

平成21年8月25日
厚生労働省共用第8会議室
午後2時から

薬事・食品衛生審議会
日本薬局方部会第
議 事 次 第

1. 開 会

2. 審議事項

議題1 日本薬局方の一部改正について

(当日配布資料No.1(改))
(当日配布資料No.1-2:諮問書)
(参考資料No.1-1)
(参考資料No.1-2)

議題2 日本薬局方新規収載候補品目(案)について

(資料No.2)

3. 報告事項

議題1 日本薬局方の一部改正(案)について

(当日配布資料No.3-1)
(当日配布資料No.3-2)

4. その他

5 閉 会

資料No. 1 (改)

日本薬局方の一部改正（案）について

平成21年8月25日
医薬食品局審査管理課

第十五改正日本薬局方の一部改正案の概要

1. 一般試験法の改正

三薬局方で調和合意された内容を反映するもの。

(1) 6.10 溶出試験法

フロースルーセル法による溶出試験操作を、脈流のある送液用ポンプの使用及び送液速度と脈流の有無で規定することについて、改正を行う。

2. 医薬品各条の改正

ヘパリンナトリウム及びヘパリンカルシウムは、「日本薬局方の一部を改正する件(平成 20 年厚生労働省告示第 417 号)」及び「日本薬局方外医薬品規格 2002 の一部改正について(平成 20 年 7 月 31 日付け薬食発第 0731015 号厚生労働省医薬食品局長通知)」により、品質に係る規定を改めたところであるが、今般、より適切な確認試験及び純度試験を設定するため、改正を行う。

(1) ヘパリンナトリウム

確認試験の項、純度試験の項類縁物質の目及びガラクトサミンの目を追加し、純度試験の項過硫酸化コンドロイチン硫酸の目について、改正を行う。

(2) ヘパリンカルシウム

純度試験の項類縁物質の目を追加し、確認試験の項過硫酸化コンドロイチン硫酸の目について、改正を行う。

(3) 上記(1)及び(2)に伴い、一般試験法の部 9.01 標準品の条にアミノ安息香酸誘導体化試液、過塩素酸リチウム、D-ガラクトサミン塩酸塩、D-グルコサミン塩酸塩、デルマタン硫酸エステル、ボラン-ピリジン錯体及び D-マンノサミン塩酸塩を追加する。

一般試験法

一般試験法の部 6.10 溶出試験法の条装置の項フロースルーセル法の装置（装置3）の目を次のように改める。

新	旧	備 考
<p>6.10 溶出試験法</p> <p>装 置</p> <p style="text-align: center;"> 略 </p> <p>フロースルーセル法の装置（装置3）：装置は、試験液の貯槽と送液用ポンプ、フロースルーセル、試験液を $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に保つための恒温水槽からなる。フロース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。</p> <p>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送液する。送液用ポンプは、毎分 4 ～ 16 mL の送液が可能で標準的な毎分 4, 8, 16 mL の送液ができるものを使用する。送液用ポンプは定流量（表示流量の $\pm 5\%$）で送液でき、脈流の波形は毎分 120 ± 10 パルスの正弦型でなければならない。◆ただし、脈流が生じない送液用ポンプを用いてもよい。◆<u>フロースルーセル法による溶出試験操作は、送液速度と、脈流の有無で規定されなければならない。</u></p> <p>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 6.10 - 3 及び 6.10 - 4 参照）を垂直に設置し、セルの上部には、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 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入チューブを保護するために直</p>	<p>6.10 溶出試験法</p> <p>装 置</p> <p style="text-align: center;"> 略 </p> <p>フロースルーセル法の装置（装置3）：装置は、試験液の貯槽と送液用ポンプ、フロースルーセル、試験液を $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に保つための恒温水槽からなる。フロース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。</p> <p>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送液する。送液用ポンプは、毎分 4 ～ 16 mL の送液が可能で標準的な毎分 4, 8, 16 mL の送液ができるものを使用する。送液用ポンプは定流量（表示流量の $\pm 5\%$）で送液でき、脈流の波形は 120 ± 10 パルスの正弦型でなければならない。◆ただし、脈流が生じない送液用ポンプを用いてもよい。◆</p> <p>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 6.10 - 3 及び 6.10 - 4 参照）を垂直に設置し、セルの上部には、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 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入チューブを保護するために直</p>	

径約 5 mm のビーズを置き、その上に直径約 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に沈め、温度を $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に保つ。

漏れが生じないように 2 枚の O-リングを使用してフロース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。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。接続チューブにはテフロ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が付いている。

装置の適合性：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、（回転バスケット法及びパドル法では）回転速度、（フロースルーセル法では）試験液の流量などである。

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。

径約 5 mm のビーズを置き、その上に直径約 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に沈め、温度を $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に保つ。

漏れが生じないように 2 枚の O-リングを使用してフロース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。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。接続チューブにはテフロ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が付いている。

装置の適合性：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、（回転バスケット法及びパドル法では）回転速度、（フロースルーセル法では）試験液の流量などである。

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。

医薬品各条

医薬品各条の部 ヘパリンナトリウムの条性状の項の次に次の一項を加える。

ヘパリンナトリウム

確認試験

本品及び理化学試験用ヘパリンナトリウム標準品 1 mg ずつを水 1 mL に溶かし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ L ずつをとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行うとき、試料溶液及び標準溶液から得た主ピークの保持時間は等しい。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：202 nm）

カラム：内径 2.0 mm，長さ 7.5 cm のステンレス管に 10 μ m の液体クロマトグラフィー用ジエチルアミノエチル基を結合した合成高分子を充てんする。

カラム温度：35°C 付近の一定温度

移動相 A：リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.4g を水 1000 mL に溶かし、薄めたリン酸(1→10)を加えて pH3.0 に調整する。

移動相 B：リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.4g 及び過塩素酸リチウム 106.4g を水 1000 mL に溶かし、薄めたリン酸(1→10)を加えて pH3.0 に調整する。

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

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
0～3	90	10
3～15	90 → 0	10 → 100

流量：毎分 0.2 mL

システム適合性

システムの性能：理化学試験用ヘパリンナトリウム標準品 1.0 mg を水 0.60 mL に溶かした液 90 μ L，過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品 0.10 mg を水 0.20 mL に溶かした液 30 μ L 及びデルマトン硫酸エステル 1.0 mg を水 2.0 mL に溶かした液 30 μ L を混和する。この液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、デルマトン硫酸エステル、ヘパリン、過硫酸化コンドロイチン硫酸の順に溶出し、デルマトン硫酸エステルとヘパリンの分離度は 1.0 以上、ヘパリンと過硫酸化コンドロイチン硫酸の分離度は 1.5 以上である。

同条純度試験の項(5)の目を次のように改める。

純度試験

(5) 過硫酸化コンドロイチン硫酸 本品 20 mg を核磁気共鳴スペクトル測定用 3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム-d₄の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液 (1→10000) 0.60 mL に溶かす。この液につき 3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム-d₄を内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法 (2.21) により、プロトン共鳴周波数 400 MHz 以上の装置(1)を用いて ¹H を測定するとき、 δ 2.15±0.02 ppm に過硫酸化コンドロイチン硫酸の N-アセチル基に由来するシグナルを認めないか、シグナルを認める場合には ¹³C をデカップリングして測定するとき、そのシグナルは消失する。

試験条件

温度：25°C

スピニング：オフ

データポイント数：32,768

スペクトル範囲：DHO のシグナルを中心に±6.0 ppm

パルス角：90°

繰り返しパルス待ち時間：20 秒

ダミーキャン：4 回

積算回数：ヘパリンの N-アセチル基のプロトンのシグナルの S/N 比が 1000 以上得られる回数

ウィンドウ関数：指数関数(Line broadening factor = 0.2 Hz)

システム適合性

システムの性能：理化学試験用ヘパリンナトリウム標準品 20 mg を 0.40 mL の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液に溶かした液に、過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品 0.1 mg を核磁気共鳴スペクトル測定用 3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム-d4 の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液 (1→10000) 1.0 mL に溶かした液 0.20 mL を加える。この液につき、上記の条件で操作するとき、 δ 2.04±0.02 ppm にヘパリンの N-アセチル基に由来するシグナル、及び δ 2.15±0.02 ppm に過硫酸化コンドロイチン硫酸の N-アセチル基に由来するシグナルを認める。

同条純度試験の項(5)の目の次に次の二目を加える。

純度試験

(6) 類縁物質 本品 2.0 mg を水 0.1 mL に溶かした液 20 μ L を正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.0) により試験を行うとき、ヘパリンのピーク以降にピークを認めない。

試験条件

検出器：紫外吸光度計 (測定波長：202 nm)

カラム：内径 2.0 mm、長さ 7.5 cm のステンレス管に 10 μ m の液体クロマトグラフィー用ジエチルアミノエチル基を結合した合成高分子を充てんする。

カラム温度：35℃付近の一定温度

移動相 A：リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.4g を水 1000 mL に溶かし、薄めたリン酸(1→10)を加えて pH3.0 に調整する。

