

# 参考情報

## 参 考 情 報

### 1. アミノ酸分析法

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。

アミノ酸分析法は、たん白質、ペプチド、そ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をいう。たん白質及びペプチドはアミノ酸残基が共有結合で直鎖状に重合した高分子であり、そのアミノ酸配列はたん白質やペプチドの特性を規定している。たん白質は通常特定のコンフォメーションを持った折りたたみ構造をとる大きな分子と考えられる。一方、ペプチドは比較的小さな分子であり、2～3個のアミノ酸で構成されていることもある。アミノ酸分析法は、たん白質やペプチドの定量、同定、構造解析に利用でき、ペプチドマップ法におけるペプチド断片の評価、たん白質やペプチド中の異常アミノ酸の検出などにも利用できる。分析する前にたん白質又はペプチドを各構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アミノ酸分析操作は他の医薬品中の遊離アミノ酸の分析で行われている方法と同じであり、加水分解試料中のアミノ酸は一般に誘導体化して分析する。

#### 装 置

アミノ酸分析に用いる方法論は通常、試料中のアミノ酸のクロマトグラフィーによる分離に基づいている。最近の技法は専らアミノ酸分析用に作られた自動クロマトグラフィー装置を利用している。アミノ酸分析装置は、基本的にはカラム上でアミノ酸を分離するための移動相勾配を作成できる低圧又は高圧液体クロマトグラフィー装置である。装置にはプレカラム誘導体化で分析する以外はポストカラム誘導体化機能を備えていなければならない。検出器は利用する誘導体化の方法によって異なるが、通常紫外可視検出器か蛍光検出器が用いられる。記録計(例えば、インテグレーター)は検出器からのシグナルをアナログ信号に変換し、定量できるものを用いる。使用する装置はアミノ酸分析専用のものが望ましい。

#### 一般的注意

アミノ酸分析中、分析者は目立たないところでの汚染に常に注意を払う必要があり、高純度の試薬が必要となる(例えば、低純度の塩酸はグリシンの混入を招くことがある)。分析試薬類は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)用溶媒類のみを使用し、数週間ごとに定期的に交換すべきである。混入の可能性のある微生物や溶媒中に存在する異物は使用する前にろ過して除き、ふたをした容器に保存し、分析装置は直射日光の当たらない場所に設置する。

実験のやり方がアミノ酸分析の質を左右する。装置は実験室内の人通りの少ない場所に設置し、室内は清潔に保つこと。ピペット類は保守手順書に従って清潔にし、調整すること。ピペットチップはふたのある箱に保管し、素手でチップをつまんだりしないこと。実験者はパウダーの付いていないラテックス製の手袋を着用すること。埃がグリシン、セリン及びアラニンの含量を増加させることがあるので、試料バイアルの開け閉めの回数は制限すること。

良好な分析結果を得るにはよく手入れされた装置が必要である。分析装置が日常的に使用されている場合には、漏れ、検出器・ランプの安定性、カラムの性能を毎日チェックする。装置のすべてのフィルター及びその他の点検箇所は規定の保守管理表に従って清掃あるいは交換する。

#### 標準物質

分析に用いるアミノ酸の標準物質としては市販品が入手可能であり、通常、アミノ酸の混合水溶液となっている。アミノ酸組成を測定する場合、全体の操作が完全であることを示すために、たん白質又はペプチドの標準品/標準物質を対照として試料と共に分析する。この目的のためのたん白質としては高純度のウシ血清アルブミンが用いられる。

#### 装置の校正

アミノ酸分析装置の校正は通常、標準アミノ酸混液を分析して行い、各アミノ酸の感度係数や測定範囲を調べる。標準アミノ酸混液の各アミノ酸濃度は既知であるので、校正に当たっては、用いる分析方法で直線関係が得られると思われる濃度範囲内のいくつかの異なる濃度に標準アミノ酸混液を希釈し、これらについて試験を繰り返す。得られた各アミノ酸のピーク面積を希釈液中の各アミノ酸の既知濃度に対してプロットする。この結果から、あるアミノ酸のピーク面積がアミノ酸濃度と直線関係にある濃度範囲を調べることができる。正確で再現性のある結果を得るには、使用する分析方法での分析限界以内(例えば、直線範囲内)にある濃度の試料を調製することが重要である。

各アミノ酸の感度係数を調べるには、4～6種の濃度の標準アミノ酸について分析する。感度係数は標準液中に存在するアミノ酸 1 nmol 当たりの平均ピーク面積又は平均ピーク高さとして算出する。各アミノ酸の感度係数を校正ファイルに記録しておき、試料中のアミノ酸の算出に利用する。この計算はアミノ酸のピーク面積をそのアミノ酸の感度係数で除し、そのアミノ酸の nmol 数を求める。日常の分析では一点校正で十分である。しかしながら、校正ファイルは異常のないことを確認するために対照標準物質の分析によって十分に吟味され頻繁に更新されている必要がある。

#### 再現性

一貫した良好な分析結果は試験の再現性に注意を払う実験室から得られるものである。HPLC によるアミノ酸又はその誘導体の分離では、各アミノ酸に対応する多数のピークがクロマトグラム上にみられる。ピークの数が多いため、保持時間でピークを同定したり、定量のためにピーク領域を積分したりすることのできる分析システムが必要となる。一般的な再現性の評価では、標準アミノ酸溶液を調製し、同一標準液を用いて多数回(例えば、6回以上)分析を繰り返し、各アミノ酸の保持時間及びピーク面積の相対標準偏差(RSD)を求める。更に、実験者を変えた数日間にわたる複数回の測定で再現性の評価を行う。この場合、試料の取扱いに起因する変動も調べるため、標準液の希釈操作も毎回行う。標準たん白質(例えば、ウシ血清アルブミン)のアミノ酸組成の分析も再現性の評価の一部としてしばしば行われる。変動(すなわち、RSD)を評価することによって、その実験室から得られる分析値が管理されたものであることを確認するための限度値を設定することができる。最良の結果を得るためには、最も低い実際的な変動の限度値を設定することが望ましい。アミノ酸分析の変動を小さくするため

に注意すべき事柄には、試料の調製、試薬の品質や実験操作に起因するスペクトル妨害、装置の性能及び保守、データの解析とその解釈、実験者の技量や癖などがある。バリデーションは、関連するすべてのパラメーターについて十分に検討する。

#### 試料調製

アミノ酸分析の正確な結果を得るためには精製されたたん白質又はペプチド試料が必要である。緩衝液組成（例えば、塩類、尿素、界面活性剤）は分析に影響を与えることがあるので、分析の前に試料から取り除く必要があるが、一般にポストカラム誘導体化法はプレカラム誘導体化法ほどにはこれらの物質の影響を受けない。汚染の可能性を減少させ、回収率を高め、労力を減少させるためには、試料の処理操作の回数を少なくする方がよい。たん白質試料から緩衝液成分を除去する一般的な方法には、1) 逆相 HPLC 装置に試料を注入し、有機性の揮発性溶媒でたん白質を溶出させ、これを真空遠心分離で乾燥させる；2) 揮発性の緩衝液又は水に対して透析する；3) 緩衝液を遠心限外ろ過で揮発性の緩衝液又は水に置き換える；4) 有機溶媒（例えば、アセトン）でたん白質を沈殿させる；5) ゲルろ過、などがある。

#### 内標準物質

アミノ酸分析中での物理的及び化学的損失及び変化をチェックするために、内標準物質を用いることが推奨される。加水分解の前にたん白質溶液に正確な既知量の内標準物質を添加すると、たん白質溶液からのアミノ酸の一般的な回収率が内標準物質の回収率から得られる。しかし、たん白質中のアミノ酸の遊離又は分解の速度には違いがあるため、遊離アミノ酸の加水分解中の挙動はたん白質に含まれるアミノ酸と同じではない。したがって、加水分解中に生じる損失を補正するために内標準物質を用いるとき、信頼できる結果が得られないことがある。結果を解釈するとき、この点を考慮に入れる必要がある。試料の分析ごとの差異及び試液の安定性や流量の変動を補正するために加水分解後のアミノ酸混液に内標準物質を添加することもできる。理想的には、内標準物質は市販品として入手可能で安価な自然界に存在しない  $\alpha$ -アミノ酸がよい。しかも、加水分解に対して安定でなければならず、シグナル強度も濃度と直線関係にあり、他のアミノ酸と重ならない保持時間を持っていることが必要である。一般的に用いられる内標準物質にはノルロイシン、ニトロチロジン又は  $\alpha$ -アミノ酪酸がある。

#### たん白質の加水分解

たん白質及びペプチドのアミノ酸分析にはこれら試料の加水分解が必要である。加水分解用のガラス器具には誤った結果を避けるために極力清浄にしたものを使用する必要がある。加水分解管壁面の指紋や手袋のパウダーは汚染の原因となる。ガラス製加水分解管は、1 mol/L 塩酸中で 1 時間煮沸するか、硝酸又は塩酸/硝酸混液（1:1）に浸して洗浄する。洗浄した加水分解管は高純度の水で洗い、更に HPLC 用メタノールで洗う。その後、乾燥器で一夜乾燥し、使用するまで覆いをして保存する。ガラス容器を 500 °C で 4 時間乾熱して汚染物を除去してもよい。適当な使い捨ての実験用器具を用いることもできる。

酸加水分解は、アミノ酸分析の前にたん白質試料を加水分解する最も一般的な方法である。この加水分解方法はいくつかのアミノ酸を完全に又は部分的に破壊するため、分析結果に変動をもたらすことがある。トリプトファンは破壊され、セリンと

トレオニン是一部破壊され、メチオニンが酸化され、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ため、通常その回収率は低い）。加水分解容器の内部を適切な真空度（0.0267 kPa 以下）にするか不活性ガス（アルゴン）で置換すると酸化による破壊を抑えることができる。イソロイシンやバリンを含むペプチド結合のうち、Ile-Ile、Val-Val、Ile-Val 及び Val-Ile のアミド結合は一部しか切断されず、アスパラギンとグ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ミン酸になる。酸加水分解中にトリプトファン、アスパラギン及びグルタミンは消失するため、定量できるのは 17 種のアミノ酸に限られる。以下に述べる加水分解法のいくつかはこれらの問題に対処するために利用する。また、この加水分解法のいくつか（すなわち、方法 4 ~ 11）はシステイン、メチオニン、アスパラギン、グルタミンを他のアミノ酸に変換させる方法である。したがって、酸加水分解以外の方法を用いる前に、その方法を用いることの利点と問題点をよく比較検討しておく。

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ノ酸の濃度を分析するために、時間経過に沿った試験（すなわち、酸加水分解時間 24、48 及び 72 時間での分析）がしばしば行われる。不安定なアミノ酸（すなわち、セリンとトレオニン）の測定濃度を加水分解時間に対してプロットし、得られた直線を時間ゼロに外挿することによりそれらの濃度を決定することができる。時間経過に沿った加水分解試験は開裂の遅いアミノ酸（例えば、イソロイシンやバリン）に対しても用いられ、これらのアミノ酸の濃度がプラトーに達した点を調べ、これをこれらのアミノ酸の濃度とする。加水分解時間が長くなりすぎるとこのアミノ酸の濃度は減少しはじめるが、これはこの加水分解条件で分解することを示している。

時間経過に沿った試験方法に代わる方法として、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る。加水分解において、遊離アミノ酸はペプチド又はたん白質中の不安定なアミノ酸の分解速度を完全には再現できない。このことは特に開裂の遅いペプチド結合（例えば、Ile-Val 結合）についていえる。しかし、この方法によって破壊されるアミノ酸の量を測定することができる。マイクロ波による酸加水分解が利用されている。この方法は迅速ではあるが、特別な機器と注意が必要である。マイクロ波加水分解での至適条件はそれぞれの試料たん白質又はペプチドについて調べる必要がある。一般にこの方法での処理時間はわずか数分間であるが、1 分間の変動でも適切な結果をもたらさない（例えば、不安定なアミノ酸の不完全な加水分解や破壊）。数種のプロテアーゼを用いた完全たん白質消化も利用されているが、これは処理が複雑で、厳密な調節が必要である。そのため、一般にはたん白質よりもペプチドに適用される。

注：未知たん白質を初めて分析するときには、異なる加水分解時間や温度条件で実験して至適条件を決定する。

#### 方法 1

フェノールを含む塩酸を用いた酸加水分解がたん白質又はペプチドの加水分解に用いられる最も一般的な方法である。フェノールの添加はチロジンのハロゲン化を防止する。

加水分解液 フェノールを 0.1 ~ 1.0 % 含む 6 mol/L 塩酸。

### 操作法

**液相加水分解** 試料たん白質又はペプチドを加水分解管に入れ、乾燥する。(注：試料中の水分で加水分解用の塩酸が希釈されないように、試料を乾燥する。) 凍結乾燥たん白質 500  $\mu\text{g}$  当たり加水分解液 200  $\mu\text{L}$  を加え、ドライアイス-アセトン浴中で凍結させた後、減圧下で管を熔封する。酸化を防ぐため、通常 110  $^{\circ}\text{C}$  で 24 時間、減圧下又は不活性ガス置換下で試料を加水分解する。たん白質が完全に加水分解されない懸念がある場合は、長時間の加水分解 (例えば、48, 72 時間) についても調べる。

**気相加水分解** この方法は最も一般的な酸加水分解法の一つであり、試料が少量しか入手できない場合の微量分析に適している。塩酸からの試料の汚染も本法を用いることによって最小限に抑えられる。乾燥した試料の入ったバイアル瓶を適量の加水分解液を入れた容器の中に置く。このとき、加水分解液が試料の入ったバイアル瓶に入らないように注意する。容器の内部を不活性ガスで置換するか減圧 (0.0267 kPa 以下) にして、約 110  $^{\circ}\text{C}$  で 24 時間加熱する。気体状の酸が乾燥試料を加水分解する。試料バイアル瓶中での酸の凝結は最小限にする。加水分解後、試料を減圧乾燥して残留する酸を除く。

### 方法 2

加水分解によるトリプトファンの酸化は、メルカプトエタンスルホン酸を酸に用いることで減少させることができる。

**加水分解液** 2.5 mol/L メルカプトエタンスルホン酸溶液。

**気相加水分解** 試料たん白質又はペプチド約 1 ~ 100  $\mu\text{g}$  を加水分解管に入れ、乾燥する。この加水分解管を加水分解液約 200  $\mu\text{L}$  を入れたより大きなガラス管の中に入れ、この管を減圧 (約 0.0067 kPa) 下で熔封し、加水分解液を気化させる。これを 170 ~ 185  $^{\circ}\text{C}$  で約 12.5 分間加熱する。加水分解後、加水分解管を減圧下で 15 分間乾燥し、残留する酸を除く。

### 方法 3

加水分解によるトリプトファンの酸化はチオグリコール酸を還元剤として用いることによって防げる。

**加水分解液** 10 % トリフルオロ酢酸, 20 % チオグリコール酸及び 1 % フェノールを含む 7 mol/L 塩酸溶液。

**気相加水分解** 試料たん白質又はペプチド約 10 ~ 50  $\mu\text{g}$  を試料管中で乾燥する。この試料管を加水分解液約 200  $\mu\text{L}$  を入れたより大きなガラス管の中に入れ、この管を減圧 (約 0.0067 kPa) 下で密封してチオグリコール酸を気化させ、166  $^{\circ}\text{C}$  で約 15 ~ 30 分間加熱する。加水分解後、試料管を減圧下で 5 分間乾燥し、残留する酸を除く。この方法によるトリプトファンの回収率は用いる試料の量に依存する。

### 方法 4

たん白質の加水分解に先立ち、過ギ酸を用いてシステイン/シスチン及びメチオニンを酸化する。

**酸化液** ギ酸と 30 % 過酸化水素を 9:1 で混ぜ、1 時間室温に放置する。用時、調製する。

**操作法** 試料たん白質又はペプチドをギ酸 20  $\mu\text{L}$  に溶かし、50  $^{\circ}\text{C}$  で 5 分間加熱した後、酸化液 100  $\mu\text{L}$  を加え、10 ~ 30 分間放置する。この反応で、システインはシステイン酸に、メチオニンはメチオニンスルホンに変換される。過剰の試薬は真空遠心分離して試料から除く。ハロゲン化合物が存在するとチロジンの修飾が起こる。過ギ酸酸化したたん白質は方法 1 又は方法 2 で加水分解する。

### 方法 5

システイン/シスチンの酸化はアジ化ナトリウムを用いた液相加水分解中に行われる。

**加水分解液** 0.2 % のフェノールを含む 6 mol/L 塩酸にアジ化ナトリウムを最終濃度 0.2 w/v% になるように加える。フェノールはチロジンのハロゲン化を防止する。

**液相加水分解** 試料たん白質又はペプチドを約 110  $^{\circ}\text{C}$  で 24 時間加水分解する。この加水分解中に、試料中のシステイン/シスチンは加水分解液に含まれるアジ化ナトリウムによってシステイン酸に変換される。この方法は方法 4 よりもチロジンの回収率はよいが、メチオニンは定量的に回収されない。メチオニンは一部が酸化されて、メチオニンスルホキシド及びメチオニンスルホンに変わる。

### 方法 6

システイン/シスチンの酸化はジメチルスルホキシドで行われる。

**加水分解液** 0.1 ~ 1.0 % のフェノールを含む 6 mol/L 塩酸にジメチルスルホキシドを最終濃度 2 vol% になるように加える。

**気相加水分解** 試料たん白質又はペプチドを約 110  $^{\circ}\text{C}$  で 24 時間加水分解する。この加水分解中に、試料中のシステイン/シスチンは加水分解液に含まれるジメチルスルホキシドによってシステイン酸に変換される。ばらつきを少なくし、部分破壊を補正する方法として、1 ~ 8 mol のシステインを含む標準たん白質を酸化的加水分解して得られるシステイン酸の回収率を調べることが推奨される。たん白質又はペプチドの加水分解物からの回収率は、加水分解していないシステイン酸標準品からの回収率より一般に約 30 % 低い。ヒスチジン、メチオニン、チロジン及びトリプトファンも修飾されるので、本法では完全なアミノ酸組成分析は行えない。

### 方法 7

システイン/シスチンの還元及びアルキル化は気相ピリジルエチル化反応で行われる。

**還元液** ピリジン 83.3  $\mu\text{L}$ , 4-ビニルピリジン 16.7  $\mu\text{L}$ , トリブチルホスフィン 16.7  $\mu\text{L}$  及び水 83.3  $\mu\text{L}$  を適当な容器にとり、混和する。

**操作法** 試料たん白質又はペプチド (1 ~ 100  $\mu\text{g}$ ) を加水分解管にとり、この管をより大きなガラス管の中に入れる。大きいガラス管の中に還元液を入れ、減圧 (約 0.0067 kPa) 下で密封し、約 100  $^{\circ}\text{C}$  で 5 分間放置する。次に、加水分解管を取り出し、減圧デシケータ中で 15 分間乾燥し、残留する試薬を除く。ピリジルエチル化したたん白質又はペプチドは前記の方法で酸加水分解する。このピリジルエチル化反応をシステイン 1 ~ 8 モルを含む標準たん白質について同時に行い、ピリジルエチル化システインの回収率を補正する。ピリジルエチル化反応を長時間行うと、たん白質中の末端  $\alpha$ -アミノ基及びリジンの  $\epsilon$ -アミノ基が修飾される可能性がある。

### 方法 8

システイン/シスチンの還元及びアルキル化は液相ピリジルエチル化反応で行われる。

**原液** 次の 3 種類の原液を調製し、ろ過する。原液 A: 4 mmol/L エチレンジアミン四酢酸二ナトリウムを含む pH 8.5 の 1 mol/L トリス緩衝液, 原液 B: 8 mol/L 塩酸グアニジン溶液, 原液 C: 10 % 2-メルカプトエタノール溶液。

**還元液** 原液 B/原液 A 混液 (3:1) を調製し, 6 mol/L 塩酸グアニジンを含む 0.25 mol/L トリス緩衝液とする。

**操作法** 試料約 10  $\mu\text{g}$  を還元液 50  $\mu\text{L}$  に溶かし, 原液 C 約 2.5  $\mu\text{L}$  を加える。この液を窒素あるいはアルゴンの存在下で暗所に室温で 2 時間放置する。次に, この液に 4-ビニルピリジン約 2  $\mu\text{L}$  を加え, 更に 2 時間室温で暗所に放置してピリジルエチル化反応を行う。逆相 HPLC を用いてたん白質又はペプチド画分を集め, 脱塩する。脱塩した試料は酸加水分解する前に, 真空遠心分離で乾燥させる。

#### 方法 9

システイン/シスチンの還元及びアルキル化は液相カルボキシメチル化反応で行われる。

**原液** 方法 8 に従って調製する。

**カルボキシメチル化溶液** エタノール (95) 1 mL 当たりヨードアセタミド 100 mg を含む液を調製する。

**緩衝液** 方法 8 で調製した還元液を用いる。

**操作法** 試料を緩衝液 50  $\mu\text{L}$  に溶かし, 原液 C 約 2.5  $\mu\text{L}$  を加える。これを窒素又はアルゴンの存在下で暗所に室温で 2 時間放置する。次に, 総チオールの理論量の 1.5 倍量のカルボキシメチル化溶液を加え, 暗所に室温で更に 30 分間放置する。(注: たん白質のチオール含量が不明の場合には, たん白質 20 nmol 当たり 100 mmol/L ヨードアセタミド溶液 5  $\mu\text{L}$  を加える。) 反応は過剰の 2-メルカプトエタノールを加えて停止させる。たん白質又はペプチドの脱塩は逆相 HPLC による分離で行う。酸加水分解する前に, 集めた試料は真空遠心分離で乾燥させる。生成した S-カルボキシアミドメチルシステインは酸加水分解の過程で S-カルボキシメチルシステインに変化する。

#### 方法 10

システイン/シスチンはジチオジグリコール酸又はジチオジプロピオン酸と反応して混合ジスルフィドを生成する。(注: ジチオジグリコール酸又はジチオジプロピオン酸のいずれを用いるかはアミノ酸分析からどのような結果を望むかによる。)

**還元液** ジチオジグリコール酸 (又はジチオジプロピオン酸) の 0.2 mol/L 水酸化ナトリウム溶液 (1  $\rightarrow$  100) を調製する。

**操作法** 試料約 20  $\mu\text{g}$  を加水分解管に入れ, 還元液 5  $\mu\text{L}$  を加える。これに 2-プロパノール 10  $\mu\text{L}$  を加え, 真空遠心分離で水分を除去した後, 方法 1 により加水分解する。この方法の利点は, 他のアミノ酸残基が副反応によって誘導体化されず, また加水分解前の試料の脱塩が不必要な点である。

#### 方法 11

酸加水分解によってアスパラギンとグルタミンはそれぞれアスパラギン酸とグルタミン酸に変換され, アスパラギンとアスパラギン酸を合わせて *Asx* で表し, グルタミンとグルタミン酸を合わせて *Glx* で表す。たん白質又はペプチドはビス(1,1-トリフルオロアセトキシ)ヨードベンゼン (BTI) と反応し, 加水分解によってアスパラギン及びグルタミンはそれぞれジアミノプロピオン酸及びジアミノ酪酸に変化する。この変化によりアスパラギン酸及びグルタミン酸を含むたん白質又はペプチド中のアスパラギン及びグルタミンの含量を測定することができる。

**還元液** 次の 3 種類の溶液を調製し, ろ過する。溶液 A: 10 mmol/L トリフルオロ酢酸溶液, 溶液 B: 5 mol/L 塩酸

グアニジン及び 10 mmol/L トリフルオロ酢酸を含む水溶液, 溶液 C: 用時調製したビス(1,1-トリフルオロアセトキシ)ヨードベンゼンの *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 (9  $\rightarrow$  250)。

**操作法** 洗浄した加水分解管に試料約 200  $\mu\text{g}$  をとり, 溶液 A 又は溶液 B 2 mL 及び溶液 C 2 mL を加え, 減圧下で加水分解管を密封する。これを暗所で 60  $^{\circ}\text{C}$ , 4 時間加熱する。次にこの試料を水に対して透析し, 過剰の試薬を除く。透析した試料を同量の *n*-ブチル酢酸で 3 回抽出した後, 凍結乾燥する。このたん白質試料を前述した方法で酸加水分解する。ジアミノプロピオン酸及びジアミノ酪酸はアミノ酸分析で用いるイオン交換クロマトグラフィーでは通常リジンとは分離しない。したがって, アミノ酸分離モードでイオン交換クロマトグラフィーを行ったときは, アスパラギン及びグルタミンの含有量は非誘導体化酸加水分解と BTI 誘導体化酸加水分解で得られたアスパラギン酸及びグルタミン酸の量の差として求められる。(注: トレオニン, メチオニン, システイン, チロジン及びヒスチジンの測定値は BTI 誘導体化によって変動することがある。したがって, これらのアミノ酸の組成を求める場合は, BTI を用いない加水分解法を行う必要がある。)

#### アミノ酸分析の方法論とその基本原理

アミノ酸の分析には多くの方法があり, どの方法を選ぶかは測定に要求される感度に依存する。一般に, 用いられているほぼ半数の方法はイオン交換クロマトグラフィーで遊離アミノ酸を分離した後に誘導体化 (例えば, ニンヒドリンや *o*-フタルアルデヒドによる誘導体化) して検出するポストカラム法である。この方法は塩類や尿素などの少量の緩衝液成分を含む試料に利用することができ, 1 分析当たり通常 5  $\sim$  10  $\mu\text{g}$  のたん白質試料を必要とする。その他の方法は一般に遊離アミノ酸を誘導体化 (例えば, フェニルイソチオシアネート, 6-アミノキノイル-*N*-ヒドロキスクシニミジルカルバメイト, *o*-フタルアルデヒド, (ジメチルアミノ) アゾベンゼンスルホニルクロリド, 9-フルオレニルメチルクロロギ酸, 7-フルオロ-4-ニトロベンゾ-2-オキサ-1,3-ジアゾールなどによる誘導体化) した後に逆相 HPLC で分離するプレカラム法である。この方法は感度が非常に高く, 通常 1 分析当たり 0.5  $\sim$  1.0  $\mu\text{g}$  のたん白質試料でよいが, 試料中の塩類の影響を受けやすい。更に, 複数のアミノ酸誘導体を生じ, 結果の解釈を複雑にする可能性がある。操作上の変動に対して, 一般にポストカラム法の方がプレカラム法に比べて影響を受けにくい。

次に掲げる方法がアミノ酸の定量分析に利用できる。これらの方法に用いる装置及び試薬類は市販されている。これらの方法には, 試液の調製法, 反応の操作法, クロマトグラフィーのシステムなどが異なる多くの変法がある。特定のパラメーターは実際に使用する装置や操作によって変わってくる。多くの実験室では各方法の持つ利点を利用するために複数の分析方法を用いている。これらの各方法では, アナログ信号がデータ取り込み装置によって視覚化され, 定量するためにピーク面積が計算される。

#### 方法 1 ニンヒドリンによるポストカラム検出法

ポストカラムでニンヒドリンにより検出するイオン交換クロマトグラフィーは定量的アミノ酸分析に利用される最も一般的な方法の一つである。通例, より複雑な生体試料の分析には  $\text{Li}^+$  を基本とした陽イオン交換系を利用し,  $\text{Na}^+$  を基本とした陽イオン交換系はたん白質の加水分解で得られる単純なアミノ

酸混合物（通常 17 種のアミノ酸成分を含む）の分析に用いられる。イオン交換カラム上でのアミノ酸の分離は pH 及びイオン強度の変化を組み合わせで行われる。分離を良くするために温度の勾配変化もしばしば使用される。

アミノ酸がニンヒドリンと反応すると、特徴的な紫色又は黄色を呈する。イミノ酸以外のアミノ酸は紫色を呈し、波長 570 nm に吸収の極大を示す。プロリンのようなイミノ酸は黄色を呈し、波長 440 nm に吸収の極大を示す。カラムから溶出したアミノ酸とニンヒドリンの反応は 440 nm と 570 nm の両波長で記録し、得られたクロマトグラムはアミノ酸組成の決定に利用される。

検出限界はほとんどのアミノ酸で約 10 pmol であるが、プロリンでは約 50 pmol である。20 pmol から 500 pmol の範囲で相関係数 0.999 以上の良好な直線性が得られる。良好な組成値を求めるには、加水分解前の量として 1  $\mu$ g 以上のたん白質試料を用いるのがこの分析方法にとって最も適している。

#### 方法 2 OPA によるポストカラム蛍光検出法

*o*-フタルアルデヒド (OPA) はチオール化合物の存在下で一級アミンと反応し、強い蛍光を持つイソインドール化合物を生成する。この反応は、イオン交換クロマトグラフィーによるアミノ酸分析のポストカラム誘導体化法として利用される。アミノ酸の分離は方法 1 と同じ原理である。この方法を用いたアミノ酸分析装置とその試薬は市販されている。また、この方法には多くの変法がある。

OPA は二級アミン（プロリンなどのイミノ酸）とは反応しないので、OPA と反応するように二級アミンを次亜塩素酸ナトリウムで酸化し、蛍光誘導体を生成させる。強酸性陽イオン交換カラムを用いて遊離アミノ酸を分離し、続いて次亜塩素酸ナトリウムで酸化し、OPA 及び *N*-アセチル-L-システインや 2-メルカプトエタノールのようなチオール化合物を用いて誘導体化する。 $\alpha$ -アミノ酸の誘導体化は次亜塩素酸ナトリウムの影響をほとんど受けない。

イオン交換カラムでのアミノ酸の分離は pH 及びイオン強度の変化を組み合わせで行う。溶出したアミノ酸を OPA で誘導体化した後、反応物を蛍光検出器に通過させる。OPA-誘導体化アミノ酸の蛍光強度は励起波長 348 nm、蛍光波長 450 nm で測定する。

検出限界はほとんどのアミノ酸誘導体で数 10 pmol のレベルである。数 pmol から数 10 nmol の範囲で直線性が得られる。良好な組成値を求めるには、加水分解前の量として 500 ng 以上の試料で分析を始めるのがこの方法にとって最も適している。

#### 方法 3 PITC プレカラム誘導体化法

フェニルイソチオシアネート (PITC) はアミノ酸と反応してフェニルチオカルバミル (PTC) 誘導体を生成する。この誘導体は波長 245 nm で高感度に検出することができる。そのため、アミノ酸を PITC で誘導体化し、逆相 HPLC で分離した後に紫外分光光度計で検出し、アミノ酸組成を分析する。

誘導体化されたアミノ酸は、試薬を減圧下で除いた後、乾燥して凍結すれば数週間は安定に保存することができる。装置に注入するために溶解したものは、冷所に保存すれば、3 日間はクロマトグラフ上での目立った変化は起こらない。

ODS カラムを用いた逆相 HPLC での PTC-アミノ酸の分離はアセトニトリル濃度と緩衝液のイオン強度の変化を組み合

わせて行う。カラムから溶出した PTC-アミノ酸は波長 254 nm で検出する。

検出限界はほとんどのアミノ酸誘導体で 1 pmol である。20 pmol から 500 pmol の範囲で相関係数 0.999 以上の良好な直線性が得られる。良好な組成値を求めるには、加水分解前の量として 500 ng 以上の試料を用いるのがこの分析方法にとって最も適している。

#### 方法 4 AQC プレカラム誘導体化法

カラムに導入する前にアミノ酸を 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メイト (AQC) で誘導体化し、逆相 HPLC で分離した後に蛍光光度計で検出する方法である。

AQC はアミノ酸と反応して安定な蛍光性尿素誘導体 (AQC-アミノ酸) を生成する。AQC-アミノ酸は逆相 HPLC で容易に分析できる。したがって、AQC でアミノ酸を誘導体化し、逆相 HPLC で分離することによって、アミノ酸組成を分析することができる。

ODS カラムでの AQC-アミノ酸の分離はアセトニトリル濃度と塩濃度の変化を組み合わせで行う。この誘導体の蛍光は励起波長 250 nm、蛍光波長 395 nm で選択的に検出できるので、反応液を直接カラムに注入しても蛍光試薬の主要な副生成物である 6-アミノキノリンの妨害はほとんど受けない。過剰の試薬は直ちに 6-アミノキノリン、*N*-ヒドロキシスクシンイミド及び二酸化炭素に加水分解されるので ( $t_{1/2} < 15$  秒)、1 分後にはもはや誘導体化反応は起こらない。

AQC-アミノ酸のピーク面積は反応液を室温で放置しても少なくとも 1 週間は変化しない。この誘導体は非常に安定であるので、自動分析装置で一晩中分析することができる。

検出限界はシステイン以外のアミノ酸で約 40 ~ 320 fmol であり、システインの検出限界は約 800 fmol である。2.5 ~ 200  $\mu$ mol/L の範囲で相関係数 0.999 以上の良好な直線性が得られる。良好なデータは、試料たん白質又はペプチド 30 ng に対応する加水分解物の分析で得られる。

#### 方法 5 OPA プレカラム誘導体化法

カラムに導入する前にアミノ酸を *o*-フタルアルデヒド (OPA) で誘導体化し、逆相 HPLC で分離した後に蛍光光度計で検出する方法である。この方法では二級アミンのアミノ酸（例えば、プロリン）は検出しない。

OPA はチオール試薬の共存下で一級アミンと反応し、強い蛍光を持つイソインドール化合物を生成する。2-メルカプトエタノールや 3-メルカプトプロピオン酸がチオール化合物として用いられる。OPA はそれ自体が蛍光を持たないので、妨害ピークは現れない。更に、速やかに反応することに加えて、水によく溶け、水溶液での安定性が高いことから、誘導体化と分析を自動化しやすい。この自動化には試料と試薬を混合するためのオートサンプラーを使用する。しかし、二級アミンと反応しないことが大きな欠点であり、この方法では二級アミンとして存在するアミノ酸（例えば、プロリン）が検出できない。この欠点を補うために、方法 7 又は方法 8 の分析法を組み合わせで行う。

OPA でプレカラム誘導体化したアミノ酸は逆相 HPLC で分離する。OPA-アミノ酸誘導体は不安定であるので、HPLC での分離と分析は誘導体化した後直ちに行う。HPLC にはアミノ酸誘導体を検出するために蛍光検出器を取り付ける。OPA-アミノ酸誘導体の蛍光強度は励起波長 348 nm、蛍光波

長 450 nm で測定する。

検出限界は 50 fmol 以下と言われているが、実際の分析における限界は 1 pmol である。

#### 方法 6 DABS-Cl プレカラム誘導体化法

アミノ酸を(ジメチルアミノ)アゾベンゼンスルホニクロリド(DABS-Cl)で誘導体化し、逆相 HPLC で分離して可視光で検出する方法である。

DABS-Cl はアミノ酸の標識に用いる発色性試薬である。DABS-Cl で標識したアミノ酸(DABS-アミノ酸)は非常に安定であり、波長 436 nm に極大吸収を示す。

19 種の天然にあるすべてのアミノ酸の DABS 誘導体は、アセトニトリルと緩衝液からなるグラジエント溶出系を用いた逆相 HPLC の ODS カラムで分離することができる。カラムから分離して溶出した DABS-アミノ酸は可視領域の波長 436 nm で検出する。

この方法はプロリンのようなイミノ酸も他のアミノ酸と同程度の感度で測定できる。また、「たん白質加水分解」の項の方法 2 に示した加水分解法、すなわちメルカプトエタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸又はメタンスルホン酸のようなスルホン酸類でたん白質又はペプチドを加水分解することによって、DABS-Cl 誘導体化法はトリプトファンも同時に定量できる。アスパラギンやグルタミンのような酸に不安定なアミノ酸も、「たん白質加水分解」の項の方法 11 に示したたん白質又はペプチドの BTI 処理でそれぞれをジアミノプロピオン酸及びジアミノ酪酸に変換することによって分析することができる。

非たん白質性アミノ酸であるノルロイジンは、 $\alpha$ -アミノ酸のピークと重なって溶出するので、本法の内標準物質としては使用できない。ニトロチロジンはいずれのアミノ酸ピークとも重ならないので、内標準物質に使用できる。

DABS-アミノ酸の検出限界は約 1 pmol である。2 ~ 5 pmol の各 DABS-アミノ酸が信頼性を持って定量的に測定でき、1 分析当たり DABS 化したたん白質加水分解物 10 ~ 30 ng が必要である。

#### 方法 7 FMOC-Cl プレカラム誘導体化法

9-フルオレニルメチルクロロギ酸(FMOC-Cl)によりアミノ酸を誘導体化し、これを逆相 HPLC で分離して蛍光で検出する方法である。

FMOC-Cl は一級アミンと二級アミンの両方と反応し、強い蛍光を持つ物質を生成する。アミノ酸と FMOC-Cl の反応は水溶液中、緩やかな条件下で進行し、30 秒で反応は完了する。この誘導体は安定であるが、ただヒスチジン誘導体だけは分解していく。FMOC-Cl はそれ自身が蛍光を持っているが、過剰のこの試薬と蛍光性副生成物は FMOC-アミノ酸を消失させることなく除くことができる。

FMOC-アミノ酸は ODS カラムを用いた逆相 HPLC で分離される。この分離は、酢酸塩緩衝液/メタノール/アセトニトリル混液(5:4:1)から酢酸塩緩衝液/アセトニトリル混液(1:1)に直線的に変化させるグラジエント溶出で行われ、20 種のアミノ酸誘導体は 20 分で分離される。カラムから溶出した各誘導体は励起波長を 260 nm、蛍光波長を 313 nm に設定した蛍光光度計で検出される。

検出限界は数 fmol である。0.1 ~ 50  $\mu$ mol/L の範囲でほとんどのアミノ酸は直線性を示す。

#### 方法 8 NBD-F プレカラム誘導体化法

7-フルオロ-4-ニトロベンゼン-2-オキサ-1,3-ジアゾール(NBD-F)によりアミノ酸を誘導体化し、これを逆相 HPLC で分離して蛍光で検出する方法である。

NBD-F は一級アミンと二級アミンの両方と反応し、強い蛍光を持つ物質を生成する。アミノ酸は NBD-F と 60 °C で 5 分間加熱することによって誘導体化される。NBD-アミノ酸誘導体は、アセトニトリルと緩衝液の混液からなるグラジエント溶出系を用いることによって逆相 HPLC の ODS カラムで分離され、17 種のアミノ酸誘導体は 35 分で分離される。 $\epsilon$ -アミノカプロン酸はクロマトグラム領域の平坦部に溶出するので、内標準物質として使用できる。カラムから溶出した各誘導体は励起波長を 480 nm、蛍光波長を 530 nm に設定した蛍光光度計で検出される。

この方法の感度は、OPA と反応しないプロリンを除いて、OPA プレカラム誘導体化法(方法 5)の感度とほとんど同じであり、OPA と比べて NBD-F の方が都合がよいかもれない。各アミノ酸の検出限界は約 10 fmol である。最終の標識反応溶液中に約 1.5  $\mu$ g のたん白質加水分解物が含まれていれば、分析することができる。

#### データの計算と解析

たん白質又はペプチドの加水分解物中のアミノ酸含量を測定するときには、酸加水分解の段階でトリプトファンとシステインが分解されていることに注意する必要がある。セリンとスレオニンは酸加水分解により一部が分解され、イソロイシンとバリンは一部しか遊離されないことがある。メチオニンは酸加水分解中に酸化を受け、また、あるアミノ酸(例えば、グリシンやセリン)は外部から混入しやすい。気相加水分解で反応容器中を適切な真空度(0.0267 kPa 以下)にするか、又は不活性ガス(アルゴン)で置換すると酸化による破壊の程度を低くすることができる。したがって、たん白質又はペプチドの加水分解物中のシステイン、トリプトファン、トレオニン、イソロイシン、バリン、メチオニン、グリシン及びセリンの定量値は変動しやすく、その解析にはより一層の検討と考察が必要である。

#### 計 算

アミノ酸のモル% アミノ酸のモル%とは、たん白質中の 100 アミノ酸残基当たりの特定アミノ酸残基数である。この値は試験するたん白質の分子量が明らかでないときのアミノ酸分析データを評価するのに有用である。この情報はたん白質又はペプチドの同定やその他の目的に利用できる。それぞれの分析方法に従って得られたピークを注意深く同定し、面積を測定する。試料中の各アミノ酸のモル%を次式により計算する。

$$100r_i/r$$

$r_i$ : 個々のアミノ酸のピーク面積から求めた量 (nmol)

$r$ : 試料中の全アミノ酸のピーク面積から求めた量 (nmol) の合計

得られた各アミノ酸のモル%を既知たん白質のそれと比較することにより試料たん白質を同定することができる。

未知たん白質試料 このデータ解析法は、アミノ酸分析データを用いて未知たん白質試料のたん白質濃度を推定するのに利用できる。次式により回収された各アミノ酸の質量 ( $\mu$ g) を計算する。

$mM_w/1000$ 
 $m$  : 回収されたアミノ酸の量 (nmol)

 $M_w$  : ペプチド結合で除かれた水分子の質量を補正したアミノ酸の平均分子量

回収されたアミノ酸の質量の総計は、部分的又は完全に破壊されたアミノ酸を適切に補正した後のたん白質の総質量の推定値となる。未知たん白質の分子量が SDS-PAGE や質量分析で判れば、そのアミノ酸組成が予測できる。次式により各アミノ酸の残基数を計算する。

 $m/(1000M/M_{wt})$ 
 $m$  : 回収されたアミノ酸の量 (nmol)

 $M$  : たん白質の総質量 ( $\mu\text{g}$ )

 $M_{wt}$  : 未知たん白質の分子量

**既知たん白質試料** このデータ解析法は、分子量とアミノ酸組成が既知のたん白質試料のアミノ酸組成及びたん白質濃度をアミノ酸分析データを用いて調べるのに利用できる。分析しようとするたん白質のアミノ酸組成が明らかなきには、あるアミノ酸の回収率は良好であるが、他のアミノ酸の回収率が完全又は部分的な破壊（例えば、トリプトファン、システイン、トレオニン、セリン、メチオニン）やペプチド結合の不完全開裂（すなわち、イソロイシンとバリンの開裂）又は遊離アミノ酸の外部からの混入（すなわち、グリシンやセリンの混入）のために必ずしも十分でない場合にこの解析法を活用することができる。

回収率の最も良いアミノ酸はそのたん白質を代表しているもので、そのアミノ酸がたん白質を定量するのに利用される。一般に回収率の良いアミノ酸にはアスパラギン酸/アスパラギン、グルタミン酸/グルタミン、アラニン、ロイシン、フェニルアラニン、リジン、アルギニンがある。これら回収率の良いアミノ酸の種類は各自の分析装置での経験によって変わる。回収率の良い各アミノ酸の量 (nmol 数) をそのアミノ酸の理論量で除し、回収率の良い各アミノ酸に基づいたたん白質量を求め、これらの値を平均する。回収率の良い各アミノ酸によって求めたたん白質量は平均値に対して均等に分布していなければならない。平均値から大きくはずれた値は除外する。通常、平均値からの偏差が 5% を超えるものは除外の対象と考えられる。残りの値から平均値を再計算して試料のたん白質量を求める。各アミノ酸の含量を計算で求めた平均たん白質量で除して試料のアミノ酸組成を求める。

相対組成誤差 (%) を次式により計算する。

 $100m/m_s$ 
 $m$  : アミノ酸の実測値 (アミノ酸残基当たりの nmol)

 $m_s$  : 当該アミノ酸の理論量

平均相対組成誤差は各アミノ酸の相対組成誤差の絶対値の平均であり、通常、トリプトファン及びシステインはこの計算からは除かれる。この平均相対組成誤差はアミノ酸分析の全過程が適切に行われたかどうかについての重要な情報となる。たん白質試料のアミノ酸組成と既知組成との一致性は試料中のたん白質の同定と純度の保証に利用できる。

## 2. アリストロキア酸について

アリストロキア酸は、ウマノスズクサ科の植物に含有されている成分で、腎障害を引き起こすことが疑われている。また、発がん性があるとの報告もある（参考参照）。

日本薬局方に定められた基原及び部位の生薬を使用していれば問題はないが、国によっては異なる植物を類似した生薬名で呼称している場合等もあり、また、諸外国においては日本薬局方に適合しない製品が流通していることから、生薬・漢方薬の使用に当たっては、アリストロキア酸を含む植物の混入がないように原料の確認等に留意する必要がある。第十四改正日本薬局方第一追補以降、使用部位として植物の根及び根茎が規定されているサイシンに、アリストロキア酸を含む可能性のある地上部が混入する場合を考慮し、純度試験にアリストロキア酸 I の分析法が規定された。ボウイ、モクツウ、モッコウでは、規定された基原植物を用いていれば、アリストロキア酸の混入は考えられないが、上述した理由から、アリストロキア酸 I を含む生薬が流通する可能性がある。その場合、サイシンの純度試験を準用することで、アリストロキア酸の混入の有無について試験を行うことが可能となる。

参考：2000 年 7 月医薬品・医療用具等安全性情報 (No.161)

New England Journal of Medicine (June 8, 2000)

Mutation Research 515, 63-72 (2002)

## 3. 胃腸薬の pH 試験法

胃腸薬の pH 試験法は、制酸の効果を標榜する胃腸薬を 0.1 mol/L 塩酸の一定量中で一定時間かき混ぜ、この液の pH を求める試験法である。胃腸薬の pH は、製剤の用法及び用量の 1 回服用量（1 回服用量に幅がある場合には、最小の 1 回服用量をいう）に対応する量を取り、次の方法により試験を行うとき得られる pH 値で示す。

### 試料の調製

固体製剤で製剤総則散剤の規定に適合するものは、そのまま試料とする。ただし、分包されているものは、その 20 包以上を取り、その内容物の質量を精密に量り、1 回服用量当たりの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 包以上を取り、その内容物の質量を精密に量り、1 回服用量当たりの内容物の平均質量を算出した後、粉末とし、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 回服用量以上を取り、粉末とし、試料とする。カプセル剤、錠剤などは、その 20 回服用量以上を取り、その質量を精密に量り 1 回服用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、粉末とし、試料とする。

液体製剤は、よく振り混ぜ、試料とする。

### 操作法

ファクターを 1.000 に調整した 0.1 mol/L 塩酸 50 mL 又はこれに対応する 0.1 mol/L 塩酸の容量を正確に量り、100 mL のビーカーに入れ、マグネチックスターラー及びマグネチックスターラー回転子（長さ 35 mm、径 8 mm）を用い、1 分間に約 300 回転の割合でかき混ぜながら、これに試料の 1



服用用量を正確に量って加え、10 分後の pH を pH 測定法により測定する。ただし、操作中、液温を  $37 \pm 2^\circ\text{C}$  に保つ。

#### 4. 遺伝子解析による微生物の迅速同定法

本法は、医薬品の製造工程管理試験や出荷判定試験において検出される微生物（細菌及び真菌）を遺伝子解析法によって種又は属レベルで同定又は推定する手法を示す。無菌試験や無菌製造工程で検出された汚染微生物の同定は、汚染原因の究明に役立つ。また、医薬品製造区域や医薬品原料等から検出される微生物の種類についての知見は、微生物学的に安全な医薬品を製造する上で重要である。微生物の同定法は、微生物固有の形態や生理・生化学性状、菌体成分の解析等を組み合わせて、分類階級の上位から下位に進めていく表現形質解析法が広く用いられてきた。表現形質による微生物同定用キットも数多く市販されているが、医薬品製造原料や環境から検出される微生物の中には、同定できないものも多い。また、表現形質による同定法は、一般に専門知識が必要な上、結果の判定が客観性に欠ける恐れがある。微生物の進化の歴史はリボソーム RNA (rRNA) に記録されているとされており、近年の微生物分類学ではこの記録をもとに、系統発生的に区分する手法が採用されている。本法は、細菌については、16S rRNA の高度可変領域の一部、真菌については 18S rRNA と 5.8S rRNA 間の spacer 領域 (ITS1) の遺伝子配列を自動解析し、データベースと照合することによって微生物を迅速に同定又は推定する手法を示す。なお、本法は他の同定法にとって代わるものではない。また、本法に示した方法は、用いる装置や材料、実施者の経験などによって変更可能である。

また、本法に示した以外の遺伝子領域も合理性があれば使用可能である。

#### 装置

##### (1) DNA 自動解析装置

DNA の塩基配列を読み取る（シーケンシング）装置で、ゲル板法やキャピラリー法など、種々の機種がある。

##### (2) DNA 増幅装置

被検菌の標的 DNA の増幅 (PCR) に用いる。また、PCR 産物をシーケンシング試薬で標識するためにも用いる。

#### 操作法

以下、操作法の一例を示す。

##### 1. 鋳型 DNA の調製

同定対象とする細菌又は真菌は純培養されていることが重要である。被検菌が集落の場合は、1.5 mL 遠心チューブに被検菌処理液を 0.3 mL 入れ、これに滅菌竹串などで集落の一部（カビの場合は、ごく少量）をとり懸濁させる。被検菌が液体培養物の場合は、1.5 mL 遠心チューブに培養物を 0.5 mL とり、10000 rpm で 10 分間遠心後、上清を除去し、残留物に被検菌処理液を 0.3 mL 入れて懸濁させる。ヒーターを用いて懸濁液を  $100^\circ\text{C}$  で 10 分間加熱する。細菌、酵母類は一般に、加熱処理物でも PCR はかかるが、カビは加熱処理後、攪拌機や超音波処理で菌体を破壊した上で DNA 抽出を行った方が良い。

##### 2. PCR

PCR 反応液に加熱処理した菌液の上清又は DNA 抽出物を

2  $\mu\text{L}$  加え、細菌の場合は 10F/800R プライマーセット、真菌の場合は ITS1F/ITS1R プライマーセットを添加して以下の条件で PCR を行う。 $94^\circ\text{C}$ , 30 秒  $\rightarrow$   $55^\circ\text{C}$ , 60 秒  $\rightarrow$   $72^\circ\text{C}$ , 60 秒の反応を 30 サイクル。細菌の場合は約 800 bp, 真菌の場合は菌種により約 150 ~ 470 bp の DNA 断片が増幅生成する。PCR を行う際には、陰性対照（菌液の代わりに水）を置くこと。

##### 3. PCR 産物の検出

反応終了後の PCR 液 5  $\mu\text{L}$  を 1  $\mu\text{L}$  のローディング緩衝液と混合し、1.5 w/v% アガロースゲルのウェルに添加し、1 倍 TAE 緩衝液を用いて電気泳動する。この際、適当な DNA サイズマーカーも並行して泳動する。泳動後、トランスイルミネーター（主波長：312 nm）で観察し、鮮明な 1 本の標的サイズバンドが得られていることを確認する。複数のバンドが確認された場合には、標的バンドを切り出し、適当な市販 DNA 抽出キットを用いて DNA の抽出を行う。

##### 4. PCR 産物の精製

未反応物 (dNTP やプライマーなど) を除去するための方法としてはいろいろある。採用する方法のプロトコルに従って精製する。

##### 5. 精製 DNA の定量

精製 DNA 量を分光光度計で測定する場合には、 $1 \text{ OD}_{260 \text{ nm}} = 50 \mu\text{g}/\text{mL}$  で換算する。

##### 6. 精製 PCR 産物の標識

DNA 解析装置又はそのプログラムに合った蛍光標識シーケンシング試薬を用い、PCR 産物を標識する。

##### 7. シーケンシング反応物の精製

1.5 mL 遠心チューブに薄めたエタノール (7  $\rightarrow$  10) を 75  $\mu\text{L}$  入れ、反応終了物を移す。水中に 20 分間放置後、15000 rpm で 20 分間遠心する。遠心終了後、上清を除去し、薄めたエタノール (7  $\rightarrow$  10) 250  $\mu\text{L}$  を加え、15000 rpm で 5 分間遠心する。上清を除去し、乾燥させる。

##### 8. 塩基配列の解析

DNA 解析装置やシーケンシング試薬に合った方法で処理した試料を DNA 解析装置にセットし、塩基配列を読み取る。得られた塩基配列を BLAST 検索によりデータベースと照合する。

#### 判定

一般に、得られた塩基配列とデータベースとが 90 % 以上合致した場合、以下のように判定できる。

1. 細菌の場合は、10F プライマーで読み取った最初から 50 ~ 350 領域の約 300 塩基を BLAST を用いて検索し、上位にランクされた菌種を被検菌と同一種又は近縁種と判定する。
2. 真菌の場合は、ITS1F プライマーで読み取った領域を BLAST を用いて検索し、上位にランクされた菌種を被検菌と同一種又は近縁種と判定する。

#### 試薬・試液

(1) エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム試液, 0.5 mol/L

エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム二水和物 18.6 g を水に溶かし、100 mL とする。

(2) トリス緩衝液, 1 mol/L, pH 8.0

2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール 24.2

g を水に溶かし，0.2 mol/L 塩酸試液を加え，pH を 8.0 に調整した後，水を加えて 200 mL とする。

(3) TE 緩衝液

pH 8.0 の 1 mol/L トリス緩衝液 1.0 mL に 0.5 mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム試液 0.2 mL を加えた後，水を加えて 100 mL とする。

(4) 被検菌処理液

Triton X-100 を 1 vol% 含む TE 緩衝液を小分けし，使用時まで凍結保存する。

(5) PCR 反応液

10 倍緩衝液*	5 $\mu$ L
dNTP 溶液** (各 2.5 mmol/L)	4 $\mu$ L
10 $\mu$ mol/L センスプライマー	1 $\mu$ L
10 $\mu$ mol/L アンチセンスプライマー	1 $\mu$ L
耐熱性 DNA ポリメラーゼ (1 U/ $\mu$ L)	1 $\mu$ L
水	36 $\mu$ L

\*10 倍緩衝液

2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3- プロパンジオール・塩酸 (pH 8.4)	100 mmol/L
塩化カリウム	500 mmol/L
塩化マグネシウム	20 mmol/L
ゼラチン	0.1 g/L

\*\*dNTP 溶液 (dGTP, dATP, dCTP, dTTP の等モル混合液)

dGTP (2'-デオキシグアノシン 5'-トリフォス フェート，ナトリウム塩)	2.5 mmol/L
dATP (2'-デオキシアデノシン 5'-トリフォス フェート，ナトリウム塩)	2.5 mmol/L
dCTP (2'-デオキシシチジン 5'-トリフォス フェート，ナトリウム塩)	2.5 mmol/L
dTTP (2'-デオキシチミジン 5'-トリフォス フェート，ナトリウム塩)	2.5 mmol/L

なお，これらの成分を有する適当な製品を記載に従って用いてもよい。

(6) シークエンシング試薬

シークエンシング方式には，プライマーを標識するダイプライマー (dye-primer) 法，dNTP ターミネーターを標識するダイターミネーター (dye-terminator) 法など，種々の方法がある。DNA 自動解析装置やプログラムに合った適切な試薬キットを使用する。

(7) TAE 緩衝液，50 倍濃縮

2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール 242 g に酢酸 (100) 57.1 mL，0.5 mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム試液 100 mL 及び水を加えて溶かし，1000 mL とする。

(8) 1 倍 TAE 緩衝液

使用時，50 倍濃縮 TAE 緩衝液を水で 50 倍に希釈したものを 1 倍 TAE 緩衝液という。

(9) アガロースゲル

アガロース 1.5 g に 50 倍濃縮 TAE 緩衝液 2.0 mL，臭化エチジウム (3,8-diamino-5-ethyl-6-phenylphenanthridinium bromide) 溶液 (1  $\rightarrow$  100) 10  $\mu$ L，及び水 100 mL を加えて加熱して溶かした後，60  $^{\circ}$ C に冷却し，アガロースゲルを調製する。

(10) ローディング緩衝液，6 倍濃縮

プロモフェノールブルー 0.25 g，キシレンシアノール FF 0.25 g 及びエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム二水和物 1.63 g を水 50 mL に溶かし，グリセリン 30 mL を加え，水を加えて 100 mL とする。

(11) PCR 用プライマー

微生物	プライマー	塩基配列
細菌	10F	5'-GTTTGATCCTGGCTCA-3'
	800R	5'-TACCAGGGTATCTAATCC-3'
真菌	ITS1F	5'-GTAACAAGGT(T/C)TCCGT-3'
	ITS1R	5'-CGTTCTTCATCGATG-3'

5. 医薬品の残留溶媒ガイドライン，残留溶媒試験法及び医薬品各条記載例

1. 医薬品の残留溶媒ガイドライン

「医薬品の残留溶媒ガイドライン」(平成10年 3 月30日 医薬審第 307 号)を参照する。

「医薬品の残留溶媒ガイドライン」に規定されている限度値は，患者の安全のために勧告された残留溶媒の許容量である。医薬品中の残留溶媒は，特別な場合を除き，この勧告値を超えることは望ましくない。したがって，医薬品の製造業者は，「医薬品の残留溶媒ガイドライン」に規定されている限度値に留意して，残留溶媒試験法に準じて自社製品の試験を行い，製造する医薬品の品質を確保することが肝要である。

2. 残留溶媒試験法

試験法

一般試験法に規定する残留溶媒試験法を用いる。

国際調和

欧州薬局方 (EP) 及び米国薬局方 (USP) に収載されている残留溶媒試験法 (EP: Residual solvents, USP: Organic volatile impurities) を用いて試験を行うことができる。ただし，医薬品各条の記載形式は，日本薬局方の定めにより行う。

3. 医薬品各条の記載例

残留溶媒を試験するときの医薬品各条における記載形式の代表例を示す。ただし，ここに示す例は，あくまで記載例であり，その他の適切な条件を用いることを妨げるものではない。日本薬局方原案作成要領に従って医薬品各条 (案) を作成することが肝要である。

1) 試験項目名，試料及び標準品 (基準物質) 採取量，試料溶液及び標準溶液の調製方法，ガスクロマトグラフへの注入量，計算式及び内標準溶液の調製方法の記載例

残留溶媒 (又は残留溶媒名) 本品約 0.200 g を精密に量り，内標準溶液 5 mL を正確に加えて溶かし，更に水を加えて正確に 20 mL とし，試料溶液とする。必要ならば，ろ過，又は遠心分離する。別にあらかじめ水 50 mL を入れた容器に， $\bigcirc$   $\bigcirc$  基準物質 (残留溶媒名) 0.10 g を精密に量り込み，水を加えて正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り，水を加えて正確に 100 mL とする。この液 2 mL を正確に量り，内標準溶液 5 mL を正確に加え，更に水を加えて 20 mL とし，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 1  $\mu$ L につき，

次の条件でガスクロマトグラフィーのヘッドスペース法により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対する〇〇〇（被検物質）のピーク面積の比  $Q_T$  及び  $Q_S$  を求める。〇〇〇の量は〇〇〇ppm 以下である。

被検残留溶媒の量 ( $\mu\text{g}$ )

$$= \text{〇〇〇基準物質の量} (\mu\text{g}) \times \frac{Q_T}{Q_S}$$

内標準溶液  $\triangle\triangle\triangle$ の $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$ 溶液 (1 → 1000)

## 2) ヘッドスペース試料導入装置の操作条件の記載例

### ヘッドスペース装置の操作条件 (1)

バイアル内平衡温度	80 °C 付近の一定温度
バイアル内平衡時間	60 分間
注入ライン温度	85 °C 付近の一定温度
キャリアーガス	窒素
加圧時間	30 秒間
試料注入量	1.0 mL

### ヘッドスペース装置の操作条件 (2)

バイアル内平衡温度	105 °C 付近の一定温度
バイアル内平衡時間	45 分間
注入ライン温度	110 °C 付近の一定温度
キャリアーガス	窒素
加圧時間	30 秒間
試料注入量	1.0 mL

### ヘッドスペース装置の操作条件 (3)

バイアル内平衡温度	80 °C 付近の一定温度
バイアル内平衡時間	45 分間
注入ライン温度	105 °C 付近の一定温度
キャリアーガス	窒素
加圧時間	30 秒間
試料注入量	1.0 mL

## 3) ガスクロマトグラフィーの試験条件及びシステム適合性の記載例

試験条件には、通例、検出器、カラム、カラム温度、キャリアーガス、流量及び面積測定範囲を、システム適合性には、通例、検出の確認、システムの性能及びシステムの再現性など試験に必要な事項を規定する。試験条件及びシステム適合性は、必要に応じて次のように記載する。

表記の方法 試験条件及びシステム適合性の表記方法を次に示す。

### 試験条件

検出器：「水素炎イオン化検出器」のように規定する。  
 カラム：「内径 0.3 mm、長さ 30 m のフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコール 20 M を厚さ 0.25  $\mu\text{m}$  で被覆する。」のように、カラム内径 $\times$ mm 及び長さ $\times$ m、カラム材質、固定相液体の名称、固定相の厚さ ( $\times$   $\mu\text{m}$ ) などを規定する。ただし、カラムの内径及び長さ、並びに固定相の厚さ又は粒径は、試験法設定根拠となるデータを得たときの数値を記載する。  
 カラム温度：「 $\times$  °C 付近の一定温度」又は「40 °C を 20 分間、その後、毎分 10 °C で 240 °C まで昇温し、240 °C を 20 分間保持する。」のように規定する。  
 キャリヤーガス：「ヘリウム」のように規定する。

流量：「□□□の保持時間が約〇分になるように調整する。」又は、「35 cm/秒」のように規定する。なお、流量は、試験方法の設定根拠となるデータを得たときの設定流量を記載する。

面積測定範囲：「空気ピークの後から□□□の保持時間の約 $\times$ 倍の範囲」のように規定する。

### システム適合性

検出の確認：「標準溶液 $\times$ mL を正確に量り、□□□を加えて正確に $\times$ mL とする。この液 $\times$  $\mu\text{L}$  から得た□□□のピーク面積が、標準溶液の□□□のピーク面積の $\times\sim$  $\times$ % になることを確認する。」のように規定する。検出の確認は、純度試験において規格値を試料溶液の特定ピークのピーク面積が標準溶液の〇〇のピーク面積の $\times/\times$ 以下 ( $<1$ ) で判定する場合など、「システムの再現性」のみでは、試験システムの適合性の確認が不十分な場合に規定する。

システムの性能：「□□□ $\times$ g 及び $\triangle\triangle\triangle$  $\times$ g を〇〇〇 $\times$ mL に溶かす。この液 $\times$  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で操作するとき、□□□、 $\triangle\triangle\triangle$ の順に流出し、その分離係数は $\times$ 以上であり、□□□のピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ $\times$ 段以上、 $\times$ 以下である。」のように規定する。システムの性能は、すべての試験方法に規定する。通例、溶出順及び分離度、更に必要な場合（ピークが非対称である等の場合）には、シンメトリー係数を規定する。なお、溶出順及び分離度に代えて分離係数及び理論段数を規定してもよい。また、適切な分離対象物質がない場合には、被検成分の理論段数及びシンメトリー係数等で規定しても差し支えない。

システムの再現性：「システム適合性試験用溶液 $\times$  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で試験を $\times$ 回繰り返すとき、□□□のピーク面積の相対標準偏差は $\times$ % 以下である。」のように規定する。システムの再現性は、定性的な試験以外のすべての場合に規定する。

### 試験条件及びシステム適合性の記載具体例

#### 操作条件 (1)

##### 試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 0.53 mm、長さ 30 m のフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフィー用 6 % シアノプロピルフェニル-メチルシリコンポリマーを厚さ 3  $\mu\text{m}$  に被覆する。なお、必要ならば、ガードカラムを使用する。

カラム温度：40 °C を 20 分間、その後、必要ならば毎分 10 °C で 240 °C まで昇温し、240 °C を 20 分間保持する。

注入口温度：140 °C 付近の一定温度

検出器温度：250 °C 付近の一定温度

キャリアーガス：ヘリウム

流量：35 cm/秒

スプリット比：1 : 5

##### システム適合性

システムの性能：標準溶液につき、上記の条件で試験す

るとき、それぞれのピークの分離度は 1.0 以上である。(注：被検物質が複数の場合)

システムの再現性：標準溶液につき、上記の条件で試験を 3 回繰り返すとき、被検物質のピーク面積の相対標準偏差は 15 % 以下である。

#### 操作条件 (2)

##### 試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 0.53 mm、長さ 30 m のフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフィー用 5 % フェニルメチルシリコンポリマーを厚さ約 5  $\mu\text{m}$  に被覆する。なお、必要ならば、内径 0.53 mm、長さ 5 m のフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフィー用 5 % フェニルメチルシリコンポリマーを被覆したガードカラムを使用する。

カラム温度：35 $^{\circ}\text{C}$  を 5 分間、その後、毎分 8 $^{\circ}\text{C}$  で 175 $^{\circ}\text{C}$  まで昇温し、必要ならば、次に毎分 35 $^{\circ}\text{C}$  で 260 $^{\circ}\text{C}$  まで昇温する。その後、260 $^{\circ}\text{C}$  を 16 分間保持する。

