とし、有効成分を基剤と混和し均質として、支持体
- 952 又はライナー(剝離体)に展延して成形する. また, 放出調節膜
- 953 を用いた経皮吸収型製剤とすることができる.必要に応じて,
- 954 粘着剤,吸収促進剤などを用いる.
- 955 (3) 本剤のうち、経皮吸収型製剤は、別に規定するもののほ
- 956 か,製剤均一性試験法 (6.02) に適合する.
- 957 (4) 本剤は、別に規定するもののほか、粘着力試験法
- 958 〈6.12〉に適合する.
- 959 (5) 本剤は、別に規定するもののほか、皮膚に適用する製剤
- 960 の放出試験法 (6.13) に適合する.

961 11.7.1. テープ剤

62 Tapes

- 963 (1) テープ剤は、ほとんど水を含まない基剤を用いる貼付剤
- 964 である.
- 965 本剤には、プラスター剤及び硬膏剤を含む.
- 966 (2) 本剤を製するには、通例、樹脂、プラスチック、ゴムな
- 967 どの非水溶性の天然又は合成高分子化合物を基剤とし、有効成
- 968 分をそのまま、又は有効成分に添加剤を加え、全体を均質とし、
- 969 布に展延又はプラスチック製フィルムなどに展延若しくは封入
- 970 して成形する. また, 有効成分と基剤又はそのほかの添加剤か
- 971 らなる混合物を放出調節膜,支持体及びライナー(剝離体)でで
- 972 きた放出体に封入し成形して製することができる.
- 973 (3) 本剤に用いる容器は、通例、密閉容器とする. 製剤の品
- 974 質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用いるか、又
- 975 は防湿性の包装を施す.
- 976 11.7.2. パップ剤

977 Cataplasms/Gel Patches

- 978 (1) パップ剤は、水を含む基剤を用いる貼付剤である.
- 979 (2) 本剤を製するには、通例、有効成分を精製水、グリセリ
- 980 ンなどの液状の物質と混和し、全体を均質にするか、水溶性高
- 981 分子, 吸水性高分子などの天然又は合成高分子化合物を精製水
- 982 と混ぜて練り合わせ、有効成分を加え、全体を均質にし、布な
- 983 どに展延して成形する.
- 984 (3) 本剤に用いる容器は、通例、気密容器とする. 製剤の品
- 985 質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過性の容器
- 986 を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す.

1 [4] 生薬関連製剤各条

2 生薬関連製剤

3 Preparations Related to Crude Drugs

- 4 (1) 生薬関連製剤は、主として生薬を原料とする製剤であり、
- 5 エキス剤, 丸剤, 酒精剤, 浸剤・煎剤, 茶剤, チンキ剤, 芳香
- 6 水剤及び流エキス剤を含む.
- 7 生薬関連製剤各条は、剤形の定義、製法、試験法、容器、包
- 8 装及び貯法を示すものである.
- 9 (2) 生薬関連製剤各条における試験法及び容器,包装に関す
- 10 る記述は基本的な要求事項であり、また、製法は一般的な製法
- 11 を示したものである.

12 1. エキス剤

13 Extracts

- 14 (1) エキス剤は、生薬の浸出液を濃縮して製したもので、通
- 15 例, 次の2種類がある.
- 16 (i) 軟エキス剤
- 17 (ii) 乾燥エキス剤
- 18 (2) 本剤を製するには、別に規定するもののほか、通例、次
- 19 の方法による.
- 20 (i) 適切な大きさとした生薬に適切な浸出剤を加え,一定
- 21 時間冷浸, 温浸又は「6.チンキ剤」の(2)(ii)パーコレーショ
- 22 ン法に準じて浸出し、浸出液をろ過し、適切な方法で濃縮又
- 23 は乾燥する. 軟エキス剤は水あめ様の稠度とし、乾燥エキス
- 24 剤は砕くことができる固塊, 粒状又は粉末とする.
- 25 成分含量の規定があるものは、その一部をとり、定量し、
- 26 必要に応じて適切な賦形剤を加えて、規定の含量に調節する.
- 27 (ii) 適切な大きさとした生薬を処方に従って一定量ずつ量
- 28 り、全量に水10~20倍量を加え、一定時間加熱し、遠心分
- 29 離などにより固液分離する. 得られた浸出液を適切な方法で
- 30 濃縮又は乾燥し、軟エキス剤は水あめ様の稠度とし、乾燥エ
- 31 キス剤は砕くことができる固塊、粒状又は粉末とする.
- 32 (3) 本剤は、これを製するに用いた生薬の臭味がある.
- 33 (4) 本剤は、別に規定するもののほか、次に示すエキス剤に
- 34 おける重金属試験法の検液及び比較液の調製を行った後,重金
- 35 属試験法 (1.07) に適合する.
- 36 なお、検液及び比較液の調製法は次による.
- 37 本剤0.30 gを強熱して灰化し、希塩酸3 mLを加えて加温し
- 38 た後, ろ過し, 残留物を水5 mLずつで2回洗い, ろ液及び洗液
- 39 を合わせ、フェノールフタレイン試液を1滴加えた後、アンモ
- 40 ニア試液を液が微赤色となるまで滴加し、必要に応じてろ過し、
- 41 希酢酸2 mL及び水を加えて50 mLとし、検液とする.
- 42 比較液は希塩酸3 mLを量り,以下検液の調製法と同様に操
- 43 作し, 鉛標準液3.0 mL及び水を加えて50 mLとする.
- 44 (5) 本剤に用いる容器は、気密容器とする.

46 2. 丸剤

47 Pills

- 48 (1) 丸剤は、経口投与する球状の製剤である.
- 49 (2) 本剤を製するには,通例,有効成分に賦形剤,結合剤,
- 50 崩壊剤又はそのほか適切な添加剤を加えて混和して均質とした
- 51 後,適切な方法で球状に成形する.また,適切な方法により,
- 52 コーティングを施すことができる.
- 53 (3) 本剤は、別に規定するもののほか、崩壊試験法 〈6.09〉
- 54 に適合する.
- 55 (4) 本剤に用いる容器は、通例、密閉容器又は気密容器とす
- 56 る.

57 3. 酒精剤

58 Spirits

- 59 (1) 酒精剤は、通例、揮発性の有効成分をエタノール又はエ
- 60 タノールと水の混液に溶解して製した液状の製剤である.
- 61 (2) 本剤は、火気を避けて保存する.
- 62 (3) 本剤に用いる容器は、気密容器とする.

63 4. 浸剤·煎剤

64 Infusions and Decoctions

- 65 (1) 浸剤及び煎剤は、いずれも生薬を、通例、常水で浸出し
- 66 て製した液状の製剤である.
- 67 (2) 本剤を製するには、通例、生薬を次の大きさとし、その
- 68 適量を, 浸煎剤器に入れる.

 葉, 花, 全草
 粗切

 材, 茎, 皮, 根, 根茎
 中切

種子,果実 細切

- 69 (i) 浸剤:通例,生薬 $50~{
 m g}$ に常水 $50~{
 m mL}$ を加え,約15分間
- 70 潤した後,熱した常水900 mLを注ぎ,数回かき混ぜながら71 5分間加熱し,冷後,布ごしする.
- 72 (ii) 煎剤:通例,一日量の生薬に常水 $400 \sim 600 \text{ mL}$ を加
- 73 え,30分以上かけて半量を目安として煎じ,温時,布ごし 74 する.
- 75 本剤は, 用時調製する.
 - 6 (3) 本剤は、これを製するに用いた生薬の臭味がある.
- 77 (4) 本剤に用いる容器は、通例、気密容器とする.

78 5. 茶剤

79 **Teabags**

- 80 (1) 茶剤は,通例,生薬を粗末から粗切の大きさとし,一日
- 81 量又は一回量を紙又は布の袋に充塡した製剤である.
- 82 (2) 本剤は、通例、「4.浸剤・煎剤」の製法に準じ用いられ
- 83 3.
- 84 (3) 本剤に用いる容器は、通例、密閉容器又は気密容器とす
- 85 る.

86 6. チンキ剤

87 Tinctures

88 (1) チンキ剤は、通例、生薬をエタノール又はエタノールと

2 [4] 生薬関連製剤各条

- 89 精製水の混液で浸出して製した液状の製剤である.
- (2) 本剤を製するには、別に規定するもののほか、通例、生 90
- 薬を粗末又は細切とし、次の浸出法又はパーコレーション法に 91 92
- 93 (i) 浸出法:生薬を適切な容器に入れ,全量又は全量の約
- 94 3/4に相当する量の浸出剤を加え、密閉して時々かき混ぜ
- 95 ながら約5日間又は可溶性成分が十分に溶けるまで室温で放
- 96 置した後、遠心分離などにより固液分離する。全量の約
- 3/4に相当する量の浸出剤を加えた場合には、更に、残留 97 物に適量の浸出剤を加えて洗い、必要に応じて圧搾し、浸出 98
- 99 液及び洗液を合わせて全量とする. また, 全量の浸出剤を加
- 100 えた場合には, 必要に応じて減量分の浸出剤を加え全量とす
- ることができる、約2日間放置した後、上澄液をとるか、又 101
- 102 はろ過して澄明な液とする.
- (ii) パーコレーション法:生薬にあらかじめ浸出剤を少量 103
- ずつ加え、よく混和して潤し、密閉して室温で約2時間放置 104
- 105 する. これを適切な浸出器になるべく密に詰め、浸出器の下
- 106 口を開いた後、生薬が覆われるまで徐々に上方から浸出剤を
- 107
- 加え, 浸出液が滴下し始めたとき, 下口を閉じて密閉し, 室
- 108 温で2 ~ 3日間放置した後,毎分1 ~ 3 mLの速度で浸出液
- 109 を流出させる. さらに、浸出器に適量の浸出剤を加えて流出
- 110 を続け全量とし、よく混和し、約2日間放置した後、上澄液
- 111 をとるか、又はろ過して澄明な液とする. この操作中放置時
- 112 間及び流出速度は生薬の種類と量とによって適切に変更する
- 113 ことができる.
- ただし, 前記いずれかの方法によって得た製剤で, 成分含 114
- 115 量及びエタノールの含量の規定があるものは、浸出液の一部
- をとり、含量を測定し、結果に従い浸出剤などを加えて規定 116
- の含量に調節する. 117
- (3) 本剤は、火気を避けて保存する. 118
- (4) 本剤に用いる容器は、気密容器とする. 119

7. 芳香水剤 120

Aromatic Waters 121

- 122(1) 芳香水剤は、精油又は揮発性物質を飽和させた、澄明な
- 123 液状の製剤である.
- 124 (2) 本剤を製するには、別に規定するもののほか、通例、精
- 125 油2 mL又は揮発性物質2 gに微温の精製水1000 mLを加えて15
- 分間よく振り混ぜた後、12時間以上放置する. 次に潤したろ 126
- 紙を用いてろ過し、精製水を加え、混和して1000 mLとする 127
- か, 又は精油2 mL若しくは揮発性物質2 gをタルク, 精製ケイ 128
- ソウ土若しくはパルプ状としたろ紙の適量とよく混和し、精製 129
- 水1000 mLを加え、10分間よくかき混ぜた後、ろ過する. ろ 130
- 131 液が澄明でないときはろ過を繰り返し、ろ紙を通した精製水を
- 132加え, 1000 mLとする.
- (3) 本剤は、これを製するに用いた精油又は揮発性物質の臭 133
- 味を有する. 134
- (4) 本剤に用いる容器は、気密容器とする. 135

8. 流エキス剤 136

Fluidextracts 137

138 (1) 流エキス剤は、生薬の浸出液で、その1 mL中に生薬1 g

- 中の可溶性成分を含むように製した液状の製剤である. ただし,
- 140 成分含量に規定のあるものはその規定を優先する.
- (2) 本剤を製するには、別に規定するもののほか、通例、生 141
- 薬を粗末又は細切とし、次の浸出法又はパーコレーション法に 142 143 よる.
- 144 (i) 浸出法:生薬の一定量をとり適切な容器に入れ,生薬
- 145 が覆われるまで浸出剤を加え、密閉して時々かき混ぜながら
- 146 約5日間又は可溶性成分が十分に溶けるまで室温で放置した
- 後,遠心分離などにより固液分離する. 通例,浸出液のうち 147
- 生薬の質量の約3/4に相当する量を第1浸出液として別に保 148
- 149 存し, 更に, 残留物に適量の浸出剤を加えて洗い, 洗液を第
- 150 1浸出液の残りと合わせ、必要に応じて濃縮し、第1浸出液
- に合わせたものをA液とし、必要に応じて浸出剤を加え、生 151
- 薬の質量と等倍量とする.約2日間放置した後、上澄液をと 152 るか、又はろ過して澄明な液とする. 153
- (ii) パーコレーション法: 生薬1000 gをとり, 第1浸出剤 154
- を加え、よく混和して潤し、容器を密閉して室温で約2時間 155
- 放置する. これを適切な浸出器になるべく密に詰め、浸出器 156
- 157 の下口を開いた後、生薬が覆われるまで徐々に上方から第2
- 158 浸出剤を加え,浸出液が滴下し始めたとき,下口を閉じて密
- 159 閉し、室温で $2 \sim 3$ 日間放置した後、毎分 $0.5 \sim 1.0 \text{ mL}$ の速
- 160 度で浸出液を流出させる. 最初に得た850 mLを第1浸出液
- 161 として別に保存し、更に浸出器に第2浸出剤を追加して流出
- 162 を続け、第2浸出液とする.

163

164

165

173

ただし, 放置時間及び流出速度は, 生薬の種類と量によっ て適切に変更することができる. 流出速度は生薬の使用量に

5 より、通例、次のように調	
生薬の質量 1分間の2	流出量

1000 g以下 $0.5 \sim 1.0 \, \text{mL}$ $1.0 \sim 2.0 \text{ mL}$ 3000 g以下 10000 g以下 $2.0 \sim 4.0 \text{ mL}$

次に第2浸出液をなるべく生薬の揮発成分を失わないよう 166 に注意しながら濃縮して、第1浸出液に合わせたものをA液 167

168 とし、第2浸出剤を加えて1000 mLとし、約2日間放置した

後、上澄液をとるか、又はろ過して澄明な液とする. 169

170 ただし、前記のいずれかの方法によって得た製剤で、成分 含量又はエタノールの含量の規定があるものはA液の一部を 171

172 とり、含量を測定し、結果に従い浸出剤などを加えて規定の

含量に調節する.

(3) 本剤は、これを製するに用いた生薬の臭味がある. 174

(4) 本剤は、別に規定するもののほか、次に示す流エキス剤

における重金属試験法の検液及び比較液の調製を行った後、重 176

177 金属試験法 (1.07) に適合する.

178 なお、検液及び比較液の調製法は次による.

179 本剤1.0 gを強熱して灰化し、希塩酸3 mLを加えて加温した

後, ろ過し, 残留物を水5 mLずつで2回洗い, ろ液及び洗液を 180

181 合わせ、フェノールフタレイン試液を1滴加えた後、アンモニ

182 ア試液を液が微赤色となるまで滴加し,必要に応じてろ過し,

希酢酸2 mL及び水を加えて50 mLとし、検液とする. 183

184 比較液は希塩酸3 mLを量り,以下,検液の調製法と同様に

操作し、鉛標準液3.0 mL及び水を加えて50 mLとする. 185

186 (5) 本剤に用いる容器は、気密容器とする.

1 一般試験法

- 2 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
- 3 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
- 4 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
- 5 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,
- 6 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
- 7 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
- 8 減量試験, 眼軟膏の金属性異物試験, 凝固点測定, 強熱減量試
- 9 験,強熱残分試験,屈折率測定,蛍光光度法による試験,原子
- 10 吸光光度法による試験, 抗生物質の微生物学的力価試験, 鉱油
- 11 試験,酸素フラスコ燃焼法による試験,残留溶媒試験,紫外可
- 12 視吸光度測定,質量分析,重金属試験,収着-脱着等温線測定,
- 13 消化力試験, 生薬の微生物限度試験, 蒸留試験, 浸透圧測定,
- 14 水分活性測定,水分測定,製剤均一性試験(含量均一性試験,
- 15 質量偏差試験),製剤の粒度の試験,制酸力試験,赤外吸収ス
- 16 ペクトル測定, 旋光度測定, 濁度試験, タップ密度測定, タン
- 17 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
- 18 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
- 19 ガラス容器試験, 定性反応, 滴定終点検出, 鉄試験, 点眼剤の
- 20 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
- 21 率測定,熱分析,粘着力試験,粘度測定,薄層クロマトグラフ
- 22 ィーによる試験, 発熱性物質試験, pH測定, 比重測定, 微生
- 23 物限度試験,ヒ素試験,ビタミンA定量,比表面積測定,皮膚
- 24 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
- 25 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,
- 26 密度測定, 無菌試験, メタノール試験, 有機体炭素試験, 融点
- 27 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
- 28 分析, 輸液用ゴム栓試験, 溶出試験, 硫酸塩試験, 硫酸呈色物
- 29 試験及び粒度測定は、それぞれの試験法により行う. ただし、
- 30 油脂の融点, 脂肪酸凝固点, 比重, 酸価, けん化価, エステル
- 31 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
- 32 れぞれの項に、生薬の試料の採取、分析用試料の調製、鏡検、
- 33 純度試験,乾燥減量,灰分,酸不溶性灰分,エキス含量及び精
- 34 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
- 35 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
- 36 ぞれの項に従う.
- 37 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
- 38 与した固有のものである. 医薬品各条等において、〈〉を付
- 39 すものは該当する一般試験法の番号を示す.

1 1. 化学的試験法

2 1.01 アルコール数測定法

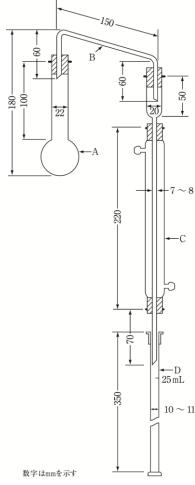
- 3 アルコール数とは、チンキ剤又はその他のエタノールを含む
- 4 製剤について、次の方法で測定した15℃における試料10 mL
- 5 当たりのエタノール層の量(mL)をいう.

6 1. 第1法 蒸留法

- 7 15℃で試料10 mLを量り, 次の方法で蒸留して得た15℃に
- 8 おけるエタノール層の量(mL)を測定し、アルコール数とする
- 9 方法である.

10 1.1. 装置

- 11 図1.01-1に示すものを用いる. 総硬質ガラス製で接続部は
- 12 すり合わせにしてもよい.



- 14 A:蒸留フラスコ(50 mL)
- 15 B: 連結管

13

- 16 C: 冷却器
- 17 D: 共栓メスシリンダー(25 mL, 0.1 mL目盛りのあるもの.)

18 図1.01-1

19 1.2. 試液

- 20 (i) アルカリ性フェノールフタレイン試液:フェノールフタ
- 21 レイン1 gに水酸化ナトリウム試液7 mL及び水を加えて溶かし、
- 22 全量を100 mLとする.

23 1.3. 操作法

- 24 試料10 mLを 15 ± 2 $^{\circ}$ で正確に量り、蒸留フラスコAに入れ、
- 25 水5 mLを加え、沸騰石を入れ、注意してエタノール分を蒸留
- 26 し、留液は共栓メスシリンダーDにとる.
- 27 蒸留は試料のエタノール含量によってほぼ表1.01-1に示す
- 28 留液(mL)を得るまで行う.
- 29 蒸留に際して著しく泡立つときは、リン酸若しくは硫酸を加
- 30 えて強酸性とするか、又は少量のパラフィン、ミツロウ若しく
- 31 はシリコーン樹脂を加えて蒸留する.

表1.01-1

試料のエタノール	留液(mL)
含量(vol%)	
80以上	13
$80 \sim 70$	12
$70 \sim 60$	11
$60 \sim 50$	10
$50 \sim 40$	9
$40 \sim 30$	8
30以下	7

- 32 試料に次の物質を含む場合は、蒸留前に次の操作を行う.
- 33 (i) グリセリン:蒸留フラスコの残留物が少なくとも50%の
- 34 水分を含むように適量の水を加える.
- 35 (ii) ヨウ素: 亜鉛粉末を加えて脱色する.
- 36 (iii) 揮発性物質:かなりの量の精油,クロロホルム,ジエチ
- 37 ルエーテル又はカンフルなどを含む場合は、試料10 mLを正確
- 38 に量り、分液漏斗に入れ、塩化ナトリウム飽和溶液10 mLを加
- 39 えて混和し、石油ベンジン10 mLを加え、振り混ぜた後、下層
- 40 の水層を分取し、石油ベンジン層は塩化ナトリウム飽和溶液5
- 41 mLずつで2回振り混ぜ、全水層を合わせて蒸留を行う. ただ
- 42 し、この場合は、試料のエタノール含量に応じて留液を表の量
- 43 より2 \sim 3 mL多くとる.
- 44 (iv) その他の物質:遊離アンモニアを含む場合は、希硫酸を
- 45 加えて弱酸性とし、揮発性酸を含む場合は、水酸化ナトリウム
- 46 試液を加えて弱アルカリ性とする. また, 石ケンと共に揮発性
- 47 物質を含む場合は、(iii)の操作において石油ベンジンを加える
- 48 前に、過量の希硫酸を加えて石ケンを分解する.
- 49 留液に炭酸カリウム4 ~ 6 g及びアルカリ性フェノールフタ
- 50 レイン試液 $1 \sim 2$ 滴を加え、強く振り混ぜる、水層が白濁しな
- 51 い場合は、更に適量の炭酸カリウムを加えて振り混ぜた後、
- 52 15±2℃の水中に30分間放置し、浮上した赤色のエタノール層
- 53 のmL数を読み取り、アルコール数とする. もし、両液層の接
- 54 界面が明らかでない場合は、水を滴加し、強く振り混ぜ、前と
- 55 同様にして観察する.

56 2. 第2法 ガスクロマトグラフィー

- 57 15℃で試料を量り、次のガスクロマトグラフィー〈2.02〉に
- 58 より操作し, エタノール(C₂H₅OH)の含量(vol%)を測定し, こ
- 59 の値からアルコール数を求める方法である.

60 2.1. 試薬

- 61 (i) アルコール数測定用エタノール: エタノール(C_2H_5OH)
- 62 の含量を測定したエタノール(99.5). ただし, エタノールの比
- 63 重 d_{is}^{15} とエタノール(C_2H_5OH)含量との関係は、0.797:99.46
- 64 vol%, 0.796: 99.66 vol%, 0.795: 99.86 vol%である.

65 2.2. 試料溶液及び標準溶液の調製

66 (i) 試料溶液: エタノール(C₂H₅OH)約5 mLに対応する量の

2 1.01 アルコール数測定法

- 67 試料を 15 ± 2 ℃で正確に量り、水を加えて正確に50 mLとする.
- 68 この液 $25~\mathrm{mL}$ を正確に量り、これに内標準溶液 $10~\mathrm{mL}$ を正確に
- 69 加え, 更に水を加えて100 mLとする.
- 70 (ii) 標準溶液: 試料と同じ温度のアルコール数測定用エタノ
- 71 ール5 mLを正確に量り、水を加えて正確に50 mLとする. こ
- 72 の液25 mLを正確に量り、これに内標準溶液10 mLを正確に加
- 73 え, 更に水を加えて100 mLとする.

74 2.3. 操作法

- 75 試料溶液及び標準溶液25 mLずつを量り, それぞれ100 mL
- 76 のゴム栓付き細口円筒形のガラス瓶に入れ、ゴム栓をアルミキ
- 77 ャップで巻き締めて密栓し、これをあらかじめ温度変化の少な
- 78 い室内で1時間以上放置した水中に首まで入れ、液が栓に付着
- 79 しないように穏やかに振り混ぜた後、30分間放置する. それ
- 80 ぞれの容器内の気体1 mLにつき, 次の条件でガスクロマトグ
- 81 ラフィー〈2.02〉により試験を行い、内標準物質のピーク高さ
- 82 に対するエタノールのピーク高さの比Q_T及びQ_Sを求める.
- 83 アルコール数
- 84 = $\frac{Q_{\mathrm{T}}}{Q_{\mathrm{S}}} imes \frac{5 \, (\mathrm{mL})}{$ 試料の量(mL)

アルコール数測定用エタノール中の × $\frac{\text{エタノール}(C_2H_5OH)$ の含量(vol%)} 9.406

- 86 内標準溶液 アセトニトリル溶液(3→50)
- 87 操作条件

85

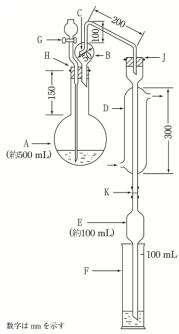
- 88 検出器:水素炎イオン化検出器
- 89 カラム:内径約3 mm, 長さ約1.5 mのガラス管に150 ~
- 90 180 μmのガスクロマトグラフィー用多孔性エチルビニ
- 91 ルベンゼン-ジビニルベンゼン共重合体(平均孔径
- 92 $0.0075 \, \mu m$, $500 \sim 600 \, m^2/g$)を充塡する.
- 93 カラム温度:105~115℃の一定温度
- 94 キャリヤーガス:窒素
- 95 流量:エタノールの保持時間が5~10分になるように調
- 96 整する.
- 97 カラムの選定:標準溶液から得た容器内の気体1 mLにつ
- 98 き、上記の条件で操作するとき、エタノール、内標準物
- 99 質の順に流出し、その分離度が2.0以上のものを用いる.

1 1.02 アンモニウム試験法

- アンモニウム試験法は、医薬品中に混在するアンモニウム塩 2
- 3 の限度試験である.
- 医薬品各条には、アンモニウム(NH4⁺として)の限度をパー
- セント(%)で()内に付記する. 5

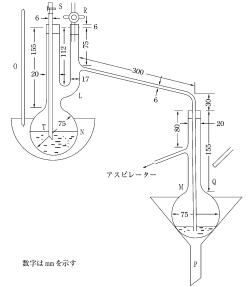
6 1. 装置

- 7 図1.02-1に示すアンモニウム試験用蒸留装置を用いる. た
- だし、減圧蒸留法を適用する場合、図1.02-2の装置を用いる. 8
- いずれの装置も総硬質ガラス製で、接続部はすり合わせにして
- もよい. また,装置に用いるゴムは全て水酸化ナトリウム試液 10
- 11 中で10~30分間煮沸し、次に水中で30~60分間煮沸し、最
- 後に水でよく洗ってから用いる.



- 13
- 14 A:蒸留フラスコ
- 15 B: しぶき止め
- 16 C: 小孔
- 17 D:冷却器
- 18 E:逆流止め
- 19 F: 受器(メスシリンダー)
- 20 $G: \exists \, y \, \mathcal{O}$
- 21 H:ゴム栓
- 22 J: ゴム栓
- 23 K:ゴム管

図1.02-1 アンモニウム試験用蒸留装置 24



- 26 L:減圧蒸留フラスコ(200 mL)
- 27 M:受器(フラスコ200 mL)
- 28 N·水浴

25

- 29 O:温度計
- 30 P:漏斗
- 31 Q:冷却水
- 32 R: ガラスコック
- 33 S・スクリューコック付ゴム管
- T:突沸防止用ガラス管 34

35 図1.02-2 アンモニウム試験用減圧蒸留装置

36 2. 操作法

2.1. 検液及び比較液の調製

- 別に規定するもののほか,次の方法により検液及び比較液を 38
- 39 調製する.
- 医薬品各条に規定する量の試料を蒸留フラスコAにとり、水 40
- 140 mL及び酸化マグネシウム2 gを加え,蒸留装置(図1.02-41
- 1)を連結する. 受器F (メスシリンダー)には吸収液としてホウ
- 43 酸溶液(1→200) 20 mLを入れ,冷却器の下端を吸収液に浸し,
- 44 1分間5 ~ 7 mLの留出速度となるように加熱温度を調節し、
- 留液60 mLを得るまで蒸留する. 冷却器の下端を液面から離し,
- 46 少量の水でその部分を洗い込み,水を加えて100 mLとし,検
- 47 液とする.
- 48 減圧蒸留法を適用する場合、医薬品各条に規定する量の試料
- 49 を減圧蒸留フラスコLにとり、水70 mL及び酸化マグネシウム
- 50 1 gを加え, 減圧蒸留装置(図1.02-2)を連結する. 受器M (フ
- ラスコ)には吸収液としてホウ酸溶液(1→200) 20 mLを入れ, 51
- 減圧蒸留フラスコの枝の先端を吸収液に浸し、水浴又はこれに 52
- 53 代わる装置を用い60℃に保ち,1分間に1~2 mLの留出速度
- 54 となるように減圧度を調整し、留液30 mLを得るまで減圧で蒸
- 留する. 蒸留中は受器M (フラスコ)の球部を水で冷却する. 枝 55
- 56 の先端から液面を離し、少量の水でその部分を洗い込み、水を
- 57 加えて100 mLとする. これを検液とし, 試験を行う.
- 比較液は医薬品各条に規定する量のアンモニウム標準液を蒸 58
- 留フラスコA又は減圧蒸留フラスコLにとり、以下検液の調製 59
- 法と同様に操作する. 60

61 2.2. 検液及び比較液の試験

- 別に規定するもののほか,次の方法による. 62
- 検液及び比較液30 mLずつをネスラー管にとり、フェノー
- 64 ル・ペンタシアノニトロシル鉄(Ⅲ)酸ナトリウム試液6.0 mLを

2 1.02 アンモニウム試験法

- 65 加えて混和する. 次に次亜塩素酸ナトリウム・水酸化ナトリウ
- 66 ム試液4 mL 及び水を加えて50 mLとし、混和した後、60分間
- 67 放置する. 両管を白色の背景を用い, 上方又は側方から観察し
- 68 て液の色を比較する.
- 69 検液の呈する色は、比較液の呈する色より濃くない.

1 1.03 塩化物試験法

1 1.03 塩化物試験法

- 2 塩化物試験法は、医薬品中に混在する塩化物の限度試験であ
- 3 る.
- 4 医薬品各条には,塩化物(Clとして)の限度をパーセント(%)
- 5 で()内に付記する.
- 6 1. 操作法
- 7 別に規定するもののほか、医薬品各条に規定する量の試料を
- 8 ネスラー管にとり、水適量に溶かし、40 mLとする. これに希
- 9 硝酸6 mL及び水を加えて50 mLとし、検液とする. 別に医薬
- 10 品各条に規定する量の0.01 mol/L塩酸をとり、希硝酸6 mL及
- 11 び水を加えて50 mLとし、比較液とする. この場合、検液が澄
- 12 明でないときは、両液を同条件でろ過する.
- 13 検液及び比較液に硝酸銀試液1 mLずつを加えて混和し、光
- 14 を避け、5分間放置した後、黒色の背景を用い、ネスラー管の
- 15 上方又は側方から観察して混濁を比較する.
- 16 検液の呈する混濁は、比較液の呈する混濁より濃くない。

1 1.04 炎色反応試験法

1 1.04 炎色反応試験法

- 2 炎色反応試験法は、ある種の元素が鋭敏にブンゼンバーナー
- 3 の無色炎をそれぞれ固有の色に染める性質を利用して、その元
- 4 素の定性を行う方法である.
- 5 (1) 金属塩の炎色反応
- 6 試験に用いる白金線は径約0.8 mmで, 先端は直線のままで
- 7 用いる. 試料が固体の場合は塩酸少量を加えてかゆ状とし、そ
- 8 の少量を白金線の先端から約5 mmまでの部分に付け、水平に
- 9 保って無色炎中に入れ、試験する. また、試料が液体の場合は
- 10 白金線の先端を試料中に約5 mm浸し、静かに引き上げて、以
- 11 下固体の場合と同様に試験する.
- 12 (2) ハロゲン化合物の炎色反応
- 13 網目の開き0.25 mm,線径0.174 mmの銅網を幅1.5 cm,長
- 14 さ5 cmに切り、銅線の一端に巻き付ける. これをブンゼンバ
- 15 ーナーの無色炎中で、炎が緑色又は青色を呈しなくなるまで強
- 16 熱した後、冷却し、更にこの操作を数回繰り返して酸化銅の被
- 17 膜を完全に付ける. 次に冷時, この銅網上に, 別に規定するも
- 18 ののほか, 試料1 mgを付け, 点火して燃焼させ, この操作を3
- 19 回繰り返した後、銅網を無色炎中に入れ、試験する.
- 20 炎色反応が持続するとは、その反応が約4秒間持続すること
- 21 をいう.

1 1.05 鉱油試験法

1 1.05 鉱油試験法

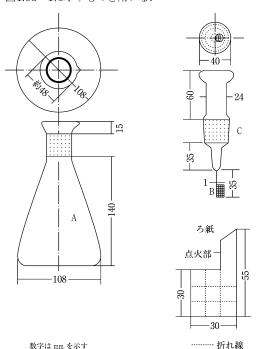
- 2 鉱油試験法は、注射剤及び点眼剤に用いる非水性溶剤中の鉱
- 3 油を試験する方法である.
- 4 1. 操作法
- 5 試料10 mLを100 mLのフラスコに入れ、水酸化ナトリウム
- 6 溶液(1→6) 15 mL及びエタノール(95) 30 mLを加え, フラス
- 7 コの口に足の短い小漏斗をのせ、しばしば振り混ぜて水浴上で
- 8 澄明になるまで加熱する. 次に浅い磁製の皿に移し、水浴上で
- 9 加熱してエタノールを蒸発し、残留物に水100 mLを加え、水
- 10 浴上で加熱するとき、液は濁らない.

1 1.06 酸素フラスコ燃焼法

- 2 酸素フラスコ燃焼法は、塩素、臭素、ヨウ素、フッ素又は硫
- 3 黄などを含む有機化合物を、酸素を満たしたフラスコ中で燃焼
- 4 分解し、その中に含まれるハロゲン又は硫黄などを確認又は定
- 5 量する方法である.

6 1. 装置

7 図1.06-1に示すものを用いる.



A:内容500 mLの無色, 肉厚(約2 mm)の硬質ガラス製のフラスコで, 口の上部を受け皿状にしたもの. ただし, フッ素の定量には石英製のものを用いる.

B: 白金製のかご又は白金網筒(白金線を用いて栓Cの下端につるす.)

C:硬質ガラス製の共栓. ただし,フッ素の定量には石英製のものを用いる.

15 図1.06-1

8

9

10

11

12

13

14

16 2. 検液及び空試験液の調製法

17 別に規定するもののほか、次の方法による.

18 2.1. 試料のとり方

- 19 (i) 試料が固体の場合:医薬品各条に規定する量の試料を図
- 20 に示すろ紙の中央部に精密に量りとり、こぼれないように折れ
- 21 線に沿って包み、白金製のかご又は白金網筒Bの中に、点火部
- 22 を外に出して入れる.
- 23 (ii) 試料が液状の場合: あらかじめ適当量の脱脂綿を、縦50
- 24 mm, 横5 mmのろ紙を用いて, その先端約20 mm (点火部)を
- 25 残すように巻き込み、白金製のかご又は白金網筒Bの中に入れ
- 26 る. 適当なガラス管に試料を採取し、質量を精密に量り、一端
- 27 を脱脂綿に接触させて医薬品各条で規定する量の試料をしみ込
- 28 ませる.

29 2.2. 燃焼法

- 30 医薬品各条に規定する吸収液をフラスコAに入れ、A内にあ
- 31 らかじめ酸素を充満し、栓Cのすり合わせを水で潤した後、点
- 32 火部に点火し,直ちにA中に入れ,完全に燃焼が終わるまで気
- 33 密に保持する. 次にA内の白煙が完全に消えるまで時々振り混
- 34 ぜた後、15 ~ 30分間放置し検液とする. 別に試料を用いない

35 で同様に操作し、空試験液を調製する.

36 3. 定量操作法

37 医薬品各条で別に規定するもののほか、次の方法による.

38 3.1. 塩素又は臭素

- 39 Aの上部に少量の水を入れ、注意してCをとり、検液をビー
- 40 カーに移す. 2-プロパノール15 mLでC, B及びAの内壁を洗
- 41 い、洗液を検液に合わせる. この液にブロモフェノールブルー
- 42 試液1滴を加え、液の色が黄色になるまで希硝酸を滴加した後、
- 43 2-プロパノール25 mLを加え, 滴定終点検出法 (2.50) の電位
- 44 差滴定法により0.005 mol/L硝酸銀液で滴定する. 空試験液に
- 45 つき同様に試験を行い、補正する.
- 46 0.005 mol/L硝酸銀液1 mL=0.1773 mg Cl
- 47 0.005 mol/L硝酸銀液1 mL=0.3995 mg Br

48 3.2. ヨウ素

- 49 Aの上部に少量の水を入れ、注意してCをとり、検液にヒド
- 50 ラジン一水和物2滴を加え、栓Cを施し、激しく振り混ぜて脱
- 51 色する. Aの内容物をビーカーに移し, 2-プロパノール25
- 52 mLでC, B及びAの内壁を洗い,洗液は先のビーカーに移す.
- 53 この液にブロモフェノールブルー試液1滴を加え、液の色が黄
- 54 色になるまで希硝酸を滴加した後、滴定終点検出法〈2.50〉の
- 55 電位差滴定法により0.005 mol/L硝酸銀液で滴定する. 空試験
- 56 液につき同様に試験を行い、補正する.
- 57 0.005 mol/L硝酸銀液1 mL=0.6345 mg I

58 3.3. フッ素

- 59 Aの上部に少量の水を入れ、注意してCをとり、検液及び空
- 60 試験液をそれぞれ50 mLのメスフラスコに移し、C、B及びA
- 61 の内壁を水で洗い、洗液及び水を加えて50 mLとし、試験液及
- 62 び補正液とする. フッ素約30 μg に対応する試験液(V mL),
- 63 補正液V mL及びフッ素標準液5 mLを正確に量り、それぞれ
- 64 別の50 mLのメスフラスコに入れ、よく振り混ぜながらそれぞ
- 65 れにアリザリンコンプレキソン試液/pH 4.3の酢酸・酢酸カ
- 66 リウム緩衝液/硝酸セリウム(Ⅲ)試液混液(1:1:1) 30 mLを 67 加え、水を加えて50 mLとし、1時間放置する. これらの液に
- 68 つき,水5 mLを用いて同様に操作して得た液を対照とし、紫
- 69 外可視吸光度測定法 〈2.24〉により試験を行う. 試験液、補正
- 70 液及び標準液から得たそれぞれの液の波長600 nmにおける吸
- 71 光度 A_T , A_c 及び A_S を測定する.
- 72 検液中のフッ素(F)の量(mg)
- 73 =標準液5 mL中のフッ素の量(mg) $\times \frac{A_{\rm T} A_{\rm C}}{A_{\rm S}} \times \frac{50}{V}$
- 74 フッ素標準液:フッ化ナトリウム(標準試薬)を白金るつぼに
- 75 とり、500 ~ 550℃で1時間乾燥し、デシケーター(シリカ
- 76 ゲル)で放冷し、その約66.3 mgを精密に量り、水を加えて
- 77 溶かし,正確に500 mLとする.この液10 mLを正確にと
- 78 り、水を加えて正確に100 mLとする.

79 3.4. 硫黄

- 80 Aの上部に少量の水を入れ、注意してCをとり、メタノール
- 81 15 mLでC, B及びAの内壁を洗い込む. この液にメタノール
- 82 40 mLを加え, 次に0.005 mol/L過塩素酸バリウム液25 mLを
- 83 正確に加え, 10分間放置した後, アルセナゾⅢ試液0.15 mLを
- 84 メスピペットを用いて加え, 0.005 mol/L硫酸で滴定 <2.50> す

2 1.06 酸素フラスコ燃焼法

- 85 る. 空試験液につき同様に試験を行う.
- 86 0.005 mol/L過塩素酸バリウム液1 mL=0.1604 mg S

1 1.07 重金属試験法

- 重金属試験法は, 医薬品中に混在する重金属の限度試験であ 2
- る. この重金属とは、酸性で硫化ナトリウム試液によって呈色 3
- する金属性混在物をいい, その量は鉛(Pb)の量として表す.
- 医薬品各条には、重金属(Pbとして)の限度をppmで()内に 5
- 6 付記する.

7 1. 検液及び比較液の調製法

- 別に規定するもののほか,次の方法によって検液及び比較液 8
- を調製する.

10 1.1. 第1法

- 医薬品各条に規定する量の試料をネスラー管にとり, 水適量 11
- 12 に溶かし、40 mLとする. これに希酢酸2 mL及び水を加えて
- 13 50 mLとし、検液とする.
- 比較液は医薬品各条に規定する量の鉛標準液をネスラー管に 14
- 15 とり, 希酢酸2 mL及び水を加えて50 mLとする.

16 1.2. 第2法

- 医薬品各条に規定する量の試料を石英製又は磁製のるつぼに
- 18 量り,緩く蓋をし,弱く加熱して炭化する.冷後,硝酸2 mL
- 19 及び硫酸5滴を加え、白煙が生じなくなるまで注意して加熱し
- 20 た後,500 ~ 600℃で強熱し,灰化する. 冷後,塩酸2 mLを
- 21 加え,水浴上で蒸発乾固し,残留物を塩酸3滴で潤し,熱湯10
- 22 mLを加えて2分間加温する. 次にフェノールフタレイン試液1
- 23 滴を加え、アンモニア試液を液が微赤色となるまで滴加し、希
- 24 酢酸2 mLを加え, 必要ならばろ過し, 水10 mLで洗い, ろ液
- 25 及び洗液をネスラー管に入れ、水を加えて50 mLとし、検液と
- 26 する.
- 27 比較液は硝酸2 mL, 硫酸5滴及び塩酸2 mLを水浴上で蒸発
- 28 し, 更に砂浴上で蒸発乾固し, 残留物を塩酸3滴で潤し, 以下
- 29 検液の調製法と同様に操作し、医薬品各条に規定する量の鉛標
- 準液及び水を加えて50 mLとする.

31 1.3. 第3法

- 医薬品各条に規定する量の試料を石英製又は磁製のるつぼに 32
- 量り、初めは注意して弱く加熱した後、 $500 \sim 600$ ℃で強熱し、 33
- 灰化する. 冷後, 王水1 mLを加え, 水浴上で蒸発乾固し, 残 34
- 留物を塩酸3滴で潤し,熱湯10 mLを加えて2分間加温する.
- 次にフェノールフタレイン試液1滴を加え、アンモニア試液を 36
- 37 液が微赤色となるまで滴加し,希酢酸2 mLを加え,必要なら
- 38 ばろ過し、水10 mLで洗い、ろ液及び洗液をネスラー管に入れ、
- 39 水を加えて50 mLとし、検液とする.
- 40 比較液は王水1 mLを水浴上で蒸発乾固し,以下検液の調製
- 41 法と同様に操作し、医薬品各条に規定する量の鉛標準液及び水
- を加えて50 mLとする. 42

43 1.4. 第4法

- 医薬品各条に規定する量の試料を白金製又は磁製のるつぼに 44
- 量り、硝酸マグネシウム六水和物のエタノール(95)溶液(1→ 45
- 10) 10 mLを加えて混和し、エタノールに点火して燃焼させた 46
- 47 後,徐々に加熱して炭化する.冷後,硫酸1 mLを加え,注意
- して加熱した後,500~600℃で強熱し,灰化する.もしこの 48
- 49 方法で、なお炭化物が残るときは、少量の硫酸で潤し、再び強
- 50 熱して灰化する、冷後、残留物に塩酸3 mLを加えて溶かし、
- 51 水浴上で蒸発乾固し、残留物を塩酸3滴で潤し、水10 mLを加
- 52 え、加温して溶かす. 次にフェノールフタレイン試液を1滴加

- 53 えた後、アンモニア試液を液が微赤色となるまで滴加し、希酢
- 54 酸2 mLを加え, 必要ならばろ過し, 水10 mLで洗い, ろ液及
- 55 び洗液をネスラー管に入れ、水を加えて50 mLとし、検液とす
- 57比較液は硝酸マグネシウム六水和物のエタノール(95)溶液(1 58 →10) 10 mLをとり, エタノールに点火して燃焼させる. 冷後,
- 59 硫酸1 mLを加え,注意して加熱した後,500 ~ 600℃で強熱
- 60 する、冷後、塩酸3 mLを加え、以下検液の調製法と同様に操
- 作し、医薬品各条に規定する量の鉛標準液及び水を加えて50 61
- 62 mLとする.

63 2. 操作法

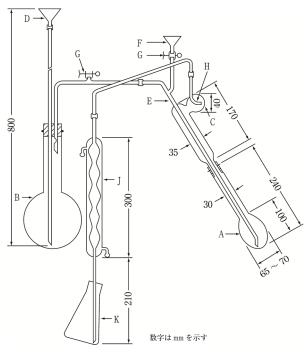
- 検液及び比較液に硫化ナトリウム試液1滴ずつを加えて混和
- 65 し、5分間放置した後、両管を白色の背景を用い、上方又は側
- 66 方から観察して液の色を比較する.
- 検液の呈する色は、比較液の呈する色より濃くない. 67

1 1.08 窒素定量法(セミミクロケルダール法)

- 2 窒素定量法は、窒素を含む有機化合物を硫酸で加熱分解し、
- 3 窒素をアンモニア性窒素とした後、アルカリにより遊離させ、
- 4 水蒸気蒸留法により捕集したアンモニアを滴定法により定量す
- 5 る方法である.

6 1. 装置

- 7 図1.08-1に示すものを用いる. 総硬質ガラス製で、接続部
- 8 はすり合わせにしてもよい.装置に用いるゴムは全て水酸化ナ
- 9 トリウム試液中で10 ~ 30分間煮沸し,次に水中で30 ~ 60分
- 10 間煮沸し、最後に水でよく洗ってから用いる.
- 11 ただし、有機物の分解、生成したアンモニアの蒸留及びその
- 12 定量における滴定終点検出法(電位差滴定法, 比色滴定法等)な
- 13 ど、自動化された装置を用いることもできる.



- 15 A: ケルダールフラスコ
- 16 B:水蒸気発生器で、硫酸2 ~ 3 滴を加えた水を入れ、突沸を避けるため に沸騰石を入れる.
- 17 に沸騰石を入れる 18 C: しぶき止め
- 19 D:給水用漏斗
- 20 E:蒸気管

14

25

- 20 E: 蒸気管
- 21 F:アルカリ溶液注入用漏斗
- G: ピンチコック付きゴム管
- 23 H: 小孔(径は管の内径にほぼ等しい.)
- 24 J: 冷却器(下端は斜めに切ってある.)
 - K: 受器

26 図1.08-1

27 2. 装置適合性

- 28 自動化された装置を用いる場合には、次の方法により装置の
- 29 適合性を定期的に確認する必要がある.
- 30 アミド硫酸(標準試薬)をデシケーター(減圧、シリカゲル)中
- 31 で約48時間乾燥し、その約1.7 gを精密に量り、水に溶かし、
- 32 正確に200 mLとする. この液2 mLを正確に量り, 分解用フラ
- 33 スコに入れ、以下それぞれの装置の指示に従って操作し、アミ
- 34 ド硫酸中の窒素含量(%)を求めるとき, 14.2 ~ 14.6%の範囲
- 35 にある.

36 3. 試薬・試液

- 37 (i) 分解促進剤:別に規定するもののほか,硫酸カリウム10
- 38 g及び硫酸銅(Ⅱ)五水和物1gを混合し,粉末としたもの1gを用
- 39 いる. なお, 分解促進剤については, 規定されたものと同等の
- 40 結果を与えることを試料を用いて検証した上で、その種類及び
- 41 量を変更することができる.

42 4. 操作法

55

- 43 別に規定するもののほか、次の方法による.
- 44 窒素(N:14.01) 2 ~ 3 mgに対応する量の試料を精密に量る
- 45 か、又はピペットで正確に量り、ケルダールフラスコAに入れ、
- 46 これに分解促進剤を加え、フラスコの首に付着した試料を少量
- 47 の水で洗い込み, 更にフラスコ内壁に沿って硫酸7 mLを加え 48 る.
- 49 次に, フラスコを振り動かしながら, 過酸化水素(30) 1 mL
- 50 を少量ずつ内壁に沿って注意して加える. フラスコを徐々に加
- 51 熱し、更にフラスコの首で硫酸が液化する程度に加熱する.液
- 52 が青色澄明を経て鮮やかな緑色澄明となり、フラスコの内壁に
- 53 炭化物を認めなくなったとき、加熱をやめる. 必要ならば冷却
- 54 した後、過酸化水素(30)少量を追加し、再び加熱する. 冷後、

水20 mLを注意しながら加えて冷却する.

- 56 次に、フラスコを、あらかじめ水蒸気を通じて洗った蒸留装
- 57 置(図1.08-1)に連結する. 受器Kにはホウ酸溶液(1→25) 15
- 58 mL及びブロモクレゾールグリーン・メチルレッド試液3滴を
- 59 入れ、適量の水を加え、冷却器Jの下端をこの液に浸す、漏斗
- 60 Fから水酸化ナトリウム溶液(2→5) 30 mLを加え, 注意して水
- 61 10 mLで洗い込み、ピンチコック付きゴム管Gのピンチコック
- 62 を閉じ, 水蒸気を通じて留液80 ~ 100 mLを得るまで蒸留す
- 63 る. 冷却器Jの下端を液面から離し、少量の水でその部分を洗
- 64 い込み, 0.005 mol/L硫酸で滴定 <2.50> する. ただし, 滴定の
- 65 終点は液の緑色が微灰青色を経て微灰赤紫色に変わるときとす
- 66 る. 同様の方法で空試験を行い、補正する.

67 0.005 mol/L硫酸1 mL=0.1401 mg N

- 68 ただし、自動化された装置を用いる場合、その操作法はそれ
- 69 ぞれの装置の指示に従って行う.

- 2 定性反応は、医薬品の確認試験に用い、通例、医薬品各条に
- 3 規定する液 $2 \sim 5$ mLをとり, 試験を行う.

4 亜鉛塩

- 5 (1) 亜鉛塩の中性~アルカリ性溶液に硫化アンモニウム試液
- 6 又は硫化ナトリウム試液を加えるとき、帯白色の沈殿を生じる.
- 7 沈殿を分取し、これに希酢酸を加えても溶けないが、希塩酸を
- 8 追加するとき,溶ける.
- 9 (2) 亜鉛塩の溶液にヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸カリウム試液を加
- 10 えるとき、白色の沈殿を生じ、この一部に希塩酸を追加しても
- 11 沈殿は溶けない. また,他の一部に水酸化ナトリウム試液を追
- 12 加するとき,溶ける.
- 13 (3) 亜鉛塩の中性~弱酸性溶液にピリジン1 \sim 2滴及びチオ
- 14 シアン酸カリウム試液1 mLを加えるとき, 白色の沈殿を生じ
- 15 る.

16 亜硝酸塩

- 17 (1) 亜硝酸塩の溶液に希硫酸を加えて酸性とするとき、特異
- 18 なにおいのある黄褐色のガスを発生し、少量の硫酸鉄(Ⅱ)七水
- 19 和物の結晶を追加するとき、液は暗褐色を呈する.
- 20 (2) 亜硝酸塩の溶液にヨウ化カリウム試液2~3滴を加え,
- 21 希硫酸を滴加するとき、液は黄褐色となり、次に黒紫色の沈殿
- 22 を生じ, クロロホルム2 mLを加えて振り混ぜるとき, クロロ
- 23 ホルム層は紫色を呈する.
- 24 (3) 亜硝酸塩の溶液にチオ尿素試液を加え、希硫酸を加えて
- 25 酸性とし、塩化鉄(Ⅲ)試液を滴加するとき、液は暗赤色を呈し、
- 26 ジエチルエーテル2 mLを加えて振り混ぜるとき, ジエチルエ
- 27 ーテル層は赤色を呈する.

28 亜ヒ酸塩

- 29 (1) 亜ヒ酸塩の塩酸酸性溶液に硫化ナトリウム試液 $1\sim 2$ 滴
- 30 を加えるとき、黄色の沈殿を生じる、沈殿を分取し、この一部
- 31 に塩酸を加えても溶けない. また,他の一部に炭酸アンモニウ
- 32 ム試液を加えるとき,溶ける.
- 33 (2) 亜ヒ酸塩の微アルカリ性溶液に硝酸銀試液を加えるとき,
- 34 黄白色の沈殿を生じ、この一部にアンモニア試液を、また、他
- 35 の一部に希硝酸を追加するとき、いずれも沈殿は溶ける.
- 36 (3) 亜ヒ酸塩の微アルカリ性溶液に硫酸銅(Ⅱ)試液を加える
- 37 とき、緑色の沈殿を生じる. 沈殿を分取し、これに水酸化ナト
- 38 リウム試液を加えて煮沸するとき、赤褐色に変わる.

39 亜硫酸塩及び亜硫酸水素塩

- 40 (1) 亜硫酸塩又は亜硫酸水素塩の酢酸酸性溶液にヨウ素試液
- 41 を滴加するとき、試液の色は消える.
- 42 (2) 亜硫酸塩又は亜硫酸水素塩の溶液に等容量の希塩酸を加
- 43 えるとき、二酸化硫黄のにおいを発し、液は混濁しない(チオ
- 44 硫酸塩との区別). これに硫化ナトリウム試液1滴を追加すると
- 45 き、液は直ちに白濁し、白濁は徐々に淡黄色の沈殿に変わる.

46 アルミニウム塩

- 47 (1) アルミニウム塩の溶液に塩化アンモニウム試液及びアン
- 48 モニア試液を加えるとき、白色のゲル状の沈殿を生じ、過量の
- 49 アンモニア試液を追加しても沈殿は溶けない.
- 50 (2) アルミニウム塩の溶液に水酸化ナトリウム試液を加える
- 51 とき、白色のゲル状の沈殿を生じ、過量の水酸化ナトリウム試
- 52 液を追加するとき、沈殿は溶ける.

- 53 (3) アルミニウム塩の溶液に硫化ナトリウム試液を加えると
- 54 き、白色のゲル状の沈殿を生じ、過量の硫化ナトリウム試液を
- 55 追加するとき、沈殿は溶ける.
- 56 (4) アルミニウム塩の溶液に白色のゲル状の沈殿を生じるま
- 57 でアンモニア試液を加え、アリザリンレッドS試液5滴を追加
- 58 するとき、沈殿は赤色に変わる.

59 安息香酸塩

- 60 (1) 安息香酸塩の濃溶液に希塩酸を加えるとき、白色の結晶
- 61 性の沈殿を生じる. 沈殿を分取し、冷水でよく洗い、乾燥する
- 62 とき, その融点 ⟨2.60⟩ は120 ~ 124℃である.
- 63 (2) 安息香酸塩の中性溶液に塩化鉄(Ⅲ)試液を滴加するとき,
- 64 淡黄赤色の沈殿を生じ、希塩酸を追加するとき、白色の沈殿に
- 65 変わる.

66 アンチモン塩 第一

- 67 (1) 第一アンチモン塩をなるべく少量の塩酸に溶かし、水を
- 68 加えて薄めるとき、白濁する. 硫化ナトリウム試液1~2滴を
- 69 追加するとき、橙色の沈殿を生じる. 沈殿を分取し、この一部
- 70 に硫化ナトリウム試液を、また、他の一部に水酸化ナトリウム
- 71 試液を加えるとき、いずれも溶ける.
- 72 (2) 第一アンチモン塩の塩酸酸性溶液に僅かに沈殿を生じる
- 73 まで水を加え、チオ硫酸ナトリウム試液を追加するとき、沈殿
- 74 は溶ける. この溶液を加熱するとき,赤色の沈殿を生じる.

75 アンモニウム塩

- 76 アンモニウム塩に過量の水酸化ナトリウム試液を加えて加温
- 77 するとき、アンモニアのにおいを発し、このガスは潤した赤色
- 78 リトマス紙を青変する.

79 塩化物

- 80 (1) 塩化物の溶液に硫酸及び過マンガン酸カリウムを加えて
- 81 加熱するとき、塩素ガスを発し、このガスは潤したヨウ化カリ
- 82 ウムデンプン紙を青変する.
- 83 (2) 塩化物の溶液に硝酸銀試液を加えるとき、白色の沈殿を
- 84 生じる. 沈殿を分取し、この一部に希硝酸を加えても溶けない.
- 85 また、他の一部に過量のアンモニア試液を加えるとき、溶ける.

86 塩素酸塩

- 87 (1) 塩素酸塩の溶液に硝酸銀試液を加えても、沈殿を生じな
- 88 いが、亜硝酸ナトリウム試液2 ~ 3滴及び希硝酸を追加すると
- 89 き、徐々に白色の沈殿を生じ、更にアンモニア試液を追加する
- 90 とき, 沈殿は溶ける.
- 91 (2) 塩素酸塩の中性溶液にインジゴカルミン試液を液が淡青
- 92 色を呈するまで滴加し、希硫酸を加えて酸性とし、更に亜硫酸
- 93 水素ナトリウム試液を滴加するとき、速やかに青色は消える.

94 過酸化物

- 95 (1) 過酸化物の溶液に等容量の酢酸エチル及び二クロム酸カ
- 96 リウム試液1~2滴を加え、更に希硫酸を加えて酸性とし、直
- 97 ちに振り混ぜて放置するとき、酢酸エチル層は青色を呈する.
- 98 (2) 過酸化物の硫酸酸性溶液に過マンガン酸カリウム試液を
- 99 滴加するとき、試液の色は消え、泡立ってガスを発生する.

100 過マンガン酸塩

- 101 (1) 過マンガン酸塩の溶液は赤紫色を呈する.
- 102 (2) 過マンガン酸塩の硫酸酸性溶液に過量の過酸化水素試液
- 103 を加えるとき、泡立って脱色する.
- 104 (3) 過マンガン酸塩の硫酸酸性溶液に過量のシュウ酸試液を
- 105 加えて加温するとき,脱色する.

106 カリウム塩

- 107 (1) カリウム塩につき,炎色反応試験(1) (1.04) を行うとき, 161 する.
- 108 淡紫色を呈する. 炎が黄色のときは、コバルトガラスを通して
- 109 観察すると赤紫色に見える.
- 110 (2) カリウム塩の中性溶液に酒石酸水素ナトリウム試液を加
- 111 えるとき、白色の結晶性の沈殿を生じる. 沈殿の生成を速くす
- 112 るには、ガラス棒で試験管の内壁をこする. 沈殿を分取し、こ
- 113 れにアンモニア試液、水酸化ナトリウム試液又は炭酸ナトリウ
- 114 ム試液を加えるとき、いずれも溶ける.
- 115 (3) カリウム塩の酢酸酸性溶液にヘキサニトロコバルト(Ⅲ)
- 116 酸ナトリウム試液を加えるとき, 黄色の沈殿を生じる.
- 117 (4) カリウム塩に過量の水酸化ナトリウム試液を加えて加温
- 118 しても、アンモニアのにおいを発しない(アンモニウム塩との
- 119 区别).

120 カルシウム塩

- 121 (1) カルシウム塩につき, 炎色反応試験(1) (1.04) を行うと
- 122 き, 黄赤色を呈する.
- 123 (2) カルシウム塩の溶液に炭酸アンモニウム試液を加えると
- 124 き, 白色の沈殿を生じる.
- 125 (3) カルシウム塩の溶液にシュウ酸アンモニウム試液を加え
- 126 るとき、白色の沈殿を生じる. 沈殿を分取し、これに希酢酸を
- 127 加えても溶けないが、希塩酸を追加するとき、溶ける.
- 128 (4) カルシウム塩の中性溶液にクロム酸カリウム試液10滴
- 129 を加え、加熱しても沈殿を生じない(ストロンチウム塩との区
- 130 別).

131 銀塩

- 132 (1) 銀塩の溶液に希塩酸を加えるとき, 白色の沈殿を生じ,
- 133 この一部に希硝酸を追加しても沈殿は溶けない。また、他の一
- 134 部に過量のアンモニア試液を追加するとき、沈殿は溶ける.
- 135 (2) 銀塩の溶液にクロム酸カリウム試液を加えるとき、赤色
- 136 の沈殿を生じ、希硝酸を追加するとき、沈殿は溶ける.
- 137 (3) 銀塩の溶液にアンモニア試液を滴加するとき、灰褐色の
- 138 沈殿を生じる. さらにアンモニア試液を滴加して沈殿を溶かし,
- 139 ホルムアルデヒド液 $1 \sim 2$ 滴を加えて加温するとき、器壁に銀
- 140 鏡を生じる.

141 クエン酸塩

- 142 (1) クエン酸塩の溶液1 ~ 2滴にピリジン/無水酢酸混液
- 143 (3:1) 20 mLを加え、 $2 \sim 3$ 分間放置するとき、赤褐色を呈す
- 144 る.
- 145 (2) クエン酸塩の中性溶液に等容量の希硫酸を加え、その
- 146 2/3容量の過マンガン酸カリウム試液を加え、試液の色が消
- 147 えるまで加熱した後、全量の1/10容量の臭素試液を滴加する
- 148 とき, 白色の沈殿を生じる.
- 149 (3) クエン酸塩の中性溶液に過量の塩化カルシウム試液を加
- 150 えて煮沸するとき、白色の結晶性の沈殿を生じる. 沈殿を分取
- 151 し、この一部に水酸化ナトリウム試液を加えても溶けない. ま
- 152 た,他の一部に希塩酸を加えるとき,溶ける.

153 グリセロリン酸塩

- 154 (1) グリセロリン酸塩の溶液に塩化カルシウム試液を加える
- 155 とき、変化しないが、煮沸するとき、沈殿を生じる.
- 156 (2) グリセロリン酸塩の溶液に七モリブデン酸六アンモニウ
- 157 ム試液を加えるとき、冷時沈殿を生じないが、長く煮沸すると
- 158 き, 黄色の沈殿を生じる.
- 159 (3) グリセロリン酸塩に等量の硫酸水素カリウムの粉末を混

- 160 ぜ、直火で穏やかに加熱するとき、アクロレインの刺激臭を発
- 101 / 0.

162 クロム酸塩

- 163 (1) クロム酸塩の溶液は黄色を呈する.
- 164 (2) クロム酸塩の溶液に酢酸鉛(Ⅱ)試液を加えるとき, 黄色
- 165 の沈殿を生じ、この一部に酢酸を追加しても沈殿は溶けない.
- 166 また、他の一部に希硝酸を追加するとき、沈殿は溶ける.
- 167 (3) クロム酸塩の硫酸酸性溶液に等容量の酢酸エチル及び過
- 168 酸化水素試液1~2滴を加え,直ちに振り混ぜて放置するとき,
- 169 酢酸エチル層は青色を呈する.

170 酢酸塩

- 171 (1) 酢酸塩に薄めた硫酸(1→2)を加えて加温するとき,酢酸
- 172 のにおいを発する.
- 173 (2) 酢酸塩に硫酸及び少量のエタノール(95)を加えて加熱す
- 174 るとき, 酢酸エチルのにおいを発する.
- 175 (3) 酢酸塩の中性溶液に塩化鉄(Ⅲ)試液を加えるとき、液は
- 176 赤褐色を呈し、煮沸するとき、赤褐色の沈殿を生じる.これに
- 177 塩酸を追加するとき、沈殿は溶け、液の色は黄色に変わる.

178 サリチル酸塩

- 179 (1) サリチル酸塩を過量のソーダ石灰と混ぜて加熱するとき,
- 180 フェノールのにおいを発する.
- 181 (2) サリチル酸塩の濃溶液に希塩酸を加えるとき、白色の結
- 182 晶性の沈殿を生じる. 沈殿を分取し、冷水でよく洗い、乾燥す
- 183 るとき、その融点 ⟨2.60⟩ は約159℃である.
- 184 (3) サリチル酸塩の中性溶液に希塩化鉄(Ⅲ)試液5 ~ 6滴を
- 185 加えるとき、液は赤色を呈し、希塩酸を滴加していくとき、液
- 186 の色は初め紫色に変わり、次に消える.

187 シアン化物

- 188 (1) シアン化物の溶液に過量の硝酸銀試液を加えるとき、白
- 189 色の沈殿を生じる. 沈殿を分取し, この一部に希硝酸を加えて
- 190 も溶けない. また,他の一部にアンモニア試液を加えるとき,
- 191 溶ける.
- 192 (2) シアン化物の溶液に硫酸鉄(Ⅱ)試液2 ~ 3滴, 希塩化鉄
- 193 (Ⅲ)試液2 ~ 3滴及び水酸化ナトリウム試液1 mLを加えて振り
- 194 混ぜた後、希硫酸を加えて酸性にするとき、青色の沈殿を生じ
- 195 る.

196 臭化物

- 197 (1) 臭化物の溶液に硝酸銀試液を加えるとき,淡黄色の沈殿
- 198 を生じる. 沈殿を分取し、この一部に希硝酸を加えても溶けな
- 199 い. また,他の一部にアンモニア水(28)を加えて振り混ぜた後,
- 200 分離した液に希硝酸を加えて酸性にすると白濁する.
- 201 (2) 臭化物の溶液に塩素試液を加えるとき、黄褐色を呈する.
- 202 これを二分し、この一部にクロロホルムを追加して振り混ぜる
- 203 とき、クロロホルム層は黄褐色~赤褐色を呈する。また、他の
- 204 一部にフェノールを追加するとき、白色の沈殿を生じる.

205 重クロム酸塩

- 206 (1) 重クロム酸塩の溶液は黄赤色を呈する.
- 207 (2) 重クロム酸塩の溶液に酢酸鉛(Ⅱ)試液を加えるとき, 黄
- 208 色の沈殿を生じ、この一部に酢酸(31)を追加しても沈殿は溶け
- 209 ない. また,他の一部に希硝酸を追加するとき,沈殿は溶ける.
- 210 (3) 重クロム酸塩の硫酸酸性溶液に等容量の酢酸エチル及び
- 211 過酸化水素試液 $1 \sim 2$ 滴を加え、直ちに振り混ぜて放置すると
- 212 き、酢酸エチル層は青色を呈する.

213 シュウ酸塩

- 214 (1) シュウ酸塩の硫酸酸性溶液に温時過マンガン酸カリウム
- 215 試液を滴加するとき、試液の色は消える.
- 216 (2) シュウ酸塩の溶液に塩化カルシウム試液を加えるとき,
- 217 白色の沈殿を生じる. 沈殿を分取し, これに希酢酸を加えても
- 218 溶けないが、希塩酸を追加するとき、溶ける.

219 臭素酸塩

- 220 (1) 臭素酸塩の硝酸酸性溶液に硝酸銀試液2 ~ 3滴を加える
- 221 とき、白色の結晶性の沈殿を生じ、加熱するとき、沈殿は溶け
- 222 る. これに亜硝酸ナトリウム試液1滴を追加するとき、淡黄色
- 223 の沈殿を生じる.
- 224 (2) 臭素酸塩の硝酸酸性溶液に亜硝酸ナトリウム試液 $5\sim6$
- 225 滴を加えるとき、液は黄色~赤褐色を呈し、これにクロロホル
- 226 ム1 mLを加えて振り混ぜるとき、クロロホルム層は黄色~赤
- 227 褐色を呈する.

228 酒石酸塩

- 229 (1) 酒石酸塩の中性溶液に硝酸銀試液を加えるとき, 白色の
- 230 沈殿を生じる. 沈殿を分取し, この一部に硝酸を加えるとき,
- 231 溶ける. また,他の一部にアンモニア試液を加えて加温すると
- 232 き,溶け、徐々に器壁に銀鏡を生じる.
- 233 (2) 酒石酸塩の溶液に酢酸(31) 2滴, 硫酸鉄(Ⅱ)試液1滴及び
- 234 過酸化水素試液2 ~ 3滴を加え, 更に過量の水酸化ナトリウム
- 235 試液を加えるとき、赤紫色~紫色を呈する.
- 236 (3) 酒石酸塩の溶液2 ~ 3滴に、あらかじめ硫酸5 mLにレ
- 237 ソルシノール溶液(1→50) 2 ~ 3滴及び臭化カリウム溶液(1→
- 238 10) 2 \sim 3滴を加えた液を加え、水浴上で5 \sim 10分間加熱する
- 239 とき、濃青色を呈する. これを冷却して水3 mLに加えるとき、
- 240 液は赤色~赤橙色を呈する.

241 硝酸塩

- 242 (1) 硝酸塩の溶液に等容量の硫酸を混和し、冷却した後、硫
- 243 酸鉄(Ⅱ)試液を層積するとき、接界面に暗褐色の輪帯を生じる.
- 244 (2) 硝酸塩の溶液にジフェニルアミン試液を加えるとき、液
- 245 は青色を呈する.
- 246 (3) 硝酸塩の硫酸酸性溶液に過マンガン酸カリウム試液を加
- 247 えても、試液の赤紫色は退色しない(亜硝酸塩との区別).

248 水銀塩,第一

- 249 (1) 第一水銀塩の溶液に板状の銅を浸して放置した後、これ
- 250 を取り出して水で洗い、紙又は布でこするとき、銀白色に輝く
- 251 (第二水銀塩と共通).
- 252 (2) 第一水銀塩又はその溶液に水酸化ナトリウム試液を加え
- 253 るとき, 黒色を呈する.
- 254 (3) 第一水銀塩の溶液に希塩酸を加えるとき、白色の沈殿を
- 255 生じる. 沈殿を分取し、これにアンモニア試液を加えるとき、
- 256 黒色に変わる.
- 257 (4) 第一水銀塩の溶液にヨウ化カリウム試液を加えるとき,
- 258 黄色の沈殿を生じる. 放置するとき, 沈殿は緑色に変わり, 過
- 259 量のヨウ化カリウム試液を追加するとき、黒色に変わる.

260 水銀塩, 第二

- 261 (1) 第二水銀塩の溶液に板状の銅を浸して放置した後、これ
- 262 を取り出して水で洗い、紙又は布でこするとき、銀白色に輝く
- 263 (第一水銀塩と共通).
- 264 (2) 第二水銀塩の溶液に少量の硫化ナトリウム試液を加える
- 265 とき、黒色の沈殿を生じ、過量の硫化ナトリウム試液を追加す
- 266 るとき、溶ける. この液に塩化アンモニウム試液を追加すると

- 267 き, 再び黒色の沈殿を生じる.
- 268 (3) 第二水銀塩の中性溶液にヨウ化カリウム試液を滴加する
- 269 とき、赤色の沈殿を生じ、過量のヨウ化カリウム試液を追加す
- 270 るとき, 沈殿は溶ける.
- 271 (4) 第二水銀塩の塩酸酸性溶液に少量の塩化スズ(Ⅱ)試液を
- 272 加えるとき、白色の沈殿を生じ、過量の塩化スズ(Ⅱ)試液を追
- 273 加するとき、沈殿は灰黒色に変わる.

274 スズ塩. 第一

- 275 (1) 第一スズ塩の塩酸酸性溶液を、水を入れた試験管の外側
- 276 底部に付着させ、これをブンゼンバーナーの無色炎中に入れる
- 277 とき、試験管の底が青色の炎で包まれる(第二スズ塩と共通).
- 278 (2) 第一スズ塩の塩酸酸性溶液に粒状の亜鉛を浸すとき、そ
- 279 の表面に灰色の海綿状の物質が析出する(第二スズ塩と共通).
- 280 (3) 第一スズ塩の溶液にヨウ素・デンプン試液を滴加すると
- 281 き, 試液の色は消える.
- 282 (4) 第一スズ塩の塩酸酸性溶液に、僅かに沈殿を生じるまで
- 283 アンモニア試液を滴加し、硫化ナトリウム試液2~3滴を追加
- 284 するとき、暗褐色の沈殿を生じる、沈殿を分取し、この一部に
- 285 硫化ナトリウム試液を加えても溶けない. また, 他の一部に多
- 286 硫化アンモニウム試液を加えるとき、溶ける.

287 スズ塩 第二

- 88 (1) 第二スズ塩の塩酸酸性溶液を、水を入れた試験管の外側
- 289 底部に付着させ、これをブンゼンバーナーの無色炎中に入れる
- 290 とき、試験管の底が青色の炎で包まれる(第一スズ塩と共通).
- 291 (2) 第二スズ塩の塩酸酸性溶液に粒状の亜鉛を浸すとき、そ
- 292 の表面に灰色の海綿状の物質が析出する(第一スズ塩と共通).
- 293 (3) 第二スズ塩の塩酸酸性溶液に鉄粉を加えて放置した後,
- 294 ろ過する. ろ液にヨウ素・デンプン試液を滴加するとき, 試液295 の色は消える.
- 296 (4) 第二スズ塩の塩酸酸性溶液に僅かに沈殿を生じるまでア
- 297 ンモニア試液を滴加し、硫化ナトリウム試液2~3滴を追加す
- 298 るとき、淡黄色の沈殿を生じる、沈殿を分取し、これに硫化ナ
- 299 トリウム試液を加えるとき、溶け、更に塩酸を追加するとき、
- 300 再び淡黄色の沈殿を生じる.

301 セリウム塩

- 302 (1) セリウム塩に2.5倍量の酸化鉛(IV)を加え, 更に硝酸を
- 303 加えて煮沸するとき、液は黄色を呈する.
- 304 (2) セリウム塩の溶液に過酸化水素試液及びアンモニア試液
- 305 を加えるとき、黄色~赤褐色の沈殿を生じる.

306 炭酸塩

- 307 (1) 炭酸塩に希塩酸を加えるとき、泡立ってガスを発生する.
- 308 このガスを水酸化カルシウム試液中に通じるとき、直ちに白色
- 309 の沈殿を生じる(炭酸水素塩と共通).
- 310 (2) 炭酸塩の溶液に硫酸マグネシウム試液を加えるとき、白
- 311 色の沈殿を生じ、希酢酸を追加するとき、沈殿は溶ける.
- 312 (3) 炭酸塩の冷溶液にフェノールフタレイン試液1滴を加え
- 313 るとき、液は赤色を呈する(炭酸水素塩との区別).

314 炭酸水素塩

- 315 (1) 炭酸水素塩に希塩酸を加えるとき、泡立ってガスを発生
- 316 する. このガスを水酸化カルシウム試液中に通じるとき,直ち
- 317 に白色の沈殿を生じる(炭酸塩と共通).
- 318 (2) 炭酸水素塩の溶液に硫酸マグネシウム試液を加えるとき,
- 319 沈殿を生じないが、煮沸するとき、白色の沈殿を生じる.
- 320 (3) 炭酸水素塩の冷溶液にフェノールフタレイン試液1滴を

- 321 加えるとき、液は赤色を呈しないか、又は赤色を呈しても極め
- 322 て薄い(炭酸塩との区別).

323 チオシアン酸塩

- 324 (1) チオシアン酸塩の溶液に過量の硝酸銀試液を加えるとき,
- 325 白色の沈殿を生じ、この一部に希硝酸を追加しても沈殿は溶け
- 326 ない. また, 他の一部にアンモニア水(28)を追加するとき, 沈
- 327 殿は溶ける.
- 328 (2) チオシアン酸塩の溶液に塩化鉄(Ⅲ)試液を加えるとき,
- 329 液は赤色を呈し、この色は塩酸を追加しても消えない。
- 330 チオ硫酸塩
- 331 (1) チオ硫酸塩の酢酸酸性溶液にヨウ素試液を滴加するとき,
- 332 試液の色は消える.
- 333 (2) チオ硫酸塩の溶液に等容量の希塩酸を加えるとき、二酸
- 334 化硫黄のにおいを発し、液は徐々に白濁し、この白濁は放置す
- 335 るとき, 黄色に変わる.
- 336 (3) チオ硫酸塩の溶液に過量の硝酸銀試液を加えるとき、白
- 337 色の沈殿を生じ、放置するとき、沈殿は黒色に変わる.
- 338 鉄塩,第一
- 339 (1) 第一鉄塩の弱酸性溶液にヘキサシアノ鉄(Ⅲ)酸カリウム
- 340 試液を加えるとき、青色の沈殿を生じ、希塩酸を追加しても沈
- 341 殿は溶けない.
- 342 (2) 第一鉄塩の溶液に水酸化ナトリウム試液を加えるとき,
- 343 灰緑色のゲル状の沈殿を生じ、硫化ナトリウム試液を追加する
- 344 とき、黒色の沈殿に変わる、沈殿を分取し、これに希塩酸を加
- 345 えるとき,溶ける.
- 346 (3) 第一鉄塩の中性又は弱酸性溶液に1,10-フェナントロリ
- 347 ン一水和物のエタノール(95)溶液(1→50)を滴加するとき、濃
- 348 赤色を呈する.
- 349 鉄塩,第二
- 350 (1) 第二鉄塩の弱酸性溶液にヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸カリウム
- 351 試液を加えるとき、青色の沈殿を生じ、希塩酸を追加しても沈
- 352 殿は溶けない.
- 353 (2) 第二鉄塩の溶液に水酸化ナトリウム試液を加えるとき,
- 354 赤褐色のゲル状の沈殿を生じ、硫化ナトリウム試液を追加する
- 355 とき、黒色の沈殿に変わる. 沈殿を分取し、これに希塩酸を加
- 356 えるとき,溶け,液は白濁する.
- 357 (3) 第二鉄塩の弱酸性溶液にスルホサリチル酸試液を加える
- 358 とき, 液は紫色を呈する.
- 359 銅塩, 第二
- 360 (1) 第二銅塩の塩酸酸性溶液によく磨いた板状の鉄を入れる
- 361 とき、その表面に赤色の金属の膜を生じる.
- 362 (2) 第二銅塩の溶液に少量のアンモニア試液を加えるとき、
- 363 淡青色の沈殿を生じ、過量のアンモニア試液を追加するとき、
- 364 沈殿は溶け、液は濃青色を呈する.
- 365 (3) 第二銅塩の溶液にヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸カリウム試液を
- 366 加えるとき、赤褐色の沈殿を生じ、この一部に希硝酸を追加し
- 367 ても沈殿は溶けない. また,他の一部にアンモニア試液を追加
- 368 するとき、沈殿は溶け、液は濃青色を呈する.
- 369 (4) 第二銅塩の溶液に硫化ナトリウム試液を加えるとき,黒
- 370 色の沈殿を生じる. 沈殿を分取し、この一部に希塩酸、希硫酸
- 371 又は水酸化ナトリウム試液を加えても溶けない. また, 他の一
- 372 部に熱希硝酸を加えるとき、溶ける.
- 373 ナトリウム塩
- 374 (1) ナトリウム塩につき,炎色反応試験(1) <1.04> を行うと

- 375 き、黄色を呈する.
- 376 (2) ナトリウム塩の中性又は弱アルカリ性濃溶液にヘキサヒ
- 377 ドロキソアンチモン(V)酸カリウム試液を加えるとき、白色の
- 378 結晶性の沈殿を生じる. 沈殿の生成を速くするには、ガラス棒
- 379 で試験管の内壁をこする.

380 鉛塩

- 381 (1) 鉛塩の溶液に希硫酸を加えるとき、白色の沈殿を生じる.
- 382 沈殿を分取し、この一部に希硝酸を加えても溶けない。また、
- 383 他の一部に水酸化ナトリウム試液を加えて加温するか、又は酢
- 384 酸アンモニウム試液を加えるとき、溶ける.
- 385 (2) 鉛塩の溶液に水酸化ナトリウム試液を加えるとき、白色
- 386 の沈殿を生じ、過量の水酸化ナトリウム試液を追加するとき、
- 387 沈殿は溶け、更に硫化ナトリウム試液を追加するとき、黒色の
- 388 沈殿を生じる.
- 389 (3) 鉛塩の希酢酸酸性溶液にクロム酸カリウム試液を加える
- 390 とき、黄色の沈殿を生じ、アンモニア試液を追加しても沈殿は
- 391 溶けないが、更に水酸化ナトリウム試液を追加するとき、沈殿
- 392 は溶ける.

393 乳酸塩

- 394 (1) 乳酸塩の硫酸酸性溶液に過マンガン酸カリウム試液を加
- 395 えて加熱するとき、アセトアルデヒドのにおいを発する.

396 バリウム塩

- 397 (1) バリウム塩につき, 炎色反応試験(1) (1.04) を行うとき,
- 398 持続する黄緑色を呈する.
- 399 (2) バリウム塩の溶液に希硫酸を加えるとき、白色の沈殿を
- 400 生じ、希硝酸を追加しても沈殿は溶けない.
- 401 (3) バリウム塩の酢酸酸性溶液にクロム酸カリウム試液を加
- 402 えるとき、黄色の沈殿を生じ、希硝酸を追加するとき、沈殿は
- 403 溶ける. 404 **ヒ酸塩**
- 405 (1) ヒ酸塩の中性溶液に硫化ナトリウム試液1 ~ 2滴を加え
- 406 ても沈殿を生じないが、塩酸を追加するとき、黄色の沈殿を生
- 407 じる. 沈殿を分取し、これに炭酸アンモニウム試液を加えると
- 408 き,溶ける.
- 409 (2) ヒ酸塩の中性溶液に硝酸銀試液を加えるとき、暗赤褐色
- 410 の沈殿を生じ、この一部に希硝酸を、また、他の一部にアンモ
- 411 ニア試液を追加するとき、いずれも沈殿は溶ける.
- 412 (3) ヒ酸塩の中性又はアンモニアアルカリ性溶液にマグネシ
- 413 ア試液を加えるとき、白色の結晶性の沈殿を生じ、希塩酸を追
- 414 加するとき, 沈殿は溶ける.

415 ビスマス塩

- 416 (1) ビスマス塩をなるべく少量の塩酸に溶かし、水を加えて
- 417 薄めるとき、白濁する. 硫化ナトリウム試液 $1 \sim 2$ 滴を追加す
- 418 るとき,暗褐色の沈殿を生じる.
- 419 (2) ビスマス塩の塩酸酸性溶液にチオ尿素試液を加えるとき,
- 420 液は黄色を呈する.
- 421 (3) ビスマス塩の希硝酸溶液又は希硫酸溶液にヨウ化カリウ
- 422 ム試液を滴加するとき、黒色の沈殿を生じ、ヨウ化カリウム試
- 423 液を追加するとき、沈殿は溶け、橙色を呈する.
- 424 フェリシアン化物
- 425 (1) フェリシアン化物の溶液は黄色を呈する.
- **426 (2)** フェリシアン化物の溶液に硫酸鉄(Ⅱ)試液を加えるとき,
- 427 青色の沈殿を生じ、希塩酸を追加しても沈殿は溶けない.

428 フェロシアン化物

- 429 (1) フェロシアン化物の溶液に塩化鉄(皿)試液を加えるとき、483 デンプン試液を追加するとき、液は濃青色を呈する.
- 青色の沈殿を生じ、希塩酸を追加しても沈殿は溶けない. 430
- 432 赤褐色の沈殿を生じ、希塩酸を追加しても沈殿は溶けない.

433 フッ化物

- 434 (1) フッ化物の溶液をクロム酸・硫酸試液に加えて加熱する
- 435 とき、液は試験管の内壁を一様にぬらさない.
- (2) フッ化物の中性又は弱酸性溶液にアリザリンコンプレキ 436
- ソン試液/pH 4.3の酢酸・酢酸カリウム緩衝液/硝酸セリウ 437
- 438 ム(Ⅲ)試液の混液(1:1:1) 1.5 mLを加えて放置するとき、液
- 439 は青紫色を呈する.

440 芳香族アミン. 第一

- 441 (1) 芳香族第一アミンの酸性溶液に氷冷しながら亜硝酸ナト
- 442 リウム試液3滴を加えて振り混ぜ、2分間放置し、次にアミド
- 443 硫酸アンモニウム試液1 mLを加えてよく振り混ぜ、1分間放置
- した後,N,N-ジエチル-N'-1-ナフチルエチレンジアミン
- 445 シュウ酸塩試液1 mLを加えるとき、液は赤紫色を呈する.

446 ホウ酸塩

- 447 (1) ホウ酸塩に硫酸及びメタノールを混ぜて点火するとき,
- 448 緑色の炎をあげて燃える.
- (2) ホウ酸塩の塩酸酸性溶液で潤したクルクマ紙を加温して
- 450 乾燥するとき、赤色を呈し、これにアンモニア試液を滴加する
- 451とき、青色に変わる.

452マグネシウム塩

- 453 (1) マグネシウム塩の溶液に炭酸アンモニウム試液を加えて
- 454 加温するとき、白色の沈殿を生じ、塩化アンモニウム試液を追
- 加するとき、沈殿は溶ける. さらにリン酸水素二ナトリウム試 455
- 456 液を追加するとき、白色の結晶性の沈殿を生じる.
- 457 (2) マグネシウム塩の溶液に水酸化ナトリウム試液を加える 511 る.
- 459 えるとき、沈殿は暗褐色に染まる。また、他の一部に過量の水 513 シア試液を加えるとき、白色の結晶性の沈殿を生じ、希塩酸を
- 460 酸化ナトリウム試液を加えても沈殿は溶けない.

461 マンガン塩

- (1) マンガン塩の溶液にアンモニア試液を加えるとき、白色 462
- 463 の沈殿を生じる.この一部に硝酸銀試液を追加するとき,沈殿
- 464 は黒色に変わる。また、他の一部を放置するとき、沈殿の上部
- 465が褐色を帯びてくる.
- 466 (2) マンガン塩の希硝酸酸性溶液に少量の三酸化ナトリウム
- 467 ビスマスの粉末を加えるとき、液は赤紫色を呈する.

468 メシル酸塩

- 469 (1) メシル酸塩に2倍量の水酸化ナトリウムを加え、穏やか
- に加熱して融解し, 20 ~ 30秒間加熱を続ける. 冷後, 少量の 470
- 471 水を加えた後、希塩酸を加え、加温するとき、発生するガスは
- 472 潤したヨウ素酸カリウムデンプン紙を青変する.
- 473 (2) メシル酸塩に3倍量の硝酸ナトリウム及び3倍量の無水
- 474 炭酸ナトリウムを加えてよくかき混ぜ、徐々に加熱する、冷後、
- 残留物を薄めた希塩酸(1→5)に溶かし、必要ならばろ過し、ろ
- 476 液に塩化バリウム試液を加えるとき、白色の沈殿を生じる.

477 ヨウ化物

- 478 (1) ヨウ化物の溶液に硝酸銀試液を加えるとき、黄色の沈殿
- 479 を生じる.この一部に希硝酸を,また,他の一部にアンモニア
- 480 水(28)を追加してもいずれも沈殿は溶けない.
- 481 (2) ヨウ化物の酸性溶液に亜硝酸ナトリウム試液1~2滴を

- 482 加えるとき、液は黄褐色を呈し、次に黒紫色の沈殿を生じる.

484 リチウム塩

- (2) フェロシアン化物の溶液に硫酸銅(Ⅱ)試液を加えるとき, 485 (1) リチウム塩につき,炎色反応試験(1) ⟨1.04⟩ を行うとき,
 - 486 持続する赤色を呈する.
 - 487 (2) リチウム塩の溶液にリン酸水素二ナトリウム試液を加え
 - 488 るとき、白色の沈殿を生じ、希塩酸を追加するとき、沈殿は溶
 - 489 ける.
 - 490 (3) リチウム塩の溶液に希硫酸を加えても沈殿は生じない
 - 491 (ストロンチウム塩との区別).

492 硫化物

- 493 (1) 多くの硫化物は、希塩酸を加えるとき、硫化水素のにお
- 494 いを発し、このガスは潤した酢酸鉛(Ⅱ)紙を黒変する.

495 硫酸塩

- 496 (1) 硫酸塩の溶液に塩化バリウム試液を加えるとき、白色の
- 497 沈殿を生じ、希硝酸を追加しても沈殿は溶けない。
- 498 (2) 硫酸塩の中性溶液に酢酸鉛(Ⅱ)試液を加えるとき, 白色
- 499 の沈殿を生じ、酢酸アンモニウム試液を追加するとき、沈殿は
- 500 溶ける.
- 501 (3) 硫酸塩の溶液に等容量の希塩酸を加えても白濁しない
- 502 (チオ硫酸塩との区別). また、二酸化硫黄のにおいを発しない
- 503 (亜硫酸塩との区別).

504 リン酸塩(正リン酸塩)

- 505 (1) リン酸塩の中性溶液に硝酸銀試液を加えるとき、黄色の
- 506 沈殿を生じ、希硝酸又はアンモニア試液を追加するとき、沈殿
- 507 は溶ける.
- 508 (2) リン酸塩の希硝酸酸性溶液に七モリブデン酸六アンモニ
- 509 ウム試液を加えて加温するとき、黄色の沈殿を生じ、水酸化ナ
- 510 トリウム試液又はアンモニア試液を追加するとき、沈殿は溶け
- 458 とき、白色のゲル状の沈殿を生じ、この一部にヨウ素試液を加 512 (3) リン酸塩の中性又はアンモニアアルカリ性溶液にマグネ

 - 514 追加するとき、沈殿は溶ける.

1 1.10 鉄試験法

- 2 鉄試験法は、医薬品中に混在する鉄の限度試験である. その
- 3 限度は鉄(Fe)の量として表す.
- 4 医薬品各条には,鉄(Feとして)の限度をppmで()内に付記
- 5 する.

6 1. 検液及び比較液の調製法

- 7 別に規定するもののほか、次の方法によって検液及び比較液
- 8 を調製する.

9 1.1. 第1法

- 10 医薬品各条に規定する量の試料を量り,鉄試験用pH 4.5の
- 11 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液30 mLを加え,必要ならば加温し
- 12 て溶かし、検液とする.
- 13 比較液は医薬品各条に規定する量の鉄標準液をとり、鉄試験
- 14 用pH 4.5の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液30 mLを加えて比較
- 15 液とする.

16 1.2. 第2法

- 17 医薬品各条に規定する量の試料を量り、希塩酸10 mLを加え、
- 18 必要ならば加温して溶かす. 次にL-酒石酸0.5 gを加えて溶か
- 19 した後、フェノールフタレイン試液1滴を加え、アンモニア試
- 20 液を液が微赤色となるまで滴加し、更に鉄試験用pH 4.5の酢
- 21 酸・酢酸ナトリウム緩衝液20 mLを加えて検液とする.
- 22 比較液は医薬品各条に規定する量の鉄標準液をとり、希塩酸
- 23 10 mLを加えた後、検液の調製法と同様に操作し、比較液とす
- 24 5.

25 1.3. 第3法

- 26 医薬品各条に規定する量の試料をるつぼに量り、硫酸少量を
- 27 加えて試料を潤し、初めは注意して弱く加熱し、次に強熱して
- 28 灰化する. 冷後, 薄めた塩酸(2→3) 1 mL及び薄めた硝酸(1→
- 29 3) 0.5 mLを加え、水浴上で蒸発乾固した後、残留物に薄めた
- 30 塩酸(2→3) 0.5 mL及び水10 mLを加え,加温して溶かした後,
- 31 鉄試験用pH 4.5の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液30 mLを加え
- 32 て、検液とする.
- 33 比較液は医薬品各条に規定する量の鉄標準液をるつぼに量り,
- 34 薄めた塩酸(2→3) 1 mL及び薄めた硝酸(1→3) 0.5 mLを加え,
- 35 水浴上で蒸発乾固した後、検液の調製法と同様に操作し、比較
- 36 液とする.
- 37 ただし、るつぼは石英製又は磁製のるつぼを沸騰させた希塩
- 38 酸中に1時間浸した後、十分に水洗し、乾燥したものを用いる.
- 39 2. 操作法
- 40 別に規定するもののほか、次の方法によって操作する.

41 2.1. A法

- 42 検液及び比較液をネスラー管にとり、L-アスコルビン酸溶
- 43 液(1→100) 2 mLを加えて混和し、30分間放置した後、2,2'-
- 44 ビピリジルのエタノール(95)溶液(1→200) 1 mL及び水を加え
- 45 て50 mLとし、30分間放置後、白色の背景を用いて液の色を
- 46 比較するとき、検液の呈する色は、比較液の呈する色より濃く 47 ない。

48 2.2. B法

- 49 検液及び比較液にL-アスコルビン酸0.2 gを加えて溶かし、
- 50 30分間放置した後、2.2'-ビピリジルのエタノール(95)溶液(1
- 51 →200) 1 mLを加えて30分間放置する. 次に2,4,6-トリニト
- 52 ロフェノール溶液(3→1000) 2 mL及び1,2-ジクロロエタン20

- 53 mLを加え、激しく振り混ぜた後、1,2-ジクロロエタン層を分
- 54 取し、必要ならば脱脂綿上に無水硫酸ナトリウム5 gを層積し
- 55 た漏斗でろ過した後、白色の背景を用いて液の色を比較すると
- 56 き、検液の呈する色は、比較液の呈する色より濃くない。

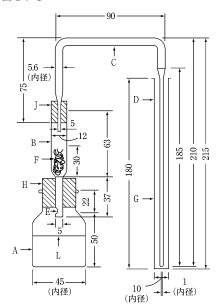
1 1.11 ヒ素試験法

- 2 ヒ素試験法は、医薬品中に混在するヒ素の限度試験である.
- 3 その限度は三酸化二ヒ素 (As_2O_3) の量として表す.
- 4 医薬品各条には、ヒ素(As₂O₃として)の限度をppmで()内
- 5 に付記する.

6 1. 装置

- 7 図1.11-1に示す装置を用いる.
- 8 排気管Bに約30 mmの高さにガラス繊維Fを詰め、酢酸鉛
- 9 (Ⅱ)試液及び水の等容量混液で均等に潤した後、下端から弱く
- 10 吸引して、過量の液を除く. これをゴム栓Hの中心に垂直に差
- 11 し込み, Bの下部の小孔Eは下に僅かに突き出るようにして発
- 12 生瓶Aに付ける。Bの上端にはガラス管Cを垂直に固定したゴ
- 13 ム栓Jを付ける.Cの排気管側の下端はゴム栓Jの下端と同一平
- 14 面とする.

15



17 A: 発生瓶(肩までの内容約70 mL)

数字はmmを示す

18 B: 排気管

16

C: ガラス管(内径 $5.6~\mathrm{mm}$, 吸収管に入れる部分は先端を内径 $1~\mathrm{mm}$ に引き

(内径)

(内径)

- 20 伸ばす.)
- 21 D: 吸収管(10 mm)
- 22 E: 小孔
- $\mathbf{F}:$ ガラスウール(約 $0.2~\mathrm{g}$)
- 24 G:5 mLの標線
- 25 H及びJ:ゴム栓
- 26 L:40 mLの標線

27 図1.11-1 ヒ素試験装置

28 2. 検液の調製法

29 別に規定するもののほか、次の方法による.

30 2.1. 第1法

- 31 医薬品各条に規定する量の試料を量り、水5 mLを加え、必
- 32 要ならば加温して溶かし、検液とする.

33 2.2. 第2法

- 34 医薬品各条に規定する量の試料を量り, 水5 mL及び硫酸1
- 35 mLを加える。ただし、無機酸の場合には硫酸を加えない。こ
- 36 れに亜硫酸水10 mLを加え、小ビーカーに入れ、水浴上で加熱
- 37 して亜硫酸がなくなり約2 mLとなるまで蒸発し、水を加えて5
- 38 mLとし, 検液とする.

39 2.3. 第3法

- 40 医薬品各条に規定する量の試料を量り、白金製、石英製又は
- 41 磁製のるつぼにとる. これに硝酸マグネシウム六水和物のエタ
- 42 ノール(95)溶液(1→50) 10 mLを加え, エタノールに点火して
- 43 燃焼させた後、徐々に加熱して灰化する。もしこの方法で、な
- 44 お炭化物が残るときは、少量の硝酸で潤し、再び強熱して灰化
- 45 する. 冷後, 残留物に塩酸3 mLを加え, 水浴上で加温して溶
- 46 かし、検液とする.

47 2.4. 第4法

- 48 医薬品各条に規定する量の試料を量り、白金製、石英製又は
- 49 磁製のるつぼにとる. これに硝酸マグネシウム六水和物のエタ
- 50 ノール(95)溶液(1→10) 10 mLを加え, エタノールに点火して
- 51 燃焼させた後、徐々に加熱した後、強熱して灰化する. もしこ
- 52 の方法で、なお炭化物が残るときは、少量の硝酸で潤し、徐々
- 53 に加熱した後、強熱して灰化する. 冷後、残留物に塩酸3 mL
- 54 を加え、水浴上で加温して溶かし、検液とする.

55 2.5. 第5法

- 56 医薬品各条に規定する量の試料を量り、N,N-ジメチルホル
- 57 ムアミド10 mLを加え,必要ならば加温して溶かし、検液とす
- 58 る.

59 3. 試液

- 60 (i) ヒ化水素吸収液:N,N-ジエチルジチオカルバミド酸銀
- 61 0.50 gをピリジンに溶かし、100 mLとする. この液は遮光し
- 62 た共栓瓶に入れ、冷所に保存する.
- 63 (ii) ヒ素標準原液:三酸化二ヒ素を微細の粉末とし, 105℃
- 64 で4時間乾燥し、その0.100 gを正確に量り、水酸化ナトリウム
- 65 溶液(1→5) 5 mLに溶かす. この液に希硫酸を加えて中性とし,
- 66 更に希硫酸10 mLを追加し、新たに煮沸して冷却した水を加え
- 67 て正確に1000 mLとし、共栓瓶に保存する.
- 68 (iii) ヒ素標準液:ヒ素標準原液10 mLを正確に量り, 希硫酸
- 69 10 mLを加え、新たに煮沸して冷却した水を加えて正確に
- 70 1000 mLとする. この液1 mLは三酸化二ヒ素(As₂O₃) 1 μgを
- 71 含む. この液は用時調製する.
- 72 ただし、ヒ素標準原液の調製が困難な場合には、認証ヒ素標
- 73 準液を使用してヒ素標準液を調製することができる. 認証ヒ素
- 74 標準液15 mLを正確に量り, 希硫酸1 mLを加え, 新たに煮沸

2 1.11 ヒ素試験法

- 75 して冷却した水を加えて正確に100 mLとする. この液5 mLを
- 76 正確に量り、希硫酸1 mLを加え、新たに煮沸して冷却した水
- 77 を加えて正確に100 mLとする. 用時調製する.
- 78 (iv) 認証ヒ素標準液: JCSSひ素標準液(100 mg/L). この液1
- 79 mLはヒ素(As) 0.1 mgを含む.
- 80 JCSS (Japan Calibration Service System)は、わが国にお
- 81 ける校正事業者登録制度である.
- 82 4. 操作法
- 83 別に規定するもののほか、図1.11-1に示した装置を用いて
- 84 試験を行う.
- 85 標準色の調製は同時に行う.
- 86 発生瓶Aに検液をとり、必要ならば少量の水で洗い込む.こ
- 87 れにメチルオレンジ試液1滴を加え、アンモニア試液、アンモ
- 88 ニア水(28)又は希塩酸を用いて中和した後, 薄めた塩酸(1→2)
- 89 5 mL及びョウ化カリウム試液5 mLを加え, $2\sim3$ 分間放置し
- 90 た後, 更に酸性塩化スズ(Ⅱ)試液5 mLを加え, 室温で10分間
- 91 放置する. 次に水を加えて40 mLとし、ヒ素分析用亜鉛2 gを
- 92 加え, 直ちにB及びCを連結したゴム栓Hを発生瓶Aに付ける.
- 93 Cの細管部の端はあらかじめヒ化水素吸収液5 mLを入れた吸
- 94 収管Dの底に達するように入れておく. 次に発生瓶Aは25℃の
- 95 水中に肩まで浸し、1時間放置する. 吸収管をはずし、必要な
- 96 らばピリジンを加えて5 mLとし、吸収液の色を観察する. こ
- 97 の色は標準色より濃くない.
- 98 標準色の調製:発生瓶Aにヒ素標準液2 mLを正確に加え,
- 99 更に薄めた塩酸(1→2) 5 mL及びヨウ化カリウム試液5 mL
- 100 を加えて2~3分間放置した後,酸性塩化スズ(Ⅱ)試液5
- 101 mLを加え,室温で10分間放置する.以下前記と同様に操
- 102 作して得た吸収液の呈色を標準色とする.この色は三酸化
- 103 二ヒ素(As₂O₃) 2 µgに対応する.
- 104 5. 注意
- 105 試験に用いる器具、試薬及び試液はヒ素を含まないか、又は
- 106 ほとんど含まないものを用い、必要ならば空試験を行う.

1 1.12 メタノール試験法

1 1.12 メタノール試験法

- 2 メタノール試験法は、エタノール中に混在するメタノールを
- 3 試験する方法である.
- 4 1. 試液
- 5 (i) メタノール標準液:メタノール1.0 gに水を加えて正確に
- 6 1000 mLとする. この液5 mLを正確に量り, メタノール不含
- 7 エタノール(95) 2.5 mL及び水を加えて正確に50 mLとする.
- 8 (ii) A液: リン酸75 mLに水を加えて500 mLとし、これに過
- 9 マンガン酸カリウム15gを加えて溶かす.
- 10 (iii) B液:硫酸を等容量の水に注意して加え、冷後、その
- 11 500 mLにシュウ酸二水和物25 gを加えて溶かす.
- 12 2. 操作法
- 13 試料1 mLを正確に量る. これに水を加えて正確に20 mLと
- 14 し、試料溶液とする. 試料溶液及びメタノール標準液5 mLず
- 15 つをそれぞれ別の試験管に正確に量り, 両試験管にA液2 mL
- 16 を加え, 15分間放置した後, B液2 mLを加えて脱色し, 更に
- 17 フクシン亜硫酸試液5 mLを加えて混和し、30分間常温で放置
- 18 するとき、試料溶液の呈する色はメタノール標準液の呈する色
- 19 より濃くない.

1 1.13 油脂試験法

- 油脂試験法は,脂肪,脂肪油,ろう,脂肪酸,高級アルコー 2
- ル又はこれらに類似した物質に適用する試験法である. 3

1. 試料の調製

- 試料が固体の場合は, 注意して融解し, 必要ならば乾燥ろ紙 5
- 6 を用いて温時ろ過する. 試料が液体で混濁している場合は、約
- 50℃に加温し、もし澄明にならないときは、乾燥ろ紙を用い
- て温時ろ過し、いずれの場合も混和し均等とする. 8

9 2. 融点

融点測定法第2法〈2.60〉による. 10

11 3. 脂肪酸の凝固点

3.1. 脂肪酸の製法 12

- 水酸化カリウム25 gをグリセリン100 gに溶かした液75 gを1 13
- Lのビーカーに入れ、150℃に加熱する. これに試料50 gを加 14
- え,しばしばかき混ぜながら約15分間加熱し,完全にけん化 15
- する. この間, 温度が150℃以上にならないようにする. 次に 16
- 17 100℃に冷却し, 熱湯500 mLを加えて溶かし, 薄めた硫酸(1
- →4) 50 mLを徐々に加え,脂肪酸が澄明な層となって明らか
- 19 に分離するまで、しばしばかき混ぜながら加熱する. 脂肪酸を
- 20 分取し、洗液がメチルオレンジ試液に対し酸性を呈しなくなる
- 21
- まで熱湯で洗った後、小ビーカーに移す. 次に水分が分離して
- 脂肪酸が澄明になるまで水浴上で加熱し、温時小ビーカーにろ
- 23 過し、注意して130℃になるまで加熱し、水分を除く.

3.2. 凝固点の測定 24

凝固点測定法〈2.42〉による. 25

4 比重 26

18

27 4.1. 常温で液体の試料

28 比重及び密度測定法〈2.56〉による.

4.2. 常温で固体の試料 29

- 30 別に規定するもののほか、20℃で比重瓶に水を満たし、
- 31 の質量を精密に量り、次に水を捨て乾燥し、比重瓶の質量を精
- 密に量る.この比重瓶にその深さの約3/4まで融解した試料 32
- を入れ、これを試料の融解温度よりやや高い温度に1時間放置 33
- し, 試料中に残存する空気を完全に追いだし, 規定の温度に調 34
- 節し、その質量を精密に量り、更に20℃で試料の上に水を満
- たした後、その質量を精密に量る. 36
- 37 その他の操作は比重及び密度測定法第1法〈2.56〉による.

$M_1 - M$ $d=\overline{(M_2-M)-(M_3-M_1)}$ 38

- M: 比重瓶の質量(g) 39
- M_1 : 比重瓶に試料を入れたときの質量(g) 40
- M_2 : 比重瓶に水を満たしたときの質量(g) 41
- 42 M_3 : 比重瓶に試料と水を満たしたときの質量(g)

43 5. 酸価

- 44 酸価とは、試料1gを中和するに要する水酸化カリウム
- (KOH)のmg数である. 45

46 5.1. 操作法

- 別に規定するもののほか、試料の酸価に応じて表1.13-1の 47
- 試料採取量を250 mLの共栓フラスコに精密に量り、溶媒とし 48
- てジエチルエーテル/エタノール(95)混液(1:1又は2:1)を 49
- 100 mL加え,必要ならば加温して溶かし,フェノールフタレ

- 51 イン試液数滴を加え, 0.1 mol/L水酸化カリウム・エタノール
- 液で30秒間持続する淡赤色を呈するまで滴定(2.50)する.た
- 53 だし、冷時濁りを生じるときは、温時滴定する. 使用する溶媒
- には, 使用前にフェノールフタレイン試液を指示薬として,
- 55 30秒間持続する淡赤色を呈するまで, 0.1 mol/L水酸化カリウ
- ム・エタノール液を加える.

0.1 mol/L水酸化カリウム・エタノール液の

消費量(mL) × 5.611 酸価=-試料の量(g)

表1.13-1

E6/T	그 및 그 장님에 4.5
酸価	試料採取量(g)
5未満	20
5以上15未満	10
15以上30未満	5
30以上100未満	2.5
100以上	1.0

6. けん化価 58

けん化価とは, 試料1 g中のエステルのけん化及び遊離酸の 59

中和に要する水酸化カリウム(KOH)のmg数である.

61 6.1. 操作法

- 別に規定するもののほか, 試料1 ~ 2 gを精密に量り, 200 62
- 63 mLのフラスコに入れ,正確に0.5 mol/L水酸化カリウム・エタ
- 64 ノール液25 mLを加え,これに小還流冷却器又は長さ750 mm,
- 直径6 mmの空気冷却器を付け、水浴中でしばしば振り混ぜて 65
- 66 1時間穏やかに加熱する.冷後、フェノールフタレイン試液1
- 67 mLを加え, 直ちに0.5 mol/L塩酸で過量の水酸化カリウムを滴
- 定(2.50)する. ただし、冷時濁りを生じるときは、温時滴定
- する. 同様の方法で空試験を行う.

70 けん化価=
$$\frac{(a-b) \times 28.05}{$$
試料の量(g)

- 71 a:空試験における0.5 mol/L塩酸の消費量(mL)
- 72 b: 試料を用いたときの0.5 mol/L塩酸の消費量(mL)

73 7. エステル価

- エステル価とは、試料1 g中のエステルをけん化するに要す 74
- る水酸化カリウム(KOH)のmg数である. 75

76 7.1. 操作法

- 77 別に規定するもののほか、けん化価及び酸価を測定し、その
- 差をエステル価とする. 78

8. 水酸基価

- 水酸基価とは, 試料1 gを次の条件でアセチル化するとき, 80
- 水酸基と結合した酢酸を中和するに要する水酸化カリウム 81
- (KOH)のmg数である.

8.1. 操作法 83

- 試料約1 gを精密に量り, 内容約200 mLの丸底フラスコ(図
- 1.13-1)に入れ,正確に無水酢酸・ピリジン試液5 mLを加え,
- フラスコの口に小漏斗をのせ、95 ~ 100℃の油浴中に底部を 86
- 約1 cm浸して加熱する. このときフラスコの首が浴の熱をう
- 88 けて温度の上がるのを防ぐために、中に丸い穴をあけた厚紙の
- 89 円盤をフラスコの首の付け根にかぶせる. 1時間後フラスコを
- 90 油浴から取り出し、冷後、漏斗から水1 mLを加えて振り動か
- し無水酢酸を分解する、再びフラスコを油浴中で10分間加熱 91
- 92 する. 冷後,漏斗及びフラスコの首部を中和エタノール5 mL
- 93 で洗い込み, 0.5 mol/L水酸化カリウム・エタノール液で滴定

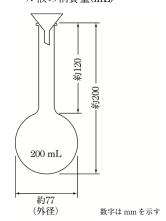
2 1.13 油脂試験法

94 〈2.50〉する(指示薬:フェノールフタレイン試液1 mL). 同様 95 の方法で空試験を行う.

96 水酸基価=
$$\frac{(a-b)\times 28.05}{$$
試料の量(g) $+$ 酸価

97 a: 空試験における0.5 mol/L水酸化カリウム・エタノール液98 の消費量(mL)

99 **b**: 試料を用いたときの0.5 mol/L水酸化カリウム・エタノー 100 ル液の消費量(mL)



102 図1.13-1 水酸基価測定用フラスコ

103 9. 不けん化物

101

132

133

104 不けん化物とは、試料を次の方法で操作するとき、けん化さ105 れずジエチルエーテルに溶け、水に溶けない物質の量から、混106 入脂肪酸の量をオレイン酸に換算して差し引いたものをいい、

医薬品各条にはその限度を%で示す. 107 9.1. 操作法 108 試料約5 gを精密に量り、250 mLのフラスコに入れ、水酸化 109 カリウム・エタノール試液50 mLを加え, 還流冷却器を付け, 110 水浴上でしばしば振り混ぜながら1時間穏やかに煮沸し、第1 111 の分液漏斗に移す. フラスコは温水100 mLで洗い, 洗液は第 112113 1の分液漏斗に入れ、更に水50 mLを加えて室温になるまで放 冷する. 次にジエチルエーテル100 mLでフラスコを洗い, 洗 114 液を第1の分液漏斗に加え、1分間激しく振り混ぜて抽出した 115後、明らかに二層に分かれるまで放置する、水層を第2の分液 116 117 漏斗に移し、ジエチルエーテル50 mLを加え、同様に振り混ぜ 118 た後、放置し、水層は更に第3の分液漏斗に移し、ジエチルエ ーテル50 mLを加え、再び同様に振り混ぜ抽出する. 第2及び 119 120 第3の分液漏斗中のジエチルエーテル抽出液は,第1の分液漏 斗に移し、それぞれの分液漏斗は少量のジエチルエーテルで洗 121 い,洗液は第1の分液漏斗に合わせる.第1の分液漏斗に水30 122mLずつを加え,洗液がフェノールフタレイン試液2滴によっ 123 124 て淡赤色を呈しなくなるまで洗う. ジエチルエーテル液は無水 125 硫酸ナトリウム少量を加え、1時間放置した後、乾燥ろ紙を用 いて質量既知のフラスコにろ過する。第1の分液漏斗はジエチ 126 ルエーテルでよく洗い、洗液は先のろ紙を用いてフラスコ中に 128 合わせる. ろ液及び洗液を水浴上でほとんど留去した後, アセ 129 トン3 mLを加え,再び水浴上で蒸発乾固し,70 ~ 80℃で30 130 分間減圧(約2.67 kPa)で乾燥した後, デシケーター(減圧, シ リカゲル)に移して30分間放冷し、質量を精密に量る. フラス 131

コにジエチルエーテル2 mLと中和エタノール10 mLを加えて

よく振り混ぜ、抽出物を溶解した後、フェノールフタレイン試

134 液数滴を加え, 0.1 mol/L水酸化カリウム・エタノール液で30 135 秒間持続する淡赤色を呈するまで混入脂肪酸を滴定〈2.50〉す 136 る.

137 不けん化物(%)=
$$\frac{a-(b\times 0.0282)}{$$
試料の量(g) $} \times 100$

138 a:抽出物の質量(g)

139 b: 0.1 mol/L水酸化カリウム・エタノール液の消費量(mL)

140 10. ヨウ素価

141 ヨウ素価とは、次の条件で測定するとき、試料100 gと結合

142 するハロゲンの量をヨウ素(I)に換算したg数である.

143 10.1. 操作法

144 別に規定するもののほか、試料のヨウ素価に応じて、表1.13

145 -2の試料採取量を小ガラス容器に正確に量り, 500 mLの共

146 栓フラスコ中に容器と共に入れ、シクロヘキサン20 mLを加え

147 て溶かし、正確にウィイス試液25 mLを加え、よく混和する.148 密栓して遮光し、20 ~ 30℃で30分間(ヨウ素価が100以上のと

149 きは1時間)時々振り混ぜて放置する. 次にヨウ化カリウム溶液

150 (1→10) 20 mL及び水100 mLを加えて振り混ぜた後,遊離し

151 たヨウ素を $0.1 \mod L$ チオ硫酸ナトリウム液で滴定 $\langle 2.50 \rangle$ する

152 (指示薬:デンプン試液1 mL). 同様の方法で空試験を行う.

153 ヨウ素価=
$$\frac{(a-b) \times 1.269}{$$
試料の量(g)

a: 空試験における0.1 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液の消費量 (mL)

156 b: 試料を用いたときの0.1 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液の消157 費量(mL)

表1.13-2 試料採取量

ヨウ素価	試料採取量(g)
30未満	1.0
30以上50未満	0.6
50以上100未満	0.3
100以上	0.2

158

154

155

1 1.14 硫酸塩試験法

1 1.14 硫酸塩試験法

- 2 硫酸塩試験法は、医薬品中に混在する硫酸塩の限度試験であ
- 3 る.
- 4 医薬品各条には、硫酸塩(SO₄として)の限度をパーセント
- 5 (%)で()内に付記する.
- 6 1. 操作法
- 7 別に規定するもののほか、医薬品各条に規定する量の試料を
- 8 ネスラー管にとり、水適量に溶かし、40 mLとする. これに希
- 9 塩酸1 mL及び水を加えて50 mLとし、検液とする. 別に医薬
- 10 品各条で規定する量の0.005 mol/L硫酸をとり、希塩酸1 mL及
- 11 び水を加えて50 mLとし、比較液とする. この場合、検液が澄
- 12 明でないときは、両液を同条件でろ過する.
- 13 検液及び比較液に塩化バリウム試液2 mLずつを加えて混和
- 14 し、10分間放置した後、黒色の背景を用い、ネスラー管の上
- 15 方又は側方から観察して混濁を比較する.
- 16 検液の呈する混濁は、比較液の呈する混濁より濃くない.

1 1.15 硫酸呈色物試験法

1 1.15 硫酸呈色物試験法

- 2 硫酸呈色物試験法は、医薬品中に含まれる微量の不純物で硫
- 3 酸によって容易に着色する物質を試験する方法である.

4 1. 操作法

- 5 あらかじめネスラー管を硫酸呈色物用硫酸でよく洗う. 別に
- 6 規定するもののほか、試料が固体の場合にはネスラー管に硫酸
- 7 呈色物用硫酸5 mLを入れ, 試料を粉末とし, 医薬品各条に規
- 8 定する量を少量ずつ加え、ガラス棒でかき混ぜて完全に溶かす.
- 9 試料が液体の場合には医薬品各条に規定する量をとり、ネスラ
- 10 一管に入れ、硫酸呈色物用硫酸5 mLを加えて振り混ぜる. こ
- 11 の間,発熱し温度が上昇するものは冷却し,温度の影響のある
- 12 ものは標準温度に保ち、15分間放置した後、液を白色の背景
- 13 を用い、ネスラー管に入れた医薬品各条に規定する色の比較液
- 14 と側方から観察して比色する.

1 2. 物理的試験法

2 クロマトグラフィー

3 2.01 液体クロマトグラフィー

- 液体クロマトグラフィーは、適当な固定相を用いて作られた 4
- カラムに試料混合物を注入し,移動相として液体を用い,固定 5
- 相に対する保持力の差を利用してそれぞれの成分に分離し、分
- 析する方法であり,液体試料又は溶液にできる試料に適用でき, 7
- 物質の確認,純度の試験又は定量などに用いる.
- 与えられたカラムに注入された混合物は各成分に固有の比率 9
- 10 kで、移動相と固定相に分布する.

固定相に存在する量 11 移動相に存在する量

- この比率 kは、液体クロマトグラフィーでは質量分布比など 12
- とよばれる. この比率kと移動相のカラム通過時間 t_0 (k=0の 13
- 物質の試料注入時からピークの頂点までの時間)及び保持時間 14
- ta (測定試料の注入時からピークの頂点までの時間)との間には
- 次の関係があるので, 同一条件では, 保持時間は物質に固有の 16
- 値となる. 17
- 18 $t_{\rm R} = (1 + k) t_0$

19

- 通例,移動相送液用ポンプ,試料導入装置,カラム,検出器 20
- 及び記録装置からなり,必要に応じて移動相組成制御装置,カ 21
- ラム恒温槽, 反応試薬送液用ポンプ及び化学反応槽などを用い 22
- る. ポンプは、カラム及び連結チューブなどの中に移動相及び 23
- 24 反応試薬を一定流量で送ることができるものである. 試料導入
- 25装置は、一定量の試料を再現性よく装置に導入するものである.
- カラムは、一定の大きさにそろえた液体クロマトグラフィー用 26
- 充塡剤を内面が平滑で不活性な金属などの管に均一に充塡した 27
- ものである. なお, 充塡剤の代わりに固定相を管壁に保持させ 28
- 29 たものを用いることができる. 検出器は、試料の移動相とは異
- なる性質を検出するもので、紫外又は可視吸光光度計、蛍光光
- 度計, 示差屈折計, 電気化学検出器, 化学発光検出器, 電気伝 31
- 導度検出器(導電率検出器)及び質量分析計などがあり、通例、 32 数μg以下の試料に対して濃度に比例した信号を出すものであ
- る. 記録装置は、検出器により得られる信号の強さを記録する 34
- ものである. 必要に応じて記録装置としてデータ処理装置を用 35
- いてクロマトグラム, 保持時間, 又は成分定量値などを記録あ 36
- 37 るいは出力させることができる. 移動相組成制御装置は、段階
- 的制御(ステップワイズ方式)と濃度勾配制御(グラジエント方
- 39 式)があり、移動相組成を制御できるものである。

40 2. 操作法

33

- 装置をあらかじめ調整した後、医薬品各条に規定する試験条 41
- 42件の検出器, カラム, 移動相を用い, 移動相を規定の流量で流
- 43し,カラムを規定の温度で平衡にした後,医薬品各条に規定す
- る量の試料溶液又は標準溶液を試料導入装置を用いて試料導入 44
- 部より注入する. 分離された成分を検出器により検出し、記録
- 装置を用いてクロマトグラムとして記録させる. 分析される成

- 47 分が検出器で検出されるのに適した吸収、蛍光などの物性を持
- たない場合には、適当な誘導体化を行い検出する.誘導体化は、
- 通例、プレカラム法又はポストカラム法による. 49

3. 確認及び純度の試験

- 本法を確認試験に用いる場合, 試料の被検成分と標準被検成
- 分の保持時間が一致すること, 又は試料に標準被検成分を添加
- しても試料の被検成分のピークの形状が崩れないことを確認す
- る. なお、被検成分の化学構造に関する知見が同時に得られる
- 検出器が用いられる場合,保持時間の一致に加えて,化学構造 55
- に関する情報が一致することにより, より特異性の高い確認を 56
- 57 行うことができる.
- 本法を純度試験に用いる場合, 通例, 試料中の混在物の限度
- 59 に対応する濃度の標準溶液を用いる方法、又は面積百分率法に
- 60 より試験を行う. 別に規定するもののほか, 試料の異性体比は
- 面積百分率法により求める. 61
- 面積百分率法は、クロマトグラム上に得られた各成分のピー 62
- ク面積の総和を100とし、それに対するそれぞれの成分のピー
- 64 ク面積の比から組成比を求める. ただし, 正確な組成比を得る
- ためには混在物の主成分に対する感度係数によるピーク面積の
- 補正を行う.

67 4. 定量

68 4.1. 内標準法

- 69 内標準法においては,一般に,被検成分になるべく近い保持
- 70 時間を持ち、いずれのピークとも完全に分離する安定な物質を
- 内標準物質として選ぶ. 医薬品各条に規定する内標準物質の一
- 72 定量に対して標準被検試料を段階的に加えて数種の標準溶液を
- 調製する.この一定量ずつを注入して得られたクロマトグラム
- から、内標準物質のピーク面積又はピーク高さに対する標準被 74
- 検成分のピーク面積又はピーク高さの比を求める. この比を縦 75
- 軸に、標準被検成分量、又は内標準物質量に対する標準被検成
- 77 分量の比を横軸にとり、検量線を作成する. この検量線は、通
- 78 例,原点を通る直線となる.次に医薬品各条に規定する方法で
- 79 同量の内標準物質を加えた試料溶液を調製し、検量線を作成し
- 80 たときと同一条件でクロマトグラムを記録させ、その内標準物
 - 質のピーク面積又はピーク高さに対する被検成分のピーク面積
- 82 又はピーク高さの比を求め、検量線を用いて被検成分量を求め
- 83

96

- 84 医薬品各条では、通例、上記の検量線が直線となる濃度範囲
- 85 に入る一つの標準溶液及びこれに近い濃度の試料溶液を調製し、
- 医薬品各条で規定するそれぞれの量につき, 同一条件で液体ク
- ロマトグラフィーを行い被検成分量を求める. 87

4.2. 絶対検量線法 88

- 標準被検試料を段階的にとり、標準溶液を調製し、この一定
- 90 量ずつを正確に、再現性よく注入する. 得られたクロマトグラ
- 91 ムから縦軸に標準被検成分のピーク面積又はピーク高さ, 横軸
- 92 に標準被検成分量をとり、検量線を作成する.この検量線は、
- 通例, 原点を通る直線となる. 次に医薬品各条に規定する方法 93
- で試料溶液を調製する. 次に検量線を作成したときと同一条件
- でクロマトグラムを記録させ、被検成分のピーク面積又はピー
- ク高さを測定し、検量線を用いて被検成分量を求める. 97 医薬品各条では, 通例, 上記の検量線が直線となる濃度範囲
- 98 に入る一つの標準溶液及びこれに近い濃度の試料溶液を調製し、
- 医薬品各条で規定するそれぞれの量につき、同一条件で液体ク ロマトグラフィーを行い被検成分量を求める. この方法は, 注 100

2 2.01 液体クロマトグラフィー

入操作など測定操作の全てを厳密に一定の条件に保って行う.

5. ピーク測定法 102

通例、次の方法を用いる. 103

5.1. ピーク高さ測定法

105 (i) ピーク高さ法:ピークの頂点から記録紙の横軸へ下ろし

106 た垂線とピークの両裾を結ぶ接線(基線)との交点から頂点まで

107 の長さを測定する.

108 (ii) 自動ピーク高さ法: 検出器からの信号をデータ処理装置

を用いてピーク高さとして測定する.

110 5.2. ピーク面積測定法

111 (i) 半値幅法:ピーク高さの中点におけるピーク幅にピーク

112高さを乗じる.

113 (ii) 自動積分法:検出器からの信号をデータ処理装置を用い

114 てピーク面積として測定する.

6. システム適合性 115

システム適合性は、クロマトグラフィーを用いた試験法には 116

不可欠の項目であり、医薬品の試験に使用するシステムが、当

118 該の試験を行うのに適切な性能で稼働していることを一連の品

119 質試験ごとに確かめることを目的としている. システム適合性

120 の試験方法と適合要件は、医薬品の品質規格に設定した試験法

121 の中に規定されている必要がある. 規定された適合要件を満た

122 さない場合には、そのシステムを用いて行った品質試験の結果

123 を採用してはならない.

124 システム適合性は、基本的に「システムの性能」及び「シス

125 テムの再現性」で評価されるが、純度試験においてはこれらに

126 加えて「検出の確認」が求められる場合がある.

127 6.1. 検出の確認

純度試験において、対象とする不純物等のピークがその規格 128

限度値レベルの濃度で確実に検出されることを確認することに 129

よって, 使用するシステムが試験の目的を達成するために必要 130

な性能を備えていることを検証する. 131

132 定量的試験では、通常、「検出の確認」の項を設け、規格限

度値レベルの溶液を注入したときのレスポンスの幅を規定して, 133

限度値付近でレスポンスが直線性を持つことを示す. なお, 限 134

度試験のように、規格限度値と同じ濃度の標準溶液を用いて、 135

それとの比較で試験を行う場合や, 限度値レベルでの検出が 136

137 「システムの再現性」などで確認できる場合には「検出の確

138 認」の項は設けなくてもよい.

6.2. システムの性能 139

被検成分に対する特異性が担保されていることを確認するこ 140

とによって, 使用するシステムが試験の目的を達成するために 141

142 必要な性能を備えていることを検証する.

定量法では、原則として、被検成分と分離確認用物質(基本 143

144 的には、隣接するピークが望ましい)との分離度、及び必要な

場合には、溶出順で規定する. 純度試験では、原則として、被 145

146 検成分と分離確認用物質(基本的には、隣接するピークが望ま

しい)との分離度及び溶出順で規定する、また、必要な場合に 147

148 は、シンメトリー係数を併せて規定する. ただし、適当な分離

149 確認用物質がない場合には、被検成分の理論段数やシンメトリ

一係数で規定しても差し支えない. 150

151 6.3. システムの再現性

152 標準溶液あるいはシステム適合性試験用溶液を繰返し注入し

153 たときの被検成分のレスポンスのばらつきの程度(精度)が試験

154 の目的にかなうレベルにあることを確認することによって、使

155 用するシステムが試験の目的を達成するために必要な性能を備

156 えていることを検証する.

157 システムの再現性の許容限度値は、通常、繰返し注入におけ

158 る被検成分のレスポンスの相対標準偏差(RSD)として規定する.

159 試料溶液の注入を始める前に標準溶液の注入を繰り返す形だけ

160 でなく、標準溶液の注入を試料溶液の注入の前後に分けて行う

161 形や試料溶液の注入の間に組み込んだ形でシステムの再現性を

162 確認してもよい.

繰返し注入の回数は6回を原則とするが、グラジエント法を

164 用いる場合や試料中に溶出が遅い成分が混在する場合など、1

165 回の分析に時間がかかる場合には、6回注入時とほぼ同等のシ

ステムの再現性が担保されるように、達成すべきばらつきの許

167 容限度値を厳しく規定することにより、繰返し注入の回数を減

らしてもよい.

システムの再現性の許容限度値は、当該試験法の適用を検討 169

170 した際のデータと試験に必要とされる精度を考慮して、適切な

171 レベルに設定する.

172 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、充塡

174 剤の粒径, カラム温度, 移動相の組成比, 移動相の緩衝液組成,

175 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,

176 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

177 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

178 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

179 囲内で一部変更することができる.

180 8 用語

181 (i) SN比: 次の式で定義する.

182 S/N=
$$\frac{2H}{h}$$

183 H: 対象物質のピークの基線(バックグラウンドノイズの中 184

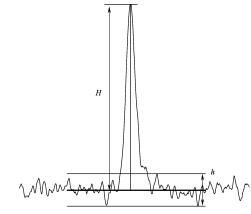
央値)からのピーク高さ

185 h:対象物質のピークの前後における試料溶液又は溶媒ブラ ンクのクロマトグラムのバックグラウンドノイズの幅 186

なお、基線及びバックグラウンドノイズは対象物質のピーク 187

188 高さの中点におけるピーク幅の20倍に相当する範囲で測定す る. また、溶媒ブランクを用いる場合、対象物質が溶出する位 189

置付近で、上記とほぼ同様の範囲で測定する.



192 (ii) シンメトリー係数:クロマトグラム上のピークの対称性 193 の度合いを示すもので、シンメトリー係数 Sとして次の式で定 194 義する.

3 2.01 液体クロマトグラフィー

195
$$S = \frac{W_{0.05h}}{2f}$$

199

196 $W_{0.05h}$: ピークの基線からピーク高さの1/20の高さにおけ

197 るピーク幅

198 f: $W_{0.05h}$ のピーク幅をピークの頂点から記録紙の横軸へ下ろ

した垂線で二分したときのピークの立ち上がり側の距離

200 ただし、Wo.05h、fは同じ単位を用いる.