移動相 B：リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.4g 及び過塩素酸リチウム 106.4g を水 1000 mL に溶かし、薄めたリン酸(1→10)を加えて pH3.0 に調整する。

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

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
0~3	90	10
3~15	90 → 0	10 → 100

流量：毎分 0.2 mL

測定範囲：溶媒のピークの後からヘパリンの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：理化学試験用ヘパリンナトリウム標準品 7.0 mg を水 280 μ L に溶かしてヘパリンナトリウム標準原液とする。別に過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品 0.1 mg を水 200 μ L に溶かし、過硫酸化コンドロイチン硫酸標準溶液とする。ヘパリンナトリウム標準原液 60 μ L、過硫酸化コンドロイチン硫酸標準溶液 3 μ L 及び水 12 μ L を混和した液 20 μ L につき上記の条件で操作するとき、過硫酸化コンドロイチン硫酸のピークを認める。

システムの性能：ヘパリンナトリウム標準原液 120 μ L に過硫酸化コンドロイチン硫酸標準溶液 30 μ L を混和し、システム適合性試験用溶液とする。この液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ヘパリン及び過硫酸化コンドロイチン硫酸の順に溶出し、ヘパリンと過硫酸化コンドロイチン硫酸の分離度は 1.5 以上である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 20 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、過硫酸化コンドロイチン硫酸のピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

(7) ガラクトサミン 本品 2.4 mg を水/塩酸混液 (7:5) 1.0 mL に溶かし、試料原液とする。D-グルコサミン塩酸塩 8.0 mg を水/塩酸混液 (7:5) に溶かして正確に 10 mL とした液 99 容量に、D-ガラクトサミン塩酸塩 8.0 mg を水/塩酸混液 (7:5) に溶かして正確に 10 mL とした液 1 容量を加え、標準原液とする。試料原液及び標準原液 500 μ L ずつを共栓試験管にとり、それぞれを密栓して 100℃ で 6 時間加熱する。これらの液を室温まで冷やし、100 μ L ずつをとり、減圧乾固する。それぞれの残留物にメタノール 50 μ L ずつを加え、室温で減圧乾固する。それぞれの残留物を水 10 μ L ずつに溶かし、アミノ安息香酸誘導体化試液 40 μ L ずつを加え、80℃ で 1 時間加熱する。これらの液を室温まで冷やし、減圧乾固する。それぞれの残留物に、水及び酢酸エチル 200 μ L ずつを加え、激しく振り混ぜ、遠心分離する。上層を除去し、それぞれの下層に酢酸エチル 200 μ L ずつを加え、激しく振り混ぜ、遠心分離する。下層をそれぞれ試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 5 μ L ずつにつき、次の条件で液体クロマトグラフ

イー (2.01) により試験を行うとき、試料溶液のグルコサミンのピーク面積に対するガラクトサミンのピーク面積の比は、標準溶液のグルコサミンのピーク面積に対するガラクトサミンのピーク面積の比より大きくない。

試験条件

検出器：蛍光光度計（励起波長：305 nm，蛍光波長：360 nm）

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

カラム温度：45℃付近の一定温度

移動相：水／トリフルオロ酢酸混液（1000：1）100mL にアセトニトリル 100mL を加える。この液 140mL を水／トリフルオロ酢酸混液（1000：1）860mL に加える。

流量：毎分 1.0 mL

面積測定範囲：注入後 50 分間

システム適合性

検出の確認：D-マンノサミン塩酸塩 8.0 mg を水/塩酸混液（7：5）10 mL に溶かし、マンノサミン標準溶液とする。

標準原液/マンノサミン標準溶液混液（100：1）500 μL を共栓試験管にとり、密栓して 100℃で 6 時間加熱する。

この液を室温まで冷やし、100 μL をとり、減圧乾固する。残留物にメタノール 50 μL を加え、室温で減圧乾固する。残留物を水 10 μL に溶かし、アミノ安息香酸誘導体化試液 40 μL を加え、80℃で 1 時間加熱する。この

液を室温まで冷やし、減圧乾固する。残留物に、水及び酢酸エチル 200 μL ずつを加え、激しく振り混ぜ、遠心分離する。上層を除去し、下層に酢酸エチル 200 μL を加え、激しく振り混ぜ、遠心分離し、下層をシステ

ム適合性試験用溶液とする。この液 5μL につき、上記の条件で試験するとき、グルコサミンのピーク面積に対

するガラクトサミンのピーク面積の比は、0.7～2.0%である。

システムの性能：システム適合性試験用溶液 5μL につき、上記の条件で試験するとき、グルコサミン、マンノサミン及びガラクトサミンの順に溶出し、グルコサミンとマンノサミン及びマンノサミンとガラクトサミンの分離度はそれぞれ 1.5 以上である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 5 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、グルコサミンのピーク面積に対するガラクトサミンのピーク面積の比の相対標準偏差は 4.0 % 以下である。

医薬品各条の部 ヘパリンカルシウムの条確認試験の項及び純度試験の項 (8) の目を次のように改める。

ヘパリンカルシウム

確認試験

(1) 本品 10 mg を水 5 mL に溶かした液に 1 mol/L 塩酸試液 0.1 mL 及びトルイジンブルー O 溶液 (1 → 20000) 5 mL を加えるとき、液は紫色～赤紫色を呈する。

(2) 本品及び理化学試験用ヘパリンナトリウム標準品 1 mg ずつを水 1 mL に溶かし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μL ずつをとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行うとき、試料溶液及び標準溶液から得た主ピークの保持時間は等しい。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：202 nm）

カラム：内径 2.0 mm，長さ 7.5 cm のステンレス管に 10 μm の液体クロマトグラフィー用ジエチルアミノエチル基を結合した合成高分子を充てんする。

カラム温度：35℃付近の一定温度

移動相 A：リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.4g を水 1000 mL に溶かし、薄めたリン酸(1→10)を加えて pH3.0 に調整する。

移動相 B：リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.4g 及び過塩素酸リチウム 106.4g を水 1000 mL に溶かし、薄めたリン酸(1→10)を加えて pH3.0 に調整する。

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

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
0～3	90	10
3～15	90 → 0	10 → 100

流量：毎分 0.2 mL

システム適合性

システムの性能：理化学試験用ヘパリンナトリウム標準品 1.0 mg を水 0.60 mL に溶かした液 90 μ L, 過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品 0.10 mg を水 0.20 mL に溶かした液 30 μ L 及びデルマトン硫酸エステル 1.0 mg を水 2.0 mL に溶かした液 30 μ L を混和する。この液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、デルマトン硫酸エステル、ヘパリン、過硫酸化コンドロイチン硫酸の順に溶出し、デルマトン硫酸エステルとヘパリンの分離度は 1.0 以上、ヘパリンと過硫酸化コンドロイチン硫酸の分離度は 1.5 以上である。

(3) 本品 50 mg を水 5 mL に溶かした液は、カルシウム塩の定性反応 (1.09) を呈する。

純度試験

(8) 過硫酸化コンドロイチン硫酸 本品 20 mg を核磁気共鳴スペクトル測定用 3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム- d_4 の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液 (1 \rightarrow 10000) 0.60 mL に溶かす。この液につき 3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム- d_4 を内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法 (2.21) により、プロトン共鳴周波数 400 MHz 以上の装置(1)を用いて ^1H を測定するとき、 δ 2.18 \pm 0.05 ppm に過硫酸化コンドロイチン硫酸の N-アセチル基に由来するシグナルを認めないか、シグナルを認める場合には ^{13}C をデカップリングして測定するとき、そのシグナルは消失する。

試験条件

温度：25 $^{\circ}$ C

スピニング：オフ

データポイント数：32,768

スペクトル範囲：DHO のシグナルを中心に \pm 6.0 ppm

パルス角：90 $^{\circ}$

繰り返しパルス待ち時間：20 秒

ダミーキャン：4 回

積算回数：ヘパリンの N-アセチル基のプロトンのシグナルの S/N 比が 1000 以上得られる回数

ウィンドウ関数：指数関数(Line broadening factor = 0.2 Hz)

システム適合性

システムの性能：ヘパリンカルシウム 20 mg を 0.40 mL の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液に溶かした液に、過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品 0.1 mg を核磁気共鳴スペクトル測定用 3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム- d_4 の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液 (1 \rightarrow 10000) 1.0 mL に溶かした液 0.20 mL を加える。この液につき、上記の条件で操作するとき、 δ 2.04 \pm 0.02 ppm にヘパリンの N-アセチル基に由来するシグナル、及び δ 2.18 \pm 0.05 ppm に過硫酸化コンドロイチン硫酸の N-アセチル基に由来するシグナルを認める。

同条純度試験(8)の項の次に次の一項を加える。

純度試験

(9) 類縁物質 本品 2.0 mg を水 0.1 mL に溶かした液 20 μ L を正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行うとき、ヘパリンのピーク以降にピークを認めない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：202 nm)

カラム：内径 2.0 mm, 長さ 7.5 cm のステンレス管に 10 μ m の液体クロマトグラフィー用ジエチルアミノエチル基を結合した合成高分子を充てんする。