注入口温度：70 $^{\circ}\text{C}$  付近の一定温度

検出器温度：260 $^{\circ}\text{C}$  付近の一定温度

キャリアーガス：ヘリウム

流量：35 cm $^3$ /秒

スプリット比：スプリットレス

##### システム適合性

システムの性能：標準溶液につき、上記の条件で試験するとき、それぞれのピークの分離度は 1.0 以上である。(注：被検物質が複数の場合)

システムの再現性：標準溶液につき、上記の条件で試験を 3 回繰り返すとき、被検物質のピーク面積の相対標準偏差は 15 % 以下である。

#### 操作条件 (3)

##### 試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 0.32 mm、長さ 30 m のフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコール 20 M を厚さ 0.25  $\mu\text{m}$  で被覆する。なお、必要ならば、ガードカラムを使用する。

カラム温度：50 $^{\circ}\text{C}$  を 20 分間、必要ならば、その後、毎分 6 $^{\circ}\text{C}$  で 165 $^{\circ}\text{C}$  まで昇温し、165 $^{\circ}\text{C}$  を 20 分間保持する。

注入口温度：140 $^{\circ}\text{C}$  付近の一定温度

検出器温度：250 $^{\circ}\text{C}$  付近の一定温度

キャリアーガス：ヘリウム

流量：35 cm $^3$ /秒

スプリット比：1 : 5

##### システム適合性

システムの性能：標準溶液につき、上記の条件で試験するとき、それぞれのピークの分離度は 1.0 以上である。(注：被検物質が複数の場合)

システムの再現性：標準溶液につき、上記の条件で試験を 3 回繰り返すとき、被検物質のピーク面積の相対標準偏差は 15 % 以下である。

## 6. SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法

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。

SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法は生物薬品中のたん白質の特性解析、及び純度試験や定量試験に用いられる。

特に生物薬品中のたん白質の同定及び均一性の評価に適した分析法である。また、たん白質のサブユニットの分子量の測定並びに精製たん白質のサブユニット組成の決定に日常的に用いられる。

既成のゲル及び試薬類が広く市販されているが、これらの市販品を用いた場合でも同等の結果が得られ、かつ、後述するバリデーションを行い、その基準に適合する限り、以下の方法に代わって利用して差し支えない。

### 1. ポリアクリルアミドゲルの特性

ポリアクリルアミドゲルの分子ふるい効果は、隣接するポリアクリルアミド鎖と交差結合するビスアクリルアミドによって形成される繊維と孔の三次元的網目構造により得られる。この重合反応は過硫酸アンモニウム及び  $N,N,N',N'$ -テトラメチルエチレンジアミン (TEMED) からなるフリーラジカル生成系により触媒される。

ゲルのアクリルアミド濃度が増加すると有効孔径は減少する。ゲルの有効孔径は分子ふるい効果によって実験的に求められる。すなわち、巨大分子の移動を妨げる程度によって決められる。利用できるアクリルアミドの濃度には限界がある。高濃度ではゲルが壊れやすく取り扱いが難しい。ゲルの孔径が減少するに従い、たん白質のゲル中の移動速度は減少する。アクリルアミドの濃度を調整して孔径を調節することによって、本法の解像度を目的たん白質に対して最適化させることができる。このようにゲルの物理的な性質はアクリルアミドとビスアクリルアミドの濃度によって定まる。

ゲルの組成に加え、たん白質の状態も電気泳動の移動度を決定する重要な要因となる。たん白質の電気泳動による移動度は荷電する基の pK 値及びたん白質分子のサイズに依存する。また移動度は支持材料の性質と同様に、緩衝液の種類、濃度及び pH、又は温度及び電界強度などによっても影響を受ける。

### 2. 変性条件下ポリアクリルアミドゲル電気泳動

以下に例示する方法は質量 14000 ~ 100000 ダルトンの単量体ポリペプチドの分析に適用するものである。いろいろな技術 (例えばグラジエントゲル、特殊な緩衝液系等) によってこの質量範囲を広げることは可能であるが、ここでは触れない。

ドデシル硫酸ナトリウム (SDS) を用いる変性条件下でのポリアクリルアミドゲル電気泳動法 (SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法) は、たん白質性生物薬品の品質評価に最も一般的に利用される電気泳動法であり、以下の方法もこれを中心に記述する。一般に、たん白質を電気泳動により分析する際には、たん白質をポリペプチドの各サブユニットに解離させ、また凝集を最少にするような条件にしたポリアクリルアミドゲル中で分析を行う。通常はたん白質をゲルに添加する前に強陰イオン界面活性剤である SDS と熱により解離させる。変性したポリペプチドは SDS と結合して負に荷電し、たん白質の種類とは無関係に一定の電荷-質量比を示す。SDS の結合量はほとんどの場合ポリペプチドの分子量に比例しており、そのアミノ酸配列に依存しないため、SDS-ポリペプチド複合体はゲル中をポリペプチドのサイズに依存した移動度で移動する。

生じた SDS-ポリペプチド複合体の電気泳動による移動度は、すべての複合体分子について質量に対して同じ関数関係にあるとみなされる。SDS-複合体は低分子量複合体の方が高分子量のものより速く陽極に向かって移動すると想定できる。したがって、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法での相対移動度からたん白質の分子量を測定することができ、またゲル中で単一のバンドになることが高純度の証明となる。

しかしながら、N-又はO-糖鎖のようにポリペプチド骨格への修飾が生じるものについては、SDSが糖に対してはポリペプチドと同様には結合しないため、たん白質の見掛けの分子量に大きく影響する。そのため電荷-質量比は一定にならない。このように翻訳後に修飾を受けたたん白質の場合、見掛けの分子量はポリペプチドの質量を反映してはいない。

#### 1) 還元条件

ポリペプチドのサブユニットと三次元構造は多くの場合 S-S 結合により保持されている。還元条件下での SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法の目的は、S-S 結合を還元してこの構造を破壊したたん白質を電気泳動することにある。2-メルカプトエタノールやジチオスレイトール (DTT) 等で処理してたん白質を完全に変性、解離させると、ポリペプチドの骨格がほどけた状態で SDS との複合化が起こる。このような条件下では、ポリペプチドのサブユニットの分子量は適当な分子量マーカーがあれば直線回帰により求めることができる。

#### 2) 非還元条件

試験目的によっては、たん白質をサブユニットペプチドへ完全に解離させたくない場合がある。2-メルカプトエタノールや DTT のような還元剤による処理をしなければ、S-S 結合は完全に保持されたままとなり、たん白質はオリゴマーとして保持される。SDS-たん白質オリゴマー複合体はそれらの SDS-サブユニットポリペプチド複合体より移動速度は遅い。その上、非還元たん白質は SDS によって完全には飽和されないため、SDS と一定の質量比では結合しない。このため、完全に還元変性させたポリペプチドの分子量の測定に比べて非還元条件下での SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法による分子量の測定はより複雑である。なぜなら、分子量を正確に比較するには標準物質と試料の双方が類似した形状である必要があるからである。一方、ゲル中で単一バンドに染色されることは、高純度であることの証明になる。

### 3. 不連続緩衝液系ゲル電気泳動の特徴

たん白質の混合物を分析するための最も一般的な電気泳動法は、二種の異なるゲルを連結する方法、すなわち、分離 (下層) ゲルと濃縮 (上層) ゲルからなる不連続な緩衝液系ゲルを用いる方法である。この二種のゲルは孔径、pH 及びイオン強度において異なっている。更に、ゲル中と電極緩衝液で異なる移動イオンが用いられる。緩衝液系の不連続性によって、大容量の試料溶液でも濃縮ゲル中で濃縮され、結果として分離度が高まる。電圧をかけると試料溶液が存在するところで電圧が低下し、これによってたん白質が濃縮ゲル中に導入される。電極緩衝液からグリシンイオンがたん白質に続いて濃縮ゲル中に入る。移動の速い塩素イオンを先端に、これと比して移動が遅いグリシンイオンを後端とする移動界域が速やかに形成される。この先端イオンと後端イオンの境界間に高電圧が局所的に生じ、SDS-たん白質複合体は濃縮層を形成し、塩素イオン層及びグリシンイオン層の間を泳動する。添加した試料溶液の層高に関

係なく、すべての SDS-たん白質複合体はごく狭い範囲に濃縮され、極めて限定された高密度たん白質の薄い層として分離ゲル中に入る。孔径の大きな濃縮ゲルはほとんどのたん白質の移動を妨げず、主として対流防止物質として働いている。分離ゲルの孔径はより小さいので、濃縮ゲルと分離ゲルの境界面でたん白質の移動速度は急激に低下する。分離ゲル中ではゲルのマトリックスによる分子ふるい効果によってたん白質の移動速度は低下し続ける。グリシンイオンはたん白質を追い越し、トリスヒドロキシメチルアミノメタンとグリシンにより形成された均一な pH 域に移動する。分子ふるい効果により SDS-たん白質複合体はそれぞれの分子量に従って分離される。

### 4. 垂直不連続緩衝液系 SDS-ポリアクリルアミドゲルの調製

#### 1) ゲル形成カセットの組立て

ガラス板 2 枚 (サイズ: 例えば 10 cm × 8 cm)、ポリテトラフルオロエチレン製サンプルコウム、スパーサー 2 個及びシリコーンゴム管 (直径: 例えば 0.6 mm × 35 cm) をマイルドな洗剤で洗い、水で十分にゆすぐ。ペーパータオル又はティッシュで水分をとる。スパーサー及びシリコーンゴム管に非シリコーン性グリースを塗る。このスパーサーをガラス板の両短端側に端から 2 mm 離し、更にゲルの底部に相当する長端側の端から 2 mm 離れた位置に取り付ける。次に片方のスパーサーに沿ってガラス板にシリコーンゴム管を取り付け始める。注意しながらスパーサーの下部でシリコーンゴム管を曲げてガラス板の長端側に向ける。長端側のシリコーンゴム管を指で押さえながらもう片方の短端側へ曲げて、取り付ける。2 枚目のガラス板をきちんと置き、手で押さえる。両短端側を 2 個ずつの留め金で固定する。ガラス板の長端側を 4 個の留め金で固定してゲル枠の底部を形成させる。シリコーンゴム管がガラス板の端に沿って取り付けられ、留め金で固定したときに押し出されていないことを確認する。

#### 2) ゲルの調製

不連続緩衝液系 SDS-ポリアクリルアミドゲルでは、両ゲルのアクリルアミド-ビスアクリルアミドの組成、緩衝液及び pH が異なるので、分離ゲル液を注ぎ、ゲルを形成させた後に濃縮ゲル液を注ぐ。

分離ゲルの調製: 表 1 に示した量に従って、目的濃度の分離ゲルを調製するのに必要なアクリルアミドを含む溶液適量を三角フラスコ中で調製する。表に示した順序で組成成分を混和する。過硫酸アンモニウム溶液及び TEMED を加える前に、混和した液を必要に応じてセルロースアセテート膜 (孔径: 0.45  $\mu\text{m}$ ) を用い吸引ろ過する; ろ過中に気泡が生じなくなるまでろ過装置を振りながら減圧する。表 1 に従って適量の過硫酸アンモニウム溶液及び TEMED を加え、振り混ぜ、直ちにゲル形成枠の 2 枚のガラス板の間に注ぐ。濃縮ゲルのための十分なスペース (サンプルコウムの歯の長さプラス 1 cm) を残しておく。この液の上にピペットを用いてイソブタノール飽和水を注意して載せる。これを室温で垂直に放置してゲルを重合させる。

濃縮ゲルの調製: 分離ゲルの重合が完了 (約 30 分) した後、イソブタノール層を捨て、ゲル上部を水で数回洗ってイソブタノール及び非重合のアクリルアミドを取り除く。ゲルの上部からできる限り水分を流し去り、更に残る水分をペーパータオルの端などで取り除く。

表 2 に示した量に従って、目的に応じた濃度のアクリルア

ミドを含む溶液の適当量を三角フラスコ中で調製する。示された順序で組成成分を混和する。過硫酸アンモニウム溶液及び TEMED を加える前に、混和した液を必要に応じてセルロースアセテート膜（孔径：0.45  $\mu\text{m}$ ）を用い吸引ろ過する；ろ過中に気泡が生じなくなるまでろ過装置を振りながら減圧する。表 2 に従って適量の過硫酸アンモニウム溶液及び TEMED を加え、振り混ぜ、直ちにゲル形成枠の 2 枚のガラス板の間にある分離ゲルの上に直接注ぐ。直ちに気泡が入らぬよう注意しながら清潔なサンプルコウムを濃縮ゲル液中に差し込む。更に濃縮ゲル液をサンプルコウムのスペースが完全に満たされるよう加える。これを室温で垂直に放置してゲルを重合させる。

### 3) 電気泳動装置へのゲルの取り付け及び泳動分離

ゲルの重合が完了した後（約 30 分）、サンプルコウムを注意して取り除き、直ちに水又は SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動用緩衝液で溝をゆすぎ、非重合アクリルアミドを除去する。必要ならば先端を鈍化した皮下注射針で濃縮ゲルの溝をまっすぐに直す。片方の短端側の留め金をはずし、注意してシリコーンゴム管を取り除き、再び留め金を付ける。反対側についても同様に操作する。ゲル底部からシリコーンゴム管を取り除く。このゲルを泳動装置に取り付け、泳動緩衝液を上部及び下部の緩衝液槽に入れる。ガラス板間のゲル底部の気泡を取り除く。この操作を行うには曲がった注射針をつけた注射筒を用いるとよい。緩衝液系の不連続性が壊れるので、試料液等を添加する前に予備泳動を行ってはならない。試料等の液を添加する前に SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動用緩衝液でゲルの溝を注意してゆすぐ。適切な試料用緩衝液を用いて試料液及び標準液を調製し、各条の規定に従って処理する。各々の液の適量を濃縮ゲルの溝に添加する。各電気泳動装置に適した条件を用いて泳動を開始する。各電気泳動装置に応じた表面積及び厚さの異なるゲルを市販品として入手することもできる。最適な分離を得るためには泳動時間及び電流/電圧は泳動装置により変更する必要がある。分離ゲル中へ色素の先端が移動していることを確認する。色素がゲルの下部に到達したら、泳動を停止する。ゲル部を装置からはずし、ガラス板を取り除く。スパーサーを取り除き、濃縮ゲルを除去した後、直ちに染色操作に入る。

### 5. ゲル中のたん白質の検出

クーマシー染色はバンド当たり 1 ~ 10  $\mu\text{g}$  のたん白質量が検出できる最も一般的な染色法である。銀染色はゲル中のたん白質の染色に最も鋭敏な方法で、10 ~ 100 ng を含むバンドの検出が可能である。ゲル染色はすべて適切な容器中で静かに振り混ぜながら室温で行う。ゲル染色では指紋も染色されるので手袋をしなければならない。

#### 1) クーマシー染色

十分な量のクーマシー染色試液中にゲルを浸し、少なくとも 1 時間染色する。染色試液を取り除く。

十分な量の脱色試液でゲルを脱色する。染色されたたん白質のバンドが透明な背景に明瞭に区別できるようになるまで脱色試液を数回交換する。ゲルの脱色が進めば進むほど、より少ないたん白質量を検出できるようになる。2 ~ 3 g の陰イオン交換樹脂若しくは少量のスポンジ片を脱色試液の中に入れて脱色を速めることができる。

注：この操作で用いられる酸-アルコール液はゲル中のたん白質を完全には固定しない。したがってゲルの染色及び脱色の

操作中に分子量の低いたん白質は多少とも失われることがある。クーマシー染色試液中に浸す前にゲルを固定用トリクロロ酢酸試液中に 1 時間放置することにより耐久性の固定が得られる。

#### 2) 銀染色

ゲルを十分な量の固定試液に浸し、1 時間放置する。固定試液を除去し、新しい固定試液を加え、少なくとも 1 時間又は可能なら一夜放置する。固定試液を捨て、ゲルを水中で 1 時間洗う。ゲルを 1 vol% グルタルアルデヒド溶液中に 15 分間浸し、水で 2 回 15 分間ずつ洗う。次に暗所で新鮮な銀染色用硝酸銀試液中に 15 分間浸した後、5 分間ずつ 3 回水で洗う。十分に染色されるまで現像試液中に約 1 分間ゲルを浸し、更に停止試液中で 15 分間放置して現像する。ゲルを水で洗う。

### 6. 染色した SDS-ポリアクリルアミドゲルの乾燥

使用する染色方法に応じて、ゲルの前処理法が異なる。クーマシー染色したのものでは、脱色後少なくとも 2 時間濃グリセリン溶液（1 → 10）中にゲルを放置する（一夜放置してもよい）。銀染色の場合には、最後の洗浄の後に濃グリセリン溶液（1 → 50）中に 5 分間浸す。

次に、多孔性のセルロースフィルム 2 枚を水に浸し、5 ~ 10 分間放置する。一方のフィルムを乾燥用枠にのせる。注意してゲルを取り上げ、そのフィルム上に置く。気泡をとり除き、ゲルの周囲に 2 ~ 3 mL の水を注ぎ、その上にもう 1 枚のフィルムをのせ、気泡を取り除く。乾燥用枠を組み立て、オープン中又は室温で乾燥するまで放置する。

### 7. 分子量の測定

たん白質の分子量はそれぞれの移動度を分子量既知のいくつかのマーカータン白質のそれと比較して算出する。一様に染色するように混和された分子量既知のマーカータン白質の混合物がゲルのキャリブレーション用に市販されている。各種の分子量範囲のものが入手できる。分子量既知のマーカータン白質の濃厚原液を適切な試料緩衝液で希釈し、測定しようとするたん白質試料と同一のゲルに添加する。

泳動の完了後、直ちに泳動イオンの先端を確認するためマーカ色素であるプロモフェノールブルーの位置に印をつける。これにはゲルの端に切れ込みを入れる、若しくは墨汁に浸した針でゲルを刺すという方法がある。染色後、各たん白質のバンド（マーカータン白質及び試料）について分離ゲルの上端からの移動距離を測定する。各たん白質の移動距離をマーカ色素の移動距離で割る。このようにして得られた移動距離はたん白質の（マーカ色素に対する）相対移動度と呼ばれ、 $R_f$  として表される。マーカータン白質の相対分子量 ( $M_r$ ) の対数を  $R_f$  値に対してプロットする。このグラフはわずかに S 字状になることに注意すること。未知のたん白質の分子量は直線回帰分析によって、又は未知試料で得られた相対移動度がグラフの直線部分に位置する場合には  $R_f$  に対する  $\log M_r$  の曲線に内挿することによって求めることができる。

### 8. 実施した試験の適合性（バリデーション）

分子量マーカーの先端がマーカ色素の移動距離の 80 % 部分まで移動し、また必要とされる分離範囲（例えば、目的物質とその二量体又は目的物質とその類縁物質をカバーする範囲）において、分子量の対数値と  $R_f$  値をプロットするとき、7. に述べたような直線関係にあることが示された場合以外は、試験は無効である。その他、試料溶液についてはそれぞれの各

表 1 分離ゲルの調製

溶液の組成		各溶液の容量 (mL)/ゲル容量							
		5 mL	10 mL	15 mL	20 mL	25 mL	30 mL	40 mL	50 mL
6 % ア ク リ ル ア ミ ド	水	2.6	5.3	7.9	10.6	13.2	15.9	21.2	26.5
	アクリルアミド溶液 <sup>(1)</sup>	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	8.0	10.0
	1.5 mol/L トリス溶液 (pH 8.8) <sup>(2)</sup>	1.3	2.5	3.8	5.0	6.3	7.5	10.0	12.5
	100 g/L SDS <sup>(3)</sup>	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	100 g/L APS <sup>(4)</sup>	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	TEMED <sup>(5)</sup>	0.004	0.008	0.012	0.016	0.02	0.024	0.032	0.04
8 % ア ク リ ル ア ミ ド	水	2.3	4.6	6.9	9.3	11.5	13.9	18.5	23.2
	アクリルアミド溶液 <sup>(1)</sup>	1.3	2.7	4.0	5.3	6.7	8.0	10.7	13.3
	1.5 mol/L トリス溶液 (pH 8.8) <sup>(2)</sup>	1.3	2.5	3.8	5.0	6.3	7.5	10.0	12.5
	100 g/L SDS <sup>(3)</sup>	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	100 g/L APS <sup>(4)</sup>	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	TEMED <sup>(5)</sup>	0.003	0.006	0.009	0.012	0.015	0.018	0.024	0.03
10 % ア ク リ ル ア ミ ド	水	1.9	4.0	5.9	7.9	9.9	11.9	15.9	19.8
	アクリルアミド溶液 <sup>(1)</sup>	1.7	3.3	5.0	6.7	8.3	10.0	13.3	16.7
	1.5 mol/L トリス溶液 (pH 8.8) <sup>(2)</sup>	1.3	2.5	3.8	5.0	6.3	7.5	10.0	12.5
	100 g/L SDS <sup>(3)</sup>	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	100 g/L APS <sup>(4)</sup>	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	TEMED <sup>(5)</sup>	0.002	0.004	0.006	0.008	0.01	0.012	0.016	0.02
12 % ア ク リ ル ア ミ ド	水	1.6	3.3	4.9	6.6	8.2	9.9	13.2	16.5
	アクリルアミド溶液 <sup>(1)</sup>	2.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	16.0	20.0
	1.5 mol/L トリス溶液 (pH 8.8) <sup>(2)</sup>	1.3	2.5	3.8	5.0	6.3	7.5	10.0	12.5
	100 g/L SDS <sup>(3)</sup>	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	100 g/L APS <sup>(4)</sup>	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	TEMED <sup>(5)</sup>	0.002	0.004	0.006	0.008	0.01	0.012	0.016	0.02
14 % ア ク リ ル ア ミ ド	水	1.4	2.7	3.9	5.3	6.6	8.0	10.6	13.8
	アクリルアミド溶液 <sup>(1)</sup>	2.3	4.6	7.0	9.3	11.6	13.9	18.6	23.2
	1.5 mol/L トリス溶液 (pH 8.8) <sup>(2)</sup>	1.2	2.5	3.6	5.0	6.3	7.5	10.0	12.5
	100 g/L SDS <sup>(3)</sup>	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	100 g/L APS <sup>(4)</sup>	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	TEMED <sup>(5)</sup>	0.002	0.004	0.006	0.008	0.01	0.012	0.016	0.02
15 % ア ク リ ル ア ミ ド	水	1.1	2.3	3.4	4.6	5.7	6.9	9.2	11.5
	アクリルアミド溶液 <sup>(1)</sup>	2.5	5.0	7.5	10.0	12.5	15.0	20.0	25.0
	1.5 mol/L トリス溶液 (pH 8.8) <sup>(2)</sup>	1.3	2.5	3.8	5.0	6.3	7.5	10.0	12.5
	100 g/L SDS <sup>(3)</sup>	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	100 g/L APS <sup>(4)</sup>	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	TEMED <sup>(5)</sup>	0.002	0.004	0.006	0.008	0.01	0.012	0.016	0.02

- (1) アクリルアミド溶液：30 % アクリルアミド/ビスアクリルアミド (29:1) 溶液  
(2) 1.5 mol/L トリス溶液 (pH 8.8)：1.5 mol/L トリス塩酸塩緩衝液溶液  
(3) 100 g/L SDS：100 g/L ドデシル硫酸ナトリウム溶液  
(4) 100 g/L APS：100 g/L 過硫酸アンモニウム溶液。過硫酸アンモニウムはフリーラジカルを生成してアクリルアミドとビスアクリルアミドの重合を促す。過硫酸アンモニウムは次第に分解するので、溶液は用時調製すること。  
(5) TEMED：N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン

表 2 濃縮ゲルの調製

溶液の組成	各溶液の容量 (mL)/ゲル容量							
	1 mL	2 mL	3 mL	4 mL	5 mL	6 mL	8 mL	10 mL
水	0.68	1.4	2.1	2.7	3.4	4.1	5.5	6.8
アクリルアミド溶液 <sup>(1)</sup>	0.17	0.33	0.5	0.67	0.83	1.0	1.3	1.7
1.0 mol/L トリス溶液 (pH 6.8) <sup>(2)</sup>	0.13	0.25	0.38	0.5	0.63	0.75	1.0	1.25
100 g/L SDS <sup>(3)</sup>	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05	0.06	0.08	0.1
100 g/L APS <sup>(4)</sup>	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05	0.06	0.08	0.1
TEMED <sup>(5)</sup>	0.001	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006	0.008	0.01

- (1) アクリルアミド溶液：30 % アクリルアミド/ビスアクリルアミド (29:1) 溶液  
(2) 1.0 mol/L トリス溶液 (pH 6.8)：1 mol/L トリス塩酸塩緩衝液溶液, pH 6.8  
(3) 100 g/L SDS：100 g/L ドデシル硫酸ナトリウム溶液  
(4) 100 g/L APS：100 g/L 過硫酸アンモニウム溶液。過硫酸アンモニウムはフリーラジカルを生成してアクリルアミドとビスアクリルアミドの重合を促す。過硫酸アンモニウムは次第に分解するので、溶液は用時調製すること。  
(5) TEMED：N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン

条中に規定される。

9. 不純物の定量

各条に不純物の存在許容限度に関する規格値が規定されている場合、試料溶液を希釈して不純物の限度規格値に相当する標準溶液を調製する。例えば、限度規格値が 5 % なら、標準溶液は試料溶液を 20 倍に希釈したものになる。試料溶液から得た不純物のバンドは標準溶液から得た主バンドより濃くない。

バリデートされた条件下では、デンシトメーターを用いて主バンドに対して相対的濃度を測定することにより不純物を定量することができる。この場合、測定値に直線性が得られることを確認するバリデーションを行う必要がある。

試薬・試液

クーマシー染色試液 クーマシーブリリアントブルー R-250 125 mg を水/メタノール/酢酸 (100) 混液 (5:4:1) 100 mL に溶かし、ろ過する。

現像試液 クエン酸一水和物 2 g を水に溶かし、100 mL とする。この液 2.5 mL にホルムアルデヒド液 0.27 mL と水を加えて 500 mL とする。

固定試液 メタノール 250 mL にホルムアルデヒド液 0.27 mL 及び水を加えて 500 mL とする。

硝酸銀試液、銀染色用 水酸化ナトリウム試液 40 mL にアンモニア水 (28) 3 mL を加え、更にかき混ぜながら硝酸銀溶液 (1 → 5) 8 mL を滴加する。次に水を加えて 200 mL とする。

脱色試液 水/メタノール/酢酸 (100) 混液 (5:4:1)。

停止試液 酢酸 (100) 10 mL に水を加えて 100 mL とする。

トリクロロ酢酸試液、固定用 トリクロロ酢酸 10 g を水/メタノール混液 (5:4) に溶かし、100 mL とする。

7. エンドトキシン規格値の設定

注射剤のエンドトキシン規格値は、下記の方法に従って設定される。

$$\text{エンドトキシン規格値} = \frac{K}{M}$$

ただし、

$K$  は、発熱を誘起するといわれる体重 1 kg 当たりのエンドトキシンの量 (EU/kg) であり、投与経路による区分に基づき、次の表のように設定される。

投与経路	$K$ (EU/kg)
静脈内	5.0
静脈内：放射性医薬品	2.5
脊髄腔内	0.2

また、 $M$  は体重 1 kg 当たり 1 時間以内に投与する注射剤の最大量である。 $M$  の単位は、投与量が製剤の容量に基づく場合は mL/kg、主薬の質量に基づく場合は mg/kg 又は mEq/kg、主薬の生物学的単位に基づく場合は 単位/kg で表す。

備考 1. 質量又は単位に基づいて投与する製剤では、主薬の

表示量を基準としてエンドトキシン規格値を設定する。

- 成人の体重 1 kg 当たりの最大投与量を算出するとき、成人の平均体重として 60 kg を用いる。
- 体重 1 kg 当たりの小児投与量とその成人投与量よりも多いときは、小児投与量に基づいてエンドトキシン規格値を設定する。
- 上記の表に示した投与経路区分以外の経路で投与される医薬品等の  $K$  値は、静脈内投与の  $K$  値を準用する。

8. キャピラリー電気泳動法

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。

キャピラリー電気泳動法は、毛細管内の電解質液中に存在する荷電試料が直流電場の影響下で移動することに基づいた物理的な分析法である。

電場  $E$  における移動速度は、試料の電気泳動移動度と毛細管内の緩衝液の電気浸透移動度により決まる。電気泳動移動度  $\mu_{ep}$  は試料の特性 (電荷、分子の大きさや形) と緩衝液の特性 (電解液の種類とイオン強度、pH、粘性及び添加剤) に依存する。球形を想定した物質の電気泳動速度  $v_{ep}$  は、次式により与えられる：

$$v_{ep} = \mu_{ep}E = \left(\frac{q}{6\pi\eta r}\right)\left(\frac{V}{L}\right)$$

- $q$  : 粒子の有効電荷
- $\eta$  : 緩衝液の粘度
- $r$  : 溶質イオンの Stokes 半径
- $V$  : 電圧
- $L$  : 毛細管の全長

緩衝液で満たされた毛細管に電圧を印加すると、電気浸透流と呼ばれる溶媒の流れが毛細管内に発生する。電気浸透流の速度は毛細管内壁の電荷密度及び緩衝液の特性に依存する電気浸透移動度  $\mu_{eo}$  により決まる。電気浸透速度は次式により与えられる：

$$v_{eo} = \mu_{eo}E = \left(\frac{\epsilon\zeta}{\eta}\right)\left(\frac{V}{L}\right)$$

- $\epsilon$  : 緩衝液の誘電率
- $\zeta$  : 毛細管内壁のゼータ電位

試料の移動速度 ( $v$ ) は次式により与えられる：

$$v = v_{ep} + v_{eo}$$

試料の電気泳動移動度と電気浸透移動度は試料の電荷により、同方向又は反対方向に働く。通常のキャピラリー電気泳動法では陰イオンは電気浸透流と逆方向に泳動され、移動速度は電気浸透流より遅い。陽イオンは電気浸透流と同方向に泳動され、移動速度は電気浸透流より速い。試料イオンの電気泳動速度と比べて速い電気浸透流が存在する条件下では、陽イオン、陰イオンの両者を一斉分析することが可能である。



毛細管の試料導入末端から検出部までの距離（有効長， $l$ ）を試料が移動するのに要する時間（ $t$ ）は、次式により与えられる：

$$t = \frac{l}{v_{ep} + v_{eo}} = \frac{l \times L}{(\mu_{ep} + \mu_{eo}) V}$$

通常、内面未処理の溶融シリカ毛細管は、pH 3 以上で内壁に存在するシラノール基が解離することにより負電荷を帯びる。したがって、陽極側から陰極側へと向かう電気浸透流が発生する。試料の移動速度において高い再現性を得るために電気浸透流を一定に保つ必要がある。分析の目的によっては、毛細管の内壁を修飾したり、緩衝液の濃度、組成及び pH を変えることにより電気浸透流を抑制することが必要な場合がある。

試料導入後、各試料成分イオンは、それぞれのゾーンとして電気泳動移動度に応じて電解質内を移動する。ゾーンの分散、すなわちそれぞれの試料バンドの広がりはいろいろな現象によって起こる。理想的な条件では試料ゾーンの広がりに対する唯一の原因は毛細管に沿った方向への試料成分の分子拡散（軸方向拡散）である。理想的な場合のゾーンの分離効率、理論段数（ $N$ ）として次式により表される：

$$N = \frac{(\mu_{ep} + \mu_{eo}) \times V \times l}{2 \times D \times L}$$

$D$ ：緩衝液中での試料の分子拡散

実際には、熱放散、毛細管壁への試料吸着、試料と緩衝液間の伝導率の不均一性、試料プラグ（層）の長さ、検出セルのサイズ、泳動液槽の水位差等も、ゾーンの広がりの原因となりうる。

二つのバンド間の分離（分離度  $R_s$  として表される）は、試料の電気泳動移動度、キャピラリー内に発生する電気浸透移動度を変更して各試料イオンのゾーンの分離効率を向上することにより達成される。

$$R_s = \frac{\sqrt{N}(\mu_{epb} - \mu_{epa})}{4(\bar{\mu}_{ep} + \mu_{eo})}$$

$\mu_{epa}$  及び  $\mu_{epb}$ ：分離した 2 種類の試料イオンの電気泳動移動度

$\bar{\mu}_{ep}$ ：2 種類の試料イオンの電気泳動移動度の平均

$$\left( \bar{\mu}_{ep} = \frac{1}{2}(\mu_{epb} + \mu_{epa}) \right)$$

## 装置

キャピラリー電気泳動装置は下記のものから構成される。

- (1) 電圧可変高電圧電源
- (2) 規定の陽極液及び陰極液を入れ、同じ水位に保持された二つの泳動液槽
- (3) 泳動液槽に浸され、電源に接続した一対の電極（陰極と陽極）
- (4) 光学検出用ウインドウを設けた分離用毛細管（通常溶融石英製）。毛細管の両端は泳動液槽中に置かれる。この毛細管は各条で規定する溶液で満たされる。
- (5) 適切な試料導入システム
- (6) 所定の時間に毛細管の検出部を通過する目的物質の量を

モニターできる検出器。通常、紫外可視吸光度測定法あるいは蛍光光度法によるが、分離目的によっては電導度測定、電流測定又は質量分析による検出も有用である。紫外吸収又は蛍光性を持たない化合物には間接的な検出法が用いられる。

- (7) 再現性のよい分離が得られるように毛細管内の温度を一定に保つことのできる温度調節システムが勧められる。
- (8) レコーダー及び適切なインテグレーター又はコンピューター

注入操作とその自動化は正確な定量分析のために重要である。注入方法として、落差法、加圧法あるいは吸引法及び電気的な導入法がある。電気的に導入される各試料成分の量は、各々の電気泳動移動度に依存し、この試料導入法の採否を決定する要素となる。

各条に規定された毛細管、泳動液、毛細管の分析前処理法、試料溶液及び分析条件を用いる。分析中に検出を妨害したり、気泡が発生して通電が遮断されることを防ぐため、泳動液はろ過及び脱気を行う。泳動時間について、高い再現性を得るためには、各分析法において厳密な毛細管の洗浄手順を設定しておくべきである。

### 1. キャピラリーゾーン電気泳動法

キャピラリーゾーン電気泳動法では、対流を防ぐ支持体を含まない緩衝液のみを満たした毛細管内で試料を分離する。この方法では、試料中のそれぞれの成分が、異なる速度で不連続のバンドとして移動することにより分離が起こる。各バンドの移動速度は毛細管内での溶質の電気泳動移動度と電気浸透流に依存する（概論参照）。シリカ表面に吸着しやすい物質の分離能を高めるために内面修飾された毛細管も使用できる。

本分離モードを用いて、低分子試料（ $M_r < 2000$ ）並びに高分子試料（ $2000 < M_r < 100000$ ）を分析できる。キャピラリーゾーン電気泳動法の高い分離効率により、質量電荷比がわずかしか異ならない分子間の分離も可能となる。この分離法ではキラルセクター（chiral selectors）を分離用緩衝液に加えることによってキラル化合物の分離も可能となる。

#### 分離の最適化

複数のパラメーターが分離に関与する場合には、分離条件の最適化が複雑になる。この分離法の条件設定では、機器及び電解質溶液が主要なパラメーターである。

#### 機器に関するパラメーター

- (1) 電圧 印加電圧及びカラム温度の決定には、ジュール熱プロットが有用である。分離時間は印加電圧に反比例する。しかし、電圧を上げると過剰な熱が発生し、毛細管内部の緩衝液の温度が上昇し泳動液の粘度にむらが生じる。結果としてバンドが広がり、分離度を低下させる。
- (2) 極性 電極の極性については通常の電圧印加（試料導入側が陽極、廃液側が陰極）で、電気浸透流は陰極側へ流れる。極性を逆にした場合には電気浸透流は廃液側から導入側へ向かって発生し、電気浸透流よりも速い電気泳動移動度をもつ試料のみが検出部を通過する。
- (3) 温度 温度の影響は主に、泳動液の粘度と導電率に対してみられ、移動速度に影響を与える。場合によっては毛細管温度の上昇がたん白質の立体構造を変化させ、それらの移動時間や分離効率も変化することもある。
- (4) 毛細管 毛細管の寸法（長さ及び内径）は分析時間、分

離効率及び試料容量に影響を与える。全長の増加は電場を減少（定電圧時）させ、有効長及び全長の増加により泳動時間が長くなる。緩衝液と電場が一定ならば、熱放散効率は毛細管内径により異なる。したがって、それによって起こされる試料バンドの拡散は毛細管内径によっても変化する。また、使用する検出法にもよるが、内径が変わると試料導用量が変化するため、検出限界にも影響を及ぼす。

毛細管内壁への試料成分の吸着が分離効率を低下させるため、分離法の設定で吸着を防ぐ方法を考慮する必要がある。特にたん白質を試料とする場合、吸着を防ぐいくつかの方法が工夫されている。その方法として緩衝液組成の工夫（高又は低 pH や陽イオン性添加剤の内壁への吸着）をするだけでたん白質の吸着を防ぐ方法もある。その他、たん白質と負電荷を帯びたシリカ表面との相互作用を防ぐために、毛細管内壁を共有結合によりポリマーで被覆する手法がある。この目的のために、親水性の中性ポリマーや陽イオン性又は陰イオン性ポリマーで修飾された毛細管を入手することができる。

#### 電解質溶液に関するパラメーター

(1) 緩衝液の種類と濃度 キャピラリー電気泳動法に適した緩衝液は、使用する pH 範囲内で適当な緩衝能を持ち、また、電流発生を最少に抑えることができる低移動性のものである。

可能ならば緩衝液イオンの移動度を溶質の移動度に合わせることににより、ピーク形状のゆがみを最少にすることができる。分離効率を高め検出感度を向上するために、キャピラリー内において試料ゾーンの収束を図る上で、試料溶媒の種類も重要である。

一定の pH において緩衝液濃度を高くすると電気浸透流及び試料の移動速度は減少する。

(2) 緩衝液の pH 緩衝液の pH は、試料や添加剤の電荷及び電気浸透流に影響するので、試料の分離に影響を及ぼす。たん白質及びペプチドの分離において、緩衝液の pH を試料の等電点より高い pH から等電点より低い pH に変えることにより、試料の正味の電荷が負から正に変化することになる。一般に、緩衝液の pH を高めると電気浸透流は速くなる。

(3) 有機溶媒 試料又は泳動液添加剤の溶解度を高めたり、試料成分のイオン化度を変えるために水性緩衝液に有機溶媒（メタノール、アセトニトリルなど）を添加する場合がある。一般にこれらの有機溶媒の緩衝液への添加は電気浸透流を低下させる。

(4) キラル分離のための添加物質 光学異性体を分離するためには、泳動液にキラルセクターを添加する。最も一般的に用いられるキラルセクターはシクロデキストリン類であるが、クラウンエーテル類、多糖類若しくはたん白質が使用される場合もある。光学異性体の認識はキラルセクターとそれぞれの鏡像異性体との相互作用が異なることによるため、その分離度は用いるキラルセクターの種類により著しく異なる。内腔の大きさの異なるシクロデキストリン類 ( $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -シクロデキストリン)、中性基（メチル、エチル、ヒドロキシアルキルなど）又は極性基（アミノメチル、カルボキシメチル、スルホブチルエーテルなど）を持つシクロデキストリン類を用いることができる。修飾シクロデキストリンを使用するとき、製品間で修飾率にばらつきがあるため、キラル分離に影響を及ぼすことがあるので、注意する必要がある。キラル分離で分離度に影響を与えるその他の因子として、キラルセクターの濃度、緩

衝液の組成と pH、及び分析温度がある。メタノール又は尿素のような有機系添加剤の使用も分離度に影響を与える。

#### 2. キャピラリーゲル電気泳動法

キャピラリーゲル電気泳動法では、分子ふるい効果を持つゲルを充てんした毛細管内で分離が行われる。類似した質量電荷比を持つ分子において、分子サイズの小さい成分が大きい成分よりもゲルのネットワーク内を自由に移動できることから、小分子が大分子よりも速い速度で泳動されることで分離が達成される。キャピラリーゲル電気泳動法は類似した質量電荷比を持つ生体高分子（例えばたん白質及び DNA 断片）をそれらの分子量に従って分離できる。

##### ゲルの特徴

二種類のゲルが用いられる。架橋型ゲルと非架橋型ゲルである。架橋されたポリアクリルアミドゲルのような化学ゲルは、毛細管内でモノマーを重合させて調製する。通常ゲルは融融シリカ内壁と結合しているため、毛細管を破壊しない限り取り去ることはできない。ゲルを還元条件下でたん白質の分析に使用するとき、泳動液は通常ドデシル硫酸ナトリウムを含み、試料を導入する前にドデシル硫酸ナトリウムと 2-メルカプトエタノール又はジチオスレイトールの混液と加熱して変性させる。非還元の条件の分析（例えば未変性の抗体）では、2-メルカプトエタノール及びジチオスレイトールを使用しない。架橋ゲル中での分離において（キャピラリーゾーン電気泳動法の項で述べたように）、泳動液の調節やゲル調製時のアクリルアミドの濃度や架橋剤の比率を変更してゲルのポアサイズを調節することによって最適化できる。一般に、ポアサイズが小さい場合は試料の移動度も小さくなる。ゲルは強固なため試料導入は電気的方法を利用する必要がある。

流動性（非架橋型）ゲルとして、直鎖ポリアクリルアミド、セルロース誘導体、デキストランなどの水溶性ポリマーも分子ふるい効果をも有する。これらの分離媒体は、架橋型ポリマーと比べて調製が容易である。バイアル中で調製し、電気浸透流が発生しないように内壁が修飾された毛細管に圧力によって充てんすることができる。一般に試料を導入する前にゲルを交換することにより分離の再現性は高くなる。高分子量のポリマー（一定の濃度で）を使うか、ポリマー濃度（一定の分子量で）を低くすることで、ゲルのポアサイズを大きくすることができる。ゲルのポアサイズを小さくすると同一緩衝液では試料の移動度は小さくなる。これらのポリマーは緩衝液に溶解しても粘性は低いので、試料の導入は落差法及び電氣的導入法のいずれでも行える。

#### 3. キャピラリー等電点電気泳動法

等電点電気泳動法では、分離緩衝液に溶解した広範囲の等電点 (pI) を持つ両性電解質（ポリアミノカルボン酸）により形成された pH 勾配中で、試料分子はその pI 以外のところでは電荷を持つため電場の影響下で移動する。

等電点電気泳動法の三つの基本的なステップは、試料添加 (loading)、集束 (focusing) 及び移動 (mobilization) である。

(1) 試料添加 二つの方法を利用できる。

(i) ワンステップ添加：試料を両性電解質と混和し、加圧又は吸引により毛細管に導入する。

(ii) 連続的な添加：リーディング緩衝液 (leading buffer)、両性電解質、両性電解質と混和した試料、両性電解質、最後にターミナル緩衝液 (terminating buffer) の順に毛細管に導入

する。試料の容量は pH 勾配を乱さないように少量でなければならぬ。

(2) 集束 電圧を印加すると、両性電解質はそれぞれの電荷により陰極あるいは陽極へと移動し、陽極（低い pH）から陰極（高い pH）へ pH 勾配が形成される。同時に分離する成分は、それらの等電点 (pI) に対応する pH のところに移動し、集束すると電流が著しく低下する。

(3) 移動 分離した成分のバンドを検出部まで移動させる。三種の方法を利用できる：

(i) 第 1 の方法では、電気浸透流により集束中に成分移動が達成される。ただし、成分を集束させるために電気浸透流を小さくする必要がある。

(ii) 第 2 の方法では、集束終了後に圧力を用いて移動させる。

(iii) 第 3 の方法では、集束終了後に陰極又は陽極側の泳動液（移動させたい方向により選択）に塩類を加えて電圧を印加すると毛細管中の pH が変化し、成分が移動する。pH が変化するにつれてたん白質と両性電解質は塩類を加えた液槽の方向へ移動し、検出器を通過する。

得られる分離は pH 勾配 ( $d\text{pH}/dx$ )、異なる等電点を持つ両性電解質の数、分子拡散係数  $D$ 、電場の強さ  $E$  及びその pH における試料の電気泳動移動度の変化 ( $-du/d\text{pH}$ ) から  $\Delta pI$  により表すことができる。

$$\Delta pI = 3 \sqrt{\frac{D \left( \frac{d\text{pH}}{dx} \right)}{E \left( -\frac{du}{d\text{pH}} \right)}}$$

#### 最適化

分離条件を決定する主要なパラメーターを以下に示す。

(1) 電圧 キャピラリー等電点電気泳動法では集束時に 300 ~ 1000 V/cm の高電場を利用する。

(2) 毛細管 試料を検出部まで移動させる方法（上記参照）によっては電気浸透流を消失若しくは最小限に抑えなければならない。内面修飾された毛細管は電気浸透流を抑えるものが多い。

(3) 溶液類 陽極槽には等電点が最も酸性の両性電解質の等電点より低い pH の液を満たし、陰極槽には最も塩基性の両性電解質の等電点より高い pH の液を満たす。陽極側にはリン酸が、陰極側には水酸化ナトリウムがしばしば使用される。

両性電解質液にメチルセルロースのようなポリマーを添加すると、粘性が増すことによって対流や電気浸透流が抑制される。市販の両性電解質にはいろいろな pH 範囲のものがあり、広い pH 範囲が必要なときには、混和して使用する。広い pH 範囲は試料の等電点を推定するために用いられ、狭い範囲のものは測定精度を上げるために用いられる。標準たん白質マーカーの等電点と移動時間の関係から pH を校正することができる。

必要ならば、グリセリン、界面活性剤、尿素、両性イオン緩衝剤等を緩衝液に添加することにより等電点でたん白質が沈殿することを防ぐことができる。しかし、尿素は濃度によってはたん白質を変性させてしまう。

#### 4. ミセル動電クロマトグラフィー (MEKC)

ミセル動電クロマトグラフィー (MEKC) では、臨界ミセル濃度 ( $\text{cmc}$ ) 以上の濃度で界面活性剤を含む電解質溶液中で

分離が行われる。試料分子は水性緩衝液とミセルからなる疑似固定相へ、試料の分配係数に基づいて分配される。したがって、この方法は電気泳動とクロマトグラフィーの両者の特徴を有する。MEKC は、キャピラリー電気泳動の効率、スピード及び装置への適応性を兼ね備え、かつ中性及び荷電した試料の両者の分離に利用できる電気泳動法である。MEKC で最も広く用いられる界面活性剤は陰イオン性のドデシル硫酸ナトリウム (SDS) であるが、セチルトリメチルアンモニウム塩のような陽イオン性界面活性剤も用いられる。

MEKC における分離のメカニズムは以下のとおりである。中性及びアルカリ性 pH においては、強い電気浸透流が発生し、泳動液は陰極方向に移動する。SDS を用いると負電荷を持つミセルは電氣的に逆の陽極方向へ移動する。その結果、泳動液に比べてミセルの移動速度は遅くなる。中性物質の場合には、ミセルと水性緩衝液の間で分配が起こり、電気泳動されないため、その移動速度はミセルと水性緩衝液間の分配係数のみに依存する。電気泳動図において、中性物質由来のピークは常に電気浸透流マーカーのピークとミセルのピークの間が存在する（これらの二つのピーク間は separation window と呼ばれる）。電荷を持つ試料の場合、その移動速度はミセルと水性緩衝液間の分配係数とミセルが存在しない場合の電気泳動移動度との両者に依存する。

中性又は弱くイオン化した試料の MEKC における分離原理は本質的にはクロマトグラフィーであるので、試料の移動度と分離は試料の ( $k'$ )、すなわちミセル中の溶質のモル数と移動相中のモル数の比である質量分布比 ( $D_m$ ) で一般化することができる。

$$k' = \frac{t_R - t_0}{t_0 \left( 1 - \frac{t_R}{t_{mc}} \right)} = K \frac{V_S}{V_M}$$

$t_R$ : 試料の移動時間

$t_0$ : 保持されない物質の移動時間（ミセルに取り込まれない電気浸透流マーカー、例えばメタノールの移動時間）

$t_{mc}$ : ミセルの移動時間（ミセルに常時取り込まれて、ミセルと共に移動するズダン III (Sudan III) のようなミセルマーカーの移動時間）

$K$ : 試料の分配係数

$V_S$ : ミセル相の容積

$V_M$ : 移動相の容積

同様に、2 種類の隣接して移動する試料間の分離度 ( $R_S$ ) は次式で得られる：

$$R_S = \frac{\sqrt{N}}{4} \times \frac{\alpha - 1}{\alpha} \times \frac{k'_b}{k'_b + 1} \times \frac{1 - \left( \frac{t_0}{t_{mc}} \right)}{1 + \left( \frac{t_0}{t_{mc}} \right) k'_a}$$

$N$ : 一方の成分の理論段数

$\alpha$ : 選択性

$k'_a, k'_b$ : 両成分の質量分布比 ( $k'_b > k'_a$ )

同様の関係から、電氣的に荷電した試料に対する  $k'$  値及び  $R_S$  値が得られる。

## 最適化

MEKC における分析条件を決定する際に考えられる主なパラメーターとして以下に示すものがある。

## 機器に関するパラメーター

- (1) 電圧 分析時間は電圧に反比例する。しかし電圧を上げると熱を発生し、毛細管の断面で熱及び粘度の勾配が生じる。この効果はミセルを含むような高導電性の泳動液で著しく起こりやすい。熱放散が不十分な場合にはゾーンの拡散を引き起こし、分離度が低下する。
- (2) 温度 毛細管の温度の変動は試料の緩衝液とミセルへの分配係数、臨界ミセル濃度及び泳動液の粘度に影響を及ぼす。これらのパラメーターは試料の移動時間に影響する。適切な冷却システムを用いることで試料の移動時間の再現性が改善される。
- (3) 毛細管 キャピラリーゾーン電気泳動法におけるように、毛細管の寸法（長さ及び内径）が分離時間及び分離効率に影響を与える。有効長及び全長を長くすると（定電圧下では）電場が低くなり、移動時間が長くなるため分離効率が向上する。内径は（同一泳動液及び同一電場下で）熱放散に関与し、結果として試料ゾーンの拡散に関わる。

## 電解質溶液に関するパラメーター

- (1) 界面活性剤の種類と濃度 界面活性剤の種類はクロマトグラフィーの固定相と同様に分離の選択性を変えるので分離度に影響を与える。界面活性剤の濃度の増加に伴い、中性化合物の  $\log k'$  値は直線的に増加する。 $k'$  が  $\sqrt{t_m/t_0}$  値に近づくと MEKC における分離度は最大に達するので、移動相中の界面活性剤の濃度が変わると分離度は変化する。
- (2) 緩衝液の pH pH はイオン化していない試料の分配係数を変えないが、コーティングしていない毛細管中の電気浸透流を変化させる。MEKC において、pH が下がると電気浸透流が減少し、そのため分析時間が長くなり、中性試料の分離度が向上する。
- (3) 有機溶媒類 疎水性化合物の MEKC における分離を改善するため、電解質溶液にメタノール、プロパノール、アセトニトリルなどを添加することができる。これらの溶媒の添加により一般に移動時間及び分離の選択性が減少する。有機溶媒の添加は臨界ミセル濃度に影響を与える。有機溶媒濃度を高くするとミセル形成が阻害されるので、MEKC の分配メカニズムが失われるような高濃度では使用できない。高濃度の有機溶媒の存在によるミセルの消失が必ずしも分離を不可能にするということではなく、イオン性の界面活性剤モノマーと中性の試料との疎水性相互作用により電気泳動的に分離可能な親溶性の複合体が形成される場合もある。
- (4) 光学分離用添加物質 MEKC で光学異性体を分離するためにはキラルセクターを界面活性剤と共有結合させたり、泳動液に添加するなどしてミセル分離系に加える。光学識別できる部位を持つミセルには *N*-ドデカノイル-L-アミノ酸塩、胆汁酸塩などがある。光学活性体の分離は、光学認識能のない界面活性剤を含む電解質溶液にシクロデキストリン類のようなキラルセクターを添加することによっても達成される。
- (5) その他の添加剤 泳動液に化学物質を添加して、選択性を変更させる方法がいくつかある。数種のシクロデキストリン類を添加してミセルと疎水性試料間の相互作用を競合させ、選択性を高めることもできる。

ミセルに吸着する化合物を加えて試料とミセル間の相互作用を調節し、MEKC における分離を改善できる。これらの添加剤にイオン性あるいは非イオン性の他種の界面活性剤を添加して混合ミセルを形成したり、ミセルに溶けて試料と錯体形成が可能な金属陽イオンを加えることもできる。

## 定量分析

ピーク面積は、以下の理由から対応するピークの泳動時間で除することにより正しい面積を求める。

- (1) 分析ごとの移動時間の変動によるピークレスポンスの補正
- (2) 異なる泳動時間で観察される試料成分間のレスポンスの補正

内標準物質を使用する場合は、定量しようとする物質のピークが内標準物質のピークと重ならないことを確認する。

## 計算

得られた値から目的成分の含量を算出する。処方されている試料の場合は、測定しようとする一成分又は複数成分の含量 % を、溶媒や添加剤以外の全ピークの補正した総面積に対する目的ピーク的面積 % として求める。自動積分システム（インテグレーター又はデータ読み込み処理装置）の使用が推奨される。

## 適合性パラメーター

キャピラリー電気泳動システムのチェックには適合性パラメーターを使用する。これらのパラメーターは用いるキャピラリー電気泳動法の分離モードにより選択する。質量分布比 ( $k'$ 、ミセル動電クロマトグラフィーの場合のみ)、理論段数 ( $N$ )、シンメトリー係数 ( $A_s$ ) 及び分離度 ( $R_s$ ) がある。 $N$  及び  $R_s$  に関する理論的説明は上述のとおりであるが、電気泳動図から次式によってこれらのパラメーターを算出することができる。

## 理論段数

$$N = 5.54 \left( \frac{t_R}{w_h} \right)^2$$

$t_R$ : 目的成分のピークの移動時間又は試料導入点から目的成分のピークの頂点から垂直に下ろした点までのベースラインに沿った距離

$w_h$ : ピークの半値幅

## 分離度

ほとんど同じピーク高さを持つ 2 種類の成分間の分離度 ( $R_s$ ) は次の式で表される。

$$R_s = \left( \frac{1.18 (t_{R2} - t_{R1})}{w_{h1} + w_{h2}} \right)$$

$t_{R2} > t_{R1}$

$t_{R1}$ ,  $t_{R2}$ : 泳動時間又は試料注入点から隣り合う二つのピークのそれぞれの頂点から垂直に下した各線のベースラインに沿った各点までの距離

$w_{h1}$ ,  $w_{h2}$ : 各ピークの半値幅

一部分離しているピークの場合は二つのピーク間の谷の高さ ( $H_v$ ) と小さい方のピークの高さ ( $H_p$ ) を測定し、その比を計算して分離度を算出してもよい。

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

#### ピークの対称性

ピークの対称性を示すシンメトリー係数は次式により計算することができる：

$$A_s = \frac{w_{0.05}}{2d}$$

$w_{0.05}$ ：ピーク高さの 1/20 におけるピーク幅

$d$ ：ピーク頂点から垂直に下した点とピーク高さの 1/20 におけるピークの立ち上がり部分との距離

面積の再現性（面積又は面積と移動時間の比の標準偏差）及び移動時間の再現性（移動時間の標準偏差）の試験を適合性パラメーターに加えるべきである。移動時間の再現性は、毛細管の洗浄操作の適合性の試験になる。移動時間の再現性が低い場合には、内標準物質との相対移動時間を用いて再現性を補うことができる。

標準試料に対する S/N 比を調べる（又は定量限界の測定）試験も有用である。

#### シグナル-ノイズ比

検出限界値及び定量限界値はそれぞれ S/N 比 3 以上及び 10 以上に相当する。S/N 比は次式を用いて計算する。

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

$H$ ：規定の標準試料溶液で得られた電気泳動図中の目的成分に相当するピークの高さ、ピークトップから半値幅の 20 倍に相当する範囲から推定できるベースラインまでの距離を測定する。

$h$ ：ブランクの注入後に得られた電気泳動図で、規定の標準試料溶液から得られた泳動図中のピークの半値幅の 20 倍に相当する時間範囲で、かつこのピークが現れる位置の前後の範囲を観察したときの、バックグラウンドの幅。

## 9. 固体又は粉体の密度

集合体としての固体又は粉体の密度は、粒子間及び粒子内部に存在する微細な空隙部分の体積の評価方法により、異なる定義がなされ、それぞれ異なる数値が与えられ、かつ実用上の意味も異なる。通常、固体又は粉体の密度は三つのレベルで定義される。

- (1) 結晶密度：空隙のない均一系とみなされ、真密度とも称される。
- (2) 粒子密度：開口部のない空隙、又は気体により置換されない粒子内細孔も固体又は粉体の体積として評価される。
- (3) かさ密度：粉体層内に形成される空隙部分も固体又は粉体の体積として評価されることから、みかけ密度とも称される。通常、疎充てん時の粉体の密度をかさ密度、タップ充てん時の密度をタップ密度と定義される。

一般に、液体や気体の密度は温度と圧力のみ依存するが、

固体又は粉体の密度は分子又は粒子の集合状態に依存する。したがって、固体又は粉体の密度は、当該物質の結晶構造、結晶化度によって変化することはもちろんであるが、試料が非晶質であるか、その一部が非晶質である場合、試料の調製法又は処理法によって変化する。したがって、二つの固体又は粉体が化学的には同一物質であっても、それらの固体構造が違えば、異なる密度を与える。固体又は粉体粒子の密度は、粉末状医薬品及び医薬品原料の重要な物理的特性であることから、日本薬局方では、粒子密度は「粉体の粒子密度測定法」、かさ密度は「かさ密度及びタップ密度測定法」として、それぞれの密度測定法を規定している。

固体又は粉体の密度は、単位体積当たりの質量 ( $\text{kg/m}^3$ ) であり、通例、 $\text{g/cm}^3$  で表す ( $1 \text{ g/cm}^3 = 1000 \text{ kg/m}^3$ )。

#### 結晶密度 (Crystal Density)

ある物質の結晶密度とは、分子の充てん配列 (molecular packing arrangement) の基本部分 (fundamental part) に属さない、すべての空隙を除いた単位体積当たりの平均質量である。これはその物質の特定の結晶構造に固有な特性であり、測定法に依存しない。結晶密度は、計算又は簡単な測定によって求めることができる。

A. 計算による結晶密度は、以下の方法によって求められる。

- 1) 例えば、単結晶の X 線回折データ又は粉末 X 線回折データの指標化によって得られる結晶学的データ（体積と単位格子の組成）
- 2) 当該物質の分子量

B. 測定による結晶密度は、単結晶の質量と体積の測定により、その比（質量/体積）として与えられる。

#### 粒子密度 (Particle Density)

粒子密度は、結晶密度に加えて粒子内の空隙（粒子内部の閉じた空隙、及び開孔部はあるが気体が浸入できない空隙）も粒子体積の一部と評価して求められる密度である。すなわち、粒子密度は測定された体積に依存するが、体積の評価は測定法に依存する。粒子密度の測定は、気体置換型ピクノメータ法によるか又は水銀圧入法によるが、日本薬局方では「粉体の粒子密度測定法」として、ピクノメータ法を規定している。

A. ピクノメータ法による密度は、気体置換型ピクノメータを用いて、質量既知の粉体の体積を置換された気体の体積に等しいものと評価することにより求める。ピクノメータ法による密度の測定においては、気体の浸入が可能な開孔部のある空隙は粉体の体積とみなされないが、気体が浸入できない密閉状態にある空隙は粉体の体積の一部とみなされる。ヘリウムは拡散性が高く、開孔部のあるほとんどの空隙に浸入できるため、粒子密度測定用気体として推奨される。したがって、細かく粉砕された粉体のピクノメータ法による粒子密度は、一般には結晶密度とあまり変わらない。このため、この方法による粒子密度は、非晶質又は部分的に結晶性である試料の真密度の最良の推定値とみなされ、製造工程中にある医薬品粉末の製造管理に広く役立つことができる。

B. 水銀圧入法による粒子密度は、顆粒密度とも呼ばれる。この方法を用いて測定される体積も、密閉状態にある空隙は固体又は粉体の体積の一部とみなされるが、ある限界的な大きさ以上の開孔部のある空隙は固体又は粉体の体積には含まれない。この限界空隙径 (pore size limit)、すなわち

最小浸入径 (minimal access diameter) は、測定中に加えられた水銀の最大浸入圧に依存し、通常の操作圧力下では、水銀はヘリウムならば浸入できる非常に微細な空隙には浸入し得ない。この方法を用いる場合、適用する水銀浸入圧を変えることで、それぞれの浸入圧における限界空隙径に対応した密度が測定できるので、一つの試料から種々の顆粒密度が得られることになる。

#### かさ密度及びタップ密度 (Bulk Density and Tapped Density)

粉体のかさ密度は、粒子間の空隙も粉体体積の一部と評価して求められる。したがって、かさ密度は粉体の粒子密度と粉体層中での粒子の空間配列に依存する。また、粉体のかさ密度は粉体層のわずかな揺動によっても、その空間配列が変化するため、再現性よくかさ密度を測定することは極めて難しい。したがって、かさ密度の測定値を示す場合、どのようにして測定したか、その測定条件を明記することが重要である。

日本薬局方では「かさ密度及びタップ密度測定法」を規定している。

- A. かさ密度は、ふるいを通してメスシリンダー中へ注入した質量既知の粉体の体積 (かさ体積) を測定することにより求められる (定質量法)。別に日本薬局方では、一定容量 (かさ体積) の粉体の質量を測定することにより、かさ密度を求める方法 (定容量法) も規定している。
- B. タップ密度は、粉体試料を入れた測定用メスシリンダーを機械的にタップすることにより求められる。初期のかさ体積を測定した後、メスシリンダーを一定の測定条件 (タップ速度及び落下高さ) の下で機械的にタップし、連続する二つの測定間での体積変化が許容範囲内となるまで測定を繰り返す (定質量法)。別に日本薬局方では、タップ充てんされた一定容量 (かさ体積) の粉体の質量を測定することにより、タップ密度を求める方法 (定容量法) も規定している。

## 10. 最終滅菌医薬品の無菌性保証

「最終滅菌法及び滅菌指標体」に示すように、最終滅菌を適用できる医薬品には、通例、 $10^{-6}$  以下の無菌性保証水準が得られる条件で滅菌を行わなければならない。 $10^{-6}$  以下の無菌性保証水準は、物理的及び微生物学的手法に基づく滅菌工程のバリデーションを通して証明できるものであり、滅菌製品の無菌試験によって証明できるものではない。本節では、最終滅菌を適用した製品に対して無菌試験を実施せず、滅菌工程の重要管理項目を適正に管理することによって製品を出荷させるパラメトリックリリース (照射滅菌の場合は、ドジメトリックリリースという) に必要な事項を示す。パラメトリックリリースとは、滅菌機構が十分に解明されており、その重要管理項目も明らかで、適切なバイオリジカルインジケータを用いてその滅菌工程を微生物学的にバリデートできるときに適用できる方法である。

### 1. 定義

本節で用いる用語の定義は、以下のとおりである。

#### 1.1 最終滅菌

被滅菌物が最終容器又は包装におさまった状態で滅菌され、滅菌後の微生物の死滅を定量的に測定又は推測できる滅菌法を

いう。

#### 1.2 バリデーション

工程が恒常的にあらかじめ定めた規格に適合していることを示すための計画、実施及び記録とその解釈のために必要なデータを得るための方法を文書化したもの。

#### 1.3 定期的再バリデーション

工程が恒常的にあらかじめ定めた規格に適合していることを定期的に再確認するために実施するバリデーションで、変動要因やその許容条件が引き続き目的とする品質に適合する医薬品を恒常的に製造するために妥当であることを検証すること。

#### 1.4 設備適格性の確認

製造設備、計測器、製造環境制御設備等の設備が適切に選定され、正しく据え付けられ、設定された仕様に適合して稼働することを設備の据付け時及び運転時に確認すること。

#### 1.5 稼働性能適格性の確認

工程管理手順書に従って操作したとき、機器が保証され、規格に適合する製品を製造する証拠が得られていることを物理的、化学的及び微生物学的に確認すること。

#### 1.6 滅菌工程を支援するシステム

酸化エチレンガス滅菌におけるプレコンディショニング設備及びエアレーション設備、高圧蒸気滅菌における蒸気供給設備、放射線滅菌におけるローディング装置等の滅菌装置に付帯する設備をいう。

#### 1.7 品質システム

品質管理を実施するために必要となる製造業者の組織構造 (責任、権限及び相互関係)、手順、及び経営方法をいう。

#### 1.8 変更管理システム

工程管理が継続的に実施されていることを保証するため、医薬品の品質に影響をもたらす可能性のあるすべての変更事項を対象として評価するように立案設計されたシステムをいう。