201 (iii) 相対標準偏差:通例,次の式により定義される相対標準

202 偏差(RSD)(%)で規定する.

203 RSD(%)=
$$\frac{100}{\overline{X}} \times \sqrt{\frac{\sum\limits_{i=1}^{n} (x_i - \overline{X})^2}{n-1}}$$

204 x_i=測定値

 \overline{X} : 測定値の平均値

206 n: 測定回数

207 (iv) ピークの完全分離:ピークが完全に分離するとは、分離

208 度1.5以上を意味する. ベースライン分離ともいう.

209 (v) ピークバレー比:クロマトグラム上の二つのピークの間

210 でベースライン分離が達成できないときに、それらのピークの

211 間の分離の程度を示す指標となるもので、ピークバレー比p/

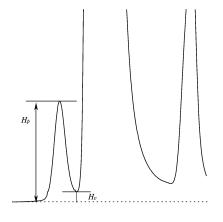
212 vとして次の式で定義する.

213
$$p/v = \frac{H_p}{H_v}$$

214 H_p : マイナーピークのピークの基線からのピーク高さ

215 $H_{\rm v}:$ マイナーピークとメジャーピークの分離曲線の最下点

216 (ピークの谷)のピークの基線からの高さ



218 (vi) 分離係数:クロマトグラム上のピーク相互の保持時間の

219 関係を示すもので、分離係数 α として次の式で定義する.分

220 離係数 α は,二つの物質の分配の熱力学的な差違の指標で,

221 基本的には、二つの物質の分配平衡係数の比又は二つの物質の

222 質量分布比の比であるが、二つの物質の保持時間の比としてク

223 ロマトグラムから求める.

$$224 \quad \alpha = \frac{t_{R2} - t_0}{t_{R1} - t_0}$$

217

225 t_{R1}, t_{R2}:分離度測定に用いる二つの物質の保持時間

226 ただし、 $t_{R1} < t_{R2}$

227 to:移動相のカラム通過時間(k=0の物質の試料注入時から

228 ピークの頂点までの時間)

229 (vii) 分離度:クロマトグラム上のピーク相互の保持時間とそ

230 れぞれのピーク幅との関係を示すもので、分離度 R_s として次

231 の式で定義する.

232
$$R_{\rm S} = 1.18 \times \frac{t_{\rm R2} - t_{\rm R1}}{W_{0.5h1} + W_{0.5h2}}$$

233 t_{R1}, t_{R2}:分離度測定に用いる二つの物質の保持時間

ただし, *t*_{R1}< *t*_{R2}

235 W_{0.5h1}, W_{0.5h2}: それぞれのピークの高さの中点におけるピ

236 一ク幅

234

237 ただし、 t_{R1} 、 t_{R2} 、 $W_{0.5h1}$ 、 $W_{0.5h2}$ は同じ単位を用いる.

238 (viii) 理論段数:カラム中における物質のバンドの広がりの度

239 合いを示すもので、通例、理論段数Nとして次の式で定義する.

$$240$$
 N=5.54 $imes rac{t_{
m R}^2}{W_{
m 0.5h}^2}$

241 t_R:物質の保持時間

242 $W_{0.5h}$: ピーク高さの中点におけるピーク幅

243 ただし、 tR, Wo.5hは同じ単位を用いる.

244 9. 注意

245 標準被検試料,内標準物質,試験に用いる試薬及び試液は測

246 定の妨げとなる物質を含まないものを用いる.

1 2.02 ガスクロマトグラフィー

- ガスクロマトグラフィーは, 適当な固定相を用いて作られた 2
- カラムに、試料混合物を注入し、移動相として気体(キャリヤ 3
- ーガス)を用い、固定相に対する保持力の差を利用してそれぞ
- 5 れの成分に分離し、分析する方法であり、気体試料又は気化で
- きる試料に適用でき、物質の確認、純度の試験又は定量などに
- 用いる.
- 8 与えられたカラムに注入された混合物は各成分に固有の比率
- kで、移動相と固定相に分布する.

固定相に存在する量 10 移動相に存在する量

- 11 この比率kと移動相のカラム通過時間to(k=0の物質の試料
- 注入時からピークの頂点までの時間)及び保持時間な (測定試料 12
- 13 の注入時からピークの頂点までの時間)との間には次の関係が
- あるので、同一条件では、保持時間は物質に固有の値となる.
- $t_{\rm R} = (1 + k) t_0$

1. 装置 16

- 通例、キャリヤーガス導入部及び流量制御装置、試料導入装 17
- 置,カラム,カラム恒温槽,検出器及び記録装置からなり,必
- 19 要ならば燃焼ガス、助燃ガス及び付加ガスなどの導入装置並び
- 20 に流量制御装置, ヘッドスペース用試料導入装置などを用いる.
- キャリヤーガス導入部及び流量制御装置は、キャリヤーガスを 21
- 一定流量でカラムに送るもので, 通例, 調圧弁, 流量調節弁及 22
- 23 び圧力計などで構成される. 試料導入装置は, 一定量の試料を
- 正確に再現性よくキャリヤーガス流路中に導入するための装置 24
- で、充塡カラム用とキャピラリーカラム用がある.なお、キャ 25
- ピラリーカラム用試料導入装置には, 分割導入方式と非分割導 26
- 入方式の装置がある. 通例、カラムは、充塡カラム及びキャピ 27
- 28 ラリーカラムの2種類に分けられる. 充塡カラムは, 一定の大
- きさにそろえたガスクロマトグラフィー用充塡剤を不活性な金 29
- 属、ガラス又は合成樹脂などの管に均一に充塡したものである. 30
- なお, 充塡カラムのうち, 内径が1 mm以下のものは, 充塡キ
- ャピラリーカラム(マイクロパックドカラム)ともいう. キャピ 32
- 33 ラリーカラムは,不活性な金属,ガラス,石英又は合成樹脂な
- どの管の内面にガスクロマトグラフィー用の固定相を保持させ 34
- た中空構造のものである. カラム恒温槽は、必要な長さのカラ ムを収容できる容積があり、カラム温度を一定の温度に保つた 36
- めの温度制御機構を持つものである. 検出器は、カラムで分離 37
- された成分を検出するもので、アルカリ熱イオン化検出器、炎 38
- 光光度検出器,質量分析計,水素炎イオン化検出器,電子捕獲 39
- 検出器, 熱伝導度検出器などがある. 記録装置は検出器により 40
- 41 得られる信号の強さを記録するものである.

422. 操作法

35

- 43 別に規定するもののほか、次の方法による、装置をあらかじ
- め調整した後、医薬品各条に規定する試験条件の検出器、カラ 44
- ム及びキャリヤーガスを用い、キャリヤーガスを一定流量で流 45
- し,カラムを規定の温度で平衡にした後,医薬品各条に規定す 46
- 47 る量の試料溶液又は標準溶液を試料導入装置を用いて系内に注
- 入する. 分離された成分を検出器により検出し、記録装置を用 48
- いてクロマトグラムとして記録させる.

50 3. 確認及び純度の試験

- 本法を確認試験に用いる場合, 試料の被検成分と標準被検成 51
- 52 分の保持時間が一致すること又は試料に標準被検成分を添加し
- ても, 試料の被検成分のピークの形状が崩れないことを確認す 54ろ
- 55 本法を純度試験に用いる場合, 通例, 試料中の混在物の限度
- に対応する濃度の標準溶液を用いる方法,又は面積百分率法に
- 57 より試験を行う、別に規定するもののほか、試料の異性体比は
- 58 面積百分率法により求める.
- 面積百分率法は, クロマトグラム上に得られた各成分のピー 59
- 60 ク面積の総和を100とし、それに対するそれぞれの成分のピー
- ク面積の比から組成比を求める. ただし, 正確な組成比を得る
- 62 ためには、混在物の主成分に対する感度係数によるピーク面積
- 63 の補正を行う.

64 4. 定量

- 通例, 内標準法によるが, 適当な内標準物質が得られない場 65
 - 合は絶対検量線法による. 定量結果に対して被検成分以外の成
- 分の影響が無視できない場合は標準添加法による. 67

68 4.1 内標進法

- 内標準法においては,一般に,被検成分になるべく近い保持
- 70 時間を持ち、いずれのピークとも完全に分離する安定な物質を
- 内標準物質として選ぶ. 医薬品各条に規定する内標準物質の一
- 定量に対して標準被検試料を段階的に加えて数種の標準溶液を
- 73 調製する.この一定量ずつを注入して得られたクロマトグラム
- 74 から、内標準物質のピーク面積又はピーク高さに対する標準被
- 検成分のピーク面積又はピーク高さの比を求める. この比を縦 75
- 軸に、標準被検成分量、又は内標準物質量に対する標準被検成
- 分量の比を横軸にとり、検量線を作成する. この検量線は、通 77
- 78 例,原点を通る直線となる.次に医薬品各条に規定する方法で
- 79 同量の内標準物質を加えた試料溶液を調製し、検量線を作成し
- 80 たときと同一条件でクロマトグラムを記録させ、その内標準物
- 質のピーク面積又はピーク高さに対する被検成分のピーク面積
- 82 又はピーク高さの比を求め、検量線を用いて被検成分量を求め
- 83 る.
- 医薬品各条では,通例,上記の検量線が直線となる濃度範囲 84
- 85 に入る一つの標準溶液及びこれに近い濃度の試料溶液を調製し、
- 86 医薬品各条で規定するそれぞれの量につき,同一条件でガスク
- 87 ロマトグラフィーを行い被検成分量を求める.

4.2 絶対検量線法 88

- 標準被検試料を段階的にとり,標準溶液を調製し,この一定
- 量ずつを正確に再現性よく注入する. 得られたクロマトグラム
- から縦軸に標準被検成分のピーク面積又はピーク高さ、横軸に 91
- 標準被検成分量をとり、検量線を作成する. この検量線は、通 92
- 93 例, 原点を通る直線となる. 次に医薬品各条に規定する方法で
- 94 試料溶液を調製する. 次に検量線を作成したときと同一条件で
- クロマトグラムを記録させ、被検成分のピーク面積又はピーク
- 96 高さを測定し、検量線を用いて被検成分量を求める.
- 医薬品各条では, 通例, 上記の検量線が直線となる濃度範囲 97
- 98 に入る一つの標準溶液及びこれに近い濃度の試料溶液を調製し、
- 医薬品各条で規定するそれぞれの量につき、同一条件でガスク 99

ロマトグラフィーを行い被検成分量を求める. この方法は全測

101 定操作を厳密に一定の条件に保って行う.

102 4.3. 標準添加法

100

103 試料の溶液から4個以上の一定量の液を正確にとる. このう

2 2.02 ガスクロマトグラフィー

- 104 ちの1個を除き、採取した液に被検成分の標準溶液を被検成分
- 105 の濃度が段階的に異なるように正確に加える. これらの液及び
- 106 先に除いた1個の液をそれぞれ正確に一定量に希釈し、それぞ
- 107 れ試料溶液とする. この液の一定量ずつを正確に再現性よく注
- 108 入して得られたクロマトグラムから、それぞれのピーク面積又
- 109 はピーク高さを求める. それぞれの試料溶液に加えられた被検
- 110 成分の濃度を算出し、横軸に標準溶液の添加による被検成分の
- 111 増加量、縦軸にピーク面積又はピーク高さをとり、グラフにそ
- 112 れぞれの値をプロットし、関係線を作成する. 関係線の横軸と
- 113 の交点と原点との距離から被検成分量を求める. なお, 本法は,
- 114 絶対検量線法で被検成分の検量線を作成するとき、検量線が、
- 115 原点を通る直線であるときに適用できる. また, 全測定操作を
- 116 厳密に一定の条件に保って行う.
- 117 5. ピーク測定法
- 118 通例,次の方法を用いる.
- 119 5.1. ピーク高さ測定法
- 120 (i) ピーク高さ法:ピークの頂点から記録紙の横軸へ下ろし
- 121 た垂線とピークの両裾を結ぶ接線(基線)との交点から頂点まで
- 122 の長さを測定する.
- 123 (ii) 自動ピーク高さ法:検出器からの信号をデータ処理装置
- 124 を用いてピーク高さとして測定する.
- 125 5.2. ピーク面積測定法
- 126 (i) 半値幅法:ピーク高さの中点におけるピーク幅にピーク
- 127 高さを乗じる.
- 128 (ii) 自動積分法:検出器からの信号をデータ処理装置を用い
- 129 てピーク面積として測定する.
- 130 6. システム適合性
- 131 液体クロマトグラフィー〈2.01〉のシステム適合性の規定を
- 132 準用する.
- 133 7. 試験条件の変更に関する留意事項
- 134 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
- 135 剤の粒径, 固定相の濃度又は厚さ, カラム温度, 昇温速度, キ
- 136 ャリヤーガスの種類及び流量、スプリット比は、システム適合
- 137 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. また,
- 138 ヘッドスペース用試料導入装置及びその操作条件は、規定の方
- 139 法以上の真度及び精度が得られる範囲内で変更することができ
- 140 る.
- 141 8. 用語
- 142 液体クロマトグラフィー〈2.01〉の用語の定義を準用する.
- 143 9. 注意
- 144 標準被検試料,内標準物質,試験に用いる試薬及び試液は測
- 145 定の妨げとなる物質を含まないものを用いる.

1 2.03 薄層クロマトグラフィー

- 2 薄層クロマトグラフィーは、適当な固定相で作られた薄層を
- 3 用い、混合物を移動相で展開させてそれぞれの成分に分離する
- 4 方法であり、物質の確認又は純度の試験などに用いる.

5 1. 薄層板の調製

- 6 通例,次の方法による.
- 7 50 mm×200 mm又は200 mm×200 mmの平滑で均一な厚
- 8 さのガラス板を用い、その片面に、医薬品各条に規定する固定
- 9 相固体の粉末を水で懸濁した液を適当な器具を用いて0.2 ~
- 10 0.3 mmの均一の厚さに塗布する. 風乾後, 105 ~ 120℃の間
- 11 の一定温度で30 ~ 60分間加熱, 乾燥して調製し, 薄層板とす
- 12 る. ガラス板の代わりに適当なプラスチック板を使うことがで
- 13 きる. 薄層板は湿気を避けて保存する.

14 2. 操作法

- 15 別に規定するもののほか、次の方法による.
- 16 薄層板の下端から約20 mmの高さの位置を原線とし、左右
- 17 両側から少なくとも10 mm離し、原線上に医薬品各条に規定
- 18 する量の試料溶液又は標準溶液を、マイクロピペットなどを用
- 19 いて約10 mm以上の適当な間隔で直径2 ~ 6 mmの円形状にス
- 20 ポットし、風乾する. 次に別に規定するもののほか、あらかじ
- 21 め展開用容器の内壁に沿ってろ紙を巻き、ろ紙を展開溶媒で潤
- 22 し, 更に展開溶媒を約10 mmの深さに入れ, 展開用容器を密
- 23 閉し、常温で約1時間放置し、これに先の薄層板を器壁に触れ
- 24 ないように入れ、容器を密閉し、常温で展開を行う.
- 25 展開溶媒の先端が原線から医薬品各条に規定する距離まで上
- 26 昇したとき、薄層板を取り出し、直ちに溶媒の先端の位置に印
- 27 を付け、風乾した後、医薬品各条に規定する方法によって、そ
- 28 れぞれのスポットの位置及び色などを調べる. $R_{
 m f}$ 値は次の式
- 29 によって求める.

 30 $R_f = \frac{原線からスポット中心までの距離}{原線から溶媒先端までの距離}$

1 2.04 タンパク質のアミノ酸分析法

- 2 タンパク質のアミノ酸分析法は、タンパク質、ペプチド、そ
- 3 の他の医薬品のアミノ酸組成やアミノ酸含量を測定する方法で
- 4 ある. 本法は、タンパク質及びペプチドの定量、同定、構造解
- 5 析,ペプチドマップ法におけるペプチド断片の評価,並びにタ
- 6 ンパク質及びペプチド中の異常アミノ酸の検出などに利用でき
- 7 る. タンパク質及びペプチドは、アミノ酸分析を行う前に各構
- 8 成アミノ酸に加水分解する必要があるが、加水分解の後に行う
- 9 アミノ酸分析操作は遊離アミノ酸の分析方法と同じである. 試
- 10 料中の各構成アミノ酸は一般に誘導体化して分析する.

11 1. タンパク質及びペプチドの加水分解

- 12 タンパク質及びペプチド試料を加水分解する最も一般的な方
- 13 法は, 試料をそのままフェノール添加6 mol/L塩酸で110℃,
- 14 24時間処理する方法(方法1)である.この加水分解法では化学
- 15 変化するアミノ酸があり、定量的に回収されないため、分析結
- 16 果の解析に留意が必要である. すなわち, トリプトファンは破
- 17 壊され、セリンとトレオニンは一部破壊され、メチオニンは酸
- 18 化され,システインは一般にシスチンとして回収される(ただ
- 19 し、シスチンの一部は破壊されたり、システインに還元される
- 20 ため,通常その回収率は低い). また,イソロイシンやバリン
- 21 を含むペプチド結合は一部しか切断されず、アスパラギンとグ
- 22 ルタミンは脱アミド化されてそれぞれアスパラギン酸とグルタ
- 23 ミン酸となる.
- 24 これらの問題に対処するために、方法2~11の加水分解法
- 25 を適宜用いることもある. 方法4 ~ 11では、システイン、メ
- 26 チオニン、アスパラギン、グルタミンは他のアミノ酸に変換さ
- 27 れる. したがって、方法1以外の方法を採用するに当たっては、
- 28 その方法の利点と問題点をよく比較検討しておく必要がある.
- 29 (i) 方法1:フェノール添加塩酸加水分解(液相, 気相)
- 30 トリプトファンの酸化防止
 - (ii) 方法2:メルカプトエタンスルホン酸加水分解(気相)
 - (iii) 方法3:チオグリコール酸添加塩酸加水分解(気相)
- 33 システイン/シスチン及びメチオニンの酸化
- 34 (iv) 方法4:過ギ酸酸化後,方法1又は方法2による加水 35 分解
- 36 システイン/シスチンの酸化
- 37 (v) 方法5: アジ化ナトリウム添加塩酸加水分解(液相)
- 38 (vi) 方法6:ジメチルスルホキシド添加塩酸加水分解(気
- 39 相)

31 32

41

43

- 40 システイン/シスチンの還元及びアルキル化
 - (vii) 方法7:気相ピリジルエチル化後に塩酸加水分解
- 42 (viii) 方法8: 液相ピリジルエチル化後に塩酸加水分解
 - (ix) 方法9:液相カルボキシメチル化後に塩酸加水分解
- 44 システイン/シスチンの混合ジスルフィド化
- 45 (x) 方法10: ジチオジグリコール酸又はジチオジプロピ
- 46 オン酸との反応後に塩酸加水分解
- 47 アスパラギン及びグルタミンの誘導体化
- 48 (xi) 方法11: ビス(1,1-トリフルオロアセトキシ)ヨード
- 49 ベンゼンとの反応後に塩酸加水分解
- 50 一部が破壊されるアミノ酸やペプチド結合の開裂が遅いアミ
- 51 ノ酸については、経時的な濃度変化を測定することでより正確
- 2 な分析値が得られる. 経時的濃度変化測定に代わる方法として,

- 53 標準アミノ酸を試料と同一条件で加水分解する方法があり、破
- 54 壊されるアミノ酸の量を測定することができる.
- 55 マイクロ波による酸加水分解は、迅速ではあるが特別な機器
- 56 と注意が必要である. プロテアーゼ数種を用いた完全タンパク
- 57 質消化は、処理が複雑で、厳密な調節が必要であり、一般には
- 58 タンパク質よりもペプチドに適用される.

59 2. アミノ酸分析方法

- 60 アミノ酸の分析方法には、イオン交換クロマトグラフィーで
- 61 遊離アミノ酸を分離した後に以下に示す方法1~2で誘導体化
- 62 して検出するポストカラム法,及び遊離アミノ酸を方法2~7
- 63 で誘導体化した後に逆相液体クロマトグラフィーで分離するプ
- 64 レカラム法などがある.

66

67

72

73

74

75

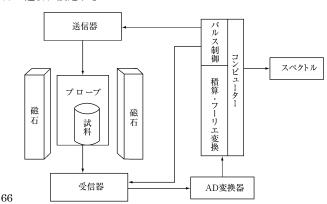
- 65 (i) 方法1: ニンヒドリン
 - (ii) 方法2: o-フタルアルデヒド(OPA)
 - (iii) 方法3:フェニルイソチオシアネート(PITC)
- 68 (iv) 方法4:6-アミノキノリル-N-ヒドロキシスクシ
 69 ンイミジルカルバメート(AQC)
- 70 (v) 方法5: (ジメチルアミノ)アゾベンゼンスルホニルク 71 ロリド(DABS-Cl)
 - (vi) 方法6:9-フルオレニルメチルクロロギ酸(FMOC-Cl)
 - (vii) 方法7:7-フルオロー4-ニトロベンゾー2-オキサー1,3-ジアゾール(NBD-F)
- 76 これらの方法の中で、ポストカラムニンヒドリン誘導体化法
- 77 は最も一般的な方法である. どの方法を選ぶかは試験に要求さ
- 78 れる感度等に依存する. これらの方法に用いる全自動化された
- 79 装置及び試薬類は市販されている. ほかにも試液の調製法, 反 80 応の操作法, クロマトグラフィーのシステムなどが異なる多く
- 81 の変法がある。また、個々のパラメーターは実際に使用する装
- 82 置や操作に依存する.

1 分光学的測定法

2 2.21 核磁気共鳴スペクトル測定法

- 3 核磁気共鳴(以下「NMR」という.)スペクトル測定法は、静
- 4 磁場に置かれた物質の構成原子核がその核に特有の周波数のラ
- 5 ジオ波に共鳴して低エネルギーの核スピン状態から高エネルギ
- 6 一の核スピン状態に遷移することに伴ってラジオ波を吸収する
- 7 現象を利用したスペクトル測定法であり、測定対象とする核は
- 8 主に¹H, ¹³C, ¹⁵N, ¹⁹F, ³¹Pなどである.
- 9 原子核の核スピンIは、0、1/2、1、3/2、…、n/2 (ただ
- 10 し、nは整数)などの値(1 H及び 13 CではI=1/2)をとる. 核を磁
- 11 場の中に置くと、核モーメントは磁気量子数 m_I に従って2I+1
- 12 (1 H, 13 Cなどでは2)個の方向に配向する. 配向したエネルギー
- 13 準位間に遷移を起こさせるには次式の周波数 ν のラジオ波を与
- 14 える必要がある. すなわち, 磁気回転比γの核を外部磁場H₀
- 15 の中に置いたとき
- 16 $v = \gamma \cdot \frac{H_0}{2\pi}$
- 17 γ:磁気回転比
- 18 Ho:外部磁場
- 19 であるから、周波数νのラジオ波の照射によって共鳴条件が満
- 20 たされ、その周波数のラジオ波の吸収(NMRシグナル)が観測
- 21 される. どのような環境の核に対しても吸収の係数(遷移の確
- 22 率)は一定であるので、得られたNMRシグナル強度は基本的に
- 23 共鳴核の数に比例する.このような遷移によって高エネルギー
- 23 共鳴核の数に比例する。このような遷移によつ(尚エイルギー
- 24 準位に偏った核スピンは、一定時間後に再び熱平衡分布にもど25 る(緩和する)が、これに要する時間を緩和時間という。
- 26 分子を磁場の中に置くと分子内の電子が核を外部磁場から遮
- 27 蔽する. 分子内での核の環境が異なるとその遮蔽の度合も異な
- 28 るので、それぞれの異なる環境の核の共鳴周波数も異なること
- 29 になり、別々のシグナルとして観測される. このシグナルの位
- 30 置は化学シフトδとして表現される. 共鳴周波数は磁場に比例
- 31 して変化するので、磁場によらない量として、化学シフトを次
- 32 式のとおり定義する.
- 33 $\delta = \frac{v_S v_R}{v_R} + \delta_R$
- 34 νs: 試料核の共鳴周波数
- 35 v R: 基準核の共鳴周波数
- 36 δ_R: 基準核の化学シフト(0でない場合)
- 37 化学シフトは、通例、基準物質(基準核)のシグナルの位置を
- 38 0としたppm単位で表すが、基準物質のシグナル位置が0とで
- 39 きない場合は、その基準物質のあらかじめ定められている化学
- 40 シフトを用いて補正する.
- 41 分子内の各核における磁場は、周囲の電子の寄与(核遮蔽)だ
- 42 けでなく分子中の他の核磁石(核スピンを持っている核は、そ
- 43 れ自身が一つの磁石である)の影響下にもあるので、核磁石間
- 44 の化学結合によるカップリングによってシグナルは分裂する.
- 45 この分裂の間隔をスピン-スピン結合定数Jという。Jはヘル
- 46 ツ(Hz)単位で表す. Jは外部磁場の大きさに依存せず, 分裂の

- 47 パターンは相互作用する核の数が増すにつれ複雑になる.
- 48 NMRスペクトルからは基本的には化学シフト, スピンース
- 49 ピン結合定数,シグナル面積強度(1H核では数に比例するが,
- 50 ¹³C核などでは核オーバーハウザー効果(NOE)及び緩和などの
- 51 影響を受ける),緩和時間の四つのパラメータが得られ、これ
- 52 らを利用して物質の構造解析、確認又は定量を行うことができ
- 53 る.
- 54 構造解析のために、デカップリング、NOE、二次元NMRな
- **55** どの種々の手法を用いることができる.
- 56 1. 装置
- 57 NMRスペクトルの測定は次のいずれかの装置による.
- 58 1.1. パルスフーリエ変換NMR (FT-NMR)スペクトル測定装置
- 59 強力なラジオ周波数パルスで観測核を全周波数領域にわたっ
- 60 て同時に励起する. パルスを切った後のFID (free induction
- 61 decay, 自由誘導減衰)を観測し、強度の時間関数であるFIDを
- 62 フーリエ変換により周波数関数に変換してスペクトルを得る
- 63 (図2.21-1). FT-NMRでは、観測周波数に応じたデータポイ
- 64 ント数、パルス角、取込み時間、遅延時間及び積算回数などを
- 65 適切に設定する.



67 図2.21-1 FT-NMR装置

68 1.2. 連続波NMR (CW-NMR)スペクトル測定装置

69 CW法は、磁場又はラジオ周波数を連続的に変化させて、観 70 測核の化学シフトの範囲を掃引する(図2.21-2).

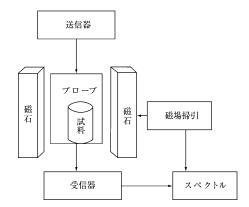


図2.21-2 CW-NMR装置

73 2. 操作法

71

72.

- 74 NMR測定には、装置の感度及び分解能調整が必要である.
- 75 NMRでは磁化の励起や観測にコイルを用いる. コイルは狙っ
- 76 た核スピンのラーモア周波数に最適化するチューニングとマッ
- 77 チングと呼ばれる感度調整が必要である. 試料空間における静

- 78 磁場の空間的な強度むらを試料部位周りに巻かれた複数のシム
- 79 コイルに電流を流して補正する磁場を追加するシム調整又は分
- 80 解能調整の操作が必要である. エチルベンゼン又は1,2-ジク
- 81 ロロベンゼンのNMR測定用重水素化溶媒溶液などを用いて装
- 82 置の感度及び分解能を至適条件に調整した後,通例,次の方法
- 83 でスペクトルを測定する.
- 84 試料と少量の基準物質を溶媒に溶かした液をNMR試料管に
- 85 注入する内部基準法,又は基準物質の溶液を封入した細管を試
- 86 料溶液と共にNMR試料管に入れる外部基準法のいずれかの方
- 87 法で用意した試料管をNMRプローブに設置して測定する. 試
- 88 料溶液は完全に均一な溶液であることが望ましい.特に,固形
- 89 の異物の混入があると良いスペクトルが得られない.
- 90 測定溶媒としては,通例NMR測定用重水素化溶媒を用いる.
- 91 溶媒の選択に当たっては、試料のシグナルと重なるシグナルを
- 92 示さないこと、試料をよく溶かすこと、及び試料と反応しない
- 93 ことなどを考慮する必要がある.
- 94 溶媒の種類,溶液の濃度,重水素イオン濃度などにより化学
- 95 シフトが変化することがあり、また、試料溶液の粘度が高い場
- 96 合には分解能が低下するので注意する.
- 97 基準物質としては、NMR測定用試薬を用いる. 通例、¹H,
- 98 ¹³Cいずれも測定溶媒として有機溶媒を用いた場合はテトラメ
- 99 チルシラン(TMS)を, 重水を用いた場合は3-トリメチルシリ
- 100 ルプロパンスルホン酸ナトリウム(DSS)又は3-トリメチルシ
- 101 リルプロピオン酸ナトリウム $-d_4$ (TSP)を用いる. その他の核
- 102 では、 15 Nはニトロメタン、 19 Fはトリクロロフルオロメタン、
- 103 ³¹Pはリン酸などを用いる.また,基準物質を入れずに,重水
- 103 「はリン酸なこを用いる、また、基準物質を入れりに、里小
- 104 素化溶媒中の残留プロトンや測定溶媒の¹³Cの化学シフトを用
- 105 いることもできる.

106 3. 装置及び測定条件の記載

- 107 測定条件の違いによりスペクトルは異なるので、スペクトル
- 108 の比較などを適切に行うために、測定に用いた装置名、装置の
- 109 周波数, 測定溶媒, 測定温度, 試料濃度, 基準物質, 測定手法
- 110 などの測定条件を記載する.

111 4. 確認方法

- 112 医薬品各条に規定する方法により試料溶液を調製し、操作法
- 113 の項に規定する方法により試験を行う. 通例, ¹H NMRの場合,
- 114 次に示す方法により確認を行う.

115 4.1. 化学シフト,多重度及び面積強度比による確認

- 116 確認しようとする物質の化学シフト,多重度,各シグナルの
- 117 面積強度比が医薬品各条で定められている場合、規定された全
- 118 てのシグナルの化学シフト、多重度及び各シグナルの面積強度
- 119 比が適合するとき、試料と確認しようとする物質の同一性が確
- 120 認される. ただし、シグナルの多重度は、測定装置の磁場の大
- 121 きさが異なるとき、機器の分解能の差、及びスピンースピン結
- 122 合の大きさとスピン-スピン結合した核どうしの共鳴周波数の
- 123 差との相対的関係から、異なって観測される場合がある. した
- 124 がって、シグナルの多重度は、測定装置の磁場の大きさを考慮
- 125 して判断する.

126 4.2. 標準品による確認

- 127 同一測定条件での試料スペクトルと標準品スペクトルを比較
- 128 し、両者のスペクトルが同一化学シフトのところに同様の多重
- 129 度のシグナルを与え、同様の各シグナルの面積強度比を与える
- 130 とき、試料と標準品の同一性が確認される.

131 5. ¹H NMR及び¹³C NMRの各種測定法

132 NMR測定法には一次元NMR及び二次元NMR, 更には三次

133 元以上の多次元NMRがあり、種々の目的に応じて使われてい

- 134 る
- 135 一次元¹H NMRでは、カップリングの相関を帰属できるスピン
- 136 デカップリング及び空間的に近接する¹H間の相関が観測され,
- 137 立体配置や立体配座の知見を得ることができるNOE (核オーバ
- 138 ーハウザー効果)がある. また, 一次元 1 H NMRでは, 定量性
- 139 を確保した条件で測定したとき、スペクトル上に観察される化
- 140 合物中の原子核の数の比がピーク面積比に対応する特性を持つ.141 国際単位系(SI)へのトレーサビリティが確保された内標準物質
- 142 を用いて、純度や含量は物質量(mol)に基づいた信頼性の高い
- 143 値を求めることができ、このような測定法は定量 1 H NMRと呼
- 144 ばれている.
- 145 一次元 13 C NMRでは、スペクトルを単純化すると共に、
- 146 NOEによる感度向上を得ることができる広帯域デカップリン
- 147 グ,観測核に直接結合している磁気モーメントの大きい¹Hか
- 148 らの分極移動を利用して感度を向上させるINEPT (分極移動に
- 149 よる低感度核の感度増大法)及びDEPT (分極移動による無歪感
- 150 度増大法)が通常用いられ、1級、2級、3級及び4級炭素の決定
- 151 に利用できる.
- 152 二次元NMRでは、スピン結合又はNOEにより相関している
- 153 核間の相関ピークを一度の測定で全て観測することが可能であ
- 154 り、同核種間、異核種間で多くの測定法がある. 代表的な測定
- 155 法には次のようなものがある.
- 156 (i) COSY (相関分光法), TOCSY (全相関分光法)
- 157 (HOHAHA (Hartmann-Hahn効果分光法)): スピン結合し
- 158 ている¹H間の相関が得られ、分子内の水素の化学結合関係
- 159 がわかる.
- 160 (ii) NOESY (二次元NOE及び化学交換分光法): NOE効果を 161 二次元で測定し、空間的に近い距離にある水素原子間のおお
- 162 よその距離が得られ、立体構造の知見を得ることができる。
- 162 よその距離が得られ、立体構造の知見を得ることができる.163 (iii) INADEQUATE (天然存在比での二量子遷移分光法): 天
- 164 然存在比での 13 C $-^{13}$ Cのスピン結合による二量子遷移による
- 165 ので、感度が非常に悪いが、隣接した13C核間の相関が得ら
- 166 れ、炭素骨格を直接解析できる.
- 167 (iv) HMQC (異核種間多量子コヒーレンス分光法): 直接スピ 168 ン結合した¹Hと¹³C間の相関を¹H検出で高感度に観測する測
- 169 定法であり、分子内の水素と炭素の直接の化学結合がわかる.
- 170 (v) HMBC (異核種間遠隔相関分光法): 遠隔スピン結合して
- 171 いる 1 Hと 13 C間の相関を 1 H検出で高感度に観測でき、水素と
- 172 炭素の化学結合関係がわかる.
- 173 (i)~(v)のほかに、J分解二次元スペクトル、DQF-COSY
- 174 (二量子フィルター相関分光法), HSQC (異核種間一量子コヒ
- 175 ーレンス分光法), DOSY (自己拡散係数配列スペクトル)等数
- 176 多くの手法があり、更に、高分子化合物では多次元NMRも利
- 177 用される.

1 2.22 蛍光光度法

1 2.22 蛍光光度法

- 2 蛍光光度法は、蛍光物質の溶液に特定波長域の励起光を照射
- 3 するとき、放射される蛍光の強度を測定する方法である.この
- 4 方法はリン光物質にも適用される.
- 5 蛍光強度Fは ,希薄溶液では,溶液中の蛍光物質の濃度c
- 6 及び層長1に比例する.
- 7 $F = kI_0 \phi \varepsilon cI$
- 8 k:比例定数
- 9 L: 励起光の強さ
- 10 ø: 蛍光量子収率又はリン光量子収率
- 11 蛍光量子収率又はリン光量子収率
- 12 = <u>蛍光量子又はリン光量子の数</u> 吸収した光量子の数
- 13 ε:励起光の波長におけるモル吸光係数

14 1. 装置

- 15 通例, 蛍光分光光度計を用いる.
- 16 光源としてはキセノンランプ、レーザー、アルカリハライド
- 17 ランプなど励起光を安定に放射するものを用いる. 蛍光測定に
- 18 は,通例,層長1 cm×1 cmの四面透明で無蛍光の石英製セル
- 19 を用いる.

20 2. 操作法

- 21 励起スペクトルは、蛍光分光光度計の蛍光波長を適切な波長
- 22 に固定しておき、励起波長を変化させて試料溶液の蛍光強度を
- 23 測定し、励起波長と蛍光強度との関係を示す曲線を描くことに
- 24 よって得られる. また、蛍光スペクトルは、適切な波長に固定
- 25 した励起光を蛍光物質の希薄溶液に照射して得られる蛍光を,
- 26 少しずつ異なった波長で測定し、波長と蛍光強度との関係を示
- 27 す曲線を描くことによって得られる. 必要ならば、装置の分光
- 28 特性を加味したスペクトルの補正を行う.
- 29 蛍光強度は、通例、蛍光物質の励起及び蛍光スペクトルの極
- 30 大波長付近において測定するが、蛍光強度は僅かな条件の変化
- 31 に影響されるので比較となる標準の溶液を用いる.
- 32 別に規定するもののほか、医薬品各条に規定する方法で調製
- 33 した標準溶液及び試料溶液並びに対照溶液につき、次の操作を
- 34 行う. 励起波長及び蛍光波長を規定する測定波長に固定し,次
- 35 にゼロ点を合わせた後、標準溶液を入れた石英セルを試料室の
- 36 光路に置き、蛍光強度が $60\sim80\%$ 目盛りを示すように調整す
- 37 る. 次に, 試料溶液及び対照溶液の蛍光強度(%目盛り)を同じ
- 38 条件で測定する. 波長幅は、特に規定するもののほか適当に定
- 39 める.

40 3. 注意

- 41 蛍光強度は溶液の濃度,温度,pH,溶媒又は試薬の種類及
- 42 びそれらの純度などによって影響されることが多い.

1 2.23 原子吸光光度法

- 2 原子吸光光度法は、光が原子蒸気層を通過するとき、基底状
- 3 態の原子が特有波長の光を吸収する現象を利用し、試料中の被
- 4 検元素量(濃度)を測定する方法である.

5 1. 装置

- 6 通例, 光源部, 試料原子化部, 分光部, 測光部及び表示記録
- 7 部からなる. また, バックグラウンド補正部を備えたものもあ
- 8 る. 光源部には中空陰極ランプ又は放電ランプなどを用いる.
- 9 試料原子化部はフレーム方式,電気加熱方式及び冷蒸気方式が
- 10 あり、冷蒸気方式は更に還元気化法、加熱気化法に分けられる.
- 11 フレーム方式はバーナー及びガス流量調節器,電気加熱方式は
- 12 電気加熱炉及び電源部,冷蒸気方式は還元気化器や加熱気化器
- 13 などの水銀発生部及び吸収セルからなる. 分光部には回折格子
- 14 又は干渉フィルターを用いる. 測光部は検出器及び信号処理系
- 15 からなる.表示記録部にはディスプレイ,記録装置などがある.
- 16 バックグラウンド補正部はバックグラウンドを補正するための
- 17 もので、方式には連続スペクトル光源方式、ゼーマン方式、非
- 18 共鳴近接線方式,自己反転方式がある.
- 19 その他の特殊な装置として、水素化物発生装置及び加熱吸収
- 20 セルがあり、セレンなどの分析に用いることができる. 水素化
- 21 物発生装置には、貯留式又は連続式があり、加熱吸収セルには、
- 22 フレームによる加熱用又は電気炉による加熱用のものがある.

23 2. 操作法

24 別に規定するもののほか、次のいずれかの方法による.

25 2.1. フレーム方式

- 26 別に規定する光源ランプを装塡し、測光部に通電する. 光源
- 27 ランプを点灯し、分光器を別に規定する分析線波長に合わせた
- 28 後、適当な電流値とスリット幅に設定する.次に別に規定する
- 29 支燃性ガス及び可燃性ガスを用い、これらの混合ガスに点火し
- 30 てガス流量、圧力を調節し、溶媒をフレーム中に噴霧してゼロ
- 31 合わせを行う. 別に規定する方法で調製した試料溶液をフレー
- 32 ム中に噴霧し、その吸光度を測定する.

33 2.2. 電気加熱方式

- 34 別に規定する光源ランプを装塡し、測光部に通電する. 光源
- 35 ランプを点灯し、分光器を別に規定する分析線波長に合わせた
- 36 後、適当な電流値とスリット幅に設定する. 次に別に規定する
- 37 方法で調製した試料溶液の一定量を電気加熱炉(発熱体)に注入
- 38 し、適当な流量のフローガスを流し、温度、時間、加熱モード
- 39 を適当に設定して、乾燥、灰化、原子化を行い、その吸光度を
- 40 測定する.

41 2.3. 冷蒸気方式

- 42 低圧水銀ランプを装塡し、測光部に通電する. 光源ランプを
- 43 点灯し、分光器を別に規定する分析線波長に合わせた後、適当
- 44 な電流値とスリット幅に設定する. 次に還元気化法では、別に
- 45 規定する方法で調製した試料溶液を密閉器にとり、適当な還元
- 46 剤を加えて元素になるまで還元した後,気化させる.また,加
- 47 熱気化法では試料を加熱して気化させる. これらの方法によっ
- 48 て生じた原子蒸気の吸光度を測定する.

49 3. 定量法

- 50 通例、次のいずれかの方法による、なお、定量に際しては、
- 51 干渉及びバックグラウンドを考慮する必要がある.

52 3.1. 検量線法

- 53 3種以上の濃度の異なる標準溶液を調製し、それぞれの標準
- 54 溶液につき、その吸光度を測定し、得られた値から検量線を作
- 55 成する. 次に測定可能な濃度範囲に調製した試料溶液の吸光度
- 56 を測定した後、検量線から被検元素量(濃度)を求める.

57 3.2. 標準添加法

- 58 同量の試料溶液3個以上をとり、それぞれに被検元素が段階
- 59 的に含まれるように標準溶液を添加し、更に溶媒を加えて一定
- 60 容量とする. それぞれの溶液につき, 吸光度を測定し, 横軸に
- 61 添加した標準被検元素量(濃度),縦軸に吸光度をとり,グラフ
- 62 にそれぞれの値をプロットする. プロットから得られた回帰線
- 63 を延長し、横軸との交点と原点との距離から被検元素量(濃度)
- 64 を求める. ただし、この方法は、3.1.による検量線が原点を通
- 65 る直線の場合にのみ適用できる.

66 3.3. 内標準法

- 67 内標準元素の一定量に対し、標準被検元素の既知量をそれぞ
- 68 れ段階的に加え、標準溶液を調製する. それぞれの溶液につき、
- 69 各元素の分析線波長で標準被検元素による吸光度及び内標準元
- 70 素による吸光度を同一条件で測定し、標準被検元素による吸光
- 71 度と内標準元素による吸光度との比を求める. 横軸に標準被検
- 72 元素量(濃度), 縦軸に吸光度の比をとり, 検量線を作成する.
- 73 次に試料溶液の調製には、あらかじめ標準溶液の場合と同量の
- 74 内標準元素を加える. 次に検量線を作成したときと同一条件で
- 75 得た被検元素による吸光度と内標準元素による吸光度との比を
- 76 求め、検量線から被検元素量(濃度)を求める.

77 4. 注意

78 試験に用いる試薬、試液及びガスは測定の妨げとならないも

79 のを用いる.

1 2.24 紫外可視吸光度測定法

- 2 紫外可視吸光度測定法は,通例,波長200 nmから800 nmま
- 3 での範囲の光が、物質により吸収される度合いを測定し、物質
- 4 の確認,純度の試験及び定量などを行う方法である.ただし,
- 5 原子吸光光度計を用いる方法は、別に規定する方法による.
- 6 単色光が、ある物質の溶液を通過するとき、透過光の強さI
- 7 の入射光の強さ I_0 に対する比率を透過度tといい、これを百分
- 8 率で表したものを透過率Tという. また透過度の逆数の常用対
- 9 数を吸光度Aという.
- 10 $t = \frac{I}{I_0}$ $T = \frac{I}{I_0} \times 100 = 100t$ $A = \log \frac{I_0}{I}$
- 11 吸光度Aは溶液の濃度c及び層長Iに比例する.
- 12 A=kcl(kは定数)
- 14 の定数をモル吸光係数 ε という. 吸収極大波長におけるモル
- 15 吸光係数は ε maxで表す.
- 16 物質の溶液に光を通すとき、吸光度はその光の波長によって
- 17 異なる. したがって、少しずつ波長の異なった光について吸光
- 18 度を測定し、それらの吸光度と波長との関係を示す曲線を描く
- 19 ことにより、紫外可視吸収スペクトル(以下「吸収スペクト
- 20 ル」という)が得られる.この吸収スペクトルから,その物質
- 21 の吸収極大波長 λ_{max} 及び吸収極小波長 λ_{min} を知ることができ
- 22 る. また、吸収スペクトルはその物質の化学構造によって定ま
- 22 3. また、次収パペクトルはとりが買りし手情追によりて足る
- 23 る. したがって、特定の波長範囲の吸収スペクトルを測定して
- 24 参照スペクトルあるいは標準品の吸収スペクトルと比較するか,
- 25 吸収極大波長などを測定するか、又は特定の二つの波長におけ
- 26 る吸光度の比を測定することなどによって、物質の確認を行う
- 27 ことができる. さらに吸収極大波長における一定濃度の溶液な
- 28 どの吸光度を測定し、一定濃度の標準溶液などの吸光度と比較
- 29 することによって、定量を行うことができる.

30 1. 装置及び調整法

- 31 測定装置として分光光度計又は光電光度計を用いる.
- 32 あらかじめ分光光度計又は光電光度計に添付されている操作
- 33 方法により装置を調整した後、波長及び透過率が以下の試験に
- 34 適合することを確認する.
- 35 波長は、波長校正用光学フィルターを用い、それぞれのフィ
- 36 ルターに添付された試験成績書の試験条件で試験成績書に示さ
- 37 れる基準値の波長付近における透過率を測定し、透過率が極小
- 38 値を示す波長を読み取る試験を行うとき、その測定波長と基準
- 39 値の波長のずれは±0.5 nm以内で、測定を3回繰り返して行う
- 40 とき、測定値はいずれも平均値±0.2 nm以内である. なお、
- 41 低圧水銀ランプの253.65 nm, 365.02 nm, 435.84 nm,
- 42 546.07 nm又は重水素放電管の486.00 nm, 656.10 nmの輝線
- 43 を用いて試験を行うことができる.このときの測定波長と輝線
- 44 の波長とのずれは±0.3 nm以内で, 測定を3回繰り返して行う
- 45 とき、測定値はいずれも平均値±0.2 nm以内である.
- 46 透過率又は吸光度は、透過率校正用光学フィルターを用い、
- 47 それぞれのフィルターに添付された試験成績書の試験条件で試
- 48 験成績書に示される基準値の波長における透過率を読み取る試
- 49 験を行うとき、その測定透過率と基準透過率のずれは試験成績
- 50 書に示された相対精度の上限値及び下限値にそれぞれ1%を加

- 51 えた値以内で、測定を3回繰り返して行うとき、吸光度の測定
- 52 値(あるいは透過率の測定値を吸光度に換算した値)は、吸光度
- 53 が0.500以下のとき、いずれも平均値±0.002以内にあり、吸
- 54 光度が0.500を超えるとき、いずれも平均値±0.004以内にあ
- 55 る. なお、同一波長において透過率の異なる透過率校正用光学
- 56 フィルターの複数枚を用い、透過率の直線性の確認を行うこと
- 57 が望ましい.

58 2. 操作法

- 59 あらかじめ装置及び調整法の項に規定する方法により調整し
- 60 た装置を用い、光源、検出器、装置の測定モード、測定波長又
- 61 は測定波長範囲、スペクトル幅及び波長走査速度などを選択し、
- 62 設定する.装置を作動させ一定時間放置し、装置が安定に作動
- 63 することを確認する.次に、通例、試料光路にシャッターを入
- 64 れて光を遮り、測定波長又は測定波長範囲での透過率の指示値
- 65 がゼロ%になるように調整する. さらにシャッターを除き, 測
- 66 定波長又は測定波長範囲での透過率の指示値が100%(又は吸
- 67 光度がゼロ)になるように調整する.
- 68 対照液などを入れたセルを光路に入れる. 通例, 対照液など
- 69 を入れたセルを試料光路及び対照光路に置き、透過率の指示値
- 70 を100%(又は吸光度をゼロ)に調整する.
- 71 対照液には、別に規定するもののほか、試験に用いた溶媒を
- 72 用いる.
- 73 次に測定しようとする溶液などを入れたセルを試料光路に入
- 74 れ、目的とする測定波長における吸光度又は目的とする測定波
- 75 長範囲における吸収スペクトルを測定する.
- 76 なお、紫外部の吸収測定には石英製、可視部の吸収測定には
- 77 ガラス製又は石英製のセルを用い、別に規定するもののほか、
- 78 層長は1 cmとする. また紫外部の吸収測定に用いる溶媒の吸
- 79 収については特に考慮し、測定の妨げにならないものを用いる.
- 80 3. 比吸光度
- 81 日本薬局方では、*I* を1 cm、*c*を薬品の濃度1 w/v%の溶液に
- 82 換算したときの吸光度を比吸光度といい, $E_{1cm}^{1\%}$ で表す.

83
$$E_{1 \text{ cm}}^{1\%} = \frac{A}{c \times I}$$

- 84 1: 層長(cm)
- 85 A: 吸光度
- 86 c: 溶液の濃度(w/v%)
- 87 医薬品各条に、例えば、 $E_{low}^{1\%}$ (241 nm): 500 ~ 530 (乾燥後、
- 88 2 mg, メタノール, 200 mL)と規定するものは, 本品を乾燥
- 89 減量の項に規定する条件で乾燥し、その約2 mgをミクロ化学
- 90 はかりを用いて精密に量り、メタノールに溶かして正確に200
- 91 mLとし, この液につき, 層長1 cmで波長241 nmにおける吸
- 92 光度を操作法の項に規定する方法により測定するとき, $E_{
 m low}^{
 m 1\%}$
- 93 が500 ~ 530であることを示す.

94 4. 確認試験

- 95 医薬品各条に規定する方法により試料溶液を調製し、操作法
- 96 の項に規定する方法により試験を行う. 試料溶液から得た吸光
- 97 度又は吸収スペクトルを用い、通例、次に示す方法を単独又は
- 98 組み合わせた方法により確認を行う. ただし、装置の器差によ
- 99 り生じると推定されるスペクトルの微少な差は無視できるもの
- 100 とする.

2 2.24 紫外可視吸光度測定法

101 4.1. 参照スペクトルによる確認

- 102 試料から得られた吸収スペクトルと確認しようとする物質の
- 103 参照スペクトルを比較し、両者のスペクトルが同一波長のとこ
- 104 ろに同様の強度の吸収を与えるとき, 互いの同一性が確認され
- 105 る. なお,紫外可視吸光度測定法による確認試験において,こ
- 106 の参照スペクトルによる試験の方法が設定された医薬品各条品
- 107 目について、比較の際の対象となる参照スペクトルが「参照紫
- 108 外可視吸収スペクトル」の項に規定されている。比較する波長
- 109 範囲は、参照スペクトルに示される範囲とする.

110 4.2. 標準品による確認

- 111 試料から得られた吸収スペクトルと確認しようとする物質の
- 112 標準品から得られた吸収スペクトルを比較し、両者のスペクト
- 113 ルが同一波長のところに同様の強度の吸収を与えるとき, 互い
- 114 の同一性が確認される. なお, 比較する波長範囲は, 参照スペ
- 115 クトルに示される範囲とする. ただし,参照スペクトルが示さ
- 116 れていないときは医薬品各条に規定する波長範囲で比較する.

117 4.3. 吸収波長による確認

- 118 試料から得られた吸収スペクトルの吸収極大波長が確認しよ
- 119 うとする物質の医薬品各条に規定される吸収極大波長範囲に含
- 120 まれるかどうかを検討し、試料から得られた吸収極大波長が医
- 121 薬品各条の規定に合致するとき、試料と医薬品各条医薬品の同
- 122 一性が確認される.

123 4.4. 特定の二つ以上の波長における吸光度の比による確認

- 124 試料から得られた吸収スペクトルの特定の二つ以上の波長に
- 125 おける吸光度の比を求め、確認しようとする物質の医薬品各条
- 126 に規定される吸光度の比の値と比較し、試料から得られた吸光
- 127 度の比が医薬品各条の規定に合致するとき、試料と医薬品各条
- 128 医薬品の同一性が確認される.

129 5. 定量

- 130 医薬品各条に規定する方法で対照液, 試料溶液及び標準溶液
- 131 を調製し、操作法の項に規定する方法により試験を行い、試料
- 132 溶液及び標準溶液の吸光度を求め、両者の吸光度を比較するこ
- 133 とにより定量しようとする物質の量を求める.

1 2.25 赤外吸収スペクトル測定法

- 2 赤外吸収スペクトル測定法は、赤外線が試料を通過するとき
- 3 に吸収される度合いを、各波数について測定する方法である.
- 4 赤外吸収スペクトルは通例、横軸に波数を、縦軸に透過率又は
- 5 吸光度をとったグラフで示される. 吸収ピークの波数及び透過
- 6 率(又は吸光度)はグラフ上で読み取ることができるほか、デー
- 7 タ処理装置による算出値を用いることができる. 赤外吸収スペ
- 8 クトルの吸収波数とその強度は、対象とする物質の化学構造に
- 9 よって定まることから、物質の確認又は定量のために用いるこ
- 10 とができる.

11 1. 装置及び調整法

- 12 分散型赤外分光光度計又はフーリエ変換赤外分光光度計を用 13 いる.
- 14 あらかじめ分光光度計を調整した後、分解能、透過率の再現
- 15 性及び波数の再現性が以下の試験に適合することを確認する.
- 16 厚さ約0.04 mmのポリスチレン膜の吸収スペクトルを測定す
- 17 るとき, 得られた吸収スペクトルの2870 cm⁻¹付近の極小と
- 18 2850 cm⁻¹付近の極大における透過率(%)の差は18%以上であ
- 19 る. また, 1589 cm⁻¹付近の極小と1583 cm⁻¹付近の極大の透過
- 20 率(%)の差は12%以上である.
- 21 波数目盛りは、通例、ポリスチレン膜の下記の特性吸収波数
- 22 (cm⁻¹)のうち,幾つかを用いて補正する.なお,()内の数値
- 23 はこれらの値の許容範囲を示す.
- 24 3060.0 (± 1.5)
- 25 $2849.5 (\pm 1.5)$
- 26 1942.9 (± 1.5)
- 27 $1601.2 (\pm 1.0)$
- 28 1583.0 (± 1.0)
- 29 1154.5 (± 1.0)
- 30 1028.3 (± 1.0)
- 31 ただし、分散型装置を用いる場合の許容範囲は、1601.2
- 32 cm^{-1} における吸収波数が $1601.2\pm2.0 \text{ cm}^{-1}$, 1028.3 cm^{-1} におけ
- 33 る吸収波数が 1028.3 ± 2.0 cm⁻¹の範囲内にあることとする.
- 34 透過率及び波数の再現性は、ポリスチレン膜の $3000 \sim 35 1000 \text{ cm}^{-1}$ における数点の吸収を2回繰り返し測定するとき、透
- 36 過率の差は0.5%以内とし、波数の差は $3000~{
 m cm}^{-1}$ 付近で $5~{
 m cm}^{-1}$
- 37 以内, 1000 cm⁻¹付近で1 cm⁻¹以内とする.

38 2. 試料の調製及び測定

- 39 試料は、別に規定するもののほか、医薬品各条に「乾燥し」
- 40 とあるときは、乾燥減量の項の条件で乾燥し、次のいずれかの
- 41 方法によって調製及び測定する. ただし, 試料量や混和物の量
- 42 は例示であり、測定条件にも依存するため、最終的に主な吸収
- 43 帯の透過率が $5\sim 80\%$ の範囲になるように調整する. また,
- 44 医薬品が塩である場合には、加える臭化カリウムや塩化カリウ
- 45 ムとの間で塩交換を起こすことがあり注意が必要である. 錠剤
- 46 法や拡散反射法では、塩酸塩の場合には原則として塩化カリウ
- 47 ムを使用する. その他の塩の場合にはペースト法を試みるなど
- 48 の対応が必要である.
- 49 窓板は塩化ナトリウム、臭化カリウムなどを使用する.
- 50 測定時の対照は、通例、複光束型の装置では補償光路側に置
- 51 かれて試料と同時に測定され、単光束型の装置では試料と同一
- 52 光路に置かれて別に測定される. 対照のとり方は試料調製法に

- 53 より異なり、測定雰囲気のバックグラウンド吸収が用いられる
- 54 こともある.
- 55 試料の吸収スペクトルは、医薬品各条で特に規定されるもの
- 56 のほか, 通例, 波数 $4000 \sim 400 \text{ cm}^{-1}$ の範囲で測定する. なお,
- 57 吸収スペクトルの測定は、装置の分解能、波数目盛り及び波数
- 58 精度の確認を行ったときと同一の操作条件の下で行う.

59 2.1. 臭化カリウム錠剤法又は塩化カリウム錠剤法

- 60 固体試料 $1\sim 2$ mgをめのう製乳鉢で粉末とし、これに赤外
- 61 吸収スペクトル用臭化カリウム又は赤外吸収スペクトル用塩化
- 62 カリウム0.10 ~ 0.20 gを加え、湿気を吸わないように注意し、
- 63 速やかによくすり混ぜた後、錠剤成型器に入れて加圧製錠する.
- 64 試料や臭化カリウム、塩化カリウムの量は、錠剤の大きさ等に
- 65 より調整する. 通例, 同様にして対照臭化カリウム錠剤又は対
- 66 照塩化カリウム錠剤を製する. ただし, 必要ならば, 0.67
- 67 kPa以下の減圧下に錠剤の単位面積 (cm^2) 当たり $50 \sim 100$ kN
- 68 (5000 \sim 10000 kg)の圧力を5 \sim 8分間加えて透明な錠剤を製
- 69 する.

70 2.2. 溶液法

- 71 医薬品各条に規定する方法で調製した試料溶液を液体用固定
- 72 セルに注入し、通例、試料の調製に用いた溶媒を対照として測
- 73 定する. なお、本法に用いる溶媒としては、試料との相互作用
- 74 又は化学反応がなく、窓板を侵さないものを用いる. 固定セル
- 75 の厚さは、通例、0.1 mm又は0.5 mmとする.
- 76 2.3. ペースト法
- 77 固体試料5~10 mgをめのう製乳鉢で粉末とし、別に規定す
- 78 るもののほか, 流動パラフィン1 ~ 2滴を加えてよく練り合わ
- 79 せ、試料ペーストを製する. 調製した試料ペーストを1枚の窓
- 80 板の中心部に薄く広げた後、空気が入らないように注意しなが
- 81 ら別の窓板で挟んで測定する.

82 2.4. 液膜法

- 83 液体試料1 ~ 2滴を2枚の窓板の間に挟み、測定する. 液層
- 84 を厚くする必要がある場合はアルミニウム箔などを2枚の窓板
- 85 の間に挟み、その中に液体試料がたまるようにする.

86 2.5. 薄膜法

- 87 試料を薄膜のまま、又は医薬品各条に規定する方法によって
- 88 薄膜を調製した後, 測定する.

89 2.6. 気体試料測定法

- 90 試料を排気した5 cm又は10 cmの長さの光路を持つ気体セル
- 91 に医薬品各条に規定する圧力で導入し、測定する. 必要に応じ
- 92 て1 m以上の光路を持つ長光路セルを用いることもある.

93 2.7. ATR法

- 94 ATR (減衰全反射)プリズム面に試料を密着させ、その反射
- 95 スペクトルを測定する.

96 2.8. 拡散反射法

- 97 固体試料1~3 mgをめのう製乳鉢で数+μm以下の微粉末と
- 98 し、これに赤外吸収スペクトル用臭化カリウム又は赤外吸収ス
- 99 ペクトル用塩化カリウム0.05 ~ 0.10 gを加え, 湿気を吸わな
- 100 いように注意し、速やかによくすり混ぜた後、試料皿に盛り、
- 101 その反射スペクトルを測定する.

102 3. 確認方法

- 103 試料の吸収スペクトルと確認しようとする物質の参照スペク
- 104 トル又は標準品の吸収スペクトルを比較し、両者のスペクトル
- 105 が同一波数のところに同様の強度の吸収を与えるとき、互いの
- 106 同一性を確認することができる. また, 確認しようとする物質

2 2.25 赤外吸収スペクトル測定法

- 107 の特性吸収波数が医薬品各条に規定されている場合,吸収の波
- 108 数が一致していることにより、試料と確認しようとする物質の
- 109 同一性を確認することができる.

110 3.1. 標準品による確認

- 111 試料の吸収スペクトルと標準品の吸収スペクトルを比較し、
- 112 両者のスペクトルが同一波数のところに同様の強度の吸収を与
- 113 えるとき、試料と標準品の同一性が確認される. なお、固体試
- 114 料の吸収スペクトルが標準品の吸収スペクトルと異なった場合
- 115 の取扱いが、医薬品各条に規定されているとき、試料と標準品
- 116 を同一の条件で処理した後,再測定を行う.

117 3.2. 参照スペクトルによる確認

- 118 試料の吸収スペクトルと確認しようとする物質の参照スペク
- 119 トルを比較し、両者のスペクトルが同一波数のところに同様の
- 120 強度の吸収を与えるとき、試料と確認しようとする物質の同一
- 121 性が確認される. なお、固体試料の吸収スペクトルが参照スペ
- 122 クトルと異なった場合の取扱いが、医薬品各条に規定されてい
- 123 るとき、規定された条件で試料を処理した後、再測定を行う.
- 124 医薬品各条において赤外吸収スペクトル測定法による確認試験
- 124 区米田石木においてかが及れて、ケール例に伝による推断的機
- 125 が規定される各品目につき,通例,波数4000 ~ 400 cm⁻¹にお 126 ける参照スペクトルを,「参照赤外吸収スペクトル」の項に掲
- 127 げる. ただし, 吸収波数による確認法が規定された品目を除く.
- 128 3.3. 吸収波数による確認
- 129 確認しようとする物質の特性吸収波数が医薬品各条に規定さ
- 130 れている場合、試料による吸収が、規定された全ての吸収波数
- 131 で明確に認められるとき、試料と確認しようとする物質の同一
- 132 性が確認される.

1 その他の物理的試験法

2 2.41 乾燥減量試験法

- 3 乾燥減量試験法は、試料を医薬品各条に規定する条件で乾燥
- 4 し、その減量を測定する方法である。この方法は乾燥すること
- 5 によって失われる試料中の水分、結晶水の全部又は一部及び揮
- 6 発性物質などの量を測定するために用いる.
- 7 医薬品各条に、例えば1.0%以下(1 g, 105℃, 4時間)と規定
- 8 するものは、本品約1 gを精密に量り、105℃で4時間乾燥する
- 9 とき, その減量が本品1 gにつき10 mg以下であることを示し,
- 10 また, 0.5%以下(1 g, 減圧, 酸化リン(V), 4時間)と規定する
- 11 ものは, 本品約1 gを精密に量り, 酸化リン(V)を乾燥剤とし
- 12 たデシケーターに入れ、4時間減圧乾燥するとき、その減量が
- 13 本品1 gにつき5 mg以下であることを示す.

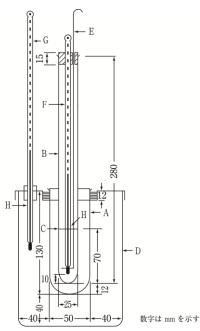
14 1. 操作法

- 15 はかり瓶をあらかじめ、医薬品各条に規定する方法に準じて
- 16 30分間乾燥し、その質量を精密に量る. 試料は医薬品各条に
- 17 規定する量の±10%の範囲内で採取し、はかり瓶に入れ、別
- 18 に規定するもののほか、その層が5 mm以下になるように広げ
- 19 た後、その質量を精密に量り、これを乾燥器に入れ、医薬品各
- 20 条に規定する条件で乾燥する. 試料が大きいときは、手早く粉
- 21 砕して径2 mm以下としたものを用いる. 乾燥後, 乾燥器から
- 22 取り出し、質量を精密に量る. 加熱して乾燥する場合は、加熱
- 23 温度を医薬品各条に規定する温度の±2℃の範囲とし、乾燥後、
- 24 デシケーター(シリカゲル)で放冷する.
- 25 医薬品各条に規定する乾燥温度よりも低温で融解する試料は、
- 26 融解温度より5~10℃低い温度で、1~2時間乾燥した後、医
- 27 薬品各条に規定する条件で乾燥する. 乾燥剤は医薬品各条に規
- 28 定するものを用い、しばしば取り替える.

1 2.42 凝固点測定法

38 て凝固を促進させる.

- 2 凝固点は、次の方法で測定する.
- 3 1. 装置
- 4 図2.42-1に示すものを用いる.



A:ガラス製円筒(内外の両壁に曇り止めのためシリコーン油を塗る.)

B: 試料容器(硬質ガラス製試験管で、管の両壁に曇り止めのためシリコーン油を塗る. ただし、試料に接する部分には塗らない. A中に差し込み、コルク栓で固定する.)

10 C:標線

5 6

8

9

- 11 D:ガラス製又はプラスチック製浴
- 12 E: ガラス製又はステンレス製かき混ぜ棒(径3 mm, 下端を外径18 mmの
- 13 輪状にしたもの.)
- 14 F: 浸線付温度計
- 15 G:浸線付温度計又は全没式温度計
- 16 H:浸線

17 図2.42-1

18 2. 操作法

- 19 試料を試料容器Bの標線Cまで入れる. 試料が固体の場合に
- 20 は、予想した凝固点よりも20℃以上高くならないように注意
- 21 して加温して溶かし、Bに入れる. ガラス製又はプラスチック
- 22 製浴Dに予想した凝固点よりも5℃低い温度の水をほぼ全満す
- 23 る. 試料が常温で液体の場合には、Dの水を予想した凝固点よ
- 24 り10~15℃低くする.
- 25 試料をBに入れ、A中に差し込み、浸線付温度計Fの浸線Hを
- 26 試料のメニスカスに合わせた後, 試料の温度が予想した凝固点
- 27 よりも5℃高い温度まで冷却されたとき、かき混ぜ棒Eを毎分
- 28 $60 \sim 80$ 回の割合で上下に動かし、30秒ごとに温度を読む. 温
- 29 度は徐々に下がるが、結晶を析出し始めて温度が一定になるか、
- 30 又はやや上がり始めたとき、かき混ぜをやめる. 通例、温度上
- 31 昇の後にしばらく維持された最高温度(Fの示度)を読み取る.
- 32 温度上昇の起こらない場合には、しばらく静止した温度を読み
- 33 取る. 連続4回以上の読み取り温度の範囲が0.2℃以内のとき,
- 34 その平均値をとり、凝固点とする.
- 35 3. 注意
- 36 過冷の状態が予想されるときは、Bの内壁をこするか、温度
- 37 が予想される凝固点に近づいたとき、固体試料の小片を投入し

1 2.43 強熱減量試験法

1 2.43 強熱減量試験法

- 2 強熱減量試験法は、試料を医薬品各条に規定する条件で強熱
- 3 し、その減量を測定する方法である.この方法は、強熱するこ
- 4 とによって、その構成成分の一部又は混在物を失う無機薬品に
- 5 ついて用いる.
- 6 医薬品各条に、例えば $40.0 \sim 52.0\%$ (1 g、 $450 \sim 550$ ℃、3
- 7 時間)と規定するものは、本品約1 gを精密に量り、450 \sim
- 8 550℃で3時間強熱するとき、その減量が本品1 gにつき400 ~
- 9 520 mgであることを示す.

10 1. 操作法

- 11 あらかじめ、白金製、石英製又は磁製のるつぼ又は皿を医薬
- 12 品各条に規定する温度で恒量になるまで強熱し、放冷後、その
- 13 質量を精密に量る.
- 14 試料は医薬品各条に規定する量の±10%の範囲内で採取し、
- 15 前記の容器に入れ、その質量を精密に量る. これを医薬品各条
- 16 に規定する条件で強熱し、放冷後、その質量を精密に量る. 放
- 17 冷はデシケーター(シリカゲル)で行う.

1 2.44 強熱残分試験法

1 2.44 強熱残分試験法

- 2 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。
- 3 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
- 4 り示す.
- 5 ◆強熱残分試験法は、試料を次の操作法によって硫酸の存在
- 6 下において強熱するとき、揮発せずに残留する物質の量を測定
- 7 する方法である.この試験法は、通例、有機物中に不純物とし
- 8 て含まれる無機物の含量を知るために用いる.
- 9 医薬品各条に、例えば0.1%以下(1 g)と規定するものは、本
- 10 品約1 gを精密に量り、次の操作法によって強熱するとき、そ
- 11 の残分が本品1 gにつき1 mg以下であることを示す. また, 乾
- 12 燥後とあるときは、乾燥減量の項の条件で乾燥した後、試料を
- 13 採取する. ◆

14 1. 操作法

- 15 あらかじめ、適切なるつぼ(例えば、シリカ製、白金製、石
- 16 英製又は磁製)を600±50℃で30分間強熱し、デシケーター(シ
- 17 リカゲル又は他の適切な乾燥剤)中で放冷後、その質量を精密
- 18 に量る.
- 19 医薬品各条に規定する量の試料を採取してこのるつぼに入れ、
- 20 その質量を精密に量る.
- 21 次に, 試料に硫酸少量, 通例, 1 mLを加えて潤し, なるべ
- 22 く低温で徐々に加熱して、試料を完全に炭化させる. 一旦放冷
- 23 した後, 再び硫酸少量, 通例, 1 mLで潤して, 白煙が生じな
- 24 くなるまで徐々に加熱し、更に600±50℃で強熱して、残留物
- 25 を灰化する. 操作中は、炎をあげて燃焼しないように注意する.
- 26 るつぼをデシケーター(シリカゲル又は他の適切な乾燥剤)中で
- 27 放冷し、その質量を精密に量り、残分の百分率を計算する.
- 28 残分の百分率が各条に規定された限度値を超える場合には、
- 29 別に規定するもののほか、更に上記と同様の硫酸による湿潤、
- 30 加熱及び30分間の強熱操作を繰り返し、前後の秤量差が0.5
- 31 mg以下になるか,又は残分の百分率が各条に規定する限度値
- 32 以下になったときに試験を終了する.

1 2.45 屈折率測定法

1 2.45 屈折率測定法

- 2 屈折率測定法は、試料の空気に対する屈折率を測定する方法
- 3 である.一般に、光が一つの媒質から他の媒質に進むとき、そ
- 4 の境界面で進行方向を変える.この現象を屈折という.光が等
- 5 方性の第1の媒質から第2の媒質に入るとき、入射角iの正弦と
- 6 屈折角rの正弦との比は、入射角によらずに、この二つの媒質
- 7 間では一定で、これを第2の媒質の第1の媒質に対する屈折率
- 8 又は相対屈折率といい, nで表す.
- $9 \quad n = \frac{\sin i}{\sin r}$
- 10 第1の媒質が特に真空である場合の屈折率を第2の媒質の絶
- 11 対屈折率といい, Nで表す.
- 12 等方性の物質において、波長、温度及び圧力が一定のとき、
- 13 その屈折率は物質に固有の定数である. したがって、物質の純
- 14 度の試験又は均質な2物質の混合物の組成の決定などに用いら
- 15 れる.
- 16 通例, 温度は, 20℃, 光線はナトリウムスペクトルのD線を
- 17 用い, n 20 で表す.
- 18 1. 操作法
- 19 屈折率の測定には、通例、アッベ屈折計を用い、医薬品各条
- 20 に規定する温度の±0.2℃の範囲内で行う. アッベ屈折計では,
- 21 白色光を用いて n_D を直接読むことができ、測定のできる n_D の
- 22 範囲は $1.3 \sim 1.7$, 精密度は0.0002である.

1 2.46 残留溶媒

- 2 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
- 3 の管理及び確認,定量法を規定する.

4 1. 残留溶媒の管理

5 1. はじめに

- 6 医薬品(生薬及び生薬を配合した製剤を除く.以下同様.)中
- 7 の残留溶媒は、原薬又は添加剤の製造工程若しくは製剤の製造
- 8 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.
- 9 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
- 10 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
- 11 により、収率を向上させたり、結晶形、純度、溶解性といった
- 12 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
- 13 に、溶媒は時として製造工程における重要なパラメータとなり
- 14 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れ
- 15 る溶媒及び溶媒付加物は対象としない. しかしながら、そのよ
- 16 うな場合においても、製剤中の溶媒の含量を評価し、その妥当
- 17 性を示す必要がある.
- 18 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、
- 19 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
- 20 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
- 21 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.
- 22 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
- and celar of superior field for the state of the superior of t
- 23 かのクラス1の溶媒(表2.46-1参照)は、リスクーベネフィット
- 24 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
- 25 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
- 26 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
- 27 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
- 28 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
- 29 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
- 30 2.46-3参照)を用いるべきである.
- 31 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
- 32 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
- 33 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
- 34 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
- 35 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
- 36 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
- 37 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
- 38 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
- 39 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
- 40 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
- 41 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
- 42 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
- 43 の試験を行う必要がある.
- 44 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、
- 45 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
- 46 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
- 47 ケースバイケースで判断されるべきである.

48 2. 適用

- 49 本試験法のうち、クラス2の溶媒及びクラス3の溶媒の管理
- 50 に係る規定について、その適用は別に定めるものとする.

51 3. 一般原則

52 3.1. リスクアセスメントによる残留溶媒の分類

- 53 残留溶媒の規制値の用語として、PDE (Permitted Daily
- 54 Exposure)を、医薬品中に残留する溶媒の1日当たりに摂取が
- 55 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
- 56 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
- 57 のクラスに分類される.
- 58 (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
- 59 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
- 60 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
- 61 ぼす溶媒である. クラス1の溶媒を表2.46-1に示す.
- 62 (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
- 63 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
- 64 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
- 65 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
- 66 る. クラス2の溶媒を表2.46-2に示す.
- 67 (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
- 68 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
- 69 ない. クラス3の溶媒は、表2.46-3に示すもので、50 mg/day
- 70 以上のPDE値を持つ.

71 3.2. クラス2の溶媒の限度値設定のためのオプション

72 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

73 つのオプションのいずれかを利用する.

74 3.2.1. オプション1

75 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

76 いて濃度限度値(ppm)が計算される.

77 濃度限度値(ppm)=<u>1000 × *PDE*</u> _{服用量} (1)

- 78 式中, PDEはmg/dayで, また, 服用量はg/dayで表される.
- 79 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
- 80 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
- 81 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.
- 82 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
- 83 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でも
- 84 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
- 85 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
- 86 プション2を適用すべきである.

87 3.2.2. オプション2

- 88 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
- 9 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
- 90 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
- 91 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
- 92 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
- 93 される. その限度値は、分析の精度、製造上の能力、製造工程
- 94 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
- 95 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
- 96 反映したものでなければならない.
- 97 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
- 98 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
- 99 合計は、PDE値以下でなければならない.

100 4. 分析方法

- 101 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
- 102 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

2 2.46 残留溶媒

- 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
- 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. 104
- 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 105

106

5. 情報として必要な残留溶媒のレベル 107

- 108 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
- 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 109
- 110 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
- 111

125

128

- 112 (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
- 113 減量が0.5%以下であること.
- (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
- 115 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
- 116 であること.
- 117 (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
- 118 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、
- かつクラス3の溶媒が0.5%以下であること. 119
- 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 120
- 121 溶媒を同定し、定量する必要がある. 「存在すると考えられ
- 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 122
- 123 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
- 124 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.
- 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
- 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 126
- 127 同定し, 定量する必要がある. 6. 残留溶媒の限度値

129

- 6.1. 医薬品の製造において使用を避けるべき溶媒 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 130
- 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 131
- 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 132
- 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 133
- 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 134
- 135 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,
- 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 136
- た. 表2.46-1に示された限度値1500 ppmは, 安全性データ 137
- 138 の評価に基づくものである.

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 139 るべき溶媒) 140

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ートリクロロエタン	1500	環境への有害性

141 6.2. 医薬品中の残留量を規制すべき溶媒

- 表2.46-2に示した溶媒は、それらが有する毒性のために、 142
- 医薬品中の残留を規制すべき溶媒である. 143
- PDE値は0.1 mg/dayの単位まで、濃度限度値は10 ppmの単 144
- 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 145
- 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 146
- ョンの際に決定されるべきである. 147

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 148 149 媒)

クロロベンセン	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		
<i>N,N</i> ―ジメチルアセトアミド	10.9	1090		
<i>N,N</i> -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		
<i>N</i> -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				

PDE (mg/day)

4.1

2 6

濃度限度値(ppm)

410

260

150

152 6.3. 低毒性の溶媒

溶媒

アセトニトリル

カロロベンザン

表2.46-3に示したクラス3の溶媒は、毒性が低く、ヒトの 153

154 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

155 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

156 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 (オプション1では5000 ppm, すな 157

158 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, 159

160 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

161 えられる場合には、許容されるであろう.

162 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) 163

3041C1-0 C1430	
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ーブタノール	酢酸メチル
2ーブタノール	3-メチル-1-ブタノール
酢酸 n - ブチル	メチルエチルケトン
tーブチルメチルエーテル	メチルイソブチルケトン
ジメチルスルホキシド	2-メチル-1-プロパノール
エタノール	ペンタン
酢酸エチル	1ーペンタノール
ジエチルエーテル	1ープロパノール
ギ酸エチル	2-プロパノール
ギ酸	酢酸プロピル

164 6.4. 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 165 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 166

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

168 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.

170 表2.46-4 適当な毒性データが見当たらない溶媒

 1,1ージエトキシプロパン
 メチルイソプロピルケトン

 1,1ージメトキシメタン
 メチルテトラヒドロフラン

 2,2ー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

171 Ⅱ. 残留溶媒の確認, 定量法

172 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.

173 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

174 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

175 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

176 れるように、初めに製剤等を粉末状に粉砕する前処理が必要で

177 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

178 け速やかに行う.

188

189

190

179 1. クラス1とクラス2の残留溶媒

180 以下の操作は、どのような残留溶媒が試料中に存在しうるか 181 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 182 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 183 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 184 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 185 施する。

186 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187 ーチャートを図2.46-1に示す。

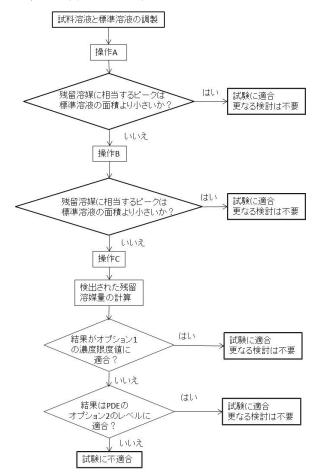


図2.46-1 残留溶媒の同定、限度試験及び定量試験の適用 のためのフローチャート

191 1.1. 水溶性試料

192 1.1.1. 操作法A

193 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

194 う.

195 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

196 クラス1標準品1 mLを正確に加え,水を加えて正確に100

197 mLとする. この液1 mLを正確に量り, あらかじめ水約50

198 mLを入れたメスフラスコに入れ、水を加えて100 mLとす

199 る. この液10 mLを正確に量り, あらかじめ水約50 mLを入

200 れたメスフラスコに入れ、水を加えて100 mLとする.

201 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

202 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

203 ップをして混ぜる.

204 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

205 量り、水を加えて正確に100 mLとする.

206 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

207 量り、水を加えて正確に100 mLとする.

208 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,

209 ヘッドスペース用バイアルに入れ, 水5 mLを正確に加え,

210 栓及びキャップをして混ぜる.

211 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、

212 ヘッドスペース用バイアルに入れ,水1 mLを正確に加え,

213 栓及びキャップをして混ぜる.

214 試料原液: 試料 $0.25~{
m g}$ をとり、水に溶かし、正確に $25~{
m mL}$ とす

215 δ .

216 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

217 ルに入れ、水1 mLを正確に加え、栓及びキャップをして混

218 ぜる.

220

223

231

234

219 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

mLを正確に量り、ヘッドスペース用バイアルに入れ、試料

221 原液5 mLを正確に加え、栓及びキャップをして混ぜる.

222 試験条件

検出器:水素炎イオン化検出器

224 カラム: 内径0.32 mm (又は0.53 mm), 長さ30 mのフュー
 225 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

226 ラフィー用6%シアノプロピルフェニルメチルシリコーン

227 ポリマーを厚さ1.8 μ m (又は3.0 μ m)に被覆する.

228 カラム温度:40℃を20分間,その後,毎分10℃で240℃ま

229 で昇温し、240℃を20分間保持する.

230 注入口温度:140℃

検出器温度:250℃

232 キャリヤーガス:窒素又はヘリウム

233 流量:約35 cm/秒

スプリット比:1:5(注:感度を最適化するためにスプリッ

235 ト比は適宜変更する)

236 システム適合性

237 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238 試験用溶液につき, 上記の条件で試験するとき, クラス1

239 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

240 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

241 ら得られるピークのSN比はそれぞれ3以上である.

242 システムの性能:クラス2用標準液Aにつき,上記の条件で

243 操作するとき、アセトニトリルとジクロロメタンのピーク

244 の分離度は1.0以上である.

4 2.46 残留溶媒

- 245 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
- 246 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
- 247 差は15%以下である.
- 248 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
- 249 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
- 250 液B及び検液のヘッドスペースの気体を同量(約1.0 mL)注入し,
- 251 クロマトグラムを求め、主要なピークのピークレスポンスを求
- 252 める. 検液の1,1,1-トリクロロエタン以外のピークのピーク
- 253 レスポンスがクラス1用標準液、クラス2用標準液A又はクラス
- 254 2用標準液Bのそれぞれのピークのピークレスポンス以上であ
- 255 るとき, 若しくは1,1,1-トリクロロエタンのピークのピーク
- 256 レスポンスがクラス1用標準液の1,1,1-トリクロロエタンのピ
- 257 ークのピークレスポンスの150倍以上であるとき、ピークの同
- 258 定のために操作法Bを行う. それ以外の場合は適合とする.
- 259 1.1.2. 操作法B
- 260 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
- 261 う.
- 262 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
- 263 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
- 264 B, クラス2用標準液A, クラス2用標準液B, 試料原液及び検
- 265 液は操作法Aを準用する.
- 266 試験条件
- 267 検出器:水素炎イオン化検出器
- 268 カラム: 内径0.32 mm (又は0.53 mm), 長さ30 mのフュー
- 269 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
- 270 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
- 271 する.
- 272 カラム温度:50℃を20分間,その後,毎分6℃で165℃まで
- 273 昇温し、165℃を20分間保持する.
- 274 注入口温度:140℃
- 275 検出器温度:250℃
- 276 キャリヤーガス: 窒素又はヘリウム
- 277 流量:約35 cm/秒
- 278 スプリット比:1:5 (注: 感度を最適化するためにスプリッ
- 279 ト比は適宜変更する.)
- 280 システム適合性
- 281 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
- 282 試験用溶液につき、上記の条件で試験するとき、クラス1
- 283 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,
- 284 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
- 285 のSN比はそれぞれ3以上である.
- 286 システムの性能:クラス2用標準混合溶液Aにつき、上記の
- 287 条件で操作するとき、アセトニトリルと1,2-ジクロロエ
- 288 テンのピークの分離度は1.0以上である.
- 289 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290 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
- 250 高級を6回線り返りこと、個々のこう面積の作列係率価
- 291 差は15%以下である.
- 292 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
- 293 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
- 294 液B及び検液のヘッドスペースの気体を同量(約1.0 mL)注入し,
- 295 クロマトグラムを求め、主要なピークのピークレスポンスを求 296 める、検液のピークのピークレスポンスがクラス1用標準液、
- 297 クラス2用標準液A又はクラス2用標準液Bのそれぞれのピーク
- 298 のピークレスポンス以上であるとき、それらのピークの定量の

- 299 ために操作法Cを行う. それ以外の場合は適合とする.
- 300 1.1.3. 操作法C
- 301 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
- 302 5.
- 303 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
- 304 A, クラス2用標準液A, クラス1用システム適合性試験用溶液
- 305 は操作法Aを準用する.
- 306 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
- 307 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.
- 308 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
- 309 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
- 310 う.):操作法A及び操作法Bにより同定、確認されたそれぞ
- 311 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
- 312 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、
- 313 表2.46-1又は表2.46-2に規定された濃度限度値の1/20の濃
- 314 度とする. 必要であれば、段階的に希釈する.
- 315 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
- 316 アルに入れる. これに水5 mLを正確に加え、栓をして振り
- 317 混ぜる.
- 318 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
- 319 mLとする.

ぜる.

- 320 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
- 321 ルに入れ、水1 mLを正確に加え、栓及びキャップをして混
- 322
- 323 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
- 324 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
- 325 を調製する.): 試料原液5 mLを正確に量り, ヘッドスペー
- 326 ス用バイアルに入れ、標準原液1 mLを正確に加え、栓及び
- 327 キャップをして振り混ぜる.
- 328 試験条件は基本的に操作法Aに準じるが、操作法Aから得ら
- 329 れたクロマトグラフィーの結果が操作法Bから得られたクロマ
- 330 トグラフィーの結果に劣る場合は、試験条件は操作法Bに準じ
- 331 る.

338

340

350

- 332 標準液,検液,添加試験用溶液それぞれ約1.0 mLの同量に
- 333 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
- 334 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
- 335 溶媒量を計算する.
- 336 残留溶媒量(ppm)= $5(C/M)\{A_T/(A_S A_T)\}$
- 337 C: 標準原液中の標準品の濃度(µg/mL)
 - M: 試料原液の調製に用いた試料秤取量(g)
- A_{T} : 検液に含まれるそれぞれの残留溶媒のピーク面積
 - $A_{
 m S}$:添加試験用溶液に含まれるそれぞれの残留溶媒のピー
- 341 ク面積

342 1.2. 非水溶性試料

- 343 1.2.1. 操作法A
- 344 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
- 345 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
- 346 ドの代替溶媒として置き換え可能である.
- 347 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
- 348 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
- 349 ホルムアミドを加えて正確に $100~\mathrm{mL}$ とする. この液 $1~\mathrm{mL}$ を

正確に量り、あらかじめN,N-ジメチルホルムアミド約80

351 mLを入れたメスフラスコに入れ,N,N-ジメチルホルムア

- 352 ミドを加えて100 mLとする(この液を残留溶媒クラス1用標
- 353 準品から調製した中間希釈液とし、クラス1用システム適合
- 354 性試験用溶液の調製に用いる). この液1 mL正確に量り、
- N,N-ジメチルホルムアミドを加えて正確に10 mLとする.
- 356 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
- 357 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
- 358 ップをして混ぜる.
- 359 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
- 360 に残留溶媒クラス2A標準品1 mLを正確に加え, N,N-ジメ
- 361 チルホルムアミドを加えて正確に100 mLとする.
- 362 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
- 363 に量り, N,N-ジメチルホルムアミドを加えて正確に10 mL
- 364 とする.
- 365 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
- 366 バイアルにクラス2用標準原液A1mLを正確に加え、栓及び
- 367 キャップをして混ぜる.
- 368 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
- 369 バイアルにクラス2用標準原液B1mLを正確に加え、栓及び
- 370 キャップをして混ぜる.
- 371 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
- 372 加えて正確に10 mLとする.
- 373 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
- 374 料原液1 mLを正確に加え、栓及びキャップをして混ぜる.
- 375 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
- 376 溶媒クラス1用標準品から調製した中間希釈液0.5 mLを正確
- 377 に量り、混合する. この液1 mLを正確に、水5 mLを正確に
- 378 入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
- 379 して混ぜる.
- 380 試験条件
- 381 検出器:水素炎イオン化検出器
- 382 カラム: 内径0.53 mm, 長さ30 mのワイドボア管の内面に
- 383 ガスクロマトグラフィー用6%シアノプロピルフェニルメ 384 チルシリコーンポリマーを厚さ $3.0 \mu m$ に被覆する.
- 385 カラム温度:40℃を20分間,その後,毎分10℃で240℃ま
- 386 で昇温し、240℃を20分間保持する.
- 387 注入口温度:140℃
- 388 検出器温度:250℃
- 389 キャリヤーガス:ヘリウム
- 390 流量:約35 cm/秒
- 391 スプリット比: 1:3 (注: 感度を最適化するためにスプリッ
- 392 ト比は適宜変更する)
- 393 システム適合性
- 394 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
- 395 試験用溶液につき、上記の条件で試験するとき、クラス1
- 396 用標準液から得られる1,1,1ートリクロロエタンのピーク
- 397 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
- 398 ら得られるピークのSN比はそれぞれ3以上である.
- 399 システムの性能:クラス2用標準液Aにつき、上記の条件で
- 400 操作するとき、アセトニトリルとジクロロメタンのピーク
- 401 の分離度は1.0以上である.
- 402 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
- 403 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
- 404 差は15%以下である.
- 405 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

- 406 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
- 407 準液B及び検液のヘッドスペースの気体を同量(約1.0 mL)注入
- 408 し、クロマトグラムを求め、主要なピークのピークレスポンス
- 409 を求める. 検液の1,1,1-トリクロロエタン以外のピークのピ
- 410 ークレスポンスがクラス1用標準液,クラス2用標準液A又はク
- 411 ラス2用標準液Bのそれぞれのピークのピークレスポンス以上
- 412 であるとき,若しくは1,1,1ートリクロロエタンのピークのピ 413 ークレスポンスがクラス1用標準液の1.1.1ートリクロロエタン
- 414 のピークのピークレスポンスの150倍以上であるとき、ピーク
- 415 の同定のために操作法Bを行う. それ以外の場合は適合とする.
- 416 1.2.2. 操作法B
- 417 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418 う.
- 419 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
- 420 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
- 421 B, クラス2用標準液A, クラス2用標準液B, 試料原液及び検
- 422 液は操作法Aを準用する.
- 423 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
- 424 に従う. ただし、スプリット比は1:3とする(感度を最適化す
- 425 るためにスプリット比は適宜変更する).
- 426 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
- 427 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
- 428 液B及び検液のヘッドスペースの気体を同量(約1.0 mL)注入し,
- 429 クロマトグラムを求め、主要なピークのピークレスポンスを求
- 430 める. 検液のピークのピークレスポンスがクラス1用標準液,
- 431 クラス2用標準液A又はクラス2用標準液Bのそれぞれのピーク
- 432 のピークレスポンス以上の場合、それらのピークの定量のため
- 433 に操作法Cを行う. それ以外の場合は適合とする.
- 434 1.2.3. 操作法0
- 435 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
- 436 う.

458

- 437 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
- 438 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
- 439 は操作法Aを準用する.
- 440 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
- 441 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.
- 442 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
- 443 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
- 444 う.):操作法A及び操作法Bにより同定,確認されたそれぞ
- 445 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
- 446 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、
- 447 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
- 448 濃度とする. 必要であれば、段階的に希釈する.
- 449 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
 450 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.
- 451 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
- 452 アミドを加えて正確に10 mLとする.
- 453 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
- 454 料原液1 mLを正確に加え、栓をして振り混ぜる.
- 455 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
- 456 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
- 457 を調製する.): 試料原液1 mLを正確に量り、ヘッドスペー

ス用バイアルに入れ,標準原液1 mLを正確に加え,更に水4

459 mLを正確に加え、栓をして振り混ぜる.

6 2.46 残留溶媒

- 460
- られたクロマトグラフィーの結果が操作法Bから得られたクロ 461
- マトグラフィーの結果に劣る場合は、操作法Bに準じる、 462
- 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, 508 シエタン,ヘキサン,メチルブチルケトン,ニトロメタン,ピ 463
- 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 464
- 465 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
- 466 を計算する.
- 残留溶媒量(ppm)=5 (C/M) { $A_T/(A_S A_T)$ } 467
- 468 C:標準原液中の標準品の濃度(µg/mL)
- 469 M: 試料原液の調製に用いた試料秤取量(g)
- 470 AT:検液に含まれるそれぞれの残留溶媒のピーク面積
- 471 As:添加試験用溶液に含まれるそれぞれの残留溶媒のピー
- 472 ク面積

473 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

表2.46-5にヘッドスペース条件の例を示す. 474

475 表2.46-5 ヘッドスペース装置の操作条件

	ヘッド	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(℃)	80	105	80
バイアル内平衡時間(分)	60	45	45
注入ライン温度(℃)	85	110	105
シリンジ温度(℃)	$80 \sim 90$	$105 \sim 115$	$80 \sim 90$
キャリヤーガス: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

- 476 *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
- が得られる場合、1 mL未満の注入量は許容される。
- 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 478
- 479 の方法を示すが、クラス2の溶媒のうち、2-エトキシエタノ
- ール, エチレングリコール, ホルムアミド, 2-メトキシエタ 480
- ノール. *N*-メチルピロリドン及びスルホランはヘッドスペー 481
- 482 ス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
- 483 ト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
- して使用する*N,N*-ジメチルアセトアミド, *N,N*-ジメチルホ 484
- ルムアミドは上記の6種の溶媒と共に、残留溶媒クラス2A標準 485
- 品, 残留溶媒クラス2B標準品のいずれにも含まれていないた 486
- め、必要に応じて適切なバリデートされた方法で分析する必要 487
- 488 がある.

2. クラス3の溶媒 489

- 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 490
- 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 491
- 492 に調製する.
- 493 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
- 〈2.41〉を用いることができる. ただし, 乾燥減量値が0.5%を 494
- 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 495
- 496 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.
- 497 3. 標準品
- (i) 残留溶媒クラス1標準品(ベンゼン, 四塩化炭素, 1,2-ジ 498
- 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 499
- 500 ンの混合溶液)
- 501 (ii) 残留溶媒クラス2A標準品(アセトニトリル, クロロベン
- 502 ゼン, クメン, シクロヘキサン, 1,2-ジクロロエテン(cis-
- 503 1,2-ジクロロエテン, trans-1,2-ジクロロエテン), ジクロ
- 504 ロメタン、1,4-ジオキサン、メタノール、メチルシクロヘキサ

- 試験条件は、基本的に操作法Aに準じるが、操作法Aから得 505 ン、テトラヒドロフラン、トルエン、キシレン(エチルベンゼ
 - 506 ン, m-キシレン, o-キシレン, p-キシレン)の混合溶液)
 - 507 (iii) 残留溶媒クラス2B標準品(クロロホルム、1.2-ジメトキ

 - 509 リジン,テトラリン,1,1,2-トリクロロエテンの混合溶液)

1 2.47 浸透圧測定法(オスモル濃度測定法)

- 2 浸透圧測定法は、試料のオスモル濃度を凝固点降下法を用い
- 3 て測定する方法である.
- 4 ある溶液につき、溶媒は自由に通すが溶質は通さない半透膜
- 5 を隔てて、純溶媒をおくとき、溶媒の一部はこの膜を透過して
- 6 溶液内に浸透する.この溶媒の浸透によって半透膜の両側に生
- 7 じる圧力差が、浸透圧 II (Pa)と定義される、浸透圧は溶液中
- 8 の分子及びイオンなど粒子の総濃度に依存する物理量であり、
- 9 溶質の種類によらない. 浸透圧, 凝固点降下, 沸点上昇など,
- 10 溶質の種類によらず、分子及びイオンなど総粒子濃度に依存す
- 11 る性質を溶液の東一的性質という.
- 12 高分子溶液の浸透圧は、セルロース膜などの半透膜を介して
- 13 の静水圧の変化から直接測定されるが、低分子溶液の浸透圧測
- 14 定のために用いられる適当な半透膜はない. 低分子溶液の浸透
- 15 圧を直接に測定することはできないが、ある溶液中の分子及び
- 16 イオンなどの総粒子濃度を知れば、その溶液が生理的条件下に
- 17 置かれたとき、細胞膜を隔てての溶媒(水)の移動の方向と大き
- 18 さを知ることができる. 純溶媒に対する溶液の凝固点降下, 沸
- 19 点上昇,蒸気圧降下など,他の東一的性質は,温度又は圧力な
- 20 どの直接測定から容易に求められる. 溶液のこれらの束一的性
- 21 質は、浸透圧と同様に総粒子濃度に依存する量であり、これら
- 22 の性質を利用して測定される総粒子濃度をオスモル濃度と定義
- 23 する. オスモル濃度は、質量基準で表すとき質量オスモル濃度
- 24 (osmolality, mol/kg), 容量基準で表すとき, 容量オスモル濃
- --- (comotatily, morally, a many control of the con
- 25 度(osmolarity, mol/L)と定義されるが, 実用的には容量オス
- 26 モル濃度が用いられる.
- 27 別に規定するもののほか、オスモル濃度の測定には凝固点降
- 28 下法を用いる. 凝固点降下法は、溶媒に溶質を溶かした溶液の
- 29 凝固点が低下する現象を利用し、得られた凝固点降下度 ΔT
- 30 (℃)と質量オスモル濃度mの間にある次式の関係を用いて、凝
- 31 固点降下度から質量オスモル濃度mを求める方法である.

32 $\Delta T = K \cdot m$

- 33 ここでKはモル凝固点降下定数であり、溶媒が水の場合
- 34 1.86℃ kg/molである. モル凝固点降下定数は, 質量モル濃度
- 35 で定義されるため、上式の関係からは質量オスモル濃度が得ら
- 36 れることになるが、希薄濃度領域では数値的にこの値を容量オ
- 37 スモル濃度c (mol/L)に等しいものとみなすことができる.本
- 38 測定法では実用的な容量オスモル濃度を採用するものとし、そ
- 39 の単位としてOsm (osmol/L)を用いる. 1 Osmは、溶液1 L中
- 40 にアボガドロ数(6.022×10²³/mol)に等しい個数の粒子が存在す
- 41 る濃度を表し、1 Osmの1000分の1を1 mOsmとする.
- 42 オスモル濃度は、通例、mOsmの単位を用いて示す.

43 1. 装置

- 44 通例,水の凝固点(氷点)降下度の測定から、オスモル濃度を
- 45 求める. 浸透圧測定装置は, 一定量の溶液を入れる試料セル,
- 46 温度制御用の冷却装置と冷却槽及びサーミスター温度計からな 47 る.

48 2. 操作法

- 49 測定には、装置により定められた一定容量の試料溶液を用い 50 る.
- 51 あらかじめ二点校正法により浸透圧(オスモル濃度)測定装置

- 52 の校正を行う. 予想される試料のオスモル濃度を挟む, 高低二
- 53 種の装置校正用オスモル濃度標準液を用いて凝固点温度を測定
- 54 し、装置の校正を行う. なお、測定する試料のオスモル濃度が
- 55 100 mOsm以下の場合,二種のオスモル濃度標準液のうち一種
- 56 は、水(0 mOsm)を用いることができる. 次に、試料セル及び
- 57 サーミスターを装置指定の方法により清浄にした後、試料溶液
- 58 について凝固点温度を測定し、凝固点降下度の濃度依存性より
- 59 質量オスモル濃度を求め、これを容量オスモル濃度に読み替え60 る。
- 61 なお、オスモル濃度が1000 mOsmを超える場合、水を用い
- 62 て試料をn'/n倍希釈し $(n\rightarrow n')$, この液につき同様な測定を
- 63 行うことができる.この場合, $n^{\prime} \diagup n$ 倍希釈溶液を用いて測定
- 64 され、希釈倍数を掛けて得られたみかけのオスモル濃度である
- 65 ことを明示する. なお、n'/n倍希釈溶液を用いて測定する場
- 66 合には、オスモル濃度が1000 mOsmに近く1000 mOsmを超
- 67 えない濃度となるように、希釈倍数を選択し、1回希釈を行う.
- 68 また、凍結乾燥品など試料が固体の場合、指定された溶解液
- 69 に溶かして試料溶液とする.

70 3. 装置の適合性

- 71 測定しようとする試料溶液のオスモル濃度に近い濃度を有す
- 72 る標準液の一つを選び、6回以上の繰り返し測定を行って、装
- 73 置の適合性を試験するとき、試験の再現性は、2.0%以内であ
- 74 り、規定のオスモル濃度からのずれは、3.0%以内である.こ
- 75 れに適合しないとき、再度、二点校正を行った後、装置の適合
- 76 性試験を繰り返す.

77 4. 装置校正用オスモル濃度標準液の調製

- 78 塩化ナトリウム(標準試薬)を500 ~ 650℃で40 ~ 50分間乾
- 79 燥した後, デシケーター(シリカゲル)中で放冷する. 表2.47-
- 80 1に示した各オスモル濃度標準液に対応する量の塩化ナトリウ
- 81 ムを正確に量り、水100 gを正確に加えて溶かし、各オスモル
- 82 濃度標準液とする.

表2.47-1 装置校正用オスモル濃度標準液

X= XEXE/11/1/	
装置校正用オスモル濃度標準液	塩化ナトリウムの量
100 mOsm標準液	0.309 g
200 mOsm標準液	$0.626~\mathrm{g}$
300 mOsm標準液	$0.946 \mathrm{~g}$
400 mOsm標準液	$1.270~\mathrm{g}$
500 mOsm標準液	1.593 g
700 mOsm標準液	$2.238 \mathrm{\ g}$
1000 mOsm標準液	3.223 g

83 5. 浸透圧比

- 84 本測定法では生理食塩液の与えるオスモル濃度に対する試料
- 5 溶液のオスモル濃度の比を浸透圧比と定義し,等張性の尺度と
- 86 する. 生理食塩液 $(0.900~\mathrm{g}/100~\mathrm{mL})$ のオスモル濃度 c_S
- 87 (mOsm)は,一定(286 mOsm)であることから,試料溶液のオ
- 88 スモル濃度 $C_{\rm T}$ (mOsm)を測定すれば、次式より試料溶液の浸
- 89 透圧比を計算することができる.
- 90 浸透圧比= $c_{\mathrm{T}}/c_{\mathrm{S}}$
- 91 $c_{\rm S}:286~{
 m mOsm}$
- 92 なお, 1000 mOsmを超える試料につき, 希釈溶液を調製し
- 93 て,測定を行った場合には,希釈倍数をn'/n,測定されるオ
- 94 スモル濃度を c_{T}^{\prime} とするとき、溶質濃度に対するオスモル濃度
- 95 の直線性を仮定して、 $n'/n \cdot c'_{T} = c_{T}$ より、みかけの浸透圧

2 2.47 浸透圧測定法(オスモル濃度測定法)

- 96 比(オスモル比)を求める. ただし、希釈は1回とし、希釈測定
- 97 を行った場合、どのような希釈が行われたか、 $(n \rightarrow n')$ のよう
- 98 に明示する.

1 2.48 水分測定法(カールフィッシャー法)

- 2 水分測定法は、メタノールなどの低級アルコール及びピリジ
- 3 ンなどの有機塩基の存在で、水がヨウ素及び二酸化硫黄と次の
- 4 式に示すように定量的に反応することを利用して水分を測定す
- 5 る方法である.
- $6 \quad I_2 + SO_2 + 3C_5H_5N + CH_3OH + H_2O$
- 7 $\rightarrow 2 (C_5H_5N^+H)I^- + (C_5H_5N^+H)^-OSO_2OCH_3$
- 8 測定法には、容量滴定法と電量滴定法がある。容量滴定法は、
- 9 反応に必要なヨウ素を水分測定用試液中に溶解させ、試料中の
- 10 水と反応して消費されたヨウ素の滴定量より、水分を測定する
- 11 方法である. 電量滴定法は, ヨウ化物イオンを混合した水分測
- 12 定用試液を用い、電解によりヨウ素を発生させる。ヨウ素が定
- 13 量的に水と反応することに基づき、電解に要した電気量より、
- 14 水分を測定する方法である.
- $15 \quad 2I^{-} \rightarrow I_{2} + 2e^{-}$

16 1. 容量滴定法

- 17 1.1. 装置
- 18 通例, 自動ビュレット, 滴定フラスコ, かき混ぜ機及び定電
- 19 圧分極電流滴定装置又は定電流分極電位差滴定装置からなる.
- 20 水分測定用試液は吸湿性が非常に強いので、装置は外部から
- 21 の吸湿を防ぐようにする. 防湿には、シリカゲル又は水分測定
- 22 用塩化カルシウムなどを用いる.
- 23 1.2. 試薬
- 24 (i) 水分測定用クロロホルム:クロロホルム1000 mLに乾燥
- 25 用合成ゼオライト30gを加えて密栓し、時々穏やかに振り混ぜ、
- 26 約8時間放置し、更に約16時間静置後、澄明なクロロホルムを
- 27 分取する. 湿気を避けて保存する. 本品1 mL中の水分は0.1
- 28 mg以下とする.
- 29 (ii) 水分測定用メタノール:メタノール1000 mLに乾燥用合
- 30 成ゼオライト30gを加えて密栓し、時々穏やかに振り混ぜ、約
- 31 8時間放置し、更に約16時間静置後、澄明なメタノールを分取
- 32 する. 湿気を避けて保存する. 本品1 mL中の水分は0.1 mg以
- 33 下とする.
- 34 (iii) 水分測定用炭酸プロピレン:炭酸プロピレン1000 mLに
- 35 乾燥用合成ゼオライト30gを加えて密栓し、時々穏やかに振り
- 36 混ぜ、約8時間放置し、更に約16時間静置した後、澄明な炭酸
- 37 プロピレンを分取する. 湿気を避けて保存する. 本品1 mL中
- 38 の水分は0.3 mg以下とする.
- 39 (iv) 水分測定用ジエチレングリコールモノエチルエーテル:
- 40 ジエチレングリコールモノエチルエーテル1000 mLに乾燥用
- 41 合成ゼオライト30gを加えて密栓し、時々穏やかに振り混ぜ、
- 42 約8時間放置し、更に約16時間静置後、澄明なジエチレングリ
- 43 コールモノエチルエーテルを分取する.湿気を避けて保存する.
- 44 本品1 mL中の水分は0.3 mg以下とする.
- 45 (v) 水分測定用ピリジン:ピリジンに水酸化カリウム又は酸
- 46 化バリウムを加え、密栓して数日間放置した後、そのまま湿気
- 47 を遮って蒸留し、湿気を避けて保存する. 本品1 mL中の水分
- 48 は1 mg以下とする.
- 49 (vi) 水分測定用イミダゾール:薄層クロマトグラフィー用イ
- 50 ミダゾール. ただし, 本品1 mL中の水分は1 mg以下とする.

- 51 (vii) 水分測定用2-メチルアミノピリジン:2-メチルアミノ
- 52 ピリジンをそのまま湿気をさえぎって蒸留し、湿気を避けて保
- 53 存する. 本品1 mL中の水分は1 mg以下とする.
- 54 1.3. 試液及び標準液の調製法
- 55 1.3.1. 水分測定用試液
- 56 本試液は、遮光して湿気を避け、冷所に保存する.
- 57 1.3.1.1. 調製
- 58 次のいずれかの方法により調製する. なお, 安定化等の性能
- 9 の向上を目的として添加剤を追加する場合は、規定の方法と同
- 60 等の結果を与えることを検証した上で使用することができる.
- 61 (i) 調製法1:ヨウ素63 gを水分測定用ピリジン100 mLに溶
- 62 かし、氷冷し、乾燥二酸化硫黄を通じ、その増量が32 gに達し
- 63 たとき、水分測定用クロロホルム又は水分測定用メタノールを
- 64 加えて500 mLとし、24時間以上放置した後用いる.
- 65 (ii) 調製法2:水分測定用イミダゾール102 gを水分測定用ジ
- 66 エチレングリコールモノエチルエーテル350 mLに溶かし、氷
- 67 冷し、液温を25 ~ 30℃に保ちながら、乾燥二酸化硫黄を通じ、
- 68 その増量が64 gに達したとき, ヨウ素50 gを加えて溶かし, 24
- 69 時間以上放置した後用いる.
- 70 (iii) 調製法3:水分測定用炭酸プロピレン220 mLに乾燥二酸
- 71 化硫黄を通じ、その増量が32 gに達したとき、水分測定用2-
- 72 メチルアミノピリジン81 gを水分測定用炭酸プロピレン又は水
- 73 分測定用ジエチレングリコールモノエチルエーテル180 mLに
- 74 溶かして氷冷した液に加え、更にヨウ素36 gを加えて溶かし、
- 75 24時間以上放置した後用いる.

76 1.3.1.2. 標定

- 77 水分測定用試液は目時の経過とともに変化するので用時標定
- 78 する. 操作法に従い、水分測定用メタノール適量を乾燥滴定フ
- 79 ラスコにとる. これにあらかじめ水分測定用試液を終点まで滴
- 80 加してフラスコ内を無水の状態にしておく. 次に水約30 mgを
- 81 精密に量り、速やかに滴定フラスコに入れ、激しくかき混ぜな
- 82 がら水分測定用試液で終点まで滴定する.水分測定用試液の1
- 83 mLに対応する水 (H_2O) のミリグラム数f (mg/mL)を次の式によ
- 84 り求める.

85 f (mg/mL)= $\frac{\chi(H_2O)$ の採取量(mg)}{\chi(H_2O)の滴定に要した水分測定用試液の量(mL)

86 1.3.2. 水・メタノール標準液

87 本標準液は、遮光して湿気を避け、冷所に保存する.

88 1.3.2.1. 調製

- 89 水分測定用メタノール500 mLを1000 mLの乾燥フラスコに
- 90 とり、水2.0 mLを加え、水分測定用メタノールを加えて1000
- 91 mLとする.
- 92 1.3.2.2. 標定
- 93 本標準液の標定は、水分測定用試液の標定に続いて行う. 操
- 94 作法に従い、水分測定用メタノール適量を乾燥滴定フラスコに
- 95 とり、これにあらかじめ水分測定用試液を終点まで滴加してフ
- 96 ラスコ内を無水の状態にしておく. 次に水分測定用試液10 mL
- 97 を正確に加え、調製した水・メタノール標準液で終点まで滴定
- 98 する. 水・メタノール標準液 $1 \, \text{mL}$ 中の水 (H_2O) のミリグラム
- 99 数f' (mg/mL)を次の式によって求める.

100 $f'(mg/mL) = \frac{f(mg/mL) \times 10 (mL)}{$ 滴定に要した水・メタノール標準液の量(mL)

101 1.4. 操作法

102 水分測定用試液による滴定は湿気を避けて行い、原則として、

103 これを標定したときの温度と同一の温度で行う、被滴定液中に

104 一対の白金電極又は双白金電極を浸し、可変抵抗器を適当に調

105 節して電極間に微小電圧を加え、水分測定用試液を滴加すると

106 き変化する電流(µA)を測定し(定電圧分極電流滴定法), 滴定の

.00 さ変化する电视(pA)を例だし(定电圧力)整电视例だ仏方、例だ。

107 進むにつれて回路中の電流が大きく変化し、数秒で再び元の位 108 置に戻る。滴定の終点に達すると、この電流の変化が一定時間

109 持続する(通例, 30秒間以上). この状態になったときを滴定の

110 終点とする. 又は電極間に微小電流を流しておき, 水分測定用

111 試液を滴加するとき,変化する電位差(mV)を測定し(定電流分

112 極電位差滴定法),滴定の進むにつれて回路中の電圧計の値が

113 数百ミリボルトの分極状態から急に減少し、消極状態となり、

114 数秒で再び元の位置に戻る. 滴定の終点に達すると、消極状態

115 が一定時間持続する(通例, 30秒間以上). この状態になったと

116 きを滴定の終点とする. ただし, 逆滴定により定電圧分極電流

117 滴定法を用いる場合は水分測定用試液が過量に存在する間は電

118 流計の針が振り切れ、終点に達すると急に元の位置に戻る. 定

119 電流分極電位差滴定法を用いる場合は水分測定用試液が過量に

120 存在する間は電圧計の値が元の位置にあり、終点に達すると一

121 定の電圧がかかる.

122 水分測定用試液による滴定は、別に規定するもののほか、次

123 のいずれの方法によってもよい. 終点は, 通例, 逆滴定を行う

124 場合の方が明瞭に判別できる.

125 1.4.1. 直接滴定

126 別に規定するもののほか、次の方法による.

127 水分測定用メタノール適量を乾燥滴定フラスコにとり、水分

128 測定用試液を終点まで滴加してフラスコ内を無水の状態にして

129 おく. 次に水分 $5 \sim 30 \text{ mg}$ を含むような量の試料を精密に量り、

130 速やかに滴定フラスコに入れ、かき混ぜて溶かし、激しくかき

131 混ぜながら水分測定用試液で終点まで滴定する. 試料が溶剤に

132 溶けないときは手早く粉末とし、水分5 \sim 30 mgを含むような

133 量の試料を精密に量り、速やかに滴定フラスコに入れ、湿気を

134 避けて5~30分間かき混ぜた後、激しくかき混ぜながら滴定

135 を行う. 別に、試料が溶剤に溶けないとき、又は試料がカール

136 フィッシャー反応を妨害するときは、水分気化装置を用いて試

137 料を加熱し、窒素をキャリヤーとして試料中の水分を滴定フラ

138 スコに導入することができる.

139 なお、滴定は湿度の低い雰囲気下で行う必要があるが、滴定

140 に長時間を要するなど雰囲気中の水分の影響が避けられない場

141 合は、試料を測定したときと同様の操作により空試験を行い、

142 補正する.

143 水(H₂O)%

144

試料の滴定に要した

= $\frac{\text{水分測定用試液の量(mL)} \times f(\text{mg/mL})}{$ 試料の質量(mg) \times 100

145 1.4.2. 逆滴定

146 別に規定するもののほか、次の方法による.

147 水分測定用メタノール適量を乾燥滴定フラスコにとり、水分

148 測定用試液を終点まで滴加してフラスコ内を無水の状態にして

149 おく. 次に水分5 \sim 30 mgを含むような量の試料を精密に量り,

150 速やかに滴定フラスコに入れ、過量の水分測定用試液の一定量

151 を加え、かき混ぜて溶かし、激しくかき混ぜながら水・メタノ

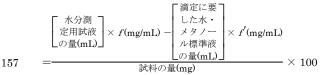
152 ール標準液で終点まで滴定する. 試料が溶剤に溶けないときは

153 手早く粉末とし、その質量を精密に量り、速やかに滴定フラス

154 コに入れ、過量の水分測定用試液の一定量を加え、湿気を避け

155 て5~30分間かき混ぜた後、激しくかき混ぜながら滴定する.

156 水(H₂O)%



158 2. 電量滴定法

9 2 1 装置

160 通例, ヨウ素発生用電解槽を備えた滴定フラスコ, かき混ぜ161 機及び定電流分極電位差滴定装置からなる. ヨウ素発生用装置

162 は、隔膜で隔てられた陽極及び陰極より構成され、陽極は水分

163 測定用陽極液(発生液)中に, 陰極は水分測定用陰極液(対極液)

164 中に浸される. 通例, 両極とも白金網が用いられる.

165 水分測定用陽極液及び水分測定用陰極液は吸湿性が非常に強

166 いので、装置は外部からの吸湿を防ぐようにする. 防湿には、167 シリカゲル又は水分測定用塩化カルシウムなどを用いる.

168 2.2. 水分測定用陽極液及び水分測定用陰極液の調製法

169 水分測定用陽極液及び水分測定用陰極液は,一組の試薬とし

0 て、次のいずれかの方法により調製する。

171 2.2.1. 調製法1

172 (i) 水分測定用陽極液:水分測定用イミダゾール102 gを水

173 分測定用メタノール900 mLに溶かし、氷冷し、液温を30℃以

174 下に保ちながら、乾燥二酸化硫黄を通じ、その増量が64 gに達

75 したとき、ヨウ素12 gを加えて溶かし、かき混ぜながら、液の

176 色が褐色から黄色に変わるまで水を滴加し、水分測定用メタノ

177 ールを加えて1000 mLとする.

178 (ii) 水分測定用陰極液:塩酸ジエタノールアミン24 gを水分

179 測定用メタノール100 mLに溶かす.

180 2.2.2. 調製法2

181 (i) 水分測定用陽極液:1,3-ジ-(4-ピリジル)プロパン40

182 g及びジエタノールアミン30 gを水分測定用メタノール約200

183 mLに溶かし、乾燥二酸化硫黄を増量が25 gになるまで通じる.

184 炭酸プロピレン50 mLを加え, ヨウ素6 gを溶かした後, 水分

185 測定用メタノールを加えて500 mLとし、液の色が褐色から黄

186 色に変わるまで水を滴加する.

187 (ii) 水分測定用陰極液:塩化コリン30 gを水分測定用メタノ

188 - ールに溶かし100 mLとする.

189 2.2.3. 調製法3

190 (i) 水分測定用陽極液:ジエタノールアミン100 gを水分測

191 定用メタノール又は水分測定用メタノール/水分測定用クロロ

192 ホルム混液(3:1) 900 mLに溶かし、冷却しながら、乾燥二酸

193 化硫黄を通じ、増量が64 gに達したとき、ヨウ素20 gを加えて

194 溶かし、液の色が褐色から黄色に変わるまで水を滴加する.

194 俗かし、似の色が褐色がり黄色に変わるよく小を摘加する。

195 (ii) 水分測定用陰極液:塩化リチウム25 gを水分測定用メタ

196 ノール/ニトロエタン混液(4:1) 1000 mLに溶かす.

197 2.3. 操作法

198 滴定フラスコ中に水分測定用陽極液を入れた後、この液中に

199 定電流分極電位差滴定装置の一対の白金電極又は双白金電極を

0 浸す.別に、水分測定用陰極液を満たしたヨウ素発生用装置を

3 2.48 水分測定法(カールフィッシャー法)

- 201 水分測定用陽極液中に浸す. あらかじめ電解電流を流して, 滴
- 202 定フラスコ内を無水の状態にしておく. 次に水分 $0.2\sim5~{
 m mg}$
- 203 を含むような量の試料を精密に量り、速やかに滴定フラスコに
- 204 入れ、かき混ぜて溶かし、激しくかき混ぜながら終点まで滴定
- 205 する. 試料が陽極液に溶けないときは、手早く粉末とし、水分
- 206 $0.2 \sim 5$ mgを含むような量の試料を精密に量り、速やかに滴
- 207 定フラスコに入れ、湿気を避けて5~30分間かき混ぜた後、
- 208 激しくかき混ぜながら滴定する. 別に、試料が溶剤に溶けない
- 209 とき、又は試料がカールフィッシャー反応を妨害するときは、
- 210 水分気化装置を用いて試料を加熱し、窒素をキャリヤーとして
- 211 試料中の水分を滴定フラスコ中に導入することができる.
- 212 滴定開始より終点に至るまでのヨウ素の発生に要した電気量
- 213 (C) [電流(A)×時間(秒)]を測定し、次の式より試料中の水分量
- 214 (%)を求める.
- 215 なお、滴定は湿度の低い雰囲気下で行う必要があるが、滴定
- 216 に長時間要するなど雰囲気中の水分の影響が避けられない場合
- 217 は、試料を測定したときと同様の操作により空試験を行い、補
- 218 正する.
- 219 水(H₂O)%= $\frac{$ ョウ素の発生に要した電気量(C)}{10.72 ×試料の質量(mg)} × 100
- 220 $10.72: 水(H_2O) 1 mg$ に対応する電気量(C/mg)

1 2.49 旋光度測定法

1 2.49 旋光度測定法

2 1. 原理

- 3 一般に光線の振動は、進行方向に垂直に起こるが、通常の光
- 4 線では、その振動方向は限定されない.しかし、一般に偏光と
- 5 いわれる平面偏光では、振動は進行方向を含む一平面内にのみ
- 6 起こり、このような光線は、偏光面を有するという、薬品又は
- 7 その溶液には、この偏光面を右又は左に回転させる性質を持つ
- 8 ものがある.この性質を光学活性又は旋光性といい、物質の化
- 9 学構造に関係する.
- 10 旋光度は、光学活性物質又はその溶液が偏光面を回転する角
- 11 度(*)であり、旋光計によってこれを測定する. 旋光度は、測
- 12 定管の層長に比例し、溶液の濃度、温度及び波長に関係する.
- 13 旋光性は、偏光の進行方向に向き合って、偏光面を右に回転す
- 14 るものを右旋性、左に回転するものを左旋性とし、それぞれに、
- 15 記号+又は-をつけて示す. 例えば、+20°は右に20°、-20°
- 16 は左に20°回転させることを意味する.
- 17 旋光度 α ′(°)とは、特定の単色光x (波長又は名称で記載す
- 18 る)を用い、温度 t℃で測定したときの偏光面の回転角度を表わ
- 19 す.

20 2. 装置及び測定

- 21 旋光計は光源, 偏光子, 測定管及び検光子から構成される.
- 22 その測定は,通例,温度は20℃又は25℃,層長は100 mm,
- 23 光源はナトリウムランプの輝線スペクトルであるナトリウムD
- 24 線を用いて行う. 単色光源としては、水銀ランプの輝線スペク
- 25 トルを用いることもできる.
- 26 なお、適切な干渉フィルターを用いることによりナトリウム
- 27 D線に近い光線が得られるのであれば、キセノンランプなど、
- 28 他の光源を代替法として用いることができる.

29 2.1. 装置の正確さの確認

- 30 装置の目盛りは、旋光度測定用スクロースで調製した溶液の
- 31 旋光度を測定し、スクロース固有の比旋光度値が得られること
- 32 によりその正確さを確認する. 日常的には、旋光度が確認され
- 33 ている石英板を使用することができる.

34 3. 旋光度による特性評価

- 35 旋光度を医薬品そのものの品質特性を表わすものとして規定
- 36 する場合,一般に単位濃度(1 g/mL),単位セル長(1 mm)当た
- 37 りの旋光度として比旋光度 $[\alpha]'(\circ)$ を示性値として規定する.
- 38 ただし、生薬等の品質評価において、光学活性な医薬品の単位
- 39 濃度を特定できない場合、示性値又は光学活性な不純物量の規
- 40 定には旋光度 α ((°)を用いる.
- 41 比旋光度や旋光度は医薬品の性状,純度試験及び定量法にも
- 42 用いることができる.
- 43 比旋光度 $[\alpha]_x^t$ は、実測される偏光面の回転角 α_x^t より、次
- 44 式を用いて求める. なお, 医薬品各条では比旋光度の単位とし
- 45 て(*)を用いるが、この単位は便宜的なものであり、正確には
- 46 (°・mm⁻¹・(g/mL)⁻¹)である.
- 47 $(\alpha)_{x}^{t} = \frac{\alpha}{lc} \times 100$
- 48 t: 測定時の温度(℃)
- 49 x: 特定の単色光の波長(nm). ただし, ナトリウムD線を用
- 50 いる場合、単にDと記載する.
- 51 α: 偏光面の回転した角度(°)

- 52 1: 試料溶液の層長, すなわち, 測定に用いた測定管の長さ 53 (mm)
- 54 c:溶液の薬物濃度(g/mL). 液状医薬品を希釈せず,そのま
 55 ま用いるときは、その密度(g/mL)に相当する. ただし、
 56 別に規定するもののほか、この密度の代わりに、比重を用いることができる.
- 58 医薬品各条に,例えば〔 α 〕 20 : $-33.0 \sim -36.0^{\circ}$ (乾燥後,
- 59 1 g, 水, 20 mL, 100 mm)と規定するものは, 本品を乾燥減
- 60 量の項に規定する条件で乾燥し、その約1 gを精密に量り、水
- 61 に溶かし、正確に20 mLとし、この液につき、20℃、層長100
- 62 mmで測定するとき、その比旋光度 $[\alpha]_n^{20}$ が-33.0 \sim -36.0°
- 63 であることを示す.また, $\alpha_{\rm D}^{20}$: $-33.0 \sim -36.0^{\circ}$ (100 mm) 64 と規定するものは,本品につき,20℃,層長100 mmで測定す
- 65 るとき, その旋光度 α_n^{20} が $-33.0 \sim -36.0$ °であることを示す.

1 2.50 滴定終点検出法

- 2 滴定とは、容量分析を行うために用いられる方法又はその操
- 作をいい、被滴定液と滴定液(容量分析用標準液)との間に生じ 3
- る化学量論的な反応の種類又は現象の差異により、酸塩基滴定
- (中和滴定又はpH滴定), 沈殿滴定, 錯滴定及び酸化還元滴定 5
- などがある. また、非水溶媒系で行われる滴定は一般に非水滴
- 定と通称され、弱酸、弱塩基又はこれらの塩類の滴定にしばし
- ば用いられる. 反応の終点は、指示薬の色調の変化又は電気的 8
- 信号(電位差又は電流)の変化により知ることができる.
- 指示薬法は、被滴定液中に溶解させた指示薬の色調が、当量 10
- 点の近傍で劇的に変化する性質を利用して、滴定の終点を検出 11
- しようとする方法であり、通例、目視により行う. どのような
- 指示薬を用い、どのような色調の変化をとらえて終点とするか 13
- は、医薬品各条において定めることとし、当量点の前後におけ 14
- るpHなど、被滴定液の液性(物理化学的性質)の僅かな変化に
- 鋭敏に反応して、その色調を変化させる指示薬を選択する必要 16
- 17 がある.

15

- 電気的終点検出法には電位差法と電流法があり、これらの検 18
- 19 出法が用いられる滴定法をそれぞれ電位差滴定法、電流滴定法
- 20 といい, 両者を総称して電気滴定法という. 電位差滴定法にお
- いては, 通例, 滴加量に対する起電力の変化が最大となる点を 21
- とらえ、滴定の終点を検出する.また、電流滴定法においては、
- 別に規定するもののほか、定電圧分極電流滴定法が用いられ、
- 滴定の進行に伴って変化する微小電流の変化をとらえ, 滴定の 24
- 終点を検出する. 別に、化学反応の変化を電気的に追跡する手
- 段として, 電気量(電流×時間)が用いられることもあり, 水分 26
- 27 測定法〈2.48〉の電量滴定法として規定されている.
- 28 なお,滴定系の構成(試料採取量,溶解溶媒,容量分析用標
- 準液,終点検出法,標準液1 mL当たりの被滴定物質の当量 29
- 30 (mg))は、医薬品各条で規定される. 容量分析用標準液の標定
- 31 及び試料の滴定は、測定温度など同一条件の下で行うことが望
- ましい. 両者の測定温度に著しい差がある場合,標準液の容量 32
- 変化に対して適切な補正を行う必要がある. 33

1. 指示薬法 34

- 医薬品各条又は容量分析用標準液のそれぞれで規定された量 35
- 36 の試料を三角フラスコなど適切な容器に量り、規定量の溶媒を
- 37 加えて溶かす. この液に規定された指示薬を加えて被滴定液と
- した後、ビュレットより容量分析用標準液を滴加して滴定を行 38
- う. 終点の前後では0.1 mL又はそれ以下の容量の滴定液を注 39
- 意深く加え, 色調の変化を観察する. 滴定の開始から, 医薬品 40
- 各条又は容量分析用標準液のそれぞれで規定された色調変化が 41
- 観察されるまでに要した滴定量をビュレットの目盛りより読み 42
- 取る. 通例, ビュレットからの容量分析用標準液の滴加は手動 43
- により行うが、自動ビュレットを用いることもできる. 44
- 医薬品各条又は容量分析用標準液のそれぞれで, 「同様の方 45
- 法で空試験を行い、補正する」とは、通例、次の方法による. 46
- 医薬品各条又は容量分析用標準液のそれぞれで規定する容量 47
- の溶媒を量り、これを試料溶液として試験を行い、規定された 48
- 色調変化を与える点までの容量分析用標準液の滴加量を求め,
- これを空試験の量とする. ただし、空試験値が非常に小さく、 50
- 正確に求められないときには、空試験値=0 (mL)とみなすこ
- とができる. 52

53 2. 電気的終点検出法

54 2.1. 電位差滴定法

55 2 1 1 装置

- 試料を入れるビーカー, 容量分析用標準液を滴加するビュレ
- ット, 指示電極と参照電極, 両電極間の電位差を測定する電位 57
- 58 差計又は適当なpH計,記録装置及びビーカー内の溶液を穏や
- かにかき混ぜることのできるかき混ぜ機よりなる. なお、滴定
- に必要とされる装置及び部品又はデータ処理装置などを組み入 60 れた自動滴定装置を用いることもできる. 61
- 本滴定法では別に規定するもののほか、滴定の種類により表 62
- 63 2.50-1に示す指示電極を用いる. また,参照電極としては,
- 通例,銀-塩化銀電極を用いる.ただし,参照電極及び指示電
- 極は複合型のものを用いることができる.