カラム温度：35 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 A：リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.4g を水 1000 mL に溶かし、薄めたリン酸(1 \rightarrow 10)を加えて pH3.0 に調整する。

移動相 B：リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.4g 及び過塩素酸リチウム 106.4g を水 1000 mL に溶かし、薄めたリン酸(1 \rightarrow 10)を加えて pH3.0 に調整する。

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

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
0~3	90	10
3~15	90 → 0	10 → 100

流量：毎分 0.2 mL

測定範囲：溶媒のピークの後からヘパリンの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：理化学試験用ヘパリンナトリウム標準品 7.0 mg を水 280 μ L に溶かしてヘパリンナトリウム標準原液とする。別に過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品 0.1 mg を水 200 μ L に溶かし、過硫酸化コンドロイチン硫酸標準溶液とする。ヘパリンナトリウム標準原液 60 μ L、過硫酸化コンドロイチン硫酸標準溶液 3 μ L 及び水 12 μ L を混和した液 20 μ L につき上記の条件で操作するとき、過硫酸化コンドロイチン硫酸のピークを認める。

システムの性能：ヘパリンナトリウム標準原液 120 μ L に過硫酸化コンドロイチン硫酸標準溶液 30 μ L を混和し、システム適合性試験用溶液とする。この液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ヘパリン及び過硫酸化コンドロイチン硫酸の順に溶出し、ヘパリンと過硫酸化コンドロイチン硫酸の分離度は 1.5 以上である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 20 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、過硫酸化コンドロイチン硫酸のピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である。

(差し替え)

一般試験法の部 9. 0 1 標準品の条 (1) の項過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品の目を次のように改める。

9.01 標準品

過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品 確認試験, 純度試験

一般試験法の部 9. 0 1 標準品の条 (1) の項に次のように加える。

9.01 標準品

理化学試験用ヘパリンナトリウム標準品 確認試験, 純度試験

一般試験法の部 9. 4 1 試薬・試液の条に次のように加える。

9.41 試薬・試液

アミノ安息香酸誘導体化試液: アミノ安息香酸エチル 280 mg にメタノール 600 μ L を加え, 約 50°C に加温して溶かし, 酢酸 170 μ L, 及びボラン-ピリジン錯体 145 μ L を加える。

過塩素酸リチウム LiClO_4 含量 98%以上。

D-ガラクトサミン塩酸塩 $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ 含量 98%以上。

D-グルコサミン塩酸塩 $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ 含量 98%以上。

デルマトン硫酸エステル プタ皮をアルカリ抽出後, プロテアーゼ消化し, アルコール分画法により精製したムコ多糖。セルロースアセテート膜電気泳動を行うとき, 単一バンドである。

ボラン-ピリジン錯体 $\text{C}_5\text{H}_8\text{BN}$ 含量 80%以上。

D-マンノサミン塩酸塩 $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ 含量 98%以上。

参考資料 No. 1 - 1

第十五改正日本薬局方
第十五改正日本薬局方の一部改正
第十五改正日本薬局方第二追補（案）
（ヘパリンナトリウム）

平成21年8月25日
医薬食品局審査管理課

第十五改正日本薬局方

ヘパリンナトリウム 1011

整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 10 μL につき、上記の条件で操作するとき、内標準物質、ベニジピンの順に溶出し、その分離度は 8 以上である。

システムの再現性：標準溶液 10 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するベニジピンのピーク面積の比の相対標準偏差は 1.0 % 以下である。

貯法 容器 密閉容器。

ヘパリンナトリウム

Heparin Sodium

本品は健康な食用獣の肝、肺又は腸粘膜から得たもので、血液の凝固を遅延する作用があり、肝又は肺から製したものは 1 mg 中 110 ヘパリン単位以上、腸粘膜から製したものは 1 mg 中 130 ヘパリン単位以上を含むものである。

本品は定量するとき、換算した乾燥物に対し、表示単位の 90 ~ 110 % を含む。

本品は原料に用いた器官名を表示する。

性状 本品は白色〜帯灰褐色の粉末又は粒で、においはない。本品は水にやや溶けやすく、エタノール (95) 又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品は吸湿性である。

pH (2.54) 本品 1.0 g を水 100 mL に溶かした液の pH は 6.0 ~ 8.0 である。

純度試験

(1) 溶状 本品 0.5 g を水 20 mL に溶かすとき、液は無色〜淡黄色澄明である。

(2) バリウム 本品は 0.03 g を水 3.0 mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 1.0 mL に希硫酸 3 滴を加え、10 分間放置するとき、液は混濁しない。

(3) 総窒素 本品を 60°C で 3 時間減圧乾燥し、その約 0.1 g を精密に量り、窒素定量法 (1.08) によって試験を行うとき、窒素 (N: 14.01) の量は 3.0 % 以下である。

(4) たん白質 (2) の試料溶液 1.0 mL にトリクロロ酢酸溶液 (1 → 5) 5 滴を加えるとき、液は沈殿又は混濁を生じない。

乾燥減量 (2.41) 10 % 以下 (20 mg, 減圧, 60°C, 3 時間)。

強熱残分 (2.44) 40 % 以下 (乾燥後, 20 mg)。

発熱性物質 (4.04) ウサギの体重 1 kg につき、本品の表示単位の従い、1 mL 中 1000 単位を含むように生理食塩液を加えて調製した液 2.0 mL を注射し、試験を行うとき、適合する。

定量法

(i) 基質液 *N*-ベンゾイル-L-イソロイシル-L-グルタミル(γ-OR)-グリシル-L-アルギニル-L-ニトロアニリド塩酸塩 15 mg を水 20 mL に溶解する。

(ii) アンチトロンビンⅢ液 ヒト由来アンチトロンビンⅢを水に溶かし、1 mL 中に 1 単位を含む液を調製する。

(iii) 活性化血液凝固 X 因子液 ウシ由来活性化血液凝固 X 因子を水に溶かし、1 mL 中に 0.426 単位を含む液を調

製する。

(iv) 緩衝液 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール 6.06 g を水 750 mL に溶かし、1 mol/L 塩酸試液を加えて pH を 8.4 に調整した後、水を加えて 1000 mL とする。

(v) 反応停止液 酢酸 (100) 20 mL に水を加え、40 mL とする。

(vi) ヘパリン標準液 ヘパリンナトリウム標準品を生理食塩液に溶かし、1 mL 中に 10 単位を含む液を調製し、標準原液とする。標準原液 100 μL に緩衝液を加えて正確に 5 mL とし、標準溶液とする。次の表に従い、標準溶液にアンチトロンビンⅢ液、ヒト正常血漿及び緩衝液を加え、ヘパリン標準液 (1)、ヘパリン標準液 (2)、ヘパリン標準液 (3)、ヘパリン標準液 (4) 及びヘパリン標準液 (5) を調製する。

Na	ヘパリン標準液				
	ヘパリン濃度 (単位/mL)	緩衝液 (μL)	アンチトロン ビンⅢ液(μL)	ヒト正常 血漿(μL)	標準溶液 (μL)
(1)	0	800	100	100	0
(2)	0.02	700	100	100	100
(3)	0.04	600	100	100	200
(4)	0.06	500	100	100	300
(5)	0.08	400	100	100	400

(vii) 試料溶液 本品の表示単位に従い、その適量を精密に量り、生理食塩液に溶かし、1 mL 中に約 0.5 単位を含む液を調製する。この液 100 μL にアンチトロンビンⅢ液 100 μL、ヒト正常血漿 100 μL 及び緩衝液 700 μL を加え、試料溶液とする。

(viii) 操作法 試験管に試料溶液 400 μL を入れ、37°C で 4 分間加温する。これに活性化血液凝固 X 因子液 200 μL を加えてよく混和し、37°C で正確に 30 分間加温した後、あらかじめ 37°C に加温した基質液 400 μL を加えてよく混和する。37°C で正確に 3 分間加温した後、反応停止液 600 μL を加え、直ちに混和する。別に、試料溶液 400 μL に反応停止液 600 μL 及び水 600 μL を加えて混和したものを対照とし、波長 405 nm における吸光度を測定する。ヘパリン標準液 (1)、ヘパリン標準液 (2)、ヘパリン標準液 (3)、ヘパリン標準液 (4) 及びヘパリン標準液 (5) につき、同様に操作して、波長 405 nm における吸光度を測定する。

(ix) 計算法 縦軸に吸光度を、横軸にヘパリン標準液のヘパリン濃度をとり、各ヘパリン標準液の濃度に対応する吸光度をグラフ用紙にプロットし、検量線を作成する。この検量線を用いて、試料溶液の吸光度からヘパリン濃度 *C* を求め、次式により本品 1 mg 中のヘパリン単位を計算する。

本品 1 mg 中のヘパリン単位 = $C \times 10 \times (b/a)$

a: 本品の秤取量 (mg)

b: 本品を生理食塩液に溶かし、1 mL 中に約 0.5 単位を含む液を製したときの全容量 (mL)