#### 1.9 $F_0$ 値

$D$  値を 10 倍変化させる温度変化の度数として定義される  $Z$  値を  $10^\circ\text{C}$  と仮定し、全加熱工程の致死係数 ( $L$ ) を積分して得られた滅菌熱量を  $T_0$  における換算時間 (分) で表したものの。

$$L = \log^{-1} \frac{(T_0 - T_b)}{Z} = 10^{\frac{(T_0 - T_b)}{Z}}$$

$T_0$  : 滅菌器内又は滅菌物内の温度

$T_b$  : 滅菌基準温度 ( $121^\circ\text{C}$ )

$$F_0 = \int_{t_0}^{t_1} L dt$$

$t_1 - t_0$  = 処理時間 (分)

#### 1.10 制御装置

計測可能な物理的パラメーター (温度、湿度、圧力、時間、線量等) を制御する装置、計測機器及び記録計等を含む装置/計器の総称

#### 1.11 パラメトリックリリース

最終製品の試験結果によるものではなく、バリデーションの結果を基にして、滅菌工程の重要パラメーター (温度、湿度、圧力、時間、線量等) 及び製造記録等を照査して、出荷の可否を判断すること。

## 2. 滅菌バリデーション

### 2.1 実施対象

無菌医薬品の製造業者（以下、「製造業者」という）は、品質システムを確立した上で、原則として以下の項目について該当する品目の滅菌バリデーションを実施し、滅菌バリデーションの結果に基づいて日常の滅菌工程管理を行うこと。

- a) 滅菌工程
- b) 滅菌工程を支援するシステム

### 2.2 滅菌バリデーション手順書

2.2.1 製造業者は、滅菌工程管理の手順に関して、次に掲げる事項を定めた「滅菌バリデーション手順書」を作成しなければならない。

- a) バリデーション責任者の業務範囲及び権限に関する事項
- b) 滅菌バリデーションの実施時期に関する事項
- c) 滅菌バリデーション計画書の作成、変更及び承認等に関する事項
- d) 滅菌バリデーション実施結果の報告、判定及び承認に関する事項
- e) 滅菌バリデーションに関する書類の保管に関する事項
- f) その他、必要な事項

2.2.2 滅菌バリデーション手順書には、制定者及び制定年月日並びに改訂した場合には、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由を記載すること。

2.2.3 製造業者は、滅菌バリデーション手順書の内容についての改廃に係わる手続きを明確にした上で、滅菌バリデーション手順書を適切に管理すること。

### 2.3 バリデーション責任者

製造業者は、滅菌バリデーションに係わる責任者をおくこと。責任者は、滅菌バリデーション手順書に基づき、次の各号に掲げる業務を行うこと。

2.3.1 滅菌バリデーション手順書に基づき製造しようとする品目について、滅菌バリデーションの実施計画書を作成する。実施計画書には、滅菌バリデーションの実施内容を考慮した上で、次の事項を定める。

- a) 対象医薬品名（品目名）
- b) 当該滅菌バリデーションの目的
- c) 期待される結果
- d) 検証の方法（検証結果の評価方法を含む）
- e) 検証の実施期間
- f) 滅菌バリデーションを行う者（担当者）の氏名
- g) 計画書の作成者及び作成年月日並びに改訂した場合には、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由
- h) 当該滅菌バリデーションに関する技術的条件
- i) その他当該滅菌バリデーションの実施に必要な事項

2.3.2 前号に定める計画書に従い、次の滅菌バリデーションを実施する。

- a) 製造業許可及び製造品目追加（変更）許可を取得する際に実施する滅菌バリデーションの実施項目
  - 1 製品適格性の確認
  - 2 設備適格性の確認
    - 1) 据付け時適格性の確認
    - 2) 運転時適格性の確認
  - 3 稼働性能適格性の確認
    - 1) 物理的稼働性能適格性の確認

### 2) 微生物学的稼働性能適格性の確認

#### b) 製造業許可更新時まで実施する滅菌バリデーション

- 1 変更時の再バリデーション
- 2 定期的再バリデーション（実施項目等は滅菌方法を考慮して定めること）

2.3.3 滅菌バリデーションの結果を判定し、無菌性を保証していることを確認する。

2.3.4 滅菌バリデーションの結果を製造管理者に対して文書により報告する。

#### 2.3.5 日常の滅菌工程管理を行う。

## 3. 微生物の管理プログラム

パラメトリックリリースを採用する場合、製品原料、容器/栓及び滅菌前製品中のバイオバーデン管理が重要である。バイオバーデン数をあらかじめ定められた方法及び頻度によって測定し、必要に応じて検出された微生物の性状検査、当該滅菌法に対する抵抗性を調べる。また、医薬品製造区域における環境微生物の評価方法については、「無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法」を参照すること。

## 4. 滅菌指標体

滅菌工程の管理又は滅菌の指標として使用されるもので、バイオロジカルインジケーター（BI）、ケミカルインジケーター（CI）及び線量計などがある（最終滅菌法及び滅菌指標体参照）。滅菌指標体を使用する際には、環境及び人体への安全性を考慮し、必要に応じて適切な注意を払うこと。滅菌バリデーション及び日常の工程管理に使用する BI は、その仕様を規定し、文書化すること。日常の工程管理に BI を用いる場合には、その形状、製品又は模擬製品への負荷形態等は、微生物学的稼働性能適格性の確認を行う際に用いたものと同じ又は同等以上の抵抗性を持つことが確認されたものでなければならない。

## 5. 変更管理システムの確立

滅菌に係わる品質に大きな影響を及ぼす滅菌装置、載荷形態及び滅菌条件等の変更は、当該医薬品のパラメトリックリリース条件の変更に該当する。滅菌バリデーション手順書に変更管理システムを定め、あらかじめ特定した変動要因の変更に当たっては、変動要因やその許容条件が引き続き目的とする品質に適合する医薬品を恒常的に保証することが妥当であることを検証しなければならない。また、バリデートされた滅菌工程での変更を実施するに先立ち、適切な責任組織より当該変更の実施についての承認を受ける必要がある。

## 6. 出荷手順

最終滅菌製品のパラメトリックリリースによる出荷に必要な条件を明記した出荷手順書を作成すること。出荷に当たって評価すべき記録としては、以下のものが含まれる。

なお、滅菌法によっては、これらの項目の一部を省略又は緩和できる。

- a) バッチ記録
- b) 製造環境の微生物評価データ
- c) 原料、滅菌前製品のバイオバーデンデータ
- d) 滅菌指標体に関するデータ
- e) 滅菌工程及び滅菌工程を支援するシステムの維持管理に関するデータ
- f) 滅菌パラメーターの管理に関するデータ
- g) 計器の校正に関するデータ

- h) 再バリデーションデータ
- i) その他

## 7. 重要管理項目

各滅菌法における重要管理項目を示す。

### 7.1 高圧蒸気滅菌

高圧蒸気滅菌は、滅菌チャンパー内で適当な温度及び圧力まで飽和水蒸気を発生、又は導入し、所定の時間加熱することにより、微生物を殺滅する方法で、被滅菌物へ直接飽和蒸気を暴露させる飽和蒸気滅菌と、アンプルなどの容器内の液体に外部より湿熱エネルギー又は高周波エネルギーを当てる非飽和蒸気滅菌に大別される。

#### 7.1.1 重要管理項目

医薬品の滅菌に係わる品質に影響を及ぼす工程パラメーターを特定し、それぞれのパラメーターの許容変動域を規定した工程管理手順書を作成すること。高圧蒸気滅菌における重要管理項目を以下に示す。

- a) 熱履歴（通例、 $F_0$  値で表示）
- b) 温度
- c) 圧力
- d) 時間
- e) 製品の載荷形態/載荷密度
- f) その他、必要な事項

#### 7.1.2 ユーティリティ

高圧蒸気滅菌に必要なユーティリティ及び制御装置については、その品質及び精度を定めること。

- a) 使用する蒸気の品質
- b) 滅菌器の中に圧戻し等のため導入する空気の品質
- c) 冷却のため用いる水の品質
- d) 温度制御装置の精度
- e) 圧力制御装置の精度
- f) 時間制御装置の精度
- g) その他

### 7.2 酸化エチレンガス滅菌

酸化エチレンガスは、低温下での滅菌が可能で、一般に被滅菌物を損傷することは少ないが、毒性を有するためその取り扱いには細心の注意が必要である。滅菌工程はプレコンディショニング、滅菌サイクル及びエアレーションからなる。プレコンディショニングとは、滅菌サイクルに先立ち、部屋又は容器内において温度及び相対湿度を仕様の範囲に達するように製品を処理する工程をいい、滅菌サイクルは、実際の滅菌工程を指し、空気除去、コンディショニング（使用する場合）、滅菌ガスの注入、滅菌状態の維持、滅菌ガスの除去、空気置換からなる。エアレーションとは、滅菌器内又は別の場所で残留酸化エチレンガスを除去する工程をいう。

#### 7.2.1 重要管理項目

酸化エチレンガス滅菌における重要管理項目を以下に示す。

##### 7.2.1.1 プレコンディショニング（行う場合）

- a) 時間、温度、湿度
- b) 製品の載荷形態/載荷密度
- c) 滅菌載荷の温度及び/又は湿度
- d) プレコンディショニング終了から滅菌開始までの時間
- e) その他、必要な事項

##### 7.2.1.2 コンディショニング

- a) 減圧を行うならば、到達圧と所要時間

- b) 減圧保持時間
- c) 時間、温度、圧力、湿度
- d) 滅菌載荷の温度と湿度
- e) その他、必要な事項

##### 7.2.1.3 滅菌サイクル

- a) 滅菌ガス導入による圧力上昇、導入時間、最終圧力
- b) 酸化エチレンガス濃度（滅菌器内ガス濃度の直接分析が望ましいが、困難な場合には以下の方法も許容される）
  - i) 使用するガスの質量
  - ii) 使用するガスの容積
  - iii) 初期減圧度とガス投入圧からの換算式採用
- c) 滅菌器内の温度
- d) 滅菌載荷物の温度
- e) 作用時間（暴露時間）
- f) 製品の載荷形態/載荷密度
- g) BI の設置点及び培養結果
- h) その他、必要な事項

##### 7.2.1.4 エアレーション

- a) 時間、温度
- b) 載荷滅菌物の温度
- c) 滅菌容器及び/又はエアレーション室内の圧力変化
- d) エアレーション室内の空気又は他のガスの変化率
- e) その他、必要な事項

#### 7.2.2 ユーティリティ

酸化エチレンガス滅菌に必要なユーティリティ及び制御装置については、その品質及び精度を定めること。

- a) 酸化エチレンガスの品質
- b) 注入する蒸気又は水の品質
- c) 滅菌終了後、置換する空気の品質
- d) BI の品質
- e) 温度制御装置の精度
- f) 圧力制御装置の精度
- g) 湿度制御装置の精度
- h) 時間制御装置の精度
- i) その他

### 7.3 放射線滅菌

放射線滅菌とは、電離放射線の照射によって微生物を殺滅する方法をいう。電離放射線には、 $^{60}\text{Co}$  や  $^{137}\text{Cs}$  などの放射性同位元素から放射されるガンマ ( $\gamma$ ) 線と電子加速器から発生する電子線や制動放射線 (X 線) がある。 $\gamma$  線は二次的に発生する電子で細胞を死滅させるのに対し、電子線は電子加速器から直接発生する電子で細胞を死滅させる。そのため、一般に、電子線滅菌の処理時間は  $\gamma$  線滅菌に比べ短い、 $\gamma$  線に比べ透過力が劣るため、被滅菌物の密度や厚みを十分考慮する必要がある。放射線滅菌の場合、滅菌工程の管理手段は主として線量計 (dosimeter) を用いて被滅菌物への吸収線量の測定にあるので、ドジメトリックリリースという。

#### 7.3.1 重要管理項目

放射線滅菌における重要管理項目を以下に示す。

##### 7.3.1.1 $\gamma$ 線照射

- a) 照射時間（タイマー設定又はコンペア速度）
- b) 吸収線量
- c) 製品の載荷形態
- d) その他、必要な事項



## 7.3.1.2 電子線及び X 線照射

- a) 電子ビーム特性 (平均電子ビーム電流, 電子エネルギー, 走査幅)
- b) コンベア速度
- c) 吸収線量
- d) 製品の載荷形態
- e) その他, 必要な事項

## 7.3.2 ユーティリティ

照射装置及び線量測定システムは, 国家標準にトレーサブルな校正を行い, 精度限界内に維持されていることを確認するために計画的に校正を行うこと。

7.3.2.1  $\gamma$  線照射施設において校正の必要な項目

- a) サイクル時間又はコンベア速度
- b) 質量計
- c) 線量測定システム
- d) その他

## 7.3.2.2 電子線及び X 線照射施設において校正の必要な項目

- a) 電子ビーム特性
- b) コンベア速度
- c) 質量計
- d) 線量測定システム
- e) その他

## 参考資料

- 1) バリデーション基準について, 薬発第 158 号, 厚生省, 1995 年
- 2) 滅菌バリデーション基準について, 医薬監第 1 号通知, 厚生省, 1997 年
- 3) 医療用具の品質確保基準, 薬発第 1128 号, 厚生省, 1994 年
- 4) ISO 9000 Series (品質保証の国際規格)
- 5) ISO 11134 (工業用高圧蒸気滅菌)
- 6) ISO 11135 (エチレンオキシド滅菌)
- 7) ISO 11137 (放射線滅菌)
- 8) ISO 11138 (バイオリジカルインジケーター)
- 9) ISO 11140 (ケミカルインジケーター)
- 10) ISO 11737-1 (微生物試験法-バイオバーデン試験法)
- 11) USP <1222> Terminally Sterilized Pharmaceutical Products-Parametric Release

## 11. 最終滅菌法及び滅菌指標体

滅菌とは, 物質中のすべての微生物を殺滅又は除去することである。これには, 最終滅菌法とろ過法がある。最終滅菌法が適用可能な製品には, 加熱法, 照射法又はガス法の中から各滅菌法の長所・短所を十分理解した上で, 被滅菌物の性質及び包装を含む製品の適合性に応じて, 適当な滅菌法を選択する。滅菌装置据付け (滅菌工程の設計・開発を含む) 後, その工程が科学的根拠や妥当性をもって設計どおりに正しく稼働しているかどうかを空荷時及び被滅菌物負荷時において検証しなければならない。滅菌工程の確立後, その工程を正しく管理し, 定期的に装置類の適格性を証明しなければならない。

最終滅菌法を適用するに当たっては, 被滅菌物のバイオバーデンを定期的又は一定滅菌単位ごとに測定し, 被滅菌物当たりのバイオバーデンを把握しておかなければならない。バイオバーデンの測定法等については, ISO 基準 (ISO 11737-1) を参照すること。最終滅菌法を適用できる製品には, 通例,  $10^6$  以下の無菌性保証水準が得られる条件で滅菌を行う。滅菌の適否は, 適切な滅菌工程管理を行い, 次のそれぞれの滅菌法に適した適切な滅菌指標体を使用し, 必要に応じて無菌試験の結果によって判定する。最終滅菌法を適用できない液状製品の滅菌には, ろ過法を用いる。なお, 医薬品の製造機器及び製造環境並びに医薬品各条に規定された微生物関連試験法等を実施する際に必要な微生物の殺滅方法については, 「微生物殺滅法」を参照すること。

## 1. 定義

本法で用いる用語の定義は, 以下のとおりである。

**最終滅菌法:** 被滅菌物が最終容器又は包装におさまった状態で滅菌され, 滅菌後の微生物の死滅を定量的に測定又は推測できる滅菌法をいう。

**製品:** 製造の中間工程で造られるものであって, 以後の製造工程を経ることによって最終製品となるものを含む被滅菌物をいう。

**バイオバーデン:** 被滅菌物に生存する微生物の数と種類をいう。

**無菌性保証水準:** 適切な滅菌工程で処理された滅菌製品中に存在が推定される汚染菌の最大生存確率をいう。 $10^n$  で表される。

**完全性試験:** 細菌チャレンジ試験によって測定されるフィルターのろ過滅菌性能を非破壊的な方法で予測する方法をいう。

**D 値:** 微生物の死滅率を表す値で, 供試微生物の 90 % を死滅させ, 生存率を 1/10 に低下させるのに要する時間 (Decimal Reduction Time) 又は 1/10 に低下させるのに要する線量 (Decimal Reduction Dose) をいう。

**滅菌指標体:** 滅菌工程の管理又は滅菌の指標として使用されるもので, バイオリジカルインジケーター (BI: Biological indicator), ケミカルインジケーター (CI: Chemical indicator) 及び線量計などがある。

## 2. 最終滅菌法

## 2.1 加熱法

加熱法とは, 熱によって微生物を殺滅する方法をいう。

## (i) 高圧蒸気法

高圧飽和水蒸気中で微生物を殺滅する方法をいう。本法は, 滅菌に影響を及ぼす要因として温度, 水蒸気圧及び時間がある。したがって, 通常の滅菌工程管理においては, 温度, 水蒸気圧及び時間を常時モニターすべきであり, 滅菌装置の仕様として含まれていなければならない。

## (ii) 乾熱法

加熱乾燥気体で微生物を殺滅する方法をいう。通例, バッチ式乾熱滅菌器又は連続式乾熱滅菌器が用いられる。本法は, 滅菌に影響を及ぼす要因として温度及び時間がある。したがって, 通常の滅菌工程管理においては, 温度及び時間を常時モニターすべきであり, 滅菌装置の仕様として含まれていなければならない。

## 2.2 照射法

電離放射線の照射によって微生物を直接的に殺滅する放射線

法と、高周波の照射によって発生する熱で微生物を殺滅する高周波法がある。

#### (i) 放射線法

電離放射線には、<sup>60</sup>Co などの放射性同位元素から放射されるガンマ (γ) 線と電子加速器から発生する電子線や制動放射線 (X 線) がある。本法は、熱に不安定な製品にも適用できるが、品質変化を考慮する必要がある。滅菌線量は、従来 25 kGy が広く用いられているが、被滅菌物のバイオバーデン数を測定し、平均バイオバーデン数と標準抵抗性分布をもとに滅菌線量を算出する ISO 基準 (ISO 11137) の方法 1、バイオバーデン数を測定しないで、累加線量照射ごとの無菌試験結果から生残する微生物の抵抗性を求め、滅菌線量を算出する ISO 基準 (ISO 11137) の方法 2 及びバイオバーデン数と最も抵抗性の強い菌の D 値をもとに滅菌線量を算出する Log 法 (5.3 項参照) などがある。本法は、滅菌に影響を及ぼす要因として線量 (吸収線量) がある。したがって、γ 線滅菌の工程管理においては、適切な頻度で線量 (吸収線量) 測定の他、操作因子である照射時間 (コンベア速度、サイクルタイム) を常時モニターすべきであり、滅菌装置の仕様として線量制御機構が含まれていなければならない。電子線滅菌又は制動放射線滅菌の場合は、上記のほかに加速電圧、ビーム電流及びビーム走査幅のモニターが必要である。

#### (ii) 高周波法

高周波を直接照射し、発生する熱によって微生物を殺滅する方法をいう。通例、2450 ± 50 MHz の高周波が用いられる。本法は、密封容器に充てんされた液状又は水分含量の多い製品に適用される。ガラス製又はプラスチック製容器にあつては、容器内の内圧の上昇によって破損したり、変形することがあるので、熱及び内圧に耐えられる容器を使用する必要がある。高周波法において発生する電波漏洩については、人体や通信などに影響のないレベルにしなければならない。本法は、滅菌に影響を及ぼす要因として被滅菌物の温度、処理時間及び高周波出力がある。したがって、通常の滅菌工程管理においては、温度、時間及び高周波出力を常時モニターすべきであり、滅菌装置の仕様として含まれていなければならない。

### 2.3 ガス法

滅菌ガスとしては、酸化エチレン (EO) ガスが広く用いられている。EO ガスは、爆発性があるため、通例、二酸化炭素などで 10 ~ 30 % に希釈して用いられる。EO ガスは、反応性の強いアルキル化剤であるので、EO ガスと反応又は EO ガスを吸収しやすい製品の滅菌には適用できない。また、EO ガスは、変異原性などの残留毒性があるので、EO ガス滅菌を施した製品については、出荷までにエアレーション等により残留 EO ガスや他の二次生成有毒ガス濃度を安全レベル以下に下げる必要がある。本法は、滅菌に影響を及ぼす要因として温度、湿度、ガス濃度 (圧力) 及び時間がある。したがって、通常の滅菌工程管理においては、温度、湿度、ガス濃度 (圧力) 及び時間を常時モニターすべきであり、滅菌装置の仕様として含まれていなければならない。

### 3. ろ過法

適切な材質の滅菌用フィルターを用い、微生物を除去する方法をいう。なお、細菌より小さい微生物のろ過滅菌は本法の対象とはしない。一般に、滅菌を目的とした滅菌用フィルターは、膜の有効ろ過面積 (cm<sup>2</sup>) 当たり、適切な条件下で培養さ

れた指標菌 *Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146, NBRC 14213, JCM 2428) 又はこれより小さな適当な菌を 10<sup>7</sup> 個以上をチャレンジして、二次側に無菌ろ液の得られることが必要である。本法は、滅菌に影響を及ぼす要因として、ろ過圧力、流量及びフィルターユニットの特性などがある。したがって、通常のろ過滅菌工程管理においては、使用後 (必要に応じて使用前にも) に滅菌フィルターの完全性試験を行わなければならない。

## 4. 滅菌指標体

### 4.1 バイオロジカルインジケータ (BI)

BI とは、特定の滅菌法に対して強い抵抗性を示す指標菌を用いて作られたものであり、当該滅菌法の滅菌条件の決定及び滅菌工程管理に使用される。ドライタイプの BI は、担体によって 2 種類に分類される。一つは、ろ紙、ガラス又はプラスチックなどを担体とし、指標菌の芽胞を塗布乾燥して包装したもの、一つは、製品又は類似品を担体とし、指標菌の芽胞を塗布乾燥したものである。包装材料としては、乾熱法では熱伝導性の優れたもの、ガス法と高圧蒸気法では、ガス又は飽和水蒸気の透過性の優れたものを用いなければならない。いずれの担体を用いる場合にも、指標菌の芽胞の D 値に影響がないことを確認しなければならない。製品が液状の場合、製品と同一の溶液又は指標菌に対する滅菌効果が同等の溶液に指標菌の芽胞を懸濁させてもよい。ただし、溶液に指標菌の芽胞を懸濁させた場合、芽胞が発芽して抵抗性に影響を及ぼさないようにしなければならない。

代表的な指標菌の例を表 1 に示す。

表 1 代表的な指標菌の種類

滅菌法	指標菌*	株名
高圧蒸気法	<i>Geobacillus</i>	ATCC 7953, NBRC 13737,
	<i>stearothermophilus</i>	JCM 9488, ATCC 12980, NBRC 12550, JCM 2501
乾熱法	<i>Bacillus atrophaeus</i>	ATCC 9372, NBRC 13721
ガス法	<i>Bacillus atrophaeus</i>	ATCC 9372, NBRC 13721

\* これら以外にもバイオバーデンの中から当該滅菌法に対し、最も抵抗性の強い菌を指標菌として使用できる。

#### 4.1.1 BI の D 値

D 値の測定法は、一般に生残曲線法又はフラクションネガティブ法 (Stumbo, Murphy & Cochran 法 や Limited Spearman-Kärber 法など) がある。市販 BI を使用するに当たっては、ラベルに表示されている D 値が ISO 基準 (ISO 11138-1) に従って、厳密に規定された条件下で、標準化された生物指標評価装置 (BIER: Biological indicator evaluation resistometer) を用いて測定されたものであれば、通常、使用時に D 値を測定する必要はない。通例、ラベルに表示されている D 値は、±30 秒間以内のばらつきが許容される。

#### 4.1.2 BI の設置方法

##### (i) 被滅菌物がドライタイプの場合

ドライタイプの BI をあらかじめ決められた製品又は製品と同等の滅菌効果を示す適切な類似製品内の最も滅菌されにくい部位に設置する。通例、製品と同様に包装し、二次包装などがなされている場合はそれに従う。

##### (ii) 被滅菌物がウェットタイプの場合

製品と同一の溶液又は適切な類似溶液に指標菌の芽胞を BI

として懸濁させ、これを最も滅菌されにくい部位に設置する。

#### 4.1.3 指標菌の培養条件

通常、ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地を用いる。一般的な培養条件は、*G. stearothermophilus* の場合は 55 ~ 60 °C で 7 日間、*B. atrophaeus* は 30 ~ 35 °C で 7 日間である。

#### 4.2 ケミカルインジケーター (CI)

CI とは、熱、ガス又は照射の作用を化学又は物理変化によって変色する物質を塗布又は印刷した紙片などで、用途別に 3 種類のタイプに分類される。一つは、滅菌処理の有無を区別するために用いられるもの、一つは、BI の死滅条件にある程度の安全時間を加えた滅菌条件で色に変化する滅菌工程の管理に用いるもの、もう一つは、真空型滅菌装置の真空排気能力試験を行う場合に用いる Bowie & Dick タイプのものである。

#### 4.3 線量計

放射 ( $\gamma$ ) 線法においては、滅菌効果は被滅菌物の吸収線量に依存するので、滅菌工程の管理手段は、主として吸収線量の測定による。線量計の設置位置は、照射容器の最低線量部位又は最低線量部位に対して量的関係が明らかにされている管理しやすい部位とする。測定は、照射ロットごととし、同一ロットを形成する照射容器数が多い場合には、照射室内の有効照射区間に常に 1 個以上の線量計を使用する。線量計によっては、照射の前後及び照射中の環境条件 (温度、湿度、紫外線及び読み取りまでの時間など) に影響される場合もあるので注意を要する。 $\gamma$  線及び制動放射線滅菌の吸収線量を測定する実用線量計としては、着色ポリメチルメタクリレート線量計、透明ポリメチルメタクリレート線量計、セリックス線量計及びアラニン線量計などがある。 $\gamma$  線滅菌用線量計は、通例、エネルギー 3 MeV 未満の電子線を用いる滅菌の工程管理には適さない。電子線滅菌用線量計としては、セルロースアセテート線量計やラジオクロミックフィルム線量計などがある。実用線量計を使用する場合は、適切な国家標準又は国際標準線量計システムを用いた測定結果に遡及できる校正をしなければならない。

#### 5. 微生物を指標とした滅菌条件の設定法

被滅菌物の滅菌法に対する特性、バイオバーデン等を考慮に入れ、以下の中から適当な方法を選び、滅菌条件を設定する。

##### 5.1 ハーフサイクル法

被滅菌物上に存在するバイオバーデン数や検出菌の当該滅菌法に対する抵抗性とは関係なく、BI に含まれる  $10^6$  個の指標菌のすべてが死滅する処理時間の 2 倍の滅菌時間を採用する方法をいう。

##### 5.2 オーバーキル法

被滅菌物上に存在するバイオバーデン数や検出菌の当該滅菌法に対する抵抗性とは関係なく、 $10^6$  以下の無菌性保証水準が得られる条件で滅菌を行うことを前提としている。通例、D 値が 1.0 以上の菌数既知の BI を用い、指標菌を 12 べき乗 ( $12D$ ) 減少させるに等しい滅菌条件を採用する方法をいう。

##### 5.3 BI とバイオバーデン併用法

広範なバイオバーデン調査によって得られた平均バイオバーデン数に 3 倍の標準偏差を加えたものを、通例、最大バイオバーデン数と見なし、目標とする無菌保証水準を基に、BI を用いて滅菌時間 (又は滅菌線量) を算出する方法をいう。本法を用いる場合は、被滅菌物のバイオバーデン数を頻繁に調査し、

検出菌の当該滅菌法に対する抵抗性測定も定期的を実施する必要がある。バイオバーデン調査において、BI の指標菌より抵抗性の強い菌種が検出された場合には、それを指標菌とする。

$$\text{滅菌時間 (又は滅菌線量)} = D \times \log \frac{N_0}{N}$$

$D$ : BI の D 値

$N$ : 目的とする無菌性保証水準

$N_0$ : 被滅菌物の最大バイオバーデン数

#### 5.4 絶対バイオバーデン法

被滅菌物や製造環境から検出された菌について、当該滅菌法に対する抵抗性調査を行い、その中から最も抵抗性の強い菌を選び、その D 値を用い、被滅菌物のバイオバーデン数を基に滅菌条件を設定する方法をいう。バイオバーデン数は、通例、広範なバイオバーデン調査によって得られた平均バイオバーデン数に 3 倍の標準偏差を加えたものが用いられる。本法を採用する場合には、日常のバイオバーデン管理において、菌数計測及び検出菌の当該滅菌法に対する抵抗性測定を頻繁に行う必要がある。

#### 参考資料

医療製品の滅菌に関する主な ISO 基準:

- 1) ISO 11134 Industrial moist heat sterilization (工業用 高圧蒸気滅菌)
- 2) ISO 11135 Ethylene oxide sterilization (エチレンオキサイド滅菌)
- 3) ISO 11137 Radiation sterilization (放射線滅菌)
- 4) ISO 11138 Biological indicators (バイオリジカルインジケーター)
- 5) ISO 11140 Chemical indicators (ケミカルインジケーター)
- 6) ISO 11737 Microbiological methods (微生物試験法)  
Part 1: Estimation of population of microorganisms on products  
(パート 1: バイオバーデン試験法)

#### 12. 錠剤の摩損度試験法

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。

錠剤の摩損度試験法は、剤皮を施していない圧縮成型錠の摩損度を測定する方法である。ここに記載した試験手順はほとんどの圧縮成型錠に適用できる。摩損度の測定は、錠剤の硬度など他の物理的強度の測定を補足するものである。

内径 283 ~ 291 mm、深さ 36 ~ 40 mm の内面が滑らかな透明な合成樹脂製で、静電気をおびにくいドラムを用いる (典型的な装置については図参照)。ドラムの一方の側面は取り外しができる。錠剤はドラムの中央から外壁まで伸びている内側半径 75.5 ~ 85.5 mm の湾曲した仕切り板に沿ってドラムの回転ごとに転がり落ちる。中心軸リング部の外径は 24.5 ~ 25.5 mm とする。ドラムは、 $25 \pm 1$  rpm で回転する装置の水平軸に取り付けられる。したがって、錠剤は各回転ごとに転がりあるいは滑ってドラム壁にあるいは他の錠剤の上に落ちる。

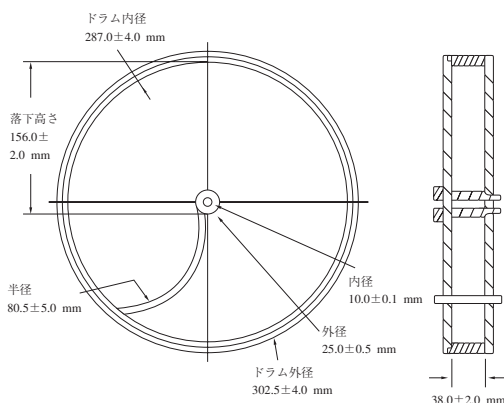
1錠の質量が650 mg以下のときは、6.5 gにできるだけ近い量に相当する  $n$  錠を試料とする。1錠の質量が650 mgを超えるときは10錠を試料とする。試験前に注意深く錠剤に付着している粉末を取り除く。錠剤試料の質量を精密に量り、ドラムに入れる。ドラムを100回転させた後、錠剤を取り出す。試験開始前と同様に錠剤に付着した粉末を取り除いた後、質量を精密に量る。

通常、試験は1回行う。試験後の錠剤試料に明らかにひび、割れ、あるいは欠けの見られる錠剤があるとき、その試料は不適合である。もし結果が判断しにくいとき、あるいは質量減少が目標値より大きいときは、更に試験を2回繰り返し、3回の試験結果の平均値を求める。多くの製品において、最大平均質量減少(3回の試験の)が1.0%以下であることが望ましい。

もし錠剤の大きさや形によって回転落下が不規則になるなら、錠剤が密集状態にあっても錠剤同士が付着して錠剤の自由落下を妨げることのないよう、水平面とドラムの装置下台との角度が約 $10^\circ$ になるよう装置を調整する。

発泡錠やチュアブル錠は、異なった摩損度を示す。吸湿性の錠剤の場合には、適切に湿度が調節された条件が試験のために必要である。

多くの試料を同時に試験できるように仕切り板を2つ持ったドラムや2つ以上のドラムを備えた装置を利用してもよい。



### 13. 製薬用水の品質管理

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

#### 製薬用水の種類

##### ① 常水

「常水」の規格は、日本薬局方の医薬品各条に記載されており、水道水質基準(水道法第4条)に適合するほか、アンモニウム「0.05 mg/L以下」に適合することが求められている。常水を井水又は工業用水などから各施設において製造する場合は、適切な処理と管理を行うことにより、日本薬局方が定める「常水」の規格に適合させる必要がある。また、長時間保存して用いる場合は、微生物の増殖防止を図る必要がある。

常水は、「精製水」や「注射用水」製造用の原水として用い

られるほか、原薬中間体の製造や製薬関連設備の予備洗浄にも用いられる。

##### ② 精製水

「精製水」の規格は、日本薬局方の医薬品各条に記載されている。精製水は、原水として常水を用い、イオン交換、蒸留、逆浸透(RO: Reverse Osmosis)又は分子量6000以上の物質を除去できる限外ろ過(UF: Ultra Filtration)などを、単独若しくは組み合わせて製造する。精製水には、微生物の発育を阻止する成分が含まれていないため、適切な微生物管理が必要である。特に、イオン交換、逆浸透又は限外ろ過を用いるときは、それぞれに対応した微生物の発育抑制法を実施するか又は定期的な殺菌処理を行う。

殺菌、薬剤による微生物の発育抑制又はエンドトキシン含有量を適切な管理基準内に維持するための処理を行った精製水については、目的に応じた規格を定め、規格に適合した水質を維持するための適切な管理を行う。精製水を滅菌したものを「滅菌精製水」と称する。

##### ③ 注射用水

「注射用水」の規格は、日本薬局方医薬品各条に記載されている。注射用水は、原水として常水又は精製水を用い、蒸留、逆浸透、分子量6000以上の物質を除去できる限外ろ過又はこれらの組合せによる処理を経て、最終的に蒸留法、又は長期間にわたるバリデーションと綿密な日常管理により、蒸留法により製した水と同等の品質が恒常的に実現できることを保証された超ろ過法により製造する。注射用水には微生物の発育を阻止する成分が含まれていないので、微生物及びエンドトキシンに関する厳密な管理が必要である。エンドトキシンについては規格値として0.25 EU/mL未満であることが要求される。

#### 製薬用水の選択

製薬用水は、日本薬局方に定める上記の製薬用水中から使用の目的に応じて、最終製品の品質を保証でき、製造過程で支障をきたさないものを選択する。その選択基準(仕込み水の場合)の例を表1に示す。

微生物やエンドトキシンによる汚染が許されない無菌製剤の製造には、注射用水を使用する。点眼剤と眼軟膏剤の製造には、注射用水又は精製水を用いる。非無菌製剤の製造には、精製水以上の品質の水を用いる。ただし、非無菌製剤で微生物汚染に注意を払わなければならない液剤、軟膏剤、懸濁剤、乳剤、坐剤、エアゾール剤などには、製剤中の保存剤などの影響を加味しながら、微生物学的に適切に管理された品質の水を用いる。また、直接的に製品に接する設備表面や容器などの予備洗浄水は、常水以上の品質の水とするが、最終リンス水は仕込み水と同じ品質の水とする。

原薬用の製薬用水の選択に際しては、その原薬が用いられる製剤の特性、製剤工程を考慮し、最終製剤の品質が適切な水準に維持されるように選択しなければならない。原薬の製造に用いる水及び直接的に製品に接する設備表面や容器の洗浄水は、合成や抽出のプロセスの初期の段階であっても、常水以上の化学物質や微生物が管理された品質の水とする。最終の精製工程では、精製水以上の品質の水を用いる。製品に直接接する設備表面や容器などの最終リンス水も仕込み水と同じ品質の水を用いる。また、無菌原薬の製造用水には、注射用水を用いる。エンドトキシン管理が必要な製剤に使用する原薬で、後の工程にエンドトキシンの除去工程がない場合は、同様に注射用水又

表 1 製薬用水の選択基準（仕込み水）

区分	製薬用水区分	適用区分	備考
製剤	注射用水	注射剤, 点眼剤, 眼軟膏剤	
	精製水	点眼剤, 眼軟膏剤	微生物汚染に注意する必要がある点眼剤, 眼軟膏剤については, 滅菌又は超ろ過などの処理によって微生物を管理した精製水を用いること。
		エアゾール剤, 液剤, エキス剤, エリキシル剤, カプセル剤, 顆粒剤, 丸剤, 懸濁剤・乳剤, 坐剤, 散剤, 酒精剤, 錠剤, シロップ剤, 浸剤・煎剤, 貼付剤, チンキ剤, トローチ剤, 軟膏剤, パップ剤, 芳香水剤, リニメント剤, リモナー剤, 流エキス剤, ローション剤, 経皮吸収型製剤	微生物汚染に注意すべき液剤, 軟膏剤, 懸濁剤, 乳剤, エアゾール剤などは, 微生物学的に適切な管理を行った精製水を用いること。
原薬	注射用水	無菌原薬, 製剤工程で無菌化する原薬	
	精製水	一般原薬, 製剤工程で無菌化する原薬, 原薬中間体	製剤工程で無菌化する原薬の製造において, 後工程で脱エンドトキシン処理がない場合は, エンドトキシンを管理した低エンドトキシンの精製水を用いること。
	常水	原薬中間体	

はエンドトキシンを適切な水準に管理した精製水を用いる。

### 製薬用水の品質管理

#### 3.1 概要

製薬用水の日常管理及び定期的管理を実施する上では, 初期に製薬用水の製造システム（製薬用水システム）のバリデーションで要求される品質の水が製造されることが十分に実証されていることが前提となる。これが満たされている場合は, 以下の管理方法が許容される。

日常管理項目については, 導電率及び有機体炭素（TOC）の管理が非常に有用であり, 定期的管理項目については, その製薬用水の使用目的によって, 上記に加えていくつかの化学物質, 生菌数, エンドトキシン及び微粒子数などを管理する。これらの測定頻度は, 水質の安定性を考慮して決定する。

以下, 特に留意すべき微生物学的管理事項並びに導電率及び有機体炭素（TOC）の管理事項について示す。その他の管理項目についても同様に配慮し, 製薬用水の規格に適合する品質の水とすること。

#### 3.2 サンプルング

製薬用水システムが良好な管理下にあり, 許容される品質の水を連続的に製造できていることを保証するのに十分な頻度でモニタリングを行う。サンプルは, 製薬用水の製造工程及び供給システム内の代表的な箇所から採取し, 採取したサンプルが製薬用水システムを反映するように特に注意する。通常は実際に採水する口がこれに相当する。製薬用水システムのバリデーションデータに基づいてサンプルング頻度を確立する。製薬用水システムのサンプルング計画においては, 採取する水に求められている品質特性を十分に考慮し, システムの重要な測定対象をカバーすることが重要である。特に微生物学管理においては, 各採水口において条件が異なっていることに留意する。

#### 3.3 警報基準値（アラートレベル）と処置基準値（アクションレベル）

製薬用水システムにおいては, その設計仕様内で運転を続けたときに, 許容される品質の水が製造されていることを確かめるために, 微生物その他の品質のモニタリングを行い, 得られたモニタリングデータを警報基準値, 処置基準値, その他のプロセスの管理値及び製薬用水の規格の限度値と比較する。このように, 警報基準値及び処置基準値は, 適否の判定というよりもむしろプロセスの制御のために使用される。

#### 警報基準値（アラートレベル）の定義

この値を超えたときは, プロセスがその正常な運転状態から逸脱するおそれがあることを示すものである。警報基準値は, 警告を与えるものであり, その値を超えても是正措置は必ずしも必要としない。なお, 警報基準値は, 過去の傾向分析による平均値 + 2 $\sigma$  又は処置基準値の 70%（生菌数は 50%）以下のうち, 小さい方の値とするのが一般的である。

#### 処置基準値（アクションレベル）の定義

この値を超えたときは, プロセスがその正常な運転範囲内から逸脱したことを示す値である。処置基準値を超えたときは, 正常な運転範囲内へ引き戻すための是正措置を講じなければならない。

警報基準値及び処置基準値は, プロセス及び製品の規格許容範囲内で確立し, 技術的観点及び製品品質面からの総合的な考察に基づいて設定すること。したがって, 警報基準値及び処置基準値を超えても, 必ずしも製品の品質が損なわれるものではない。

#### 3.4 微生物モニタリング

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

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

##### 3.4.1 培地及び培養条件

水中には, 栄養源の乏しい環境にも適応している多数の従属栄養型の中温性細菌が存在する。従属栄養型の細菌は, 製薬用水システムにおいてバイオフィームの形成による水質劣化をもたらすことが多いため, 貧栄養菌の増殖に優れた R2A カンテン培地を用いて水質をモニターすることが有用である。一方, 日常の微生物モニタリングにおいては, 標準カンテン培地を用いて 30 ~ 35°C で比較的短時間で増殖可能な一般細菌を計測し, 製薬用水システムの微生物学的品質変動を傾向的に把握する方法も広く用いられている。

表 2 製薬用水の生菌数評価法

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

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

### 3.4.2 培地性能試験

R2A カンテン培地の性能試験には次に記す菌株若しくはこれらと同等と考えられる菌株を使用する。培地性能試験前にこれらの菌株を滅菌精製水中に接種し, 20 ~ 25 °C に 3 日間おく。

*Methylobacterium extorquens* : NBRC 15911

*Pseudomonas fluorescens* : NBRC 15842, ATCC 17386 など

精製水中で飢餓状態にした菌液を更に滅菌精製水で希釈し, 1 mL 当たり 50 ~ 200 cfu 前後の生菌数を含む菌液を調製する。使用する R2A カンテン培地に 1 mL を接種し, 20 ~ 25 °C 又は 30 ~ 35 °C で 4 ~ 7 日間培養したときに, 十分な接種菌数の回収が認められなければならない。

標準カンテン培地の性能試験には, 次に記す菌株若しくはこれらと同等と考えられる菌株を使用する。使用する標準カンテン培地に 1 mL を接種し, 30 ~ 35 °C で 48 時間培養したとき, 十分な接種菌数の回収が認められなければならない。

黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) : ATCC 6538,

NCIMB 9518, CIP 4.83 又は NBRC 13276

緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) : ATCC 9027, NCIMB

8626, CIP 82.118 又は NBRC 13275

大腸菌 (*Escherichia coli*) : ATCC 8739, NCIMB 8545,

CIP 53.126 又は NBRC 3972

### 3.4.3 製薬用水システムの微生物に対する処置基準値

製薬用水システムに対して一般的に適正と考えられる処置基準値は下記のとおりである。精製水及び注射用水に対する処置基準値は, R2A カンテン培地を用いての値とする。

各種製薬用水に対する生菌数の処置基準値

常水: 100 cfu/mL (水道法の基準による)

精製水: 100 cfu/mL

注射用水: 10 cfu/100 mL

(cfu: colony-forming units)

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

### 3.5 理化学的モニタリング

製薬用水システムの理化学的なモニタリングは, 通例, 導電率及び有機体炭素 (TOC) を指標として行われる。導電率のモニタリングによれば, 混在する無機塩類の総量の概略を知ることができ, TOC 量のモニタリングによれば, 混在する有機物の総量を評価することができる。これらの理化学的モニタ

リングは, 基本的に日本薬局方一般試験法に規定される導電率測定法及び有機体炭素試験法を準用して行われるが, モニタリングのための試験には医薬品各条の試験とは異なる側面があることから, 以下にはそれぞれの一般試験法で対応できない部分に対する補完的事項を記載する。なお, 各製造施設において, 導電率及び TOC を指標とするモニタリングを行う場合, それぞれの指標について適切な警報基準値及び処置基準値を設定し, 不測の事態に対する対応手順を定めておく必要がある。

#### 3.5.1 導電率を指標とするモニタリング

モニタリング用の導電率測定は, 通例, 流液型セル又は配管挿入型セルを用いてインラインで連続的に行われるが, 採水口その他, 製薬用水システムの適切な場所よりサンプリングし, 浸漬型セルを用いてバッチ試験として行うこともできる。以下に, 製薬用水システムの運転管理に当たり, 導電率試験の結果をどのように判断して運転の可否を決定するか, 標準温度 (20 °C) で測定が行われる場合と標準温度以外の温度で測定が行われる場合につき, それぞれの指針を示す。

##### (1) 標準温度 (20 °C) でモニタリングを行う場合

日本薬局方の導電率測定法は, 通例, 標準温度 (20 °C) で測定を求めているが, 補正式を用いることにより 20 ± 5 °C の温度範囲での測定も許容している。「精製水」及び「注射用水」について標準温度での導電率モニタリングを行う場合, 推奨される許容導電率 (処置基準値) は, 下記のとおりである。

・処置基準値 1.0 μS/cm (20 °C)

なお, 上記の許容導電率の設定は, インラインでのモニタリングを想定しているが, バッチ試験として行う場合, この基準値を変更することができる。

##### (2) 標準温度以外の温度でモニタリングを行う場合

標準温度以外の温度での導電率測定により水質をモニターしようとする場合, 下記の 3 段階法を適用する。なお, 下記に示す方法は米国薬局方 (USP 28, 2005) の General Chapter <645> WATER CONDUCTIVITY に整合させたものであり, 導電率測定の温度及び試料の pH により異なる許容導電率を定め, 3 段階 (第一段階 ~ 第三段階) の対応を求めるとしている。

##### 第一段階

1. 非温度補償型の導電率測定装置を用いる場合, 導電率の他に水の温度も測定する。

2. 表 3 から, 測定温度又は表にあるそのすぐ下の温度における導電率を求め, その値を測定温度における許容導電率とする。

3. 測定された導電率が, 許容導電率以下であれば, 導電率



試験適合とする。もし許容導電率を超えるようであれば、第二段階に進む。

表 3 第一段階 異なる測定温度における許容導電率\*

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

\*温度非補償型の装置を用いた導電率測定に対して適用する。

#### 第二段階

1. 十分な量の試料を適当な容器にとり、かき混ぜる。温度を調節し ( $25 \pm 1^\circ\text{C}$ )、試料を激しくかき混ぜながら、経時的に導電率測定を行う。大気中の二酸化炭素の吸収による 5 分間当たりの導電率変化が  $0.1 \mu\text{S}/\text{cm}$  以下であれば、その値を(大気と平衡状態にある試料の)導電率とする。

2. (大気と平衡状態にある試料の)  $25^\circ\text{C}$  における導電率が  $2.1 \mu\text{S}/\text{cm}$  以下であれば、導電率試験適合とし、それ以上であれば、第三段階へと進む。

#### 第三段階

1. 試料温度を  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  に維持しながら、第二段階の 1 による導電率測定を 5 分以内に終了する。その試料 100 mL につき、飽和塩化カリウム水溶液 0.3 mL を加えた後、0.1 pH 単位までの pH 測定を行う。

2. 表 4 から、測定された pH における許容導電率を求める。測定された導電率が、この許容導電率より小さければ、その水は導電率試験適合とする。許容導電率より大きいか又は試料の pH が 5.0 ~ 7.0 の範囲から外れる場合には、その水は導電率試験不適合と判定する。

表 4 第三段階 異なる pH における許容導電率\*

pH	許容導電率 ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ )	pH	許容導電率 ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ )
5.0	4.7		
5.1	4.1	6.1	2.4
5.2	3.6	6.2	2.5
5.3	3.3	6.3	2.4
5.4	3.0	6.4	2.3
5.5	2.8	6.5	2.2
5.6	2.6	6.6	2.1
5.7	2.5	6.7	2.6
5.8	2.4	6.8	3.1
5.9	2.4	6.9	3.8
6.0	2.4	7.0	4.6

\* $25^\circ\text{C}$  の大気と平衡にある試料のみに適用する。

#### 3.5.2 有機体炭素 (TOC) を指標とするモニタリング

超ろ過法で製造される「注射用水」の有機体炭素 (TOC) の規格限度値は「500 ppb 以下」とされているが、製薬用水の各製造施設は、製薬用水システムの運転管理に当たり、別途警報基準値と処置基準値を定めて TOC モニタリングを行う

ことが望ましい。推奨される TOC の処置基準値は、下記のとおりである。

- ・処置基準値  $\leq 300$  ppb (インライン)
- $\leq 400$  ppb (オフライン)

水道水質基準 (水道法第 4 条) によれば、TOC の許容基準値は「5 ppm 以下」であるが、上記の管理基準を考慮し、常水についても各製造施設において適切な警報基準値及び処置基準値を設けて TOC モニタリングによる水質管理を実施することが望ましい。

日本薬局方では有機体炭素試験法を定めており、通例、これに適合する装置を用いて TOC の測定を行うが、高純度の水を原水として用いる場合に限り、米国薬局方 (USP 28, 2005) の General Chapter <643> TOTAL ORGANIC CARBON 又は欧州薬局方 (EP 5.0, 2005) の Methods of Analysis 2.2.44. TOTAL ORGANIC CARBON IN WATER FOR PHARMACEUTICAL USE に定める装置適合性試験に適合する装置を製薬用水システムの TOC モニタリング用装置として用いることもできる。

ただし、二酸化炭素を試料水から分離せずに測定した有機物分解前後の導電率の差から有機体炭素量を求める方式の装置は、試料水中にイオン性の有機物質が含まれている場合、若しくは窒素、イオウ又は塩素等のハロゲン原子を含む有機物が含まれている場合には、マイナス又はプラスの影響を受けることがあるので、測定対象の製薬用水の純度や装置の不具合発生時の汚染リスクに応じて適切な装置を選択する。

#### 3.6 注射用水の保存

注射用水の保存については、微生物の増殖を抑制する加熱循環等の処置を行うと共に、汚染並びに品質劣化のリスクを考慮し、バリデーションに基づいて保存時間を適切に設定する。

## 14. 第十五改正日本薬局方における国際調和

日本薬局方、欧州薬局方 (The European Pharmacopoeia) 及び米国薬局方 (The United States Pharmacopoeia) での調和合意に基づき規定した一般試験法及び医薬品各条は、次のとおりである。

薬局方調和事項の欄には薬局方調和合意文書の調和事項を、第十五改正日本薬局方の欄には第十五改正日本薬局方の項目名等を記載する。備考欄には、第十五改正日本薬局方と、薬局方調和事項との差違等を必要に応じて記載する。

なお、各表の冒頭に記載した調和年月は当該一般試験法及び医薬品各条が調和された年月を示している。また、調和事項の改正を行った場合は、( ) 内に Rev. 及び改正回数を記載する。

調和年月：2004 年 10 月 (Rev. 2)

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備 考
Residue on Ignition/Sulphated Ash Test (Introduction)	2.44 強熱残分試験法 (前書き)	日本薬局方独自記載事項： 当該試験法に関する説明 日本薬局方医薬品各条における記載事項に 関する説明等
Procedure	操作法	

調和年月：2003 年 11 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備 考
Specific Surface Area (Introduction)	3.02 比表面積測定法 (前書き)	日本薬局方独自記載事項： 当該試験法に関する説明
Multi-point measurement	多点法	
Single-point measurement	一点法	
Sample preparation	試料の調製	
Outgassing		
Adsorbate		
Quantity of sample		
Method 1: The dynamic flow method	第 1 法：動的流動法	
Method 2: The volumetric method	第 2 法：容量法	
Reference materials	標準物質	
Figure 1 Schematic diagram of the dynamic flow method apparatus	図 1 動的流動法装置の概略図	
Figure 2 Schematic diagram of the volumetric method apparatus	図 2 容量法装置の概略図	

調和年月：2004 年 6 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備 考
(Introduction)	3.04 粒度測定法 (前書き)	日本薬局方独自記載事項： 当該試験法に関する説明
Optical microscopy	第 1 法 光学顕微鏡法	日本薬局方独自記載事項： 当該試験法に関する説明
Apparatus	装置	
Adjustment	調整	
Illumination	照明	
Visual characterization	目視による評価	日本薬局方独自記載事項： 粒子径の測定方法に関する説明
Photographic characterization	写真による評価	
Preparation of the mount	試料の調製	
Crystallinity characterization	結晶性の評価	
Limit Test of particle size by microscopy	顕微鏡法による粒子径の限度試験	
Particle size characterization	粒子径の評価	
Particle shape characterization	粒子形状の評価	
General observations	一般的観察	
Figure 1 Commonly used measurements of particle size	図 1 一般的に用いられる粒子径	
Figure 2 Commonly used descriptions of particle shape	図 2 一般的に用いられる粒子形状の記述	
Analytical sieving	第 2 法 ふるい分け法	日本薬局方独自記載事項： 当該試験法に関する説明
Principles of analytical sieving	ふるい分け法の原理	
Test sieves	試験用ふるい	
Test specimen	測定用試料	
Agitation methods	振とう法	
Endpoint determination	終点の決定	



Sieving methods	ふるい分け法	
1) Mechanical agitation dry sieving method	1) 機械的振とう法 乾式ふるい分け法	日本薬局方独自記載事項： ふるい網に微粉が付着した際の対応方法を記載
2) Air entrainment methods air jet and sonic sifter sieving	2) 気流中飛散法 エアー・ジェット法及び ソニック・シフター法	
Table 1 Size of standard sieve series in range of interest	表 1 関係する範囲における標準ふるいの 目開き寸法	
Interpretation	結果の解析	

調和年月：2000 年 1 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備 考
<b>Bacterial Endotoxins Test</b>	<b>4.01 エンドトキシン試験法</b>	
(Introduction)	(前書き)	
Apparatus	器具	
Preparation of standard endotoxin stock solution	エンドトキシン標準原液の調製	日本薬局方独自記載事項： エンドトキシン 10000 標準品及びエンドト キシン 100 標準品について記載
Preparation of standard endotoxin solution	エンドトキシン標準溶液の調製	
Preparation of sample solutions	試料溶液の調製	日本薬局方独自記載事項： 医薬品容器を試験対象とする場合の試料溶液 調製方法を追加記載 医療用具からの試料溶液調製方法に関する記 述を削除
Determination of maximum valid dilution	最大有効希釈倍数の求め方	日本薬局方独自記載事項： 当量当たりでエンドトキシン規格値が規定さ れている場合の試料溶液の濃度の単位を追 加記載
<b>Gel-clot technique</b>	<b>ゲル化法</b>	
(1) Preparatory testing	(1) 予備試験	
(i) Test for confirmation of labeled lysate sensitivity	(i) ライセート試薬の表示感度 確認試験	
(ii) Test for interfering factors	(ii) 反応干渉因子試験	
(2) Limit test	(2) 限度試験	
(i) Procedure	(i) 操作法	
(ii) Interpretation	(ii) 判定	
(3) Assay	(3) 定量試験法	
(i) Procedure	(i) 操作法	
(ii) Calculation and interpretation	(ii) エンドトキシン濃度の算出及び判 定	
<b>Photometric techniques</b>	<b>光学的測定法</b>	
(1) Turbidimetric techniques	(1) 比濁法	
(2) Chromogenic technique	(2) 比色法	
(3) Preparatory testing	(3) 予備試験	
(i) Assurance of criteria for the stan- dard curve	(i) 検量線の信頼性確認試験	日本薬局方独自記載事項： 検量線の信頼性確認試験をライセート試薬の ロットごとに行うことを明記
(ii) Test for interfering factors	(ii) 反応干渉因子試験	日本薬局方独自記載事項： 反応干渉因子試験が成立するために適合しな ければならない2つの条件を規定 反応干渉作用が認められたときの試験法を説明 反応干渉因子を除く方法を説明
(4) Assay	(4) 定量	
(i) Procedure	(i) 操作法	
(ii) Calculation	(ii) エンドトキシン濃度の算出	日本薬局方独自記載事項： 試験が成立するための条件として、D 液が 満たすべき基準を追加設定
(iii) Interpretation	(iii) 判定	
Reagents, test solutions		削除
Amebocyte lysate		削除
Lysate TS		削除
Water for bacterial endotoxins test (BET)		削除

調和年月：2002 年 10 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備 考
<p>Sterility (Introduction) Precautions against microbial contamination Culture media and incubation temperatures Fluid thioglycollate medium  Soya-bean casein digest medium Sterility Growth promotion test of aerobes, anaerobes and fungi</p> <p>Validation test Membrane filtration Direct inoculation Test for sterility of the product to be examined Membrane filtration  Aqueous solutions Soluble solids Oils and oily solutions Ointments and creams Direct inoculation of the culture medium Oily liquids Ointments and creams Catgut and other surgical sutures for veterinary use</p> <p>Observation and interpretation of results</p> <p>Application of the test to parenteral preparations, ophthalmic and other non-injectable preparations required to comply with the test for sterility</p> <p>Table 2.6.1-1 Strains of the test micro-organisms suitable for use in the growth promotion test and the validation test</p> <p>Table 2.6.1-2 Minimum quantity to be used for each medium</p> <p>Table 2.6.1-3 Minimum number of items to be tested</p>	<p>4.06 無菌試験法 (前書き)  培地、洗浄液及びその調製法 液状チオグリコール酸培地  ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地 培地の無菌性 培地の性能試験  バリデーション試験 メンブランフィルター法 直接法 製品の無菌試験  メンブランフィルター法  a) 液状医薬品 b) 用時溶解又は懸濁して用いる医薬品 c) 油及び油性医薬品 d) 軟膏剤 直接法 a) 油性液 b) 軟膏剤及びクリーム  培養及び観察、判定  表 1 培地性能試験及びバリデーション試験用菌株 表 3 各培地当たりの最小試料採取量 表 2 ロット当たりの抜き取り個数</p>	<p>前書きにて同様の事項を記載</p> <p>非調和事項： 日本薬局方指定以外の培地の使用は不可 培地カンテン中の含湿度を規定しない 培地使用期間のバリデーションは不要 密封容器入りの培地の使用期間を最長 1 年間 水銀防腐剤を含む医薬品の試験培地を規定</p> <p>非調和事項： 市販の粉末培地に対する培地性能試験の実施頻度を規定</p> <p>非調和事項： 1 フィルター当たりの洗浄液量を 100 mL とする</p> <p>日本薬局方対象品外</p> <p>非調和事項： 混濁培地から新鮮培地への移植量を適量とする 無菌試験陽性時における再試験要件を規定 本内容の一部は試験法内で示している</p> <p>非調和事項： 本表を一般試験法の一部として規定 大容量製剤の抜き取り個数を最大 10 容器</p>

調和年月：2004 年 2 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備 考
<p>Uniformity of Dosage Units (Introduction)  Content uniformity Solid dosage forms Liquid dosage forms Calculation of acceptance value Mass variation</p>	<p>6.02 製剤均一性試験法 (前書き)  含量均一性試験 固形製剤 液剤 判定値の計算 質量偏差試験</p>	<p>日本薬局方独自記載事項： 液剤に関して補足説明 有効成分を含まない部分の補足説明</p> <p>日本薬局方独自記載事項： 有効成分濃度が均一であることを仮定</p>

Uncoated or film-coated tablets	素錠又はフィルムコーティング錠	
Hard capsules	硬カプセル	
Soft capsules	軟カプセル	
Solid dosage forms other than tablets and capsules	錠剤とカプセル剤以外の固形製剤	
Liquid dosage forms	液剤	"in conditions of normal use. If necessary, compute the equivalent volume after determining the density." を削除
Calculation of acceptance value	判定値の計算	
Criteria	判定基準	
Solid and liquid dosage forms	固形製剤及び液剤	
Table 1 Application of content uniformity (CU) and mass variation (MV) test for dosage forms	表 1 含量均一性試験及び質量偏差試験の各製剤への適用	日本薬局方独自記載事項： (分包品，凍結乾燥製剤等)，(完全に溶解した液)の補足説明の追記
Table 2	表 2	"at time of manufacture", "For purposes of this Pharmacopoeia" を削除

調和年月：2004 年 6 月 (Rev. 1)

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備 考
Test for Extractable Volume of Parenteral Preparations (Introduction)	6.05 注射剤の採取容量試験法  (前書き)	日本薬局方独自記載事項： 当該試験法に関する説明
Single-dose containers	(1) 単回投与注射剤	
Multi-dose containers	(2) 分割投与注射剤	
Cartridges and prefilled syringes	(3) カートリッジ又は注射筒に充てんされた注射剤	
Parenteral infusions	(4) 輸液用注射剤	

調和年月：2004 年 6 月 (Rev. 1)

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備 考
Particulate Matter in Injectables (Introduction)	6.07 注射剤の不溶性微粒子試験法  (前書き)	"other than gas bubbles." の語句を削除
Method 1. Light obscuration particle count test	第 1 法 光遮蔽粒子計数法 装置  校正  手動法  電気法  自動法  試料容量  試料流量  センサー  粒径分解能  計数率  閾値濃度  試薬	日本薬局方独自記載事項： 装置の検証回数を記載  日本薬局方独自記載事項 日本薬局方独自記載事項 日本薬局方独自記載事項 日本薬局方独自記載事項 日本薬局方独自記載事項 日本薬局方独自記載事項 日本薬局方独自記載事項 日本薬局方独自記載事項 日本薬局方独自記載事項 日本薬局方独自記載事項 日本薬局方独自記載事項 日本薬局方独自記載事項
General precautions	一般的注意事項	
Method	操作法	
Evaluation	判定	日本薬局方独自記載事項： 判定基準に 100 mL 以上と未満
Method 2. Microscopic particle count test	第 2 法 顕微鏡粒子計数法 装置  一般的注意事項  操作法  判定	日本薬局方独自記載事項： 判定基準に 100 mL 以上と未満
General precautions	一般的注意事項	
Method	操作法	
Evaluation	判定	日本薬局方独自記載事項： 判定基準に 100 mL 以上と未満
1. Circular diameter graticule	図 1 円形直径目盛り	

調和年月：2004 年 6 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備 考
Disintegration	6.09 崩壊試験法	日本薬局方独自記載事項： 当該試験法に顆粒剤・丸剤を設定
Apparatus	装置	
Basket-rack assembly	試験器	日本薬局方独自記載事項： 試験器について変更可能な部分を例示
Disks	補助盤 補助筒	日本薬局方独自記載事項
Procedure	操作法	日本薬局方独自記載事項： 試験液として水の使用可能 試験器を試験液から出す時間を設定 試料の崩壊基準を設定 顆粒剤の操作法を規定
	(1) 即放性製剤	日本薬局方独自記載事項： 顆粒剤・丸剤の試験法を設定
	(2) 腸溶性製剤	日本薬局方独自記載事項： 腸溶性製剤の試験方法を設定
Figure 1 Disintegration apparatus	図 1 崩壊試験装置 図 2 補助筒	日本薬局方独自記載事項

調和年月：2004 年 6 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備 考
Dissolution	6.10 溶出試験法	日本薬局方独自記載事項： 試験の目的として生物学的同等性を防ぐことを追加
Apparatus	装置	
Apparatus 1 (Basket apparatus)	回転バスケット法の装置 (装置 1)	
Apparatus 2 (Paddle apparatus)	パドル法の装置 (装置 2)	日本薬局方独自記載事項： シンカーは、医薬品各条に規定されている場合のみ使用可能
Apparatus 3 (Reciprocating cylinder)		
Apparatus 4 (Flow-through cell)	フロースルーセル法の装置 (装置 3)	日本薬局方独自記載事項： 脈流が生じない送液ポンプを用いても良い
Procedure	操作	
Apparatus 1 or 2	回転バスケット法及びパドル法	
Immediate-release dosage forms	即放性製剤	
Procedure	操作	
Dissolution medium	試験液	
Time	試験時間	
Extended-release dosage forms	徐放性製剤	
Procedure	操作	
Dissolution medium	試験液	
Time	試験時間	
Delayed-release dosage forms	腸溶性製剤	
Procedure	操作	調和文書では操作方法 A と B いずれかを使用する
Method A		
Method B		
Time	試験液 試験時間	日本薬局方独自記載事項 日本薬局方独自記載事項： 溶出試験第 1 液，第 2 液による試験時間を具体的に記載
Apparatus 3	規定しない。	
Immediate-release dosage forms		
Procedure		
Dissolution medium		
Time		
Extended-release dosage forms		
Procedure		