表2.50-1 滴定の種類と指示電極

滴定の種類	指示電極
酸塩基滴定(中和滴定, pH滴定)	ガラス電極
沈殿滴定(硝酸銀によるハロゲンイ	銀電極. ただし,参照電極は銀-
オンの滴定)	塩化銀電極を用い、参照電極と
	被滴定溶液との間に飽和硝酸カ
	リウム溶液の塩橋を挿入する.
酸化還元滴定(ジアゾ滴定など)	白金電極
錯滴定(キレート滴定)	水銀-塩化水銀(Ⅱ)電極
非水滴定(過塩素酸滴定, テトラメ	ガラス電極
チルアンモニウムヒドロキシド	
滴定)	

なお、pHを測定して電位差滴定法を行うときは、pH計の調 66 整はpH測定法 (2.54) による.

2.1.2. 操作法 68

医薬品各条に規定する試料をビーカーに量り、規定する容量 69 の溶媒を加えて溶かす、電極はあらかじめ使用する溶媒でよく 71 洗い、滴定する溶媒中に浸して電位差E (mV)又はpHの指示を 72 安定させた後、参照電極及び指示電極を滴定ビーカー内の試料 73 溶液中に浸す. 試料溶液を穏やかにかき混ぜながら容量分析用 標準液(滴定液)で滴定する. ビュレットの先端は試料溶液中に 74 浸し、終点の前後では0.1 mL又はそれ以下の容量の滴定液を 76 滴加したときの電位差の変化を測定する. 電位差をグラフの縦軸 77 に、滴加量V(mL)を横軸にプロットして滴定曲線を描き、 $\Delta E/$ △Vの極大又は極小となる点,又は当量点に相当する起電力又 78 はpHを与える滴加量Vを求め、これを滴定の終点とする. 79

なお, 電位差滴定法における空試験は, 通例, 次の方法によ 80 81 る. 医薬品各条又は容量分析用標準液のそれぞれで規定する容 82 量の溶媒を量り、これを試料溶液として試験を行い、終点を与 える点までの容量分析用標準液の滴加量を求め、これを空試験 の量とする. ただし, 空試験値が非常に小さく, 正確に求めら 84 れないときには、空試験値=0(mL)とみなすことができる. 85

86 別に規定するもののほか,滴定の終点は,次のいずれかの方 87 法により求める.

(i) 作図法:得られた滴定曲線に対し,通例,勾配約45°の

互いに平行な二つの接線を引く. 次に, これらの互いに平行な

90 2本の直線から等距離の位置に第3の平行線を引き、滴定曲線

との交点を求め、この点より横軸に垂線を下ろしたときの滴加

92 量を読み取り、滴定の終点とする. 別に、微分曲線($\Delta E / \Delta V$

の滴加量による変化)を求め、その極大又は極小を与える点の

94 滴加量より、滴定の終点を求めることもできる.

95 (ii) 自動検出法:自動滴定装置を用いて滴定を行う場合, そ

2 2.50 滴定終点検出法

- 96 れぞれの装置の指示に従って、自動的に終点を決定することが
- 97 できる. 終点の決定は、電位差の変化率が最大になる点を検出
- 98 し、これを終点とするか又は終点電位をあらかじめ設定してお
- 99 き、指示電位差が終点電位に達したときの滴加量を滴定の終点
- 100 とするか、いずれかの方法による.
- 101 2.2. 電流滴定法
- 102 2.2.1. 装置
- 103 試料を入れるビーカー、容量分析用標準液を滴加するビュレ
- 104 ット,指示電極として二つの小さな同形の白金板又は白金線,
- 105 両電極間に微小直流電圧を加えるための加電圧装置,電極間を
- 106 流れる指示電流を測定する電流計,記録装置及びビーカー内の
- 107 溶液を穏やかにかき混ぜることのできるかき混ぜ機よりなる.
- 108 なお、滴定に必要とされる装置及び部品又はデータ処理装置な
- 109 どを組み入れた自動滴定装置を用いることもできる.
- 110 2.2.2. 操作法
- 111 医薬品各条に規定する量の試料をビーカーに量り、規定する
- 112 量の溶媒を加えて溶かした後、あらかじめ水でよく洗った2本
- 113 の指示電極を試料溶液中に浸す.次に、加電圧装置を用いて測
- 114 定に適した一定の電圧を電極間に加え、容量分析用標準液(滴
- 115 定液)を用いて試料溶液を滴定する. ビュレットの先端は試料
- 116 溶液中に浸し、終点の前後では0.1 mL又はそれ以下の容量の
- 117 滴定液を注意深く加え、そのときの電流値の変化を測定する.
- 118 電流値をグラフの縦軸に、滴加量(mL)を横軸にプロットして
- 119 滴定曲線を描き,通例,滴定曲線の折れ曲がり点(折れ曲がり
- 120 の前後の直線部分を補外して得られる交点)を与える滴加量を
- 120 の削後の直縁部力を補外して待られる父点を子える個加重を
- 121 滴定の終点とする.
- 122 別に規定するもののほか、滴定の終点は、次のいずれかの方
- 123 法により求める.
- 124 (i) 作図法:通例,滴定曲線の折れ曲がりの前後の直線部分
- 125 を補外して得られる交点を求め、この点の与える滴加量を滴定
- 126 の終点とする.
- 127 (ii) 自動検出法:自動滴定装置を用いて滴定を行う場合, そ
- 128 れぞれの装置の指示に従って、自動的に終点を決定することが
- 129 できる. 終点の決定は、終点電流をあらかじめ設定しておき、
- 130 指示電流が設定電流値に達したときの滴加量を滴定の終点とす
- 131 る.
- 132 3. 注意
- 133 指示薬法及び電気的終点検出法のいずれの終点検出法を用い
- 134 る場合も、空気中の二酸化炭素又は酸素などの影響がある場合
- 135 は、滴定ビーカーは蓋付きのものを用い、窒素などの不活性ガ
- 136 ス気流中で操作し、光によって変化する場合は直射日光を避け、
- 137 遮光した容器を用いる.

1 2.51 導電率測定法

- 2 導電率測定法は、水溶液中での電流の流れやすさ(電気伝導
- 3 性)を導電率計又は抵抗率計を用いて測定する方法であり、純
- 4 度試験などに用いられる. 本測定法は, 医薬品各条で規定され
- 5 る導電率(電気伝導率)の試験に用いるほか、高純度の水を製造
- 6 する際の水質監視用の試験法としても用いることができる. た
- 7 だし、水質監視用に本測定法を用いる場合、その細部は本測定
- 8 法に準じて利用者がそれぞれ定めることとする.
- 9 溶液の導電率(電気伝導率) κ (S·m⁻¹)は,抵抗率 ρ (Ω ·m)の
- 10 逆数により定義される量であり、液性導電体におけるイオン伝
- 11 導性の強弱の指標となる.抵抗率は単位面積,単位長さ当たり
- 12 の電気抵抗を意味し、抵抗率 ρ 、断面積 $A(m^2)$ 、長さI(m)と
- 13 するとき,抵抗 $R(\Omega)$ は,
- 14 $R = \rho (l/A)$
- 15 で表される. したがって, 導電率κは,
- 16 $\kappa = 1/\rho = (1/R)(1/A)$
- 17 で表され、I/Aが既知であれば、抵抗R 又はコンダクタンス
- 18 (電気伝導度) $G(=R^{-1})$ を測定することにより求めることがで
- 19 きる.
- 20 国際単位系(SI)によれば、導電率の単位はジーメンス毎メー
- 21 ター(S·m⁻¹)であるが, 通例, 溶液の導電率はµS·cm⁻¹で, 抵抗
- 22 率は Ω ·cmで表される.
- 23 別に規定するもののほか、導電率又は抵抗率の表示は、
- 24 20℃を基準温度とする.
- 25 なお、試料溶液の調製法、ブランク補正の必要性、計算方法、
- 26 規格値、測定温度等は、必要に応じて医薬品各条で規定する.

27 1 装置

- 28 導電率計又は抵抗率計は、指示部(操作部、表示部、記録部
- 29 等)と検出部より構成され、検出部とは導電率測定用セルを意
- 30 味する. 導電率測定用セルには一対の白金電極が組み込まれて
- 31 おり、二つの電極間に挟まれた液柱の電気抵抗又はコンダクタ
- 32 ンスが測定される.この装置では、電極の分極による影響を避
- 33 けるため交流電流が用いられる. また, 通例, 導電率の温度変
- 34 化に対する温度補償機能が内蔵されている.
- 35 導電率の測定は、通例、浸漬形セルを用いて行う。セル内に
- 36 は平行に置かれた一対の白金電極があり、その表面は、通例、
- 37 白金黒でコーティングされており、セル内の電極部分は、物理
- 38 的衝撃を避けるためにガラス管で保護されている.
- 39 電極表面積 $A(cm^2)$, 電極間距離I(cm)とするとき, セル定数
- 40 C (cm⁻¹)は次式により与えられる.
- 41 $C = \alpha \cdot (I/A)$
- α : セルのデザインにより定まる無次元の数値係数
- 43 なお、浸漬形セルと別に、流液形セル又は配管挿入形セルが
- 44 あるが、これらのセルは高純度の水を製造する際に、流路系の
- 45 適当な位置に設置又は挿入され、連続的又は間欠的な水質監視
- 46 を行うために用いられる.

47 2. 塩化カリウム標準液

- 48 導電率測定用塩化カリウムを粉末とし,500 ~ 600℃で4時
- 49 間乾燥する.表2.51-1に記載した量の乾燥した導電率測定用

- 50 塩化カリウムをとり、新たに煮沸して冷却した蒸留水又は導電
- 51 率2 μS·cm⁻¹以下の水に溶かして全量を1000.0 gとし、それぞ
- 52 れの塩化カリウム標準液を調製する.これらの液の20℃にお
- 53 ける導電率及び抵抗率は、表2.51-1のとおりである. これら
- 54 の塩化カリウム標準液は、ポリエチレン瓶又は硬質ガラス瓶に
- 55 密栓して保存する.

表2.51-1 塩化カリウム標準液の導電 率及び抵抗率(20°C)

濃度	導電率 κ	抵抗率 ρ
(g/1000.0 g)	(µS·cm ⁻¹)	$(\Omega \cdot cm)$
0.7455	1330	752
0.0746	133.0	7519
0.0149	26.6	37594

- 6 20℃での測定が行えない場合,表2.51-1中に示した塩化カ
- 57 リウム標準液の導電率を次式を用いて補正する. ただし, 次式
- 58 は $15 \sim 30$ [°]Cの温度範囲においてのみ有効である.
- 59 $\kappa_{\rm T} = \kappa_{20} \left[1 + 0.021 \left(T 20 \right) \right]$
- 60 T: 医薬品各条で規定される測定温度(℃)
- 61 κ_T: T[∞]Cにおける塩化カリウム標準液の導電率(µS·cm⁻¹)
- 62 κ₂₀: 20℃における塩化カリウム標準液の導電率(µS·cm^{·1})

63 3. 操作法

64 3.1. セル定数

- 65 導電率測定用セルは、予想される試料溶液の導電率に合わせ
- 66 て適切なものを選択する.予想される導電率が高いほど,電気
- 67 抵抗 Rが用いる装置の測定可能範囲に入るよう、大きなセル定
- 68 数を持つセルを選択する必要がある. 通例, 0.1 cm⁻¹, 1 cm⁻¹
- 69 又は10 cm⁻¹のオーダーのセル定数を持つセルが用いられる.
- 70 セル定数の決定又は確認に当たっては、予想される試料溶液
- 71 の導電率に合わせて適切な塩化カリウム標準液を選択し、調製
- 72 する. セルを蒸留水を用いて数回洗う. 次に、セル定数の決定
- 73 に用いようとする塩化カリウム標準液を用いて2~3回洗った
- 74 後、測定容器中に入れた塩化カリウム標準液にセルを浸漬する.
- 75 塩化カリウム標準液の温度が20±0.1℃又は医薬品各条に規定
- 76 される温度に保たれていることを確認した後、この溶液の与え
- 77 る電気抵抗 $R_{\rm KCI}$ 又はコンダクタンス $G_{\rm KCI}$ を測定するとき、セル
- 78 定数C (cm⁻¹)は次式によって与えられる.
- 79 $C = R_{\text{KCl}} \cdot \kappa_{\text{KCl}}$ 又は
- 80 $C = \kappa_{\text{KCl}} / G_{\text{KCl}}$
- 81 $R_{ ext{KCl}}$: 測定された電気抵抗(mega Ω)
- 82 G_{KCI} : 測定されたコンダクタンス(μS)
- 83 κ KCI: 用いた塩化カリウム標準液の導電率(μ S·cm⁻¹)
- 84 測定されたセル定数は、あらかじめ定められた値に5%以内
- 85 で一致しなければならない. 一致しない場合, 白金黒メッキの
- 86 再生を行うか又はセルを交換する.

87 3.2. 装置の適合性

- 88 予想される試料溶液の導電率に合わせて適切な塩化カリウム
- 89 標準液を選択し、次のように装置の適合性試験を行う. 導電率
- 90 測定用セルを蒸留水を用いて数回洗浄し、次に選択した標準液
- 91 を用いて2 ~ 3回洗浄を繰り返した後、測定容器中に標準液を
- 92 満たす.測定系の温度が20±0.1℃の範囲にあることを確認し
- 93 た後、この標準液の導電率を測定する.この測定操作を数回繰

2 2.51 導電率測定法

- 94 り返すとき, その平均値は表2.51-1に掲げた数値に5%以内
- 95 で一致し、相対標準偏差は2%以下でなければならない。
- 96 3.3. 測定
- 97 装置の適合性を確認した後、試料溶液の導電率測定を行う.
- 98 別に規定するもののほか、試料溶液の調製法は医薬品各条で規
- 99 定する. 蒸留水を用いて数回セルを洗浄し, 次に, 試料溶液を
- 100 用いて2~3回洗浄を繰り返した後、測定容器に入れた試料溶
- 101 液中にセルを浸漬し、必要ならば、緩やかにかき混ぜる. 試料
- 102 溶液の温度が20±0.1℃又は医薬品各条で規定された温度にな
- 103 っていることを確認した後、試料溶液のコンダクタンス $G_{
 m T}$
- 104 (μ S)又は電気抵抗 R_{Γ} ($mega\Omega$)を測定し、次式よりセル定数C
- 105 を用いて導電率 κ Tを求める.
- 106 $\kappa_T = CG_T$ 又は
- 107 $\kappa_T = C / R_T$

1 2.52 熱分析法

- 2 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.
- 3 なお、三薬局方で調和されていない部分は「↑ ↓」で囲むことにより
- 4 示す.
- 5 熱分析は温度の関数として物質の物理的性質の変化を測定す
- 6 る一連の方法である. 最も良く使われる方法は、試料物質のエ
- 7 ネルギー変化を測定する、又は質量変化を測定するものである.
- 8 これらの方法は、相変化の測定、化学組成変化の測定、純度
- 9 の測定等種々の応用性を有する.
- 10 ◆なお、本法における測定法のうち、熱重量測定法は、乾燥
- 11 減量試験法〈2.41〉又は水分測定法〈2.48〉の別法として用いる
- 12 ことができる. ただし、水分測定法の別法として用いる場合、
- 13 水以外に揮発性成分がないことを確認しておく必要がある. ◆

14 1. 熱重量測定法

- 15 熱重量測定法(TG: Thermogravimetry 又はTGA:
- 16 Thermogravimetric Analysis)は制御された温度プログラムに
- 17 従って、温度の関数として試料物質の質量を測定する方法であ
- 18 る.

19 1.1. 装置

- 20 熱天秤の基本的な構成は、与えられた温度プログラムに従っ
- 21 て試料を加熱又は冷却する装置,雰囲気の制御された試料ホル
- 22 ダー,電気天秤と電気的信号を記録するコンピューター又は記
- 23 録計である.

24 1.2. 温度校正

- 25 試料の近傍にある、又は接触している温度センサーは、ニッ
- 26 ケルのような常磁性物質のキュリー温度により校正する.
- 27 TG/TGAと示差熱分析法(DTA: Differential Thermal
- 28 Analysis)との同時測定が可能な装置においては、示差走査熱
- 29 量測定法(DSC: Differential Scanning Calorimetry)やDTAと
- 30 同様に、適切な標準物質(熱分析用インジウム、熱分析用スズ、
- 31 亜鉛(標準試薬)等)を用いる.

32 1.3. 電子天秤の校正

- 33 ◆装置校正用シュウ酸カルシウム一水和物標準品▲又は適切
- 34 な標準物質の適量を試料ホルダーに入れ、質量を量る.機器に
- 35 よって指定された昇温速度(例えば、毎分5℃)を設定し、加熱
- 36 を開始する. 横軸を左から右に、温度又は時間が増加するよう
- 37 に設定し、縦軸を下向きが質量減少となるようにした熱重量曲
- 38 線を記録する. 250℃付近で温度上昇を止める. 質量減少に対
- 39 応する測定開始時と終了時の質量-温度,又は質量-時間のプ
- 40 ラトー部分の差を測定する. 適切な標準物質の質量減少には理
- 41 論値を用いる.

42 1.4. 方法

- 43 試験する物質に対しては、各条に示されている条件を用いる.
- 44 得られた熱重量曲線で認められた差から試料物質の質量減少が
- 45 求められる. 質量減少は%で表す. 装置が繁用される場合は温
- 46 度校正を定期的に実施する. 又は、測定の前に必ずこうした操
- 47 作を行う.
- 48 実験条件は重要であり、以下のパラメーターは測定ごとに記
- 49 載する. 圧力又は流速, 気体の組成, 試料量, 昇温速度, 温度
- 50 範囲,処理時間を含む試料の前処理法.

51 2. 示差走査熱量測定法

- 52 示差走査熱量測定法(DSC)は、物質又は物質の混合物の、昇
- 53 温又は降温中に発生するエネルギー現象の測定, 更に, エンタ
- 54 ルピーや比熱の変化及びそれらが起こる温度の測定を行うのに
- 55 用いられる方法である.
- 56 本法は温度の関数として、基準セルと比べたときの試料から
- 57 の熱流の出入り(温度を基準として)の差異を測定するのに用い
- 58 る. 二つのタイプのDSC装置が存在しており、一方は試料と
- 59 基準物質の温度差をゼロに保つ熱補償型であり、他方は一定の
- 60 昇温条件下, 試料と基準物質の熱流の違いとして微少な温度差
- 61 を検出する熱流束型である.

62 2.1. 装置

- 63 熱補償型DSC装置は試料セルと基準セルからなる試料ホル
- 64 ダーを含む炉を有している. 熱流東型DSC装置は試料容器と
- 65 基準容器のための試料ホルダーに関して単一セルとなる炉を有
- 66 している.
- 67 さらに、コンピューターに連動した温度プログラム装置、熱
- 68 検出器と記録部分が備わっている. 制御された雰囲気下で測定
- 69 は行われる.

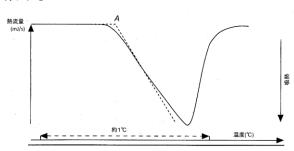


図2.52-1 熱曲線

72 2.2. 装置の校正

70

71

73 適切な標準物質を用いて温度,エンタルピー変化について装

74 置の校正を行う.

75 2.2.1. 温度校正

76 純粋な金属や有機化合物の融点、結晶性の無機塩や酸化物の

77 相転移温度などの固有な熱的性質を有する適切な標準物質を用

78 いて行われる.通例,熱分析用インジウム,熱分析用スズ,亜

79 鉛(標準試薬)の融点が校正に用いられる.

80 2.2.2. 熱量校正

81 試料の温度変化に伴う物理的変化による熱量変化(エンタル

82 ピー変化)の正確な評価のため、適切な標準物質を用いて装置

83 を校正する必要がある. 純粋な金属や有機化合物の融点, 結晶

84 性の無機塩の相転移温度などでの物理的変化は一定のエンタル

85 ピー変化を示すことから適切な標準物質の使用により、温度校

86 正と同様に熱量校正が行われる. 通例, 熱分析用インジウム,

87 熱分析用スズ, 亜鉛(標準試薬)の融解熱が校正に用いられる.

8 2.3. 操作方法

89 試験試料の適当量を適切な容器に量り、試料ホルダーに置く.

90 空容器を基準ホルダーに置く、開始温度、最終温度、各条に規

91 定されている操作条件に示された昇温速度を設定する.

92 横軸を温度又は時間(左から右に増加),縦軸をエネルギー変 93 化(どの方向が発熱か吸熱かを決める)とし、DSC曲線の測定を

94 開始し、記録する.

95 事象の起こる温度(オンセット温度)は曲線の最大勾配の点(変

2 2.52 熱分析法

96 曲点)における接線と基線の延長線との交点(A:図2.52-1)に

97 相当する. 熱事象の終点は曲線のピークで示される.

98 事象のエンタルピーは基線と曲線で囲まれた面積に比例する.

99 その比例係数は同じ操作条件での熱分析用インジウムなどの既

100 知物質の融解熱測定から決められる.

101 それぞれの測定結果には以下のデータを併記する. 実験諸条

102 件, 最新の校正記録, 試料の量と来歴(熱履歴を含む), 容器,

103 雰囲気(種別,流速,圧力),温度変化の方向と速度,装置と記

104 録計の感度.

105 2.4. 応用

106 2.4.1. 相変化

107 温度の関数として認められる物質の相変化の温度, エンタル

108 ピー量, 比熱変化の測定など, 表2.52-1に示す相転移を観察

109 できる.

110 表2.52-1

固体-固体転移 同素体-結晶多形,脱溶媒和,非晶質 - 結晶

固体・液体転移 融解、ガラス転移

固体-気体転移 昇華

液体-固体転移 凍結, 再結晶, ガラス転移

液体-気体転移 蒸発

111 2.4.2. 化学組成の変化

112 与えられた実験条件における反応熱, 反応温度の測定が可能

113 であり、具体的には、分解反応や脱溶媒和反応の速度を測定で

114 きる.

115 2.4.3. 相図への応用

116 固体混合物の相図の作成に利用できる. 相図の作成はプレフ

117 オーミュレーションや凍結乾燥工程の最適化の重要なステップ

118 である.

119 2.4.4. 純度の測定

120 試料数mgの使用により、繰返しの正確な真値の測定なしに、

121 1回のDSC測定による任意の温度での融解割合と融解熱の測定

122 から、物質の不純物含量を測定することが可能である.

123 理論上は、純粋結晶性物質の一定圧力での融解は、融点 T_0

124 の極めて狭い温度範囲での融解熱 ΔH_{f} により特徴付けられる.

125 融解温度範囲の広がりは不純物についての敏感な指標である.

126 同じ物質の10分の数パーセント程度不純物含量の異なる試料

127 は、視覚的に判別できる異なる熱曲線となる(図2.52-2).

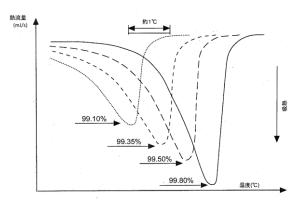


図2.52-2 純度の違いによる熱曲線

130 DSCによるモル純度の測定は、二成分系での濃度(活量では

131 なく)に対して適用したvan't Hoff式の積分形の数学的近似の使

132 用に基づいている.

128 129 $[\ln (1 - x_2) \approx -x_2 及びT \times T_0 \approx T_0^2]$

134 不純物含量 x_2 が1より極めて小さく、温度Tが融点 T_0 と近似

135 している場合には式は以下のようになる。ただし、ここでTと

136 x2は変数である.

$$T=T_0-\frac{RT_0^2}{\Delta H_{\rm f}}\times x_2 \quad (1)$$

138 T: 絶対温度で示した試料の温度

139 To: 絶対温度で示した化学的純物質の融点

 $R: J \cdot K^{-1} \cdot mol^{-1}$ で示した理想気体の気体定数

141 $\Delta H_{\rm f}: \mathbf{J} \cdot \mathbf{mol}^{-1}$ で示した純物質のモル融解熱

142 x_2 : 不純物のモル分率. 絶対温度 Tにおいて, 不純物のモル

143 数を液相(融解相)中にある全モル数で割った値

144 DSCでの純度測定は、主成分物質と共融混合物を作り、典

145 型的な場合として測定試料中に2%未満のモル分率で存在する

146 不純物の測定に限られる.

147 本方法は以下の場合には適用できない.

- 非晶性物質

148

156

161

149 - 実験温度範囲で不安定な多形を示す化合物又は溶媒和物

150 - 主成分物質と固溶体を形成する不純物

151 - 主成分物質の液相や融解液に不溶な不純物

152 試料の加熱中,不純物は共融点で完全に融解する.この温度

153 以上では、固相は純物質のみを含む、引き続き共融点から純物

154 質の融点に温度上昇する時、液化した純物質の量は増加するの

155 で液体中の不純物モル分率は減少する. 共融点以上の温度では、

$$x_2 = \frac{1}{F} \times x_2^*$$
 (2)

157 F: 測定試料の融解している割合

158 🛽 🔏 : 測定試料中の不純物のモル分率

159 全ての試料が融解すると、F=1、 $x_2=x_2^*$ となる.

160 (2)式を(1)式に代入すると、次式が得られる.

$$T\!\!=T_0-rac{RT_0^2}{\Delta\,H_{
m f}}\! imes\!rac{1}{F}\! imes\!\left. imes_{X_2}\!\!^*
ight.$$

162 純物質の融解熱の値は融解ピークを積分することから求めら

163 れる. 純物質の融点 T_0 は絶対温度Tと1/Fのプロットからの補

164 外から得られる. 必要に応じて直線に近似した後の勾配αは,

 $165~~R{T_0}^2x_2^*/\Delta H_{
m f}$ に相当し x_2^* を求めることができる.モル分率

166 x_2 *に100を掛ければ全共融不純物のモル分率パーセントが得 167 られる.

1 2.53 粘度測定法

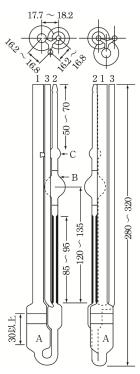
- 2 粘度測定法は、試料の粘度を粘度計によって測定する方法で
- 3 ある.
- 4 液体が一定方向に運動し、その流れに垂直な方向に速度の差
- 5 があるとき、その流れに平行な平面の両側に内部摩擦力が生じ
- 6 る. その性質を粘性という. 流れに平行な平面の単位面積当た
- 7 りの内部摩擦力をずり応力又はせん断応力といい、流れに垂直
- 8 な方向の速度勾配をずり速度又はせん断速度という. ずり応力
- 9 がずり速度に比例する液体をニュートン液体といい、その比例
- 10 定数ηは一定温度においてその液体に固有の定数で、粘度とい
- 11 う. その単位は、パスカル秒(Pa·s)を用いるが、通例、ミリパ
- 12 スカル秒(mPa·s)で示す.
- 13 また、ずり応力がずり速度に比例しない液体を非ニュートン
- 14 液体といい、これらの液体の粘度はずり速度に応じてさまざま
- 15 に変化することから、みかけの粘度という.この場合、ずり応
- 16 力をこれに対応するずり速度で除した値がみかけの粘度であり、
- 17 ずり速度とみかけの粘度の関係が得られれば、これら非ニュー
- 18 トン液体の流動特性を知ることができる.
- 19 粘度 η を同温度のその液体の密度で除した値を動粘度 ν とい
- 20 い, その単位として平方メートル毎秒(m²/s)を用いるが, 通例,
- 21 平方ミリメートル毎秒(mm²/s)で示す.
- 22 液体の粘度は、次に記載する方法のいずれかにより測定する.

23 1. 第1法 毛細管粘度計法

- 24 この測定法は、ニュートン液体の粘度を測定する方法で、一
- 25 定体積の液体が、毛細管を通って流下するのに要する時間
- 26 t (s)を測定し、次式によって動粘度 ν を算出する.
- $27 \quad v = Kt$
- 28 粘度 η を求めるには、更にその温度における液体の密度
- 29 ρ (g/mL)を測定し、次式によって算出する.
- $30 \quad \eta = \nu \ \rho = Kt \rho$
- 31 K(mm²/s²)は粘度計の定数で、粘度計校正用標準液を用いて
- 32 あらかじめ定めておく.水の粘度に近い粘度を測定する粘度計
- 33 では、標準液として水を用いる. 水の動粘度は20℃で1.0038
- 34 mm²/sである. 比較的高い粘度を測定する粘度計では, 標準液
- 35 として粘度計校正用標準液を用いる.
- 36 高分子物質を含む液体の粘度の濃度依存性を測定し、得られ
- 37 た直線の濃度を0に外挿することにより、高分子物質の極限粘
- 38 度[η] (dL/g)を求めることができる. 極限粘度は液体(試料溶
- 39 液)中における高分子の拡がりの度合いを示すものであり、分
- 40 子量の目安ともなる.極限粘度は、濃度c (g/dL)の試料溶液の
- 41 流下時間t及び溶媒の流下時間なの測定値から次式により算出
- 42 する.

- 44 ただし、 $\{(t/t_0)-1\}/c$ の濃度依存性があまり大きくない場
- 45 合、医薬品各条で規定された試料濃度について得られた $\{(t/$
- 46 t_0)-1}/cの値を極限粘度とすることができる.
- 47 次の装置及び操作法を用いて流下時間を測定する.
- 48 1.1. 装置
- 49 1 \sim 100000 mm²/sの液体の動粘度の測定には、図2.53-1

- 50 に示すウベローデ型粘度計を用いる. 毛細管の内径と測定に適
- 51 する動粘度の範囲とのおよその関係を表2.53-1に示す.
- 52 なお、この表に示した以外の粘度計を用いることができるが、
- 53 その場合, 毛細管の内径として, 試料溶液の流下時間が200~
- 54 1000秒になるような粘度計を選ぶ.



数字は mm を示す

56 図2.53-1 毛細管粘度計の概略図

55

表2.53-1 ウベローデ型粘度計の規格

粘度計の概略	毛細管の内径(mm)	球Bの容量(mL)	動粘度の測	定範囲
の定数(K)	[許容差: ±10%]	[許容差:±10%]	(mm^2/s)	
(mm^2/s^2)				
0.005	0.46	3.0	1~	5
0.01	0.58	4.0	$2 \sim$	10
0.03	0.73	4.0	6 ~	30
0.05	0.88	4.0	10 ~	50
0.1	1.03	4.0	$20 \sim$	100
0.3	1.36	4.0	60 ~	300
0.5	1.55	4.0	100 ~	500
1.0	1.83	4.0	$200 \sim$	1000
3.0	2.43	4.0	600 ~	3000
5.0	2.75	4.0	1000 ~	5000
10.0	3.27	4.0	2000 ~	10000
30.0	4.32	4.0	6000 ~	30000
50.0	5.20	5.0	10000 ~	50000
100	6.25	5.0	$20000 \sim$	100000

57 1.2. 操作法

58 試料溶液を管1から静かに入れ、粘度計を垂直に静置したと
59 き、試料溶液の液面が球Aの二つの標線の間にくるようにする。

60 この粘度計を、医薬品各条に規定する温度(±0.1℃)の恒温槽 61 中に、球Cが水の中に没するまで入れ、垂直に保持し、試料溶

- 62 液が規定の温度になるまで約20分間放置する. 管3を指で閉じ
- 63 て空気の泡が管2中に入らないようにし、管2の上端から弱く
- 64 吸引して液面を球Cの中心部まで引き上げた後,吸引をやめ,
- 65 管3の管口を開き,直ちに管2の管口を閉じる.毛細管の最下 66 端で液柱が切れていることを確認した後,管2の管口を開き,
- 67 液面が球Bの上の標線から下の標線まで流下するのに要する時

2 2.53 粘度測定法

68 間t(s)を測定する.

69 Kの値は、あらかじめ、粘度計校正用標準液で同様な実験を

70 行って定めておく. ただし, このときの温度は, 医薬品各条で

71 規定された温度に合わせる必要がある.

72 2. 第2法 回転粘度計法

73 この測定法は、ニュートン液体あるいは非ニュートン液体に

74 対して適用する方法であり、液体中を一定の角速度で回転する

75 ローターに作用する力(トルク)をバネのねじれ度で検出し、粘

76 度に換算する原理等を応用した測定法である.

77 次の装置及び操作法を用いて粘度を測定する.

78 2.1. 装置

79

粘度測定は次のいずれかの装置による.

80 2.1.1. 共軸二重円筒形回転粘度計(クェット型粘度計)

81 共軸二重円筒形回転粘度計は、同一中心軸を持つ外筒及び内

82 筒の隙間に液体を満たし、内筒又は外筒を回転させるとき、液

83 体を介して円筒間に伝わるトルク及びそれに対応する角速度を

84 測定する粘度計である.

85 図2.53-2aに示すように、内筒をねじり定数kの針金で吊る.

86 内筒及び外筒の半径をそれぞれ R_i , R_o とし, 内筒が液体に浸る

87 部分の長さを1とする. 外筒中に液体を入れ, 一定の角速度ω

88 で回転させるとき、液体の粘性のために内筒も回転を始めるが、

89 針金にトルクTが生じるため、内筒は θ だけ回転して釣り合う.

90 このとき $T=k\theta$ であり、 ω との関係を測定することによ

91 り、液体の粘度 η を次式によって算出する. 内筒を回転させた

92 場合にも、同様の式が成り立つ.

93
$$\eta = \frac{100 T}{4 \pi l \omega} \left(\frac{1}{R_i^2} - \frac{1}{R_0^2} \right)$$

94 η:液体の粘度(mPa·s)

95 π:円周率

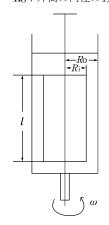
96 l: 円筒(内筒)の長さ(cm)

97 ω:角速度(rad/s)

98 T: 円筒面に作用するトルク(10⁻⁷ N·m)

99 R_i: 内筒の外径の1/2 (cm)

100 Ro: 外筒の内径の1/2 (cm)



101102

図2.53-2a 共軸二重円筒形回転粘度計

103 2.1.2 単一円筒形回転粘度計(ブルックフィールド型粘度計)

104 単一円筒形回転粘度計は、液体中の円筒を一定角速度で回転

105 させたときのトルクを測定する粘度計である。装置の概略を図

106 2.53-2bに示す. あらかじめ粘度計校正用標準液を用いて実

107 験的に装置定数 K_B を定めることにより、液体の粘度 η を次式

108 によって算出する.

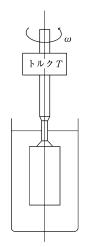
$$109 \quad \eta = K_{\rm B} \frac{T}{\omega}$$

110 η:液体の粘度(mPa·s)

111 K_B: 装置定数(rad/cm³)

112 ω:角速度(rad/s)

113 T: 円筒面に作用するトルク(10^{-7} N·m)



.5 図2.53-2b 単一円筒形回転粘度計

114

116 2.1.3. 円すい-平板形回転粘度計(コーンプレート型粘度計)

117 円すい-平板形回転粘度計は、同一回転軸を持つ平円板及び

118 頂角の大きい円すいの隙間に液体を挟んで、一方を回転させ、

119 他方の受けるトルク及びそれに対応する角速度を測定する粘度

120 計である.装置の概略は図2.53-2cに示す.

121 円すいと平円板の角度 αの隙間に液体を入れ、円すい又は

122 平円板を一定の角速度若しくは一定のトルクで回転させ、定常

123 状態に達したときの平円板又は円すいが受けるトルク及びそれ

124 に対応する角速度を測定することにより、液体の粘度 η を次式

125 によって算出する.

$$126 \quad \eta = \frac{3 \alpha}{2 \pi R^3} \cdot \frac{100 T}{\omega}$$

127 η:液体の粘度(mPa·s)

128 π:円周率

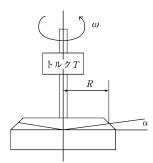
133

129 R: 円すいの半径(cm)

130 α: 平円板と円すいとがなす角度(rad)

131 ω:角速度(rad/s)

132 T: 平円板又は円すい面に作用するトルク(10^{-7} N·m)



4 図2.53-2c 円すい-平板形回転粘度計

3 2.53 粘度測定法

135 2.2. 操作法

- 136 粘度計は、その回転軸が水平面に対し垂直になるように設置
- 137 する. 測定に必要な量の試料溶液を装置に充塡した後, 医薬品
- 138 各条に規定する温度になるまで放置する. 粘度の測定精度を
- 139 1%以内とする必要がある場合, 測定系の温度制御は±0.1℃以
- 140 内に保つ必要がある. 次に、試料溶液が、規定の温度にあるこ
- 141 とを確認した後、装置を作動させる. 回転が定常状態に達し、
- 142 回転数又はトルクに対応する粘度計の指示目盛が安定した後,
- 143 指示値を読み取り、各々の装置に対応した計算式を用いて粘度
- 144 ηを算出する. また, あらかじめ粘度計校正用標準液を用いて
- 145 測定を行い、装置定数の決定又は確認及び操作法の妥当性の確
- 146 認を行う.
- 147 なお、非ニュートン液体の場合、一定の回転速度又は一定の
- 148 トルクを負荷してみかけの粘度を得る操作を、回転速度又はト
- 149 ルクを変えながら繰り返し、これら一連の測定から試料溶液の
- 150 ずり速度とずり応力の関係(流動曲線)を得る.
- 151 粘度計の校正は、水及び粘度計校正用標準液を用いて行う.
- 152 これらは、回転粘度計の装置定数を決定又は確認するために用
- 153 いる. また、粘度計の定期的な校正に用い、規定された測定精
- 154 度が確保されていることを確認する.

1 2.54 pH測定法

- 2 pHは,水溶液中の水素イオン濃度の値に活動度係数を乗じ
- 3 た値、すなわち水素イオン活量の逆数の常用対数で定義され、
- 4 実用的には、試料溶液中の水素イオン濃度の尺度として用いら
- 5 h3.
- 6 試料溶液のpHは、標準溶液のpH (pHs)と関連づけて次の式
- 7 で表され、ガラス電極を用いてpH計により測定される.
- 8 pH=pH_S + $\frac{E E_{\rm S}}{2.3026 \, RT/F}$
- 9 pHs: pH標準液のpH
- E: 試料溶液中でガラス電極と参照電極を組み合わせた電池
- 11 の起電力(V)で、電池の構成は次に示される.
- 12 ガラス電極 | 試料溶液 | 参照電極
- 14 池の起電力(V)で、電池の構成は次に示される.
- 15 ガラス電極 | pH標準液 | 参照電極
- 16 R: 気体定数
- 17 T: 熱力学的温度
- 18 *F*: ファラデー定数
- 19 式中の2.3026 *RT/F*は、単位pH当たりの起電力(V)の大 20 きさを表し、表2.54-1に示すような温度依存性がある.

表2.54-1 起電力の温度依存性

液温(℃)	2.3026 RT/F(V)	液温(℃)	2.3026 RT/F(V)
5	0.05519	35	0.06114
10	0.05618	40	0.06213
15	0.05717	45	0.06313
20	0.05817	50	0.06412
25	0.05916	55	0.06511
30	0.06015	60	0.06610

21 1. pH標準液

- 22 pH標準液はpHの基準として用いる.pH標準液の調製には,
- 23 蒸留した水又は導電率2 µS·cm^{·1} (25℃)以下及び有機体炭素
- 24 0.50 mg/L以下の水を15分間以上煮沸した後,二酸化炭素吸収
- 25 管(ソーダ石灰)を付けて冷却した水を用いる. 表2.54-2に示
- 26 す6種類のpH標準液を定めるが、それぞれのpH標準液は、規
- 27 定された方法により調製する.
- 28 これらのpH標準液の各温度におけるpH値を表2.54-2に示
- 29 す. この表にない温度のpH値は表の値から内挿法により求め
- 30 る.

表2.54-2 6種のpH標準液のpHの温度依存性

温度	シュウ酸	フタル酸	リン酸塩	ホウ酸塩	炭酸塩	水酸化カ
(C)	塩pH標	塩pH標	pH標準	pH標準	pH標準	ルシウム
	準液	準液	液	液	液	pH標準液
0	1.67	4.01	6.98	9.46	10.32	13.43
5	1.67	4.01	6.95	9.39	10.25	13.21
10	1.67	4.00	6.92	9.33	10.18	13.00
15	1.67	4.00	6.90	9.27	10.12	12.81
20	1.68	4.00	6.88	9.22	10.07	12.63
25	1.68	4.01	6.86	9.18	10.02	12.45
30	1.69	4.01	6.85	9.14	9.97	12.30
35	1.69	4.02	6.84	9.10	9.93	12.14
40	1.70	4.03	6.84	9.07		11.99
50	1.71	4.06	6.83	9.01		11.70
60	1.73	4.10	6.84	8.96		11.45

- 31 これらのpH標準液は、硬質ガラス瓶又はポリエチレン瓶中
- 32 に密閉して保存する. なお, 塩基性のpH標準液の保存には,
- 3 二酸化炭素吸収管を付けての保存が有効である.また,長期間
- 34 の保存によってpH値が変化することがあるので、調製後長期
- 35 にわたるものは新たに調製したものと比較して、pH値が同一
- 36 であることを確認してから使用する必要がある.
- 37 (i) シュウ酸塩pH標準液:pH測定用二シュウ酸三水素カリ
- 38 ウム二水和物を粉末とし、デシケーター(シリカゲル)で乾燥し
- 39 た後, その12.71 g (0.05 mol)を正確に量り, 水に溶かして正
- 40 確に1000 mLとする.
- 41 (ii) フタル酸塩pH標準液:pH測定用フタル酸水素カリウム
- 42 を粉末とし、110℃で恒量になるまで乾燥し、その10.21 g
- 43 (0.05 mol)を正確に量り、水に溶かして正確に1000 mLとする.
- 44 (iii) リン酸塩pH標準液:pH測定用リン酸二水素カリウムを
- 45 粉末とし、110℃で恒量になるまで乾燥したもの3.40 g (0.025
- 46 mol)及びpH測定用リン酸水素二ナトリウムを粉末とし、
- 47 110℃で恒量になるまで乾燥したもの3.55 g (0.025 mol)を正確
- 48 に量り、水に溶かして正確に1000 mLとする.
- 49 (iv) ホウ酸塩pH標準液:pH測定用四ホウ酸ナトリウム十水
- 50 和物をデシケーター(臭化ナトリウム飽和溶液)中に放置し、恒
- 51 量とした後, その3.81 g (0.01 mol)を正確に量り, 水に溶かし
- 52 て正確に1000 mLとする.
- 53 (v) 炭酸塩pH標準液:pH測定用炭酸水素ナトリウムをデシ
- 54 ケーター(シリカゲル)で恒量になるまで乾燥したもの2.10 g
- 55 (0.025 mol)及びpH測定用炭酸ナトリウムを300 ~ 500℃で恒
- 56 量になるまで乾燥したもの2.65 g (0.025 mol)を正確に量り,
- 57 水に溶かして正確に1000 mLとする.
- 58 (vi) 水酸化カルシウムpH標準液:pH測定用水酸化カルシウ
- 59 ムを粉末とし、その5 gをフラスコにとり、水1000 mLを加え、
- 60 よく振り混ぜ、23~27℃とし、十分に飽和した後、その温度
- 61 で上澄液をろ過し、澄明なろ液(約0.02 mol/L)を用いる.

62 2. 装置

- 63 pH計は、通例、ガラス電極及び参照電極からなる検出部、
- 64 検出された起電力を増幅する増幅部及び測定結果を表示する指
- 65 示部からなる. 指示部には、ゼロ校正用つまみ及びスパン(感
- 66 度)校正用つまみがある. その他,装置によっては温度補償用
- 67 つまみなどを備えたものがある.
- 68 pH計は、次の操作法に従い、任意の1種類のpH標準液のpH
- 69 を、毎回検出部を水でよく洗った後、5回繰り返し測定すると
- 70 き、pHの指示値の再現性が ± 0.05 以内のものを用いる.

2 2.54 pH測定法

71 3. 操作法

- 72 ガラス電極は、あらかじめ水に数時間以上浸しておく. pH
- 73 計に電源を入れ、装置が安定したことを確認した後、使用する.
- 74 検出部をよく水で洗い、付着した水はろ紙などで軽く拭きとる.
- 75 pH計の校正は、2種類のpH標準液を用いて、通例、次のよ
- 76 うに行う. 電極をリン酸塩pH標準液に浸し, ゼロ校正用つま
- 77 みを用いて表に掲げたpHに一致させる. 次に, 予想される試
- 78 料溶液のpH値を挟むようなpH値をもつpH標準液を第二の標
- 79 準液として、同様の条件でそのpHを測定する. 得られたpHが
- 80 表に掲げたpHに一致しないとき、スパン校正用つまみを用い
- 81 て、規定のpHに一致させる. 二つのpH標準液のpHが、調整
- 82 操作なしに規定されたpH値に ± 0.05 以内で-致するまで同様
- 83 の操作を繰り返す. なお, 温度補償用つまみがある装置を用い
- 84 る場合, 目盛値をpH標準液の温度に合わせた後, 校正を行う.
- 85 なお、自動化された装置において、以上の操作を自動的に行
- 86 う機能を有している場合,二つのpH標準液のpHが,規定され
- 87 たpH値に±0.05以内で一致することを定期的に確認する必要
- 88 がある.
- 89 装置の校正が終了した後、検出部をよく水で洗い、付着した
- 90 水はろ紙などで軽く拭きとる. 検出部を試料溶液に浸し, 安定
- 91 な指示値を与えていることを確認した後、その値を読み取る.
- 92 測定に当たり、必要ならば、試料溶液を緩やかにかき混ぜるこ
- 93 とができる.
- 94 なお、試料溶液の温度は、校正に用いたpH標準液の温度と
- 95 等しくさせる必要がある(±2℃以内). また, 試料溶液がアル
- 96 カリ性であるとき、必要ならば、測定用の容器は蓋付きのもの
- 97 を用い、窒素などの不活性ガス気流中で測定を行う. また、
- 98 pH 11以上で、アルカリ金属イオンを含む液は誤差が大きいの
- 99 で、アルカリ誤差の少ない電極を用い、更に必要な補正をする.

100 4. 注意

101 pH計の構造及び操作法の細部はそれぞれのpH計によって異

102 なる.

1 2.55 ビタミンA定量法

- 2 ビタミンA定量法は、「レチノール酢酸エステル」、「レチ
- 3 ノールパルミチン酸エステル」,「ビタミンA油」,「肝油」
- 4 及びその他の製剤中のビタミンAを定量する方法である. 第1
- 5 法は、合成のエステル型ビタミンAの定量法として用いられる
- 6 ものであり、紫外可視吸光度測定法(第1法-1)又は液体クロマ
- 7 トグラフィー(第1法-2)が適用される. 第2法は, 通例, 多数
- 8 の幾何異性体を含む天然のビタミンAの定量法として用いられ
- 9 るものであり、アルカリ溶液中でけん化・抽出後、アルコール
- 10 型ビタミンAとして紫外可視吸光度測定法により測定する.
- 11 ビタミンA 1単位(ビタミンA 1国際単位と同じ)はアルコール
- 12 型ビタミンA 0.300 ugに相当する.

13 1. 操作法

- 14 操作は速やかに行い、光、空気、酸化剤、酸化触媒(例えば、
- 15 銅,鉄),酸類及び熱に曝すことを避ける.また,必要ならば,
- 16 着色容器を用いることができる.
- 17 通例, 合成のエステル型ビタミンAに対しては, 第1法-1又
- 18 は第1法-2を用いるが、天然のビタミンA又は第1法-1で測定
- 19 できる条件に適合しないエステル型ビタミンA等には第2法を
- 20 用いる.

21 1.1. 第1法-1

- 22 試料約0.1 gを精密に量り、ビタミンA定量用2-プロパノー
- 23 ルに溶かし,正確に50 mLとする.この液につき,1 mL中に
- 24 ビタミンA $10 \sim 15$ 単位となるようにビタミンA定量用2-プ
- 25 ロパノールを用いて正確に希釈して試料溶液とし、紫外可視吸
- 26 光度測定法 〈2.24〉 により試験を行う. 波長220 ~ 400 nmの範
- 27 囲で吸収スペクトルを測定し、吸収極大の波長を求める. また、 28 波長300 nm, 310 nm, 320 nm, 326 nm, 330 nm, 340 nm
- 29 及び350 nmにおける吸光度を測定し,波長326 nmの吸光度
- 29 及い350 nmにわける敗工及を側足し、仮長326 nmの敗工
- 30 (A_{326}) に対する各波長における吸光度 (A_{λ_i}) の比, A_{λ_i}/A_{326} を求
- 31 める.
- 32 吸収極大波長が325 ~ 328 nmの範囲にあり、各波長におけ
- 33 る吸光度の比 (A_{λ_i}/A_{326}) が、それぞれ表2.55-1に示した値の
- 34 ±0.030の範囲内にあるとき、次式を用いて試料1 g中のビタミ
- 35 ンA単位を算出する.

36 1 g中のビタミンA単位数= $\frac{A_{326}}{M} imes \frac{V}{100} imes 1900$

- 37 A₃₂₆:波長326 nmにおける吸光度
- 38 V:調製した試料溶液の体積(mL)
- 39 M: 試料溶液 V mL中の試料量(g)
- 40 1900:エステル型レチノールの比吸光度の国際単位への変
- 41 換係数(単位/g)
- 42 なお、本法は合成のエステル型ビタミンA(レチノール酢酸
- 43 エステル又はレチノールパルミチン酸エステル)を主成分とす
- 44 る原薬又は製剤の定量法として用いるが、吸収極大波長が325
- 45 ~ 328 nmの範囲にないとき、又はそれぞれのエステル型ビタ
- 46 ミンAの吸光度比 (A_{λ_i}/A_{326}) が表2.55-1に示した値の ± 0.030
- 47 の範囲内にないときには第2法を用いる.

表2.55-1 レチノール酢酸エステル又はレチノールパルミチン酸エステルの吸光度比, A_{λ_1} $\angle A_{26}$

λ _i (nm)	$A_{\lambda_{ m i}}/A_{ m 326}$			
	レチノール	レチノール		
	酢酸エステル	パルミチン酸エステル		
300	0.578	0.590		
310	0.815	0.825		
320	0.948	0.950		
330	0.972	0.981		
340	0.786	0.795		
350	0.523	0.527		

48 1.2. 第1法-2

49 適量の試料をとり、液体クロマトグラフィー〈2.01〉により

50 試験を行う.

51 ただし、レチノール酢酸エステルの定量にはレチノール酢酸 52 エステル標準品を、レチノールパルミチン酸エステルの定量に

- 53 はレチノールパルミチン酸エステル標準品をそれぞれ用いる.
- 54 また、本法による操作手順、試験条件及びシステム適合性は、
- 55 分析対象となる試料の特性, 共存物質の種類と量, いずれのエ
- 56 ステル型ビタミンAを定量しようとするのか等に応じて、適切
- 57 に設定する.

58 1.3. 第2法

- 59 別に規定するもののほか、ビタミンA 500単位以上に相当し、
- 60 油脂1 g以下を含む試料を精密に量り、フラスコに入れ、無ア
- 61 ルデヒドエタノール30 mL及びピロガロールのエタノール(95)
- 62 溶液(1→10) 1 mLを加える. 次に水酸化カリウム溶液(9→10)
- 63 3 mLを加え、還流冷却器を付け、水浴上で30分間加熱し、け
- 64 ん化する. 速やかに常温まで冷却し、水30 mLを加え、分液漏
- 65 斗Aに移し、フラスコは水10 mL、次いでジエチルエーテル40
- 66 mLで洗い,洗液を分液漏斗Aに入れ,よく振り混ぜて放置す
- 67 る. 水層を分液漏斗Bに分取し、ジエチルエーテル30 mLでフ
- 68 ラスコを洗った後、洗液を分液漏斗Bに入れ、振り混ぜて抽出
- 69 する. 水層はフラスコに分取し、ジエチルエーテル層は分液漏
- 70 斗Aに合わせ、分取した水層は分液漏斗Bに入れ、ジエチルエ
- 71 ーテル30 mLを加え、振り混ぜて抽出する. ジエチルエーテル
- 72 層は分液漏斗Aに合わせる. これに水10 mLを加え,静かに2
- 73 \sim 3回倒立した後、静置し、分離した水層を除く. さらに水50
- 74 mLずつで3回洗い,回の進むにつれて次第に強く振る. さら
- 75 に洗液がフェノールフタレイン試液で呈色しなくなるまで水
- 76 50 mLずつで洗った後, 10分間放置する. 水をできるだけ除
- 77 き、ジエチルエーテル抽出液を三角フラスコに移し、ジエチル
- 78 エーテル10 mLずつで2回洗い込む. 次に無水硫酸ナトリウム
- 79 5 gを加えて振り混ぜた後、傾斜してジエチルエーテル抽出液
- 80 をナス型フラスコに移す. 残った硫酸ナトリウムはジエチルエ
- 81 ーテル10 mLずつで2回以上洗い,洗液をフラスコに合わせる.
- 82 ジエチルエーテル抽出液を45℃の水浴中で振り動かしながら、
- 02 クエアルエーアル抽山似を40 しの小伯中で振り動かしながら
- 83 アスピレーターを用い、濃縮して約1 mLとし、直ちにビタミ
- 84 ν A定量用2-プロパノールを加えて溶かし、1 mL中にビタミ
- 85 ンA6~10単位となるように正確に薄め、試料溶液とする.86 この液につき、紫外可視吸光度測定法 ⟨2.24⟩ により試験を行
- 87 い,波長310 nm, 325 nm及び334 nmにおける吸光度A₃₁₀,
- 88 A325及びA334をそれぞれ測定する.
- 89 1 g中のビタミンA単位数= $\frac{A_{325}}{M} imes \frac{V}{100} imes f imes 1830$

2 2.55 ビタミンA定量法

- 90 $f = 6.815 2.555 \times \frac{A_{310}}{A_{325}} 4.260 \times \frac{A_{334}}{A_{325}}$
- 92 A₃₂₅:波長325 nmにおける吸光度
- 93 V:調製した試料溶液の体積(mL)
- 94 M: 試料溶液V mL中の試料量(g)
- 95 f: 補正係数

91

- 96 1830: アルコール型レチノールの比吸光度の国際単位への
- 97 変換係数(単位/g)

1 2.56 比重及び密度測定法

2 密度 ρ (g/mL又はg/cm³)とは物質の単位体積当たりの質量で

- 3 あり、比重dとは、ある体積を有する物質の質量とそれと等体
- 4 積の標準物質の質量との比であり、相対密度ともいう.
- 5 比重 d_t^t とは、試料と水(H_2O)とのそれぞれの温度t' \mathbb{C} 及び
- 6 t℃における等体積の質量の比をいう. 別に規定するもののほ
- 7 か、測定には第1法、第2法又は第4法を用い、数値に「約」を
- 8 付記してあるときは第3法を用いてもよい.

9 1. 第1法 比重瓶による測定法

10 比重瓶は,通例,内容10~100 mLのガラス製容器で,

- 11 温度計付きのすり合わせの栓と標線及びすり合わせの蓋のあ
- 12 る側管とがある. あらかじめ清浄にし、乾燥した比重瓶の質
- 13 量Mを量る.次に栓及び蓋を除き、試料を満たして規定温度
- t'Cより1 ~ 3℃低くし、泡が残らないように注意して栓を
- 15 する. 徐々に温度を上げ、温度計が規定温度を示したとき、
- 16 標線の上部の試料を側管から除き、側管に蓋をし、外部をよ
- TO MAKE THE MER SHIELD ME TO THE TOP T
- 17 くふいた後、質量Mを量る.同じ比重瓶で水を用いて同様
- 18 に操作し、その規定温度t \mathbb{C} における質量 M_2 を量り、次の式
- 19 より比重 d^{t} を求める.

20
$$d_t^{t'} = \frac{M_1 - M}{M_2 - M}$$

- 21 また、試料及び水に対する測定を同一温度で行うとき(t'=t)、
- 22 温度t'Cにおける試料の密度 ρ_x^t を表2.56-1に示した温度t'C
- 23 における水の密度 ρ_s^{i} 及び測定された比重 d_s^{i} を用いて、次の式
- 24 より計算することができる.

25 $\rho_{T}^{i'} = \rho_{S1}^{i'} d_{i'}^{i'}$

表2.56-1 水の密度

温度	密度	温度	密度	温度	密度	温度	密度
(°C)	(g/mL)	$(^{\circ}\!C)$	(g/mL)	$(^{\circ}\!$	(g/mL)	$(^{\circ}\!\mathbb{C})$	(g/mL)
0	0.99984						
1 (0.99990	11	0.99961	21	0.99799	31	0.99534
2	0.99994	12	0.99950	22	0.99777	32	0.99503
3 (0.99996	13	0.99938	23	0.99754	33	0.99470
4	0.99997	14	0.99924	24	0.99730	34	0.99437
5	0.99996	15	0.99910	25	0.99704	35	0.99403
6	0.99994	16	0.99894	26	0.99678	36	0.99368
7	0.99990	17	0.99877	27	0.99651	37	0.99333
8	0.99985	18	0.99860	28	0.99623	38	0.99297
9	0.99978	19	0.99841	29	0.99594	39	0.99259
10	0.99970	20	0.99820	30	0.99565	40	0.99222

26 2. 第2法 シュプレンゲル・オストワルドピクノメーターに27 よる測定法

28 シュプレンゲル・オストワルドピクノメーターは,通例,内

- 29 容1 \sim 10 mLのガラス製容器で、図2.56-1のように両端は肉
- 30 厚細管(内径1 ~ 1.5 mm, 外径3 ~ 4 mm)となっており, 一方
- 31 の細管Aには標線Cがある. あらかじめ清浄にし、乾燥したピ
- 32 クノメーターを白金又はアルミニウムなどの線Dで化学はかり
- 33 の腕のかぎにかけて質量Mを量る、次に規定温度より $3 \sim 5$ %
- 99 の形のかでにかりて真重加と重切。 人にがたに血及より9 90
- 34 低い試料中に細管Bを浸す. Aにはゴム管又はすり合わせの細
- 35 管を付け、泡が入らないように注意し、試料をCの上まで吸い 36 上げる、次に規定温度t $^{\prime}C$ の水浴中に約15分間浸した後、Bの
- 37 端にろ紙片を当て、試料の先端をCに一致させる. 水浴から取
- 38 り出し、外部をよくふいた後、質量Mを量る。同じピクノメ

- 39 ーターで水を用いて同様に操作し、その規定温度 t℃における
- 40 質量 M_c を量る. 第1法の式により比重 d^t を計算する.
- 41 また、試料及び水に対する測定を同一温度で行うとき(t'=t)、
- 42 第1法の式により温度t' \mathbb{C} における試料の密度 $\rho_{\mathtt{T}}^{t'}$ を計算するこ
- 43 とができる.

44

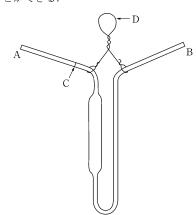


図2.56-1 シュプレンゲル・オストワルドピクノメーター

46 3. 第3法 浮きばかりによる測定法

47 浮きばかりをエタノール(95)又はジエチルエーテルで清浄に

- 3 した後、試料をガラス棒でよくかき混ぜ、浮きばかりを入れ、
- 49 それを規定された温度t C にし、静止したとき、メニスカスの
- 50 上縁で比重 d^{ℓ} 又は密度 ρ_{π}^{ℓ} を読む. ただし、温度 t^{ℓ} C はメニス
- 51 カスが検定されたときの温度を示す. なお, 読み方が表示して
- 52 ある浮きばかりでは、その方法に従う、また、試料の測定が行
- 52 める存さはがりては、その方法に促り、また、試験の側にかり 53 われた温度 t' C がメニスカスが検定されたときの温度に等しい
- 54 とき(t'=t), 第1法の式を用いて比重d'より温度t'℃における
- 55 試料の密度 ρ_{τ}^{f} を計算することができる. 56 4. 第4法 振動式密度計による測定法

7 振動式密度計による密度の測定は、液体又は気体試料を含む

- 58 セルの固有振動周期T(s)を測定することにより、試料の密度
- 59 を求める方法である. 密度を測定しようとする液体又は気体を
- 60 導入された試料セルに振動を与えるとき、試料セルは試料の質
- 61 量に依存した固有振動周期をもって振動する. 試料セルの振動
- 62 する部分の体積を一定とすれば、そのときの固有振動周期の2
- 63 乗と試料の密度との間には直線関係が成立する.
- 64 本法によって試料の密度を測定するためには、あらかじめ、
- 65 規定温度 t'℃において2種類の標準物質(密度 ρ s1, ρ s2)につき,
- 66 それぞれの固有振動周期 T_{S1} 及び T_{S2} を測定し、試料セル定数
- 67 $K_{t'}$ (g·cm⁻³s⁻²)を次式より定めておく必要がある.

68
$$K_{t'} = \frac{\rho \frac{t'}{S1} - \rho \frac{t'}{S2}}{T_{S1}^2 - T_{S2}^2}$$

- 69 通例,標準物質として水及び乾燥空気が用いられる.温度
- 70 t'Cにおける水の密度 ρ_s^t は表2.56-1より求め、乾燥空気の密
- 71 度 $\rho_{s_2}^{t'}$ は次式より計算する. ただし, 乾燥空気の気圧をpkPa
- 72 とする.
- 73 $\rho_{so}^{t'} = 0.0012932 \times \{273.15/(273.15 + t')\} \times (p/101.325)$
- 74 次にセル定数が定められた試料セルに試料を導入し、同様に
- 75 して試料の固有振動周期 Trを測定すれば、先に求めた標準物

2 2.56 比重及び密度測定法

用い、次式より試料の密度 $\rho_{\pi}^{t'}$ を求めることができる.

78
$$\rho_{\mathrm{T}}^{i'} = \rho_{\mathrm{S1}}^{i'} + K_{t'} (T_{\mathrm{T}}^{2} - T_{\mathrm{S1}}^{2})$$

温度t $^{\circ}$ $^{\circ}$ $^{\circ}$ の水に対する試料の比重 d_{t}^{t} は、表2.56-1に示した 79

温度t \mathbb{C} の水の密度 ρ_{S1}^{t} を用いて次式より求められる. 80

81
$$d_t^{t'} = \frac{\rho_T^{t'}}{\rho_{S1}^{t}}$$

4.1. 装置 82

振動式密度計は、通例、内容積約1 mLの管状でその一端を 83

固定したガラス製の試料セル、試料セルに初期振動を与える発 84

振器,固有振動周期の検出部及び温度調節部から構成される. 85

86 振動式密度計の試料セル室周辺の構造を図2.56-2に示す.

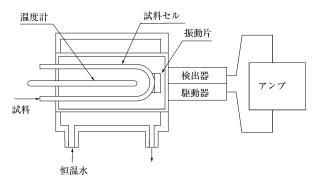


図2.56-2 振動式密度計 88

4.2. 操作法 89

87

試料セルと水及び試料を測定しようとする温度t' $\mathbb C$ にあらか 90

91 じめ調整しておく. 試料セルを水又は適当な溶媒を用いて洗浄

した後、乾燥空気を通気して十分に乾燥する. 乾燥空気の流れ 92

93 を止め、一定温度が保持されていることを確認した後、乾燥空

気の与える固有振動周期 Ts2を測定する. 別に、測定場所の大 94

気圧p kPaを測定しておく. 次に試料セルに水を導入し、水の 95

与える固有振動周期 Ts1を測定する. 水及び乾燥空気について

のこれらの値を用いて試料セル定数 Kt を定める. 97

98 次に試料セル中に試料を導入し,一定温度が保持されている

ことを確認した後,試料の与える固有振動周期75を測定する. 99

水及び試料の固有振動周期,水の密度 ρ_s^i 及び試料セル定数 K_t 100

より、試料の密度 ρ_{π}^{f} を求める. また、必要があれば、温度 ℓ C 101

の水に対する試料の比重 $d_{_t}^{'}$ は、表2.56-1に示した水の密度 102

103 $\rho_{s_1}^t$ を用いて計算される.

なお, 試料セル中に試料又は水を導入するとき, 気泡が入ら 104

105 ないよう注意する必要がある.

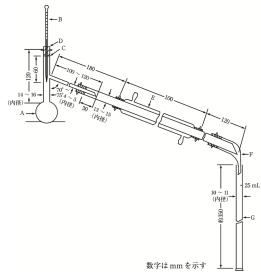
1 2.57 沸点測定法及び蒸留試験法

- 2 沸点の測定及び蒸留試験は、別に規定するもののほか、次の
- 3 第1法又は第2法による、沸点は、最初の留液5滴が冷却器の先
- 4 端から留出したときから、最後の液がフラスコの底部から蒸発
- 5 するときまでの温度とする. また, 蒸留試験は規定の温度範囲
- 6 の留分の容量を量るものである.

7 1. 第1法 規定の温度範囲が5℃未満のとき

8 1.1. 装置

9 図2.57-1に示すものを用いる.



- 11 A:蒸留フラスコ
- 12 B: 浸線付温度計
- 13 C: 浸線

10

- 14 D:コルク栓
- 15 E:冷却器
- 16 F: アダプター
- 17 G:メスシリンダー(25 mL, 0.1 mL目盛りのあるもの)

18 図2.57-1

19 1.2. 操作法

- 20 あらかじめ液温を測定した試料25~mLを0.1~mLの目盛りの
- 21 あるメスシリンダーGを用いて量り、内容 $50\sim60~\mathrm{mL}$ の蒸留
- 22 フラスコAに入れ、このメスシリンダーを洗わずに受器とし、
- 23 Aに沸騰石を入れ、浸線付温度計Bは浸線Cがコルク栓Dの下端
- 24 にくるように、また、水銀球の上端が留出口の中央部にくるよ
- 25 うに付け、Aに冷却器Eを連結し、EにはアダプターFを接続
- 26 し、Fの先端は受器のメスシリンダーGの口に僅かに空気が流
- 27 通するようにして差し込む. Aを覆う高さの風よけを付け, 適
- 28 当な熱源を用いてAを加熱する. ただし, 直火で加熱するとき
- 29 は、Aを耐熱性断熱材料の板[150 mm×150 mm, 厚さ約6
- 30 mmの耐熱性断熱材料製の板(又は150 mm×150 mmの金網に
- 31 厚さ約6 mmの耐熱性断熱材料を固着したもの)の中央に直径
- 32 30 mmの円形の穴をあけたもの]の穴にのせて加熱する.
- 33 別に規定するもののほか、測定温度200℃未満のものは1分
- 34 間4 ~ 5 mL, 200℃以上のものは1分間3 ~ 4 mLの留出速度
- 35 で蒸留し、沸点を読み取り、また、蒸留試験では留液の温度を
- 36 初めの試料の液温と等しくし、留分の容量を量る.
- 37 80℃以下で蒸留し始める液では、あらかじめ試料を10~
- 38 15℃に冷却してその容量を量り、蒸留中はメスシリンダーの
- 39 上部から25 mm以下を氷冷する.

- 40 気圧に対する温度の補正は0.36 kPaにつき0.1℃とし, 気圧
- 41 101.3 kPa未満のときはこれを加え, 101.3 kPaを超えるとき
- 42 はこれを減じる.
- 43 2. 第2法 規定の温度範囲が5℃以上のとき

44 2.1. 装置

- 45 第1法と同様の装置を用いる. ただし, 蒸留フラスコAは内
- 46 容 $200~\mathrm{mL}$, 首の内径 $18\sim24~\mathrm{mm}$ で内径 $5\sim6~\mathrm{mm}$ の留出管
- 47 が付いているものを用いる. また, 直火で加熱するとき用いる
- 48 耐熱性断熱材料製の板は中央部に直径50 mmの円形の穴をあ
- 49 けたものとする.

50 2.2. 操作法

- 51 あらかじめ液温を測定した試料100 mLを1 mLの目盛りのあ
- 52 るメスシリンダーを用いて量り、第1法と同様に操作する.

1 2.58 粉末 X 線回折測定法

本試験法は、三薬局方での調和合意に基づき規定した試験法である.

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

り示す. 4

3

◆粉末X線回折測定法は、粉末試料にX線を照射し、その物 5 6 質中の電子を強制振動させることにより生じる干渉性散乱X線

による回折強度を、各回折角について測定する方法である.◆ 7

化合物の全ての結晶相は特徴的なX線回折パターンを示す. 8

X線回折パターンは、微結晶又はある程度の大きさの結晶片か 9

らなる無配向化した結晶性粉末から得られる. 単位格子の種類 10

と大きさに依存した回折線の角度、主として原子の種類と配列 11

並びに試料中の粒子配向に依存した回折線の強度、及び測定装 12

置の解像力と微結晶の大きさ, 歪み及び試料の厚さに依存した 13

14 回折線の形状の3種類の情報が、通例、X線回折パターンから

得られる. 15

16 回折線の角度及び強度の測定は、結晶物質の結晶相の同定な どの定性的及び定量的な相分析に用いられる. また、非晶質と 17 結晶の割合の評価も可能である1). 粉末X線回折測定法は, 他 18 の分析試験方法と比べ、非破壊的な測定法である(試料調製は、 19

試料の無配向を保証するための粉砕に限られる). 粉末X線回 20

折測定は、低温・低湿又は高温・高湿のような特別な条件にお

いても可能である. 22

1. 原理 23

X線回折はX線と原子の電子雲との間の相互作用の結果生じ 24 る. 原子配列に依存して、散乱X線に干渉が生じる. 干渉は回 25 26 折した二つのX線波の行路差が波長の整数倍異なる場合に強め 27 られる. この選択的条件はブラッグの法則と呼ばれ, ブラッグ の式(次式)により表される(図2.58-1). 28

$2d_{hkl}\sin\theta_{hkl}=n\lambda$ 29

30

31

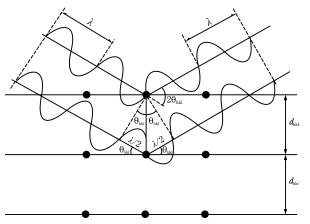


図2.58-1 ブラッグの法則に基づいた結晶によるX線回折

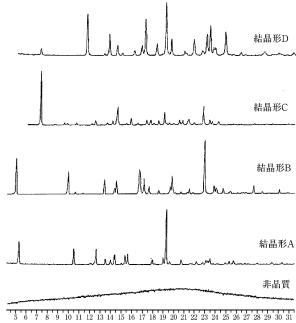
X線の波長λは、通例、連続する結晶格子面間の距離又は面 32 間隔 d_{kl} と同程度の大きさである。 θ_{kkl} は入射X線と格子面群と 33 34 の間の角度であり、sinθhklは連続する結晶格子面間の距離又は 面間隔 dkl と 反比例の関係となる. 35

36 単位格子軸に関連して、格子面の方向と間隔はミラー指数 (hkl)により規定される. これらの指数は、結晶面が単位格子 37

軸と作る切片の逆数の最も小さい整数である. 単位格子の大き

さは、軸長a, b, cとそれぞれの軸間の角度 α , β , γ により与 えられる.特定の平行なhkl面の組の格子面間隔は d_{hkl} により 表される、それぞれの格子面の同系列の面は1/n (nは整数)の 41 面間隔を持ち, nh, nk, nl面による高次の回折を示す. 結晶 のあらゆる組の格子面は、特定のλに対応するブラッグ回折角 43 θы を有する. 45 粉末試料は多結晶であり、いずれの角度θhklにおいてもブラ

46 ッグの法則で示される回折が可能となる方向を向いている微結 晶が存在する²⁾.一定の波長のX線に対して、回折ピーク(回折 47 線, 反射又はブラッグ反射とも呼ばれる)の位置は結晶格子(d 48 49 -間隔)の特性を示し、それらの理論的強度は結晶学的な単位 格子の内容(原子の種類と位置)に依存し、回折線形状は結晶格 子の完全性や結晶の大きさに依存する. これらの条件の下で, 51 回折ピーク強度は,原子配列,原子の種類,熱運動及び構造の 52 不完全性や測定装置特性などにより決められる. 回折強度は構 53 造因子, 温度因子, 結晶化度, 偏光因子, 多重度因子, ローレ 54 ンツ因子などの多くの因子に依存する. 回折パターンの主要な 56 特徴は、20の位置、ピーク高さ、ピーク面積及びピーク形状 (例えば、ピークの幅や非対称性、あるいは解析関数や経験的 な表現法などにより示される)である. ある物質の異なる五つ 59 の固体相で認められた粉末X線パターンの例を図2.58-2に示 60 す.



2θ(λ Cu) - Scale

61

62

63

64

65

67

図2.58-2 ある物質の五つの異なる固体相で認められた粉 末X線パターン(強度は規格化してある)

粉末X線回折測定では回折ピークに加えてある程度のバック グラウンドが発生し、ピークに重なって観察される. 試料調製 66 方法に加え, 試料ホルダーなど装置及び空気による散漫散乱や, 68 検出器のノイズ, X線管から発生する連続X線など, 装置側の 要因もバックグラウンドの原因となる. バックグラウンドを最 69 70 小限にし、照射時間を延長することによってピーク対バックグ 71 ラウンド比を増加させることができる.

72 2. 装置

2.1. 装置の構成 73

粉末X線回折測定は、通例、粉末回折計か粉末カメラを用い 74

る. 粉末回折計は、一般的に五つの主要な部分から構成されて 75

いる. それらはX線源, ビームの単色化, 平行化や集束のため 76

77 の入射光に関わる光学系、ゴニオメーター、ビームの平行化や

78 集束のための回折光にかかわる光学系及び検出器から構成され

79 る. 別にX線回折測定装置には、通例、データの収集及びデー

タ処理システムが必要であり、これらは装備されている. 80

相の同定, 定量分析, 格子パラメーターの測定など, 分析目 81

82 的に応じて、装置の異なる配置や性能レベルが必要となる. 粉

83 末回折パターンを測定するための最も簡単な装置は粉末カメラ

である、通例、写真フィルムにより検出するが、光子検出器が 84

組み込まれたブラッグーブレンターノ擬似集中法光学系が開発 85

されている. ブラッグーブレンターノ集中法光学系は現在広く 86

使用されているので,以下に簡潔に記載する. 87

装置の配置は、水平又は垂直な0/20の配置、若しくは垂直 88

89

90 入射X線ビームは試料面と θ の角度をなし、回折X線ビームは

試料面とは0の角度をなすが、入射X線ビームの方向とは20の 91

角度をなす. 基本配置を図2.58-3に示す. X線管から放射さ 92

93

れた発散ビーム(一次ビーム)は平行板コリメーターと発散スリ

94 ットを通過し、平らな試料面に入射する. 試料中の適切に配向 95 している微結晶により、20の角度に回折された全てのX線は、

96 受光スリットの一本の線に集束する. 二組目の平行板コリメー

ターと散乱スリットは、受光スリットの前か後のいずれかに設 97

98 置される. X線管の線焦点軸と受光スリット軸はゴニオメータ

ー軸から等距離に設定される. X線強度は, 通例, シンチレー 99

ション計数管, 密閉ガス比例計数管又はイメージングプレート, 100

若しくはCCD検出器のような二次元半導体検出器により求め 101

られる. 受光スリットと検出器は組み合わされており、焦点円 102

103 の接線方向に動く、 $\theta/20$ 走査では、ゴニオメーターは試料と

検出器を同軸方向に回転させるが、試料は検出器の半分の回転 104

速度で回転する. 試料面は焦点円の接線方向と同一となる. 平 105

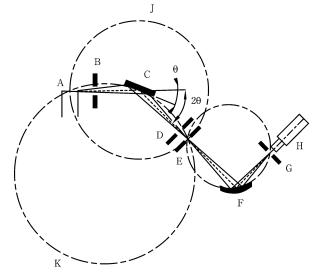
行板コリメーターはビームの軸方向発散を制限し、回折線の形 106

107 状に部分的に影響を与える.

108 回折計は透過配置でも使用できる. この方法の利点は選択配

109 向の影響を抑えられることである. 約 $0.5 \sim 2 \text{ mm}$ 径のキャピ

ラリーが微量試料の測定に使用される. 110



112 A·X線管

B:発散スリット

114 C: 試料

111

113

115

117

118

D: 反拡散スリット

116 E: 受光スリット

F:モノクロメーター G:検出器側受光スリット

119

120 J:回折計円

121 K: 焦点円

122 図2.58-3 ブラッグーブレンターノ集中法光学系の配置図

123 2.2. X線放射

実験室では、X線は熱電子効果により放出された電子を高電 124 圧による強い電場で加速し金属陽極に衝撃を与えることによっ 125 て得られる. 電子の多くの運動エネルギーは熱に変換されるた め、X線管の機能を保持させるためには、陽極の十分な冷却が 127 必要となる. 回転対陰極や最適化されたX線光学系を用いると, 128 129 20 ~ 30倍の輝度が得られる. もう一つの方法として, X線フ オトンはシンクロトロンのような大規模施設においても発生さ 130 131

れる. 高電圧で作動しているX線管から発生するX線のスペクトル 132 は、多色放射の連続的なスペクトル(バックグラウンド)と陽極 133 の種類によって決まる特性X線からなり、X線回折測定には、 134 特性X線だけが用いられる. X線回折に用いられる主な放射線 135 源には、銅、モリブデン、鉄、コバルト、クロムを陽極とする 136 137 真空管が用いられる. 有機物のX線回折測定においては, 通例, 138 銅, モリブデン, コバルトのX線が用いられる(コバルト陽極 は、X線ピークの明確な分離に適している). 使用するX線の選 定は、試料の吸収特性と試料中に存在する原子由来の蛍光発光 140 の可能性も考慮して行う. 粉末X線回折に使用するX線は, 通 141 142 例,陰極から発生する K_{α} 線である.したがって,発生したX線 143 からK。線以外の全ての成分を除去し、X線ビームを単色化しな ければならない、単色化は、通例、X線管より放出されるKa線 145 及びKg線の波長の間に吸収端を有する金属フィルターをKgフ ィルターとして用いて行われる.フィルターは、通例、単色X 146 線管と試料の間に置かれる. 単色X線ビームを得るより一般的 147148 な方法としては、大きなモノクロメーター用結晶(通例、モノ クロメーターと呼ばれる)を用いることである. この結晶は試 150 料の前又は後に設置され、 K_{α} 線及び K_{β} 線による特性X線ピーク を異なる角度に回折させることにより,一つの回折ピークのみ

3 2.58 粉末X線回折測定法

- 152
- $K_{\alpha 1}$ 線と $K_{\alpha 2}$ 線を分離することも可能である。ただし、フィル 153
- ターやモノクロメーターを用いて単色ビームを得る際、その強 154
- 度及び効率は低下する. Kn線及びKn線を分離するもう一つの
- 方法は、湾曲X線ミラーを使用することであり、これによって 156
- 157単色化, 焦点合わせ, 平行化を同時に行うことができる.

1582.3. 放射線防護

- 159 人体のいかなる部分へのX線の暴露も健康に有害である. し
- たがって、X線を使用する際には、当該作業者及びその周辺に 160
- いる人を保護するための適切な予防措置を講じることが必要で 161
- 162 ある. 放射線防護についての必要な訓練やX線暴露水準の許容
- 163 限度は、労働安全衛生法で定められている.

3. 試料の調製と取付け 164

- 粉末試料の調製と試料ホルダーへの適切な充塡は、得られる 165
- データの質に重大な影響を与えるので、特に粉末X線回折測定 166
- 法では重要な操作となる³. ブラッグ-ブレンターノ集中法光 167
- 学系の装置を用いた場合における試料調製及び充塡に起因する 168
- 主なエラーの要因を以下に示す. 169

170 3 1 試料の調製

177

182

- 171 一般的には、多くの結晶粒子の形態は試料ホルダー中で試料
- 172 に選択配向性を与える傾向がある. 粉砕により微細な針状晶又
- 173 は板状晶が生成する場合には、この傾向は特に顕著となる. 試
- 174料中の選択配向は種々の反射強度に影響を与え、その結果、完
- 全な無配向な試料で予測される反射に比べ, ある場合には強く, 175
- 176 ある場合には弱く観察される. 幾つかの手法が微結晶の配向の
- ランダム化(結果として選択配向が最小になる)のために用いら
- 178 れるが、最良で最も簡便な方法は、粒子径を小さくすることで
- ある. 微結晶の最適数は、回折装置の配置、必要な解像度及び 179
- 試料によるX線ビームの減衰の程度に依存する. 相の同定であ 180
- れば、通例、50 µm程度の粒子径によって十分な結果が得られ 181

る. しかしながら、過度の粉砕(結晶径が約0.5 μm以下となる

- 場合)は、線幅の広がりや下記のような、試料の性質の重大な 183
- 184変化の原因となることがある.
- (i) 乳鉢、乳棒、ボールなどの粉砕装置から発生する粒子 185
- による試料の汚染 186
- 187 (ii) 結晶化度の低下
- 188 (iii) 他の多形への固相転移
- 189 (iv) 化学的分解
- (v) 内部応力の発現 190
- 191 (vi) 固体反応
- したがって、未粉砕試料の回折パターンと粉砕した粒子径の 192
- 小さい試料の回折パターンを比較することが望ましい. 得られ 193
- た粉末X線回折パターンが利用目的に十分に適合するならば、 194
- 粉砕操作は不要である. 試料中に複数の相が存在し、特定の大 195
- 196 きさの粒子を得るためふるいを用いた場合には,組成が初期状
- 態から変化している可能性があることに注意すべきである. 197

198 4 装置性能の管理

- ゴニオメーターと入射及び回折X線ビーム光学装置には、調 199
- 整を必要とする多くの部分がある. 調整の程度や誤調整は、粉 200
- 末X線回折の測定結果の質に直接影響する. したがって、系統 201
- 202 誤差を最小限にするために、検出器で最適なX線強度が得られ
- 203 るように光学系及び機械システムなど, 回折装置の種々の部分
- 204 を注意深く調整しなければならない. 回折装置の調整に際して,
- 205 最大強度かつ最大解像度を探すことは容易ではない. したがっ

- を検出器に入射させる. 特殊なモノクロメーターの使用により、 206 て、手順どおりに調整を行い最適条件を求める必要がある. 回
 - 207 折装置には多くの配置方法があり、個々の装置は特別な調整方
 - 208 法を必要とする.
 - 209 回折装置全体の性能は、標準物質を用いて定期的に試験及び
 - 210 検査をしなければならない. この場合, 認証された標準物質の
 - 211 使用が望ましいが、分析の種類によっては他の特定の標準物質
 - 212 を使用することもできる.

213 5 定性分析(相の同定)

- 粉末X線回折による未知試料中の各相の同定は、通例、基準 214
- 215 となる物質について実験的に又は計算により求められる回折パ
- 216 ターンと、試料による回折パターンとの視覚的あるいはコンピ
- 217ューターによる比較に基づいて行われる.標準パターンは、理 218 想的には特性が明確な単一相であることが確認された試料につ
- 219 いて測定されたものでなければならない. 多くの場合, この方
- 220 法によって回折角20又は面間隔α及び相対強度から結晶性化合
- 物を同定することができる. コンピューターを用いた未知試料 221
- 222 回折パターンと標準データとを比較する場合,ある程度の20
- 223 範囲の回折パターン全体か、あるいは回折パターンの主要部分
- を用いるか、いずれかの方法により行われる。例えば、それぞ
- 225 れの回折パターンから得られた面間隔 d及び標準化した強度
- 226 I_{norm} の表,いわゆる (d, I_{norm}) 表は、その結晶性物質の指紋に
- 相当するものであり、データベースに収載されている単一相試
- 228 料の (d, I_{norm}) 表と比較対照することができる.
- 229 CuKa線を用いた多くの有機結晶の測定では、できるだけ0°
- 230 付近から少なくとも40°までの20の範囲で回折パターンを記録
- 231 するのが、通例、適切である。同一結晶形の試料と基準となる
- 232 物質との間の20回折角は, 0.2°以内で一致する. しかしながら, 233 試料と基準となる物質間の相対的強度は選択配向効果のためか
- 234 なり変動することがある. 転移しやすい水和物や溶媒和物は,
- 235 単位格子の大きさが変化することが知られており、その場合回
- 236 折パターン上、ピーク位置のシフトが生じる. これらの物質で
- 237は、0.2°を超える20位置のシフトが予期されることから、0.2°
- 238 以内というピーク位置の許容幅は適用しない. その他の無機塩
- 239 類等の試料については、20測定範囲を40°以上に拡大する必要
- がある. 一般的には、単一相試料の粉末X線回折データベース
- 241 に収載されている、10本以上の強度の大きな反射を測定すれ
- 242 ば十分である.

246

249

- 243 以下のように、相を同定することがしばしば困難であるか、
- あるいは不可能な場合がある. 244
- 245 (i) 結晶化していない物質, あるいは非晶質物質
 - (ii) 同定すべき成分が質量分率で少量(通例, 10%未満)
- (iii) 著しい選択配向性を示す 247
- (iv) 当該相がデータベースに収載されていない 248
 - (v) 固溶体の生成
- 250 (vi) 単位格子を変化させる不規則構造の存在
- 251 (vii) 多数の相からなる
- 252 (viii) 単位格子の変形
- (ix) 異なる相での構造類似性の存在 253

254 6. 定量分析

- 対象とする試料が最大一つの非晶質を含む複数の相からなっ 255 256 ている場合、各結晶相の割合又は非晶相の割合(容積比又は質
- 257 量比)を求めることは多くの場合可能である。定量分析は積分
- 強度、複数の個々の回折線のピーク高さ又は全体のパターンに 258
- 259 基づいて行われる4. これらの積分強度、ピーク高さ、全体の

4 2.58 粉末 X 線回折測定法

- 基準となる物質は、単一の相又は混合物である. 試料調製(試 312 ランド法のような、より精巧な方法を用いることもある. 261
- 料中では全ての相が均一に分散していることと各相の粒子径が 262
- 適切であることが測定結果の真度と精度に必須である)とマト 263
- 264 リックスの効果が定量分析における問題点である、最適の条件
- 265 が整えば、固体試料中の10%程度の結晶相を定量することは
- 266 可能である.
- 267 6.1. 多形試料
- 二つの多形相aとbからなる試料で、相aの割合 F_a は定量的に 268
- 次式で示される 269
- $F_{\rm a} = \frac{1 + K(I_{\rm b}/I_{\rm a})}{1 + K(I_{\rm b}/I_{\rm a})}$ 270
- この値は2相の強度比の測定と定数Kの値を得ることにより 271
- 求められる. Kは二つの純粋な多形相の絶対強度比 I_{oa}/I_{ob} であ 272
- り,標準試料の測定から求められる. 273
- 6.2. 標準試料を用いる方法 274
- 定量分析に用いられる方法には,外部標準法,内部標準法, 275
- 276 スパイキング法(標準添加法)がある.
- 277 外部標準法は最も一般的な方法であり、測定しようとする混
- 278 合物のX線回折パターンや各ピーク強度を,標準試料の混合物
- 279 を用いて測定した場合と比較する. 構造が明らかであれば、構
- 280 造モデルの理論強度と比較して求めることもできる.
- 内部標準法では、測定しようとする試料と回折パターンが重 281
- 282 ならず粒子径やX線吸収係数が同等な内部標準となる物質が,
- マトリックスの効果による誤差を少なくするために使用される. 283 既知量の内部標準となる物質を試料及び各標準試料の混合物に
- 添加する. これらの条件の下では、ピーク強度と濃度との間に 285
- 直線関係が成り立つ. 内部標準法では回折強度を正確に測定す 286
- 287 る必要がある.

284

- 288 スパイキング法(標準添加法)では、未知濃度の相 を含む混
- 289 合物に純粋な相 aを一定量加える. 添加量の異なる幾つかの試
- 290 料を調製し、強度対濃度プロットを作成するとき、x軸のマイ
- 291 ナスの切片が元の試料中の相aの濃度となる.
- 292 7. 非晶質と結晶の割合の評価
- 結晶と非晶質の混合物では、結晶相と非晶相の割合を幾つか 293
- 294 の方法で求めることができる. 試料の性質によって使用する方
- 295 法を選択する.
- 296 (i) 試料が異なる複数の結晶成分と一つの非晶質成分からな
- る場合は、各結晶相の量は適切な標準試料を用いることにより 297
- 298 求められ、非晶質の量はその差により間接的に推定される.
- 299 (ii) 試料が同じ元素組成の一つの結晶成分と一つの非晶質成
- 分からなる場合、1相性あるいは2相性の混合物であっても、 300
- 結晶相の量(結晶化度)は回折パターンの三つの面積を測定する 301
- ことで評価できる. 302
- A=試料中の結晶領域からの回折による全ピーク面積 303
- 304 B=領域Aの下部の全面積
- C=バックグラウンドの面積(空気による散乱, 蛍光, 装置 305
- 306 などによる)
- 307 これらの面積を測定することにより、およその結晶化度は次
- 式により求められる. 308
- 結晶化度(%)=100A/(A+B-C)309
- 310 本法は結晶化度を得る絶対的な方法ではなく, 一般的には,

パターンは対応する基準となる物質の値と比較される。ここで 311 比較の目的にのみ利用可能である点に注意すべきである。ルー

313 8. 単結晶構造解析

- 314 一般的に結晶構造は単結晶を用いて得られたX線回折データ
- 315 から決定される. しかしながら, 有機結晶では格子パラメータ
- 316 一が比較的大きく、対称性が低く、通常は散乱特性が極めて低
- 317 いため、その構造解析を行うことは容易ではない. ある物質の
- 318 結晶構造が既知である場合は、対応する粉末X線回折パターン
- 319 の計算が可能であり、相の同定に利用可能な選択配向性のない
- 320 標準粉末X線回折パターンが得られる.
- 1) 結晶構造の決定・精密化,結晶相の結晶学的純度の測定, 321
- 結晶組織の評価など、結晶性医薬品に適用可能な粉末X線回 322
- 折法の応用例はほかにも多く存在するが、ここでは詳述しな 323 324 1/1
- 325 ²⁾ X線回折測定のための「理想的な」粉末は、無配向化した 多数の小球状微結晶(干渉回折する結晶性領域)である. 微結 326
- 晶数が十分多数であれば、いかなる回折方位でも再現性のあ 327 328 る回折パターンが得られる.
- 329 3) 同様に、温度、湿度などの影響で、測定中に試料の性質変
- 330 化が認められることがある. 331 4) もし、全ての成分の結晶構造が既知の場合、リートベルト
- (Rietveld)法により高精度の定量分析が可能である.成分構 332
- 333 造が既知ではない場合、ポーリー(Pawley)法又は最小二乗
 - 法を用いることができる.

334

1 2.59 有機体炭素試験法

- 有機体炭素試験法は,水中に存在する有機物を構成する炭素 2
- (有機体炭素)の量を測定する方法である. 通例, 有機物を燃焼 3
- により分解する乾式分解法や、有機物を紫外線照射又は酸化剤
- を添加することにより分解する湿式分解法で二酸化炭素に分解 5
- 6 した後、赤外線分析法、電気伝導率測定法又は比抵抗測定法な
- どの適当な方法で二酸化炭素の量を定量し、その値から水中に
- 存在する有機体炭素の量を求める方法である. 8
- 水中に存在する炭素には有機体の炭素と無機体の炭素があり,
- 測定に際しては水中の総炭素量を測定した後、無機体の炭素の 10
- 量を差し引くか, あらかじめ水中の無機体の炭素を除去した後, 11
- 残った有機体炭素の量を測定する. 12

1 装置 13

- 試料導入部, 分解部, 二酸化炭素分離部, 検出部及びデータ 14
- 処理装置又は記録装置よりなる有機体炭素測定装置で、有機体 15
- 炭素を0.050 mg/L以下まで測定可能な装置を用いる. 16
- 17 試料導入部は試料をマイクロシリンジを用いて注入するか,
- 又は適当なサンプリング装置により一定量の試料を注入できる 18
- 19 構造を持つ. 分解部は乾式分解法による装置においては、各装
- 20 置により規定された一定温度に調節された燃焼管及び加熱用電
- 気炉などからなり、また、湿式分解法による装置においては、 21
- 酸化反応用容器、紫外線ランプ、分解助剤注入装置及び加熱装
- 置などからなる. なお、分解部はドデシルベンゼンスルホン酸
- ナトリウム溶液(0.806 mg/L)の有機体炭素量を測定するとき, 24
- 炭素として0.450 mg/L以上を検出できる装置を用いる. 二酸
- 化炭素分離部は、分解により生じた二酸化炭素中の水分を除去 26
- 27 する装置又は試料分解物から二酸化炭素を分離する装置である.
- 28 検出器は赤外線ガス分析計,電気伝導率計(導電率計)又は比抵
- 抗計などが用いられ、二酸化炭素分離部より導入された二酸化 29
- 炭素をその濃度に比例した電気信号に変換するものである. デ ータ処理装置は、検出器により変換された電気信号から試料中 31
- の有機体炭素濃度を算出するもので、記録装置は検出器により 32
- 33 変換された電気信号の強さを記録するものである.

2. 試薬,標準液 34

30

- (i) 有機体炭素の測定に用いる水(測定用水):標準液又は分 35
- 解助剤などの調製及び試験器具の最終すすぎなどに用いる水で, 36
- 37 その有機体炭素値は,容器に採取して有機体炭素の測定を行う
- とき、その炭素値が0.250 mg/L以下のものを用いる. 38
- (ii) フタル酸水素カリウム標準液:標準液の濃度は各装置の 39
- 指定による. フタル酸水素カリウム(標準試薬)を105℃で4時間 40
- 乾燥し、デシケーター(シリカゲル)で放冷した後、その一定量 41
- を正確に量り, 測定用水を加えて調製する. 42
- (iii) 無機体炭素測定用標準液:標準液の濃度は各装置の指定 43
- による. 炭酸水素ナトリウムをデシケーター(硫酸)で18時間以 44
- 上乾燥する. 別に、炭酸ナトリウム(標準試薬)を500 ~ 600℃ 45
- で30分間乾燥し、デシケーター(シリカゲル)で放冷する. これ 46
- らの一定量を、その炭素量が1:1になるように正確に量り、 47
- 48 測定用水を加えて調製する.
- (iv) 分解助剤:ペルオキソ二硫酸カリウム又はこれと同一の 49
- 目的に使用し得る物質の一定量に測定用水を加えて溶かし、各 50
- 装置で規定された濃度に調整する.
- 52 (v) 無機体炭素除去用ガス及びキャリヤーガス:窒素,酸素

- 又はこれと同一の目的に使用し得る物質を用いる.
- (vi) 無機体炭素除去用酸:塩酸,リン酸又はこれと同一の目
- 的に使用し得る物質に測定用水を加えて希釈し、各装置で指定
- された濃度に調整する.

57 3. 試験器具

- 58 (i) 試料採取用容器及び試薬調製用容器:容器表面から有機
- 体炭素を溶出しないような材質、例えば硬質ガラス製の容器を
- 60 用い、薄めた過酸化水素(30) (1→3)/希硝酸混液(1:1)に浸漬
 - し、測定用水で十分に洗浄したものを用いる.
- 62 (ii) マイクロシリンジ:水酸化ナトリウム溶液(1→20)/エ
- タノール(99.5)混液(1:1)又は薄めた塩酸 $(1\rightarrow 4)$ で洗浄し、測
- 定用水で十分に洗浄したものを用いる.

4. 操作法 65

- 測定の方法はそれぞれの装置に適する方法による. 装置はフ 66
- タル酸水素カリウム標準液を用いて、使用する装置が指定する 67
- 操作方法により、校正を行う. 68
- 装置は試験対象とする水の製造ライン内に組み込んで設置す 69
- 70 ることが望ましい. 試料を容器に採取した後, 測定を行うとき,
- 試料採取及び測定は有機溶媒及びこれと同様に本試験の結果に
- 72 影響を与える物質の使用を禁止した,できるだけ清浄な環境の
- もとで行い、できるだけ大きい容器に大量の試料を採取して行 73
- うことが望ましい. また, 測定は試料採取後できるだけ速やか
- 75 に行うことが望ましい.

76 4.1. 総炭素量から無機体炭素量を差し引き、有機体炭素量を

77 測定する方法

- 各装置の操作法に従い、予想される総炭素量が適切に測定で 78
- きる量の試料を試料導入部より注入する. 試料中の有機体炭素
- 及び無機体炭素を分解し、生成した二酸化炭素を検出部で検出 80
- し、データ処理装置又は記録装置を用いて試料中の総炭素量を 81
- 82 測定する. 次に試料中の無機体炭素量のみを測定するように装
- 83 置を設定し、総炭素量の測定と同様に操作し、無機体炭素の量
- 84 を測定する.この値を総炭素量から差し引くことにより、試料
- 中の有機体炭素の量を測定する. 85

86 4.2. あらかじめ無機体炭素を除去した後,有機体炭素量を測

87 定する方法

- 88 試料に無機体炭素除去用酸を添加し, 窒素などの無機体炭素
- 除去用ガスを吹き込み、無機体炭素を除去した後、各装置の操 89
- 作法に従い、予想される有機体炭素量が適切に測定できる量の
- 91 試料を試料導入部より注入する. 試料を分解し, 生成した二酸
- 92 化炭素を検出部で検出してデータ処理装置又は記録装置により
- 93 有機体炭素の量を測定する.また、装置内において無機体炭素
- を除去した後、有機体炭素を測定する装置にあっては、各装置 94
- の操作法に従い、予想される有機体炭素量が適切に測定できる
- 96 量の試料を試料導入部より注入する.装置の分解部において試
- 97 料に無機体炭素除去用酸を添加し,無機体炭素除去用ガスを吹 き込み,無機体炭素を除去した後,有機体炭素を分解し,生成
- した二酸化炭素を検出部で検出してデータ処理装置又は記録装 99
- 置により有機体炭素の量を測定する.

1 2.60 融点測定法

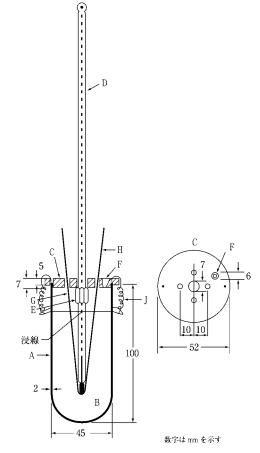
- 融点とは, 通例, 結晶性物質が加熱により融解し, 固相と液 2
- 相が平衡状態にあるときの温度と定義されるが、実用的には試 3
- 料の加熱昇温過程での状態変化を観察し、融け終わりの温度を
- 測定して,これを融点とする.融点は,純物質においてはそれ 5
- 6 ぞれの物質に固有の値を示すことから、物質の同定、確認に用
- 7 いられるほか、純度の指標ともなる.
- 8 融点は、次のいずれかの方法で測定する. 比較的純度が高く、
- 粉末状に試料を調製できる物質の融点は第1法により、水に不
- 溶性で粉末にしにくい物質の融点は第2法により、ワセリン類 10
- の融点は第3法により測定する. 11
- 測定は、別に規定するもののほか、第1法により行う. 12

1. 第1法 13

- 通例, 比較的純度が高く, 粉末状に試料を調製できる物質に 14
- 適用する. 15

1.1. 装置 16

- 17 図2.60-1に示すものを用いる. ただし、攪拌、加温及び冷
- 却操作等が自動化された装置を用いることができる. 18



- 20 A:加熱容器(硬質ガラス製)
- 21

19

28

29

- C: ポリテトラフルオロエチレン製蓋
 - D · 浸線付温度計
- 23 24 E:温度計固定ばね
- 25 F: 浴液量加減用小孔
- 26 G: コイルスプリンク
- 27 H·毛細管
 - J: ポリテトラフルオロエチレン製蓄固定ばね

図2.60-1 融点測定装置

- 30 (i) 浴液: 通例, 常温における動粘度 $50 \sim 100 \text{ mm}^2/\text{s}$ の澄
- 明なシリコーン油を用いる.
- (ii) 浸線付温度計:測定温度範囲により、1~6号の温度計 32
- がある. 融点が50℃未満のときは1号, 40℃以上100℃未満の
- ときは2号,90℃以上150℃未満のときは3号,140℃以上 34
- 35 200℃未満のときは4号, 190℃以上250℃未満のときは5号,
- 36 240℃以上320℃未満のときは6号を用いる.
- 37 (iii) 毛細管: 内径0.8 ~ 1.2 mm, 長さ120 mm, 壁の厚さ
- $0.2 \sim 0.3 \text{ mm}$ で一端を閉じた硬質ガラス製のものを用いる. 38

1.2. 操作法 39

- 40 試料を微細の粉末とし、別に規定するもののほか、デシケー
- 41 ター(シリカゲル)で24時間乾燥する.また、乾燥後とあるとき
- は、乾燥減量の項の条件で乾燥したものを用いる. 42
- この試料を乾燥した毛細管Hに入れ、閉じた一端を下にして 43
- ガラス板又は陶板上に立てた長さ約70 cmのガラス管の内部に 44
- 落とし、はずませて固く詰め、層厚が $2.5 \sim 3.5 \text{ mm}$ となるよ 45
- うにする. 46
- 浴液Bを加熱し、予想した融点の約10℃下の温度まで徐々に 47
- 48 上げ、浸線付温度計Dの浸線を浴液のメニスカスに合わせ、試
- 料を入れた毛細管をコイルスプリングGに挿入し、試料を詰め
- 50 た部分が温度計の水銀球の中央にくるようにする.次に1分間
- に約3℃上昇するように加熱して温度を上げ、予想した融点よ
- 52 り約5℃低い温度から1分間に1℃上昇するように加熱を続ける.
- 53 試料が毛細管内で液化して, 固体を全く認めなくなったとき
- の温度計の示度を読み取り、融点とする.

55 1.2.1 装置適合性

- 56 装置適合性の確認は、装置適合性確認用標準品を用いて定期
- 57 的に行う. 装置適合性確認用標準品は,2~5号温度計を用い
- る場合の装置適合性評価のために調製されたものであり、異な 58
- る融点を持つ六種の高純度物質(アセトアニリド,アセトフェ
- ネチジン, カフェイン, スルファニルアミド, スルファピリジ 60
- ン, ワニリン)が選択されており, それぞれの物質の融点MPi 61
- 62 (融け終わり温度)が表示される. 予想される試料の融点に合わ
- せて温度計及び装置適合性確認用標準品を選択し、操作法に従 63
- って装置適合性確認用標準品の融点を測定するとき, ワニリン
- 65 及びアセトアニリドの融点が $MP_i \pm 0.5$ °C, アセトフェネチジ
- 66 ン及びスルファニルアミドの融点が $MP_{\rm f}\pm 0.8^{\circ}$ C, スルファピ
- 67 リジン及びカフェインの融点が $MP_{i}\pm 1.0$ \mathbb{C} の範囲にあるとき,
- 装置の適合性が確認されたものとする. ただし, 上記の測定は 繰り返し3回行い、その平均値をもって融点とする. なお、不
- 適合と判定されたとき、上記の操作法に従って試料の充塡、温 70
- 度計及び毛細管の位置、浴液の加熱・攪拌、温度上昇速度の制 71
- 御等が正しく行われているか確認し、再試験を行う. これらの 72
- 条件設定が正しく行われていても、なお上記の判定基準に適合 73
- 74 しないとき, 浸線付温度計の再検定又は交換を行う必要がある.

75 2. 第2法

68

脂肪, 脂肪酸, パラフィン又はろうなどに適用する. 76

772.1. 装置

82

- 78 第1法の装置に替えて,水を入れたビーカーを浴液及び加熱
- 容器として用いる. 温度計は、浸線付温度計又は全没式温度計 79
- を用いる.また、毛細管は、第1法で規定したものと同様なも
- ので、両端を開いたものを用いる. 81

2.2. 操作法

試料を注意しながらできるだけ低温で融解し、これを、泡が 83

2 2.60 融点測定法

- 84 入らないようにして毛細管中に吸い上げ、約10 mmの高さと
- 85 する. 毛細管から試料が流出しないように保ち, 10℃以下で
- 86 24時間放置するか又は少なくとも1時間, 氷上に放置した後,
- 87 試料の位置が水銀球の中央外側にくるようにゴム輪で温度計に
- 88 取り付ける. 毛細管を取り付けた温度計を水を入れたビーカー
- 89 に入れ、試料の下端を水面下30 mmの位置になるよう固定す
- 90 る. 水を絶えずかき混ぜながら加温して、予想した融点より
- 91 5℃低い温度に達したとき、1分間に1℃上昇するように加熱を
- 92 続ける. 毛細管中で試料が浮上するときの温度計の示度を読み
- 93 取り、融点とする.

94 3. 第3法

95 ワセリン類に適用する.

96 3.1. 装置

- 97 第1法の装置に替えて、水を入れたビーカーを浴液及び加熱
- 98 容器として用いる. 温度計は、浸線付温度計又は全没式温度計
- 99 を用いる.

100 3.2. 操作法

- 101 試料をよくかき混ぜながら徐々に90 ~ 92℃まで加熱して融
- 102 解した後、加熱をやめ、試料の融点より8~10℃高い温度と
- 103 なるまで放冷する. 温度計を5℃付近に冷却し、ぬぐって乾燥
- 104 し、直ちに水銀球の半分を試料中に差し込む、直ちに抜き取り、
- 105 垂直に保ち、放冷し、付着した試料が混濁してきたとき、
- 106 16℃以下の水中に5分間浸す. 次に試験管に温度計を挿入し,
- 107 温度計の下端と試験管の底との間が15 mmになるようにコル
- 108 ク栓を用いて温度計を固定する. この試験管を約16℃の水を
- 109 入れたビーカー中に吊るし、浴液の温度が30℃になるまでは1
- 110 分間に2℃上昇するように、その後は1分間に1℃上昇するよう
- 111 に加熱を続ける. 温度計から、融解した試料の最初の1滴が離
- 112 れたときの温度を測定する. この操作を3回行い, 測定値の差
- 113 が1℃未満のときはその平均値をとり、1℃以上のときは更に
- 114 この操作を2回繰り返し、合わせて5回の繰り返し試験の平均
- 115 値をとり、融点とする.

1 2.61 濁度試験法

- 2 濁度試験法は、純度試験の溶状の試験において、濁度(濁り
- 3 の度合い)の判定に用いる.
- 4 医薬品各条における規格は、原則として、目視法で規定する.

5 1. 目視法

- 6 本試験法は、白色の(又は淡く着色した)微粒子による濁りの
- 7 度合の判定に用いる. 着色試料では濁りを薄く認識する傾向が
- 8 あり、比較液も同様に着色したものを用いなければ正しい比較
- 9 は難しい.

10 1.1. 濁りの比較液

- 11 ホルマジン乳濁標準液5 mL, 10 mL, 30 mL及び50 mLを
- 12 正確にとり、それぞれ水を加えて正確に100 mLとし、濁りの
- 13 比較液Ⅰ,濁りの比較液Ⅱ,濁りの比較液Ⅲ及び濁りの比較液
- 14 Ⅳとする. 用時振り混ぜる. 濁りの比較液 I, 濁りの比較液 II,
- 15 濁りの比較液Ⅲ及び濁りの比較液Ⅳの濁度は、それぞれ3
- 16 NTU, 6 NTU, 18 NTU及び30 NTUに相当する.

17 1.2. 操作法

- 18 検液,水又は検液の調製に用いた溶媒,必要に応じて新たに
- 19 調製した濁りの比較液を、それぞれ内径15~25 mmの無色透
- 20 明の平底試験管に液層が深さ40 mmになるようにとり、散乱
- 21 光中で黒色の背景を用い、真上から観察して比較する. 散乱光
- 22 は、濁りの比較液 I が水と、また、濁りの比較液 II が濁りの比
- 23 較液 I と容易に区別し得る明るさとする.
- 24 なお、濁りの比較液の測定は、濁りの程度が水又は検液の調
- 25 製に用いた溶媒と差がないと容易に判断できず、澄明が明確で
- 26 ない場合に行う.

27 1.3. 判定

- 28 検液の澄明性が水又は検液の調製に用いた溶媒と同じか、そ
- 29 の濁度が濁りの比較液 I 以下のとき、澄明とすることができる.
- 30 検液の濁度が濁りの比較液 I を超える場合には、次のように判
- 31 定する. 検液の濁度が濁りの比較液 I を超えるが、濁りの比較
- 32 液Ⅲ以下の場合は、「濁りの比較液Ⅲ以下」とする. 同様に、
- 33 検液の濁度が濁りの比較液Ⅱを超えるが、濁りの比較液Ⅲ以下
- 34 の場合は「濁りの比較液Ⅲ以下」と、また、濁りの比較液Ⅲを
- 35 超えるが、濁りの比較液IV以下の場合は「濁りの比較液IV以
- 36 下」とする.濁りの比較液IV以上の場合は「濁りの比較液IV以
- 37 上」とする.

38 1.4. 試液

- 39 ホルマジン乳濁標準液:ホルマジン乳濁原液3 mLを正確に
- 40 量り、水を加えて正確に200 mLとする. 調製後24時間以内に
- 41 使用する. 用時よく振り混ぜて用いる. 濁度は60 NTUに相当
- 42 する.

43 2. 光電光度法

- 44 濁度は、濁った溶液や懸濁液における、サブミクロンレベルの
- 45 光学密度の不均一さに基づく光の吸収や散乱を機械的に測定して
- 46 評価することができる. 光電光度法は目視法よりも客観的な判
- 47 別が可能である. 散乱光や透過光の測定に基づいて濁度を求め
- 48 ることができるが、試験法には測定方式、光源等を規定し、測
- 49 定値の比較に際しては、同じ測定方式、同じ光源を用いる必要
- 50 がある.
- 51 いずれの場合にも、濁度と濃度の直線関係は少なくとも4濃
- 52 度で作成した検量線で示されなければならない. 着色試料では、

53 色による吸収が、入射光及び散乱光強度を減らして、濁度を低

54 く見積もる傾向があるため、主に透過散乱法が使われる.

55 2.1. 透過光測定法

56 濁った液に光を照射すると、濁りの粒子に散乱されて透過光

57 が減少する.一定のサイズの粒子が均一に分散していれば、小

58 さい粒子が低濃度で含まれるときには、濁度と濃度が直線関係

59 にある. 分光光度計又は光電光度計による紫外可視吸光度測定

60 法 〈2.24〉 により濁りを測定できる. 高濃度の測定が可能であ

61 るが、試料の着色の影響を受けやすいため、色の吸収による妨

62 害をできるだけ避けるために、通例、660 nm付近の波長で測

63 定する.

64 2.2. 散乱光測定法

65 濁った液を観察するとき、濁りの粒子による光の屈折により濁っ

3 て見える(チンダル現象). 濁った液に入った光は、一部は透過し、

67 一部は吸収され、残りは懸濁粒子によって散乱される. 散乱光測定

68 法は、濁度の低い領域で、検出器の応答と散乱濁度単位(NTU)

69 とが直線関係にあるが、濁度が増加すると、全ての粒子が入射

70 光にさらされず、散乱光は検出器に達するまでに妨害されるよ

71 うになる.

72 2.3. 透過散乱法

73 透過散乱法では、散乱光の測定と同時に透過光を測定し、散

74 乱光量/透過光量の強度比から濁度を測定する.この方法では,

75 試料の色によって減少する入射光の量を補正できるため、試料

76 の着色の影響を受けない. 透過散乱法の測定を積分球を用いて

77 行う場合には、特に積分球測定法と称し、濁りの粒子により生

78 じる散乱光を測定するとともに、全透過光量を測定し、それら

79 の比率から濁度を求めることができる.

80 2.4. 光電光度法の規格への適用

81 光電光度法による検液の濁度は、必要に応じて、濁りの比較

82 液 I ~ IVと水又は使用された溶媒などの濁度既知の標準液を

83 用いて, NTU単位へ変換することにより, 医薬品各条の適否

84 の判定に使用できる. 自動校正可能な装置では、濁度既知の標

85 準液で校正し、直接、NTUで表される測定値を得る. 得られ

86 た測定値を、規定された規格値と比較する. 87 なお、濁度測定法の単位として、NTUを用いることが多い

88 が、NTUはタングステンランプを用いて、90±30°の散乱光を

89 入射光強度に対して測定する機械を用いる場合の単位であり、

90 860 nmの赤外線を光源とし、90±2.5°の散乱光を入射光強度

91 に対して測定する機器の場合には、単位としてFNUが使用さ

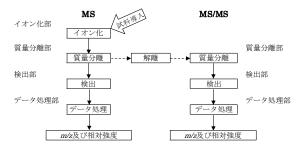
92 れる. 値の小さい領域(40 NTUまで)では、NTUと等価である.

93 なお、ホルマジンの濃度単位で、精製水1 Lに1 mgのホルマジ

94 ンを分散したものを1度とするFTUも使用される.

1 2.62 質量分析法

質量分析(Mass spectrometry: MS)は、分子をイオン化さ せ,統一原子質量単位に対する比で表したイオンの相対質量 3 (m)をイオンの電荷数(z)で割って得られる無次元量のm/z値 4 に応じてイオンを分離検出する方法であり,物質の確認,純度 5 の試験などに用いる. 統一原子質量単位は基底状態の12Cの12 6 7 分の1の質量であり、原子、分子及びイオンの質量を表す際に 用いられる. 測定結果は、イオンのm/z値をx軸に、それに対 8 9 する信号の相対強度をy軸に示したマススペクトルとして示さ れる. 試料分子を構成する各元素の単一同位体(通常, 天然存 10 在比が最大の同位体)だけからなる分子又はイオンの精密質量 11 をモノアイソトピック質量という. 通常, マススペクトル上に 12 13 は、モノアイソトピックイオンとともにその同位体イオンが存 在する. 分子量関連イオンのm/z値から試料分子の質量を求め 14 ることが可能であり、フラグメントイオンが観測される場合に 15 は、フラグメントイオンの質量、分子量関連イオンとフラグメ 16 ントイオンの質量差などから構造の確認や推定を行うことが可 17 能である. タンデム質量分析(MS/MS)は、m/z値により選択 18 されたプリカーサーイオンを解離させ、生じたプロダクトイオ 19 20 ンを質量分析に供する手法である. 観測したプロダクトイオン のm/z値により、構造の確認や推定を行うことが可能である. 21



質量分析及びタンデム質量分析の概念図を図1に示す.

図2.62-1 MS及びMS/MSの概念図

1. 質量分析計 25

22

23

24

26 質量分析計は,通常,試料導入部,イオン化部(イオン源),

質量分離部,検出部及びデータ処理部からなる. また,質量分 27

28 離部などを高真空に保つための排気系を備える(図2.62-1).

1.1. 試料導入部 29

イオン化部への試料の導入法としては、溶液試料などをシリ 30 ンジポンプやキャピラリーチップなどを利用してイオン化部に 31 導入する直接注入法, また, 液体や固体試料をガラス管などに 32 33 詰め、イオン化部の電子線や反応イオン雰囲気のごく近傍まで 導入する直接導入法などがある. さらに、ガスクロマトグラフ 34 ィー,液体クロマトグラフィー,キャピラリー電気泳動などの 35

36 分離分析法により分離した各成分を連続的にイオン化部に導入

37 する方法などがある.

1.2. イオン化部

38 質量分析計に導入された試料はイオン化部においてイオン化 39 され,正又は負の電荷を有するイオンを生成する.質量分析法 40 には様々なイオン化法があり、測定対象となる試料の極性や分 41 子量及び目的などに応じて最適なイオン化法を選択することが 重要となる. 代表的なイオン化法は以下のとおりである.

1.2.1. 電子イオン化(Electron ionization: EI)法

45

52

63

64

65

66

67

68

69 70 される.

よりイオン化し,分子イオンM^{+・}や試料分子の構造情報を持つ 46 フラグメントイオンを生じるイオン化法である. 分子量が 47 48 1000程度以下の低分子量で揮発性試料や気体試料などの非極 49 性分子をイオン化するのに適している. 再現性の高いフラグメ ンテーションパターンを有するマススペクトルが得られること 50 51 から、データライブラリーを利用した化合物の同定などに利用

気化した試料分子Mが熱電子のエネルギー(通常は70 eV)に

1.2.2. 化学イオン化(Chemical ionization: CI)法 53

54 気化した試料分子が、イオン化室に導入したメタンやイソブ 55 タン、アンモニアなどの試薬ガスから熱電子のエネルギーによ り生成した反応イオンとのイオン分子反応によりイオン化し, 56 プロトン付加分子 $[M+H]^+$ や脱プロトン分子 $[M-H]^-$ あるい 57 は反応イオン付加分子などが生じる. EI法に比べて生成する 58 イオンの内部エネルギーが小さくなるので、フラグメンテーシ 59 ョンは起こりにくい.

エレクトロスプレーイオン化 (Electrospray 1 2 3 61 62 ionization: FSI) 法

試料溶液を先端が高電圧に印加されたキャピラリーに通し噴 霧すると帯電した霧状の液滴が生成する. さらに、溶媒の蒸発 に伴い液滴の電荷密度が増大した後、試料分子がイオン化し、 $[M+H]^+$ や $[M-H]^-$ あるいはアルカリ金属イオン付加分子な どが生じる. 比較的高極性の低分子から高分子量の試料のイオ ン化に利用され, $[M+nH]^{n+}$ や $[M-nH]^{n-}$ などのような多価 イオンを生成しやすい性質を利用してペプチドやタンパク質, 多糖などの生体高分子の測定にも応用される.

1.2.4. 大気圧化学イオン化(Atmospheric pressure chemical 71 72 ionization: APCI)法

73 試料溶液を加熱キャピラリーに通し窒素ガスによる気化・噴 霧を行い、高電圧の針電極によるコロナ放電を起こすと溶媒分 74 75 子がイオン化する. この溶媒イオンとのイオン分子反応によっ 76 て試料分子がイオン化し, $[M+H]^{+}$ や $[M-H]^{-}$ あるいはアル カリ金属イオン付加分子などが生じる. 分子量1500程度以下 77 の非極性から高極性化合物のイオン化に適している. 78

79 1.2.5. マトリックス支援レーザー脱離イオン化 (Matrixassisted laser desorption/ionization: MALDI)法 80

81 試料とα-シアノ-4-ヒドロキシケイ皮酸やシナピン酸な どのマトリックスを混合したものにパルスレーザーを照射する 82 とマトリックスの電子励起に伴い試料分子が瞬時に気化・イオ 83 ン化する. このときマトリックスと試料分子の間でプロトンの 84 授受が起こり、 $[M+H]^+$ や $[M-H]^-$ あるいはアルカリ金属イ 85 オン付加分子などが生じる. 適切なマトリックスを選択するこ 86 とにより,数百の低分子量から数十万の高分子量までの化合物 87 88 のイオン化が可能である. 測定に必要な試料量が微量であるこ とからペプチドやタンパク質などの生体由来試料のイオン化に 89 90 利用される.

1.2.6. その他のイオン化法 91

その他のイオン化法として、電界イオン化(Field 92 ionization: FI)法, 電界脱離(Field desorption: FD)法, 高速 93 原子衝撃(Fast atom bombardment: FAB)法, 二次イオン質 94 量分析(Secondary ion mass spectrometry: SIMS)法, 大気圧 95 96 光イオン化(Atmospheric pressure photoionization : APPI)法 や励起したヘリウムとの衝突反応によるイオン化を利用し、開

2 2.62 質量分析法

放空間において物質表面の揮発性成分を直接イオン化できる方

法など様々なイオン化法が開発されている. 99

1.2.7. 試料導入法とイオン化法 100

各イオン化法は試料導入法と密接に関係している. ガスクロ 101

マトグラフィー質量分析の場合、キャピラリーカラムで分離し 102

103 た気化成分を直接高真空のイオン化部に導入し、EI法やCI法

などによりイオン化する.液体クロマトグラフィー質量分析の 104

105 場合、カラムで分離した液相中の試料成分を大気圧下で噴霧し、

高真空の質量分離部へ移送するためのインターフェースにおい 106

て、ESI法やAPCI法などによりイオン化する.このとき、用 107

108 いる移動相はカラム分離とイオン化の両方に適した組成となる

109 よう考慮する必要がある. また、キャピラリー電気泳動質量分

110 析として用いる場合、通常はキャピラリー先端で泳動液に適当

111 な溶液を混合して流量を調整後, ESI法などによりイオン化す

112 る.

113 1.3. 質量分離部

質量分離部では、イオン化部において生成したイオンが m/z 114

115 値に基づいて分離される. その結果, 対象とする試料に由来す

116 るイオンの質量や相対存在量を測定することができる. 質量分

離部には次のようなものがある. 117

1.3.1. 四重極型分離部(Quadrupole:Q) 118

119 四重極型分離部では、並行に配置された4本の棒状電極に高

120 周波交流電圧と直流電圧が重ねて印加されている. この空間に

121 進入したイオンは、そのm/z値に応じて振動するが、ある特定

122のm/z値を持つイオンだけが安定した軌道を持ち、通り抜ける

ことができる. 印加電圧を変化させることにより、m/z値の異 123

124 なるイオンが分離部を通過し、マススペクトルが得られる. 一

般的に四重極型分離部の質量分解能は低いが、比較的広いダイ 125

ナミックレンジを持ち,装置は簡易で小型化が可能であること 126

から, 汎用装置として定性及び定量分析に幅広く用いられる. 127

1.3.2. イオントラップ型分離部(Ion trap: IT) 128

129 電場や磁場を単独、又は組み合わせて作った空間にイオンを

130 閉じ込める装置を示す.

138

1.3.2.1. ポールイオントラップ(Paul ion trap) 131

四重極イオントラップ(QIT)と同義語である. 原理的には四 132

重極型分離部と同様であるが、棒状電極の代わりにリング状電 133

極とエンドキャップ電極を用いることにより、イオンを安定に 134

トラップすることができる。トラップされたイオンは、高周波 135

電圧を走査することにより m/z値に応じて検出部へと排出され、 136

マススペクトルが得られる.一つの分離部で多段階質量分析 137

(MSⁿ)が可能であることなどから、構造解析など定性分析に汎 用される. 双曲面を持つ4本の電極を用いることによりトラッ 139

プ容量を増大させ、感度やダイナミックレンジを改善させたも

140

のをリニアイオントラップ(LIT)という. 141

1421.3.2.2. キングドントラップ(Kingdon trap)

キングドントラップ型分離部では、イオンが紡錘形電極の周 143

りを回転しながらトラップされる. m/z値に応じて振動するイ 144

オンにより誘導されたイメージ電流を検出し、得られた時間軸

上の波形データをフーリエ変換で周波数解析することによりマ 146

ススペクトルが得られる. 非常に高い質量分解能及び質量真度 147

が得られるため、構造解析など定性分析に用いられる. 148

1.3.2.3. ペニングイオントラップ (Penning ion trap) 149

フーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴型(Fourier 150

transform ion cyclotron resonance, FT-ICR)分離部として用 151

152 いられる. 超伝導磁石による強力な磁場 Bの中に進入したイオ

153 ンは、ローレンツ力の作用によりサイクロトロン運動をする.

154 このとき、角周波数ωは以下の一般式で表される.

155 $\omega = aB/m$

156 ここで、mはイオンの質量、qはイオンの電気量、Bは磁束

157 密度である.この周波数の高周波電場を与えると、イオンは渦

158 巻状の軌道を描く、これらの回転するイオン群は、それぞれの m/z値に応じ周期的に変化する電流を検出電極に誘起する. そ

160 れらの信号をフーリエ変換し、更に、周波数をm/z値に換算す 161 ることにより、マススペクトルが得られる. FT-ICR分離部は

162 極めて高い質量分解能と質量真度を有しており、各種のプリカ

163 ーサーイオン解離法と組み合わせることにより、詳細な構造研

164 究などに用いられる.

165 1.3.3. 飛行時間型分離部(Time of flight: TOF)

飛行時間型分離部では、イオンは検出部に到達するまでの飛 166

167 行時間の違いにより分離される.一定の電圧 Vにより加速され

168 た質量mのイオンが距離Lを飛行して検出器に到達する時間t

169 は、以下の一般式で与えられる.

170
$$t = \sqrt{m/z} \times \frac{L}{\sqrt{2eV}}$$

飛行時間tはm/z値の平方根に比例し、質量の小さいイオン

172 ほど早く検出器に到達する. 電極を並べたリフレクトロンによ

173 りイオンを反射させるリフレクターモードでは、イオンが持つ

174 運動エネルギーの広がりを収束し、更に飛行距離を倍増するこ

175 とにより、高い質量分解能が得られる. 理論的に測定できる質

176 量範囲に制限がないため、MALDI法などと組み合わせること

177 により、タンパク質などの高分子成分の分析に使用される他、

178 高い質量分解能を持つことから、低分子化合物の定性分析にも

179 広く用いられる.

180 1.3.4. 磁場セクター型分離部(Magnetic Sector)

181 磁場セクター型分離部に進入したイオンは、直交する磁場の

182 ローレンツ力によって偏向される.このとき,以下の一般式に

183 従いm/z値の異なる速度vのイオンは異なる曲率半径rで磁場

184 中を飛行する.

$185 \quad r = \frac{m \, v}{r}$

186 イオンの通り道にはスリットが設けられており、特定の $m \mid z$

187 値を持つイオンのみを通過させる. ここで、磁束密度Bを走査

188 することにより、m/z値が異なるイオンが順番にスリットを通

189 り抜け、検出器に入射することにより、マススペクトルが得ら

190 れる. 通常、電場セクターを磁場セクターに組み合わせた二重

191 収束型装置として用いられ、高い質量分解能と定量性を併せ持

192 つことから、定性及び定量分析に用いられる.

193 1.4. 検出部

194 質量分離部を通過したイオンは、通常、検出部において電子

195 を放出させることにより電気信号として記録される。検出部に

は次のようなものがある. なお, フーリエ変換型装置では, 分

197 離部で運動するイオンにより誘起される電流を、検出電極を用

198 いて記録する.