貯法 容器 気密容器。

第十五改正日本薬局方の一部改正

医薬品各条の部 ヘパリンナトリウムの条純度試験の項に次の一目を加える。

ヘパリンナトリウム

純度試験

(5) 過硫酸化コンドロイチン硫酸 本品 20 mg を核磁気共鳴スペクトル測定用 3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム-d₄の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液 (1 → 10000) 0.60 mL に溶かし、試料溶液とする。この液につき核磁気共鳴スペクトル測定用 3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム-d₄を内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法 (2.21) プロトン共鳴周波数 400MHz 以上の装置(1)を用いる方法により ¹H を測定するとき、 δ 2.13-2.17 ppm に過硫酸化コンドロイチン硫酸の N-アセチル基に由来するシグナルを認めない。

試験条件

温度：25°C

スピニング：オフ

データポイント数：32,768

スペクトル範囲：水のシグナルを中心に ± 6.0 ppm

パルス角：90°

繰り返しパルス待ち時間：20 秒

ダミーキャン：4 回

積算回数：ヘパリンの N-アセチル基のプロトンのシグナルの S/N 比が 200 以上
得られる回数

ウインドウ関数：指数関数 (Line broadening factor = 0.2 Hz)

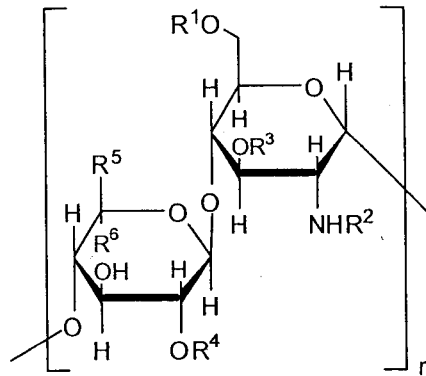
システム適合性

本品 20 mg を核磁気共鳴スペクトル測定用 3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム-d₄の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液 (1 → 10000) 0.60 mL に溶かし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液に過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品 0.1 mg を加えて溶かした液につき、上記の条件で操作するとき、 δ 2.02-2.06 ppm にヘパリンの N-アセチル基に由来するシグナル、及び δ 2.13-2.17 ppm に過硫酸化コンドロイチン硫酸の N-アセチル基に由来するシグナルを認める。

第十五改正日本薬局方第二追補 (案)

医薬品各条の部 ヘパリンナトリウムの条に次の二項を加える。

ヘパリンナトリウム



$R^1, R^3, R^4 = \text{SO}_3\text{Na}$ 又は H

$R^2 = \text{SO}_3\text{Na}$ 又は —C(=O)CH_3

$R^5 = \text{CO}_2\text{Na}, R^6 = \text{H}$
又は
 $R^5 = \text{H}, R^6 = \text{CO}_2\text{Na}$

[9041-08-1]

同条基原の項を次のように改める。

本品は、健康な食用獣の肝、肺又は腸粘膜から得た D-グルコサミン及びウロン酸 (L-イズロン酸又は D-グルクロン酸) の二糖単位からなる硫酸化グリコサミノグリカンのナトリウム塩である。本品は、血液の凝固を遅延する作用がある。肝又は肺から製したものは 1 mg 中 110 ヘパリン単位以上、腸粘膜から製したものは 1 mg 中 130 ヘパリン単位以上を含む。

本品は定量するとき、換算した乾燥物に対し、表示単位の 90 ~ 110%を含む。

本品は原料に用いた器官名を表示する。

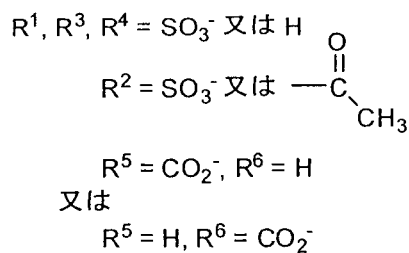
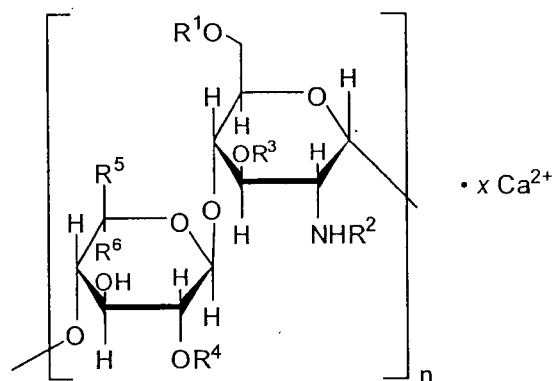
参考資料 No. 1 - 2

第十五改正日本薬局方第二追補（案）
（ヘパリンカルシウム）

平成21年8月25日
医薬食品局審査管理課

第十五改正日本薬局方第二追補（案）

ヘパリンカルシウム
Heparin Calcium



[37270-89-6]

本品は、健康な食用ブタの腸粘膜から得た D-グルコサミン及びウロン酸（L-イズロン酸又は D-グルクロン酸）の二糖単位からなる硫酸化グリコサミノグリカンのカルシウム塩である。本品は、血液の凝固を遅延する作用を有する。本品は、1 mg 中 150 ヘパリン単位以上を含む。

本品は定量するとき、換算した乾燥物に対し、表示単位の 90 ～ 110% を含み、また、カルシウム（Ca:40.08）8.0 ～ 12.0% を含む。

性状 本品は白色～帯灰褐色の粉末又は粒である。

本品は水に溶けやすく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

本品は吸湿性である。

確認試験

(1) 本品 10 mg を水 5 mL に溶かした液に 1 mol/L 塩酸試液 0.1 mL 及びトリエジンプルー-O 溶液（1 → 20000）5 mL を加えるとき、液は紫色～赤紫色を呈する。

(2) 本品 50 mg を水 5 mL に溶かした液は、カルシウム塩の定性反応（1.09）を呈する。

pH (2.54) 本品 1.0 g を水 100 mL に溶かした液の pH は 6.0 ～ 8.0 である。

純度試験

- (1) 溶状 本品 0.5 g を水 20 mL に溶かすとき、液は澄明である。この液につき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により試験を行うとき、波長 400 nm における吸光度は 0.05 以下である。
- (2) 塩化物 (1.03) 本品 0.5 g をとり、試験を行う。比較液には 0.01 mol/L 塩酸 0.30 mL を加える (0.021%以下)。
- (3) 重金属 (1.07) 本品 0.5 g をとり、第 2 法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液 1.5 mL を加える (30 ppm 以下)。
- (4) バリウム 本品 30 mg を水 3.0 mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 1.0 mL に希硫酸 3 滴を加え、10 分間放置するとき、液は混濁しない。
- (5) 残留溶媒 別に規定する。
- (6) 総窒素 本品を乾燥し、その約 0.1 g を精密に量り、窒素定量法 (1.08) により試験を行うとき、窒素 (N: 14.01) の量は 3.0%以下である。
- (7) たん白質 (4) の試料溶液 1.0 mL にトリクロロ酢酸溶液 (1 → 5) 5 滴を加えるとき、液は沈殿又は混濁を生じない。
- (8) 過硫酸化コンドロイチン硫酸 本品 20 mg を核磁気共鳴スペクトル測定用 3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム-d₄ の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液 (1 → 10000) 0.60 mL に溶かし、試料溶液とする。この液につき核磁気共鳴スペクトル測定用 3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム-d₄ を内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法 (2.21) プロトン共鳴周波数 400 MHz 以上の装置 (1) を用いる方法により ¹H を測定するとき、 δ 2.13 ~ 2.23 ppm に過硫酸化コンドロイチン硫酸の *N*-アセチル基に由来するシグナルを認めない。

試験条件

- 温度: 25°C
- スピニング: オフ
- データポイント数: 32,768
- スペクトル範囲: DHO のシグナルを中心に ± 6.0 ppm
- パルス角: 90°
- 繰り返しパルス待ち時間: 20 秒
- ダミーキャン: 4 回
- 積算回数: ヘパリンの *N*-アセチル基のプロトンのシグナルの S/N 比が 200 以上得られる回数
- ウィンドウ関数: 指数関数 (Line broadening factor = 0.2 Hz)

システム適合性

過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品 0.10 mg を核磁気共鳴スペクトル測定用 3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム-d₄ の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液 (1 → 10000) 0.60 mL に溶かし標準溶液とする。標準溶液 0.60 mL にヘパリンカルシウム約 20 mg を溶かし、システム適合性試験用溶液とする。この液につき、上記の条件で操作するとき、 δ 2.02 ~ 2.06 ppm にヘパリンの *N*-アセチル基に由来するシグナル、及び δ 2.13 ~ 2.23 ppm に過硫酸化コンドロイチン硫酸の *N*-アセチル基に由来するシグナルを認める。

乾燥減量 (2.41) 8%以下 (50 mg, 減圧, 60°C, 3 時間)。

エンドキシン (4.01) 0.0030 EU/ヘパリン単位未満.

定量法

(1) ヘパリン

(i) 基質液 *N*-ベンゾイル-L-イソロイシル-L-グルタミル(γ -OR)-グリシル-L-アルギニル-*p*-ニトロアニリド塩酸塩 15 mg を水 20 mL に溶解する.