Dissolution medium		
Time		
Delayed-release dosage forms		
Procedure		
Time		
Apparatus 4	フロースルーセル法	
Immediate-release dosage forms	即放性製剤	
Procedure	操作	
Dissolution medium	試験液	
Time	試験時間	
Extended-release dosage forms	徐放性製剤	
Procedure	操作	
Dissolution medium	試験液	
Time	試験時間	
Delayed-release dosage forms		
Procedure		
Time		
Interpretation	判定	日本薬局方独自記載事項： 各条中、Q 値設定の場合は判定法 1 設定されていない場合は判定法 2
Immediate-release dosage forms	即放性製剤	日本薬局方独自記載事項： 判定法 2 を設定
	判定法 1	
	判定法 2	
Extended-release dosage forms	徐放性製剤	日本薬局方独自記載事項： 判定法 2 を設定
	判定法 1	
	判定法 2	
Delayed-release dosage forms	腸溶性製剤	非調和事項： 試験液が異なる Q 値についての記載から不整合部分を削除 日本薬局方独自記載事項： 判定法 2 を設定
	判定法 1	Q 値は各条にて規定された旨を記載
	判定法 2	
Acceptance Table 1	判定基準表 1	
Acceptance Table 2	判定基準表 2	
Acceptance Table 3	判定基準表 3	
Acceptance Table 4	判定基準表 4	
Figure 1 Apparatus 1. Basket stirring element	図 1 装置 1. 回転軸及びバスケットの部分	
Figure 2 Paddle stirring element	図 2 装置 2. 回転軸及びパドルの攪拌翼部分	
Figure 2 a Alternative sinker	図 2 a シンカーの仕様例	
Figure 3 Apparatus 3	規定しない。	
Figure 4 Apparatus 4 (top) large cell tablets and capsules (bottom) tablet holder for the large cell	図 3 装置 3 (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	
Figure 5 Apparatus 4 (top) small cell tablets and capsules (bottom) tablet holder for the small cell	図 3 装置 3 (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ー	

調和年月：2002 年 9 月 (Rev. 1)

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Ethanol	エタノール	
Identification A	確認試験としては規定しない。	示性値として比重が規定されている。
Identification B	確認試験	
Relative density	比重	15 °C の比重で規定されている。
Appearance	純度試験(1) 溶状	
Acidity or alkalinity	純度試験(2) 酸又はアルカリ	
Volatile impurities	純度試験(3) 揮発性混在物	
Absorbance	純度試験(4) 他の混在物	
Residue on evaporation	純度試験(5) 蒸発残留物	
Storage	貯法	

調和年月：2002 年 9 月 (Rev. 1)

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Ethanol, Anhydrous	無水エタノール	
Definition	成分の含量規定	
Identification A	確認試験としては規定しない。	示性値として比重が規定されている。
Identification B	確認試験	
Relative density	比重	15 °C の比重で規定されている。
Appearance	純度試験(1) 溶状	
Acidity or alkalinity	純度試験(2) 酸又はアルカリ	
Volatile impurities	純度試験(3) 揮発性混在物	
Absorbance	純度試験(4) 他の混在物	
Residue on evaporation	純度試験(5) 蒸発残留物	
Storage	貯法	

調和年月：2003 年 11 月 (Rev. 2)

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Sodium Chloride	塩化ナトリウム	
Definition	成分の含量規定	
Identification A	確認試験(1)	
Identification B	確認試験(2)	
Acidity or alkalinity	純度試験(2) 酸又はアルカリ	
Sulphates	純度試験(3) 硫酸塩	
Phosphates	純度試験(4) リン酸塩	
Bromides	純度試験(5) 臭化物	
Iodides	純度試験(6) ヨウ化物	
Ferrocyanides	純度試験(7) フェロシアン化合物	
Iron	純度試験(9) 鉄	
Barium	純度試験(10) バリウム	
Magnesium and alkaline-earth metals	純度試験(11) マグネシウム及びアルカリ土類金属	
Aluminium	規定しない。	
Nitrites	規定しない。	
Potassium	規定しない。	
Loss on drying	乾燥減量	
Assay	定量法	

調和年月：2003 年 7 月 (Rev. 1)

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Carboxymethylcellulose Calcium	カルメロースカルシウム	
Definition	アセチル基及びカルボキシベンゾイル基の含量規定	
Identification A	確認試験(1)	
Identification B	確認試験(2)	
Identification C	確認試験(3)	
Identification D	確認試験(4)	
Alkalinity	純度試験(1) アルカリ	
Loss on drying	乾燥減量	
Residue on ignition	強熱残分	
Limit of chloride	純度試験(2) 塩化物	
Limit of sulfate	純度試験(3) 硫酸塩	

調和年月：2003 年 11 月 (Rev. 1)

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Citric Acid, Anhydrous	無水クエン酸	
Definition	成分の含量規定	
Appearance of solution	純度試験(1) 溶状	
Sulphates	純度試験(2) 硫酸塩	
Oxalic acid	純度試験(3) シュウ酸	
Readily carbonisable substances	純度試験(5) 硫酸呈色物	
Aluminium	規定しない。	
Water	水分	
Sulphated ash	強熱残分	
Assay	定量法	

調和年月：2003 年 11 月 (Rev. 1)

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Citric Acid Monohydrate	クエン酸水和物	
Definition	成分の含量規定	
Appearance of solution	純度試験(1) 溶状	
Sulphates	純度試験(2) 硫酸塩	
Oxalic acid	純度試験(3) シュウ酸	
Readily carbonisable substances	純度試験(5) 硫酸呈色物	
Aluminium	規定しない。	
Water	水分	
Sulphated ash	強熱残分	
Assay	定量法	

調和年月：2001 年 10 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Croscarmellose Sodium	クロスカルメロースナトリウム	
Definition	基原	
Identification A	確認試験(1)	
B	確認試験(2)	
C	確認試験(3)	
pH	pH	
Settling volume	沈降試験	
Degree of substitution	置換度	
Loss on drying	乾燥減量	
Residue on ignition	強熱残分	
Packaging and storage	貯法	

調和年月：2001 年 10 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Wheat Starch	コムギデンプン	
Definition	基原	
Identification A	確認試験(1)	
Identification B	確認試験(2)	
Identification C	確認試験(3)	
pH	pH	
Iron	純度試験(1) 鉄	
Total protein	規定しない。	
Oxidising substances	純度試験(2) 酸化性物質	
Sulphur dioxide	純度試験(3) 二酸化イオウ	
Loss on drying	乾燥減量	
Sulphated ash	強熱残分	

調和年月：2003 年 2 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Saccharin	サッカリン	
Definition	成分の含量規定	
Limit of benzoate and salicylate	純度試験(3) 安息香酸塩及びサリチル酸塩	
Readily carbonisable substances	純度試験(5) 硫酸呈色物	
Loss on drying	乾燥減量	
Residue on ignition	強熱残分	
Assay	定量法	
Packaging and storage	貯法	

調和年月：2004 年 2 月 (Rev. 1)

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Saccharin Sodium	サッカリンナトリウム水和物	
Definition	成分の含量規定	
Identification A,B	確認試験(2)	
Acidity or alkalinity	純度試験(2) 酸又はアルカリ	
Limit of benzoate and salicylate	純度試験(4) 安息香酸塩及びサリチル酸塩	
Readily carbonisable substances	純度試験(6) 硫酸呈色物	
Water	水分	
Assay	定量法	

調和年月：2001 年 10 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Cellulose	セラセフェート	
Definition	アセチル基及びカルボキシベンゾイル基の含量規定	
Identification	確認試験	
Viscosity	粘度	
Limit of free acid	純度試験(2) 遊離酸	
Water	水分	
Residue on ignition	強熱残分	
Phthalyl content	定量法(1) カルボキシベンゾイル基	
Content of acetyl	定量法(2) アセチル基	
Packaging and storage	貯法	

調和年月：2005 年 5 月 (Rev. 1)

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Microcrystalline Cellulose	結晶セルロース	
Definition	基原	
Identification A	確認試験(1)	
B	確認試験(3)	
pH	pH	
Water-soluble substances	純度試験(2) 水可溶物	
Ether-soluble substances	純度試験(3) ジエチルエーテル可溶物	
Conductivity	導電率	
Loss on drying	乾燥減量	
Residue on ignition	強熱残分	
Bulk density	かさ密度	

調和年月：2005 年 5 月 (Rev. 1)

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Powdered Cellulose	粉末セルロース	
Definition	基原	
Identification A	確認試験(1)	
B	確認試験(3)	
pH	pH	
Water-soluble substances	純度試験(2) 水可溶物	
Ether-soluble substances	純度試験(3) ジエチルエーテル可溶物	
Loss on drying	乾燥減量	
Residue on ignition	強熱残分	

調和年月：2004 年 2 月 (Rev. 1)

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Corn Starch	トウモロコシデンプン	
Definition	基原	
Identification A	確認試験(1)	
Identification B	確認試験(2)	
Identification C	確認試験(3)	
pH	pH	
Loss on drying	乾燥減量	
Residue on ignition	強熱残分	
Limit of iron	純度試験(1) 鉄	
Limit of oxidizing substances	純度試験(2) 酸化性物質	
Sulfur dioxide determination	純度試験(3) 二酸化イオウ	

調和年月：2003 年 2 月 (Rev. 1)

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Anhydrous Lactose	無水乳糖	
Definition	基原	
Labeling	α, β 乳糖含有率の表示規定	
Identification	確認試験	
Specific rotation	旋光度	
Clarity and color of solution	純度試験(1) 溶状	
Acidity or alkalinity	純度試験(2) 酸又はアルカリ	
Protein and light-absorbing impurities	純度試験(4) たん白質及び光吸収物質	
Loss on drying	乾燥減量	
Water	水分	
Residue on ignition	強熱残分	
Content of alpha and beta anomers	異性体比	

調和年月：2002 年 9 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Lactose Monohydrate	乳糖水和物	
Definition	基原	
Identification	確認試験	
Specific rotation	旋光度	
Clarity and color of solution	純度試験(1) 溶状	
Acidity or alkalinity	純度試験(2) 酸又はアルカリ	
Protein and light-absorbing impurities	純度試験(4) たん白質及び光吸収物質	
Water	水分	
Residue on ignition	強熱残分	

調和年月：2004 年 2 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Ethyl Parahydroxybenzoate	パラオキシ安息香酸エチル	
Definition	成分の含量規定	
Identification A	確認試験(1)	
Appearance of solution	純度試験(1) 溶状	
Acidity	純度試験(2) 酸	
Related substances	純度試験(4) 類縁物質	システム適合性は規定しない。
Sulphated ash	強熱残分	
Assay	定量法	

調和年月：2004 年 2 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Butyl Parahydroxybenzoate	パラオキシ安息香酸ブチル	
Definition	成分の含量規定	
Identification A	確認試験(1)	
Appearance of solution	純度試験(1) 溶状	
Acidity	純度試験(2) 酸	
Related substances	純度試験(4) 類縁物質	システム適合性は規定しない。
Sulphated ash	強熱残分	
Assay	定量法	

調和年月：2004 年 2 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Propyl Parahydroxybenzoate	パラオキシ安息香酸プロピル	
Definition	成分の含量規定	
Identification A	確認試験(1)	
Appearance of solution	純度試験(1) 溶状	
Acidity	純度試験(2) 酸	
Related substances	純度試験(4) 類縁物質	システム適合性は規定しない。
Sulphated ash	強熱残分	
Assay	定量法	



## 調和年月：2004 年 2 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Methyl Parahydroxybenzoate	パラオキシ安息香酸メチル	
Definition	成分の含量規定	
Identification A	確認試験(1)	
Appearance of solution	純度試験(1) 溶状	
Acidity	純度試験(2) 酸	
Related substances	純度試験(4) 類縁物質	システム適合性は規定しない。
Sulphated ash	強熱残分	
Assay	定量法	

## 調和年月：2001 年 10 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Potato Starch	バレイショデンプン	
Definition	基原	
Identification A	確認試験(1)	
Identification B	確認試験(2)	
Identification C	確認試験(3)	
pH	pH	
Iron	純度試験(1) 鉄	
Oxidising substances	純度試験(2) 酸化性物質	
Sulphur dioxide	純度試験(3) 二酸化イオウ	
Loss on drying	乾燥減量	
Sulphated ash	強熱残分	

## 調和年月：2003 年 11 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Hydroxypropyl Methylcellulose	ヒプロメロース	
Definition	メトキシル基及びヒドロキシプロポキシル基の含量規定	
Labeling	粘度の表示規定	
Identification (1)	確認試験(1)	
(2)	確認試験(2)	
(3)	確認試験(3)	
(4)	確認試験(4)	
(5)	確認試験(5)	
Viscosity	粘度	
Method 1	第 1 法	
Method 2	第 2 法	
pH	pH	
Heavy metals	純度試験 重金属	
Loss on drying	乾燥減量	
Residue on ignition	強熱残分	
Assay	定量法	

## 調和年月：2000 年 7 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Benzyl Alcohol	ベンジルアルコール	
Definition	成分の含量規定	
Identification	確認試験	
Appearance of solution	純度試験(1) 溶状	
Refractive index	屈折率	
Acidity	純度試験(2) 酸	
Benzaldehyde and other related substances	純度試験(3) ベンズアルデヒド及び他の類縁物質	
Peroxide value	純度試験(4) 過酸化物質	
Residue on evaporation	純度試験(5) 蒸発残留物	
Assay	定量法	

## 調和年月：2003 年 11 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Methylcellulose	メチルセルロース	
Definition	メトキシル基の含量規定	
Labeling	粘度の表示規定	
Identification (1)	確認試験(1)	
(2)	確認試験(2)	
(3)	確認試験(3)	
(4)	確認試験(4)	
(5)	確認試験(5)	
Viscosity	粘度	
Method 1	第 1 法	
Method 2	第 2 法	
pH	pH	
Heavy metals	純度試験 重金属	
Loss on drying	乾燥減量	
Residue on ignition	強熱残分	
Assay	定量法	

調和年月：2002 年 9 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
	参考情報	
Amino Acid Analysis	アミノ酸分析法	
Apparatus	装置	
General precautions	一般的注意	
Reference standard material	標準物質	
Calibration of instrumentation	装置の校正	
Repeatability	再現性	
Sample preparation	試料調製	
Internal standards	内標準物質	
Protein hydrolysis	たん白質の加水分解	
Method 1	方法 1	
Hydrolysis solution	加水分解液	
Procedure	操作法	
Method 2	方法 2	
Hydrolysis solution	加水分解液	
Vapor phase hydrolysis	気相加水分解	
Method 3	方法 3	
Hydrolysis solution	加水分解液	
Vapor phase hydrolysis	気相加水分解	
Method 4	方法 4	
Oxidation solution	酸化液	
Procedure	操作法	
Method 5	方法 5	
Hydrolysis solution	加水分解液	
Liquid phase hydrolysis	液相加水分解	
Method 6	方法 6	
Hydrolysis solution	加水分解液	
Vapor phase hydrolysis	気相加水分解	
Method 7	方法 7	
Reducing solution	還元液	
Procedure	操作法	
Method 8	方法 8	
Stock solutions	原液	
Reducing solution	還元液	
Procedure	操作法	
Method 9	方法 9	
Stock solutions	原液	
Carboxymethylation solution	カルボキシメチル化溶液	
Buffer solution	緩衝液	
Procedure	操作法	
Method 10	方法 10	
Reducing solution	還元液	
Procedure	操作法	
Method 11	方法 11	
Reducing solutions	還元液	
Procedure	操作法	
Methodologies of amino acid analysis general principles	アミノ酸分析の方法論とその基本原理	
Method 1 – Postcolumn ninhydrin detection general principle	方法 1 ニンヒドリンによるポストカラム検出法	
		Method 2 – Postcolumn OPA fluorometric detection general principle
		Method 3 – Precolumn PTC derivatization general principle
		Method 4 – Precolumn AQC derivatization general principle
		Method 5 – Precolumn OPA derivatization general principle
		Method 6 – Precolumn DABS-Cl derivatization general principle
		Method 7 – Precolumn FMOC-Cl derivatization general principle
		Method 8 – Precolumn NBD-F derivatization general principle
		Data calculation and analysis
		Calculations
		Amino acid mole percent
		Unknown protein samples
		Known protein samples

方法 2 OPA によるポストカラム蛍光検出法

方法 3 PTC プレカラム誘導体化法

方法 4 AQC プレカラム誘導体化法

方法 5 OPA プレカラム誘導体化法

方法 6 DABS-Cl プレカラム誘導体化法

方法 7 FMOC-Cl プレカラム誘導体化法

方法 8 NBD-F プレカラム誘導体化法

データの計算と解析

計算

アミノ酸のモル%

未知たん白質試料

既知たん白質試料

調和年月：1999 年 10 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrylamide Gel Electrophoresis (SDS-PAGE)	参考情報 SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法	
Characteristics of polyacrylamide gels	1. ポリアクリルアミドゲルの特性	
Denaturing polyacrylamide gel electrophoresis	2. 変性条件下ポリアクリルアミドゲル電気泳動	
Reducing conditions	1) 還元条件	
Non-reducing conditions	2) 非還元条件	
Characteristics of discontinuous buffer system gel electrophoresis	3. 不連続緩衝液系ゲル電気泳動の特徴	
Preparing vertical discontinuous buffer SDS-polyacrylamide gels	4. 垂直不連続緩衝液系 SDS-ポリアクリルアミドゲルの調製	
Assembling of the gel moulding cassette	1) ゲル形成カセットの組立	
Preparation of the gel	2) ゲルの調製	
Mounting the gel in the electrophoresis apparatus and electrophoretic separation	3) 電気泳動装置へのゲルの取り付け及び泳動分離	
Detection of protein in gels	5. ゲル中のたん白質の検出	
Coomassie staining	1) クーマシー染色	
Silver staining	2) 銀染色	
Drying of stained SDS polyacrylamide gels	6. 染色した SDS-ポリアクリルアミドゲルの乾燥	
Molecular-mass determination	7. 分子量の測定	
Validation of the test	8. 実施した試験の適合性	
Quantification of impurities	9. 不純物の定量	
Reagents, test solutions	試薬・試液	
Blocking solution	停止試液	
Coomassie staining solution	クーマシー染色試液	
Destaining solution	脱色試液	
Developer solution	現像試液	
Fixing solution	固定試液	
Silver nitrate reagent	硝酸銀試液, 銀染色用	
Trichloroacetic acid reagent	トリクロロ酢酸試液, 固定用	
Table 1 - Preparation of resolving gel	表 1 分離ゲルの調製	
Table 2 - Preparation of stacking gel	表 2 濃縮ゲルの調製	

調和年月：2002 年 9 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Capillary Electrophoresis Apparatus	参考情報 キャピラリー電気泳動法 装置	
Capillary zone electrophoresis	1. キャピラリーゾーン電気泳動法	
Optimisation	分離の最適化	
Instrumental parameters	機器に関するパラメーター	
Voltage	(1) 電圧	
Polarity	(2) 極性	
Temperature	(3) 温度	
Capillary	(4) 毛細管	
Electrolytic solution parameters	電解質溶液に関するパラメーター	
Buffer type and concentration	(1) 緩衝液の種類と濃度	
Buffer pH	(2) 緩衝液の pH	
Organic solvents	(3) 有機溶媒	
Additives for chiral separations	(4) キラル分離のための添加物質	
Capillary gel electrophoresis	2. キャピラリーゲル電気泳動法	
Characteristics of gels	ゲルの特徴	
Capillary isoelectric focusing	3. キャピラリー等電点電気泳動法	
Loading step	(1) 試料添加	
loading in one step	(i) ワンステップ添加	
sequential loading	(ii) 連続的な添加	
Focusing step	(2) 集束	
Mobilisation step	(3) 移動	
Optimisation	最適化	
Voltage	(1) 電圧	
Capillary	(2) 毛細管	
Solutions	(3) 溶液類	
Micellar electrokinetic chromatography (MEKC)	4. ミセル動電クロマトグラフィ (MEKC)	
Optimisation	最適化	
Instrumental parameters	機器に関するパラメーター	
Voltage	(1) 電圧	
Temperature	(2) 温度	
Capillary	(3) 毛細管	
Electrolytic solution parameters	電解質溶液に関するパラメーター	
Surfactant type and concentration	(1) 界面活性剤の種類と濃度	
Buffer pH	(2) 緩衝液の pH	
Organic solvents	(3) 有機溶媒類	
Additives for chiral separations	(4) 光学分離用添加物質	
Other additives	(5) その他の添加剤	
Quantification	定量分析	
Calculations	計算	
System Suitability	適合性パラメーター	
Apparent number of theoretical plates	理論段数	
Resolution	分離度	
Symmetry factor	ピークの対称性	
Signal-to-noise ratio	シグナル-ノイズ比	

調和年月：2004 年 2 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Tablet Friability	参考情報 錠剤の摩損度試験法	

調和年月：2002 年 9 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Total Protein Assay	参考情報 たん白質定量法	
Method 1	方法 1 (紫外吸収法)	
Standard solution	標準溶液	
Test solution	試料溶液	
Procedure	操作法	
Light-scattering	光散乱	
Calculations	計算法	
Method 2	方法 2 (Lowry 法)	日本薬局方独自記載 事項：脚注に公定 書名を記載
Standard solutions	標準溶液	
Test solution	試料溶液	
Blank	対照液	
Reagents and solutions	試薬・試液	
Copper sulfate reagent	硫酸銅試液	
SDS solution	SDS 試液, 5 %	
Sodium hydroxide solution	水酸化ナトリウム溶液	
Alkaline copper reagent	アルカリ性銅試液	
Diluted folin-ciocalteu's phenol reagent	希フォリン試液	
Procedure	操作法	
Calculations	計算法	
Interfering substances	妨害物質	
Sodium deoxycholate reagent	デオキシコール酸ナトリウム試液	
Trichloroacetic acid reagent	トリクロロ酢酸試液	
Procedure	操作法	
Method 3	方法 3 (Bradford 法)	
Standard solutions	標準溶液	
Test solution	試料溶液	
Blank	対照液	
Coomassie reagent	クーマシー試液	
Procedure	操作法	
Calculations	計算法	
Method 4	方法 4 (ピシンコニン酸法)	
Standard solutions	標準溶液	
Test solution	試料溶液	
Blank	対照液	
Reagents	試薬・試液	
BCA reagent	BCA 試液	
Copper sulfate reagent	硫酸銅試液	

Copper-BCA reagent	銅・BCA 試液
Procedure	操作法
Calculations	計算法
Method 5	方法 5 (Biuret 法)
Standard solutions	標準溶液
Test solution	試料溶液
Blank	対照液
Biuret reagent	ビウレット試液
Procedure	操作法
Calculations	計算法
Interfering substances	妨害物質
Comments	解説
Method 6	方法 6 (蛍光法)
Standard solutions	標準溶液
Test solution	試料溶液
Blank	対照液
Reagents	試薬・試液
Borate buffer	ホウ酸緩衝液
Stock OPA reagent	OPA 試液原液
OPA reagent	OPA 試液
Procedure	操作法
Calculations	計算法
Method 7	方法 7 (窒素測定法)
Procedure A	操作法 A
Procedure B	操作法 B
Calculations	計算法

調和年月：2002 年 9 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Isoelectric Focusing	参考情報 等電点電気泳動法	
Theoretical aspects	理論	
Practical aspects	操作	
Apparatus	装置	
Isoelectric focusing in polyacrylamide gels : detailed procedure	ポリアクリルアミドゲル等電点電気泳動法：操作の詳細	
Preparation of the gels	平板ゲルの調製法	
1) 7.5 per cent polyacrylamide gel	7.5 % ポリアクリルアミドゲル	
2) Preparation of the mould	型枠の組み立て	
Method	方法	
Variations to the detailed procedure (subject to validation)	本試験法の細部の変更(検証の必要な項目)	
Validation of iso-electric focusing procedures	等電点電気泳動操作法の検証	
Specified variation to the general method	本法の規定の変更	
Point to consider	注意	
Figure – Mould	図 装置	
Reagents	試薬・試液	日本薬局方独自記載事項
Fixing solution for isoelectric focusing in polyacrylamide gel	ポリアクリルアミドゲル等電点電気泳動用固定液	日本薬局方独自記載事項
	クーマシー染色試液	日本薬局方独自記載事項
	脱色液	日本薬局方独自記載事項

調和年月：2004 年 6 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Powder Flow	参考情報 粉体の流動性	
Angle of repose	1. 安息角測定法	
Basic methods for angle of repose	1.1 基本的測定法	
Variations in angle of repose methods	1.2 基本的測定法の変法	
Angle of repose general scale of flowability	1.3 安息角に関する流動性の一般的尺度	
Experimental considerations for angle of repose	1.4 測定に関して留意すべき点	
Recommended procedure for angle of repose	1.5 推奨される測定手順	
Compressibility index and Hausner ratio	2. 圧縮度及び Hausner 比測定法	
Basic methods for compressibility index and Hausner ratio	2.1 基本的測定法	
Experimental considerations for the compressibility index and Hausner ratio	2.2 測定に関して留意すべき点	
Recommended procedure for compressibility index and Hausner ratio	2.3 推奨される測定手順	
Flow through an orifice	3. オリフィスからの流出速度測定法	
Basic methods for flowthrough an orifice	3.1 基本的測定法	
Variations in methods for flow through an orifice	3.2 基本的測定法の変法	
General scale of flowability for flow through an orifice	3.3 オリフィスからの流出速度に関する流動性の一般的尺度	
Experimental considerations for flow through an orifice	3.4 測定に関して留意すべき点	
Recommended procedure for flow through an orifice	3.5 推奨される測定手順	
Shear cell methods	4. せん断セル法	
Basic methods for shear cell	4.1 基本的測定法	
Recommendations for shear cell	4.2 推奨される事項	
Table 1 Flow properties and corresponding angle of repose	表 1 流動特性と対応する安息角	
Table 2 Scale of flowability	表 2 流動性の尺度	

調和年月：2002 年 9 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備考
Peptide Mapping	参考情報 ペプチドマップ法	
Purpose and scope	目的と範囲	
The peptide map	ペプチドマップ	
Isolation and purification	分離と精製	
Selective cleavage of peptide bonds	ペプチド結合の選択的切断	
Pretreatment of sample	試料の前処理	
Pretreatment of the cleavage agent	切断剤の前処理	
Pretreatment of the protein	たん白質の前処理	
Establishment of optimal digestion conditions	至適消化条件の設定	
pH	pH	
Temperature	温度	
Time	反応時間	
Amount of cleavage agent	切断剤の量	
Chromatographic separation	クロマトグラフィーによる分離	
Chromatographic column	分離用カラム	
Solvent	溶媒	
Mobile phase	移動相	
Gradient selection	グラジエント法の選択	
Isocratic selection	アイソクラティック法の選択	
Other parameters	その他のパラメーター	
Validation	システム適合性	
Analysis and identification of peptides	ペプチドの分析と確認	
Table 1 - Examples of cleavage agents	表 1 切断剤の例	
Table 2 - Techniques used for the separation of peptides	表 2 ペプチドの分離方法	

## 15. たん白質量法

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。

以下の方法は薬局方医薬品に含まれるたん白質の定量法の例を示したものである。HPLC などの他の方法であっても、すべてのたん白質が回収されることを示すことができれば利用して差し支えない。以下に記載したたん白質量法の多くは市販のキットを用いて測定することが可能である。

注：水を用いる際は精製水を用いること。

### 方法 1 (紫外吸収法)

溶液中のたん白質は、芳香族アミノ酸、主としてチロジン及びトリプトファンにより、波長 280 nm の紫外線を吸収する。この性質を利用したのが本法である。波長 280 nm における吸光度を用いたたん白質量は主にたん白質のチロジンとトリプトファン含量に依存する。たん白質の溶解に用いる緩衝液が水よりも高い吸収を示す場合、緩衝液に妨害物質が存在していることを示している。この妨害は分光光度計で緩衝液の吸光度をゼロに調整することにより補正可能である。妨害物質による

吸収が大きく、分光光度計の感度の限界に近づく場合、正確な結果が得られない可能性がある。更に、低濃度ではたん白質はキュベットに吸着し、溶液中のたん白質含量の低下を引き起こす可能性がある。これは高濃度の試料を調製するか、若しくは試料調製に非イオン性界面活性剤を用いることにより防止可能である。

注：試料溶液、標準溶液、緩衝液は試験中、同じ温度に置くこと。

**標準溶液** 医薬品各条に規定するもののほか、試料たん白質の標準品又は標準物質を、試料溶液と同じ緩衝液に、試料溶液と同じ濃度で溶かした液を調製する。

**試料溶液** 試料たん白質の適当量を適切な緩衝液に溶かし、1 mL 当たり 0.2 ～ 2 mg のたん白質を含む液を調製する。

**操作法** 標準溶液及び試料溶液につき、緩衝液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、石英製のセルを用いて、波長 280 nm における吸光度を測定する。正確な結果を得るには、試験するたん白質の濃度が直線性の得られる範囲にある必要がある。

**光散乱** たん白質の紫外吸収測定の精度は試料による光散乱の影響で低下する可能性がある。溶液中のたん白質が測定光の波長 (250 ～ 300 nm) に匹敵するサイズである場合、光散乱により試料の吸光度は明らかな増加を示す。光散乱による波長 280 nm の吸光度を算出するには、試料溶液につき、波長 320 nm, 325 nm, 330 nm, 335 nm, 340 nm, 345 nm 及び 350 nm における吸光度を測定し、直線回帰法を用いて、測定したみかけの吸光度の対数を波長の対数に対してプロットし、各点に最も近似した標準曲線を求め、外挿により波長 280 nm における光散乱による吸光度を求める。波長 280 nm における総吸光度から光散乱による吸光度を差し引くことにより溶液中のたん白質の吸光度が得られる。特に溶液が明らかに濁っている場合は、0.2 μm のメンブランフィルターを通すか、若しくは遠心分離することにより、光散乱の影響を減らすことが可能である。

**計算法** 次式により試料溶液中のたん白質濃度  $C_U$  を求める。

$$C_U = C_S \left( \frac{A_U}{A_S} \right)$$

$C_S$ ：標準溶液のたん白質濃度

$A_U$ ：試料溶液の補正した吸光度

$A_S$ ：標準溶液の補正した吸光度

### 方法 2 (Lowry 法)

本法は一般にローリー (Lowry) 法と呼ばれる方法で、Folin-Ciocalteu のフェノール試液 (フォリン試液) に含まれるリンモリブデン酸・タングステン酸混合物の発色基がたん白質により還元されて、波長 750 nm に吸収極大が得られることを利用した方法である。フォリン試液は主としてたん白質のチロジン残基と反応するため、たん白質の種類が異なると呈色度に差異を生じる場合がある。本法は妨害物質の影響を受けやいため、試料からたん白質を沈殿させる操作を入れることもできる。試料中のたん白質から妨害物質を分離する必要がある場合には、試料溶液の調製に先立ち、後述する「妨害物質」の項に示す方法により操作する。妨害物質の影響は、試料たん白質を正確に測定できる濃度範囲内で希釈することにより影響を減

らせる可能性がある。公定書<sup>※1</sup>に記載されているローリー法の変法は以下の方法に代えて用いることができる。

**標準溶液** 医薬品各条に規定するもののほか、試料たん白質の標準品又は標準物質を、試料溶液の調製に用いた緩衝液に溶解する。この液の一部を同じ緩衝液で希釈して、1 mL 当たり 5 ~ 100  $\mu\text{g}$  のたん白質を含む、標準曲線上等間隔の 5 種類以上の濃度の標準溶液を調製する。

**試料溶液** 試料たん白質の適当量を適切な緩衝液に溶かし、標準溶液の濃度範囲内の液を調製する。適切な緩衝液は pH 10 ~ 10.5 の範囲である。

**対照液** 試料溶液及び標準溶液の調製に用いた緩衝液を用いる。

#### 試薬・試液

**硫酸銅試液** 硫酸銅 (II) 五水和物 100 mg 及び酒石酸ナトリウム二水和物 200 mg を水に溶かして 50 mL とし、A 液とする。無水炭酸ナトリウム 10 g を水に溶かして 50 mL とし、B 液とする。B 液をゆっくりと A 液に振り混ぜながら加える。この試液は毎日新たに調製する。

**SDS 試液, 5 %** ドデシル硫酸ナトリウム 5 g を水に溶かして 100 mL とする。

**アルカリ性銅試液** 5 % SDS 試液, 硫酸銅試液, 水酸化ナトリウム溶液 (4 → 125) の混液 (2 : 1 : 1) を調製する。室温で 2 週間保存できる。

**希フオリン試液** フオリン試液 10 mL に水 50 mL を加える。室温で遮光容器に保存する。

**操作法** 標準溶液, 試料溶液及び対照液, 各 1 mL にアルカリ性銅試液 1 mL を加えて混和し、室温で 10 分間放置する。各液に希フオリン試液 0.5 mL を加えて直ちに振り混ぜた後、室温で 30 分間放置する。標準溶液及び試料溶液から得た液につき、対照液から得た液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 750 nm における吸光度を測定する。

**計算法** 吸光度とたん白質濃度に直線関係が成立する濃度範囲の標準溶液を用いて、直線回帰法により標準溶液の吸光度をたん白質濃度に対してプロットし、各点に最も近似した標準曲線を求める。得られた標準曲線と試料溶液の吸光度から、試料溶液中のたん白質の濃度を求める。

**妨害物質** 以下の操作法では、試験に先立ち、デオキシコロール酸・トリクロロ酢酸を試料に加えてたん白質を沈殿させることにより妨害物質を除去する。この方法はたん白質を希釈溶液から濃縮するためにも利用することができる。

**デオキシコロール酸ナトリウム試液** デオキシコロール酸ナトリウム 150 mg を水に溶かし、100 mL とする。

**トリクロロ酢酸試液** トリクロロ酢酸 72 g を水に溶かし、100 mL とする。

**操作法** 試料たん白質溶液 1 mL にデオキシコロール酸ナトリウム試液 0.1 mL を加え、攪拌器を用いて混和する。室温で 10 分間放置した後、トリクロロ酢酸試液 0.1 mL を加え、同様に混和する。次に 3000 × g で 30 分間遠心分離し、上澄液を捨て、更に残った水分をピペットで取り除く。たん白質の沈殿をアルカリ性銅試液 1 mL に溶解し、試料溶液の項に準じて操作する。[注：呈色は室温で放置する間、20 ~ 30 分で最高となり、その後徐々に低下する。妨害物質のほとんどは呈色度を低下させるが、界面活性剤の中には呈色をわずかに強めるものがある。塩濃度が高いと沈殿を生じる場合がある。たん白質の種類が異なると呈色強度が変わることもあるので、標準

たん白質と試料たん白質は同じでなければならない。]

#### 方法 3 (Bradford 法)

本法は一般にブラッドフォード (Bradford) 法とよばれる方法で、クーマシーブリリアントブルー G-250 色素の吸収極大波長が、たん白質と結合することにより 470 nm から 595 nm にシフトすることを利用した方法である。クーマシーブリリアントブルー G-250 は主にたん白質のアルギニン残基及びリジン残基に結合するため、たん白質の種類が異なると反応性が変わることもある。

**標準溶液** 医薬品各条に規定するもののほか、試料たん白質の標準品又は標準物質を、試料溶液の調製に用いた緩衝液に溶解する。この液の一部を同じ緩衝液で希釈して、1 mL 当たり 100  $\mu\text{g}$  ~ 1 mg のたん白質を含む、標準曲線上等間隔の 5 種類以上の濃度の標準溶液を調製する。

**試料溶液** 試料たん白質の適当量を適切な緩衝液に溶かし、標準溶液の濃度範囲内の液を調製する。

**対照液** 試料溶液及び標準溶液の調製に用いた緩衝液を用いる。

**クーマシー試液** クーマシーブリリアントブルー G-250<sup>※2</sup> 100 mg をエタノール (95) 50 mL に溶かす。[注：色素の含有量は製品により異なるため、製品が違くと異なる結果が得られることがある。] この液にリン酸 100 mL を加え、水を加えて 1000 mL とする。この液をろ紙 (ワットマン No.1 又は相当品) を用いてろ過し、室温で遮光容器に保存する。[注：試液の保存中に徐々に沈殿が生じる。用時ろ過する。]

**操作法** 標準溶液, 試料溶液及び対照液, 各 100  $\mu\text{L}$  にクーマシー試液 5 mL を加え、転倒混和する。再現性に影響を与えるので泡立たせないようにする。標準溶液及び試料溶液から得た液につき、対照液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 595 nm における吸光度を測定する。

[注：石英製のセルは色素を吸着するため用いてはならない。たん白質の種類が異なると呈色強度が異なることもあるので、標準たん白質と試料たん白質は同じでなければならない。] 妨害物質は比較的少ないが、界面活性剤やアンフォライト類を試料に共存させることは避けるべきである。塩基性の高い試料は酸性の試液を妨害することがある。

**計算法** 吸光度とたん白質濃度に直線関係が成立する濃度範囲の標準溶液を用いて、直線回帰法により標準溶液の吸光度をたん白質濃度に対してプロットし、各点に最も近似した標準曲線を求める。得られた標準曲線と試料溶液の吸光度から試料溶液中のたん白質濃度を求める。

#### 方法 4 (ビシンコニン酸法)

本法は一般にビシンコニン酸 (BCA) 法とよばれる方法で、たん白質が銅 II ( $\text{Cu}^{2+}$ ) イオンを銅 I ( $\text{Cu}^+$ ) イオンに還元することを利用した方法である。BCA 試液は銅 I ( $\text{Cu}^+$ ) イオンの検出に用いられる。本法に対する妨害物質はほとんど存在しない。妨害物質が共存するときは、試料たん白質を正確に測定できる濃度範囲内で希釈することにより影響を減らせる可能性がある。

**標準溶液** 医薬品各条に規定するもののほか、試料たん白質の標準品又は標準物質を、試料溶液の調製に用いた緩衝液に溶かす。この液の一部を同じ緩衝液で希釈して、1 mL 当たり 10 ~ 1200  $\mu\text{g}$  のたん白質を含む、標準曲線上等間隔の 5 種類

◆※1 例：生物学的製剤基準及び薬局方医薬品各条◆

◆※2 試液の調製において色素の純度が重要である。

以上の濃度の標準溶液を調製する。

**試料溶液** 試料たん白質の適当量を適切な緩衝液に溶かし、標準溶液の濃度範囲内の液を調製する。

**対照液** 試料溶液及び標準溶液の調製に用いた緩衝液を用いる。  
**試薬・試液**

**BCA 試液** ビシニコニン酸 10 g、炭酸ナトリウム一水和物 20 g、酒石酸ナトリウム二水和物 1.6 g、水酸化ナトリウム 4 g 及び炭酸水素ナトリウム 9.5 g を水に溶かし、必要なら水酸化ナトリウムあるいは炭酸水素ナトリウムを加えて pH 11.25 に調整した後、水を加えて 1000 mL とする。

**硫酸銅試液** 硫酸銅 (II) 五水和物 2 g を水に溶かし、50 mL とする。

**銅・BCA 試液** 硫酸銅試液 1 mL と BCA 試液 50 mL を混和する。

**操作法** 標準溶液、試料溶液及び対照液、各 0.1 mL に銅・BCA 試液 2 mL を加え、混和する。これらの液を 37°C で 30 分間放置した後、時刻を記録し、室温になるまで放置する。標準溶液及び試料溶液から得た液につき、記録した時刻より 60 分以内に、対照液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、石英製のセルを用いて波長 562 nm における吸光度を測定する。これらの液の呈色強度は室温に戻った後も徐々に増加する。試験を妨害する物質が共存するときは、方法 2 の「妨害物質」の項を準用して処理する。たん白質の種類が異なると呈色強度が異なることもあるので、標準たん白質と試料たん白質は同じでなければならない。

**計算法** 吸光度とたん白質濃度に直線関係が成立する濃度範囲の標準溶液を用いて、直線回帰法により標準溶液の吸光度をたん白質濃度に対してプロットし、各点に最も近似した標準曲線を求める。得られた標準曲線と試料溶液の吸光度から試料溶液中のたん白質濃度を求める。

#### 方法 5 (Biuret 法)

本法は一般にビウレット (Biuret) 法とよばれる方法で、アルカリ性溶液中でたん白質と銅 II ( $\text{Cu}^{2+}$ ) イオンが反応し、波長 545 nm の吸光度が生じることを利用した方法である。

**標準溶液** 医薬品各条に規定するもののほか、あらかじめ窒素分析によりたん白質含量を測定したヒトアルブミン (窒素-たん白質換算係数は 6.25 を用いる)、若しくは試料たん白質の標準品又は標準物質を、塩化ナトリウム溶液 (9 → 1000) に溶かす。この液の一部を塩化ナトリウム溶液 (9 → 1000) で希釈し、1 mL 当たり 0.5 ~ 10 mg のたん白質を含む、標準曲線上等間隔の 3 種類以上の濃度の標準溶液を調製する。  
[注：試料とヒトアルブミンでプロリン含量が大きく異なるとき、反応性が低い場合がある。その場合は別の標準たん白質を用いること。]

**試料溶液** 試料たん白質の適当量を塩化ナトリウム溶液 (9 → 1000) に溶かし、標準溶液の濃度範囲内の液を調製する。

**対照液** 塩化ナトリウム溶液 (9 → 1000) を用いる。

**ビウレット試液** 硫酸銅 (II) 五水和物 3.46 g を水 10 mL に溶かし、必要ならば温めて溶かした後、放置冷却する (A 液)、クエン酸三ナトリウム二水和物 34.6 g 及び無水炭酸ナトリウム 20.0 g を水 80 mL に溶かし、必要ならば温めて溶かした後、放置冷却する (B 液)。A 液及び B 液を混和し、水を加えて 200 mL とする。ビウレット試液は室温で 6 箇月間安定であるが、濁りや沈殿を生じたものは使用しない。

**操作法** 標準溶液及び試料溶液の一定量に等量の水酸化ナトリウム溶液 (6 → 100) を加え、混ぜる。直ちに試料溶液の 0.4 容量のビウレット試液を加えて振り混ぜた後、15 ~ 25°C で 15 分間以上放置する。標準溶液及び試料溶液から得た液につき、ビウレット試液を加えてから 90 分以内に、対照液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 545 nm における吸光度を測定する。[注：濁りや沈殿を生じた溶液はたん白質濃度の算出に用いてはならない。]

**計算法** 最小二乗直線回帰法を用いて、標準溶液のたん白質濃度と吸光度をプロットし、最も近似する標準曲線を求め、この線の相関係数を計算する。[注：標準品の濃度範囲内ではたん白質濃度と吸光度はほぼ直線関係が成立する。] 相関係数が 0.99 以上の直線が得られるのが理想である。標準曲線と試料溶液の吸光度から、必要な補正を行い、試料中のたん白質の濃度を求める。

**妨害物質** 妨害物質の影響を最小にするため、次のように試料からたん白質を沈殿させることができる。試料の溶液 1 容量に 50 % トリクロロ酢酸 0.1 容量を加え、上清を捨てた後、沈殿物を 0.5 mol/L 水酸化ナトリウム試液少量に溶かし、これを試料溶液の調製に用いる。

**解説** 本試験では、等量の IgG とアルブミンでごくわずかな相違が見られる。水酸化ナトリウム溶液とビウレット試液を一緒に加えたり、水酸化ナトリウム溶液を加えた後の混和が不十分であったり、水酸化ナトリウム溶液を加えてからビウレット試液を加えるまでに時間をあけた場合などでは、アルブミンより IgG の方が大きな値が得られる。妨害物質の影響を減らすためにトリクロロ酢酸を用いる方法は、試料中のたん白質の濃度が 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下の場合にも利用することができる。

#### 方法 6 (蛍光法)

本蛍光法は、たん白質の第一級アミン (例えば N 末端アミノ酸やリジン残基の  $\epsilon$ -アミノ基など) と反応する *o*-フタルアルデヒド (OPA) によるたん白質の誘導体化を利用した方法である。試験に先立ち、たん白質を加水分解することにより試験感度を増加させることができる。加水分解により、たん白質を構成するアミノ酸の  $\alpha$ -アミノ基が OPA 試薬と反応できるようになる。本法は極微量のたん白質でも測定可能である。

トリス緩衝液やアミノ酸緩衝液では、トリスヒドロキシメチルアミノメタンやアミノ酸のような第一級アミンが OPA と反応するため、使用を避けるか除去する必要がある。高濃度のアンモニアも OPA と反応する。アミンが OPA と反応して得られる蛍光は不安定である。標準的な操作を自動化することにより試験の正確さ、精度は改善される。

**標準溶液** 医薬品各条に規定するもののほか、試料たん白質の標準品又は標準物質を、試料溶液の調製に用いた緩衝液に溶かす。この液の一部を同じ緩衝液で希釈して、1 mL 当たり 10 ~ 200  $\mu\text{g}$  のたん白質を含む、標準曲線上等間隔の 5 種類以上の濃度の標準溶液を調製する。

**試料溶液** 試料たん白質の適当量を適切な緩衝液に溶かし、標準溶液の濃度範囲内の液を調製する。

**対照液** 試料溶液及び標準溶液の調製に用いた緩衝液を用いる。  
**試薬・試液**

**ホウ酸緩衝液** ホウ酸 61.83 g を水に溶かし、水酸化カリウムを加えて pH 10.4 に調整した後、水を加えて 1000 mL とする。



**OPA 試液原液** *o*-フタルアルデヒド 120 mg をメタノール 1.5 mL に溶かし、ホウ酸緩衝液 100 mL を加えて混和する。これにポリオキシエチレン (23) ラウリルエーテル 0.6 mL を加える。室温で 3 週間安定である。

**OPA 試液** OPA 試液原液 5 mL に 2-メルカプトエタノール 15  $\mu$ L を加える。使用する 30 分以上前に調製しておく。この試液は 1 日は安定である。

**操作法** 試料溶液及び各標準溶液を pH 8.0 ~ 10.5 に調整する。試料溶液及び各標準溶液 10  $\mu$ L を OPA 試液 100  $\mu$ L と混和し、室温で 15 分間放置した後、0.5 mol/L 水酸化ナトリウム試液 3 mL を加えて混和する。これらの液につき、蛍光光度法により試験を行い、励起波長 340 nm、蛍光波長 440 ~ 455 nm における蛍光強度を測定する。〔注：励起のための照射は蛍光強度を低下させるため、各測定は 1 回限りとする。〕

**計算法** たん白質濃度と蛍光強度は直線関係が成立する。直線回帰法を用いて、標準溶液の蛍光強度をたん白質濃度に対してプロットし、各点に最も近似した標準曲線を求める。得られた標準曲線と試料溶液の蛍光強度から、試料中のたん白質濃度を求める。

#### 方法 7 (窒素測定法)

本法はたん白質量の手段として窒素定量を利用した方法である。試料たん白質に他の窒素含有物質が共存すると本法を妨害することになる。窒素定量を行うと試料は破壊されるが、溶液中以外のたん白質にも適用可能である。

**操作法 A** 窒素定量法により試験を行い、試料たん白質の窒素含量を測定する。ケルダール法用の市販の装置が利用できる。

**操作法 B** 窒素分析用の市販の装置が利用できる。窒素分析装置のほとんどは熱分解 (例えば 1000 °C 近い温度で酸素中の試料を燃焼する) を利用し、試料たん白質に含まれる窒素から一酸化窒素 (NO) 及び他の窒素酸化物 (NO<sub>x</sub>) を産生させる。装置によっては生じた酸化窒素を窒素ガスに変え、熱伝導度検出器で量を測定するものもある。その他、一酸化窒素 (NO) をオゾン (O<sub>3</sub>) と混和して二酸化窒素ラジカル (NO<sub>2</sub><sup>•</sup>) とし、それが減衰するときに発する光をケミルミネセンス検出器で測定する装置もある。装置への注入や熱分解条件を最適化し、分析の恒常性を評価するには、比較的純粋で試料たん白質と同一組成のたん白質標準品又は標準物質を用いる。

**計算法** 試料の窒素含量をそのたん白質の既知の窒素含量で割ることにより、たん白質の含量を算出する。たん白質の既知の窒素含量はたん白質の化学組成から求めるか、若しくは適切な標準品又は標準物質の窒素含量と比較することにより求めることができる。

## 16. 中心静脈栄養剤中の微量アルミニウム試験法

中心静脈栄養剤 (TPN) は、大容量で用いられる静脈注射用の栄養剤である。一方、外国において、腎障害を有する患者等におけるアルミニウムの毒性 (中枢神経系や骨) 発現の問題が指摘されていることから、これら TPN 製剤中に混在するアルミニウムに対する微量測定が必要とされるようになってきている。微量アルミニウムの分析法としては、(1) 蛍光検出液体クロマトグラフィー (蛍光検出 HPLC 法)、(2) 高周波

誘導プラズマ発光分析法 (ICP-AES 法) 及び (3) 高周波誘導プラズマ質量分析法 (ICP-MS 法) が利用できる。蛍光検出 HPLC 法の検出感度は、約 1  $\mu$ g/L (ppb) であるが、特別な付属装置を用いた ICP-AES 法及び ICP-MS 法を用いる場合、更に高い検出感度を得ることができる。

TPN は栄養剤であることから、糖類、アミノ酸類、電解質等、多数の栄養成分を複雑な組成で含有しており、これらの共存成分の測定への影響が無視できないため、それぞれの分析法の採用に当たっては、特別な注意が必要となる。

本参考情報では、分離分析法として液体クロマトグラフィーが広く普及している現状を考慮し、TPN 中の微量アルミニウム分析法として 2 種の蛍光性キレート試薬を用いる蛍光検出 HPLC 法、(1) キノリノール錯体法及び (2) ルモガリオン錯体法について記載する。

#### (1) キノリノール錯体法

試料中のアルミニウムイオンのキノリノール錯体を形成させ、液体クロマトグラフィーの蛍光誘導体化法により試験を行う。

#### 試料溶液の調製

試料 (TPN 製剤) 1 mL を正確に量り、水 10  $\mu$ L を加えた後、移動相を加えて正確に 10 mL とし、試料溶液とする。

#### 検量線作成用標準溶液系列の調製

アルミニウム試験用水 1 mL ずつを正確に量り、それぞれにアルミニウム標準溶液 (1) ~ (5) の各標準溶液 10  $\mu$ L を正確に加えた後、移動相を加えて正確に 10 mL とし、検量線作成用標準溶液系列 (アルミニウム濃度: 0, 1.25, 2.5, 5.0 及び 10.0 ppb) を調製する。

#### 標準的試験法

試料溶液及び検量線作成用標準溶液 0.1 mL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、検量線法により、試料溶液中のアルミニウム濃度を求める。

#### 試験条件

検出器: 蛍光光度計 (励起波長: 380 nm, 蛍光波長: 520 nm)

カラム: 内径 4.6 mm, 長さ 15 cm のステンレス管に 5  $\mu$ m の液体クロマトグラフィー用フェニルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 40 °C 付近の一定温度

移動相: 8-キノリノールのアセトニトリル溶液 (3 → 100)/薄めた 0.5 mol/L 酢酸アンモニウム試液 (2 → 5) 混液 (1 : 1)

流量: アルミニウム/キノリノール錯体のピークの保持時間が約 9 分になるように調整する。

#### システム適合性

検量線作成用標準溶液系列を用いて作成された検量線の相関係数は 0.99 以上である。

また、上記の変法として移動相中に 8-キノリノールを加えない方法もある。

この場合にも、試料溶液の調製の段階で 8-キノリノールを加えてアルミニウム/キノリノール錯体を生成させた後、蛍光検出液体クロマトグラフィーを行うが、移動相中にキレート試薬を含まないため、より安定なアルミニウム/キノリノール錯体を生成させておく必要がある。また、蛍光検出のための分析波長が異なることから (励起波長: 370 nm, 蛍光波長: 504 nm) 測定感度にも差異がみられ、検量線の作成は 0 ~ 25

ppb の範囲が適当とされている。その他、カラムサイズ、カラム温度及び移動相も異なるが、試料中の微量アルミニウムの分析が正確かつ再現性よく行えるよう、適切な試験条件を設定する必要がある。

## (2) ルモガリオン錯体法

試料中のアルミニウムイオンのルモガリオン錯体を形成させ、液体クロマトグラフィーの蛍光誘導体化法により試験を行う。

### 試料溶液の調製

試料 (TPN 製剤) 70  $\mu$ L を正確に量り、ルモガリオン塩酸溶液 0.15 mL を正確に加えた後、アルミニウム試験用 pH 緩衝液 0.6 mL を正確に加えて混合する。この液を 40  $^{\circ}$ C で 4 時間放置した後、試料溶液とする。

### 検量線作成用標準溶液系列の調製

アルミニウム標準溶液 (1) ~ (5) の各標準溶液 1 mL ずつを正確に量り、それぞれ薄めたアルミニウム試験用硝酸 (1  $\rightarrow$  100) を加えて正確に 100 mL とする。これらの液 70  $\mu$ L ずつを正確に量り、それぞれルモガリオン塩酸溶液 0.15 mL 及び pH 7.2 のアルミニウム試験用緩衝液 0.6 mL を正確に加えて混合した後、40  $^{\circ}$ C で 4 時間放置し、検量線作成用標準溶液系列 (アルミニウム濃度: 0, 1.07, 2.13, 4.27 及び 8.54 ppb) を調製する。

### 標準的試験法

試料溶液及び検量線作成用標準溶液 0.1 mL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、検量線法により、試料溶液中のアルミニウム濃度を求める。

#### 試験条件

検出器: 蛍光光度計 (励起波長: 505 nm, 蛍光波長: 574 nm)

カラム: 内径 6.0 mm, 長さ 10 cm のステンレス管に 5  $\mu$ m の液体クロマトグラフィー用オクチルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 40  $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相: 2-プロパノール 100 mL に薄めた pH 5.0 の 1 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (1  $\rightarrow$  10) を加えて 1000 mL とする。

流量: アルミニウム/ルモガリオン錯体のピークの保持時間が約 5 分になるように調整する。

#### システム適合性

検量線作成用標準溶液系列を用いて作成された検量線の相関係数は 0.99 以上である。

以下には、TPN 製剤中の微量アルミニウムの測定に当たり、必要な注意事項を記す。

- 1) 試験で使用する水及びその他の試験用溶媒、試薬、器具等につき、アルミニウム汚染のできるだけ少ないものを選択するほか、試験室環境の塵埃又はアルミニウム汚染にも注意する。
- 2) 試料の特性が錯体形成に影響を与えないことを確認しておく必要がある。
- 3) 日本分析化学会より、アルミニウム濃度既知の金属成分分析用河川水標準物質が有償配布されており、試験法及び試験結果の妥当性を評価するためにこれらの標準物質を用いることができる。

### 標準溶液及び試薬・試液

本試験には、日本薬局方に規定するもののほか、以下の標準溶液及び試薬・試液を用いる。

アルミニウム標準溶液 アルミニウム試験用水又はアルミニウム標準原液の一定量を取り、薄めたアルミニウム試験用硝酸 (1  $\rightarrow$  100) を用いて希釈し、アルミニウム濃度 0, 1.25, 2.5, 5.0 及び 10 ppm のアルミニウム標準溶液 (1) ~ (5) を調製する。

アルミニウム試験用水 「精製水」の規格に適合するほか、アルミニウム濃度 1 ppb 以下のものを用いる。

アルミニウム試験用硝酸 硝酸。ただし、アルミニウム濃度 1 ppb 以下のものを用いる。

アルミニウム試験用緩衝液, pH 7.2 *N,N*-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2-アミノエタンスルホン酸 106.6 g をアルミニウム試験用水 800 mL に溶かした後、アルミニウム試験用テトラメチルアンモニウムヒドロキシドを加えて pH を 7.2 に調整し、アルミニウム試験用水を加えて 1000 mL とする。

*N,N*-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2-アミノエタンスルホン酸  $C_6H_{15}NO_5S$  白色の結晶又は粉末である。

アルミニウム試験用テトラメチルアンモニウムヒドロキシド溶液  $(CH_3)_4NOH$  アルミニウム試験用に製した約 25 % 水溶液。ただし、アルミニウム濃度 10 ppb 以下のものを用いる。

ルモガリオン塩酸溶液 ルモガリオン 0.86 g を 2-プロパノール 300 mL に溶かし、薄めたアルミニウム試験用塩酸 (9  $\rightarrow$  50) 350 mL 及びアルミニウム試験用水を加えて正確に 1000 mL とする。

ルモガリオン  $C_{12}H_9ClN_2O_6S$  赤褐色~暗褐色の粉末である。ただし、アルミニウム濃度 1 ppm 以下のものを用いる。

アルミニウム試験用塩酸 塩酸。ただし、アルミニウム濃度 1 ppb 以下のものを用いる。

## 17. 等電点電気泳動法

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。

### はじめに

等電点電気泳動法はたん白質の等電点の違いを利用して分離する電気泳動法である。分離は両性電解質 (アンフォライト) の混合物を含むポリアクリルアミド又はカンテン平板ゲルを用いて行う。このようなゲルに電圧をかけることによりアンフォライトがゲル内を移動し、pH 勾配が形成される。ゲルの調製時にゲル自体に弱酸又は弱塩基の解離基を導入した固定化 pH 勾配を持ったゲルを用いる場合もある。添加したたん白質がその等電点と同じ pH のゲルの位置にまで泳動されると、たん白質の相対電荷が中和されて移動が止まる。混合するアンフォライトを選択することにより、いろいろな範囲の pH 勾配を作ることが可能である。

### 理 論

たん白質は電場がかけられたゲル内の等電点の位置では実効電荷が 0 となり移動度がゼロとなるが、拡散作用による移動は認められる。たん白質は通電により形成された pH 勾配の

各々の等電点位置で移動が停止し、そこに濃縮される。この濃縮効果を“フォーカシング (focusing)”と呼ぶ。電圧をかけることにより発生する熱を放散させなければならないため、かけられる電圧には制限があるが、試料量を少なくして高電圧で分析することにより、たん白質の分離度を向上できる。薄いゲルや自動温度調節循環装置を利用した冷却板を用いることによりゲルの発熱を防ぎ、切れのよいフォーカシングが可能となる。分離度  $R$  は隣り合う二つのバンドを分離するのに必要な最小  $pI$  差 ( $\Delta pI$ ) を測定することで算出される。

$$R = \Delta pI = 3 \sqrt{\frac{D \left( \frac{dpH}{dx} \right)}{E \left( -\frac{d\mu}{dpH} \right)}}$$

式中、 $D$  はたん白質固有の拡散係数、 $dpH/dx$  は  $pH$  勾配、 $E$  は電界強度 (V/cm)、 $-d\mu/dpH$  はたん白質の  $pH$  移動度曲線上における  $pI$  に等しい  $pH$  での傾きである。 $D$  及び  $-d\mu/dpH$  はたん白質固有の値であり変えることはできないが、より狭い  $pH$  範囲を用い、電界強度を大きくすることにより分離をよくすることができる。アンフォライト担体を用いて作製された等電点ゲルによるたん白質の分離は非常に良好な結果が得られる。ゲル自体にアンフォライト担体と同様の解離基を導入した固定化  $pH$  勾配を用いることにより分離度を更に向上させることができる。アンフォライト担体を用いて作製した等電点ゲルでは、0.02  $pH$  単位以上異なる等電点を持つたん白質を分離できるが、固定化  $pH$  勾配を用いたゲルでは、約 0.001  $pH$  単位以上異なる等電点を持つたん白質を分離できる。

#### 操作

試料の特性並びにその調製には、特に注意を払う必要がある。必要に応じて透析又はゲルろ過法により、試料を脱イオン水ないしは 2 % アンフォライトを含む溶液に調製することが最も望ましい。

ポリアクリルアミド平板ゲルでフォーカシングが完了するのに要する時間は色素たん白質 (例えばヘモグロビン) をゲル表面の別々の位置に添加し、電圧をかけることによって確認できる。すなわち、異なる位置に添加した色素たん白質のバンド位置が同一になった時点でフォーカシングが完了したことが確認できる。プロトコールによってはフォーカシングの完了を泳動開始後の経過時間で定めることができる。

適切に調製された標準品又は IEF 用マーカーたん白質と泳動パターンを比較することにより、等電点電気泳動を目的たん白質の確認試験に用いることができる。また、標準品の泳動バンドとの濃淡を比較することにより、限度試験として等電点電気泳動を用いることもできる。更には、デンストメーターを用いてバンドの濃淡を測定することにより定量法として用いることも可能であり、若しくは同様の操作により目的たん白質のバンドに含まれるたん白質の相対量を測定することも可能である。

#### 装置

装置の構成は以下のとおりである。

定電圧定電流定電力電源装置。2500 V の電圧を供給できるものが汎用されているが、このような電源装置が操作上、最適と考えられる。また 30 W 以上の出力を持つ装置が望ましい。

適当な材質でできたゲル支持用冷却板を含むプラスチック製等電点電気泳動装置。

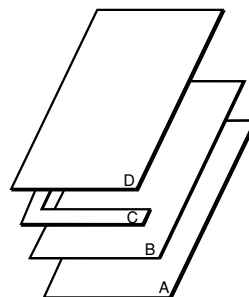
白金電極が付いたプラスチック製カバー。各電極はそれぞれ陽極液及び陰極液で浸された適当な幅、長さ及び厚さの紙芯でゲルと接続される。

#### ポリアクリルアミドゲル等電点電気泳動法：操作の詳細

以下はポリアクリルアミド平板ゲルを用いる等電点電気泳動操作法の詳細であり、医薬品各条に特に規定がない限り本法を用いる。

#### 平板ゲルの調製法

型枠 型枠 (図参照) はガラス板 (A)、ゲルの取り扱いを容易にするためのポリエステルフィルム (B)、一つ以上のスパーサー (C)、ガラス板 (D) 及びこれらを固定するためのクランプからなっている。



7.5 % ポリアクリルアミドゲル アクリルアミド 29.1 g 及び  $N, N'$ -メチレンビスアクリルアミド 0.9 g を水 100 mL に溶かす。この液 2.5 容に医薬品各条に規定されたアンフォライト混液を加え、水で 10 容とする。この液を注意深く混和した後、脱気する。

型枠の組み立て 一番下のガラス板にポリエステルフィルムをのせ、スパーサーを置き、2 枚目のガラス板をその上に置き、それらをクランプで固定する。上記で用時調製した 7.5 % ポリアクリルアミドゲルをマグネチックスターラーでかき混ぜながら、10 % ペルオキソ二硫酸アンモニウム溶液 0.25 容及び  $N, N, N', N'$ -テトラメチルエチレンジアミン 0.25 容を加え、この液を直ちに型枠のガラス板間の隙間に流し込む。

#### 方法

型枠をはずし、冷却した支持板を適当な液体 2 ~ 3 mL でぬらし、その上に気泡が生じないように注意しながらポリエステルフィルム上に重合させたゲルを移す。医薬品各条に規定されたように試料溶液及び標準溶液を調製する。約 10 mm × 5 mm の試料添付用の紙片 (複数) をゲル板上に置き、各紙片に試験する試料の規定量を浸み込ませる。また、等電点既知のたん白質溶液の規定量を  $pH$  マーカーとしてゲルに載せる。プロトコールによっては紙片の代わりに試料液を添付する溝を持ったゲル板を使用する。ゲルの幅に届く長さに切った 2 枚のろ紙をそれぞれの電極液 (陽極液は酸性、陰極液はアルカリ性) に浸す。陽極液及び陰極液のそれぞれの組成は医薬品各条に規定される。これらの紙芯をゲルの両端に端から数ミリメートル重なるように置く。両電極が各紙芯に接触するようにカバーをかける。医薬品各条に規定された電気泳動条件に従って泳動を開始する。標準たん白質混合物の泳動が終了した時点で電流を止め、ピンセットで試料添加用紙片と両電極紙芯を取り除き、ゲル平板を“ポリアクリルアミドゲル等電点電気泳動用固定液”に浸す。室温で 30 分間穏やかにかき混ぜた後、固定液を除き、“脱色液” 200 mL を加えて 1 時間、かき混ぜる。脱

色液を捨て、“クーマシー染色液”を加えて 30 分間放置する。次に“脱色液”に浸して透明な背景にバンドが見えるようになるまでゲルを脱色する。医薬品各条に記載されている染色パターンのバンドの位置及び濃度を調べる。

#### 本試験法の細部の変更（検証の必要な項目）

本法を準用して、試験法又は操作法の変更を行う場合には適切な検証が必要である。変更には次のようなケースが含まれる。

- (1) 市販平板ゲル、染色及び脱色液のキットの使用
- (2) 固定 pH 勾配ゲルの使用
- (3) ディスクゲルの使用
- (4) 種々のサイズの超薄層 (0.2 mm) 平板ゲルカセットの使用
- (5) 異なるサンプル量若しくは紙以外のサンプル添加手段を含むサンプル添加操作法の変更
- (6) ゲルの寸法や装置に応じた電流、電圧等の変更や、バンドの移動度から判断するのではなく定められた泳動時間の分離等、種々の泳動条件の利用
- (7) プレフォーカシング段階の組み入れ
- (8) 自動装置の使用
- (9) カンテングルの使用

#### 等電点電気泳動操作法の検証

本法と異なる方法を採用する場合にはその検証を行う必要がある。次の判断基準により分離能を評価することができる。

- (1) 例えば等電点既知の着色 pH マーカーを用いる場合は目的とする安定な pH 勾配が形成されているかどうかの評価
- (2) 被験物質の標準物質の泳動パターンと被験物質の電気泳動パターンとの比較
- (3) 医薬品各条に記述された以外の評価基準

#### 本法の規定の変更

特定の物質の分析に必要な本法の変更は各医薬品各条に詳細に規定することができる。これらには次のものが含まれる。

- (1) 泳動ゲル中への尿素の添加 (3 mol/L の濃度がたん白質を可溶化しておくのに必要な量としてしばしば用いられるが、8 mol/L まで用いることもできる)：等電点において沈殿を生じるたん白質がある場合には、沈殿を起こさせないようにゲルの組成に尿素を加える。尿素を使う必要がある場合には、たん白質のカルバミル化を防ぐために用時調製した溶液を用いるべきである。
- (2) 他の染色法の利用
- (3) たん白質の凝集や沈殿を防ぐために非イオン性の界面活性剤 (例えばオクチルグルコシド) や両親媒性の界面活性剤 (例えば 3-[(3-Cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propanesulfonate (CHAPS) や 3-[(3-Cholamidopropyl)dimethylammonio]-2-hydroxy-1-propanesulfonate (CHAPSO)) を添加したゲルの使用や試料へのアンフォライトの添加

#### 注意

試料はゲルのどの場所にも添加できるが、極端な pH 環境に試料をさらすことのないように電極付近に試料を添加することは避けるべきである。試験法を開発する場合に、被験試料をゲルの三つのポイント (中心と両端) に添加することができるが、両端に添加したたん白質の泳動パターンは同一にはならないことも起こりうる。

フォーカシングを長時間行うと pH 勾配が崩れて「pH ドリフト (陰極流)」と呼ばれる現象が起こる可能性がある。その機構は完全に解明されているわけではないが、電気的浸透圧と二酸化炭素の吸収が陰極流を引き起こす要因であると考えられている。pH ドリフトはゲルの陰極側からフォーカスしたたん白質が外へ泳動されてしまう現象である。固定化 pH 勾配を用いることによりこの問題を解決することができる。

泳動中はゲルを支えるゲル支持板を十分に冷却 (約 4 °C) することが重要である。電気泳動中に高い電場をかけると発熱することがあり、ゲルのフォーカシングにも影響する。

#### 試薬・試液

ポリアクリルアミドゲル等電点電気泳動用固定液 5-スルホサリチル酸二水和物 35 g 及びトリクロロ酢酸 100 g に水を加えて溶かし、1000 mL とする。

◆クーマシー染色試液 クーマシーブリリアントブルー R-250 125 mg を水/メタノール/酢酸 (100) 混液 (5:4:1) 100 mL に溶かし、ろ過する。

脱色液 水/メタノール/酢酸 (100) 混液 (5:4:1)◆

## 18. 日局生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件

### はじめに

日局に収載された医薬品の品質規格は、当該医薬品の品質管理や品質の恒常性確保はもとより、有効性、安全性を確保する上にも基本的な役割を果たすべきものと考えられている。一方、近年、医薬品の品質や安全性等の確保に関する時代の要請は極めて厳しいものとなってきている。生物起源由来の医薬品やバイオテクノロジー技術応用医薬品などの生物薬品に関しては、特に安全性確保の面での懸念が強くなってきていることに留意した対応が望まれている。生物薬品の場合、最終製品の品質規格のほかに、その起源の選択と適格性評価、製造工程の妥当性評価とその恒常性維持及び特異的な物性をいかにコントロールするかが品質、安全性確保上のキーポイントとなる。これらの点をふまえ、局方の枠組みの中でいかにその品質、安全性等を確保するかが改めて問われてきていると考えられる。そこで、本参考情報はこれらの課題を解決するためにどのようなアプローチがあるかについて述べている。

日局収載医薬品の品質・安全性等の確保は、科学の進歩、経験の蓄積を反映してその時代における最も先端的な方法、考え方でなされることが望ましい。本参考情報では、現時点における科学的考察の到達点を示すことを試みた。これにより、日局収載医薬品のみならず、生物薬品の品質・安全性確保が時代を反映したより科学的根拠に基づくものとなり、また、各条収載に関する効率的な審議の推進につながることを期待される。

### 1. 日局生物薬品のウイルスに対する安全性確保のための基本方針

日本薬局方生物薬品には、ほ乳類等の生体組織や体液 (尿、血液等) に由来するものが含まれる。ヒト又は動物細胞株由来のたん白質性医薬品 (組換え医薬品、細胞培養医薬品などのバイオ医薬品) も含まれる。これら日局生物薬品のウイルスに対する総合的な安全性確保を図るための必要な基本的な方針には、次のようなものが挙げられる。1) ウイルス汚染の可能性 (汚

染源)について熟知すること, 2) 原材料及びその起源たるヒトや動物の適格性に関して慎重に吟味すること, 及び医薬品の製造基材と定めた段階の試料(例えばプールした体液や細胞バンクなど)において徹底的な解析とスクリーニングを行い, ウイルス存在の有無及び存在するウイルスの種類・性質について検討すること, 3) ウイルスやウイルス様粒子が存在した場合, どの程度ヒトへの有害性が高いかを検討・確認すること, 4) ヒトに感染性や病原性を示すウイルスが存在しないような製造関連物質(試薬, 抗体カラムなど)を選択すること, 5) 必要に応じて最終製品を含む製造工程の適当な段階の製品のウイルス否定試験を実施すること, 6) 製造工程によるウイルスクリアランスを達成するために工程中にウイルスの除去・不活化に関する効果的な方法を用いること, 各種の方法の組合せによるより高いウイルスクリアランスの達成に留意すること, 7) 周到なウイルスクリアランス試験計画を立てること, 8) ウイルス不活化及び除去を評価する試験を実施し, 評価すること. これらの方策を, 段階的にかつ相互補完的に活用していくことによって, 生物製品のウイルス面での安全性を確保, 向上させることが可能になるものと考えられる.