199 1.4.1. 二次電子増倍管(Secondary electron multiplier:

200 SFM)

ダイノードと呼ばれる電極を多段に配置した構造を持つ. イ 201

202 オンが最初のダイノードに衝突することにより放出された二次

- 電子は、次々と増幅された後に信号として記録される. この二 203
- 次電子の増倍効果により微小なイオンの検出が可能となる. 204
- 1. 4. 2. チャンネル電子増倍管(Channel electron 205
- multiplier:CEM) 206
- パイプ状のチャンネル構造を持ち、イオンがチャンネル内壁 207
- 208 に衝突することにより二次電子を放出する. 二次電子は対向す
- 209 る内壁に入射し, その過程を繰り返すことにより多段階増幅が
- 210 行われる. SEMよりも簡易であり小型化が可能である.
- 1.4.3. マイクロチャンネルプレート(Micro channel plate: 211
- MCP) 212
- 213 微細なCEMを多数束ねた構造を持つ. 受光面が広いこと,
- 214 また, 非常に薄く作成でき, 二次電子の時間的分散が小さいこ
- となどから、TOF型装置の検出部として使用される. 215
- 216 1.4.4. ファラデーカップ(Faraday cup: FC)
- イオン検出部に入射してきたイオンの電荷を受け取り、電流 217
- 218 に変換する単純な検出器である. 放出される二次電子を捕捉で
- きるようカップ状構造をしている. 219
- 220 2. タンデム質量分析計
- 221 タンデム質量分析は,一段階目の質量分離部でプリカーサー
- 222イオンを選択し、イオンを解離させ生じたプロダクトイオンを
- 223 二段階目の質量分離部で分離し、検出する手法である。(1)イ
- 224
- オンの構造の確認又は推定,(2)特異的及び高感度な分析に用
- いられる. タンデム質量分析は、プリカーサーイオンの選択、 225226 イオンの解離及びプロダクトイオンの分離を、それぞれ前段の
- 227 質量分離部、中間領域及び後段の質量分離部で行う空間的タン
- デム質量分析と, 同一の質量分離部の異なる時間区分で行う時 228
- 229 間的タンデム質量分析とに分類される. 前者の質量分析計とし
- て,三連四重極型,四重極飛行時間型,飛行時間飛行時間型等 230
- がある.後者の質量分析計として、イオントラップ型があり、 231
- プリカーサーイオンの選択,解離及びプロダクトイオンの分離 232
- を複数回繰り返すことにより、MSnが可能である. 233
- 2342.1. プリカーサーイオンの解離法
- 2352.1.1. 衝突誘起解離(Collision-induced dissociation:
- 236 CID)
- 加速されたイオンと中性の衝突ガス(He, Ar, N2など)との 237
- 238 衝突によって衝突エネルギーの一部又は全部がイオンの内部エ
- 239 ネルギーに変換され、イオンが励起し解離する.
- 240 2.1.2. ポストソース分解(Post-source decay: PSD)
- MALDI法において、イオン源で生じたイオンが加速場領域 241
- を出てから検出器に到達するまでに、イオン自身の過剰内部エ 242
- ネルギー又は残留ガスとの衝突によって解離する. リフレクト 243
- ロン飛行時間型質量分析計を用いたMS/MSに利用される. 244
- 2.1.3. その他 245
- その他の解離法として,電子捕獲解離(Electron capture 246
- 247dissociation), 電子移動解離(Electron transfer dissociation),
- 赤外多光子吸収解離(Infrared multi-photon dissociation)や表 248
- 249 面誘起解離(Surface-induced dissociation)などがある。
- 2.2. 主なタンデム質量分析計の構成 250
- 2. 2. 1. 三 連 四 重 極 型 (Triple quadrupole mass 251
- spectrometer : Q-q-Q) 252
- 四重極を直列に3個つないだ構成を持ち、一つ目の四重極は 253
- プリカーサーイオンの選択に、二つ目の四重極は衝突室として 254
- イオンの解離に, 三つ目の四重極はプロダクトイオンの質量分 255
- 離に使用される. 種々のスキャン様式が可能であり、特に定量 256

- 257 分析に汎用される.
- 2.2.2. 四重極飛行時間型(Quadrupole time-of-flight mass 258
- 259 spectrometer : Q-TOF)
- 260 三連四重極の三番目の四重極を飛行時間(TOF)に代えた構成
- を持つ. 四重極でプリカーサーイオンを選択し, 直交型の 261
- 262 TOFにより質量分離を行う. 高感度, 高分解能測定が可能で
- 263 ある.
- 264 2.2.3. 飛行時間飛行時間型(Time-of-flight time-of-flight
- 265mass spectrometer: TOF-TOF)
- プリカーサーイオンを選択する飛行時間型の分離部、衝突室 266
- 267 及びプロダクトイオンの質量分離を行う飛行時間型の分離部か
- 268 ら構成される. MALDI-TOF-TOFとして用いられる.
- 269 2.2.4. その他
- 二つの二重収束型装置をつないだ構成を持つ4セクター型 270
- 271 (Four-sector mass spectrometer)などがある. また, 時間的質
- 量分離部を有するLIT-kingdon trapやQIT-TOFなどもある. 272
- 273 3. 測定様式
- 274 3.1. 質量分析
- 275 一般的な質量分析の測定法には次の様式がある. 各測定様式
- 276 で得られるデータについても以下に概要を記述する.
- 277 3.1.1. 全イオンモニタリング(Total ion monitoring: TIM)
- 278 一般的には、フルスキャンモードとも呼ばれる.選択した
- 279 m/z値の範囲のイオンを全て検出し記録するように質量分析計
- 280 を作動させる手法であり、各走査のイオン量の積算値を全イオ
- 281 ン電流(Total ion current: TIC)という.
- なお、液体クロマトグラフィー質量分析やガスクロマトグラ 282
- 283 フィー質量分析などにおいて、取得したマススペクトルから求
- められる,全イオン電流を保持時間に対してプロットしたクロ 284
- マトグラムを全イオン電流クロマトグラム(Total ion current 285
- chromatogram: TICC)という. また, 特定のm/z値における 286
- 相対強度を時間の関数として表したクロマトグラムを抽出イオ 287
- ンクロマトグラム(Extracted ion chromatogram: EIC)という.
- 289 3.1.2. 選択イオンモニタリング(Selected ion monitoring:
- 290 SIM)
- マススペクトルを取得する代わりに、特定のm/z値を持つイ 291
- 292 オンの信号量のみを連続的に記録するように質量分析計を作動
- させる手法である.液体クロマトグラフィー質量分析やガスク
- 294 ロマトグラフィー質量分析などを用いた、試料の定量や高感度
- 295 の検出を行うために用いられる.
- 3.2. タンデム質量分析
- タンデム質量分析の測定法には次の様式がある. 各測定様式 297
- で得られるデータについて以下に概要を記述する. 298
- 299 3.2.1. プロダクトイオン分析(Product ion analysis)
- 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 300
- 301 イオンを検出する方法であり、 試料の定性的な情報を得ること 302 ができる.
- 303 3.2.2. プリカーサーイオンスキャン(Precursor ion scan)
- 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 304
- 305 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
- 306 試料の特異的検出に利用される.
- 307 3.2.3. コンスタントニュートラルロススキャン(Constant
- 308 neutral loss scan)
- 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 309
- 310 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

4 2.62 質量分析法

- 311 試料の特異的検出に利用される.
- 312 3.2.4. 選択反応モニタリング(Selected reaction
- 313 monitoring: SRM)
- 314 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
- 315 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
- 316 トリックス中の微量の試料の定量的検出に利用される. 選択イ
- 317 オンモニタリングと類似した手法であるが、プリカーサーイオ
- 318 ンより生じたプロダクトイオンを検出に用いることにより、特
- 319 異性が向上する.

320 4. 各種試験への適用

- 321 医薬品分析において、質量分析は、分子の質量や構造情報に
- 322 基づく特異的な検出法として、確認及び純度の試験などに用い
- 323 られる.

324 4.1. 装置の最適化

- 325 質量分析において良好なイオンピークの形状, 感度, 質量真
- 326 度等を得るためには、イオン化法や質量範囲に応じて適当な標
- 327 準物質を用い、事前に装置の各構成ユニットの測定パラメータ
- 328 を最適化する必要がある.

329 4.1.1. チューニング(Tuning)

- 330 イオン化部,質量分離部,検出器のガス圧,温度,電圧値等
- 331 の設定パラメータを調整し、検出されるイオンピークの形状、
- 332 感度,相対強度を最適化する.イオン化部の各種パラメータは,
- 333 生成するイオン種,質量分離部に輸送されるイオン種及び相対
- 334 強度に影響を与える. 質量分離部に関連するパラメータはピー
- 335 ク幅, 質量真度, 質量分解能, 感度等に影響し, 検出器のパラ
- 336 メータは信号強度及びシステム感度に影響する.

337 4.1.2. キャリブレーション(Calibration)

- 338 既知化合物(標準物質)の質量を基準にして質量分析計の質量
- 339 校正を行う. 質量測定値の再現性は装置の電気的変動, イオン
- 340 化部を初めとした各構成ユニットの表面清浄度及び測定室温度
- 341 等により影響を受ける。キャリブレーションの手法には、外部
- 342 標準法と内部標準法がある. 質量校正点の数は質量分析計の種
- 343 類により異なる.

344 4.1.3. 質量分解能(Mass resolving power)

- 345 近接した二つのイオンピークを互いに分離する能力を質量分
- 346 解能という. 質量分解能が高いほど小さな質量差のピークを分
- 347 離して検出することが可能となる. 磁場セクター型質量分析計
- 348 の場合,一般的に質量分解能Rは質量Mと $M+\Delta M$ の2本のピ
- 349 ークがピーク高さの10%の高さで重なっている場合,次の式
- 350 により計算される.

351 $R=M/\Delta M$

- 352 四重極型質量分析計や飛行時間型質量分析計等,磁場セクタ
- 353 一型質量分析計以外の装置の場合は、通常、半値幅法により質
- 354 量分解能が求められる. 質量mのイオンピークの半値幅を Δm
- 504 単分件形が不のりがしる。 頁単加のイオン に 9 の十個個を Δm
- 355 とすると、質量分解能は $R=m/\Delta m$ により算出され、磁場セ
- 356 クター型質量分析計の質量分解能とは区別されている.

357 4.2. 確認の試験

- 358 質量分析による被検成分の確認試験は,通例,被検成分分子
- 359 の質量の確認により行われる. あらかじめ, 医薬品各条で規定
- 360 された標準溶液などを用いて、測定値が医薬品各条で規定され
- 361 た値の範囲内であること、又は規定されたイオンが検出される
- 362 ことを確認したのち試験を行う. 装置の質量分解能及び被検成
- 363 分分子の質量に応じて、質量分析で求めた被検成分分子の質量

- 364 は、モノアイソトピック質量や分子量に対応させることができ
- 365 る. 通常, モノアイソトピックピークより主同位体のみからな 366 る分子の質量を求めるが、分子量が大きい又は分解能が十分で
- 300 る分十の負重を米めるか、分十重か入さい又は分辨能が十分(
- 367 ない等の理由でモノアイソトピックピークが確認できない場合
- 368 は、ピークの加重平均などから分子の平均質量を求める。タン369 パク質等の分子量が大きな試料をESI/MSで分析した場合、
- 370 多数の多価イオンとして観測されるので、デコンボリューショ
- 371 ン処理により平均質量を求める、被検成分分子より生じた特徴
- 372 的な部分構造情報を含むフラグメントイオンやプロダクトイオ
- 373 ンの検出と組み合わせることもある.

374 4.3. 純度の試験

375 質量分析による被検成分の純度試験は,通例,試料中の混在 376 物の限度に対応する濃度の標準溶液などを用いて,クロマトグ

- 377 ラフィーなどの分離分析と組み合わせて行われる. 試験溶液中
- 378 の特定の混在物より生じる分子量関連イオン若しくは特徴的な
- 379 フラグメントイオンやプロダクトイオンのピーク面積又は高さ
- 380 を測定し、標準溶液中の対象とする成分より生じるイオンのピ
- 381 一ク面積又は高さと比較する. より正確な値を得るために、測
- 382 定対象成分の安定同位体標識化合物などを内標準物質として試
- 383 験溶液に添加する方法も可能である. クロマトグラフィーなど
- 384 と質量分析を組み合わせて試験を行う場合には、クロマトグラ
- 385 フィーに準じたシステム適合性が求められる.

1 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

- 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
- 分析法は、誘導結合プラズマ(ICP: Inductively Coupled
- Plasma)を励起源又はイオン源として利用する元素分析法であ 5
- 6
- 7 ICPは、高周波誘導結合法により得られるアルゴンプラズマ
- の高温の熱エネルギーを有する励起源である. このプラズマ中 8
- に試料溶液を噴霧導入すると, 試料溶液中に含有される原子が
- 10 励起され、このとき生じる原子発光スペクトルの波長及び強度
- 11 を測定して,元素の同定や定量分析を行う方法をICP発光分光
- 分析法という. ICPは良い励起源であると同時に良いイオン化
- 13 源でもあることから、検出器として質量分析計を用い、ICPに
- よりイオン化された元素をm/z値ごとに分離してイオンのピー 14
- ク強度を測定することにより、定性分析及び定量分析を行う方 15
- 16 法をICP質量分析法という.
- 17 原子に外部から高エネルギーを与えると, 最外殻電子が軌道
- 18 遷移を起こし、励起状態になる.この励起状態の原子は、基底
- 19 状態に戻る際に励起によって得られたエネルギーを光として放
- 20 出する. このとき発生する光は, 各元素に固有の振動数 v 又は
- 21 波長 λ を持っており、hをプランクの定数、cを光速度とすれ
- ば、そのエネルギー ΔE は、次式により表される.

$\Delta E = h v = hc / \lambda$ 23

- 最外殻電子の軌道遷移のエネルギー準位と放出エネルギーの 24
- 25 組合せは、多数あることから、通常、一つの元素からの発光線
- は強弱合わせると数多く存在する. しかし, 紫外・可視領域に 26
- 27 あって、元素の定性・定量分析に必要な検出感度を有する発光
- 線は限定される. 原子発光スペクトルは, 各元素に固有の振動 28
- 29 数又は波長を有することから, 分光器を通して検出されるこの
- 30 スペクトルの波長を解析することにより、試料溶液中に含まれ
- る各元素を同定することができる.また、このスペクトル線の 31
- 強度から、試料溶液中の各元素の定量分析を行うことができる. 32
- この原理を利用したのが、ICP発光分光分析法である. 33
- ICP質量分析法は、原子吸光光度法やICP発光分光分析法な 34
- どの光学的な分析法に代わる元素分析法である. プラズマによ 35
- って元素をイオン化させた後、m/z値により分離、計測すると 36
- いう本法は、ICP発光分光分析法に比べ、高感度、同位体分析 37
- ができるなどの特長を持つ. 38
- 39 ICP発光分光分析法及びICP質量分析法は、原薬又は製剤中
- の無機不純物又は共存元素に対する特異的な微量分析法として 40
- 優れており、アルカリ・アルカリ土類金属、重金属類だけでな 41
- く, 医薬品の安全性を確保するために適切な管理が必要とされ 42
- る多くの元素の定性・定量分析が可能である. また, 多数の元 43
- 素の同時分析が可能なことから、無機元素のプロファイル分析 44
- を行ない、およその濃度を知ることにより、原薬などの品質確
- 保を図ることができる. 46

47 1. 装置

48 1.1. ICP発光分光分析計の装置構成

- 49 ICP発光分光分析計は、励起源部、試料導入部、発光部、分
- 光部, 測光部及びデータ処理部で構成される. 50
- 励起源部は、発光部に電気エネルギーを供給・制御するため 51

- 52 の高周波電源、制御回路及びガス供給部からなる. 試料導入部
- は, 試料溶液を発光部に導入する部分で, 試料溶液を霧化する
- ネブライザー及び噴霧室(スプレーチャンバー)などから構成さ 54
- 56 発光部は、試料溶液中の元素を原子化・励起・発光させるた
- 57 めの部分で、トーチ及び高周波誘導コイルなどからなる。トー
- チは、三重管構造をしており、中心の管から試料溶液が導入さ
- 59 れる、プラズマの生成及び試料溶液を搬送するためのガスとし
- てアルゴンガスを用いる. 発光部から放射される光の観測方式 60
- 61 には、プラズマの側面の光を観測する横方向観測方式及びプラ 62 ズマの中心の光を観測する軸方向観測方式がある.
- 63 分光部は、発光部から放射された光をスペクトル線に分離す
- 64 るための部分で、集光系及び回折格子などの光学素子からなる.
- 65 分光器には、波長走査形分光器(モノクロメーター)と波長固定
- 型の同時測定形分光器(ポリクロメーター)がある. なお, 190 66
- nm以下の真空紫外領域のスペクトル線を測定する場合,分光 67
- 器内は, 真空排気を行うか, アルゴンガス又は窒素ガスにより,
- 69 空気を置換する必要がある.
- 70 測光部は, 入射した光をその強度に応じた電気信号に変換す
- 71 る部分で、検出器及び信号処理系からなる、検出器としては、
- 72 光電子増倍管又は半導体検出器が用いられる.
- 73 データ処理部は, データ処理を行い, 検量線及び測定結果な
- 74 どを表示する.

75 1.2. ICP質量分析計の装置構成

- ICP質量分析計は,励起源部,試料導入部,イオン化部,イ
- ンターフェース部、イオンレンズ部、質量分離部、イオン検出 77
- 78 部及びデータ処理部で構成される.
- 励起源部、試料導入部及びイオン化部は、それぞれICP発光 79
- 80 分光分析計における励起源部, 試料導入部及び発光部と同一の
- 81 構造である.
- インターフェース部は、大気圧下でプラズマにより生成され 82
- 83 たイオンを高真空の質量分離部に導入するための境界部分でサ
- 84 ンプリングコーン及びスキマーコーンより構成される.
- イオンレンズ部は、インターフェース部を介して導入された 85
- イオンを収束させ、効率良く質量分離部に導くための部分であ 86
- 87 る.
- 質量分離部は、多くの装置で四重極型の質量分析計が採用さ 88
- れている. なお, コリジョン・リアクションセルと呼ばれる室
- 90 (セル)を真空内の質量分離部の前に配置し、水素、ヘリウム、
- アンモニア又はメタンなどのガスを導入することにより、後述
- 92 の多原子イオン類による干渉を抑制できる.
- イオン検出部は、検出器内に到達したイオンを、増倍管によ 93
- り増幅した後、電気信号に変換し、データ処理部で、得られた
- 95 電気信号をデータとして処理し、検量線及び測定結果などを表
- 96 示する.

97 2. 試料の前処理

- 98 医薬品原薬などの有機物を試料とする場合は, 通例, 乾式灰
- 化法又は湿式分解法により有機物を灰化又は分解した後、残留
- 100 物を少量の硝酸又は塩酸に溶かして試料溶液を調製する. 別に,
- 101 難分解性試料の場合,密閉式の加圧容器中,マイクロ波分解装 102 置を用いて分解することもできる. 少量の有機溶媒を含む液体
- 103 試料は、前処理なしで装置に導入することができるが、有機溶
- 104 媒中の炭素がトーチやインターフェース部に沈着することを防
- 105 ぐため, 助燃ガスとして酸素を導入する方法もある.

106 3. ICP発光分光分析計の操作

- 107 アルゴンガスを所定の流量に設定し、高周波電源を入れ、プ
- 108 ラズマを生成する. プラズマの状態が安定していることを確認
- 109 した後、医薬品各条に規定された方法で調製した試料溶液及び
- 110 標準溶液などを導入し、定められた分析線における発光強度を
- 111 測定する. また、確認又は同定のための定性試験を行う場合、
- 112 分析対象元素について、定められた複数の分析線が含まれる波
- 113 長範囲で発光スペクトルを測定する.

114 3.1. 分光器の性能評価

- 115 波長校正は、各装置に特有な方法があることから、それぞれ
- 116 に指示された方法・手順に従って、適切に実施する必要がある.
- 117 波長分解能は、通例、特定元素の分析線スペクトルの半値幅
- 118 が一定値(nm)以下として規定される. 低波長側から高波長側
- 119 まで,通例,ヒ素As (193.696 nm),マンガンMn (257.610
- 120 nm), 銅Cu (324.754 nm)及びバリウムBa (455.403 nm)の発
- 121 光線が選択される.

122 3.2. 操作条件の最適化

- 123 操作条件は,通例,次による.
- 124 装置は、 $15 \sim 30$ 分の暖機運転により、プラズマの状態を安
- 125 定させた後,操作条件の最適化を図る.通例,高周波出力は
- 126 $0.8 \sim 1.4$ kW, アルゴンガスの流量は、冷却ガス(プラズマガ
- 127 ス) $10 \sim 18$ L/分,補助ガス $0 \sim 2$ L/分,キャリヤーガス0.5
- 127 人) $10 \sim 18$ 山方,補助 $0 \sim 2$ 山方, キャッヤー0.5
- 128 ~ 2 L/分とする. プラズマの測定位置は、横方向観測方式の
- 129 場合, 誘導コイルの上端より10 \sim 25 mmの範囲であり, 溶液
- 130 の吸い上げ量は $0.5 \sim 2 \text{ mL/}$ 分とする. 一方, 軸方向観測装置
- 131 の場合は、測定される発光強度の最大値が得られるように光軸
- 132 の調整を行う. また、積分時間は、測定される発光強度の安定
- 133 性を考慮し、1~数十秒の範囲内で設定する.

134 3.3. 干渉とその抑制又は補正

- 135 ICP発光分光分析法における干渉とは、測定に際して、共存
- 136 成分又はマトリックスが測定結果に影響を与えることの総称で
- 137 ある. 種々の干渉を大別すると,物理干渉及びイオン化干渉な 138 どの非分光干渉と分光干渉があるが、適切な抑制法又は補正法
- 138 どの非分光干渉と分光干渉があるが、適切な抑制法又は補正法 139 の適用により、その影響を排除又は軽減することができる.
- 140 物理干渉とは、試料溶液と検量線用標準溶液の粘性、密度、
- 141 表面張力などの物理的性状が異なる場合,発光部への試料溶液
- 142 の噴霧効率に差異が生じることから、測定結果がその影響を受
- 143 けることをいう. この種の干渉の影響を排除又は軽減するため
- 144 には、干渉の生じない程度まで試料溶液を希釈すること、試料
- 145 溶液と検量線用標準溶液の液性とをできるだけ一致させること
- 146 (マトリックスマッチング法)のほか、定量法として内標準法(強
- 147 度比法)又は標準添加法の適用もその有力な補正法となる.
- 148 イオン化干渉とは、試料溶液中に高濃度の共存元素が存在す
- 149 る場合、それらの元素のイオン化により発生する電子により、
- 150 プラズマ内の電子密度が増加し、イオン化率が変化することに
- 151 よる影響を指す. イオン化干渉に対する抑制法又は補正法は,
- 152 基本的には物理干渉の場合と同様である. 別に, 光の観測方式,
- 102 本年がには物理上が多場合と同様である。がに、元の配例が入
- 153 観測高さ、高周波出力及びキャリヤーガス流量などの選択及び
- 154 調節により、イオン化干渉の少ない測定条件を確保することが
- 155 できる.
- 156 分光干渉とは、分析対象元素の分析線に種々の発光線や連続
- 157 スペクトルが重なり、分析結果に影響を及ぼすことを指す.こ
- 158 の干渉を回避するためには、分光干渉を受けない別の分析線を
- 159 選択する必要があるが、適当な分析線が得られない場合、分光

- 160 干渉補正を行う必要がある. なお, 有機物試料の前処理が不十
- 161 分な場合, 試料溶液中の炭素に起因する分子バンドスペクトル
- 162 (CO, CH, CNなど)が分析対象元素の分析線に近接し、干渉
- 163 することがある.

164 4. ICP質量分析計の操作

- 165 プラズマの状態が安定していることを確認した後、装置の最
- 166 適化を行い、システムの適合性を確認する. 医薬品各条に規定
- 167 された方法で調製した試料溶液及び標準溶液などを導入し、定
- 168 められた $extit{m/z}$ 値における信号強度を測定する. また,確認又は
- 169 同定のための定性試験を行う場合、分析対象元素について、定
- 170 められたm/z値の範囲で、マススペクトルを測定する.

171 4.1. 質量分析計の性能評価

- 172 質量分析計の性能評価項目として、質量真度と質量分解能が
- 173 ある. 質量真度は、操作条件の最適化用の標準溶液を用いて標
- 174 準となる元素のm/z値と質量分離部の質量軸を一致させること
- 175 により調整する. 四重極型質量分析計の場合には, ±0.2以内
- 176 であることが望ましい. 質量分解能は、測定ピークの10%の
- 177 高さにおけるピーク幅が0.9以下であることが望ましい.

178 4.2. 操作条件の最適化

- 179 限度試験又は定量試験を行うときは、あらかじめ次に規定す
- 180 る感度,バックグラウンド,並びに酸化物イオン及び二価イオ
 - 81 ンの生成比の最適化を行い、装置の稼働性能が適切であること
- 182 を確認しておく. 操作条件の最適化の実施に際しては, 通常,
- 183 適切な濃度に調整した, ⁷Li, ⁹Be, ⁵⁹Co, ⁸⁹Y, ¹¹⁵In, ¹⁴⁰Ce,
- 184 ²⁰⁵Tl及び²⁰⁹Biなどの環境中から汚染し難い,低質量数,中質
- 185 量数及び高質量数を代表する元素の標準溶液を用いる.
- 186 感度は、積分時間1秒当たりのイオンカウント数(cps)で判定
- 187 する. 限度試験又は定量試験を行うときは、低質量数、中質量
- 188 数及び高質量数において、各元素濃度1 μg/L (ppb)当たり数万
- 189 cps程度あることが望ましい.
- 190 バックグラウンドは、天然には存在しない元素のm/z値、例
- 191 えばm/zが4,8又は220などで測定した場合,10 cps以下であ
- 192 ることが望ましい.
- 193 酸化物イオン及び二価イオンの生成比は, 140Ceなどの溶液
- 194 を用い、それぞれの酸化物イオン(140 Ceの場合 140 Ce 16 O $^+$ 、m/z
- 195 156), 二価イオン(140 Ce $^{2+}$, m/z 70)及び一価イオン(140 Ce $^+$,
- 196 m/z 140)のカウント数を測定し、酸化物イオン及び二価イオ 197 ンのカウント数を一価イオンのカウント数で除して求める. 酸
- 198 化イオン生成比, すなわち¹⁴⁰Ce¹⁶O⁺/¹⁴⁰Ce⁺が0.03以下, 及び
- 199 二価イオン生成比, すなわち 140 Ce $^{2+}/^{140}$ Ce $^+$ が0.05以下となる
- 200 ことが望ましい.

201 4.3. 干渉とその抑制又は補正

- 202 測定に際しては、スペクトル干渉及び非スペクトル干渉に注 203 意する必要がある.
- 204 スペクトル干渉には、同重体干渉並びに多原子イオン及びニ
- 205 価イオンのマススペクトルの重なりによる干渉がある. 同重体
- 206 干渉とは、測定対象元素と原子量が近接している同重体イオン
- 207 による干渉をいう. 例として, ⁴⁰Caに対する⁴⁰Ar, ²⁰⁴Pbに対
- 208 する 204 Hgの重なりがある. 多原子イオンは、イオン化源とし
- 209 てアルゴンガスを使用しているため、例えば、Arに起因する
- 210 40 Ar 16 O, 40 Ar 16 O 1 H, 40 Ar $_{2}$ などの多原子イオンが形成され, 211 それぞれ 56 Fe, 57 Fe, 80 Seの測定に干渉を生じる. コリジョ
- 212 ン・リアクションセルが付属している装置では、セル内でこれ
- 213 らの多原子イオンを減少させることができる. 二価イオンとは,

- 214 当該の一価イオンの1/2のm/z値にピークを持つイオンのこ
- とで、試料溶液中に測定対象元素の2倍の質量数の同位体を持 215
- つ元素が共存する場合に干渉を生じる. 216
- 217 非スペクトル干渉には、ICP発光分光分析法の場合と同様に、
- 物理干渉及びイオン化干渉のほか、ICP質量分析法特有のもの 218
- 219 としてマトリックス干渉がある. マトリックス干渉は多量の共
- 220 存元素が存在すると測定対象元素のイオンカウント数が一般的
- 221 に減少する現象である. この傾向は、共存元素の質量数が大き
- く, その濃度が高いほど, また, 測定元素の質量数が小さいほ 222
- ど顕著に表れる. 非スペクトル干渉は、未知試料に対して既知 223
- 224 量の測定対象元素を添加することで、その回収率から干渉の程
- 225 度を確認できる. 回収率が低く, 分析の信頼性が確保されない
- と判断される場合には、内標準法又は標準添加法によって補正 226
- 227 を行う. ICP質量分析法では特に同位体希釈法を用いると非ス
- ペクトル干渉の影響を低減できる. 228

229 5. システム適合性

本法を用いて限度試験又は定量試験を行うときは、あらかじ 230

- め次に規定するシステム適合性試験を行って、装置の稼働性能 231
- 232 が適切であることを確認しておく必要がある.

2335.1. 検出の確認及び直線性の評価

- 234 分析対象元素を含まない溶液及び分析対象元素の規格限度値
- 235 の濃度に相当する標準溶液を調製し、それぞれブランク溶液及
- 236 びシステム適合性試験用溶液とする. ブランク溶液及びシステ
- 237 ム適合性試験用溶液につき, 各装置により最適化された試験条
- 238 件の下で, スペクトルを測定し, システム適合性試験用溶液に
- はブランク溶液と比較して、定められた波長又はm/z値の範囲 239
- に分析対象元素のピークが明確に観察されることを確認する. 240
- ただし、規格限度値の濃度は定量限界(100)以上の濃度である 241
- こと. なお、定量試験においては、検出の確認は不要である. 242
- 直線性については、「6.2.定量分析」において作成した検量 243
- 線の相関係数が0.99以上であることを確認する. なお, 「6.1. 244
- 定性分析」及び「6.2.(iv)同位体希釈法」においては直線性の 245
- 246 確認は不要である.

5.2. システムの再現性 247

- 各装置により最適化された試験条件の下、最低濃度の検量線 248
- 249 用標準溶液を用いて、試験を6回繰り返すとき、別に規定する
- 250 もののほか、分析対象元素のスペクトル強度の相対標準偏差は
- 251 一定値以下(例えば、定量試験では3%以下、純度試験では5%
- 以下)であることを確認する. 252

253 6. 定性及び定量分析

6.1. 定性分析 254

- ICP発光分光分析法では、試料溶液中に含まれる元素由来の 255
- 複数の発光線の波長及び相対的な発光強度が、標準溶液中に含 256
- まれるこれら元素の発光線の波長及び相対的な発光強度に一致 257
- 258 するとき、これら元素の含有を確認することができる. なお、
- 標準溶液に替えて、各装置に付属のライブラリー又はICP発光 259
- スペクトルの波長表を利用することもできる。ICP質量分析法 260
- では、短時間に全元素の質量数領域をスキャンするため、試料 261
- 溶液のスペクトル中のピークのm/z値から試料溶液中に含まれ 262
- る元素を定性分析できる. 263
- 264 また, 試料中に不純物として混在が想定される金属触媒, 無
- 265 機元素及び安全性の観点より常時監視しておく必要のあるヒ素、
- 鉛などの分析対象元素を定め、原薬の製造管理の一環として、 266
- 267 これら分析対象となる無機性不純物のプロファイル分析を行う

- 268 ことができる.
- なお, 各元素標準溶液は, 別に規定する各元素の許容限度値 269
- 270 を考慮して、適切な濃度に調製する、

271 6.2. 定量分析

試料溶液中の無機元素の定量的評価は,一定時間の積分によ 272 って得られた発光強度あるいはイオンカウント数から、通例、

- 274 次のいずれかの方法により行う.
- 275 (i) 検量線法:分析対象元素について、4種類以上の異なる
- 濃度の検量線用標準溶液を調製する. この検量線用標準溶液を
- 用い、ICP発光分光分析法においては分析線における発光強度, 277
- 278 ICP質量分析法においては測定m/z値におけるイオンカウント
- 279 数と濃度との関係を作図し、検量線とする. この検量線を用い
- て発光強度又はイオンカウント数に対応する試料溶液中の分析 280
- 281 対象元素の濃度を求める。
- 282 (ii) 内標準法:一定濃度の内標準元素を含み,分析対象元素
- について、4種類以上の異なる濃度の検量線用標準溶液を調製 283
- する. この検量線用標準溶液を用い, 内標準元素に対する分析
- 285 対象元素の発光強度比又はイオンカウント数比と濃度との関係
- を作図し、検量線とする. 試料溶液の調製に際しても、検量線
- 287 用標準溶液中の濃度と同一となるように内標準元素を添加する。
- 288 この検量線を用いて, 内標準元素に対する分析対象元素の発光
- 強度比あるいはイオンカウント数比に対応する試料溶液中の分
- 析対象元素の濃度を求める. 290
- 291 なお, 本法の適用に当たっては, 添加する内標準元素が試料 292 溶液中に含まれないこと、又は含まれていたとしても添加濃度
- に対して無視できる程度であることを確認しておく必要がある. 293
- また,内標準元素としては,ICP発光分光分析法においては,
- 測定条件や溶液の液性などによる発光強度の変化が, 分析対象 295
- 元素と類似していること, 及び分析線に対して分光干渉を生じ 296
- 297 ない発光線を選択するなどの必要がある.一方, ICP質量分析
- 法においては、測定対象元素と、スペクトル干渉を起こさず、 298
- 299 同程度のイオン化効率及び質量数を有する元素が望ましい. 300
- (iii) 標準添加法:同量の試料溶液を4個以上とり,分析対象 元素を添加しないもの、及び分析対象元素を3種類以上の異な 301
- る濃度で添加した検量線用標準溶液を調製する. それぞれの溶 302
- 303 液の発光スペクトル又はマススペクトルから, 分析線における
- 304 発光強度又は測定m/z値におけるイオンカウント数と濃度との
- 305 関係を作図し、得られる回帰直線の横軸(濃度)切片の絶対値よ
- り, 試料溶液中の分析対象元素の濃度を求める. 306
- 307 この方法は、ICP発光分光分析法においては、試料溶液中の 共存物質による非分光干渉を補正する点で有効であり, 分光干 308
- 渉がないか, 又はバックグラウンド及び分光干渉が正しく補正 309
- され、かつ発光強度と濃度の関係が良好な直線性を保つ場合に 310
- 311 のみ適用できる.一方, ICP質量分析法においては, 試料溶液
- 312 中の共存物質による非スペクトル干渉を補正する点で有効であ
- 313 り、スペクトル干渉が正しく補正され、かつイオンカウント数
- 314 と濃度の関係が低濃度域まで良好な直線性を保つ場合のみ適用
- できる.

319

- 316 (iv) 同位体希釈法:同位体希釈法は,ICP質量分析法に適用
- 317 可能な方法で, 天然と異なる既知の同位体組成を持つ濃縮同位
- 318 体を試料溶液に添加することにより, 測定対象元素の同位体組
- 成比の変化から濃度を求める方法である。同位体分析を行うた 320 め、天然に二つ以上の安定同位体が存在する元素に適用するこ
- 321 とができる.濃縮同位体の添加量と濃縮同位体混合試料溶液の

4 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

- 322 同位体比の測定のみで定量が可能であるため、分析精度が高く、
- 323 非スペクトル干渉の影響を受けないことが特長である.
- 324 7. 注意
- 325 本試験に用いる水及び試薬類並びに標準溶液は、次による.
- 326 (i) 水は、ICP分析用水を用いる. なお、その水に含まれる
- 327 不純物が分析対象元素に干渉しないことを確認しておく必要が
- 328 ある. ここで, ICP分析用水とは, その導電率が1 μS·cm⁻¹
- 329 (25℃)以下の水とする.
- 330 (ii) 試薬類は、ICP分析に適した高品質のものを用いる.
- 331 (iii) アルゴンガスは、液化アルゴン又は圧縮アルゴンのいず
- 332 れを用いても良いが、純度99.99 vol%以上のものを用いる.
- 333 (iv) 標準溶液は、日本薬局方標準液若しくは公的機関又は学
- 334 術団体などにより濃度の確認された標準液などを, ICP分析用
- 335 水などを用いて規定された濃度に希釈して調製する. ただし,
- 336 干渉を受ける場合は、標準溶液の液性は試料溶液と合わせるこ
- 337 とが望ましい.
- 338 (v) 複数元素を含む標準溶液を調製する場合は、沈殿及び互
- 339 いに干渉を生じないような試液及び元素の組合せを選択する.

1 2.64 糖鎖試験法

- 糖鎖試験法は、糖タンパク質医薬品等に結合している糖鎖の
- 恒常性を確認する方法である. 糖タンパク質に結合している糖 3
- 鎖には、主に、アスパラギン残基に結合するN-結合型糖鎖及 4
- びセリン又はトレオニン残基に結合する0-結合型糖鎖がある.
- 糖鎖の構造は多様であり、同一タンパク質や同一糖鎖付加部位 6
- 7 において均一ではないことが多い. 糖タンパク質の多くは、糖
- 鎖の違いにより生じた多様な分子種(グリコフォーム)からなる
- 9 不均一な集合体である. 糖鎖の中には、タンパク質の構造の安
- 定化, プロテアーゼによる分解の防止, 生物活性の調節, 血中 10
- からのクリアランスや細胞への取り込み、及び免疫原性に関与 11
- するものがある. 遺伝子組換え技術を利用して製造された糖タ 12
- 13 ンパク質医薬品においては、使用する細胞株及び培養条件など
- により糖鎖の構造と分布が変化する可能性があるため、糖タン 14
- パク質医薬品の有効性及び安全性を確保するためには、糖鎖の 15
- 恒常性を確保することが重要である. 糖鎖を評価する方法には, 16
- 1)単糖に分解して分析する方法(単糖分析), 2)遊離糖鎖として 17
- 分析する方法(オリゴ糖分析・糖鎖プロファイル法), 3)糖ペプ
- チドとして分析する方法(糖ペプチド分析),4)糖タンパク質と 19
- 20 して分析する方法(グリコフォーム分析)がある. 規格及び試験
- 方法として設定する場合は、当該医薬品の有効性及び安全性に 21
- 影響を及ぼす糖鎖の特徴を考慮して、適切に選択又は組み合わ 22
- 23 せて用いる.

241. 単糖分析

- 25 単糖分析は、糖タンパク質医薬品等に結合している糖鎖を構
- 26 成している単糖の種類及び含量を調べる方法である.糖鎖を構
- 成する単糖の種類は限られており、主に、N-アセチルグルコ 27
- 28 サミン及びN-アセチルガラクトサミンなどのアミノ糖,ガラ
- クトース,マンノース,グルコース及びフコースなどの中性糖,
- 29 並びにN-アセチルノイラミン酸やN-グリコリルノイラミン
- 30 酸などのシアル酸が分析対象となる. 単糖分析は、単糖の遊離、 31
- 及び単糖の定量的分析からなる.添加物や塩の影響を受けやす 32
- 33 いことから,一般に,適切な方法で,試料中の糖タンパク質を
- 34分離・精製してから行う.
- 35 1.1. 単糖の游離

36 1.1.1. 中性糖及びアミノ糖

- 37 中性糖及びアミノ糖は,一般に酸加水分解により遊離する.
- 糖の種類及び結合様式により加水分解速度が異なること,及び 38
- 遊離された単糖の種類により分解速度が異なることから、単糖 39
- を高収率で遊離・回収されるように酸加水分解の条件を最適化 40
- する. 中性糖及びアミノ糖の標準物質は、試料と同様に処理す 41
- ることが望ましい. 42

1.1.2. シアル酸 43

- 44 シアル酸は分解しやすいため、緩和な条件を用いた酸加水分
- 解,又はシアリダーゼ消化により遊離させる.通常, 45
- 46 Arthrobacter ureafaciensやClostridium perfringens由来のシ
- アリダーゼなど対象となる基質の範囲が広い酵素が使用される. 47

48 12 単糖の定量的試験

- 単糖の定量的試験法として、遊離した単糖をそのまま高pH 49
- イオン交換クロマトグラフィー/パルス式電気化学検出法によ 50
- り分析する方法,及び誘導体化した後,蛍光検出法又はUV検 51
- 出法を用いた液体クロマトグラフィーにより分析する方法等が

- 53 あり、いずれも内標準法又は絶対検量線法により各単糖の含量
- を求める. 誘導体化には、中性糖及びアミノ糖の分析では、2
- -アミノ安息香酸、2-アミノピリジン、エチル-4-アミノ 55
- 安息香酸,及び3-メチル-1-フェニル-5-ピラゾロン等が
- 57 用いられる. シアル酸分析では1,2-ジアミノ-4,5-メチレン
- 58 ジオキシベンゼンや1,2-フェニレンジアミン等が用いられる.
- 誘導体化した単糖は、逆相クロマトグラフィーやホウ酸錯体の
- 60 形成を利用した陰イオン交換クロマトグラフィー等により分析
- される. 測定結果は、通例、タンパク質当たりの各単糖のモル
- 比として示され、設定された範囲内であることを確認する.

63 2. 糖鎖プロファイル法

- オリゴ糖分析は、糖鎖の種類及びその分布の恒常性を調べる
- 65 方法である. 糖タンパク質に結合した糖鎖は、酵素的又は化学
- 66 的に遊離し、遊離糖鎖は、そのまま、又は感度及び分離の向上
- を目的として誘導体化し、液体クロマトグラフィー、キャピラ 67
- リー電気泳動, 及び質量分析法若しくはこれらの組み合わせに 68
- より分析する. 試験結果はそれぞれクロマトグラム, エレクト
- 70 ロフェログラム,及びマススペクトルとして取得され,これら
- は糖鎖の種類と分布を表す糖鎖プロファイルと呼ばれる. 糖鎖
- 72 の不均一性が高く十分にピークが分離しないなどの理由により,
- 73 エキソグリコシダーゼ消化し、不均一性を減じて分析する場合
- は,有効性及び安全性と糖鎖の構造との関係を考慮し,評価す
- 75 べき糖鎖構造が失われないように酵素を選択する.

76 2.1. 糖鎖の遊離及び精製

- 77 糖タンパク質からの糖鎖の遊離には, 酵素的又は化学的切断
- 78 法が用いられる. N-結合型糖鎖は、ペプチドN-グリコシダ
- ーゼ(PNGase)消化又はヒドラジン分解などにより、また、O
- -結合型糖鎖は、アルカリによるβ脱離、ヒドラジン分解及び 80
- エンド型〇-グリカナーゼなどにより遊離する. 糖鎖の遊離は, 81 タンパク質及び結合糖鎖の位置や種類の影響を受けることから,
- 83 糖タンパク質ごとに最適化する必要がある.シアル酸の脱離,
- 還元末端単糖の異性化や逐次分解(ピーリング反応)などのよう 84
- 85 な糖鎖構造の変化が生じる可能性があることに留意する.
- 86 遊離後、反応混合物から糖鎖を回収する方法として、冷エタ
- ノールを加えてタンパク質を沈殿により除去した後、上清から 87
- 88 回収する方法、糖鎖の吸着性の高い樹脂等を用いた固相抽出法
- などがある. 糖鎖回収の再現性を調べ、糖鎖間で差がないこと 89
- を確認する.

91 2.2. 遊離糖鎖の分析

- 遊離された糖鎖の誘導体化は一般に、還元末端アルデヒド基
- と誘導体化試薬を反応させて行う. 糖鎖と誘導体化試薬が一定
- 94 の割合で反応した場合、ピーク強度比よりタンパク質へ結合し
- 95 た各糖鎖のモル比の推定が可能である. 誘導体化においては, 十分な反応収率と再現性が得られること, 及びシアル酸の脱離 96
- 97 などの糖鎖構造の変化が最小限であることを確認する. 誘導体
- 98 化に用いた過剰の試薬が試験結果に影響を及ぼさないよう,必
- 要に応じて過剰試薬の除去や、誘導体化糖鎖の精製を行う、こ 99
- のとき、糖鎖間の回収率の違いなどにより糖鎖プロファイルが
- 101 変化しないことを確認する. 試験方法は, 有効性及び安全性に 102 影響を与える糖鎖の構造や割合を考慮して適切に選択する.
- 103 得られた糖鎖プロファイルと, 同様に分析して得られた標準 104 物質の糖鎖プロファイルを比較したとき,有効性及び安全性の
- 観点から重要と考えられる糖鎖のピークについて、視覚的にピ
- 106 一ク位置や面積の比率等が同等であることを確認する.又は,

2 2.64 精鎖試験法

- 各糖鎖の割合を、そのピーク面積の全糖鎖のピーク面積の合計
- 108 に対する百分率(面積百分率法)や相対ピーク面積比として求め、162 4. 糖タンパク質のグリコフォーム分析
- 109 設定された範囲内であることを確認する.

110 2.2.1. 液体クロマトグラフィー

- 2-アミノベンズアミド,2-アミノ安息香酸あるいは2-ア 111
- 112 ミノピリジンなどで誘導体化した糖鎖を,順相,逆相若しくは
- 113 イオン交換、又はこれらの混合モードを利用するクロマトグラ
- 114 フィーにより分離し、蛍光光度計を用いて検出する方法などを
- 利用できる. 非誘導体化糖鎖は、高pH陰イオン交換クロマト
- 116 グラフィー/パルス式電気化学検出法を利用して分析できる.
- 117 糖鎖の特徴を考慮して適切に分析方法を選択し、試験条件を最
- 118 適化する.

119 2.2.2. キャピラリー電気泳動

- シアル酸結合数の少ない糖鎖の分析には、分析時間を短縮す 120
- るために、8-アミノピレン-1,3,6-三硫酸などの負電荷の多 121
- 122 い誘導体化試薬が利用される.シアル酸結合数の多い糖鎖の混
- 123 合物の分析には、シアル酸結合数の違いによる分離が達成され
- 124 るように、2-アミノ安息香酸など電荷数の少ない誘導体化試
- 125 薬が利用される。負電荷の付与及び分離の向上を目的に、ホウ
- 酸を含む泳動液を用いてホウ酸錯体を形成させる場合もある. 126
- 127 誘導体化糖鎖を適切な緩衝液を用いてキャピラリーゾーン電気
- 128 泳動などのモードにより分離した後, レーザー誘起蛍光光度計
- 129 などにより検出する.一般に、電気浸透流を抑制するために、
- 130 中性のポリマー等を用いて共有結合又は物理的吸着によりキャ
- 131 ピラリーの内面を修飾して用いられる. 泳動液のpH及び組成
- 132 は、良好な分離が得られるように選択する.

133 2.2.3. 質量分析

- 誘導体化糖鎖及び非誘導体化糖鎖を、ソフトイオン化法であ 134
- るエレクトロスプレーイオン化法及びマトリックス支援レーザ 135
- 136 一脱離イオン化法によりイオン化し、イオンのm/z値の違い
- 137 に応じて分離し検出する.正及び負のイオン化モードのどちら
- 138 を利用してもよいが、イオン化効率は糖鎖の構造により異なる
- 139 ので、糖鎖の特性を考慮して選択する、液体クロマトグラフィ 一やキャピラリー電気泳動と接続して用いた場合、糖鎖の溶出 140
- 時間や移動時間に加え、質量情報を得られるので、より特異性
- 142 の高い糖鎖プロファイルを得ることができる.液体クロマトグ
- 143 ラフィーやキャピラリー電気泳動と比べて, 質量分析により得
- 144 られた糖鎖プロファイルの再現性は低いことや、シアル酸を含
- 145 む糖鎖では、シアル酸の脱離が起こりやすいことに留意し、有
- 146 効性及び安全性に関与する糖鎖構造の特徴を考慮したうえで選
- 147 択する.

3. 糖ペプチド分析 148

- 糖ペプチド分析は、結合部位ごとの糖鎖修飾の有無、糖鎖の 149
- 150 種類及びその分布の確認に有用な方法である. 特定の部位に付
- 加している特定の糖鎖が,生物活性や体内動態に大きな影響を 151
- 与える場合には、本分析を行う、糖タンパク質を消化酵素等に 152
- より特異的に切断し、得られたペプチド及び糖ペプチド混合物 153
- を液体クロマトグラフィーとオンラインで接続した質量分析計 154
- により分析し、糖ペプチドのマススペクトルを取得する.糖ペ 155
- プチドの帰属は、タンデム質量分析又は多段階質量分析により 156
- 157 得られたペプチドの質量やプロダクトイオンの情報を基に行う.
- 158 液体クロマトグラフィーにより糖ペプチドを分取し、オフライ
- ンで糖ペプチドの質量分析を行うことや、糖ペプチドから糖鎖 159
- 160 を遊離させ、液体クロマトグラフィーやキャピラリー電気泳動

161 により遊離糖鎖の分析を行うこともある.

163 グリコフォーム分析は、糖鎖修飾の特徴及びその恒常性を糖 164 タンパク質として確認する方法である. 有効性及び安全性に関 165 与する糖鎖構造の違いを反映したグリコフォームプロファイル 166 を取得することが望ましい.シアル酸結合量が有効性に影響す 167 る場合には、等電点電気泳動、キャピラリー等電点電気泳動、 168 キャピラリーゾーン電気泳動、又は液体クロマトグラフィー等 169 を用いて電荷の違いにより分離されたグリコフォームプロファ 170 イルを得る. 質量分析法では、質量の違いによるグリコフォー 171 ムプロファイルを得ることができる. サイズ排除クロマトグラ 172 フィー,キャピラリーゲル電気泳動及びSDS-PAGEは、糖鎖 173 修飾の有無の確認に役立つ. 試料のグリコフォームプロファイ 174 ルにおいて、同様に操作して得られた標準物質のプロファイル 175 と同様の位置に同様のピークが認められることやピークの分布 176 が設定された範囲内であることを確認する. 分子量が大きい場 177 合や、複数の糖鎖結合部位を含む場合は、十分な分離を得るこ

178 とが難しいこともあるので、分離及び再現性を十分に検討する

179 必要がある.

1 2.65 色の比較試験法

2 本試験法は、色調の純度試験などにおいて、色の比較液との

3 比較による判定に用いる.

4 1. 色の比較液

5 色の比較液 $A \sim T$ は、表2.65-1に従って三種類の色の比較

6 原液と水の一定量を0.1 mL以下の目盛りのあるビュレット又

7 はピペットを用いて正確に量り、混和して製する. 共栓瓶に保

8 存する.

9 表2.65-1 色の比較液A ~ Tの組成

色の比較液	塩化コバルト	塩化鉄(Ⅲ)の	硫酸銅(Ⅱ)の	水(mL)
	(Ⅱ)の色の比	色の比較原液	色の比較原液	
	較原液(mL)	(mL)	(mL)	
A	0.1	0.4	0.1	4.4
В	0.3	0.9	0.3	3.5
C	0.1	0.6	0.1	4.2
D	0.3	0.6	0.4	3.7
E	0.4	1.2	0.3	3.1
F	0.3	1.2	_	3.5
G	0.5	1.2	0.2	3.1
H	0.2	1.5	_	3.3
I	0.4	2.2	0.1	2.3
J	0.4	3.5	0.1	1.0
K	0.5	4.5	_	_
\mathbf{L}	0.8	3.8	0.1	0.3
M	0.1	2.0	0.1	2.8
N	_	4.9	0.1	_
O	0.1	4.8	0.1	_
P	0.2	0.4	0.1	4.3
Q	0.2	0.3	0.1	4.4
R	0.3	0.4	0.2	4.1
\mathbf{S}	0.2	0.1	_	4.7
T	0.5	0.5	0.4	3.6

10 また,一連の比較液である, Bシリーズ(B1 ~ B9), BYシリ
11 ーズ(BY1 ~ BY7), Yシリーズ(Y1 ~ Y7), GY (GY1 ~ GY7)
12 シリーズ, Rシリーズ(R1 ~ R7)の個々の比較液は,表2.6513 2に従って,三種類の色の比較原液と薄めた希塩酸(1→10)を用
14 いて,それぞれの色の比較標準液を調製し,更に,表2.65-3
15 に従って各色の比較標準液と薄めた希塩酸(1→10)を混合して

16 製する. 共栓瓶に保存する.

17

18

19

20

21

表2.65-2 色の一連の比較液(Bシリーズ, BYシリーズ, Yシ リーズ, GYシリーズ, Rシリーズ)の調製に用い る色の比較標準液

	混合体積(mL)			
個々の	塩化鉄(Ⅲ)	塩化コバルト	硫酸銅(Ⅱ)の	薄めた希塩酸
比較標準液	の色の比較	(Ⅱ)の色の比	色の比較原	$(1 \to 10)$
	原液	較原液	液	
褐色比較標 準液	3.0	3.0	2.4	1.6
帯褐黄色比 較標準液	2.4	1.0	0.4	6.2
黄色比較標 準液	2.4	0.6	0.0	7.0
帯緑黄色比 較標準液	9.6	0.2	0.2	0.0
赤色比較標 準液	1.0	2.0	0.0	7.0

表2.65-3 色の一連の比較液(Bシリーズ, BYシリーズ, Yシ リーズ, GYシリーズ, Rシリーズ)の組成

	混合体積(mL)		
比較液	個々の色の比較標準液	薄めた希塩酸(1→10)	
	褐色比較標準液		
B1	75.0	25.0	
B2	50.0	50.0	
В3	37.5	62.5	
B4	25.0	75.0	
B5	12.5	87.5	
B6	5.0	95.0	
B7	2.5	97.5	
B8	1.5	98.5	
В9	1.0	99.0	
	带褐黄色比較標準液	:	
BY1	100.0	0.0	
BY2	75.0	25.0	
BY3	50.0	50.0	
BY4	25.0	75.0	
BY5	12.5	87.5	
BY6	5.0	95.0	
BY7	2.5	97.5	
	黄色比較標準液		
Y1	100.0	0.0	
Y2	75.0	25.0	
Y3	50.0	50.0	
Y4	25.0	75.0	
Y5	12.5	87.5	
Y6	5.0	95.0	
Y7	2.5	97.5	
	帯緑黄色比較標準液		
GY1	25.0	75.0	
GY2	15.0	85.0	
GY3	8.5	91.5	
GY4	5.0	95.0	
GY5	3.0	97.0	
GY6	1.5	98.5	
GY7	0.75	99.25	
	赤色比較標準液		
R1	100.0	0.0	
R2	75.0	25.0	
R3	50.0	50.0	
R4	37.5	62.5	
R5	25.0	75.0	
R6	12.5	87.5	
R7	5.0	95.0	

22 2. 操作法

23 検液と医薬品各条に記載する色の比較液を以下の方法により24 比較し、検液の色は規定する色の比較液より濃くないことを確25 認する.

26 色の比較液 $A \sim T$ を用いる場合には、別に規定するもののほ 27 か、ネスラー管を用い、検液及び医薬品各条に規定する比較液 28 を入れ、白色の背景を用いて側方から観察して色を比較する.

29 色の一連の比較液Bシリーズ, BYシリーズ, Yシリーズ, 30 GYシリーズ, Rシリーズの比較液を用いる場合には, 以下の 31 いずれかの方法に従って色を比較し, 用いる試験方法を明記す 32 る. これらの方法を用いて, 明らかに, 水又は溶媒と同等, 又 33 は比較液B9より濃くないとき, 液は無色であると判定する.

34 第1法 外径12 mmの無色透明なガラス試験管を用いて、検 35 液2.0 mLを水、溶媒又は医薬品各条に規定する色の比較液2.0 36 mLと比較する. 散乱光中で白色の背景を用い、側方より観察 37 して色を比較する.

38 第2法 内径15 ~ 25 mmの無色透明の平底試験管を用い, 39 検液,水、溶媒又は医薬品各条に規定する色の比較液を、液層 40 が深さ40 mmになるようにとり、散乱光中で白色の背景を用

2 2.65 色の比較試験法

- 41 い、上方より観察して色を比較する.
- 42 3. 色の比較原液
- 43 (i) 塩化コバルト(Ⅱ)の色の比較原液:塩化コバルト(Ⅱ)六
- 44 水和物65 gに塩酸25 mL及び水を加えて溶かし、1000 mLとす
- 45 る. この液10 mLを正確に量り、水を加えて正確に250 mLと
- 46 する. この液25 mLを正確に量り、水75 mL及びムレキシド・
- 47 塩化ナトリウム指示薬50 mgを加え, 更に液の赤紫色が橙黄色
- 48 に変わるまで薄めたアンモニア水(28) (1→10)を適加し、0.01
- 49 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液で滴定
- 50 〈2.50〉する. ただし、滴定の終点近くで薄めたアンモニア水
- 51 (28) (1→10) 0.2 mLを加え, 滴定の終点は液の黄色が赤紫色に
- 52 変わるときとする.
- 53 0.01 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液
- 54 1 mL
- $= 2.379 \text{ mg CoCl}_2 \cdot 6H_2O$
- 56 滴定によって得た数値から、1 mL中に塩化コバルト(Ⅱ)六
- 57 水和物(CoCl₂・6H₂O: 237.93) 59.5 mgを含むように, 薄めた
- 58 塩酸(1→40)を加えて比較原液とする. 共栓瓶に保存する.
- 59 (ii) 塩化鉄(Ⅲ)の色の比較原液:塩化鉄(Ⅲ)六水和物55 gに
- 60 塩酸25 mL及び水を加えて溶かし、1000 mLとする. この液
- 61 10 mLを正確に量り、ヨウ素瓶に入れ、水15 mL及びヨウ化カ
- 62 リウム3 gを加え, 密栓し, 暗所で15分間放置した後, 水100
- 63 mLを加え、遊離したヨウ素を0.1 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液
- 64 で滴定〈2.50〉する(指示薬:デンプン試液1 mL).
- 65 0.1 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液1 mL
- $66 \hspace{1.5cm} = 27.03 \hspace{0.1cm} mg \hspace{0.1cm} FeCl_3 \cdot 6H_2O$
- 67 滴定によって得た数値から, 1 mL中に塩化鉄(Ⅲ)六水和物
- 68 (FeCl₃・6H₂O: 270.30) 45.0 mgを含むように, 薄めた塩酸(1
- 69 →40)を加えて比較原液とする. 共栓瓶に保存する.
- 70 (iii) 硫酸銅(Ⅱ)の色の比較原液:硫酸銅(Ⅱ)五水和物65 gに
- 71 塩酸25 mL及び水を加えて溶かし、1000 mLとする. この液
- 72 10 mLを正確に量り、水を加えて正確に250 mLとする. この
- 73 液25 mLを正確に量り, 水75 mL, 塩化アンモニウム溶液(3→
- 74 50) 10 mL, 薄めたアンモニア水(28) (1→10) 2 mL及びムレキ
- 75 シド・塩化ナトリウム指示薬50 mgを加え, 0.01 mol/Lエチレ
- 76 ンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液で滴定〈2.50〉する.
- 77 ただし、滴定の終点は液の緑色が紫色に変わるときとする.
- 78 0.01 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液
- 79 1 mL
- 80 = $2.497 \text{ mg CuSO}_4 \cdot 5H_2O$
- 81 滴定によって得た数値から, 1 mL中に硫酸銅(Ⅱ)五水和物
- 82 (CuSO₄・5H₂O: 249.69) 62.4 mgを含むように, 薄めた塩酸
- 83 (1→40)を加えて比較原液とする. 共栓瓶に保存する.

粉体物性測定法 3.

2 3.01 かさ密度及びタップ密度測定法

- 3 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.
- 4 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
- 5 り示す
- ◆かさ密度及びタップ密度測定法は、それぞれ粉末状医薬品 6
- の疎充塡時及びタップ充塡時におけるみかけの密度を測定する 7
- 方法である. 疎充填とは, 容器中に粉体を圧密せずに緩やかに 8
- 充填することであり、タップ充填とは、粉体を充填した容器を 9
- 一定高さより一定速度で繰り返し落下させ、容器中の粉体のか 10
- さ体積がほぼ一定となるまで密に充填することである. ◆ 11

12 1. かさ密度

- 粉体のかさ密度は、タップしない(緩み)状態での粉体試料の 13
- 質量と粒子間空隙容積の因子を含んだ粉体の体積との比である. 14
- 15 したがって, かさ密度は粉体の粒子密度と粉体層内での粒子の
- 空間的配列に依存する.かさ密度は、国際単位系ではkg/m3で 16
- あるが、メスシリンダーを用いて測定するのでg/mLで表され 17
- る(1 g/mL= 1000 kg/m^3). なお,これはg/cm³で表してもよい. 18
- 19
- 粉体のかさ特性は、試料の調製法、処理法や保存法、すなわ
- ち, 粉体がどのように取り扱われたかに依存する. 粒子は, 一 20
- 連のかさ密度を持つように充塡することができ、また、粉体層 21
- をごく僅か乱すだけでもかさ密度は変化する. このように、粉 22
- 体のかさ密度を再現性よく測定するのは極めて難しいので、結
- 果を記録する際には、どのようにして測定したかを明記してお 24
- 25 くことが重要である.
- 26 粉体のかさ密度は、ふるいを通してメスシリンダーに入れた
- 既知質量の粉体試料の体積を測定する(第1法)か、又はボリュ 27
- 28 メーターを通して容器内に入れた既知体積の粉体試料の質量を
- 測定する(第2法)か,若しくは測定用容器(第3法)を用いること 29
- によって求める. これらの中で第1法及び第3法を用いるのが 30
- 望ましい. 31

1.1. 第1法 (メスシリンダーを用いる方法) 32

33 1.1.1. 操作法

- 34 保存中に形成するかも知れない凝集体を解砕するために、必
- 35 要ならば、試験を行うのに十分な量の粉体を1.0 mm以上の目
- 開きを持つふるいを通す. この操作は試料の性質を変化させな 36
- いよう静かに行わねばならない. 0.1%の精度で秤量した約 37
- 38 100 gの試料(m)を圧密せずに乾いた250 mLメスシリンダー(最
- 39 小目盛単位:2 mL)に静かに入れる. 必要ならば, 粉体層の上
- 面を圧密せずに注意深くならし、緩みかさ体積(V)を最小目盛 40
- 単位まで読み取る. m/V_0 によってかさ密度(g/mL)を計算する. 41
- この特性値を測定するためには、一般に繰り返し測定すること 42
- 43 が望ましい
- 粉体の密度が小さすぎるか又は大きすぎる、すなわち、試料 44
- の緩みかさ体積が250 mL以上であるか又は150 mL以下の場 45
- 46 合には, 試料量として100 gを用いることはできない. したが
- って、このような場合には、試料の緩みかさ体積が150 mLか 47
- 48 ら250 mL (メスシリンダーの全容積中に占めるかさ体積が
- 60%以上)となるような、別の試料量を選択しなければならな
- い. この場合、試料の質量を結果の項目中に記載しておく.

- 50 mLから100 mLのかさ体積を持つ試料については、最小
- 目盛単位が1 mLの100 mLメスシリンダーを用いることができ 52
- る. この場合、メスシリンダーの容積を結果の項目中に記載し 53
- ておく.
- 1.2. 第2法 (ボリュメーターを用いる方法) 55

56 1.2.1. 装置

- 57 装置(図3.01-1)は目開き1.0 mmのふるいを取り付けた上部 58 漏斗から構成される.この漏斗は、粉体が通過するときに、そ
- の上を滑落したり跳ね上がったりする4枚のガラス製邪魔板が 59
- 取り付けられたバッフル・ボックスの上部に固定されている. 60 61 バッフル・ボックスの底部には、ボックスの直下に置かれた、
- 62 粉体を集めてカップに注入できるような漏斗がある. このカッ
- プは円筒形(容積25.00±0.05 mL, 内径30.00±2.00 mm)又は 63
- 立方体(容積 16.39 ± 0.20 mL, 一辺の長さ 25.400 ± 0.076 mm)
- である。 65

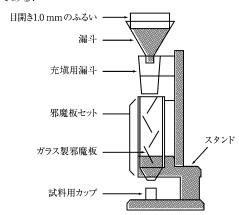


図3.01-1 ボリュメーター

68 1.2.2. 操作法

66

67

立方体カップの場合には最少量25 cm3, 円筒形カップの場 69

合には最少量35 cm³の粉体を用い、装置を通して試料の受器 70 となるカップ内に過剰の粉体を溢れるまで流下させる. カップ 71

72 の上面に垂直に立てて接触させたヘラの刃を滑らかに動かし,

73 圧密やカップからの粉体の溢流を防ぐためにヘラを垂直にした

74 ままで、カップの上面から過剰の粉体を注意深くすり落とす.

75 カップの側面からも試料を全て除去し、粉体の質量(m)を0.1%

まで測定する. 式m/ Vo (Voはカップの容積)によってかさ密度 76

(g/mL)を計算する. 三つの異なった試料を用いて、3回の測定 77

値の平均値を記録する.

79 1.3. 第3法 (容器を用いる方法)

1.3.1. 装置 80

83

装置は図3.01-2に示すようなステンレス製の100 mL円筒 81 形容器から構成される. 82

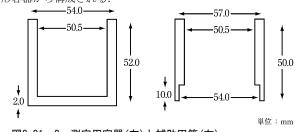


図3.01-2 測定用容器(左)と補助円筒(右)

85 1.3.2. 操作法

86 保存中に形成された凝集体を解砕し、得られた試料を測定用

87 容器に溢れるまで自由に流入させるために、必要ならば、試験

88 を行うのに十分な量の試料を1.0 mmのふるいを通して調製す

89 る. 第2法と同様に容器の上面から過剰の粉体を注意深くすり

90 落とす. あらかじめ測定しておいた空の測定用容器の質量を差

91 し引くことによって、粉体の質量(m₀)を0.1%まで測定する.

92 式 m_0 /100によってかさ密度(g/mL)を計算し、三つの異なった

93 試料を用いて、3回の測定値の平均値を記録する.

94 2. タップ密度

95 タップ密度は、粉体試料を入れた容器を機械的にタップした 96 後に得られる、増大したかさ密度である.

97 タップ密度は粉体試料を入れた測定用メスシリンダー又は容

98 器を機械的にタップすることにより得られる. 粉体の初期体積

99 又は質量を測定した後、測定用メスシリンダー又は容器を機械

100 的にタップし、体積又は質量変化がほとんど認められなくなる

101 まで体積又は質量を読み取る. 機械的タッピングは、メスシリ

102 ンダー又は容器を持ち上げ、自重下で以下に述べる三つの方法

103 のいずれかによって所定の距離を落下させることにより行う.

104 タッピング中に生じる塊の分離をできるだけ最小限にするため

105 に、タッピング中にメスシリンダー又は容器を回転させること

106 ができるような装置がよい.

107 2.1. 第1法

108 2.1.1. 装置

109 装置(図3.01-3)は、次の部品から構成される.

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

111 位:2 mL)

112 (ii) 3 ± 0.2 mmの高さから公称250±15回/分,又は14±2

113 mmの高さから公称300±15回/分のタップ速度を与えることが

114 できる落下装置. メスシリンダー用の450±10 gの質量を持つ

115 支持台.

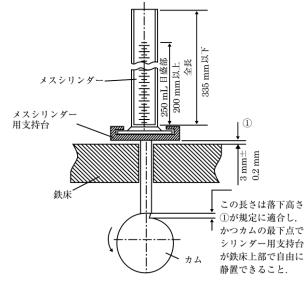


図3.01-3 タッピング装置

118 2.1.2. 操作法

116

117

119 かさ体積(心)の測定について先に述べたようにして行う.メ

120 スシリンダーを支持台に装着する.同じ粉体試料について10

121 回,500回及び1250回タップし、対応するかさ体積 V_{10} 、 V_{500}

122 及び V_{1250} を最小目盛単位まで読み取る. V_{500} と V_{1250} の差が2

123 mL以下であれば、 V_{1250} をタップ体積とする。 V_{500} と V_{1250} の差

124 が2 mLを超える場合には、連続した測定値間の差が2 mL以下

125 となるまで1250回ずつタップを繰り返す. なお, バリデート

126 されていれば、粉体によってはタップ回数はより少なくてもよ

127 い. 式 $m/V_{\rm f}$ ($V_{\rm f}$ は最終タップ体積)を用いてタップ密度(g/mL)

128 を計算する. この特性値を測定するためには, 一般に測定は繰

129 り返し行うことが望ましい. 結果と共に、落下高さも記載して

130 おく.

131 100 gの試料を用いることができない場合には、試料量を減

132 じ、240±12 gの質量を持つ支持台の上に固定された130±16

133 gの適切な100 mLメスシリンダー(最小目盛単位1 mL)を用い

134 る. V_{500} と V_{1250} の差が1 mL以下であれば、 V_{1250} をタップ体積

135 とする. V_{500} と V_{1250} の差が1 mL を超える場合には、連続した

136 測定値間の差が1 mL以下となるまで1250回ずつタップを繰り

137 返す. 試験条件の変更については、結果の項目中に記載してお

138 <.

139 2.2. 第2法

140 2.2.1. 操作法

141 250回/分の公称速度で3±0.2 mmの固定した落下高さが得ら

142 れるタップ密度測定器を用いるほかは、第1法で指示されたよ

143 うに行う.

144 2.3. 第3法

145 2.3.1. 操作法

146 図3.01-2に示した補助円筒を装着した測定用容器を用いて,

147 かさ密度の測定法に従って行う. 適切なタップ密度測定器を用

148 いて補助円筒付きの測定用容器を50 ~ 60回/分でタップする.

149 200回タップして補助円筒を取り外し、かさ密度測定における

150 第3法で示した測定用容器の上面から過剰の粉体を注意深くす

151 り落とす. タップ操作を更に400回繰り返す. 200回及び400

152 回タップ後に得られた二つの質量の差が2%を超えた場合には、 153 二つの連続した測定値間の差が2%未満となるまで更に200回

154 ずつタップして, 試験を行う. 式m_f/100 (m_fは測定用容器中の

155 粉体質量)を用いてタップ密度(g/mL)を計算し、三つの異なっ

156 た試料を用いて、3回の測定値の平均値を記録する. タップ高

157 さも含めた試験条件を結果の項目中に記載しておく。

158 3. 粉体の圧縮性の尺度

159 粉体のかさ特性に影響する粒子間相互作用は、粉体の流動を 160 妨げる相互作用でもあるので、かさ密度とタップ密度を比較す

161 ることは、ある特定の粉体におけるこれらの相互作用の相対的

162 重要性を示す一つの尺度となり得る.このような比較は、例え

163 ば、圧縮性指数又はHausner比のように、粉体の流れやすさ

164 の指標としてしばしば用いられる.

165 圧縮性指数とHausner比は、先に述べたように粉体の圧縮 166 性の尺度となる. これらはそれ自体、粉体層の沈下能の尺度で

167 あり、これによって粒子間相互作用の相対的重要性を評価する

168 ことができる。自由流動性のある粉体については、このような

169 相互作用はあまり重要ではなく、かさ密度とタップ密度の値は

170 比較的近接している. 流動性の乏しい粉体では粒子間相互作用

171 はしばしば大きくなり、かさ密度とタップ密度の間にはより大

172 きな差違が認められる. これらの差違は圧縮性指数と

173 Hausner比に反映する.

174 圧縮性指数:次式によって計算する.

3 3.01 かさ密度及びタップ密度測定法

- 176 Vo:緩みかさ体積
- 177 V_f: 最終タップ体積
- 178 Hausner比:次式によって計算する.
- 180 試料によっては、圧縮性指数は10の代わりに10を用いて求
- 181 めることができる. V_0 の代わりに V_{10} を用いた場合は、試験結
- 182 果に明記する.

1 3.02 比表面積測定法

- 本試験法は、三薬局方での調和合意に基づき規定した試験法である.
- 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 3
- 4
- ◆比表面積測定法は、気体吸着法により粉末医薬品の比表面 5
- 6 積(単位質量当たりの粉体の全表面積)を算出する方法である. ◆
- 試料の比表面積は, 固体表面での気体の物理吸着により測定さ 7
- れ、表面上の単分子層に相当する吸着気体の量を求めることに
- より算出される. 物理吸着は, 吸着気体分子と粉末試料表面の
- 間の比較的弱い力(van der Waals力)に起因している. 通例, 10
- 測定は液体窒素の沸点で行われ,吸着した気体量は,動的流動
- 法又は容量法により測定される. 12
- 1. 解析法 13
- 14 1.1. 多点法
- 粉末試料に気体を物理吸着させたとき,吸着した気体量 Va 15
- と吸着平衡にある吸着気体の圧力Pとの間には、相対圧(P/
- P_0)の値が $0.05 \sim 0.30$ の範囲内で、次式の関係(Brunauer, 17
- Emmett, Teller (BET)の吸着等温式)がある.

19
$$\frac{1}{V_a \left[\frac{P_0}{P} - 1\right]} = \frac{(C - 1)}{V_m C} \times \frac{P}{P_0} + \frac{1}{V_m C}$$
 (1)

- 20 P: -195.8℃(液体窒素の沸点)で試料表面と平衡状態にある
- 21 吸着気体の分圧(Pa)
- 22 Po: 吸着気体の蒸気圧(Pa)
- Va:標準状態(0℃, 1.013×10⁵ Pa)における吸着気体の体積 23
- 24
- 25 Vm: 試料表面でみかけの単分子層を形成する標準状態にお
- 26 ける吸着気体の体積(mL)
- C: 試料表面における吸着気体の吸着エンタルピーに関係す 27
- 28 る定数
- 多点法では、 V_a は三つ以上の P/P_a において測定される. こ 29
- のとき、 $1/[V_a(P_0/P)-1]$ を、式(1)に従って P/P_0 に対して
- プロットすると, 通例, 相対圧が0.05 ~ 0.30の範囲内で直線 31
- となる. 直線回帰の相関係数rが0.9975以上, すなわち, r^2 が 32
- 0.995以上であることが必要である. 直線プロットから, (C-
- $1)/(V_mC)$ である傾きと、 $1/(V_mC)$ である切片を直線回帰分 34
- 析から求める. これらの値から、 $V_m=1/(傾き+切片)$ 、C=35
- (傾き/切片)+1が計算される. 得られた V_m の値から, 比表面
- 積 $S(m^2/g)$ が次式によって計算される. 37
- $S=(V_{\rm m}N_{\rm a})/(m \times 22400)$ (2) 38
- N: アボガドロ数 6.022×10^{23} /mol 39
- a: 吸着気体分子1個の有効断面積(\mathbf{m}^2) ($N_2:0.162\times10^{-18}$, 40
- $Kr: 0.195 \times 10^{-18}$ 41
- 42 m: 粉末試料の質量(g)
- 43 22400:標準状態における吸着気体1 molの体積(mL)
- 44 少なくとも三つの測定点を必要とする。0.3付近のP/P値
- で非直線性が認められる場合は、追加の測定を行う. P/Po値 45
- が0.05以下では非直線性が認められることがあるので、この範
- 囲での測定は推奨されない. 直線性の検証, データ処理, 試料

- 48 の比表面積の算出は上記のように行う.
- 49 1.2. 一点法
- 動的流動法(第1法)又は容量法(第2法)による比表面積の測定 50
- 51 については、通例、少なくとも三つの異なるP/Pにおける V_a
- 52 の測定が必要である. しかし、ある条件下では0.300付近のP
- $/P_0$ (窒素では0.300, クリプトンでは0.001038モル分率に相
- 54 当する.)で測定された Vaの値から次式を用いて Vmを求め、比
- 55 表面積を計算することができる.
- 56 $V_{\rm m} = V_{\rm a} \{1 (P/P_0)\}$ (3)
- 57 一点法は、物質に関係する定数 Cが1よりはるかに大きい物
- 58 質の粉末試料について用いることができる. 一点法が有効な条
- 件については、一連の粉体試料について一点法で測定された比 59
- 60 表面積の値を多点法で測定された値と比較することによって確
- 61 認することができる. 一点法により求めた比表面積と多点法に
- 62 より求めた値が近似していれば、1/Cがほぼ0であることを
- 63 示している. Cの値が極めて大きい試験物質の一連の類似の試
- 64 料に対して、一点法は間接的に用いることができる. このよう
- 65 な場合, 一点法による誤差を減少させることは, 定数Cをいず
- 66 れかの試料の多点法のBETプロットから、C=1+(傾き/切
- 67 片)として求めることにより可能となる. このとき, 次式によ
- 68 って P/P_0 において測定された V_a の値から V_m が計算される.

69
$$V_{\rm m} = V_{\rm a} \left(\frac{P_0}{P} - 1\right) \left[\frac{1}{C} + \frac{C - 1}{C} \times \left(\frac{P}{P_0}\right)\right]$$
 (4)

70 2. 試料の調製

- 比表面積を測定する前に、保存又は取扱い中に粉体試料の表
- 72 面に物理的に吸着した気体を除去しておく必要がある. 脱気操
- 73 作が不十分な場合には、試料表面の一部に吸着している気体の
- 74 影響により比表面積が低下又は変動することがある.物質の表
- 75 面は反応性を持つので、粉末医薬品の比表面積測定について必
- 76 要な精度と正確さを得るためには、脱気条件の設定は重要であ
- 77 る. 脱気条件の設定に当たっては、BETプロットに再現性が
- 78 あること、試料の質量が一定であること、及び試料の物理的又
- 79 は化学的変化がないことを保証しなければならない. 温度, 圧
- 80 力及び時間によって決められる脱気条件は、粉末試料の元の表
- 81 面ができるだけ再現されるように選択しなければならない. 脱
- 82 気は、真空とするか、非反応性の乾燥した気体の流れの中に試
- 83 料をさらすか、又は脱着一吸着繰り返し法を用いる. いずれの
- 84 場合においても、不純物が試料から脱離する速度を増加させる
- 85 ために、加熱することがある、粉末試料を加熱する場合には、
- 86 表面の性質や試料状態への影響を避けるような注意が必要であ
- 87 り、比表面積測定の再現性を保証するために、できるだけ低い
- 88 温度と短い脱気時間を用いる.加熱に敏感な試料の場合には,
- 89 脱着-吸着繰り返し法のような他の脱気法を用いることができ
- 90 る. 物理吸着の標準的な方法は、液体窒素の沸点における窒素
- 91 の吸着である. 比表面積の小さい試料(<0.2 m²/g)では低い蒸
- 92 気圧を持つクリプトンの吸着を利用する. 用いる全ての気体は
- 93 水分を含んではならない. 吸着気体が窒素の場合には試料の全
- 94 表面積が少なくとも 1 m^2 , またクリプトンの場合には少なく 95 とも0.5 m²となるように、粉末試料の質量を正確に量る. 適切
- 96 なバリデーションにより、少ない試料量も使用できる.一定の
- 圧力下で吸着する気体量は、温度が低下するにつれて増加する
- 98 傾向にあるので、吸着測定は、通常、低温で行われる.測定は、

2 3.02 比表面積測定法

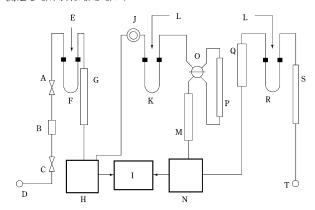
液体窒素の沸点である-195.8℃で行われる. 気体吸着は、次 に記載する方法のいずれかにより測定する. 100

測定法 101 3

102 3.1. 第1法:動的流動法

動的流動法(図3.02-1)では、吸着気体として乾燥した窒素 103 104 又はクリプトンを使用する. ヘリウムは吸着されないので希釈 用気体として用いる. P/Poが0.05 ~ 0.30の範囲内で吸着気 105 106 体とヘリウムの混合比を変えた、少なくとも3種類の混合気体 を調製する. 所定の温度及び圧力条件下で気体濃度検出器は通 107 過する気体の体積にほぼ比例する信号を出力し、通例、検出器 108 109 として電子式積分計を内蔵した熱伝導度検出器が用いられる.

110 P/P_0 が $0.05 \sim 0.30$ の範囲内で、少なくとも三つのデータを 測定しなければならない. 111



113 A:流量制御バルブ

B: 微分流量制御計

115 C: 開閉バルフ 116 D: 気体流入口

112

114

117 E・Oリングシール

118 F: 冷却トラップ

G: 熱平衡管 119

120 H: 検出器

I: デジタル画面 121

122 J· 校正用隔膜

123 K:試験用セル

124 L: すり合せ連結管

125 M: 短流路安定管

126 N: 検出器

127 O:流路選択バルブ

P: 長流路安定管

129 Q:流量計 130

128

132

133

145

R: 脱気用部位

131 S: 拡散調節装置

T: 排気口

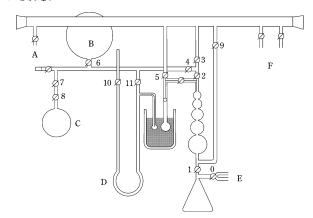
図3.02-1 動的流動法装置の概略図

134 窒素及びヘリウムの混合気体は検出器を通過した後, 試験用 セルへ導かれ,再び検出器を通過させる. 試験用セルを液体室 135 136 素中に浸すと、試料は移動相から窒素を吸着し、熱伝導率検出 137 器を通じて記録計上にパルスとして記録される.次いで、試験 用セルを冷却剤から除去する. これによって吸着ピークの反対 138 側にこれと等しい面積を持つ脱着ピークが発生する。この脱着 139 ピークは吸着ピークより明確であるので、測定のために用いら 140 れる. 校正には、脱着ピークと同様の大きさのピークを与える 141 量の気体を注入し、単位ピーク面積と気体体積との比例関係を 142 143 求める. 一点法では窒素/ヘリウムの混合物を用い, 多点法で は幾つかの同様な混合物を用いるか、又は2種類の気体の混合 144

により行う. 計算は、基本的には容量法と同じである.

146 3.2. 第2法: 容量法

容量法(図3.02-2)で汎用される吸着気体は窒素であり、こ 147 148 れをあらかじめ脱気した粉末試料上の空間に一定の平衡圧Pに なるように導入する. ヘリウムは, 死容積を測定する目的で用 149 150 いられる.



152 A: 真空計

151

153

161

167

B: 窒素溜

154 C: ヘリウム溜 155

D: 圧力計

156 E: 真空/大気 F:冷却トラップ/真空ポンプ 157

158 図3.02-2 容量法装置の概略図

159 本法では混合ガスではなく、純粋な吸着ガスのみを用いるの で、熱拡散の干渉効果は避けられる. 160

試料表面の汚染を防ぐため、試料管内に乾燥した少量の窒素 を入れ、試料管を外し、ストッパーを挿入する. その質量を量 162 163 り, 試料の質量を求める. 試料管を測定装置に取り付け, 試料 164 管内を注意深く所定の圧力(2 ~ 10 Pa)まで減圧する. 幾つか 165 の装置では所定の圧力変化速度(例えば、13 Pa/30 s以下)で 減圧し、次のステップを開始するまで所定時間これを維持する 166 ようになっている. 必要な場合は試料管内の死容積の測定を非 168 吸着性気体であるヘリウムを用いて行う. 死容積の測定は差分 169 測定, すなわち, 差圧トランスデューサーに接続した対照管と 試料管を用いる方法によっても行うことができる. -195.8℃ 170 171 の液体窒素を入れたデュア一瓶を試料管上の所定の位置まで上 げ、必要な P/P_0 となるように十分な量の窒素を導入し、吸着

172

した気体の体積 V_0 を測定する、多点法では連続的により高いP173

 $/P_0$ で V_a の測定を繰り返し行う. 吸着気体として窒素を用い

るときは、0.10, 0.20, 0.30のP/Pが適切である. 175

176 4. 標準物質

177試験すべき試料と近似した比表面積値を持つ比表面積測定用 α-アルミナ等を用いて、装置の稼働を定期的に確かめる。 178

1 3.03 粉体の粒子密度測定法

本試験法は、三薬局方での調和合意に基づき規定した試験法である.

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

り示す. 4

3

粉体の粒子密度測定法は、◆粉末状医薬品又は医薬品原料の 5

粒子密度を測定する方法であり,◆通例, 気体置換型ピクノメ

7 ーターを用いて測定する. この方法は、粉体により置換される

気体の体積が、質量既知のその粉体の体積に等しいとみなすこ 8

とにより求められる. ピクノメーター法による密度測定におい 9

ては, 気体の浸入が可能な開孔部のある空隙は, 粉体の体積と 10

しないが、閉じた空隙又は気体が浸入できないような空隙は、 11

粉体の体積として評価される. 試験用気体としては, 通例, 開 12

孔部のある微小な空隙への拡散性が高いヘリウムが用いられる. 13

14 ヘリウム以外の気体が用いられる場合, 粉体中への気体の浸入

性は、開孔径と気体の分子断面積に依存することから、ヘリウ 15

16 ムを用いて得られた密度とは異なる粒子密度が得られることに

たる 17

18 ピクノメーター法により測定される密度は、個々の粉体粒子

19 の密度の体積加重平均密度である. 通例, 粒子密度と呼ばれ,

固体の真密度(true density)又は粉体のかさ密度(bulk density) 20

21 と区別される.

固体の密度は、国際単位では単位体積当たりの質量(1 g/cm3 22

 $=1000 \text{ kg/m}^3$)で表されるが、通例、 g/cm^3 で表す。 23

24

ピクノメーター法による粒子密度測定装置の模式図を図3.03 25

26 -1に示す.装置は、試料が入れられる試験用セル、対照セル

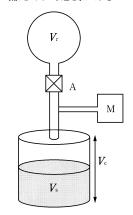
27 及び圧力計Mから構成される. 容積 V。の試験用セルは、バルブ

Aを通して容積 Vの対照セルに接続する. 28

29 通例, 測定用気体としてヘリウムが用いられるが, 圧力計を

介して所定の圧力(P)まで試験用セルを加圧できるシステムを 30

備えておく必要がある. 31



33 A:バルブ

32

34 V_r:対照セルの容積(cm³) 35

Vc: 試験用セルの容積(cm3)

36 $V_{\rm s}$: 試料体積(cm³)

37 M:压力計

38 図3.03-1 気体置換型ピクノメーター(粒子密度測定装置) 39 の模式図

40 2. 装置の校正

試験用セル及び対照セルの容積 Vc, Vrは, 小数第3位(0.001 41

42 cm³)まで正確に求められている必要があり、体積測定に求め

られる正確さを保証するために, 通例, 体積既知の粒子密度測 43

定用校正球を用いて、装置の校正を次のように行う. 44

最初に空の試験用セルについて、次に粒子密度測定用校正球

46 が置かれた試験用セルについて、操作法に基づく最終圧力 $P_{\rm f}$ の

測定を行い、試験用セルの容積 V.及び対照セルの容積 V.を操作

48 法の項に示した式より求める. なお, 最初の操作においては,

49 試料体積 $V_s=0$ とみなして計算することができる.

50

気体置換型ピクノメーター法による粒子密度の測定は、15 51

52 ~ 30 ℃の温度範囲において行うこととし、測定中、2℃以上の

53 温度変化があってはならない.

測定に先立って, 粉体試料中にある揮発性混在物はヘリウム 54

55 ガスを流すことで除去する. 揮発性混在物の除去は、時には、

減圧下で行う. また, 揮発性物質は測定中に発生することもあ 56

り得ることから、試料の最終的な質量測定は、試料体積の測定 57

後に行う. 58

最初に試験用セルの質量を量り、記録しておく. 医薬品各条 59

60 中で規定された量の試料を量り、試験用セルに入れた後、セル

61 を密閉する.

62 試験用セルと対照セルを接続しているバルブAを開き、系の

圧力が一定であることを圧力計Mにより確認した後、対照圧力

P.を読み取る. 次に、二つのセルを接続するバルブを閉じた後、 64

65 測定用気体を試験用セルに導入して加圧状態とし, 圧力計の指

66 示が一定であることを確認した後,初期圧力 Pを読み取る.次

に,バルブを開いて対照セルを試験用セルと接続し,圧力計の

指示が一定であることを確認した後、最終圧力 Pを読み取り、

次式により試料体積 Vsを求める. 69

70
$$V_{\rm s} = V_{\rm c} - \frac{V_{\rm r}}{\frac{P_{\rm i} - P_{\rm r}}{P_{\rm f} - P_{\rm r}} - 1}$$

V: 対照セルの容積(cm³) 71

V_c: 試験用セルの容積(cm³) 72

73 V_s: 試料体積(cm³)

74 P: 初期圧力(kPa)

Pi: 最終圧力(kPa) 75

 $P_{\rm r}$: 対照圧力(kPa) 76

同一試料について上記の測定を繰り返し、連続して測定した 77

78 試料体積が0.2%以内で互いに一致することを確認し、その平

79 均値を試料体積 V_sとする. 最後に, 試験用セルを外して秤量

し、空のセル質量との差より、最終試料質量mを求め、次式に 80

より粉体の粒子密度 ρ を計算する.

82 $\rho = m/V_{\rm s}$

 ρ : 粉体の粒子密度(g/cm³) 83

84 m: 最終試料質量(g)

V_s: 試料体積(cm³) 85

なお、ピクノメーターの操作法又は構成が図3.03-1に示し 86

87 たものと異なる場合、各ピクノメーターの製造者の指示に従う

ものとする. また、試料の状態について、前処理なしにそのま

ま測定に供したか, あるいは乾燥減量で規定されるような特別

な条件で乾燥処理したものか等、測定結果とともに記録してお 90

91 <.

1 3.04 粒度測定法

- 2 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.
- 3 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
- 4 り示す.
- 5 ◆粒度測定法は、粉末状等の医薬品原薬、添加剤等の粒度特
- 6 性を確認するために、外観、形状、大きさ及びその分布を直接
- 7 又は間接に測定する方法であり、測定の目的と試料の性状によ
- 8 り、光学顕微鏡法又はふるい分け法を用いる. ◆

9 1. 第1法 光学顕微鏡法

- 10 *光学顕微鏡法は、光学顕微鏡を用いて肉眼又は顕微鏡写真
- 11 によって直接に個々の粒子の外観及び形状を観察し、その大き
- 12 さを測定する方法である. また, これにより粒子径分布を求め
- 13 ることもできる. 本法によれば、複数の異なる種類の固体粒子
- 14 が混在する場合であっても、光学的に識別が可能であれば、そ
- 15 れぞれの固体粒子の粒度測定が可能である。なお、粒子径分布
- 16 を求める場合、画像解析などによるデータ処理も有用で
- 17 ba. ◆
- 18 粒子評価のための光学顕微鏡法は、一般には1 µmより大き
- 19 い粒子に適用できる. 下限は顕微鏡の解像能による. 上限はあ
- 20 まり明確ではなく、大粒子の粒子径を評価する際の困難さによ
- 20 より列龍ではなく、りの立りの位置と日間間との例の四種ででき
- 21 って影響される.光学顕微鏡法の適用範囲外の粒子評価につい22 ては,幾つかの別法が利用できる.光学顕微鏡法は非球形粒子
- 23 を評価するのに特に有用である. 本法は、より迅速かつ汎用的
- 24 な方法の校正のための基礎的方法としても役立つ.

25 1.1. 装置

- 26 安定で防振対策がなされた顕微鏡を用いる. 顕微鏡の総合倍
- 27 率(対物レンズ倍率×接眼レンズ倍率×その他の拡大部品の倍
- 28 率)は、試料中の最も小さい粒子を適切に評価するのに十分な
- 29 大きさでなければならない. 対物レンズの最大開口数は、各々
- 30 の倍率に合わせて決める. 適切な分析機器や検板と組み合わせ
- 31 て、偏光フィルターを用いてもよい. 比較的狭い分光透過特性
- 32 を持つ色ガラスフィルターは、アクロマート対物レンズと共に
- 33 用いるが、アポクロマートレンズと共に用いる方がより望まし
- 34 く、顕微鏡写真における演色のために必要である。少なくとも
- 35 球面収差を補正したコンデンサーを光源と共に顕微鏡のサブス
- 36 テージ内で用いるべきである. コンデンサーの開口数は、使用
- 37 条件下で対物レンズの開口数と釣り合っていなければならない.
- 38 すなわち、開口数はコンデンサーの絞りとイマージョンオイル
- 39 があるかどうかによって影響される.

40 1.1.1. 調整

- 41 光学系の全ての装置が正確に調整されていることと、焦点が
- 42 適切に調節されていることが必要である.装置の焦点の調節は,
- 43 使用する顕微鏡に指定された方法に従う. 厳密な軸調整もして
- 44 おいた方がよい.

45 1.1.1.1. 照明

- 46 良好な照明のための必要条件は、視野全体にわたって光の強
- 47 度が均一で、かつ調節可能であることである. このためにはケ
- 48 ーラー照明がよい. 着色粒子については、粒子像のコントラス
- 49 トと像の細部を調整できるように、用いるフィルターの色を選
- 50 択する.

51 1.1.1.2. 目視による評価

- 52 倍率とレンズの開口数は、評価すべき粒子像を適切に確認す
- 53 るのに十分に大きくなければならない、接眼ミクロメーターを
- 54 校正するために、あらかじめ校正された対物ミクロメーターを
- 55 用いて実際の倍率を決定する. 粒子像が接眼ミクロメーターで
- 56 少なくとも10目盛はある,十分に高い倍率であれば,誤差を
- 57 小さくすることができる. 各々の対物ミクロメーターは個々に
- 58 校正しておく. 接眼スケールを校正するために、対物ミクロメ
- 59 ーターのスケールと接眼スケールは平行にさせておかねばなら
- 60 ない. このようにして、接眼用ステージの目盛間隔の長さを正
- 61 確に測定することができる.
- 62 ◆粒子径を測定する場合は、接眼ミクロメーターを接眼レン
- 63 ズの絞りの位置に入れた後、対物ミクロメーターをステージの
- 64 中央に置き、固定する. 接眼レンズを鏡筒に装着し、対物ミク
- 65 ロメーターの目盛に焦点を合わせる. 次にこれら二つのミクロ
- 66 メーターの目盛の間隔を比較し、このレンズの組み合わせにお
- 67 ける接眼レンズの1目盛に相当する試料の大きさを次式により
- 68 算出する.
- 69 接眼レンズ1目盛に相当する試料の大きさ(µm)
- 70 =対物ミクロメーターの長さ(μm)/接眼ミクロメーターの
- 71 目盛数
- 72 対物ミクロメーターを取り除き、試料をステージにのせ、焦
- 73 点を合わせた後、読み取った接眼レンズの目盛数から、粒子径
- 74 を測定する. ◆
- 75 なお、粒子径分布幅が広い試料を評価するには、幾つかの異
- 76 なった倍率が必要である.

77 1.1.1.3. 写真による評価

- 78 写真法によって粒子径を測定する場合には、フィルム面で被
- 79 写体の焦点が確実に合うように注意しなければならない. 十分
- 80 な感度、解像力及びコントラストを持つ写真フィルムを用いて、
- 81 校正された対物ミクロメーターの写真を別に撮影することによ
- 82 って、実際の倍率を測定する. 試料及び倍率測定のための撮影
- 83 に当たっては、露光と現像・焼付処理は同じでなければならな
- 84 い. 写真上の粒子のみかけの大きさは、顕微鏡の解像力と同様
- 85 に、露光や現像、焼付によって影響を受ける.

86 1.2. 試料の調製

- 87 固定剤は試料の物理的特性に応じて選択する. 試料外縁の細
- 88 部まで確実に確認できるように、試料と固定剤の間には過度に
- 89 ならない程度の十分なコントラストが必要である. 粒子を平板
- 90 上に置き、個々の粒子を識別するために適切に分散させる. さ
- 91 らに、粒子は試料中の粒子径分布を代表していなければならず、
- 92 マウントの調製中に変化してはならない. 固定剤を選択する際
- 93 には、試料の溶解性も考慮に入れておかねばならない.
- 94 1.3. 観察

95 1.3.1. 結晶性の評価

- 96 試料の結晶性は、医薬品各条中に記載されている結晶性に関
- 97 する条件に適合するかどうかを決定するために評価される. 各
- 98 条中で別に規定するもののほか、清浄なスライドガラスの上で
- 99 数個の試料粒子を鉱物油中に固定する. 偏光顕微鏡を用いて試
- 100 料を観察する. 試料が結晶性の場合には、顕微鏡のステージを101 回転すると粒子は複屈折(干渉色)と暗視野を示す。

102 1.3.2. 顕微鏡法による粒子径の限界試験

103 適当量(例えば、粉体の場合10 ~ 100 mg)の試料を量り、必

2 3.04 粒度測定法

- 104 要ならば分散剤を加えて試料が溶解しない適切な分散媒10 mL
- に懸濁させる. 粒子密度と近似又は一致した密度を持つ分散媒 105
- 中に懸濁させ、適切にかき混ぜることによって粒子の均一な懸 106
- 濁液を得る. 均一な懸濁液の一部を適当な計数セルに入れ、粉 107
- 体の場合, 顕微鏡下で10 μg以上の試料に相当する面積を走査 108
- 109 し、所定の限界粒子径より大きい最大長さを持つ全ての粒子を
- 数える. 限界粒子径とこれを超える粒子の許容個数は、物質ご 110
- とに決められる. 111

1.3.3. 粒子径の評価 112

- 粒子径の測定は粒子形状に依存して複雑に変化するので、評 113
- 114 価される粒子個数は、測定された数値の信頼性を統計的に保証
- するのに十分な数でなければならない¹⁾. 不規則な形状の粒子
- 116 の場合には、粒子径に関する多数の定義が存在する。一般に、
- 不規則な形状の粒子については, 粒子径を評価する際に粒子形 117
- 状に関する情報と同様に、測定した粒子径の種類に関する情報 118
- も含めなければならない. 119
- 汎用されている幾つかの粒子径測定では、以下のように定義 120
- されている(図3.04-1). 121
- 122 (i) フェレー径(定方向接線径): ランダムに配向した粒子に
- 接し、接眼スケールに垂直な仮想的平行線間の長さ 123
- (ii) マーチン径(定方向面積等分径): ランダムに配向した粒 124
- 125 子を二つの等しい投影面積に分割する点における粒子の長さ
- (iii) ヘイウッド径(投影面積円相当径): 粒子と同じ投影面積 126
- 127 を持つ円の直径
- 128 (iv) 長軸径:接眼スケールに対して平行に配向した粒子の外
- 縁からもう一方の外縁までの最大長さ 129
- (v) 短軸径:長軸径に対して直角に測定した粒子の最大長さ

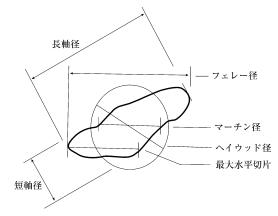


図3.04-1 一般的に用いられる粒子径 132

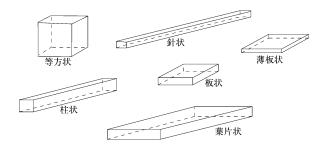
133 1.3.4. 粒子形状の評価

- 不規則な形状の粒子については, 粒子径の評価に粒子形状に 134
- 関する情報も含めなければならない. 試料の均一性は適切な倍 135
- 率を用いてチェックすべきである. 136
- 以下に示すものは、粒子形状に関して汎用されている幾つか 137
- の用語の定義である(図3.04-2). 138
- (i) 針状:短軸径と厚みがほぼ等しく,細長い針状の粒子 139
- 140 (ii) 柱状:針状粒子より大きい短軸径と厚みを持つ,長くて
- 141 薄い粒子
- (iii) 薄板状:長軸径と短軸径がほぼ等しく,薄くて扁平な粒 142
- 143 子

131

- (iv) 板状:長軸径と短軸径がほぼ等しいが,薄板状より大き
- 145 い厚みを持つ扁平な粒子

- 146 (v) 葉片状:長くて薄く,葉片状の粒子
- 147 (vi) 等方状:ほぼ同じ長軸径,短軸径及び厚みを持つ粒子.
- 148 立方体状及び球状粒子が含まれる



150 図3.04-2 一般的に用いられる粒子形状の記述

151 1.3.5. 一般的観察

149

- 1個の粒子を,通常,最小個別単位とみなす. 粒子は液体又 152
- 153 は半固体状の液滴、単結晶又は多結晶、非晶質又は凝集体であ
- ってもよい.複数の粒子が凝集していてもよい. 154
- 155 凝集の程度は次の用語によって表す.
- 156 (i) 層状: 板状粒子が積み重なったもの
- (ii) アグリゲイト:付着性粒子の塊 157
- (iii) アグロメレイト:融解又は固結した粒子 158
 - (iv) コングロメレイト: 2種類以上の粒子の混合物
- (v) スフェルライト:放射状のクラスター 160
- (vi) ドルージ: 小粒子で覆われた粒子 161
- 162粒子の状態は次の用語で表す.
- 163 (i) 角・縁:角がある, 丸みがある, 滑らか, 鋭い, 破砕状
- 164 である
- 165 (ii) 色・透明度:着色している(適切なカラーフィルターを用
- いた場合),透明な、半透明の、不透明な
- (iii) 粒子間の絡み合い:かみ合った,包み込んだ
- 表面特性は次の用語で表す. 168
- 169 (i) ひび割れ:部分的に裂けている,砕けている,裂け目が
- 170 ある
- (ii) 平滑さ:不規則性, 凹凸や突出部がない 171
- (iii) 多孔性: 開孔部や通路を持つ
- (iv) 粗さ:凹凸がある, 平坦でない, 滑らかでない 173
- (v) 凹み:小さいぎざぎざがある 174

1752. 第2法 ふるい分け法

- ふるい分け法は、ふるいを用いて粉末状医薬品の粒子径分 176
- 布を測定する方法であり、本質的には2次元の大きさを評価す
- 178 る測定法である. 本法により測定された粒子の大きさは、粒子
- 179 が通過する最小のふるいの目開き寸法で表される. ◆
- 本法は、粒子径分布による粉体や顆粒を対象とした分級法の
- 181 一つである、織布ふるいを用いるときは、ふるい分けは基本的
- 182 には粒子をそれらの中間的な粒子径寸法(例えば、幅)によって
- 183 分級する. 機械的ふるい分け法は、粒子の大多数が約75 µmよ
- 184 り大きい場合に最も適している. 比較的小さい粒子については
- 185 軽量であるので、ふるい分け中に粒子が互いに付着したり、ふ
- 186 るいに付着する結果、ふるいを通過するはずの粒子が残留する
- ことになり、付着力や凝集力のような粒子間力に打ち勝つには 187
- 188 不十分である. このような物質に対しては, エアー・ジェット 189 法又はソニック・シフター法のような振とう法がより適してい
- 190 る. ふるい分け法は、測定法の妥当性が確認できれば、75 µm
- 191 より小さい中位径を持つ粉体や顆粒についても用いることがで

192 きる. ふるい分け法は、通常、比較的粗大な粉体や顆粒を分級

193 するための方法である. 本法は、粉体や顆粒が粒子径のみに基

194 づいて分級される場合には特に適切な方法であり、ほとんどの

195 場合, 乾燥状態で行う.

196 本法の問題点は、かなりの試料量(粉体や顆粒の密度及び試

197 験用ふるいの直径にもよるが、通常は少なくとも25 g以上)を

198 必要とすること、及びふるいの目詰まりを起こす傾向のある油 199 状又はその他の付着性粉体や顆粒の場合には、ふるい分けが難

900 1 いことでもる とるい関ロ郊からの粒子の番組は 1 ばした

200 しいことである. ふるい開口部からの粒子の通過は、しばしば

201 長さより最大幅又は厚みに依存するので、本法は基本的には粒

202 子径を2次元的に評価することになる.

203 本法は、試料の全体的な粒子径分布を評価することを目的と 204 している. したがって、特定の1個あるいは2個のふるいを通

205 過する割合又は残留する割合を測定するものではない.

206 各条中に別に規定するもののほか、乾式ふるい分け法で述べ

207 られているような粒子径分布を評価する. ふるい分け終点に達

208 しにくい場合(例えば、試料がふるいを容易に通過しない場合)、

209 又はより細かい最小ふるい分け範囲($<75~\mu m$)を用いる必要が

210 ある場合には、他の粒子径測定法の利用を十分に考慮しておか

211 ねばならない.

218

219220

221

222223

224

 $\begin{array}{c} 225 \\ 226 \end{array}$

227

228

229

 $\frac{230}{231}$

212 ふるい分けは、試料が吸湿又は脱湿しないような条件下で行

213 わねばならない. ふるい分けを行う際の環境の相対湿度は, 試

214 料の吸湿又は脱湿を防止するために調節しておかねばならない.

215 逆にこのような現象が起こらない場合には、ふるい分け法は、

216 通常,環境湿度下で行う.特殊な試料に適用する特別な条件に

217 ついては、各条中に全て詳細に記載しておく.

ふるい分け法の原理:試験用ふるいは平織による金属線の網目から構成されており、その網目開口部はほぼ正方形であると仮定され、底のない円筒形容器の底部に固定されている.基本的な測定法は、1個のふるいの上により粗い網目のふるいを順次積み重ね、最上段のふるいの上に試験粉体を置く.

一群のふるいを所定時間振動させ、各ふるい上に残留する試料質量を正確に量る. 試験結果は、各々のふるい径範囲内の粉体の質量基準百分率(%)として与えられる. 単一の医薬品粉体の粒子径分布を評価するためのふるい分け法は、一般には粒子の少なくとも80%が75 μmより大きい場合に利用される. ふるい分け法によって粒子径分布を測定する際の粒子径パラメータは、粒子が通過する最も細かいふるいの目開きである.

232 2.1. 操作

233 2.1.1. 試験用ふるい

234 本試験に用いるふるいは、各条中で別に規定するもののほか、

235 表3.04-1に示すものを用いる.

236 ふるいは、試料中の全粒子径範囲をカバーできるように選択

237 する. ふるい目開き面積の $\sqrt{2}$ 級数を持つ一群のふるいを用

238 いるのがよい. これらのふるいは、最も粗いふるいを最上段に、

200 いるのがない。これののからいは、取り位いからいと取上校に

239 最も細かいふるいを最下段にして組み立てる. 試験用ふるいの

240 目開きの表示には、µm又はmmを用いる[注:メッシュ番号は 241 表中で換算する場合のみに用いる]. 試験用ふるいはステンレ

242 ス網製であるが、真鍮製又は他の適切な不活性の網であっても 243 よい.

表3.04-1 関係する範囲における標準ふるいの目開き寸法

表のの中 「						
	ふるい番号			推奨され		日本薬局
主要寸法	補助寸法	T	USP &	るUSP	EPふる	方ふるい
R20/3	R20	R40/3	るい番号	ふるい	い番号	番号
				(microns)		
11.20 mm	11.20 mm	11.20 mm			11200	
	10.00 mm	0.50				
	0.00	9.50 mm				
0.00	9.00 mm	0.00				
8.00 mm	8.00 mm	8.00 mm				
	7.10 mm	0.50				
	0.00	6.70 mm				
F 00	6.30 mm	F 00			F 000	0.5
5.60 mm	5.60 mm	5.60 mm			5600	3.5
	5.00 mm	4.75 mm				4
	4.50 mm	4.75 11111				4
4.00 mm	4.00 mm	4.00 mm	5	4000	4000	4.7
4.00 mm	3.55 mm	4.00 mm	9	4000	4000	4.7
	5.55 mm	3.35 mm	6			5.5
	3.15 mm	5.55 mm	U			0.0
2.80 mm	2.80 mm	2.80 mm	7	2800	2800	6.5
2.00 mm	2.50 mm	2.00 11111	'	2000	2000	0.0
	2.50 11111	2.36 mm	8			7.5
	2.24 mm	2.00 mm	O			1.0
2.00 mm	2.00 mm	2.00 mm	10	2000	2000	8.6
2.00 11111	1.80 mm	2.00 mm	10	2000	2000	0.0
	-,,,,	1.70 mm	12			10
	1.60 mm					
1.40 mm	1.40 mm	1.40 mm	14	1400	1400	12
	1.25 mm					
		1.18 mm	16			14
	1.12 mm					
1.00 mm	1.00 mm	1.00 mm	18	1000	1000	16
	900 µm					
		850 μm	20			18
	800 µm					
710 µm	710 µm	710 µm	25	710	710	22
	630 µm					
		600 µm	30			26
₹00	560 μm	2 00	٥.	2 00	* 00	00
500 μm	500 μm	500 μm	35	500	500	30
	450 μm	40.	40			0.0
	400	425 μm	40			36
255	400 μm	255	45	255	255	40
355 µm	355 μm 315 μm	355 µm	45	355	355	42
	315 µm	300 µm	50			50
	280 μm	500 μπ	50			50
250 μm	250 μm	250 μm	60	250	250	60
200 µm	224 μm	200 µm				
		212 µm	70			70
	200 μm					
180 μm	180 μm	180 μm	80	180	180	83
	160 µm					
		150 μm	100			100
	140 µm					
$125~\mu m$	125 μm	125 μm	120	125	125	119
	112 µm					
		106 µm	140			140
	100 μm		. = 0			
90 µm	90 µm	90 µm	170	90	90	166
	80 µm		200			000
	71	75 µm	200			200
<i>c</i> o	71 μm	en	920	co.	CO.	0.05
63 µm	63 μm 56 μm	63 µm	∠ə∪	63	63	235
	оо µш	53 µm	270			282
	50 μm	_	2.0			
	oo piii	1	•	ı	•	1

244

245

246

247

248

249

250

251

252

$45~\mu m$	45 μm 40 μm	^	325	45	45	330
	40 μm	38 µm			38	391

2.1.1.1. 試験用ふるいの校正

ISO $3310-1^{20}$ に準じて行う. ふるいは使用前に著しい歪み や破断がないか、また、特に網面と枠の接合部についても注意 深く検査しておく. 網目の平均目開きや目開きの変動を評価す る場合には、目視で検査してもよい。また、 $212 \sim 850$ μmの 範囲内にある試験用ふるいの有効目開きを評価する際には、標 準ガラス球を代用してもよい. 各条中で別に規定するもののほ か、ふるいの校正は調整された室温と環境相対湿度下で行う.

2.1.1.2. ふるいの洗浄 253

理想的には、試験用ふるいはエアー・ジェット又は液流中で 254 255 のみ洗浄すべきである. もし、試料が網目に詰まったら、最終 手段として注意深く緩和なブラッシングを行ってもよい. 256

257 2.1.2. 測定用試料

258 特定の物質について各条中に試料の質量が規定されていない 場合には、試料のかさ密度に応じて $25 \sim 100$ gの試料を用い、 259 直径200 mmのふるいを用いる. 直径76 mmのふるいを用いる 260 261 場合は、試料量は200 mmふるいの場合の約1/7とする. 正確 262に量った種々の質量の試料(例えば, 25, 50, 100 g)を同一時 間ふるい振とう機にかけ、試験的にふるい分けることによって, 263この試料に対する最適質量を決定する[注:25 gの試料と50 g 264 265の試料において同じような試験結果が得られ, 100 gの試料が 最も細かいふるいを通過したときの質量百分率が25 g及び50 g 266 の場合に比べて低ければ、100 gは多すぎる]。 $10 \sim 25 \text{ g}$ の試 267 料しか用いることができない場合には、同じふるいリスト(表 268 3.04-1)に適合した直径のより小さい試験用ふるいを代用して 269 270 もよいが、この場合には終点を決定し直さねばならない. 場合 によっては、更に小さい質量(例えば、5 g未満)について測定 271する必要があるかも知れない. かさ密度が小さい試料, 又は主 272として直径が極めて近似している粒子からなる試料については, 273 274ふるいの過剰な目詰まりを避けるために, 200 mmふるいでは 275 試料の質量は5g未満でなければならないこともある. 特殊な 276 ふるい分け法の妥当性を確認する際には、ふるいの目詰まりの 問題に注意しておく. 277

場合には、試験は適度に湿度調整された環境下で行わねばなら 279 ない. 同様に、帯電することが知られている試料の場合には、 280 このような帯電が分析に影響しないことを保証するために,注 281 意深く観察しておかねばならない. この影響を最小限にするた 282 283 めに,軽質無水ケイ酸又は酸化アルミニウムのような帯電防止 剤を0.5%レベルで添加してもよい. 上に述べたいずれの影響 284も除去できなければ、これに代わる粒子径測定法を選択しなけ 285 ればならない. 286

試料が湿度変化によって著しい吸湿又は脱湿を起こしやすい

287 2.1.3. 振とう法

278

288 幾つかの異なった機構に基づくふるい振とう装置が市販され 289 ており、これらの全てがふるい分けに利用できる. しかしなが 290 ら、試験中の個々の粒子に作用する力の種類や大きさが機種間 で異なるため、振とう法が異なると、ふるい分けや終点の決定 291 において異なった結果を生じる.機械的振とう法又は電磁振と 292 293 う法、及び垂直方向の振動あるいは水平方向の円運動を行わせ ることができる方法,又は,タッピング又はタッピングと水平 295 方向の円運動を並行させる方法などが利用できる. 気流中での 粒子の飛散を利用してもよい. 測定結果には、用いた振とう法 と振とうに関係するパラメータ(これらを変化させることがで きる場合には)を記載しておかねばならない.

299 2.1.4. 終点の決定

297

300

323

329

334

335

337

ふるい分けは、いずれのふるいについても、ふるい上質量変 301 化が直前の質量に対して5%(76 mmふるいの場合には10%)又 302 は0.1 g以下となったとき、終了する、所定のふるいの上の残 留量が全試料質量の5%未満となった場合には、終点は、その 303 304 ふるい上の質量変化を直前の質量に対して20%以下まで引き 305 上げる. 各条中に別に規定するもののほか, いずれかのふるい 上に残留した試料量が全試料質量の50%を超えた場合には, 307 ふるい分けを繰り返す.このふるいと、元の組ふるいの中でこ 308 れより粗い目開きを持つふるいとの中間にあるふるい、すなわ 309 ち、一群の組ふるいから削除されたISOシリーズのふるいを追 310 加する.

311 2.2. ふるい分け法

312 2.2.1. 機械的振とう法(乾式ふるい分け法)

各ふるいの風袋質量を0.1 gまで量る. 質量を正確に量った 314 試料を最上段のふるいの上に置き、蓋をする.組ふるいを5分 315 間振とうする. 試料の損失がないように組ふるいから各段のふ 316 るいを注意深くはずす. 各ふるいの質量を再度量り, ふるい上 317 の試料質量を測定する. 同様にして, 受け皿内の試料質量も測 318 定する. ふるいを再度組み合わせ、更に5分間振とうする. 先 319 に述べたように各ふるいをはずし、質量を量る. これらの操作 320 を終点規格に適合するまで繰り返す(終点の決定の項を参照). 321 ふるい分けを終了した後、全損失量を計算する。全損失量は元 322 の試料質量の5%以下である.

新たな試料を用いてふるい分けを繰り返すが、このときは先 324 に用いた繰り返し回数に対応する合計時間を1回のふるい分け 325 時間とする. このふるい分け時間が終点決定のための必要条件 326 に適合していることを確認する.一つの試料についてこの終点 327 の妥当性が確認されている場合は、粒子径分布が正常な変動範 328 囲内にあれば、以後のふるい分けには一つの固定したふるい分 け時間を用いてもよい.

330 いずれかのふるいの上に残留している粒子が単一粒子ではな く凝集体であり、機械的乾式ふるい分け法を用いても良好な再 331 332 現性が期待できない場合には、他の粒子径測定法を用いる.

333 2.2.2. 気流中飛散法 (エアー・ジェット法及びソニック・シ

気流を用いた種々の市販装置がふるい分けに利用されている. 1回の時間で1個のふるいを用いるシステムをエアー・ジェッ 336 ト法という、本法は乾式ふるい分け法において述べたのと同じ 338 一般的なふるい分け法を用いているが、典型的な振とう機構の 339 代わりに標準化されたエアー・ジェットを用いている. 本法で 340 粒子径分布を得るためには、最初に最も細かいふるいから始め、 341 個々のふるいごとに一連の分析をする必要がある. エアー・ジ エット法では、しばしば通常の乾式ふるい分け法で用いられて 342 343 いるものより細かい試験用ふるいを用いる. 本法は, ふるい上 344 残分又はふるい下残分のみを必要とする場合には、より適して 345 いる.

ソニック・シフター法では組ふるいを用いる. この場合. 試 346 347 料は所定のパルス数(回/分)で試料を持ち上げ、その後再びふる 348 いの網目まで戻すように垂直方向に振動する空気カラム内に運

5 3.04 粒度測定法

- 349 ばれる. ソニック・シフター法を用いる場合は, 試料量を5 g
- 350 まで低減する必要がある.
- 351 エアー・ジェット法とソニック・シフター法は、機械的ふる
- 352 い分け法では意味のある分析結果が得られない粉体や顆粒につ
- 353 いて有用である. これらの方法は、気流中に粉体を適切に分散
- 354 できるかどうかということに大きく依存している. 粒子の付着
- 355 傾向がより強い場合や、特に帯電傾向を持つ試料の場合には、
- 356 ふるい分け範囲の下限付近(<75 µm)で本法を用いると、良好
- 357 な分散性を達成するのは困難である. 上記の理由により, 終点
- 358 の決定は特に重大である. また, ふるい上の試料が単一粒子で
- 359 あり、凝集体を形成していないことを確認しておくことは極め
- 360 て重要である.

361 2.3. 結果の解析

- 362 個々のふるい上及び受け皿中に残留している試料の質量に加
- 363 えて、試験記録には全試料質量、全ふるい分け時間、正確なふ
- 364 るい分け法及び変数パラメータに関する値を記載しておかねば
- 365 ならない. 試験結果は積算質量基準分布に変換すると便利であ
- 366 る. また、分布を積算ふるい下質量基準で表示するのが望まし
- 367 い場合には、用いたふるい範囲に全試料が通過するふるいを含
- 368 めておく. いずれかの試験ふるいについて, ふるい分け中にふ
- 369 るい上に残留している試料の凝集体の生成が確認された場合は、
- 370 ふるい分け法は意味がない.
- 371 1) 粒子径測定, 試料量及びデータ解析に関するその他の情報は, 例え
- 372 ば、ISO 9276において利用できる.
- $373\ ^{2)}$ International Organization for Standardization (ISO) Specification
- 374 ISO 3310-1; Test sieves-Technical requirements and testing

3.05 収着一脱着等温線測定法及び水分活性測定 法 2

- 3 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。
- 4 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
- 5 り示す.
- ◆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 6
- 7 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
- 8 価するためには、収着-脱着等温線と水分活性の測定が用いら
- 9 れる. 水は二つの様式で固体と物理的に相互作用をする. すな
- わち、表面においてのみ相互作用する吸着か、又は固体中へ浸 10
- 透する吸収かである、吸着と吸収の両方が起こるときは、収着 11
- という用語が用いられる.◆ 12

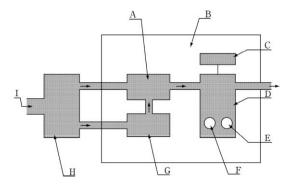
13 1. 収着ー脱着等温線の測定

1.1. 原理 14

- 固体への水蒸気の取込み傾向は、収着又は脱着が本質的には 15
- 時間に依存せずに起こる平衡条件下で、一定の温度における相 16
- 対湿度の関数として収着又は脱着を測定することが最良の方法 17
- である. 相対湿度(RH)は次式で定義される.

19 $RH = (P_C \times 100) / P_0$

- 20 $P_{\rm C}:$ 系内の水蒸気圧
- 21 Po: 同一条件における飽和水蒸気圧
- $P_{\rm C}/P_{
 m 0}$ は相対圧と呼ばれる. 収着又は水の取込みについて 22
- 23 は、乾燥した試料から開始し、これらを既知の相対湿度下に置
- 24 くことにより測定することが、望ましい方法である. 脱着は既
- 25 に水を含んだ試料から開始し、相対湿度を低下させることによ
- って測定される. その名称が示すように、収着-脱着等温線は 26
- 27 ある指定された温度に対してのみ有効であり、温度ごとに固有
- の等温線が存在する. 通例, 平衡状態であれば, ある相対湿度 28
- における含水率は、収着法あるいは脱着法のいずれの方法で測 29
- 定しても、変わらないはずである.しかしながら、一般に収着
- 脱着等温線にはヒステリシスが観察される. 31



- 33 A. 湿度調節器
- 34 B. 恒温槽 35

32

38

- C 天秤モジュール
- 36 D. 湿度が制御されたモジュール 37
 - E. リファレンス
- F. 試料
- G. 水蒸気加湿器
- H. 流量調節モジュール
- I. 乾燥気体

図3.05-1 水分収着測定用装置の一例(他の測定形式も可)

39 12 方法

- 試料を種々の相対湿度に調整した装置内に置き、各試料につ 40
- 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 41

- あるが、主な欠点は、高湿度下では恒量に達するまでの速さが
- 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 43
- ことである.動的質量測定法による水分収着測定用装置は、制 44
- 御した装置内で試料質量を自動的に測定することにより、一定
- 温度で種々の相対湿度における試料-水間の相互作用を評価す 46
- 47 ることができる. 制御装置を利用することの主な利点は, 容易
- 48 に温度を一定に保てること、及び条件を変えた際の試料の動的
- 49 な応答をモニターできることである。 試料が所定の湿度水準で
- 平衡に達したことを示す十分な結果が得られた後に測定データ 50
- を取り込み、そのデータを用いて収着等温線(例えば、0~約 51
- 52 95%RH, 凝縮しない範囲)を作成する. 試料が潮解する場合 53 には、平衡には達しないため、測定時間に上限を設ける. 相対
- 湿度を正確に制御し、十分に安定なベースラインを確保するた 54
- めに適切な温度制御が必要とされる. 乾燥気体と水蒸気を飽和 55
- させた気体を流量調節器により正確に混合することなどにより, 56
- 必要とされる相対湿度を調整することができる. 質量の測定値 57
- に及ぼす試料粉体の静電気の影響についても考慮しなければな
- らない. 温度と相対湿度の適格性評価(例えば、検証済みの湿 59
- 度計又は塩溶液、若しくは適切な湿度範囲での保証されている
- 塩の潮解点を用いた校正)の結果は、それぞれの装置の仕様と 61
- 62 一致する必要がある. 天秤は十分な質量感度を有し、かつ長期
- 63 間にわたって安定していなければならない.
- 64 質量法で検出できない場合は、容量法で水の取込み量を測定
- することができる. 吸着の際の測定感度の向上には、微粒子化 65
- 66 による試料の比表面積の増加、又はより多量の試料を用いるこ
- とによる総面積の増大が有効である. しかしながら、粉砕によ 67
- 68 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い吸 69
- 収の場合には、試料量を増加させることでのみ感度の向上が期 70
- 待できるが、試料量の増加は、平衡状態到達までの時間を増加 71
- させることがある. 正確な測定のためには、試料の脱溶媒をで 72.
- 73 きる限り完全に行うことが重要である. 高温や低圧(真空)での
- 74 前処理は有効であるが、この処理が、試料に対して脱水や化学
- 的分解又は昇華のような望ましくない影響を及ぼす可能性があ 75
- ることに、注意する必要がある. 熱重量測定法おいて行われる 76 77 ように、脱着を強制するために試料を高温にする際も、同様に
- 78
- 望ましくない影響を及ぼす危険性があるので、注意深く行わね
- 79 ばならない.

93

80 1.3. データの記録と解析

- 収着データは, 通例, 相対湿度又は時間の関数として, 乾燥 81 82
- 試料の質量百分率で表したみかけの質量変化のグラフとして記 録される. 収着等温線は表及びグラフとして得られる. 測定法 83
- とデータはトレーサブルでなければならない. 84
- 吸着-脱着ヒステリシスについては、例えば、試料の空隙率 85
- 86 や凝集状態(毛管凝縮),水和物の生成,多形転移,あるいは試
- 料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 87
- 微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 88
- 収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 89
- 測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 90
- 91 元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
- 92 の吸着-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, 異なる平衡条件下でミクロポアが "充満" する(吸着), "空¹
- になる(脱着)という現象のために起こる.水を吸収することが 95

2 3.05 収着-脱着等温線測定法及び水分活性測定法

- できる非多孔性の固体については、ヒステリシスは固体の平衡
- 状態が変化することによる水蒸気と固体間の相互作用の程度の 97
- 変化に依存し、例えば高分子鎖のコンフォメーション変化や、 98
- 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スケ
- ールより長いために起こる. したがって, 収着-脱着等温線を 100
- 101 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を
- 102 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の
- 103 高分子に関しては、平衡となる水の収着又は脱着値を確認する
- ことは極めて困難である. これは、試料が連続的に変化し、高 104
- 分子が"過冷却液体"状態にまで可塑化しているためである. 105
- 106 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
- 107 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,
- 108 取り込まれた水分量は、通例、固体に対する水の化学量論モル
- 109 比を示すことになる. しかし, 水和物結晶が相変化を起こさな
- い場合や、無水物が非晶質であるような場合がある。それゆえ 110
- 111 に、水の収着又は脱着は、吸着過程の結果と同じように観測さ
- 112 れる. X線回折などの結晶学的分析や熱分析は、このような場
- 合に特に有用である. 113
- 114 水蒸気吸着のみが主に起こるような場合には、固体の比表面
- 115 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
- 116 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
- 117 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
- 118 極めて役に立つ. 例えば, 取込み率が0.5%の水分では100
- m^2/g の露出表面を覆うことは難しいが、 $1.0 m^2/g$ の比表面積で 119
- 120 あればこの量は100倍の表面被覆ができる. 医薬品粉体は0.01
- ~ 10 m²/gの比表面積を持ち、含水率が低い際でも、有効表面 121
- 122
- への水分量はかなりの量になる場合がある. 結晶領域が非晶質
- 123 領域と比較してほとんど水を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の水の収着量から, 試料中の非晶 124 125 質量が換算でき、結晶化度を評価することができる. これは非
- 126 晶質領域への水の吸収が、表面積に依存せず起こるためである.
- 1272. 水分活性の測定
- 128 2.1. 原理
- 129 水分活性(Aw)は、試料と同じ温度における飽和水蒸気圧(Po)
- に対する試料の水蒸気圧(P)の比である.水分活性は、数値と 130
- 131 しては試料を含む密閉系の相対湿度の1/100に等しい. 相対
- 湿度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 132
- 133 は電気的特性が相対湿度依存性のセンサーによる、間接的な測
- 定によって求めることができる. 活量係数を無視すれば、Aw 134
- と平衡相対湿度(ERH)の関係は次式によって表される. 135
- 136 $A_{\rm W}=P/P_0$
- $ERH(\%) = A_W \times 100$ 137
- 2.2. 方法 138
- 139 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
- 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る. 140
- 141 試験中に試料の収着状態を変化させないために, 空間容積は試
- 料体積に対して小さくなければならない. 熱力学的な平衡に達
- 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よっ 143
- て加速することができる. 得られた水分活性値は同時に測定し 144
- た温度においてのみ有効である. このため、精密な温度測定モ 145
- 146 ジュールを装置に取付ける必要がある. さらに、試験中の温度 147 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て
- 148 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サ

- 149 一は、装置の特に重要な構成要素である。理論上はあらゆるタ
- 150 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合
- 151 には、小型で堅牢であることが前提条件となる. 水分活性の測
- 152 定は露点/冷却鏡法12を用いて行うことができる. 磨き上げて
- 153 冷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
- 154 れた光が入る光電子セルと電気的に繋がっている. 試験試料と
- 155 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を
- 156 冷却する、凝結が始まるときの温度が露点であり、これから平
- 衡相対湿度が決定される. 露点/冷却鏡法又は他の方法を用い 157
- 158 た市販装置では、水分活性測定に用いるときは適合性を評価し、
- 159 バリデーションと校正を行わなければならない.

水分活性測定装置は,通例,例えば25℃において表3.05-1 161 に示したような幾つかの飽和塩溶液を用いて、適切な範囲にわ 162 たって校正される.

表3.05-1 校正の基準として使用される飽和塩溶液の25℃ 163 における平衡相対湿度と水分活性 164

25℃における飽和塩溶液	平衡相対湿度(%)	水分活性
硫酸カリウム(K ₂ SO 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(Mg(NO ₃) ₂)	52.9	0.529
塩化マグネシウム(MgCl2)	32.8	0.328
塩化リチウム(LiCl)	11.2	0.112

165

166 1) AOAC International Official Method 978.18.

1 4. 生物学的試験法/生化学的試験法/

2 微生物学的試験法

3 4.01 エンドトキシン試験法

4 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.

- 5 エンドトキシン試験法は、カブトガニ(Limulus
- 6 polyphemus又はTachypleus tridentatus)の血球抽出成分より
- 7 調製されたライセート試薬を用いて、グラム陰性菌由来のエン
- 8 ドトキシンを検出又は定量する方法である. 本法には, エンド
- 9 トキシンの作用によるライセート試液のゲル形成を指標とする
- 10 ゲル化法及び光学的変化を指標とする光学的定量法がある.光
- 11 学的定量法には、ライセート試液のゲル化過程における濁度変
- 12 化を指標とする比濁法,及び合成基質の加水分解による発色を
- 13 指標とする比色法がある.
- 14 エンドトキシン試験は、ゲル化法、比濁法又は比色法によっ
- 15 て行う. ただし、その結果について疑義がある場合又は係争が
- 16 生じた場合は、別に規定するもののほか、ゲル化法の限度試験
- 17 法によって最終の判定を行う.
- 18 本法はエンドトキシンによる汚染を避けて行う.

19 1. 器具

- 20 試験に用いる全てのガラス製及びその他の耐熱性器具は、有
- 21 効とされている方法により乾熱処理を行う. 通例, 少なくとも
- 22 250℃で30分間の乾熱処理を行う. また, マルチウエルプレー
- 23 ト及びマイクロピペット用チップなどのプラスチック製品を用
- 24 いる場合は、エンドトキシンが検出されないこと及びエンドト
- 25 キシン試験に対する干渉作用のないことが確認されたものを用
- 26 いる.