(ii) 活性化血液凝固X因子液 ウシ由来活性化血液凝固X因子を水に溶かし, 1 mL 中に 0.426 単位を含む液を調製する.

(iii) 緩衝液 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール 6.06 g を水 750 mL に溶かし, 1 mol/L 塩酸試液を加えて pH8.4 に調整した後, 水を加えて 1000 mL とする.

(iv) 反応停止液 酢酸 (100) 20 mL に水を加え, 40 mL とする.

(v) ヘパリン標準溶液 ヘパリンナトリウム標準品を生理食塩液に溶かし, 1 mL 中に 10 単位を含むように調製した液 100 μ L に緩衝液を加えて正確に 5 mL とし, 標準原液とする. 次の表に従い, 標準原液にアンチトロンビンIII試液, ヒト正常血漿及び緩衝液を加え, ヘパリン標準溶液 (1), ヘパリン標準溶液 (2), ヘパリン標準溶液 (3), ヘパリン標準溶液 (4) 及びヘパリン標準溶液 (5)を調製する.

No.	ヘパリン標準溶液	緩衝液 (μ L)	アンチトロン ビンIII試液 (μ L)	ヒト正 常血漿 (μ L)	標準 原液 (μ L)
	ヘパリン濃度 (単位/mL)				
(1)	0	800	100	100	0
(2)	0.02	700	100	100	100
(3)	0.04	600	100	100	200
(4)	0.06	500	100	100	300
(5)	0.08	400	100	100	400

(vi) 試料溶液 本品の表示単位に従い, その適量を精密に量り, 生理食塩液に溶かし, 1 mL 中に約 0.5 単位を含む液を調製する. この液 100 μ L にアンチトロンビンIII試液 100 μ L, ヒト正常血漿 100 μ L 及び緩衝液 700 μ L を加え, 試料溶液とする.

(vii) 操作法 試験管に試料溶液 400 μ L を入れ, 37°C で 4 分間加温する. これに活性化血液凝固X因子液 200 μ L を加えてよく混和し, 37°C で正確に 30 秒間加温した後, あらかじめ 37°C に加温した基質液 400 μ L を加えてよく混和する. 37°C で正確に 3 分間加温した後, 反応停止液 600 μ L を加え, 直ちに混和する. この液につき, 試料溶液 400 μ L に反応停止液 600 μ L 及び水 600 μ L を加えて混和したものを対照とし, 紫外可視吸光度測定法 (2.24) により波長 405 nm における吸光度を測定する. ヘパリン標準溶液 (1), ヘパリン標準溶液 (2), ヘパリン標準溶液 (3), ヘパリン標準溶液 (4) 及びヘパリン標準溶液 (5)を試料溶液と同様に操作して, 紫外可視吸光度測定法 (2.24) により波長 405 nm における吸光度を測定する.

(viii) 計算法 ヘパリン標準溶液のヘパリン濃度と吸光度から検量線を作成し、試料溶液のヘパリン濃度 C を求め、次式により本品 1 mg 中のヘパリン単位を計算する。

$$\text{本品 1 mg 中のヘパリン単位} = C \times 10 \times (b/a)$$

a : 本品の秤取量 (mg)

b : 本品を生理食塩液に溶かし、1 mL 中に約 0.5 単位を含む液を製したときの全容量 (mL)

(2) カルシウム 本品約 50 mg を精密に量り、水 20 mL に溶かし、8 mol/L 水酸化カリウム試液 2 mL を加え、時々振り混ぜながら、3 ~ 5 分間放置した後、NN 指示薬 0.1 g を加え、直ちに 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で滴定 (2.5φ) する。ただし、滴定の終点は液の赤紫色が青色に変わるときとする。

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 1 mL = 0.4008 mg Ca

貯法 容器 気密容器。

資料No. 2

日本薬局方新規収載候補品目（案）について

平成21年8月25日
医薬食品局審査管理課

日本薬局方新規収載候補品目（案）について

○日本薬局方新規収載候補品目（案）について

製造販売業者等から独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）に対して、新規収載の要望があった7品目について、機構の日本薬局方原案審議委員会の総合委員会において、第十六改正日本薬局方作成基本方針（平成18年7月薬事・食品衛生審議会答申）に基づき審議されたところ。その結果、すべての品目について収載することが適当とされた。

日本薬局方新規収載候補品目（案）

No.	新規収載候補品目
1	イフェンプロジル酒石酸塩錠
2	イフェンプロジル酒石酸塩細粒
3	リルゾール
4	リルゾール錠
5	ヒトインスリン注射液
6	ヒトイソフェンインスリン水性懸濁注射液
7	二相性ヒトイソフェンインスリン水性懸濁注射液

なお、本収載候補品目の名称については、別途、日本薬局方原案審議委員会にて審議を行う予定である。

新規収載候補品目の追加

新規収載候補品目の追加

収載候補品目名	1 イフェンプロジル酒石酸塩錠	2 イフェンプロジル酒石酸塩細粒	3 リルゾール	4 リルゾール錠	5 ヒトインスリン注射液	6 ヒトインソフェインスリン 水性懸濁注射液	7 二相性ヒトインソフェインスリン水 性懸濁注射液
販売名	①セロクーラル錠10mg ②セロクーラル錠20mg	セロクーラル細粒4%	リルテック錠50	リルテック錠50	①ヒューマカートR注 ②ヒューマリンR注U-40 ③イノレットR注 ④ノボリンR注 40 ⑤ペンフィルR注 他	①ヒューマカートN注 ②ヒューマリンN注U-40 ③イノレットN注 ④ノボリンN注 40 ⑤ペンフィルN注 他	①ヒューマカート3/7注 ②ヒューマリン3/7注 ③イノレット10R注 ④ノボリン30R注 ⑤ペンフィル10R注 他
承認年月日	①2005.9.14 ②1982.3.30	2005.9.14	1998.12.25	1998.12.25	①2001.9.14 ②1999.7. 8 ③2001.3.15 ④1997.11.21 ⑤1997.11.21	①1998.3.13 ②2001.9.14 ③2009.1.20 ④1997 ⑤1997.11.21	①2006.4.7 ②1997.9.16 ③2003.3.17 ④1997.11.21 ⑤1997.11.21
後発品承認状況(H20年8月 保険薬事典調べ)	あり	あり	なし	なし	なし	なし	なし
他剤型	細粒	錠剤	なし	なし	なし	なし	なし

酸薬局方の収載状況

EP	なし	なし	なし	なし	あり Insulin injection soluble	あり Insulin injection isophane	あり Insulin injection biphasic isophane
USP	なし	なし	なし	なし	あり Insulin human injection	あり Isophane insulin human	なし
JP	原薬はJP15収載済み	原薬はJP15収載済み	なし	なし	ヒトインスリン(遺伝子組換え)14局収載		

薬機発第 0617011 号

平成 21 年 6 月 17 日

厚生労働省医薬食品局審査管理課長 殿

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構理事長

日本薬局方新規収載候補品目（案）の報告について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構法第 15 条第 1 項第 5 号ハの規定により、厚生労働省が制定する日本薬局方のための調査及び情報の整理等を行い、日本薬局方新規収載候補品目（案）を作成したので別添のとおり報告致します。

別添

日本薬局方新規収載候補品目（案）の作成に関する報告

第十五改正日本薬局方については平成18年3月に告示され、第十五改正日本薬局方第一追補については平成19年9月に告示されたところである。現在、第十五改正日本薬局方第二追補（平成21年9月に告示予定）及び第十六改正日本薬局方（平成23年3月に告示予定）に向けた改正作業が進められているところである。

日本薬局方は5年ごとの大改正及び2回の追補改正を行うことにより、医学薬学の進歩に応じて速やかに内容を改定するべく対応している。すなわち、平成18年8月に示された「第十六改正日本薬局方作成基本方針」には、日本薬局方の5本の柱の一つとして、「保健医療上重要な医薬品の全面的収載」が定められており、優先的に新規収載をすべき品目として、医療上汎用性があると考えられる医薬品等が掲げられている。

このような中、医薬品医療機器総合機構では、日本薬局方への収載要望に基づき、日本薬局方原案審議委員会の総合委員会の各委員の意見を聴したところである。今般、本審議結果に基づき、第十六改正日本薬局方以降の新規収載候補品目として別紙のとおり案をとりまとめたので報告する。

(別紙)

日本薬局方新規収載候補品目(案)

No.	新規収載候補品目
1	イフェンプロジル酒石酸塩錠
2	イフェンプロジル酒石酸塩細粒
3	リルゾール
4	リルゾール錠
5	ヒトインスリン注射液
6	ヒトイソフェンインスリン水性懸濁注射液
7	二相性ヒトイソフェンインスリン水性懸濁注射液

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

資料No. 3 - 1

十五改正日本薬局方第二追補について
(パブリックコメントの結果)

平成21年8月25日
医薬食品局審査管理課

資料No.3[パブリックコメントの結果]