## 2. 各条及び参考情報におけるウイルス安全性確保策

1. で示した日局生物製品のウイルスに対する安全性確保のための方策は, 本参考情報に一括して必要な留意事項, 具体的情報を記載している. 各条では, 当該各条に特殊な留意事項がある場合は別にして, 一般には, 「健康な動物から製し, 原材料又は医薬品の製造基材及び生物起源由来の製造関連物質にはヒトに感染性や病原性を示すウイルスの存在は否定されている」こと, 又は「ウイルス安全性に関し適格性及び妥当性が評価された細胞株及び培養方法を用いて製し, 生物起源由来の製造関連物質にはヒトに感染性や病原性を示すウイルスの存在は否定されている」こと, 及び「感染性や病原性を示すウイルスを除去できるような製造工程で製造されている」などの趣旨を記載して, ウイルス安全性を考慮すべき製品との注意を喚起するとともに, 安全性上懸念されるウイルスについての必要な試験や工程評価試験はなされていることを明らかにしておくべきと思われる.

## 3. 本参考情報において盛り込んだ事項と内容

ヒト又は動物起源細胞株由来のたん白質性医薬品のウイルス安全性については, ICH 国際合意文書を受けた国内版通知「ヒト又は動物細胞を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」(平成 12 年 2 月 22 日付医薬審第 329 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知)があり, また, 血漿分画製剤については, 「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン」がある. 日局生物製品のウイルスに対する安全性確保のための本参考情報は, 基本的にこれらのガイドラインに盛り込まれた事項を参考にしながら, 日局に収載されている生物製品はもとより, 将来収載される可能性のあるすべての生物製品, すなわち生体組織や尿などの体液に由来する生物製品, 更にはヒト又は動物起源細胞株由来のたん白質性医薬品などのウイルス安全性確保に必要な一般の留意事項及び各論を盛り込んでいる(表 1).

表 1 日局生物製品のウイルスに対する安全性確保のための参考情報に含まれる事項

I	はじめに
	1. 日局生物製品のウイルスに対する安全性確保のための基本方策
	2. 各条及び参考情報におけるウイルス安全性確保策
	3. 本参考情報において盛り込んだ事項と内容
II	一般的事項
	1. 目的
	2. 背景
	3. ウイルス安全性確保策における未知のリスク問題
	4. 適用範囲
	5. 日局生物製品がウイルスに汚染される可能性(ウイルスの汚染源)
	6. ウイルス安全性確保の基本
	7. ウイルス試験の限界
	8. ウイルスクリアランス試験の役割
III	原材料・医薬品製造基材
	1. 原材料・医薬品製造基材の起源たる動物種と採取部位に依存した問題と対策
	2. 原材料・医薬品製造基材の供給源としてのヒトや動物の適格性評価試験
IV	製造及びウイルス試験に係わる留意事項
	1. 精製工程前のウイルス試験
	2. 中間原料等の受け入れ試験としてのウイルス検査
	3. 最終製品におけるウイルス試験
V	ウイルスクリアランスに関する工程評価
	1. ウイルスクリアランスの工程評価の意義, 目的, 一般的留意事項
	2. ウイルスの選択
	3. ウイルスクリアランス試験の設計
	4. ウイルスクリアランス試験結果の解釈
	1) ウイルスクリアランス指数の評価
	2) ウイルスクリアランス指数の計算法
	3) 結果の解釈及び評価上留意すべき事項
VI	統計
	1. ウイルス力価測定における統計学とその留意点
	2. ウイルスクリアランス試験の再現性, 信頼限界
VII	ウイルスクリアランスの再評価が必要な場合
VIII	ウイルスクリアランス試験に係わる測定法
	1. ウイルス感染価の測定法
	2. 核酸増幅法(NAT)による検査
IX	記録と保存
X	その他

### 3.1 目的

ほ乳類等の生体組織や体液に由来する生物製品及びヒト又は動物起源細胞株由来のたん白質性医薬品のウイルスに対する総合的な安全性確保策についての考え方について提示することを目的とする. すなわち, ①ウイルス汚染源についての配慮, ②原材料の選択及びその起源たるヒトや動物の適格性に関する適切な評価, ③医薬品の製造基材段階におけるウイルス試験とその解析・評価, ④生物起源の製造関連物質(試薬, 抗体カラム

など)の選択に関する適切な評価, ⑤製造工程の適当な段階の製品における必要に応じたウイルス否定試験の実施, ⑥ウイルスクリアランス試験計画の立案, ⑦ウイルスクリアランス試験の実施と評価, などに関する方策や留意事項について記述し, これらの要素を相補的に適切に組み合わせることによって, 生物薬品のウイルス面での安全性を確保, 向上させることを包括的に示すことを目標とする。

### 3.2 背景

ヒトあるいは動物を直接起源とする生物薬品や, ヒト又は動物起源細胞株由来のたん白質性医薬品(組換え医薬品, 細胞培養医薬品などのバイオ医薬品)において留意すべき安全性上の極めて重要な課題の一つにウイルス汚染の可能性がある。ウイルス汚染が発生すれば, 臨床使用において深刻な事態を招く可能性がある。ウイルス汚染は, 原材料・医薬品製造基材に由来して起きる可能性がある。また, 製造工程中に外来性因子として混入した結果生じる可能性もある。

日局生物薬品や細胞株由来たん白質性バイオ医薬品は, 従来から医療に多大の貢献を果たしてきており, また, 過去にウイルスによる安全性上の問題が生じたことはない。しかし, より慎重なかつ科学的合理性に基づいた安全性確保措置をとることにより, 不測の事態を未然に防ごうとすることは, 健康被害の未然防止に関する社会の強い関心を考慮すると社会的要請として重要である。生物起源由来の医薬品のウイルス安全性をどのような視点でどこまで追求すべきかは, 関係者にとって常に大きな関心事であり課題でもある。

この課題を論ずるに当たって, まず二つの基本的なことを再確認しておく必要がある。その一つは, 医薬品が持つ科学的側面, 医学的側面, 社会的側面を考慮する必要があるということである。すなわち, 「医薬品はリスクとベネフィットを科学的, 社会的に勘案して医療のために活用するという特徴を持つ社会的資産である」ということである。社会的資産である医薬品を医療現場へいかに速やかに効率よく安定供給し, 患者に福音をもたらすかが医薬品関係者の目標であり使命であるということである。

もう一つは, ウイルス安全性は個別医薬品の成分本体に関わる安全性(狭義の安全性)とは独立した, いわばより一般的な医薬品安全性(広義の安全性)に関わる課題であると整理して考える必要があるということである。日局医薬品のように当該医薬品が長期間にわたり臨床で使用されてきたものの場合, 広義の安全性については疫学的に立証されているものと考えられるので, その実績は極めて重い意味を持つ。しかし, 個別医薬品(成分)本体の安全性とは異なり, ウイルス汚染の可能性という事の本質を考えれば, 実績のみで将来にわたる当該医薬品のウイルス安全性を必ずしも保証できないことも考慮しなければならない。実績を評価しつつ, 適切な予防的措置についても配慮を尽くすという方策が, 日局生物薬品のウイルス安全性という広義の医薬品安全性を確保する上での基本となるべきであると考えられる。

予防的措置に対する取り組みとしては, とりあえず規制や試験実施を理論的に考えられる最大限行って安全性を保証するという方策もないわけではない。しかしそうした方策を科学的吟味や使用実績に対する評価を十分に行うことなく一般的に適用すると, 必ずしも科学的合理性をもたない過度な規制や試験実施の要求となる。その結果, 実績がある医療上重要な医薬品の

医療現場への速やかで効率的な供給に支障をきたし, 医薬品という社会的資産が必ずしも有効に活用されない結果になる可能性がある。医薬品の最大の特徴は, 有効性と安全性上の要件という両刃を持ちながら医療に活用しようとする剣である。有効性と安全性上の要件というのはその時点での科学の結晶として導き出され, 有用性というバランスシートで相対的に評価されるべきものである。適正な科学的合理性に基づかない安全性上の過度な懸念にウエイトを置くあまり, 有用性評価がバランスを欠くものになってはならない。バランスのとれた適切な科学的有用性評価に時の社会的関心, 評価が加味され, 当該医薬品は社会的資産として活かされることになる。言い換えれば, 医薬品という社会的資産は, その時点での科学の結晶を社会が医療のために活用するという特徴を持つ共通の資産であり, 活用に当たってのキーポイントは科学的, 社会的評価に基づくリスクとベネフィットのバランスにある。生物起源由来の日局医薬品のウイルス安全性をどのような視点でどこまで追求すべきかは, これらの要素を勘案しながら検討する必要がある。

また, 一般に医薬品のリスクとベネフィットは, 当該医薬品が使用される分野における他の医薬品や治療法との相対的な比較において論じられるべきものであり, 代替薬や類薬, 代替治療法の有無とそれらとのリスクとベネフィットの比較評価によって当該医薬品の有用性が最終的に評価されることになる。

このような背景のもと, 本稿の目的は, 科学的に合理性のある日局生物薬品のウイルス安全性に関する方策を論じることにある。科学的合理性のある方策とはあくまで現時点の科学的知識で想定できる問題に対して, 現状の科学水準に基づき, 適切かつ効果的に対応することである。言い換えれば, 汚染の可能性を想定するウイルスは, 種類, 形態, 粒子サイズ, 物理的・化学的性質などにおいて既存のウイルス学の知見の範囲にあるものであり, また, 当該生物薬品の起源であるヒトあるいは動物, 組織や体液, 製造過程に使用する試薬, 資材, 添加物等に存在が予測されるウイルスである。試験としては, これらのウイルスを対象とした検出法を適用し, ウイルスクリアランス試験を考慮することになる。

### 3.3 ウイルス安全性確保策における未知のリスク問題

リスクの問題には既知のリスクと未知のリスクがある。

医薬品(医薬品成分)が本質的に有しているか, 品質上の限界から不可避的に存在するいわば既知のリスクに対しては, 試験方法や評価基準を明確にしやすいし, リスクをいわば定量化することも可能である。すなわち, 既知のリスクはベネフィットとの関係においてバランスシートに乗せて評価しやすい。日局医薬品はこの点に関しては既に相応の評価が定まっているものと考えられる。

一方, ウイルス安全性確保上, 不可避的に課題となる未知のリスクは対象も特定できず, 量的な概念も適用しにくいので, 対策や評価は必ずしも容易ではない。これは, 医薬品関係者が英知を結集して対処しなければならない課題である。

未知のリスクについて考慮するとき, “未知であるから危険である”という視点と, “何が未知でそれに対していかに安全性確保を図るか”という視点がある。

“未知であるから危険である”というのは, それ自体既の一つの評価であり, 医薬品としての可否を決定づける最終判断につながるものである。こうした評価・判断に至るときは, 合理性のある科学的又は社会的な判断根拠に立脚しているべきであ

る。

例えば、「医薬品生産のある工程にウイルス、ウイルス様粒子又はレトロウイルス様粒子が検出されたが、同定確認ができず、したがって危険性も否定できない」というケースでは、“未知であるから危険である”という評価に科学的合理性、妥当性がある。しかし一方、「医薬品生産のある工程にウイルス、ウイルス様粒子又はレトロウイルス様粒子が検出されないが、未知の何かがあるかも知れない‘おそれ’がある」として“未知であるから危険である”とするような評価の仕方は、その限りでは合理性のある科学的又は社会的な判断根拠に立脚しているとはいえない。ウイルス安全性問題に関しては、慎重の上にも慎重であるべきことは言うまでもないが、少なくとも‘おそれ’の内容について明確に説明できるのでなければ、‘おそれ’は、社会的資産である医薬品を医療に活用しようとする意義ある使命との間で齟齬をきたす可能性がある。

科学的観点から英知を発揮すべきは、「未知の何かがあるかも知れない‘おそれ’がある」として、「危険である」とするのではなく、“何が未知でそれに対していかに安全性確保を図るか”という課題に取り組むことであろう。その際、現段階での科学的知識を基に、“何が未知であるか”という問題を立てられるもの、立てるべきものを明確にすることが重要である。それによって初めて“安全性確保を図る”ための方策を考えることが可能になるからである。

ウイルス安全性における未知のリスクの防止という概念を“何が未知であるか”という前提なしにつきつめていけば、理論的には「未知なるものは」どこまでも残るので際限のない問いかけになる。このようなアプローチをすると、「問題」と「対策」を科学的に関係付けることはできなくなり、結果的には過度な規制や試験実施の要求につながることになる。しかし、そうしてみても科学的に関係付けのない「対策」が「何が未知であるかわからないという問題」に有効である可能性は極めて少ないであろう。

例えば、「製造工程中にどのようなウイルスが迷入してきても、精製工程がウイルスをクリアランスできる十分な能力を有することを評価する」という場面における“何が未知であるか”は、「どのような既存ウイルスが迷入してくるかが未知」という問題設定であるべきである。「どのようなウイルスが世に存在しているかが未知」ということではない。前者の問題設定では、DNA ウイルス又は RNA ウイルス、エンベロップを有するウイルス又は有さないウイルス、粒子サイズ、物理的・化学的性質など、現在われわれが知り得るウイルスを前提とした上での問題設定となる。迷入してくるウイルスは未知でも、そのウイルスは種類、形状、諸性質などにおいて既存の学問、知識の範囲内にあるものという前提である。そうした前提をふまえ、既存の学問、知識の範囲内にあるウイルスのいずれかが迷入した場合の工程が持つクリアランス能力を評価するというのであれば、核酸の種類、エンベロップの有無、粒子サイズ、物性等の異なる 3 種類程度のモデルウイルスを適切に組み合わせ、精製工程のウイルスクリアランス特性解析試験を行えば、既存のすべてのウイルスのクリアランス状況をシミュレートしたことになる。“安全性確保を図る”ための方策になる。

「どのようなウイルスが世に存在しているかが未知」という点に関しては、ウイルス学の将来の研究課題としてあり得るが、ウイルスクリアランス試験における問題設定としては適切とは

いえない。また仮に、現在知られているいかなるウイルスよりも粒子サイズが小さい未知ウイルス、又はいかなるウイルスも持たない物理的・化学的性質をもつ未知ウイルスが存在するかも知れないという問題設定が机上でできたとしても、そのようなウイルスモデルが現に存在しない以上、現在の科学水準では実験的には対応のしようがない。また、想定されるウイルス粒子サイズや性質が不明な以上、既存のいかなる方法や技術を駆使してウイルスクリアランス試験を行っていても“安全性確保を図る”ための方策にはならない。同様に、現在のスクリーニング法では検出できない「未知」のウイルスが存在するかも知れないと問題設定してみても、対応のしようはなく、どのような段階で、どのようなウイルス検出試験を課してみても“安全性確保を図る”ための方策とはならない。

科学的合理性を過度に超えた規制や試験実施の要求は、医薬品供給側に人的、経済的、時間的負担の増大をもたらすことになるが、これはひいては医療現場への迅速、効果的、経済的な医薬品供給に影響を及ぼすことになる。医薬品が科学的に評価されるべきものであり、社会的資産であることを考慮すれば、いかに科学的に合理性のあるアプローチで人的、経済的、時間的負担を最小限にして最大限の安全性を確保するかが課題であると思われる。

ここで、これらの課題の達成は、医薬品供給側の適切な対応をすべての前提にしていることを改めて確認する必要がある。例えば、前述の「医薬品生産のある工程にウイルス、ウイルス様粒子又はレトロウイルス様粒子が検出されないが、未知の何かがあるかも知れない‘おそれ’がある」という問題設定では、「医薬品生産のある工程にウイルス、ウイルス様粒子又はレトロウイルス様粒子が検出されない」と判断した試験が、その時点の科学的水準からみて妥当なものであることを当然の前提条件としている。こうした前提の成立に疑問がある場合は、「未知の何かがあるかも知れない‘おそれ’がある」と問われるのは当然である。

### 3.4 適用範囲

国内で使用される生体組織や体液に由来する日局生物薬品及びヒト又は動物起源細胞株由来のたん白質性医薬品を適用対象とする。ヒト又は動物起源細胞株由来のたん白質性医薬品の場合、前述の医薬審第 329 号「ヒト又は動物細胞を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」通知施行後に開発・承認された製品は通知に従った対応がなされているはずであるが、それ以前に承認された製品では対応が必ずしも十分になされていないものもあると思われる。これらバイオ製品については日局収載時まで参考情報に適合するよう必要十分な検討が行われることが期待される。一方、血液製剤に関しては、生物学的製剤基準に収載され、また「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン」が適用されるので、日局参考情報の適用対象外とする。更に生物起源由来物質でもアミノ酸、糖類、グリセリン等のような比較的分子量の低い化合物や、感染性や病原性を示す高分子化合物でもゼラチンのようなものは、その製法や精製法からウイルスの迷入の可能性が考えられないケースが多く、また、たん白質には適用できないような強力なウイルス不活化/除去操作を適用することも可能なため、これらについては、適用対象外とするのが合理的である。ただし、本情報に盛り込まれた事項のうち合理的に適用できる部分があれば、参考にすればよい。なお、日



局には記載されていない生物薬品であっても、本文書の適用対象となる日局生物薬品と同様なものについては、本参考情報を参考にしてウイルスに対する総合的な安全確保対策をとることが推奨される。

### 3.5 日局生物薬品がウイルスに汚染される可能性（ウイルスの汚染源）

日局生物薬品がウイルスに汚染される可能性（ウイルスの汚染源）について注意を喚起し、また対応策について言及しておくことは、ウイルス汚染の可能性をもとから絶ち、安全性確保の確率を高めるという意味において重要である。生物薬品の多くはヒト又は動物の組織、体液等を起源・原材料とした「医薬品製造基材」から製造され、その精製過程や製剤化の過程においても生物起源由来の試薬、カラム材料又は医薬品添加剤として生物起源由来物質を用いる場合があることより、これらを汚染源として伝播するウイルスについて十分な安全対策を実施しなければならない。また、ヒト又は動物起源細胞株由来のたんぱく質性医薬品についても医薬品製造基材である細胞株及びそれ以降の製造過程におけるウイルス汚染の可能性について配慮が必要であることは医薬審第 329 号通知に述べられているとおりである。

なお、ここで「医薬品製造基材」とは、原薬の品質・安全性を確保する上で決定的に重要な位置づけにあると定めた原薬製造のための出発素材と定義する。「医薬品製造基材」は、ヒト又は動物の組織、体液等そのものである場合もあり、尿等であってもプールしたものである場合もあり、また、一定の処理を経たものである場合もある。ウイルス汚染に関する本格的な試験、評価及び管理は「医薬品製造基材」を起点とする考え方で実施するのが合理的であることも多いと思われる。「医薬品製造基材」段階で試験、評価、又は品質管理の程度を徹底化すればするほど、より上流段階の原材料や個体レベルでの評価や管理は合理化することができる。逆に、上流段階の原材料や個体レベルでの評価や管理の程度を厳密にすることによって、「医薬品製造基材」段階での試験、評価、又は品質管理の程度を合理化することもできる。

現在日局に記載されている生物薬品のウイルスに対する安全性確保のための方策は、個々の製剤に規定された製造方法や規格試験法にうかがわれるが、起源・原材料・医薬品製造基材から精製工程、最終製品に至る全体を俯瞰した、総合的かつ合理的なウイルス安全性確保対策についての統一された方針や情報については明確にされてこなかった。まず第一に重要な要素は、起源動物、原材料、医薬品製造基材のいずれかの段階でウイルス汚染の可能性を徹底的に排除する方策を講ずることである。生物薬品の例ではないが、原材料・医薬品製造基材からのウイルス汚染の例としては、古くは血液分画製剤において A 型肝炎ウイルス (HAV) や C 型肝炎ウイルス (HCV) が混入したケースが知られている。また、1980 年代の血漿分画製剤によるヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染も記憶に新しいところである。今回の参考情報ではこのような歴史的教訓に学びながら、日局生物薬品のウイルスに対する総合的な安全性を確保するための具体的な指針を示そうとするものである。ヒト由来で病原性をもつ感染性ウイルスで、医薬品原材料等に混入する可能性があり、注意すべきものとして現在までに明らかになっているものには、HIV、HAV、B 型肝炎ウイルス (HBV)、HCV、ヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-I/II)、ヒトバ

ルボウイルス B 19、サイトメガロウイルス (CMV) などがある。ヒト又は動物由来の組織、体液等を原材料・医薬品製造基材とする生物薬品には、常にこのようなヒトに対して病原性が知られているウイルスによる汚染やその他のウイルス潜在の可能性があり、安全対策は徹底して実施する必要がある。また、原材料・医薬品製造基材とする生体成分以外の材料からのウイルス汚染の可能性、例えば、製造工程で酵素やモノクローナル抗体カラムを用いる場合又は安定化剤にアルブミン等を用いる場合には、それぞれの起源動物あるいは細胞由来のウイルスなどによる汚染の可能性に対する注意も必要である。更に、製造施設環境から汚染される可能性や製造従事者より汚染される場合、又は製品取り扱い中におけるウイルス汚染の可能性も考えられないわけではないので、これらにも留意した対策が必要である。

ヒト又は動物起源細胞株由来のたんぱく質性医薬品の場合、細胞には、潜伏感染又は持続感染状態のウイルス（例えば、ヘルペスウイルス）又は内在的なレトロウイルスが存在している可能性がある。また、1) 感染した動物からの細胞株の入手、2) 細胞株を樹立するためのウイルスの使用、3) 汚染された生物起源由来の試薬（例：動物血清成分）の使用、4) 細胞取り扱い中における汚染などにより、外来性のウイルス汚染が発生する可能性がある。医薬品製造過程では、1) 培養等に使用する血清成分のような生物起源由来の試薬の汚染、2) 目的たんぱくをコードする特定の遺伝子の発現を誘導するためのウイルスの使用、3) 精製等に使用するモノクローナル抗体アフィニティーカラムのような試薬の汚染、4) 製剤化に使用する添加剤の汚染、5) 細胞及び培養液の取り扱い中における汚染などの原因により外来性ウイルスが最終製品に迷入する可能性がある。なお、細胞培養パラメーターをモニターすれば、外来性ウイルスの汚染の早期発見に役立つとされている。

### 3.6 ウイルス安全性確保の基本

ヒト又は動物由来の組織、体液、細胞株等を原材料・医薬品製造基材とする生物薬品のウイルスに対する安全対策は、次に示す複数の方法を適切かつ相補的に行うことにより達成される。

- (1) ウイルス汚染の可能性（汚染源）について熟知すること
- (2) 原材料及びその起源たるヒトや動物の適格性に関して慎重に吟味すること、及び医薬品の製造基材と定めた段階の試料において徹底的な解析とスクリーニングを行い、ウイルス存在の有無及び存在するウイルスの種類・性質について検討すること
- (3) ウイルスやウイルス様粒子が存在した場合、どの程度ヒトへの有害性が高いかを検討・確認すること
- (4) ヒトに感染性や病原性を示すウイルスが存在しないような生物起源製造関連物質（試薬、抗体カラムなど）を選択すること
- (5) 必要に応じて最終製品を含む製造工程の適当な段階の製品のウイルス否定試験を実施すること
- (6) 製造工程によるウイルスクリアランスを達成するために工程中にウイルスの除去・不活化に関する効果的な方法を用いること。各種の方法の組合せによるより高いウイルスクリアランスの達成に留意すること
- (7) 周到なウイルスクリアランス試験計画を立てること
- (8) ウイルス不活化及び除去を評価する試験を実施し、評価すること



製造業者は、それぞれの製品や製造工程について、ウイルスに対する安全性を保証するための総合戦略の中で採用したアプローチを説明し、その妥当性を示す必要がある。その際、参考情報で推奨されているアプローチを合理性がある限り適用するべきである。

### 3.7 ウイルス試験の限界

ウイルスの存在の有無を検出するにはウイルス試験を実施する。しかし、ウイルス試験には、それだけでウイルスが存在しないことを決定的に結論づけたり、製品の安全性を確立するのに十分であるというものはなく、限界があることを認識しておく必要がある。例えば、1) 統計的理由により低濃度のウイルスを検出するときの感度がサンプルサイズに依存するなど定量性の面で固有の限界がある。また、2) 通常、いかなるウイルス試験法にも検出限界が存在するため、ウイルス試験の結果が陰性であってもウイルスの存在を完全に否定できないこともある。更に、3) 用いたウイルス試験法がヒト又は動物由来の組織、体液等に存在するウイルスの検出に特異性や感度において必ずしも適切ではなく、それらを検出できない場合もあり得る。

ウイルス試験の方法は学問や技術の進歩と共に向上するため、試験の実施に当たりその時点での科学的に最高水準の技術を取り入れ、適切に行うことでウイルス検出の確度を高める努力を前提とすることはいうまでもないが、それでも、上記の様々な限界を完全に乗り越えることはできない。また一方、生物薬品の製造過程では、ウイルスが混入してくる可能性を完全に否定できないので、これらを念頭においた上で安全対策を講ずる必要がある。

したがって、最終製品に感染性ウイルスが存在しないという、より確実な保証は、多くの場合、原材料・医薬品製造基材や製品を直接試験して否定することのみでは得られず、その精製法のウイルス不活化/除去能力を併せて示すことによって得られると考えるべきである。

### 3.8 ウイルスクリアランス試験の役割

前項で述べたウイルス試験の限界及びヒト・動物由来の生物薬品の原材料・医薬品製造基材にはウイルス潜在の可能性があり、又は製造過程での外来性ウイルス迷入の可能性を前提にすると、ウイルスに対する安全対策の上で重要なことの1つは、原材料等において検出できなかったウイルス及びその後の不測の事態で迷入したウイルスを製造工程でいかに除去や不活化ができるかである。ウイルススクリアランス試験を実施する目的は、精製工程や、製造工程中に組み込まれたウイルス除去や不活化過程が、どのようなウイルス除去/不活化能力を有しているかを実験的に評価することである。このためにウイルス粒子のサイズ、形状、エンベロープの有無、核酸の種類 (DNA 型, RNA 型)、耐熱性や化学的処理に対する抵抗性などの特性を考え、適切なウイルスを選択し、実験室規模での添加試験 (スパイク試験) を実施することにより、原材料等において検出できなかったウイルス及びその後の不測の事態で迷入したウイルスに対する除去及び不活化能力を検討・評価することが必要である。

このように、ウイルススクリアランス試験の役割は、製造工程が有するウイルス除去及び不活化能力をモデル試験により推測することであり、ヒト又は動物由来の個々の生物薬品がウイルス安全性に関して受け入れられるレベルに達しているという科学的根拠を得ることに寄与するものである。

ウイルススクリアランス試験の実施に際しては、個々の製品ごとにその起源、原材料・医薬品製造基材や製造方法の特徴を十分に考慮して、最終製品がウイルス安全性において問題がないことを最も確実にかつ合理的に保証できるよう適切なアプローチ法を採用する必要がある。

## 4. 原材料・医薬品製造基材

### 4.1 原材料・医薬品製造基材の起源たる動物種と採取部位に依存した問題と対策

現在日局に収載されている生物薬品でウイルスに対する安全対策が必要なものの原材料・医薬品製造基材は、動物種としては主にヒト、ウシ、ブタ、ウマ等より得ている。いずれも健康な個体由来であるべきことは当然である。動物の場合、野生の動物は避け、可能な限り適切に規定された特定病原体感染防止条件 (SPF: specific pathogen-free) に適合したコロニー由来で、適切な微生物汚染防止策や汚染監視システムを含む衛生管理の行き届いた環境下で飼育された動物個体を使用する。食肉基準がある動物種についてはこれを満たした動物個体を使用する。動物種に応じて考慮対象とすべきウイルスが異なってくるが、動物個体の衛生管理状況、食肉基準等への適合状況によっては、検討すべきウイルスを更に絞り込むことも可能であろう。一方、同一の動物種であっても、原材料・医薬品製造基材を採取した部位に応じて対策を講じる必要がある。例えば、血液やある特定の組織から原材料・医薬品製造基材を得る場合には、それぞれに特徴的に存在する可能性があるウイルスのリスク度やそのウイルスが増殖するリスクについて考慮する必要がある。その方策は、尿や乳汁等の体外排泄物や分泌物が原材料・医薬品製造基材である場合のそれとは異なるかも知れない。なお、下垂体などの原材料を用いる場合は伝達性海綿状脳症 (TSEs) に対する考慮も必要となるであろうが、これらの病原体に対する方策は本参考情報では対象範囲外とする。基本は、当該動物に TSEs の汚染の報告がない国 (地域) 由来の原材料等や TSEs に感染していない動物あるいは感染の危険性が報告されていない動物種由来の原材料等を使用することである。使用する原材料等と TSEs に対する考慮事項について明確でない点がある場合にはあらかじめ規制当局と協議することが推奨される。

わが国における生物薬品の製造に用いられる原材料・医薬品製造基材としては以下のものがある。

#### (1) ヒト由来生物薬品

ヒト由来生物薬品の原材料を得るソースとしては、血漿、胎盤、尿などが用いられている。これらの原材料については、各々の原材料を得た個人ごとにその適格性を問診したり検査したりすることが可能なケースと原材料の種類によっては個人レベルでの十分な検査ができない場合がある。個体レベルで十分な検査が不可能な場合は、その後の製造工程における適切な段階、例えば医薬品製造基材と規定した段階でウイルス汚染を否定する検査を行う必要がある。

#### (2) ヒト以外の動物を用いて製造される生物薬品

動物由来の生物薬品としては、ウシ、ブタ、ウマ等の血漿や各種組織より、インスリンや性腺刺激ホルモンなどが製造されている。

#### (3) ヒト又は動物起源細胞株由来のたん白質性医薬品

ヒト又は動物起源細胞株由来のたん白質性医薬品の場合、ヒト又は動物起源細胞株が実質的な原材料であり、医薬品製造の

直接の製造基材はクローン化された細胞株から調製された細胞バンク（マスター・セル・バンク、ワーキング・セル・バンク）である。ウイルス安全性面での適格性は、一般には細胞バンクレベルで十分に検討すればよいと考えられるが、起源たる動物のウイルス面に関しての情報やマスター・セル・バンクのもとである細胞株樹立の経緯が詳細であればあるほど、マスター・セル・バンクの適格性評価試験をより適切かつ合理的に計画及び実践できることは言うまでもない。

#### 4.2 原材料・医薬品製造基材の供給源としてのヒトや動物の適格性評価試験

##### (1) ヒト由来生物薬品

ヒト由来生物薬品にあっては、健康なヒトから得た体液等を用いることが必須である。更に、各々の原材料を得た個人ごとにその適格性を問診したり検査したりすることが可能でかつ必要なケースでは、適切なプロトコルに従って問診を行うと共に、特異性や感度、精度が十分に評価された試験法を用いて血清学的検査を行い、少なくとも HBV、HCV 及び HIV の存在が否定されたヒトより得た原材料を用いるべきである。また、特異性、感度及び精度が十分に評価された核酸増幅法 (NAT) を用いて HBV、HCV 及び HIV の遺伝子の検査を実施する必要がある。

一方、ヒト尿のように各々の個人レベルでは通常健康診断程度以上の十分な検査を行うことができないか又は個別検査することが合理的ではない原材料にあっては、プールした原材料を医薬品製造基材として、特異性、感度及び精度が十分に評価された抗原検査や核酸増幅法 (NAT) 等を用いて少なくとも HBV、HCV 及び HIV の存在を否定しておくべきである。

##### (2) ヒト以外の動物を用いて製造される生物薬品

生物薬品の製造に用いられる動物は、適切な健康管理が行われており、様々な検査によりその動物が健康であることが明らかにされている必要がある。更には、飼育されている群が適切に管理された飼育条件にあって全く異常な個体が発生していないことも必要である。また、ヒトに感染症や疾病をもたらすことが知られている各々の動物特有のウイルスの存在については、否定できる情報や科学的根拠を示すか、血清学的又は核酸増幅法 (NAT) 等を用いて否定しておくべきである。各々の動物に感染することが知られている人獣共通感染ウイルスの例を表 2 に暫定的に示した。表 2 は更に吟味して完成する必要があるが、これらすべてについて、各動物個体、原材料となる組織、体液等、又はプールした原材料（医薬品製造のための直接の基材）のレベル等で実際に試験を行って否定することが必須であるという意味では必ずしもない。表 2 は動物の由来、健康状態、健康管理や飼育状況、食肉基準に適合しているか否かなど、多くの関連情報を含め、ある特定の動物種を起源とした場合にどのようなウイルスに着目して試験を行うべきか、必ずしも行う必要がないかなどを総合的に考察するための参考資料の一つとして利用するためのものである。個々のケースについてはどのようなウイルスを対象にどのような検討を行えば現実問題として合理的なのかについて十分に吟味し、その根拠を明らかにすることが重要である。

##### (3) ヒト又は動物起源細胞株由来のたん白質性医薬品

医薬品製造基材であるマスター・セル・バンク (MCB) において、医薬審第 329 号通知「ヒト又は動物細胞を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評

価」に記載された要領に沿って内在性及び非内在性のウイルスによる汚染の有無を徹底的に検討する必要がある。また、医薬品製造のためにイン・ビトロ細胞齢の上限にまで培養された細胞 (CAL) についても、適切な外来性ウイルス試験 (例えば *in vitro* 及び *in vivo* 試験) 及び内在性ウイルス存在の有無について試験を実施し、評価する必要がある。医薬品製造のための出発細胞基材としての各ワーキング・セル・バンク (WCB) については、それ自体を対象に又は各 WCB を培養した CAL の段階で、外来性ウイルスに関する試験を実施すること。適切な非内在性ウイルスの試験が WCB のもとである MCB で実施され、かつ、その WCB に由来する CAL において外来性ウイルスの試験が実施されている場合、同様の試験は当該 WCB では不要である。

#### 5. 製造及びウイルス試験に係わる留意事項

ヒトあるいは動物由来の組織、体液等からウイルス面で安全性が高い生物薬品を製造するには、3.5 で述べたようなウイルスの汚染源に配慮しつつ、原材料となる組織や体液等又は医薬品製造基材からのウイルス汚染の可能性を排除すると共に、製造工程や製品取り扱い中の汚染、製造従事者や製造施設環境からのウイルス等汚染の可能性を極力低減させるため、適切な製造条件及び技術の採用、製造環境の整備等を行う必要がある。

更に、近年のめざましい技術進歩をふまえ、有用なウイルス検査技術やウイルス不活化/除去技術を積極的に導入する必要がある。ウイルス不活化/除去については、原理の異なる二つ以上の工程を採用することが望ましい。また、医薬品と同程度の品質を持つ試薬を用いることによりウイルスの迷入の可能性に対する安全性を高める必要がある。代表的な不活化/除去工程としては、①加熱 (例えば、55 ~ 60 °C、30 分の加熱で肝炎ウイルスのような一部の例外を除き大部分のウイルスが不活化するとされている。血液や尿由来の製品では液状 60 °C、10 ~ 24 時間処理、乾燥加熱処理の例もある)、②有機溶媒・界面活性剤処理 (S/D 処理)、③膜ろ過 (15 ~ 50 nm) 処理、④酸性処理、⑤放射線処理 (γ 線照射等)、⑥カラムクロマトグラフィー処理 (例えば、アフィニティークロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー)、⑦分画処理 (例えば有機溶媒分画、硫酸アンモニウム分画処理) ⑧抽出処理、等がある。

##### 5.1 精製工程前のウイルス試験

###### (1) ヒト由来生物薬品

精製工程前のウイルス試験の試験試料として想定されるのは、多くの場合、原材料として得られた個人の体液や組織、又はこれらをプールしたり、抽出物とした医薬品製造基材である。これらのケースでは、既に 4.2 (1) 項で述べたように、特異性や感度、精度が十分に評価された試験法を用いて少なくとも HBV、HCV 及び HIV の存在を否定しておく必要がある。精製工程前の未精製バルクが医薬品製造基材より下流にある場合でも、医薬品製造基材段階で適切なウイルス試験がなされ、ウイルスの存在が否定されていれば、製造基材段階から生物起源由来の試薬等を用いて調製される特別なケースなどを除いて、精製工程前ウイルス試験を重複して実施する必要は必ずしもないと思われる。

###### (2) ヒト以外の動物を用いて製造される生物薬品

上記 (1) と同様に、精製工程前のウイルス試験の試験試料として想定されるのは、多くの場合、原材料として得られた動物の体液や組織、又はこれらをプールしたり、抽出物とした医

薬品製造基材である。これらのケースでは、生物薬品の製造に用いられる動物に存在することが知られており、ヒトに感染症や疾病をもたらすことが明らかな又はその可能性が高いウイルスについて、既に 4.2 (2) 項で述べたように存在を否定できる情報を示すか、特異性や感度、精度が十分に評価された血清学的検査あるいは核酸増幅法 (NAT) 等を用いてその存在を否定しておく必要がある。精製工程前の未精製バルクが医薬品製造基材より下流にある場合の考え方は、(1) の場合と同様である。

### (3) ヒト又は動物起源細胞株由来のたん白質性医薬品

この場合は、一般に、医薬品製造基材は細胞バンクであり、細胞培養後ハーベストされた細胞及び培養液の単一又は複数のプールからなる未加工/未精製バルクが精製工程前の試験試料となる。未加工/未精製バルクが必ずしも細胞を含まず培養液からなる場合もある。MCB や WCB レベルでのウイルス試験によるウイルス存在の否定は、培養終了後の未加工/未精製バルクにおけるウイルス存在の否定を必ずしも意味するものではない。また、CAL での試験も通常 1 回行われるのみなので、バリデーションとしての意味合いは大きい。恒常的なウイルス否定を保証するものではない。培地に血清や生物起源由来の成分が使用される時には、これらのロット更新という変動要因もあるので、CAL での試験をロット更新ごとに行わない限り未加工/未精製バルクレベルでの恒常的なウイルス否定を保証することはできない。

未加工/未精製バルクとして典型的なサンプルは培養槽から取り出された後、処理を行っていないものである。これは、細胞培養中に迷入した外来性ウイルス汚染の可能性を高確率で検出するのに最も効果的な段階の一つである。ウイルス試験はこの未加工/未精製バルクの段階で適切に実施されるべきである。ただし、ごく一部工程を進めることによってウイルス試験がより高感度に行える場合には、この限りではない (例：未加工/未精製バルクがウイルス試験に用いる培養細胞に毒性を示すが、部分的に処理したバルクにおいては毒性を示さないようなケース)。培養槽から取り出されたそのままの細胞、破碎細胞及び培養上清からなる混合物を処理を施すことなく試験することが適切な場合もある。

未加工/未精製バルクについては、パイロットプラントスケール又は実生産スケールから得た未加工/未精製バルクの少なくとも 3 ロットについてウイルス試験を行うことが最低限の要求として求められる。更に、それ以降の各製造バッチについても何らかの外来性ウイルス試験を実施することを考慮して求めることが望まれている。この未加工/未精製バルクにおけるウイルス試験の範囲、程度及び頻度を決定するに当たっては、以下のような諸点を考慮する必要がある。例えば、目的産物を生産するために用いられる細胞株の種類・性質、細胞株の適格性試験のため実施されたウイルス試験の程度と試験結果、培養方法、原材料の起源とウイルスクリアランス試験の結果などである。未加工/未精製バルクにおける試験として一般に用いられているのは、一種又は数種の細胞株を用いる *in vitro* スクリーニング試験である。なお適宜、NAT 試験その他の適切な試験法を用いるとよい。

一般に、外来性ウイルスが検出されたハーベストは、医薬品等を製造するために用いるべきではない。もしこの段階で何ら

かの外来性ウイルスが検出されたならば、その汚染の原因を突きとめるために製造工程を注意深く点検し、適切な対応をとるべきである。

### 5.2 中間原料等の受け入れ試験としてのウイルス検査

ヒト又は動物由来の組織、体液等から生物薬品を製造する場合、原材料や医薬品製造基材として部分的に加工された中間原料を他の製造業者より購入し製造に用いる場合もある。この場合、原材料等製造者により既に本参考情報に沿った試験が行われている場合は、これらの中間原料を購入し、生物薬品を製造するメーカーにおいて、受け入れ試験としてどのようなウイルス検査を実施すれば適切かについて検討し、検査の実施の有無、検査する試験の内容を含めてその合理的根拠を明らかにしておく必要がある。

一方、原材料等製造業者により本参考情報に沿った試験が行われていない場合は、本文書に沿って中間原料を直接の医薬品製造基材とみなし、必要なすべてのウイルス否定試験を行う必要がある。

### 5.3 最終製品におけるウイルス試験

最終製品 (又はそれに至る製造段階のいずれかの製品) においてどの程度のウイルス試験を実施すべきかは、原材料や医薬品製造基材の種類、原材料や医薬品製造基材の各種ウイルス検査、製造工程におけるウイルス除去及び不活化工程の評価試験の結果、及び製造工程においてウイルスが迷入する可能性がどの程度あるかなどを勘案して総合的に決定する必要がある。原材料・医薬品製造基材の選択、原材料・医薬品製造基材又は中間原料に対するウイルス試験、製造工程中の適切な段階でのウイルス試験、ウイルスクリアランス試験を的確に実施することなどによりウイルス汚染に対する総合的な安全確保が図られるであろうことは当然期待される。しかし、原材料が例えば不特定多数のヒト由来のものであり、ウインドウ期のウイルスの存在の可能性があり、若しくはウイルス試験に固有の検出上の限界などがあるといった特殊な事情が背景にあった場合で、万一、製造プロセスに何らかの欠陥 (例えば、ろ過膜が破損) や人為ミスによる原材料等の取違えなどが生じると、最終製品にウイルスが汚染してくる可能性もある。このような偶発性のウイルス汚染を防ぐために、最終製品において原材料等に存在する可能性があるものでも特に危険度の高いウイルスに着目した核酸増幅法 (NAT) による検査等を行うことが推奨される場合もあるかも知れない。

## 6. ウイルスクリアランスに関する工程評価

### 6.1 ウイルスクリアランスの工程評価の意義、目的、一般的留意事項

ウイルス不活化や除去に関する工程評価はヒト又は動物由来の組織、体液等に由来する生物薬品の安全性を確立するために重要である。このウイルスクリアランスに関する評価を行なうことは、原材料等に存在する可能性がある、若しくは不測の事態により迷入する可能性があるウイルスを除去できるということの一定限の保証となる。ウイルスクリアランス試験は、綿密な試験のデザインのもと適切な方法により実施し、合理的に評価される必要がある。

ウイルスクリアランス試験の目的は、ウイルスの不活化や除去に有効であると考えられる工程について評価すること、それらの各工程を合わせて全体としてウイルスがどの程度減少した

表 2 各々の動物に感染することが知られている人畜共通感染ウイルス

	ウシ	ブタ	ヒツジ	ヤギ	ウマ
牛痘ウイルス (Cowpox virus)	◎				
偽牛痘ウイルス (Paravaccinia virus)	◎	◎	◎	◎	
マレーバレー脳炎ウイルス (Murray valley encephalitis virus)	◎	◎			
羊跳躍病ウイルス (Loupingill virus)	◎	◎	◎	◎	
ウエッセルズブロンウイルス (Wesselsbron virus)			◎		
口蹄疫病ウイルス (Foot-and-mouth disease virus)	◎	◎			
日本脳炎ウイルス (Japanese encephalitis virus)		◎			
水疱性口内炎ウイルス (Vesicular stomatitis virus)		◎			
ウシ丘疹性口内炎ウイルス (Bovine papular stomatitis virus)	◎				
オルフウイルス (Orf virus)			◎		
ボルナ病ウイルス (Borna disease virus)			◎		◎
狂犬病ウイルス (Rabies virus)	◎	◎	◎	◎	◎
インフルエンザウイルス (Influenza virus)		◎			
E 型肝炎ウイルス (Hepatitis E virus)		◎			
脳心筋炎ウイルス (Encephalomyocarditis virus)	◎	◎			
ロタウイルス (Rotavirus)	◎				
東部ウマ脳炎ウイルス (Eastern equine encephalitis virus)					◎
西部ウマ脳炎ウイルス (Western equine encephalitis virus)					◎
ベネズエラウマ脳炎ウイルス (Venezuelan equine encephalitis virus)					◎
ウマモービリウイルス (Morbillivirus)					◎
ヘンドラウイルス (Hendra virus)					◎
ニパウイルス (Nipah virus)		◎			
伝染性胃腸炎ウイルス (Transmissible gastroenteritis virus)		◎			
ブタ呼吸器コロナウイルス (Porcine respiratory coronavirus)		◎			
ブタ流行性下痢症ウイルス (Porcine epidemic diarrhea virus)		◎			
血球凝集性脳髄膜炎ウイルス (Hemagglutinating encephalomyelitis virus)		◎			
ブタ繁殖呼吸器病候群ウイルス (Porcine respiratory and reproductive syndrome virus)		◎			
ブタコレラウイルス (Hog cholera virus)		◎			
パラインフルエンザ 3 型ウイルス (Parainfluenza virus Type 3)		◎			
エンテロウイルス 1 型 (Talfan/Teschen disease virus)		◎			
レオウイルス (Reovirus)		◎			
内在性レトロウイルス (Endogenous retrovirus)		◎			
ブタアデノウイルス 1-4 型 (Porcine adenovirus)		◎			
ブタサーコウイルス (Porcine circovirus)		◎			
ブタバルボウイルス (Porcine parvovirus)		◎			
ブタポックスウイルス (Porcine poxvirus)		◎			
ブタサイトメガロウイルス (Porcine cytomegalovirus)		◎			
仮性狂犬病ウイルス (Pseudorabies virus)		◎			
ロシア春夏脳炎ウイルス (Russian spring-summer encephalitis virus)			◎	◎	
リフトバレー熱ウイルス (Rift Valley fever virus)			◎	◎	
クリミア・コンゴ出血熱ウイルス (Crimean-Congo hemorrhagic fever virus) (ナイロウイルス (Nairovirus))	◎		◎	◎	
トロウイルス (Torovirus)	◎				

表 3 ウイルスクリアランス試験に用いられたことのあるウイルスの例

ウイルス	科	属	宿主	ゲノム	外被	サイズ (nm)	形状	耐性
水疱性口内炎ウイルス (Vesicular Stomatitis Virus)	ラブドウイルス科 (Rhabdo)	ベジキュロウイルス属 (Vesiculovirus)	ウマ ウシ	RNA	有	70×150	弾丸形	低
パラインフルエンザウイルス (Parainfluenza Virus)	パラミクソウイルス科 (Paramyxo)	1型・3型 Respirovirus 属 2型・4型 Rubulavirus 属	多種	RNA	有	100-200+	多様な形	低
マウス白血病ウイルス (MuLV)	レトロウイルス科 (Retro)	オンコウイルス属タイプ C (Type C oncovirus)	マウス	RNA	有	80-110	球形	低
シンドビスウイルス (Sindbis Virus)	トガウイルス科 (Toga)	アルファウイルス属 (Alphavirus)	ヒト	RNA	有	60-70	球形	低
ウシ下痢症ウイルス (BVDV)	フラビウイルス科 (Flavi)	ペスチウイルス属 (Pestivirus)	ウシ	RNA	有	50-70	多様な形	低
仮性狂犬病ウイルス (Pseudorabies Virus)	ヘルペスウイルス科 (Herpes)	アルファヘルペス亜科 Varicellovirus 属	ブタ	DNA	有	120-200	球形	中
ポリオウイルス (Poliovirus Sabin Type 1)	ピコルナウイルス科 (Picorna)	エンテロウイルス属 (Enterovirus)	ヒト	RNA	無	25-30	正 20 面体	中
脳心筋炎ウイルス (Encephalomyocarditis Virus)	ピコルナウイルス科 (Picorna)	カルジオウイルス属 (Cardiovirus)	マウス	RNA	無	25-30	正 20 面体	中
レオウイルス 3 (Reovirus 3)	レオウイルス科 (Reo)	オルトレオウイルス属 (Orthoreovirus)	多種	RNA	無	60-80	球形	中
シミアンウイルス 40 (SV 40)	パポーバウイルス科 (Papova)	ポリオーマウイルス属 (Polyomavirus)	サル	DNA	無	40-50	正 20 面体	高
バルボウイルス (ウシ, ブタ) (Parvovirus : canine, porcine)	バルボウイルス科 (Parvo)	バルボウイルス属 (Parvovirus)	イヌ ブタ	DNA	無	18-24	正 20 面体	高

かを定量的に評価することにある。この目的を達成するには、製造・精製工程における様々な段階にしかるべき量のウイルスを意図的に添加し、以降のそれぞれの工程を経る間に添加されたウイルスがどの程度除去又は不活化されるかを示す必要がある。その際、必ずしも製造工程のすべての工程について評価する必要はなく、十分なクリアランスが示されるいくつかの工程について試験し、評価することでよい。しかし、評価対象以外のステップがウイルスの不活化/除去に関する結果に間接的に影響を与える可能性についても留意しておくべきである。なお、ウイルススクリアランス試験に用いたアプローチについて説明し、その妥当性を明らかにできるようにしておく必要がある。

ウイルス量 (感染性) は、ウイルス粒子の除去又はウイルス感染性の不活化により減少する。ウイルススクリアランスに関して評価の対象とした各製造工程については、ウイルス量の減少のメカニズムが不活化によるのか除去によるのかに関して推定しておく必要がある。不活化を評価しようとする工程における試験に際しては、検体を時間を変えてサンプリングし、不活化曲線が描けるように計画するべきである。

## 6.2 ウイルスの選択

ウイルススクリアランス試験に使用されるモデルウイルスとしては、広範囲にウイルス除去/不活化の情報を得るという観点から、DNA ウイルス及び RNA ウイルス、エンベロープの有無や粒子径の大小において差異があるもの、及びウイルススクリアランス能力を試験する目的に叶う物理的・化学的処理に対する抵抗性が高いものなどを含む広範な特性を持つウイルス類を選択することが望ましい。これらの特性を網羅するには 3 種類程度のモデルウイルスを組み合わせることが必要になる。

モデルウイルスを選択する際、原料に存在している可能性のあるウイルスに類似している、若しくは同じ特性を持っているなどの理由でウイルスを選択する場合もある。この際、2 種類以上のウイルスが候補として選択可能な場合には、原則としてウイルス除去及び不活化処理に対して、より抵抗性の強いウイルスを選択する。また、高力価の材料が調製できるウイルスが望ましい (ただし、これがいつも可能であるとはいえない)。更に、使用するそれぞれのウイルスの検出法に関しては、試験対象の各製造工程段階における試料の状態などによって検出感度が影響される可能性もあるので、それぞれの段階において効果的で信頼性の高いアッセイができるようなウイルスを選択する必要がある。なお、ウイルスの選択に当たっては、クリアランス試験従事者に健康被害をもたらす可能性も考慮するべきである。

その他ウイルスの選択に際しての留意事項は、医薬審第 329 号通知を適宜参考にするとよい。また、ウイルススクリアランス試験に用いられるウイルスの例を表 3 に示した。これは医薬審第 329 号通知から引用したものである。ただし、医薬審第 329 号通知はヒト又は動物細胞株由来の製品のウイルス安全性を対象としているので、生物薬品の起源・原料によっては、より適切なモデルウイルスを選択する必要があると思われる。

## 6.3 ウイルスクリアランス試験の設計

ウイルススクリアランス試験は、目標とする特定の製造工程段階で意図的にウイルスを添加し、当該製造工程のウイルス除去や不活化能力を定量的に評価するものである。

ウイルススクリアランス試験の計画を立案する際、検討することが望ましい留意点を以下に示す。

(1) 高力価の材料が調製できるウイルスを選択することが望ましいが、その場合には凝集を避けるよう注意を払うべきである。凝集が起これば、物理的除去が過大に評価されたり、不活化が過小に評価され、実際の製造での状況を反映しなくなる可能性が生じる。

(2) 使用するそれぞれのウイルスの検出法は、ウイルスクリアランス指数の算定に大きく影響するので、可能な限り検出感度の高い方法を用い、事前に、用いる方法の検出感度を把握しておく必要がある。それぞれの製造工程段階において十分な感度と再現性を有し、有用で信頼性の高い結果が得られるアッセイ法である必要がある。結果に関して統計的に適切で妥当な処理が行えるよう、十分な測定サンプル数で実施する必要がある。感染性試験を行う際には、感度保証のために適切なウイルスコントロールを含むべきである。感染性を指標としない定量試験もその妥当性を明らかにした上で使用してもよい。また、低濃度のウイルス試料（例えばウイルス粒子数が 1 L 当たり 1-1000）を取り扱う場合、ウイルス試料のサンプリングの仕方によって生じる統計学上の問題を考慮に入れるべきである。

(3) ウイルスクリアランス試験は、製造業者が当該生物薬品の製造工程の規模を縮小した試験系で実施する。GMP 上、製造に用いないウイルスを製造施設に持ち込むことはできないので、ウイルスクリアランス試験は、製造設備とは別のウイルス試験設備で行わなければならない。このためウイルスクリアランス試験は、ウイルス学的研究を行う設備のある隔離された別の施設で、ウイルスの専門家と精製工程のスケールダウンを設計し、準備に関与した製造技術者が協同行う必要がある。その際のウイルスクリアランス試験は GLP の基本理念に基づき実施しなければならない。

(4) この製造規模の縮小版で行うウイルスクリアランス試験における工程の各要素は、実生産規模での製造工程のそれを可能な限り反映したものとし、その妥当性を明らかにする必要がある。クロマトグラフィー装置については、カラムベッド高、線流速、ベッド容量に対する流速の比率（すなわち接触時間）、緩衝液、カラム充てん剤の種類、pH、温度、たん白濃度、塩濃度、目的物質濃度に関して、すべて実生産スケールの製造に相応している必要がある。また、溶出のプロフィールも同様のものが得られなければならない。同様な考え方をその他の工程についても適用すること。やむを得ない事情により実際の製造工程を反映させることができない場合には、それが結果へどのような影響を及ぼすかを考察しておくべきである。

(5) 製造工程のうち、ウイルス不活化/除去に関して原理が異なると考えられる二つ以上の工程を選択し、検討することが望ましい。

(6) ウイルスを不活化/除去することが予想される工程について、そのクリアランス能力を個々に評価し、それぞれが不活化工程なのか、除去工程なのか、又は不活化/除去いずれにも関与するのかが慎重に検討し、試験を計画すべきである。一般にウイルスクリアランス試験では、試験対象となる各段階ごとにウイルスを添加し、当該工程を経た後の感染性の減少度を評価するが、ある工程段階に高力価のウイルスを添加し、工程間のウイルス濃度を試験することで十分である場合もある。ウイルス除去が分離・分画操作による場合、可能な範囲で、ウイルスがどのように分離・分画されたのか（マスバランス）を検討することが望ましい。

(7) ウイルスの不活化を評価するためには、試験対象とする工程前の試料に感染性のウイルスをスパイクし、工程を経る間における減少度を計算すべきである。その際、ウイルスの不活化は単純な一次反応でなく、通常、速い“第一相”と遅い“第二相”から構成される複雑な反応であることに留意すべきである。したがって試験に際しては、時間を変えて検体をサンプリングし、不活化曲線が描けるように計画すべきである。不活化試験においては、最短曝露時間でのポイントに加えて、曝露ゼロ時より長く、かつ最短曝露時間よりも短い時間でのポイントを少なくとも 1 点はとることが望ましい。少なくとも 2 回の独立した試験を実施して不活化において再現性があることを示す必要がある。ヒトへの病原性が知られているウイルスが迷入する可能性がある場合には、その不活化に効果的な工程をクリアランス試験に組み込むよう計画し、可能な範囲で当該ウイルス（若しくは同種又は密接に関連しているウイルス）を試験対象として更に詳しいデータ（より多数のポイント）をとることが、特に重要である。ウイルス負荷量は、スパイクした出発物質中のウイルス量の実測値に基づいて定めるべきであるが、実際上これが困難な場合には、スパイクに用いたウイルス溶液の力価からウイルス負荷量を算出することになる。試験対象の工程条件下では不活化があまりにも速く、不活化曲線を作成することができない場合、不活化により事実上感染性が失われていることを適切な試験系により示す必要がある。

(8) 工程前の試料中にウイルスに対する抗体が存在する場合には、ウイルス除去及び不活化工程におけるウイルスの挙動に影響を及ぼす可能性があるため、このことを考慮に入れた上でクリアランス試験を実施する必要がある。

(9) 工程前の試料中に添加するウイルス量は、その製造工程のウイルス除去及び不活化能力を評価するのに十分な量とする。ただし、添加するウイルスが製品の特性を変えたり希釈による製品中のたん白質の挙動を変えたりすることがないように、工程前の試料の容量に対してできるだけ少量とするのが望ましい。

(10) 被験試料中のウイルスは、可能な限り超遠心分離、透析、保存などの操作を行わずに定量することが望ましい。しかし、阻害物質や毒性物質の除去のための操作、又はすべての試料を同時に定量するために一定期間保存することなど、定量前に何らかの処理をすることが避けられない場合もある。希釈、濃縮、ろ過、透析、保存など、測定試料調製のための操作を伴う場合は、それによるウイルス感染性における変化を評価するために、同様な調製手順を経るコントロール試験を並行して行う必要がある。

(11) 緩衝液又は製品（に含まれる目的たん白質やその他の成分）が指示細胞に望ましくない影響を及ぼす可能性がある。したがって、これらのウイルス力価測定法に対する毒性作用又は干渉作用をそれぞれ個別に評価して、測定に支障のないような対策を講ずるべきである。仮に、緩衝液がウイルス試験に用いる指示細胞に対して毒性を有する場合は、希釈、pH の調整、又はスパイクウイルスを含む緩衝液の透析等を試みるとよい。製品（目的たん白質等）が抗ウイルス活性を持っている場合、クリアランス試験を疑似工程（mock run）、すなわち目的たん白質等そのものは含まない条件下でのクリアランス試験を実施する必要がある。しかし、製造工程によっては、目的たん白質等を除くことや抗ウイルス活性を持たない類似たん白質で代替することがウイルスの挙動に影響することもあり得る。

(12) 同様な緩衝液又はカラムを複数の精製工程で繰り返し使用するケースでは、データを解析する際に、この繰り返し使用の影響を考慮すべきである。ウイルス除去の効果は、その方法が製造工程のどの段階で使用されるかにより変化する可能性があることに留意する必要がある。

(13) 非常に強い殺ウイルス性を有している製造条件を用いている場合又は緩衝液などが指示細胞に対し非常に強い毒性や殺ウイルス性を有している場合には、総ウイルスクリアランス指数は過小評価される可能性があるため、ケース・バイ・ケースの考え方に立脚して考えるべきである。逆に総ウイルスクリアランス指数は、ウイルスクリアランス試験に固有の限界ないしは不適切な試験計画のために過大評価される場合もあることに留意する必要がある。