27 2. 溶液の調製

28 2.1. エンドトキシン標準原液の調製

- 29 エンドトキシン標準原液はエンドトキシン標準品をエンドト
- 30 キシン試験用水で溶解して調製する. エンドトキシン標準品の
- 31 力価は、世界保健機関のエンドトキシン国際標準品を基準とし
- 32 て標定される. なお, エンドトキシン単位はEUで示し, 1 EU
- 33 は1エンドトキシン国際単位(IU)に等しい.

34 2.2. エンドトキシン標準溶液の調製

- 35 エンドトキシン標準溶液はエンドトキシン標準原液を十分に
- 36 振り混ぜた後、エンドトキシン試験用水で希釈して調製する.
- 37 エンドトキシン標準溶液は、エンドトキシンの容器への吸着を
- 38 避けるため、できるだけ速やかに使用する.

39 2.3. 試料溶液の調製

- 40 別に規定するもののほか、被検試料をエンドトキシン試験用
- 41 水で溶解又は希釈し、試料溶液とする. 試料により、エンドト
- 42 キシン試験用水以外の水溶液で溶解又は希釈してもよい. ライ
- 43 セート試液と試料溶液の混液のpHが, 用いるライセート試薬
- 44 に規定されるpH範囲になるように、試料溶液のpHの調整を必
- 45 要とする場合もある. 通例, 試料溶液のpHは, $6.0 \sim 8.0$ の範
- 46 囲にあればよい. pHの調整には、酸、塩基、又は適当な緩衝
- 47 液を用いることができる.酸及び塩基は、高濃度の原液又は固
- 48 体からエンドトキシン試験用水を用いて調製し、エンドトキシ
- 49 ンが検出されない容器に保存する、緩衝液は、エンドトキシン
- 50 が検出されないこと、及び反応干渉因子を含まないことが保証
- 51 されたものでなければならない.

52 3. 最大有効希釈倍数の求め方

- 53 最大有効希釈倍数とは、試料溶液中に存在する反応干渉因子
- 54 の影響を希釈により回避できるとき、許容される試料溶液の最
- 55 大の希釈倍数である.
- 56 最大有効希釈倍数は、次の式によって求める、

57 最大有効希釈倍数

- 58 =(エンドトキシン規格値×試料溶液の濃度)/λ
- 59 エンドトキシン規格値:注射剤のエンドトキシン規格値は、
- 60 投与量に基づいて規定されており、 $\mathit{K/M}$ に等しい. なお、
- 61 Kは発熱を誘起するといわれる体重1 kg当たりのエンドト
- 62 キシンの量(EU/kg)であり、*M*は体重1 kg当たり1回に投
- 63 与される注射剤の最大量である. ただし, 注射剤が頻回又
- 64 は持続的に投与される場合は、*M*は1時間以内に投与され
- 65 る注射剤の最大総量とする。
- 66 試料溶液の濃度:試料溶液の濃度の単位は、エンドトキシン
- 67 規格値が質量当たり(EU/mg)で規定されている場合は
- 68 mg/mL, 当量当たり(EU/mEq)で規定されている場合は
- 69 mEg/mL, 生物学的単位当たり(EU/単位)で規定されてい
- 70 る場合は単位/mL, 容量当たり(EU/mL)で規定されている
- 71 場合はmL/mLである.
- 72 λ: ゲル化法の場合はライセート試薬の表示感度(EU/mL)
- 73 であり、比濁法又は比色法の場合は検量線の最小エンドト
- 74 キシン濃度(EU/mL)である.

75 4. ゲル化法

- 76 本法は、エンドトキシンの存在によるライセート試液の凝固
- 77 反応に基づいて、エンドトキシンを検出又は定量する方法であ
- 78 る.
- 79 本法の精度と有効性を保証するために、「4.1.予備試験」と
- 80 して「4.1.1.ライセート試薬の表示感度確認試験」及び「4.1.2.
- 81 反応干渉因子試験」を行う.

82 4.1. 予備試験

3 4.1.1. ライセート試薬の表示感度確認試験

- 84 ライセート試薬の表示感度とは、ライセート試薬に規定され
- 85 ている条件下でのライセート試液の凝固に必要な最小エンドト
- 86 キシン濃度である. ライセート試薬は各ロットにつき,使用す
- 87 る前にその表示感度 λ を確認しなければならない.
- 88 本試験は、試験結果に影響を及ぼす可能性が予想される試験
- 89 条件の変更があるときにも行う.
- 90 ライセート試薬の表示感度の確認は、次の方法により行う.
- 91 エンドトキシン標準原液をエンドトキシン試験用水で希釈し、
- 92 2λ , 1λ , 0.5λ 及び 0.25λ の4種の濃度のエンドトキシン標 93 準窓液を調製する
- 94 ライセート試液及びそれと等しい量,通例, 0.1 mLのエン
- 95 ドトキシン標準溶液を試験管にとり、混和する. 単回試験用の
- 96 凍結乾燥ライセート試薬を用いる場合は、その容器にエンドト
- 97 キシン標準溶液を直接加え、ライセート試薬を溶解する.
- 98 これらの試験管又は容器を通例、37±1℃に保ち、振動を避
- 99 けて60±2分間静置した後、穏やかに約180°転倒し、内容物を
- 100 観察する. 流出しない堅固なゲルが形成されているとき, 陽性

とする. ゲルを形成しないか, 又は形成したゲルが流出すると

102 き,陰性とする.

101

103 調製した4種の濃度のエンドトキシン標準溶液を用いて、こ

2 4.01 エンドトキシン試験法

- 104 の4種の液を一組とした試験を4回行う.
- 105 各回の試験において、濃度0.25 λのエンドトキシン標準溶液
- 106 が全て陰性を示すとき、試験は有効である. 試験が有効でない
- 107 ときは、試験条件を整備して再試験を行う.
- 108 各回の試験において、陽性を示す最小エンドトキシン濃度を
- 109 エンドポイント濃度とし、次の式によって4回の試験の幾何平
- 110 均エンドポイント濃度を求める.
- 111 幾何平均エンドポイント濃度=antilog ($\Sigma e/f$)
- 112 Σe : 各同のエンドポイント濃度の対数eの和
- 113 f: 試験の回数
- 114 求めた幾何平均エンドポイント濃度が0.5 ~ 2λの範囲にあ
- 115 るとき、ライセート試薬の表示感度は確認されたと判定し、以
- 116 下の試験にはその表示感度を用いる.

117 4.1.2. 反応干渉因子試験

- 118 本試験は、試料溶液について、反応を促進又は阻害する因子
- 119 の有無を調べる試験である.
- 120 表4.01-1に従い, A, B, C及びD液を調製し, A及びB液は
- 121 4回, C及びD液は2回試験する. 反応温度, 反応時間及びゲル
- 122 化判定法は, 4.1.1.に従う.
- 123 B液及びC液の幾何平均エンドポイント濃度は,4.1.1.の計算
- 124 式を準用して求める.
- 125 本試験は、試験結果に影響を及ぼす可能性が予想される試験
- 126 条件の変更があるときにも行う.
- 127 A及びD液の試験結果が全て陰性で、C液の試験結果により
- 128 ライセート試薬の表示感度が確認されたとき、反応干渉因子試
- 129 験は有効とする.
- 130 B液の試験結果において幾何平均エンドポイント濃度が0.5
- 131 ~ 2λの範囲にあるとき, 反応干渉因子は試料溶液に存在しな
- 132 いものと判定し、試料溶液は反応干渉因子試験に適合とする.
- 133 幾何平均エンドポイント濃度がこの範囲にないとき、試料溶液
- 134 は反応干渉作用を有する. 試料溶液に反応干渉作用が認められ
- 135 るとき、最大有効希釈倍数を超えない範囲で試料溶液を更に希
- 136 釈し、試験を行う. より高感度のライセート試薬を用いること
- 137 により、被検試料の最大有効希釈倍数をより大きくすることが
- 138 できる. なお, 試料溶液から反応干渉作用を除くために, 試料 139 溶液又は希釈した試料溶液につき, 適切な処理(ろ過, 反応干
- 140 渉因子の中和, 透析又は加熱処理など)を施すことができる.
- 141 ただし、処理によりエンドトキシンが損失しないことを保証す
- 142 るために、エンドトキシンを添加した試料溶液に当該の処理を
- 143 施すことにより、上記の試験に適合する結果が得られることを
- 144 確認する.

表4 01-1

液	エンドトキシン濃度 /被添加液	希釈液	希釈 倍数	エンドトキシン 濃度	試験の 回数
A^{*1}	0/試料溶液	_	_	_	4
B*2		試料溶液	1 2 4 8	2 λ 1 λ 0.5 λ 0.25 λ	4
C*3	2λ/エンドトキシ ン試験用水	エンドト キシン試 験用水	1 2 4 8	2 λ 1 λ 0.5 λ 0.25 λ	2
D*4	0/エンドトキシン 試験用水	_	_	_	2

^{*1} 陰性対照. 試料溶液のみ.

145 4.2. 限度試験法

146 本法は、被検試料が各条に規定されたエンドトキシン規格を

147 超えるエンドトキシンを含むか否かを、ライセート試薬の表示

48 感度に基づいてゲル化反応により判定する方法である.

149 4.2.1. 操作法

150 表4.01-2に従い、A、B、C及びD液を調製し、これらの4

151 種の液を一組として試験を2回行う. A及びB液の試料溶液は,

152 4.1.2.に適合する溶液を用いる.

153 反応温度, 反応時間及びゲル化判定は, 4.1.1.に準じる.

表4.01-2

液	エンドトキシン濃度/被添加液	試験の回数
A^{*1}	0/試料溶液	2
B^{*2}	2λ/試料溶液	2
C^{*3}	2λ/エンドトキシン試験用水	2
D*4	0/エンドトキシン試験用水	2

^{*1} 限度試験のための試料溶液. 最大有効希釈倍数を超えない範囲で希釈することができる.

154 4.2.2. 判定

155 B及びC液の2回の試験結果がいずれも陽性で、D液の2回の

156 試験結果がいずれも陰性のとき、試験は有効とする.

157 A液の2回の試験結果がいずれも陰性のとき、被検試料はエ 158 ンドトキシン試験に適合とし、いずれも陽性のとき、不適とす

, マトトヤンノ武蹶に適合とし, v・9 46も腐性のとき,/) - る.

159 る.

160 A液の2回の試験結果において、1回が陰性で他の1回が陽性

161 のとき、この2回の試験を繰り返し行う。その2回の試験結果

162 がいずれも陰性のとき、被検試料はエンドトキシン試験に適合

163 とする. 両方又は一方が陽性の場合は不適とする.

164 ただし、陽性の結果が得られたいずれの場合でも、試料溶液

165 の希釈倍数が最大有効希釈倍数未満の場合,最大有効希釈倍数

166 又はそれを超えない希釈倍数で試験をやり直すことができる.

167 4.3. 定量試験法

168 本法は、被検試料のエンドトキシン濃度をゲル化反応のエン

169 ドポイントを求めることにより測定する方法である.

170 4.3.1. 操作法

171 表4.01-3に従い, A, B, C及びD液を調製する. これらの

172 4種の液を一組として試験を2回行う. A及びB液の試料溶液は,

173 4.1.2.に適合する溶液を用いる.

^{*2} 反応干渉因子試験のための,標準エンドトキシンを添加した試料溶液.

^{*3} ライセート試薬の表示感度確認のためのエンドトキシン標準溶液.

^{*4} 陰性対照. エンドトキシン試験用水のみ.

^{*&}lt;sup>2</sup> 陽性対照. A液と同倍数で希釈された試料溶液で,終濃度2λ となるように標準エンドトキシンを添加したもの.

^{*&}lt;sup>3</sup> 陽性対照. 濃度2λのエンドトキシン標準溶液.

^{*4} 陰性対照. エンドトキシン試験用水のみ.

174 試験の操作条件は4.1.1.に準じる.

表4 01-3

液	エンドトキシン濃度/ 被添加液	希釈液	希釈 倍数	エンドトキ シン濃度	試験の 回数
A*1		エンドトキ シン試験用 水	1 2 4 8	_ _ _ _	2
B^{*2}	2 λ / 試料溶液	_	1	2 λ	2
C*3	 	エンドトキ シン試験用 水	1 2 4 8	2 λ 1 λ 0.5 λ 0.25 λ	2
D*4	0/エンドトキシン試 験用水	_	_	_	2

^{*1} 定量試験のための試料溶液. 段階希釈倍数は, 最大有効希釈倍数を超え ない範囲で適宜変更することができる.

175 4.3.2. エンドトキシン濃度の算出及び判定

- 2回の試験のいずれの結果においても、D液は陰性を、B液 176
- は陽性を示し、C液の幾何平均エンドポイント濃度が $0.5\sim 2$ 177
- 178 λの範囲にあるとき、試験は有効とする.
- A液の希釈系列において、陽性を示す最大の希釈倍数をエン 179
- 180 ドポイントとし、λにエンドポイントにおける希釈倍数を乗じ
- て得た値を試料溶液のエンドトキシン濃度とする. 181
- A液の希釈系列の中に陽性を示すものがないとき, 試料溶液 182
- 183 のエンドトキシン濃度はλにA液の最小希釈倍数を乗じた値未
- 184 満とする.
- A液の希釈系列の全てが陽性のとき、試料溶液のエンドトキ 185
- 186 シン濃度は、 λにA液の最大希釈倍数を乗じた値以上とする.
- 試料溶液のエンドトキシン濃度から,被検試料のエンドトキ 187
- 188 シン濃度(EU/mL, EU/mg, EU/mEg又はEU/単位)を算出す
- 189
- 2回の試験により被検試料について求めた二つのエンドトキ 190
- 191 シン濃度(EU/mL, EU/mg, EU/mEq又はEU/単位)のいずれ
- もが、医薬品各条に規定されたエンドトキシン規格を満たすと 192
- き、被検試料はエンドトキシン試験に適合とする. 193

5. 光学的定量法 194

195 5.1. 比濁法

- 196 本法は、ライセート試液のゲル化に伴う濁度の変化を測定す
- ることにより、被検試料のエンドトキシン濃度を測定する方法 197
- である. エンドポイントー比濁法とカイネティックー比濁法が 198
- 199 ある.
- エンドポイント-比濁法は、エンドトキシン濃度と一定反応 200
- 201 時間後における反応液の濁度との間の用量反応関係に基づく方
- 202法である.
- カイネティックー比濁法は、エンドトキシン濃度と反応液が 203
- あらかじめ設定された濁度に達するのに要した時間又は濁度の 204
- 経時変化率との間の用量反応関係に基づく方法である. 205
- 206 試験は、通例、37±1℃で行い、濁度は吸光度又は透過率で 示される. 207

5.2. 比色法 208

- 209 本法は, エンドトキシンのライセート試液との反応により,
- 210 発色合成基質から遊離される発色基の量を吸光度又は透過率で

- 211 測定することにより、エンドトキシンを定量する方法である.
- 212 エンドポイントー比色法とカイネティックー比色法がある.
- エンドポイント-比色法は、エンドトキシン濃度と一定反応 213
- 214 時間後における発色基の遊離量との間の用量反応関係に基づく
- 215 方法である.
- 216 カイネティックー比色法は, エンドトキシン濃度と反応液が
- 217 あらかじめ設定された吸光度又は透過率に達するのに要する時
- 218 間又は発色の経時変化率との間の用量反応関係に基づく方法で
- 219
- 220 試験は, 通例, 37±1℃で行う.

221 5.3. 予備試験

- 222 比濁法又は比色法の精度と有効性を保証するために,
- 「5.3.1.検量線の信頼性確認試験」及び「5.3.2.反応干渉因子 223
- 224 試験」を行う.

5.3.1. 検量線の信頼性確認試験 225

- ライセート試薬は各ロットにつき, 使用する前にその検量線 226 227の信頼性を確認しなければならない.
- 本試験は、試験結果に影響を及ぼす可能性が予想される試験 228 229 条件の変更があるときにも行う.
- 230 用いるライセート試薬に規定されているエンドトキシンの濃
- 231 度範囲内で、少なくとも3種の濃度のエンドトキシン標準溶液
- 232 を調製し、これらの各濃度の溶液につき、3回以上測定して検
- 233 量線を作成する. エンドトキシン標準溶液とライセート試液の
- 234 容量比, 反応時間, 反応温度, pHなどの操作条件は用いるラ
- 235イセート試薬の至適条件に従う.
- 検量線の濃度範囲を2桁より大きくするとき、1桁大きくす 236
- 237 るごとに用いるエンドトキシン標準溶液の濃度を1濃度ずつ追 238 加する.
- 作成した検量線の相関係数rを求め、その絶対値 |r| が 239
- 240 0.980以上であるとき、検量線の信頼性は確認されたと判定す
- 241 ろ
- 242 検量線の信頼性が確認されなかったときは、試験条件を整備
- 243 して再試験を行う.

244 5.3.2. 反応干渉因子試験

- 表4.01-4に従い、A、B、C及びD液を調製して、試験を行
- う. ライセート試液の採取量, ライセート試液に対する試料溶 246
- 247 液の容量比, 反応時間などの操作条件は, 用いるライセート試
- 248薬の至適条件に従う.
- 本試験は、試験結果に影響を及ぼす可能性が予想される試験 249 条件の変更があるときにも行う.

表4.01-4

	液	エンドトキシン濃	被添加液	試験管又は
	11/2	度		ウエルの数
	A^{*1}	0	試料溶液	2以上
	B^{*2}	検量線の中点濃度*2	試料溶液	2以上
	C*3	3 濃度以上	エンドトキシン試験用	各濃度,2
	C	3 辰及以上	水	以上
	D*4	0	エンドトキシン試験用	9 P. L.
	D	0	水	2以上

^{*1} 試料溶液のみ(試料溶液のエンドトキシン濃度測定用). 最大有効希 釈倍数を超えない範囲で希釈することができる.

^{*&}lt;sup>2</sup> 陽性対照. A液の最小希釈倍数と同倍数で希釈された試料溶液に, 終濃 度21となるように標準エンドトキシンを添加したもの。

ライセート試薬の表示感度確認のためのエンドトキシン標準溶液.

^{*4} 陰性対照. エンドトキシン試験用水のみ.

A液と同倍数で希釈された試料溶液で、検量線の申点又は中点付近 のエンドトキシン濃度になるように標準エンドトキシンを添加したも

^{*3 5.3.1.}で用いた各種濃度のエンドトキシン標準溶液(検量線作成用).

^{*&}lt;sup>4</sup> 陰性対照. エンドトキシン試験用水のみ.

4 4.01 エンドトキシン試験法

- 251 本試験は次の二つの条件に適合するとき,有効である.
- 252 1. C液で作成した検量線の相関係数の絶対値は0.980以上で
- 253 ある.
- 254 2. D液の測定結果は、ライセート試薬に設定されている空試
- 255 験の限度値を超えないか、又はエンドトキシンの検出限界未
- 256 満である.
- 257 B液で測定されたエンドトキシン濃度とA液で測定されたエ
- 258 ンドトキシン濃度の差に基づいて、B液の添加エンドトキシン
- 259 濃度に対するエンドトキシンの回収率を計算する. 添加エンド
- 260 トキシンの回収率が50 ~ 200%の範囲にあるとき, 反応干渉
- 261 因子は試料溶液に存在しないと判定し、反応干渉因子試験に適
- 262 合とする.
- 263 エンドトキシンの回収率が規定の範囲にないとき、試料溶液
- 264 は反応干渉作用を有する. 試料溶液に反応干渉作用が認められ
- 265 るとき、最大有効希釈倍数を超えない範囲で試料溶液を更に希
- 266 釈し、試験を行う. なお、試料溶液又は最大有効希釈倍数を超
- 267 えない範囲で希釈した試料溶液から反応干渉因子を除くために,
- 268 適切な処理(ろ過, 反応干渉因子の中和, 透析又は加熱処理な
- 269 ど)を施すことができる. ただし, 処理によりエンドトキシン
- 270 が損失しないことを保証するために、エンドトキシンを添加し
- 271 た試料溶液に当該の処理を施すことにより、上記の試験に適合
- 211 たい竹を放て当成のたととがうことにより、土品の内域に過し
- 272 する結果が得られることを確認する.
- 273 5.4. 定量
- 274 5.4.1. 操作法
- 275 表4.01-4に示すA, B, C及びD液を調製し, 5.3.2.に準じて
- 276 操作する.
- 277 5.4.2. エンドトキシン濃度の算出
- 278 C液で作成した検量線を用い、A液の平均エンドトキシン濃
- 279 度を算出する.
- 280 本試験は次の全ての条件に適合するとき,有効である.
- 281 1. C液で作成した検量線の相関係数の絶対値は0.980以上で
- 282 ある.
- 283 2. B液で測定されたエンドトキシン濃度とA液で測定された
- 284 エンドトキシン濃度の差に基づいて、B液の添加エンドトキ
- 285 シン濃度に対するエンドトキシンの回収率を計算するとき,
- 286 その回収率は $50 \sim 200\%$ の範囲にある.
- 287 3. D液の結果が、ライセート試薬に設定されている空試験の
- 288 限度値を超えないか、又はエンドトキシンの検出限界未満で
- 289 ある.
- 290 5.4.3. 判定
- 291 A液の平均エンドトキシン濃度に基づき、被検試料のエンド
- 292 トキシンの濃度(EU/mL, EU/mg, EU/mEg又はEU/単位)を
- 293 求め、その値が医薬品各条に規定されたエンドトキシン規格を
- 294 満たすとき、被検試料はエンドトキシン試験に適合とする.

- 2 抗生物質の微生物学的力価試験法は抗生物質医薬品の力価を
- 3 抗生物質の抗菌活性に基づいて測定する方法である. 本法には,
- 4 試験菌の発育阻止円の大きさを指標とする円筒平板法及び穿孔
- 5 平板法,並びに試験菌液の濁度の変化を指標とする比濁法があ
- 6 る. 別に規定するもののほか、円筒平板法により規定される試
- 7 験については、同じ試験条件により穿孔平板法で実施すること
- 8 ができる. 本法で使用する水, 生理食塩液, 緩衝液, 試薬・試
- 9 液及び計器・器具は、必要に応じて滅菌したものを用いる.ま
- 10 た、本試験を行うに当たっては、バイオハザード防止に十分に
- 11 留意する.

12 1. 円筒平板法

- 13 本法は円筒カンテン平板を用いて得られる試験菌の発育阻止
- 14 円の大きさを指標として、抗菌活性を測定する方法である.

15 1.1. 試験菌

16 医薬品各条に規定する試験菌を用いる.

17 1.2. 培地

- 18 別に規定するもののほか、次の組成の培地を用いる. ただし、41
- 19 培地の成分として単にペプトンと記載してある場合は、肉製ペ
- 20 プトン又はカゼイン製ペプトンのいずれを用いてもよい. 培地
- 21 のpHは水酸化ナトリウム試液又は1 mol/L塩酸試液を用いて調
- 22 整し、滅菌後のpHが規定の値になるようにする. ただし、
- 23 Bacillus subtilis ATCC 6633を用いる試験の培地のpHは、ア
- 24 ンモニア試液、水酸化カリウム試液又は1 mol/L塩酸試液を用
- 25 いて調整する. なお, 規定の培地と類似の成分を有し, 同等又
- 26 はより優れた菌の発育を示す他の培地を用いることができる.
- 27 別に規定するもののほか、滅菌は高圧蒸気法で行う.

28 (1) 基層用及び種層用カンテン培地

29 1) 試験菌*Bacillus subtilis* ATCC 6633の場合

30	i	
	ペプトン	$5.0~\mathrm{g}$
	肉エキス	$3.0~\mathrm{g}$
	カンテン	$15.0~\mathrm{g}$
	水	1000 mL

31 全成分を混和し、滅菌する. 滅菌後のpHは7.8 ~ 8.0と

32 する.

33 ii

ペプトン	$5.0~\mathrm{g}$
肉エキス	$3.0~\mathrm{g}$
クエン酸三ナトリウム二水和物	$10.0~\mathrm{g}$
カンテン	$15.0~\mathrm{g}$
水	$1000~\mathrm{mL}$

34 全成分を混和し、滅菌する. 滅菌後のpHは6.5 ~ 6.6と

35 する.

6 2) 試験菌 Saccharomyces cerevisiae ATCC 9763の場合

ブドウ糖	10.0 g
ペプトン	9.4 g
肉エキス	$2.4~\mathrm{g}$
酵母エキス	$4.7~\mathrm{g}$
塩化ナトリウム	10.0 g
カンテン	$15.0~\mathrm{g}$
水	1000 mL

37 全成分を混和し、滅菌する、滅菌後のpHは $6.0 \sim 6.2$ と

8 する.

3) その他の試験菌の場合

40 i

39

ブドウ糖	1.0 g
ペプトン	$6.0~\mathrm{g}$
肉エキス	$1.5~\mathrm{g}$
酵母エキス	$3.0~\mathrm{g}$
カンテン	$15.0~\mathrm{g}$
水	1000 mL

41 全成分を混和し、滅菌する. 滅菌後のpHは6.5 ~ 6.6と

する.

43 ii

ブドウ糖	1.0 g
肉製ペプトン	$6.0~\mathrm{g}$
カゼイン製ペプトン	4.0 g
肉エキス	$1.5~\mathrm{g}$
酵母エキス	$3.0~\mathrm{g}$
カンテン	$15.0~\mathrm{g}$
水	$1000 \; \mathrm{mL}$

44 全成分を混和し、滅菌する. 滅菌後のpHは $6.5 \sim 6.6$ と

45 する.

46 iii

ペプトン	$10.0 \mathrm{\ g}$
肉エキス	$5.0~\mathrm{g}$
塩化ナトリウム	$2.5~\mathrm{g}$
カンテン	$15.0~\mathrm{g}$
水	$1000~\mathrm{mL}$

47 全成分を混和し、滅菌する. 滅菌後のpHは $6.5 \sim 6.6$ と

48 する.

49 (2) 試験菌移植用カンテン培地

1) 試験菌Saccharomyces cerevisiae ATCC 9763の場合

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

51 全成分を混和し、滅菌する. 滅菌後のpHは6.0 ~ 6.2と

52 する.

53 2) その他の試験菌の場合

54	i	
	ブドウ糖	1.0 g
	肉製ペプトン	$6.0~\mathrm{g}$
	カゼイン製ペプトン	$4.0~\mathrm{g}$
	肉エキス	$1.5~\mathrm{g}$
	酵母エキス	$3.0~\mathrm{g}$
	カンテン	$15.0~\mathrm{g}$
	水	$1000~\mathrm{mL}$

25 全成分を混和し、滅菌する、滅菌後のpHは $6.5 \sim 6.6$ と する、

57 ii

ペプトン 10.0 g 肉エキス 5.0 g 塩化ナトリウム 2.5 g カンテン 15.0 g 水 1000 mL

58 全成分を混和し、滅菌する、滅菌後のpHは $6.5 \sim 6.6$ と 59 する.

60 1.3. 斜面又は平板培地の調製

- 61 別に規定するもののほか、斜面培地はカンテン培地約9 mL
- 62 を内径約16 mmの試験管に分注して斜面とし、また平板培地
- 63 はカンテン培地約20 mLを内径約90 mmのペトリ皿に分注し
- 64 て平板とする.

65 1.4. 試験芽胞液及び試験菌液の調製

- 66 別に規定するもののほか、次の方法で調製する. なお、試験
- 67 菌の性状などの確認は必要に応じて実施する.
- 68 (i) 試験菌 Bacillus subtilis ATCC 6633の試験芽胞液の調
- 69 製:試験菌を試験菌移植用カンテン培地2)の i より製した斜面
- 70 又は平板培地に接種し、32 ~ 37℃で16 ~ 24時間培養する.
- 71 生育した菌を試験菌移植用カンテン培地2)の ii より製した適当
- 72 な容量の斜面又は平板培地に接種し、32 ~ 37℃で1週間以上
- 73 培養して芽胞を形成させる.この芽胞形成菌を生理食塩液に懸
- 74 濁させ、65℃で30分間加熱した後、遠心分離により芽胞を集
- 75 める. 得られた芽胞を, 生理食塩液を用いて遠心分離により3
- 76 回洗浄した後、水又は生理食塩液に懸濁し、再び65℃で30分
- 77 間加熱して、試験芽胞液とする. 試験芽胞液の濃度は必要に応
- 78 じて濁度あるいは吸光度を測定して確認する. 試験芽胞液は
- 10 して国及ののでは火儿及と例だして推動する。 呼吸力心状は
- 79 5℃以下に保存し、6箇月以内に使用する. なお、試験芽胞液
- 80 は適当な抗生物質を用いた力価試験で明瞭でかつ適当な大きさ
- 81 の阻止円が形成された場合, 更に6箇月間使用することができ 82 る.
- 83 (ii) 試験菌 Saccharomyces cerevisiae ATCC 9763の試験菌
- 84 液の調製:試験菌を試験菌移植用カンテン培地1)より製した斜
- 85 面又は平板培地に接種し, 25 ~ 26℃で40 ~ 48時間, 少なく
- 86 とも3回継代培養する. 生育した菌を試験菌移植用カンテン培
- 87 地1)より製した斜面又は平板培地に接種し, 25 ~ 26℃で40
- 88 ~ 48時間培養する. この生育した菌をかきとって生理食塩液
- 00 に順を置えれて計算とますします。計算を共立の連座は火車に対す
- 89 に懸濁させて試験菌液とする. 試験菌液の濃度は必要に応じて
- 90 濁度あるいは吸光度を測定して確認する. 試験菌液は5℃以下
- 91 に保存し、30日以内に使用する.
- 92 (iii) その他の試験菌の試験菌液の調製:試験菌を試験菌移植
- 93 用カンテン培地2)の i より製した斜面又は平板培地に接種し、
- 94 32 ~ 37℃で16 ~ 24時間,少なくとも3回継代培養する.生

- 95 育した菌を試験菌移植用カンテン培地2)の i より製した斜面又
- 96 は平板培地に接種し、32 ~ 37℃で16 ~ 24時間培養する. こ
- 97 の生育した菌をかきとって生理食塩液に懸濁させて試験菌液と
- 98 する. 試験菌液の濃度は必要に応じて濁度あるいは吸光度を測
- 99 定して確認する. 試験菌液は5℃以下に保存し,5日以内に使
- 100 用する.

101 1.5. 基層カンテン平板の調製

- 102 別に規定するもののほか、ペトリ皿の場合は基層用カンテン
- 103 培地約20 mLを, 大型皿の場合は培地の厚さが2 ~ 3 mmとな
- 104 るように基層用カンテン培地を入れ、カンテンが水平になるよ
- 105 うに広げて基層カンテン平板とする.

106 1.6. 種層カンテン培地の調製

- 107 別に規定するもののほか、 $48 \sim 51$ [°]Cに保った種層用カンテ
- 108 ン培地に、標準溶液により明瞭でかつ適当な大きさの阻止円を
- 109 形成する量の試験芽胞液又は試験菌液を加え、十分に混合し、
- 110 種層カンテン培地とする. 通例, 種層用カンテン培地に加える
- 111 芽胞液及び菌液の割合は、それぞれ0.1 ~ 1.0 vol%及び0.5 ~
- 112 20 vol%とする.

113 17 円筒カンテン平板の調製

- 114 基層カンテン平板の上に医薬品各条に規定された種層カンテ
- 115 ン培地をペトリ皿には $4 \sim 6 \text{ mL}$, 大型皿にはその厚さが1.5
- $116~\sim 2.5~ ext{mm}$ になるように分注し,表面に一様に広げてペトリoxdot
- 117 カンテン平板又は大型皿カンテン平板とする. 平板はカンテン
- 118 の凝固後、清浄な環境下で放置し、ペトリ皿又は大型皿内の水
- 119 蒸気、カンテン表面の水を発散させる.ペトリ皿カンテン平板
- 120 上の半径約25 \sim 28 mmの円周上に, 等間隔になるように4個
- 121 の円筒を置き、ペトリ皿円筒カンテン平板とする. 大型皿カン 122 テン平板にはペトリ皿カンテン平板に準ずる位置に円筒をおき、
- 123 4個の円筒一組でペトリ皿1枚分とし、大型皿円筒カンテン平
- 124 板とする. 円筒は、外径 $7.9 \sim 8.1 \,\mathrm{mm}$ 、内径 $5.9 \sim 6.1 \,\mathrm{mm}$ 、
- 125 高さ $9.9 \sim 10.1 \text{ mm}$ のステンレス製のもので、試験に支障をき
- 126 たさないものを用いる. 円筒カンテン平板は用時製する.

127 1.8. 標準溶液

128 医薬品各条に規定する高濃度標準溶液及び低濃度標準溶液を

129 用いる. 標準溶液は、別に規定するもののほか、用時製する.

130 1.9. 試料溶液

131 医薬品各条に規定する高濃度試料溶液及び低濃度試料溶液を 132 用いる. 試料溶液は、別に規定するもののほか、用時製する.

133 1.10. 操作法

- 134 別に規定するもののほか、通例、ペトリ皿円筒カンテン平板
- 135 5枚(大型皿円筒カンテン平板の場合はこれに準ずる数)を一組
- 136 として用いる. 各円筒カンテン平板の相対する円筒に高濃度標
- 137 準溶液及び低濃度標準溶液を等量ずつ入れる. また他の相対す
- 138 る円筒に高濃度試料溶液及び低濃度試料溶液を等量ずつ入れる.
- 139 なお、それぞれの標準溶液及び試料溶液は全て等量ずつ入れる.
- 140 各円筒カンテン平板を32 ~ 37℃で16 ~ 20時間培養し、形成
- 141 された阻止円の直径を、適当な用具を用いて、少なくとも0.25
- 142 mmの差が確認できる精度で測定する. 各操作は清浄な環境下
- 143 で迅速に行う.

144 1.11. 力価の計算法

- 145 円筒内の溶液の力価(P)と阻止円の直径(d)との間には次の関
- 146 係が成立する. 必要に応じ、この関係式が成立することを確認
- 147 する.

148 $d=\alpha \log P + \beta$

- 149 ただし、 α 及び β は定数である.
- 150 この関係式に基づき、採取した試料中の力価を次式により求
- 151 める.
- 152 採取した試料中の力価
- 153 =A×高濃度標準溶液1 mL中の力価
- 154 ×高濃度試料溶液の希釈倍率
- $155 \quad \log A = \frac{IV}{W}$
- 156 $I = \log (S_H \mathcal{O}$ 力価/ $S_L \mathcal{O}$ 力価)
- 157 $V = \Sigma U_{\rm H} + \Sigma U_{\rm L} \Sigma S_{\rm H} \Sigma S_{\rm L}$
- 158 $W = \Sigma U_H + \Sigma S_H \Sigma U_L \Sigma S_L$
- 159 ただし、 ΣS_H 、 ΣS_L 、 ΣU_H 及び ΣU_L はそれぞれ S_H (高濃度
- 160 標準溶液), SL (低濃度標準溶液), UH (高濃度試料溶液)及びUL
- 161 (低濃度試料溶液)の各阻止円の直径(mm)の和である.

162 2. 穿孔平板法

- 163 本法は、穿孔カンテン平板を用いて得られる試験菌の発育阻
- 164 止円の大きさを指標として、抗菌活性を測定する方法である.
- 165 本法は円筒平板法における円筒カンテン平板の代わりに穿孔
- 166 カンテン平板を用いる方法であり、次の条件で行う. ただし、
- 167 試験菌, 培地, 斜面又は平板培地の調製, 試験芽胞液及び試験
- 168 菌液の調製,基層カンテン平板の調製,種層カンテン培地の調
- 169 製,標準溶液,試料溶液及び力価の計算法は円筒平板法を準用
- 170 する.

171 2.1. 穿孔カンテン平板の調製

- 172 基層カンテン平板の上に医薬品各条に規定された種層カンテ
- 173 ン培地をペトリ皿には4 ~ 6 mL, 大型皿にはその厚さが1.5
- 174 $\sim 2.5 \text{ mm}$ になるように分注し、表面に一様に広げてペトリ皿
- 175 カンテン平板又は大型皿カンテン平板とする. カンテンの凝固
- 176 後,清浄な環境下で放置し、ペトリ皿又は大型皿内の水蒸気、
- 177 カンテン表面の水を発散させる.ペトリ皿カンテン平板上の半
- 178 径約25~28 mmの円周上に, 等間隔になるように, 皿の底面
- 179 に達する直径7.9 ~ 8.1 mmの円形の孔を, 適当な用具を用い
- 180 て4個あけ、ペトリ皿穿孔カンテン平板とする. 大型皿カンテ
- 181 ン平板にはペトリ皿カンテン平板に準ずる位置に孔をあけ、4
- 182 孔一組でペトリ皿1枚分とし、大型皿穿孔カンテン平板とする.
- 183 穿孔カンテン平板は用時製する.

184 2.2. 操作法

- 185 別に規定するもののほか、通例、ペトリ皿穿孔カンテン平板
- 186 5枚(大型皿穿孔カンテン平板の場合はこれに準ずる数)を一組
- 187 として用いる. 各穿孔カンテン平板の相対する孔に高濃度標準
- 188 溶液及び低濃度標準溶液を等量ずつ入れる. また他の相対する
- 189 孔に高濃度試料溶液及び低濃度試料溶液を等量ずつ入れる. な
- 190 お、それぞれの標準溶液及び試料溶液は全て等量ずつ入れる.
- 191 各穿孔カンテン平板を32 ~ 37℃で16 ~ 20時間培養し、形成
- 192 された阻止円の直径を適当な用具を用いて、少なくとも0.25
- 193 mmの差が確認できる精度で測定する. 各操作は清浄な環境下
- 194 で迅速に行う.

195 3. 比濁法

- 196 本法は、試験菌の発育阻止に伴う濁度の光学的な変化を指標
- 197 として、抗菌活性を測定する方法である.

198 3.1. 試験菌

199 医薬品各条に規定する試験菌を用いる.

200 3.2. 培地

- 201 別に規定するもののほか、次の組成の培地を用いる. ただし、
- 202 培地の成分として単にペプトンと記載してある場合は、肉製ペ
- 203 プトン又はカゼイン製ペプトンのいずれかを用いてもよい. 培
- 204 地のpHは水酸化ナトリウム試液又は1 mol/L塩酸試液を用いて
- 205 調整し、滅菌後のpHが規定の値になるようにする. なお、規
- 206 定の培地と類似の成分を有し、同等又はより優れた菌の発育を
- 207 示す他の培地を用いることができる. 別に規定するもののほか,
- 208 滅菌は高圧蒸気法で行う.

209 (1) 試験菌移植用カンテン培地

ブドウ糖	1.0 g
ペプトン	$6.0~\mathrm{g}$
肉エキス	$1.5~\mathrm{g}$
酵母エキス	$3.0 \mathrm{~g}$
塩化ナトリウム	$2.5~\mathrm{g}$
カンテン	$15.0~\mathrm{g}$
水	$1000~\mathrm{mL}$

210 全成分を混和し、滅菌する、滅菌後のpHは $6.5 \sim 6.6$ とす

211 る.

212 (2) 試験菌懸濁用液状培地

ブドウ糖	1.0 g
ペプトン	$5.0~\mathrm{g}$
肉エキス	$1.5~\mathrm{g}$
酵母エキス	$1.5~\mathrm{g}$
塩化ナトリウム	$3.5~\mathrm{g}$
リン酸二水素カリウム	$1.32~\mathrm{g}$
無水リン酸水素二ナトリウム	$3.0~\mathrm{g}$
水	$1000 \; \mathrm{mL}$

213 全成分を混和し、滅菌する、滅菌後のpHは $7.0 \sim 7.1$ とす

214 る. なお, 無水リン酸水素二ナトリウム3.0 gの代わりにリ

215 ン酸水素二カリウム3.68 gを用いることができる.

216 3.3. 斜面又は平板培地の調製

217 別に規定するもののほか、円筒平板法の斜面又は平板培地の218 調製を進用する。

219 3.4. 試験菌液の調製

220 別に規定するもののほか、試験菌を試験菌移植用カンテン培

221 地より製した斜面又は平板培地に接種し、32 ~ 37℃で16 ~

222 24時間,少なくとも3回継代培養する. なお,試験菌の性状な

223 どの確認は必要に応じて実施する. 生育した菌を試験菌移植用

224 カンテン培地より製した斜面又は平板培地に接種し、32~

225 37℃で16~24時間培養する.この生育した菌をかきとって試

226 験菌懸濁用液状培地に懸濁させて試験菌液とする. 試験菌液の

227 濃度は必要に応じて濁度あるいは吸光度を測定して確認する.

228 3.5. 標準溶液

229 医薬品各条で規定する標準溶液を用いる.標準溶液は、別に

230 規定するもののほか、用時製する.

231 3.6. 試料溶液

232 医薬品各条で規定する試料溶液を用いる. 試料溶液は、別に

233 規定するもののほか, 用時製する.

234 3.7. 操作法

235 別に規定するもののほか、次のように行う. 各標準溶液、試

236 料溶液及び対照溶液として水1.0 mLずつをとり、それぞれ内

237 径約14 mm, 長さ約13 cmの試験管3本ずつに入れる. 各試験

- 238 管に試験菌液9.0 mLずつを加え, 35 ~ 37℃で3 ~ 4時間培養
- 239 する. 培養後, ホルムアルデヒド液溶液(1→3) 0.5 mLずつを
- 240 各試験管に加え、波長530 nmにおける透過率又は吸光度を測
- 241 定する.

242 3.8. 力価の計算法

- 243 各標準溶液, 試料溶液及び対照溶液の平均透過率又は平均吸
- 244 光度を求める. 各標準溶液から得た平均透過率又は平均吸光度
- 245 より検量線を作成し、この検量線を用いて、試料溶液の平均透
- 246 過率又は平均吸光度より試料溶液の力価を求める.
- 247 なお,等比的5段階濃度の標準溶液を用いる場合は,次の式
- 248 によってL値及びH値を求め、この2点を結ぶ直線を検量線と
- 249 することができる.

250
$$L = \frac{3a + 2b + c - e}{5}$$

251
$$H = \frac{3e + 2d + c - a}{5}$$

- 254 a, b, c, d及びe: 各標準溶液の平均透過率又は平均吸光度.
- 255 ただし、最低濃度標準溶液の平均値をaとし、次いで等比
- 256 的に濃度の高い標準溶液の平均値をb, c, dとし, 最高濃
- 257 度標準溶液の平均値をeとする.

1 4.03 消化力試験法

- 2 消化力試験法は、消化酵素剤の原体及び製剤のでんぷん消化
- 3 力、タンパク消化力及び脂肪消化力を測定する方法である.

4 1. でんぷん消化力試験法

- 5 でんぷん消化力の測定は、次のでんぷん糖化力測定法、でん
- 6 ぷん糊精化力測定法又はでんぷん液化力測定法により行う.

7 1.1. でんぷん糖化力測定法

- 8 でんぷん糖化力は、でんぷんにアミラーゼが作用するとき、
- 9 グルコシド結合の切断に伴って増加する還元力を測定して求め
- 10 る. その単位は、操作法の条件で試験するとき、1分間に1 mg
- 11 のブドウ糖に相当する還元力の増加をもたらす酵素量を1でん
- 11 のノトリ糖に相当する退工力の増加をもたらす酵系重を1で
- 12 ぷん糖化力単位とする.

13 1.1.1. 試料溶液の調製

- 14 操作法により試験するとき、還元力の増加が試料濃度に比例
- 15 する範囲内の試料濃度になるように、試料に適量の水又は医薬
- 16 品各条に規定する緩衝液又は塩類溶液を加えて溶かし、試料溶
- 17 液とする. その濃度は, 通例, 0.4 ~ 0.8でんぷん糖化力単位
- 18 /mLである. 必要ならばろ過する.

19 1.1.2. 基質溶液の調製

- 20 でんぷん消化力試験用バレイショデンプン試液を用いる. た
- 21 だし, 必要ならばpH 5.0の1 mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝
- 22 液10 mLの代わりに医薬品各条で規定する緩衝液又は塩類溶液
- 23 10 mLを加える.

24 1.1.3. 操作法

- 25 基質溶液10 mLを正確に量り、37±0.5℃で10分間加温した
- 26 後, 試料溶液1 mLを正確に加え, 直ちに振り混ぜる. この液
- 27 を37±0.5℃で正確に10分間放置した後,でんぷん消化力試験
- 28 用フェーリング試液のアルカリ性酒石酸塩液2 mLを正確に加
- 29 え、直ちに振り混ぜる. 次に、でんぷん消化力試験用フェーリ
- 30 ング試液の銅液2 mLを正確に加え、軽く振り混ぜた後、水浴
- 31 中で正確に15分間加熱し、直ちに25℃以下に冷却する.次に、
- 32 濃ヨウ化カリウム試液2 mL及び薄めた硫酸(1→6) 2 mLを正確
- 33 に加え、遊離したヨウ素を0.05 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液で
- 34 滴定 (2.50) する(a mL). ただし, 滴定の終点は, 滴定が終点
- 35 近くなったとき、溶性デンプン試液 $1 \sim 2$ 滴を加え、生じた青
- 36 色が脱色するときとする. 別に、基質溶液の代わりに水10 mL
- 37 を正確に量り、同様に操作して滴定 (2.50) する(b mL).
- 38 でんぷん糖化力(単位/g)=ブドウ糖の量(mg) $\times \frac{1}{10} \times \frac{1}{M}$
- 39 ブドウ糖の量(mg)=(b-a) × 1.6
- 40 M: 試料溶液1 mL中の試料の量(g)

41 1.2. でんぷん糊精化力測定法

- 42 でんぷん糊精化力は、でんぷんにアミラーゼが作用するとき、
- 43 でんぷんの直鎖成分(アミロース)の低分子化に伴うでんぷんの
- 44 ヨウ素による呈色の減少を測定して求める。その単位は、操作
- 45 法の条件で試験するとき、1分間にバレイショデンプンのヨウ
- 46 素による呈色を10%減少させる酵素量を1でんぷん糊精化力単
- 47 位とする.

48 1.2.1. 試料溶液の調製

- 49 操作法により試験するとき、でんぷんのヨウ素による呈色の
- 50 減少が試料濃度に比例する範囲内の試料濃度になるように、試

- 51 料に適量の水又は医薬品各条に規定する緩衝液又は塩類溶液を
- 52 加えて溶かし、試料溶液とする. その濃度は、通例、0.2 \sim
- 53 0.5でんぷん糊精化力単位/mLである. 必要ならばろ過する.

54 1.2.2. 基質溶液の調製

55 でんぷん糖化力測定法に準じて調製する.

56 1.2.3. 操作法

- 57 基質溶液10 mLを正確に量り、37±0.5℃で10分間加温した
- 58 後, 試料溶液1 mLを正確に加え, 直ちに振り混ぜる. この液
- 59 を37±0.5℃で正確に10分間放置した後,この液1 mLを正確
- 60 に量り, 0.1 mol/L塩酸試液10 mLに加え, 直ちに振り混ぜる.
- 61 次に, この液0.5 mLを正確に量り, 0.0002 mol/Lヨウ素試液
- 62 10 mLを正確に加え、振り混ぜた後、水を対照とし、紫外可視
- 63 吸光度測定法 <2.24> により試験を行い, 波長660 nmにおける
- 64 吸光度Arを測定する. 別に、試料溶液の代わりに水1 mLを正
- 65 確に加えて同様に操作し、吸光度ABを測定する.
- 66 でんぷん糊精化力(単位/g)= $rac{A_{
 m B}-A_{
 m T}}{A_{
 m B}} imesrac{1}{M}$
- 67 M: 試料溶液1 mL中の試料の量(g)

68 1.3. でんぷん液化力測定法

- 69 でんぷん液化力は、でんぷんにアミラーゼが作用するとき、
- 70 でんぷんの低分子化に伴う粘度の低下を測定して求める. その
- 71 単位は、操作法の条件で試験するとき、1分間にバレイショデ
- 11 中国は、採門内の水川で呼吸があるとと、1万間にデザインコケ
- 72 ンプン1 gに相当する基質溶液の粘度を50%ショ糖標準液の粘
- 73 度の2倍から1倍に減少させる酵素量を1でんぷん液化力単位と74 する.
- 75 1.3.1. 試料溶液の調製
- 76 操作法により試験するとき、粘度の低下が試料濃度に比例す
- 77 る範囲内の試料濃度になるように、試料に適量の水又は医薬品
- 78 各条に規定する緩衝液又は塩類溶液を加えて溶かし、試料溶液
- 79 とする. その濃度は, 通例, 0.15 ~ 0.25でんぷん液化力単位
- 80 /mLである.

81 1.3.2. 基質溶液の調製

- 82 あらかじめ, バレイショデンプン約1 gを精密に量り,
- 83 105℃で2時間乾燥し、その減量を測定する. その換算した乾
- 84 燥物15.00 gに対応するバレイショデンプンを正確に量り、水
- 85 300 mLを加え,よく振り混ぜながら,徐々に2 mol/L水酸化ナ
- 86 トリウム試液25 mLを加えてのり状とし、時々振り混ぜながら
- 87 水浴中で10分間加熱する. 冷後, 2 mol/L塩酸試液で正確に中
- 88 和し、医薬品各条に規定する緩衝液50 mL及び水を加えて正確
- 89 に500gとする. 用時製する.

90 1.3.3. 50%ショ糖標準液の調製

91 白糖50.0 gを水50.0 mLに溶かす.

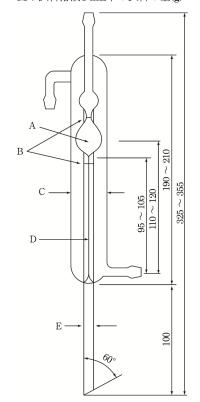
92 1.3.4. 操作法

- 93 50%ショ糖標準液50 mLを100 mLの三角フラスコに入れ,
- 94 37±0.5℃の恒温槽中に15分間放置した後、図4.03-1に示す
- 95 粘度計をその下端がフラスコ底にほとんど触れる程度に垂直に
- 96 取り付け、恒温槽の水を粘度計の外筒に循環させる. 50%シ
- 97 ョ糖標準液を粘度計の上の球の中ほどまで静かに吸い上げた後、
- 98 重力により流下させ、上下の標線間の流下時間(な秒)を測定す
- 99 る. 次に, 基質溶液50 gを100 mLの三角フラスコに正確に量 100 りとり, 37±0.5℃の恒温槽中に20分間放置した後, 試料溶液
- 101 1 mLを正確に加え、直ちに振り混ぜ、粘度計をその下端がフ

2 4.03 消化力試験法

110 でんぷん液化力(単位/g)= $\frac{60}{T_1-T_2} imes \frac{1.5}{M}$

111 M: 試料溶液1 mL中の試料の量(g)



数字は mm を示す

113 A: 球容量5 mL

114 B:標線

112

118

115 C: 外径30~mm

116 D:毛細管內径1.25 \sim 1.30 mm

117 E: 外径8 mm

図4.03-1

119 2. タンパク消化力試験法

120 タンパク消化力は、カゼインにプロテアーゼが作用するとき、121 ペプチド結合の切断に伴って増加する酸可溶性低分子分解産物 122 の量をフォリン反応で比色測定して求める。その単位は、操作 123 法の条件で試験するとき、1分間にチロシン1 μ gに相当するフ 124 オリン試液呈色物質の増加をもたらす酵素量を1タンパク消化 125 力単位とする。

126 2.1. 試料溶液の調製

127 操作法により試験するとき, 非タンパク性のフォリン試液呈 128 色物質の増加が試料濃度に比例する範囲内の試料濃度になるよ 129 うに, 試料に適量の水又は医薬品各条に規定する緩衝液又は塩 130 類溶液を加えて溶かし, 試料溶液とする. その濃度は, 通例,

131 15 \sim 30タンパク消化力単位/mLである.

132 2.2. チロシン検量線

133 チロシン標準品を105℃で3時間乾燥し、その50 mgを正確
 134 に量り、0.2 mol/L塩酸試液に溶かし、正確に50 mLとする.
 135 この液1 mL, 2 mL, 3 mL及び4 mLを正確に量り、それぞれ
 136 に0.2 mol/L塩酸試液を加え、正確に100 mLとする. それぞれ
 137 の液2 mLを正確に量り、0.55 mol/L炭酸ナトリウム試液5 mL
 138 及び薄めたフォリン試液(1→3) 1 mLをそれぞれ正確に加え、

139 直ちに振り混ぜ、37±0.5℃で30分間放置した後、これらの液

140 につき, 0.2 mol/L塩酸試液2 mLを正確に量り, 同様に操作し

141 て得た液を対照とし、紫外可視吸光度測定法 〈2.24〉 により試

142 験を行い、波長660 nmにおける吸光度 A_1 、 A_2 、 A_3 及び A_4 を測

143 定する. 縦軸に吸光度 A_1 , A_2 , A_3 及び A_4 を, 横軸にそれぞれ

144 の液2 mL中のチロシン量(µg)をとり、検量線を作成する. 吸

145 光度差1に対するチロシン量(µg)を求める.

146 2.3. 基質溶液の調製

147 (i) 基質溶液1:カゼイン(乳製)約1 gを精密に量り、105℃で
148 2時間乾燥し、その減量を測定する。その換算した乾燥物1.20
149 gに対応するカゼイン(乳製)を正確に量り、乳酸試液12 mL及
150 び水150 mLを加え、水浴中で加温して溶かす。流水で冷却し
151 た後、1 mol/L塩酸試液又は水酸化ナトリウム試液で医薬品各
152 条に規定したpHに調整し、水を加えて正確に200 mLとする。

153 用時製する.

154 (ii) 基質溶液2:カゼイン(乳製)約1 gを精密に量り、105℃で
155 2時間乾燥し、その減量を測定する。その換算した乾燥物1.20
156 gに対応するカゼイン(乳製)を正確に量り、0.05 mol/Lリン酸
157 水素二ナトリウム試液160 mLを加え、水浴中で加温して溶か
158 す。流水で冷却した後、1 mol/L塩酸試液又は水酸化ナトリウ

159 ム試液で医薬品各条に規定したpHに調整し、水を加えて正確

160 に200 mLとする. 用時製する.

161 2.4. 沈殿試液の調製

162 (i) トリクロロ酢酸試液A:トリクロロ酢酸7.20 gを水に溶 163 かし,100 mLとする.

164 (ii) トリクロロ酢酸試液B: トリクロロ酢酸1.80 g及び無水165 酢酸ナトリウム1.80 gに6 mol/L酢酸試液5.5 mL及び水を加え

166 て溶かし、100 mLとする.

167 2.5. 操作法

168 医薬品各条に規定する基質溶液5 mLを正確に量り, 37± 169 0.5℃で10分間加温した後, 試料溶液1 mLを正確に加え, 直ち 170 に振り混ぜる. この液を37±0.5℃で正確に10分間放置した後, 医薬品各条の規定に従い、トリクロロ酢酸試液A又はB 5 mL を正確に加えて振り混ぜ、再び37±0.5℃で30分間放置し、ろ 172過する. 初めのろ液3 mLを除き、次のろ液2 mLを正確に量り、 173 0.55 mol/L炭酸ナトリウム試液5 mL及び薄めたフォリン試液 (1→3) 1 mLをそれぞれ正確に加え、よく振り混ぜ、 37 ± 0.5 ℃ 175176 で30分間放置する.この液につき、水を対照とし、紫外可視 吸光度測定法 〈2.24〉 により試験を行い、波長660 nmにおける 177吸光度ATを測定する. 別に、試料溶液1 mLを正確に量り、医 178 薬品各条の規定に従い、トリクロロ酢酸試液A又はB 5 mLを 179 正確に加えて振り混ぜた後、医薬品各条に規定する基質溶液5 180 mLを正確に加え、直ちに振り混ぜ、37±0.5℃で30分間放置 181

183 タンパク消化力(単位/g)

182

$$_{184} = (A_{\rm T} - A_{\rm B}) \times F \times \frac{11}{2} \times \frac{1}{10} \times \frac{1}{M}$$

し,以下同様に操作し,吸光度ABを測定する.

3 4.03 消化力試験法

M: 試料溶液1 mL中の試料の量(g) 185

F: チロシン検量線より求めた吸光度差が1のときのチロシ 186 ン量(ug) 187

3. 脂肪消化力試験法 188

189 脂肪消化力は、オリブ油にリパーゼが作用するとき、エステ

ル結合の切断に伴って生成する脂肪酸の量を滴定して求める. 190

その単位は、操作法の条件で試験するとき、1分間に1マイク 191

192 ロモル(µmol)の脂肪酸の増加をもたらす酵素量を1脂肪消化力

単位とする. 193

3.1. 試料溶液の調製 194

操作法により試験するとき, 脂肪酸量の増加が試料濃度に比 195 196 例する範囲内の試料濃度になるように、試料に冷やした適量の

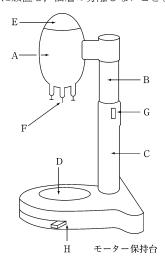
197 水又は医薬品各条に規定する緩衝液又は塩類溶液を加えて溶か

し、又は懸濁し、試料溶液とする。その濃度は、通例、 $1\sim5$ 198

199 脂肪消化力単位/mLである.

3.2. 基質溶液の調製 200

乳化液/オリブ油混液(3:1) 200 ~ 300 mLを乳化器(図 201 2024.03-2)の容器に入れ、10℃以下に冷却しながら、毎分12000 ~ 16000回転で10分間乳化する. この溶液は乳化後1時間冷所 203 に放置し、油層の分離しないことを確認した後に使用する.



205

206



207 A:モーター箱

208 B: 内柱

209 C: 外柱

210 D:冷却槽取付板

211 E:モーター頭部

212 F:モーター軸

213 G:モーター上下レバー

H:回転調節レバー 214215 I:コップ保持器

216 J: 冷却槽

217 K:ツマミ

218 L:コップの蓋

219 M:吹上げ止め

220 N:刃

221 0:ねじ

222 図4.03-2 乳化器

223 3.3. 乳化液の調製

224 医薬品各条に規定するポリビニルアルコール20 gに水800 mLを加え、かき混ぜながら $75 \sim 80$ ℃で約1時間加熱して溶か 225 226 す. 冷後, 必要ならばろ過し, 水を加えて正確に1000 mLと する 227

228 3.4. 操作法

229

基質溶液5 mL及び医薬品各条に規定する緩衝液4 mLをそれ 230 ぞれ正確に量り、三角フラスコに入れて振り混ぜ、37±0.5℃ で10分間放置した後, 試料溶液1 mLを正確に加え, 直ちに振 231 232り混ぜる. この液を37±0.5℃で正確に20分間放置した後, エ 233タノール(95)/アセトン混液(1:1) 10 mLを加えて振り混ぜる. 234次に0.05 mol/L水酸化ナトリウム液10 mLを正確に加え, 更に エタノール(95)/アセトン混液(1:1) 10 mLを加えて振り混ぜ 235236 た後,過量の水酸化ナトリウムを0.05 mol/L塩酸で滴定 $\langle 2.50 \rangle$ する(b mL) (指示薬:フェノールフタレイン試液2 ~ 3 237 滴). 別に基質溶液5 mL及び医薬品各条に規定する緩衝液4 238mLをそれぞれ正確に量り、三角フラスコに入れて振り混ぜ、 239 37±0.5℃で10分間放置した後,エタノール(95)/アセトン混 240241 液(1:1) 10 mLを加え, 次に試料溶液1 mLを正確に加えて振 り混ぜる. 次に0.05 mol/L水酸化ナトリウム液10 mLを正確に 242 243 加え,以下同様に操作して滴定 (2.50) する(a mL).

脂肪消化力(単位/g)= $50 \times (a-b) \times \frac{1}{20} \times \frac{1}{M}$ 244

245 M: 試料溶液1 mL中の試料の量(g)

1 4.04 発熱性物質試験法

1 4.04 発熱性物質試験法

- 2 発熱性物質試験法は、発熱性物質の存在をウサギを用いて試
- 3 験する方法である.

4 1. 試験動物

- 5 体重1.5 kg以上の健康なウサギで、使用前1週間以上は一定
- 6 飼料で飼育し、体重の減少を見なかったものを試験動物として
- 7 使用する. ウサギは個別ケージに入れ、興奮させないよう刺激
- 8 のない環境で飼育する. 試験前48時間以上及び試験中は室温
- 9 を20~27℃の範囲内で一定に保つ. 初めて試験に用いるウサ
- 10 ギは、試験前1~3日以内に注射を除く全操作を含む偽試験を
- 11 行い,試験に馴化する.試験に用いたウサギを再使用する場合
- 12 には、48時間以上休養させる. ただし、発熱性物質陽性と判
- 13 定された試料を投与されたウサギ、又は以前に被検試料と共通
- 14 な抗原物質を含む試料を投与されたウサギは再使用しない.

15 2. 装置及び器具

- 16 (i) 温度計:測定精度±0.1℃以内の直腸体温計又は体温測
- 17 定装置を用いる.
- 18 (ii) 注射筒及び注射針:発熱性物質除去処理として,通例
- 19 250℃で30分間以上乾熱処理したものを用いる. 又は滅菌済み
- 20 の注射針を含むプラスチック製の注射筒で、発熱性物質が検出
- 21 されないこと及び発熱性物質試験に対する干渉作用のないこと
- 22 が確認されたものを用いることができる.

23 3. 操作法

24 3.1. 試験用量

- 25 別に規定するもののほか、試験動物体重1 kgにつき試料10
- 26 mLを投与する.

27 3.2. 方法

- 28 試験は、飼育室と同じ室温に保った部屋で、刺激のない環境
- 29 で行う、飼料は対照体温測定の数時間前から試験終了まで与え
- 30 ない. 試験動物は,通例,自然な座姿勢のとれる緩やかな首か
- 31 せ固定器に固定する.体温は、直腸体温計又は測定装置の測温
- 32 部分を直腸内に60 ~ 90 mmの範囲内で一定の深さに挿入して
- 33 測定する. 試料注射の40分前から注射までの間に、30分の間
- 34 隔をとって2回測温し、それらの平均値を対照体温とする。こ
- 35 れら2回の体温測定値の間に0.2 $^{\circ}$ を超える差がある動物,又は
- 36 対照体温が39.8℃を超える動物は試験に用いない.
- 37 試料は37±2℃に加温し、試験動物の耳静脈に緩徐に注射す
- 38 る. ただし1匹への注射は10分以内に完了させる. 低張な試料
- 39 には、発熱性物質を含まない塩化ナトリウムを加えて等張とし
- 40 てもよい. 注射後3時間まで、30分以内の間隔で体温を測定す
- 41 る. 対照体温と最高体温との差を体温上昇度とする. 体温が対
- 42 照体温より低下した場合、体温上昇度を0℃とする.

43 4. 判定

- 44 3匹の試験動物を用いて試験を行い、3匹の体温上昇度の合
- 45 計により判定する. ただし, 試験結果により試験動物を3匹単
- 46 位で追加する. 初めの3匹の体温上昇度の合計が1.3℃以下のと
- 47 き発熱性物質陰性, 2.5℃以上のとき発熱性物質陽性とする.
- 48 体温上昇度の合計が1.3℃と2.5℃の間にあるとき、3匹による
- 49 試験を追加する. 計6匹の体温上昇度の合計が3.0℃以下のとき
- 50 発熱性物質陰性、4.2℃以上のとき発熱性物質陽性とする。6匹
- 51 の体温上昇度の合計が3.0℃と4.2℃の間にあるとき, 更に3匹
- 52 による試験を追加する. 計9匹の体温上昇度の合計が5.0℃未満

- 53 のとき発熱性物質陰性, 5.0℃以上のとき発熱性物質陽性とす 54 る.
- 55 発熱性物質陰性のとき、被検試料は発熱性物質試験に適合す 56 る.

1 4.05 微生物限度試験法

- 2 微生物限度試験法には生菌数試験及び特定微生物試験が含ま
- 3 れる. 原料又は製品の任意の異なる数箇所(又は部分)から採取
- 4 したものを混和し、試料として試験を行う. 試料を液体培地で
- 5 希釈する場合は、速やかに試験を行う、また、本試験を行うに
- 6 当たっては、バイオハザード防止に十分に留意する.

7 I. 非無菌製品の微生物学的試験:生菌数試験

8 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。

- 9 本試験は、好気的条件下で発育可能な中温性の細菌及び真菌
- 10 を定量的に測定する方法である.
- 11 本試験は、原料や製剤が既定の微生物学的品質規格に適合す
- 12 るか否かを判定することを主目的としたものである。採取試料
- 13 数も含めて指示どおりに試験を実施し、結果を判定する.
- 14 有効成分として生菌を含む製品には、本試験を適用しない.
- 15 本試験法との同等性が示されている場合は、自動化法を含む
- 16 別の微生物学的方法を用いてもよい.

17 1. 基本手順

- 18 生菌数測定は、被験製品への外部からの微生物汚染を回避す
- 19 るように設計された条件下で行う. 汚染を回避するための予防
- 20 措置は、試験で検出しようとしているいかなる微生物に対して
- 21 も影響を与えてはならない.
- 22 被験製品が抗菌活性を有する場合は、この抗菌活性を可能な
- 23 限り除去又は中和する. この目的のために不活化剤を用いる場
- 24 合は、その有効性と微生物に対する毒性がないことを確認する.
- 25 試料の調製に界面活性剤を使用する場合は、微生物に対する
- 26 毒性がないこと、及び用いる不活化剤との間に相互作用がない
- 27 ことを確認する.

28 2. 生菌数測定法

- 29 通常はメンブランフィルター法又はカンテン平板法を用いる.
- 30 最確数(MPN)法は概して精度に欠ける菌数測定法ではあるが、
- 31 バイオバーデン(汚染菌数)が非常に少ない製品群に対しては最
- 32 適な方法となることもある.
- 33 製品の特性や要求される微生物限度値などに基づいて測定法
- 34 を選択するが、選択した測定法は、規格に適合していることを
- 35 判断するのに十分な試料量を試験できるものでなければならな
- 36 い. また、選択した方法の適合性を確認する.

37 3. 培地性能, 測定法の適合性及び陰性対照

- 38 被験製品存在下における微生物検出能力を確認する.
- 39 また、試験結果に影響を及ぼすような試験法の変更や製品の
- 40 処方変更があった場合には、再度、適合性を確認する.

41 3.1. 試験菌の調製

- 42 試験菌は標準化された安定な懸濁液を使用するか、又は次に
- 43 示す手順で調製する.
- 44 なお、試験に用いる微生物は、最初のマスターシードロット
- 45 からの継代数5回を超えないように、シードロット培養管理手
- 46 法(シードロットシステム)を用いて管理する、細菌及び真菌の
- 47 各試験菌について、表4.05-I-1に示す条件でそれぞれ個別
- 48 に培養する.

表4.05-I-1 試験菌の調製と使用法

	試験菌の	培 批 性 能		製品存在下での 生菌数測定法の適合性		
微生物	調製	総好気性 微生物数	総真菌数	総好気性 微生物数	総真菌数	
Staphylo coccus aureus 例えば, ATCC 6538, NCIMB 9518, CIP 4.83 又は NBRC 13276	ン・カン・カン・スト ゼイカ 地 ビ イ ガン・ダイカ 地 ビ イ カ 地 ビ ゼ イ カ 水 ダ イ ガ ゼ イ ガ ダ イ が ば イ ジ エスト	ソイビー ン・カゼイン・ダイン・メストカン テン培地ー ン・カゼイン・カゼイン・ガイビー ン・ダイ培地 ≦100 CFU 30~35℃ ≦3日間		ソイビー ン・カゼイン・ダイン エストカン サントカンイ ビーン・ガイン・スト ゼイン・スト は 100 CFU 30 ~ 35℃		
Pseudo monas aeruginosa 例えば、 ATCC 9027, NCIMB 8626, CIP 82.118 又は	ン・ダイジ ェストカン テン培地 はソイビー ン・カゼイ ン・ダイジ	ソイビー ン・カゼイ ン・ダインン テン培地 ブソイビー ン・ダイビー ン・ダイ 地 宝100 CFU		≤3日間 ソイビー ン・カゼロイン・ダインン・ダインン・ MPNソイレーン・ダイン・ ゼイジェスト はセーン・ダイジェスト は地 ≤100		
NBRC 13275	間	30 ~ 35℃ ≦3日間		CFU 30 ~ 35℃ ≦3日間		
Bacillus subtilis 例えば、 ATCC 6633, NCIMB 8054, CIP 52.62 又は NBRC 3134	ェストカン テン培地で レン・カゼイビー ン・ストタイロ 30~35℃ 18~24時 間	ン・ダイジェストカン テン培地ロン・カゼイン・タイピーン・ダイビーン・ダイビーイン・ダイ 地 ≦100 CFU 30~35℃ ≦3日間	ホブ ロ	ソイビー ソン・タイン メート サイイジン メート サイン・スト サイン・スト サイン・スト サイン・スト サイン・スト ビゼイジ 地 当100 CFU 30~35℃ 3日間 フィー	サブ ロ	
Candida albicans 例えば, ATCC 10231, NCPF 3179, IP 48.72 又は NBRC 1594	ンテン培地 又はサブロ ー・ブドウ	ソイビー ン・カゼイ ン・ダイジ ェストカン テン培地 ≦100 CFU 30 ~ 35℃ ≦5日間		ソイビー ン・カゼイ ン・ダイン テン培地 ≤ 100 CFU $30 \sim 35$ \mathbb{C} ≤ 5 日間 MPN: 適 用せず	ンテン培地	

49

50

Aspergillus	サブロー・	ソイビー	サブロー・	ソイビー	サブロー・
brasiliensis	ブドウ糖カ	ン・カゼイ	ブドウ糖カ	ン・カゼイ	ブドウ糖カ
例えば,	ンテン培地	ン・ダイジ	ンテン培地	ン・ダイジ	ンテン培地
ATCC	又はポテ	ェストカン	≦100	エストカン	≤ 100
16404,	ト・デキス	テン培地	CFU	テン培地	CFU
IMI	トロースカ	≦100	$20\sim25^{\circ}\mathrm{C}$	≦100	$20\sim25^{\circ}\mathrm{C}$
149007,	ンテン培地	CFU	≦5日間	CFU	≦5日間
IP	$20\sim25^{\circ}\mathrm{C}$	30 ∼ 35°C		$30 \sim 35^{\circ}$ C	
1431.83	$5\sim7\square$	≦5日間		≦5日間	
又は	間,又は良			MPN:適	
NBRC	好な胞子形			用せず	
9455	成が認めら				
	れるまで				

51 試験菌懸濁液の調製には、pH 7.0のペプトン食塩緩衝液又 はpH 7.2のリン酸緩衝液を用いる. Aspergillus brasiliensisの 5253 胞子を懸濁させるために、緩衝液にポリソルベート80を 0.05%加えてもよい. 懸濁液は2時間以内, 又は2 ~ 8℃に保 存する場合は24時間以内に用いる. Aspergillus brasiliensis又 55 はBacillus subtilisの栄養型細胞の新鮮懸濁液を調製して希釈 56 57 する代わりに, 胞子懸濁液又は芽胞懸濁液を調製し, 接種菌液 として使用できる. それぞれの懸濁液は、保証された期間内は 58 59 2~8℃で保存できる.

60 3.2. 陰性対照

61 試験状態を確認するために、試料液の代わりに使用した希釈 62 液を用いて陰性対照試験を実施する. 微生物の発育があっては 63 ならない. 微生物の発育が認められた場合には、原因調査が必 64 要である. また、陰性対照試験は「4.製品の試験」に記載の製 65 品の試験においても実施する.

66 3.3. 培地性能

67 市販生培地についてはバッチごとに試験する. また, 乾燥粉 68 末培地又は各成分より調製した培地については, 調製バッチご 69 とに試験する.

表4.05-I-1に示す微生物の少数(100 CFU以下)をソイビ
 ーン・カゼイン・ダイジェスト培地の一部,ソイビーン・カゼ
 イン・ダイジェストカンテン培地及びサブロー・ブドウ糖カン
 テン培地の平板に接種する。菌株ごとに別個の液体培地の一部
 又は平板を用い、表4.05-I-1に示した条件でそれぞれ培養
 する。

76 カンテン培地では、接種菌の出現集落数は標準化された菌液77 の計測値の1/2から2倍以内でなければならない。新鮮培養菌78 を用いて試験する場合は、有効性が確認された培地バッチで以

79 前に得られた発育と同等の発育を示さなければならない.

80 液体培地では、有効性が確認された培地バッチで以前に得ら81 れた発育と同等の発育が認められなければならない。

82 3.4. 製品存在下での測定法の適合性

83 3.4.1. 試料の調製

84 試料の調製法は、被験製品の物理学的特性に依存する.以下85 に記載したいずれの方法も満足できるものでない場合は、別な86 方法を確立する.

87 (i) 水溶性製品:被験製品をpH 7.0のペプトン食塩緩衝液,

88 pH 7.2のリン酸緩衝液又はソイビーン・カゼイン・ダイジェ

89 スト培地で溶解又は希釈する(通常は10倍希釈液を調製する).

90 必要ならば, pH 6 ~ 8に調整する. さらなる希釈が必要な場

90 必要ならは,**ph b ~ 8**に調整する.さらなる布状が必要な場

91 合は同じ希釈液で調製する.

92 (ii) 水に不溶の非脂質製品:被験製品をpH 7.0のペプトン食

93 塩緩衝液, pH 7.2のリン酸緩衝液又はソイビーン・カゼイ

94 ン・ダイジェスト培地に懸濁させる(通常は10倍希釈液を調製 95 する). 分散しやすくするために、例えばポリソルベート80

96 (濃度:1g/L)のような界面活性剤を加えることができる. 必要

97 ならば、pH 6 ~ 8に調整する. さらなる希釈が必要な場合は

98 同じ希釈液で調製する.

99 (iii) 脂質製品:被験製品をろ過滅菌したミリスチン酸イソプ 100 ロピルに溶解するか、又は、必要ならば40℃以下(例外的な場

101 合でも45℃以下)に加温した最少必要量のポリソルベート80又

102 は他の非阻害性の界面活性剤を用いて混合する. 必要ならば水

103 浴中で温度を保ちながら注意深く混和する. 選定した希釈液を

104 あらかじめ加温して加え、被験製品の10倍希釈液を調製する.

105 乳化に必要な最短の時間で温度を保ちながら注意深く混和する.106 適切な濃度のポリソルベート80,又は他の非阻害性の界面活

107 性剤を含む同じ希釈液を用いて, 更に10倍段階希釈系列を調

108 製してもよい.

109 (iv) エアゾール状の液体又は固体:製品を無菌的にメンブラ

110 ンフィルター装置内又はさらなる試料採取のために滅菌容器内 111 に移す. 各被験容器から,全量あるいは定量噴霧の一定量のい

112 ずれかを用いる.

113 (v) 経皮吸収パッチ:経皮吸収パッチの保護被覆("剝離ライ

.14 ナー")を取り除き,粘着面を上向きにして滅菌ガラス又は滅菌

115 プラスチックトレーの上に置く、パッチ同士が付着するのを防

116 ぐために、滅菌した多孔性物質(例えば滅菌ガーゼ)で粘着面を

117 覆う. ポリソルベート80及び/又はレシチンなどの不活化剤

118 を含む適当量の選定した希釈液にパッチを移し、少なくとも

119 30分間激しく振とうする.

120 3.4.2. 接種及び希釈

121 100 CFU以下の接種菌を得るのに十分な量の試験菌懸濁液
 122 を3.4.1.で調製した試料液及び対照(試料を含まない)に加える.
 123 接種する試験菌懸濁液の量は、試料液量の1%を超えてはなら
 124 ない.

125 製品からの許容可能な微生物回収結果を得るために、最も低126 い希釈率の試料液を用いて試験する. 抗菌活性又は低溶解度の127 ために、最も低い希釈率の試験法を使えない場合は、更に適切

128 な試験手順を確立する.

129 試料による発育阻止が避けられない場合には、中和、希釈又 130 はろ過の後に試験菌懸濁液を加えてもよい.

131 3.4.3. 抗菌活性の中和/除去

132 3.4.2.及び3.4.4.に示した手順に従って試験を行い、試料液133 から回収された菌数と、対照から回収された菌数とを比較する.

134 発育が阻害される場合(試料液からの回収菌数が、対照から

135 の回収菌数の1/2未満の場合)は、正しい結果を得るために、

136 生菌数測定の方法を変更する. 方法の変更には, 例えば(1)希

137 釈液又は培地の増量, (2)特異的又は一般的な中和剤の希釈液

138 への添加, (3)膜ろ過, 又は(4)上記の手段の組合せが含まれる.

190 小小小儿,包从人里的人们,一个人们

139 中和剤:抗菌剤の活性を中和するため、中和剤を用いることが

140 できる(表4.05-I-2). 中和剤は、選定した希釈液又は培地

141 に、可能な限り滅菌前に添加する.中和剤を用いた場合は、そ

142 の有効性と微生物に対する毒性がないことを、製品を含まずに

143 中和剤のみを加えたブランク試験で確認する.

144 適切な中和法が確立できない場合には、その製品の持つ殺菌145 活性のために、接種菌が分離できないと見なす。したがって、

146 その製品が接種菌と同種の菌やその近縁種によって汚染されて

- 147 いる可能性は低いと考える.しかし、その製品がこれらの微生
- 148 物の一部を阻害するだけで、試験菌株以外の菌株は阻害しない
- 149 可能性もあるので、微生物の発育とその許容基準に見合った最
- 150 も低い濃度で試験を行う.

表4.05-I-2 阻害物質に対する一般的な中和剤/中和法

数::00 I E 图目//英[7]	7 0 100 1 100 1 100
阻害物質	中和剤/中和法
グルタルアルデヒド、水銀剤	亜硫酸水素ナトリウム(重亜硫酸ナ
	トリウム)
フェノール類, アルコール, アル	希釈
デヒド類, ソルビン酸塩	
アルデヒド類	グリシン
四級アンモニウム化合物, パラオ	レシチン
キシ安息香酸エステル類, ビスー	
ビグアニド類	
四級アンモニウム化合物, パラオ	ポリソルベート
キシ安息香酸エステル類、ヨウ素	
水銀剤	チオグリコール酸塩
水銀剤、ハロゲン類、アルデヒド	チオ硫酸塩
類	
エデト酸塩(EDTA)	マグネシウム又はカルシウムイオ
	ン

151 3.4.4. 製品存在下での微生物回収

表4.05- I-1に記載されている微生物ごとに個別に試験す 152

153 る. 添加した微生物のみを対象に測定する.

3.4.4.1. メンブランフィルター法 154

メンブランフィルターは、孔径0.45 µm以下のものを使用す 155

- る. フィルターの材質は、被験試料の成分によって細菌捕集能 156
- 力が影響されないように注意して選択する. 表4.05-I-1の 157
- 微生物ごとに1枚のメンブランフィルターを用いる. 158
- 3.4.1. ~ 3.4.3.の記載どおりに調製した試料の適量(可能であ 159
- れば製品の1 g相当量,又は多数の集落の形成が予測される場 160
- 合はそれ以下)をメンブランフィルターに移して直ちにろ過し、 161
- 162 適量の希釈液でメンブランフィルターを洗浄する.
- メンブランフィルターを、総好気性微生物数(total aerobic 163
- 164 microbial count; TAMC)測定用としてソイビーン・カゼイ
- ン・ダイジェストカンテン培地の表面に、総真菌数(total 165
- combined yeasts/moulds count; TYMC)測定用としてサブ 166
- ロー・ブドウ糖カンテン培地の表面に移す. 表4.05-I-1に 167
- 168 示した条件で平板を培養後,集落数を測定する.

169 3.4.4.2. カンテン平板法

- カンテン平板法は、各培地に対して少なくとも2枚の平板を 170
- 171 用いて実施し、結果はそれぞれの平板の測定菌数の平均値を用
- 172 いる.
- 173 (i) カンテン平板混釈法:直径9 cmのペトリ皿を使用する場
- 174 合, 3.4.1. ~ 3.4.3.の記載どおりに調製した試料を1 mL分注す
- 175 る、これにあらかじめ45[°]C以下に保温した $15 \sim 20 \text{ mL}$ のソイ
- 176 ビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地又はサブロー・
- ブドウ糖カンテン培地で混和する. より大きなペトリ皿を用い
- 178 る場合は、それに応じてカンテン培地量を増加する.表4.05-
- 179 Ⅰ-1に挙げた微生物ごとに少なくとも2枚のペトリ皿を用い 180
- 表4.05- I-1に示した条件で平板培地を培養する. 培地ご 181
- とに菌数の算術平均をとり、集落数を算出する.
- 183 (ii) カンテン平板表面塗抹法:直径9 cmのペトリ皿を使用す
- 184 る場合は、 $15 \sim 20 \text{ mL}$ のソイビーン・カゼイン・ダイジェス
- トカンテン培地又はサブロー・ブドウ糖カンテン培地を約 185

186 45℃で加えて固化させ、例えば、層流式キャビネット又は恒

187 温器の中で平板培地の表面を乾燥させる. より大きなペトリ皿

を用いる場合は、それに応じてカンテン培地量を増加する、表 188

4.05-I-1に挙げた微生物ごとに少なくとも2枚のペトリ \Box

190 を用いる. 3.4.1. ~ 3.4.3.の記載どおりに試料を調製し、その

191 0.1 mL以上を正確に測定して培地表面全体に広げる.

192 3.4.4.2.(i)の規定どおりに培養し、測定する.

193 3.4.4.3. 最確数(MPN)法

199

MPN法の精度及び正確さは、メンブランフィルター法又は 195 カンテン平板法よりも劣っている. 特にかびの測定に対しては 196 信頼性が低い. これらの理由のために、MPN法は他に利用で

きる方法がない状況下でのTAMCの測定に用いられる. 本法

198 を適用する場合は、以下のように行う、

3.4.1. ~ 3.4.3.の記載どおりに、製品の少なくとも3連続の 200 10倍段階希釈系列を調製する. 各希釈段階からそれぞれ1 g又 201 は1 mLずつをとり、ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培 202 地が9 ~ 10 mL入っている3本の試験管にそれぞれ接種する. 203 必要ならば、ポリソルベート80のような界面活性剤、又は抗

菌剤の不活化剤を培地に添加することができる. したがって,

205 3段階の希釈系列を調製した場合には、9本の試験管に接種す 206 ることになる.

207 全ての試験管を30 ~ 35℃で3日間を超えない期間培養する. 208 被験製品の性質によって結果の判定が困難あるいは不確かな場 209 合は、同じ培地又はソイビーン・カゼイン・ダイジェストカン 210 テン培地に移植後、同じ温度で1~2日間培養し、これらの結 211 果を用いる. 表4.05-I-3から被験製品1 g又は1 mL当たり 212 の微生物の最確数を求める.

表4.05-I-3 微生物の最確数

各セットにおける微生物増殖 を示す試験管数の組合せ 試験管当たりの製品のg又はmL数		製品1g又 は1mL当	95% 信頼限界		
0.1	0.01	0.001	たりの最確数		
0	0	0	< 3	0 - 9	9.4
0	0	1	3	0.1-	9.5
0	1	0	3	0.1 - 10	O
0	1	1	6.1	1.2 - 1'	7
0	2	0	6.2	1.2 - 1'	7
0	3	0	9.4	3.5 - 38	5
1	0	0	3.6	0.2 - 1'	7
1	0	1	7.2	1.2 - 1'	7
1	0	2	11	4 - 38	5
1	1	0	7.4	1.3 - 20	O
1	1	1	11	4 - 38	5
1	2	0	11	4 - 38	5
1	2	1	15	5 - 38	8
1	3	0	16	5 - 38	8
2	0	0	9.2	1.5 - 38	5
2 2 2	0	1	14	4 - 38	5
2	0	2	20	5 - 38	8
2	1	0	15	4 - 38	8
2	1	1	20	5 - 38	8
2	1	2	27	9 - 94	4
2	2	0	21	5 - 40	O
2	2	1	28	9 - 94	4
2	2	2	35	9 - 94	4
2	3	0	29	9 - 94	4
2	3	1	36	9 - 94	4
3	0	0	23	5 - 94	4
3	0	1	38	9 - 104	4

4 4.05 微生物限度試験法

3	0	2	64	16 - 181
3	1	0	43	9 - 181
3	1	1	75	17 - 199
3	1	2	120	30 - 360
3	1	3	160	30 - 380
3	2	0	93	18 - 360
3	2	1	150	30 - 380
3	2	2	210	30 - 400
3	2	3	290	90 - 990
3	3	0	240	40 - 990
3	3	1	460	90 -1980
3	3	2	1100	200 - 4000
3	3	3	>1100	

213 3.5. 結果及び判定

メンブランフィルター法又はカンテン平板法の適合性を確認 215 するとき, いずれの試験菌の平均計測値も, 3.4.2.で定義した 製品が存在しない対照の計測値の1/2~2倍以内でなければ 217 ならない. MPN法の適合性を確認するとき, 試験菌の計測値 218 は、対照から得られる結果の95%信頼限界の範囲内でなけれ 219 ばならない.

記述したいずれの方法においても、試験菌のうち1菌種でも 220 221 上記の基準に満たない場合には、基準に最も近くなる方法と試 222 験条件で製品を試験する.

223 4. 製品の試験

224 4.1. 試験量

別に規定するもののほか、上記の注意を払って採取した被験 225 226 製品の10 g又は10 mLを用いる. エアゾール形式の液体又は固 227 体は、10容器を抜き取る. 経皮吸収パッチは、10パッチを抜 き取る. 228

229 次のような条件で処方される原薬は、試験量を減らすことが できる:投与単位(例えば錠剤,カプセル剤,注射剤)当たりの 230 原薬量が1 mg以下,又は1 gあるいは1 mL (投与単位では表示 231 232されていない製剤)当たりの原薬量が1 mg未満. これらの場合, 233 被験試料の採取量は、製品の10投与単位又は10 gあるいは10 mLに存在する量よりも少なくないようにする. 234

原薬として使用される物質では、試料の量に限りがあるか又 235 236はロットサイズが極度に小さい(すなわち, 1000 mL又は1000 237 g未満)場合には、より小さな量が規定されているか又は正当な 238理由がない限り、試験量をロットの1%とする.

ロットを構成しているものの総数が200未満(例えば臨床試 239 験で使われる試料)のような製品では、試験量は2単位に、又は 240 241 数量が100未満の場合は1単位に減らすことができる.

バルク原料又は製剤の収納容器から、無作為に試料を選び出 242 す. 必要量の試料を得るために、十分な数の容器の内容物を混 243244 合する.

4.2. 製品の試験 245

246 4.2.1. メンブランフィルター法

247 フィルターを培地に移すことができるように設計されている ろ過装置を用いる. 3.に記載されたとおりに適合性が示された 249 方法で試料を調製し、適量を2枚のメンブランフィルターの 250 各々に移して直ちにろ過する. 適合性が確認された方法に従っ て,各フィルターを洗浄する. 251

252 1枚のメンブランフィルターは、TAMCの測定のためにソイ 253 ビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地の表面に、他の

254 1枚のメンブランフィルターは、TYMCの測定のためにサブロ

255 ー・ブドウ糖カンテン培地の表面に移す. ソイビーン・カゼイ 256 ン・ダイジェストカンテン培地を30 ~ 35℃で3 ~ 5日間, サ ブロー・ブドウ糖カンテン培地を20 ~ 25℃で5 ~ 7日間培養 257 258 する. 製品1g又は1mL当たりの集落数を算出する. 経皮吸収パッチを試験するときは、3.4.1.に記載されている 259 260 調製液の10%量ずつを2枚の滅菌メンブランフィルターで別々 261 にろ過する. 1枚のメンブランフィルターはTAMCの計測のた 262 めにソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地に移し、 他のメンブランフィルターはTYMCの計測のためにサブロ

264 一・ブドウ糖カンテン培地に移す. 265 4.2.2. カンテン平板法

266 (i) カンテン平板混釈法:3.に記載されたとおりに適合性が 267 示された方法で試料を調製する. それぞれの培地に対し、希釈 268 段階ごとに少なくとも2枚のペトリ皿を用意する. ソイビー 269 ン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地は30 ~ 35℃で3 ~ 270 5日間培養し、サブロー・ブドウ糖カンテン培地は20 ~ 25℃ 271 で5 ~ 7日間培養する. 集落数がTAMCでは250未満, TYMC 272 では50未満で、かつ最も多い集落数を示す希釈度のカンテン 273 培地を選び出す. 培地ごとに菌数の算術平均をとり, 製品1 g 274 又は1 mL当たりの集落数を算出する.

275 (ii) カンテン平板表面塗抹法:3.に記載されたとおりに適合 性が示された方法で試料を調製する. それぞれの培地に対し, 277 希釈段階ごとに少なくとも2枚のペトリ皿を用意する. 培養及 278 び集落数の算出は、カンテン平板混釈法に記載されているとお 279 りに行う.

280 4.2.3. 最確数法

281 3.に記載されたとおりに適合性が示された方法で試料を調製 282 し、希釈する. 全ての試験管を30 ~ 35℃で3 ~ 5日間培養す 283 る. 必要ならば、適合性が示された方法で移植培養する. 希釈 284 段階ごとに、微生物の増殖が認められる試験管数を記録する. 285 表4.05-I-3から被験製品1g又は1mL当たりの微生物の最 286 確数を求める.

287 4.3. 結果の判定

288

289

ソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地を使用し て測定される集落数を、総好気性微生物数(TAMC)とする。こ 290 の培地上に真菌の集落が検出されても、TAMCとして測定す 291 る. サブロー・ブドウ糖カンテン培地を使用して測定される集 292 落数を、総真菌数(TYMC)とする.この培地上に細菌の集落が 293 検出されても、TYMCとして測定する. 細菌の発育のために 294 TYMCが許容基準を超えることが予測される場合には、抗生 物質を含むサブロー・ブドウ糖カンテン培地を使用しても良い. 295 296 MPN法で計測を行う場合は、算出値はTAMCとする.

297 微生物学的品質の許容基準が規定されているときは、以下の 298 ように判定する.

299 10¹ CFU:最大許容数=20, 10² CFU:最大許容数=200, 300

10³ CFU: 最大許容数=2000,以下同様. 301

推奨される溶液及び培地は, 「特定微生物試験」に記載され 303 ている.

非無菌製品の微生物学的試験:特定微生物試験 304

305 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.

5 4.05 微生物限度試験法

- 306 本試験は、規定の条件下で検出可能な特定微生物が存在しな
- 307 いか、又はその存在が限られているかを判定する方法である.
- 308 本試験は、原料や製剤が既定の微生物学的品質規格に適合す
- 309 るか否かを判定することを主目的にしたものである. 採取試料
- 310 数も含めて指示どおりに試験を実施し、結果を判定する.
- 311 本試験法との同等性が示されている場合は、自動化法を含む
- 312 別の微生物学的方法を用いてもよい.

313 1 基本手順

- 314 試料の調製は、「I.生菌数試験」に記載されているとおり
- 315 に行う.
- 316 被験製品が抗菌活性を有する場合は、「I.生菌数試験」に
- 317 記載されているように可能な限りこの抗菌活性を除去又は中和
- 318 する.
- 319 試料の調製に界面活性剤を使用する場合は,「I.生菌数試
- 320 験」に記載されているように、微生物に対する毒性がないこと、
- 321 及び用いる不活化剤との間に相互作用がないことを確認する.

322 2. 培地性能, 試験法の適合性及び陰性対照

- 323 被験製品存在下においても微生物を検出する能力があること
- 324 を確認する. また, 試験結果に影響を及ぼすような試験法の変
- 325 更や製品の処方変更があった場合には、再度、適合性を確認す
- 326 %

341

327 2.1. 試験菌の調製

- 328 試験菌は標準化された安定な懸濁液を使用するか、又は次に
- 329 示す手順で調製する.
- 330 なお、試験に用いる微生物は、最初のマスターシードロット
- 331 からの継代数5回を超えないように、シードロット培養管理手
- 332 法(シードロットシステム)を用いて管理する.

333 2.1.1. 好気性微生物

- 334 各細菌試験用菌株を、ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト
- 335 培地中, 又はソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培
- 336 地上で、それぞれ30~35℃で18~24時間培養する. カンジ
- 337 ダ・アルビカンス用の試験菌株は、サブロー・ブドウ糖カンテ
- 338 ン培地上,又はサブロー・ブドウ糖液体培地中で,それぞれ
- 339 20~25℃で2~3日間培養する.
- 340 Staphylococcus aureus (黄色ブドウ球菌): 例えば、ATCC
 - 6538, NCIMB 9518, CIP 4.83又はNBRC 13276,
- 342 Pseudomonas aeruginosa (緑膿菌): 例えば、ATCC 9027,
- 343 NCIMB 8626, CIP 82.118又はNBRC 13275,
- 344 Escherichia coli (大腸菌): 例えば、ATCC 8739、NCIMB
- 345 8545, CIP 53.126又はNBRC 3972,
- 346 Salmonella enterica subsp.enterica serovar Typhimurium
- 347 (サルモネラ): 例えば、ATCC 14028
- 348 又は代替として
- 349 Salmonella enterica subsp.enterica serovar Abony (サルモ
- 350 ネラ): 例えば、NBRC 100797、NCTC 6017又はCIP
- 351 80.39,
- 352 Candida albicans (カンジダ・アルビカンス): 例えば,
- 353 ATCC 10231, NCPF 3179, IP 48.72又はNBRC 1594
- 354 試験菌懸濁液の調製には, pH 7.0のペプトン食塩緩衝液又
- 355 はpH 7.2のリン酸緩衝液を用いる. 懸濁液は2時間以内, 又は
- 356 2~8℃に保存する場合は24時間以内に用いる.

357 2.1.2. クロストリジア

- 358 Clostridium sporogenes:例えばATCC 11437 (NBRC
- 359 14293, NCIMB 12343, CIP 100651) $\ensuremath{\mathbb{Z}}$ $\ensuremath{\mbox{it}}$ ATCC 19404

- 360 (NCTC 532又はCIP 79.3)を用いる. クロストリジアの試験菌
- 361 株を強化クロストリジア培地中に接種し、30 ~ 35 $^{\circ}$ Cで24 ~
- 362 48時間嫌気的条件下で培養する. Cl. sporogenesの栄養型細胞
- 363 の新鮮懸濁液を調製して希釈する代わりに、芽胞懸濁液を接種
- 364 菌液として使用できる. 芽胞懸濁液は、保証された期間内は2
- 365 ~8℃で保存できる.

366 2.2. 陰性対照

- 367 試験状態を確認するために、試料液の代わりに使用した希釈
- 368 液を用いて陰性対照試験を実施する. 微生物の発育があっては
- 369 ならない. 微生物の発育が認められた場合には, 原因調査が必
- 370 要である. また、陰性対照試験は「3.製品の試験」においても
- 371 実施する.

372 2.3. 培地の性能試験

- 373 市販生培地についてはバッチごとに試験する. また, 乾燥培
- 374 地又は成分から調製した培地については、調製バッチごとに試
- 375 験する.
- 376 表4.05-Ⅱ-1に記載したように、関連培地について適切な377 特性を確認する.
- 378 (i) 液体培地の発育促進特性試験:適切な培地の一部に適切
- 379 な少数の微生物(100 CFU以下)を接種する. 規定された温度で
- 380 培養し、培養時間は、試験法で規定されている培養期間の最短
- 381 時間以内とする. 有効性が確認された培地バッチで、以前に得
- 382 られた発育と同等の発育が認められる.
- 383 (ii) 固体培地の発育促進特性試験:各平板培地に適切な少数
- 384 の微生物(100 CFU以下)を接種し、カンテン平板表面塗抹法で
- 385 行う. 規定された温度で培養し、培養時間は、試験法で規定さ
- 386 れている培養期間の最短時間以内とする. 有効性が確認された
- 387 培地バッチで、以前に得られた発育と同等の発育が認められる.
- 388 (iii) 液体又は固体培地の選択特性試験:適切な培地に適切な
- 389 微生物を少なくとも100 CFU接種する. 規定された温度で培
- 390 養し、培養時間は試験法で規定されている培養期間の最長時間 391 以上とする. 試験菌の発育を認めない.

396 れた培地バッチで以前に得られたものと同等である.

- 392 (iv) 鑑別特性試験:各平板培地に適切な少数の微生物(100
- 393 CFU以下)を接種し、カンテン平板表面塗抹法で行う。規定さ
- 394 れた温度で培養し、培養時間は試験法で規定されている培養期
- 395 間の範囲内とする. 集落の形状と鑑別反応は, 有効性が確認さ

表4.05-II-1 培地の発育促進,選択及び鑑別特性

培地	特性	試験菌株		
胆汁酸抵抗性グラム陰性菌試験	ì			
モーゼル腸内細菌増菌	発育促進	E.coli		
ブイヨン培地		P.aeruginosa		
ノイヨン培地	選択	S.aureus		
バイオレット・レッド・	発育促進及び鑑別	<i>E.coli</i> 及び		
胆汁酸・ブドウ糖カンテ				
ン培地		P.aeruginosa		
大腸菌試験				
一 一	発育促進	E.coli		
マッコンキー液体培地	選択	S.aureus		
マッコンキーカンテン培地	発育促進及び鑑別	E.coli		
サルモネラ試験				
	発育促進	Salmonella		
ラパポート・バシリアジ		enterica		
フハルート・ハンリアンス・サルモネラ増菌液体培		subsp.enterica		
		serovar		
地		Typhimurium 又		
		は		

		Salmonella
		enterica
		subsp.enterica
		serovar Abony
	選択	S.aureus
		Salmonella
		enterica
	発育促進及び鑑別	subsp.enterica
XLD (キシロース・リシ		serovar
\sim \cdot		Typhimurium 又
デソキシコール酸)カンテン	光月促進及い監別	は
培地		Salmonella
		enterica
		subsp.enterica
		serovar Abony
緑膿菌試験		
セトリミドカンテン培地	発育促進	P.aeruginosa
ヒトリミトカンノン培地	選択	E.coli
黄色ブドウ球菌試験		
マンニット・	発育促進及び鑑別	S.aureus
食塩カンテン培地	選択	E.coli
クロストリジア試験		
<u>クロストリジア試験</u> 強化クロストリジア培地	発育促進	Cl.sporogenes
	発育促進 発育促進	Cl.sporogenes Cl.sporogenes
強化クロストリジア培地	/ - 14 /	
強化クロストリジア培地 コロンビアカンテン培地	発育促進	Cl.sporogenes
強化クロストリジア培地 コロンビアカンテン培地 カンジダ・アルビカンス試験	/ - 14 /	
強化クロストリジア培地 コロンビアカンテン培地 カンジダ・アルビカンス試験 サブロー・	発育促進	Cl.sporogenes C.albicans

397 2.4. 試験法の適合性

- 398 被験製品ごとに、3.の関連段落に記載されたとおりに試料調
- 399 製する. 規定の増菌培地に混合する時に各試験菌を添加する.
- 400 試験菌は個別に接種する. また,接種した試験液中の菌数が
- 401 100 CFU以下相当となるような数の微生物を使用する.
- 402 3.の関連段落に記載されたとおりに試験する. ただし, 規定
- 403 された最短培養期間で試験する.
- 404 特定微生物は、3.に記載された鑑別反応と共に検出されなけ
- 405 ればならない.
- 406 製品に抗菌活性が認められる場合には、試験方法の変更が必
- 407 要になる(「I.生菌数試験」の3.4.3.を参照).
- 408 ある特定の製品において、規定された方法ではその微生物に
- 409 対する抗菌活性を中和することができない場合には、抑制され
- 410 た微生物はその製品中には存在しないと見なしてよい.
- 411 3. 製品の試験
- 412 3.1. 胆汁酸抵抗性グラム陰性菌
- 413 3.1.1. 試料調製及び前培養
- 414 被験製品を1 g以上採り、その10倍希釈液を「I.生菌数試
- 415 験」に記載したように調製するが、希釈液としてはソイビー
- 416 ン・カゼイン・ダイジェスト培地を用い、混合後、菌を蘇生さ
- 417 せるために $20 \sim 25 \mathbb{C}$ で培養する. ただし、増菌を促すほどの
- 418 時間であってはならない(通例2時間であり、5時間を超えない
- 419 こと).
- 420 3.1.2. 否定試験
- 421 他に規定されない限り, 3.1.1.で調製した製品1 gに相当する
- 422 量をモーゼル腸内細菌増菌ブイヨン培地に接種する. 30 \sim
- 423 35℃で24 ~ 48時間培養後, バイオレット・レッド・胆汁酸・
- 424 ブドウ糖カンテン培地に移植し、30~35℃で18~24時間培
- 425 養する.
- 426 集落の発育がみられない場合は、その製品は本試験に適合す

- 427 る.
- 428 3.1.3. 定量試験
- 429 3.1.3.1. 選択培養
- 430 3.1.1.に記載されている調製液及び/又はその希釈液であっ
- 431 て、それぞれ被験製品の $0.1~{\rm g}$ 、 $0.01~{\rm g}$ 、 $0.001~{\rm g}$ (又は $0.1~{\rm mL}$,
- 432 0.01 mL, 0.001 mL)相当量を、適量のモーゼル腸内細菌増菌
- 433 ブイヨン培地に接種する. 30 ~ 35℃で24 ~ 48時間培養後,
- 434 バイオレット・レッド・胆汁酸・ブドウ糖カンテン培地に各培
- 435 養液を移植し、30 ~ 35℃で18 ~ 24時間培養する.
- 436 3.1.3.2. 判定
- 437 集落の発育が認められた場合は、陽性と判定する。陽性結果
- 438 を与える製品の最小量と陰性結果を与える最大量に注目し、表
- 439 4.05-Ⅱ-2から細菌の推定数を求める.

表4.05-II-2 結果の判定

製品の各量	に対する結果	制 日 1 □ 7 /- 1 T		
0.1 g又は	0.01 g又は	10.001 a V/T	製品1g又は1mL 当たりの細菌の推定数	
0.1 mL	$0.01~\mathrm{mL}$	$0.001~\mathrm{mL}$		
+	+	+	10 ³ より大きい	
+	+	_	10 ³ より小さく, 10 ² より大	
			きい	
+	_	_	10 ² より小さく, 10より大	
			きい	
_	-	-	10より小さい	

440 3.2. 大腸菌

441 3.2.1. 試料調製及び前培養

- 442 被験製品を1 g以上採り, 「I.生菌数試験」に記載したよう
- 443 に調製した10倍希釈液の10 mL, あるいは1 g又は1 mL相当量
- 444 を(2.4.で決定した)適切な量のソイビーン・カゼイン・ダイジ
- 445 エスト培地に接種し、混合後、30 ~ 35℃で18 ~ 24時間培養
- 446 する.

447 3.2.2. 選択培養

- 448 容器を振り、ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地の1
- 449 mLをマッコンキー液体培地100 mLに接種する. 42 ~ 44℃で
- 450 24~ 48時間培養後、マッコンキーカンテン培地に移植し、30
- 451 ~ 35℃で18~72時間培養する.

452 3.2.3. 判定

- 453 集落の発育が認められた場合は陽性を疑い、同定試験により
- 454 確認する.
- 455 集落が存在しないか、又は同定試験において陰性と判定され
- 456 た場合には、その製品は本試験に適合する.

457 3.3. サルモネラ

458 3.3.1. 試料調製及び前培養

- 459 被験製品を10 g又は10 mL採り, (2.4.で決定した)適量のソ
- 460 イビーン・カゼイン・ダイジェスト培地に接種し、混合後、
- 461 30 ~ 35℃で18 ~ 24時間培養する.

462 3.3.2. 選択培養

- 463 ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地 $0.1~\mathrm{mL}$ をラパポ
- 464 ート・バシリアジス・サルモネラ増菌液体培地10 mLに接種す
- 465 る. 30 ~ 35℃で18 ~ 24時間培養後, XLDカンテン培地に移
- 466 植し、30~35℃で18~48時間培養する.

467 3.3.3. 判定

- 468 十分に発育した赤色集落が認められた場合は、中心部の黒点
- 469 の有無に関わらず陽性を疑い、同定試験により確認する.
- 470 記載されている種類の集落が存在しないか、又は同定試験に

7 4.05 微生物限度試験法

- 471 おいて陰性と判定された場合には、その製品は本試験に適合す
- 472 る.
- 473 3.4. 緑膿菌
- 3.4.1. 試料調製及び前培養 474
- 被験製品を1g以上採り,「I.生菌数試験」に記載したよう 475
- 476 に調製した10倍希釈液の10 mL, あるいは1 g又は1 mL相当量
- を(2.4.で決定した)適量のソイビーン・カゼイン・ダイジェス 477
- ト培地に接種して混合し、30 ~ 35℃で18 ~ 24時間培養する. 532 478
- 経皮吸収パッチを試験するときは、「I.生菌数試験」の3.4.1.
- 480 に記載したように調製し、1パッチ相当量を滅菌メンブランフ
- 481 ィルターでろ過し, そのメンブランフィルターを100 mLのソ
- 482 イビーン・カゼイン・ダイジェスト培地中に投入する.
- 3.4.2. 選択培養 483
- セトリミドカンテン培地に移植し、 $30 \sim 35$ ℃で $18 \sim 72$ 時 484
- 485 間培養する
- 3.4.3. 判定 486
- 集落の発育が認められた場合は陽性を疑い、同定試験により 487
- 確認する。 488
- 489 集落が存在しないか、又は同定試験において陰性と判定され
- 490 た場合には、その製品は本試験に適合する.
- 491 3.5. 黄色ブドウ球菌
- 492 3.5.1. 試料調製及び前培養
- 493 被験製品を1 g以上採り、「I.生菌数試験」に記載したよう
- に調製した10倍希釈液の10 mL, あるいは1 g又は1 mL相当量 494
- 495 を(2.4.で決定した)適量のソイビーン・カゼイン・ダイジェス
- ト培地に接種して混合し、30~35℃で18~24時間培養する. 496
- 497 経皮吸収パッチを試験するときは,「I.生菌数試験」の3.4.1.
- に記載したように調製した1パッチ相当量を滅菌メンブランフ 498 ィルターでろ過し、そのメンブランフィルターを100 mLのソ 499
- イビーン・カゼイン・ダイジェスト培地中に投入する. 500
- 3.5.2. 選択培養 501
- 502 マンニット・食塩カンテン培地に移植し、30 ~ 35℃で18
- 503 ~ 72時間培養する.
- 504 3.5.3. 判定
- 黄色の帯に囲まれた黄色又は白色集落の発育が認められた場
- 506 合は陽性を疑い、同定試験により確認する.
- 507 記載されている種類の集落が存在しないか、又は同定試験に
- 508 おいて陰性と判定された場合には、その製品は本試験に適合す
- 509 る.
- 510 3.6. クロストリジア
- 511 3.6.1. 試料調製及び加熱処理
- 被験製品を2g又は2mL以上採り、「I.生菌数試験」に記 512
- 513 載したように10倍希釈試料液(最低20 mL以上)を調製する. 調
- 514 製した試料液を少なくとも10 mLずつ2本の容器に分注し、1
- 515 本は80℃で10分間加熱後,速やかに冷却し,他の1本は加熱し
- 516 ない.
- 517 3.6.2. 選択培養
- それぞれから10 mL又は被験製品1 g若しくは1 mL相当量を
- 519 2.4.で決定した適量の強化クロストリジア培地に接種し、嫌気
- 520 的条件下で30 ~ 35℃で48時間培養する. 培養後, コロンビア
- 521カンテン培地に各容器から移植し、嫌気的条件下で30~35℃
- 522 で48~72時間培養する.
- 523 3.6.3. 判定
- カタラーゼ反応陰性の桿菌(芽胞を有するか又は有しない)の 524

- 525 嫌気的発育が認められた場合は、陽性が示唆される.この場合
- 526 は同定試験を行い確認する.
- 527 コロンビアカンテン培地に定型集落の発育がみられないか,
- 528 又は同定試験において陰性と判定された場合には、その製品は
- 529 本試験に適合する.
- 530 3.7. カンジダ・アルビカンス
- 531 3.7.1. 試料調製及び前培養
- 被験製品を「1.生菌数試験」に記載したように調製する.
- 533 その10 mL, あるいは1 g又は1 mL以上に相当する量を100
- 534 mLのサブロー・ブドウ糖液体培地に接種して混合し、30 ~
- 535 35℃で3~5日間培養する.
- 536 3.7.2. 選択培養
- サブロー・ブドウ糖カンテン培地に移植し、 $30 \sim 35$ [°]Cで24 537
- 538 ~ 48時間培養する.
- 539 373 判定
- 白色集落の発育が認められた場合は陽性を疑い、同定試験に 540
- 541 より確認する.
- そのような集落が存在しないか、又は同定試験において陰性 542
- 543 と判定された場合には、その製品は本試験に適合する.
- 544 なお,以下のセクションは情報提供を目的に記載する.
- 545 4. 推奨される溶液及び培地
- 546 以下の溶液及び培地は、薬局方の微生物試験で規定されてい
- 547 る目的にかなったものである。適合性が確認されれば、他の培
- 548 地を用いてもよい.
- 549 (i) リン酸緩衝液, pH 7.2
- 水と保存緩衝液を混合(800:1)して調製し、滅菌する. 550
- 551 保存緩衝液:リン酸二水素カリウム34 gを500 mLの水で溶
- 解し, 水酸化ナトリウム試液でpH 7.0 ~ 7.4に調整後, 552
- 553 水を加えて1000 mLとし、混合する. 容器に分注して滅
- 菌する. 2~8℃で保存する. 554
- 555 (ii) ペプトン食塩緩衝液, pH 7.0

リン酸二水素カリウム	$3.6~\mathrm{g}$
リン酸水素二ナトリウム二水和物	$7.2~\mathrm{g}$
(リン酸塩0.067 molに相当する)	
塩化ナトリウム	$4.3~\mathrm{g}$
ペプトン(肉製又はカゼイン製)	1.0 g
-de	1000 T

- 確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌する. 556
- 557 (iii) ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地

カゼイン製ペプトン	17.0 g
ダイズ製ペプトン	3.0 g
塩化ナトリウム	5.0 g
リン酸水素二カリウム	2.5 g
ブドウ糖一水和物	2.5 g
水	1000 mL

- 滅菌後のpHが25℃で7.1 \sim 7.5になるようにpHを調整する. 558
- 559 確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌する.
- 560 (iv) ソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地

8 4.05 微生物限度試験法

	カゼイン製ペプトン	$15.0~\mathrm{g}$		ゼラチン製ペプトン	$20.0 \mathrm{~g}$
	ダイズ製ペプトン	5.0 g		乳糖一水和物	10.0 g
	塩化ナトリウム	$5.0~\mathrm{g}$		乾燥ウシ胆汁	$5.0~\mathrm{g}$
	カンテン	15.0 g		ブロモクレゾールパープル	10 mg
	水	1000 mL		水	1000 mL
561 562	滅菌後のpHが25℃で7.1 確認されたサイクルで高圧	~ 7.5になるようにpHを調整する. 蒸気滅菌する.	579 580	滅菌後のpHが25℃で7.1 ~ 7 確認されたサイクルで高圧蒸気減	7.5になるようにpHを調整する. 成菌する.
563	(v) サブロー・ブドウ糖:	カンテン培地	581	(xi) マッコンキーカンテン培地	<u>t</u>

ブドウ糖 40.0 gペプトン(肉製及びカゼイン製1:1) $10.0 \mathrm{g}$ カンテン 15.0 g $1000 \; \mathrm{mL}$ 水

- 564 滅菌後のpHが25 \mathbb{C} で $5.4 \sim 5.8$ になるようにpHを調整する.
- 565 確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌する.
- 566 (vi) ポテト・デキストロースカンテン培地

ジャガイモ浸出液 200 g ブドウ糖 $20.0 \mathrm{g}$ カンテン $15.0 \mathrm{g}$ 水 $1000~\mathrm{mL}$

- 滅菌後のpHが25℃で $5.4 \sim 5.8$ になるようにpHを調整する. 567
- 確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌する. 568
- (vii) サブロー・ブドウ糖液体培地 569

ブドウ糖 20.0 gペプトン(肉製及びカゼイン製1:1) 10.0 g $1000 \, \mathrm{mL}$

- 滅菌後のpHが25℃で $5.4 \sim 5.8$ になるようにpHを調整する. 570
- 571 確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌する.
- 572 (viii) モーゼル腸内細菌増菌ブイヨン培地

ゼラチン製ペプトン	$10.0 \mathrm{~g}$
ブドウ糖一水和物	$5.0~\mathrm{g}$
乾燥ウシ胆汁	$20.0 \mathrm{\ g}$
リン酸二水素カリウム	$2.0~\mathrm{g}$
リン酸水素二ナトリウム二水和物	8.0 g
ブリリアントグリン	$15~\mathrm{mg}$
水	$1000~\mathrm{mL}$

- 加熱後のpHが25 \mathbb{C} で7.0 ~ 7.4になるようにpHを調整する. 573
- 100℃で30分間加熱し、直ちに冷却する. 574
- (ix) バイオレット・レッド・胆汁酸・ブドウ糖カンテン培地

酵母エキス	3.0 g	
ゼラチン製ペプトン	7.0 g	
胆汁酸塩	$1.5~\mathrm{g}$	
塩化ナトリウム	5.0 g	
ブドウ糖一水和物	10.0 g	
カンテン	15.0 g	
ニュートラルレッド	30 mg	
クリスタルバイオレ	ット 2 mg	
水	$1000~\mathrm{mL}$	

- 576 加熱後のpHが25℃で7.2 ~ 7.6になるようにpHを調整する.
- 煮沸するまで加熱する. オートクレーブで加熱してはならない.
- 578 (x) マッコンキー液体培地

(xi) マッコンキーカンテン培地	
ゼラチン製ペプトン	17.0 g
ペプトン(肉製及びカゼイン製)	$3.0~\mathrm{g}$
乳糖一水和物	$10.0~\mathrm{g}$
塩化ナトリウム	$5.0~\mathrm{g}$
胆汁酸塩	$1.5~\mathrm{g}$
カンテン	$13.5 \mathrm{~g}$
ニュートラルレッド	30 mg
クリスタルバイオレット	1 mg
水	$1000~\mathrm{mL}$

582滅菌後のpHが25 \mathbb{C} で $6.9 \sim 7.3$ になるようにpHを調整する.

- 583 絶えず振り混ぜながら1分間煮沸させてから、確認されたサイ
- 584 クルで高圧蒸気滅菌する.
- (xii) ラパポート・バシリアジス・サルモネラ増菌液体培地 585

ダイズ製ペプトン	$4.5~\mathrm{g}$
塩化マグネシウム六水和物	$29.0~\mathrm{g}$
塩化ナトリウム	8.0 g
リン酸水素二カリウム	$0.4 \mathrm{~g}$
リン酸二水素カリウム	$0.6~\mathrm{g}$
マラカイトグリーン	36 mg
水	1000 mL

- 586 若干加温しながら溶かし、115℃を超えない温度で、確認さ
- 587 れたサイクルで高圧蒸気滅菌する. 加熱及び高圧蒸気滅菌後の
- 588 pH \dot{m} 25℃ \dot{m} 5.0 \sim 5.4 \dot{m} 5.4 \dot{m} 5.25℃ \dot{m} 5.0 \sim 5.4 \dot{m} 5.4 \dot{m} 5.25℃ \dot{m} 5.80 pH \dot{m} 5.25℃ \dot{m} 5.25 \dot{m} 5.25℃ \dot{m} 5
- 589 (Xiii) XLD (キシロース・リシン・デソキシコール酸)カンテン
- 590 培地

$3.5~\mathrm{g}$
$5.0~\mathrm{g}$
$7.5~\mathrm{g}$
$7.5~\mathrm{g}$
$5.0~\mathrm{g}$
$3.0~\mathrm{g}$
80 mg
$13.5~\mathrm{g}$
$2.5~\mathrm{g}$
$6.8~\mathrm{g}$
$0.8~\mathrm{g}$
$1000~\mathrm{mL}$

- 591 加熱後のpHが25℃で7.2 \sim 7.6になるようにpHを調整する.
- 592 煮沸するまで加熱し、50℃まで冷却してからペトリ皿に注ぎ
- 593 込む. オートクレーブで加熱してはならない.
- 594 (xiv) セトリミドカンテン培地

9 4.05 微生物限度試験法

ゼラチン製ペプトン	$20.0 \mathrm{\ g}$
塩化マグネシウム	1.4 g
硫酸カリウム	10.0 g
セトリミド	0.3 g
カンテン	13.6 g
水	$1000~\mathrm{mL}$
グリセリン	10.0 mL

- 595 振り混ぜながら加熱して1分間煮沸する. 滅菌後のpHが
- 596 25℃で7.0 \sim 7.4になるようにpHを調整する. 確認されたサイ
- 597 クルで高圧蒸気滅菌する.
- 598 (XV) マンニット・食塩カンテン培地

カゼイン製ペプトン	$5.0~\mathrm{g}$
肉製ペプトン	$5.0~\mathrm{g}$
牛肉エキス	1.0 g
Dーマンニトール	$10.0 \mathrm{~g}$
塩化ナトリウム	$75.0~\mathrm{g}$
カンテン	$15.0~\mathrm{g}$
フェノールレッド	$25~\mathrm{mg}$
水	1000 mL

- 599 振り混ぜながら加熱して1分間煮沸する.滅菌後のpHが
- 600 25℃で $7.2 \sim 7.6$ になるようにpHを調整する. 確認されたサイ
- 601 クルで高圧蒸気滅菌する.
- 602 (xvi) 強化クロストリジア培地

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

- 603 カンテンを水和させ、絶えずかき混ぜながら煮沸するまで加
- 604 熱して溶かす. 必要ならば、滅菌後のpHが25 $\mathbb C$ でおよそ6.6
- 605 \sim 7.0になるようにpHを調整する. 確認されたサイクルで高
- 606 圧蒸気滅菌する.
- 607 (XVII) コロンビアカンテン培地

カゼイン製ペプトン	10.0 g
肉浸出物のペプシン消化物	5.0 g
心筋浸出物のパンクレアチン消化物	3.0 g
酵母エキス	5.0 g
トウモロコシデンプン	1.0 g
塩化ナトリウム	5.0 g
カンテン(ゲル強度に従って)	$10.0 \sim 15.0~\mathrm{g}$
水	$1000~\mathrm{mL}$

- 608 カンテンを水和させ、絶えずかき混ぜながら煮沸するまで加
- 609 熱して溶かす. 必要ならば、滅菌後のpHが25 $\mathbb C$ で7.1 \sim 7.5に
- 610 なるようにpHを調整する. 確認されたサイクルで高圧蒸気滅
- 611 菌する. 45 ~ 50℃まで冷却後,必要に応じ,ゲンタマイシン
- 612 塩基20 mgに相当する量のゲンタマイシン硫酸塩を加えてペト
- 613 リ皿に注ぎ込む.

1 4.06 無菌試験法

- 2 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.
- 3 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
- 4 り示す.
- 5 無菌試験法は、無菌であることが求められている原薬又は製
- 6 剤に適用される. 本試験に適合する結果が得られても、それは
- 7 単に本試験条件下で調べた検体中に汚染微生物が検出されなか
- 8 ったことを示しているだけである.

9 1. 微生物汚染に対する予防措置

- 10 無菌試験は無菌条件下で行われる. このため, 試験環境は無
- 11 菌試験の実施に適したものでなければならない. 汚染を避ける
- 12 ためにとられる予防措置は、本試験で検出されるべきいかなる
- 13 微生物にも影響を与えてはならない. 作業区域の適切な環境モ
- 14 ニタリング及び適切な汚染防止措置の実施によって、本試験の
- 15 実施状態が適切であることを定期的に監視する.

16 2. 培地及び培養温度

- 17 培地は、次のように調製するか、又は培地性能試験に適合す
- 18 る場合は同等の市販培地も使用できる. 無菌試験用として適し
- 19 ている培地は次のとおりである. 液状チオグリコール酸培地は,
- 20 嫌気性細菌の培養を主目的としているが、好気性細菌も検出で
- 21 きる. ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地は, 真菌及び
- 22 好気性細菌の培養に適している.

23 (i) 液状チオグリコール酸培地

Lーシスチン	$0.5~\mathrm{g}$
カンテン	$0.75~\mathrm{g}$
塩化ナトリウム	$2.5~\mathrm{g}$
ブドウ糖(一水和物/無水)	$5.5/5.0~\mathrm{g}$
酵母エキス(水溶性)	$5.0~\mathrm{g}$
カゼイン製ペプトン	$15.0~\mathrm{g}$
チオグリコール酸ナトリウム	$0.5~\mathrm{g}$
又はチオグリコール酸	$0.3~\mathrm{mL}$
レザズリン溶液(1→1000),用時調製	$1.0~\mathrm{mL}$
水	$1000~\mathrm{mL}$

(滅菌後のpH 7.1±0.2)

- 24 L-シスチン, カンテン, 塩化ナトリウム, ブドウ糖, 酵母
- 25 エキス(水溶性)及びカゼイン製ペプトンを水と混合し、加熱し
- 26 て溶かした後、チオグリコール酸ナトリウム又はチオグリコー
- 27 ル酸を加えて溶かし、必要ならば水酸化ナトリウム試液を加え、
- 28 滅菌後のpHが 7.1 ± 0.2 になるように調整する. 必要ならば,
- 29 溶液を煮沸しないように加熱し、温かいうちに湿らせたろ紙を
- 30 用いてろ過する. レザズリン溶液(1→1000)を加え, よく混和
- 31 した後、培養終了時に培地の淡赤色部分が上部1/2以下にと
- 32 どまるような表面積と深さの比をもつ容器に所定量ずつ分注し、
- 33 バリデートされた条件下で滅菌する. 培地を保存する必要があ
- 34 る場合にはあらかじめ気密容器に入れて滅菌し、 $2\sim 25 {\mathbb C}$ で
- 35 保存する. 培地がその上部1/3を超えて淡赤色となった場合
- 36 は、その淡赤色が消失するまで培地容器を水浴中又は流通蒸気
- 37 中で加熱し、容器中への汚染空気の侵入を防ぎながら急速に冷
- 38 却することで1回だけ使用できる. バリデートされた期間を超
- 39 えて、保存した培地を使用してはならない.
- 40 液状チオグリコール酸培地は、30 ~ 35℃で培養する. メン

- 41 ブランフィルター法を適用できない水銀系の防腐剤を含む製品
- 42 に対しては、培地性能試験に適合するなら、ソイビーン・カゼ
- 43 イン・ダイジェスト培地の代わりに液状チオグリコール酸培地
- 44 を用い、20~25℃で培養することができる.
- 45 別に規定する場合は、次のように調製した変法チオグリコー
- 46 ル酸培地を用いることができる. カンテンとレザズリン溶液(1
- 47 →1000)を除き、液状チオグリコール酸培地と同じ成分で調製
- 48 し、バリデートされた条件下で滅菌する. 滅菌後のpHが7.1±
- 49 0.2になるように調整し、使用直前に水浴中で加熱する.変法
- 50 チオグリコール酸培地は嫌気条件下で30~35℃で培養する.

51 (ii) ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地

カゼイン製ペプトン	$17.0~\mathrm{g}$
ダイズ製ペプトン	$3.0~\mathrm{g}$
塩化ナトリウム	$5.0~\mathrm{g}$
リン酸水素二カリウム	$2.5~\mathrm{g}$
ブドウ糖(一水和物/無水)	$2.5/2.3~\mathrm{g}$
水	$1000~\mathrm{mL}$

(滅菌後のpH 7.3±0.2)

- 52 全成分を水に溶かし、若干加温して溶液にする.溶液を室温
- 53 に冷却し、必要ならば水酸化ナトリウム試液を加え、滅菌後の
- 54 pHが7.3±0.2になるように調整する. 必要ならばろ過をし,
- 55 適当な容器に所定量ずつ分注し、バリデートされた条件下で滅
- 56 菌する. 直ちに使用しない場合は、あらかじめ気密容器に入れ
- 57 て滅菌し、2 ~ 25℃で保存する. バリデートされた期間を超
- 58 えて保存した培地を使用してはならない.
- 59 ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地は、 $20 \sim 25$ ℃で
- 60 培養する.

61 3. 培地の適合性

- 62 培地は、次の試験に適合すること、この試験は、製品の無菌
- 63 試験実施前に、又は並行して行うことができる.

64 3.1. 無菌性

65 培地の一部を14日間培養するとき、微生物の増殖を認めな

66 V.

67 3.2. 好気性菌,嫌気性菌及び真菌に対する培地性能試験

- 68 市販液体培地及び粉末培地又は各成分から調製した培地の各
- 69 バッチについて試験を行うこと. 適切な微生物株を表4.06-1
- 70 に示す.

75

80

- 71 液状チオグリコール酸培地には,次に示す少数(100 CFU以
- 72 下)の微生物を接種する. それぞれの微生物に対しては別々の
- 73 培地容器を用いる.

74 Clostridium sporogenes

Pseudomonas aeruginosa

76 Staphylococcus aureus

77 ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地には、次に示す少

78 数(100 CFU以下)の微生物を接種する. それぞれの微生物に対

79 しては別々の培地容器を用いる.

Aspergillus brasiliensis

81 Bacillus subtilis

82 Candida albicans

83 細菌の場合は3日間、真菌の場合は5日間をそれぞれ超えな

84 いで培養する.