意見番号	該当箇所 詳細	意見内容	理由	回答(案)
(原案を修正するもの)				
01	一般試験法 3.02 比表面積測定法	1.1 多点法 の本文の18行目「1モルの体積」を「1 molの体積」にする。	「モル」はSI単位なので、SI単位の正式な表記とすべきではないか。	日本薬局方における通例記載とするため、御指摘のとおり変更いたします。
02	医薬品各条 ゲンタマイシン硫酸塩点眼液	確認試験の展開溶媒について訂正があります。 (原案)クロロホルム2容量にアンモニア水(28)1容量及び水1容量 (訂正)クロロホルム2容量にアンモニア水(28)1容量及びメタノール1容量		審議において、確認試験で使用された展開溶媒はメタノールであり、誤記載であるため、御指摘の通り修正いたします。
03	医薬品各条 精製ヒアルロン酸ナトリウム	微生物限度の項について、規定文の「試験を行うとき、本品1g当たり、…」の「試験を行うとき、」を削除して下さい。		日本薬局方の記載通りに従って、御指摘の通り変更いたします。
04	医薬品各条 ピオグリタゾン塩酸塩	水分測定試験法について、15改正追補に新規記載されようとしている首記化合物の水分測定法は、通則2.48にて実施するように記載されています。 ところが、「ただし、陽極液は水分測定用陽極液Aを、陰極液は調製法3の水分測定用陰極液を用いる」との但し書きがあります。 これについて、次の2点で問題がありますので、記載文言の変更をご提案したいと思います。 1. 「ただし、(以下略)」以降の1行は、削除すべきであると考え。 2. 陽極液Aの記載はすべて削除し、「調製法1, 2, 3に記載の陽極液600mLと、クロロホルム400mLを加えて調製する」と文言を改めるべきと考える。 以上を通じて言えるのは、新規物質記載の申し立て者が、自身で実施した測定法をそのまま記載して申請をした場合でも、あえて測定法や試液を限定するのではなく、あくまでも通則(水分の場合2.48)にしたがって、一般性を確保した記載に修正すべきであろう、ということになります。	1の理由: 記載の陽極液Aと陰極液は、使用する水分測定装置が平沼産業製の装置でなければ、精製水のような標準物質でさえ正常な測定ができず、従って、すでに平沼装置「以外」の水分測定装置を所有・使用している者が、この試料を限定記載された試液を使用して水分値を求めることができない。一方、あえて2種の試液をすることなく、通常の調製法1, 2, 3に記載の試薬を適宜使用することで、組み合わせの限定による問題を回避して、広い使用者において何ら問題なく測定は可能である。 また、調製法3(平沼製陰極液アクアライトCNを想定)の陰極液にはニトロエタンが含まれているが、これが還元性物質であり、水分測定の電解中に、陰極槽で生じた還元生成物は、平沼製水分計の電解セル(隔膜にイオン交換膜を使用)であれば、陰極槽に留まり何ら、水分測定に悪影響は及ぼさない。しかしながら、輸入品も含め、平沼製以外のほとんどの水分測定装置の電解セルは、隔膜にセラミック膜を使用しており、この場合、陽極槽へ電気泳動により移動した還元生成物の、陽極での酸化反応が、カールフィッシャー反応において、+の妨害反応となってしまふ。この結果、平沼装置以外の装置を使って水分測定をする場合、常に不正確な分析値を得ることになってしまふ。このことは、精製水のような標準試料であっても生じる、大きな問題である。 2の理由: 記載の陽極液Aを調製するためには、一般の使用者は別途調製法3の陽極液(平沼製アクアライトRO)を使用してクロロホルム400mLと混合することを考えると思われる。しかしながら、アクアライトROはそもそもメタノールとクロロホルム比は1:2の混液であり、従ってこの陽極液Aを使用しようとするものは、まさに自分で調製して試薬を用意しなければ、試験法を実施することが出来ないことになってしまふ。	御指摘を踏まえ、審議の結果、「ただし、陽極液は水分測定用陽極液Aを、陰極液は調製法3の水分測定用陰極液を用いる」を、「ただし、陽極液は水分測定用陽極液Aを用いる。」に変更いたします。
05	医薬品各条 プラゾシン塩酸塩	類縁物質については、日本薬局方フォーラムVol.17 No.3 (2008)において修正案が掲載されているが、その内容が反映されていません。		御指摘のとおり修正いたします。

資料No.3[パブリックコメントの結果]

意見番号	該当箇所 詳細	意見内容	理由	回答(案)
06	医薬品各条 モサプリドクエン酸塩錠	確認試験として、対塩の確認試験(3)は局方規定に必要なく、削除することで問題ないと思います。		審議の結果、修正が必要であると判断いたしましたので、御指摘のとおり変更いたします。
07	医薬品各条(生薬等) サンシュユ	成分含量測定法における試料の調製方法について、「本品を細末以下にし、その約1gを精密に量り、……」とされていますが、「本品を細切以下にし、その約1gを精密に量り、……」として下さい。	当該生薬の性状、特性から通常の試験検査室にある粉碎機のレベルでは細末とするのは困難です。また、あえて、他の品目にはない「細末以下」と限定する根拠が不明です。	誤記載であるため、御指摘の通り修正いたします。
08	医薬品各条(生薬等) ボクソク	「ミズナラ <i>Quercus mongolica</i> Fischer ex Ledebour var. <i>crispula</i> (Blume) Ohashi又は」は「ミズナラ <i>Quercus mongolica</i> Fischer ex Ledebour var. <i>crispula</i> Ohashi又は」ではないか	使用者の混乱を避けるため、日局生薬の学名記載方法に従って記載すべきである。	審議の結果、修正が必要であると判断いたしましたので、御指摘のとおり変更いたします。
09	医薬品各条 生薬 ローヤルゼリー	トヨウミツバチ <i>Apis indica</i> Radoszkowski (<i>Apidae</i>) を <i>Apis cerana</i> Fabricius (<i>Apidae</i>) にする。	現在のミツバチの分類ではトヨウミツバチの学名は <i>Apis cerana</i> Fabricius (<i>Apidae</i>) が当てられている。トヨウミツバチには4亜種が認められるが、 <i>Apis indica</i> はトヨウミツバチの1亜種であり、ここでは <i>Apis cerana</i> Fabricius (<i>Apidae</i>) と変更すべきである。	審議の結果、修正が必要であると判断いたしましたので、ご指摘のとおり変更いたします。
10	医薬品各条(生薬等) ローヤルゼリー	貯法の保存条件が「凍結を避け、10℃以下で保存する。」と記載されていますが、「凍結を避け」という部分を削除願います。	日本国内で流通しているローヤルゼリーの多くは中国産で、中国で凍結したものを輸入している現状です。弊社で使用実績のあるローヤルゼリーも、凍結したものを購入しております。また、凍結した物の解凍直後と、解凍後1ヶ月程度冷蔵保存した物とは、含量等に変動が無いことを確認しているため。	審議の結果、修正が必要であると判断いたしましたので、御指摘のとおり変更いたします。

資料No.3[パブリックコメントの結果]