(14) ある特定のウイルス除去/不活化工程のクリアランス能はウイルスの種類によって異なることを考慮する必要がある。ウイルス除去/不活化工程のうち、特異的な作用原理・機構によりウイルスクリアランスを発揮する工程は、その作用機構に当てはまるウイルス類に対しては極めて有効であるが、それ以外のウイルスに対しては有効でない可能性がある。例えば、S/D (有機溶媒/界面活性剤) 処理は、一般に脂質膜を有するウイルスに対しては有効であるが、脂質膜を有しないウイルスに対しては有効でない。また、ウイルスによっては通常の加熱工程 (55 ~ 60 °C, 30 分) にも抵抗性を示すものもある。このようなウイルスに対してクリアランスを期待する場合は、条件を更に強くするか、作用原理・機構が異なる工程の導入を考慮する必要がある。S/D (有機溶媒/界面活性剤) 処理や加熱処理とは原理が異なるウイルス除去膜処理工程は、膜の特性上、これを通過できないサイズを持つ広範囲のウイルスに対して有効である。一方、目的たん白質を特異的に吸着させるアフィニティークロマトグラフィー工程は、目的たん白質以外のウイルス等を徹底して洗い流すことも可能なため、ウイルス除去に一般に有効である。イオン交換クロマトグラフィーやエタノール分画処理工程等においては、製品中の目的たん白質と各種ウイルス類との分離・分画状況は様々な様相を呈するが、これらの工程が他の処理工程で十分に不活化・除去できないウイルスのクリアランスに有効であるケースも少なくない。

(15) ウイルスクリアランスは、例えば、不活化工程が 2 段階以上ある場合、相互補完的分離工程が複数ある場合、又は不活化及び分離工程が複数組み合わせられたような場合に効果的に達成される。分離工程においては、個々のウイルスの物理的・化学的特性がゲル・マトリクスとの相互作用や沈降特性に大きく影響し、ウイルスごとに分離状況に違いが生じる可能性がある。しかし、こうした変動要因にも係わらず、相互補完的分離工程の組合せや、又は不活化工程と分離工程との組合せにより、効果的なクリアランスが達成される。また、クロマトグラフィー工程、ろ過工程及び抽出工程等のような分離工程で、目的ウイルスとモデルウイルスの分離に影響する項目などをふまえて十分に吟味してデザインしたものは、適切にコントロールされた条件下で操作を行った場合、効果的なウイルス除去工程となり得る。

(16) ウイルスクリアランス工程として有効であることを示すために、少なくとも 2 回以上の独立した試験により添加ウイルス量の低減に再現性があることを立証できるよう試験計画を立てる必要がある。

(17) クロマトグラフィー用カラムなどのウイルスを除去する能力が、繰り返し使用した後又は経時的に低下する可能性がある。カラム等の繰り返し使用ができるかどうかはカラムを数回使用した後にウイルスクリアランスに関する性能を示す指標を測定することにより評価できる。

(18) その他、生物薬品のウイルスクリアランス試験の設計に関しては医薬審第 329 号通知を適宜参考にすること。

## 6.4 ウイルスクリアランス試験結果の解釈

### 6.4.1 ウイルスクリアランス指数の評価

ウイルスクリアランス指数は、製造工程においてクリアランス試験の対象とした各製造段階を経る間のウイルス量 (ウイルス感染性: 力価) の減少度を対数で表したものである。製造工程全体における総ウイルスクリアランス指数は、これら各製造段階でのウイルスクリアランス指数のうち適切に評価できるものを加算することにより得られる。

得られた各ウイルスクリアランス指数及び総ウイルスクリアランス指数が受入れ可能かどうかについて、原材料及び製造過程に混入 (迷入) する可能性が現実的に考えられるすべてのウイルスを念頭において評価し、その妥当性を示すべきである。

細菌類の細胞基材由来のバイオ医薬品のケースのように医薬品製造基材等に何らかのウイルス粒子の存在が認められる場合、当該ウイルスが排除又は不活化されたということのみでなく、ウイルスクリアランスに関して、必要な程度を上回る能力が精製工程に組み込まれていて、最終製品の安全性が適切なレベルに確保されていることを示すことが重要である。製造工程により除去され、又は不活化されたウイルスの量は、医薬品製造基材等に存在が推定されるウイルス量と比較されるべきである。比較をする上で、原材料・医薬品製造基材等中のウイルス量を測定することが重要である。この測定値は、感染性の測定又はその他の方法、例えば電子顕微鏡 (TEM) により、得られるべきである。精製工程全体をとおして評価した場合、1 回の臨床投与量に相当する原材料・医薬品製造基材等に存在すると推定されるウイルス量よりはるかに上回るウイルス量を排除することができなければならない。しかし、医薬品製造基材等にウイルスの存在が推定されるというケースは、細菌類の細胞基材由来のバイオ医薬品を除いては極めてまれであろう。当該医薬品が他の製法では得られず、臨床上也不可欠であり、存在するウイルス粒子に関する感染性を含む情報が明らかであるなどの特別な場合を除いて、そのような原材料・医薬品製造基材等は、原則として医薬品生産には使用できない。

通常は、生物薬品の製造基材には、何らかの試験・検査によりウイルスの存在は否定されている。そのような場合、可能性が現実的に考えられる特定のウイルスをモデルとすることもありうるが、一般的には、6.2 項で述べたように、広範囲なウイルスに関する工程のクリアランス能を示すことができる適切なモデルウイルス類の組合せを選択し、クリアランス試験をすることになる。このような場合には、ウイルスクリアランスに関する一般的な数値目標は特に設定できない。工程のウイルスクリアランス指数の妥当性は、医薬品製造基材等のウイルス汚染の現実的可能性をめぐる各種の情報やウイルス否定試験の検出感度、その他文献的事例などを勘案しながら考察することになる。

### 6.4.2 ウイルスクリアランス指数の計算法

ウイルス除去及び不活化工程のウイルスクリアランス指数



$R$  は、次式で示される。

$$R = \log [(V_1 \times T_1) / (V_2 \times T_2)]$$

ここで、 $R$  = 対数で表される減少度であり、 $V_1$  = 工程処理前の試料の容量、 $T_1$  = 工程処理前のウイルス量（力価）、 $V_2$  = 工程処理後の試料の容量、 $T_2$  = 工程処理後の試料のウイルス量（力価）である。

ウイルスクリアランス指数を算出する場合には可能な限り、試料に添加したウイルス力価でなく、添加後の工程処理前の試料中に検出されるウイルス力価に基づき算出する。これが不可能な場合、スパイクに用いられるウイルス溶液の力価からウイルス負荷量を算出することになる。

#### 6.4.3 結果の解釈及び評価上留意すべき事項

ウイルス不活化/除去工程の有効性に関するデータを解釈、評価する際には、①試験に使用されたウイルスの適切さ、②クリアランス試験のデザイン、③対数で表されるウイルス減少度、④不活化の時間依存性、⑤工程のウイルス不活化/除去に影響する要素・項目、⑥ウイルスアッセイ法の感度、⑦ある不活化/除去工程が特定種類のウイルスに特に有効である可能性など、様々な要因を組み合わせる必要がある。更に補足の事項を以下に示した。

これら様々な要因が結果に影響することをふまえて、適正な解釈、評価に導くようにする必要がある。

##### (1) 試験に使用したウイルスの挙動

ウイルスクリアランス試験の結果を解釈するに当たって、クリアランスの機構は試験に使用したウイルスの種類によって異なる可能性があることを認識しておく必要がある。また、使用されるウイルスは、通常組織培養で製造されるが、製造工程において、組織培養ウイルスの挙動は自然界に存在するウイルスの挙動とは異なっている可能性がある。例えば、自然界に存在するウイルスと培養ウイルスとでは純度や凝集の程度が異なっている場合がある。また、分離工程の特性によっては、糖鎖付加のようなウイルスの表面特性の変化が、分離状況に影響する可能性がある。これらの点を念頭におき、結果を解釈する必要がある場合も考えられる。

##### (2) 試験の設計

製造工程の変動要因、規模縮小における変動要因などを考慮に入れてウイルスクリアランス試験は設定されているはずであるが、実生産スケールそのものではないのでやむを得ず差異が生じている可能性もある。データの解釈上、こうした差異を考慮したり、試験に限界があることに留意する必要がある場合も考えられる。

##### (3) ウイルス減少度データの取捨選択

総ウイルスクリアランス指数は、対数で表された各製造段階での減少度を加算することによって算出される。しかし、複数の工程、特にほとんど減少を伴わない工程（例えば  $1 \log_{10}$  以下の工程）の減少率を加算すると、工程全体を通してのウイルス除去/不活化能力を過大評価してしまう可能性がある。したがって、 $1 \log_{10}$  以下のウイルス力価における除去/不活化は正当な理由がない限り通常計算に入れるべきではない。なお、同一又は近似した方法を繰り返して達成されたウイルスクリアランス指数は、合理的な理由がない限り加算するべきではない。

##### (4) 不活化の時間依存性

ウイルス感染性の不活化は、急速な初期相とそれに続く遅い

相からなる 2 相性の曲線を示すことも多い。そのような不活化工程で不活化を免れたウイルスは次の不活化工程で抵抗力がより強くなる可能性がある。例えば、不活化を免れたウイルス（抵抗性画分）が凝集形態をとった場合、各種化学処理や熱処理に対しても抵抗性を示す可能性がある。

##### (5) 対数で表されるウイルス減少度の評価

ウイルス力価の減少度を対数で表してウイルスクリアランス指数とするため、残存感染性ウイルス量が著しく低減することは示せるが、力価は決してゼロにはならないという限界がある。例えば、mL 当たり  $8 \log_{10}$  感染単位を含む標品から  $8 \log_{10}$  のファクターで感染性の低減があっても、試験の検出限界をも考慮すれば、mL 当たりゼロ  $\log_{10}$  すなわち 1 感染単位を残していることになる。

##### (6) 製造工程の変動因子

スパイクされた試料と緩衝液やカラムとの接触時間等の製造工程の変動因子のわずかな変動に対しウイルスの除去及び不活化効果が影響を受けやすい場合も考えられる。このような場合には、これらの因子の変動が当該製造工程のウイルス不活化効果に対していかに影響していたかを考慮する必要があるかも知れない。

##### (7) 抗ウイルス抗体の存在

試料中に試験に用いるウイルスに対する抗体が存在すると、ウイルスの分配や不活化処理に対する感受性に影響を与える可能性がある。ウイルスの感染性を中和するのみでなく、試験結果の解釈を複雑化する。したがって、試料中のウイルスに対する抗体の存在は一つの重要な変動要素であると考えられる。

##### (8) 不活化/除去工程の新規導入

ウイルスクリアランスが製品の安全性確保にとって重要な因子と考えられるにもかかわらず、製造工程による感染性に関するクリアランスの達成度が不十分である場合には、目的に特に叶うと考えられる不活化/除去機構を特徴とする工程を新規に導入したり、既存の工程と相互補完できるような不活化/除去工程を追加導入すべきである。

##### (9) ウイルスクリアランス試験の限界

ウイルスクリアランス試験は、最終製品がウイルス安全面からみて受け入れられるレベルに達しているという確証を得るのに寄与はするが、それそのものが安全性を保証する訳ではない。また、上述のようなウイルスクリアランス試験のデザインや実施に係わる様々な要因や結果の解釈如何が製造工程のウイルス感染性除去能力について必ずしも適正ではない評価に導く可能性もあることに留意する必要がある。

## 7. 統計

ウイルスクリアランス試験における結果の評価に当たってはデータを統計学的手法を用いて解析する必要がある。また、得られた結論が支持されるためには、試験結果が統計学的に妥当性が検証されたものである必要がある。

### 7.1 ウイルス力価測定における統計学とその留意点

ウイルスの力価測定は他の生物活性の測定と同様、ばらつきが大きい。ウイルスクリアランス試験を信頼性のあるものとするため、ウイルス力価測定の正確さとその測定値から得られるクリアランス指数の正確さ並びに試験方法の妥当性を評価する必要がある。統計学的评价の目的は実施したウイルスクリアランス試験がウイルス学的に適切な水準で実施されていることを裏付けることである。



1. ウイルス力価測定法には半定量法 (quantal method) と定量法 (quantitative method) があるが、半定量法、定量法共に、統計学的評価の対象となる。

2. 試験の変動は、希釈誤差、統計的な要因、及び測定法に固有で不可避的なばらつきにより生じる。通常、独立して実施した試験間のばらつき (試験間変動) は、一試験内で得られた結果のばらつき (試験内変動) より大きい。

3. 試験内変動の 95 % 信頼限界を求めるとき、通常、平均値  $\pm 0.5 \log$  のレベルに収まるようにするべきである。試験内変動は一般的な方法で計算する。試験間変動は試験にウイルス標準品を用いることでモニターできるが、この際のウイルス標準品の力価の実測値は、別途当該試験法を用いて研究室で測定、確立しておいた試験結果の平均値のおよそ  $0.5 \log$  以内であるべきである。より低い精度の試験を採用するにはそれなりの妥当な理由が必要である。

## 7.2 ウイルスクリアランス試験の再現性、信頼限界

ウイルス不活化/除去工程として有効であることを示すためには、少なくとも 2 回以上の独立した試験により添加ウイルス量の低減に再現性があることを立証する必要がある。

一方、クリアランス試験におけるクリアランス指数の 95 % 信頼限界は、可能な範囲で算出することが望ましい。処理工程前の材料中のウイルス測定値の 95 % 信頼限界が  $\pm s$  で、工程処理後のウイルス測定値の 95 % 信頼限界が  $\pm a$  の場合、ウイルスクリアランス指数の 95 % 信頼限界は  $\pm \sqrt{(s^2 + a^2)}$  である。

## 8. ウイルスクリアランスの再評価が必要な場合

生産工程あるいは精製工程を変更する場合には、その変更がウイルスクリアランス能力に関して、直接又は間接に影響しないかを考え、必要に応じて変更した工程を含む全体のウイルスクリアランス能力を再度検証する必要がある。精製工程を変更するとウイルスクリアランスの程度が変わる可能性がある。

## 9. ウイルスクリアランス試験に係わる測定法

### 9.1 ウイルス感染価の測定法

ウイルス感染価の測定法には、半定量法と定量法がある。半定量法は動物を用いた感染性試験や、CCID 法 (Cultured cell infectious dose : 培養細胞感染性価) で、動物や培養細胞の感染の有無をスコアする方法である。感染価は、感染した動物や培養細胞の割合で決められる。定量法においては、ウイルス量と測定される感染性は直線的な関係にある。定量法としてはブラーク法などがある。ブラーク法では 1 ブラークが 1 感染単位に相当する。測定法は、十分な感度と再現性を持つべきであり、コントロールを用いて統計学的に分析可能な結果が得られるようにする。半定量法、定量法共に、統計学的評価の対象となる。

### 9.2 核酸増幅法 (NAT) による検査

核酸増幅法 (NAT) による検査は、各々のウイルスに対する血清学的検査が陰性であるときでも個別の検体やプールされた原材料・医薬品製造基材又は製品中のウイルスゲノムを高感度で検出できる方法である。培養系で測定できない HBV や HCV 遺伝子などの検出にも応用できる。また、HBV、HCV 及び HIV に関してはウインドウ期の大幅な短縮が可能になり、ウイルス安全性評価手段として寄与することが期待されている。しかし、用いるプライマーの選択によっては検出しようとする目的ウイルスのすべてのサブタイプを検出できないこともある。

したがって、NAT の採用に当たっては、可能な限りの様々なサブタイプに対して検出可能かどうかをあらかじめ検討しておく必要がある。

NAT は、ウイルスクリアランス工程評価においてウイルス除去工程の有効な評価法となりうるが、ウイルス不活化工程では、不活化されたウイルスが依然として核酸陽性の結果を示すことがあるために、ウイルス不活化の程度が過小評価される可能性がある。また、NAT を導入する場合には、検出感度の妥当性、ランコントロールとして用いる標準品の選定、プライマー等用いる試薬の品質の保証・維持及び陽性又は陰性の結果の解釈において十分な注意を払わなければならない。

## 10. 記録と保存

ウイルス試験及びウイルスクリアランス試験に係わる項目についてはすべて文書化し、保存しなければならない。

## 11. その他

ウイルス試験及びウイルスクリアランス試験について医薬審第 329 号が適切に適用できる場合にはこれを参考にすること。おわりに

はじめに述べたように、日局収載医薬品の品質・安全性等の確保は、科学の進歩、経験の蓄積を反映してその時代における最も先端的方法、考え方でなされる必要がある。

日局生物薬品のウイルス安全性を確保するための基本要件を本参考情報に示したが、ここで述べられたことは新医薬品開発を行おうとする際の安全性確保策とほぼ同レベルの方策である。これは、新薬、既承認医薬品いずれもウイルス安全面では同等の関心を払うべきとの考えに基づいている。また、その時代における最も先端的方法、考え方で日局収載医薬品の品質・安全性等の確保を図るべきとの考え方もに基づいている。更に、考えうるあらゆるケースを考慮しながら、すべての生物薬品に対して適用できるように、網羅的に記述されている。したがって、長年にわたり医薬品として安全に用いられてきたある個別の生物薬品の側からみれば、改めて、本参考情報にすべて沿って、新薬に対すると同様のレベルのウイルス試験や工程のウイルスクリアランス試験を実施するのは必ずしも合理的ではない、というケースもあるかも知れない。個々の生物薬品については、その起源、由来、種類、製造方法、特性、臨床上の用法、過去の実績等を勘案しながら、ケース・バイ・ケースの原則で最も合理的に対処していく必要があると考えられる。

## 19. 日本薬局方の通則等に規定する動物由来医薬品起源としての動物に求められる要件

はじめに

日本薬局方の通則等に、「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、別に規定する場合を除き、当該動物は、原則として、健康なものでなければならない」旨の規定を追加することが平成 14 年 3 月 29 日付官報で告示された。

同日付、医薬発第 0329001 号通知では、「ここでいう健康なものとは、各医薬品の適切な使用方法において、ヒトへの感染性を有する疾病又は感染を有さない動物をいうものであり、現時点においては、例えば、経口・外用医薬品等について、動物由来成分の原料となる動物が食用基準をみたしていることが確

認できることをいうこと、なお、この健康なものの基準は人獣共通感染症等に関する新たな知見等を踏まえ、適宜見直されるべきものであること」と記載されている。

本参考情報では、医薬発第 0329001 号通知の趣旨をふまえ、動物に由来するものを原料として製造される医薬品における感染性面での安全性確保について述べる。

### 1. 基本的考え方

ヒトを含む動物に由来するものを原料として製造される医薬品を使用する上で、当該医薬品にウイルス等感染性物質が混入し、それがヒトに感染して感染症を発症若しくは何らかの身体的異常を生じさせる可能性があることに関する配慮が必要になる。この際、医薬品原料の起源としてのヒトを含む動物や医薬品原料にウイルス等感染性物質が存在しているかどうかはまず重要な留意点であることはいうまでもない。更に重要な点は、それをもとに製造した医薬品にウイルス等感染性物質が存在し、ヒトに投与した場合に、ヒトに感染する可能性があるかどうかということである。医薬品原料の起源としてのヒトを含む動物が、「各医薬品の使用方法において、ヒトへの感染性を有する疾病又は感染を有さないもの」として求められている要件は、「医薬品原料の起源としてのヒトを含む動物の適格性に関する評価、適切な医薬品製造過程の設定と管理及び最終製品の用法・用量の遵守という全体方策をとおして、ヒトに感染症を引き起こすことはないもの」である。

### 2. 医薬品原料起源としてのヒトを含む動物について

ヒトを含む動物由来の医薬品によるヒトへの感染を防止するには、使用する原料にウイルス等感染性物質が存在していないことを保証すること、すなわち、「ヒトに病原性がある感染性物質に汚染されていないことが証明されたという意味での健康な動物由来の原料を使用するか、動物由来の原材料に適切な処理を施した後、ヒトに病原性がある感染性物質に汚染されていないことを立証したものを医薬品製造原料として使用すること」がもっとも明快で適切な対応である。

ヒト由来製品の原材料としては、細胞・組織、血液、胎盤、尿などが用いられている。これらの原材料の起源となるドナーについて、個人ごとに問診や検査を行うべき場合や行うことができる場合には、ウイルス等安全性面での適格性をこの段階で試験すべきである。

例えば、平成 12 年 12 月に厚生省医薬安全局より公表された「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方（医薬発第 1314 号 平成 12 年 12 月 26 日、別添 1）」及び「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（医薬発第 1314 号 平成 12 年 12 月 26 日、別添 2）」では、ドナー（ヒト）より提供される細胞・組織が感染性物質に関する十分な不活化・除去工程を経ることなく患者に投与されるところから、ドナーについて、病歴、健康状態、採取細胞・組織を介して感染する可能性がある各種感染症に関する検査項目等を考慮して、選択基準、適格性基準を定め、その妥当性を明らかにすることを求めている。特に B 型肝炎（HBV）、C 型肝炎（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症、成人 T 細胞白血病、パルボウイルス B 19 感染症については、問診及び検査（血清学的試験や核酸増幅法等）により否定することが求められている。また、サイトメガロウイルス感染及び EB ウイルス感染については必要に応じて検査により否定することとされている。その他、「梅毒トレ

ポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌等の細菌による感染症」、「敗血症及びその疑い」、「悪性腫瘍」、「重篤な代謝、内分泌疾患」、「膠原病、血液疾患」、「肝疾患」、「痴呆症（伝達性海綿状脳症及びその疑いのあるもの）」については既往歴、問診等の診断を行うと共に、輸血、移植医療を受けた経験の有無等からドナーとしての適格性を判断することも求められている。検査項目及び検査方法については、その時点で最も適切とされる方法を採用することとするが、感染症等に関する新たな知見及び学問・技術の進歩に鑑み、随時見直しを行う必要があるとされている。また、ドナースクリーニングに当たっては、検査項目、検査方法等により、ウィンドウ期（感染初期に細菌、真菌、ウイルス等又は細菌、真菌、ウイルス等に対する抗体が検出できない期間）を勘案し、可能な限り適切な時期に再検査を実施することとされている。

国内献血由来血漿分画製剤にあっては、献血者について問診、自己申告によりチェックし、献血血液段階で血清学的検査、HBV、HCV、HIV を対象としたミニプール核酸増幅試験（NAT）を実施している。また、分画用原料血漿は最低 4 箇月間貯留保管し、採血後情報/輸血後情報を反映する措置を講ずることによりヒトに何らかの感染症を引き起こす可能性のある原料の使用を排除しようとしている。

一方、尿由来製品などのように多数の不特定者から採取され、一定の処理が施された後原料とされるような場合、各個人ごとにウイルス等の検査をすることは、現実的ではなくまた合理的でもない。この場合プールした原料についてウイルス試験等、適切な試験を行い確認するべきである。

ヒト以外の動物の場合、野生の動物は避け、適切な微生物汚染防止対策や汚染監視システムを含む衛生管理の行き届いた環境条件下で飼育された動物個体を使用するべきである。可能な限り適切に規定された特定病原体感染防止条件（SPF：specific pathogen-free）に適合したコロニー由来の動物を使用することが望ましい。また、食肉基準がある動物についてはこれを満たした動物個体を使用すべきである。必要に応じて適切な試験により病原体等の感染がないことを確認する必要がある。

伝達性海綿状脳症（Transmissible Spongiform Encephalopathies：TSEs）の病原体とされているプリオンによる伝播や汚染を極力回避するための具体的手段は、①ヒツジやヤギにおけるスクレイピー、ウシにおける BSE、シカの Chronic Wasting Disease（CWD）、ヒトにおける新型 CJD などの TSEs 発生地域（国）やリスクの高い地域（国）の動物、長期（6 箇月以上）滞在者由来の医薬品原料や関連物質の使用を避けること、②スクレイピー、BSE、CJD 等を発症している個体由来の物質の使用を避けること、③リスクの高い器官、臓器、細胞等に由来する物質の使用を避けること、④TSEs の発生状況、プリオンに関する疫学的調査結果、研究成果若しくは原料採取後のドナーの遅発性感染症の発症状況等に関する情報を収集して的確に対応することなどである。

### 3. 医薬品原料となるヒトや動物由来の細胞について

ヒトや動物由来の細胞基材を使用して、医薬品を製造することが行われているが、この場合、細胞基材の起源たるヒトや動物が健康なものであることが望ましいことはいうまでもない。しかし、一般には、細胞基材由来医薬品のウイルス安全性等の評価は、事実上の医薬品製造原料である細胞レベルで行われることが合理的であるとされている。この場合、可能な限り、細

胞バンクを作製して、徹底的なウイルス等に関する試験と解析を実施することにより安全性を確認する必要がある。この際の試験項目や試験方法については、ICH 国際合意文書を受けた国内版通知「ヒト又は動物細胞を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」(平成 12 年 2 月 22 日付 医薬審第 329 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知)に詳細に記載されており、これに従うべきである。ところで細胞レベルでの試験の結果、ウイルスが仮に検出された場合、その細胞をどのように取り扱うかが問題である。この問題の取扱いについては、同通知に次のように記載されている。「医薬品の製造に用いる細胞株には、内在性のレトロウイルス、その他のウイルス又はウイルス由来の塩基配列を含むことが知られているものがある。そのような場合に製造業者が行うべき対応策が同通知の第 V 章(ウイルスクリアランス試験と精製バルクにおけるウイルス試験の意義、考え方及び実施要領)に記載されている。内在性のレトロウイルス以外のウイルスが存在する細胞株の使用の可否は、ケース・バイ・ケースで規制当局が考慮することになるが、その際、製品のベネフィットや予定される臨床上の用途、混入するウイルスの種類・性質、ヒトへの感染性又は病原性、製品の精製工程(ウイルスクリアランスに関する評価データ等)、及び精製バルクにおいてどの程度のウイルス試験を実施したかなどに基づくリスク/ベネフィットのバランスを勘案し、判断することになる」。例えば、最もよく用いられるげっ歯類細胞には、内在性のレトロウイルス様の A 粒子、R 粒子、C 粒子などの存在が知られている。しかしそれはヒトに感染することはなく、危険性がないことが知られており、CHO 細胞などは医薬品生産に汎用されている。また、担ガン患者からの株化細胞(例: NAMALWA 細胞、BALL-1 細胞等)を用いて製造を行う場合もあるが、この場合も徹底的なウイルス等の試験を行うことによりその安全性が確認されている。ウイルス安全性面からみた場合、徹底的なウイルス検査が困難な初代培養細胞よりこのような株化細胞の方が安全性が高いといえる。

#### 4. 適切な医薬品製造工程の設定と管理及び最終製品の用法用量の遵守が安全性確保に果たす役割

医薬品原料となる動物レベルのみにおいて感染性等に関して安全性を保証するには自ずと限界がある。また、「動物の健康」とは一義的に定められるものではなく、様々な要件によって異なる。本課題の最終目標は、医薬品がヒトに感染症等を引き起こすことがないようにすることである。この目的を達成するために適切な医薬品製造工程の設定と管理及び最終製品の用法・用量の遵守が果たす役割は大きい。

前述のように、医薬品生産に汎用されているげっ歯類細胞には内在性のレトロウイルスの存在が知られているが、2 重 3 重に安全性が確保されているのは精製段階等で適切な不活化・除去処理工程が取り入れられていることによる。極端な例としては、製造の手段として、意図的にウイルスや微生物等を使用する場合もある。これについても、製造工程や精製工程に当該ウイルス等に適応した除去や不活化手段が適切に取り入れられており、医薬品として使用することにおいて、ヒトへの感染の危険性は十分に否定され、安全性が担保されるという対応策がとられている。更に、当該動物において、仮にヒトに対する感染性物質の有無に関して明らかにすることが困難である場合や、原料にウイルス等が存在している場合があったとしても、製造

段階や精製段階等で適切な不活化・除去処理工程が取り入れられ、その有効性が検証され、また GMP 等による適切な工程管理がなされることにより、十分に安全性が確保されるならば、当該原料の使用が可能な場合もある。

#### 5. まとめ

医薬品原料の起源としてのヒトを含む動物が、「各医薬品の使用方法において、ヒトへの感染性を有する疾病又は感染を有さないもの」として求められている要件は、「医薬品原料の起源としてのヒトを含む動物の適格性に関する評価、適切な医薬品製造過程の設定と管理及び最終製品の用法・用量の遵守という全体方策をとおして、ヒトに感染症を引き起こすことはないもの」である。

なお、本課題への対応は、その時点での科学的水準をふまえて行うこととするが、ヒトにおける感染症、動物由来感染症等に関する新たな知見及び学問・技術の進歩を随時反映した合理的根拠に基づくものとする必要がある。

## 20. バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験

本文書は、バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品の製造に使用する細胞基材で細胞バンクを基にするものに対し、現段階で実施すべきと考えられるマイコプラズマ否定試験について述べたものである。

試験方法としては、A. 培養法、B. 指標細胞を用いた DNA 染色法、C. ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)による検出法が挙げられる。

本マイコプラズマ否定試験の対象は、マスター・セル・バンク(MCB)、ワーキング・セル・バンク(WCB)及び医薬品製造工程中の培養細胞である。これらに対して、A 法と B 法による試験を実施する。ただし、B 法はマイコプラズマ由来以外の DNA も検出するので、B 法の陽性を示した場合は C 法によりマイコプラズマの存在を否定することも考えられる。この場合、C 法に用いるプライマーその他の試薬や反応条件を含めた試験方法の選択、方法の感度と特異性及び検体調製の妥当性を含め、マイコプラズマの存在を否定できると判定した合理的な理由を示す必要がある。

マイコプラズマ否定試験を実施する前には、検体がマイコプラズマ発育阻止因子を有するかどうか試験しておく必要がある。発育阻止因子が含まれる場合には、遠心分離、細胞の継代などの適切な方法により発育阻止因子を中和あるいは除去する。

検体を採取後 24 時間以内に試験するときは 2 ~ 8°C で、24 時間を超える場合は -60°C 以下で保存する。

マイコプラズマが検出された場合、種を同定するための試験を行えば混入の原因を推定するのに役立つ可能性がある。

### A. 培養法

#### 1. 培地

培養法にはカンテン平板培地と液体培地の両方を使用する。両培地にはペニシリン以外の抗生物質を使用してはならない。使用する培地としては、生物学的製剤基準に記載されているものを参考にする。ただし、2. の培地の性能試験に適合するものであれば他の培地でもよい。

## 2. 培地の性能試験

試験に用いる培地については、各ロットごとにマイコプラズマの発育性能に関し、適性であるか否かの試験を実施する。そのためには、少なくとも 2 種類の既知の菌株、デキストロース分解マイコプラズマ (*M. pneumoniae* FH 又は同等の種又は株) とアルギニン分解マイコプラズマ (*M. orale* CH 19299 又は同等の種又は株) を陽性対照として加えた培地での試験をその都度実施し、これらの既知のマイコプラズマが検出できることを確認しておく必要がある。陽性対照試験に使用するマイコプラズマ株は、公的又は適切と認められた機関より入手後適切に管理されたもので、100 CFU 以下で培地に接種する。

## 3. 培養及び観察

1) カンテン平板培地 1 枚当たり検体 (細胞懸濁液) 0.2 mL 以上を、プレートに均等に拡がるように接種する。カンテン平板培地は 1 検体当たり 4 枚以上とする。検体を接種した後、カンテン平板培地表面を乾燥し、半数のカンテン平板培地は 5 ~ 10 % の炭酸ガスを含む空气中 (好氣的条件) で、残りの半数は 5 ~ 10 % の炭酸ガスを含む窒素ガス中 (嫌氣的条件) で、いずれも適切な湿度のもと 36 ± 1 °C において 14 日間以上培養する。

2) 液体培地 1 本当たり検体 (細胞懸濁液) 10 mL 以上を、100 mL の液体培地を入れた容器に接種する。液体培地は 1 検体当たり 2 本とし、各々 1 本ずつを好氣的条件及び嫌氣的条件で培養する。

被検細胞の培養液中に抗生物質などのマイコプラズマ発育阻止因子が含まれているような場合には発育阻止因子を除去する必要があるが、遠心処理などはそうした目的に適している。

3) 2) での培養開始後 3 日目、7 日目及び 14 日目の計 3 回にわたり、それぞれ各液体培地より 0.2 mL ずつを採取し、カンテン平板培地各 2 枚以上に接種する。カンテン平板培地での培養に際しては、好氣培養した液体培地から植え継いだものは好氣的条件で、嫌気培養した液体培地から植え継いだものは嫌氣的条件で、それぞれ 36 ± 1 °C で 14 日間以上培養する。

4) 全カンテン平板培地を対象に 7 日目と 14 日目に 100 倍以上の倍率の顕微鏡でマイコプラズマの集落の有無を調べる。

## B. 指標細胞を用いた DNA 染色法

試験操作法の妥当性についてあらかじめ検討するため、培養 Vero 細胞に 100 CFU 以下の *M. hyorhinis* DBS 1050 又は *M. orale* CH 19299 を接種する。

マイコプラズマ汚染の検出に関して既知のものと同様以上の検出感度があることを示すデータがある場合は上記以外の指標細胞やマイコプラズマ菌株を本試験に使用することもできる。マイコプラズマ菌株は、公的又は適切と認められた機関より入手後適切に管理されたものでなければならない。細胞は適切と認められた細胞保存機関からマイコプラズマが検出されていないことを確認したデータと共に入手しなければならない。入手した細胞は、マイコプラズマ混入を避けて注意深く培養し、多数の種ストックを作製して、本文書で示すいずれか一つ以上の方法でマイコプラズマの混入を否定した後、凍結保存する。試験にはこのストックを解凍し、6 継代以内のものを使用しなければならない。

カバーグラスを沈めた培養ディッシュ又は同等の容器に指標細胞を接種し、1 日増殖させる。この培養ディッシュ 2 枚以上に試験検体 (細胞培養上清) 1 mL 以上を接種する。

試験には、陰性 (非接種) 対照及び 2 種類のマイコプラズマ陽性対照をおく。陽性対照には、例えば *M. hyorhinis* (DBS 1050) 及び *M. orale* (CH 19299) 100 CFU 以下を使用する。

細胞は 5 % 炭酸ガスを含む空气中 36 ± 1 °C において 3 ~ 6 日間培養する。

カバーグラス上の培養細胞を固定後、ビスベンズイミダゾール (bisbenzimidazole) 又は同等の染色剤により DNA 蛍光染色し、蛍光顕微鏡 (倍率 400 ~ 600 倍又はそれ以上) でマイコプラズマの存在を検鏡する。陰性対照及び陽性対照と検体を比較しマイコプラズマ汚染の有無を判定する。

## 方法

1) 細胞培養用ディッシュ (直径 35 mm) に滅菌したカバーグラスを無菌的に置く。

2) 10 % ウシ胎児血清 (あらかじめマイコプラズマがないことを確認しておく) を含むイーグルの最少必須培地中に Vero 細胞が 1 mL 当たり 1 × 10<sup>4</sup> 細胞となるように細胞懸濁液を調製する。

3) Vero 細胞懸濁液 2 mL を各培養ディッシュに接種する。このときカバーグラスを培地中に完全に沈め、培地表面に浮かないように注意する。細胞がカバーグラスに接着するよう 5 % 炭酸ガスを含む空气中 36 ± 1 °C で 1 日培養する。

4) 培地を新鮮な培地 2 mL と交換した後、試験検体 (細胞培養上清) 0.5 mL を培養ディッシュ 2 枚以上に添加する。陰性対照と陽性対照 (*M. hyorhinis* 及び *M. orale* 等の 2 種類のマイコプラズマ) についても同じ操作を行う。

5) 培養液を 5 % 炭酸ガスを含む空气中 36 ± 1 °C で 3 ~ 6 日間培養する。

6) 各ディッシュより培養液を除去し、メタノール/酢酸 (100) 混液 (3 : 1) (固定液) 2 mL をそれぞれに加え、5 分間放置する。

7) 各ディッシュより固定液を除去し、再度各ディッシュに同量の固定液を加え 10 分間放置する。

8) 固定液を除去し、すべてのディッシュを完全に風乾する。

9) 各ディッシュにビスベンズアミド (bisbenzamide) 蛍光染色液 2 mL を加え、ディッシュに蓋をして室温で 30 分間静置する。

10) 各ディッシュより染色液を吸引除去し、ディッシュを蒸留水 2 mL で 3 回洗浄する。カバーグラスを取り出し乾燥する。

11) カバーグラスに封入液を滴加して封入する。余分な封入液をカバーグラスの端より吸い取る。

12) 400 ~ 600 倍又はそれ以上の倍率の蛍光顕微鏡で観察する。

13) 検体と陰性対照及び陽性対照の顕微鏡像を比較する。

14) 細胞核を囲むように微小な核外蛍光斑点を持つ細胞が 1000 個のうち 5 個 (0.5 %) 以上あれば陽性と判定する。

## C. ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) による検出法

PCR 法は、非常にわずかな量のマイコプラズマ DNA を特異的に検出することが可能な方法として現在ではよく知られており、細胞のマイコプラズマ汚染の検査法として、近年広く利用されてきている。しかし、その感度と特異性は採用した方法に依存し、また PCR で陽性反応を得てもそれは必ずしも生きたマイコプラズマの存在を意味するものではない。

PCR 法では培養細胞から得た DNA を特異的なプライマーを用いて増幅することによって目的 DNA の有無を検出する。試験の検出感度と特異性を高めるには 2 段 PCR 法（ネステッド PCR 法）を用いることが望ましい。試験は陽性対照（例えば 100 CFU 以下の *M. hyorhinis*）と陰性対照を置き実施する。

細胞又は細胞培養液に含まれるマイコプラズマ DNA を増幅するにはマイコプラズマに共通な DNA 配列に対応するプライマーを用いる。増幅に際しては耐熱性 DNA ポリメラーゼのような適切なポリメラーゼを用い適切な条件下で反応を行う。増幅した DNA をアガロースゲル電気泳動を用いて分離し、エチジウムブロマイド染色後、UV 照射により検出する。

本法で重要な点は、マイコプラズマに特異的で、かつ広範囲のマイコプラズマによく保存されている塩基配列に対応するプライマーを用いることである。例えばマイコプラズマの 16S-23S リボソーム遺伝子間のスパーサー領域等に対応するプライマーがある。

1 次 PCR で陰性となった場合には、感度と特異性を高めるためネステッドプライマーを用いる 2 段 PCR 法を実施することが望ましい。

2 次 PCR に用いるプライマーは内側配列部分のネステッドプライマーを選択する。アウター及びインナープライマーは実験的又は文献的に有効性と特異性が証明されていなければならない。

なお、Vero 細胞を用いて検体中に存在する可能性があるマイコプラズマの増殖を図った後に PCR を行い、感染性マイコプラズマ由来の DNA の検出精度を高める方法もある。

以下に 2 段 PCR 法の例を示す。試薬や反応条件については、例示に限らず、適切であることが確認されている場合にはそれを使用してもよい。他の方法を使用する場合は、用いた方法の妥当性が立証され、その詳細が記載されていなければならない。その中に方法の感度と特異性が示されていなければならない。

#### 操作法の例

##### 1. テンプレートの調製

1) 被験細胞懸濁液（必要なら Vero 細胞により継代する）600  $\mu$ L をチューブにとり、細胞を 0.1 % SDS 等で溶かし、同量の TE 緩衝液（10 mmol/L トリス-塩酸（pH 8.0）、1 mmol/L EDTA）を飽和したフェノールを加え、混合する。

2) 室温で 15000 rpm、5 分間遠心する。

3) 上清 400  $\mu$ L を別のチューブに移し、3 mol/L 酢酸ナトリウム 10  $\mu$ L を加える。

4) エタノール（95）1 mL（2.5 倍量）を加え、十分に攪拌する。15 分間氷冷した後、4  $^{\circ}$ C で 15000 rpm、10 分間遠心する。

5) 上清を除去し、沈殿を 80 % エタノール 200 ~ 300  $\mu$ L で 1 ~ 2 回洗浄し、洗液はピペットで除去する。4  $^{\circ}$ C で 15000 rpm、10 分間遠心後、上清を完全に除去し、沈殿を乾燥する。

6) 沈殿を精製水 40  $\mu$ L に溶解する。

2. 陽性対照、陰性対照についても同様の処理を行う。

##### 3. 1 段目 PCR

1) 耐熱性 DNA ポリメラーゼ、dNTP 溶液、アウタープライマー、反応緩衝液（Mg イオンを含む）を混合し、1 本のチューブに 90  $\mu$ L ずつ分注する。

2) 調製したテンプレートより 10  $\mu$ L をとり、1 段目の PCR 反応液（90  $\mu$ L）を入れたチューブ 1 本ずつに加える。

3) ミネラルオイル等を滴加して反応中の蒸発を防ぎながら、94  $^{\circ}$ C で 30 秒間の変性、プライマーに適した温度（例示のプライマーの場合は 55  $^{\circ}$ C）で 2 分間のアニーリング、72  $^{\circ}$ C で 2 分間の伸長を、30 回繰り返して DNA 増幅を行う。

##### 4. 2 段目 PCR

1) 耐熱性 DNA ポリメラーゼ、dNTP 溶液、インナープライマー、反応緩衝液（Mg イオンを含む）を混合し、1 本のチューブに 99  $\mu$ L ずつ分注する。

2) 1 段目の PCR を終了したチューブから、それぞれの生成物（1  $\mu$ L）をとり、2 段目の PCR 反応液（99  $\mu$ L）を入れたチューブ 1 本ずつに加える。

3) ミネラルオイル等を滴加して反応中の蒸発を防ぎながら、94  $^{\circ}$ C で 30 秒間の変性、プライマーに適した温度（例示のプライマーの場合は 55  $^{\circ}$ C）で 2 分間のアニーリング、72  $^{\circ}$ C で 2 分間の伸長を、30 回繰り返して DNA 増幅を行う。

##### 5. アガロースゲル電気泳動

1) 1 段目及び 2 段目の PCR 生成物（10  $\mu$ L）を、泳動の先端を確認するための適当な色素液（2  $\mu$ L）と混合し、1 % アガロースゲル電気泳動を行う。

2) アガロースゲルをエチジウムブロマイドにより染色し、紫外線照射条件下で写真撮影する。

3) DNA バンドが検出された場合、陽性と判定する。

#### [プライマーの例示]

・マイコプラズマ検出用

アウタープライマー

F1:5'-ACACCATGGGAG(C/T)TGGTAAT-3'

R1:5'-CTTC(A/T)TCGACTT(C/T)CAGACCCAAGG-CAT-3'

インナープライマー

F2:5'-GTG(G/C)GG(A/C)TGGATCACCTCCT-3'

R2:5'-GCATCCACCA(A/T)A(A/T)AC(C/T)CTT-3'

( ) は混合

#### [PCR 反応液]

	[1 段目]	[2 段目]
dNTP 溶液（各 1.25 mol）	16 $\mu$ L	16 $\mu$ L
プライマー（10 pmol/ $\mu$ L）	F1 2 $\mu$ L	F2 2 $\mu$ L
プライマー（10 pmol/ $\mu$ L）	R1 2 $\mu$ L	R2 2 $\mu$ L
耐熱性 DNA ポリメラーゼ（1 U/ $\mu$ L）	2 $\mu$ L	2 $\mu$ L
反応緩衝液	68 $\mu$ L	77 $\mu$ L
25 mmol/L 塩化マグネシウム	8 $\mu$ L	8 $\mu$ L
10 倍緩衝液*	10 $\mu$ L	10 $\mu$ L
滅菌精製水	50 $\mu$ L	59 $\mu$ L

\*10 倍緩衝液の組成

2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール・塩酸（pH 8.4）	100 mmol/L
塩化カリウム	500 mmol/L
塩化マグネシウム	20 mmol/L
ゼラチン	0.1 g/L

### [Vero 細胞中でマイコプラズマを増殖させる方法]

1) 試験検体、陽性対照及び陰性対照について、それぞれ 2 枚以上のディッシュを使用する。

2) 細胞培養用ディッシュ（直径 35 mm）に、10 % ウシ胎児血清（PCR によりあらかじめマイコプラズマ DNA が検出されないことを確認しておく）を含むイーグル最少必須培地を用いて調製した Vero 細胞懸濁液（ $1 \times 10^6$  細胞/mL）を 2 mL ずつ加え、5 % 炭酸ガスを含む空气中、 $36 \pm 1^\circ\text{C}$  で 1 日培養する。

3) 古い培地を新鮮な培地と交換し、試験検体（細胞培養上清）0.5 mL を Vero 細胞の培養ディッシュ 2 枚以上に接種する。陽性対照（例えば 100 CFU 以下の *M. hyorhinis*）と陰性対照についても同じ操作を行う。

4) 試験検体、陽性対照並びに陰性対照を接種した Vero 細胞の培養ディッシュをそれぞれ 5 % 炭酸ガスを含む空气中、 $36 \pm 1^\circ\text{C}$  で 3 ~ 6 日間培養する。

## 21. 培地充てん試験法

本試験法は、無菌操作法で製造される医薬品の無菌性保証の適切性を充てん医薬品の代わりに無菌培地などを用いて検証するプロセスバリデーションの一種である。したがって、充てん・閉塞工程、作業環境、作業操作、作業従事者などについては、実製品の製造工程を用い、かつ最悪ケースを想定したものでなければならない。本試験を実施するに当たっての必要な情報については、医薬品 GMP、WHO 医薬品 GMP、ISO 基準などを参考にすること。

### 1. 培地充てん試験の実施頻度

#### 1.1 初期評価

初期評価の対象は、それぞれ初めて使用する設備、装置、工程及び異なった容器デザイン（同じ容器デザインでサイズの異なるものは除く）などである。実製品のロットサイズが 3000 個以上の場合は、培地充てん試験を少なくとも連続 3 回、別々の日に実施する。実製品のロットサイズが 3000 個未満の場合は、表 3 による。

#### 1.2 再評価

1) それぞれの充てんラインの各作業シフトについて定期的に実施する。無菌作業従事者は、無菌操作に関する教育訓練を受け、培地充てん試験に参加した者でなければならない。

2) 充てんラインを 6 箇月以上使用しなかった場合は、その充てんラインを再使用する前に初期評価に準じる回数の培地充てん試験を実施しなければならない。

3) 無菌性保証に影響を与える工程、設備又は装置の変更（標準部品の交換は再評価の対象にならない）、無菌重要工程作業員の変更（例えば、新しい作業員の参入）、環境微生物試験結果の異常、最終製品の無菌試験で汚染製品が認められた場合には、必要に応じて初期評価に準じる回数の培地充てん試験を実施しなければならない。

### 2. 培地充てん試験の許容基準

0.1 % の汚染率を十分に検出できる数の容器に培地を充てんし、95 % 信頼上限値での汚染率が 0.05 % 以上、0.1 % 未満を警報基準値、0.1 % 以上を処置基準値とする。充てん容器数と警報基準値及び処置基準値との関係について表 1 に示す。

表 2 は、充てん容器数当たり検出された汚染容器個数の汚染率を求めるために使用される。なお、培地充てん試験における汚染率 0.05 % は最低許容基準であって、製造者はより低い汚染率を達成できるよう努力しなければならない。無菌充てんラインの初期評価及び再評価に対する警報基準値及び処置基準値と、それらに対して必要な行動を表 3 及び表 4 に示す。実製品のロットサイズが 3000 個未満の場合の培地充てん試験における警報基準値及び処置基準値は、半自動若しくは手動製造を考慮したものとなっている。

#### 2.1 各基準値と必要な行動

##### 2.1.1 初期評価・培地充てん試験

1) 警報基準値未満の場合には、培地充てん試験に適合しているものとみなす。

2) 連続 3 回以上行った培地充てん試験のいずれかにおいて警報基準値又は処置基準値に達した際には、汚染原因の調査後、更に 3 回以上培地充てん試験を行い、各試験結果が警報基準値未満の場合には、培地充てん試験に適合しているものとみなす。

##### 2.1.2 再評価・培地充てん試験

1) 警報基準値未満の場合には、培地充てん試験に適合しているものとみなす。

2) 警報基準値に達した際には、汚染原因の調査が必要であり、更に 1 回培地充てん試験を行い、その試験結果が警報基準値未満の場合には培地充てん試験に適合しているものとみなす。

3) 処置基準値に達した際には、汚染原因の調査と同時にそのラインで前回成功した培地充てん試験と今回の培地充てん試験との間に製造された製品に関連した関係記録などについて機敏な調査を行い、必要に応じて保存中及び（又は）販売中の製品に対して適切な行動をとらなければならない。汚染原因の調査後、必要に応じて更に連続 3 回培地充てん試験を行い、3 回の培地充てん試験結果が警報基準値未満の場合には、培地充てん試験に適合しているものとみなす。

#### 2.2 無菌性に影響を及ぼす諸要因

警報基準値又は処置基準値に達した培地充てん試験において、汚染原因の調査を行うに当たって、必要な評価対象要因としては以下のものが含まれる。

- 1) 環境微生物モニタリングデータ
- 2) 環境微粒子モニタリングデータ
- 3) 作業従事者の微生物モニタリングデータ（作業終了時、無塵衣や手袋表面などに付着している微生物のモニタリング）
- 4) 培地、器材、装置等の滅菌サイクルデータ
- 5) 滅菌装置のキャリブレーションデータ
- 6) 滅菌機材の保存状態の適切性
- 7) HEPA フィルターの評価（空中微粒子レベル、DOP テスト、流速など）
- 8) 使用前及び使用後のフィルター完全性試験結果（フィルターハウジング組立ての適切性も含む）
- 9) 無菌エリアでの空気の流れと圧力の適切性
- 10) 培地充てん試験中に起こった通常と異なった出来事
- 11) 汚染微生物の諸性状検査結果
- 12) 衛生管理方法とそのトレーニング内容の適切性
- 13) 作業従事者のガウニングとそのトレーニング内容の適切性

14) 作業従事者の無菌操作技術とそのトレーニング内容の適切性

15) 作業従事者の健康状態（特に、呼吸器系疾患による咳やくしゃみなどの影響）

16) その他、無菌性に影響を及ぼす要因

### 3. 培地充てん試験におけるデータ管理

それぞれの培地充てん試験において、下記の事項を詳細なデータとして記録しなければならない。

- 1) 試験実施日時
- 2) 試験実施充てん室、充てんラインの識別
- 3) 容器、栓の種類とサイズ
- 4) 充てん容量
- 5) 充てん速度
- 6) 滅菌フィルターのロット番号、カタログ番号
- 7) 充てん培地の種類
- 8) 充てん容器数
- 9) 培養しなかった充てん容器数とその理由
- 10) 培養容器数
- 11) 陽性容器数
- 12) 培養温度と培養期間
- 13) 実際の製造工程のあるステップを模倣するために使われた方法（例えば、模擬凍結乾燥、又はバイアル空隙ガス置換など）
- 14) 培地充てん試験開始前及び試験実施中に得られた微生物学的モニタリングデータ
- 15) 培地充てん試験参加者リスト
- 16) 充てん培地の性能試験結果（粉末充てんの場合は、微生物発育阻止活性の試験成績も必要）
- 17) 陽性容器から検出された微生物の性状試験結果
- 18) 総合評価

### 4. 培地充てん試験の方法

液状製品、粉末製品及び凍結乾燥製品の無菌製造工程を検証する方法について示す。基本的には、液状製品に対する培地充てん試験法を応用することによって、他の剤形の医薬品及び充てん容器の無菌性検証が可能である。

#### 4.1 培地の選択と性能試験

ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト（SCD）培地、又は適当な他の培地を使用する。使用培地の性能試験用菌株としては、無菌試験法に指定されている菌株及び必要に応じて環境モニタリングで検出頻度の高い代表菌を 1 ～ 2 株用いる。各菌を培地充てん試験用培地に 10 ～ 100 個接種し、あらかじめ定めた温度で 5 日間培養したとき、明らかな増殖を示さなければならない。

#### 4.2 培地の滅菌

あらかじめバリデーシンの行われた方法に従って滅菌する。

#### 4.3 培養及び観察

培養に先立ち、容器に漏れが認められたもの、又は損傷したものを除去し、記録にとどめる。20 ～ 25℃ で 1 週間、次いで 30 ～ 35℃ で更に 1 週間（若しくは 30 ～ 35℃ で 1 週間、次いで 20 ～ 25℃ で 1 週間）、又は 30 ～ 35℃ で 2 週間培養し、少なくとも 3 ～ 7 日目に 1 回及び培養最終日の計 2 回、菌の発育の有無を観察する。汚染が認められた容器については、汚染菌の性状検査を実施する。

### A. 液状製品

#### 培地充てん手順

施設、装置等の清掃は通常どおりに行い、容器、栓、充てん装置部品、トレイなどは標準操作手順書に従って洗浄、滅菌する。培地充てん試験は、最悪ケース（例えば、打栓ラインの修正、充てん針/チューブの修理又は交換、充てんラインのフィルター交換等の介在作業、最長製造時間、最大バッチサイズ、最多作業員数など）を考慮に入れ、実施する。滅菌容器に適量の培地を製品の開放時間を考慮した充てん速度で充てんし、閉塞する。適当な方法で培地を容器の内表面全体に接触させ、あらかじめ定めた温度で培養する。

### B. 粉末製品

#### B.1 充てん粉末の選択と微生物発育阻止活性試験

実製品又はプラセボ粉末を用いる。プラセボ粉末としては、一般に乳糖、D-マンニトール、ポリエチレングリコール 6000、カルボキシルメチルセルロース塩、粉末培地などを用いる。あらかじめ、充てん粉末が微生物に対して発育阻止活性を有するかどうか調べなければならない。粉末培地は精製水で、他の滅菌粉末は培地で培地充てん試験濃度に希釈し、4.1 項に定める培地性能試験用各菌を 1 培地当たり 10 ～ 100 個接種する。あらかじめ定めた温度で 5 日間培養したとき、明らかな増殖が認められれば、充てん粉末には微生物発育阻止活性がないものとみなし、本試験に使用できる。

#### B.2 充てん粉末の滅菌法

乾燥プラセボ粉末を適当な容器（例えば、二重に熱シールされたポリエチレン袋）に入れ、放射線滅菌を行う。

#### B.3 充てん粉末の無菌性確認

無菌試験法に従い無菌試験を行うとき、適合しなければならない。ただし、用いた滅菌法のバリデーションが行われている場合には、無菌試験を省略することができる。

#### B.4 培地充てん手順

下記の中から適当なものを選ぶ。

1) 適当な方法で容器に滅菌液体培地を充てん後、粉末充てん機を用い、実製品又は滅菌プラセボ粉末を充てんする。プラセボ粉末として滅菌粉末培地を用いる場合は、滅菌液体培地の代わりに滅菌精製水を充てんする。

2) 液体培地を容器に分注後、高圧蒸気滅菌する。この容器を充てんエリアに移動し、粉末充てん機を用いて実製品又は滅菌プラセボ粉末を充てんする。

3) 粉末充てん機を用い、容器に実製品又は滅菌プラセボ粉末を充てん後、適当な方法で滅菌液体培地を充てんする。プラセボ粉末として滅菌粉末培地を用いた場合は、滅菌液体培地の代わりに滅菌精製水を充てんする。

### C. 凍結乾燥製品

凍結乾燥製品の場合、培地充てん試験を凍結乾燥製品の実製造工程と全く同じ条件下で行うことはできない。凍結及び乾燥を行うと、汚染菌を死滅させる可能性がある上、培地の特性も変えてしまう。また、復圧ガスとして不活性ガスを使用すると、好気性菌や真菌の発育を阻害する可能性がある。そのため、通常、凍結及び乾燥を避け、復圧ガスとしては空気が用いられる。

#### 培地充てん手順

下記の方法によるか、又はこれに相当する方法を用いる。

1) 製品充てん機を用い、容器に培地を充てん後、半打栓状



態にし、滅菌トレイに集める。

2) トレイを凍結乾燥機にセット後、扉を閉め、製造工程に準じて凍結乾燥の操作を行う。ただし、凍結は行わず、弱い減圧下に適当な時間保持する。

3) 減圧保持完了後、復圧し、打栓する。

4) 適当な方法で培地を内表面全体に接触させ、あらかじめ定めた温度で培養する。

表 1 培地充てん容器数と基準値

充てん容器数*1	汚染容器数		
	許容基準値	警報基準値	処置基準値
3000	0	—	≥ 1
4750	0	1	≥ 2
6300	0	1 ~ 2	≥ 3
7760	0	1 ~ 3	≥ 4
9160	0	1 ~ 4	≥ 5
10520	1	2 ~ 5	≥ 6
11850	1	2 ~ 6	≥ 7
13150	1 ~ 2	3 ~ 7	≥ 8
14440	1 ~ 2	3 ~ 8	≥ 9
15710	1 ~ 3	4 ~ 9	≥ 10
16970	1 ~ 3	4 ~ 10	≥ 11

\*1 実製品のロットサイズと関連させる必要性はない。

表 2 出現汚染容器数に対する  
ポアソン分布の 95 % 信頼上限値

出現汚染容器数 (k)	95 % 信頼上限値 (U)
0	2.9957
1	4.7439
2	6.2958
3	7.7537
4	9.1537
5	10.5130
6	11.8424
7	13.1481
8	14.4346
9	15.7052
10	16.9622

表 2 の 95 % 信頼上限値 (U) を用い、充てん容器数 (n) 当たり検出された汚染容器個数 (k) の汚染率 (P) を以下のように求めることができる。

$$P = \frac{U}{n} \dots\dots\text{式 1}$$

例：5000 容器に培地を充てんし、2 容器から汚染が認められた場合は、式 1 に  $n = 5000$ ,  $U = 6.30$  ( $k = 2$ ) を代入し、 $P = 6.30/5000 = 0.0013$  となり、汚染率は 0.13 % となる。

表 3 初期評価・培地充てん試験

製品ロットサイズ	充てん試験回数	警報基準値及び必要な行動	処置基準値及び必要な行動
< 500	1 試験当たり、製品の最大ロットサイズと同レベルの容器数を用い、3 回以上	いずれかの培地充てん試験で 1 容器汚染。原因を調査の上、更に 1 回培地充てん試験を行う。汚染が認められたら「初期評価・培地充てん試験」を繰り返す。	いずれかの培地充てん試験で 2 容器が汚染、又は 2 回の培地充てん試験で各 1 容器が汚染。原因を調査の上、「初期評価・培地充てん試験」を繰り返す。
500 ~ 2999	1 試験当たり、製品の最大ロットサイズと同レベルの容器数を用い、3 回以上	同上	同上
≥ 3000	1 試験当たり少なくとも 3000 容器以上を用い、3 回以上	いずれかの培地充てん試験で表 1 に示す警報基準値に達した際は、2.1.1 項に示した行動をとる。	いずれかの培地充てん試験で表 1 に示す処置基準値に達した際は、2.1.1 項に示した行動をとる。

表 4 再評価・培地充てん試験

製品ロットサイズ	充てん試験回数	警報基準値及び必要な行動	処置基準値及び必要な行動
< 500	1 試験当たり、製品の最大ロットサイズと同レベルの容器数を用い、3 回	いずれかの培地充てん試験で 1 容器汚染。原因を調査の上、「再評価・培地充てん試験」を繰り返す。	いずれかの培地充てん試験で 2 容器以上汚染。汚染原因を調査し、「初期評価試験」を繰り返す。
500 ~ 2999	製品の最大ロットサイズと同レベルの容器数を用い、1 回	同上	同上
≥ 3000	少なくとも 3000 容器以上を用い、1 回	表 1 に示す警報基準値に達した際は、2.1.2 項に示した行動をとる。	表 1 に示す処置基準値に達した際は、2.1.2 項に示した行動をとる。

参考資料

- 1) Good manufacturing practices for pharmaceutical products (WHO-GMP, 1992).
- 2) ISO 13408-1 (Aseptic processing of health care products : Generals).