85 接種菌の継代数は、シードロット培養管理手法(シードロッ

86 トシステム)を採用することにより、マスターシードロットか

- 87 ら5代を超えないようにする.
- 微生物の増殖が肉眼で明らかに観察された場合には、当該培 88
- 地は基準に適合している. 89

表4.06-1 培地性能試験及び手法の適合性試験に適してい ス試験田苺株

る 試験用風休	
好気性細菌	
Staphylococcus aureus	ATCC 6538, CIP 4.83, NCTC
	10788,
	NCIMB 9518, NBRC 13276
Bacillus subtilis	ATCC 6633, CIP 52.62,
	NCIMB 8054, NBRC 3134
Pseudomonas aeruginosa	ATCC 9027, NCIMB 8626,
	CIP 82.118, NBRC 13275
嫌気性細菌	
Clostridium sporogenes	ATCC 19404, CIP 79.3, NCTC 532
	又はATCC 11437, NBRC 14293
真菌	
Candida albicans	ATCC 10231, IP 48.72, NCPF
	3179,
	NBRC 1594
Aspergillus brasiliensis	ATCC 16404, IP 1431.83,
	IMI 149007, NBRC 9455

90 4. 手法の適合性試験

- 次に述べる変更点以外は、「5.製品の無菌試験」に示した方 91 法と、厳密に同じ方法で試験を行う. 92
- 93 (i) メンブランフィルター法:試験に供された容器の内容
- 物をろ過した後,最終回の洗浄液に試験用菌株を100 CFU 94
- 95 以下加えたものをろ過する.
- (ii) 直接法:試験に供された容器の内容物を培地に加えた 96
- 後, 試験用菌株100 CFU以下をその培地に接種する. 97 どちらの接種方法においても、「3.2.好気性菌、嫌気性菌及 98
- び真菌に対する培地性能試験」に示した菌株を用いる. 陽性対 99
- 照として培地性能試験を行う. 培地を含む全ての容器は規定の 100
- 101 温度で最長5日間培養する.
- 培養後、陽性対照に匹敵する肉眼的に明瞭な増殖が得られれ 102
- ば、被験製品は本試験条件下で抗菌活性を持たないか、又は抗 103
- 菌活性が十分に除去されたものとみなす. 当該手法は適切であ 104
- り、試験条件を変更する必要はない。 105
- 106 被験製品の存在下で陽性対照に匹敵する肉眼的に明瞭な増殖
- 107 が得られなければ、被験製品は当該試験条件下では十分除去で
- きない抗菌活性を有している. この場合, 抗菌活性を除去する 108
- ために条件を変えて手法の適合性試験を繰り返す. 109
- 110 手法の適合性試験を行うのは、新しい製品に無菌試験を行う
- 場合及び試験の実施条件に変更があった場合である. 111
- 112 手法の適合性試験は被験製品の無菌試験と同時に行うことも
- できる. 113

5. 製品の無菌試験 114

- 試験はメンブランフィルター法又は直接法によって行われる. 115
- 試験には適切な陰性対照を置くこと. メンブランフィルター法 116
- 117 は、ろ過可能な製品に適用する. 例えば、ろ過可能な水性、ア
- ルコール性又は油性の製品及び本試験条件下で抗菌力を有しな 118
- い水性又は油性の溶剤に混和若しくは溶解する製品に対して用 119
- 120 いる.
- 121 5.1. メンブランフィルター法
- 122 メンブランフィルターは、微生物の捕集効率が確立されてい
- る公称孔径が0.45 μm以下のものを用いる. 例えば, 水溶性, 123

- 124 油性又は低濃度のアルコール性溶液にはセルロースナイトレー
- トフィルターを用い、高濃度のアルコール性溶液にはセルロー 125
- スアセテートフィルターを用いる. 抗生物質のような医薬品に 126
- は、別途適切なフィルターが必要な場合もある. 127
- 次に示す手法は,直径約50 mmのメンブランフィルターの 128
- 129 使用を想定している. もし異なる直径のフィルターを用いる場
- 130 合には、希釈及び洗浄液の容量はそれに応じて調製すべきであ
- 131 る、ろ過器やメンブランフィルターは適切な方法で滅菌する.
- ろ過装置は、無菌条件下で被験溶液を導入・ろ過でき、メンブ 132
- 133 ランフィルターの無菌的取りはずしと培地への移植ができるか、
- 134 又はろ過器そのものに培地を加えて培養するのに適するように
- 135 設計されていなければならない.
- 136 (i) 水性液剤:1 g/Lの肉製又はカゼイン製ペプトン溶液(pH
- 137 7.1±0.2)のような無菌希釈液の少量をろ過器中のメンブラン
- フィルター上に注ぎろ過する. 希釈液には, 例えば抗生物質が 138 試験対象の場合には、適切な中和剤や不活化剤を加えることが
- できる. 140

139

- 試験すべき容器の内容物を必要なら手法の適合性試験で選ん 141
- 142 だ無菌希釈液の量で希釈後、表4.06-2に示した量より少なく
- 143 ならないように、1枚又は複数のメンブランフィルター上に移
- し、直ちにろ過する. 当該製品が抗菌活性を有している場合に 144
- は、手法の適合性試験で用いた無菌希釈液の量でメンブランフ
- 146 ィルターを3回以上洗浄する.手法の適合性試験において抗菌
- 147 活性を十分に除去できないことが立証されていても、メンブラ
- ンフィルター当たり100 mLの洗浄液で5回を超えては洗浄し
- 149 ないこと、メンブランフィルターをろ過器から外し、半分に切
- 150 断するか、あらかじめ試料溶液を二等分し、それぞれにつき同 一のろ過操作を行うことによって得られた2枚のメンブランフ 151
- ィルターをそれぞれの培地に入れる. 各培地の量は、手法の適 152
- 153 合性試験で確立した量を用いる. 又はメンブランフィルターを
- 154 装着したろ過器内に試料溶液を二等分にろ過後、それぞれの培
- 地を加える. 培地を14日間以上培養する. 155
- 156 (ii) 水溶性固形剤:各培地に対し、表4.06-2に規定する量
- 157 以上を用いる. 添付の溶剤, 注射用水, 生理食塩液又は1 g/L
- 肉製若しくはカゼイン製ペプトン中性溶液のような適切な溶剤 158
- 159 に溶解し、選んだ溶剤に適したメンブランフィルターを用いて
- 「5.1.(i)水性液剤」に示したように試験を行う. 160
- 161 (iii) 油及び油性液剤:各培地に対し,表4.06-2に規定する
- 162 量以上を用いる. 粘度の低い油及び油性液剤は、希釈せずに乾
- 163 いたメンブランフィルターでろ過する. 粘稠性の油は, 当該試
- 164 験条件下で抗菌性がないことが立証されたミリスチン酸イソプ
- ロピルのような適切な無菌溶剤で希釈できる.油が自重により 165
- メンブランフィルターに浸透した後、徐々に加圧又は吸引する 166
- ことによってろ過する. 手法の適合性試験で適切であることが 167
- 168 証明されている濃度の適切な乳化剤(例えば10 g/Lポリソルベ
- 169 ート80)を含む1 g/L肉製又はカゼイン製ペプトン中性溶液のよ
- 170 うな適切な無菌溶液を用い、メンブランフィルター当たり約
- 100 mLずつで少なくとも3回洗浄する. 「5.1. (i)水性液剤」 171
- 172 に示したようにメンブランフィルターを培地に移す、又はろ過
- 173 器に培地を加え、同じ温度で同じ期間培養する.
- 174 (iv) 軟膏剤及びクリーム: 各培地に対し, 表4.06-2に規定
- 175 する量以上を用いる. 脂肪基剤の軟膏剤や油中水型の乳剤は上
- 176 述のようにミリスチン酸イソプロピルで1%に希釈する. 必要 177 ならば40[°]C以下で加温する. 例外的な場合で44[°]C以下までの

3 4.06 無菌試験法

178 加温が必要なこともある. できるだけ迅速にろ過した後,179 「5.1. (iii)油及び油性液剤」に示したように操作を進める.

表4.06-2 各培地当たりの最少試料採取量

×	こ 7 0 成 7 成 7 不 4 至
容器の内容量	他に規定されていない限り
	それぞれの培地に接種する
	最少量
液剤	
1 mL未満	全量
1 mL以上40 mL以下	半量, ただし1 mL以上
40 mL超100 mL以下	20 mL
100 mL超	10%, ただし20 mL以上
抗生物質の液剤	1 mL
懸濁又は乳化して用いる	200 mg以上
非水溶性医薬品,	
クリーム又は軟膏剤	
固形剤	
50 mg未満	全量
50 mg以上300 mg未	半量,ただし50 mg以上
満	
300 mg以上5 g以下	150 mg
5 g超	500 mg

180 5.2. 直接法

- 181 別に規定するほか,表4.06-2に示す量の製品を,その容量182 が培地容量の10%を超えないように培地に直接接種する.被
- 183 験製品が抗菌活性を有する場合は、適切な中和剤で中和した後
- 184 に、又は十分な量の培地で希釈することによって試験を行う。
- 185 大容量の製品を使用する必要があるとき、接種による希釈影響
- 186 を考慮に入れて高濃度の培地を用いる方が好ましい場合もある.
- 187 適切な場合は、高濃度培地を容器内の製品に直接加えることも
- 188 可能である.
- 189 (i) 油性液剤:手法の適合性試験において適切であること
- 190 が証明された適切な乳化剤を適切な濃度に加えた(例えば10
- 191 g/Lポリソルベート80)培地を用いる.
- 192 (ii) 軟膏剤及びクリーム:1g/L肉製又はカゼイン製ペプト
- 193 ン中性溶液のような適切な無菌希釈液中で、選択された乳化
- 194 剤で乳化することにより約1:10に希釈する.この希釈物を
- 195 乳化剤を含まない培地に移植する.
- 196 接種した培地は14日間以上培養する. 培養を培養期間中に
- 197 数回観察する.油性製品を含む培養は観察日ごとに穏やかに振
- 198 る. ただし、嫌気性菌の検出のために液状チオグリコール酸培
- 199 地を用いている場合は、嫌気条件を維持するために振とうや混
- 200 合は最小限に保つ.

201 6. 観察と結果の判定

- 202 培養期間中及び最終日に、培地に肉眼的な微生物の増殖があ
- 203 るかどうかを調べる. 被験材料が培地を混濁させ、微生物増殖
- 204 の有無を肉眼的に容易に判定できない場合には、培養開始から
- 205 14日後に当該培地の一部(1 mL以上)を同じ培地の新たな容器
- 206 に移し、元の培地と移植した培地の両方を4日間以上培養する.
- 207 微生物の増殖が観察されない場合は、被験製品は無菌試験に
- 208 適合する. 微生物の増殖が観察された場合は、当該被験製品に
- 209 無関係な原因により試験が無効であったことを明確に証明でき
- 210 なければ、被験製品は無菌試験に適合しない。以下の条件のう
- 211 ち一つ以上を満たした場合のみ当該試験は無効と考えられる.
- 212 (i) 無菌試験施設の微生物学的モニタリングデータに問題213 が認められた場合
- 214 (ii) 無菌試験中に用いた試験方法を調査した結果, 問題が

215 認められた場合

- 216 (iii) 陰性対照中に微生物の増殖が認められた場合
- 217 (iv) 当該無菌試験から分離された微生物の同定後,この菌
- 218 種の増殖が無菌試験実施中に用いた材料及び手技又はそのい
- 219 ずれかに問題があると明らかに判断される場合
- 220 試験が無効であることが判明したら、初回試験と同じ数の容
- 221 器を用いて再試験を行う. 再試験において微生物の増殖が観察
- 222 されない場合は、被験製品は無菌試験に適合する. 再試験にお
- 223 いて微生物の増殖が観察された場合には、被験製品は無菌試験
- 224 に適合しない.

225 7. 無菌試験への適合が要求される注射剤及び眼軟膏剤, 点眼

226 剤等の非注射剤への試験の適用

- 227 メンブランフィルター法を用いる場合は、可能ならいつでも
- 228 容器内の全量を用いる. ただし、表4.06-2に示す量以上を用
- 229 いる. 必要ならば1 g/L肉製又はカゼイン製ペプトン中性溶液
- 230 のような適切な無菌溶液で約100 mLになるよう希釈する.
- 231 直接法を用いる場合は、他に規定されていなければ表4.06-
- 232 2に示す量を用いる. 被験製品の同じ試料について細菌及び真
- 233 菌に対する無菌試験を行う. 1容器中の内容量が両試験を行う
- 234 のに不十分な場合は、異なる培地に接種するのに2容器以上の
- 235 内容物を用いる.

236 8. 最少供試個数

237 最少供試個数は、ロット当たりの製造個数に応じて、表4.06 238 -3に示す個数を用いる.

表4.06-3 最少供試個数

ロット当たりの製造個数*1	他に規定されていない限り,
	それぞれの培地当たりの
	最少供試個数*2
注射剤	
100容器以下	10%又は4容器のうち多い方
101容器以上500容器以下	10容器
501容器以上	2%又は20容器 (表示量が100
	mL以上の製剤の場合は, 10容
	器)◆のうち少ない方
眼軟膏剤, 点眼剤等の非注射剤	
200容器以下	5%又は2容器のうち多い方
201容器以上	10容器
単回使用製品の場合は、上	
欄の注射剤についての規定	
を適用する	
固形バルク製品	
4容器以下	各容器
5容器以上50容器以下	20%又は4容器のうち多い方
51容器以上	2%又は10容器のうち多い方
*1	- IB A V - V - I - IBBV V - V - B - I - W - V - B

^{*1} ロット当たりの製造個数が不明の場合には、本欄に示した最大数を用いること。

239

^{*2 1}容器の内容量が二つの培地に接種するのに十分な場合は、本欄は両 培地合わせて必要な供試容器数を示す。

1 5. 生薬試験法

2 5.01 生薬試験法

- 3 生薬試験法は、生薬総則に規定する生薬に適用する試験法で
- 4 ある.

5 1. 試料の採取

- 6 別に規定するもののほか、次の方法によって試料を採取し、
- 7 必要ならば気密容器に保存する.
- 8 (i) 小形の生薬, 切断生薬及び粉末生薬は, よくかき混ぜた
- 9 後, 試料50~250gを採取する.
- 10 (ii) 大形の生薬はよくかき混ぜた後, 試料250 ~ 500 gを採
- 11 取する.
- 12 (iii) 1個の質量が100 g以上の生薬は5個以上を採取し、試料
- 13 とするか、又は生薬を適当な大きさに切断してよくかき混ぜた
- 14 後, 試料500 g以上を採取する.

15 2. 分析用試料の調製

- 16 試料をよく混ぜ、粉末生薬はそのまま、粉末生薬でないもの
- 17 は、別に規定するもののほか、粉末とし、もし、粉末にできな
- 18 いものは、なるべく細かくした後、薄く広げて平均した部分を
- 19 とり、分析用試料とする. 必要ならば気密容器に保存する.

20 3. 鏡検

21 3.1. 装置

- 22 光学顕微鏡を使用する. 対物レンズは10倍及び40倍を,接
- 23 眼レンズは10倍を用いる.

24 3.2. 鏡検用プレパラートの作成

- 25 (i) 切片:切片をスライドガラス上にとり, 封入剤1 ~ 2滴
- 26 を滴加した後、気泡が封入されないように注意してカバーガラ
- 27 スで覆う. 観察に用いる切片の厚さは、通例、 $10 \sim 20~\mu m$ と
- 28 する.
- 29 (ii) 粉末: 粉末の試料約1 mgをスライドガラス上にとり, 膨
- 30 潤剤 $1\sim 2$ 滴を滴加し,気泡が入らないように小ガラス棒の先
- 31 でよくかき混ぜた後、しばらく放置して試料を膨潤させる. 封
- 32 入剤1滴を滴加した後、組織片が重ならないように均等に広げ、
- 33 気泡が封入されないように注意してカバーガラスで覆う. 組織
- 34 片が不透明な場合は、別に粉末の試料約1 mgをスライドガラ
- 35 ス上にとり、抱水クロラール試液 $1 \sim 2$ 滴を滴加した後、小ガ
- 36 ラス棒の先で混ぜながら突沸しないように加熱し、試料を透明
- 37 化する. 冷後, 封入剤1滴を滴加し, 以下同様にカバーガラス
- 38 で覆う.
- 39 封入剤及び膨潤剤は、別に規定するもののほか、水/グリセ
- 40 リン混液(1:1)又は水/エタノール(95)/グリセリン混液(1:1)
- 41 1:1)を用いる.

42 3.3. 生薬の性状の項の各要素の観察

- 43 切片は,通例,外側から内側に向かい,次いで細胞内容物の
- 44 順に医薬品各条に記載されており、この順に観察する. 粉末は、
- 45 特徴的なもの又は多量に出現するもの、まれに現れるもの、次
- 46 いで細胞内容物の順に医薬品各条に記載されており、この順に
- 47 観察する.

48 4. 純度試験

49 4.1. 重金属

- 50 重金属を規定する方法には、総量を規定する方法と特定の金
- 51 属を規定する方法がある. 生薬の重金属は, 通例, 各条に規定
- 52 する重金属試験法 (1.07) で総量を求める. しかし, まれに調
- 53 製した液の混濁等で試験が実施できないことがある. このよう
- 54 な場合は、原子吸光光度法 (2.23) 又は誘導結合プラズマ発光
- 55 分光分析法及び誘導結合プラズマ質量分析法 (2.63) により個
- 56 別の重金属の量を測定し、適否を判断することができる.

57 4.2. 異物

- 58 別に規定するもののほか, 試料25 ~ 500 gを量り, 薄く広
- 59 げて生薬中の異物を、肉眼又は10倍のルーペを用いて選びだ
- 60 し、その質量を量り、異物の量(%)とする.
- 61 4.3. 総BHC及び総DDT (末は,本品の粉末を本品に読み替え 62 る)
- 63 本操作に用いる塩化ナトリウム、無水硫酸ナトリウム及びカ
- 64 ラムクロマトグラフィー用合成ケイ酸マグネシウムは、それぞ
- 65 れ約130℃で12時間以上加熱した後, デシケーター(シリカゲ
- 66 ル)で冷したものを用いる. また, カラムは, カラムクロマト
- 67 グラフィー用合成ケイ酸マグネシウム20 gを200 mLのフラス
- 68 コにとり、生薬純度試験用へキサン50 mLを加えて激しく振り
- 69 混ぜ, 直ちに内径約2 cm, 長さ約30 cmのクロマトグラフィー
- 70 管に注入し、上部のヘキサン層の深さが約5 cmになるまでへ
- 71 キサンを流出し、次に無水硫酸ナトリウム8 gをカラム上端か
- 72 ら入れ,無水硫酸ナトリウムの上部に少量のヘキサンが残る程
- 73 度まで更にヘキサンを流出させたものを用いる.
- 74 本品の粉末約5 gを精密に量り、共栓遠心沈殿管に入れ、生
- 75 薬純度試験用アセトン/水混液(5:2) 30 mLを加え、密栓し
- 76 て15分間振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を分取する. 残
- 77 留物は, 生薬純度試験用アセトン/水混液(5:2) 30 mLを用
- 78 いて、更にこの操作を2回行う. 全抽出液を合わせ、アセトン
- 79 臭がほとんどなくなるまで、減圧、40℃以下で濃縮する. 濃
- 80 縮液を塩化ナトリウム試液100 mLを入れた分液漏斗に移し,
- 81 生薬純度試験用ヘキサン50 mLを加えて5分間振り混ぜて抽出
- 82 する. 水層は生薬純度試験用ヘキサン50 mLを用いて再度この
- 83 操作を行う. ヘキサン層を合わせ, 塩化ナトリウム試液50 mL
- 84 を入れた分液漏斗に移し、5分間振り混ぜる. ヘキサン層をと
- 85 り、無水硫酸ナトリウム30gを用いて乾燥した後、ろ過する.
- 86 残留物を生薬純度試験用ヘキサン20 mLで洗い, ろ液及び洗液
- 87 を合わせ、減圧、40[°]C以下で濃縮して約5 mLとする. この液
- 88 をカラムに入れ、生薬純度試験用ヘキサン/生薬純度試験用ジ
- 89 エチルエーテル混液(17:3)300 mLを用いて1分間に5 mL以
- 90 下の速度で流出する. 全流出液を減圧, 40℃以下で濃縮し,
- 91 生薬純度試験用ヘキサンを加えて正確に5 mLとする. この液
- 92 を共栓付き試験管に移し、硫酸1 mLを加えて、注意して振り
- 93 混ぜる. 次にこの上層液から4 mLをとり、別の共栓付き試験
- 94 管に移し、水2 mLを加えて、軽く振り混ぜる. 続いてこの上
- 95 層液から3 mLを共栓付き遠心管に移し、無水硫酸ナトリウム1
- 96 gを用いて乾燥した後、遠心分離して上澄液を試料溶液とする.
- 97 別に α -BHC, β -BHC, γ -BHC, δ -BHC, o,p'-DDT, 98 p,p'-DDT, p,p'-DDD, p,p'-DDE, それぞれ約10 mgを精
- 99 密に量り, 生薬純度試験用アセトン5 mLに溶かし, 生薬純度
- 100 試験用へキサンを加えて正確に100 mLとする. この液10 mL
- 101 を正確に量り、生薬純度試験用ヘキサンを加えて正確に100

2 5.01 生薬試験法

```
102
     mLとする. さらにこの液1 mLを正確に量り, 生薬純度試験用
      ヘキサンを加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする. 試料
103
      溶液及び標準溶液1 uLずつを正確にとり、次の条件でガスク
104
      ロマトグラフィー〈2.02〉により試験を行う. それぞれの液の
105
      \alpha - BHC, \beta - BHC, \gamma - BHC, \delta - BHC, o, p' - DDT,
106
107
      p,p'-DDT, p,p'-DDD, p,p'-DDE, に対応するピークの面
     積, ATA及びASA, ATB及びASB, ATC及びASC, ATD及びASD,
108
     ATE及びASE, ATF及びASF, ATG及びASG, ATH及びASHを測定し,
109
      次式により \alpha -BHC, \beta -BHC, \gamma -BHC, \delta -BHC, o, p'
110
      -DDT, p,p'-DDT, p,p'-DDD及びp,p'-DDEの量を求める.
111
      α - BHCの量(ppm)
112
        =\frac{\alpha - \mathrm{BHC}の秤取量(g) \times \frac{A_{\mathrm{TA}}}{A_{\mathrm{SA}}} \times 50
113
      \beta — BHCの量(ppm)
114
          \beta - BHCの秤取量(g) \times \frac{A_{TB}}{4} \times 50
115
                    M
      γ - BHCの量(ppm)
116
        = rac{\gamma - \mathrm{BHC}の秤取量(g)}{M} 	imes rac{A_{\mathrm{TC}}}{A_{\mathrm{SC}}} 	imes 50
117
      δ - BHCの量(ppm)
118
          \delta - \mathrm{BHC}の秤取量(g) \times \frac{A_{\mathrm{TD}}}{4} \times 50
119
                    M
      o, p' - DDTの量(ppm)
120
        =\frac{o,p'-\mathrm{DDT}}{2}の秤取量(g) \times \frac{A_{\mathrm{TE}}}{A} \times 50
121
      p,p'-\mathrm{DDT}の量(ppm)
122
        _p,p' – DDTの秤取量(g)
123
      p,p' - DDDの量(ppm)
124
        =\frac{p,p^{'}-\mathrm{DDD}の秤取量(g)}{M}	imesrac{A_{\mathrm{TG}}}{A_{\mathrm{SG}}}	imes50
125
126
      p,p' - \text{DDE} \bigcirc 量(ppm)
        =\frac{p,p'-\mathrm{DDE}}{2}の秤取量(g) \times \frac{A_{\mathrm{TH}}}{4} \times 50
127
                                     A_{\rm SH}
        M: 本品の粉末の秤取量(g)
128
      総BHCの量(ppm)
129
130
        = \alpha - BHCの量(ppm) + \beta - BHCの量(ppm)
           + \gamma - BHCの量(ppm) + \delta - BHCの量(ppm)
131
132
      総DDTの量(ppm)
        = o, p' - DDTの量(ppm) + p, p' - DDTの量(ppm)
133
           + p, p' - DDDの量(ppm) + p, p' - DDEの量(ppm)
134
        試験条件
135
          検出器:電子捕獲検出器
136
137
          注入方法:スプリットレス注入法
138
```

カラム: 内径0.3 mm, 長さ30 mのガスクロマトグラフィ 一用石英製キャピラリーカラムの内壁にガスクロマトグ ラフィー用7%シアノプロピルー7%フェニルーメチル シリコーンポリマーを $0.25 \sim 1.0$ μmの厚さで被覆した カラム温度:注入後,2分間60℃に保ち,その後200℃ま で毎分10℃で昇温し、次いで260℃まで毎分2℃で昇温 キャリヤーガス: ヘリウム 流量:全ての対象物質の保持時間が10分から30分となる

139

140

141

142

143

144

145

146

147

する.

ように調整する. システム適合性 検出の確認:標準溶液1 mLを正確に量り、ヘキサンを加 えて正確に10 mLとする. この液1 μLから得た各対象 物質のピーク面積が、標準溶液から得た各対象物質のビ ーク面積の $5 \sim 15\%$ になることを確認する. システムの性能:標準溶液1 μLにつき,上記の条件で操 作するとき、各対象物質のピークが完全に分離するもの 試験の再現性:標準溶液1 μLにつき,上記の条件で試験 を6回繰り返すとき、各対象物質のピーク面積の相対標 準偏差は10%以下である. 5. 乾燥減量 別に規定するもののほか、分析用試料2~6gをあらかじめ 質量を量ったはかり瓶に入れ、その質量を精密に量り、105℃ で5時間乾燥し、デシケーター(シリカゲル)で放冷し、その質 量を精密に量る. 再びこれを105℃で乾燥し、1時間ごとに質 量を精密に量り、恒量になったときの減量を乾燥減量(%)とす る. ただし、乾燥時間の規定があるときは、規定された時間乾 燥した後、質量を精密に量り、その減量を乾燥減量(%)とする.

168 169 あらかじめ白金製、石英製又は磁製のるつぼを500~550℃ 170 で1時間強熱し、放冷後、その質量を精密に量る. 別に規定す 171 るもののほか、分析用試料2~4gを採取し、前のるつぼに入 172 れ、その質量を精密に量り、必要ならばるつぼの蓋をとるか、 又はずらし、初めは弱く加熱し、徐々に温度を上げて500~ 173 174 550℃で4時間以上強熱して、炭化物が残らなくなるまで灰化 する. 放冷後, その質量を精密に量る. 再び残留物を恒量にな 175 176 るまで灰化し、放冷後、その質量を精密に量り、灰分の量(%) 177 とする.この方法で、なお炭化物が残り、恒量にならないとき 178 は、熱湯を加えて浸出し、定量分析用ろ紙を用いてろ過し、残 179 留物はろ紙及びろ紙上の不溶物と共に炭化物がなくなるまで強 180 熱する. これにろ液を加えた後,蒸発乾固し,強熱する. 放冷 後,質量を精密に量り,灰分の量(%)とする.この方法でも炭 181 化物が残るときは、エタノール(95)少量を加えて潤し、ガラス 183 棒で炭化物を砕き、ガラス棒をエタノール(95)少量で洗い、エ タノールを注意して蒸発した後、前と同様に操作して灰分を量 184 185 る. 放冷はデシケーター(シリカゲル)で行う.

148

149

150

151

152

153

154

155

156

157 158

159

160

161

162

163

164

165 166

167

186 7. 酸不溶性灰分 187 灰分に希塩酸25 mLを注意して加え,5分間穏やかに煮沸し, 不溶物を定量分析用ろ紙を用いてろ取し、熱湯でよく洗い、残 188 留物をろ紙と共に乾燥した後, 灰分の項と同様に操作した質量 189 既知の白金製,石英製又は磁製のるつぼ中で3時間強熱し,デ 190 シケーター(シリカゲル)で放冷後、その質量を精密に量り、酸 191 192 不溶性灰分の量(%)とする. 得た値が規定の値より大きい場合 193 は、恒量になるまで強熱する. 194 8. エキス含量

エキス含量の試験は次の定量法によって行う. 195

196 8.1. 希エタノールエキス定量法

197 別に規定するもののほか,分析用試料約2.3 gを精密に量り, 198 適当なフラスコに入れ, 希エタノール70 mLを加え, 時々振り 199 混ぜて5時間浸出し, 更に16 ~ 20時間放置した後, ろ過する. フラスコ及び残留物は、ろ液が100 mLになるまで希エタノー 201 ルで洗う. ろ液50 mLを水浴上で蒸発乾固し, 105℃で4時間

3 5.01 生薬試験法

乾燥し、デシケーター(シリカゲル)で放冷後、その質量を精密 202

に量り、2を乗じて希エタノールエキスの量とする. 乾燥減量 203

によって得た数値より乾燥物に換算した試料量に対し、エキス 204

含量(%)を算出する. 205

8.2. 水製エキス定量法 206

207 8.1.の希エタノールの代わりに水を用いて同様に操作し、そ の質量を精密に量り、2を乗じて水製エキスの量とする. 乾燥 208

209 減量によって得た数値より乾燥物に換算した試料量に対し、エ

キス含量(%)を算出する. 210

211 8.3. エーテルエキス定量法

212 別に規定するもののほか、分析用試料をデシケーター(シリ カゲル)で48時間乾燥し、その約2 gを精密に量り、適当なフラ 213 スコに入れ、ジエチルエーテル70 mLを加え、還流冷却器を付 214 215 け、水浴上で4時間穏やかに煮沸し、放冷後、ろ過する. フラ 216 スコ及び残留物は、ろ液が100 mLになるまでジエチルエーテ 217 ルで洗う. ろ液50 mLを水浴上で蒸発乾固し、デシケーター (シリカゲル)で24時間乾燥し、その質量を精密に量り、2を乗 218 じてエーテルエキスの量とし、エキス含量(%)を算出する. 219

220 9 精油含量

221

222

223

224

225

226

227

228

229

230

231

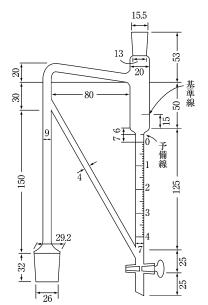
232

233

精油含量の試験は次の精油定量法により行う.

9.1. 精油定量法

医薬品各条に規定する量の分析用試料を, 1 Lの共通すり合 わせ硬質ガラスフラスコに入れ、5~10倍量の水を加えた後、 精油定量器(図5.01-1)を装着し、定量器の上端に還流冷却器 (図5.01-2)を付け、油浴中で注意して130 ~ 150℃で加熱し、 沸騰させる. 定量器の目盛り管には、あらかじめ水を基準線ま で入れ, 更にキシレン2.0 mLを加えておく. 別に規定するも ののほか、5時間沸騰を続けた後、加熱をやめ、しばらく放置 した後, 定量器の活栓を開き, 水を徐々に流出させ, 油層の上 端を目盛り管の予備線にほぼ一致させ、常温で1時間以上放置 する. 次に油層の上面を目盛り管のゼロ線まで低下させ、常温 で油量(mL)を量り、キシレンの量を減じて生薬中の精油量と 234 する.

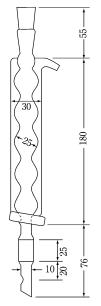


数字は mm を示す

図5.01-1

235

236



数字は mm を示す

図5.01-2

237

238

242

249

239 10. 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

240 10.1. 核磁気共鳴(NMR)法を利用した定量技術の原理

物質を溶液に溶解し、水素核検出核磁気共鳴(¹H NMR)を測 243 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っ 244 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 245 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 246 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 247 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 248 用されてきた.

NMRスペクトルでは、同一分子内の異なる環境にある水素 250 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 ークとして観測されるため、化学シフトが異なる二つのピーク 252 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Si 253 は、共鳴する 1 H核の数N、溶液体積V、試料の質量m、分子量 254 Mと純度p, 励起パルス角 β , 信号を与える核の縦緩和時間 T_{ij} 繰り返し積算を行う際の遅延時間Trと平衡磁化Moから 255

256
$$S_i \propto N_i \frac{m}{VM} p \sin \beta \frac{1 - e^{-T_r/T_{ii}}}{1 - e^{-T_r/T_{ii}} \cos \beta} M_0$$
 (1)

で示されることになる.ここで、添え字のiは異なるピークを 257 258 示し、緩和時間は¹Hの環境によって異なる. NMRは一般に測 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 259260 信号雑音比(SN比)を向上させる. このとき, 測定対象物質の 261 中で最も長いTiより十分長い遅延時間Trで積算すると、測定対 262 象となる化合物の全てのピークに対して $1 - e^{-T_r/T_l} \approx 1$ の条件 263 を満たすことが可能である. 構造解析に利用する場合には, 遅 264 延時間を十分長く取らず、SN比を向上するために積算回数を 多くする条件, すなわち, 検出感度優先の測定が行われている 265266 ため、分子内のピーク面積と¹Hの数の比は精密に求められて 267 いない. しかしながら, 定量性が確保される条件下で測定を行 268 い、この関係を分子間に対して応用すれば、それぞれの分子数 269 に応答した面積比が得られることになる.

270 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 271 を示す共鳴ピーク(i, j)の面積を比較すると,

 $272 \quad \frac{S_{\rm i}}{S_{\rm i}} = \frac{N_{\rm i}}{N_{\rm i}} \quad (2)$

273 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 274

275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 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 276 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 277 らず一定と考えられるので、得られる面積8が測定対象の分子 278 279 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 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 象物質と仲介物質(内標準物質)を示す). 281

$P_{\rm a} = \frac{S_{\rm a}}{S_{\rm s}} \frac{N_{\rm s}}{N_{\rm a}} \frac{M_{\rm a}}{M_{\rm s}} \frac{m_{\rm s}}{m_{\rm a}} P_{\rm s} \quad (3)$ 282

283 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 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 284 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 285 286 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 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、 287 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 288 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 289 290 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 291 物質が国際単位系(The International System of Units: SI)へ 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 292 293 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 294 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 295 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 296 実の作業として、二つの化合物の質量をそれぞれ精密に量り取 り, NMR測定溶媒に溶解させることが精度高い測定のための 297 298 重要な要素となる.

10.2. NMR用基準物質と定量ソフトの供給 299

内部基準物質は、公的な機関より供給される認証標準物質 300 (NMIJ CRM)からSIトレーサブルな値付けをされたものが市 301 販されている.取り扱いの容易な固体化合物として、¹H NMR 302 303 で特異的な化学シフトに鋭い1本のピークを示す有機溶媒用の 1,4-ビス(トリメチルシリル)ベンゼン $-d_4$ (BTMSB $-d_4$), メ 304 タノール、ジメチルスルホキシド及び水系用の3-(トリメチル 305 シリル)-1-プロパンスルフォン酸 $-d_6$ -ナトリウム塩(DSS 306 $-d_6$), マレイン酸, ジメチルスルホンがある. また, NMRメ 307 ーカーより、前述した原理に基づく定量(定量NMR, qNMR) 308 が容易に実施できるような測定ソフトも供給されている. 309

10.3. 日本薬局方における生薬・漢方処方エキス中の定量指 310 311 標成分と定量分析用標品の設定

前述した原理に基づき, 生薬中の定量指標成分として使用さ 312

れる試薬に対してqNMRを用いて正しい含量を値付けするこ 313 314 とができれば、その試薬を計量トレ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能となる. バリデーション 315

316 実験によれば、分子量300程度の測定対象化合物の場合、測定

に10 mg程度使用すれば、使用機器間誤差を含めても通常の実 317

318 験室レベルで、有効数字2桁を保証しながら値付けが可能であ

る. 通常, 生薬中の定量指標成分の含量は最大でも数%であり, 319

規制値も0.1%が最小単位であることから、天然物である生薬 320

ごとのばらつきを考慮すれば, 定量分析用標品の含量精度は有 321

322効数字2桁の保証で十分と考えられる.

qNMRによりSIトレーサブルな定量値(純度)が値付けされ、 324 試薬・試液の項に規定された試薬は、定量分析用日本薬局方試 薬として利用可能である。さらに、aNMRによって値付けさ 325 326 れた試薬をHPLC等の定量分析用標品として利用し、値付けさ 327 れた試薬の純度(%)を換算し、対象化合物の定量値の算出に組 328 み込んだ場合には、得られた定量値は、SIトレーサブルな値 329 として扱うことが可能となる. なお, qNMRにより値付けさ 330 れた試薬をHPLCによる定量分析用の標準物質として利用する 場合は、定量分析の条件において、試薬の定量対象成分のピー 331 クに不純物が認められないことが前提であり、別途、フォトダ 332 333 イオードアレイ検出器、質量分析計などで確認しておく必要が 334 ある.

10.4. qNMR実施の際の注意事項 335

336

339

342

357

qNMRを実施するには、不純物のピークとの分離に要する 337 分解能, 更には検出感度を考慮して, 少なくとも 1 H核で400MHz以上の共鳴周波数を持つ磁場で、13C核について精度良く 338 ゲート付きデカップリングできる機器が必要である. また, ブ 340 ローブのチューニングとシムが最適に調整され、受信機の受信 341 感度が適正な条件で測定する必要がある.

qNMRの実施対象となる定量用試薬については、9.41試薬・ 343 試液の項に試薬と内部基準物質の採取量が規定されている. 両 者の秤量には高い精度が求められることから, 天びんの最小計 345 量値を加味し、ウルトラミクロ化学はかりを用い、採取量は、 346 天びんの最小計量値以上でなければならない. 規定された両者 347 の採取量は、バリデートされた現実的な最低量を記載したもの 348 である. したがって, 両者が完全に溶解できる場合には, 量比 349 を保った上、増量して測定した方が、スペクトルのSN比が改 350 善され、ほとんどの場合より精度が高い測定となる。また、な るべく多い積算回数で測定する方が、スペクトルのSN比が改 351 352 善され、より精度が高い測定となるが、数時間以上の測定とな 353 る場合には、磁場と機器の安定性を考慮する必要がある。また、 354 重水素化率が高い重溶媒を使用する方が、若干ではあるが感度 355 が向上する. さらにSN比が改善されると, スペクトル上これ 356 まで見えていなかった不純物シグナルが検出される場合がある. このような不純物に由来するシグナルの存在が明確になったと 358 きは、そのシグナルが存在する化学シフトの範囲は、絶対に積 359 分対象としてはならない. また, NMR測定用重水素化溶媒や 360 内部基準物質のBTMSB- dやDSS- deにおいても、僅かな不 361 純物のシグナルが観測されており、これらの不純物シグナルの 362 範囲を, qNMRの測定の前に把握しておくことが重要である. さらに、測定溶媒中に長時間保存すると、僅かずつではあるが 363 不純物シグナルが増えることが確認されており、qNMRの測 364 365 定は、試料調製後、直ちに実施すべきである. なお、不純物シ 366 グナルの確認にはqNMR条件でNMRを測定する必要はないが, スピニングを行わず、¹³C核のデカップリング条件下で測定し 368 た方が、サテライトシグナルとの区別が容易である. また、 369 aNMRで使用する内部基準物質BTMSB-d4やDSS-d6は、テ トラメチルシラン(有機溶媒中)やDSS (重水中)を化学シフト 370 371 (δ)の基準としたとき, それぞれ0.2 ppm, 0.1 ppm程度の化 372 学シフト値を持つが、qNMRを測定する際には、便宜上、こ 373 れらの内部基準物質の化学シフトを0 ppmとして,他のシグナ 374 ルの化学シフトを示している.

1 5.02 生薬及び生薬を主たる原料とする製剤

2 の微生物限度試験法

- 3 生薬及び生薬を主たる原料とする製剤(生薬製剤)の微生物限
- 4 度試験法には生菌数試験及び特定微生物試験が含まれる。原料
- 5 又は製剤の任意の異なる数箇所(又は部分)から採取したものを
- 6 混和し、試料として試験を行う. 試料を液体培地で希釈する場
- 7 合は、速やかに試験を行う、また、本試験を行うに当たっては、
- 8 バイオハザード防止に十分に留意する.

9 I. 生菌数試験

- 10 本試験は、好気的条件下で発育可能な中温性の細菌及び真菌
- 11 を定量的に測定する方法である.
- 12 本試験は、原料や製剤が既定の微生物学的品質規格に適合す
- 13 るか否かを判定することを主目的としたものである. 採取試料
- 14 数も含めて指示どおりに試験を実施し、結果を判定する.
- 15 本試験法と同等以上であれば、微生物迅速法などを用いても
- 16 よい.

17 1. 基本手順

- 18 生菌数測定は、被験製品への外部からの微生物汚染を回避す
- 19 るように設計された条件下で行う. 汚染を回避するための予防
- 20 措置は、試験で検出しようとしているいかなる微生物に対して
- 21 も影響を与えてはならない.
- 22 被験製品が抗菌活性を有する場合は、この抗菌活性を可能な
- 23 限り除去又は中和する. この目的のために不活化剤を用いる場
- 24 合は、その有効性と微生物に対する毒性がないことを確認する.
- 25 試料の調製に界面活性剤を使用する場合は、微生物に対する
- 26 毒性がないこと、及び用いる不活化剤との間に相互作用がない
- 27 ことを確認する.

28 2. 生菌数測定法

- 29 製品の特性や要求される微生物限度値などに基づいて測定法
- 30 を選択するが、選択した測定法は、規格に適合していることを
- 31 判断するのに十分な試料量を試験できるものでなければならな
- 32 い. また、選択した方法の適合性を確認する.

33 3. 培地性能, 測定法の適合性及び陰性対照

- 34 被験製品存在下における微生物検出能力を確認する.
- 35 また、試験結果に影響を及ぼすような試験法の変更や製品の
- 36 処方変更があった場合には、再度、適合性を確認する.

37 3.1. 試験菌の調製

- 38 試験菌は標準化された安定な懸濁液を使用するか、又は次に
- 39 示す手順で調製する.
- 40 なお、試験に用いる微生物は、最初のマスターシードロット
- 41 からの継代数5回を超えないように、シードロット培養管理手
- 42 法(シードロットシステム)を用いて管理する. 細菌及び真菌の
- 43 各試験菌について、表5.02-I-1に示す条件でそれぞれ個別
- 44 に培養する.
- 45 試験菌懸濁液の調製には, pH 7.0のペプトン食塩緩衝液又
- 46 はpH 7.2のリン酸緩衝液を用いる. Aspergillus brasiliensisの
- 47 胞子を懸濁させるために、緩衝液にポリソルベート80を
- 48 0.05%加えてもよい. 懸濁液は2時間以内, 又は2 ~ 8℃に保 49 存する場合は24時間以内に用いる. *Aspergillus brasiliensis*又
- 50 はBacillus subtilisの栄養型細胞の新鮮懸濁液を調製して希釈

- 51 する代わりに、胞子懸濁液又は芽胞懸濁液を調製し、接種菌液
- 52 として使用できる. それぞれの懸濁液は、保証された期間内は
- 53 2~8℃で保存できる.

表5.02-I-1 試験菌の調製と使用法

30.02	試験菌の	培地性能		製品存在下生菌数測定	
微生物	調製	総好気性 微生物数	総真菌数	総好気性 微生物数	総真菌数
Staphylo coccus		ソイビー ン・カゼイ		ソイビー ン・カゼイ	
aureus 例えば, ATCC		ン・ダイジ ェストカン テン控地*		ン・ダイジ ェストカン テン培地/	
6538, NCIMB	はソイビー	及びソイビ ーン・カゼ		MPN ソイ ビーン・カ	
9518, CIP 4.83 又は	ェスト培地	イン・ダイ ジェスト培 地		ゼイン・ダ イジェスト 培地	
NBRC 13276	18 ~ 24 時 間	_		当地 ≦100 CFU	
		30 ~ 35℃ ≦3 日間		30 ~ 35℃ ≦5 日間	
Pseudo- monas aeruginosa		ソイビー ン・カゼイ ン・ダイジ		ソイビー ン・カゼイ ン・ダイジ	
例えば、 ATCC	テン培地又			ェストカン テン培地/	
9027, NCIMB 8626,	ン・カゼイ	及びソイビ ーン・カゼ イン・ダイ		MPN ソイ ビーン・カ ゼイン・ダ	
CIP 82.118	30 ∼ 35℃	ジェスト培 地		イジェスト 培地	
又は NBRC 13275	18 ~ 24 時間	CFU $30 \sim 35^{\circ}$ C		≦100 CFU 30 ~ 35°C	
Bacillus	ソイビー	≦3 日間 ソイビー		≦5 日間 ソイビー	
subtilis 例えば,	ン・カゼイ	ン・カゼイン・ダイジ		ン・カゼイン・ダイジ	
ATCC 6633, NCIMB	テン培地又	ェストカン テン培地* 及びソイビ		ェストカン テン培地/ MPN ソイ	
8054, CIP 52.62	ン・カゼイ ン・ダイジ	ーン・カゼ イン・ダイ		ビーン・カ ゼイン・ダ	
又は NBRC 3134		ジェスト培 地 ≦100 CFU		イジェスト 培地 ≦100 CFU	
		30 ~ 35℃ ≦3 日間		30 ~ 35℃ ≦5 日間	
Candida albicans 例えば、	サブロー・ ブドウ糖カ ンテン培地	ソイビー ン・カゼイ ン・ダイジ	抗生物質添加サブロー・ブドウ	ソイビー ン・カゼイ ン・ダイジ	
ATCC 10231, NCPF	又はサブロ ー・ブドウ	ェストカン テン培地* ≦100	糖カンテン 培地 ≦100		糖カンテン 培地 ≦100
3179, IP 48.72 又は	20 ~ 25℃ 2 ~ 3 日間	CFU 30 ~ 35℃ ≦5 日間	CFU 20 ~ 25℃ ≦5 日間	CFU 30 ~ 35℃ ≦5 日間	CFU 20 ~ 25℃ ≦5 日間
NBRC 1594				MPN:適 用せず	

Aspergillus	サブロー・	ソイビー	抗生物質添	ソイビー	抗生物質添
brasiliensis	ブドウ糖カ	ン・カゼイ	加サブロ	ン・カゼイ	加サブロ
例えば,	ンテン培地	ン・ダイジ	ー・ブドウ	ン・ダイジ	ー・ブドウ
ATCC	又はポテ	ェストカン	糖カンテン	エストカン	糖カンテン
16404,	ト・デキス	テン培地*	培地	テン培地	培地
IMI	トロースカ	≦100	≦100	≤ 100	≤ 100
149007,	ンテン培地	CFU	CFU	CFU	CFU
IP	$20 \sim 25^{\circ}$ C	$30 \sim 35^{\circ}$ C	$20 \sim 25^{\circ}$ C	$30 \sim 35^{\circ}$ C	$20 \sim 25^{\circ}$ C
1431.83	$5\sim7$ \exists	≦5 日間	≦5 日間	≦5 目間	≦5 目間
又は	間,又は良			MPN:適	
NBRC	好な胞子形			用せず	
9455	成が認めら				
	れるまで				

- 54 * TTC試液又はアムホテリシンB試液を添加する場合は添加剤を加え
 55 た培地について確認する.アムホテリシンB試液を添加する場合は
 56 *C.albicans* 及び*A.brasiliensis* は実施不要.
- 58 3.2. 陰性対照

57

- 59 試験状態を確認するために、試料液の代わりに使用した希釈 60 液を用いて陰性対照試験を実施する. 微生物の発育があっては
- 61 ならない、微生物の発育が認められた場合には、原因調査が必
- 62 要である. また、陰性対照試験は「4.製品の試験」に記載の製
- 63 品の試験においても実施する。
- 64 3.3. 培地性能
- 65 市販生培地についてはバッチごとに試験する。また、乾燥粉 66 末培地又は各成分より調製した培地については、調製バッチご
- 67 とに試験する.
- 68 表5.02- I -1に示す微生物の少数(100 CFU以下)をソイビ
- 69 ーン・カゼイン・ダイジェスト培地の一部,ソイビーン・カゼ
- 70 イン・ダイジェストカンテン培地及びサブロー・ブドウ糖カン
- 71 テン培地の平板に接種する. 菌株ごとに別個の液体培地の一部
- 72 又は平板を用い,表5.02-I-1に示した条件でそれぞれ培養
- 73 する.
- 74 カンテン培地では、接種菌の出現集落数は標準化された菌液
- 75 の計測値の1/2から2倍以内でなければならない。新鮮培養菌
- 76 を用いて試験する場合は、有効性が確認された培地バッチで以
- 77 前に得られた発育と同等の発育が認められる.
- 78 液体培地では、有効性が確認された培地バッチで以前に得ら
- 79 れた発育と同等の発育が認められる.
- 80 3.4. 製品存在下での測定法の適合性
- 81 3.4.1. 試料の調製
- 82 試料の調製法は、被験製品の物理学的特性に依存する.以下
- 83 に記載した方法が満足できるものでない場合は、別な方法を確
- 84 立する.
- 85 試料の分散又は希釈には、pH 7.0のペプトン食塩緩衝液、
- 86 pH 7.2のリン酸緩衝液又はソイビーン・カゼイン・ダイジェ
- 87 スト培地を用いる. 別に規定するもののほか, 通例, 試料10 g
- 88 又は10 mLを量り、上記の緩衝液又は液体培地90 mL中に分散
- 89 又は溶解する. 分散又は溶解した試料は, 更に, 10分間混和
- 90 する. なお、付着菌の回収率の低い被験製品については同様の
- 91 操作を繰り返し、試料液とする. 試料の性質によっては、規定
- 92 された量よりも大量の緩衝液又は液体培地中に分散させるか、
- 93 異なる量の試料を使用しなければならない場合がある.分散し
- 94 やすくするために、例えばポリソルベート80 (濃度: 1 g/L)の
- 95 ような界面活性剤を加えることができる.必要ならば,pH 6
- 6 ~ 8に調整する. さらなる希釈が必要な場合は同じ希釈液で調

- 97 製する.
- 98 3.4.2. 接種及び希釈
- 99 100 CFU以下の接種菌を得るのに十分な量の試験菌懸濁液
- 100 を3.4.1.で調製した試料液及び対照(試料を含まない)に加える.
- 101 接種する試験菌懸濁液の量は,試料液量の1%を超えてはな 102 らない.
- 103 製品からの許容可能な微生物回収結果を得るために、最も低
- 104 い希釈率の試料液を用いて試験する. 抗菌活性又は低溶解度の
- 105 ために,最も低い希釈率の試験法を使えない場合は,更に適切
- 106 な試験手順を確立する.
- 107 試料による発育阻止が避けられない場合には、中和、希釈又
- 108 はろ過の後に試験菌懸濁液を加えてもよい.
- 109 3.4.3. 抗菌活性の中和/除去
- 110 3.4.2.及び3.4.4.に示した手順に従って試験を行い、試料液
- 111 から回収された菌数と、対照から回収された菌数とを比較する.
- 112 発育が阻害される場合(試料液からの回収菌数が、対照から
- 113 の回収菌数の1/2未満の場合)は、正しい結果を得るために、
- 114 生菌数測定の方法を変更する. 方法の変更には, 例えば(1)希
- 115 釈液又は培地の増量, (2)特異的又は一般的な中和剤の希釈液
- 116 への添加, (3)膜ろ過, 又は(4)上記の手段の組合せが含まれる.
- 117 中和剤: 抗菌剤の活性を中和するため、中和剤を用いること
- 118 ができる。中和剤は、選定した希釈液又は培地に、可能な限り
- 119 滅菌前に添加する. 中和剤を用いた場合は、その有効性と微生
- 120 物に対する毒性がないことを、製品を含まずに中和剤のみを加
- 121 えたブランク試験で確認する.
- 122 適切な中和法が確立できない場合には、その製品の持つ殺菌
- 123 活性のために、接種菌が分離できないとみなす. したがって、
- 124 その製品が接種菌と同種の菌やその近縁種によって汚染されて
- 125 いる可能性は低いと考える.しかし、その製品がこれらの微生
- 126 物の一部を阻害するだけで、試験菌株以外の菌株は阻害しない
- 127 可能性もあるので、微生物の発育とその許容基準に見合った最
- 128 も低い濃度で試験を行う.
- 129 3.4.4. 製品存在下での微生物回収
- 130 表5.02-I-1に記載されている微生物ごとに個別に試験す
- 131 る.添加した微生物のみを対象に測定する.
- 132 3.4.4.1. メンブランフィルター法
- 133 メンブランフィルターは、孔径0.45 μm以下のものを使用す
- 134 る. フィルターの材質は、被験試料の成分によって細菌捕集能
- 135 力が影響されないように注意して選択する. 表5.02-I-1の
- 136 微生物ごとに1枚のメンブランフィルターを用いる.
- 137 3.4.1. $\sim 3.4.3$.の記載どおりに調製した試料の適量(可能であ
- 138 れば製品の1 g相当量、又は多数の集落の形成が予測される場
- 139 合はそれ以下)をメンブランフィルターに移し,直ちにろ過し,
- 140 適量の希釈液でメンブランフィルターを洗浄する.
- 141 メンブランフィルターを、総好気性微生物数(total aerobic
- 142 microbial count; TAMC)測定用としてソイビーン・カゼイ
- 143 ン・ダイジェストカンテン培地の表面に、総真菌数(total
- 144 combined yeasts/moulds count; TYMC)測定用として抗生
- 145 物質添加サブロー・ブドウ糖カンテン培地の表面に移す. ソイ
- 146 ビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地には、かびがカ
- 147 ンテン培地上に拡散する場合や真菌の発育のためにTAMCの
- 148 許容基準を超えることが予測される場合は、抗真菌剤アムホテ 149 リシンB試液を添加することができる。表5.02-I-1に示し
- 150 た条件で平板を培養後,集落数を測定する.

151 3.4.4.2. カンテン平板法

- カンテン平板法は、各培地に対して少なくとも2枚の平板を 152
- 153 用いて実施し、結果はそれぞれの平板の測定菌数の平均値を用
- 155 (i) カンテン平板混釈法:直径9 cmのペトリ皿を使用する場
- 合, 3.4.1. ~ 3.4.3.の記載どおりに調製した試料を1 mL分注す 156
- る. これにあらかじめ45 $^{\circ}$ $^{\circ}$ 以下に保温した15 $^{\circ}$ $^{\circ}$ $^{\circ}$ $^{\circ}$ $^{\circ}$ $^{\circ}$ 157
- 158 ビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地又は抗生物質添
- 加サブロー・ブドウ糖カンテン培地で混和する. ソイビーン・ 159
- カゼイン・ダイジェストカンテン培地には、試料中に混在する 160
- 161 生薬の組織片などと集落を識別するためにTTC試液を添加す
- 162 ることができる. また, かびがカンテン培地上に拡散する場合
- 163 や真菌の発育のためにTAMCの許容基準を超えることが予測
- 164 される場合は、抗真菌剤アムホテリシンB試液を培地に添加す
- ることができる. 抗生物質添加サブロー・ブドウ糖カンテン培 165
- 166 地においては、かびがカンテン培地上に拡散する場合は、ロー
- ズベンガル試液を添加することができる. より大きなペトリ皿 167
- 168 を用いる場合は、それに応じてカンテン培地量を増加する。表
- 169 5.02 I 1に挙げた微生物ごとに少なくとも2枚のペトリⅢ
- 170 を用いる.
- 171 表5.02- I-1に示した条件で平板培地を培養する. 培地ご
- 172とに菌数の算術平均をとり、集落数を算出する.
- 173 (ii) カンテン平板表面塗抹法:直径9 cmのペトリ皿を使用す
- 174 る場合は、 $15 \sim 20 \text{ mL}$ のソイビーン・カゼイン・ダイジェス
- トカンテン培地又は抗生物質添加サブロー・ブドウ糖カンテン
- 176 培地を約45℃で加えて固化させ、例えば、層流式キャビネッ
- 177 ト又は恒温器の中で平板培地の表面を乾燥させる。使用カンテ
- 178 ン培地の添加試薬などは、カンテン平板混釈法と同様である.
- より大きなペトリ皿を用いる場合は、それに応じてカンテン培 179
- 180 地量を増加する. 表5.02- I-1に挙げた微生物ごとに少なく
- とも2枚のペトリ皿を用いる. 3.4.1. ~ 3.4.3.の記載どおりに 181
- 試料を調製し、その0.1 mL以上を正確に測定して培地表面全 182
- 183 体に広げる. 3.4.4.2. (i)の規定どおりに培養し、測定する.

184 3.4.4.3. 最確数(MPN)法

- MPN法の精度及び正確さは、メンブランフィルター法又は
- 186 カンテン平板法よりも劣っている.特にかびの測定に対しては
- 187 信頼性が低い. これらの理由のために、MPN法は他に利用で
- 188 きる方法がない状況下でのTAMCの測定に用いられる. 本法
- を適用する場合は、以下のように行う. 189
- 190 3.4.1. ~ 3.4.3.の記載どおりに、製品の少なくとも3連続の
- 10倍段階希釈系列を調製する. 各希釈段階からそれぞれ1 g又 191
- は1 mLずつをとり、ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培 192
- 地が9~10 mL入っている3本の試験管にそれぞれ接種する. 193
- 必要ならば、ポリソルベート80のような界面活性剤、又は抗 194
- 195 菌剤の不活化剤を培地に添加することができる. したがって,
- 196 3段階の希釈系列を調製した場合には、9本の試験管に接種す
- 197 ることになる.
- 全ての試験管を30 ~ 35℃で3日間を超えない期間培養する. 198
- 199 被験製品の性質によって結果の判定が困難あるいは不確かな場
- 200 合は、同じ培地又はソイビーン・カゼイン・ダイジェストカン
- テン培地に移植後、同じ温度で1~2日間培養し、これらの結 201
- 202 果を用いる。表5.02-I-2から被験製品1g又は1mL当たり
- 203 の微生物の最確数を求める.

表5.02-1-2 微生物の最確数

衣5.02	<u> </u>	似王初00 取唯	XX	ı
	トにおける微		製品1g又	
	を示す試験管数の組合せ			
試験管量	当たりの製品	Hのg又はmL	は 1 mL 当	95%信頼限界
数		T	たりの最確数	
0.1	0.01	0.001		
0	0	0	< 3	0 - 9.4
0	0	1	3	0.1 - 9.5
0	1	0	3	0.1 - 10
0	1	1	6.1	1.2 - 17
0	2	0	6.2	1.2 - 17
0	3	0	9.4	3.5 - 35
1	0	0	3.6	0.2 - 17
1	0	1	7.2	1.2 - 17
1	0	2	11	4 - 35
1	1	0	7.4	1.3 - 20
1	1	1	11	4 - 35
1	2	0	11	4 - 35
1	2	1	15	5 - 38
1	3	0	16	5 - 38
2	0	0	9.2	1.5 - 35
2	0	1	14	4 - 35
2	0	2	20	5 - 38
2	1	0	15	4 - 38
2	1	1	20	5 - 38
2	1	2	27	9 - 94
2	2	0	21	5 - 40
2	2	1	28	9 - 94
2	2	2	35	9 - 94
2	3	0	29	9 - 94
2	3	1	36	9 - 94
3	0	0	23	5 - 94
3	0	1	38	9 - 104
3	0	2	64	16 - 181
3	1	0	43	9 - 181
3	1	1	75	17 - 199
3	1	2	120	30 - 360
3	1	3	160	30 - 380
3	2	0	93	18 - 360
3	2	1	150	30 - 380
3	2	2	210	30 - 400
3	2	3	290	90 - 990
3	3	0	240	40 - 990
3	3	1	460	90 - 1980
3	3	2	1100	200 - 4000
3	3	3	>1100	
			•	

204 3.5. 結果及び判定

205 メンブランフィルター法又はカンテン平板法の適合性を確認 206 するとき、いずれの試験菌の平均計測値も、3.4.2.で定義した 207 製品が存在しない対照の計測値の1/2 ~ 2倍以内でなければ 208 ならない. MPN法の適合性を確認するとき, 試験菌の計測値 209 は、対照から得られる結果の95%信頼限界の範囲内でなけれ 210 ばならない.

211 記述したいずれの方法においても、試験菌のうち1菌種でも 212 上記の基準に満たない場合には、基準に最も近くなる方法と試 213 験条件で製品を試験する.

214 4. 製品の試験

215 4.1. 試料の採取と調製

生薬又は製剤の収納容器から,無作為に選び出す.必要量の 216 217 試料を得るために、十分な数の容器の内容物を混合する. 別に

218 規定するもののほか、次の方法によって採取し、測定用の試料

- 219 を調製する.
- 220 (i) 小形の生薬, 切断生薬及び粉末生薬は, よくかき混ぜた
- 221 後, 試料50~250gを採取する.
- 222 (ii) 大形の生薬はよくかき混ぜた後, 試料 $250\sim500~{
 m g}$ を採
- 223 取し、切断生薬を調製する.
- 224 (iii) 1個の質量が100 g以上の生薬は5個以上を採取し、試料
- 225 とするか、又は生薬を適当な大きさに切断してよくかき混ぜた
- 226 後, 試料500 g以上を採取し, 必要に応じて切断生薬を調製す
- 227 る.
- 228 (iv) 液状の生薬又は製剤, 固形の生薬又は製剤は混和した後
- 229 採取する.
- 230 4.2. 製品の試験
- 231 4.2.1. メンブランフィルター法
- 232 フィルターを培地に移すことができるように設計されている
- 233 ろ過装置を用いる.
- 234 3.に記載されたとおりに適合性が示された方法で試料を調製
- 235 し、適量を2枚のメンブランフィルターの各々に移して直ちに
- 236 ろ過する. 適合性が確認された方法に従って、各フィルターを
- 237 洗浄する.
- 238 1枚のメンブランフィルターは、TAMCの測定のためにソイ
- 239 ビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地の表面に、他の
- 240 1枚のメンブランフィルターは、TYMCの測定のために抗生物
- 241 質添加サブロー・ブドウ糖カンテン培地の表面に移す. ソイビ
- 242 ーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地を30 ~ 35℃で5
- 243 ~ 7日間, 抗生物質添加サブロー・ブドウ糖カンテン培地を20
- 244 ~ 25℃で5~7日間培養する.
- 245 製品1 g又は1 mL当たりの集落数を算出する.
- 246 4.2.2. カンテン平板法
- 247 (i) カンテン平板混釈法: 3.に記載されたとおりに適合性が
- 248 示された方法で試料を調製する. それぞれの培地に対し、希釈
- 249 段階ごとに少なくとも2枚のペトリ皿を用意する. ソイビー
- 250 ン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地は30 ~ 35 \mathbb{C} で5 \sim
- 251 7日間培養し、抗生物質添加サブロー・ブドウ糖カンテン培地
- 252 は20 $\sim 25 \%$ で5 ~ 7 日間培養する. 集落数がTAMCでは250
- 253 未満, TYMCでは50未満で,かつ最も多い集落数を示す希釈
- 254 度のカンテン培地を選び出す. 培地ごとに菌数の算術平均をと
- 255 り, 製品1 g又は1 mL当たりの集落数を算出する.
- 256 (ii) カンテン平板表面塗抹法:3.に記載されたとおりに適合
- 257 性が示された方法で試料を調製する. それぞれの培地に対し、
- 258 希釈段階ごとに少なくとも2枚のペトリ皿を用意する. 培養及
- 259 び集落数の算出は、カンテン平板混釈法に記載されているとお
- 260 りに行う.
- 261 4.2.3. 最確数法
- 262 3.に記載されたとおりに適合性が示された方法で試料を調製
- 263 し、希釈する. 全ての試験管を30 ~ 35℃で3 ~ 5日間培養す
- 264 る. 必要ならば、適合性が示された方法で移植培養する. 希釈
- 265 段階ごとに、微生物の増殖が認められる試験管数を記録する.
- 266 表5.02-I-2から被験製品1 g又は1 mL当たりの微生物の
- 267 最確数を求める.
- 268 4.3. 結果の判定
- 269 ソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地を使用し
- 270 て測定される集落数を、総好気性微生物数(TAMC)とする. こ
- 271 の培地上に真菌の集落が検出されても、TAMCとして測定す
- 272 る. 抗生物質添加サブロー・ブドウ糖カンテン培地を使用して

- 273 測定される集落数を、総真菌数(TYMC)とする. この培地上に
- 274 細菌の集落が検出されても、TYMCとして測定する. 結果の
- 275 判定に細菌の影響がないと予測される場合には、抗生物質を含
- 276 まないサブロー・ブドウ糖カンテン培地を使用しても良い.
- 277 MPN法で計測を行う場合は,算出値はTAMCとする.
- 278 推奨される溶液及び培地は、「Ⅱ.特定微生物試験」に記載
- 279 されている.

280 Ⅱ.特定微生物試験

- 281 本試験は、規定の条件下で検出可能な特定微生物が存在しな
- 282 いか、又はその存在が限られているかを判定する方法である.
- 283 本試験は、原料や製剤が既定の微生物学的品質規格に適合す
- 284 るか否かを判定することを主目的にしたものである. 採取試料
- 285 数も含めて指示どおりに試験を実施し、結果を判定する.
- 286 本試験法と同等以上であれば、微生物迅速法などを用いても 287 よい.

288 1. 基本手順

- 289 試料の調製は、「I.生菌数試験」に記載されているとおり290 に行う.
- 291 被験製品が抗菌活性を有する場合は,「I.生菌数試験」に 292 記載されているように可能な限りこの抗菌活性を除去又は中和
- 293 する.
- 294 試料の調製に界面活性剤を使用する場合は,「I.生菌数試
- 295 験」に記載されているように、微生物に対する毒性がないこと、
- 296 及び用いる不活化剤との間に相互作用がないことを確認する.
- 297 なお、希少生薬及びその製剤については、リスク評価に基づき、
- 298 試料量と培地量を適宜、調整することができる.

299 2. 培地性能, 試験法の適合性及び陰性対照

- 300 被験製品存在下においても微生物を検出する能力があること
- 301 を確認する. また, 試験結果に影響を及ぼすような試験法の変
- 302 更や製品の処方変更があった場合には、再度、適合性を確認す
- 303 る.

304 2.1. 試験菌の調製

- 305 試験菌は標準化された安定な懸濁液を使用するか、又は次に 306 示す手順で調製する.
- 307 なお、試験に用いる微生物は、最初のマスターシードロット
- 308 からの継代数5回を超えないように、シードロット培養管理手309 法(シードロットシステム)を用いて管理する.
- 310 各細菌試験用菌株を、ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト
- 311 培地中、又はソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培
- 312 地上で、それぞれ $30 \sim 35$ $^{\circ}$ $^{\circ}$ で $18 \sim 24$ 時間培養する.
- 313 Staphylococcus aureus (黄色ブドウ球菌): 例えば、ATCC
- 315 Pseudomonas aeruginosa (緑膿菌): 例えば、ATCC 9027,
- 316 NCIMB 8626, CIP 82.118又はNBRC 13275,
- 317 Escherichia coli (大腸菌): 例えば、ATCC 8739、NCIMB
- 318 8545, CIP 53.126又はNBRC 3972,
- 319 Salmonella enterica subsp.enterica serovar Typhimurium 320 (サルモネラ): 例えば、ATCC 14028
- 321 又は代替として
 - Salmonella enterica subsp.enterica serovar Abony (サルモ
- 323 ネラ): 例えば、NBRC 100797、NCTC 6017又はCIP
- 324 80.39,

322

- 325 試験菌懸濁液の調製には、pH 7.0のペプトン食塩緩衝液又
- 326 はpH 7.2のリン酸緩衝液を用いる. 懸濁液は2時間以内, 又は
- 327 $2 \sim 8$ [°] Cに保存する場合は24時間以内に用いる.

328 2.2. 陰性対照

- 329 試験状態を確認するために、試料液の代わりに使用した希釈
- 330 液を用いて陰性対照試験を実施する. 微生物の発育があっては
- 331 ならない. 微生物の発育が認められた場合には, 原因調査が必
- 332 要である。また、陰性対照試験は「3.製品の試験」においても
- 333 実施する.

334 2.3. 培地性能

- 335 市販生培地についてはバッチごとに試験する. また, 乾燥培
- 336 地又は成分から調製した培地については、調製バッチごとに試
- 337 験する.
- 338 表5.02- Ⅱ-1に記載したように、関連培地について適切な
- 339 特性を確認する.
- 340 (i) 液体培地の発育促進特性試験:適切な培地の一部に適切
- 341 な少数の微生物(100 CFU以下)を接種する. 規定された温度で
- 342 培養し、培養時間は、試験法で規定されている培養期間の最短
- 343 時間以内とする. 有効性が確認された培地バッチで, 以前に得
- 344 られた発育と同等の発育が認められる.
- 345 (ii) 固体培地の発育促進特性試験:各平板培地に適切な少数
- 346 の微生物(100 CFU以下)を接種し、カンテン平板表面塗抹法で
- 347 行う. 規定された温度で培養し、培養時間は、試験法で規定さ
- 348 れている培養期間の最短時間以内とする. 有効性が確認された
- 349 培地バッチで、以前に得られた発育と同等の発育が認められる
- 350 (iii) 液体又は固体培地の選択特性試験:適切な培地に適切な
- 351 微生物を少なくとも100 CFU接種する. 規定された温度で培
- 352 養し、培養時間は試験法で規定されている培養期間の最長時間
- 353 以上とする. 試験菌の発育を認めない.
- 354 (iv) 固体培地の鑑別特性試験:各平板培地に適切な少数の微
- 355 生物(100 CFU以下)を接種し、カンテン平板表面塗抹法で行う.
- 356 規定された温度で培養し、培養時間は試験法で規定されている
- 357 培養期間の範囲内とする.鑑別反応は、有効性が確認された培
- 358 地バッチで以前に得られたものと同等である.
- 359 (v) 液体培地の鑑別特性試験:適切な培地の一部に適切な少
- 360 数の微生物(100 CFU以下)を接種する. 規定された温度で培養
- 361 し、培養時間は試験法で規定されている培養期間の範囲内とす
- 362 る. 鑑別反応は、有効性が確認された培地バッチで以前に得ら
- 363 れたものと同等である.

364 2.4. 試験法の適合性

- 365 被験製品ごとに、3.の関連段落に記載されたとおりに試料を
- 366 調製する. 規定の増菌培地に混合するときに各試験菌を添加す
- 367 る. 試験菌は個別に接種する. また,接種した試験液中の菌数
- 368 が100 CFU以下相当となるような数の微生物を使用する.
- 369 3.の関連段落に記載されたとおりに試験する. ただし, 規定
- 370 された最短培養期間で試験する.
- 371 特定微生物は、3.に記載された鑑別反応と共に検出されなけ
- 372 ればならない.
- 373 製品に抗菌活性が認められる場合には、試験方法の変更が必
- 374 要になる(「I.生菌数試験」の3.4.3.を参照).
- 375 ある特定の製品において、規定された方法ではその微生物に
- 376 対する抗菌活性を中和することができない場合には、抑制され
- 377 た微生物はその製品中には存在しないとみなしてよい.

表5.02-II-1 培地の発育促進、選択及び鑑別特性

表5.02-Ⅱ-1 培地	の発育促進,	選択及び鑑別特性
培地	特性	試験菌株
胆汁酸抵抗性グラム陰性	菌試験	
モーゼル腸内細菌増菌	i 発育促	# E.coli 及び
ブイヨン培地	元 月 ル	P.aeruginosa
ノイコン石地	選択	S.aureus
バイオレット・レッド		E.coli 及び
胆汁酸・ブドウ糖カン	テ 発育促	進及び鑑別 P.aeruginosa
ン培地		1 .aei ugiiiosa
大腸菌試験		
マッコンキー液体培地	発育促	進 E.coli
マクログイ 放件組織	選択	S.aureus
マッコンキーカンテン	培地 発育促	進及び鑑別 E.coli
大腸菌用の酵素基質培	油 発育促	進及び鑑別 E.coli
サルモネラ試験		
		Salmonella
		enterica
		subsp.enterica
		serovar
ラパポート・バシリア	ジ発育促	Typhimurium
ス・サルモネラ増菌液	体培 二二二	は
地		Salmonella
		enterica
		subsp.enterica
		serovar Abony
	選択	S.aureus
		Salmonella
		enterica
TIT D ():	・リシ	subsp.enterica
XLD (キシロース・リ		serovar
ン・	_ 、 発育促	進及び鑑別 Typhimurium
デソキシコール酸)カン		又は
培地		Salmonella enterica
		subsp. <i>enterica</i> serovar Abony
		Salmonella
		enterica
		subsp.enterica
		serovar
サルモネラ用の酵素基	質培	Typhimurium
地	発育促	進及び鑑別 又は
		Salmonella
		enterica
		subsp.enterica
		serovar Abony
黄色ブドウ球菌試験		
7.5%食塩加ソイビー:		進 S.aureus
ゼイン・ダイジェスト	·培地	
フォーゲル・ジョンソ		進及び鑑別 S.aureus
ンテン培地 ベアード・パーカーカ	選択	E.coli
	シテ 発育化	進及び鑑別 S.aureus
ベナート・ハーカーカ	マノ 元月ル	
ン培地	選択	E.coli
	選択	E.coli 進及び鑑別 S.aureus

378 3. 製品の試験

379 3.1. 胆汁酸抵抗性グラム陰性菌

380 3.1.1. 試料調製及び前培養

381 被験製品を1 g以上採り、その10倍希釈液を「I.生菌数試 382 験」に記載したように調製するが、希釈液としてはソイビー

383 ン・カゼイン・ダイジェスト培地を用い、混合後、菌を蘇生さ

384 せるために $20 \sim 25 \mathbb{C}$ で培養する. ただし、増菌を促すほどの

385 時間であってはならない(通例2時間であり、5時間を超えない

386 こと).

387 3.1.2. 選択培養

388 3.1.1.に記載されている調製液及び/又はその希釈液であっ 389 て, それぞれ被験製品の0.1 g, 0.01 g, 0.001 g, 0.0001 g (又

200 that I and I among I among I they

390 は0.1 mL, 0.01 mL, 0.001 mL, 0.0001 mL)相当量を含む4

391 濃度中連続する3濃度の希釈液を目標とする許容限度に応じて

392 適量のモーゼル腸内細菌増菌ブイヨン培地に接種する. 30 \sim

393 35 $^{\circ}$ で24 \sim 48時間培養後,バイオレット・レッド・胆汁酸・

394 ブドウ糖カンテン培地に各培養液を移植し、30 \sim 35 $^{\circ}$ で18

395 ~ 24時間培養する.

396 3.1.3. 判定

397 集落の発育が認められた場合は、陽性と判定する。陽性結果 398 を与える製品の最小量と陰性結果を与える最大量に注目し、表 399 5.02-II-2から胆汁酸抵抗性グラム陰性菌の推定数を求める。

表5.02-II-2 結果の判定

製品の各量に対する結果				
0.1 g 又は 0.1 mL	0.01 g 又は 0.01 mL	0.001 g 又は 0.001 mL	0.0001 g 又は 0.0001 mL	製品1g又は1mL 当たりの細菌の推 定数
+	+	+	+	10 ⁴ より大きい
+	+	+	_	10 ⁴ より小さく,
				10 ³ より大きい
+	+	_	_	10 ³ より小さく,
				10 ² より大きい
+	_	_	_	10 ² より小さく,
				10 より大きい
_	_	_	_	10 より小さい

400 3.2. 大腸菌

401 3.2.1. 定性試験

402 3.2.1.1. 試料調製及び前培養

403 被験製品を1 g以上採り, 「I.生菌数試験」に記載したよう

404 に調製した10倍希釈液の10 mL, あるいは1 g又は1 mL相当量

405 を(2.4.で決定した)適切な量のソイビーン・カゼイン・ダイジ

406 エスト培地に接種し、混合後、30 ~ 35℃で18 ~ 24時間培養

407 する.

408 3.2.1.2. 選択培養

409 容器を振り、ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地の1

410 mLをマッコンキー液体培地10 mLに接種する. 44±0.5℃で

411 24 \sim 48時間培養後、マッコンキーカンテン培地に移植し、30

412 ~ 35℃で18 ~ 72時間培養する. マッコンキーカンテン培地

413 に代えて、CHEカンテン培地やESC培地などの適当な大腸菌

414 試験用の酵素基質培地を用いることができる. 酵素基質培地を

415 用いる場合は、培地ごとに指定された条件で培養する.

416 3.2.1.3. 判定

417 マッコンキーカンテン培地で、周囲に赤みがかかった沈降線

418 の帯を持つ赤レンガ色の集落の発育が認められた場合、又は酵

419 素基質培地で大腸菌に該当する性状を示す集落又は反応が認め

420 られた場合は、陽性を疑い、同定試験により確認する.

421 大腸菌に該当する性状を示す集落又は反応が認められないか,

422 又は同定試験において陰性と判定された場合には、その製品は

423 本試験に適合する.

424 3.2.2. 定量試験

425 3.2.2.1. 試料調製及び前培養

426 「I.生菌数試験」に記載したように調製した10倍希釈液よ

427 りそれぞれ被験製品の0.1 g, 0.01 g, 0.001 g (又は0.1 mL,

428 0.01 mL, 0.001 mL)相当量を, (2.4.で決定した)適切な量のソ

429 イビーン・カゼイン・ダイジェスト培地に接種し、混合後、

430 30~35℃で18~24時間培養する.

431 3.2.2.2. 選択培養

432 容器を振り、ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地の1

433 mLをマッコンキー液体培地10 mLに接種する. 44±0.5℃で

434 24 ~ 48時間培養後、マッコンキーカンテン培地に移植し、30

435 ~ 35℃で18 ~ 72時間培養する. マッコンキーカンテン培地

436 に代えて、CHEカンテン培地やESC培地などの適当な大腸菌

137 試験用の酵素基質培地を用いることができる. 酵素基質培地を

438 用いる場合は、培地ごとに指定された条件で培養する.

439 3.2.2.3. 判定

440 マッコンキーカンテン培地で周囲に赤みがかかった沈降線の

441 帯を持つ赤レンガ色の集落の発育が認められた場合、又は酵素

442 基質培地で大腸菌に該当する性状を示す集落又は反応が認めら

443 れた場合は、陽性を疑い、同定試験により確認する.

444 陽性結果を与える製品の最小量と陰性結果を与える最大量に

445 注目し、表5.02-Ⅱ-3から大腸菌の推定数を求める.

表5.02-II-3 結果の判定

製品の各	量に対する約	吉果	
0.1 g	0.01 g	0.001 g	製品1g又は1mL
又は	又は	又は	当たりの細菌の推定数
$0.1~\mathrm{mL}$	$0.01~\mathrm{mL}$	0.001 mL	
+	+	+	10 ³ より大きい
+	+	_	10^3 より小さく, 10^2 より大きい
+	_	_	10^2 より小さく、 10 より大きい
	_	_	10より小さい

446 3.3. サルモネラ

447 3.3.1. 試料調製及び前培養

148 被験製品を10 g又は10 mL採り, (2.4.で決定した)適量のソ

449 イビーン・カゼイン・ダイジェスト培地に接種し、混合後、

450 30~35℃で18~24時間培養する.

451 3.3.2. 選択培養

452 ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地0.1 mLをラパポ

453 ート・バシリアジス・サルモネラ増菌液体培地10 mLに接種す

454 る. 42±0.5℃で18 ~ 24時間培養後, XLDカンテン培地に移

455 植し、30 ~ 35℃で18 ~ 48時間培養する. XLDカンテン培地

456 に代えて、CHSカンテン培地やES II カンテン培地などの適当

457 な酵素基質培地を用いることができる. 酵素基質培地を用いる

458 場合は、培地ごとに指定された条件で培養する.

459 3.3.3. 判定

460 XLDカンテン培地で中心部の黒点の有無に関わらず十分に

461 発育した赤色集落が認められた場合、又は酵素基質培地でサル

462 モネラに該当する性状を示す集落の反応が認められた場合は,

463 陽性を疑い同定試験により確認する.

464 記載されている種類の集落又は反応が認められないか、又は

465 同定試験において陰性と判定された場合には、その製品は本試

466 験に適合する.

467 3.4. 黄色ブドウ球菌

468 3.4.1. 試料調製及び前培養

469 被験製品を1 g以上採り、「I.生菌数試験」に記載したよう

470 に調製した10倍希釈液の10 mL, あるいは1 g又は1 mL相当量

471 を(2.4.で決定した)適量のソイビーン・カゼイン・ダイジェス

472 ト培地に接種して混合し、30 ~ 35℃で24 ~ 48時間培養する.

473 3.4.2. 選択増菌培養

- 474 ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地1 mLを9 mLの
- 475 7.5%食塩加ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地に加え
- 476 30~35℃で24~48時間培養する.

477 3.4.3. 選択培養

- 478 増殖が見られた場合は、培養液から1白金耳をフォーゲル・
- 479 ジョンソンカンテン培地、ベアード・パーカーカンテン培地又
- 480 はマンニット・食塩カンテン培地のいずれかの上に塗抹し、
- 481 30~35℃で24~48時間培養する.
- 482 3.4.4. 判定
- 483 表5.02-Ⅱ-4に示す特徴を持った集落が存在しないか,又
- 484 は同定試験において陰性と判定された場合には、その製品は本
- 485 試験に適合する.

表5.02-II-4 選択培地上における黄色ブドウ球菌の 形態学的特徴

培地	集落の特徴
フォーゲル・ジョンソン カンテン培地	黄色の帯に囲まれた黒色
ベアード・パーカー カンテン培地	透明な帯に囲まれた黒色、光沢あり
マンニット・食塩 カンテン培地	黄色の帯に囲まれた黄色

- 486 なお、以下のセクションは情報提供を目的に記載する.
- 487 4. 推奨される溶液, 培地及び試液
- 488 以下の溶液, 培地及び試液は, 薬局方の微生物試験で規定さ
- 489 れている目的にかなったものである. 適合性が確認されれば,
- 490 他の培地を用いてもよい.
- 491 (i) リン酸緩衝液, pH 7.2
- 492 水と保存緩衝液を混合(800:1)して調製し、滅菌する.
- 493 保存緩衝液: リン酸二水素カリウム34 gを500 mLの水で溶
- 494 解し, 水酸化ナトリウム試液を加えてpH 7.0 ~ 7.4に調
- 495 整後, 水を加えて1000 mLとし, 混合する. 容器に分注
- 496 して滅菌する. 2~8℃で保存する.
- 497 (ii) ペプトン食塩緩衝液, pH 7.0

リン酸二水素カリウム	$3.6~\mathrm{g}$
リン酸水素二ナトリウム二水和物	$7.2~\mathrm{g}$
(リン酸塩 0.067 mol に相当する)	
塩化ナトリウム	$4.3~\mathrm{g}$
ペプトン(肉製又はカゼイン製)	$1.0~\mathrm{g}$
水	$1000~\mathrm{mL}$

- 498 確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌する.
- 499 (iii) ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地

カゼイン製ペプトン	$17.0~\mathrm{g}$
ダイズ製ペプトン	$3.0~\mathrm{g}$
塩化ナトリウム	$5.0~\mathrm{g}$
リン酸水素二カリウム	$2.5~\mathrm{g}$
ブドウ糖一水和物	$2.5~\mathrm{g}$
水	$1000~\mathrm{mL}$

- 500 滅菌後のpHが25℃で7.1 \sim 7.5になるようにpHを調整する.
- 501 確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌する.
- 502 (iv) ソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地

カゼイン製ペプトン	$15.0~\mathrm{g}$
ダイズ製ペプトン	$5.0~\mathrm{g}$
塩化ナトリウム	$5.0~\mathrm{g}$
カンテン	$15.0~\mathrm{g}$
水	$1000~\mathrm{mL}$

- 503 滅菌後のpHが25℃で $7.1 \sim 7.5$ になるようにpHを調整する.
- 504 確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌する.
- 505 (v) サブロー・ブドウ糖カンテン培地

ブドウ糖	$40.0~\mathrm{g}$
ペプトン(肉製及びカゼイン製 1:1)	$10.0~\mathrm{g}$
カンテン	$15.0~\mathrm{g}$
水	$1000~\mathrm{mL}$

- 506 滅菌後のpHが25℃で $5.4 \sim 5.8$ になるようにpHを調整する.
- 507 確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌する. 使用直前に培地1 L
- 508 当たりベンジルペニシリンカリウム0.10 gとテトラサイクリン
- 509 0.10 gを滅菌溶液として加える. ベンジルペニシリンカリウム
- 510 とテトラサイクリンの代わりに培地1 L当たりクロラムフェニ
- 511 コール50 mgを高圧蒸気滅菌前に加えてもよい.
- 512 (vi) ポテト・デキストロースカンテン培地

ジャガイモ浸出液	200 g
ブドウ糖	$20.0~\mathrm{g}$
カンテン	$15.0~\mathrm{g}$
水	$1000 \; \mathrm{mL}$

- 513 滅菌後のpHが25℃で $5.4 \sim 5.8$ になるようにpHを調整する.
- 514 確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌する.
- 515 (vii) サブロー・ブドウ糖液体培地

ブドウ糖	20.0 g
ペプトン(肉製及びカゼイン製 1:1)	10.0 g
7k	1000 mL

- 516 滅菌後のpHが25℃で $5.4 \sim 5.8$ になるようにpHを調整する.
- 517 確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌する.
- 518 (viii) モーゼル腸内細菌増菌ブイヨン培地

ゼラチン製ペプトン	10.0 g
ブドウ糖一水和物	5.0 g
乾燥ウシ胆汁	$20.0~\mathrm{g}$
リン酸二水素カリウム	2.0 g
リン酸水素ニナトリウムニ水和物	8.0 g
ブリリアントグリン	15 mg
水	1000 mL

- 519 加熱後のpHが25℃で7.0 \sim 7.4になるようにpHを調整する.
- 520 100℃で30分間加熱し、直ちに冷却する.
- 521 (ix) バイオレット・レッド・胆汁酸・ブドウ糖カンテン培地

酵母エキス	3.0 g
ゼラチン製ペプトン	$7.0~\mathrm{g}$
胆汁酸塩	$1.5~\mathrm{g}$
塩化ナトリウム	$5.0~\mathrm{g}$
ブドウ糖一水和物	$10.0~\mathrm{g}$
カンテン	$15.0~\mathrm{g}$
ニュートラルレッド	30 mg
クリスタルバイオレット	$2~\mathrm{mg}$
水	$1000~\mathrm{mL}$

- 522 加熱後のpHが25℃で7.2 \sim 7.6になるようにpHを調整する.
- 523 煮沸するまで加熱する. オートクレーブで加熱してはならない.

524 (x) マッコンキー液体培地

ゼラチン製ペプトン	$20.0 \mathrm{\ g}$
乳糖一水和物	$10.0~\mathrm{g}$
乾燥ウシ胆汁	$5.0~\mathrm{g}$
ブロモクレゾールパープル	10 mg
水	$1000~\mathrm{mL}$

- 525 滅菌後のpHが25℃で7.1 \sim 7.5になるようにpHを調整する.
- 526 確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌する.

527 (xi) マッコンキーカンテン培地

ゼラチン製ペプトン	$17.0~\mathrm{g}$
ペプトン(肉製及びカゼイン製)	$3.0~\mathrm{g}$
乳糖一水和物	$10.0 \mathrm{\ g}$
塩化ナトリウム	$5.0~\mathrm{g}$
胆汁酸塩	$1.5~\mathrm{g}$
カンテン	$13.5~\mathrm{g}$
ニュートラルレッド	30 mg
クリスタルバイオレット	1 mg
水	$1000~\mathrm{mL}$

- 528 滅菌後のpHが25℃で $6.9 \sim 7.3$ になるようにpHを調整する.
- 529 絶えず振り混ぜながら1分間煮沸させてから、確認されたサイ
- 530 クルで高圧蒸気滅菌する.
- 531 (xii) ラパポート・バシリアジス・サルモネラ増菌液体培地

ダイズ製ペプトン	$4.5~\mathrm{g}$	
塩化マグネシウム六水和物	$29.0~\mathrm{g}$	
塩化ナトリウム	8.0 g	
リン酸水素二カリウム	$0.4~\mathrm{g}$	
リン酸二水素カリウム	$0.6~\mathrm{g}$	
マラカイトグリーン	36 mg	
水	1000 mL	

- 532 若干加温しながら溶かし、115℃を超えない温度で、確認さ
- 533 れたサイクルで高圧蒸気滅菌する. 加熱及び高圧蒸気滅菌後の
- 534 pHが25 \mathbb{C} で $5.0 \sim 5.4$ になるようにpHを調整する.
- 535 (xiii) XLD (キシロース・リシン・デソキシコール酸)カンテ
- 536 ン培地

キシロース	$3.5~\mathrm{g}$
L-リシン	$5.0~\mathrm{g}$
乳糖一水和物	$7.5~\mathrm{g}$
白糖	$7.5~\mathrm{g}$
塩化ナトリウム	$5.0~\mathrm{g}$
酵母エキス	$3.0~\mathrm{g}$
フェノールレッド	80 mg
カンテン	$13.5~\mathrm{g}$
デソキシコール酸ナトリウム	$2.5~\mathrm{g}$
チオ硫酸ナトリウム	$6.8~\mathrm{g}$
クエン酸アンモニウム鉄(Ⅲ)	$0.8~\mathrm{g}$
水	$1000~\mathrm{mL}$

- 537 加熱後のpHが25 $^{\circ}$ で7.2 \sim 7.6になるようにpHを調整する.
- 538 煮沸するまで加熱し、50℃まで冷却してからペトリ皿に注ぎ
- 539 込む. オートクレーブで加熱してはならない.
- 540 (xiv) 7.5%食塩加ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地

カゼイン製ペプトン	17.0 g
ダイズ製ペプトン	3.0 g
塩化ナトリウム	75.0 g
リン酸水素二カリウム	$2.5~\mathrm{g}$
ブドウ糖一水和物	$2.5~\mathrm{g}$
水	1000 mL

- 541 (iii)のソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地(5.0 g塩化
- 542 ナトリウム含有)に塩化ナトリウム70.0 gを加え,全成分を混
- 543 和し、滅菌後にpH $7.1\sim7.5$ になるようにpHを調整する. 確
- 544 認されたサイクルで高圧蒸気滅菌する.
- 545 (xv) フォーゲル・ジョンソンカンテン培地

カゼイン製ペプトン	10.0 g
酵母エキス	5.0 g
Dーマンニトール	10.0 g
リン酸水素二カリウム	$5.0~\mathrm{g}$
塩化リチウム	$5.0~\mathrm{g}$
グリシン	10.0 g
フェノールレッド	$25~\mathrm{mg}$
カンテン	16.0 g
水	1000 mL

- 546 全成分を混和した後、1分間煮沸して溶かす. 滅菌後にpH
- 547 7.0 \sim 7.4になるようにpHを調整する. 確認されたサイクルで
- 548 高圧蒸気滅菌後, 45 ~ 50℃に冷却する. これに滅菌亜テルル
- 549 酸カリウム溶液(1→100) 20 mLを加えて混和する.
- 550 (xvi) ベアード・パーカーカンテン培地

カゼイン製ペプトン	$10.0~\mathrm{g}$
肉エキス	$5.0~\mathrm{g}$
酵母エキス	1.0 g
塩化リチウム	$5.0~\mathrm{g}$
グリシン	$12.0~\mathrm{g}$
焦性ブドウ酸ナトリウム	$10.0~\mathrm{g}$
カンテン	$20.0~\mathrm{g}$
水	$950~\mathrm{mL}$

- 551 全成分を混和し、時々激しく振り混ぜながら加熱し、1分間煮
- 552 沸する. 滅菌後にpH $6.6 \sim 7.0$ になるようにpHを調整する.
- 553 確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌後、 $45 \sim 50$ [°]Cに冷却する.
- 554 これに滅菌亜テルル酸カリウム溶液(1→100) 10 mLと卵黄乳

濁液50 mLを加えて緩やかに混和した後、ペトリ皿に分注する. 577 (xx) CHSカンテン培地

卵黄乳濁液は卵黄約30%, 生理食塩液約70%の割合で混和し 556

て調製する. 557

(xvii) マンニット・食塩カンテン培地

カゼイン製ペプトン 5.0 g肉製ペプトン 5.0 g牛肉エキス 1.0 gD-マンニトール $10.0 \mathrm{g}$ 塩化ナトリウム $75.0~\mathrm{g}$ カンテン $15.0 \mathrm{g}$ フェノールレッド 25 mg $1000 \, \mathrm{mL}$

振り混ぜながら加熱して1分間煮沸する. 滅菌後のpHが 559

25℃で $7.2 \sim 7.6$ になるようにpHを調整する. 確認されたサイ

クルで高圧蒸気滅菌する. 561

562

563 大腸菌用の酵素基質培地

564 以下に例示するような酵素基質培地で、性能が確認されたも

565 のを使用する.

566 (xviii) CHEカンテン培地

カゼイン製ペプトン 5.0 g酵母エキス/肉エキス混合物 3.3 g選択剤と特殊酵素基質混合物 $9.0~\mathrm{g}$ 塩化ナトリウム $5.0~\mathrm{g}$ カンテン 15.0 g水 1000 mL

加熱後のpHが25℃で $5.8 \sim 6.2$ になるようにpHを調整する. 567

568 確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌,又は煮沸するまで加熱し,

50℃まで冷却してからペトリ皿に注ぎ込む. 569

(xix) ESC培地 570

xix)ESC培地		
ペプトン	$5.0~\mathrm{g}$	
硝酸カリウム	$1.0~\mathrm{g}$	
塩化ナトリウム	$5.0~\mathrm{g}$	
ラウリル硫酸ナトリウム	$0.1~\mathrm{g}$	
ピルビン酸ナトリウム	1.0 g	
イソプロピルー β ーチオガラ	$0.1~\mathrm{g}$	
クトピラノシド		
リン酸二水素カリウム	1.0 g	
リン酸水素二カリウム	$4.0~\mathrm{g}$	
5-ブロモー4-クロロー3-イ	$0.1~\mathrm{g}$	
ンドリルーβーDーガラクトピ		
ラノシド		
4ーメチルウンベリフェリルー	$0.1~\mathrm{g}$	
β-D-グルクロニド		
水	1000 mL	

滅菌後のpHが25℃で $6.9 \sim 7.3$ になるようにpHを調整する. 571

572確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌する.

573

574 サルモネラ用の酵素基質培地

575 以下に例示するような酵素基質培地で、性能が確認されたも

576 のを使用する.

ペプトン 5.0 g酵母エキス $2.0 \mathrm{g}$ 塩化ナトリウム 0.8 gその他塩類 7.2 g選択剤と特殊酵素基質混合物 4.9 gカンテン $15.0 \mathrm{g}$ 1000 mL

加熱後のpHが25℃で $7.4 \sim 7.8$ になるようにpHを調整する.

579 煮沸するまで加熱し、50℃まで冷却してからペトリ皿に注ぎ

580 込む. オートクレーブで加熱してはならない.

581 (xxi) ESII カンテン培地

ペプトン	10.0 g
酵母エキス	1.0 g
塩化ナトリウム	5.0 g
リン酸水素二ナトリウム	1.0 g
チオ硫酸ナトリウム	1.0 g
デオキシコール酸ナトリウム	1.0 g
Dーマンニトール	$15.0~\mathrm{g}$
ニュートラルレッド	$0.03~\mathrm{g}$
合成酵素基質	$0.45~\mathrm{g}$
ノボビオシン	$0.02~\mathrm{g}$
カンテン	$15.0~\mathrm{g}$
水	$1000~\mathrm{mL}$

582滅菌後のpHが25℃で7.2 ~ 7.6になるようにpHを調整する.

583 確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌する.50℃まで冷却して

584 からペトリ皿に注ぎ込む.

585 (xxii) アムホテリシンB試液

アムホテリシンB粉末22.5 mgを滅菌精製水9 mLに溶かす.

アムホテリシンB粉末 アムホテリシンBにデオキシコー 587

588 ル酸ナトリウムを加え, γ線滅菌したもの.

589 (xxiii) TTC試液

2,3,5-トリフェニル-2H-テトラゾリウム塩酸塩0.8gを水 590

に溶かし、100 mLとする. 小試験管などに小分けした後, 591 592

確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌する. 遮光して保存す

593 る.

586

594 (xxiv) ローズベンガル試液

595 ローズベンガル1 gを水に溶かし, 100 mLとする.

596 調製法

597 (i) TTC添加カンテン培地の調製:滅菌したカンテン培地1

598 L当たりTTC試液 $2.5 \sim 5$ mL ($20 \sim 40$ mg/L)を使用直前に添

599 加し, 混和する.

600 (ii) アムホテリシンB添加カンテン培地の調製:確認された

601 サイクルで高圧蒸気滅菌したカンテン培地1 L当たりアムホテ

602 リシンB試液2 mL (5 mg/L)を使用直前に添加し、混和する.

603 (iii) ローズベンガル試液添加カンテン培地の調製:カンテン

604 培地1 L当たりローズベンガル試液5 mL (50 mg/L)を添加し、

605 混和後、確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌する.

606

607 (以下余白)

1 6. 製剤試験法

2 6.01 眼軟膏剤の金属性異物試験法

- 3 眼軟膏剤の金属性異物試験法は、製剤総則中の眼軟膏剤の金
- 4 属性異物を試験する方法である.
- 5 1. 試料の調製
- 6 本剤10個につき、できるだけ清潔な場所で、5gずつを取り
- 7 出し、それぞれを直径60 mmの平底ペトリ皿に入れる. 平底
- 8 ペトリ皿に蓋をし、85 ~ 110℃で2時間加熱して基剤を完全に
- 9 溶かした後、揺り動かさないように注意しながら室温で放置し、
- 10 固まらせる. 内容量が5 g未満の場合には、全量をなるべく完
- 11 全に取り出し、同様に操作する.
- 12 2. 操作法
- 13 平底ペトリ皿を反転し、ミクロメーターの付いた40倍以上
- 14 の倍率の顕微鏡を用い、光源を上方45°の角度より照射し、そ
- 15 れぞれの平底ペトリ皿の底の50 µm以上の金属性異物の数を数
- 16 える.
- 17 試験に用いる平底ペトリ皿は、泡、傷などがなく、内面の周
- 18 縁と底面の角度がなるべく直角のものを用いる.
- 19 3. 判定
- 20 本剤10個の50 µm以上の金属性異物の合計数は50個以下で
- 21 あり、かつ個々の平底ペトリ皿のうち金属性異物が8個を超え
- 22 るものが1枚以下のときは適合とする. これに適合しないとき
- 23 は、更に20個について同様に試験し、本剤30個の金属性異物
- 24 の合計が150個以下であり、かつ個々の平底ペトリ皿のうち金
- 25 属性異物が8個を超えるものが3枚以下のときは適合とする.

1 6.02 製剤均一性試験法

- 2 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.
- 3 なお、三薬局方で調和されていない部分は「 ullet $_{ullet}$ 」で囲むことによ
- 4 り示す.
- 5 製剤均一性試験法とは、個々の製剤の間での有効成分含量の
- 6 均一性の程度を示すための試験法である. したがって, 本試験
- 7 は、別に規定される場合を除き、単剤又は配合剤に含まれる
- 8 個々の有効成分に対して適用される.
- 9 錠剤、カプセル剤、散剤又は顆粒剤の分包品、アンプル入り
- 10 注射剤等は、個々の製剤中に有効成分の1回服用量又は複数個
- 11 で1回用量になるように有効成分を含有している. そのような
- 12 製剤の有効成分の含量の均一性を保証するには、ロット内の
- 13 個々の製剤中の有効成分量が、表示量を中心とした狭い範囲内
- 14 にあることを確認する必要がある. ただし, 懸濁剤, 乳剤又は
- 15 ゲルからなる外用の皮膚適用製剤へは本試験を適用しない.
- 16 製剤含量の均一性は、表6.02-1に示したように含量均一性
- 17 試験又は質量偏差試験のいずれかの方法で試験される. 含量均
- 18 一性試験は、製剤個々の有効成分の含量を測定し、それぞれの
- 19 成分の含量が許容域内にあるかどうかを確認する試験で、全て
- 20 の製剤に適用できる.
- 21 質量偏差試験は次の製剤に適用できる.
- 22 (i) [◆]成分が完全に溶解した◆液を個別容器に封入した製剤
- 23 (軟カプセルを含む).
- 24 (ii) 他の有効成分及び添加剤を含まず、単一の成分のみから
- 25 なる散剤, 顆粒及び用時溶解の注射剤などの固形製剤を個別容
- 26 器に封入したもの.
- 27 (iii) ◆成分が完全に溶解した◆液を、最終容器内で凍結乾燥す
- 28 ることにより製した用時溶解の注射剤などの固形製剤で、その
- 29 調製法がラベル又は添付文書に記載されているもの.
- 30 (iv) 硬カプセル,素錠又はフィルムコーティング錠で,有効
- 31 成分含量が25 mg以上で、かつ製剤中の有効成分の割合が質量
- 32 比で25%以上のもの. ◆ただし、有効成分を含まない部分(コー
- 33 ティング部,カプセル殻など)を除いて計算する. ◆ 25%より
- 34 低い成分がある場合、その成分は含量均一性で試験する.
- 35 上記の条件を満たさない製剤は、含量均一性で試験する. た
- 36 だし、(iv)に示された製剤で、25 mg/25%の閾値に達しなか
- 37 った場合でも、製造工程のバリデーション及び製剤開発のデー
- 38 タから最終製剤の有効成分の濃度の相対標準偏差(RSD)が2%
- 39 以下であることが示され、試験法の変更が認められた場合には、
- 40 質量偏差試験を適用できる。有効成分濃度RSDは,個々の製
- 41 剤に対する有効成分濃度(w/w, w/v)のRSDで, 個々の製剤中
- 42 の有効成分含量を製剤質量で除することにより求められる.
- 43 RSDの一般式は表6.02-2を参照.

44 1. 含量均一性試験

- 45 試料30個以上をとり、下記に示す方法に従って試験する.
- 46 定量法と含量均一性試験とで異なる測定法を用いた場合には、
- 47 補正係数が必要となる場合もある.
- 48 (i) 固形製剤: 試料10個について個々の製剤中の有効成分含
- 49 量を適切な方法で測定し、表6.02-2を参照して判定値を計算
- 50 する
- 51 (ii) 液剤又は半固形製剤: 試料10個について, それぞれ定量

- 52 する. 個々の容器から通常の使用法に従って内容物を取り出し,
- 53 よく混合し、表示量当たりの有効成分含量を適切な方法で測定
- 54 し、表6.02-2を参照して判定値を計算する.
- 55 1.1. 判定値の計算
- 56 次の式に従って判定値を計算する.
- 57 $|M \bar{X}| + ks$
- 58 記号は表6.02-2で定義される.

59 2. 質量偏差試験

- 60 ◆本試験は,有効成分濃度(有効成分質量を製剤質量で割った
- 61 もの)が均一であるという仮定で行われる試験である. ◆
- 62 適当な方法によりロットを代表する試料について測定し、有
- 63 効成分の平均含量を求める. この値をAとし、判定値の計算の
- 64 項で示したように、表示量に対する%として表す. 試料30個
- 65 以上をとり、下記に示す方法に従って試験する.
- 66 (i) 素錠又はフィルムコーティング錠: 試料10個について
- 67 個々の質量を精密に量り、定量法により求めた平均含量から、
- 68 計算により個々の試料の含量推定値を求め、表示量に対する%
- 69 で表す. 判定値を計算する.
- 70 (ii) 硬カプセル剤: 試料10個について, 試料と質量の対応性
- 71 に留意しながら、個々の質量をカプセルごと精密に量る.カプ
- 72 セルから内容物を適切な方法で除去し、個々の空のカプセルの
- 73 質量を精密に量る. 個々の試料の質量から対応する空のカプセ
- 74 ルの質量を差し引いて、それぞれの試料の内容物の質量を求め
- 75 る. 内容物の質量と定量法により求めた平均含量から、計算に
- 76 より個々の試料の含量推定値を求め、表示量に対する%で表す.
- 77 判定値を計算する.
- 78 (iii) 軟カプセル剤: 試料10個について, 試料と質量の対応性
- 79 に留意しながら、個々の質量をカプセルごと精密に量る. カプ
- 80 セルを切り開き、内容物を適当な溶媒で洗い出す、室温に約
- 81 30分間放置し、残存している溶媒を蒸発させて除去する.こ
- 82 のとき、カプセルが吸湿又は乾燥することを避けなければなら
- 83 ない. 個々の空カプセルの質量を精密に量り、個々の試料の質
- 84 量から対応する空カプセルの質量を差し引いて、内容物の質量
- 85 を求める. 内容物の質量と定量法により求めた平均含量から,
- 86 計算により個々の試料の含量推定値を求め、表示量に対する%
- 87 で表す. 判定値を計算する.
- 88 (iv) 錠剤とカプセル剤以外の固形製剤:「硬カプセル」の項
- 89 に記載された方法と同様に個々の製剤を処理する. 判定値を計
- 90 算する.
- 91 (v) 液剤: 試料10個について, 通常の使用法に従って取り出
- 92 した内容液の質量を正確に量る. 必要ならば、密度を用いて容
- 93 量に換算する. 取り出した個々の内容液の質量又は容量と定量
- 94 法により求めた含量から含量推定値を計算し、表示量に対す
- 95 る%で表す. 判定値を計算する.

96 2.1. 判定値の計算

- 97 「含量均一性試験」の項に従って判定値を計算する. ただし,
- 98 ${}^{lacktriangle} \overline{X}$ は $A_{lacktriangle}$ に、また個々の試料の有効成分含量は下記に示した有
- 99 効成分含量の推定値に置き換える.
- 100 x1, x2, …, xn: 試料1個に含まれる有効成分含量の推定値

$$x_i = w_i \times \frac{A}{\overline{W}}$$

2 6.02 製剤均一性試験法

- 102 w1, w2, …, wn: 試験した個々の試料の質量
- 103 A: 適当な方法で測定して求めた有効成分含量(表示量に
- 104 対する%)
- \overline{W} : 個々の質量(w_1 , w_2 , …, w_n)の平均値

106 3. 判定基準

- 107 別に規定するもののほか、次の判定基準を適用する.
- 108 (i) 固形製剤, 半固形製剤及び液剤: 初めの試料10個につい
- 109 て判定値を計算し、その値がL1%を超えないときは適合とす
- 110 る. もし判定値がL1%を超えるときは、更に残りの試料20個
- 111 について同様に試験を行い、判定値を計算する. 2回の試験を
- 112 併せた30個の試料の判定値がL1%を超えず、かつ個々の製剤
- 113 の含量が、含量均一性試験又は質量偏差試験の「判定値の計
- 114 算」の項で示した $(1-L2 \times 0.01)$ M以上で、かつ $(1+L2 \times 0.01)$
- 115 Mを超えるものがないときは適合とする. 別に規定するものの
- 116 ほか、L1を15.0、L2を25.0とする.

117

表6.02-1 含量均一性試験及び質量偏差試験の各製剤への適用

	タイプ	サブタイプ	含量/有効成分濃度	
剤形			25 mg以上	25 mg未満
			かつ25%以上	又は25%未満
錠剤	素錠		MV	CU
	コーティング錠	フィルムコーティング錠	MV	CU
		その他	CU	CU
カプセル剤	硬カプセル		MV	CU
	軟カプセル	懸濁剤,乳化剤,ゲル	CU	CU
		液剤	MV	MV
個別容器に入った固形製剤	単一組成		MV	MV
◆(分包品,凍結乾燥製剤等)◆	混合物	最終容器内で溶液を	MV	MV
		凍結乾燥した製剤		
		その他	CU	CU
個別容器に入った製剤			MV	MV
◆(完全に溶解した液)◆				
その他			CU	CU

CU:含量均一性試験,MV:質量偏差試験

118 119

表6 02-2

変数	定義	条件	値
<u> </u>	表示量に対する%で表した個々の含量の平均	未什	IIE.
Λ			
X_1, X_2, \cdots, X_n	試験した個々の試料に含まれる有効成分含量		
	(表示量に対する%)		
n	試料数(試験した試料の全個数)		
k	判定係数	試料数nが10のとき	2.4
		試料数 <i>n</i> が30のとき	2.0
s	標準偏差		$\sqrt{\sum_{\substack{j=1\\j=1}}^{n} (x_i - \overline{X})^2} \atop n-1}$
RSD	相対標準偏差		$\frac{100s}{\overline{X}}$
	(平均値に対し、%で表した標準偏差)		\overline{X}
<i>M</i> (ケース1)	基準値	$98.5\% \le \overline{X} \le 101.5\%$	$M = \overline{X}$
2,12 ()	227-1125	00.070 = 11 = 101.070	(AV = ks)
$T \leq 101.5$		$\overline{X} < 98.5\%$	M=98.5%
の場合に適用		11 (00.070	$(AV = 98.5 - p\overline{X} + ks)$
-> M L (C M2/1)		$\overline{X} > 101.5\%$	M=101.5%
		A > 101.5 / 0	$(AV = \overline{X} - 101.5 + ks)$
<i>M</i> (ケース2)	基準値	$98.5\% \leq \overline{X} \leq T$	$M = \overline{X}$
M (7 /\ \(\frac{1}{2}\)	五 中心	$36.3 / 0 \stackrel{\triangle}{=} A \stackrel{\triangle}{=} I$	(AV = ks)
T > 101 F		$\overline{X} \leq 98.5\%$	M=98.5%
T>101.5 の場合に適用		$A \leq 98.5\%$	(AV=98.5%) $(AV=98.5-\overline{X}+ks)$
の場合に 週用		$\overline{X} > T$	M = T%
		$X \ge T$	
.l.,			$(AV = \overline{X} - T + ks)$
判定值 (AV)			一般式: $ M-\overline{X} +ks$
			(種々の場合の計算は上に示した)
L1	判定値の最大許容限度値		L1 = 15.0
			他に規定する場合を除く.
L2	個々の含量のMからの最大許容偏差	個々の含量の下限値は	L2 = 25.0
		0.75M,上限値は $1.25M$	他に規定する場合を除く.
		(L2=25.0とする)	
T	表示量に対する%で表した製造時における		
	個々の製剤中の目標含量. 各条で別に規定す		
	る場合を除き、Tは100.0%とする.		

120

1 6.03 製剤の粒度の試験法

1 6.03 製剤の粒度の試験法

- 2 製剤の粒度の試験法は、製剤総則中の製剤の粒度の規定を試
- 3 験する方法である.
- 4 1. 操作法
- 5 18号(850 μm)及び30号(500 μm)のふるいを用いて試験を行
- 6 う. ただし、この試験に用いるふるいの枠の内径は75 mmと
- 7 する.
- 8 試料10.0 gを正確に量り、前記のふるい及び受器を重ね合わ
- 9 せた用器の上段のふるいに入れ、上蓋をした後、3分間水平に
- 10 揺り動かしながら、時々軽くたたいてふるった後、各々のふる
- 11 い及び受器の残留物の質量を量る.

1 6.04 制酸力試験法

- 制酸力試験法は, 胃において酸と反応し, 制酸作用を発現す 2
- る医薬品原体及び製剤の制酸力を求める試験法である. 次の方 3
- 4 法により試験を行うとき、原体は、その1 gに対応する0.1
- 5 mol/L塩酸の消費量(mL)で示し、製剤は、用法及び用量の1日
- 6 服用量(1日服用量に幅がある場合には最小の1日服用量をいう)
- 7 に対応する0.1 mol/L塩酸の消費量(mL)で示す.

8 1 試料の調製

- 原体及び製剤総則散剤の規定に適合する固体製剤は、そのま
- 10 ま試料とする. ただし, 分包されているものは, その20包以
- 11 上をとり、その内容物質量を精密に量り、1日服用量当たりの
- 12 内容物の平均質量を算出し、均一に混合して試料とする. 固体
- 13 製剤で製剤総則散剤の規定に適合しないもので、分包されてい
- る顆粒剤などは、その20包以上をとり、その内容物の質量を 14
- 15 精密に量り、1日服用量当たりの平均質量を算出した後、粉末
- 16 とし、試料とする. 固体製剤で製剤総則散剤の規定に適合しな
- 17 いもので、分包されていない顆粒剤などは、その20回服用量
- 18 以上をとり、粉末とし、試料とする.カプセル剤、錠剤などは、
- 19 その20回服用量以上をとり、その質量を精密に量り、1日服用
- 20 量当たりの内容物の平均質量,又は平均質量を算出した後,粉
- 21 末とし, 試料とする.
- 液体製剤は、よく振り混ぜ、試料とする. 22

23 2. 操作法

- 計算式でaの量が $20 \sim 30 \text{ mL}$ になる量の試料をとり、試験 24
- 25 を行う.
- 26 原体又は固体製剤の試料を精密に量り,200 mLの共栓フラ
- 27 スコに入れ, 0.1 mol/L塩酸100 mLを正確に加え, 密栓して37
- 28 ±2℃で1時間振り混ぜた後, ろ過する. ただし, 0.1 mol/L塩
- 29 酸を加える際にガスが発生する場合には注意して加え、密栓す
- 30 る. 冷後, 必要ならば再びろ過する. ろ液50 mLを正確に量り,
- 31 過量の塩酸を0.1 mol/L水酸化ナトリウム液で滴定 <2.50> する
- 32 (pH測定法 <2.54), 終点pH 3.5). 同様の方法で空試験を行う.
- 33 液体製剤は、試料を正確に量り、100 mLのメスフラスコに
- 入れ, 水を加えて45 mLとし, 振り混ぜながら0.2 mol/L塩酸 34
- 35 50 mLを正確に加え,次に水を加えて100 mLとする. これを
- 36 200 mLの共栓フラスコに移し、残留物は水20.0 mLで洗い込
- 37 み, 密栓して37±2℃で1時間振り混ぜた後, ろ過する. ろ液
- 38 60 mLを正確に量り, 過量の塩酸を0.1 mol/L水酸化ナトリウ
- ム液で滴定 〈2.50〉 する(pH測定法〈2.54〉,終点pH 3.5). 同様 39
- 40 の方法で空試験を行う.
- 制酸力(0.1 mol/L塩酸消費量/1 g又は1日服用量) (mL) 41
- $=(b-a) f \times 2 \times t/s$ 42
- a: 0.1 mol/L水酸化ナトリウム液の消費量(mL) 43
- 44 b:空試験における0.1 mol/L水酸化ナトリウム液の消費量
- 45
- f: 0.1 mol/L水酸化ナトリウム液のファクター 46
- 47 t: 原体は1000 mg, 製剤は1日服用量(固体製剤の場合mg,
- 液体製剤の場合mL) 48
- 49 s: 試料の量(原体及び固体製剤はmg,液体製剤はmL)

1 6.05 注射剤の採取容量試験法

- 2 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。
- 3 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
- 4 り示す.
- 5 ◆注射剤の採取容量試験法は、表示量よりやや過剰に採取で
- 6 きる量が容器に充填されていることを確認する試験法である.
- 7 アンプル、プラスチックバッグなどの単回投与容器又は分割投
- 8 与容器で提供される注射剤は、通常、表示量を投与するのに十
- 9 分な量の注射液で充填されており、過量は、製品の特性に応じ
- 10 て決まる. ◆
- 11 懸濁性注射剤及び乳濁性注射剤では、内容物を採取する前及
- 12 び密度を測定する前に振り混ぜる.油性注射剤及び粘性を有す
- 13 る注射剤では、必要ならば表示された方法に従って加温し、内
- 14 容物を移し替える直前に振り混ぜてもよい. 測定は, 20 ~
- 15 25℃に冷やした後に行う.

16 1. 単回投与注射剂

- 17 表示量が、10 mL以上の場合は1個、3 mLを超え10 mL未満
- 18 の場合は3個, 3 mL以下の場合は5個をとり, 個々の容器ごと
- 19 に全内容物を採取する. 採取には2.5 cm以上の長さの21ゲー
- 20 ジ針を取り付けた、測定しようとする容量の3倍を超えない容
- 21 量の乾燥した注射筒を用いる. 注射筒及び注射針内から気泡を
- 22 排出した後、注射筒の全内容物を、注射針の中が空にならない
- 23 ように受用メスシリンダー中に排出し、容量を測定する.この
- 24 代わりに、内容物の質量(g)を密度で除して容量(mL)に換算し
- 25 てもよい. 受用メスシリンダーには測定しようとする容量が
- 26 40%以上となる乾燥したメスシリンダーを用いる. なお,表
- 27 示量が2 mL以下の場合は適切な数の容器をとり、各容器につ
- 28 いて別々の乾燥した注射筒を用いて全内容物を採取し、それら
- 29 を合わせて容量を測定してもよい. 10 mL以上の場合は、開封
- 30 し、全内容物を直接受用メスシリンダー又は質量既知のビーカ
- 31 一へ入れて測定してもよい.
- 32 個々の製剤の採取容量は表示量以上である.表示量が2 mL
- 33 以下の場合で複数個の内容物を合わせて測定したときは、採取
- 34 容量は表示量の合計以上である.

35 2. 分割投与注射剂

- 36 1回の投与量と投与回数が表示されている分割投与注射剤で
- 37 は、1個をとり、規定された投与回数と同数の別々の乾燥した
- 38 注射筒を用いて内容物を採取し、単回投与注射剤の方法に従っ
- 39 て操作する.
- 40 各注射筒から得られる採取容量は表示された1回の投与量以
- 41 上である.

42 3. カートリッジ剤又は充塡済みシリンジ剤

- 43 表示量が、10 mL以上の場合は1個、3 mLを超え10 mL未満
- 44 の場合は3個, 3 mL以下の場合は5個をとり, 付属の注射針,
- 45 押し子,注射筒などがある場合にはそれらを装着し,各容器の
- 46 全内容物を、注射針の中が空にならないようにして、ゆっくり
- 47 と一定速度で押し子を押しながら質量既知の乾いたビーカーへ
- 48 排出する. 内容物の質量(g)を密度で除して容量(mL)を求める.
- 49 個々の製剤の採取容量は表示量以上である.

50 4. 輸液剤

51 容器1個をとり、測定しようとする容量が40%以上となる乾

- 52 燥したメスシリンダー中に全内容物を排出し、容量を測定する.
- 53 製剤の採取容量は表示量以上である.

1 6.06 注射剤の不溶性異物検査法

1 6.06 注射剤の不溶性異物検査法

- 2 注射剤の不溶性異物検査法は、注射剤中の不溶性異物の有無
- 3 を調べる検査法である.

4 1. 第1法

- 5 溶液、懸濁液又は乳濁液である注射剤、及び用時溶解又は用
- 6 時懸濁して用いる注射剤の溶解液などはこの方法による.
- 7 容器の外部を清浄にし、白色光源の直下、 $2000 \sim 3750 \text{ lx}$
- 8 の明るさの位置で、肉眼で白黒それぞれの色の背景において約
- 9 5秒ずつ観察するとき、たやすく検出される不溶性異物を認め
- 10 てはならない. ただし、プラスチック製水性注射剤容器を用い
- 11 た注射剤にあっては、上部及び下部に白色光源を用いて8000
- $12 \sim 10000 \, lx$ の明るさの位置で、肉眼で観察するものとする.
- 13 なお、観察しにくい場合は適宜観察時間を延長するものとす
- 14 る.

15 2. 第2法

- 16 用時溶解又は用時懸濁して用いる注射剤はこの方法による.
- 17 容器の外部を清浄にし、異物が混入しないよう十分に注意し
- 18 て、添付された溶解液など若しくは注射用水を用いて溶解又は
- 19 懸濁し, 白色光源の直下, 2000 ~ 3750 lxの明るさの位置で,
- 20 肉眼で白黒それぞれの色の背景において約5秒ずつ観察すると
- 21 き、明らかに認められる不溶性異物を含んではならない. なお、
- 22 観察しにくい場合は適宜観察時間を延長するものとする.

1 6.07 注射剤の不溶性微粒子試験法

- 2 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.
- 3 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
- 4 り示す.
- 5 注射剤(輸液剤を含む)の不溶性微粒子とは、これら製剤中に
- 6 意図することなく混入した,気泡ではない容易に動く外来性,
- 7 不溶性の微粒子である.
- 8 不溶性微粒子を測定する方法は2種あり, 第1法(光遮蔽粒子
- 9 計数法)又は第2法(顕微鏡粒子計数法)で試験する. 第1法での
- 10 試験を優先するが、場合によってはまず第1法で試験し、次に
- 11 第2法で試験する必要がある.全ての注射剤が両法で試験でき
- 12 るとは限らず、透明性が低い若しくは粘性の高い乳剤、コロイ
- 13 ド、リポソーム、又はセンサー内で気泡を生じる注射剤など、
- 14 第1法で試験できない場合は第2法で試験する. 注射剤の粘度
- 15 が高く試験に支障をきたす場合は、必要に応じて適当な液で希
- 16 釈し、粘度を下げて試験する.
- 17 本試験は一部のサンプルを対象として行われる抜取試験であ
- 18 るため、母集団の微粒子数を正しく推定するには、統計学的に
- 19 適切なサンプリング計画の下で試験が行われなければならない.
- 20 1. 第1法 光遮蔽粒子計数法
- 21 1.1. 装置
- 22 微粒子の粒径及び各粒径の粒子数を自動的に測定できる光遮
- 23 蔽原理に基づいた装置を用いる. ◆校正, 試料容量精度, 試料
- 24 流量及び計数精度の検証を少なくとも1年1回以上行うことが
- 25 必要である. ♦
- 26 1.1.1. ◆校正
- 27 校正用粒子は、少なくとも粒径が5 μm, 10 μm及び25 μm
- 28 の真球状のポリスチレン系の単分散粒子(PSL粒子)を用いて粒
- 29 径感度測定を行う. PSL粒子は, 国内又は国際的な長さのトレ
- 30 一サビリティを持ち、不確かさが3%以内とする. 校正用粒子
- 31 は微粒子試験用水に分散させる.
- 32 1.1.1.1. 手動法
- 33 装置自身を用い、閾値設定チャンネルを少なくとも3チャン
- 34 ネル用いて、ウィンドー移動式ハーフカウント法で粒子感度の
- 35 測定を行う. ウィンドーは測定粒径の±20%とする. 指定の
- 36 粒径の粒子感度測定終了後,粒子感度測定点から製造会社の指
- 37 定する方法により粒径応答曲線を作成し、装置の5 µm, 10
- 38 μm及び25 μmの閾値を求める.
- 39 1.1.1.2. 電気法
- 40 多チャンネル波高分析器を用い、手動法と同じウィンドー移
- 41 動式ハーフカウント法で粒子感度の測定を行い、製造会社の指
- 42 定する方法により粒子感度測定点より粒径応答曲線を作成し、
- 43 装置の5 μm, 10 μm及び25 μmの閾値を求める. この場合,
- 44 製造会社又はユーザーは、手動法と同じ結果が得られることを
- 45 検証しなければならない.
- 46 1.1.1.3. 自動法
- 47 装置の粒径応答曲線は、装置の製造会社が供給するソフトウ
- 48 エア又はユーザーが作成したソフトウェアを用いて求めてもよ
- 49 いが、製造会社又はユーザーは、手動法と同じ結果が得られる
- 50 ことを検証しなければならない.

51 1.1.2. 試料容量精度

- 52 試料容量精度は, 試験液10 mLを測定し, 試験液の減少を質
- 53 量法で測定した場合に測定容量の5%以内とする.
- 54 1.1.3. 試料流量
- 55 センサーに導入する試料の流量は、測定容量と測定時間から
- 56 算出し、製造会社の指定流量の範囲であることを確認する.
- 57 1.1.4. 計数精度
- 58 微粒子検出センサーの計数率及び粒径分解能は、同一型式の
- 59 センサーであっても部品精度、組立精度により個々のセンサー
- 60 によって変わる可能性がある.また、閾値設定精度も確認する
- 61 必要があるので, 計数参照標準溶液(10 µm PSL粒子, 1000個
- 62 /mL±10%, CV値5%以下)を用いて, 粒径分解能, 計数率及
- 63 び閾値設定精度を試験する. なお, 測定中は試料の濃度を均一
- 64 にするためかき混ぜる.
- 65 1.1.4.1. 粒径分解能
- 66 次のいずれかの方法を用いて測定し、試験粒径と総計数の
- 67 16%及び84%を計数する閾値粒径との差が10%以内であるこ
- 68 と. ただし、電気法及び自動法は手動法と同じ結果が得られる
 - 9 ことを検証しなければならない.
- 70 (i) 装置の計数値から作成したヒストグラムの広がりを求め
- 71 る手動法
- 72 (ii) 装置の応答信号を多チャンネル波高分析器を用いて分級
- 73 し、そのヒストグラムの広がりを求める電気法
- 74 (iii) 製造会社又はユーザーが作成したソフトウェアを用いて
- 75 試験粒子の応答信号のヒストグラムの広がりを求める自動法
- 76 1.1.4.2. 計数率
- 77 5 μm以上の計数値から1 mL当たり763 ~ 1155個であるこ
- 78 と.

79 1.1.4.3. 閾値設定精度

- 30 5 μm以上の計数値の50%を計数する閾値粒径が試験粒子の
- 81 平均粒径の±5%以内であること. ◆
- 82 1.2. 一般注意事項
- 83 試験は外部から微粒子が混入しない条件下,できればクリー
- 84 ンキャビネット中で行う. メンブランフィルター以外のろ過器
- 85 及びガラス器具は、加温した洗剤液で十分に洗浄した後、水で
- 86 よくすすいで洗剤が残らないようにする. また, 使用直前に微
- 87 粒子試験用水でろ過器の内外を上から下へ洗い流す. 試験液の
- 88 一部を、測定用容器に移すときには気泡が入らないように特に
- 89 注意する. ガラス器具は清潔か, 微粒子試験用水の微粒子数は
- 90 規定内であるかなど、5 mLの微粒子試験用水を用いて下記の
- 91 操作を行い、試験環境が適切かどうかを検査する. 測定は5回
- 92 行い、10 μm以上の微粒子数が25 mL中25個を超える場合は、 93 試験環境は適切でないと判断する. この場合,試験環境が適切
- 94 となるまで、微粒子試験用水を再測定すると共に、ガラス器具
- 9年 となるよく、「阪位」 西欧用小で竹倒足すると共に、カノハ品
- 95 及びろ過器の洗浄を繰り返す.
- 96 1.3. 操作法
- 97 容器を20回連続して、ゆっくり上下を反転させ内容物を混
- 98 和する. 容器に封がしてある場合は注意して剝がす. 容器開口
- 99 部の外表面を微粒子試験用水で洗浄し、内部が汚染されないよ
- 100 う注意して栓を開ける. 容器は2分間放置するか, 超音波を照
- 101 射するなど適切な方法により、内部溶液の気泡を除く.
- 102 25 mL以上の注射剤は個々の容器について試験する. 25 mL
- 103 未満の注射剤は10個以上の容器の内容物を集め、清潔な容器 104 にまとめて入れ、25 mL以上となるようにする。適当と判断で

2 6.07 注射剤の不溶性微粒子試験法

- きれば、微粒子試験用水で希釈し、25 mLとしてもよい. 微粒
- 子試験用水が適当でない場合, 微粒子について微粒子試験用水 106
- と同等の他の適当な溶剤を用いることができる. 107
- 粉末注射剤の場合,微粒子試験用水に溶解する.微粒子試験 108
- 用水が適当でない場合、微粒子について微粒子試験用水と同等 109
- 110の他の適当な溶剤を用いることができる.
- 試料数は統計的に適切な数とする. 25 mL以上の注射剤につ 111
- いては、適切なサンプリング計画に従って10容器以下とする 112
- 113 ことができる.
- 試験液を5 mL以上ずつ4画分採取し、10 μm以上及び25 μm 114
- 115 以上の微粒子数を計測する. 最初の画分の計測値は棄却し, 残
- りの計測値から試験液の平均微粒子数を計算する。

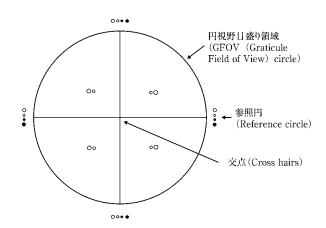
1.4. 判定 117

- 平均微粒子数が下記に規定する値のときは適合とする. 規定 118
- する値を超えたときは、第2法で試験する. 119
- A:表示量が100 mL[◆]以上◆の注射剤 120
- 1 mL当たり10 μm以上のもの25個以下, 25 μm以上のもの3 121
- 個以下. 122
- 123 B:表示量が100 mL未満の注射剤
- 124 容器当たり10 µm以上のもの6000個以下, 25 µm以上のも
- 125 の600個以下.

126 2. 第2法 顕微鏡粒子計数法

127 2.1. 装置

- 128 双眼顕微鏡、微粒子捕集用ろ過器及びメンブランフィルター
- 129 を用いる.
- 顕微鏡は、対物測微計で検定した接眼測微計、メンブランフ 130
- 131 ィルターを保持し、ろ過部位全てにわたって動かすことのでき
- る可動ステージ及び照明装置を備えたもので、100±10倍に調 132
- 節する. 接眼測微計は円形直径目盛り付きレンズ(図6.07-1) 133
- で、十字線で四分円に分けられた円視野目盛り領域(GFOV)と 134
- 呼ばれる大円, 100倍の倍率で直径10 µm及び25 µmの透明及 135
- び黒色の参照円,及び10 µm刻みの直線目盛りからなる。国内 136
- 137 又は国際的な規格機関によって保証されたステージ測微計を用 いて検定するとき、直線目盛りの相対誤差は±2%以内である. 138
- 照明装置は、二つの照明器を備えており、一つは顕微鏡内の 139
- 上部からの視野照射, 他は外部からの焦点可動補助照明器で 140
- $10 \sim 20$ °斜角照射ができる. 141
- 142 微粒子捕集用ろ過器は、ガラス又は試験に支障をきたさない
- 材質で製したフィルターホルダーとメンブランフィルターから 143
- 構成され、吸引装置を備えている. メンブランフィルターは、 144
- 適切なサイズの黒色又は灰色でかつ格子付き又は格子付きでな 145
- いもので, 孔径は1.0 µm以下である.