意見番号	該当箇所 詳細	意見内容	理由	回答(案)
(原案の通りとするもの)				
11	一般試験法 2.04 たんぱく質のアミノ酸分析	2.アミノ酸分析法について、「フェニルイソチオシアネート」を「フェニルイソチオシアナート」に、「6-アミノキノリル-N-ヒドロキシスクシンイミジルカルバマート」を「6-アミノキノリル-N-ヒドロキシスクシンイミジルカルバマート」にする。	日本語の化合物命名法では、字訳のとき英語の発音によるのではなく、規則に従い、そのまま読むことになっている(例えばアセートではなくアセタート)。日本薬局方は厚生労働大臣が告示するもので、慣用的な読み方によらず、正式な表記とすべきではないか。	原案の通りといたします。 審議の結果、修正の必要はないと考えております。
12	医薬品各条 L-アラニン	純度試験(7)類縁物質について、これまで通りのTLC法として頂くか、あるいはTLC法も残して頂く方向で検討して頂けます様お願い申し上げます。	局外規のTLC法からの変更の提案かと思いますが、この変更に対応するためには新たな機器の導入が必要となり、多額の投資が発生します。しかも本測定のために必要な機器は、アミノ酸の測定に特化したものであり汎用性が無いと考えられ、数品目しかアミノ酸原薬を扱っていない企業では大きな負担になると考えられます。そのため、対応が困難となる恐れがあり、これにより医薬品の安定供給に支障を与える可能性があります。これまでのTLC法で分析上特段の問題があるとは考えにくいと思います。	原案の通りといたします。 本改正は、実測値資料に基づく審議結果であるため、修正の必要はないと考えております。
13	医薬品各条 イルソグラジンマレイン酸塩錠	イルソグラジンマレイン酸塩錠の定量法について、他の溶媒を用いた方法への変更をお願いしたい。	抽出溶媒にエチレングリコールを用いているが、比較的粘性も高く試験を行う上で好ましくないと考えられるため。	原案の通りといたします。 本改正は、実測値資料に基づく審議結果であるため、修正の必要はないと考えております。
14	医薬品各条 セファクロル複合顆粒	純度試験において、冒頭からの文章を次のように変更して下さい 「本品5包以上をとり、内容物の全量を取り出し、少量のpH4.5の0.1mol/Lリン酸塩緩衝液を加えて粉碎した後、表示全力価に従い1mL中に「セファクロル」約9mg(力価)を含む液となるようにpH4.5の0.1mol/Lリン酸塩緩衝液を加え、10分間激しく振り混ぜた後、…」	原案提出時からの記載で、日局原案としてJPフォーラムに掲載された時点の記載です。この液量を規定しないと、10分間の振とうで試験対象成分の抽出に差が出て、試験結果に影響を及ぼすことが懸念されます。	原案の通りといたします。 日本薬局方における記載ぶりに従って、修正の必要はないと考えております。
15	医薬品各条 セファレキシシンカプセル	定量法について、「本品20個以上をとり、内容物を取り出し、その質量を精密に量り、粉末とする。」を、「本品20個以上をとり、その質量を精密に量り、内容物を取り出し、必要ならば粉末とする。カプセルは、必要ならば少量のジエチルエーテルで洗い、室温に放置してジエチルエーテルを揮散した後、カプセルの質量を精密に量り、内容物の質量を計算する。」として下さい。	内容物の質量を精密に量る必要があるため、原案提出時からの記載でもあり、日局原案としてJPフォーラムに掲載された時点の記載に戻して下さい。	原案の通りといたします。 日本薬局方における記載ぶりに従って、修正の必要はないと考えております。
16	医薬品各条 精製ヒアルロン酸ナトリウム	1. 平均分子量の範囲 「本品は平均分子量として50万～120万又は150万～390万のヒアルロン酸のナトリウム塩からなる。」に関して、120万～150万の範囲も含まれるべきである。	1の理由： 仮に、平均分子量以外の他の規格に全て適合した場合であって、平均分子量が120万～150万の範囲に当てはまる場合は、局方収載品として扱うことは出来ないのか。また、120万～150万の範囲が含まれていない理由が明確でないと思われる。	原案の通りといたします。 本改正は、市場の流通実態に基づく審議結果であるため、修正の必要はないと考えております。
17	医薬品各条 精製ヒアルロン酸ナトリウム	粘度(2.53)試験の項について、「乾燥物に換算した極限粘度は、10.0～19.5 dL/g又は25.0～55.0 dL/gである。」について、19.5～25.0 dL/gの範囲も含まれるべきである。	平均分子量へのコメントと同様、平均分子量及び粘度の規格が適合しない場合、局方収載品として扱うことは出来ないのか。また、19.5～25.0 dL/gの範囲が含まれていない理由が明確でないと思われる。	原案の通りといたします。 本改正は、市場の流通実態に基づく審議結果であるため、修正の必要はないと考えております。

資料No.3[パブリックコメントの結果]

意見番号	該当箇所 詳細	意見内容	理由	回答(案)
18	医薬品各条 精製ヒアルロン酸ナトリウム	粘度(2.53)試験の項 「本品を0.2 mol/L 塩化ナトリウム試液100 mL に溶かした液の流下時間が0.2 mol/L 塩化ナトリウム試液の流下時間の2.0~2.4倍となる量を精密に量り、」に関して、試料の採取量の範囲を「流下時間の1.5~2.4倍となる量を…」とされたい。	2.0~2.4倍の範囲では粘度が高い場合、ピペットでの採取が困難となるため。	原案の通りといたします。 本改正は、実測値資料に基づく審議結果であり、修正の必要はないと考えております。
19	医薬品各条 精製ヒアルロン酸ナトリウム	平均分子量の(2)表示平均分子量150万~390万の場合、「平均分子量」の式に関して、極限粘度20 dl/gを超える弊社のHAについては、今後も Laurent の換算式より得られる粘度平均分子量を使用することが妥当と考える。	日本薬局方の一般試験方法には、粘度試験法が採用されており、これまで本邦ではこの方法で求められる粘度規格を分子量規格としてきた。しかし粘度規格はあくまで粘度平均分子量の値を評価しているに過ぎず、広い分子量分布を持つ高分子の分子量分布や、2種の分布の異なるものが混合されている場合には、粘度法による評価は理論的に不可能であるが、本邦では歴史的にHAの分子量はこれまで粘性抵抗の式から求める相対的な粘度平均分子量表記(Mv)が中心で光散乱法による重量平均分子量(Mw)は参考値とされてきた。 弊社のHA関節注射剤は極限粘度がおよそ33dl/gであり、四方田が指摘する誤差の生じる極限粘度 20 dl/g、をはるかに越えており、光散乱による重量平均分子量でなければ正確な分子量値は算出できない。 次善の策として弊社では、承認規格である古典的、相対的な粘度平均分子量については、光散乱による重量平均分子量に近い数値の得られる Laurent の換算式を採用し、さらに事実上国際標準規格となっている光散乱法による重量平均分子量を添付文書の【有効成分に関する理化学的知見】に併記することで正確な情報提供を行っている。	原案の通りといたします。 今後の検討課題とさせていただきます。
20	医薬品各条 精製ヒアルロン酸ナトリウム	純度試験(9)溶血性について、微生物由来の極限年度薬40の高分子ヒアルロン酸ナトリウムの場合、本試験方法では判断があいまいとなる可能性があり、このような試験法を採用する妥当性について、再度検討すべきではないかと提案します。	現在、日本構内で認可されている極限年度約40の高分子のヒアルロン酸ナトリウムは全て鶏冠由来のため、溶血性試験の実施は必要ありませんが、弊社において確認のため極限年度約40の高分子ヒアルロン酸ナトリウムを用いて溶血性試験を実施した結果、遠心分離を行いました。極限年度薬17のヒアルロン酸ナトリウムと比較すると、赤血球が完全に沈殿しない事例が確認されました。 本試験は目視判定のため、判定社によっては試験結果を溶血性ありと判断することも考えられます。 このように本試験では、判断が曖昧となる可能性があり、このような試験法は再度検討すべきではないかと提案します。	原案の通りといたします。 微生物由来の場合は、安全性上、溶血性は管理すべき事項であり設定が必要であると考え、当該試験法を規定しております。
21	医薬品各条 ミノサイクリン塩酸塩錠	確認試験について、「本品を粉末とし、表示量にしたがい「ミノサイクリン塩酸塩」10mg(力価)に対応する量を取り、塩酸のメタノール溶液(19→20000)625mLを加えて…」と記載されていますが、通常は「625mLを加える」よりも25倍希釈を2回に分けて行います。従いまして、「625mLを加えて」は間違いで25倍希釈を2回繰り返す内容の記載が正しいと考えます。		原案の通りといたします。 日本薬局方における記載通りに従って、修正の必要はないと考えております。

資料No.3[パブリックコメントの結果]

意見番号	該当箇所 詳細	意見内容	理由	回答(案)
22	医薬品各条 メロニダゾール錠	製剤均一性について、現行の含量均一性試験法は「本品1個をとり、水/メタノール混液(1:1)25mLを加え、25分間激しく振り混ぜた後、水/メタノール混液(1:1)を加えて正確に50mLとする。」となっているが、使用する振とう機の種類によっては、25分間の振とうでは錠剤が完全に崩壊せず、抽出操作としては不十分な場合があることが分かった。このため、崩壊不足の場合には、25分間激しく振り混ぜた後、超音波を照射して錠剤を完全に崩壊させ、均一に分散させる操作を追加したい。		原案の通りといたします。 日本薬局方における記載ぶりに従って、修正の必要はないと考えております。
23	医薬品各条 リドカイン注射液	エンドキシンの規格値として「1.0EU/mg未満」と規定されているが、参考情報の「7. エンドキシン規格値の設定」に従って、最大投与量(承認投与量の上限)ごとに規格値が設定できるようにすべきである。	リドカイン注射液は投与経路ごとに最大投与量が異なることから、規格を一律「1.0EU/mg」で規定すると、従来より厳しい規格で管理しなければならぬケースが出てくる。 例)硬膜外麻酔、伝達麻酔又は浸潤麻酔に使用する場合は、最大投与量が200mgであり、参考情報の「7. エンドキシン規格値の設定」に従って規格を算出すると「1.5EU/mg」となることから、現在、この規格で自主管理している。	原案の通りといたします。 日本薬局方における記載ぶりに従って、修正の必要はないと考えております。
24	試薬・試液等 9.41 試薬・試液	「フェニルイソチオシアネート」を「フェニルイソチオシアナート」に、「6-アミノキノリル-N-ヒドロキシスクシンイミジルカルバマート」を「6-アミノキノリル-N-ヒドロキシスクシンイミジルカルバマート」にする。	日本語の化合物命名法では、字訳のとき英語の発音によるのではなく、規則に従い、そのまま読むことになっている(例えばアセテートではなくアセタート)。日本薬局方は厚生労働大臣が告示するものなので、慣用的な読み方によらず、正式な表記とすべきではないか。	原案の通りといたします。 審議の結果、修正の必要はないと考えております。
25	試薬・試液等 9.41 試薬・試液 テオフィリン	テオフィリン、定量用」の純度試験、類縁物質の移動相の組成比についてお伺い致します。 「日本薬局方収載原案に関するご意見の募集について(平成20年12月4日)」及び「日本薬局方フォーラム(17. 4)」では、移動相:薄めた酢酸(100)(1→100)/メタノール混液(3:1)でしたが、この度の「日本薬局方の一部を改正する件に関する意見の募集について(平成21年4月30日)」では、移動相:薄めた酢酸(100)(1→100)/メタノール混液(4:1)となっております。 組成比は(3:1)から(4:1)に変更されたということでしょうか、それとも誤記載でしょうか。 ご教示くださいますようお願い申し上げます。 なお、本件はアミノフィリン注射液の定量法の移動相及び流量とも関連します。		原案の通りといたします。 審議において、使用された移動相の薄めた組成比は(4:1)であったため、修正の必要はないと考えております。