## 22. 微生物殺滅法

微生物殺滅法は、医薬品の製造機器及び製造環境並びに医薬品各条に規定された、微生物関連試験法等を実施する際に必要な微生物の殺滅方法について示すものであって、「最終滅菌法及び滅菌指標体」に示す「最終滅菌法」及び「ろ過法」とは異なる。したがって、本法を適用する目的によって、推測される微生物殺滅効果又は無菌性保証水準は大きく異なり、消毒法及び滅菌法における処理条件も一義的に規定することはできない。一般に、本法を適用するものの性質及び汚染状態（汚染微生物の種類及び汚染程度）に応じて、その適切な選択と操作及び条件の適正化を検討してから、通例、次に示す方法を単独で又は併用して行う。

ただし、本法を医薬品の製造工程に適用するに当たっては、「最終滅菌法及び滅菌指標体」に準じる滅菌バリデーションが必要である。

### 1. 消毒法

生存する微生物の数を減らすために用いられる処置法で、必ずしも微生物をすべて殺滅したり除去するものではない。一般に、消毒法は化学薬剤（消毒剤）を用いる化学的消毒法と湿熱や紫外線などを用いる物理的消毒法に分けられる。

#### 1.1 化学的消毒法

化学薬剤を用いて微生物を殺滅する方法をいう。化学薬剤の微生物を死滅させる機序及び効果は、使用する化学薬剤の種類、濃度、作用温度、作用時間、消毒対象物の汚染度、微生物の種類・状態（例えば、栄養型細菌及び芽胞細菌）などによって異なる。本法を適用するに当たっては、調製化学薬剤の無菌性及び有効貯蔵期間、適用箇所からの耐性菌出現の防止、残存化学薬剤の製品に与える影響等について注意を要する。化学薬剤を選択するに当たっては、その使用目的によって以下に示すことを考慮に入れ、適切なものを選ぶ。

- 1) 抗菌スペクトルの範囲
- 2) 微生物の死滅に要する作用時間
- 3) 作用の持続性
- 4) たん白質存在下での効果
- 5) 人体に対する影響
- 6) 水に対する溶解性
- 7) 消毒対象物への影響
- 8) 臭気
- 9) 使用方法の簡便性
- 10) 廃棄処理方法の容易性
- 11) 廃棄に伴う環境への影響
- 12) 耐性菌の出現頻度

#### 1.2 物理的消毒法

化学薬剤を用いずに微生物を殺滅する方法をいう。

(i) 流通蒸気法：加熱水蒸気を直接流通させることによって微生物を殺滅する方法をいう。本法は、高圧蒸気法によって変質するおそれのあるものに用いる。通例、当該物を 100℃ の流通蒸気中に 30 ～ 60 分間放置する。

(ii) 煮沸法：沸騰水中に沈め、加熱することによって微生物を殺滅する方法をいう。本法は、高圧蒸気法によって変質するおそれのあるものに用いる。通例、当該物を沸騰水中に沈め、15 分間以上煮沸する。

(iii) 間けつ法：80 ～ 100℃ の水中又は流通水蒸気中で

1 日 1 回、30 ～ 60 分間ずつ 3 ～ 5 回加熱を繰り返すことによって微生物を殺滅する方法をいう。本法は、高圧蒸気法によって変質するおそれのあるものに用いる。なお、60 ～ 80℃ で同様に加温を繰り返す低温間けつ法もある。加熱又は加温の休止中は、20℃ 以上の微生物の発育に適切な温度に保つこと。

(iv) 紫外線法：通例、254 nm 付近の波長を持つ紫外線を照射することによって微生物を殺滅する方法をいう。本法は、比較的平滑な物品表面、施設、設備又は水、空気などで、紫外線照射に耐えるものに用いる。本法は、化学的消毒法で見られる耐性菌出現の心配もなく、細菌、真菌及びウイルスに対して殺滅効果を示すが、人体に対して直接照射すると目や皮膚に障害を受けるので注意を要する。

## 2. 滅菌法

### 2.1 加熱法

加熱法を行うとき、温度又は圧力などが規定の条件に至るまでの加熱時間は、本法が適用されるものの性質、容器の大きさ及び収納状態などにより異なる。なお、本法を行う時間は、本法が適用されるもののすべての部分が規定の温度に達してから起算する。

(i) 高圧蒸気法：適当な温度及び圧力の飽和水蒸気中で加熱することによって、微生物を殺滅する方法をいう。本法は、主としてガラス製、磁製、金属製、ゴム製、プラスチック製、紙製若しくは繊維製の物品、水、培地、試薬・試液又は液状の試料などで、熱に安定なものに用いる。通例、高圧蒸気法の場合は次の条件で滅菌を行う。

115 ～ 118℃	30 分間
121 ～ 124℃	15 分間
126 ～ 129℃	10 分間

(ii) 乾熱法：乾熱空气中で加熱することによって微生物を殺滅する方法をいう。本法は、主としてガラス製、磁製、金属製の物品、鉱油、油脂類又は粉体の試料など、熱に安定なものに用いる。ガス又は電気により直接加熱するか、加熱した空気を循環させる方式などがある。通例、乾熱法の場合は、次の条件で滅菌を行う。

160 ～ 170℃	120 分間
170 ～ 180℃	60 分間
180 ～ 190℃	30 分間

### 2.2 照射法

(i) 放射線法：放射線同位元素から放出する  $\gamma$  線又は電子加速器から発生する電子線や制動放射線 (X 線) を照射することによって微生物を殺滅する方法をいう。本法は、主としてガラス製、磁製、ゴム製、プラスチック製又は繊維製の物品などで、放射線照射に耐えるものに用いる。本法が適用されるものの材質、性状又は汚染状況などによって線量を調節して行うが、適用後の品質の変化には特に注意する。

(ii) 高周波法：高周波を直接照射し、発生する熱によって微生物を殺滅する方法をいう。本法は、主として水、培地又は試液などで高周波の照射に耐えるものに用いる。通例、2450 ± 50 MHz の高周波が用いられる。

### 2.3 ガス法

滅菌用ガスを用いて微生物を殺滅する方法をいう。滅菌用ガスとしては、酸化エチレンガス、ホルムアルデヒドガス、過酸化水素ガス及び二酸化塩素ガスなどが用いられる。ガスの種類

によって、滅菌時の温度、湿度、ガス濃度、滅菌時間が異なり、更に人体に悪影響をもたらすものもあるので、使用環境及び残留ガス濃度については厳重な注意が必要である。ガス法の中には、滅菌後の微生物の死滅を定量的に測定又は推測できないものもある。

#### 2.4 ろ過法

適当なるろ過装置を用いてろ過し、微生物を除去する方法をいう。本法は、主として気体、水又は可溶性で熱に不安定な物質を含有する培地・試液などに用いる。通例、滅菌用フィルターには孔径 0.22  $\mu\text{m}$  以下のフィルターが用いられるが、本法においては、孔径 0.45  $\mu\text{m}$  以下のフィルターの使用も許容される。

### 23. 非無菌医薬品の微生物学的品質特性

非無菌医薬品は汚染微生物の増殖を許容する可能性があり、その結果、当該医薬品の薬効を損ね、患者の健康に悪影響をもたらす危険性がある。そのため、医薬品製造者は非無菌医薬品の品質、安全性、有効性を確保するために、最終製剤、医薬品原料、直接の容器又は直接の包装の微生物汚染を可能な限り低く抑える責務がある。本指針は、非無菌医薬品及び医薬品原料中に存在する増殖能力を有する微生物（細菌及び真菌）の限度の目安を基準値として示したものである。対象微生物の生菌数試験法、特定微生物（大腸菌、サルモネラ、緑膿菌及び黄色ブドウ球菌等）の検出法並びにその同定法は、「微生物限度試験法」に準拠して行う。非無菌医薬品に対して生菌数試験及び特定微生物試験を実施するに当たっては、微生物管理計画を確立し、それを当該医薬品の品質保証システムの重要な一部として位置づけなければならない。また、試験実施者及び責任者は、微生物の取扱い技術及びデータ解釈について専門知識を有していなければならない。

#### 1. 定義

##### 1.1 非無菌医薬品

日本薬局方の医薬品各条に記載されているもので無菌でないもの及び中間製品や最終製品で無菌でないもの。

##### 1.2 医薬品原料

原薬、添加剤を含む医薬品製造に用いるすべての物質。ただし、医薬品製造用水及びガス類は除く。

##### 1.3 バイオバーデン

非無菌医薬品中に生存する微生物（細菌及び真菌）の数と種類。

##### 1.4 処置基準値

直ちに調査を行い、必要に応じて是正措置をとらなければならないバイオバーデンに対して設定した基準値。

##### 1.5 警報基準値

予知される問題点を早急に警告するものとして、直ちに是正措置をとる必要はないが、調査は行う必要があるバイオバーデンに対して設定した基準値。

##### 1.6 品質保証システム

品質管理を実施するために必要となる製造業者の組織構造（責任、権限及び相互関係）及び実施手順。

#### 2. 試験の適用除外

抗菌活性を有する非無菌医薬品には、通例、生菌数試験及び

特定微生物試験を適用しないが、適応菌種以外の微生物については試験を行う。生菌を有効成分とする非無菌医薬品には、通例、生菌数試験を適用しない。

### 3. 試料の採取方法及び試験の実施頻度

#### 3.1 試料の採取方法

一般に、非無菌医薬品や医薬品原料ロット中の微生物汚染は均一でない、偏りのある試料採取方法では、正確なバイオバーデン値を推測できない場合もある。したがって、回顧的又は同時的バリデーションで得られたバイオバーデンデータの解析に基づいて、非無菌医薬品又は医薬品原料ロットを代表できる採取方法を確立する必要がある。通例、同一製造番号の非無菌医薬品又は医薬品原料の任意に選択した異なる数箇所（少なくとも 3 箇所以上）から試料をほぼ同量ずつ採取し、それらを合わせたものを被験試料とする。

また、清浄度管理環境下での試料採取が困難な場合には、採取環境や採取器材に注意を払い、採取した試料のバイオバーデンが不注意による汚染によって影響されないようにしなければならない。乾燥又は非水性の非無菌医薬品や医薬品原料においては、採取試料中のバイオバーデンが変化しないことが確認されている場合、微生物限度試験を試料採取直後に行う必要はない。

#### 3.2 試験の実施頻度

試験の実施頻度は、別に規定されている場合を除き、種々の要因を考慮して設定しなければならない。これらの要因には次のものがある。

- a) 非無菌医薬品の剤形（用法）
- b) 製造方法
- c) 製造頻度
- d) 医薬品原料の特性（天然物より製したものの、化学合成で製したものの等）
- e) ロットサイズ
- f) バイオバーデン値のばらつき（ロット間、季節変動等）
- g) バイオバーデンに影響を及ぼす変更事項（製造工程の変更、医薬品原料の入手先の変更、医薬品原料ロットの変更等）
- h) その他

医薬品の製造初期段階においては、医薬品原料や当該医薬品の微生物学的品質特性を把握するために、一般に高頻度に微生物限度試験を行う必要がある。しかし、回顧的又は同時的バリデーション等のデータを蓄積することによって、例えば、季節ごと、一定期間ごと、数ロットごと等、試験頻度を少なくすることができる。

#### 4. 微生物管理計画書

非無菌医薬品に「微生物限度試験法」を適用する場合には、当該医薬品からの微生物の回収法、培養法、計測法の妥当性を検証した上で、次の事項を定めた微生物管理計画書を作成しなければならない。

- a) 試験対象医薬品名（品目名）
- b) 試料採取頻度及び試験実施頻度
- c) 試料の採取方法（採取者、採取量、採取環境等を含む）
- d) 採取試料の試験室への移動（試験実施までの保存条件を含む）
- e) 試料の処理方法（微生物の回収方法）
- f) 生菌数の測定方法（供試量、培地の種類、培地の性能試

験，培養方法等を含む)

- g) 特定微生物の検出方法（供試量，培地の種類，培地の性能試験，培養方法等を含む）  
 h) 生菌数の算出方法及び検出菌の性状検査  
 i) 微生物限度基準値（警報基準値，処置基準値）の設定  
 j) 微生物限度基準値を超えた場合の対処方法  
 k) 試験実施者，試験責任者等  
 l) その他の必要な事項

##### 5. 非無菌医薬品の微生物限度基準値

微生物限度基準値を設定することにより，医薬品原料中の微生物学的品質が維持されているか又は悪化しているかを製造初期段階に判断することができる。また，必要に応じて適切な是正措置をとることも可能となり，医薬品原料の微生物学的品質の維持，改善に役立てることができる。

合成及び鉱物由来原料に対する微生物限度基準値は，別に規定するもののほか，表 1 に従う。化学合成で製する医薬品原料は製造工程において高温処理，有機溶媒処理などを行うことにより一般に低いバイオバーデン状態にあるが，植物や動物由来の医薬品原料は，一般に合成原料よりかなり高いバイオバーデン状態にある。

非無菌医薬品の製造に用いる常水や精製水の微生物学的特性は，最終製品の微生物学的品質に直接影響を及ぼすので，これらの微生物管理にも，細心の注意が必要である。

非無菌医薬品の最終製剤に対する微生物限度基準値の判定は，別に規定するもののほか，表 2 に従う。これらの基準値は，非無菌医薬品の適用法，水との親和性などに基づき規定されている。経口用の液状製剤や水との親和性の高い非無菌医薬品については，一般に低い微生物限度基準値が設定されている。本指針では，非無菌医薬品に対する特定微生物として，大腸菌，緑膿菌，黄色ブドウ球菌及び *Candida albicans* を掲げているが，医薬品原料の由来や非無菌医薬品の製法によっては，これら以外の微生物（例えば *Clostridium*，*Pseudomonas*，*Burkholderia*，*Aspergillus* 属や大腸菌群の一部の菌種）についても注意を払わなければならない場合がある。

これら検出されてはならない特定微生物は，製造における衛生管理の指標，投与経路による病原性，製品中での生存特性や増殖能等を考慮して定めたものである。汚染微生物数を正確に計測することは困難であるので，本指針では表 1 及び表 2 に示した基準値の 2 倍までを許容値とする。

##### 6. 生薬及び生薬を配合した製剤の微生物限度基準値

生薬及び生薬製剤の微生物限度の目安を基準値として表 3 に示す。カテゴリー 1 は，熱湯で処理して用いる生薬及びその製剤，カテゴリー 2 は，その他の生薬及びその製剤である。本指針では，生薬及び生薬製剤に対する特定微生物として，腸内細菌とその他のグラム陰性菌，大腸菌，サルモネラ及び黄色ブドウ球菌を掲げているが，生薬原料の由来や生薬を配合した製剤の製法によっては，これら以外の微生物（例えば *Bacillus cereus*，*Clostridium*，*Pseudomonas*，*Burkholderia*，*Aspergillus* 属や大腸菌群の一部の菌種）についても注意を払わなければならない場合がある。

表 1 医薬品原料の微生物限度基準値

微生物	限度値 (cfu/g 又は cfu/mL)
好気性細菌	≤1000
真菌 (カビ，酵母)	≤100

表 2 最終製剤の微生物限度基準値

投与経路	好気性細菌数 (cfu/g又は cfu/mL)	真菌数 (cfu/g又は cfu/mL)	特定微生物の非検出(例示)
吸入(液剤)	≤20	≤20	黄色ブドウ球菌 緑膿菌
吸入(粉末)	≤100	≤50	黄色ブドウ球菌 緑膿菌
鼻腔	≤100	≤50	黄色ブドウ球菌 緑膿菌
膈内	≤100	≤50	大腸菌 黄色ブドウ球菌 <i>Candida albicans</i>
耳又は局所 (経皮吸収貼付剤を含む)	≤100*	≤50*	黄色ブドウ球菌 緑膿菌
直腸	≤1000	≤100	特定せず
経口(固形剤)	≤1000	≤100	大腸菌
経口(液剤)	≤100	≤50	大腸菌

\* 経皮吸収貼付剤については，貼付剤当たりの cfu とする。

表 3 生薬及び生薬を配合した製剤の微生物限度基準値

微生物	カテゴリー 1      カテゴリー 2	
	(cfu/g 又は cfu/mL)	
好気性細菌	10 <sup>7</sup>	10 <sup>5</sup>
真菌	10 <sup>4</sup>	10 <sup>3</sup>
腸内細菌とその他の グラム陰性菌	※	10 <sup>3</sup>
大腸菌	10 <sup>2</sup>	非検出
サルモネラ	非検出	非検出
黄色ブドウ球菌	※	※

※ 限度値は設けていない。

## 24. プラスチック製医薬品容器

種々のプラスチックが医薬品の容器に使われている。しかし，それが医薬品の有効性と安全性，安定性を損なうものであってはならない。容器の選択に当たっては，添加された物質などを含むプラスチック容器の製造過程に関するすべての情報を得ることが望ましい。個々のプラスチックはその特有の性質を持ち，容器に充てんされる医薬品の性質も様々であるので，プラスチック製医薬品容器の適合性は個別のプラスチックの性質と医薬品の性質の組合せの中で判断されるべきである。この判断は，試作した医薬品製剤の容器が基本要件，すなわち，設計仕様に適合するか否かを試験及び/又は学術文献などに基づいて検証して行うべきである。また，その適合性は適切な品質保証計画に基づいて維持されなければならない。

また，プラスチック容器の導入に当たっては，適切な廃棄処理を考慮することが望ましい。

### プラスチック製医薬品容器設計における基本要件

容器の材料プラスチックは一定水準以上の品質を有するものでなければならない。材料組成を保証できないようなりサイクル・プラスチックは使用してはならない。

容器からの溶出物又は移行物が内容医薬品の有効性と安定性を損なってはならない。また、それらの溶出物又は移行物は一定以上の毒性を示してはならない。また、容器から内容医薬品へのモノマーや添加剤などの化学物質の溶出量又は移行量は安全性の見地から十分に低くなければならない。

容器は、その用途に見合ったレベルの硬さや柔軟性、耐衝撃性、引っ張り強度、引き裂き強度、曲げ強度、耐熱性などの物理的性質を備える必要がある。

保存中に内容医薬品の品質が低下してはならない。すなわち、光に不安定な医薬品の場合には、容器に一定の遮光性が必要である。また、酸化されやすい医薬品の場合には、酸素を透過しやすい容器材料は不適切である。また、水溶液医薬品や乾燥を必要とする医薬品の場合には、水蒸気を透過しやすい容器材料は不適切である。また、水以外の溶液の場合でも当該溶媒の透過性に同様の注意が必要である。内容医薬品が容器の表面に吸着したり、容器材料内部に移行したり、通過したりして、医薬品濃度が一定以上減少してはならない。また、容器材料との相互作用によって内容医薬品が変性してはならない。

容器は、内容医薬品によって変形したり、劣化したり、変質したりしてはならない。また、貯蔵・運搬時に考えられる高温又は低温、若しくはその繰り返しにあっても、許容できないような容器の機能の低下をきたしてはならない。

異物や濁りの有無を目視によって検査する必要がある医薬品の場合には、容器には必要なレベルの透明性が必要である。

滅菌を必要とする医薬品にあつては、容器の品質が滅菌前後に変化する可能性があるれば、以上の容器の基本要件は滅菌後に満たされる必要がある。滅菌後に、一定以上の新たな毒性物質の残留や生成があつてはならない。また、容器の構造及び材質は、滅菌後の貯蔵・運搬時にあつて内容医薬品の微生物汚染を招くものであつてはならない。

### 設計段階における容器の毒性評価

設計段階において、容器について毒性評価を実施する必要がある。その際、各種毒性試験の試験方法とそれに基づいた評価基準を設定する。その根拠を明らかにすることが望ましい。試験は試作された容器又はその部分を試料として行うものとする。容器が複数の部分からなり、これらが別の材料からできている場合には、それぞれの材料部分について試験を行う。複合材料（ラミネート、コンポジットなど）の場合は一種類の材料とみなが、できるだけ内容医薬品が接する面が抽出液などによく接するように工夫して試験することが望ましい。

内容医薬品の適用部位によって、容器の毒性評価に必要な試験項目は異なる。

- 1) 血液に接触する製剤の容器の場合は、  
急性毒性試験、細胞毒性試験、感作性試験、溶血性試験
- 2) 皮膚又は粘膜に接触する製剤の容器の場合は、  
細胞毒性試験、感作性試験
- 3) 液状内用薬の容器の場合は、  
細胞毒性試験

が必要である。

これらの試験は、国内外の医療用具・医用材料に関する最新

の標準試験方法に従って実施する。以下に参考となる標準試験方法を例示する。

#### 試験の選択

- ・医療用具及び医用材料の基礎的な生物学的試験のガイドライン 前文
- ・ISO 10993-1: Biological evaluation of medical devices—Evaluation and testing

#### 急性毒性試験

- ・ASTM F750-82: Standard practice for evaluating material extracts by systemic injection in the mice
- ・BS 5736: Part 3 Method of test for systemic toxicity: assessment of acute toxicity of extracts from medical devices
- ・USP XXIV <88> Biological reactivity tests, *in vivo*

#### 細胞毒性試験

- ・医療用具及び医用材料の基礎的な生物学的試験のガイドライン
  - I. 細胞毒性試験 10. 医療用具又は材料の抽出液を用いた細胞毒性試験
- ・ISO 10993-5: Biological evaluation of medical devices—Tests for cytotoxicity: *in vitro* methods
- ・USP XXIV <87> Biological reactivity tests, *in vitro*

#### 溶血性試験

- ・医療用具及び医用材料の基礎的な生物学的試験のガイドライン
  - Ⅶ. 溶血性試験
- ・ISO 10993-4: Biological evaluation of medical devices—Selection of tests for interaction with blood, Annex D
- ・ASTM F756-82: Standard practice for assessment of hemolytic properties of materials

#### 感作性試験

- ・医療用具及び医用材料の基礎的な生物学的試験のガイドライン
  - II. 感作性試験
- ・ISO 10993-10: Biological evaluation of medical devices—Tests for irritation and sensitization

### 管理単位ごとに保存すべき試験成績

製造段階においては、少なくとも以下の試験項目について規格値を設定し、プラスチック製医薬品容器の管理単位ごとに試験成績を保管すべきである。また、規格値の設定の根拠を示すことが望ましい。ただし、液状以外の内用剤には適用しない。

- 1) 灰化試験: 強熱残分, 重金属。必要がある場合は特定の金属含量 (鉛, カドミウムなど)
- 2) 溶出物試験: pH, 紫外吸収スペクトル, 過マンガン酸カリウム還元性物質, 泡立ち, 蒸発残留物
- 3) 細胞毒性試験
- 4) その他, 必要な事項

## 25. 分析法バリデーション

分析法バリデーションとは、医薬品の試験法に用いる分析法が、分析法を使用する意図に合致していること、すなわち、分析法の誤差が原因で生じる試験の判定の誤りの確率が許容でき

る程度であることを科学的に立証することである。分析法の能力は種々の分析能パラメーターにより表される。提案する分析法の分析能パラメーターが、試験法の規格値などを基にして設定する基準を満たしていることを実証することにより、分析法の妥当性を示すことができる。

本文に基づく分析法バリデーションは、日本薬局方に新たに収載する試験法を設定するとき、日本薬局方に収載されている試験法の改正を行うとき及び通則の規定に基づき日本薬局方に収載されている試験法に代わる試験法を設定するとき、これらの試験法で用いる分析法について行う。

分析法を日本薬局方に収載するために必要な資料

#### (1) 概要

分析法の原理の簡潔な説明、その分析法の必要性、他の分析法と比較したときの利点、バリデーションの要約などを記載する。分析法を改正する場合には、既存の分析法の限界及び新たに提案する分析法によりもたらされる利点も記載する。

#### (2) 分析法

分析法を正しく評価できるように、また、必要ならば追試を行って評価できるように、分析法を詳細に記載する。分析法には、分析の手順、標準試料の調製法、試薬・試液の調製法、留意事項、分析システムが正しく作動していることを検証する方法（例えば、クロマトグラフィーにおける分離効率の検証）、分析結果を導くための式及び測定回数などが含まれる。また、日本薬局方に規定されていない装置又は器具を用いる場合には、それについても詳細に記載する。新たに標準品を規定する場合には、その物質の物理的、化学的又は生物学的な特性値を明らかにし、試験法を記載する。

#### (3) 分析法の妥当性を示す資料

分析法が妥当なものであることを立証する資料を示す。本資料は、分析能パラメーターを求めめるための実験計画、実験データ、計算結果及び検定結果を含む。

### 分析能パラメーター (Validation characteristics)

分析法の妥当性を示すために評価が必要な典型的な分析能パラメーターの定義と評価方法の例を次に示す。

分析能パラメーターに関する用語と定義は、分析法を適用する分野により異なる。本文における用語と定義は、日本薬局方の目的に沿って一義的となるように定めたものである。評価方法の項では、分析能パラメーターを評価する方法の概略を示した。分析能パラメーターを決定する方法は、多数の方法が提唱されており、一般的に受け入れられている方法であれば、どのような方法を用いて分析能パラメーターを決定しても差し支えない。しかし、分析能パラメーターの値が決定方法に依存することもあるので、分析能パラメーターを求めめるための実験方法、実験データ及び計算方法は、可能な限り詳しく記述することが必要である。

頑健性 (Robustness) は、分析法バリデーションで検討する分析能パラメーターには含まれないが、分析法の開発段階で頑健性を検討することにより、分析法を改善し、検討結果を分析法の分析条件又は留意事項に反映させることができる。

#### (1) 真度 (Accuracy/Trueness)

定義：真度とは、分析法で得られる測定値の偏りの程度の中で、真の値と測定値の総平均との差で表される。

評価方法：分析法の真度の推定値は、室内再現精度又は室間再現精度を求めるときに得られる測定値の総平均と真の値

との差として表される。標準品の認証値又は合意された値を真の値とする。製剤の分析法の場合には、標準溶液の測定値を合意された真の値とする。

また、特異性の高い分析法であることを示すことにより、分析法の偏りが小さいことを推論できる。

得られた真度の推定値と室間 (内) 再現精度から計算される標準誤差の値から、真度の 95 % 信頼区間を計算する。この区間が 0 を含んでいることを確認するか、又は同区間の上限値及び下限値が分析法に要求される真度の基準の値の範囲内であることを確認する。

#### (2) 精度 (Precision)

定義：精度とは、均質な検体から採取した複数の試料を繰り返し分析して得られる一連の測定値が、互いに一致する程度のことであり、測定値の分散、標準偏差又は相対標準偏差で表される。

精度は、繰り返し条件が異なる 3 つのレベルで表され、それぞれ、併行精度、室内再現精度及び室間再現精度という。

##### (i) 併行精度 (Repeatability/Intra-assay precision)

併行精度とは、試験室、試験者、装置、器具及び試薬のロットなどの分析条件を変えずに、均質な検体から採取した複数の試料を短時間内に繰り返し分析するとき (併行条件) の精度である。

##### (ii) 室内再現精度 (Intermediate precision)

室内再現精度とは、同一試験室内で、試験者、試験日時、装置、器具及び試薬のロットなどの一部又はすべての分析条件を変えて、均質な検体から採取した複数の試料を繰り返し分析するとき (室内再現条件) の精度である。

##### (iii) 室間再現精度 (Reproducibility)

室間再現精度とは、試験室を変えて、均質な検体から採取した複数の試料を繰り返し分析するとき (室間再現条件) の精度である。

評価方法：はじめに、精度を検討するのに十分な量の均質な検体を確保する。溶液は均質な検体である。均質な検体が得られないときには、例えば、大量の製剤を均質とみなせるまで混合粉碎した検体、又は製剤の配合成分を均質とみなせるまで混合した検体を、均質な検体として用いる。

2 つ以上のレベルの精度を同時に評価するためには、一元配置などのような適当な実験計画の下に実験を行うとよい。このとき、分析法の精度を正しく推定するために、十分な数の繰り返し数、分析条件の水準数及び試験室数を揃える。バリデートしようとする分析法で、考えられる可能な限りの分析の変動要因について検討する。

各レベルの精度の分散、標準偏差、相対標準偏差、分散の 90 % 信頼区間及びこれに対応する標準偏差の区間を示す。分析法に要求される精度の基準の値に照らし合わせ、分析法を採用してもよいことを示す。通例、室間 (内) 再現精度の値から分析法の採否を決定する。

#### (3) 特異性 (Specificity)

定義：特異性とは、試料中に共存すると考えられる物質の存在下で、分析対象物を正確に測定する能力のことで、分析法の識別能力を表す。個々の分析法が特異性に欠ける場合には、別の試験法によりこれを補うこともできる。

評価方法：分析法を適用する試験法の目的に応じて、分析法が確実に分析対象物を確認できること、又は分析対象物の

量又は濃度を正確に測定できることを確認する。特異性は、例えば、分析対象物のみを含む試料、製剤の配合成分、類縁物質若しくは分解産物を含む検体に分析対象物を添加した試料及び分析対象物は含まず、製剤の配合成分、類縁物質若しくは分解産物のみを含む試料などの分析結果を比較することにより評価できる。不純物の標準品が得られない場合には、不純物を含有すると考えられる試料、例えば、経時変化した試料などを用いることもできる。

(4) 検出限界 (Detection limit)

定義：検出限界とは、試料に含まれる分析対象物の検出可能な最低の量又は濃度のことである。検出限界では定量できるとは限らない。

評価方法：通例、検出限界における消費者及び生産者の危険率が 5 % 以下となるように検出限界を定める。検出限界は、ブランク試料又は検出限界付近の分析対象物を含む試料の測定値の標準偏差及び検出限界付近の検量線の傾きから算出される。例えば、検出限界は、測定値が正規分布し連続な場合には、検出限界付近の検量線の傾き及びブランク試料の測定値の標準偏差から、次式により求めることができる。

$$DL = 3.3 \sigma / slope$$

DL：検出限界

$\sigma$ ：ブランク試料の測定値の標準偏差

slope：検出限界付近の検量線の傾き

クロマトグラフィーの場合には、測定値の標準偏差の代わりにノイズ・レベルを用いることができる。

分析法の検出限界が試験の規格値よりも小さいことを確認する。

(5) 定量限界 (Quantitation limit)

定義：定量限界とは、試料に含まれる分析対象物の定量が可能な最低の量又は濃度のことである。定量限界の分析対象物を含む試料の測定値の精度は、通例、相対標準偏差で表して 10 % である。

評価方法：定量限界は、ブランク試料又は定量限界付近の分析対象物を含む試料の測定値の標準偏差及び定量限界付近の検量線の傾きから算出される。例えば、定量限界は、測定値が正規分布し連続な場合には、定量限界付近の検量線の傾き及びブランク試料の測定値の標準偏差から、次式により求めることができる。

$$QL = 10 \sigma / slope$$

QL：定量限界

$\sigma$ ：ブランク試料の測定値の標準偏差

slope：定量限界付近の検量線の傾き

クロマトグラフィーの場合には、測定値の標準偏差の代わりにノイズ・レベルを用いることができる。

分析法の定量限界が試験の規格値よりも小さいことを確認する。

(6) 直線性 (Linearity)

定義：直線性とは、分析対象物の量又は濃度に対して直線関係にある測定値を与える分析法の能力のことである。このとき、必要があれば、分析対象物の量、濃度又は測定値を正

確に定義された数式により変換した値を用いてもよい。

評価方法：量（濃度）が異なる分析対象物を含有する試料を用意し、分析法に述べられている手順に従って各試料を繰り返し分析し、測定値を得る。回帰式及び相関係数から直線性を評価する。必要ならば、測定値の回帰式からの残差を分析対象物の量又は濃度に対してプロットし、特定の傾向が観察されないことを確認する。通例、5 種類の量（濃度）が異なる試料を用いる。

(7) 範囲 (Range)

定義：分析法バリデーションにおける範囲とは、適切な精度及び真度を与える、分析対象物の下限及び上限の量又は濃度に挟まれた領域のことである。直線性のある分析法の場合には、適切な精度及び真度を与え、また、直線性が成り立つ分析対象物の下限及び上限の量又は濃度に挟まれた領域のことである。

評価方法：通例、分析法バリデーションにおける範囲は、試験の規格値  $\pm 20$  % 程度でよい。範囲の上限値、下限値及び範囲の中央付近の値の試料について、精度、真度及び直線性を検討する。

分析法を適用する試験法の分類

試験法は、その目的により以下に示すように大きく 3 つのタイプに分類することができる。各タイプの試験法に適用する分析法のバリデーションに、通例、要求される分析能パラメータを表に示す。これは原則であり、評価が必要な分析能パラメータは、分析法の特性や分析法を適用する試験法の目的に依存して変わる。

タイプ I 確認試験法。医薬品中の主成分などをその特性に基づいて確認するための試験法。

タイプ II 純度試験法。医薬品中に存在する不純物の量を測定するための試験法。

タイプ III 医薬品中の成分の量を測定するための試験法。(成分には、安定剤及び保存剤などの添加剤なども含まれる。) 溶出試験法のように、有効性を測定する試験法。

表 試験法のタイプと検討が必要な分析能パラメータ

分析能パラメータ	タイプ I	タイプ II		タイプ III
		定量試験	限度試験	
真度	-	+	-	+
精度				
併行精度	-	+	-	+
室内再現精度	-	-*	-	-*
室間再現精度	-	+*	-	+*
特異性**	+	+	+	+
検出限界	-	-	+	-
定量限界	-	+	-	-
直線性	-	+	-	+
範囲	-	+	-	+

- 通例評価する必要がない。  
 + 通例評価する必要がある。  
 \* 分析法及び試験法が実施される状況に応じて、室内再現精度又は室間再現精度のうち一方の評価を行う。日本薬局方に採用される分析法のバリデーションでは、通例、後者を評価する。  
 \*\* 特異性の低い分析法の場合には、関連する他の分析法により補うこともできる。

## 分析法バリデーションで用いられる用語

### 頑健性 (Robustness)

頑健性とは、分析条件を小さい範囲で故意に変化させるときに、測定値が影響されにくい能力のことである。反応液の pH、反応の温度、反応時間又は試薬の量などの分析条件を適当な範囲で変化させ、測定値の安定性を検討する。測定値が分析条件に対して不安定な場合には、安定な測定値が得られるように分析法に改良を加える。また、頑健性の結果は、最終的な分析法において分析条件を示す数値の有効数字又は留意事項として反映させる。

### 試験室

試験室とは、試験を行う部屋、施設を意味する。本分析法バリデーションでは、試験室を変えるということは、試験者、装置及び試薬ロットなどの分析条件が変化することを意味する。

### 試験法

試験法とは、一般試験法及び医薬品各条における試験方法、例えば、純度試験、定量法などを意味する。試験法には、試料の採取方法、規格値、分析法などが含まれる。

### 生産者危険

規格を満たしている製品が、試験を行うことにより、誤って不合格と判断される確率のこと。通例、 $\alpha$  で表す。第 1 種の過誤とも言い、限度試験の場合には偽陽性率に相当する。

### 消費者危険

規格外の製品が、試験を行うことにより、誤って合格と判断される確率のこと。通例、 $\beta$  で表す。第 2 種の過誤とも言い、限度試験の場合には偽陰性率に相当する。

### 測定回数

分析法の手順の中に含まれる回数。分析法の精度を上げるために、分析法の中であらかじめ測定回数を 2 回以上に指定することがある。分析法バリデーションでは、分析法の中で定められた測定回数も含めた分析法を評価する。

分析法の精度を評価するために繰り返し分析を行うときの繰り返し数とは別のものである。

### 測定値

1 回の分析により得られる 1 個の値。

### 分析法

本文が対象としている分析法は、試料中に存在する分析対象物の量又は濃度に依存する測定値を与える分析法及び確認試験に用いられる分析法である。本文における分析法とは、試験法の分析過程を意味する。

## 26. 粉体の流動性

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。

粉体の流動性を評価するために、一般には四つの測定法又は試験法、すなわち、(1) 安息角測定法、(2) 圧縮度及び Hausner 比測定法、(3) オリフィスからの流出速度測定法、及び (4) セン断セル試験が汎用されている。また、これらの基本的測定法に関して多数の変法が用いられている。

いかなる粉体の流動性測定法であっても、実用的かつ有用で

あり、更に再現性がある感度が良く、意味のある結果が得られなければならない。しかしながら、ある一つの簡便な流動性測定法が広範囲な流動性を適切に若しくは完全に評価できるというものではない。製剤研究者や技術者の必要性に応じて、種々の見地から粉体の流動性を評価するために、複数の標準化された試験法をうまく利用することが適切な評価につながる。

### 1. 安息角測定法

安息角は、測定法のいかんにかかわらず、形成される堆積体が円すい状であると仮定した際の水平面に対する角度である。

安息角測定法は粉体の流動性を評価するために、いくつかの科学分野で用いられている。安息角は粒子間摩擦、又は粒子間の運動に対する抵抗に関係する特性値である。安息角の試験結果は、測定法に大きく依存する。本測定法では円すい形成時の試料の分離・偏析や、粉体の圧密又はエアレーションのために、実験上に困難を生じる。

#### 1.1 基本的測定法

多数の安息角測定法が提案されているが、静的安息角を測定するための最も一般的な方法は、2 つの重要な実験の変数の扱いにより次のように分類される。

- (1) 粉体を流下させる漏斗の高さを基底板に対して固定しておくか、又は堆積体が形成されるにつれて漏斗の高さを変える。
- (2) 堆積体が形成される基底板の直径を一定とする（すなわち、堆積体の直径は既知である）か、又は堆積体の形成に応じて基底板の直径を変える。

#### 1.2 基本的測定法の変法

前項の基本的測定法に加えて、以下のような変法が用いられている。

- ・排出安息角：一定の直径をもつ円板上にある過剰量の試料を容器から排出させることによって測定する。円板上に形成された円錐から、排出安息角を測定する。
- ・動的安息角：円筒（片面が透明で平らな面をもつ）内に粉体を入れ、これを一定速度で回転させる。動的安息角は円筒内で流動している粉体層の斜面が水平面との間で形成する角度として測定される。内部運動摩擦角は粉体の最上層を流下する粒子と円筒（粗い表面仕上げにされている）と一緒に回転している粒子を分離している面によって定義される。

#### 1.3 安息角に関する流動性の一般的尺度

安息角を用いて粉体の流動性を定性的に説明する際に、Carr<sup>1)</sup> による分類（表 1）は有用である。処方設計において 40～50° の安息角をもつ試料であっても、良好な結果が得られることはあるが、安息角が 50° を超えると、製造に適さないことが多い。

表 1 流動特性と対応する安息角<sup>1)</sup>

流動性の程度	安息角 (°)
極めて良好	25～30
良好	31～35
やや良好	36～40
普通	41～45
やや不良	46～55
不良	56～65
極めて不良	> 66

1.4 測定に関して留意すべき点

安息角は個々の粉体に固有な物性値ではない。すなわち、粉体の円すいを形成させるために用いた方法に大きく依存する。この点に関して、次のような重要な点が挙げられる。

- ・上方から落下してくる粉体の衝撃によって円すいの頂点がゆがむ。円すいを注意深く形成させることによって、衝撃によるゆがみは軽減される。
- ・円すいが形成される円板の性質が安息角に影響する。粉体層の上に円すいを形成させることができる「共通の基底部」を用いて円すいを形成させるのがよい。これは、円すいを形成させる粉体層を保持するための外縁部を持つ円板を用いることによって可能となる。

1.5 推奨される測定手順

粉体層を保持するための保持縁を持つ固定された円板上に安息角を形成させる。円板は振動しないようにする。対称性のある円すいを注意深く形成させるために、円すいの高さに応じて漏斗の高さを変えるのがよい。この場合、漏斗が動くので、振動しないように注意する。円すいの先端部に落下する粉体の衝撃を最小限にするために、漏斗脚部下端の高さは堆積体の頂点から約 2~4 cm の位置に保つ。対称性のある円すいを首尾よく又は再現性よく形成させることができない場合には、本法は適切ではない。円すいの高さを測定することによって、次式から安息角  $\alpha$  を求める。

$$\tan \alpha = \text{高さ} / (0.5 \times \text{円板の直径})$$

2. 圧縮度及び Hausner 比測定法

最近、圧縮度 (Compressibility Index) とこれに密接に関係する Hausner 比の測定法が粉体の流動特性を予測するための簡便で、迅速かつ一般的な方法となってきた。粉体のかさ密度、粒子径や粒子形状、表面積、含水率、付着性のすべてが測定した圧縮度に影響するので、圧縮度はこれらの粉体物性の総合的な尺度とされている。圧縮度と Hausner 比は粉体のかさ体積とタップ後のかさ体積を測定することによって求められる。

2.1 基本的測定法

圧縮度と Hausner 比の測定法にはいくつかの方法があるが、基本的な手順は、粉体の (1) 疎充てん時のかさ体積  $V_0$  及び (2) これ以上のかさ体積変化が生じなくなるまで試料をタップした後の最終かさ体積  $V_f$  を測定することである。圧縮度 (%) と Hausner 比は次式によって求められる。

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

$$\text{Hausner 比} = V_0 / V_f$$

圧縮度 (%) と Hausner 比は、疎充てん時のかさ密度 ( $\rho_B$ ) とタップ密度 ( $\rho_T$ ) の測定値を用いて、次式により求めることもできる。

$$\text{圧縮度} = 100 \times (\rho_T - \rho_B) / \rho_T$$

$$\text{Hausner 比} = \rho_T / \rho_B$$

これらの変法として、タップ中に生じるかさ体積変化に代わって、圧縮率が測定されることもある。圧縮度 (%) と Hausner 比を用いて、表 2 に示された流動性の尺度が一般的に認められている。

表 2 流動性の尺度<sup>1)</sup>

圧縮度 (%)	流動性の程度	Hausner 比
≤ 10	極めて良好	1.00 ~ 1.11
11 ~ 15	良好	1.12 ~ 1.18
16 ~ 20	やや良好	1.19 ~ 1.25
21 ~ 25	普通	1.26 ~ 1.34
26 ~ 31	やや不良	1.35 ~ 1.45
32 ~ 37	不良	1.46 ~ 1.59
◆ ≥ 38◆	極めて不良	> 1.60

2.2 測定に関して留意すべき点

圧縮度 (%) と Hausner 比は個々の粉体に固有な特性値ではない。すなわち、これらは用いた測定法に依存する。(1) 疎充てん時のかさ体積  $V_0$ 、(2) 最終かさ体積  $V_f$ 、(3) 疎充てん時のかさ密度  $\rho_B$ 、及び (4) タップ密度  $\rho_T$  の測定に影響する、次のようないくつかの重要な点が指摘されている。

- ・用いたメスシリンダーの直径
- ・タップ密度を得るための粉体のタップ回数
- ・試験に用いた粉体の質量
- ・タップ中のメスシリンダー内における粉体試料の回転

2.3 推奨される測定手順

100 g の試料を用いて 250 mL のメスシリンダーによって行う。これより少量であってもよいが、用いた試料量及びメスシリンダーの容積を結果と共に記載しておく。3 回の測定値の平均を用いることが望ましい。

3. オリフィスからの流出速度測定法

粉体の流出速度は多くの因子に依存するが、そのうちのいくつかは粒子自体の特性に関係しており、また他のいくつかは測定法に関係する。オリフィスからの粉体の流出速度は、粉体の流動性のより有効な尺度であるとされてきた。ここで特に重要なことは、自由流動性のある試料であっても脈動型の流動パターンが観察されるので、流出を連続的にモニターすることが有用であるということである。また、容器が空になる際も流出速度の変化がみられる。これまでにオリフィス径、粒子径及び粒子密度に対する流出速度に関するいくつかの実験式が提案されているが、オリフィスからの流出速度の測定は、自由流動性のある粉体に関してのみ有用である。

オリフィスからの流出速度は、一般には多種類の容器 (円筒状容器、ファネル、ホッパー) のいずれにおいても、これらから流出する試料の単位時間当たりの質量として測定される。流出速度の測定は間歇的又は連続的に行うことができる。

3.1 基本的測定法

オリフィスからの流出速度を測定する際に最も共通する問題は、三つの重要な実験的変数に基づいて次のように分類できる。

- (1) 粉体を入れた容器の種類。一般的な容器は円筒状容器、ファネル又はホッパーである。
- (2) 用いたオリフィスの大きさと形状。オリフィス径とその形状は、粉体の流出速度を測定する際の重要な因子である。
- (3) 流出速度の測定法。流出速度は、ある種の記録装置が付属した電子天秤を用いて連続的に測定することができる。また、流出速度は、不連続な試料についても個別に測定することができる (例えば、100 g の粉体がオリフィスを通過するのに要する 0.1 秒単位までの時間、又は 10 秒間にオリフィスを



通過する 0.1 g 単位までの粉体の質量)。

### 3.2 基本的測定法の変法

質量基準又はかさ体積基準のいずれの流出速度も測定することができる。質量基準速度の方が測定しやすいが、錠剤機の臼中への粉体の充てんはかさ体積基準であるので、この場合にはかさ体積基準の流出速度を測定することが望ましい。高密度の試料では大きな測定値を与える。

### 3.3 オリフィスからの流出速度に関する流動性の一般的な尺度

流出速度は用いた測定法に極めて大きく依存するので、一般的な尺度はない。

### 3.4 測定に関して留意すべき点

オリフィスからの流出速度は、個々の粉体に固有な物性値ではない。これは用いた方法に極めて大きく依存する。これらの方法に影響する、次のようないくつかの重要な問題点が指摘されている。

- ・オリフィス径と形状
- ・容器の材質（金属、ガラス、プラスチック）
- ・容器内での粉体層の直径と高さ

### 3.5 推奨される測定手順

オリフィスからの流出速度測定は、ある程度の流動性を持つ粉体のみに用いることができる。したがって、付着性粉体には用いることができない。粉体層の高さがオリフィス径より十分に大きければ、流出速度は実質的には粉体層の高さには関係しない。円筒状容器は流出にほとんど影響しないので、容器としてこれを用いる。

粉体層の高さが円筒状容器の直径の 2 倍未満の場合には、粉体の流出速度はしばしば増加する。オリフィスの形状は円形とし、円筒状容器は防振状態とする。円筒状容器の寸法に関する一般的な指標は次のとおりである。

- ・オリフィス径 > 粒子径の 6 倍
- ・円筒状容器の直径 > オリフィス径の 2 倍

容器としてホッパーを用いるのは適切であり、製造に際しての流出をよく表している。また、ファネル、特に軸管を持つものについては、流出速度は軸管と粉体間の摩擦と同様に、軸管の直径と長さによって決まるので、これを用いるのは得策ではない。円すいの先端を切断したものもよいが、流出は粉体 - 壁面間の摩擦係数に影響されるので、適切な材質を選択することが重要である。

円筒状容器内のオリフィスについては、粉体層内での流動パターンをより確実にするために、口径を変えられるような機能を持つ平面状の底板を用いる。流出速度は間歇的又は連続的に測定できる。電子天秤を用いた連続測定は、流出速度の変動をより効果的に検出することができる。

## 4. せん断セル法

粉体の流動性をより完全かつ正確に定義した評価ができる種々の粉体せん断試験器や方法が開発されている。せん断セル法は医薬品粉体の研究において広範囲に用いられている。本法によれば、せん断応力 - せん断ひずみの関係を表す破壊包絡線、内部摩擦角、非限界降伏力、引っ張り強度、フローファクターや、その他の流動性指数のような種々の 2 次的パラメーターを含む広範囲なパラメーターが得られる。また、本法では実験上のパラメーターをより正確にコントロールすることができるので、流動特性は圧密荷重、時間、その他の環境条件の関数として測定することもできる。

### 4.1 基本的測定法

せん断セルの第 1 のタイプは、せん断セルリングの下部の固定部分と上部の可動部分との間でせん断面を形成させて、水平方向に引っ張り破断する円筒型せん断セルである。この方法では、所定の手順に従ってせん断セル内の粉体層を圧密した後、上部リングを移動させることによって粉体層をせん断するのに要する力を測定する。一方、第 2 のタイプである環状型せん断セルは試料量が少なく済むなど、円筒型せん断セルを上回るいくつかの利点がある。しかし、設計上、リングの内壁面近くにある試料の方がそれより内側の部分にある試料より多くせん断されるので、粉体層が均一にせん断されないという欠点がある。第 3 のタイプのせん断セル（平板型）は、下部の固定した粗な面と上部の粗な可動面との間で薄いサンドイッチ状の粉体層を形成している。

いずれのせん断セル法も利点と欠点を持っているが、一般にせん断セル法の大きな利点は、実験的により制御しやすいことである。しかし、本法は一般に測定に際して長時間を要し、また多量の試料と熟練が必要である。

### 4.2 推奨される事項

本法では利用できる装置や実験操作は多種多様であるので、特に標準的な方法はない。せん断セル法を用いた流動性の評価の結果には、用いた装置と方法をすべて記載しておく。

## 文 献

- 1) Carr, R.L.: Evaluating flow properties of solids. *Chem. Eng.*, 72: 163-168 (1965).

## 27. ペプチドマップ法

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。

### 目的と範囲

ペプチドマップ法はたん白質医薬品、特にバイオテクノロジー - 応用医薬品の確認試験の一種である。本法はたん白質を化学的又は酵素的に処理してペプチド断片とし、その断片を再現性よく分離確認するもので、相補的 DNA 配列の読み違い若しくは点変異などによって生じる 1 個のアミノ酸の変化をも確認できる試験法である。標準品/標準物質について同様に処理したものと比較することで、たん白質の一次構造の確認、構造上の変化の有無の検出、製造工程の恒常性及び遺伝子安定性の評価を行うことが可能である。たん白質はそれぞれ固有の特性を有しており、化学的、分析学的アプローチによって十分に特異性のあるペプチドマップが可能になるように、当該たん白質の特性についてよく理解しておかなければならない。

ここでは、目的たん白質の特性解析、組換えたん白質生産のための遺伝子発現構成体の安定性及び製造工程全体の恒常性の評価、たん白質の同一性や安定性の評価、若しくはたん白質の変異の検出を目的として、本法を適用する際の手引きを記す。ペプチドマップ

ペプチドマップ法にはどのようなたん白質にも適用可能な一般的な操作法はない。しかし、個々のたん白質に応じた特異的なマップの設定は可能である。ペプチドマップに関する解析技術は現在でも急速に進歩しつつあるが、広く認められている常法がいくつか存在する。各条においては、目的に応じてこれら

の方法の変法が規定されることもある。

ペプチドマップはたん白質の指紋（フィンガープリント）とみなすことができ、酵素的又は化学的処理を受けた結果生成した最終分解産物であり、当該たん白質に関する包括的な情報を与える。本法は以下の主な 4 段階の操作からなる：たん白質が製剤成分の一部である場合には分離精製；ペプチド結合の選択的切断；得られたペプチドのクロマトグラフィーによる分離；各ペプチドの分析と確認。試料は標準品/標準物質と同様に消化、分析する。化学的な切断剤に比べてエンドプロテアーゼ（例えばトリプシン）のような酵素を用いればより完全な切断が可能である。ペプチドマップはたん白質を識別するのに十分な種類のペプチド断片を得るべきである。断片の数が多すぎると多くのたん白質が類似したプロフィールを示してしまい、かえってその特異性が失われる場合もある。

#### 分離と精製

たん白質の分離及び精製は、試験を妨害する添加剤やたん白質賦形剤を含む原薬及び製剤を分析する場合に必要であり、必要に応じて各条で規定する。製剤からたん白質を分離・精製した場合は回収率の定量性を検証しておく必要がある。

#### ペプチド結合の選択的切断

ペプチド結合を切断する手段はたん白質試料の種類により異なる。用いる切断剤は切断のタイプ（酵素的又は化学的）、及びそれぞれのタイプに存在する切断剤の種類に応じて選択される。いくつかの切断剤とその特異性を表 1 に示す。この表は、切断剤すべてを網羅しているということではなく、他の切断剤が適切と認められたときには追加される。

表 1 切断剤の例

種類	試薬	特異性
酵素法	トリプシン (EC 3.4.21.4)	アルギニン、リジンの C 末端側
	キモトリプシン (EC 3.4.21.1)	疎水性アミノ酸(ロイシン、メチオニン、アラニン、芳香族アミノ酸)の C 末端側
	ペプシン (EC 3.4.23.1 & 2)	非特異的消化
	リジルエンドペプチダーゼ (Lys-C エンドペプチダーゼ) (EC 3.4.21.50)	リジンの C 末端側
	グルタミンエンドペプチダーゼ ( <i>S. aureus</i> 株 V8 由来) (EC 3.4.21.19)	グルタミン酸、アスパラギン酸の C 末端側
	ペプチジル-Asp メタロエンドペプチダーゼ (エンドプロテアーゼ Asp-N) (EC 3.4.24.33)	アスパラギン酸の N 末端側
	クロストリパイン (EC 3.4.22.8)	アルギニンの C 末端側
化学法	臭化シアン	メチオニンの C 末端側
	2-ニトロ-5-チオシアノ安息香酸	システインの N 末端側
	o-ヨードソ安息香酸	トリプトファン、チロシンの C 末端側
	希酸	アスパラギン酸、プロリン
	BNPS-スカトール	トリプトファン

**試料の前処理** たん白質の大きさや形状によっては特別な前処理を行う必要がある。モノクローナル抗体についてはあらかじめ H 鎖と L 鎖に分離する必要がある。分子量が 100000

ダルトン以上のたん白質の切断剤としてトリプシンを用いる場合には、リジン残基をあらかじめシトラコニル化若しくはマレイル化しておかないと多種類のペプチド断片が生成してしまう。

**切断剤の前処理** 特に酵素系の切断剤については、マップの再現性を維持するために精製を目的とした前処理を行う必要がある場合がある。例えばトリプシンを用いる際には、混在するキモトリプシンを不活化するためにトシル-L-フェニルアラニクロロメチルケトンで処理する必要がある。高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によるトリプシンの精製、若しくはゲル支持体上への酵素の固定化などの方法も、たん白質試料が少量の場合に効果的である。

**たん白質の前処理** 試料濃度が低い場合など試料の濃縮が必要な場合があり、また製剤の処方に用いる添加剤や安定化剤がマッピングの操作を妨害する場合、妨害物質をたん白質から分離する操作が必要な場合がある。前処理に用いる物理的方法として限外ろ過、カラムクロマトグラフィー、凍結乾燥が挙げられる。また、酵素がたん白質の切断部位に接近できるようにするため、たん白質の折りたたみ構造を解きほぐす目的で、例えば変性剤（例えば尿素）を添加したり、あらかじめジスルフィド結合を還元し、アルキル化することがしばしば必要となる。

トリプシンを用いる場合に、非特異的切断、脱アミド化、ジスルフィド結合の異性化、メチオニン残基の酸化、ペプチドの N 末端グルタミンの脱アミド化によるピログルタミル基の生成、などの酵素反応中に起こる副反応によりマップが不明瞭になることがある。更に、トリプシンの自己消化によりピークが生じることもあるが、自己消化に起因するピークのピーク強度（ピーク面積又はピーク高さ）は用いるトリプシンと試料たん白質の比率に依存する。酵素の自己加水分解を避けるには、酵素が活性を示さないように、至適 pH とは異なる pH（例えばトリプシンでは pH 5）で酵素溶液を調製し、使用時に切断反応に用いる緩衝液で更に希釈調製するとよい。

**至適消化条件の設定** たん白質の消化の程度と効率に影響を及ぼす因子は、化学的又は酵素的切断に影響する因子そのものである。

**pH** 消化反応液の pH は用いる切断剤が働くのに最適と考えられる値に調整する。例えば、臭化シアンを切断剤に用いる場合は、強酸性条件（pH 2、ギ酸）が必要であるが、トリプシンを用いる場合は弱アルカリ条件（pH 8）が最適である。一般に、反応液の pH は、反応中に試料たん白質の化学的特性を変化させるものであってはならないし、切断反応の過程で変動してはならない。

**温度** ほとんどの切断反応は 25 ~ 37°C が適当であるが、副化学反応が最も少ない反応温度を選択する。反応温度が上昇するとたん白質によっては変性を受けやすいものもあるので、反応液の温度はたん白質の種類によって決定する必要がある。例えば、組換えウシソマトロピンは高温では消化反応中に沈殿するため、消化は 4°C で行う。

**反応時間** 十分な量の試料たん白質が入手可能な場合には、再現性のあるマップを得るため、かつ不完全な消化を避けるため、至適反応時間を検討する。消化の時間を 2 ~ 30 時間の間で変化させ、例えばトリプシン処理の場合は、生じたマップを妨害しない酸の添加か凍結により反応を止める。

**切断剤の量** 反応時間を適度に短く（すなわち 6 ~ 20 時間）するために、通常は過剰量の切断剤を用いるが、マップの

クロマトグラムパターンへの影響を避けるために、切断剤の使用は最少量に留める。たん白質とプロテアーゼの比率は 20:1 から 200:1 が一般的である。切断剤は最適な切断を得るため 2 回又はそれ以上の回数に分けて加えることもある。ただし、最終反応液量はペプチドマップ法におけるその後の操作（分離操作）を容易にするため、できるだけ小さくする。後の分析に障害となる分解生成物を区別するために、試料たん白質以外のすべての使用試薬を用いて空試験を行う。

#### クロマトグラフィーによる分離

多くの方法がマッピングにおけるペプチド分離に利用される。分離法は試験するたん白質に応じて選択する。ペプチドの分離に利用される効果的な方法を表 2 に示す。ここでは最も広く用いられている逆相分配型高速液体クロマトグラフィー (RP-HPLC) をクロマトグラフィーによる分離手法の例として示す。

表 2 ペプチドの分離方法

逆相分配型高速液体クロマトグラフィー (RP-HPLC)
イオン交換クロマトグラフィー (IEC)
疎水的相互作用クロマトグラフィー (HIC)
ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (PAGE), 非変性
SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS-PAGE)
キャピラリー電気泳動 (CE)
高圧ろ紙クロマトグラフィー (PCHV)
高電圧ろ紙電気泳動 (HVPE)

溶媒や移動相の純度は HPLC による分離において極めて重要な因子である。RP-HPLC では入手可能な市販の HPLC 用溶媒や水が推奨される。グラジエント法を用いて分離する場合、単一溶媒より混合溶媒において溶存ガスの溶解性が低いと、ガスが酸化し問題を生じる場合がある。このような場合は、減圧や超音波による攪拌が溶存ガスを除去する有効な操作法として汎用される。溶媒中の固形物が HPLC 系に入ると、ポンプのバルブシールの損傷、分離用カラムの先端の詰まりの原因になる。ポンプの前及び後のろ過も推奨される。

**分離用カラム** 分離用カラムは個々のたん白質に応じて経験に基づき選択する。孔径 10 nm 又は 30 nm のシリカ担体のカラムが分離に適している。小さなペプチドの分離には、直径 3 ~ 10  $\mu\text{m}$  の全多孔性シリカ粒子にオクチルシランが化学的に結合した充てん剤又は直径 3 ~ 10  $\mu\text{m}$  の多孔性シリカ粒子又はセラミックの微粒子にオクタデシルシランが化学的に結合した充てん剤は、直径 5 ~ 10  $\mu\text{m}$  の全多孔性シリカ粒子にブチルシランが化学的に結合した充てん剤より有効である。

**溶媒** 最も一般的に用いられる溶媒は水とアセトニトリルの混液に 0.1 % 未満のトリフルオロ酢酸を加えた溶液である。粘度が過度に上昇しない限り、必要に応じてペプチドの溶解性を高めるために 2-プロパノール又は 1-プロパノールを加えてもよい。

**移動相** pH を 3.0 ~ 5.0 の範囲で変えることにより、酸性アミノ酸残基（例えばグルタミン酸及びアスパラギン酸）を含むペプチドの分離を改善できるので、pH の選択において適応範囲の広いリン酸緩衝液が移動相によく用いられる。リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、酢酸アンモニウム、リン酸の pH 2 ~ 7 (ポリマー担体のカラム充てん剤ではそれ以上の pH でも使用できる) の溶液もアセトニトリルによるグラジエント法と組み合わせて用いられる。トリフルオロ酢酸を含むア

セトニトリルも非常によく使用される。

**グラジエント法の選択** 直線、非直線若しくは段階的グラジエントを用いることができる。複雑な混合物を分離するには濃度勾配の緩やかなグラジエントが推奨される。マーカーピークとなる 1 ~ 2 個のピークを明確に分離するのに最適なグラジエントを選択する。

**アイソクラティック法の選択** 単一の移動相を用いるアイソクラティック HPLC システムは、簡便でありかつ検出器の感度の向上が期待できるためによく用いられる。ピーク一つ一つについて明瞭な分離を得るように移動相の組成を決めることは、時として困難なことがある。移動相の組成比や pH のわずかな変化がペプチドマップのピークの保持時間に大きく影響するような移動相は、アイソクラティック HPLC システムでは用いてはならない。

**その他のパラメーター** 良好な再現性を得るためには、通常カラムの温度を制御する必要がある。移動相の流速は毎分 0.1 ~ 2.0 mL、ペプチドの検出は UV 検出器を用いて 200 ~ 230 nm の測定波長で行う。その他の検出法も利用されている（例えば、ポストカラム誘導体化法）が、UV 検出法より頑健性の点で劣り、また適用範囲も狭い。

**システム適合性** この項には試験法の全体にわたる性能を評価する方法を記述する。システム適合性の判定基準は、得られるデータの解釈と適否の決定に影響を及ぼす重要な試験パラメーターの特定に基づく。これらの重要なパラメーターはペプチドの消化とペプチド断片の分析をモニターする基準でもある。試料と全く同一に処理した標準品/標準物質との比較は、消化反応の終了を知る指標になる。システム適合性の判定基準を設定するために、試料と併行して標準品/標準物質を使用することが重要である。更に、比較のために標準品/標準物質から得たクロマトグラムの実例を付けるべきである。その他の指標として、目視によるたん白質又はペプチドの溶解性の検査、未切断たん白質が存在しないことの確認、消化の程度に依存して生成するペプチド断片の測定などがある。ペプチド分析のシステム適合性として重要なパラメーターは、ペプチドの分離方法及び検出方法並びにデータ解析に関する要求に依存する。

ペプチドマップ法を確認試験として用いる場合、システム適合性として選択性及び精度が重要である。たん白質の同一性の確認試験においては、変異たん白質の存在の確認の場合と同様に、試料たん白質のペプチドマップのペプチド断片を標準品/標準物質のペプチドマップのそれと比較することにより、既知の一次構造との一致を証明したり、変異たん白質の存在を確認する。ペプチドの分離度を測定するためには、試料たん白質の代わりに標準品/標準物質の消化物を利用することができる。変異たん白質の検討には、変異を生じたペプチド部分が特にマップ上で分離が不十分な領域に存在する場合、変異たん白質と標準品/標準物質との一定混合物の比較分析が有効である。パターンの一一致度の指標としては、検出される主要ペプチド断片の数が用いられる。各ペプチド断片のパターンの一一致度はペプチド断片のピークの分離度から最もよく判定できる。クロマトグラフィーで使用される各種のパラメーター（例えばピーク間の分離度、ピークの最大幅、ピーク面積、テーリングファクター、カラム効率）がペプチドの分離度の決定に利用できる。試験するたん白質及び用いる分離法によっては、一つ又は複数のペプチドの分離を適合性の条件としてもよい。

標準品/標準物質の消化物について試料と同一の条件で繰り返し分析することによって、試験精度の基準値が得られると共にペプチドの回収率を求めることができる。一般に試料たん白質のペプチド断片の回収率は、内標準物質又は外標準物質として添加したペプチドを用いて得られる。精度は相対標準偏差(RSD)で表される。回収率や精度は常に一定ではないので、システム適合性ではその両者についての限度値を設定しなければならない。これらの限度値は、試料たん白質に特有なものであり、各条ごとに規定されることになる。

判定方法 まず、相対保持時間、ピーク強度、ピークの数、全体の溶出パターンなどを視覚的に比較する。次に、ピーク強度比の数学的分析、更に試料の消化物及び標準品/標準物質の消化物の1:1(v/v)混合液のクロマトグラムのプロフィールを比較して、一致することを確認する。試料と標準品/標準物質のそれぞれの消化物のすべてのピークが同じ相対保持時間及び同じピーク強度比を示すことにより、試料と標準品/標準物質との同一性が確認される。

試料と標準品/標準物質との間で明らかに異なる相対保持時間を示したピークが、上記の1:1混合液では単一ピークとしてみられた場合は、システムの変動性を示している。1:1混合液でピークが分離するときは、それぞれのピークのペプチド断片が同一ではないことの証拠となる。1:1混合液中のあるピークが、試料及び標準品/標準物質消化液中のそれに相当するピークに比べ明らかにブロードならば、異なるペプチドの存在を示している可能性がある。ペプチドマップ分析のためのコンピューター用パターン認識ソフトウェアの利用が提案され、適用されているが、ソフトウェアの検証に問題があり、当面は公定法として採用することはできない。その他、計算式、数学的モデル、又はパターン認識による自動化の試みが既に行われている。例えば、赤外吸収スペクトルやダイオードアレイ UV スペクトルによるペプチドの確認の自動化が挙げられる。しかしこれらの方法には、分解能が不十分な場合、ペプチド断片間の分離が不完全な場合、若しくは標準品/標準物質と試料の消化断片間にピーク強度に差がある場合において、限界が存在する。

ペプチドマップにおいて正確に同定された特定のピークについては、ピークの保持時間とピーク面積又はピーク高さに関して数値を比較することができる。ピーク面積は、ピーク面積積分法がベースラインの変動の影響を受けやすく誤差を生じやすいことさえ考慮すれば、変動の比較的小さいピークを内標準として利用して計算することができる。代わりに、試料のすべてのペプチド断片のピーク高さの合計に対する各ピーク高さの比率を算出し、標準品/標準物質で得られる該当ピークの比率と比較することもできる。トリプシンの自己消化の可能性はブランクのペプチドマップ、すなわちブランクの溶液をトリプシン処理した際得られるペプチドマップから確認できる。

ペプチドマッピング法の適格性を示すために最低限必要な要件は、試験条件の管理のためのシステム適合性試験を含む試験法が設定され、その適格性が証明されていることである。一般的には開発の初期段階においては、たん白質のペプチドマッピングの適格性を示すことのみで十分である。しかし、たん白質性医薬品の開発を進め、規制当局へ承認申請するためには、当該たん白質について意図したとおりにペプチドマップを得ることができることを保証するような、試験操作に関する検証を含

めた方法の妥当性に関する追加的資料が必要な場合もある。

#### ペプチドの分析と確認

この項は、規制当局へ承認申請を行うために医薬品の開発途上においてペプチドマッピングを用いる上での手引きである。

ペプチドマップを定性試験の手段として利用する場合には、個々のペプチドピークを完全に解析する必要はない。しかし、規制当局に承認申請する場合に必要なペプチドマップ法の検証には、個々のペプチドピークについて厳密な確認が必要である。ピークについての確認方法には、各ピークの N 末端アミノ酸配列分析とアミノ酸組成分析の組み合わせによる方法から質量分析法(MS)まで様々である。

N 末端アミノ酸配列分析法とアミノ酸組成分析法の組み合わせを解析に利用する場合には、ペプチドの分離スケールを上げる。スケールアップは時としてペプチドピークの分離能に影響を及ぼすので、その際分離度が低下しないことを実験的に確かめておく必要がある。特定のペプチドのピークに相当する画分を分取し、減圧濃縮し、必要ならば再度クロマトグラフィーで分離する。ペプチド断片のアミノ酸分析はペプチドの大きさによって制限を受ける。N 末端がブロックされている場合にはアミノ酸配列分析を始める前にその除去が必要となる。カルボキシペプチダーゼ処理とMALDITOF(Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight)-MS(マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析法)による検出を組み合わせた C 末端アミノ酸配列分析法も各ピークの解析のために利用できる。

質量分析法によるアミノ酸配列分析では、分離したペプチドを直接測定装置に導入するか、又はオンライン液体クロマトグラフィー/質量分析法(LC-MS)を利用して構造を分析する。一般にエレクトロスプレー質量分析法、MALDITOF 質量分析法や FAB(Fast Atom Bombardment)イオン化質量分析法が利用される。修飾たん白質のアミノ酸配列や修飾アミノ酸の決定には、タンデム質量分析法(MS/MS)も利用されている。

たん白質試料の還元前後における消化物のマスペクトルを比較することにより、ジスルフィド結合の形成にあずかるチオール基を含むペプチドのジスルフィド結合を同定することができる。

ペプチドマップで一次構造が明確に証明できない部分がある場合には、更に詳細なペプチドマップが必要な場合もある。ペプチドマップ法によってたん白質の一次構造を解析する場合、理論たん白質構造と少なくとも 95% が一致することを目標とする。

## 28. 保存効力試験法

保存効力試験法は、多回投与容器中に充てんされた製剤自体又は製剤に添加された保存剤の効力を微生物学的に評価する方法である。製剤に試験の対象となる菌種を強制的に接種、混合し、経時的に試験菌の消長を追跡することにより、保存効力を評価する。

なお、医薬品 GMP に対応するために、又は単に生菌数を抑制する目的のためだけに、保存剤を使用してはならない。保存剤は、それ自体毒性のある物質でもある。それゆえ、ヒトへ

の安全性に影響を及ぼすような量を製剤に添加してはならず、保存剤の添加量を可能な限り少なくする配慮が必要である。本試験は、一般に製剤の処方設計段階や定期的な保存効力の検証などに適用され、ロットの出荷判定試験としては行わないが、最終容器に詰められた製剤中の保存剤の効果は、製剤の有効期間にわたって検証しなければならない。

### 1. 製剤とそのカテゴリ

本試験を行うために、製剤を2つのカテゴリに分類する。カテゴリⅠは水溶性の基剤又は溶剤を用いて作られたもの、カテゴリⅡは非水溶性の基剤又は溶剤を用いて作られたものである。なお、水中油型基剤を用いて作られたものはカテゴリⅠに、油中水型基剤を用いて作られたものはカテゴリⅡに含まれる。

カテゴリⅠは、剤形によって3群に細分類する。

カテゴリⅠA：注射剤及び無菌の非経口剤。

カテゴリⅠB：非無菌の非経口剤。

カテゴリⅠC：経口液剤（用時溶解又は懸濁して用いるシロップ剤を含む）。

カテゴリⅡ：非水溶性の基剤又は溶剤を用いて作られた製剤で、カテゴリⅠに記載しているすべての剤形を含む。

### 2. 試験菌株と培地

以下の菌株、若しくはこれらと同等と考えられる菌株を使用する。

*Escherichia coli* ATCC 8739, NBRC 3972

*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, NBRC 13275

*Staphylococcus aureus* ATCC 6538, NBRC 13276

*Candida albicans* ATCC 10231, NBRC 1594, JCM 2085

*Aspergillus niger* ATCC 16404, NBRC 9455

これらの試験菌は、製剤の製造、使用若しくは保存中に人や環境から混入するおそれのある微生物を代表し、また、日和見感染病原体である。これらの指定菌株に加えて、製剤の性質により混入して増殖するおそれのある微生物を試験菌株として使用した方がよい。試験菌株は、微生物保存機関から入手後、新鮮培地で植え継ぐごとに1継代と定義し、5継代以内のものを用いる。試験菌は混合せず、それぞれ単独に製剤に混入して試験する。接種菌の培養は、カンテン平板培養若しくは液体培養のいずれかを採用する。

カンテン平板培養：上記5種の菌株をそれぞれカンテン平板培地又はカンテン斜面培地の表面に接種して培養する。カンテン培地としては、細菌の場合はソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地を、真菌の場合はサブロー・ブドウ糖カンテン培地、グルコース・ペプトンカンテン培地又はポテト・デキストロースカンテン培地のいずれかを使用する。細菌の場合は30～35℃で18～24時間、*C. albicans*は20～25℃で40～48時間、*A. niger*は20～25℃で1週間又は十分な孢子が形成されるまで培養する。これらの培養菌体を白金耳等で無菌的に採取し、滅菌生理食塩液若しくは0.1%ペプトン食塩液に浮遊させ、約 $10^6$ 個/mLの生菌を含む浮遊液を調製する。*A. niger*の場合には、ポリソルベート80を0.05%の割合で添加した滅菌生理食塩液又は0.1%ペプトン食塩液に浮遊させ、約 $10^6$ 個/mLの孢子を含む浮遊液を調製する。これらの浮遊液を接種菌液として使用する。

液体培養：上記4種（*A. niger*は除く）の菌株をそれぞれ

適当な液体培地に培養後、遠心分離して培地を除く。菌体は滅菌生理食塩液若しくは0.1%ペプトン食塩液で洗浄して、同じ溶液で約 $10^6$ 個/mLの生菌若しくは孢子を含む接種菌液を調製する。

上記5種以外の菌株を培養する場合は、当該菌株の生育に適した培地を選んで使用することができる。浮遊液の調製もその菌に適した方法を採用する。カンテン平板培養法と液体培養法のいずれにおいても、得られた接種菌液は24時間以内に使用する。2時間以内に被検体に接種できない場合には、冷蔵庫に保存する。接種菌液中の菌数を使用直前に計測し、得られた菌数値より接種直後における製剤1mL(g)当たりの理論菌数を算出する。

### 3. 試験手順

#### 3.1 カテゴリⅠ製剤

製剤を含む容器5個のそれぞれの中に接種菌液を無菌的に注入し、均一に混合する。製剤の容器中に菌液を無菌的に混合し難いとき、又は製剤量が少ない場合には、滅菌した別の容器に試験に必要な十分な量の製剤を無菌的に移して接種菌液を混合する。非無菌製剤の場合、これらに加えて菌を接種しない製剤を対照として保存し、生菌数（細菌数及び真菌数）を測定する。菌液を製剤中に均一に混合するために、滅菌した注射針、スパテル、ガラス棒などを使用できる。混合する接種菌液の量が製剤の1/100量を超えてはならない。通常、製剤1mL又は1g当たり $10^5 \sim 10^6$ 個の生菌数になるように接種、混合する。これらの容器を遮光下で20～25℃に保存し、0、14及び28日目に被検製剤から1mL又は1gをとり生菌数を測定する。上記の期間中、混合試料に顕著な変化（例えば、色調の変化や異臭の発生）が観察されたときは記録し、当該製剤の保存効力について評価検討する。生菌数の経時的な変化は、試験開始時の菌数を100とした百分率で表される。生菌数測定は、原則として「微生物限度試験法」に記載されているカンテン平板混濁法による。なお、この場合、発育阻止物質の確認試験を行い、その影響を除去しなければならないときは、試料溶液の調製に用いる緩衝液や液体培地並びにカンテン培地に効果的な不活化剤を添加することができる。ただし、不活化剤が微生物の増殖に影響を与えないという確認が必要である。保存剤や製剤そのものの存在が生菌数測定に影響し、かつ適当な不活化剤のない場合は、「微生物限度試験法」に記載されているメンブランフィルター法により生菌数を測定する。

#### 3.2 カテゴリⅡ製剤

カテゴリⅠで示された手順と同様に行うが、試験菌を製剤と均一に混和する場合及び混合試料中の生菌数を測定する場合に、特別の手技と配慮が要求される。

半固形の軟膏基剤製品では、試料を45～50℃に加熱して油状とし、浮遊液を加えて滅菌ガラス棒又はスパテルで接種菌を均一に分散させる。均一に混合されるように、界面活性剤を加えてもよいが、添加される界面活性剤が接種菌の生残性や増殖性に影響を与えず、かつ、製剤の保存効力を増強させないことを確認する必要がある。生菌数測定のために被検製剤を緩衝液や液体培地に均一に混合するときも、界面活性剤や乳化剤を添加することが望ましいこともある。特に、半固形軟膏製剤や油性製剤などに接種された微生物を液体培地中に均一に分散させるには、ソルビタンモノオレイン酸エステル、ポリソルベート80、レシチンなどを使用するとよい。これらは汎用さ

れている保存剤の多くを不活化したり、中和させる作用がある。

#### 4. 判定

保存効力の判定は、表 1 に従う。表 1 に記されている試験結果が得られた場合、保存効力があると判定する。なお、無菌製剤に接種菌以外の菌が発見されたときは、重大な微生物汚染が起こっている可能性が強く、試験操作上又は製造管理上の注意を要する。また、非無菌製剤中の汚染菌数が、参考情報収載の「非無菌医薬品の微生物学的品質特性」に定める菌数を超える場合にも、試験操作上又は製造管理上の注意を要する。

表 1 製剤区分別判定基準

製剤区分	微生物	判定基準	
		14 日後	28 日後
カテゴリー I A	細菌	接種菌数の 0.1 % 以下	14 日後のレベルと同等若しくはそれ以下
	真菌	接種菌数と同レベル若しくはそれ以下	接種菌数と同レベル若しくはそれ以下
カテゴリー I B	細菌	接種菌数の 1 % 以下	14 日後のレベルと同等若しくはそれ以下
	真菌	接種菌数と同レベル若しくはそれ以下	接種菌数と同レベル若しくはそれ以下
カテゴリー I C	細菌	接種菌数の 10 % 以下	14 日後のレベルと同等若しくはそれ以下
	真菌	接種菌数と同レベル若しくはそれ以下	接種菌数と同レベル若しくはそれ以下
カテゴリー II	細菌	接種菌数と同レベル若しくはそれ以下	接種菌数と同レベル若しくはそれ以下
	真菌	接種菌数と同レベル若しくはそれ以下	接種菌数と同レベル若しくはそれ以下

#### 5. 培地等

保存効力試験用の培地等を以下に掲げる。他の培地等でも類似の栄養成分を含み、かつ、試験対象となる微生物に対して類似の選択性や増殖性を持つものは使用して差し支えない。

##### 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 g
ダイズ製ペプトン	5.0 g
塩化ナトリウム	5.0 g
カンテン	15.0 g
水	1000 mL

全成分を混和し、121 °C で 15 ~ 20 分間高圧蒸気滅菌する。滅菌後の pH : 7.1 ~ 7.3.