直線目盛り(Linear scale)

図6.07-1 円形直径目盛り 148

2.2. 一般注意事項 149

147

150 試験は外部から微粒子が混入しない条件下、できればクリー

ンキャビネット中で行う. 151

152 ガラス器具及びメンブランフィルター以外のろ過器は,加温

した洗剤液で十分に洗浄した後、水でよくすすいで洗剤が残ら 153

ないようにする. また, 使用直前に微粒子試験用水でメンブラ 154

155 ンフィルター及びろ過器の内外を上から下へ洗い流す.

ガラス器具やメンブランフィルターは清潔か、微粒子試験用 156

水の微粒子数は規定内であるかなどについて、50 mLの微粒子 157

試験用水を用いて下記の操作を行い、試験環境が適切であるか

どうかを検査する. メンブランフィルターのろ過部分にある 159

10 µm以上の微粒子数が20個を超える場合,又は25 µm以上の

161 微粒子数が5個を超える場合は、試験環境は適切でないと判断

162 する. この場合、試験環境が適切となるまで、微粒子試験用水

を再測定すると共に、ガラス器具及びろ過器の洗浄を繰り返す.

164 2.3. 操作法

165 容器を20回連続して、ゆっくり上下を反転させ内容物を混 166 和する. 容器に封がしてある場合は注意して剝がす. 容器開口 部の外表面を微粒子試験用水で洗浄し、内部が汚染されないよ 167

う注意して栓を開ける. 25 mL以上の注射剤は個々の容器について試験する. 25 mL 169 170 未満の注射剤は10個以上の容器の内容物を集め、清潔な容器

171 に移す. 適当と判断できれば, 微粒子試験用水で希釈し, 25

172 mLとしてもよい. 微粒子試験用水が適当でない場合, 微粒子

173 について微粒子試験用水と同等の他の適当な溶剤を用いること

174 ができる.

168

粉末注射剤の場合、微粒子試験用水に溶解する. 微粒子試験 175 用水が適当でない場合,微粒子について微粒子試験用水と同等

の他の適当な溶剤を用いることができる. 177

試料数は統計的に適切な数とする. 25 mL以上の注射剤につ 178

いては、適切なサンプリング計画に従って10容器以下とする 179

180 ことができる.

181 フィルターホルダーにメンブランフィルターを取り付け, ホ

ルダー内部を数mLの微粒子試験用水でぬらす。複数の容器か 182

183 ら集めた試験液又は1容器中の試験液を、必要ならば漏斗に

184 徐々に注いで、吸引ろ過する. ろ過後、微粒子試験用水を噴射

し、フィルターホルダーの内壁を洗い込む.メンブランフィル 185 ターの表面に水分がなくなるまで吸引を行う. このフィルター

3 6.07 注射剤の不溶性微粒子試験法

- 187 をペトリ皿に移し、覆いを僅かに開けてフィルターを風乾する.
- 188 風乾後、ペトリ皿を顕微鏡のステージ上に置き、反射光下、メ
- 189 ンブランフィルター上にある10 µm以上及び25 µm以上の微粒
- 190 子を計数する.フィルターの一視野の微粒子を計数し、計算に
- 191 よりフィルター上の全微粒子数を求めてもよい. 試験製剤の平
- 192 均微粒子数を算出する.
- 193 円形直径目盛りを用いて微粒子の大きさを決める過程では、
- 194 各微粒子の形状を円形とみなし、10 µm及び25 µmの参照円と
- 195 比較して行うが、その際、視野目盛り領域内の微粒子を移動さ
- 196 せたり、参照円と重ねてはならない. 白色及び透明な微粒子の
- 197 大きさは、透明な円の内径を用いて測定し、暗色粒子の大きさ
- 198 は、黒の参照円の外径を用いて測定する.
- 199 顕微鏡粒子計数法では無定形,半固形,又はメンブランフィ
- 200 ルター上の汚れ若しくは変色したように見える形状が不明瞭な
- 201 ものについては、大きさや数が測定されない. これらの物質は
- 202 表面の凹凸がほとんどなく、ゼラチン状又はフィルム様の外観
- 203 を呈している. そのような物質の微粒子数の測定には, 第1法
- 204 が役立つ.
- 205 2.4. 判定
- 206 平均微粒子数が下記に規定する値のときは適合とする.
- 207 A:表示量が100 mL[◆]以上_◆の注射剤
- 208 1 mL当たり10 µm以上のもの12個以下, 25 µm以上のもの2
- 209 個以下.
- 210 B:表示量が100 mL未満の注射剤
- 211 容器当たり10 µm以上のもの3000個以下, 25 µm以上のも
- 212 の300個以下.
- 213 *3. 試薬
- 215 を通した水で、自動微粒子測定装置を用いて測定した不溶性微
- 216 粒子数は, 10 mL当たり10 μm以上のもの5個以下, 25 μm以
- 217 上のもの2個以下である. ◆

1 6.08 点眼剤の不溶性微粒子試験法

- 点眼剤の不溶性微粒子試験法は、点眼剤中の不溶性微粒子の 2
- 大きさ及び数を試験する方法である. 3

1. 装置

- 測定装置には, 顕微鏡, 不溶性微粒子捕集用ろ過装置及び測 5
- 6 定用メンブランフィルターを用いる.
- (i) 顕微鏡:顕微鏡には対物測微計で検定した接眼測微計,
- 可動ステージ及び照明装置を備え、倍率は100倍に調整する. 8
- (ii) 不溶性微粒子捕集用ろ過器:不溶性微粒子捕集用ろ過器
- 10 は、ガラス又は試験に支障をきたさない材質で製したフィルタ
- ーホルダーとクリップからなり,直径25 mm又は13 mmの測 11
- 12 定用メンブランフィルターを取り付けて、減圧で使用できるろ
- 13 過器である.
- (iii) 測定用メンブランフィルター:測定用メンブランフィル 14
- ターは, 白色, 直径25 mm又は13 mm, 孔径10 μm以下, 一 15
- 16 辺約3 mmの格子付きで、あらかじめ試験するとき、フィルタ
- 一上に25 µm以上の微粒子を認めないものを用いる. 必要なら
- 18 ば微粒子試験用水を用いて洗浄する.

19 2 試薬

- 20 (i) 微粒子試験用水:用時,孔径0.45 µm以下のメンブラン
- フィルターを用いてろ過して製した水で, 10 µm以上の不溶性
- 22 微粒子数は、100 mL当たり10個以下である.

23 3. 操作法

24 3.1. 水性点眼剤

- 操作は、塵埃の少ない清浄な設備又は装置内で注意して行う. 25
- 26 フィルターホルダーに測定用メンブランフィルターを取り付け,
- 27 クリップで固定し,フィルターホルダーの内側を微粒子試験用
- 28 水で洗浄した後, 微粒子試験用水200 mLを1分間20 ~ 30 mL
- 29 の速度で吸引ろ過する。メンブランフィルター上から水がなく
- 30 なるまで吸引し、メンブランフィルターを取り出し、平底ペト
- リ皿に入れ、蓋をずらして50℃以下で十分に乾燥する. 乾燥 31
- 32 後、ペトリ皿を顕微鏡のステージに置き、照明装置を用いて落
- 射し、メンブランフィルターの格子を可動ステージの座標軸に 33
- 合わせ、不溶性微粒子を最も見やすいように調節した後、可動 34
- ステージを移動させながら、有効ろ過面上の150 μm以上の微 35
- 粒子数を測定し、その個数が1個以下であることを確かめる. 36
- 37 微粒子の大きさは最長径とする.

47

- 次に別のメンブランフィルターをフィルターホルダーに取り 38
- 付け、クリップで固定し、フィルター内部を微粒子試験用水数 39
- mLで潤す. 試料は容器の外部を清浄にし, 数回倒立するよう 40
- にして穏やかに振り混ぜた後、キャップを開け、ノズル部分の 41
- 42 外部を清浄にした後、あらかじめ微粒子試験用水でよく洗浄し
- たメスシリンダーに入れる. この操作を繰り返し, 試験用溶液 43
- 44 25 mLを調製する. これをフィルター内壁に沿うようにして
- 45 徐々に注ぎ、常にフィルター上に試料を保つよう穏やかに吸引
- する. 粘稠な試料は、あらかじめ微粒子試験用水又は適当な希
- 釈用溶液で適当に薄めて同様にろ過する. メンブランフィルタ 48 一上の試料が少量になったとき, 微粒子試験用水又は適当な希
- 49 釈用溶液30 mLでフィルターホルダーの内壁を洗うように加え
- 50 る. さらに微粒子試験用水30 mLずつで3回繰り返す. 引き続
- 51 きメンブランフィルター上から水がなくなるまで穏やかに吸引
- 52 した後、メンブランフィルターを取り、ペトリ皿に入れ、蓋を

- 53 ずらして50℃以下で乾燥する. 乾燥後, ペトリ皿を顕微鏡の
- 54 ステージに置き、前記と同様に顕微鏡を操作し、有効ろ過面上
- の300 um以上の不溶性微粒子数を測定する。不溶性微粒子の
- 大きさは最長径とする.

57 3.2. 用時溶解して用いる点眼剤

- 操作は水性点眼剤に準じて行う. ただし, 添付された溶解液 58
- 59 に溶解した後, 試料量は25 mLとする.

60 3.3. 懸濁性点眼剤

- 操作は水性点眼剤に準じて行う. ただし, あらかじめ微粒子 61
- 62 試験用水で洗浄した容器に試料25 mLを量り, 懸濁溶解用液又
- 63 は適当な溶解用溶媒を適当量加えて、振り混ぜて懸濁粒子を溶
- 64 解し、試料溶液として試験を行う.
- なお、溶媒を用いる場合には、使用する溶媒に耐えるメンブ 65
- 66 ランフィルターを使用する.

67 3.4. 1回量包装点眼剤

- 操作は水性点眼剤に準じて行う. ただし, 試料は10本を用 68
- 69 いる. また, メンブランフィルターは直径13 mm, 微粒子捕
- 70 集口径4 mmのフィルターホルダーを用いる.

71 4 判定

72 本剤1 mL中の個数に換算するとき,300 µm以上の不溶性微

73 粒子が1個以下であるときは適合とする.

6.09 崩壊試験法

- 本試験法は、三薬局方での調和合意に基づき規定した試験法である.
- 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 3
- り示す. 4
- 崩壊試験法は、錠剤、カプセル剤、◆顆粒剤、シロップ用剤、 5
- 6 丸剤◆が試験液中, 定められた条件で規定時間内に崩壊するか
- どうかを確認する試験法である. 崩壊試験法は、製剤中の有効 7
- 8 成分が完全に溶解するかどうかを確認することを目的としてい
- ない. 9

10 1. 装置

- 装置は、高さ138 ~ 160 mmで浸漬部の内径が97 ~ 115 11
- mmの1000 mL低形ビーカー, 37±2℃で温度調節可能な恒温 12
- 槽, 1分間29 ~ 32往復, 振幅53 ~ 57 mmで上下する試験器 13
- 14 及び電動機からなっている. ビーカーに入れる試験液の量は,
- 試験器が最も上がったとき, 試験器の網面が液面から下へ少な 15
- 16 くとも15 mm以上離れるようにし、試験器が最も下がったと
- き、網面はビーカーの底から25 mm以上で、試験器が完全に 17
- 18 沈むことがあってはならない. 電動機の上方及び下方への移動
- 19 時間は等しくし、また上下の方向転換は、急ではなく滑らかに
- 行われるようにする. 試験器は垂直軸に沿って動作するように 20
- し、水平方向に軸が動いたり移動したりしないようにする. 21
- (i) 試験器:試験器には、長さ 77.5 ± 2.5 mm、内径20.7 ~ 22
- 23 mm, 厚さ1.0 ~ 2.8 mmの両端が開口した透明な管6本と, 23
- これらの管を上下方向からはさみ垂直に立てておくための直径 24
- $88 \sim 92 \text{ mm}$, 厚さ $5 \sim 8.5 \text{ mm}$ の2枚のプラスチック板があり, 25
- 26 これらの板には、それぞれ直径22 ~ 26 mmの穴が6個、中心
- から等距離かつ等間隔で開いている. 下のプラスチック板の下 27
- 面には、網目の開き $1.8 \sim 2.2 \text{ mm}$ 、線径 $0.57 \sim 0.66 \text{ mm}$ の平 28
- 29 らなステンレス網を取り付ける. 試験器は、2枚のプラスチッ
- ク板を貫く3本の支柱を用いて、組み立て固定する. 試験器は 30
- 図6.09-1に示した構造に合うものである. ガラス管と網が規 31
- 格に合っている限り、他の部分の多少の変更は可能で、◆例え 32 33
- ば、ガラス管を試験器に固定するため、上のプラスチック板の 上面及び下のプラスチック板の下面に、それぞれの穴に当たる 34
- 部分に直径 $22\sim26~\mathrm{mm}$ の穴を6個開けた直径 $88\sim92~\mathrm{mm}$, 35
- 36 厚さ0.5 ~ 1 mmの耐酸性の金属板を取り付けてもよい. ◆ 試
- 験器はその中心軸に沿って上下運動できるように、電動機に適 37
- 38 当な方法で吊るす.

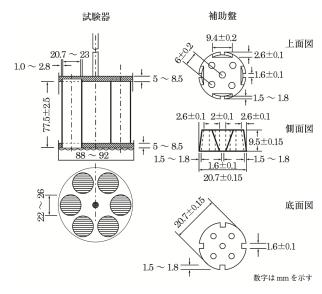


図6.09-1 崩壊試験装置

39

40

58

59

60

61

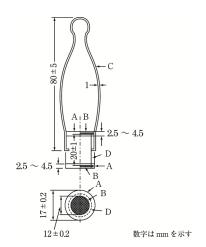
63

(ii) 補助盤:補助盤は、各条にその使用が規定されている場 合にのみ、各ガラス管に入れて使用できる.補助盤は、高さ 9.5 ± 0.15 mm, 直径 20.7 ± 0.15 mmの円柱状で, 比重1.18 ~ 43 1.20の透明なプラスチックからなる.補助盤には、盤の上下を 垂直に貫く直径2±0.1 mmの孔が五つ平行に開いており、一 46 つは補助盤の中心に、他の四つは中心から6±0.2 mmの距離 47 にそれぞれ等間隔に開いている.補助盤の側面には、盤面とほ ぼ直角に、同一の台形状の切り込みが四つ等間隔にある。台形 48 は対称形で、上下の平行線は、中心軸から6 mmにある隣接し た二つの孔を結ぶ線と平行に位置している. 台形の平行線の下 50 線部は長さ1.6±0.1 mmで円周部から深さ1.5 ~ 1.8 mmの位 51 置にあり、上線部は長さ9.4±0.2 mmで深さ2.6±0.1 mmの位 置にある.補助盤は図6.09-1の規格に適合するもので、表面 53 は全て滑らかである.補助盤の使用が規定されている場合は, 54 55それぞれのガラス管に1個の補助盤を入れ、操作法に従い試験 する. なお、崩壊を自動的に検出する目的で、加工した特殊な 56 補助盤を用いる場合, その補助盤の比重, サイズは規格に適合 するものでなければならない. また, それが使用できるのは各 条で規定されている場合に限られる.

[◆](iii) 補助筒:補助筒は図6.09−2に示すように内径12±0.2 mm, 外径17±0.2 mm, 長さ20±1 mmのプラスチック筒Dの 両端外側にねじを切り, 内径12±0.2 mm, 外径17±0.2 mm, 長さ $2.5 \sim 4.5 \text{ mm}$ のプラスチック筒Aの内側にねじを切り、

- 64 網目の開き0.42 mm, 線径0.29 mmの耐酸性の網を置いて,
- 先の円筒の両端に密着させたものである. 補助筒の上下の網の
- 間隔は20±1 mmとし、外側中央部に直径1 mmの耐酸性針金 66
- 67 を用いて高さ80±5 mmの取手を付ける. 補助筒は、顆粒剤及
 - び腸溶顆粒を充塡したカプセル剤を試験するときに用いる. ◆

2 6.09 崩壊試験法



70 A及びD: プラスチック筒

B:網目の開き0.42 mm, 線径0.29 mmの耐酸性の網

72 C: 耐酸性針金の取手

◆図6.09-2 補助筒◆

74 2. 操作法

69

71

73

75 2.1. 即放性製剤

錠剤、カプセル剤、◆丸剤(生薬を含む丸剤を除く)◆について 76 は、試験器の6本のガラス管にそれぞれに試料1個ずつを入れ、 77 補助盤の使用が規定されている場合は補助盤を入れ, ◆別に規 78 定するもののほか、試験液に水を用いて、◆37±2℃で試験器を 79 作動させる. ◆別に規定するもののほか、素錠は30分後、コー 80 ティング錠及び丸剤は60分後,カプセル剤は20分後,◆試験器 81 82 を試験液から引き上げ、試料の崩壊の様子を観察する. ◆試料 の残留物をガラス管内に全く認めないか, 又は認めても明らか 83 に原形をとどめない軟質の物質であるとき, あるいは不溶性の 84 剤皮又はカプセル皮膜の断片であるとき, 試料は崩壊したもの 85 とする. ◆ 全ての試料が崩壊した場合, 適合とする. 1個又は2 86 87 個が崩壊しなかった場合、更に12個の試料について試験を行 い、計18個の試料うち16個以上の試料が崩壊した場合、適合 88 とする. ◆生薬を含む丸剤については、試験液に崩壊試験第1液 89 を用いて同様に、60分間、試験を行う. 試料の残留物をガラ 90 ス管内に認めるときは、引き続き崩壊試験第2液で60分間、試 91 92 験を行う. ◆

[◆]顆粒剤及びシロップ用剤については,30号ふるい(500 μm) 93 を用いて製剤の粒度の試験法 (6.03) に準じてふるい、30号ふ 94 るいに残留するもの0.10 gずつをそれぞれ補助筒6個にとり, 95 補助筒を試験器のガラス管に1個ずつ入れて固定し、別に規定 96 するもののほか、試験液に水を用いて、37±2℃で試験器を作 97 動させる. 別に規定するもののほか、剤皮を施していない顆粒 98 99 は30分後, 剤皮を施した顆粒は60分後, 試験器を試験液から 引き上げ、補助筒を取り出して試料の崩壊の様子を観察する. 100 試料の残留物を補助筒内に全く認めないか、又は認めても明ら 101 かに原形をとどめない軟質の物質であるとき, あるいは剤皮の 102 103 断片であるとき、崩壊したものとする. 全ての補助筒内の試料 104 が崩壊した場合,適合とする.1個又は2個の補助筒内の試料 が崩壊しなかった場合, 更に12個の試料について試験を行い, 105 計18個の試料のうち16個以上の試料が完全に崩壊した場合、 106

107 適合とする. ◆

109

108 ◆2.2. 腸溶性製剤

別に規定するもののほか、崩壊試験第1液及び崩壊試験第2

- 110 液による二つの試験を別々に行う.
- 111 2.2.1. 腸溶錠及び腸溶性カプセル剤
- 112 (i) 崩壊試験第1液による試験:試験液に崩壊試験第1液を用
- 113 いて120分間,即放性製剤の操作法に従って試験を行う. 腸溶
- 114 錠及び腸溶性カプセル剤が壊れた場合、又は腸溶性皮膜が開口、
- 115 破損した場合、崩壊したものとする. 全ての試料が崩壊しない
- 116 場合,適合とする.1個又は2個が崩壊した場合は,更に12個
- 117 の試料について試験を行い、計18個の試料のうち16個以上の
- 118 試料が崩壊しない場合、適合とする.
- 119 (ii) 崩壊試験第2液による試験:試験液に崩壊試験第2液を用
- 120 いて60分間,即放性製剤の操作法に従って試験を行い,崩壊
- 121 の適否を判定する.

122 2.2.2. 腸溶顆粒剤及び腸溶顆粒を充塡したカプセル剤

- 123 顆粒剤又はカプセル剤中より取り出した内容物を30号ふる
- 124 い(500 μm)を用いて製剤の粒度の試験法 (6.03) に準じてふる
- 125 い、30号ふるいに残留するもの0.10 gずつをそれぞれ補助筒6
- 126 個にとり、補助筒を試験器のガラス管に1個ずつ入れて固定し、
- 127 次の試験を行う.
- 128 (i) 崩壊試験第1液による試験:試験液に崩壊試験第1液を用
- 129 いて60分間,即放性製剤の操作法に従って試験を行う.試験
- 130 器の網目から落ちる顆粒数が15粒以内のとき、適合とする.
 - 1 (ii) 崩壊試験第2液による試験:試験液に崩壊試験第2液を用
- 132 いて30分間,即放性製剤の操作法に従って試験を行い,崩壊
- 133 の適否を判定する. ◆

1 6.10 溶出試験法

6.10 溶出試験法

- 本試験法は、三薬局方での調和合意に基づき規定した試験法である。
- 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 3
- り示す. 4
- 本試験は、経口製剤について溶出試験規格に適合しているか 5
- どうかを判定するために行うものであるが, [◆]併せて著しい生 6
- 物学的非同等を防ぐことを目的としている. ◆ 本試験における 7
- 試料とは、最小投与量に相当するもので、錠剤では1錠、カプ 8
- セルでは1カプセル、その他の製剤では規定された量を意味す 9
- 10 る.

1. 装置 11

1.1. 回転バスケット法の装置(装置1) 12

- 装置は、蓋ができるガラス又は透明で化学的に不活性な材質 13
- 14 1)の容器,モーター,回転軸及び円筒形のバスケットからなる.
- 容器は、適当な大きさの恒温水槽に設置するか又は恒温ジャケ 15
- 16 ットなどに入れ、加温する. 恒温水槽又は恒温ジャケットは、
- 試験中の容器内温度が37±0.5℃となるように、また、恒温水 17
- 18 槽内の液体が滑らかに動くように調整する. 攪拌部の滑らかな
- 19 回転以外には、装置が設置された周辺環境や装置に起因する揺
- 動や振動が生じないようにする. 試験中は、試料及び攪拌状態 20
- を観察できるようにする. 容器は底部が半円球の円筒形で, 容
- 積は1 L, 高さ160 \sim 210 mm, 内径は98 \sim 106 mmで, 容器 22
- の上部には出縁がある. 試験液の蒸発を防ぐために、容器に蓋 23
- をする². 回転軸は, どの部分でも容器の垂直方向の中心軸か 24
- らの隔たりを2 mm以内とし、滑らかに回転させ、結果に影響 26
- を及ぼすような揺動及び振動が生じないようにする. 回転数の
- 27 可変部は、規定された回転数の±4%の範囲で回転するよう調
- 節する. 28

25

- 29 図6.10-1に示す回転軸とバスケットは、ステンレス
- (SUS316)製,あるいはそれと同等の不活性な材質を使用する. 30
- また、金で約2.5 μmの厚さに被覆したバスケットを用いるこ 31
- とができる. 試験開始時に、試料を乾燥したバスケットに入れ 32
- る、試験中は、容器の内底とバスケットの下端との距離は25 33
- ±2 mmに固定する.

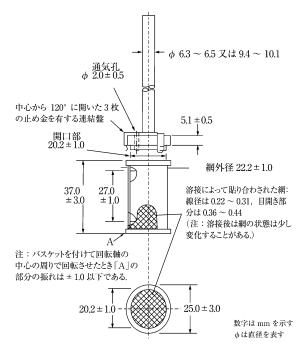


図6.10-1 装置 1,回転軸及びバスケットの部分

1.2. パドル法の装置 (装置2)

35

37

装置は、装置1と同様のものを用いるが、攪拌部には攪拌翼 38 39 と回転軸からなるパドルを用いる.回転軸は、どの部分でも容 器の垂直方向の中心軸からの隔たりが2 mm以内とし、滑らか 40 に回転させ、結果に影響を及ぼすような揺動及び振動が生じな 41 42 いようにする. パドルの仕様は図6.10-2に示すとおりで、攪 拌翼の垂直方向の軸が回転軸の中心を貫通し, 攪拌翼の底部は 43 回転軸の下端と同一平面となるようにする. 試験中は、容器の 44 内底と攪拌翼の下端との距離は25±2 mmに固定する. 攪拌翼 45 と軸は金属又は化学的に不活性で堅牢な材質の一体化したもの 46 を用いる. 試験中に攪拌翼と回転軸をしっかり固定できるなら 47 ば、両者が取り外せるパドルを用いることができる. 攪拌翼と 48 回転軸は、化学的に不活性にするために適当な被覆剤で覆うこ 49 とができる. 試料は、攪拌翼の回転を始める前に、 ●通例、 ◆容 器の底部に沈める. 試料が浮く場合には、らせん状に数回巻い 51 た針金のような、化学的に不活性な材質でできた小型の締め付 52 53 けないシンカー又は例として図6.10-2aに示したシンカーを 試料に取り付けることができる. また, それら以外のバリデー 54 トされたシンカーを用いることもできる. ◆シンカーを使用す ることが規定されている場合,シンカーは別に規定するものの

ほか、図6.10-2aに示したものを用いる. ◆

2 6.10 溶出試験法

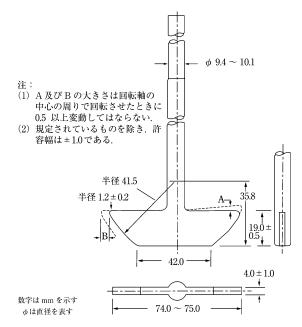
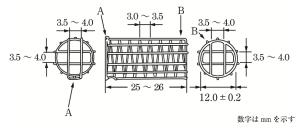


図6.10-2 装置 2,回転軸及びパドルの攪拌翼部分



61 A:耐酸性針金の留め金 62 B:耐酸性針金の支柱

58

59

60

63 図6.10-2a シンカーの仕様例

64 1.3. フロースルーセル法の装置 (装置3)

65 装置は、試験液の貯槽と送液用ポンプ、フロースルーセル、
66 試験液を37±0.5℃に保つための恒温水槽からなる. フロース
67 ルーセルは医薬品各条で規定された大きさのものを使用する.

68 送液用ポンプは、フロースルーセルの中を上向きに試験液を

69 送液する. 送液用ポンプは, 毎分4 ~ 16 mLの送液が可能で70 標準的な毎分4, 8, 16 mLの送液ができるものを使用する.

71 送液用ポンプは定流量(表示流量の±5%)で送液でき、脈流の

72 波形は毎分120±10パルスの正弦型でなければならない. ただ

73 し、脈流が生じない送液用ポンプを用いてもよい. フロースル

74 ーセル法による溶出試験では、送液速度と、脈流の有無が規定

75 されなければならない.

76 透明で化学的に不活性な材質でできたフロースルーセル(図

77 6.10-3及び6.10-4参照)を垂直に設置し、セルの上部には、

78 未溶解の粒子が流失するのを防ぐため、(医薬品各条で規定さ

79 れた)フィルターシステムを装着する. 標準的なセルの直径は

80 12及び22.6 mmで, セルの下部にある円錐の先端に試験液導

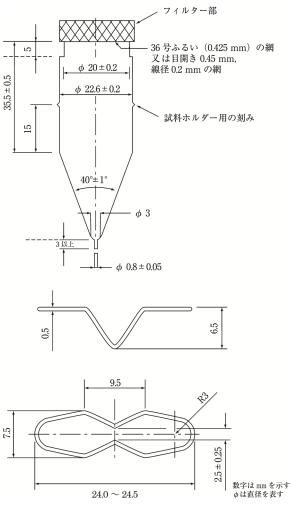
81 入チューブを保護するために直径約5 mmのビーズを置き、そ

82 の上に直径約1 mmのガラスビーズを入れ円錐内を満たす. 特

83 殊な剤形では、ホルダー(図6.10-3及び6.10-4参照)を使用し

84 て試料を保持することができる. フロースルーセルは恒温水槽

85 に沈め、温度を37±0.5℃に保つ.



(上) 錠剤及びカプセル用の大型フロースルーセル (下) 大型フロースルーセル用の錠剤ホルダー (他に記載がない場合には寸法はmmで表している.)

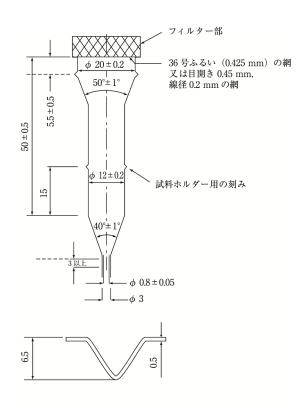
90 図6.10-3 装置3

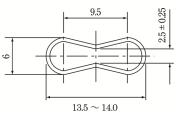
86

87

88

89





数字は mm を示す φは直径を表す

- (上) 錠剤及びカプセル用の小型フロースルーセル
- (下) 小型フロースルーセル用の錠剤ホルダ
- (他に記載がない場合には寸法はmmで表している.)

図6.10-4 装置3

漏れが生じないように2枚の〇-リングを使用してフロース 96 97 ルーセルをしっかり締める. 送液用ポンプから発生する振動を

遮蔽するために、送液用ポンプは溶出ユニットから離しておく. 98

- 99 送液用ポンプは、貯槽より高いところに置いてはならない、接
- 続チューブはできるだけ短くする. 接続チューブにはポリテト 100
- 101 ラフルオロエチレンのような化学的に不活性なものを使用し,
- その内径は約1.6 mmで両端には化学的に不活性な接続用の縁 102
- が付いている. 103

91

92

93

94

95

2. 装置の適合性 104

溶出試験装置の適合性には,装置の寸法が上述した許容誤差 105 106 に従っていることの確認が含まれる. また, 使用中に定期的に

- 監視が必要な重要な試験パラメータは, 温度や試験液の容量, 107
- (回転バスケット法及びパドル法では)回転速度、(フロースルー 108 109 セル法では)試験液の流量などである.
- 110 定期的に、溶出試験装置が適切な性能を有しているかどうか
- 判定する. 111
- 3. 操作 112
- 113 3.1. 回転バスケット法及びパドル法
- 3.1.1. 即放性製剤 114
- 115 (i) 操作:規定された容器に規定された容量(±1%)の試験液

- を入れ,装置にセットする.試験液を37±0.5℃に保ち,温度
- 計を取り除く. 試料の表面に気泡が付かないように注意しなが 117
- ら各容器に試料を入れ、直ちに規定された回転速度で装置を作 118
- 動させる. 規定された間隔で又は規定された時間に、試験液の 119
- 上面と回転バスケット又はパドルの攪拌翼の上面との中間で容 120
- 121 器壁から10 mm以上離れた位置から, 試験液を採取する.
- (注:複数回の試験液の採取が規定されている試験では、採取 122
- 123 された量と等しい容量の37℃の試験液を補充するか又は試験
- 液の補充が必要ない場合には計算するときに容量変化を補正す 124
- る. 試験中,容器には蓋をし,適度な間隔で容器内の試験液の 125
- 126 温度を確認する.)指示された分析法を用いて溶出した有効成分
- 量を測定する³⁾. 他の試料についても同様の操作を行う. 127
- 試験液の採取が自動化された装置を用いるか若しくは装置に 128
- 手を加えて変更する場合には、それらの装置が一般試験法に示 129
- されている標準的な装置を用いて得た結果と同等の結果が得ら 130
- れることを確認しなければならない. 131
- (ii) 試験液:適切な試験液を用いる. 規定された液量は, 20 132
- ~ 25℃での計量値に相当する. 試験液が緩衝液の場合, pHを 133
- 134 規定値の±0.05以内となるように調整する. (注:試験液に溶
- 存している気体は気泡の原因となることがあり、試験結果に影 135
- 136 響を与えることがある. 溶存している気体が溶出試験結果に影
- 137 響を及ぼす場合には、試験の前に脱気する4.)
- (iii) 試験時間:1時点での測定が規定されているときは、規 138
- 139 定された溶出率に達した場合には、その時間より早く試験を終
- 140 了することができる. それ以外では、規定された時間の±2%
- 以内で試験液を採取する. 141

142 3.1.2. 徐放性製剤

- (i) 操作:即放性製剤の項と同じ. 143
- 試験液:即放性製剤の項における指示と同じ. (ii) 144
- (iii) 試験時間:通常3時点の測定を行い,単位は時間で表示 145
- する 146

147 3. 1. 3. 腸溶性製剤

- (i) [◆]操作:別に規定するもののほか,溶出試験第1液による 148
- 試験及び溶出試験第2液による試験について、それぞれ独立し 149
- て即放性製剤の項と同じ操作を行う. ◆ 150
- ◆試験液:溶出試験第1液による試験;試験液に溶出試験 (ii) 151
- 152 第1液を用いるほかは即放性製剤の項における指示に従う.溶
- 153 出試験第2液による試験;試験液に溶出試験第2液を用いるほ
- かは、即放性製剤における指示に従う. ◆ 154
- (iii) [◆]試験時間:溶出試験第1液による試験;通例,錠剤,カ 155
- プセルは2時間, 顆粒は1時間とする. 溶出試験第2液による試 156
- 験;即放性製剤の項と同じ. ◆ 試験液は規定時間の±2%以内 157
- に採取する. 158

3.2. フロースルーセル法 159

160 3.2.1. 即放性製剤

- 161 (i) 操作:医薬品各条に規定された大きさのセルにガラスビ
- ーズを詰める. 試料はガラスビーズの上に乗せるか、又はホル 162
- ダーの使用が規定されている場合はホルダーの上に乗せる. 上 163
- 部のフィルター部分をセルにねじなどで取り付ける. 37± 164
- 165 0.5℃に加温した試験液を、ポンプを用いて規定された値の5%
- 166 以内の誤差の流量でフロースルーセル底部よりセル内に導入す 167 る. 規定された時間ごとに、試験液のフラクションを採取する.
- 規定された分析法を用いて溶出した有効成分量を測定する. 他 168
- の試料についても同様の操作を行う. 169

4 6.10 溶出試験法

- 170 (ii) 試験液:回転バスケット法及びパドル法における即放性
- 171 製剤の項の指示に従う.
- 172 (iii) 試験時間:回転バスケット法及びパドル法における即放
- 173 性製剤の項の指示に従う.

174 3.2.2. 徐放性製剤

- 175 (i) 操作:フロースルーセル法における即放性製剤の項の指
- 176 示に従う.
- 177 (ii) 試験液:フロースルーセル法における即放性製剤の項の
- 178 指示に従う.
- 179 (iii) 試験時間:通常3時点の測定を行い、単位は時間で表示
- 180 する.
- 181 4. 判定

182 4.1. 即放性製剤

- ullet 医薬品各条でQ値が規定されている場合は判定法1に従い,
- 184 その他の場合は判定法2に従う. ◆

185 4.1.1. 判定法1

- 186 別に規定するもののほか、試料からの有効成分の溶出率が判
- 187 定基準表6.10-1を満たすときに適合とする. S1又はS2を満た
- 188 さない場合には、S3まで試験を行う. Qは、 ullet 規定された有効
- 100 Cはい物目には、DOよくPM大を刊力、Qは、 MAEC41111円外
- 189 成分の溶出率であり、◆表示量に対する百分率で表す;表中の
- 190 5%, 15%, 25%は、Qと同様に、有効成分の表示量に対する
- 191 百分率で表されている.

判定基準表6.10-1

水準	試験個数	判定基準
S1	6	個々試料からの溶出率が $Q+5$ %以上.
S2	6	12個(S1+S2)の試料の平均溶出率 $\geq Q$,
		$Q\!-\!15\%$ 未満のものがない.
S3	12	24個(S1+S2+S3)の試料の平均溶出率≧
		Q,
		Q-15%未満のものが 2 個以下,
		$Q\!-\!25\%$ 未満のものがない.

192 4.1.2. ◆判定法2

- 193 別に規定するもののほか、試料6個について試験を行い、
- 194 個々の試料からの溶出率が全て医薬品各条に規定する値のとき
- 195 は適合とする. 規定する値から外れた試料が1個又は2個のと
- 196 きは、新たに試料6個をとって試験を繰り返す. 12個中、10個
- 197 以上の試料の個々の溶出率が規定する値のとき適合とする. ◆

198 4.2. 徐放性製剤

199 4.2.1. ◆判定法 1 ◆

- 200 別に規定するもののほか、試料からの有効成分の溶出率が判
- 201 定基準表6.10-2を満たすときに適合とする. L1又はL2を満た
- 202 さない場合には、L3まで試験を行う. 各時点の溶出率の限度
- 203 は、表示量に対する百分率で表されている。限度値は、規定さ
- 204 れた(場合によっては投与間隔を区切った)各試験液採取時間で
- 205 のそれぞれの溶出率Qiの値である. 各条に複数の範囲が示さ
- 206 れている場合は、それぞれの範囲で判定基準を適用する.

判定基準表6 10-2

水準	試験個数	判定基準
L1	6	全ての個々の溶出率が、それぞれの規定範
		囲内(限度値も含む)であり、かつ、最終試
		験時間では、全ての個々の溶出率が規定さ
		れた値以上である.
L2	6	12個(L1+L2)の試料の平均溶出率が規定さ
		れた範囲内(限度値も含む)であり、かつ、
		試験終了時の12個(L1+L2)の試料の平均溶
		出率が規定された値以上である;また,
		個々の試料からの溶出率は,規定された範
		囲から表示量の±10%を超えて外れるもの
		がなく、かつ、試験終了時に規定された値
		より表示量の10%を超えて下回るものがな
		<i>٧٠</i> .
L3	12	24個(L1+L2+L3)の試料の平均溶出率が規
		定された範囲内(限度値も含む)であり、か
		つ,試験終了時の24個(L1+L2+L3)の試料
		の平均溶出率が規定された値以上である;
		規定された範囲から表示量の10%を超えて
		外れるものが,24個のうち2個以下であ
		り、かつ、試験終了時に規定された値より
		も表示量の10%を超えて下回るものが,24
		個のうち2個以下である.さらに,規定され
		た範囲から表示量の20%を超えて外れるも
		のがなく、かつ、試験終了時に規定された
		値よりも表示量の20%を超えて下回るもの
		がない.

207 4.2.2. ◆判定法2

208 別に規定するもののほか、試料6個について試験を行い、

209 個々の試料からの溶出率が全て医薬品各条に規定する値のとき

210 は適合とする. 規定する値から外れた試料が1個又は2個のと

211 きは、新たに試料6個をとって試験を繰り返す. 12個中、10個

212 以上の試料の個々の溶出率が規定する値のとき適合とする.複

213 数の範囲が示されている場合は、それぞれの範囲で判定基準を

214 適用する. ◆

215 4.3. 腸溶性製剤

216 ◆医薬品各条において、溶出試験第2液による試験で*Q*値が
 217 規定されている場合は判定法1に従い、その他の場合は判定法
 218 2に従う.

219 4.3.1. 判定法1

220 (i) 溶出試験第1液による試験:別に規定するもののほか,

221 溶出試験第1液による試験においては、有効成分の溶出率が判

222 定基準表6.10-3を満たすときに適合とする. A2で25%を超え

223 るものがなく平均溶出率が適合しない場合には, A3まで試験

224 を行う. ♦

判定基準表6.10-3

水準	試験個数	判定基準
A1	6	個々の試料からの溶出率が10%以下.
A2	6	12個(A1+A2)の試料の平均溶出率が10%以
		下で、かつ、25%を超えるものがない.
A3	12	24個(A1+A2+A3)の試料の平均溶出率が
		10%以下で、かつ、25%を超えるものがな
		<i>V</i> .

- 225 (ii) ◆溶出試験第2液による試験◆: 別に規定するもののほか,
 226 有効成分の溶出率が判定基準表6.10-4を満たすときに適合と
- 227 する. B1又はB2を満たさない場合には、B3まで試験を行う.
- 228 Qは、 ◆各条に規定された有効成分の溶出率であり、◆表示量に
- 229 対する百分率で表す.表6.10-4中の5%,15%,25%は,Q

5 6.10 溶出試験法

230 と同様に、有効成分の表示量に対する百分率で表されている.

判定基準表6.10-4

水準	試験個数	判定基準
B1	6	個々試料からの溶出率が $Q+5\%$ 以上.
B2	6	12個(B1+B2)の試料の平均溶出率 $\geq Q$,
		$Q\!-\!15\%$ 未満のものがない.
В3	12	24個(B1+B2+B3)の試料の平均溶出率≥
		Q,
		$Q\!-\!15\%$ 未満のものが 2 個以下,
		$Q{-}25\%未満のものがない.$

231 4.3.2. ◆判定法2

- 232 別に規定するもののほか、溶出試験第1液、溶出試験第2液
- 233 による試験共、試料6個について試験を行い、個々の試料から
- 234 の溶出率が全て医薬品各条に規定する値のときは適合とする.
- 235 規定する値から外れた試料が1個又は2個のときは、新たに試
- 236 料6個をとって試験を繰り返す. 12個中, 10個以上の試料の
- 237 個々の溶出率が規定する値のとき適合とする. ◆
- 238 ¹⁾ 試料を吸着したり, 試料と反応したり, 試料の測定を妨害するよう 239 か材質であってけからかい
- 241
 差し込み口をあらかじめ開けておく.

 242
 ³ 採取した試験液は、ろ過が不必要な場合を除いて、採取後直ちにろ

 243
 過する。有効成分を吸着せず、また、分析を妨害する物質が溶出しな
- 243 過する. 有効成分を吸着せず,また,分析を妨害する物質が溶出しな
 244 いようなフィルターを使用する.
 245 ⁴⁾ 脱気法の例:試験液をかき混ぜながら41℃に加温し,直ちに吸引下
- 246 かき混ぜながら孔径0.45 μm以下のフィルターを用いてろ過し、更に、 5分間減圧下でかき混ぜる. 他のバリデーションされた脱気方法を用 いてもよい.

1 6.11 点眼剤の不溶性異物検査法

1 6.11 点眼剤の不溶性異物検査法

- 2 点眼剤の不溶性異物検査法は、点眼剤中の不溶性異物の有無
- 3 を調べる検査法である.
- 4 容器の外部を清浄にし、白色光源を用い、 $3000 \sim 5000 \text{ lx}$
- 5 の明るさの位置で、肉眼で観察するとき、澄明で、たやすく検
- 6 出される不溶性異物を認めない.

1 6.12 粘着力試験法

- 2 本試験法は、貼付剤の粘着力を測定する方法である. 貼付剤
- 3 の粘着力を測定する粘着力試験法には、ピール粘着力試験法、
- 4 傾斜式ボールタック試験法,ローリングボールタック試験法及
- 5 びプローブタック試験法がある.
- 6 試験は、別に規定するもののほか 24 ± 2 ℃で行う。ただし、
- 7 温度が24±2℃の許容範囲を維持できない場合は、できるだけ
- 8 近い許容範囲を設定する.

9 1. 試料の調製

- 10 試料の調製は、別に規定するもののほか、以下の方法による.
- 11 試料は、アルミ包材などの湿度の影響を受けない包装を用い、
- 12 24±2℃で12時間以上放置する. なお, 試料は, 必要に応じて
- 13 適切な大きさに裁断することができる。また、試料の粘着面に
- 14 は、ほこりが付着していないことを目視で確認し、素手で触れ
- 15 たり、他の異物が付着しないように注意する.

16 2. 試験用器具の洗浄方法

- 17 粘着力試験用の試験板、ボール及びプローブの洗浄には、ア
- 18 セトン, 2-ブタノン, エタノール(99.5), 酢酸エチル, ヘプ
- 19 タン、水及びメタノールなどの洗浄溶剤を使用する.洗浄に用
- 20 いる布などは、使用中に糸くず、ほこりが発生せず柔らかくて
- on million (1) 20 to 10 Mt. M. Westerland Visit Visit
- 21 吸収性があり、洗浄溶剤に溶ける添加物を含まないガーゼ、脱22 脂綿やウエスなどを用いる.洗浄溶剤を清浄な布などにしみ込
- 23 ませて表面を拭き、更に新しい布などで乾燥するまで繰り返し
- 24 拭く. この操作は目視により清浄になったと判断されるまで繰
- 25 り返す. 仕上げに, アセトン, 2-ブタノン又は他の適切な溶
- 26 剤を布などにしみ込ませて表面を拭き、更に新しい布などで乾
- 27 燥するまで繰り返し拭く. 洗浄したものは10時間以内に試験
- 28 に使用する. また、表面を指で触れないようにし、損傷又は汚
- 29 染しないように保存する. 汚れや変色, 多数の傷が見られるも
- 30 のは使用してはならない. 新しい試験板, ボール及びプローブ
- 31 は、洗浄溶剤をしみ込ませた布などで十分に拭き取り、更に、
- 32 使用前に上記の洗浄方法で清浄にする.

33 3. 測定法

34 3.1. ピール粘着力試験法

- 35 ピール粘着力試験法は、試験板に試料を貼り付けた後、試料
- 36 を180°又は90°方向に引き剝がすのに要する力を測定する方法
- 37 である.

38 3.1.1. 装置

- 39 装置は圧着装置、引張試験機からなる. 圧着装置(装置の例
- 40 図6.12-1a及び図6.12-1b)は、試料を圧着する際にローラー
- 41 の質量だけが圧力として試料にかかる構造とする. 直径
- 42 85±2.5 mm, 幅45±1.5 mm, 厚さ約6 mmの日本工業規格Z
- 43 0237:2009に規定する材質の圧着ローラー用ゴムで被われ
- 44 た鋼のローラー,又はそれに準じたローラーであって,その形
- 45 状は正確な円柱で、表面は凹凸のないものでなければならない。
- 46 また、ローラーの質量は、2000±100 g又は1000±50 gとする.
- 47 粘着力試験用試験板は、別に規定するもののほか、日本工
- 48 業規格Z 0237:2009に規定するもの又は同等のものを用
- 49 いる.
- 50 引張試験機は、相対指示誤差±1.0%のものを用いる、測定
- 51 値の表示方法は、アナログ式、デジタル式、デジタル記録式及
- 52 びチャート記録式のいずれを用いてもよい.

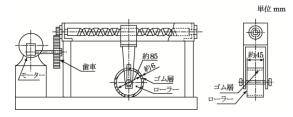
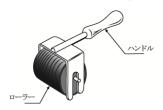


図6.12-1a 自動式圧着装置の例



56 図6.12-1b 手動式圧着装置の例

57 3.1.2. 操作法

53

54

55

58 試料は、一端に掴みしろを設けられるように調製し、粘着面 59 を出してから5分以内に試験板に圧着装置を用いて貼り付ける.

60 貼付に際しては、貼付前に試験板と試料を接触させないように、

- 61 試験板の上に試料をたるませて掴みしろを持ち、試料をローラ
- 62 一で長辺方向に圧着しながら試験板に貼付する. これによって
- 63 試料と試験板との間に空気が入るのを防ぐ、空気が入った場合
- 64 は、この試料は使用しない. 圧着はローラーを毎秒約10 mm
- 65 の速度で2往復させて行うか、毎秒約5 mmの速度で1往復行い、
- 66 圧着は一定荷重で行う. 試料はローラー圧着後, 所定の時間
- 67 (例えば、30±10分)にピール粘着力試験を行う. 幅17 mm以
- 68 上の試料は、質量2 kgの圧着ローラーを用い、17 mm未満の

69 試料は、1 kgの圧着ローラーを使用することができる。70 3.1.2.1. 180°ピール粘着力試験法

71 引張試験機の上部と下部に試験板と試料を固定する部品とし

- 72 て上部チャックと下部チャックを準備する. 図6.12-2aに
- 73 180°ピール粘着力試験測定用装置の一例を示す. 試料を剝が
- 74 す時は、背面が重なるように試料の掴みしろを持って180°に
- 75 折り返す. 引張試験機の下部チャックに試験板の片端を固定し.
- 76 上部チャックに試料の掴みしろを固定する.次に、引張試験機
- 70 上前ノヤング(に政体が)国のしつを固定する。 妖に、力成政教が
- 77 を, 引張速度毎秒5.0±0.2 mmで動かし測定を開始する. 測定
- 78 開始後,最初の25%の長さの測定値は無視する.その後試験
- 79 板から引き剝がされた50%の長さの粘着力測定値を平均し、

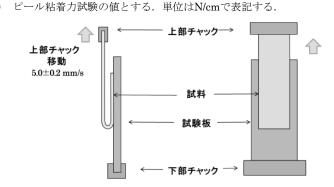


図6.12-2a 180°ピール粘着力測定装置の例

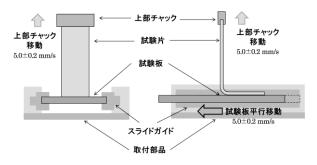
83 3.1.2.2. 90°ピール粘着力試験法

81

- 84 図6.12-2bに90°ピール粘着力試験測定用装置の一例を示す.
- 85 試料の掴みしろを上部チャックに固定し,試料を90°に折り返

2 6.12 粘着力試験法

す以外は、180°ピール粘着力試験法と同一方法で試験を行う. 104 表6.12-1 ボールのNo.及び寸法 直径(mm)は参考値



88 図6.12-2b 90°ピール粘着力測定装置の例

89 3.2. 傾斜式ボールタック試験法

傾斜式ボールタック試験法は, 傾斜板でボールを転がし, 停 90

91 止するボールの最大の大きさを測定する方法である.

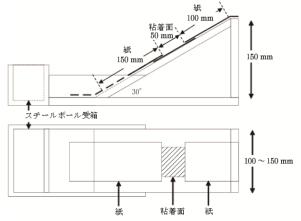
3.2.1. 装置 92

87

93 3.2.1.1. 転球装置

94 傾斜角が30°で300 mm以上の傾斜面を有する傾斜板を用い

る. 図6.12-3にその一例を示す. 95



96 図6.12-3 傾斜式ボールタック試験用転球装置の例

3.2.1.2. ボール 98

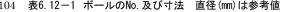
粘着力試験用ボールは、No.2 ~ 32を用いる、粘着力試験用ボ 99

ールは材質が日本工業規格G 4805:2008に規定する高炭素クロ 100

ム軸受鋼鋼材のSUJ2, 精度が日本工業規格B 1501:2009に規 101

102 定する転がり軸受用の硬球の等級G40以上のものを用いる. ボ

ールのNo.及び寸法を表6.12-1に示す. 103



No.	直径	直径	No.	直径	直径
No.	(インチ)	(mm)	No.	(インチ)	(mm)
1	1/32	0.8	17	17/32	13.5
2	1/16	1.6	18	9/16	14.3
3	3/32	2.4	19	19/32	15.1
4	1/8	3.2	20	5/8	15.9
5	5/32	4.0	21	21/32	16.7
6	3/16	4.8	22	11/16	17.5
7	7/32	5.6	23	23/32	18.3
8	1/4	6.4	24	3/4	19.1
9	9/32	7.1	25	25/32	19.8
10	5/16	7.9	26	13/16	20.6
11	11/32	8.7	27	27/32	21.4
12	3/8	9.5	28	7/8	22.2
13	13/32	10.3	29	29/32	23.0
14	7/16	11.1	30	15/16	23.8
15	15/32	11.9	31	31/32	24.6
16	1/2	12.7	32	1	25.4

105 3.2.2. 操作法

転球装置を測定台上に水準器を用いて水平に固定する. 別に 106

107 規定するもののほか,幅10 mm,長さ70 mm以上の大きさの

108 試料とする. 試料を傾斜板上の所定の位置に粘着面を上にして

109 固定し、助走路用の紙などを、試料の上端の位置に貼り付ける.

助走路の長さは100 mmとする. 試料を固定するとき, 浮いた

り、しわになったり曲がったりしないように注意し、縁が湾曲 111

112 し、浮いている場合には、その部分を他の粘着テープなどで板

上に固定する. その後中央に50 ~ 100 mmの粘着面を残し,

下端を適当な紙などで覆う. 粘着面の上端と下端を覆う紙など 114

115 はボールが滑らずに転がる適切な材質を用いる.

ボールを傾斜板の上端より転がし、粘着面で停止した最大の 116

ボールのナンバー(No.)を傾斜式ボールタック試験の測定値と 117

118 する.

119 3.3. ローリングボールタック試験法

ローリングボールタック試験法は、傾斜板で一定の大きさの 120

121 ボールを試験開始位置から転がした後、ボールが停止するまで

の距離を測定する方法である. 122

1233.3.1. 装置

124 3.3.1.1. 転球装置

転球装置は,角度21.5°の傾斜をもつ構造のもので,図6.12 125

-4にその一例を示す. 126

127 3.3.1.2. ボール

試験のボールは、別に規定するもののほか3.2.1.2.に示す粘 128

129 着力試験用ボールNo.14 (直径7/16インチ)を用いる.

130

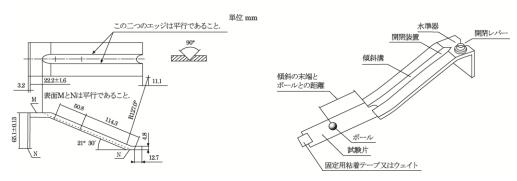


図6.12-4 ローリングボールタック試験用転球装置の例

132 133

3 6.12 粘着力試験法

134 3.3.2. 操作法

- 135 試料は平滑で硬い平面の測定板上に粘着テープなどを用いて
- 136 固定する、試料を固定するとき、浮いたり、しわになったり又
- 137 は曲がったりしないように注意し、縁が湾曲し、浮いている場
- 138 合には、その部分を他の粘着テープなどで板上に固定する. 試
- 139 料が固定されている測定台上に水準器を用いて転球装置を水平
- 140 に固定する. ボールを試験開始位置に置いて転がす.
- 141 ボールが粘着面で停止したときの距離を測定する。停止距離
- 142 は、傾斜面の末端から粘着剤とボールが接触している中心まで
- 143 の長さを求め、ローリングボールタック試験の値とする. 単位
- 144 はmmで表記する.

145 3.4. プローブタック試験法

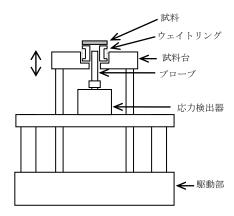
- 146 プローブタック試験法は、貼付剤の粘着面に規定された円柱
- 147 状のプローブを短時間接触させた後、引き剝がすときの力を測
- 148 定する方法である.

149 3.4.1. 装置

- 150 装置は、プローブ、試料台、応力検出器からなり、ウエイト
- 151 リングなどにより一定荷重を一定時間与えることができる機構
- 152 を有する. 粘着力試験用プローブは別に規定するもののほか,
- 153 材質はSUS304,表面粗さは二乗平均平方根粗さ(Rq)が250 \sim
- 154 500 nm, 直径5 mmのものを使用する. また, 装置には, 貼
- 155 付剤の粘着面とプローブとの接触及び引き剝がしを一定速度で
- 156 行えるように当該速度を制御できる機構を有する. 図6.12-5
- 157 に、ウエイトリングで荷重を与える装置の一例を示す. なお、
- 158 ウエイトリングを使用しない装置を用いてもよい.

159 3.4.2. 操作法

- 160 試料をウエイトリングなどにたるみのないように貼り付け試
- 161 料台に置く. 次に, 別に規定するもののほか毎秒10±0.01
- 162 mmの速度でプローブと試料の粘着面を接触させ, 0.98±0.01
- 163 N/cm²の接触荷重で1.0±0.1秒間保持する. その後直ちに, 毎
- 164 秒10±0.01 mmの速度でプローブを粘着面から垂直方向に引
- 165 き剝がす. 引き剝がす際に要する最大荷重を求め、プローブタ
- 166 ック試験の値とする. 単位は N/cm^2 で表記する.



168 図6.12-5 プローブタック試験用装置の例

1 6.13 皮膚に適用する製剤の放出試験法

本試験法は、皮膚に適用する製剤からの医薬品の放出性を測 2

- 定する方法を示し、放出試験規格に適合しているかどうかを判 3
- 定するために使われるものである. これらの製剤では、医薬品
- の有効性と放出性の関係は個々の製剤特性に依存するため,本 5
- 6 試験法は、製剤ごとの品質管理に有効な試験法である.特に、
- 経皮吸収型製剤等では、有効成分の放出挙動の適切な維持管理
- 8 が必要である。

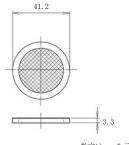
1. パドルオーバーディスク法 9

1.1 装置 10

装置は、溶出試験法 (6.10) のパドル法の装置を用い、パド 11

- ルと容器の他に、試料を容器の底に沈めるために、通例、図 12
- 6.13-1に示すようなステンレス(SUS316)製の125 µmの目開 13
- きの網でできたディスクを使用する. 必要に応じて、図6.13-14
- 1に類似の異なるサイズのものや、その他の形状のものも使用 15
- することができる. 化学的に不活性で, 分析を妨害しないもの 16
- 17 であれば、ディスクの代わりに、その他の適切な部品を用いて
- もよい. 試料を貼り付けたディスクは、パドルの攪拌翼の底部 18
- 19 と平行に設置する. パドルの攪拌翼の底部とディスクの表面の
- 20 距離は、別に規定するもののほか、 25 ± 2 mmとする(図6.13
- -2).21

その他, 装置の適合性や試験液の取扱い等に関しては, 原則 22 23 として溶出試験法 (6.10) に従う.



数字はmmを示す.

図6.13-1 パドルオーバーディスクの仕様例

27 1.2 操作

24

25

26

ディスクを入れない状態で、規定された容量の試験液を容器 28 29 に入れ、試験液の温度が32±0.5℃になるまで待つ. 試料をで きるだけ平らになるように, 両面テープ等を用いた適切な方法 30 で放出面が上になるようにディスクに固定する. 試料は、裁断 31 することにより試料の機能が損なわれない場合には, 適切な大 32 きさに正確に計って切った試料を,放出試験に使用してもよい. 33 必要に応じて、製剤の形状変化を抑えるために多孔性の膜を放 34 出面に貼り付けることができる. 使用した膜に関しては、試験 35 36 法に、疎水性、親水性の別や孔径等を明記する. 膜を使用する 場合には、膜と放出面の間に気泡が入らないように注意する. 37

- 38 容器の底部に、ディスクを試料の放出面が上になるように、
- パドル翼の底部や試験液面と平行に設置する. 設置後速やかに, 39
- 規定された回転数でパドルを回し、規定された間隔で又は規定 40
- された時間に、試験液の上面とパドルの攪拌翼の上面との中間 41
- で容器壁から10 mm以上離れた位置から, 試験液を採取する 42
- (注:複数回の試験液の採取が規定されている試験では、採取 43
- された量と等しい容量の32℃の試験液を補充するか又は試験

45 液の補充が必要ない場合には計算するときに容量変化を補正す る. 試験中,容器には蓋をし,適度な間隔で容器内の試験液の 46 温度を確認する). 規定された分析法を用いて放出した有効成 47

試料を沈めるための部品の形状や素材が図6.13-2と異なる 49 50 ものを使用し、ほぼ同様の操作を行う場合には、パドルオーバ

ーディスク法とみなせるが、使用する部品に関する情報を明記 52 する.

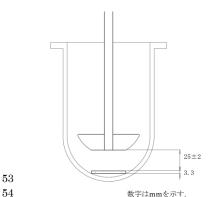


図6.13-2 パドルと容器の状態

に関しては、溶出試験法 (6.10) に従う.

56 2. シリンダー法

分量を測定する.

57 2.1 装置

55

装置は、溶出試験法 (6.10) のパドル法の装置のうち、容器 はそのまま使用し、パドルは図6.13-3-1及び図6.13-3-2に示すようなシリンダー回転部品に置き換えて試験を行う.シ リンダーは、化学的に不活性なステンレス(SUS316)等を用い、 61 表面を電解研磨する. 図6.13-3-2 (A)に円筒形の追加部品を 取り付けて図6.13-3-2 (B)と同じサイズになるようにしたも のも用いることができる. 容器底部とシリンダー下部の距離は, 25±2 mmとする. その他,装置の適合性や試験液の取扱い等

67 22 操作

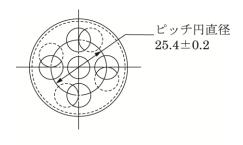
66

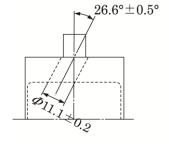
74

規定された容量の試験液を容器に入れ、試験液の温度が32 68 ±0.5℃になるまで待つ. 試料から保護シートを取り除き, 両 面テープ等を用いた適切な方法で,放出面が外側を向くように 70 71 シリンダーに試料を固定する. 必要に応じて、多孔性の膜を放 72 出面に貼り付けることができる. 使用した膜に関しては、試験 73 法に疎水性、親水性の別や孔径等を明記する必要がある.

シリンダーを溶出試験装置に取り付け,速やかに,規定され 75 た回転数でシリンダーを回転させる。規定された間隔で又は規 76 定された時間に、試験液の上面とシリンダーの底部との中間で 77 容器壁から10 mm以上離れた位置から, 試験液を採取する 78 (注:複数回の試験液の採取が規定されている試験では、採取 された量と等しい容量の32℃の試験液を補充するか又は試験 80 液の補充が必要ない場合には計算するときに容量変化を補正す る. 試験中, 容器には蓋をし, 適度な間隔で容器内の試験液の 81 82 温度を確認する). 規定された分析法を用いて放出した有効成 83 分量を測定する.

2 6.13 皮膚に適用する製剤の放出試験法





 $\frac{84}{85}$

87

88

89

90

数字はmmを示す.

86 図6.13-3-1 シリンダー回転部品の上部構造の仕様例

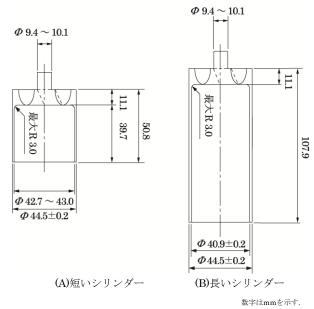


図6.13-3-2 シリンダー回転部品の仕様例

91 3. 縦型拡散セル法

92 3.1 装置

- 93 装置は、二つのチャンバーに分かれた縦型の拡散セルから成
- 94 り、二つのチャンバーはクランプによって固定されている. 縦
- 95 型拡散セルの例を図6.13-4に示す. これらのセルは、ガラス、
- 96 プラスチック等の化学的に不活性で分析を妨害しない材質を使
- 97 用する.

98 3.2 操作

- 99 規定された容量の試験液をあらかじめ回転子を入れたレセプ
- 100 ターチャンバーに入れ, 試験液の温度を32±1.0℃に保つ. 必
- 101 要に応じて多孔性の膜を放出面に貼り付けることができる. 使
- 102 用した膜に関しては、疎水性、親水性の別や孔径等を明記する
- 103 必要がある. 試料をドナー側に均一に設置し、速やかに一定の104 回転数でマグネチックスターラーにより回転子を回転させる.
- 105 規定された間隔で又は規定された時間に、試験液を採取する.
- 106 サンプリング時には試験液内に泡が入らないようにする. 規定
- 107 された分析法を用いて試験液中に放出した有効成分量を測定す
- 108 る. その他の試料についても同様の操作を行う.

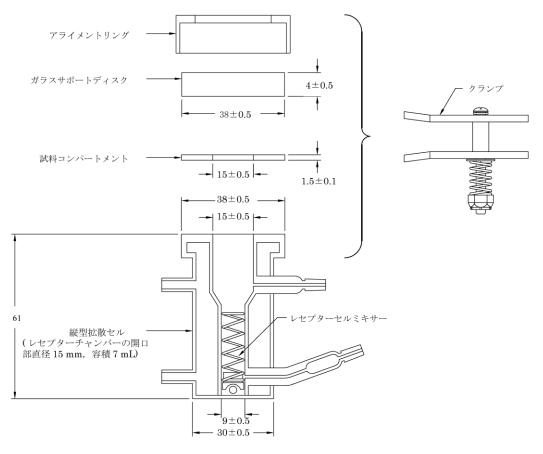
109 4. 試験液

- 110 試験液には、通常、pH 5 \sim 7の範囲における任意の緩衝液
- 111 (イオン強度0.05程度)を用いる. 必要に応じて、界面活性剤の
- 12 添加, pHの変更, イオン強度の変更を行っても良い. 試料の
- 113 形状に影響を及ぼさなければ、水/アルコール混液、有機溶媒
- 114 等を用いることができる. 液量は, 200 mL, 500 mL, 900
 - II トマ ※ 200 II トマ 個 人 > 1 時間 と ☆ 間) > ・ 0 1
- 115 mLとするが、200 mLとする場合には特別な容器とミニパド
- 116 ル等を使用する.

117 5. 判定法

- 118 医薬品各条には、試験液採取時間における試料からの放出率
- 119 の規格幅を記載する.
- 120 別に規定するもののほか、試料からの有効成分の放出率が表
- 121 6.13-1の判定基準を満たすときに適合とする. L_1 又は L_2 を満
- 122 たさない場合には、 L_3 まで試験を行う. 各時点の放出率の限
- 123 度は、表示量に対する百分率で表されている. 限度値は、規定
- 124 された各試験液採取時間でのそれぞれの放出率の値である. 複
- 125 数の範囲が示されている場合は、それぞれの範囲で判定基準を
- 126 適用する.

3 6.13 皮膚に適用する製剤の放出試験法



数字はmmを示す.

図6.13-4 縦型拡散セルの例

表6.13-1 判定基準

水準	試験個数	判定基準
L_1	6	全ての個々の放出率が、規定範囲内(限度値も含む)である.
L_2	6	$12個(\mathbf{L}_1 + \mathbf{L}_2)$ の試料の平均放出率が規定された範囲内(限度値も含む)であり、かつ、個々の試料からの放出率は規定された範
		囲から表示量の±10%を超えて外れるものがない.
L_3	12	$24個(L_1+L_2+L_3)$ の試料の平均放出率が規定された範囲内(限度値も含む)であり、かつ、規定された範囲から表示量の $\pm 10\%$
		を超えて外れるものが、24個のうち2個以下であり、更に、規定された範囲から表示量の20%を超えて外れるものがない.

1 7. 容器・包装材料試験法

2 7.01 注射剤用ガラス容器試験法

- 3 注射剤用ガラス容器は、内容医薬品と物理的又は化学的に作
- 4 用してその性状又は品質に影響を与えないもので、完全に融封
- 5 できるか、又は他の適当な方法によって微生物が侵入しないよ
- 6 うにし、内容医薬品を保護できるものであり、次の規格に適合
- 7 する. ただし、表面処理を施した輸液用容器は、アルカリ溶出
- 8 試験第1法の融封できない容器の規定に適合した材質を用いて
- 9 製する.
- 10 (1) 容器は無色又は淡褐色透明で、注射剤の不溶性異物検査
- 11 法 (6.06) の試験に支障をきたす気泡があってはならない.
- 12 (2) 分割使用を目的とする容器は、ゴム栓又は他の適当な栓
- 13 を用いて密封する. 栓は内容医薬品と物理的又は化学的に作用
- 14 しないもので、注射針を挿入したとき、栓の破片を混入するこ
- 15 となく、また、注射針を抜きとったとき、直ちに外部からの汚
- 16 染を防ぎうるものである.
- 17 輸液用を目的とする容器は、輸液用ゴム栓試験法 (7.03) の
- 18 規定に適合した栓を用いて密封する.
- 19 (3) アルカリ溶出試験 試験法は容器の形状及び内容医薬品
- 20 の用途によって、次の2方法に分ける.
- 21 (i) 第1法: 融封できる容器又は内容100 mL以上の輸液用容
- 22 器以外の融封できない容器はこの方法による.
- 23 容器の内外をよく水で洗い、乾燥し、必要ならば粗く砕いた
- 24 後, その $30 \sim 40$ gをとる, これを鉄製乳鉢に入れて、粉砕し、
- 25 $12号(1400 \mu m)$ ふるいを通らないものは再び元の乳鉢に移し、
- 26 同様の操作を、試料量の2/3が12号(1400 um)ふるいを通るま
- 27 で繰り返す. 次に12号(1400 μm)ふるいを通過した砕末を合わ
- 28 せ, $18号(850 \mu m)$ 及び $50号(300 \mu m)$ ふるいを用い, 5分間水
- 29 平に揺り動かしながら、時々軽くたたいてふるった後、18号
- 30 (850 μm) ふるいを通り、50号(300 μm) ふるいを通らない大き
- 31 さの砕末7 gをとる. これを50号(300 μm)ふるいに入れて適当
- 32 な容器中で水に浸し、1分間緩く振り混ぜながら洗い、更にエ
- 33 タノール(95)で1分間洗い,100℃で30分間乾燥し,デシケー
- 34 ター(シリカゲル)で放冷する. この砕末5.0 gを正確に量り,
- 35 200 mLの硬質三角フラスコに入れ,水50 mLを加えて弱く振
- 36 り混ぜ、砕末がなるべくフラスコの底部に平均に分散するよう
- 37 にし、硬質小ビーカー又は硬質時計皿で蓋をし、水浴中で2時 38 間加熱した後、直ちに常温に冷却する、内容液は250 mLの硬
- 38 間加熱した後, 直ちに常温に冷却する. 内容液は250 mLの硬
- 39 質三角フラスコに移し、残留物は水 $20~\mathrm{mL}$ ずつで3回よく洗い、
- 40 洗液は250 mLの硬質三角フラスコ中の液に合わせ、ブロモク
- 41 レゾールグリーン・メチルレッド試液5滴を加え, 0.01 mol/L
- 42 硫酸で滴定〈2.50〉する. ただし, 滴定の終点は液の緑色が微
- 43 灰青色を経て微灰赤紫色に変わるときとする. 同様の方法で空
- 44 試験を行い、補正する.
- 45 0.01 mol/L硫酸の消費量は、容器の種類によって次の量以下
- 46 である.

融封できる容器

0.30 mL

融封できない容器

(容器として用いる注射筒を含む) 2.00 mL

47 (ii) 第2法: 融封できない内容100 mL以上の輸液用容器はこ

- 48 の方法による.
- 49 容器の内外をよく水で洗い、乾燥する.容器の実容積の
- 50 90%に対応する容量の水を加え、硬質小ビーカーで蓋をする
- 51 か、又は適当な栓で密封した後、高圧蒸気滅菌器を用いて
- 52 121℃で1時間加熱し、常温になるまで放置する. この液100
- 53 mLを正確に量り、250 mLの硬質三角フラスコに入れ、ブロ
- 54 モクレゾールグリーン・メチルレッド試液5滴を加え, 0.01
- 55 mol/L硫酸で滴定 $\langle 2.50 \rangle$ する. ただし、滴定の終点は液の緑色
- 56 が微灰青色を経て微灰赤紫色に変わるときとする. 別に水100
- 57 mLを正確に量り、250 mLの硬質三角フラスコに入れ、以下
- 58 同様の方法で滴定して空試験を行い、補正するとき、0.01
- 59 mol/L硫酸の消費量は0.10 mL以下である.
- 60 (4) 着色容器の鉄溶出試験 着色容器5個以上をとり、水で
- 61 よく洗い、105℃で30分間乾燥し、表示された内容量の0.01
- 62 mol/L塩酸を入れ、融封できる容器は融封し、融封できない容
- 63 器は、硬質小ビーカー又は硬質時計皿で蓋をして、105 %で1
- 64 時間加熱する. 冷後, この液40.0 mLをとり, 鉄試験法
- 65 〈1.10〉の第1法により検液を調製し、B法により試験を行う.
- 66 比較液には鉄標準液2.0 mLを加える.
- 67 (5) 着色容器の遮光性試験 着色容器5個をとり,それぞれ
- 68 できるだけ湾曲の少ない切片に切断する. 切片の表面を清浄に
- 9 した後、分光光度計を用い、切片の中心部を光が垂直に透過す
- 70 るように切片をセルホルダーに固定し、空気を対照とし、波長
- 71 290 $\sim 450 \text{ nm}$ 及び590 $\sim 610 \text{ nm}$ における透過度を20 nmの
- 72 間隔で測定する. その透過率は波長290 ~ 450 nmでそれぞれ
- 73 50%以下,波長590 \sim 610 nmでそれぞれ60%以上である. た
- 74 だし、融封できない容器で器壁の厚さ1.0 mm以上のものにあ
- 75 っては波長590 \sim 610 nmでそれぞれ45%以上とする.

1 7.02 プラスチック製医薬品容器試験法

- 本試験法は、プラスチック製医薬品容器の設計及び品質評価 2
- 3 に用いることができる。常に、どのような医薬品容器について
- も、ここに記述した全ての試験を行うことが必要なわけではな
- い. 他方, 本試験法はプラスチック製医薬品容器の設計・品質 5
- 6 評価に必要な全ての試験方法を示すものではない. したがって,
- 必要に応じて他の試験を追加すべきである.
- 水性注射剤に使用するプラスチック製容器は、内容医薬品と 8
- 作用して、その有効性、安全性、安定性に影響を与えず、また、
- 内容剤が微生物汚染しないものであり、「2.プラスチック製水 10
- 11 性注射剤容器の規格」に適合する.
- 1. 試験方法 12
- 1.1. 灰化試験 13
- 1.1.1. 強熱残分 14
- 容器の切片約5 gを精密に量り,強熱残分試験法〈2.44〉によ 15
- り操作して,試験を行う. 16
- 17 1.1.2. 重金属
- 容器の切片の適当量を磁製るつぼにとり、重金属試験法第2 18
- 19 法〈1.07〉により操作し、試験を行う. 比較液には鉛標準液2.0
- 20 mLを加える.
- 21 1.1.3. 鉛
- 22 1.1.3.1. 第1法
- 23容器の切片2.0 gを白金製又は石英製るつぼにとり、硫酸2
- 24 mLで潤し、徐々に加熱して乾固した後、450 ~ 500℃で灰化
- する. 必要ならばこの操作を繰り返す. 冷後, 残留物を水で潤
- し, 塩酸2 ~ 4 mLを加え, 水浴上で蒸発乾固し, 更に塩酸1 26
- 27 ~ 5 mLを加え,加温して溶かす.次にクエン酸一水和物溶液
- 28 $(1\rightarrow 2)$ /塩酸混液(1:1) $0.5 \sim 1 mL及び加熱した酢酸アンモ$ ニウム溶液 $(2\rightarrow 5)$ 0.5 ~ 1 mLを加える. 不溶物が残るときは 29
- ガラスろ過器(G3)でろ過する. 得られたろ液にクエン酸水素二
- アンモニウム溶液(1→4) 10 mL及びブロモチモールブルー試 31
- 液2滴を加え、液の色が黄色から緑色になるまでアンモニア試 32
- 液を加える. これに硫酸アンモニウム溶液 $(2\rightarrow 5)$ 10 mL及び 33
- 水を加えて100 mLとする. 次にN,N-ジエチルジチオカルバ 34
- ミン酸ナトリウム三水和物溶液 $(1\rightarrow 20)$ 20 mLを加えて混和し, 35
- 数分間放置した後, 4-メチル-2-ペンタノン20.0 mLを加え 36
- 37 て激しく振り混ぜる. これを静置して4-メチル-2-ペンタ
- ノン層を分取し、必要ならばろ過し、試料溶液とする. 38
- 別に鉛標準液2.0 mLをとり、水を加えて正確に10 mLとし、 39
- この液1.0 mLにクエン酸水素二アンモニウム溶液 $(1\rightarrow 4) 10$ 40
- mL及びブロモチモールブルー試液2滴を加え、以下試料溶液 41
- と同様に操作し、標準溶液とする. 42
- 試料溶液及び標準溶液につき,次の条件で原子吸光光度法 43
- 〈2.23〉により試験を行い、試料溶液中の鉛濃度を定量する. 44
- 45 使用ガス:
- 可燃性ガス アセチレン又は水素 46
- 支燃性ガス 空気 47
- 48 ランプ:鉛中空陰極ランプ
- 49 波長: 283.3 nm
- 1132 第2法 50
- 容器の切片を5 mm角以下に細断し、その2.0 gをビーカーに
- とり、2ーブタノン50 mL及び硝酸0.1 mLを加えて加温し、溶

- 53 解する. これにメタノール96 mLを徐々に加えて樹脂分を沈殿
- させた後,吸引ろ過する.
- ビーカー及び樹脂分をメタノール12 mL、次に水12 mLで洗 55
- 56 い、洗液とろ液を合わせて減圧で約10 mLになるまで濃縮し、
- 57 分液漏斗に移す. これに酢酸エチル10 mL及び水10 mLを加え
- て激しく振り混ぜた後、静置し、水層を分取し、これを蒸発乾 58
- 59 固する. 残留物に塩酸5 mLを加え, 加温して溶かす. 次にク
- 60 エン酸一水和物溶液(1→2)/塩酸混液(1:1) 1 mL及び加温し
- た酢酸アンモニウム溶液 $(2\rightarrow 5)$ 1 mLを加える. 不溶物が残る 61
- ときはガラスろ過器(G3)でろ過する. 得られた液にクエン酸水 62
- 63 素二アンモニウム溶液(1→4) 10 mL及びブロモチモールブル
- ー試液2滴を加え、液の色が黄色から緑色になるまでアンモニ
- 65 ア試液を加える. これに硫酸アンモニウム溶液 $(2\rightarrow 5)$ 10 mL
- 66 及び水を加えて100 mLとする. 次にN,N-ジエチルジチオカ
- ルバミン酸ナトリウム三水和物溶液(1→20) 20 mLを加えて混
- 68 和し、数分間放置した後、4-メチル-2-ペンタノン20.0 mL
- を加え、激しく振り混ぜる.これを静置して4-メチル-2-
- 70 ペンタノン層を分取し、必要ならばろ過し、試料溶液とする.
- 71 別に鉛標準液5 mLを正確に量り、水を加えて正確に50 mL
- とする. この液2.0 mLをとり, クエン酸水素二アンモニウム
- 73 溶液 $(1\rightarrow 4)$ 10 mL及びブロモチモールブルー試液2滴を加え,
- 以下試料溶液と同様に操作し、標準溶液とする.
- 75 試料溶液及び標準溶液につき,第1法と同じ条件で原子吸光
- 76 光度法 (2.23) により試験を行い、試料溶液中の鉛濃度を定量
- 77する.
- 78 1.1.4. カドミウム
- 79 1.1.4.1. 第1法
- カドミウム標準液2.0 mLにクエン酸水素二アンモニウム溶 80
- 液 $(1\rightarrow 4)$ 10 mL及びブロモチモールブルー試液2滴を加え,以 81
- 下「1.1.3.1.第1法」の試料溶液と同様に操作し、標準溶液とす
- 83 る. 「1.1.3.1.第1法」の試料溶液及び標準溶液につき,次の条
- 84 件で原子吸光光度法 (2.23) により試験を行い, 試料溶液中の
 - カドミウム濃度を定量する.
- 86 使用ガス:

- 可燃性ガス アセチレン又は水素
 - 支燃性ガス 空気
- ランプ:カドミウム中空陰極ランプ 89
- 90 波長: 228.8 nm
- 91 1142 第2法
- カドミウム標準液2.0 mLにクエン酸水素二アンモニウム溶
- 液 $(1\rightarrow 4)$ 10 mL及びブロモチモールブルー試液2滴を加え,以 93
- 下「1.1.3.2.第2法」の試料溶液と同様に操作し、標準溶液とす 94
- る.「1.1.3.2.第2法」の試料溶液及び標準溶液につき,
- 「1.1.4.1.第1法」と同じ条件で原子吸光光度法 (2.23) により 96
- 97 試験を行い、試料溶液中のカドミウム濃度を定量する.
- 98 1.1.5. スズ
- 99 容器の切片を5 mm角以下に細断し、その5.0 gをケルダール
- 100 フラスコにとり、硫酸/硝酸混液(1:1) 30 mLを加え、マッ
- 101 フル炉で穏やかに加熱しながら内容物が褐色澄明の液になるま
- 102 で、時々、硫酸/硝酸混液(1:1)を少量ずつ滴加して分解する.
- 103 次に液の色が淡黄色澄明となるまで加熱した後、徐々に濃縮し、 104 液をほとんど蒸発乾固するまで加熱する. 冷後, 残留物に塩酸
- 105 5 mLを加え, 加温して溶かし, 冷後, 水を加えて正確に10
- 106 mLとする. この液5 mLを正確に量り, 25 mLのメスフラスコ

2 7.02 プラスチック製医薬品容器試験法

- 107 (A)にとる. 次に残りの液を25 mLのビーカー(B)に水10 mLを
- 108 用いて移し、ブロモクレゾールグリーン試液2滴を加え、薄め
- 109 たアンモニア水(28) (1→2)を用いて中和し、中和に要した容量
- をamLとする.次にAに液の色が僅かに微紅色を呈するまで
- 111 過マンガン酸カリウム試液を滴加した後、少量のL-アスコル
- 112 ビン酸を脱色するまで加える. 次に1 mol/L塩酸試液1.5 mL,
- 113 クエン酸一水和物溶液(1→10) 5 mL, 薄めたアンモニア水(28)
- 114 (1→2) a mL及びポリビニルアルコール試液2.5 mLを順次加え、
- 更にフェニルフルオロン・エタノール試液5.0 mL及び水を加 115
- 116 えて25 mLとし、よく振り混ぜて約20分間静置し、これを試
- 117 料溶液とする.
- 118 別にスズ標準液1.0 mLを正確に量り、水5 mLを加え、液の
- 119 色が僅かに微紅色を呈するまで過マンガン酸カリウム試液を滴
- 120 加し、以下、試料溶液と同様に操作して得た液を標準溶液とす
- 121 る.
- 試料溶液及び標準溶液につき, 水を対照として紫外可視吸光 122
- 度測定法 〈2.24〉 により波長510 nmの吸光度を測定する. 123

1.2. 溶出物試験 124

- 125 容器のできるだけ湾曲が少なく、厚さが均一な部分をとって
- 切断し, 厚みが0.5 mm以下のときは, 表裏の表面積の合計が 126
- 約1200 cm^2 になるように、また、厚みが0.5~mmを超えるとき 127
- 128 は、約600 cm²になるように切断片を集め、更にこれらを、通
- 129 例, 長さ約5 cm, 幅約0.5 cmの大きさに細断し, 水で洗った
- 後,室温で乾燥する.これを内容約300 mLの硬質ガラス製容 130
- 131 器に入れ,水200 mLを正確に加え,適当に密栓した後,高圧
- 蒸気滅菌器を用いて121℃で1時間加熱した後, 硬質ガラス製
- 容器を取り出して室温になるまで放置し、この内容液を試験液 133
- 134 とする.

132

- なお, 複合材料容器の場合は, 容器に表示容量の水を入れて 135
- 抽出を行ってもよい。ただし、抽出液量と材料面積の比を記録 136
- しておくこと. 137
- また、容器が121℃で変形する場合は、耐えられる最高温度 138
- 139 で抽出する。その場合、温度と抽出時間の関係は次のとおりと
- する:100±2℃,2±0.2時間;70±2℃,24±2時間;50± 140
- 2℃, 72±2時間;37±1℃, 72±2時間. 141
- 別に水につき、同様の方法で操作し空試験液を調製する. た 142
- 143 だし、複合材料容器の場合は、水を空試験液とする. 試験液及
- び空試験液につき,次の試験を行う.
- 145 (i) 泡立ち: 試験液5 mLを内径約15 mm, 長さ約200 mmの
- 146 共栓試験管に入れ、3分間激しく振り混ぜ、生じた泡がほとん
- ど消失するまでの時間を測定する. 147
- 148 (ii) pH (2.54): 試験液及び空試験液20 mLずつをとり、こ
- れに塩化カリウム1.0 gを水に溶かして1000 mLとした液1.0
- mLずつを加え、両液のpHを測定し、その差を算出する. 150
- 151 (iii) 過マンガン酸カリウム還元性物質:試験液20.0 mLを共
- 栓三角フラスコにとり, 0.002 mol/L過マンガン酸カリウム液 152
- 20.0 mL及び希硫酸1 mLを加え, 3分間煮沸し, 冷後, これに 153
- ヨウ化カリウム0.10 gを加えて密栓し、振り混ぜて10分間放置 154
- した後, 0.01 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液で滴定 (2.50) する 155
- (指示薬:デンプン試液5滴). 別に空試験液20.0 mLを用い, 156
- 同様に操作する. 試験液及び空試験液の0.002 mol/L過マンガ 157
- ン酸カリウム液消費量の差を算出する. 158
- (iv) 紫外吸収スペクトル:試験液につき,空試験液を対照と 159
- し,紫外可視吸光度測定法 〈2.24〉 により試験を行い,波長220 160

- $161 \sim 240 \text{ nm}$ の区間及び $241 \sim 350 \text{ nm}$ のそれぞれの区間での最
- 162 大吸光度を記録する.
- 163 (v) 蒸発残留物:試験液20 mLを水浴上で蒸発乾固し、残留
- 164 物を105℃で1時間乾燥し、その質量を量る.

165 1.3. 微粒子試験

166 1.3.1. 操作法

- 167 容器の内外を微粒子試験用水でよく洗い、容器に表示された
- 168 内容量の微粒子試験用水又は0.9 w/v%塩化ナトリウム溶液を
- 169 入れ、表示内容量500 mLにつき容器内の空気の量が約50 mL
- 170 となるようにして密栓した後、高圧蒸気滅菌器を用いて121℃
- 171 で25分間加熱し、2時間放冷した後に取り出し、常温で約24時
- 172間静置する. なお, 容器が121℃で変形する場合にあっては,
- 173 溶出物試験の温度・時間条件に関する規定を準用する.次に容
- 174 器の外部を清浄にし、5 ~ 6回転倒混和した後、直ちに容器の
- ゴム栓にフィルターのない清浄な輸液セットの針をさし、穏や 175
- 176 かに振り混ぜながら、流出液を清浄な測定用容器にとり、試験
- 177 液とする.
- 微粒子の測定は, 塵埃の少ない清浄な設備内又は装置内で光 178
- 179 遮蔽粒子計数装置を用いて行う.装置のセンサーは、粒子径
- 180 1.5 µm以上の微粒子が測定できるものを用い, 測定用量は10
- 181 mLとする.装置をあらかじめ調整した後、その状態で測定す
- る. 粒子径及び粒子数の校正は、光遮蔽型自動微粒子測定器校
- 183 正用標準粒子を微粒子試験用水又は0.9 w/v%塩化ナトリウム
- 184 溶液に懸濁させた液を用いて行う.
- 185 試験液をかき混ぜながら粒子径5 $\sim 10 \, \mu m$, $10 \sim 25 \, \mu m$,
- 186 25 µm以上の粒子数をそれぞれ5回測定し、初めの測定値を除
- 187 いた4回の平均粒子数から試験液1.0 mL中の粒子数を求める.

188 1.3.2. 試薬

- 微粒子試験用水及び0.9 w/v%塩化ナトリウム溶液は、微粒 189
- 190 子試験法により試験するとき, 5 ~ 10 μmの粒子数が1.0 mL
- 191 につき, 0.5個以下のものを用いる.

192 1.4. 透明性試験

193 1.4.1. 第1法

- 容器表面に凹凸やエムボス加工などがなく、比較的湾曲の少 194
- 195 ない容器の試験に適用できる.
- 容器の胴部から, できるだけ湾曲が少なく厚さが均一な部分 196
- 197 をとって、約 0.9×4 cmの大きさに切断したもの5個を作り、
- 198 それぞれを水を満たした紫外線吸収スペクトル測定用セルに浸
- 199 し、水だけを満たしたセルを対照として、紫外可視吸光度測定
- 200 法 (2.24) により波長450 nmの透過率を測定する.

201 1.4.2. 第2法

- 202官能試験 容器表面に凹凸やエムボス加工がある容器の試験
- 203 に適用できる. また, 内容医薬品の析出などによる濁りを見つ
- 204 ける必要があるような医薬品の容器の透明性を試験する場合に
- 205 適用できる.

206 1.4.2.1. 試液

- 207 (i) ホルマジン標準乳濁液:ホルマジン乳濁原液15 mLに水
- 208 を加え1000 mLとする. 調製後24時間以内に使用することと
- 209 し、用時よく振り混ぜて用いる.
- 210 (ii) 参照乳濁液:ホルマジン標準乳濁液50 mLに、水を加え
- 211 て100 mLとする.

212 1.4.2.2. 操作法

- 213 (i) 有対照法:試験容器2個を用意し、片方に参照乳濁液を
- 214 表示容量だけ入れ、他方に水を同じ量だけ入れる. どちらに参

- 215 照乳濁液を入れたか知らされていない5人の被験者それぞれに、
- 216 個別にこの二つの試料をみせて比較させ、どちらが濁っている
- 217 かを問い,正解率を求める.
- 218 (ii) 無対照法:試験容器6個を用意し、番号をふる. その中
- 219 の3個には水を、他の3個には参照乳濁液を表示容量だけ入れ
- 220 る. どの容器に何が入っているか知らされていない被験者5人
- 221 を個別に呼び、ランダムな順序でこの6個の容器を一つ一つみ
- 222 せて、内容液が濁っているかどうかを問い、水及び参照乳濁液
- 223 を入れた2容器群について、濁っていると判断した率(100 X/
- 224 15: Xは濁っていると判断された試験容器の数)を求める.
- 225 1.5. 水蒸気透過性試験
- 226 1.5.1. 第1法
- 227 主に水性注射剤容器に適用する.容器に表示された内容量の
- 228 水を入れ、密封した後、その質量を精密に量る. 次に相対湿度
- 229 65±5%, 温度20±2℃で14日間放置した後, 再び質量を精密
- 230 に量り、その減量を算出する.
- 231 1.5.2. 第2法
- 232 製剤の容器を通した吸湿性の評価に適用する. 別に規定する
- 233 もののほか、次の方法により試験を行う.
- 234 1.5.2.1. 乾燥剤
- 235 微粉を入れないように注意しながら、水分測定用塩化カルシ
- 236 ウムを浅い容器にとり、110℃で1時間乾燥後、デシケーター
- 237 中で放冷する.

238 1.5.2.2. 操作法

- 239 容器12個をとり、乾燥布で表面を清浄にし、各容器を30回、
- 240 毎回一様に開閉する.この中の10個を試験容器として、残り
- 241 の2個を対照容器として用いる. ねじ付栓は,表7.02-1に規
- 242 定されたトルクで閉める. 試験容器10個をとり、各々に乾燥
- 243 剤を内容20 mL以上の容器では栓から13 mm以内まで、内容
- 244 20 mL未満の容器では容器容積の2/3まで加える. 内部の深
- 245 さが63 mm以上の容器では、容器と乾燥剤の総質量を最小に
- 246 するような詰め物かスペーサーを底部に入れてもよいが、容器
- 247 内の乾燥剤の層は5 cm以上になるようにする. 乾燥剤を加え
- 248 た後,直ちにねじ付栓を規定のトルクで閉める.対照容器2個
- 249 をとり、試験容器の質量とほぼ等しくなるようにガラスビーズ
- 250 を加え、同様の強さで閉める. 調製した各容器の質量を、内容
- 251 20 mL未満の容器では0.1 mg単位まで,内容20 mL以上200
- 252 mL未満の容器では1 mg単位まで,内容200 mL以上の容器で
- 253 は10 mg単位まで精密に量り、相対湿度75±3%、温度20±
- 254 2℃で保存する.
- 255 14日間放置した後、同様にそれぞれの容器の質量を精密に
- 256 量る. 別に空容器5個をとり、水又は微細なガラスビーズのよ
- 257 うな非圧縮、非流動性の固体で、正しく栓をしたときの表面の
- 258 レベルまで完全に満たす. それぞれの内容物をメスシリンダー
- 259 に移し、平均内容量(mL)を量る. 水分透過速度(mg/日/L)を次
- 260 の式により計算する.
- 261 水分透過速度(mg/日/L)
- 262 = $(1000/14V)\{(T_f T_i) (C_f C_i)\}$
- 263 V: 平均内容量(mL)
- 264 Ti-Ti: 各試験容器の最終時と開始時の質量の差(mg)
- 265 C-C: 2個の対照容器の最終時と開始時の質量の差の平均
- 266 (mg)

表7.02-1 ねじ付容器 に適切なトルク

に辿めないかり				
栓の径(mm)	トルク(N·cm)			
8	59			
10	60			
13	88			
15	$59 \sim 98$			
18	$78 \sim 118$			
20	$88 \sim 137$			
22	$98 \sim 157$			
24	$118 \sim 206$			
28	$137 \sim 235$			
30	$147 \sim 265$			
33	$167 \sim 284$			
38	$196 \sim 294$			
43	$196 \sim 304$			
48	$216 \sim 343$			
53	$235 \sim 402$			
58	$265 \sim 451$			
63	$284 \sim 490$			
66	$294 \sim 510$			
70	$314 \sim 569$			
83	$363 \sim 735$			
86	$451 \sim 735$			
89	$451 \sim 794$			
100	$510 \sim 794$			
110	$510 \sim 794$			
120	$618 \sim 1069$			
132	$677 \sim 1069$			

267 1.6. 漏れ試験

268 容器にフルオレセインナトリウム溶液(1→1000)をほとんど 269 満たすまで加えて密封した後,容器の上下にろ紙をしき,

270 20℃において、単位面積(cm²)当たり6.9 N (0.7 kg)の圧力を10

271 分間加え、ろ紙の色をみて漏れを判定する.

272 1.7. 細胞毒性試験

273 細胞毒性試験は、プラスチック製医薬品容器材料の培地抽出274 液の細胞毒性を評価することによって、プラスチック中の毒性

275 物質を検出するためのものである. 本法以外にも, 適切な標準

276 試験方法を用いることができる。ただし、試験結果に疑義が生

277 じた場合には、結果の判定は本法によるものとする. なお、試

278 験に用いる培地、試薬及び試液については規定するもののほか、

210 厥に用いる垣地、武衆及い武骸については規定するもの

279 当該試験の目的にかなうものを用いることができる.

280 1.7.1. 細胞株

281 細胞株はL929細胞(ATCC. CCL1)又はV79細胞(JCRB0603)

282 とする. ただし、あらかじめコロニー形成性や結果の再現性を

283 検定し、それらが記載した細胞株とほぼ同等であれば、他の細

284 胞株を用いることができる.

285 1.7.2. 培地

286 (i) L929細胞用には、イーグル最少必須培地にウシ胎児血清

287 を10 vol%になるように加えた培地を用いる.

288 (ii) V79細胞用には、イーグル最少必須培地1000 mLに非必須

289 アミノ酸試液及び100 mmol/Lピルビン酸ナトリウム試液10

290 mLずつを加え, 更にウシ胎児血清を5 vol%になるように加え

291 たM05培地を用いる. なお, M05培地と同等の感度が得られ

292 る場合には、L929細胞用の培地を用いることができる.

293 1.7.3. 対照材料及び対照物質

- 294 (i) 陰性対照材料:高密度ポリエチレンフィルム
- 295 (ii) 陽性対照材料A:ジエチルジチオカルバミン酸亜鉛を
- 296 0.1%含有するポリウレタンフィルム

- 297 (iii) 陽性対照材料B: ジブチルジチオカルバミン酸亜鉛を
- 298 0.25%含有するポリウレタンフィルム
- 299 (iv) 対照物質: ジエチルジチオカルバミン酸亜鉛又はジブチ
- 300 ルジチオカルバミン酸亜鉛
- 301 1.7.4. 操作法
- 302 (i) 試験試料:容器材料が均一な場合は,容器を2×15 mm
- 303 角程度に細切して試験試料とする. 多層の材料の場合は、片面
- 304 の面積が2.5 cm²の試料を容器から切り出し、細切せずに試験
- 305 試料とする.
- 306 (ii) 試料溶液の調製:試験試料をスクリューキャップ式ガラ
- 307 ス瓶又はプラスチック製滅菌遠心沈殿管にとり、軽く栓をし、
- 308 清浄なアルミニウム箔で覆い、121℃で15分間高圧蒸気滅菌す
- 309 る. 試験試料が高圧蒸気滅菌に耐えない場合は、適切な条件で
- 310 酸化エチレン(EO)ガス滅菌を行い、残留EOガスの影響のない
- 311 ように十分にエアレーションを行う. 試験試料の片面 $2.5~\mathrm{cm}^2$
- 312 当たり1 mL, 又は質量1 g当たり10 mLの培地を加えて軽く栓
- JE JEJIME, MAGELEGICTIONE CHACE
- 313 をした後、炭酸ガス濃度5%、温度37℃に維持した炭酸ガス培
- 314 養器に移し、24時間静置して抽出する. 抽出液をあらかじめ
- 315 高圧蒸気滅菌したスクリューキャップ式ガラス瓶又はプラスチ
- 316 ック製滅菌遠心沈殿管に移し、これを100%試料溶液とする.
- 317 この試料溶液を新鮮な培地を用いて2倍ずつの系列希釈を行い,
- 318 50%, 25%, 12.5%, 6.25%, 3.13%などの試料溶液とする.
- 310 30%, 23%, 12.3%, 6.23%, 3.13%などの政性俗似と 9
- 319 (iii) 細胞浮遊液の調製:細胞を培養しておいたプラスチック
- 320 製滅菌培養容器(フラスコ又はディッシュ)から培地を除き、細
- 321 胞毒性試験用リン酸塩緩衝液適当量を静かに加える。培養容器
- 322 をゆっくり2,3回傾けて細胞層を洗った後,細胞毒性試験用
- 323 リン酸塩緩衝液を捨てる. トリプシン試液を細胞層が露出しな
- 324 い程度に加え、培養容器の栓又は蓋をして、炭酸ガス濃度5%、
- 325 温度37℃に維持した炭酸ガス培養器に入れ、1 ~ 2分間放置す
- 326 る. 培養容器を炭酸ガス培養器から取り出し, 顕微鏡で剝がれ
- 327 具合を観察する. 培養容器を軽くたたき細胞が剝がれることを
- 328 確認し、培地適当量を加え、静かにピペッティングして、細胞
- 329 を培養容器底面から完全に剝がす.この液をプラスチック製滅
- 330 菌遠心沈殿管に移し、遠心分離する. 上清を捨て、新しい細胞
- 331 毒性試験用リン酸塩緩衝液を適当量加えて、ピペッティングし
- 332 た後,再度遠心分離する.上清を捨て,新しい培地を一定量加
- 333 えた後、静かにピペッティングして、均一な細胞浮遊液を作る.
- 334 血球計算盤を用いて細胞濃度を測る.
- 335 (iv) 細胞毒性試験:細胞浮遊液を培地で薄めて,細胞濃度を
- 336 100個/mLにする. この0.5 mLずつをプラスチック製滅菌培養
- 337 プレート(24穴)の各穴に分注する. 培養プレートを炭酸ガス濃
- 338 度5%,温度37 $^{\circ}$ Cに維持した炭酸ガス培養器中で4 $^{\circ}$ 24時間静
- 339 置して、細胞をプレートの底面に接着させる。培養プレートの
- 340 各穴の培地を捨て、先に調製した種々の濃度の試料溶液又は新
- 341 しい培地 $0.5~\mathrm{mL}$ をそれぞれ別の穴に加える.それぞれの濃度
- 342 の試料溶液あるいは新しい培地について、それぞれ少なくとも
- 343 3穴を使用する. 培養プレートは直ちに炭酸ガス培養器に戻し
- 344 所定の期間培養する. 培養期間はL929細胞では7~9日間,
- 345 V79細胞では6~7日間とする. 培養終了後, 培養プレートか
- 346 ら試料溶液などを捨て、メタノール又は希ホルムアルデヒド試
- 347 液を適当量加えて、約30分間放置して細胞を固定する. 各穴
- 348 からメタノール又は希ホルムアルデヒド試液を捨て、希ギムザ
- 349 試液を適当量加える. コロニーがよく染色されたのを確認した
- 350 後,希ギムザ試液を捨て、水洗、乾燥後、各穴のコロニー数を

- 351 数える. 各濃度の試料溶液でのコロニー数を平均し、その値を
- 352 培地のみのときのコロニー数の平均値で除して、当該試料溶液
- 353 濃度のコロニー形成率(%)を算出する. 片対数グラフ用紙の対
- 354 数軸に試料溶液濃度(%)を、もう片方の軸にコロニー形成率を
- 355 とり、得られた結果をプロットし、増殖阻害曲線を得る.この
- 356 曲線から、コロニー形成率が50%となる試料溶液濃度(IC50
- 357 (%))を読み取る.
- 358 なお、必要に応じて対照材料又は対照物質を試験して、試験
- 359 の感度や再現性を確かめることが望ましい.
- 360 2. プラスチック製水性注射剤容器の規格
- 361 2.1. ポリエチレン製又はポリプロピレン製水性注射剤容器
- 362 容器は、接着剤を使用していないもので、ポリエチレン製又
- 363 はポリプロピレン製のものをいう.
- 364 (1) 透明性 容器は,「1.4.1.第1法」で試験したとき,透
- 365 過率は55%以上でなければならない. 「1.4.1.第1法」で試験
- 366 できない場合は、「1.4.2.2.操作法(ii)無対照法」によって試
- 367 験を行う. その場合, 容器に水を入れた試料を "濁っている"
- 368 と判断した率は20%未満であり、容器に参照乳濁液を入れた
- 369 試料を"濁っている"と判断した率は80%以上でなければなら
- 370 ない.
- 371 (2) 外観 使用上差し支えを生じるようなすじ、傷、泡、又
- 372 はその他の欠点のないものである.
- 373 (3) 水蒸気透過性 「1.5.1.第1法」に従って試験したとき,
- 374 減量は0.20%以下である.
- 375 (4) 重金属 検液の色は比較液より濃くない. ただし, 容器
- 376 切片採取量は1.0 gとする.
- 377 (5) 鉛 「1.1.3.1.第1法」によって操作し、標準溶液と比較
- 378 したとき、試料溶液の吸光度は標準溶液の吸光度以下である.
- 379 (6) カドミウム 「1.1.4.1.第1法」によって操作し、標準溶
- 380 液と比較したとき、試料溶液の吸光度は標準溶液の吸光度以下
- 381 である.

403 る.

- 382 (7) 強熱残分 (2.44) 0.1%以下(5 g).
- 383 (8) 溶出物
- 384 (i) 泡立ち:生じた泡は3分以内にほとんど消失する.
- 385 (ii) pH:試験液と空試験液の差は1.5以下である.
- 386 (iii) 過マンガン酸カリウム還元性物質: 0.002 mol/L過マン
- 387 ガン酸カリウム液の消費量の差は1.0 mL以下である.
- 388 (iv) 紫外吸収スペクトル:波長220 nm以上241 nm未満にお
- 389 ける吸光度は0.08以下,波長241 nm以上350 nm以下における
- 390 吸光度は0.05以下である.
- 391 (v) 蒸発残留物:1.0 mg以下である.
- 392 (9) 細胞毒性 IC₅₀ (%)は90%以上である. その他の標準試
- 393 験方法を用いたときは、結果は陰性である.
- 394 2.2. ポリ塩化ビニル製水性注射剤容器
- 395 容器は、接着剤を使用していないもので、ポリ塩化ビニルの
- 396 単一重合体よりなり、可塑剤としてフタル酸ジ(2-エチルヘキ
- 397 シル)のみを使用しているものとする. また, 容器は, 水蒸気
- 398 の透過を防ぐため容易に取り除けるもので包装することができ
- 399 る. この場合, 水蒸気透過性試験はこの包装を施したものにつ 400 いて行う.
- 401 (1) 厚さ 容器の袋の部分の厚さを異なった5箇所について
- 402 測定するとき、その最大値と最小値の差は $0.05~\mathrm{mm}$ 以内であ
- 404 (2) 透明性 「2.1.ポリエチレン製又はポリプロピレン製水

5 7.02 プラスチック製医薬品容器試験法

- 405 性注射剤容器(1)」を準用する.
- 406 (3) 外観 「2.1.ポリエチレン製又はポリプロピレン製水性
- 407 注射剤容器(2)」を準用する.
- 408 (4) 漏れ 「1.6.漏れ試験」に従って試験したとき、漏れは
- 409 ない.
- 410 (5) 柔軟性 漏れ試験を行った容器のゴム栓に針をさすとき,
- 411 液は容器内を空気で置換することなくほとんど排出する.
- 412 (6) 水蒸気透過性 「2.1.ポリエチレン製又はポリプロピレ
- 413 ン製水性注射剤容器(3)」を準用する.
- 414 (7) 重金属 検液の色は比較液より濃くない. ただし, 容器
- 415 切片採取量は1.0gとする.
- 416 (8) 鉛 「1.1.3.2.第2法」によって操作し、標準溶液と比較
- 417 したとき、試料溶液の吸光度は標準溶液の吸光度以下である.
- 418 (9) カドミウム 「1.1.4.2.第2法」によって操作し、標準溶
- 419 液と比較したとき、試料溶液の吸光度は標準溶液の吸光度以下
- 420 である.
- 421 (10) スズ 試料溶液の吸光度は標準溶液の吸光度より大きく
- 422 tev.
- 423 (11) 塩化ビニル 容器の切片を水で洗い、ろ紙で水を十分に
- 424 ふきとった後, 5 mm角以下に裁断し, その0.5 gをとり, 20
- 425 mLのバイアルに入れる. これにNN-ジメチルアセトアミド
- 426 2.5 mLを加えた後、密栓したものを試料溶液とする. ただし
- 427 溶解が困難な試料については、常温で一晩放置したものを試料
- 428 溶液とする. 同様に、20 mLのバイアルに*N.N*-ジメチルアセ
- 120 Hills / 0. Politic, 20 Hills / / // (214,11 0 / / / / / 2
- 429 トアミド2.5 mLを入れ、ドライアイス・メタノールで冷却し
- 430 た塩化ビニル標準液 $50~\mu L$ を正確に加えた後、密栓したものを
- 431 標準溶液とする.
- 432 試料溶液及び標準溶液を90℃で1時間加熱した後,気相部分
- 433 0.5 mLにつき、次の試験条件でガスクロマトグラフィー
- 434 〈2.02〉により試験を行うとき、試料溶液の塩化ビニルのピー
- 435 ク面積は、標準溶液のピーク面積よりも大きくない。
- 436 試験条件
- 437 検出器:水素炎イオン化検出器
- 438 カラム: 内径0.25 mm, 長さ25 mのフューズドシリカ管
- 439 の内面にガスクロマトグラフィー用多孔性スチレン・ジ
- 440 ビニルベンゼン共重合体を3 μmの厚さで被覆する.
- 441 カラム温度:注入後,2分間50℃に保ち,その後,120℃
- 442 まで毎分10℃で昇温し、次いで250℃まで毎分20℃で昇
- 443 温し,250℃を10分間保持する.
- 444 注入口温度:200℃付近の一定温度
- 445 検出器温度:250℃付近の一定温度
- 446 キャリヤーガス:窒素又はヘリウム
- 447 流量:塩化ビニルの保持時間が約7分になるように調整す
- 448 る.
- 449 スプリット比:1:5
- 450 システム適合性
- 451 システムの性能 標準溶液の気体0.5 mLにつき,上記の
- 452 条件で操作するとき、塩化ビニル、エタノールの順に流
- 453 出し、その分離度は3.0以上である.
- 454 システムの再現性 標準溶液を90℃で1時間加熱した後,
- 455 気相部分0.5 mLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返
- 456 すとき、塩化ビニルのピーク面積の相対標準偏差は
- 457 5.0%以下である.
- 458 (12) 微粒子 微粒子の数は、試験液 $1.0~\mathrm{mL}$ につき、 $5~\sim~10$

- 459 μ m 100個以下, $10\sim25\,\mu$ m 10個以下及び $25\,\mu$ m以上1個以下
- 460 である.
- 461 (13) 強熱残分 (2.44) 0.1%以下(5 g)
- 462 (14) 溶出物 「2.1.ポリエチレン製又はポリプロピレン製水
- 463 性注射剤容器(8)」を準用する.
- 464 (15) 細胞毒性 「2.1.ポリエチレン製又はポリプロピレン製
- 465 水性注射剤容器(9)」を準用する.
- 466 2.3. その他の水性注射剤容器
- 467 以下の規格に適合するほかに、重金属、強熱残分、溶出物な
- 468 どに関する当該容器の材質に固有の規格を満足する.
- 469 (1) 透明性 「2.1.ポリエチレン製又はポリプロピレン製水
- 470 性注射剤容器(1)」を準用する.
- 471 (2) 外観 「2.1.ポリエチレン製又はポリプロピレン製水性
- 472 注射剤容器(2)」を準用する.
- 473 (3) 水蒸気透過性 「2.1.ポリエチレン製又はポリプロピレ
- 474 ン製水性注射剤容器(3)」を準用する.
- 475 (4) 細胞毒性 「2.1.ポリエチレン製又はポリプロピレン製
- 476 水性注射剤容器(9)」を準用する.

1 7.03 輸液用ゴム栓試験法

- 2 輸液用ゴム栓は、輸液として用いる注射剤に使用する内容
- 3 100 mL以上の容器に用いるゴム栓(プラスチック等の材料でコ
- 4 ーティング又はラミネートしたものを含む.)をいう.使用す
- 5 るゴム栓は内容医薬品と物理的又は化学的に作用してその性状
- 6 又は品質に影響を与えないもので、また、微生物の侵入を防止
- 7 し、内容輸液の使用に支障を与えないものであり、次の規格に
- 8 適合する.

9 1. カドミウム

- 10 ゴム栓を水で洗い、室温で乾燥した後、細かく切り、よく混
- 11 ぜた後、その2.0 gを自金製又は石英製るつぼにとり、硫酸2
- 12 mLで潤し、徐々に加熱して乾固した後、450 ~ 500℃で灰化
- 13 する. もし灰化が不十分ならば硫酸1 mLで潤し, 加熱して乾
- 14 固し、灰化する. 必要ならばこの操作を繰り返す. 冷後、残留
- 15 物を水で潤し,塩酸2 ~ 4 mLを加え,水浴上で蒸発乾固し,
- 16 更に塩酸1 ~ 5 mLを加え,加温して溶かす.次にクエン酸一
- 17 水和物溶液(1→2)/塩酸混液(1:1) 0.5 ~ 1 mL及び加熱した
- 18 酢酸アンモニウム溶液(2 \rightarrow 5) 0.5 \sim 1 mLを加える. 不溶物が
- 19 残るときはガラスろ過器でろ過する. 得られた液にクエン酸水
- 20 素二アンモニウム溶液 $(1\rightarrow 4)$ 10 mL及びブロモチモールブル
- 20 May very think it is in indix or very entry to
- 21 一試液2滴を加え、液の色が黄色から緑色になるまでアンモニ
- 22 ア試液を加える. これに硫酸アンモニウム溶液 $(2\rightarrow 5)$ 10 mL
- 23 及び水を加えて100 mLとする. 次にN,N-ジェチルジチオカ
- 24 ルバミン酸ナトリウム三水和物溶液(1→20) 20 mLを加えて混
- 25 和し,数分間放置した後,4-メチルー2-ペンタノン $20~{
 m mL}$
- 26 を加え、激しく振り混ぜる. これを静置して4-メチル-2-
- 27 ペンタノン層を分取し、必要ならばろ過し、試料溶液とする.
- 28 別にカドミウム標準液10 mLを正確にとり、クエン酸水素二ア
- 29 ンモニウム溶液(1→4) 10 mL及びブロモチモールブルー試液2
- 30 滴を加え,以下試料溶液と同様に操作し,標準溶液とする. 試
- 31 料溶液及び標準溶液につき、次の条件で原子吸光光度法
- 32 〈2.23〉により試験を行うとき、試料溶液の吸光度は標準溶液
- 33 の吸光度以下である.
- 34 使用ガス:
- 35 可燃性ガス アセチレン又は水素
- 36 支燃性ガス 空気
- 37 ランプ:カドミウム中空陰極ランプ
- 38 波長: 228.8 nm

39 2. 鉛

- 40 鉛標準液1 mLを正確にとり、クエン酸水素ニアンモニウム
- 41 溶液 $(1\rightarrow 4)$ 10 mL及びブロモチモールブルー試液2滴を加え,
- 42 以下1.の試料溶液と同様に操作し、標準溶液とする. 1.の試料
- 43 溶液及び標準溶液につき,次の条件で原子吸光光度法 <2.23>
- 44 により試験を行うとき、試料溶液の吸光度は標準溶液の吸光度
- 45 以下である.
- 46 使用ガス:
- 47 可燃性ガス アセチレン又は水素
- 48 支燃性ガス 空気
- 49 ランプ: 鉛中空陰極ランプ
- 50 波長: 283.3 nm

51 3. 溶出物試験

52 ゴム栓を水で洗った後,室温で乾燥する.表面積が約150

- 53 cm^2 になるような個数の試料をとり、これを硬質ガラス製容器
- 54 に入れ, 試料 1 cm^2 当たり2 mLとなるように水を加え, 適切に
- 55 栓を施す、これを121℃で1時間高圧蒸気滅菌した後、硬質ガ
- 56 ラス製容器を取り出して室温になるまで放置し、速やかにゴム
- 57 栓を除き、この液を試験液とする. 別に水につき、同様の方法
- 58 で空試験液を調製する. 試験液及び空試験液につき, 次の試験
- 59 を行う.

60 3.1. 性状

- 61 試験液は無色澄明で,空試験液を対照とし,層長10 mmで
- 62 波長430 nm及び650 nmの透過率を測定するとき, それぞれ
- 63 99.0%以上である.
- 64 3.2. p H (2.54)
- 65 試験液及び空試験液20 mLずつをとり、これに塩化カリウム
- 66 1.0 gを水に溶かして1000 mLとした液1 mLずつを加え,両液
- 67 のpHを測定するとき, その差は1.0以下である.

68 3.3. 亜鉛

- 69 試験液10 mLを正確にとり, 薄めた希硝酸(1→3)を加えて正
- 70 確に20 mLとし、試料溶液とする. 別に原子吸光光度用亜鉛標
- 71 準液1 mLを正確にとり, 薄めた希硝酸(1→3)を加えて正確に
- 72 20 mLとし、標準溶液とする. 試料溶液及び標準溶液につき、
- 73 次の条件で原子吸光光度法〈2.23〉により試験を行うとき、試
- 74 料溶液の吸光度は標準溶液の吸光度以下である.
- 75 使用ガス:

77

- 76 可燃性ガス アセチレン
 - 支燃性ガス 空気
- 78 ランプ:亜鉛中空陰極ランプ
- 79 波長: 213.9 nm

80 3.4. 過マンガン酸カリウム還元性物質

- 81 試験液100 mLを共栓三角フラスコにとり, 0.002 mol/L過マ
 - 2 ンガン酸カリウム液10 mLを加え, 更に希硫酸5 mLを加え, 3
- 83 分間煮沸する. 冷後, これにヨウ化カリウム0.10 gを加えて密
- 84 栓し,振り混ぜて10分間放置した後,0.01 mol/Lチオ硫酸ナト
- 85 リウム液で滴定 (2.50) する(指示薬:デンプン試液5滴). 別に
- 86 空試験液100 mLを用い、同様に操作する. 0.002 mol/L過マン
- 87 ガン酸カリウム液の消費量の差は2.0 mL以下である.

88 3.5. 蒸発残留物

- 89 試験液100 mLをとり,水浴上で蒸発乾固し,残留物を
- 90 105℃で1時間乾燥するとき,その量は2.0 mg以下である.

91 3.6. 紫外吸収スペクトル

- 92 試験液につき,空試験液を対照とし,紫外可視吸光度測定法
- 93 〈2.24〉により試験を行うとき、波長220 $\sim 350~\mathrm{nm}$ における吸
- 94 光度は0.20以下である.

95 4. 細胞毒性試験

- 96 細胞毒性試験は、輸液用ゴム栓の培地抽出液の細胞毒性を評
- 97 価することによって、ゴム栓中の毒性物質を検出するためのも
- 98 のである. 本法以外にも, 適切な標準試験方法を用いることが
- 99 できる. ただし、試験結果に疑義が生じた場合には、結果の判
- 100 定は本法によるものとする. なお, 試験に用いる培地, 試薬及
- 101 び試液については規定するもののほか、当該試験の目的にかな
- 102 うものを用いることができる.

103 4.1. 細胞株

- 104 細胞株はL929細胞(ATCC. CCL1)又はV79細胞(JCRB0603)
- 105 とする. ただし、あらかじめコロニー形成性や結果の再現性を
- 106 検定し、それらが記載した細胞株とほぼ同等であれば、他の細

2 7.03 輸液用ゴム栓試験法

- 107 胞株を用いることができる.
- 108 4.2. 培地
- 109 (i) L929細胞用には、イーグル最少必須培地にウシ胎児血
- 清を10 vol%になるように加えた培地を用いる.
- 111 (ii) V79細胞用には、イーグル最少必須培地1000 mLに非必
- 112 須アミノ酸試液及び100 mmol/Lピルビン酸ナトリウム試液10
- 113 mLずつを加え, 更にウシ胎児血清を5 vol%になるように加え
- 114 たM05培地を用いる. なお、M05培地と同等の感度が得られ
- る場合には、L929細胞用の培地を用いることができる. 115
- 116 4.3. 対照材料及び対照物質
- 117 (i) 陰性対照材料:高密度ポリエチレンフィルム
- (ii) 陽性対照材料A:ジエチルジチオカルバミン酸亜鉛を
- 119 0.1%含有するポリウレタンフィルム
- (iii) 陽性対照材料B: ジブチルジチオカルバミン酸亜鉛を 120
- 0.25%含有するポリウレタンフィルム 121
- 122 (iv) 対照物質:ジエチルジチオカルバミン酸亜鉛又はジブチ
- ルジチオカルバミン酸亜鉛 123
- 124 4.4. 操作法
- 125 (i) 試験試料:ゴム栓をそのまま試験試料とする. 対照材料
- は、 2×15 mm角程度に細切して用いる. 126
- 127 (ii) 試料溶液の調製:試験試料をスクリューキャップ式ガラ
- 128 ス瓶又はプラスチック製滅菌遠心沈殿管にとり,軽く栓をし,
- 129
- 清浄なアルミニウム箔で覆い、121℃で15分間高圧蒸気滅菌す る. 試験試料が高圧蒸気滅菌に耐えない場合は、適切な条件で 130
- 131 酸化エチレン(EO)ガス滅菌を行い、残留EOガスの影響のない
- 132
- ように十分にエアレーションを行う. 試験試料の表面積60
- cm^2 又は質量1 g当たり10 mLの培地を加えて軽く栓をした後, 133
- 炭酸ガス濃度5%,温度37℃に維持した炭酸ガス培養器に移し、 134
- 24時間静置して抽出する. 対照材料には1 g当たり10 mLの培 135
- 地を加えて同様に抽出する. 抽出液をあらかじめ高圧蒸気滅菌
- したスクリューキャップ式ガラス瓶又はプラスチック製滅菌遠 137
- 138 心沈殿管に移し、これを100%試料溶液とする.この試料溶液
- 139 を新鮮な培地を用いて2倍ずつの系列希釈を行い、50%、25%、
- 12.5%, 6.25%, 3.13%などの試料溶液とする. 140
- (iii) 細胞浮遊液の調製:細胞を培養しておいたプラスチック 141
- 142 製滅菌培養容器(フラスコ又はディッシュ)から培地を除き、細
- 143 胞毒性試験用リン酸塩緩衝液適当量を静かに加える. 培養容器
- をゆっくり2,3回傾けて細胞層を洗った後,細胞毒性試験用
- リン酸塩緩衝液を捨てる. トリプシン試液を細胞層が露出しな 145
- い程度に加え、培養容器の栓又は蓋をして、炭酸ガス濃度5%、 146
- 温度37℃に維持した炭酸ガス培養器に入れ、1~2分間放置す 147
- る. 培養容器を炭酸ガス培養器から取り出し、顕微鏡で剝がれ 148
- 具合を観察する. 培養容器を軽くたたき細胞が剝がれることを 149
- 150 確認し、培地適当量を加え、静かにピペッティングして、細胞
- 151 を培養容器底面から完全に剝がす. この液をプラスチック製滅
- 菌遠心沈殿管に移し、遠心分離する. 上清を捨て、新しい細胞 152
- 毒性試験用リン酸塩緩衝液を適当量加えて、ピペッティングし 153
- た後,再度遠心分離する.上清を捨て,新しい培地を一定量加 154
- えた後、静かにピペッティングして、均一な細胞浮遊液を作る. 155
- 血球計算盤を用いて細胞濃度を測る. 156
- 157 (iv) 細胞毒性試験:細胞浮遊液を培地で薄めて,細胞濃度を
- 100個/mLにする. この0.5 mLずつをプラスチック製滅菌培養 158
- プレート(24穴)の各穴に分注する. 培養プレートを炭酸ガス濃 159
- 度5%, 温度37℃に維持した炭酸ガス培養器中で4~ 24時間静 160

- 161 置して、細胞をプレートの底面に接着させる. 培養プレートの
- 各穴の培地を捨て、先に調製した種々の濃度の試料溶液又は新
- しい培地0.5 mLをそれぞれ別の穴に加える、それぞれの濃度 163
- の試料溶液あるいは新しい培地について、それぞれ少なくとも
- 165 3穴を使用する. 培養プレートは直ちに炭酸ガス培養器に戻し,

所定の期間培養する. 培養期間はL929細胞では7~9日間,

- 167 V79細胞では6~7日間とする. 培養終了後, 培養プレートか
- 168 ら試料溶液などを捨て、メタノール又は希ホルムアルデヒド試
- 液を適当量加えて、約30分間放置して細胞を固定する. 各穴
- 170 からメタノール又は希ホルムアルデヒド試液を捨て、希ギムザ
- 171 試液を適当量加える. コロニーがよく染色されたのを確認した
- 後, 希ギムザ試液を捨て, 水洗, 乾燥後, 各穴のコロニー数を 172
- 数える. 各濃度の試料溶液でのコロニー数を平均し、その値を 173
- 174 培地のみのときのコロニー数の平均値で除して、当該試料溶液
- 濃度のコロニー形成率(%)を算出する. 片対数グラフ用紙の対 175
- 数軸に試料溶液濃度(%)を、もう片方の軸にコロニー形成率を 176
- とり、得られた結果をプロットし、増殖阻害曲線を得る. この 177
- 178 曲線から、コロニー形成率が50%となる試料溶液濃度(IC50
- 179 (%))を読み取る.

166

- 180 なお、必要に応じて対照材料又は対照物質を試験して、試験
- 181 の感度や再現性を確かめることが望ましい.
- 182 4.5. 判定
- 183 IC50 (%)は90%以上である.
- 184 5. 急性毒性試験
- 185細胞毒性試験に適合しない場合, 急性毒性試験を実施する.
- 試料溶液につき,空試験液を対照とし,次の条件で試験を行 186
- 187 うとき、適合する、

188 5.1. 試料溶液及び空試験液の調製

- 189 ゴム栓を水及び注射用水で順次洗い、汚染を避けて室温で乾
- 190 燥する. これを硬質ガラス製容器に入れ, 試料質量の10倍量
- 191 の生理食塩液を加え、適切に栓を施す.これを121℃で1時間
- 高圧蒸気滅菌した後、硬質ガラス製容器を取り出して室温にな
- 193 るまで放置し、これを試料溶液とする. 別に同様の方法で空試
- 194 験液を調製する.
- 195 5.2. 試験条件
- 196 (i) 試験動物: 体重17 ~ 25 gの均一系又は純系の雌雄いず
- 197 れかのマウスを用いる.
- 198 (ii) 操作法:試験動物は各群を5匹とし、試験動物の体重1
- 199 kgにつき, それぞれ50 mLを静脈内注射する. なお, 動物愛
- 200 護の観点から、まず各群3匹の動物を使用し、その判定結果適
- 201 合であれば各群2匹を追加して使用するなど、少数ずつ数段階
- 202 に分けて投与する方法を推奨する.
- 203 5.3. 判定

注射後72時間観察するとき、体重減少、異常又は死亡を認 204 205 めない.