資料No. 3 - 2

十五改正日本薬局方第二追補について
(パブリックコメントの結果を受けて修正した箇所)

平成21年8月25日
医薬食品局審査管理課

[パブリックコメントの結果を受けて修正した箇所]

①一般試験法 3.02 比表面積測定法

1. 1 多点法

$$S = (V_m N a) / (m \times 22400) \quad (2)$$

N : アボガドロ数 $6.022 \times 10^{23}/\text{mol}$

a : 吸着気体分子1個の有効断面積 (m^2) (N_2 : 0.162×10^{-18} , Kr : 0.195×10^{-18})

m : 粉末試料の質量 (g)

22400: 標準状態における吸着気体1モルの体積 (mL)

→ $S = (V_m N a) / (m \times 22400) \quad (2)$

N : アボガドロ数 $6.022 \times 10^{23}/\text{mol}$

a : 吸着気体分子1個の有効断面積 (m^2) (N_2 : 0.162×10^{-18} , Kr : 0.195×10^{-18})

m : 粉末試料の質量 (g)

22400: 標準状態における吸着気体1モルmolの体積 (mL)

②医薬品各条 (化学薬品等) ゲンタマイシン硫酸塩点眼液

確認試験

本品の表示量に従い「ゲンタマイシン硫酸塩」10 mg (力価) に対応する容量をとり、水を加えて5 mL とし、試料溶液とする。別にゲンタマイシン硫酸塩標準品 10 mg (力価) に対応する量を取り、水 5 mL に溶かし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 5 mL ずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム 2 容量にアンモニア水 (28) 1 容量及び水 1 容量を加えて振り混ぜ、下層を展開溶媒として約 15 cm 展開した後、薄層板を風乾する。

→ 本品の表示量に従い「ゲンタマイシン硫酸塩」10 mg (力価) に対応する容量をとり、水を加えて5 mL とし、試料溶液とする。別にゲンタマイシン硫酸塩標準品 10 mg (力価) に対応する量を取り、水 5 mL に溶かし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 5 mL ずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム 2 容量にアンモニア水 (28) 1 容量及び水メタノール 1 容量を加えて振り混ぜ、下層を展開溶媒として約 15 cm 展開した後、薄層板を風乾する。

③医薬品各条（化学薬品等） 精製ヒアルロン酸ナトリウム

微生物限度〈4.05〉

試験を行うとき、本品 1 g 当たり、総好気性微生物数の許容基準は 10^2 CFU、総真菌数の許容基準は 10^1 CFU である。

→ 試験を行うとき、本品 1 g 当たり、総好気性微生物数の許容基準は 10^2 CFU、総真菌数の許容基準は 10^1 CFU である。

④医薬品各条（化学薬品等） ピオグリタゾン塩酸塩

水分〈2.48〉 0.2%以下（0.5 g、電量滴定法）。

ただし、陽極液は水分測定用陽極液 A を、陰極液は調製法 3 の水分測定用陰極液を用いる。

→ ただし、陽極液は水分測定用陽極液 A を、陰極液は調製法 3 の水分測定用陰極液を用いる。

⑤医薬品各条（化学薬品等） プラゾシン塩酸塩

純度試験（2） 類縁物質

本品 20 mg を移動相 20 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、移動相を加えて正に 100 mL とする。この液 1 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 10 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のプラゾシン以外のピーク面積は、標準溶液のプラゾシンのピーク面積の 2 倍より大きくない。また、試料溶液のプラゾシン以外のピークの合計面積は、標準溶液のプラゾシンのピーク面積の 5 倍より大きくない。

試験条件

検出器、カラム及びカラム温度は定量法の試験条件を準用する。

移動相：1-ペンタンスルホン酸ナトリウム 3.484 g 及びテトラメチルアンモニウムヒドロキシド 18 mL を水 900 mL に溶かし、酢酸（100）を加えて pH 5.0 に調整した後、水を加えて 1000 mL とした液に、メタノール 1000 mL を加える。

流量：プラゾシンの保持時間が約 9 分になるように調整する。

面積測定範囲：プラゾシンの保持時間の約 6 倍の範囲

→ 本品 20 mg を移動相 20 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100 mL とする。この液 1 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 10 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のプラゾシン以外のピーク面積は、標準溶液のプラゾシンのピーク面積の 2 倍より大きくない。また、試料溶液のプラゾシン以外のピークの合計面積は、標準溶液のプラゾシンのピーク面積の 5 倍より大きくない。

試験条件

検出器、カラム及びカラム温度は定量法の試験条件を準用する。：紫外吸光光度計（測定波長：254 nm）

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

カラム温度：25°C 付近の一定温度。

移動相：1-ペンタンスルホン酸ナトリウム 3.484 g 及びテトラメチルアンモニウムヒドロキシド 18mL を水 900 mL に溶かし、酢酸 (100) を加えて pH 5.0 に調整した後、水を加えて 1000 mL とした液に、メタノール 1000 mL を加える。

流量：プラゾシンの保持時間が約 9 分になるように調整する。

面積測定範囲：プラゾシンの保持時間の約 6 倍の範囲

⑥医薬品各条（化学薬品等） モサプリドクエン酸塩錠

確認試験（3）

本品を粉末とし、表示量に従いモサプリドクエン酸塩 ($C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$) 20 mg に対応する量を取り、メタノール 10 mL を加え、10 分間振り混ぜた後、ろ過する。ろ液を減圧で蒸発乾固し、残留物にピリジン/無水酢酸混液 (3 : 1) 5 mL を加えてよく振り混ぜ、30 分間放置するとき、液は赤褐色を呈する。

→ 本品を粉末とし、表示量に従いモサプリドクエン酸塩 ($C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$) 20 mg に対応する量を取り、メタノール 10 mL を加え、10 分間振り混ぜた後、ろ過する。ろ液を減圧で蒸発乾固し、残留物にピリジン/無水酢酸混液 (3 : 1) 5 mL を加えてよく振り混ぜ、30 分間放置するとき、液は赤褐色を呈する。

⑦医薬品各条（生薬等） サンシュユ

成分含量測定法

本品（別途乾燥減量〈5.0f〉を測定しておく）を細末以下にし、その約 1 g を精密に量り、共栓遠心沈殿管に入れ、薄めたメタノール (1 → 2) 30 mL を加えて 20 分間振り混ぜ、遠心分離し、上澄液を分取する。

→ 本品（別途乾燥減量〈5.0f〉を測定しておく）を細末細切以下にし、その約 1 g を精密に量り、共栓遠心沈殿管に入れ、薄めたメタノール (1 → 2) 30 mL を加えて 20 分間振り混ぜ、遠心分離し、上澄液を分取する。

⑧医薬品各条（生薬等） ボクソク

基原

本品はクヌギ *Quercus acutissima* Carruthers, コナラ *Quercus serrata* Murray, ミズナラ *Quercus mongolica* Fischer ex Ledebour var. *crispula* (Blume) Ohashi 又はアベマキ *Quercus variabilis* Blume (*Fagaceae*) の樹皮である。

→ 本品はクヌギ *Quercus acutissima* Carruthers, コナラ *Quercus serrata* Murray, ミズナラ *Quercus mongolica* Fischer ex Ledebour var. *crispula* (Blume) Ohashi 又はアベマキ *Quercus variabilis* Blume (*Fagaceae*) の樹皮である。

⑨医薬品各条（生薬等） ローヤルゼリー

基原

本品はヨーロッパミツバチ *Apis mellifera* Linné 又はトウヨウミツバチ *Apis indica* Radoszkowski (*Apidae*) の頭部にある分泌腺から分泌される粘稠性のある液又はそれを乾燥したものである。

本品は換算した生薬の乾燥物に対し、10-ヒドロキシ-2-(*E*)-デセン酸 4.0 ~ 8.0%を含む。

→ 本品はヨーロッパミツバチ *Apis mellifera* Linné 又はトウヨウミツバチ *Apis indica* Radoszkowski-*cerana Fabricius* (*Apidae*) の頭部にある分泌腺から分泌される粘稠性のある液又はそれを乾燥したものである。

本品は換算した生薬の乾燥物に対し、10-ヒドロキシ-2-(*E*)-デセン酸 4.0 ~ 8.0%を含む。

⑩医薬品各条（生薬等） ローヤルゼリー

貯法

保存条件 凍結を避け、10℃以下で保存する。

容器 気密容器

→ 保存条件 凍結を避け、-10℃以下で保存する。

容器 気密容器