		49	ウリナスタチン標準品
		50	高分子量ウロキナーゼ標準品
1	9. 標準品,標準液,試薬・試液,計量	51	エストラジオール安息香酸エステル標準品
2	器・用器等	52	エストリオール標準品
		53	エチニルエストラジオール標準品
3	標準品	54	エテンザミド標準品
		55	エトポシド標準品
4	9.01 標準品	56	エドロホニウム塩化物標準品
5	一般的に標準品とは、医薬品の品質評価における試験等に用	57	エナラプリルマレイン酸塩標準品
6	いるために一定の品質に調製され、特定の用途に相応しい品質	58	エパルレスタット標準品
7	を有することが公的に保証され、供給される標準物質であり、	59	エピチオスタノール標準品
8	日本薬局方標準品とは,日本薬局方に規定された医薬品の試験	60	エプレレノン標準品
9	又は一般試験法で用いる標準品をいう. また, 標準物質とは,	61	エポエチンアルファ標準品
10	医薬品等の化学量、物理量又は生物活性量の定量的又は定性的	62	エポエチンベータ標準品
11	計測,医薬品等の試験に用いる測定装置の校正や正確さの確認	63	エルカトニン標準品
12	などにおいて基準として用いる物質をいう.	64	エルゴカルシフェロール標準品
13	日本薬局方標準品は,医薬品各条又は一般試験法における定	65	エルゴメトリンマレイン酸塩標準品
14	量,確認試験,純度試験,若しくは試験に用いる装置の校正及	66	エンドトキシン標準品
15	び分析システムの適合性試験等に使用される. 日本薬局方標準	67	オキシトシン標準品
16	品の用途及び使用方法は医薬品各条又は一般試験法の規定によ	68	オザグレルナトリウム標準品
17	3.	69	オーラノフィン標準品
18	日本薬局方標準品は、次のとおりである.	70	オルメサルタンメドキソミル標準品
19	(1) 別に厚生労働大臣が定めるところにより厚生労働大臣の	71	カフェイン標準品
20	登録を受けた者が製造する標準品。	72	カフェイン標準品,装置適合性確認用
	EAC XIVICEN XXE / OWN IN	73	ガベキサートメシル酸塩標準品
21	アザチオプリン標準品	74	カモスタットメシル酸塩標準品
22	アシクロビル標準品	75 	カリジノゲナーゼ標準品
23	アスコルビン酸標準品	76 	過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品
24	アスピリン標準品	77 7 0	カルシトニンサケ標準品
25	アセグルタミド標準品	78 7 0	カルビドパ標準品
26	アセトアニリド標準品、装置適合性確認用	79	カルボプラチン標準品
27	アセトアミノフェン標準品	80	d-カンフル標準品
28	アセトフェネチジン標準品、装置適合性確認用	81	dlーカンフル標準品 ボトキミング無準日
29	アトルバスタチンカルシウム標準品	82 83	ギトキシン標準品 ギンセノシドRb ₁ 標準品
30	アドレナリン酒石酸水素塩標準品	84	ギンセノシドRgi標準品
31	アトロピン硫酸塩標準品	85	グアイフェネシン標準品
32	アミトリプチリン塩酸塩標準品	86	クエチアピンフマル酸塩標準品
33	アミノ安息香酸エチル標準品 アムロジピンベシル酸塩標準品	87	グリチルリチン酸標準品
34 35	アルプロスタジル標準品	88	グリメピリド標準品
36	アレンドロン酸ナトリウム標準品	89	Dーグルクロノラクトン標準品
37	アンレキサノクス標準品	90	クロピドグレル硫酸塩標準品
38	イコサペント酸エチル標準品	91	クロフィブラート標準品
39	イソフルラン標準品	92	クロベタゾールプロピオン酸エステル標準品
40	イソマル標準品	93	クロミフェンクエン酸塩標準品
41	イドクスウリジン標準品	94	クロルジアゼポキシド標準品
42	イプリフラボン標準品	95	クロルフェニラミンマレイン酸塩標準品
43	イミプラミン塩酸塩標準品	96	クロルマジノン酢酸エステル標準品
44	インスリングラルギン標準品	97	ゲファルナート標準品
45	インスリンヒト標準品	98	ゴナドレリン酢酸塩標準品
46	インダパミド標準品	99	コルチゾン酢酸エステル標準品
47	インターロイキンー2標準品	100	コレカルシフェロール標準品
48	インドメタシン標準品	101	サルポグレラート塩酸塩標準品
		102	残留溶媒クラス1標準品

2 9.01 標準品

109	辞の添併カラフ94 海淮 円	157	ドブタミン塩酸塩標準品
103 104	残留溶媒クラス2A標準品 残留溶媒クラス2B標準品	157 158	トラザミド標準品
	大田俗妹クノハZD保平山 シアノコバラミン標準品	156 159	
105	ジエチルカルバマジンクエン酸塩標準品	160	トラネキサム酸標準品 トリアムシノロン標準品
106			
107	ジギトキシン標準品	161 162	トリアムシノロンアセトニド標準品
108	シクロスポリン標準品		トリクロルメチアジド標準品
109	ジクロフェナミド標準品	163	トリヘキシフェニジル塩酸塩標準品
110	ジゴキシン標準品	164	ドルゾラミド塩酸塩標準品
111	シスプラチン標準品	165	トルナフタート標準品
112	シチコリン標準品	166	トルブタミド標準品
113	ジドブジン標準品	167	トレハロース標準品
114	ジヒドロエルゴトキシンメシル酸塩標準品	168	トロキシピド標準品
115	ジフルコルトロン吉草酸エステル標準品	169	トロンビン標準品
116	シプロフロキサシン標準品	170	ナテグリニド標準品
117	ジフロラゾン酢酸エステル標準品	171	ナブメトン標準品
118	シベレスタット標準品	172	ナルトグラスチム標準品
119	シュウ酸カルシウム一水和物標準品,装置校正用	173	ニコチン酸標準品
120	ショ糖オクタ硫酸エステルカリウム標準品	174	ニコチン酸アミド標準品
121	シルニジピン標準品	175	ニザチジン標準品
122	シロスタゾール標準品	176	無水乳糖標準品
123	シロドシン標準品	177	乳糖標準品
124	シンバスタチン標準品	178	ニルバジピン標準品
125	スウェルチアマリン標準品	179	ネオスチグミンメチル硫酸塩標準品
126	スコポラミン臭化水素酸塩標準品	180	ノルアドレナリン酒石酸水素塩標準品
127	スピロノラクトン標準品	181	ノルゲストレル標準品
128	スルファジアジン銀標準品	182	バイカリン標準品
129	スルファニルアミド標準品,装置適合性確認用	183	バクロフェン標準品
130	スルファピリジン標準品,装置適合性確認用	184	バソプレシン標準品
131	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン標準品	185	パラアミノベンゾイルグルタミン酸標準品
132	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン標準品	186	パラオキシ安息香酸エチル標準品
133	セトチアミン塩酸塩標準品	187	パラオキシ安息香酸ブチル標準品
134	セボフルラン標準品	188	パラオキシ安息香酸プロピル標準品
135	セラセフェート標準品	189	パラオキシ安息香酸メチル標準品
136	センノシドA標準品	190	バラシクロビル塩酸塩標準品
137	センノシドB標準品	191	バルサルタン標準品
138	タカルシトール標準品	192	パロキセチン塩酸塩標準品
139	タクロリムス標準品	193	パントテン酸カルシウム標準品
140	ダナゾール標準品	194	ピオグリタゾン塩酸塩標準品
141	チアミラール標準品	195	ビサコジル標準品
142	チアミン塩化物塩酸塩標準品	196	ピタバスタチンメチルベンジルアミン標準品
143	チロシン標準品	197	ヒドロクロロチアジド標準品
144	デキサメタゾン標準品	198	ヒドロコルチゾン標準品
145	テストステロンプロピオン酸エステル標準品	199	ヒドロコルチゾンコハク酸エステル標準品
146	デスラノシド標準品	200	ヒドロコルチゾン酢酸エステル標準品
147	デフェロキサミンメシル酸塩標準品	201	ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム標準品
148	テプレノン標準品	202	ピリドキシン塩酸塩標準品
149	ドキサゾシンメシル酸塩標準品	203	ビンクリスチン硫酸塩標準品
150	トコフェロール標準品	204	ビンブラスチン硫酸塩標準品
151	トコフェロールコハク酸エステル標準品	205	フィトナジオン標準品
152	トコフェロール酢酸エステル標準品	206	フィルグラスチム標準品
152	トコフェロールニコチン酸エステル標準品	206	フェキソフェナジン塩酸塩標準品
153 154	トスフロキサシントシル酸塩標準品	207	プエテリン標準品
154 155	ドセタキセル標準品	208	プープリン保守品プラブシン塩酸塩標準品
	ドネペジル塩酸塩標準品		プラグン 温酸塩原 学品 プラバスタチン1.1.3.3ーテトラメチルブチルアンモニウ
156	F (ヤ・ンノル・・) 単一	210	ノ ノハハフ ノマ 1,1,0,0 ⁻ ノ ド ノ

3 9.01 標準品

) for M/s to		
211	ム標準品 □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	265	モンテルカスト標準品、システム適合性試験用
212	プランルカスト標準品	266	モンテルカストジシクロヘキシルアミン標準品
213	プリミドン標準品	267	モンテルカストナトリウム標準品、確認試験用
214	フルオキシメステロン標準品	268	モンテルカストラセミ体標準品、システム適合性試験用
215	フルオシノニド標準品	269	ユビデカレノン標準品
216	フルオシノロンアセトニド標準品	270	葉酸標準品
217	フルオロメトロン標準品	271	ラクツロース標準品
218	フルスルチアミン塩酸塩標準品	272	ラナトシドC標準品
219	フルタミド標準品	273	ラニチジン塩酸塩標準品
220	フルドロコルチゾン酢酸エステル標準品	274	ラベプラゾールナトリウム標準品
221	フルボキサミンマレイン酸塩標準品	275	ランソプラゾール標準品
222	プレドニゾロン標準品	276	リセドロン酸標準品
223	プレドニゾロンコハク酸エステル標準品	277	リゾチーム標準品
224	プレドニゾロン酢酸エステル標準品	278	リトドリン塩酸塩標準品
225	プロクロルペラジンマレイン酸塩標準品	279	リバビリン標準品
226	プロゲステロン標準品	280	リボフラビン標準品
227	フロセミド標準品	281	リマプロスト標準品
228	プロピベリン塩酸塩標準品	282	リュープロレリン酢酸塩標準品
229	プロブコール標準品	283	レセルピン標準品
230	プロベネシド標準品	284	レチノール酢酸エステル標準品
231	ペオニフロリン標準品	285	レチノールパルミチン酸エステル標準品
232	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル標準品	286	レノグラスチム標準品
233	ベタメタゾン標準品	287	ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩標準品
234	ベタメタゾン吉草酸エステル標準品	288	ロキソプロフェン標準品
235	ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム標準品	289	ロサルタンカリウム標準品
236	低分子量へパリン標準品	290	ワニリン標準品、装置適合性確認用
237	ヘパリンナトリウム標準品	291	ワルファリンカリウム標準品
	2		
238	ヘパリンナトリウム標準品、理化学試験用		
238 239	ヘパリンナトリウム標準品,理化学試験用 会糖ペプシン標準品	292 (2) 国立感染症研究所が製造する標準品.
239	含糖ペプシン標準品		
239 240	含糖ペプシン標準品 ペミロラストカリウム標準品	293	アクチノマイシンD標準品
239 240 241	含糖ペプシン標準品 ペミロラストカリウム標準品 ペルフェナジン標準品	293 294	アクチノマイシンD標準品 アクラルビシン標準品
239 240 241 242	含糖ペプシン標準品 ペミロラストカリウム標準品 ペルフェナジン標準品 ベルベリン塩化物標準品	293 294 295	アクチノマイシンD標準品 アクラルビシン標準品 アジスロマイシン標準品
239 240 241 242 243	含糖ペプシン標準品 ペミロラストカリウム標準品 ペルフェナジン標準品 ベルベリン塩化物標準品 ペントバルビタール標準品	293 294 295 296	アクチノマイシン D 標準品 アクラルビシン標準品 アジスロマイシン標準品 アズトレオナム標準品
239 240 241 242 243 244	含糖ペプシン標準品ペミロラストカリウム標準品ペルフェナジン標準品ペルフェナジン標準品ベルベリン塩化物標準品ペントバルビタール標準品ポビドン標準品ポビドン標準品	293 294 295 296 297	アクチノマイシン D 標準品 アクラルビシン標準品 アジスロマイシン標準品 アズトレオナム標準品 アスポキシシリン標準品
239 240 241 242 243 244 245	含糖ペプシン標準品ペミロラストカリウム標準品ペルフェナジン標準品ペルフェナジン標準品ベルベリン塩化物標準品ペントバルビタール標準品ポビドン標準品ボリコナゾール標準品ボリコナゾール標準品	293 294 295 296 297 298	アクチノマイシンD標準品 アクラルビシン標準品 アジスロマイシン標準品 アズトレオナム標準品 アスポキシシリン標準品 アミカシン硫酸塩標準品
239 240 241 242 243 244 245 246	含糖ペプシン標準品ペミロラストカリウム標準品ペルフェナジン標準品ペルベリン塩化物標準品ペントバルビタール標準品ポビドン標準品ポリコナゾール標準品ホリナートカルシウム標準品ホリナートカルシウム標準品	293 294 295 296 297 298 299	アクチノマイシンD標準品 アクラルビシン標準品 アジスロマイシン標準品 アズトレオナム標準品 アスポキシシリン標準品 アミカシン硫酸塩標準品 アムホテリシンB標準品
239 240 241 242 243 244 245 246 247	含糖ペプシン標準品ペミロラストカリウム標準品ペルフェナジン標準品ペルベリン塩化物標準品ペントバルビタール標準品ポビドン標準品ボリコナゾール標準品ホリナートカルシウム標準品マニジピン塩酸塩標準品	293 294 295 296 297 298 299 300	アクチノマイシンD標準品 アクラルビシン標準品 アジスロマイシン標準品 アズトレオナム標準品 アスポキシシリン標準品 アミカシン硫酸塩標準品 アムホテリシンB標準品 アモキシシリン標準品
239 240 241 242 243 244 245 246 247 248	含糖ペプシン標準品ペミロラストカリウム標準品ペルフェナジン標準品ペルフェナジン標準品ペルベリン塩化物標準品ペントバルビタール標準品ポビドン標準品ボリコナゾール標準品ホリナートカルシウム標準品マニジピン塩酸塩標準品マルトース標準品	293 294 295 296 297 298 299 300 301	アクチノマイシンD標準品 アクラルビシン標準品 アジスロマイシン標準品 アズトレオナム標準品 アスポキシシリン標準品 アミカシン硫酸塩標準品 アムホテリシンB標準品 アモキシシリン標準品 アルベカシン硫酸塩標準品
239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249	含糖ペプシン標準品ペミロラストカリウム標準品ペルフェナジン標準品ペルフェナジン標準品ペルベリン塩化物標準品ペントバルビタール標準品ポビドン標準品ボリコナゾール標準品ホリナートカルシウム標準品マニジピン塩酸塩標準品マルトース標準品マルトース標準品Dーマンニトール標準品	293 294 295 296 297 298 299 300 301 302	アクチノマイシンD標準品 アクラルビシン標準品 アジスロマイシン標準品 アズトレオナム標準品 アスポキシシリン標準品 アミカシン硫酸塩標準品 アムホテリシンB標準品 アモキシシリン標準品 アルベカシン硫酸塩標準品 アンピシリン標準品
239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250	含糖ペプシン標準品ペミロラストカリウム標準品ペルフェナジン標準品ペルフェナジン標準品ペルベリン塩化物標準品ペントバルビタール標準品ポビドン標準品ボリコナゾール標準品ホリナートカルシウム標準品マニジピン塩酸塩標準品マルトース標準品ワーマンニトール標準品ミグリトール標準品ミグリトール標準品	293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303	アクチノマイシンD標準品 アクラルビシン標準品 アジスロマイシン標準品 アズトレオナム標準品 アスポキシシリン標準品 アミカシン硫酸塩標準品 アムホテリシンB標準品 アモキシシリン標準品 アルベカシン硫酸塩標準品 アンピシリン標準品 イセパマイシン硫酸塩標準品
239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251	含糖ペプシン標準品ペミロラストカリウム標準品ペルフェナジン標準品ペルフェナジン標準品ペルベリン塩化物標準品ペントバルビタール標準品ポビドン標準品ボリコナゾール標準品ホリナートカルシウム標準品マニジピン塩酸塩標準品マルトース標準品ワーマンニトール標準品ミグリトール標準品ミグリドール標準品ミゾリビン標準品	293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304	アクチノマイシンD標準品 アクラルビシン標準品 アジスロマイシン標準品 アズトレオナム標準品 アスポキシシリン標準品 アミカシン硫酸塩標準品 アムホテリシンB標準品 アモキシシリン標準品 アルベカシン硫酸塩標準品 アンピシリン標準品 イセパマイシン硫酸塩標準品 イダルビシン塩酸塩標準品
239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252	含糖ペプシン標準品ペミロラストカリウム標準品ペルフェナジン標準品ペルフェナジン標準品ペルベリン塩化物標準品ペントバルビタール標準品ポリコナゾール標準品ボリコナゾール標準品ホリナートカルシウム標準品マニジピン塩酸塩標準品マルトース標準品ワーマンニトール標準品ミグリトール標準品ミグリビン標準品ミチグリニドカルシウム標準品	293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305	アクチノマイシンD標準品 アクラルビシン標準品 アジスロマイシン標準品 アズトレオナム標準品 アスポキシシリン標準品 アミカシン硫酸塩標準品 アムホテリシンB標準品 アムホテリシン研準品 アルベカシン硫酸塩標準品 アルベカシン硫酸塩標準品 イセパマイシン硫酸塩標準品 イダルビシン塩酸塩標準品 イダルビシン塩酸塩標準品
239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253	含糖ペプシン標準品ペミロラストカリウム標準品ペルフェナジン標準品ペルマナジン標準品ペルベリン塩化物標準品ペントバルビタール標準品ポリコナゾール標準品ポリコナゾール標準品ホリナートカルシウム標準品マニジピン塩酸塩標準品マルトース標準品ワーマンニトール標準品ミグリトール標準品ミグリドール標準品ミグリニドカルシウム標準品メキシレチン塩酸塩標準品メキシレチン塩酸塩標準品	293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306	アクチノマイシンD標準品 アクラルビシン標準品 アジスロマイシン標準品 アズトレオナム標準品 アスポキシシリン標準品 アミカシン硫酸塩標準品 アムホテリシンB標準品 アモキシシリン標準品 アルベカシン硫酸塩標準品 アレピシリン標準品 イセパマイシン硫酸塩標準品 イダルビシン塩酸塩標準品 イミペネム標準品 インターフェロンアルファ標準品
239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252	含糖ペプシン標準品ペミロラストカリウム標準品ペルフェナジン標準品ペルフェナジン標準品ペルベリン塩化物標準品ペントバルビタール標準品ポビドン標準品ボリコナゾール標準品ホリナートカルシウム標準品マニジピン塩酸塩標準品マルトース標準品ラーマンニトール標準品ミグリトール標準品ミグリトール標準品ミチグリニドカルシウム標準品メキシレチン塩酸塩標準品メコバラミン標準品	293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305	アクチノマイシンD標準品 アクラルビシン標準品 アジスロマイシン標準品 アズトレオナム標準品 アスポキシシリン標準品 アミカシン硫酸塩標準品 アムホテリシンB標準品 アモキシシリン標準品 アルベカシン硫酸塩標準品 アンピシリン標準品 イセパマイシン硫酸塩標準品 イダルビシン塩酸塩標準品 イメルビシン塩酸塩標準品 インターフェロンアルファ標準品 エピルビシン塩酸塩標準品
239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254	含糖ペプシン標準品ペミロラストカリウム標準品ペルフェナジン標準品ペルフェナジン標準品ペルベルン塩化物標準品ペントバルビタール標準品ポリコナゾール標準品ホリナートカルシウム標準品マニジピン塩酸塩標準品マルトース標準品ワーマンニトール標準品ミグリトール標準品ミグリドール標準品ミチグリニドカルシウム標準品メコバラミン標準品メストラノール標準品メストラノール標準品	293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308	アクチノマイシンD標準品 アクラルビシン標準品 アジスロマイシン標準品 アズトレオナム標準品 アスポキシシリン標準品 アミカシン硫酸塩標準品 アムホテリシンB標準品 アモキシシリン標準品 アルベカシン硫酸塩標準品 アレピシリン標準品 イセパマイシン硫酸塩標準品 イゼパマイシン塩酸塩標準品 イメターフェロンアルファ標準品 エピルビシン塩酸塩標準品 エリスロマイシン標準品
239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254	含糖ペプシン標準品ペミロラストカリウム標準品ペルフェナジン標準品ペルフェナジン標準品ペルベリン塩化物標準品ペントバルビタール標準品ポビドン標準品ボリコナゾール標準品ホリナートカルシウム標準品マニジピン塩酸塩標準品マルトース標準品ラーマンニトール標準品ミグリトール標準品ミグリトール標準品ミチグリニドカルシウム標準品メキシレチン塩酸塩標準品メコバラミン標準品	293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307	アクチノマイシンD標準品 アクラルビシン標準品 アジスロマイシン標準品 アズトレオナム標準品 アスポキシシリン標準品 アミカシン硫酸塩標準品 アムホテリシンB標準品 アモキシシリン標準品 アルベカシン硫酸塩標準品 アンピシリン標準品 イセパマイシン硫酸塩標準品 イダルビシン塩酸塩標準品 イメルビシン塩酸塩標準品 インターフェロンアルファ標準品 エピルビシン塩酸塩標準品
239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257	含糖ペプシン標準品ペミロラストカリウム標準品ペルフェナジン標準品ベルベリン塩化物標準品ペントバルビタール標準品ポリコナゾール標準品ポリコナゾール標準品ホリナートカルシウム標準品マニジピン塩酸塩標準品マルトース標準品ラグリトール標準品ミグリトール標準品ミグリドン標準品ミグリニドカルシウム標準品メキシレチン塩酸塩標準品メオシレチン塩酸塩標準品メオシレチン塩酸塩標準品メオルエルゴメトリンマレイン酸塩標準品メチルエルゴメトリンマレイン酸塩標準品メチルエルゴメトリンマレイン酸塩標準品メチルジゴキシン標準品	293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310	アクチノマイシンD標準品 アクラルビシン標準品 アジスロマイシン標準品 アズトレオナム標準品 アスポキシシリン標準品 アミカシン硫酸塩標準品 アムホテリシンB標準品 アモキシシリン標準品 アルベカシン硫酸塩標準品 アレピシリン標準品 イセパマイシン硫酸塩標準品 イダルビシン塩酸塩標準品 インターフェロンアルファ標準品 エリスロマイシン標準品 エリスロマイシン標準品 エンビオマイシン硫酸塩標準品 オキシテトラサイクリン塩酸塩標準品
239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255	含糖ペプシン標準品ペミロラストカリウム標準品ペルフェナジン標準品ペルフェナジン標準品ペルベリン塩化物標準品ペントバルビタール標準品ポリコナゾール標準品ボリコナゾール標準品ホリナートカルシウム標準品マニジピン塩酸塩標準品マルトース標準品ローマンニトール標準品ミグリトール標準品ミグリビン標準品ミグリビン標準品ミグリニドカルシウム標準品メキシレチン塩酸塩標準品メコバラミン標準品メコバラミン標準品メストラノール標準品メチルエルゴメトリンマレイン酸塩標準品メチルエルゴメトリンマレイン酸塩標準品メチルエルゴメトリンマレイン酸塩標準品	293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309	アクチノマイシンD標準品 アクラルビシン標準品 アジスロマイシン標準品 アズトレオナム標準品 アスポキシシリン標準品 アミカシン硫酸塩標準品 アムホテリシンB標準品 アムホテリシン標準品 アルベカシン硫酸塩標準品 アレピシリン標準品 イセパマイシン硫酸塩標準品 イダルビシン塩酸塩標準品 イシターフェロンアルファ標準品 エリスロマイシン硫酸塩標準品 エリスロマイシン硫酸塩標準品 エンビオマイシン硫酸塩標準品
239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257	含糖ペプシン標準品ペミロラストカリウム標準品ペルフェナジン標準品ベルベリン塩化物標準品ペントバルビタール標準品ポリコナゾール標準品ポリコナゾール標準品ホリナートカルシウム標準品マニジピン塩酸塩標準品マルトース標準品ラグリトール標準品ミグリトール標準品ミグリドン標準品ミグリニドカルシウム標準品メキシレチン塩酸塩標準品メオシレチン塩酸塩標準品メオシレチン塩酸塩標準品メオルエルゴメトリンマレイン酸塩標準品メチルエルゴメトリンマレイン酸塩標準品メチルエルゴメトリンマレイン酸塩標準品メチルジゴキシン標準品	293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310	アクチノマイシンD標準品 アクラルビシン標準品 アジスロマイシン標準品 アズトレオナム標準品 アスポキシシリン標準品 アミカシン硫酸塩標準品 アムホテリシンB標準品 アモキシシリン標準品 アルベカシン硫酸塩標準品 アレピシリン標準品 イセパマイシン硫酸塩標準品 イダルビシン塩酸塩標準品 インターフェロンアルファ標準品 エリスロマイシン標準品 エリスロマイシンででである。 エリスロマイシンででである。 エンビオマイシンでではできる。 エンビオマイシンでである。 エンビオマイシンでである。 エンビオマイシンでである。 エンビオマイシンでである。 エンビオマイシンではできる。 エンビオマイシンではではできる。 エンビオマイシンでである。 エンビオマイシンではできる。 エンビオマイシンできる。 エンビオマイシンできる。 エンビオマイシンできる。 エンビオマイシンできる。 エンビオマイシンできる。 エンビオマイシンできる。 エンビオマイシンできる。 エンビオマイシンできる。 エンビオマイシンできる。 エンエーエーエーエーエーエーエーエーエーエーエーエーエーエーエーエーエーエーエ
239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258	含糖ペプシン標準品ペミロラストカリウム標準品ペルフェナジン標準品ペルフェナジン標準品ペルイン塩化物標準品ポピドン標準品ポリナートカルシウム標準品ホリナートカルシウム標準品マニジピン塩酸塩標準品マルトース標準品ワーマンニトール標準品ミグリトール標準品ミグリトール標準品ミグリドン標準品ミチグリニドカルシウム標準品メキシレチン塩酸塩標準品メニバラミン標準品メニバラミン標準品メテルエルゴメトリンマレイン酸塩標準品メチルエルゴメトリンマレイン酸塩標準品メチルジゴキシン標準品メチルジゴキシン標準品メチルジゴキシン標準品メチルジゴキシン標準品メチルジゴキシン標準品メチルジゴキシン標準品メチルジゴキシン標準品メチルジゴキシン標準品メチルジゴキシン標準品	293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311	アクチノマイシンD標準品 アクラルビシン標準品 アジスロマイシン標準品 アズトレオナム標準品 アスポキシシリン標準品 アミカシン硫酸塩標準品 アムホテリシンB標準品 アモキシシリン標準品 アルベカシン硫酸塩標準品 アンピシリン標準品 イセパマイシン硫酸塩標準品 イダルビシン塩酸塩標準品 イメターフェロンアルファ標準品 エピルビシン塩酸塩標準品 エリスロマイシン硫酸塩標準品 エリスロマイシン硫酸塩標準品 オキシテトラサイクリン塩酸塩標準品 カナマイシン一硫酸塩標準品
239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259	含糖ペプシン標準品ペミロラストカリウム標準品ペルフェナジン標準品ペルフェナジン標準品ペルイリン塩化物標準品ポピドン標準品ポリコナートカルシウム標準品ホリナートカルシウム標準品マルトース標準品マルトース標準品ラーマンニトール標準品ミグリトール標準品ミグリトール標準品ミチグリニドカルシウム標準品メキシレチン塩酸塩標準品メニバラミン標準品メニバラミン標準品メテルボッドリンマレイン酸塩標準品メチルボニキシン標準品メチルデストステロン標準品メチルデストステロン標準品メチルデストステロン標準品メチルドパ標準品メチルドパ標準品	293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312	アクチノマイシンD標準品 アクラルビシン標準品 アジスロマイシン標準品 アジスロマイシン標準品 アズトレオナム標準品 アスポキシシリン標準品 アミカシン硫酸塩標準品 アムホテリシンB標準品 アモキシシリン標準品 アルベカシン硫酸塩標準品 イセパマイシン焼酸塩標準品 イダルビシン塩酸塩標準品 インターフェロンアルファ標準品 エピルビシン塩酸塩標準品 エリスロマイシン標準品 エリスロマイシンででである。 エピルビシン塩酸塩標準品 エンビオマイシン硫酸塩標準品 カナマイシン一硫酸塩標準品 カナマイシン一硫酸塩標準品 カルモナムナトリウム標準品
239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260	含糖ペプシン標準品ペミロラストカリウム標準品ペルフェナジン標準品ペルフェナジン標準品ペルイリン塩化物標準品ポリントバルビタール標準品ポリコナゾール標準品ポリナートカルシウム標準品マニジピン塩酸塩標準品マルトース標準品ワーマンニトール標準品ミグリトール標準品ミグリビン標準品ミグリビン標準品メキシレチン塩酸塩標準品メニバラミン標準品メニバラミン標準品メニバラミン標準品メニバラミン標準品メニルゴメトリンマレイン酸塩標準品メチルエルゴメトリンマレイン酸塩標準品メチルデストステロン標準品メチルドパ標準品メチルドパ標準品メチルドパ標準品メチルアンドニゾロンコハク酸エステル標準品メチルプレドニゾロンコハク酸エステル標準品メチルプレドニゾロンコハク酸エステル標準品メチルプレドニゾロンコハク酸エステル標準品メチルプレドニゾロンコハク酸エステル標準品	293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313	アクチノマイシンD標準品 アクラルビシン標準品 アジスロマイシン標準品 アズトレオナム標準品 アスポキシシリン標準品 アミカシン硫酸塩標準品 アムホテリシンB標準品 アルベカシン硫酸塩標準品 アルベカシン硫酸塩標準品 イセパマイシン硫酸塩標準品 イギルビシン塩酸塩標準品 イシターフェロンアルファ標準品 エリスロマイシン硫酸塩標準品 エリスロマイシン硫酸塩標準品 エリスロマイシン硫酸塩標準品 エンビオマイシン硫酸塩標準品 カナマイシン一硫酸塩標準品 カナマイシン一硫酸塩標準品 カナマイシン一・ カルモナムナトリウム標準品 カルモナムナトリウム標準品
239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261	含糖ペプシン標準品ペミロラストカリウム標準品ペルフェナジン標準品ペルフェナジン標準品ペルバリン塩化物標準品ポリコナゾール標準品ポリコナゾール標準品ポリコートカルシウム標準品マニジピン塩酸塩標準品マニジピン塩酸塩標準品マルトース標準品ラグリトール標準品ミグリドール標準品ミグリビン標準品ミグリビン標準品メートランは一次ではできる。メートの大きな、サールでは、サールでは、サールでは、サールでは、サールでは、サールでは、サールでは、サールでは、サールでは、サールでは、サールでは、サールでは、サールでは、サールでは、サールでは、サールに、サールに、サールに、サールに、サールに、サールに、サールに、サールに	293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314	アクチノマイシンD標準品 アクラルビシン標準品 アジスロマイシン標準品 アズトレオナム標準品 アスポキシシリン標準品 アミカシン硫酸塩標準品 アムホテリシンB標準品 アモキシシリン標準品 アルベカシン硫酸塩標準品 アレピシリン標準品 イセパマイシン硫酸塩標準品 イゼパマイシン塩酸塩標準品 イシターフェロンアルファ標準品 エリスロマイシン標準品 エリスロマイシンでででででででででででででででででででででででででででででででででででで
239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262	含糖ペプシン標準品ペミロラストカリウム標準品ペルフェナジン標準品ペルフェナジン標準品ペルイリン塩化物標準品ポリン標準品ポリナートカルシウム標準品ホリナートカルシウム標準品マルトース標準品マルトース標準品ラグリトール標準品ミグリトール標準品ミグリトール標準品ミグリニドカルシウム標準品メキシレチン塩酸塩標準品メニバラミン標準品メニバラミン標準品メニバラミン標準品メテルゴメトリンマレイン酸塩標準品メチルエルゴメトリンマレイン酸塩標準品メチルデストステロン標準品メチルデストステロン標準品メチルデストステロン標準品メチルデストステロン標準品メチルドパ標準品メチルドに二ゾロンコハク酸エステル標準品メトキサレン標準品メトトレキサート標準品メトトレキサート標準品	293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315	アクチノマイシンD標準品 アクラルビシン標準品 アジスロマイシン標準品 アズトレオナム標準品 アスポキシシリン標準品 アミカシン硫酸塩標準品 アムホテリシンB標準品 アモキシシリン標準品 アルベカシン硫酸塩標準品 アンピシリン標準品 イゼパマイシン硫酸塩標準品 イダルビシン塩酸塩標準品 イメターフェロンアルファ標準品 エリスロマイシン塩酸塩標準品 エリスロマイシン硫酸塩標準品 エンビオマイシン硫酸塩標準品 オキシテトラサイクリン塩酸塩標準品 カナマイシン一硫酸塩標準品 カナマイシン一硫酸塩標準品 カナマイシン一硫酸塩標準品 カナマイシン一碳酸塩標準品 カナマイシンでは酸塩標準品 カナマイシンでは酸塩標準品 カナマイシンでは酸塩標準品 カナマイシンでは酸塩標準品 カナマイシンでは酸塩標準品 カナマイシンでは酸塩標準品 カナマイシンでは酸塩標準品

4 9.01 標準品

371 ダウノルビシン塩酸塩標準品

318	クロキサシリンナトリウム標準品	372	タゾバクタム標準品
319	クロラムフェニコール標準品	373	タランピシリン塩酸塩標準品
320	クロラムフェニコールコハク酸エステル標準品	374	テイコプラニン標準品
321	クロラムフェニコールパルミチン酸エステル標準品	375	テトラサイクリン塩酸塩標準品
322	ゲンタマイシン硫酸塩標準品	376	デメチルクロルテトラサイクリン塩酸塩標準品
323	コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム標準品	377	ドキシサイクリン塩酸塩標準品
324	コリスチン硫酸塩標準品	378	ドキソルビシン塩酸塩標準品
325	サイクロセリン標準品	379	トブラマイシン標準品
326	シクラシリン標準品	380	トリコマイシン標準品
327	ジクロキサシリンナトリウム標準品	381	ナイスタチン標準品
328	ジノスタチンスチマラマー標準品	382	バカンピシリン塩酸塩標準品
329	ジベカシン硫酸塩標準品	383	バシトラシン標準品
330	ジョサマイシン標準品	384	パニペネム標準品
331	ジョサマイシンプロピオン酸エステル標準品	385	バンコマイシン塩酸塩標準品
332	ストレプトマイシン硫酸塩標準品	386	ピブメシリナム塩酸塩標準品
333	スピラマイシンⅡ酢酸エステル標準品	387	ピペラシリン標準品
334	スペクチノマイシン塩酸塩標準品	388	ピマリシン標準品
335	スルタミシリントシル酸塩標準品	389	ピラルビシン標準品
336	スルバクタム標準品	390	ピロールニトリン標準品
337	スルベニシリンナトリウム標準品	391	ファロペネムナトリウム標準品
338	セファクロル標準品	392	フェネチシリンカリウム標準品
339	セファゾリン標準品	393	フシジン酸ジエタノールアンモニウム標準品
340	セファトリジンプロピレングリコール標準品	394	フラジオマイシン硫酸塩標準品
341	セファドロキシル標準品	395	ブレオマイシンA2塩酸塩標準品
342	セファレキシン標準品	396	フロモキセフトリエチルアンモニウム標準品
343	セファロチンナトリウム標準品	397	ベカナマイシン硫酸塩標準品
344	セフィキシム標準品	398	ペプロマイシン硫酸塩標準品
345	セフェピム塩酸塩標準品	399	ベンジルペニシリンカリウム標準品
346	セフォジジムナトリウム標準品	400	ホスホマイシンフェネチルアンモニウム標準品
347	セフォゾプラン塩酸塩標準品	401	ポリミキシンB硫酸塩標準品
348	セフォタキシム標準品	402	マイトマイシンC標準品
349	セフォチアム塩酸塩標準品	403	ミクロノマイシン硫酸塩標準品
350	セフォチアムへキセチル塩酸塩標準品	404	ミデカマイシン標準品
351	セフォテタン標準品	405	ミデカマイシン酢酸エステル標準品
352	セフォペラゾン標準品	406	ミノサイクリン塩酸塩標準品
353	セフカペンピボキシル塩酸塩標準品	407	スノッインソン 塩酸塩 標中 ロー・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
	セフジトレンピボキシル標準品		
354		408	メロペネム標準品
355	セフジニル標準品	409	ラタモキセフアンモニウム標準品
356	セフスロジンナトリウム標準品	410	リファンピシン標準品
357	セフタジジム標準品	411	リボスタマイシン硫酸塩標準品
358	セフチゾキシム標準品	412	リンコマイシン塩酸塩標準品
359	セフチブテン塩酸塩標準品	413	レナンピシリン塩酸塩標準品
360	セフテラムピボキシルメシチレンスルホン酸塩標準品	414	ロイコマイシンA5標準品
361	セフトリアキソンナトリウム標準品	415	ロキシスロマイシン標準品
362	セフピラミド標準品	416	ロキタマイシン標準品
363	セフピロム硫酸塩標準品		
364	セフブペラゾン標準品		
365	セフポドキシムプロキセチル標準品		
366	セフミノクスナトリウム標準品		
367	セフメタゾール標準品		
368	セフメノキシム塩酸塩標準品		
369	セフロキサジン標準品		
370	セフロキシムアキセチル標準品		
0=1	デート 1 182 A LE III LE III ME II		

1 標準液

2 9.21 容量分析用標準液

- 3 容量分析用標準液は、濃度が精密に知られた試薬溶液で、主
- 4 として容量分析に用いるものである.
- 5 容量分析用標準液には規定のモル濃度に調製された液を用い
- 6 る. それぞれの標準液につき規定された物質1モルが1000 mL
- 7 中に正確に含まれるように調製した溶液が1モル濃度溶液であ
- 8 り, 1 mol/Lで表す.
- 9 また必要に応じて、それらを一定の割合に薄めた液を用いる.
- 10 例えば1 mol/L溶液を10倍容量に薄めたものは0.1 mol/L溶液で
- 11 ある.
- 12 容量分析用標準液は、別に規定するもののほか、無色又は遮
- 13 光した共栓瓶に入れ、保存する.

14 調製及び標定

- 15 容量分析用標準液は、次のいずれかの方法によって調製し、
- 16 規定された濃度 $n \pmod{L}$ からのずれの度合いは、ファクターf
- 17 より表す. 日本薬局方では, 通例, ファクターf が0.970 ~
- 18 1.030の範囲にあるように調製する. ファクターを決定する操
- 19 作を標定という.
- 20 (1) 純物質約1モルあるいはその倍数又は分数に相当する量
- 21 を精密に量り、規定の溶媒に溶かして正確に1000 mLとし、
- 22 規定の濃度n (mol/L)に近似する濃度の標準液を調製する.こ
- 23 の場合, 秤量した純物質の質量(g)をその物質1モルの質量(g)で
- 24 除し、更に規定されたモル濃度を表す数値nで除した値をその
- 25 標準液のファクターfとする. もし、純物質が得られない場合
- 26 は、純度が正確にわかっている純度の高い物質を用いて差し支
- 27 えない.
- 28 (2) 純物質又は純度が正確にわかっている純度の高い物質が
- 29 得られない場合、それぞれの標準液につき定められた物質約1
- 30 モルあるいはその倍数又は分数に相当する量を量り、規定の溶
- 31 媒に溶かして約1000 mLとし、規定された濃度n (mol/L)付近
- 32 の標準液を調製する.この標準液の正確な濃度を知るため、標
- 33 定操作を行ってそれぞれの標準液のファクターfを定める. 標
- 34 定法には直接法と間接法がある.
- 35 a) 直接法
- 36 標準試薬などそれぞれの標準液について規定された物質の規
- 37 定量を精密に量り、規定の溶媒に溶かした後、この液を調製し
- 38 た標準液で滴定し、次の式を用いてそれぞれの標準液のファク
- 39 *ターfを*定める.

$40 \quad f = \frac{1000 \, m}{VMn}$

- 41 M: 標準液の調製に用いた物質(例えば、1 mol/L塩酸であれ
- 42 ば塩酸) 1モルに対応する標準試薬などの質量(g)
- 43 m:標準試薬などの採取量(g)
- 44 V: 調製した標準液の消費量(mL)
- 45 n:調製した標準液の規定されたモル濃度を表す数値(例えば、
- 46 濃度0.02 mol/Lの標準液であれば, n=0.02)
- 47 b) 間接法

- 48 直接に標準試薬などを用いない場合,調製した標準液の一定
- 49 量 V2 (mL)をとり、ファクター既知(f₁)の規定の滴定用標準液
- 50 を用いて滴定し、次の式を用いて調製した標準液のファクター
- 51 (f2)を計算する.
- $52 \quad f_2 = \frac{V_1 \times f_1}{V_2}$
- 53 f₁: 滴定用標準液のファクター
- 54 f₂: 調製した標準液のファクター
- 55 V₁: 滴定用標準液の消費量(mL)
- 56 V₂:調製した標準液の採取量(mL)
- 57 (3) ファクター既知の標準液の一定容量をとり、規定の方法
- 58 で正確に希釈し、規定の濃度n (mol/L)の標準液を調製する.
- 59 この場合、元の標準液のファクターと希釈して調製した標準液
- 60 のファクターとは変わらないものとする.

61 0.1 mol/L亜鉛液

- 62 1000 mL中亜鉛(Zn: 65.38) 6.538 gを含む.
- 63 調製 亜鉛(標準試薬)を希塩酸で洗い、次に水洗し、更にアセ
- 64 トンで洗った後, 110℃で5分間乾燥した後, デシケーター(シ
- 65 リカゲル)中で放冷し、その6.538 gに希塩酸80 mL及び臭素試
- 66 液2.5 mLを加え、静かに加温して溶かし、煮沸して過量の臭
- 25 またりた。 した サンマエアない 1000 エルナス
- 67 素を除き、水を加えて正確に1000 mLとする.

68 0.1 mol/L亜硝酸ナトリウム液

- 69 1000 mL中亜硝酸ナトリウム(NaNO₂: 69.00) 6.900 gを含
- 70 む.
- 71 調製 亜硝酸ナトリウム7.2 gを水に溶かし, 1000 mLとし,
- 72 次の標定を行う.
- 73 標定 ジアゾ化滴定用スルファニルアミドを105℃で3時間乾
- 74 燥した後, デシケーター(シリカゲル)中で放冷し, その約0.44
- 75 gを精密に量り, 塩酸10 mL, 水40 mL及び臭化カリウム溶液
- 76 (3→10) 10 mLを加えて溶かし、15℃以下に冷却した後、調製
- 77 した亜硝酸ナトリウム液で、滴定終点検出法〈2.50〉の電位差
- 78 滴定法又は電流滴定法により滴定し、ファクターを計算する.
- 79 0.1 mol/L亜硝酸ナトリウム液1 mL
- $80 = 17.22 \text{ mg } H_2NC_6H_4SO_2NH_2$
- 81 注意 遮光して保存する. 長く保存したものは, 標定し直して
- 82 用いる.

83 0.1 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウ 84 ム液

- 85 1000 mL中エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム二
- 86 水和物(C₁₀H₁₄N₂Na₂O₈・2H₂O: 372.24) 37.224 gを含む.
- 87 調製 エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム二水和物
- 88 38 gを水に溶かし、1000 mLとし、次の標定を行う.
- 89 標定 亜鉛(標準試薬)を希塩酸で洗い,次に水洗し,更にアセ
- 90 トンで洗った後,110℃で5分間乾燥した後,デシケーター(シ
- 91 リカゲル)中で放冷し、その約1.3 gを精密に量り、希塩酸20
- 92 mL及び臭素試液8滴を加え、穏やかに加温して溶かし、煮沸
- 93 して過量の臭素を追い出した後、水を加えて正確に200 mLと
- 94 する. この液25 mLを正確に量り, 水酸化ナトリウム溶液(1→

- 95 50)を加えて中性とし, pH 10.7のアンモニア・塩化アンモニ
- 96 ウム緩衝液 $5~\mathrm{mL}$ 及びエリオクロムブラックT・塩化ナトリウ
- 97 ム指示薬0.04 gを加え、調製したエチレンジアミン四酢酸二水
- 98 素二ナトリウム液で、液の赤紫色が青紫色に変わるまで滴定
- 99 〈2.50〉し、ファクターを計算する.
- 100 0.1 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液1 mL
- 101 = 6.538 mg Zn
- 102 注意 ポリエチレン瓶に保存する.
- 103 0.05 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリ
- 104 ウム液
- 105 1000 mL中エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム二
- 106 水和物(C₁₀H₁₄N₂Na₂O₈・2H₂O: 372.24) 18.612 gを含む.
- 107 調製 エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム二水和物
- 108 19 gを水に溶かし、1000 mLとし、次の標定を行う.
- 109 標定 亜鉛(標準試薬)を希塩酸で洗い,次に水洗し,更にアセ
- 110 トンで洗った後, 110℃で5分間乾燥した後, デシケーター(シ
- 111 リカゲル)中で放冷し、その約0.8 gを精密に量り、希塩酸12
- 112 mL及び臭素試液5滴を加え、穏やかに加温して溶かし、煮沸
- 113 して過量の臭素を追い出した後、水を加えて正確に200 mLと
- 114 する. この液20 mLを正確に量り, 水酸化ナトリウム溶液(1→
- TITE / S. CONDENIE ENERGE / NORTH / / / NORTH / I
- 115 50)を加えて中性とし、pH 10.7のアンモニア・塩化アンモニ116 ウム緩衝液5 mL及びエリオクロムブラックT・塩化ナトリウ
- 117 ム指示薬0.04 gを加え、調製したエチレンジアミン四酢酸二水
- TITE TO SERVICE OF THE PROPERTY OF THE PROPERT
- 118 素二ナトリウム液で、液の赤紫色が青紫色に変わるまで滴定
- 119 〈2.50〉し、ファクターを計算する.
- 120 0.05 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液
- 121 1 mL
- 122 = 3.269 mg Zn
- 123 注意 ポリエチレン瓶に保存する.
- 124 0.02 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリ
- 125 ウム液
- 126 1000 mL中エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム二
- 127 水和物($C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O : 372.24$) 7.445 gを含む.
- 128 調製 エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム二水和物
- 129 7.5 gを水に溶かし、1000 mLとし、次の標定を行う.
- 130 標定 0.05 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム
- 131 液に準じる. ただし, 亜鉛(標準試薬)を希塩酸で洗い, 次に水
- 132 洗し、更にアセトンで洗った後、110 $^{\circ}$ で5分間乾燥した後、
- 133 デシケーター(シリカゲル)中で放冷し、約0.3~gを精密に量り、
- 134 希塩酸5 mL及び臭素試液5滴を加え,以下同様に操作する.
- 135 0.02 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液
- 136 1 mL
- 137 = 1.308 mg Zn
- 138 注意 ポリエチレン瓶に保存する.
- 139 0.01 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリ
- 140 ウム液
- 141 1000 mL中エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウムニ
- 142 水和物($C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O : 372.24$) 3.7224 gを含む.

- 143 調製 用時, 0.02 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナト
- 144 リウム液に水を加えて正確に2倍容量とする.
- 145 0.001 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリ
- 146 ウム液
- 147 1000 mL中エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム二
- 148 水和物(C₁₀H₁₄N₂Na₂O₈・2H₂O: 372.24) 0.37224 gを含む.
- 149 調製 用時、0.01 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナト
- 150 リウム液に水を加えて正確に10倍容量とする.
- 151 0.1 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液
- 152 0.1 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液
- 153 を参照.
- 154 0.05 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液
- 155 0.05 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液
- 156 を参照.
- 157 0.02 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液
- 158 0.02 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液
- 159 を参照.
- 160 0.01 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液
- 161 0.01 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液
- 162 を参照.
- 163 0.001 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液
- 164 0.001 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液
- 165 を参照.
- 166 0.1 mol/L塩化チタン(Ⅲ)液
- 167 1000 mL中塩化チタン(Ⅲ) (TiCl₃: 154.23) 15.423 gを含む.
- 168 調製 塩化チタン(Ⅲ) (20) 75 mLに塩酸75 mLを加え,新たに
- 169 煮沸して冷却した水を加えて1000 mLとし, 遮光したため付
- 170 きビュレットに入れ、空気を水素で置換し、48時間放置した
- 171 後に使用する. 用時, 次の標定を行う.
- 172 標定 硫酸アンモニウム鉄(Ⅱ)六水和物3 gを500 mLの広口三
- 173 角フラスコに量り、二酸化炭素を通じながら、新たに煮沸して
- 174 冷却した水50 mLを加えて溶かし、薄めた硫酸(27→100) 25
- 175 mLを加え、二酸化炭素を通じながら、速やかに0.02 mol/L過
- 176 マンガン酸カリウム液40 mLを正確に加える. これにほとんど
- 177 終点近くまで、調製した塩化チタン(Ⅲ)液を加えた後、直ちに
- 178 チオシアン酸アンモニウム5 gを加え,塩化チタン(Ⅲ)液で滴
- 179 定 (2.50) する. ただし, 滴定の終点は液の色が消えるときと
- 180 する. 同様の方法で空試験を行い、補正し、ファクターを計算
- 181 する.
- 182 注意 空気を水素で置換して保存する.
- 183 0.1 mol/L塩化バリウム液
- 184 1000 mL中塩化バリウム二水和物(BaCl₂・2H₂O: 244.26)
- 185 24.426 gを含む.
- 186 調製 塩化バリウム二水和物24.5 gを水に溶かし、1000 mLと
- 187 し,次の標定を行う.
- 188 標定 調製した塩化バリウム液20 mLを正確に量り, 塩酸3

- 189 mLを加えて加温する. あらかじめ加温した薄めた硫酸(1→
- 190 130) 40 mLを加え,水浴上で30分間加熱した後,一夜放置す
- 191 る. この液をろ過し、ろ紙上の残留物を、ろ液に硝酸銀試液を
- 192 加えても濁りを認めなくなるまで水洗した後、ろ紙と共にるつ
- 193 ぼに移し、強熱灰化する. 冷後、硫酸2滴を加え、再び約
- 194 700℃で2時間強熱する. 冷後, 残留物の質量を精密に量り,
- 195 硫酸バリウム(BaSO4)の量とし、ファクターを計算する.
- 196 0.1 mol/L塩化バリウム液1 mL=23.34 mg BaSO₄

197 0.02 mol/L塩化バリウム液

- 198 1000 mL中塩化バリウム二水和物(BaCl₂・2H₂O: 244.26)
- 199 4.885 gを含む.
- 200 調製 塩化バリウム二水和物4.9 gを水に溶かし, 1000 mLと
- 201 し,次の標定を行う.
- 202 標定 調製した塩化バリウム液100 mLを正確に量り, 塩酸3
- 203 mLを加えて加温する. あらかじめ加温した薄めた硫酸 $(1 \rightarrow$
- 204 130) 40 mLを加え, 水浴上で30分間加熱した後, 一夜放置す
- 205 る. この液をろ過し、ろ紙上の残留物を、ろ液に硝酸銀試液を
- 206 加えても濁りを認めなくなるまで水洗した後、ろ紙と共にるつ
- 207 ぼに移し、強熱灰化する. 冷後、硫酸2滴を加え、再び約
- 208 700℃で2時間強熱する. 冷後, 残留物の質量を精密に量り,
- 209 硫酸バリウム $(BaSO_4)$ の量とし、ファクターを計算する.
- 210 0.02 mol/L塩化バリウム液1 mL=4.668 mg BaSO₄

211 0.01 mol/L塩化バリウム液

- 212 1000 mL中塩化バリウム二水和物(BaCl₂・2H₂O: 244.26)
- 213 2.4426 gを含む.
- 214 調製 用時, 0.02 mol/L塩化バリウム液に水を加えて正確に2
- 215 倍容量とする.

216 0.05 mol/L塩化マグネシウム液

- 217 1000 mL中塩化マグネシウム六水和物(MgCl₂・6H₂O:
- 218 203.30) 10.165 gを含む.
- 219 調製 塩化マグネシウム六水和物10.2 gに新たに煮沸して冷却
- 220 した水を加えて溶かし, 1000 mLとし, 次の標定を行う.
- 221 標定 調製した塩化マグネシウム液25 mLを正確に量り、水
- 222 50 mL, pH 10.7のアンモニア・塩化アンモニウム緩衝液3 mL
- 223 及びエリオクロムブラックT・塩化ナトリウム指示薬0.04~gを
- 224 加え, 0.05 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム
- 225 液で滴定 <2.50> し,ファクターを計算する.ただし,滴定の
- 226 終点は、終点近くでゆっくり滴定し、液の赤紫色が青紫色に変
- **227** わるときとする.

228 0.01 mol/L塩化マグネシウム液

- 229 1000 mL中塩化マグネシウム六水和物(MgCl₂・6H₂O:
- 230 203.30) 2.0330 gを含む.
- 231 調製 用時, 0.05 mol/L塩化マグネシウム液に水を加えて正確
- 232 に5倍容量とする.

233 2 mol/L塩酸

- 234 1000 mL中塩酸(HCl: 36.46) 72.92 gを含む.
- 235 調製 塩酸180 mLに水を加えて1000 mLとし, 次の標定を行

- 236 う.
- 237 標定 1 mol/L塩酸に準じる. ただし, 炭酸ナトリウム(標準試
- 238 薬)約1.5 gを精密に量り、水100 mLに溶かし、滴定 (2.50) す
- 239 る.
- 240 2 mol/L塩酸1 mL=106.0 mg Na₂CO₃

241 1 mol/L塩酸

- 242 1000 mL中塩酸(HCl: 36.46) 36.461 gを含む.
- 243 調製 塩酸90 mLに水を加えて1000 mLとし、次の標定を行244 う.
- 245 標定 炭酸ナトリウム(標準試薬)を500 ~ 650℃で40 ~ 50分
- 246 間加熱した後, デシケーター(シリカゲル)中で放冷し, その約
- 247 0.8 gを精密に量り、水50 mLに溶かし、調製した塩酸で滴定
- 248 〈2.50〉し、ファクターを計算する(指示薬法:メチルレッド試
- 249 液3滴, 又は電位差滴定法). ただし, 指示薬法の滴定の終点は
- 250 液を注意して煮沸し、緩く栓をして冷却するとき、持続する橙
- 251 色~橙赤色を呈するときとする. 電位差滴定は、被滴定液を激
- 252 しくかき混ぜながら行い, 煮沸しない.
- 253 1 mol/L塩酸1 mL=53.00 mg Na₂CO₃

254 0.5 mol/L塩酸

- 255 1000 mL中塩酸(HCl: 36.46) 18.230 gを含む.
- 256調製塩酸45 mLに水を加えて1000 mLとし、次の標定を行257う。
- 258 標定 1 mol/L塩酸に準じる. ただし, 炭酸ナトリウム(標準試
- 259 薬)約0.4 gを精密に量り、水50 mLに溶かし、滴定 (2.50) する.
- 260 0.5 mol/L塩酸1 mL=26.50 mg Na₂CO₃

261 0.2 mol/L塩酸

- 262 1000 mL中塩酸(HCl: 36.46) 7.292 gを含む.
- 263 調製 塩酸18 mLに水を加えて1000 mLとし, 次の標定を行
- 264 5.
- 265 標定 1 mol/L塩酸に準じる. ただし, 炭酸ナトリウム(標準試
- 266 薬)約0.15 gを精密に量り、水30 mLに溶かし、滴定 (2.50) す
- 267 る.
- 268 0.2 mol/L塩酸1 mL=10.60 mg Na₂CO₃

269 0.1 mol/L塩酸

- 270 1000 mL中塩酸(HCl: 36.46) 3.6461 gを含む.
- 271 調製 用時, 0.2 mol/L塩酸に水を加えて正確に2倍容量とする.

272 0.05 mol/L塩酸

- 273 1000 mL中塩酸(HCl: 36.46) 1.8230 gを含む.
- 274 調製 用時, 0.2 mol/L塩酸に水を加えて正確に4倍容量とする.

275 0.02 mol/L塩酸

- 276 1000 mL中塩酸(HCl: 36.46) 0.7292 gを含む.
- 277 調製 用時, 0.2 mol/L塩酸に水を加えて正確に10倍容量とす
- 278 る.

279 0.01 mol/L塩酸

- 280 1000 mL中塩酸(HCl: 36.46) 0.36461 gを含む.
- 281 調製 用時, 0.2 mol/L塩酸に水を加えて正確に20倍容量とす
- 282 る.

283 0.001 mol/L塩酸

- 284 1000 mL中塩酸(HCl : 36.46) 0.036461 gを含む.
- 285 **調製** 用時, 0.2 mol/L塩酸に水を加えて正確に200倍容量とす
- 286 る.

287 0.1 mol/L過塩素酸

- 288 1000 mL中過塩素酸(HClO4: 100.46) 10.046 gを含む.
- 289 調製 過塩素酸8.7 mLを酢酸(100) 1000 mL中に約20℃に保
- 290 ちながら徐々に加える. 約1時間放置後, この液3.0 mLをとり,
- 291 別途,水分(g/dL)を速やかに測定する(廃棄処理時には水を加
- 292 える). この液を約20℃に保ちながら,無水酢酸[{水分(g/dL)-
- 293 0.03}×52.2] mLを振り混ぜながら徐々に加え, 24時間放置し
- 294 た後,次の標定を行う.
- 295 標定 フタル酸水素カリウム(標準試薬)を105℃で4時間乾燥し
- 296 た後, デシケーター(シリカゲル)中で放冷し, その約0.3 gを精
- 297 密に量り, 酢酸(100) 50 mLに溶かし, 調製した過塩素酸で滴
- 298 定 (2.50) する(指示薬法: クリスタルバイオレット試液3滴,
- 299 又は電位差滴定法). ただし、指示薬法の終点は青色を呈する
- 300 ときとする. 同様の方法で空試験を行い、補正し、ファクター
- 301 を計算する.
- 302 0.1 mol/L過塩素酸1 mL=20.42 mg KHC₆H₄(COO)₂
- 303 注意 湿気を避けて保存する.

304 0.05 mol/L過塩素酸

- 305 1000 mL中過塩素酸(HClO₄: 100.46) 5.023 gを含む.
- 306 調製 用時, 0.1 mol/L過塩素酸に非水滴定用酢酸を加えて正
- 307 確に2倍容量とする. ただし, 非水滴定用酢酸8.0 mLを量り,
- 308 水分(g/dL)を速やかに測定し, 0.03 (g/dL)を超えるときは, こ
- 309 の非水滴定用酢酸1000 mLにつき, 無水酢酸[{水分(g/dL)-
- 310 0.03}×52.2] mLを加えたものを用いる.

311 0.02 mol/L過塩素酸

- 312 1000 mL中過塩素酸(HClO4: 100.46) 2.0092 gを含む.
- 313 調製 用時, 0.1 mol/L過塩素酸に非水滴定用酢酸を加えて正
- 314 確に5倍容量とする. ただし、非水滴定用酢酸8.0 mLを量り、
- 315 水分(g/dL)を速やかに測定し、0.03 (g/dL)を超えるときは、こ
- 316 の非水滴定用酢酸1000 mLにつき, 無水酢酸[{水分(g/dL)-
- 317 0.03}×52.2] mLを加えたものを用いる.

318 0.1 mol/L過塩素酸・ジオキサン液

- 319 0.1 mol/L過塩素酸・1.4-ジオキサン液 を参照.
- 320 0.05 mol/L過塩素酸・ジオキサン液
- 321 0.05 mol/L過塩素酸・1,4-ジオキサン液 を参照.

322 0.004 mol/L過塩素酸・ジオキサン液

323 0.004 mol/L過塩素酸・1,4-ジオキサン液 を参照.

324 0.1 mol/L過塩素酸・1,4-ジオキサン液

- 325 1000 mL中過塩素酸(HClO₄: 100.46) 10.046 gを含む.
- 326 調製 過塩素酸8.5 mLに1,4-ジオキサンを加えて1000 mLと
- 327 し, 次の標定を行う.
- 328 標定 フタル酸水素カリウム(標準試薬)を105℃で4時間乾燥し
- 329 た後, デシケーター(シリカゲル)中で放冷し, その約0.5 gを精
- 330 密に量り、非水滴定用酢酸80 mLに溶かし、クリスタルバイオ
- 331 レット試液3滴を加え、調製した過塩素酸・1,4-ジオキサン液
- 332 で青色を呈するまで滴定〈2.50〉する. 同様の方法で空試験を
- 333 行い,補正し、ファクターを計算する.
- 334 0.1 mol/L過塩素酸・1,4-ジオキサン液1 mL
- $=20.42 \text{ mg KHC}_6\text{H}_4\text{(COO)}_2$
- 336 注意 湿気を避け、冷所に保存する.

337 0.05 mol/L過塩素酸・1.4-ジオキサン液

- 338 1000 mL中過塩素酸(HClO4: 100.46) 5.023 gを含む.
- 339 調製 用時, 0.1 mol/L過塩素酸・1,4-ジオキサン液に1,4-
- 340 ジオキサンを加えて正確に2倍容量とする.

341 0.004 mol/L過塩素酸・1.4-ジオキサン液

- 342 1000 mL中過塩素酸(HClO4: 100.46) 0.4018 gを含む.
- 343 調製 用時, 0.1 mol/L過塩素酸・1,4-ジオキサン液に1,4-
- 344 ジオキサンを加えて正確に25倍容量とする.

345 0.005 mol/L過塩素酸バリウム液

- 346 1000 mL中過塩素酸バリウム[Ba(ClO₄)₂: 336.23] 1.6812 g
- 347 を含む.
- 348 調製 過塩素酸バリウム1.7 gを水200 mLに溶かし、2-プロ
- 349 パノールを加えて1000 mLとし, 次の標定を行う.
- 350 標定 調製した過塩素酸バリウム液20 mLを正確に量り,メタ
- 351 ノール55 mL及びアルセナゾⅢ試液0.15 mLを加え, 0.005
- 352 mol/L硫酸で液の紫色が赤紫色を経て赤色を呈するまで滴定
- 353 〈2.50〉し、ファクターを計算する.

354 0.02 mol/L過マンガン酸カリウム液

- 355 1000 mL中過マンガン酸カリウム(KMnO₄: 158.03) 3.1607 356 gを含む.
- 357 調製 過マンガン酸カリウム $3.2~{
 m g}$ を水に溶かし、 $1000~{
 m mL}$ と
- 358 し、15分間煮沸して密栓し、48時間以上放置した後、ガラス
- 359 ろ過器(G3又はG4)を用いてろ過し, 次の標定を行う.
- 360 標定 シュウ酸ナトリウム(標準試薬)を150 ~ 200℃で1 ~
- 361 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、
- 362 その約0.3 gを500 mLの三角フラスコに精密に量り、水30 mL
- 363 に溶かし, 薄めた硫酸(1→20) 250 mLを加え, 液温を30 ~
- 364 35℃とし、調製した過マンガン酸カリウム液をビュレットに
- 365 入れ, 穏やかにかき混ぜながら, その40 mLを速やかに加え,
- 366 液の赤色が消えるまで放置する.次に $55 \sim 60 ^{\circ}$ に加温して滴
- 367 定を続け、30秒間持続する淡赤色を呈するまで滴定〈2.50〉し、
- 368 ファクターを計算する. ただし、終点前の $0.5 \sim 1 \text{ mL}$ は注意 369 して滴加し、過マンガン酸カリウム液の色が消えてから次の1
- 370 滴を加える.
- 371 0.02 mol/L過マンガン酸カリウム液 $1 \, \text{mL} = 6.700 \, \text{mg} \, \text{Na}_2 \text{C}_2 \text{O}_4$

- 372 注意 遮光して保存する. 長く保存したものは標定し直して用
- 373 いる.

374 0.002 mol/L過マンガン酸カリウム液

- 375 1000 mL 中過マンガン酸カリウム (KMnO₄: 158.03)
- 376 0.31607 gを含む.
- 377 調製 用時, 0.02 mol/L過マンガン酸カリウム液に水を加えて
- 378 正確に10倍容量とする.

379 0.05 mol/L酢酸亜鉛液

- 380 1000 mL中酢酸亜鉛二水和物[Zn(CH₃COO)₂ · 2H₂O:
- 381 219.50] 10.975 gを含む.
- 382 調製 酢酸亜鉛二水和物11.1 gに水40 mL及び希酢酸4 mLを
- 383 加えて溶かし、水を加えて1000 mLとし、次の標定を行う.
- 384 標定 0.05 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム
- 385 液20 mLを正確に量り、水50 mL, pH 10.7のアンモニア・塩
- 386 化アンモニウム緩衝液3 mL及びエリオクロムブラックT・塩
- 387 化ナトリウム指示薬0.04 gを加え、調製した酢酸亜鉛液で滴定
- 388 〈2.50〉し、ファクターを計算する. 滴定の終点は液の青色が
- 389 青紫色に変わるときとする.

390 0.02 mol/L酢酸亜鉛液

- 391 1000 mL中酢酸亜鉛二水和物[Zn(CH₃COO)₂ · 2H₂O:
- 392 219.50] 4.390 gを含む.
- 393 調製 酢酸亜鉛二水和物4.43 gに水20 mL及び希酢酸2 mLを
- 394 加えて溶かし、水を加えて1000 mLとし、次の標定を行う.
- 395 **標定** 0.05 mol/L酢酸亜鉛液に準じる. ただし, 0.02 mol/Lエ
- 396 チレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液20 mLを正確に量
- 397 り,標定する.

398 0.1 mol/L酢酸ナトリウム液

- 399 1000 mL中酢酸ナトリウム(CH₃COONa: 82.03) 8.203 gを
- 400 含む.
- 401 調製 無水酢酸ナトリウム8.20 gを酢酸(100)に溶かし1000
- 402 mLとし, 次の標定を行う.
- 403 標定 調製した酢酸ナトリウム液25 mLを正確に量り、酢酸
- 404 (100) 50 mL及びpーナフトールベンゼイン試液1 mLを加え,
- 405 0.1 mol/L過塩素酸で液の黄褐色が黄色を経て緑色を呈するま
- 406 で滴定 (2.50) する. 同様の方法で空試験を行い, 補正し, フ
- 407 アクターを計算する.

408 0.1 mol/L三塩化チタン液

409 0.1 mol/L塩化チタン(Ⅲ)液 を参照.

410 1/60 mol/L重クロム酸カリウム液

411 1/60 mol/L二クロム酸カリウム液 を参照.

412 0.05 mol/Lシュウ酸液

- 413 1000 mL中シュウ酸二水和物(C₂H₂O₄・2H₂O: 126.07)
- 414 6.303 gを含む.
- 415 調製 シュウ酸二水和物6.3 gを水に溶かし、1000 mLとし、
- 416 次の標定を行う.
- 417 標定 調製したシュウ酸液25 mLを500 mLの三角フラスコに
- 418 正確に量り、10 ~ 15分間煮沸し、27±3℃に冷却した薄めた

- 419 硫酸(1→20) 200 mLを加え,新たに標定した0.02 mol/L過マン
- 420 ガン酸カリウム液をビュレットに入れ、穏やかにかき混ぜなが
- 421 ら、その22 mLを速やかに加え、液の赤色が消えるまで放置す
- 422 る. 次に55 ~ 60℃に加温して滴定を続け、30秒間持続する淡
- 423 赤色を呈するまで滴定 (2.50) し、ファクターを計算する. た
- 424 だし、終点前の $0.5\sim 1~\mathrm{mL}$ は注意して滴加し、過マンガン酸
- 425 カリウム液の色が消えてから次の1滴を加える.
- 426 注意 遮光して保存する.

427 0.005 mol/Lシュウ酸液

- 428 1000 mL中シュウ酸二水和物(C₂H₂O₄・2H₂O: 126.07)
- 429 0.6303 gを含む.
- 430 調製 用時, 0.05 mol/Lシュウ酸液に水を加えて正確に10倍容
- 431 量とする.

432 0.005 mol/Lシュウ酸ナトリウム液

- 433 1000 mL中シュウ酸ナトリウム(Na₂C₂O₄: 134.00) 0.6700 g
- 434 を含む.
- 435 調製 シュウ酸ナトリウム(標準試薬)を150 ~ 200℃で2時間
- 436 乾燥し, デシケーター(シリカゲル)中で放冷し, その約0.6700
- 437 gを精密に量り、水に溶かし、正確に1000 mLとし、ファクタ
- 438 ーを計算する.

439 0.05 mol/L臭素液

- 440 1000 mL中臭素(Br: 79.90) 7.990 gを含む.
- 441 調製 臭素酸カリウム2.8 g及び臭化カリウム15 gを水に溶か
- 442 し, 1000 mLとし, 次の標定を行う.
- 443 標定 調製した臭素液25 mLをヨウ素瓶中に正確に量り,水
- 444 120 mL, 次に塩酸5 mLを速やかに加え, 直ちに密栓して穏や
- 445 かに振り混ぜる. これにヨウ化カリウム試液5 mLを加え, 直
- 446 ちに密栓して穏やかに振り混ぜて5分間放置した後、遊離した
- 447 ヨウ素を0.1 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液で滴定〈2.50〉する.
- 448 ただし、滴定の終点は液が終点近くで淡黄色になったとき、デ
- 449 ンプン試液3 mLを加え、生じた青色が脱色するときとする.
- 450 同様の方法で空試験を行い、補正し、ファクターを計算する.

451 1/60 mol/L臭素酸カリウム液

- 452 1000 mL中臭素酸カリウム(KBrO3:167.00) 2.7833 gを含
- 453 fr.
- 454 調製 臭素酸カリウム2.8 gを水に溶かし,1000 mLとし,次
- 455 の標定を行う.
- 456 標定 調製した臭素酸カリウム液25 mLをヨウ素瓶中に正確に
- 457 量り, ヨウ化カリウム2 g及び希硫酸5 mLを加え, 密栓して5
- 458 分間放置した後,水100 mLを加え,遊離したヨウ素を0.1
- 459 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液で滴定 (2.50) する. ただし, 滴定
- 460 の終点は液が終点近くで淡黄色になったとき、デンプン試液3
- 461 mLを加え、生じた青色が脱色するときとする. 同様の方法で
- 462 空試験を行い、補正し、ファクターを計算する.

463 0.1 mol/L硝酸銀液

- 464 1000 mL中硝酸銀(AgNO3: 169.87) 16.987 gを含む.
- 465 調製 硝酸銀17.0 gを水に溶かし、1000 mLとし、次の標定を
- 466 行う.
- 467 標定 塩化ナトリウム(標準試薬)を500 ~ 650℃で40 ~ 50分

- 間乾燥した後, デシケーター(シリカゲル)中で放冷し, その約 514 468
- 469
- 調製した硝酸銀液で滴定〈2.50〉し、ファクターを計算する(指 470
- 示薬法:フルオレセインナトリウム試液3滴,又は電位差滴定
- 472 法:銀電極). ただし, 指示薬法の滴定の終点は, 液の黄緑色
- 473 が黄色を経て橙色を呈するときとする.
- 0.1 mol/L硝酸銀液1 mL=5.844 mg NaCl 474
- 注意 遮光して保存する. 475

0.02 mol/L硝酸銀液 476

- 1000 mL中硝酸銀(AgNO3:169.87) 3.3974 gを含む. 477
- 調製 用時, 0.1 mol/L硝酸銀液に水を加えて正確に5倍容量と 478
- 479 する.

0.01 mol/L硝酸銀液 480

- 1000 mL中硝酸銀(AgNO3: 169.87) 1.6987 gを含む. 481
- 調製 用時, 0.1 mol/L硝酸銀液に水を加えて正確に10倍容量 482
- 483 とする.

0.005 mol/L硝酸銀液 484

- 485 1000 mL中硝酸銀(AgNO3:169.87) 0.8494 gを含む.
- 調製 用時, 0.1 mol/L硝酸銀液に水を加えて正確に20倍容量 486
- 487 とする.

0.001 mol/L硝酸銀液 488

- 1000 mL中硝酸銀(AgNO3: 169.87) 0.16987 gを含む. 489
- 調製 用時, 0.1 mol/L硝酸銀液に水を加えて正確に100倍容量 490
- とする. 491

0.1 mol/L硝酸銅(Ⅱ)液 492

- 493 1000 mL中硝酸銅(Ⅱ)三水和物[Cu(NO₃)₂ · 3H₂O:
- 494 241.60]を24.16 g含む.
- 調製 硝酸銅(Ⅱ)三水和物24.2 gを水に溶かし、1000 mLと 495
- し、次の標定を行う. 496
- 標定 調製した0.1 mol/L硝酸銅(Ⅱ)液10 mLを正確に量り, 497
- 498 硝酸ナトリウム溶液(9→20) 1 mL, pH 4.8の酢酸・酢酸アン
- 499 モニウム緩衝液20 mL及び水70 mLを加え, 0.05 mol/Lエチ
- レンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液で滴定 (2.50) し, 500
- ファクターを計算する(電位差滴定法). ただし, 指示電極と 501
- して銅電極,参照電極として複合型銀-塩化銀電極を用い, 502
- 内液は塩化カリウム溶液(1→4)を用いる. 503

0.01 mol/L硝酸ビスマス液 504

- 505 1000 mL中硝酸ビスマス五水和物 [Bi(NO₃)₃・5H₂O:
- 506485.07] 4.851 gを含む.
- 調製 硝酸ビスマス五水和物4.86 gを希硝酸60 mLに溶かし, 507
- 水を加えて1000 mLとし, 次の標定を行う. 508
- 509 標定 調製した硝酸ビスマス液25 mLを正確に量り, 水50 mL
- 及びキシレノールオレンジ試液1滴を加え, 0.01 mol/Lエチレ 510
- ンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液で、液の赤色が黄色に 511
- 512 変わるまで滴定 (2.50) し, ファクターを計算する.

513 1 mol/L水酸化カリウム液

- 1000 mL中水酸化カリウム(KOH: 56.11) 56.11 gを含む.
- 80 mgを精密に量り,水50 mLに溶かし,強くかき混ぜながら,515 調製 水酸化カリウム65 gを水950 mLに溶かし,これに新た
 - 516 に製した水酸化バリウム八水和物飽和溶液を沈殿がもはや生じ
 - 517 なくなるまで滴加し、液をよく混ぜて密栓し、24時間放置し
 - 518 た後、上澄液を傾斜するか、又はガラスろ過器(G3又はG4)を
 - 519 用いてろ過し、次の標定を行う.
 - 520 標定 アミド硫酸(標準試薬)をデシケーター(減圧,シリカゲ
 - 521 ル)で約48時間乾燥し、その約2.5 gを精密に量り、新たに煮沸
 - して冷却した水25 mLに溶かし、ブロモチモールブルー試液2
 - 523 滴を加え、調製した水酸化カリウム液で緑色を呈するまで滴定
 - 524 (2.50) し,ファクターを計算する.
 - 525 1 mol/L水酸化カリウム液1 mL=97.09 mg HOSO₂NH₂
 - 526 注意 密栓した瓶又は二酸化炭素吸収管(ソーダ石灰)を付けた
 - 527 瓶に保存する. 長く保存したものは標定し直して用いる.

528 0.5 mol/L水酸化カリウム液

- 1000 mL中水酸化カリウム(KOH: 56.11) 28.053 gを含む. 529
- 530 調製 水酸化カリウム32 gをとり、1 mol/L水酸化カリウム液
- 531 に準じて調製し、次の標定を行う.
- 標定 1 mol/L水酸化カリウム液に準じる. ただし, アミド硫 532
- 酸(標準試薬)約1.3 gを精密に量り、滴定 (2.50) する.
- 0.5 mol/L水酸化カリウム液1 mL=48.55 mg HOSO₂NH₂
- 535 注意 1 mol/L水酸化カリウム液に準じて保存する. 長く保存
- 536 したものは標定し直して用いる.

537 0.1 mol/L水酸化カリウム液

- 1000 mL中水酸化カリウム(KOH: 56.11) 5.611 gを含む. 538
- 539 調製 水酸化カリウム6.5 gをとり、1 mol/L水酸化カリウム液
- 540 に準じて調製し、次の標定を行う.
- 541 標定 1 mol/L水酸化カリウム液に準じる. ただし, アミド硫
- 542 酸(標準試薬)約0.25 gを精密に量り、滴定 (2.50) する.
- 543 0.1 mol/L水酸化カリウム液1 mL=9.709 mg $HOSO_2NH_2$
- 544 注意 1 mol/L水酸化カリウム液に準じて保存する. 長く保存
- 545 したものは標定し直して用いる.

546 0.5 mol/L水酸化カリウム・エタノール液

- 1000 mL中水酸化カリウム(KOH: 56.11) 28.053 gを含む. 547
- 548 調製 水酸化カリウム $35~{
 m g}$ を水 $20~{
 m mL}$ に溶かし、無アルデヒド
- 549 エタノールを加えて1000 mLとし、密栓し、24時間放置した
- 550 後、上澄液を速やかに傾斜してとり、次の標定を行う.
- 551 標定 0.25 mol/L硫酸15 mLを正確に量り, 水50 mLを加え,
- 調製した水酸化カリウム・エタノール液で滴定 (2.50) し,フ
- 553 アクターを計算する(指示薬法:フェノールフタレイン試液2滴,
- 554 又は電位差滴定法). ただし, 指示薬法の滴定の終点は淡赤色
- を呈するときとする.
- 556 注意 遮光した瓶に密栓して保存する. 標定は用時行う.

557 0.1 mol/L水酸化カリウム・エタノール液

- 558 1000 mL中水酸化カリウム(KOH: 56.11) 5.611 gを含む.
- 559 調製 水酸化カリウム7 gをとり, 0.5 mol/L水酸化カリウム・
- 560 エタノール液に準じて調製し、次の標定を行う.

- 561 標定 0.5 mol/L水酸化カリウム・エタノール液に準じる. た
- 562 だし, 0.05 mol/L硫酸15 mLを正確に量り, 滴定 (2.50) する.
- 563 注意 0.5 mol/L水酸化カリウム・エタノール液に準じて保存
- 564 する. 標定は用時行う.

565 1 mol/L水酸化ナトリウム液

- 566 1000 mL中水酸化ナトリウム(NaOH : 40.00) 39.997 gを含
- 567 te.
- 568 調製 水酸化ナトリウム42 gを水950 mLに溶かし, これに新
- 569 たに製した水酸化バリウム八水和物飽和溶液を沈殿がもはや生
- 570 じなくなるまで滴加し、液をよく混ぜて密栓し、24時間放置
- 571 した後、上澄液を傾斜するか、又はガラスろ過器(G3又はG4)
- 572 を用いてろ過し、次の標定を行う.
- 573 標定 アミド硫酸(標準試薬)をデシケーター(減圧,シリカゲ
- 574 ル)で約48時間乾燥し、その約1.5 gを精密に量り、新たに煮沸
- 575 して冷却した水25 mLに溶かし、調製した水酸化ナトリウム液
- 576 で滴定 (2.50) し,ファクターを計算する(指示薬法:ブロモチ
- 577 モールブルー試液2滴,又は電位差滴定法). ただし,指示薬法
- 578 の滴定の終点は緑色を呈するときとする.
- 579 1 mol/L水酸化ナトリウム液1 mL=97.09 mg HOSO₂NH₂
- 580 注意 密栓した瓶又は二酸化炭素吸収管(ソーダ石灰)を付けた
- 581 瓶に保存する. 長く保存したものは標定し直して用いる.

582 0.5 mol/L水酸化ナトリウム液

- 583 1000 mL中水酸化ナトリウム(NaOH: 40.00) 19.999 gを含
- 584 to
- 585 調製 水酸化ナトリウム22 gをとり, 1 mol/L水酸化ナトリウ
- 586 ム液に準じて調製し、次の標定を行う.
- 587 標定 1 mol/L水酸化ナトリウム液に準じる. ただし, アミド
- 588 硫酸(標準試薬)約0.7 gを精密に量り、滴定 (2.50) する.
- 589 0.5 mol/L水酸化ナトリウム液1 mL=48.55 mg HOSO₂NH₂
- 590 注意 1 mol/L水酸化ナトリウム液に準じて保存する. 長く保
- 591 存したものは標定し直して用いる.

592 0.2 mol/L水酸化ナトリウム液

- 593 1000 mL中水酸化ナトリウム(NaOH: 40.00) 7.999 gを含む.
- 594 調製 水酸化ナトリウム9 gをとり、1 mol/L水酸化ナトリウム
- 595 液に準じて調製し、次の標定を行う.
- 596 標定 1 mol/L水酸化ナトリウム液に準じる. ただし, アミド
- 597 硫酸(標準試薬)約0.3 gを精密に量り,滴定 (2.50) する.
- 598 0.2 mol/L水酸化ナトリウム液1 mL=19.42 mg HOSO₂NH₂
- 599 注意 1 mol/L水酸化ナトリウム液に準じて保存する. 長く保
- 600 存したものは標定し直して用いる.

601 0.1 mol/L水酸化ナトリウム液

- 602 1000 mL中水酸化ナトリウム(NaOH: 40.00) 3.9997 gを含
- 603 む.
- 604 調製 水酸化ナトリウム4.5 gをとり、1 mol/L水酸化ナトリウ
- 605 ム液に準じて調製し、次の標定を行う.
- 606 標定 1 mol/L水酸化ナトリウム液に準じる. ただし, アミド
- 607 硫酸(標準試薬)約0.15 gを精密に量り,滴定 (2.50) する.

- 608 0.1 mol/L水酸化ナトリウム液1 mL=9.709 mg HOSO₂NH₂
- 609 注意 1 mol/L水酸化ナトリウム液に準じて保存する. 長く保
- 610 存したものは標定し直して用いる.

611 0.05 mol/L水酸化ナトリウム液

- 612 1000 mL中水酸化ナトリウム(NaOH: 40.00) 1.9999 gを含
- 613 fe.
- 614 調製 用時, 0.1 mol/L水酸化ナトリウム液に新たに煮沸して
- 615 冷却した水を加えて正確に2倍容量とする.

616 0.02 mol/L水酸化ナトリウム液

- 617 1000 mL中水酸化ナトリウム(NaOH: 40.00) 0.7999 gを含
- 618 む.
- 619 調製 用時, 0.1 mol/L水酸化ナトリウム液に新たに煮沸して
- 620 冷却した水を加えて正確に5倍容量とする.

621 0.01 mol/L水酸化ナトリウム液

- 622 1000 mL中水酸化ナトリウム(NaOH : 40.00) 0.39997 gを含
- 623 fg.
- 624 調製 用時, 0.1 mol/L水酸化ナトリウム液に新たに煮沸して
- 625 冷却した水を加えて正確に10倍容量とする.

626 0.025 mol/L水酸化ナトリウム・エタノール(99.5)液

- 627 1000 mL中水酸化ナトリウム(NaOH: 40.00) 1.000 gを含む.
- 628 調製 水酸化ナトリウム2.1 gをエタノール(99.5) 100 mLに溶
- 629 かし, 密栓し, 一夜放置した後, 上澄液50 mLをとり, エタノ
- 630 ール(99.5) 650 mL及び新たに煮沸して冷却した水を加えて
- 631 1000 mLとし, 次の標定を行う.
- 632 標定 アミド硫酸(標準試薬)をデシケーター(減圧,シリカゲ
- 633 ル)で48時間乾燥し、その約25 mgを精密に量り、新たに煮沸
- 634 して冷却した水で薄めたエタノール(7→10) 30 mLに溶かし,
- 635 調製した水酸化ナトリウム・エタノール(99.5)液で滴定 (2.50)
- 636 し、ファクターを計算する(電位差滴定法).
- 637 0.025 mol/L水酸化ナトリウム・エタノール(99.5)液1 mL
- $638 = 2.427 \text{ mg } HOSO_2NH_2$
- 639 注意 遮光した瓶に密栓して保存する.標定は用時行う.

640 0.1 mol/Lチオシアン酸アンモニウム液

- 641 1000 mL中チオシアン酸アンモニウム(NH₄SCN: 76.12)
- 642 7.612 gを含む.
- 643 調製 チオシアン酸アンモニウム8 gを水に溶かし, 1000 mL
- 644 とし、次の標定を行う.
- 645 標定 0.1 mol/L硝酸銀液25 mLを正確に量り, 水50 mL, 硝
- 646 酸2 mL及び硫酸アンモニウム鉄(Ⅲ)試液2 mLを加え,振り動
- 647 かしながら、調製したチオシアン酸アンモニウム液で持続する
- 648 赤褐色を呈するまで滴定 (2.50) し, ファクターを計算する.
- 649 注意 遮光して保存する.

650 0.02 mol/Lチオシアン酸アンモニウム液

- 651 1000 mL中チオシアン酸アンモニウム(NH₄SCN:76.12)
- 652 1.5224 gを含む.
- 653 調製 用時, 0.1 mol/Lチオシアン酸アンモニウム液に水を加

654 えて正確に5倍容量とする.

655 0.1 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液

- 656 1000 mL中チオ硫酸ナトリウム五水和物(Na₂S₂O₃・5H₂O:
- 657 248.18) 24.818 gを含む.
- 658 調製 チオ硫酸ナトリウム五水和物25 g及び無水炭酸ナトリウ
- 659 ム0.2 gに新たに煮沸して冷却した水を加えて溶かし、1000
- 660 mLとし、24時間放置した後、次の標定を行う。
- 661 標定 ヨウ素酸カリウム(標準試薬)を120 ~ 140℃で1.5 ~ 2
- 662 時間乾燥した後、デシケーター(シリカゲル)中で放冷し、その
- 663 約50 mgをヨウ素瓶に精密に量り, 水25 mLに溶かし, ヨウ化
- 664 カリウム2 g及び希硫酸10 mLを加え, 密栓し, 10分間放置し
- 665 た後、水100 mLを加え、遊離したヨウ素を調製したチオ硫酸
- 666 ナトリウム液で滴定 (2.50) する(指示薬法, 又は電位差滴定
- 667 法:白金電極). ただし、指示薬法の滴定の終点は液が終点近
- 668 くで淡黄色になったとき, デンプン試液3 mLを加え, 生じた
- 669 青色が脱色するときとする. 同様の方法で空試験を行い、補正
- 670 し、ファクターを計算する.
- 671 0.1 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液1 mL=3.567 mg KIO₃
- 672 注意 長く保存したものは標定し直して用いる.

673 0.05 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液

- 674 1000 mL中チオ硫酸ナトリウム五水和物(Na₂S₂O₃・5H₂O:
- 675 248.18) 12.409 gを含む.
- 676 調製 用時, 0.1 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液に新たに煮沸し
- 677 て冷却した水を加えて正確に2倍容量とする.

678 0.02 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液

- 679 1000 mL中チオ硫酸ナトリウム五水和物(Na₂S₂O₃・5H₂O:
- 680 248.18) 4.964 gを含む.
- 681 調製 用時, 0.1 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液に新たに煮沸し
- 682 て冷却した水を加えて正確に5倍容量とする.

683 0.01 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液

- 684 1000 mL中チオ硫酸ナトリウム五水和物($Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$:
- 685 248.18) 2.4818 gを含む.
- 686 調製 用時, 0.1 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液に新たに煮沸し
- 687 て冷却した水を加えて正確に10倍容量とする.

688 0.005 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液

- 689 1000 mL中チオ硫酸ナトリウム五水和物(Na₂S₂O₃・5H₂O:
- 690 248.18) 1.2409 gを含む.
- 691 調製 用時,0.1 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液に新たに煮沸し
- 692 て冷却した水を加えて正確に20倍容量とする.

693 0.002 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液

- 694 1000 mL中チオ硫酸ナトリウム五水和物(Na₂S₂O₃・5H₂O:
- 695 248.18) 0.4964 gを含む.
- 696 調製 用時, 0.1 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液に新たに煮沸し
- 697 て冷却した水を加えて正確に50倍容量とする.

698 0.02 mol/Lテトラフェニルホウ酸ナトリウム液

699 1000 mL中テトラフェニルホウ酸ナトリウム[NaB(C_6H_5)4:

- 700 342.22] 6.844 gを含む.
- 701 調製 テトラフェニルホウ酸ナトリウム7.0 gを水に溶かし,
- 702 1000 mLとし, 次の標定を行う.
- 703 標定 フタル酸水素カリウム(標準試薬) 0.5 gを量り, 水100
- 704 mLに溶かし, 酢酸(31) 2 mLを加え, 水浴中で50℃に加温し,
- 705 かき混ぜながら、調製したテトラフェニルホウ酸ナトリウム液
- 706 50 mLをビュレットから徐々に加えた後に急冷し、常温で1時
- 707 間放置する、生じた沈殿を質量既知のガラスろ過器(G4)にろ取
- 708 し、テトラフェニルボロンカリウム試液5 mLずつで3回洗い、
- 709 105℃で1時間乾燥し、その質量を精密に量り、テトラフェニ
- 710 ルボロンカリウム[KB(C_6H_5)₄: 358.32]の量とし、ファクター
- 711 を計算する.
- 712 0.02 mol/Lテトラフェニルホウ酸ナトリウム液1 mL
- 713 = $7.166 \text{ mg KB}(C_6H_5)_4$
- 714 注意 用時調製する.

715 0.02 mol/Lテトラフェニルボロンナトリウム液

716 0.02 mol/Lテトラフェニルホウ酸ナトリウム液 を参照.

717 0.1 mol/Lテトラブチルアンモニウムヒドロキシド液

- 718 1000 mL中テトラブチルアンモニウムヒドロキシド
- 719 [(C₄H₉)₄NOH: 259.47] 25.947 gを含む.
- 720 調製 用時、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド26.0 gに
- 721 対応する量の10%テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・
- 722 メタノール試液をとり、2-プロパノールを加えて1000 mLと
- 723 し、次の標定を行う.
- 724 標定 安息香酸をデシケーター(シリカゲル)で24時間乾燥し,
- 725 その約0.3 gを精密に量り, アセトン50 mLに溶かし, 調製し
- 726 た0.1 mol/Lテトラブチルアンモニウムヒドロキシド液で滴定
- 727 〈2.50〉する(電位差滴定法). 同様の方法で空試験を行い、補正
- 728 する.
- 729 0.1 mol/Lテトラブチルアンモニウムヒドロキシド液1 mL
- $730 = 12.21 \text{ mg } C_6H_5COOH$
- 731 注意 密栓して保存する. 長く保存したものは標定し直して用
- 732 いる.

733 0.2 mol/Lテトラメチルアンモニウムヒドロキシド液

- 734 1000 mL中テトラメチルアンモニウムヒドロキシド
- 735 [(CH₃)₄NOH: 91.15] 18.231 gを含む.
- 736 調製 用時, テトラメチルアンモニウムヒドロキシド18.4 gに
- 737 対応する量のテトラメチルアンモニウムヒドロキシド・メタノ
- 738 ール試液をとり、水を加えて1000 mLとし、次の標定を行う.
- 739 標定 安息香酸をデシケーター(シリカゲル)で24時間乾燥し、
- 740 その約0.4 gを精密に量り, N,N-ジメチルホルムアミド60
- 741 mLに溶かし、調製した0.2 mol/Lテトラメチルアンモニウムヒ
- 742 ドロキシド液で滴定 (2.50) する(指示薬法:チモールブルー・
- 743 ジメチルホルムアミド試液3滴,又は電位差滴定法). ただし,
- 744 指示薬法の滴定の終点は青色を呈するときとする. 同様の方法
- 745 で空試験を行い、補正し、ファクターを計算する.
- 746 0.2 mol/Lテトラメチルアンモニウムヒドロキシド液1 mL
- $747 = 24.42 \text{ mg } C_6H_5COOH$

- 748 注意 密栓して保存する. 長く保存したものは標定し直して用749 いる.
- 750 0.1 mol/Lテトラメチルアンモニウムヒドロキシド液
- 751 1000 mL中テトラメチルアンモニウムヒドロキシド
- 752 [(CH₃)₄NOH: 91.15] 9.115 gを含む.
- 753 調製 用時, テトラメチルアンモニウムヒドロキシド9.2 gに
- 754 対応する量のテトラメチルアンモニウムヒドロキシド・メタノ
- 755 ール試液をとり、水を加えて1000 mLとし、次の標定を行う.
- 756 標定 0.2 mol/Lテトラメチルアンモニウムヒドロキシド液に
- 757 準じる. ただし, 安息香酸約0.2 gを精密に量り, 滴定 <2.50>
- 758 する.
- 759 0.1 mol/Lテトラメチルアンモニウムヒドロキシド液1 mL
- $760 = 12.21 \text{ mg C}_6\text{H}_5\text{COOH}$
- 761 注意 密栓して保存する. 長く保存したものは標定し直して用
- 762 いる.
- 763 0.02 mol/Lテトラメチルアンモニウムヒドロキシド
- 764 港
- 765 1000 mL中テトラメチルアンモニウムヒドロキシド
- 766 [(CH₃)₄NOH: 91.15] 1.8231 gを含む.
- 767 調製 用時, 0.1 mol/Lテトラメチルアンモニウムヒドロキシ
- 768 ド液に新たに煮沸して冷却した水を加えて正確に5倍容量とす
- 769 る.
- 770 0.1 mol/L \mathcal{L} \mathcal
- 771 メタノール液
- 772 1000 mL中テトラメチルアンモニウムヒドロキシド
- 773 [(CH₃)₄NOH: 91.15] 9.115 gを含む.
- 774 調製 用時, テトラメチルアンモニウムヒドロキシド9.2 gに
- 775 対応する量のテトラメチルアンモニウムヒドロキシド・メタノ
- 776 一ル試液をとり,メタノールを加えて1000 mLとし,次の標
- 777 定を行う.
- 778 標定 0.1 mol/Lテトラメチルアンモニウムヒドロキシド液に
- 779 準じる.
- 780 注意 密栓して保存する. 長く保存したものは標定し直して用
- 781 いる.
- 782 0.1 mol/Lナトリウムメトキシド液
- 783 1000 mL中ナトリウムメトキシド(CH $_3$ ONa : 54.02) 5.402 g
- 784 を含む.
- 785 調製 ナトリウムの新しい切片2.5 gを氷冷したメタノール150
- 786 mL中に少量ずつ加えて溶かした後、ベンゼンを加えて1000
- 787 mLとし, 次の標定を行う.
- 788 標定 安息香酸をデシケーター(シリカゲル)で24時間乾燥し,
- 789 その約0.3gを精密に量り、N,N-ジメチルホルムアミド80
- 790 mLに溶かし、チモールブルー・N,N-ジメチルホルムアミド
- 791 試液3滴を加え、調製したナトリウムメトキシド液で青色を呈
- 792 するまで滴定 (2.50) する. 同様の方法で空試験を行い, 補正
- 793 し、ファクターを計算する.
- 794 0.1 mol/Lナトリウムメトキシド液1 mL
- $795 \hspace{0.5cm} = 12.21 \hspace{0.1cm} mg \hspace{0.1cm} C_6H_5COOH$

- 796 注意 湿気を避けて、冷所に保存する. 標定は用時行う.
 - 797 0.1 mol/Lナトリウムメトキシド・ジオキサン液
- 798 0.1 mol/Lナトリウムメトキシド・1,4-ジオキサン液 を参
- 799 照.
- 800 0.1 mol/Lナトリウムメトキシド・1,4-ジオキサン
- 801 液
- 802 1000 mL中ナトリウムメトキシド(CH₃ONa: 54.02) 5.402 g
- 803 を含む。
- 804 調製 ナトリウムの新しい切片2.5 gを氷冷したメタノール150
- 805 mL中に少量ずつ加えて溶かした後, 1,4-ジオキサンを加えて
- 806 1000 mLとし、次の標定を行う.
- 807 標定 安息香酸をデシケーター(シリカゲル)で24時間乾燥し,
- 808 その約0.3 gを精密に量り, N,N-ジメチルホルムアミド80
- 809 mLを加えて溶かし、チモールブルー・N,N-ジメチルホルム
- 810 アミド試液3滴を加え、調製したナトリウムメトキシド・1,4-
- 811 ジオキサン液で青色を呈するまで滴定 (2.50) する. 同様の方
- 812 法で空試験を行い、補正し、ファクターを計算する.
- 813 0.1 mol/Lナトリウムメトキシド・1,4-ジオキサン液1 mL
- 814 = $12.21 \text{ mg C}_6\text{H}_5\text{COOH}$
- 815 注意 湿気を避けて、冷所に保存する. 標定は用時行う.
- 816 1/60 mol/Lニクロム酸カリウム液
- 817 1000 mL中二クロム酸カリウム(K₂Cr₂O₇: 294.18) 4.903 g
- 818 を含む.
- 819 調製 二クロム酸カリウム(標準試薬)を粉末とし、100 ~
- 820 110℃で3~ 4時間乾燥した後, デシケーター(シリカゲル)中
- 821 で放冷し、その約4.903 gを精密に量り、水に溶かし、正確に
- 822 1000 mLとし,ファクターを計算する.
- 823 0.1 mol/Lフェリシアン化カリウム液
- 824 0.1 mol/Lへキサシアノ鉄(Ⅲ)酸カリウム液 を参照.
- 825 0.05 mol/Lフェリシアン化カリウム液
- 826 0.05 mol/Lヘキサシアノ鉄(Ⅲ)酸カリウム液 を参照.
- 827 0.1 mol/Lへキサシアノ鉄(II)酸カリウム液
- 828 1000 mL中へキサシアノ鉄(Ⅲ)酸カリウム[K₃Fe(CN)₆:
- 829 329.24] 32.924 gを含む.
- 830 調製 ヘキサシアノ鉄(Ⅲ)酸カリウム33 gを水に溶かし、1000
- 831 mLとし, 次の標定を行う.
- 832 **標定** 調製したヘキサシアノ鉄(Ⅲ)酸カリウム液25 mLをヨウ
- 833 素瓶に正確に量り、ヨウ化カリウム2 g及び希塩酸10 mLを加
- 834 え,密栓して15分間放置した後,硫酸亜鉛試液15 mLを追加
- 835 し、遊離したヨウ素を0.1 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液で滴定
- 836 〈2.50〉する. ただし, 滴定の終点は液が終点近くで淡黄色に
- 837 なったとき, デンプン試液3 mLを加え, 生じた青色が脱色す
- 838 るときとする. 同様の方法で空試験を行い, 補正し, ファクタ
- 839 ーを計算する.
- 840 注意 遮光して保存する. 長く保存したものは標定し直して用
- 841 いる.

842 0.05 mol/Lヘキサシアノ鉄(Ⅲ)酸カリウム液

- 843 1000 mL中へキサシアノ鉄(Ⅲ)酸カリウム[K₃Fe(CN)₆:
- 844 329.24] 16.462 gを含む.
- 845 **調製** 用時, 0.1 mol/Lヘキサシアノ鉄(Ⅲ)酸カリウム液に水を
- 846 加えて正確に2倍容量とする.

847 0.05 mol/Lヨウ素液

- 848 1000 mL中ヨウ素(I:126.90) 12.690 gを含む.
- 849 調製 ヨウ素13 gをヨウ化カリウム溶液(2→5) 100 mLに溶か
- 850 し、希塩酸1 mL及び水を加えて1000 mLとし、次の標定を行
- 851 j.
- 852 標定 調製したヨウ素液15 mLを正確に量り, 0.1 mol/Lチオ
- 853 硫酸ナトリウム液で滴定 (2.50) し,ファクターを計算する(指
- 854 示薬法:デンプン試液,又は電位差滴定法:白金電極). ただ
- 855 し、指示薬法の滴定の終点は、液が終点近くで淡黄色になった
- 856 とき, デンプン試液3 mLを加え, 生じた青色が脱色するとき
- 857 とする.
- 858 注意 遮光して保存する. 長く保存したものは, 標定し直して
- 859 用いる.

860 0.01 mol/Lヨウ素液

- 861 1000 mL中ヨウ素(I:126.90) 2.5381 gを含む.
- 862 調製 用時, 0.05 mol/Lョウ素液に水を加えて正確に5倍容量
- 863 とする.

864 0.005 mol/Lヨウ素液

- 865 1000 mL中ヨウ素(I:126.90) 1.2690 gを含む.
- 866 調製 用時, 0.05 mol/Lョウ素液に水を加えて正確に10倍容量
- 867 とする.

868 0.002 mol/Lヨウ素液

- 869 1000 mL中ヨウ素(I:126.90) 0.5076 gを含む.
- 870 **調製** 用時, 0.05 mol/Lョウ素液に水を加えて正確に25倍容量
- 871 とする.

872 0.05 mol/Lヨウ素酸カリウム液

- 873 1000 mL中ヨウ素酸カリウム(KIO₃: 214.00) 10.700 gを含
- 874 tr.
- 875 調製 ョウ素酸カリウム(標準試薬)を $120 \sim 140$ $^{\circ}$ $^{\circ}$ で $1.5 \sim 2$
- 876 時間乾燥した後、デシケーター(シリカゲル)中で放冷し、その
- 877 約10.700 gを精密に量り、水に溶かし、正確に1000 mLとし、
- 878 ファクターを計算する.

879 1/60 mol/Lヨウ素酸カリウム液

- 880 1000 mL中ヨウ素酸カリウム(KIO $_3$: 214.00) 3.567 gを含む.
- 881 調製 ヨウ素酸カリウム(標準試薬)を120 ~ 140℃で2時間乾
- 882 燥した後, デシケーター(シリカゲル)中で放冷し, その3.567 g
- 883 を正確に量り、水に溶かし、正確に1000 mLとし、ファクタ
- 884 ーを計算する.

885 1/1200 mol/Lヨウ素酸カリウム液

- 886 1000 mL中ヨウ素酸カリウム(KIO3: 214.00) 0.17833 gを含
- 887 む.
- 888 調製 ヨウ素酸カリウム(標準試薬)を120 ~ 140℃で1.5 ~ 2

- 889 時間乾燥した後, デシケーター(シリカゲル)中で放冷し, その
- 890 約0.17833 gを精密に量り、水に溶かし、正確に1000 mLとし、
- 891 ファクターを計算する.

892 0.01 mol/Lラウリル硫酸ナトリウム液

- 893 1000 mL中ラウリル硫酸ナトリウム(C₁₂H₂₅NaO₄S: 288.38)
- 894 2.8838 gを含む.
- 895 調製 ラウリル硫酸ナトリウム $2.9~{
 m g}$ を水に溶かし、 $1000~{
 m mL}$
- 896 とし, 次の標定を行う.
- 897 標定 定量用パパベリン塩酸塩を乾燥し、その約0.3 gを精密
- 898 に量り、水に溶かし正確に100 mLとする. この液10 mLを正
- 899 確に量り、共栓三角フラスコに入れ、水 $5~\mathrm{mL}$ 、希硫酸 $5~\mathrm{mL}$ 及
- 900 びジクロロメタン60 mLを加え, 更に指示薬として, メチルエ 901 ローのジクロロメタン溶液($1\rightarrow 500$) $5\sim 6$ 滴を加え, 強く振り
- 902 混ぜながら,調製した0.01 mol/Lラウリル硫酸ナトリウム液で,
- 903 最小目盛り0.02 mLのビュレットを用いて滴定 (2.50) する.
- 904 ただし、滴定の終点は、0.01 mol/Lラウリル硫酸ナトリウム液
- 905 を滴加して強く振り混ぜ、しばらく放置するとき、ジクロロメ
- 906 タン層の黄色が橙赤色に変わるときとする.
- 907 0.01 mol/Lラウリル硫酸ナトリウム液1 mL
- 908 = $3.759 \text{ mg } C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$

909 0.5 mol/L硫酸

- 910 1000 mL中硫酸(H₂SO₄: 98.08) 49.04 gを含む.
- 911 調製 硫酸30 mLを水1000 mL中にかき混ぜながら徐々に加
- 912 え, 放冷し, 次の標定を行う.
- 913 標定 炭酸ナトリウム(標準試薬)を500 ~ 650℃で40 ~ 50分
- 914 間加熱した後、デシケーター(シリカゲル)中で放冷し、その約
- 915 0.8 gを精密に量り、水50 mLに溶かし、調製した硫酸で滴定
- 916 〈2.50〉し、ファクターを計算する(指示薬法:メチルレッド試
- 917 液3滴,又は電位差滴定法). ただし、指示薬法の滴定の終点は
- 918 液を注意して煮沸し、緩く栓をして冷却するとき、持続する橙
- 919 色~橙赤色を呈するときとする. 電位差滴定法は、被滴定液を
- 920 激しくかき混ぜながら行い, 煮沸しない.
- 921 0.5 mol/L硫酸1 mL=53.00 mg Na₂CO₃

922 0.25 mol/L硫酸

- 923 1000 mL中硫酸(H₂SO₄: 98.08) 24.520 gを含む.
- 924 調製 硫酸15 mLを水1000 mL中にかき混ぜながら徐々に加
- 925 え、放冷し、次の標定を行う.
- 926 標定 0.5 mol/L硫酸に準じる. ただし, 炭酸ナトリウム(標準
- 927 試薬)約0.4 gを精密に量り、水50 mLに溶かし、滴定 <2.50> す
- 928 る.
- 929 0.25 mol/L硫酸1 mL=26.50 mg Na₂CO₃

930 0.1 mol/L硫酸

- 931 1000 mL中硫酸(H₂SO₄: 98.08) 9.808 gを含む.
- 932 調製 硫酸6 mLを水1000 mL中にかき混ぜながら徐々に加え,
- 933 放冷し,次の標定を行う.
- 934 **標定 0.5 mol/L**硫酸に準じる.ただし,炭酸ナトリウム(標準
- 935 試薬)約0.15 gを精密に量り、水50 mLに溶かし、滴定 〈2.50〉

936 する. とする. 937 0.1 mol/L硫酸1 mL=10.60 mg Na₂CO₃ 981 0.1 mol/L硫酸アンモニウム鉄(Ⅱ)液 982 1000 mL 中硫酸アンモニウム鉄(Ⅱ)六水和物 0.05 mol/L硫酸 983 [Fe(NH₄)₂(SO₄)₂・6H₂O:392.14] 39.214 gを含む. 938 939 1000 mL中硫酸(H₂SO₄: 98.08) 4.904 gを含む. 調製 硫酸アンモニウム鉄(Ⅱ)六水和物40 gを硫酸30 mL及び 940調製 硫酸3 mLを水1000 mL中にかき混ぜながら徐々に加え, 985水300 mLの混液を冷却した液に溶かし、水を加えて1000 mL 941 放冷し、次の標定を行う. 986 とし、次の標定を行う. 標定 0.5 mol/L硫酸に準じる. ただし, 炭酸ナトリウム(標準 標定 調製した硫酸アンモニウム鉄(Ⅱ)液25 mLを正確に量り, 987 試薬)約80 mgを精密に量り,水30 mLに溶かし,滴定 <2.50> 水25 mL及びリン酸5 mLを加え, 0.02 mol/L過マンガン酸カ 943 988 944 する. 989 リウム液で滴定 (2.50) し,ファクターを計算する. 990 注意 用時調製する. 945 0.05 mol/L硫酸1 mL=5.300 mg Na₂CO₃ 991 0.02 mol/L硫酸アンモニウム鉄(Ⅱ)液 0.025 mol/L硫酸 1000 mL 中硫酸アンモニウム鉄(Ⅱ)六水和物 946 992 1000 mL中硫酸(H₂SO₄: 98.08) 2.4520 gを含む. [Fe(NH₄)₂(SO₄)₂・6H₂O: 392.14] 7.843 gを含む. 947 993 調製 用時, 0.05 mol/L硫酸に水を加えて正確に2倍容量とす 調製 用時, 0.1 mol/L硫酸アンモニウム鉄(Ⅱ)液に薄めた硫酸 948 995 (3→100)を加えて正確に5倍容量とする. 949 996 0.1 mol/L硫酸アンモニウム鉄(Ⅲ)液 0.02 mol/L硫酸 950 951 1000 mL中硫酸(H₂SO₄: 98.08) 1.9616 gを含む. 997 1000 mL 中 硫 酸 ア ン モ ニ ウ ム 鉄 (Ⅲ) 十 二 水 和 物 952 調製 用時, 0.05 mol/L硫酸に水を加えて正確に2.5倍容量と 998 [FeNH₄(SO₄)₂・12H₂O:482.19] 48.22 gを含む. する. 953 999 調製 硫酸アンモニウム鉄(Ⅲ)十二水和物49 gを硫酸6 mL及び 1000 水300 mLの混液を冷却した液に溶かし、水を加えて1000 mL 0.01 mol/L硫酸 954 1001 とし,次の標定を行う. 1000 mL中硫酸(H2SO4: 98.08) 0.9808 gを含む. 1002 標定 調製した硫酸アンモニウム鉄(Ⅲ)液25 mLをヨウ素瓶に 955 調製 用時, 0.05 mol/L硫酸に水を加えて正確に5倍容量とす 1003 正確に量り, 塩酸5 mLを加えて振り混ぜ, ヨウ化カリウム2 g 956 を加えて溶かし、密栓して10分間放置した後、水50 mLを加 957 る. 1004 1005 え,遊離したヨウ素を0.1 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液で滴定 0.005 mol/L硫酸 958 1006 (2.50) する. ただし、滴定の終点は液が終点近くで淡黄色に 1000 mL中硫酸(H₂SO₄: 98.08) 0.4904 gを含む. 959 1007 なったとき、デンプン試液3 mLを加え、生じた青色が脱色す 960 調製 用時, 0.05 mol/L硫酸に水を加えて正確に10倍容量とす 1008 るときとする. 同様の方法で空試験を行い、補正し、ファクタ 961 1009 ーを計算する. 1010 注意 遮光して保存する. 長く保存したものは標定し直して用 0.0005 mol/L硫酸 1011 いる. 962 1000 mL中硫酸(H₂SO₄: 98.08) 0.04904 gを含む. 963 調製 用時, 0.05 mol/L硫酸に水を加えて正確に100倍容量と 1012 0.1 mol/L硫酸第一鉄アンモニウム液 964 965 する. 1013 0.1 mol/L硫酸アンモニウム鉄(Ⅱ)液 を参照. 0.1 mol/L硫酸亜鉛液 1014 0.02 mol/L硫酸第一鉄アンモニウム液 966 1000 mL中硫酸亜鉛七水和物(ZnSO₄·7H₂O: 287.55) 1015 0.02 mol/L硫酸アンモニウム鉄(Ⅱ)液 を参照. 967 968 28.755 gを含む. 調製 硫酸亜鉛七水和物28.8 gを水に溶かし, 1000 mLとし, 1016 0.1 mol/L硫酸第二セリウムアンモニウム液 969 1017 0.1 mol/L硫酸四アンモニウムセリウム(IV)液 を参照. 970 次の標定を行う. 標定 調製した硫酸亜鉛液25 mLを正確に量り, pH 10.7のア 971 ンモニア・塩化アンモニウム緩衝液5 mL及びエリオクロムブ 1018 0.01 mol/L硫酸第二セリウムアンモニウム液 972 ラックT・塩化ナトリウム指示薬0.04 gを加え, 0.1 mol/Lエチ 1019 0.01 mol/L硫酸四アンモニウムセリウム(IV)液 を参照. 973 レンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液で、液の赤紫色が青

1021

0.02 mol/L硫酸亜鉛液 976

977 1000 mL中硫酸亜鉛七水和物(ZnSO₄・7H₂O: 287.55) 1022 0.1 mol/L硫酸四アンモニウムセリウム(Ⅳ)液

975 紫色に変わるまで滴定 $\langle 2.50 \rangle$ し、ファクターを計算する.

978 5.7510 gを含む.

調製 用時, 0.1 mol/L硫酸亜鉛液に水を加えて正確に5倍容量 1024 [Ce(NH4)4(SO4)4・2H2O:632.55] 63.26 gを含む. 979

0.1 mol/L硫酸アンモニウム鉄(Ⅲ)液 を参照.

1000 mL中硫酸四アンモニウムセリウム(Ⅳ)二水和物 1023

1020 0.1 mol/L硫酸第二鉄アンモニウム液

- 1025 調製 硫酸四アンモニウムセリウム(N)二水和物64 gを0.5
- 1026 mol/L硫酸に溶かし、1000 mLとし、24時間放置した後、必要
- 1027 ならばガラスろ過器(G3又はG4)を用いてろ過し、次の標定を
- 1028 行う.
- 1029 標定 調製した硫酸四アンモニウムセリウム(IV)液25 mLをョ
- 1030 ウ素瓶に正確に量り、水20 mL及び希硫酸20 mLを加え、次に
- 1031 ヨウ化カリウム1 gを加えて溶かし、直ちに0.1 mol/Lチオ硫酸
- 1032 ナトリウム液で滴定〈2.50〉する. ただし、滴定の終点は液が
- 1033 終点近くで淡黄色になったとき, デンプン試液3 mLを加え,
- 1034 生じた青色が脱色するときとする. 同様の方法で空試験を行い,
- 1035 補正し、ファクターを計算する.
- 1036 注意 遮光して保存する. 長く保存したものは標定し直して用
- 1037 いる.

1038 0.01 mol/L硫酸四アンモニウムセリウム(IV)液

- 1039 1000 mL中硫酸四アンモニウムセリウム(IV)二水和物
- 1040 [Ce(NH₄)₄(SO₄)₄・2H₂O:632.55] 6.326 gを含む.
- 1041 調製 用時, 0.1 mol/L硫酸四アンモニウムセリウム(IV)液に
- 1042 0.5 mol/L硫酸を加えて正確に10倍容量とする.

1 9.22 標準液

- 2 標準液は日本薬局方における試験において、試験の比較の基
- 3 礎として用いる液である.
- 4 ICP分析用パラジウム標準液 パラジウム標準液, ICP分析用
- 5 を参照
- 6 亜鉛標準原液 亜鉛(標準試薬) 1.000 gを正確に量り、水100
- 7 mL及び塩酸5 mLを加えて徐々に加熱して溶かし、冷後、水
- 8 を加えて正確に1000 mLとする.
- 9 亜鉛標準液 亜鉛標準原液25 mLを正確に量り、水を加えて正
- 10 確に1000 mLとする. 用時製する. この液1 mLは亜鉛(Zn)
- 11 0.025 mgを含む.
- 12 **亜鉛標準液,原子吸光光度用** 亜鉛標準原液10 mLを正確に量
- 13 り、水を加えて正確に1000 mLとする. 用時製する. この
- 14 液1 mLは亜鉛(Zn) 0.01 mgを含む.
- 15 亜硫酸塩標準液 無水亜硫酸ナトリウム3.150 gを正確に量り,
- 16 新たに蒸留した水に溶かし、正確に100 mLとする. この液
- 17 $0.5~\mathrm{mL}$ を正確に量り、新たに蒸留した水を加えて正確に100
- 18 mLとする. この液1 mLは二酸化硫黄(SO₂)として80 μgを含
- 19 む. 用時製する.
- 20 アルミニウム標準原液 アルミニウム1.0 gをとり, 薄めた塩
- 21 酸(1→2) 60 mLを加え,加熱して溶かす.冷後,水を加え
- 22 て1000 mLとする. この液10 mLを正確に量り, 水30 mL及
- 23 びpH 3.0の酢酸・酢酸アンモニウム緩衝液5 mLを加え,ア
- 24 ンモニア試液を滴加して, pHを約3とする. さらに, Cu-
- 25 PAN試液0.5 mLを加え, 煮沸しながら0.01 mol/Lエチレン
- 26 ジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液で滴定 〈2.50〉する.
- 27 ただし、滴定の終点は液の色が赤色から黄色に変わり、1分
- 28 間以上持続したときとする. 同様の方法で空試験を行い, 補
- 29 正する.
- 30 0.01 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液
- 31 1 mL
- 32 = 0.2698 mg Al
- 33 アルミニウム標準液,原子吸光光度用 アルミニウム標準原液
- 34 10 mLを正確に量り、水を加えて正確に100 mLとする. 用
- 35 時製する. この液1 mLはアルミニウム(Al) 0.100 mgを含む.
- 36 **アンモニウム標準液** 塩化アンモニウム2.97~gを正確に量り、
- 37 アンモニウム試験用水に溶かし、正確に $1000~\mathrm{mL}$ とする.
- 38 この液10 mLを正確に量り、これにアンモニウム試験用水を
- 39 加えて正確に1000 mLとする. この液1 mLはアンモニウム
- 40 (NH₄) 0.01 mgを含む.
- 41 **塩化ビニル標準液** 200 mLのメスフラスコに約190 mLのガ
- 42 スクロマトグラフィー用エタノールを入れ、シリコーンゴム
- 43 栓をする. このメスフラスコをメタノール・ドライアイス浴
- 44 で冷却しながら、あらかじめ液化した塩化ビニル0.20 gをシ
- 45 リコーンゴム栓を通して注入し、更にあらかじめメタノー
- 46 ル・ドライアイス浴で冷却したガスクロマトグラフィー用エ
- 47 タノールをシリコーンゴム栓を通して注入し、正確に200
- 48 mLとする. この液1 mLを正確にとり, あらかじめメタノー 49 ル・ドライアイス浴で冷却したガスクロマトグラフィー用エ
- 50 タノールを加えて正確に100 mLとし、標準液とする. この

- 51 液は密封容器に入れ,-20[°]C以下で保存する.なお,本液1
- 52 mLは塩化ビニル10 μgを含む.
- 53 過酸化水素標準原液 過酸化水素(30)に水を加え,1 mL中に
- 54 過酸化水素(H₂O₂:34.01) 0.30 gを含むように調製する. こ
- 55 の調製した液1 mLを正確に量り、水を加えて正確に10 mL
- 56 とする. この液1 mLを正確に量り, 水10 mL及び希硫酸10
- 57 mLを入れたフラスコに加え, 0.02 mol/L過マンガン酸カリ
- 58 ウム液で滴定 (2.50) する. ただし、滴定の終点は液の色が
- 59 僅かに紅色になる点とする. 同様の方法で空試験を行い, 補
- 60 正する.
- 61 $0.02 \text{ mol/L過マンガン酸カリウム液1 mL} = 1.701 \text{ mg } H_2O_2$
- 62 過酸化水素標準液 過酸化水素標準原液10 mLを正確に量り,
- 63 水を加えて正確に100 mL とする. 用時製する. この液1
- 64 mLは過酸化水素(H₂O₂: 34.01) 30 mgを含む.
- 65 カドミウム標準原液 カドミウム地金1.000 gを正確に量り,
- 66 希硝酸100 mLを加え,加熱して溶かす.冷後,希硝酸を加
- 67 えて正確に1000 mLとする.
- 68 カドミウム標準液 カドミウム標準原液10 mLを正確に量り,
- 69 薄めた希硝酸(1→3)を加えて正確に1000 mLとする. この液
- 70 10 mLを正確に量り, 薄めた希硝酸(1→3)を加えて正確に
- 71 100 mLとする. 用時製する. この液1 mLはカドミウム(Cd)
- 72 0.001 mgを含む.
- **73 カリウム標準原液** 塩化カリウムを130℃で2時間乾燥し,そ
- 74 の9.534 gを正確に量り、水に溶かし、正確に1000 mLとす
- 75 る. この液1 mLはカリウム(K) 5.00 mgを含む.
- **76 カルシウム標準液** 炭酸カルシウム0.250 gを正確に量り,希
- 77 塩酸5 mL及び水25 mLを加え,加熱して溶かし,冷後,水
- 78 を加えて正確に1000 mLとする. この液1 mLはカルシウム
 - (Ca) 0.1 mgを含む.

79

85

- 80 カルシウム標準液,原子吸光光度用 炭酸カルシウム0.250 g
- 81 を精密に量り、1 mol/L塩酸試液を加えて正確に100 mLとす
- 82 る. この液1 mLはカルシウム(Ca) 1.00 mgを含む.
- 83 **金標準原液** テトラクロロ金(Ⅲ)四水和物0.209 gを正確に量り,
- 84 王水2 mLに溶かし、水浴上で10分間加熱した後、1 mol/L塩
 - 酸試液を加えて正確に100 mLとする. この液1 mLは金(Au)
- 86 1.00 mgを含む.
- 87 金標準液,原子吸光光度用 金標準原液25 mLを正確に量り,
- 88 水を加えて正確に1000 mLとする. 用時製する. この液1
- 89 mLは金(Au) 0.025 mgを含む.
- 90 銀標準原液 硝酸銀1.575 gを正確に量り、水に溶かし、正確
- 91 に1000 mLとする. この液1 mLは銀(Ag) 1.00 mgを含む.
- 92 銀標準液,原子吸光光度用 銀標準原液10 mLを正確に量り,
- 93 水を加えて正確に1000 mLとする. 用時製する. この液1
- 94 mLは銀(Ag) 0.01 mgを含む.
- 95 クロム標準液,原子吸光光度用 二クロム酸カリウム(標準試
 - 薬) 0.283 gを正確に量り、水に溶かし、正確に1000 mLとす
- 97 る. この液1 mLはクロム(Cr) 0.10 mgを含む.
- 98 **原子吸光光度用亜鉛標準液** 亜鉛標準液,原子吸光光度用 を 99 参照.
- 100 原子吸光光度用アルミニウム標準液 アルミニウム標準液,原
- 101 子吸光光度用 を参照.
- 102 原子吸光光度用カルシウム標準液 カルシウム標準液,原子吸103 光光度用 を参照.

- 原子吸光光度用金標準液 金標準液,原子吸光光度用 を参照. 157
- 原子吸光光度用銀標準液 銀標準液,原子吸光光度用 を参照. 105
- 原子吸光光度用クロム標準液 クロム標準液,原子吸光光度用 106
- 107
- 原子吸光光度用鉄標準液 鉄標準液,原子吸光光度用 を参照. 108
- 109 原子吸光光度用鉄標準液(2) 鉄標準液(2), 原子吸光光度用
- 110
- 111 原子吸光光度用ニッケル標準液 ニッケル標準液、原子吸光光
- 112 度用 を参照.
- 113 原子吸光光度用マグネシウム標準液 マグネシウム標準液,原
- 114 子吸光光度用 を参照.
- 115 シアン標準原液 シアン化カリウム2.5 gを水に溶かし、正確
- に1000 mLとする. この液100 mLを正確に量り、4-ジメ 116
- チルアミノベンジリデンロダニン試液0.5 mLを加え, 0.1 117
- mol/L硝酸銀液で滴定〈2.50〉する. ただし, 滴定の終点は液 118
- が赤色を呈するときとする. 119
- 120 0.1 mol/L硝酸銀液1 mL=5.204 mg CN
- 121 シアン標準液 シアン(CN) 10 mgに相当するシアン標準原液
- を正確に量り、水酸化ナトリウム試液100 mL及び水を加え 122
- 123 て正確に1000 mLとする. 用時製する. この液1 mLはシア
- 124 ン(CN) 0.01 mgを含む.
- シュウ酸塩**pH標準液** pH測定法〈2.54〉 を参照. 125
- 硝酸標準液 硝酸カリウム0.0722 gを正確に量り、水に溶かし、 126
- 正確に1000 mLとする. この液1 mLは窒素(N) 0.01 mgを含 127
- 128
- 水銀標準液 塩化水銀(Ⅱ)をデシケーター(シリカゲル)で6時間 129
- 乾燥し、その0.0135 gを正確に量り、希硝酸10 mL及び水を 130
- 加えて溶かし,正確に1000 mLとする.この液10 mLを正 131
- 132 確に量り, 希硝酸10 mL及び水を加えて正確に1000 mLと
- する. この液1 mLは水銀(Hg) 0.1 μgを含む. 用時製する. 133
- 水酸化カルシウムpH標準液 pH測定法〈2.54〉 を参照. 134
- 135スズ標準液 スズ0.250 gを正確に量り, 硫酸10 mLを加え,
- 加熱して溶かす. 冷後, この液を薄めた塩酸(1→5) 400 mL 136
- を用いて500 mLのメスフラスコに移し、薄めた塩酸(1→5) 137
- を加えて500 mLとする. この液10 mLを正確に量り, 薄め 138
- 139 た塩酸 $(1\rightarrow 5)$ を加えて正確に1000 mLとする. 用時製する.
- 140 この液1 mLはスズ(Sn) 0.005 mgを含む.
- **セレン標準原液** 二酸化セレン1.405 gを正確に量り, 0.1 141
- 142 mol/L硝酸に溶かし、正確に1000 mLとする.
- セレン標準液 セレン標準原液1 mLを正確に量り、水を加え 143
- て正確に1000 mLとする. 用時製する. この液1 mLはセレ 144
- ン(Se) 1.0 µgを含む. 145
- 炭酸塩pH標準液 pH測定法 (2.54) を参照. 146
- 147鉄標準原液 塩化鉄(Ⅲ)六水和物4.840 gを正確に量り、薄めた
- 148 塩酸(9→25)に溶かし、正確に100 mLとする.
- 鉄標準液 硫酸アンモニウム鉄(Ⅲ)十二水和物86.3 mgを正確 149
- に量り、水100 mLに溶かし、希塩酸5 mL及び水を加えて正 150
- 確に1000 mLとする. この液1 mLは鉄(Fe) 0.01 mgを含む. 151
- 鉄標準液,原子吸光光度用 鉄標準原液5 mLを正確に量り, 152
- 153 水を加えて正確に200 mLとする. 用時製する. この液1 mL
- は鉄(Fe) 0.250 mgを含む. 154
- 鉄標準液(2), 原子吸光光度用 鉄標準原液2 mLを正確に量り, 155
- 水を加えて正確に250 mLとする. この液10 mLを正確に量 156

- り、水を加えて正確に100 mLとする. 用時製する. この液 158 1 mLは鉄(Fe) 8 μgを含む.
- 銅標準原液 銅(標準試薬) 1.000 gを正確に量り, 希硝酸100 159
- 160 mLを加え,加熱して溶かす.冷後,水を加えて正確に1000
- 161 mLとする.
- 162 銅標準液 銅標準原液10 mLを正確に量り、水を加えて正確に
- 1000 mLとする. 用時製する. この液1 mLは銅(Cu) 0.01 163
- 164 mgを含む.
- ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム標準液 ドデシルベン 165
- ゼンスルホン酸ナトリウム1.000 gを正確に量り, 水に溶か 166
- 168 水を加えて正確に1000 mLとする. この液1 mLはドデシル

し, 正確に1000 mLとする. この液10 mLを正確に量り,

- ベンゼンスルホン酸ナトリウム[CH₃(CH₂)₁₁C₆H₄SO₃Na] 169
- 170 0.01 mgを含む.
- 171 ナトリウム標準原液 塩化ナトリウム(標準試薬)を130℃で2時
- 間乾燥し、その2.542 gを正確に量り、水に溶かし、正確に 172
 - 1000 mLとする. この液1 mLはナトリウム(Na) 1.00 mgを
- 174 含む.

173

167

- 175 **鉛標準原液** 硝酸鉛(Ⅱ) 159.8 mgを正確に量り, 希硝酸10
- 176 mLに溶かし、水を加えて正確に1000 mLとする. この液の
- 177 調製及び保存には可溶性鉛塩を含まないガラス容器を用いる.
- 178 鉛標準液 鉛標準原液10 mLを正確に量り、水を加えて正確に
- 179 100 mLとする. 用時製する. この液1 mLは鉛(Pb) 0.01 mg
- 180 を含む.
- 181 **ニッケル標準原液** 硫酸ニッケル(Ⅱ)六水和物4.48 gを正確に
- 182 量り, 水に溶かし, 正確に1000 mLとする.
- 183 **ニッケル標準液** 硫酸ニッケル(Ⅱ)アンモニウム六水和物6.73
- gを正確に量り、水に溶かし、正確に1000 mLとする. この 184
- 185 液5 mLを正確に量り、水を加えて正確に1000 mLとする.
- 186 この液1 mLはニッケル(Ni) 0.005 mgを含む.
- 187 ニッケル標準液,原子吸光光度用 ニッケル標準原液10 mLを
- 188 正確に量り、水を加えて正確に1000 mLとする. 用時製す
- 189 る. この液1 mLはニッケル(Ni) 0.01 mgを含む.
- 190 粘度計校正用標準液 [日本工業規格, 粘度計校正用標準液(Z

201

- 192 パラジウム標準液, ICP分析用 計量法で規定される標準液.
- 193 この液1 mLはパラジウム(Pd) 1 mgを含む.
- 194 **pH標準液, シュウ酸塩** pH測定法 <2.54> を参照.
- pH標準液, 水酸化カルシウム pH測定法 〈2.54〉 を参照. 195
- **pH標準液,炭酸塩** pH測定法〈2.54〉
- pH標準液, フタル酸塩 pH測定法 <2.54> 197 を参照
- を参照. pH標準液, ホウ酸塩 pH測定法 <2.54> 198
- **pH標準液**, リン酸塩 pH測定法〈2.54〉 199
- 200 ヒ素標準原液 ヒ素試験法 (1.11) を参照.
- ヒ素標準液 ヒ素試験法〈1.11〉 を参照. 202 認証ヒ素標準液 ヒ素試験法 〈1.11〉 を参照.
- 203 **フタル酸塩pH標準液** pH測定法 〈2.54〉 を参照.
- フッ素標準液 酸素フラスコ燃焼法 (1.06)
- 205 **ホウ酸塩pH標準液** pH測定法〈2.54〉 を参照.
- 206 ホウ素標準液 ホウ酸をデシケーター(シリカゲル)で恒量にな
- 207 るまで乾燥し、その0.286 gを正確に量り、水に溶かし、正
- 確に1000 mLとする. この液10 mLを正確に量り, 水を加 えて1000 mLとする. この液1 mLはホウ素(B) 0.5 μgを含む. 209
- 210 ホルマジン乳濁原液 ヘキサメチレンテトラミン試液25 mLに

3 9.22 標準液

- 211 硫酸ヒドラジニウム試液25 mLを加え,室温で24時間放置
- 212 後,使用する.本液は、内表面に傷のないガラス容器に保存
- 213 する. 調製後2箇月以内に使用する. 用時よく振り混ぜて用
- 214 いる. 濁度は4000 NTUに相当する.
- 215 マグネシウム標準原液 塩化マグネシウム六水和物8.365~gを
- 216 正確に量り, 2 mol/L塩酸試液に溶かし, 正確に1000 mLと
- 217 する.
- 218 マグネシウム標準液,原子吸光光度用 マグネシウム標準原液
- 219 1 mLを正確に量り、水を加えて正確に100 mLとする. 用時
- 220 製する. この液1 mLはマグネシウム(Mg) 0.0100 mgを含む.
- 221 水・メタノール標準液 水分測定法 <2.48 を参照.
- 222 メタノール標準液 メタノール試験法〈1.12〉 を参照.
- 223 **リン酸塩pH標準液** pH測定法〈2.54〉 を参照.
- 224 リン酸標準液 リン酸二水素カリウムをデシケーター(シリカ
- 225 ゲル)で恒量になるまで乾燥し、その0.358 gを正確に量り、
- 226 薄めた硫酸(3→10) 10 mL及び水を加えて溶かし正確に1000
- 227 mLとする. この液10 mLを正確に量り、水を加えて正確に
- 228 100 mLとする. この液1 mLはリン酸(PO₄として) 0.025 mg
- 229 を含む.

1 9.23 色の比較液

1 9.23 色の比較液

2 色の比較試験法 (2.65) を準用する.