##### サブロー・ブドウ糖カンテン培地

ペプトン (肉製及びカゼイン製)	10.0 g
ブドウ糖	40.0 g
カンテン	15.0 g
水	1000 mL

全成分を混和し、121 °C で 15 ~ 20 分間高圧蒸気滅菌する。滅菌後の pH : 5.4 ~ 5.8.

##### GP (グルコース・ペプトン) カンテン培地

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

全成分を混和し、121 °C で 15 ~ 20 分間高圧蒸気滅菌する。滅菌後の pH : 5.6 ~ 5.8.

##### ポテト・デキストロースカンテン培地

ポテトエキス	4.0 g
ブドウ糖	20.0 g
カンテン	15.0 g
水	1000 mL

全成分を混和し、121 °C で 15 ~ 20 分間高圧蒸気滅菌する。滅菌後の pH : 5.4 ~ 5.8.

##### 0.1 % ペプトン食塩液

ペプトン	1.0 g
塩化ナトリウム	8.0 g
水	1000 mL

全成分を混和し、121 °C で 15 ~ 20 分間高圧蒸気滅菌する。滅菌後の pH : 7.2 ~ 7.4.

## 29. 無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法

本試験法は、無菌医薬品の製造区域における微生物管理方法及びその評価法について示す。無菌医薬品の製造区域は、清浄空気の要求特性により、重要区域及び清浄区域に分類される。重要区域とは、清浄度管理が行われている限られた空間であって、空気中における浮遊微粒子数及び浮遊微生物数がグレード A に管理され、その空間を形成する設備・機器の表面及び供給される材料、薬品、水などについても要求される清浄度が保持され、必要に応じて温度、湿度、圧力などの環境条件についても管理が行われている区域を指す。清浄区域とは、空気、ガス又は液体中の汚染物について清浄度管理が行われ、要求される清浄度が保持されている空間を指すが、無菌操作を行う区域を意図したものではない。無菌医薬品の製造に当たっては、微生物学的管理が適切に維持されていることを保証するために、環境、設備及び作業員に対する微生物学的モニタリングを適切な頻度で行う必要がある。汚染微生物の検出は、あらかじめ定めたサンプリング計画に従い、適切なサンプリング装置を用い、原則として通常の作業形態下で行わなければならない。空中微生物及び表面付着微生物の捕集、培養、計数、評価方法は、モニタリング目的、対象物、検出対象微生物等によって異なるので、目的、対象物等に応じた適切な方法の選択が必要である。なお、本法に示すサンプリング装置及び測定方法、培地及び培養温度、モニタリング頻度、並びに環境微生物の評価基準値は飽くまでも参考情報であり、絶対的なものではない。

### 1. 定義

本試験法で用いる用語の定義は、以下のとおりである。

1) 製造区域：培養、抽出・精製、原料秤量、容器・栓等の洗浄・乾燥、薬剤の調製・充てん作業、閉塞、包装等の作業を

行う場所、及び更衣を行う場所をいう。

2) 処置基準：微生物の数（及び必要に応じて種）に対して設定した基準値をいい、この値を超えた場合には直ちに調査を行い、必要に応じて是正措置をとる。

3) 警報基準：微生物の数（及び必要に応じて種）に対して設定した基準値をいい、この値は予知される問題点を早期に警告するものであり、その設定レベルを超えた場合には直ちに是正措置を必要とはしないが、調査は行う必要がある。

4) 汚染物：対象物に付着、混入することなどによって汚染を引き起こす空中微粒子及び環境微生物をいう。

5) 清浄度：対象物の清浄状態を示す量をいい、一定面積又は一定体積中に含まれる汚染物の数又は質量によって表す。

6) 清浄度管理：限られた空間又は表面について、要求される清浄度を保持するために必要とされるあらゆることから計画を立て、組織し、実施することをいう。

7) 作業シフト：同じ作業員又はグループによってなされる一定の作業又は作業時間をいい、通常、1 シフトは 12 時間以内である。

8) 性状検査：汚染菌を識別できる程度に区分するための手段をいい、日常管理では、属レベルまでの分類でよいが、必要に応じて種レベルの同定を行う。

## 2. 無菌医薬品製造区域の空気清浄度

医薬品製造環境の空中微粒子は、物理的には製品に侵入して不溶性微粒子の原因の一つになりうる。また、生物学的には微生物の媒体として作用するため、空気中の微粒子数を最小限にし、存在する微粒子を効果的に排除することが必要である。無菌医薬品の製造において、各作業別に要求される空気清浄度を表 1 に示す。

表 1 無菌医薬品製造のための空気の清浄度

空気の清浄度レベル グレード*1	最大許容微粒子数/m <sup>3</sup>	
	非作業時 0.5 μm 以上	作業時 0.5 μm 以上
A (層流作業区域)	3530	3530
B (非層流作業区域)	3530	353000
C	353000	3530000
D	3530000	—*2

\*1 作業時における最大許容微粒子数は、USP<1116>の規格と次のように対応している。グレード A はクラス 100 (M3.5)、グレード B はクラス 10,000 (M5.5)、グレード C はクラス 100,000 (M6.5)、グレード D については対応する規格はない。

\*2 作業形態により、この区域の許容微粒子数は異なる。

### 2.1 最終滅菌法を適用できる無菌医薬品

溶液の調製は、通例、グレード C の環境で行う。密封容器を使うなど、汚染を極力少なくするための追加措置が講じられている場合には、グレード D での溶液調製も許容される。注射剤の充てん作業は、グレード C 以上の環境内に設置されたグレード A の環境で行う。注射剤以外の無菌医薬品の調製及び充てんも、通例、注射剤に準じる。

### 2.2 ろ過滅菌後、一連の無菌操作法で製造される無菌医薬品

出発原料の秤量及び溶液調製は、グレード C 以上の環境で行う。これらの作業は、ろ過の前まで密封容器を使うなど、汚染を極力少なくするための追加措置が講じられている場合には、グレード D の環境で行うことが許容される。無菌ろ過後、閉塞までのすべての無菌操作は、グレード A の環境で取り扱わ

なければならない。

2.3 原料段階から一連の無菌操作法で製造される無菌医薬品  
出発原料の取扱い及び閉塞までのすべての無菌操作をグレード A の環境で行わなければならない。

## 3. 環境モニタリングによる環境微生物の管理

環境モニタリングは、無菌操作法で製造される無菌医薬品においては、特に重要な無菌性保証要素である。環境モニタリングの主目的は、製造区域への環境悪化を事前に予知し、製品の品質に悪影響を及ぼすことを防ぐと共に、適切な清浄度管理により、高度な無菌医薬品の製造を行うことにある。

### 3.1 環境微生物のモニタリング

a) 無菌医薬品の製造区域における環境微生物のモニタリングプログラムの手順書を各施設ごとに作成すること。手順書に含まれる項目としては、1) モニタリング対象物、2) モニタリング対象微生物、3) モニタリング頻度、4) モニタリング方法、5) モニタリング対象物に対する警報及び処置基準値、6) 設定基準値に達した際の具体的な処置手順などがある。

b) 無菌操作、無菌管理を行う環境とその周辺では、環境微生物の定期的なモニタリングが必要であり、無菌医薬品が環境空気と直接接触する重要区域においては、作業シフトごとのモニタリングが必要である。モニタリング対象物としては、空気、床、壁、機械表面、作業員の着衣や手袋などがある。微生物のモニタリングの参考頻度を表 2 に示す。

c) 環境微生物のモニタリングに使用するサンプリング装置、方法及び培地は、検出しようとする微生物（好気性細菌、嫌気性細菌、カビ、酵母など）に適したものでなければならない。また、検出対象微生物に適切な培養温度及び培養期間等の培養条件を選択すべきである。通例、環境微生物試験に用いられている培地及び培養条件を表 3 に示す。

d) サンプリングしたものは、微生物限度試験法のメンブランフィルター法、カンテン平板混濁法、カンテン平板表面塗抹法及び液体培地段階希釈法（最確数法）等によって生菌数を計測する。

e) 環境微生物の参考評価基準を表 4 に示す。各モニタリング対象物の警報基準値と処置基準値は、十分なデータが収集された後、必要に応じて調整することができる。環境モニタリングにおいて重要なことは、モニタリング対象物が一定の清浄度を維持していることを恒常的に監視することである。

f) 分離された微生物については、必要に応じて性状検査を行う。また、微粒子数についてもその経時的又は経日的推移を分析し、無菌医薬品の製造区域の環境評価データとする。

### 3.2 環境モニタリングデータの評価

a) 環境モニタリングデータは、定期的に評価し、各区域又は場所において予知される環境上の問題点を推論する。また、問題が発生したときには、直ちに原因調査を開始し、調査結果を報告書にまとめる。再モニタリングは、問題区域が再び元の管理された状態に戻ったことを立証できる方法で実施しなければならない。

b) 調査報告書は、あらかじめ定めた責任者若しくは品質管理責任者により評価及び承認され、その後、当該製造区域に従事する主な関係者に配付する。

## 4. サンプリング装置及び測定方法

空中微生物又は表面付着微生物の捕集や測定に関しては、種々のサンプリング装置及び方法がある。モニタリングの目的



及び対象物によって、適切なサンプリング装置及び方法を選定しなければならない。

4.1 空中微生物の測定方法

a) 落下菌測定法

カンテン培地を入れた一定の大きさのペトリ皿を、測定場所でふたをとり、一定時間放置後、表面に落下した微生物を培養し、集落数を計数する方法である。本法は、静置した培地の表面に沈降しなかった微生物を検出できないこと、微生物凝集物の沈降速度は気流の影響を受けることから、微生物の総数を定量的にモニタリングする際には有効でない。本法は、得られる結果が定性又は半定量的であるが、製品又は装置が空中に浮遊する

微生物によって汚染される可能性を、長時間モニタリングするのに適切な方法である。

表 2 微生物のモニタリングの参考頻度

製造区域	モニタリングの参考頻度
重要区域 (グレード A)	作業シフトごと
重要区域に隣接する清浄区域 (グレード B)	作業シフトごと
他の清浄区域 (グレード C, D)	
製品や容器と接触する区域	週 2 回
製品や容器と接触しない区域	週 1 回

表 3 培地及び培養条件

検出対象微生物	培地*1	培養条件
好気性細菌	ソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン (又は液体) 培地	30 ~ 35°C*2
	ブレインハートインフュージョンカンテン (又は液体) 培地	5 日間以上*3
	ニュートリエント カンテン (又は液体) 培地	
酵母及びカビ	ソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン (又は液体) 培地	20 ~ 25°C*2
	サブローデキストロース カンテン (又は液体) 培地	5 日間以上*3
	ポテト・デキストロース カンテン (又は液体) 培地	
嫌気性細菌*4	グルコースペプトン カンテン (又は液体) 培地	
	ソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地	30 ~ 35°C
	クックドミート液体培地 強化クロストリジウム カンテン (又は液体) 培地 無菌試験用チオグリコール酸培地 I (又はカンテン培地)	5 日間以上*3

\*1 培地には、必要に応じて適切な濃度の抗生物質を添加してもよい (微生物限度試験法参照)。また、被検面に消毒剤の存在するおそれがあり、それが試験時に混入する可能性のある場合には、それを不活化する物質を添加する。

\*2 好気性細菌と酵母及びカビをソイビーン・カゼイン・ダイジェスト カンテン培地で検出する場合には、25 ~ 30°C で 5 日間以上の培養も許容される。

\*3 信頼性の高い集落数の計測値が得られたと判断される場合に限り、培養後 5 日以前の計測値を採用してもよい。

\*4 通例、微生物モニタリングに、嫌気性細菌は含まれない。嫌気性細菌の検出にカンテン培地を用いる場合には、適当な装置を用いて嫌気培養を行うこと。

表 4 環境微生物の評価基準\*1

グレード	空中微生物数*2 (CFU/m <sup>3</sup> )	最小空気採取量 (m <sup>3</sup> )	表面付着微生物数	
			機器、設備 (CFU/24 ~ 30 cm <sup>2</sup> )*3	手袋
A	<1	0.5	<1	<1
B	10	0.5	5	5
C	100	0.2	25	—
D	200	0.2	50	—

\*1 各条件における平均許容上限値を示す。

\*2 スリットサンプリング法又は同等の微生物捕集性能を有する方法を用いての値。

\*3 コンタクトプレート (直径約 5.4 ~ 6.2 cm) 当たりに現れる生菌数を示す。拭き取り法を用いる場合には、25 cm<sup>2</sup> 当たりの表面積の換算値とする。手袋の場合は、通常、5 指をプレートに押捺。

b) 浮遊菌測定法

1) 測定法

一定量の空気を吸引する方法で、サンプリング方法によってろ過型サンプリング装置及び衝突型サンプリング装置がある。ろ過型サンプリング装置は、吸引力及びフィルターサイズを適切に変えることによって、希望する空気量を捕集することができるが、フィルターを無菌的にホルダーに取り付けたり、取り出すときに注意を要する。重要区域で使用する場合、空気の流れを乱し、無菌医薬品の製造に悪影響を及ぼさないように注意を払うこと。フィルターには、ゼラチンフィルター等を用いたウエットタイプ及びメンブランフィルターを用いたドライタイプのものがある。ドライタイプのフィルターは、静電気の影響により微生物粒子をフィルター上に定量的に捕集できないことがある。

衝突型サンプリング装置の選択及び使用に当たっては、捕集される空気の培地への衝突速度が捕集された微生物粒子に悪影響を及ぼさず、かつ微生物を捕集するのに十分な速度であること。また、空気の吸引量は、それぞれの微生物汚染限度に応じ微生物汚染を検出するのに十分な量であり、かつ培地の物理的・化学的特性を大きく変えるものであってはならない。重要区域で使用する場合、空気の流れを乱し、無菌医薬品の製造に悪影響を及ぼさないように注意を払うこと。

2) 測定装置

一般的に使用される浮遊菌測定装置には、①スリットサンプリング、②アンダーセンサンプリング、③ピンホールサンプリング、④遠心型サンプリング及び⑤ろ過型サンプリングがある。スリットサンプリングは、回転するカンテン培地に一定サイズのスリットを通して一定流量の空気を吹きつけて微生物を捕集する装置で、培地の回転速度及びスリットと培地表面との距離を調節して測定し、最大 1 時間まで時系列的に微生物の推移を把握することができる。アンダーセンサンプリングは、多孔板とカンテン培地を数段組み合わせ、培地に多孔板を通して一定流量の空気を吹きつけて微生物を捕集する装置で、空気中の微生物の粒子分布を測定するのに適している。ピンホールサンプリングは、スリットサンプリングのスリット部分がピンホールになった装置で、回転するカンテン培地に数個のピンホールを通して一定流量の空気を吹きつけて微生物を捕集する。遠心型サンプリングは、回転羽根を回転し、一定流量で吸引した空気を周囲に固定したカンテン培地のストリップに吹きつけて微生物を捕集する装置で、機器の持ち運びが容易で局所の測定に適している。ろ過型サン



プラーの特性については、1) 項の測定法を参照。

#### 4.2 表面付着微生物の測定方法

##### a) コンタクトプレート法

適切な接触表面を有するコンタクトプレートを使用する。

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

##### b) 拭き取り法

無菌のガーゼ、脱脂綿、綿棒等を適切なリンス液に浸し、あらかじめ規定された表面積をゆっくりと回転、又は平行線状に拭き取ることによってサンプリングを行う。サンプリング後、ガーゼ、脱脂綿、綿棒等を適切な一定量のリンス液に入れて攪拌後、適切な方法で微生物数を測定する。

#### 5. 浮遊菌測定サンプリング装置の捕集性能試験

浮遊菌測定サンプリング装置の捕集性能試験は、JIS K 3836 (空中浮遊菌測定器の捕集性能試験法) 又は ISO 14698-1 (クリーンルームの生物汚染管理、一般原則) によって行う。

#### 6. 培地の性能試験及び発育阻止物質の確認試験

微生物限度試験法の 1. 生菌数試験の「培地の性能試験及び発育阻止物質確認試験」を準用する。

#### 培地

ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト カンテン (又は液体)

#### 培地

微生物限度試験法を参照。

サブローデキストロース カンテン (又は液体) 培地

微生物限度試験法を参照。ただし、抗生物質は必要に応じて添加する。

ポテトデキストロース カンテン (又は液体) 培地

微生物限度試験法を参照。ただし、抗生物質は必要に応じて添加する。

グルコースペプトン カンテン (又は液体) 培地

微生物限度試験法を参照。ただし、抗生物質は必要に応じて添加する。

液状チオグリコール酸培地 (又はカンテン培地)

無菌試験法を参照。ただし、カンテン培地のカンテン濃度は約 1.5 % とする。

ブレインハートインフュージョン カンテン (又は液体) 培地

子ウシ脳 200 g からの浸出物

ウシ心臓 250 g からの浸出物

ペプトン 10.0 g

ブドウ糖 2.0 g

塩化ナトリウム 5.0 g

リン酸水素二ナトリウム十二水和物 2.5 g

カンテン 15.0 g

水 1000 mL

121°C で 15 ~ 20 分間高圧蒸気滅菌する。滅菌後の pH 7.2 ~ 7.6

ニュートリエント カンテン (又は液体) 培地

牛肉エキス 3.0 g

ペプトン 5.0 g

カンテン 15.0 g

水 1000 mL

121°C で 15 ~ 20 分間高圧蒸気滅菌する。滅菌後の pH 6.6 ~ 7.0

クックドミート液体培地

ウシ心臓 450 g からの浸出物

ペプトン 20.0 g

ブドウ糖 2.0 g

塩化ナトリウム 5.0 g

水 1000 mL

121°C で 15 ~ 20 分間高圧蒸気滅菌する。滅菌後の pH 7.2 ~ 7.6

強化クロストリジウム カンテン (又は液体) 培地

牛肉エキス 10.0 g

ペプトン 10.0 g

酵母エキス 3.0 g

溶性デンプン 1.0 g

ブドウ糖 5.0 g

L-システイン塩酸塩 0.5 g

塩化ナトリウム 5.0 g

酢酸ナトリウム三水和物 3.0 g

カンテン 15.0 g

水 1000 mL

液体培地の場合、カンテンを 0.5 g 加える。

121°C で 15 ~ 20 分間高圧蒸気滅菌する。滅菌後の pH 6.7 ~ 6.9

#### リンス液

リン酸緩衝液 (pH 7.2)

微生物限度試験法を参照。

ペプトン食塩緩衝液 (pH 7.0)  
微生物限度試験法を参照。

リンゲル溶液 1/4 濃度

塩化ナトリウム	2.25 g
塩化カリウム	0.105 g
塩化カルシウム二水和物	0.16 g
水	1000 mL

121°C で 15 ~ 20 分間高圧蒸気滅菌する。滅菌後の pH 7.0

チオ硫酸リンゲル溶液

チオ硫酸ナトリウム五水和物	0.8 g
リンゲル溶液 1/4 濃度	1000 mL

121°C で 15 ~ 20 分間高圧蒸気滅菌する。滅菌後の pH 6.6

LP 希釈液

カゼイン製ペプトン	1.0 g
大豆レシチン	0.7 g
ポリソルベート 80	1.0 ~ 20.0 g
水	1000 mL

121°C で 15 ~ 20 分間高圧蒸気滅菌する。滅菌後の pH 7.2

### 30. レーザー回折法による粉体粒度測定

粒子径は固体状の原薬や添加剤の特性を示す重要な因子の一つであり、その迅速かつ高精度な測定法が必要とされている。レーザー回折法はその有力な手段とされているが、測定される粒子の種類と粒子径の範囲が制限されるために、しばしば顕微鏡法による測定も並行して行う必要がある。医薬品分野においては、とりわけ粒子径が 100  $\mu\text{m}$  以下でふるい分け法の適用が難しい医薬品添加剤などの製剤処方成分に対して、信頼性と再現性のある粉体粒度測定法が、製剤の品質管理上、必要とされている。

粉体粒度測定法として、既に日本薬局方に 1 ~ 100  $\mu\text{m}$  の粒子を測定対象とする光学顕微鏡法 (第 1 法) と、75  $\mu\text{m}$  以上の粒子を測定対象とするふるい分け法 (第 2 法) が収載されている。

以下に、レーザー光に対する回折 (フラウンホーファ回折) 現象を利用して、1 ~ 1000  $\mu\text{m}$  程度の粒子径を解析する方法として、レーザー回折法による粉体粒度測定法を示す。なお、フラウンホーファ回折以外のミー散乱などの原理を用いた方法による、サブミクロン領域 (1  $\mu\text{m}$  以下) の粒子を対象とする方法も粉体粒度測定法として利用することができる。

#### 1. レーザー回折法の原理

レーザー回折法は、粉体粒子が平行な光線に曝されたときに、その粒子径に依存した強度パターンをもつ光回折現象 (フラウンホーファ回折) を示すことに基づいており、回折パターンの

数学的な解析により、正確で再現性のある粒子径分布像を得ることができる。すなわち、液体又は気体中に適切な濃度で分散させた粉体試料を横切るようにレーザー光束を照射するとき、粒子により種々の角度に回折された光が検出器で検知され、合わせて回折パターンに関連する情報がデータ解析のために入手・記録されるように装置が設計されている。なお、データ解析に当たっては、粒子が球形であることが仮定されている。本法においては、装置に規定されている粒子径区間毎に、測定された回折強度データのパターンに最もよく一致するように光学モデルから逆演算することによって、体積基準の球相当径分布が算出される。

サブミクロン領域の粒子については、前方散乱光強度が弱いので、粒子径に依存した散乱パターンの識別は困難であるため、正確な粒子径分布を得るのは難しい。このため、一般にサブミクロン領域では、フラウンホーファ回折による粒子径評価はできないとされている。したがって、本法においては、サブミクロン領域の粒子に対しては、通常、ミー散乱理論が適用され、粒子による透過光や屈折光などを考慮した上で、信号の得やすい側方や後方への散乱光の解析から粒子径が計測される。しかし、非球形粒子の場合には粒子形状により散乱パターンが変化するため、分散媒の正確な物性値 (屈折率・透過率) を与えても、粒子径を正しく評価することはできない。このため、球形粒子に近似できる場合にはミー散乱理論の適用は有効と思われるが、それ以外の場合は、一般には物性値や粒子濃度の影響が強く現れるため、得られたデータの評価は難しい。

#### 2. 装置

レーザー回折の一般的な装置の構成を図 1 に示す。光源としては、通例、単一波長のレーザー光が用いられる。また、分散させた粒子集合体に照射するためのレーザー光束調整部 H としてビームエキスパンダーが備えられる。試料 (粒子集団 F) がレーザー光束中を通過するとき、レーザー光の一部は粒子により散乱されるが、フーリエレンズ D の焦点距離の位置に置かれた検出器 J により、散乱光及び透過光の与える回折像が検知される。

試料は液体又は気体中に分散させて測定するが、液体分散系については、光学測定セル、分散槽 (通常は、かき混ぜ器と超音波エレメントが付属している)、ポンプ及びチューブから構成される循環系が最もよく用いられる。

##### (1) 装置の校正

ISO Standard 13320-1 (1999) : Particle size analysis - Laser diffraction methods - Part 1 : General principles に記載されているように、少なくとも 1 桁以上の粒子径範囲をもち、既知の粒子径分布をもつ複数の粉体粒度測定用標準粒子を用いて装置の校正を行う。

##### (2) サブミクロン領域における粒子径測定

現在、粒子径測定をサブミクロン領域まで広げる目的で、ミー散乱理論が組み込まれた装置が開発され、利用されている。この種の装置では後方及び側方散乱光を検出し、データ解析ができるように装置が設計されているが、装置の種類により解析結果が大きく異なる。このため、使用する装置及び試料を限定し、データ解析のために入力すべき物性値などの数値を装置定数化して特定の条件下で使用すれば、サブミクロン領域においても再現性のある測定データを得ることができる。

### (3) エマルションの粒子径測定

エマルションの粒子径測定法としては、動的光散乱や静的光散乱を利用した測定法が一般的である。ただし、エマルション粒子は光透過性をもつので、レーザー回折法の適用はあまり好ましくはないが、粉体粒度測定用標準粒子を用いて装置の校正が適切に行われておれば、エマルションの粒子径評価も可能である。

### 3. 測定

本法では、粒子濃度が測定精度に影響する。このため、粒子径が大きく、測定可能な粒子径範囲の上限に近い試料の場合には、統計的に解析可能な高い粒子濃度が必要とされる。一方、粒子径が小さい試料の場合、正確な測定を行うためには、多重散乱を引き起こさない程度にやや低い粒子濃度に調整する必要がある。

#### (1) 測定条件

- ・装置の設置場所：装置は電気的ノイズや機械的振動を伴わないことが必要であり、また測定に影響を及ぼすような温度又は湿度の変動がなく、直射日光の当たらない環境に設置することが望ましい。
- ・ブランク測定：装置の光学部分の光軸を合わせた後、測定に用いる清浄な分散媒について、試料の測定と同様の方法によりブランク測定を行う。
- ・試料の予備的検査：測定対象となる粉体試料について、肉眼又は顕微鏡下であらかじめ観察し、およその粒子径範囲と粒子形状を確認しておく。
- ・測定条件の設定：必要とされる測定精度に応じて、測定時間、検出器の読み取り時間及び測定回数などを実験的に求めておく。
- ・試料の測定：設定された測定条件に基づいて試料の測定を行う。試料とブランク間の光の回折強度差から、分散粒子のみによる信号を得てデータ解析を行う。

#### (2) 試料の調製

乾燥した粉体試料は液体中にも気体中にも分散できるが、分散方法は測定目的に合わせて選択する。分散方法には、液体を分散媒とする湿式分散法及び気体を分散媒とする乾式分散法がある。測定に供する粉体試料は、適切な試料分割法によって測定に適したかさ体積をもつ試料を調製するのがよい。

粒子径分布は試料の調製条件によって大きく変化する。そのため、測定に当たっては試料の調製手順と調製条件をあらかじめ定めておく必要がある。

#### (3) サンプルング

レーザー回折法による粉体粒度測定においては、実際に測定に必要な試料量は装置の高性能化に伴って減少しているが、試料全体を代表するものでなければならない。そのため、測定対象となる多量の試料から、どのようにして少量の測定用試料をサンプルングするかが問題となる。試料の採取については、多量の試料を必要量まで分割・縮分する方法が一般的である。分割・縮分は分割器や円すい四分法などを用いて行う。円すい四分法は試料量が少ない場合や流動性の乏しい試料を縮分する場合に用いられ、分割器を必要としない簡便な方法である。

液体中に分散した粉体粒子のサンプルングについては、まず全体を均一になるようにかき混ぜ、混合した後、容器の底部に沈降した堆積物がないことを確認し、ピペットなどを用いて必要量をすばやくサンプルングする。特に大きな粒子を含む試料

は、大粒子が沈降しやすく、かき混ぜを止めるとすぐに底部に沈降してしまうため、懸濁液をかき混ぜながらサンプルングする必要がある。

#### (4) 測定試料の前処理

レーザー回折装置の測定粒子径範囲の上限を超える粒子又は凝集体を含む試料については、あらかじめふるいによりこれらを除去しておくことが必要であり、このとき除去した粒子又は凝集体の質量とその百分率を記録しておく必要がある。

#### (5) 分散媒として使用する分散液

種々の液体を粉体試料の分散液として利用することができるが、分散液の選択に当たっては以下の点を考慮する必要がある。

- ・装置に用いられている材料（Oリングやチューブなど）との適合性がよいこと。
- ・粒子を溶解せず、粒子径を変化させないこと。
- ・粒子の分散を容易にし、かつ安定な分散系を与えるものであること。
- ・適度な粘度をもっており、再循環が可能であること。
- ・無害であるか又は安全性の必要条件に適合していること。

起泡性の低い界面活性剤や分散剤は粒子のぬれを促進し、分散系を安定化させるために用いる。また、粒子の懸濁液を肉眼又は顕微鏡下で検査することによって、懸濁液の特性を予備的にチェックしておく必要がある。

#### (6) 超音波照射による凝集粒子の分散

微細な粒子を含む粉体試料については、粒子に強い物理的力を与えて凝集粒子を機械的に分散させなければならない。通常、超音波照射を用いるが、超音波の出力や照射時間だけでなく、懸濁液量や容器の容量によっても強制分散効果が大きく異なるので、これらの点に留意して最適な照射条件を設定する必要がある。また、装置として超音波浴を使用する際には、液面の水位によって水又は分散液の運動状態が変わり、分散効果が変化する。超音波が強く照射される強振点を確認しておく必要がある。更に、超音波の出力を大きくしたり照射時間を長くすると、測定粒子が破壊されることがあるので、照射条件の違いによる粒子径分布の変動についても確認し、適切な超音波出力と照射時間を選定することが重要である。

#### (7) 分散媒として使用する分散気体

粉体試料の気体中での分散には圧縮気体を用いた適切な乾式分散器を使用することが望ましい。用いる分散気体中には、油、水、粒子など、測定に影響を与える物質を含んではならない。このためには、必要に応じてフィルターなどを用いてこれらを除去する。乾式分散法では、縮分された試料の全部を測定に用いるのがよい。試料量を多くすれば、粒子径分布幅が広い場合でも粗大な粒子径領域における統計的誤差を解消できる。また、粒子が適切に分散されていることが必要である。これは、通常、乾式分散法と湿式分散法の結果を比較することによって確認することができる。理想的には乾式測定の結果と湿式測定の結果が同一になることが望ましい。

### 4. データ解析

いくつかの数学的手法に基づいて種々のデータ解析用ソフトが開発されており、目的に応じて測定データから粒子径及び粒子径分布を算出することができる。測定精度については、一般には同一バッチから独立した3回のサンプルングを行って測定した場合に、それぞれの装置に求められる再現性が得られることが必要である。

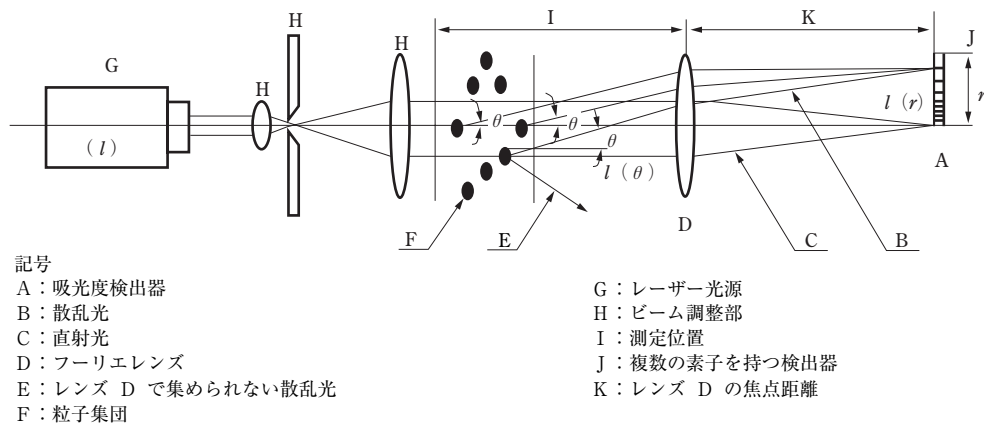


図 1 レーザー回折装置の構成例

(1) 粒子径分布の計算

レーザー回折法によって得られた回折（又は散乱）強度分布から粒子径分布を計算するアルゴリズムは、装置メーカーによって異なるが、装置の検出器によって検出された回折光の強度から回折（又は散乱）理論によって試料中の粒子の大きさを推定するという考え方は、基本的には同じである。本法は光学モデルにおいて球形粒子を仮定しているため、非球形粒子については球相当径が得られる。レーザー回折法は、単一粒子による回折と凝集体又は凝集塊を形成している1次粒子のクラスターによる回折を区別することはできない。

(2) 結果の整理

粒子径に分布があるとき、その代表値として中位径（メディアン径）又は最頻径（モード径）がよく用いられる。そして、粒子径分布は、積算分布又は頻度分布のいずれかの方法により表示する。積算分布は、ある粒子径より小さい粒子が試料全体に占める量的割合として表すことができる。なお、粒子径分布測定はふるい分け法で行われることが多いので、この積算分布は積算ふるい下分布として表すのが一般的である。一方、頻度分布は特定の粒子径画分に含まれる粒子が試料全体に占める頻度として表す。

・粒子径分布の関数表示

粒子径分布は、正規分布又は対数正規分布に基づく関数で表示される。正規分布は左右対称の頻度分布をもつのが特徴である。対数正規分布は大粒子側で裾広がり分布をもつのが特徴であり、大粒子が多く微粒子が少ない粉体に適用されることが多い。

5. 測定に際しての留意点

レーザー回折法は、粒子径分布幅が広い場合には精度の高い粒子径測定は期待できないことが示されている。レーザー回折法による粒子径測定では、散乱強度が測定対象粒子の下限粒子径（1 μm）と上限粒子径（1000 μm）に大きく影響するので、測定範囲の設定は重要である。レーザー回折法によって粒子径分布を測定する場合の粒子径範囲は、当該装置の測定精度と感度を考慮し、既知の粒子径分布をもつ標準試料を用いて内挿により確認しておくことが望ましい。10 μm 以下の粒子については検出器の信号に回折による差異が出にくいいため、正確な粒子径を得ることは難しい。特にサブミクロン領域の粒子については、前方散乱光にはほとんど差異がないため、識別が難しい。更に、測定対象粒子の非球形性と球形粒子を仮定することによ

って生じる誤差に加えて、粒子径が小さくなると幾何学的粒子径の減少から推定される以上に大きな散乱強度の低下が生じるため、粒子径が減少するに従って測定精度の確保は困難となる。したがって、レーザー回折法による粒子径測定の下限値は顕微鏡法と同様に 1 μm 程度が妥当である。レーザー回折法では散乱強度は粒子の体積濃度に関係するので、最大粒子径は散乱強度の相対的な変動を考慮して測定範囲を考えるべきである。すなわち、粒子径が 10 倍になると体積は 1000 倍に増加することを考えれば、測定範囲の下限粒子径が 1 μm であれば、1000 μm の粒子は 10 億倍の体積をもつことになり、測定に必要な試料量も体積と同様に 10 億倍となる。したがって、測定に使用する最大粒子径は 1000 μm 程度とするのが妥当である。

・標準粒子の参考例

日本粉体工業技術協会規格 SAP 10-03 検定用粒子を用いる。測定粒子径範囲（1 ~ 10 μm 又は 10 ~ 100 μm）に応じて、MBP 1-10 又は 10-100 のいずれかを用いる。

# 附 録

## 原子量表 (2004) について

1961 年、元素の原子量が、質量数 12 の炭素 ( $^{12}\text{C}$ ) を 12 (端数なし) とし、これに対する相対値とする、と決められた。以来、質量分析法等の物理的手法による各元素の核種の質量と同位体比の測定データは質、量ともに格段に向上した。国際純正・応用化学連合 (IUPAC) の原子量及び同位体存在度委員会 (CAWIA) では新しく測定されたデータの収集と検討を行い、原子量表を公表している。これを受けて、日本化学会原子量小委員会は、その表をもとに毎年 4 月に原子量表を公表している。この原子量表を正しく、かつ有効に使用できるように、以下に簡単な解説を加える。さらに詳しいことは IUPAC の原子量及び同位体存在度委員会の報告書\*1 及び総説\*2 を参照していただきたい。

原子量表に記載されている各元素の原子量の値は、表の前文に書かれているように、地球上に起源を持ち、天然に存在する物質中の元素に対する値である。原子量は単核種元素 (一つの安定核種からなる元素) 以外の元素では光の速度のような自然界の定数ではなく、その元素を含む物質の起源や処理の仕方などによって変わりうるものである。これは原子量がそれぞれの元素を構成している安定核種の相対存在度 (同位体比) に依存するからである。測定技術の進歩によって、各元素の同位体存在度は必ずしも一定ではなく、地球上で起こる様々な過程のために変動し、それが原子量に反映することがわかってきた。その結果、元素間で原子量の精度に差が生じることになった。原子量表で各原子量の値に続く ( ) の中に示した数字は、その原子量の最後の桁の値に対する不確かさである。例えば水素の場合の 1.00794 (7) は  $1.00794 \pm 0.00007$  を意味する。

単核種元素の原子量は最も正確で、精度も高い。それは、単核種元素は複数の安定同位体をもたないために同位体比を考慮する必要がないからである。このような元素の原子量は、物理的手法で求めたそれぞれの核種の質量\*3 をもとに一定の基準で不確かさを考慮して決められる。

元素の中には地球上で採取された試料の大部分ではある一定の同位体組成を示すが、ある特定の試料ではそれらの値と異なった同位体組成を示すものがある。このような元素には注に “g” と記し、試料によってはこれらの元素の原子量として原子量表の値をそのまま使うことができないことを示す。これに対して、例えば酸素のように、空気、海水、陸水、岩石など種々の形態で地球上に存在し、これらの物質間で同位体組成が変動しているため、どれか 1 つの値に収束できない元素がある。注の “r” は、このように同位体組成の測定技術がどんなに進歩しても精度のよい原子量を与えることができない元素につけられている。一方、元素によっては人為的に同位体分別を受けたものが試薬として一般に利用されている可能性がある。代表的な元素として、水素、リチウム、ホウ素、ウランなどがある。注の “m” はこのような元素に付けられており、特に原子量が問題となるような場合には試薬のラベルを参照するなどして注意する必要がある。

(2003).

\*2 J. R. De Laeter et al.: Atomic Weights of the Elements: Review 2000. *Pure Appl. Chem.*, **75**, 683 (2003).

\*3 G. Audi and A. H. Wapstra: The 1993 Atomic Mass Evaluation (I). *Atomic Mass Table. Nucl. Phys.*, **A565**, 1 (1993).

\*1 IUPAC Inorganic Chemistry Division, CAWIA: Atomic Weights of the Elements 2001. *Pure Appl. Chem.*, **75**, 1107

## 原子量表 (2004)

(元素の原子量は、質量数の 12 の炭素 ( $^{12}\text{C}$ ) を 12 とし、これに対する相対値とする。但し、 $^{12}\text{C}$  は核及び電子が基底状態にある中性原子である。)

多くの元素の原子量は一定ではなく、物質の起源や処理の仕方に依存する。原子量とその不確かさは地球起源で天然に存在する物質中の元素に適用される。この表の脚注には、個々の元素に起こりうるもので、原子量に付随する不確かさを越える可能性のある変動の様式が示されている。原子番号 112 から 116 までの元素名は暫定的なものである。

元素名	元素記号	原子番号	原子量	脚注
アインスタイニウム*	Es	99		
亜鉛	Zn	30	65.409(4)	
アクチニウム*	Ac	89		
アスタチン*	At	85		
アメリカシウム*	Am	95		
アルゴン	Ar	18	39.948(1)	g r
アルミニウム	Al	13	26.981538(2)	
アンチモン	Sb	51	121.760(1)	g
硫黄	S	16	32.065(5)	g r
イッテルビウム	Yb	70	173.04(3)	g
イットリウム	Y	39	88.90585(2)	
イリジウム	Ir	77	192.217(3)	
インジウム	In	49	114.818(3)	
ウラン*	U	92	238.02891(3)	g m
ウンウンクワジウム*	Uuq	114		
ウンウンビウム*	Uub	112		
ウンウンヘキシウム*	Uuh	116		
エルビウム	Er	68	167.259(3)	g
塩素	Cl	17	35.453(2)	g m
オスミウム	Os	76	190.23(3)	g
カドミウム	Cd	48	112.411(8)	g
ガドリニウム	Gd	64	157.25(3)	g
カリウム	K	19	39.0983(1)	
ガリウム	Ga	31	69.723(1)	
カリホルニウム*	Cf	98		
カルシウム	Ca	20	40.078(4)	g
キセノン	Xe	54	131.293(6)	g m
キュリウム*	Cm	96		
金	Au	79	196.96655(2)	
銀	Ag	47	107.8682(2)	g
クリプトン	Kr	36	83.798(2)	g m
クロム	Cr	24	51.9961(6)	
ケイ素	Si	14	28.0855(3)	r
ゲルマニウム	Ge	32	72.64(1)	
コバルト	Co	27	58.933200(9)	
サマリウム	Sm	62	150.36(3)	g
酸素	O	8	15.9994(3)	g r
ジスプロシウム	Dy	66	162.500(1)	g
シーボーギウム*	Sg	106		
臭素	Br	35	79.904(1)	
ジルコニウム	Zr	40	91.224(2)	g
水銀	Hg	80	200.59(2)	
水素	H	1	1.00794(7)	g m r

元素名	元素記号	原子番号	原子量	脚注
スカンジウム	Sc	21	44.955910(8)	
スズ	Sn	50	118.710(7)	g
ストロンチウム	Sr	38	87.62(1)	g r
セシウム	Cs	55	132.90545(2)	
セリウム	Ce	58	140.116(1)	g
セレン	Se	34	78.96(3)	r
ダームスタチウム*	Ds	110		
タリウム	Tl	81	204.3833(2)	
タンゲステン	W	74	183.84(1)	
炭素	C	6	12.0107(8)	g r
タンタル	Ta	73	180.9479(1)	
チタン	Ti	22	47.867(1)	
窒素	N	7	14.0067(2)	g r
ツリウム	Tm	69	168.93421(2)	
テクネチウム*	Tc	43		
鉄	Fe	26	55.845(2)	
テルビウム	Tb	65	158.92534(2)	
テール	Te	52	127.60(3)	g
銅	Cu	29	63.546(3)	r
ドブニウム*	Db	105		
トリウム*	Th	90	232.0381(1)	g
ナトリウム	Na	11	22.989770(2)	
鉛	Pb	82	207.2(1)	g r
ニオブ	Nb	41	92.90638(2)	
ニックケル	Ni	28	58.6934(2)	
ネオジウム	Nd	60	144.24(3)	g
ネオン	Ne	10	20.1797(6)	g m
ネプツニウム*	Np	93		
ノーベリウム*	No	102		
バークリウム*	Bk	97		
白金	Pt	78	195.078(2)	
ハッシウム*	Hs	108		
バナジウム	V	23	50.9415(1)	
ハフニウム	Hf	72	178.49(2)	
パラジウム	Pd	46	106.42(1)	g
バリウム	Ba	56	137.327(7)	
ビスマス*	Bi	83	208.98038(2)	
ヒ素	As	33	74.92160(2)	
フェルミウム*	Fm	100		
フッ素	F	9	18.9984032(5)	
プラセオジウム	Pr	59	140.90765(2)	
フランシウム*	Fr	87		
プルトニウム*	Pu	94		
プロトアクチニウム*	Pa	91	231.03588(2)	
プロメチウム*	Pm	61		
ヘリウム	He	2	4.002602(2)	g r
ベリリウム	Be	4	9.012182(3)	
ホウ素	B	5	10.811(7)	g m r
ボーリウム*	Bh	107		
ホルミウム	Ho	67	164.93032(2)	
ポロニウム*	Po	84		

元素名	元素記号	原子番号	原子量	脚注
マイトネリウム*	Mt	109		
マグネシウム	Mg	12	24.3050(6)	
マンガン	Mn	25	54.938049(9)	
メンデレビウム*	Md	101		
モリブデン	Mo	42	95.94(2)	g
ユウロピウム	Eu	63	151.964(1)	g
ヨウ素	I	53	126.90447(3)	
ラザホージウム*	Rf	104		
ラジウム*	Ra	88		
ラドン*	Rn	86		
ランタン	La	57	138.9055(2)	g
リチウム	Li	3	[6.941(2)] <sup>†</sup>	g m r
リン	P	15	30.973761(2)	
ルテチウム	Lu	71	174.967(1)	g
ルテニウム	Ru	44	101.07(2)	g
ルビジウム	Rb	37	85.4678(3)	g
レニウム	Re	75	186.207(1)	
レントゲニウム*	Rg	111		
ロジウム	Rh	45	102.90550(2)	
ローレンシウム*	Lr	103		

注)

# : 不確かさは ( ) 内の数字で表され、有効数字の最後の桁に対応する。例えば、亜鉛の場合の 65.409(4) は  $65.409 \pm 0.004$  を意味する。

\* : 安定同位体のない元素。

† : 市販品中のリチウム化合物のリチウムの原子量は 6.939 から 6.996 の幅をもつ。これは <sup>6</sup>Li を抽出した後のリチウムが試薬として出回っているためである (元素の同位体組成素 (2001) の注 b を参照)。より正確な原子量が必要な場合は、個々の物質について測定する必要がある。

g : 当該元素の同位体組成が正常な物質が示す変動幅を超えるような地質学的試料が知られている。そのような試料中では当該元素の原子量とこの表の値との差が、表記の不確かさを超えることがある。

m : 不詳な、あるいは不適切な同位体分別を受けたために同位体組成が変動した物質が市販品中に見いだされることがある。そのため、当該元素の原子量が表記の値とかなり異なることがある。

r : 通常の地球上の物質の同位体組成に変動があるために表記の原子量より精度の良い値を与えることができない。表中の原子量は通常の物質すべてに適用されるものとする。

## 安定同位体のない元素

この表は、原子量表 (2004) で\*を付した安定同位体のない元素についてまとめたものである。

原子番号	元素名	元素記号	同位体の質量数 <sup>†</sup>
43	テクネチウム	Tc	97,98,99
61	プロメチウム	Pm	145,147
83	ビスマス <sup>‡</sup>	Bi	209
84	ポロニウム	Po	209,210
85	アスタチン	At	210,211
86	ラドン	Rn	211,220,222
87	フランシウム	Fr	223
88	ラジウム	Ra	223,224,226,228
89	アクチニウム	Ac	227
90	トリウム	Th	230,232
91	プロトアクチニウム	Pa	231
92	ウラン	U	233,234,235,236,238
93	ネプツニウム	Np	237,239
94	プルトニウム	Pu	238,239,240,241,242,244
95	アメリカニウム	Am	241,243
96	キュリウム	Cm	243,244,245,246,247,248
97	バークリウム	Bk	247,249
98	カリホルニウム	Cf	249,250,251,252
99	アインスタイニウム	Es	252
100	フェルミウム	Fm	257
101	メンデレビウム	Md	256,258
102	ノーベリウム	No	259
103	ローレンシウム	Lr	262
104	ラザホージウム	Rf	261
105	ドブニウム	Db	262
106	シーボーギウム	Sg	263
107	ボーリウム	Bh	264
108	ハッシウム	Hs	269
109	マイトネリウム	Mt	268
110	ダームスタチウム	Ds	269
111	レントゲニウム	Rg	272
112	ウンウンビウム	Uub	277
114	ウンウンクワジウム	Uuq	289
116	ウンウンヘキシウム	Uuh	292

† 現在確認されている同位体の質量数の例。

‡ P. de Marcillac et al.: Experimental Detection of  $\alpha$ -particles from the Radioactive Decay of Natural Bismuth, *Nature*, 422,876 (2003).



## Standard Atomic Weights 2004

(Scaled to  $A_r(^{12}\text{C}) = 12$ , where  $^{12}\text{C}$  is a neutral atom in its nuclear and electronic ground state)

The atomic weights of many elements are not invariant but depend on the origin and treatment of the material. The standard values of  $A_r(E)$  and the uncertainties (in parentheses, following the last significant figure to which they are attributed) apply to elements of natural terrestrial origin. The footnotes to this Table elaborate the types of variation which may occur for individual elements and which may be larger than the listed uncertainties of values of  $A_r(E)$ . Names of elements with atomic number 112 to 116 are provisional.

Name	Symbol	Atomic Number	Atomic Weight	Footnotes	Name	Symbol	Atomic Number	Atomic Weight	Footnotes
Hydrogen	H	1	1.00794(7)	gmr	Praseodymium	Pr	59	140.90765(2)	
Helium	He	2	4.002602(2)	g r	Neodymium	Nd	60	144.24(3)	g
Lithium	Li	3	[6.941(2)] <sup>†</sup>	gmr	Promethium*	Pm	61		
Beryllium	Be	4	9.012182(3)		Samarium	Sm	62	150.36(3)	g
Boron	B	5	10.811(7)	gmr	Europium	Eu	63	151.964(1)	g
Carbon	C	6	12.0107(8)	g r	Gadolinium	Gd	64	157.25(3)	g
Nitrogen	N	7	14.0067(2)	g r	Terbium	Tb	65	158.92534(2)	
Oxygen	O	8	15.9994(3)	g r	Dysprosium	Dy	66	162.500(1)	g
Fluorine	F	9	18.9984032(5)		Holmium	Ho	67	164.93032(2)	
Neon	Ne	10	20.1797(6)	gm	Erbium	Er	68	167.259(3)	g
Sodium	Na	11	22.989770(2)		Thulium	Tm	69	168.93421(2)	
Magnesium	Mg	12	24.3050(6)		Ytterbium	Yb	70	173.04(3)	g
Aluminium	Al	13	26.981538(2)		Lutetium	Lu	71	174.967(1)	g
Silicon	Si	14	28.0855(3)	r	Hafnium	Hf	72	178.49(2)	
Phosphorus	P	15	30.973761(2)		Tantalum	Ta	73	180.9479(1)	
Sulfur	S	16	32.065(5)	g r	Tungsten	W	74	183.84(1)	
Chlorine	Cl	17	35.453(2)	gm	(Wolfram)				
Argon	Ar	18	39.948(1)	g r	Rhenium	Re	75	186.207(1)	
Potassium	K	19	39.0983(1)		Osmium	Os	76	190.23(3)	g
Calcium	Ca	20	40.078(4)	g	Iridium	Ir	77	192.217(3)	
Scandium	Sc	21	44.955910(8)		Platinum	Pt	78	195.078(2)	
Titanium	Ti	22	47.867(1)		Gold	Au	79	196.96655(2)	
Vanadium	V	23	50.9415(1)		Mercury	Hg	80	200.59(2)	
Chromium	Cr	24	51.9961(6)		Thallium	Tl	81	204.3833(2)	
Manganese	Mn	25	54.938049(9)		Lead	Pb	82	207.2(1)	g r
Iron	Fe	26	55.845(2)		Bismuth	Bi	83	208.98038(2)	
Cobalt	Co	27	58.933200(9)		Polonium*	Po	84		
Nickel	Ni	28	58.6934(2)		Astatine*	At	85		
Copper	Cu	29	63.546(3)	r	Radon*	Rn	86		
Zinc	Zn	30	65.409(4)		Francium*	Fr	87		
Gallium	Ga	31	69.723(1)		Radium*	Ra	88		
Germanium	Ge	32	72.64(1)		Actinium*	Ac	89		
Arsenic	As	33	74.92160(2)		Thorium*	Th	90	232.0381(1)	g
Selenium	Se	34	78.96(3)	r	Protactinium*	Pa	91	231.03588(2)	
Bromine	Br	35	79.904(1)		Uranium*	U	92	238.02891(3)	gm
Krypton	Kr	36	83.798(2)	gm	Neptunium*	Np	93		
Rubidium	Rb	37	85.4678(3)	g	Plutonium*	Pu	94		
Strontium	Sr	38	87.62(1)	g r	Americium*	Am	95		
Yttrium	Y	39	88.90585(2)		Curium*	Cm	96		
Zirconium	Zr	40	91.224(2)	g	Berkelium*	Bk	97		
Niobium	Nb	41	92.90638(2)		Californium*	Cf	98		
Molybdenum	Mo	42	95.94(2)	g	Einsteinium*	Es	99		
Technetium*	Tc	43			Fermium*	Fm	100		
Ruthenium	Ru	44	101.07(2)	g	Mendelevium*	Md	101		
Rhodium	Rh	45	102.90550(2)		Nobelium*	No	102		
Palladium	Pd	46	106.42(1)	g	Lawrencium*	Lr	103		
Silver	Ag	47	107.8682(2)	g	Rutherfordium*	Rf	104		
Cadmium	Cd	48	112.411(8)	g	Dubnium*	Db	105		
Indium	In	49	114.818(3)		Seaborgium*	Sg	106		
Tin	Sn	50	118.710(7)	g	Bohrium*	Bh	107		
Antimony	Sb	51	121.760(1)	g	Hassium*	Hs	108		
Tellurium	Te	52	127.60(3)	g	Meitnerium*	Mt	109		
Iodine	I	53	126.90447(3)		Darmstadtium*	Ds	110		
Xenon	Xe	54	131.293(6)	gm	Roentgenium*	Rg	111		
Caesium	Cs	55	132.90545(2)		Ununbium*	Uub	112		
Barium	Ba	56	137.327(7)		Ununquadium*	Uuq	114		
Lanthanum	La	57	138.9055(2)	g	Ununhexium*	Uuh	116		
Cerium	Ce	58	140.116(1)	g					

\* : Element has no stable isotopes.

† : Commercially available Li materials have atomic weights that range between 6.939 and 6.996; if a more accurate value is required, it must be determined for the specific material.

g : geological specimens are known in which the element has an isotopic composition outside the limits for normal material. The difference between the atomic weight of the element in such specimens and that given in the Table may exceed the stated uncertainty.

m : modified isotopic compositions may be found in commercially available material because it has been subjected to an undisclosed or inadvertent isotopic fractionation. Substantial deviations in atomic weight of the element from that given in the Table can occur.

r : range in isotopic composition of normal terrestrial material prevents a more precise  $A_r(E)$  being given : the tabulated  $A_r(E)$  value should be applicable to any normal material.

# 索 引

## 日本名索引

\*イタリック体は製剤総則，一般試験法及び参考情報，ゴチックイタリック体は医薬品各条の頁を示す。

## ア

アウリントリカルボン酸アンモニウム	135	L-アスコルビン酸・塩酸試液, 0.02 g/dL	136
亜鉛	135	L-アスコルビン酸・塩酸試液, 0.05 g/dL	136
亜鉛 (標準試薬)	135	アスコルビン酸散	263
亜鉛, ヒ素分析用	135	アスコルビン酸注射液	263
亜鉛, 無ヒ素	135	アストラガロシドIV, 薄層クロマトグラフィー用	136
0.1 mol/L 亜鉛液	122	アズトレオナム	264
亜鉛華	538	アストロマイシン硫酸塩	265
亜鉛華デンプン	253	アスパラギン酸	136
亜鉛華軟膏	253	DL-アスパラギン酸	136
亜鉛標準原液	133	L-アスパラギン酸	136, 266
亜鉛標準液	133	アスピリン	136, 267
亜鉛標準液, 原子吸光光度用	133	アスピリンアルミニウム	268
亜鉛粉末	135	アスピリン錠	268
亜鉛末	135	アスペルギルス産生ガラクトシダーゼ	429
アカメガシワ	1173	アスポキシシリン	269
アクチノマイシン D	253	アスポキシシリン水和物	269
アクラルピシン塩酸塩	254	アセグタミドアルミニウム	270
アクリノール	135, 255	アセタゾラミド	271
アクリノール・亜鉛華軟膏	256	アセタゾールアミド	271
アクリノール・チンク油	256	アセタール	136
アクリノール酸化亜鉛軟膏	256	アセチルアセトン	137
アクリノール水和物	255	アセチルアセトン試液	137
アクリルアミド	135	アセチルキサマイシン	447
アコニチン, 純度試験用	135	アセチルサリチル酸	267
アザチオプリン	257	アセチルサリチル酸アルミニウム	268
アザチオプリン錠	258	アセチルサリチル酸錠	268
亜酸化窒素	136, 259	アセチルスピラマイシン	606
アジスロマイシン	260	アセチルロイコマイシン	447
アジスロマイシン水和物	260	アセチレン	137
亜ジチオン酸ナトリウム	136	p-アセトアニシジド	137
アジピン酸	136	アセトアニリド	137
アジピン酸ピペラジン	892	2-アセトアミドグルタルイミド	137
アジマリン	261	アセトアミノフェン	137, 273
アジマリン, 定量用	136	アセトアルデヒド	137
アジマリン錠	261	アセトアルデヒド, ガスクロマトグラフィー用	137
亜硝酸アミル	262	アセトアルデヒド, 定量用	137
亜硝酸カリウム	136	アセトニトリル	137
亜硝酸ナトリウム	136	アセトニトリル, 液体クロマトグラフィー用	137
0.1 mol/L 亜硝酸ナトリウム液	122	アセトヘキサミド	273
亜硝酸ナトリウム試液	136	アセトリゾン酸	137
アスコルビン酸	136, 262	アセトン	137
L-アスコルビン酸	136	アセトン, 生薬純度試験用	137
アスコルビン酸, 鉄試験用	136	アセトン, 非水滴定用	137
アスコルビン酸・塩酸試液, 0.012 g/dL	136	アセナフテン	138
アスコルビン酸・塩酸試液, 0.02 g/dL	136	アセプトロール塩酸塩	275
アスコルビン酸・塩酸試液, 0.05 g/dL	136	亜セレン酸	138
L-アスコルビン酸・塩酸試液, 0.012 g/dL	136	亜セレン酸・硫酸試液	138
		亜セレン酸ナトリウム	138
		アセンヤク	1173
		阿仙薬	1173

- アセンヤク末 .....1173  
 阿仙薬末 .....1173  
 アテノロール .....276  
 亜テルル酸カリウム .....138  
 アトラクチレノリドⅢ, 薄層クロマトグラフィー用 .....138  
 アドレナリン .....276  
 アドレナリン液 .....277  
 アドレナリン注射液 .....277  
 アトロピン硫酸塩 .....278  
 アトロピン硫酸塩水和物 .....278  
 アトロピン硫酸塩注射液 .....279  
*p*-アニスアルデヒド .....138  
*p*-アニスアルデヒド・酢酸試液 .....138  
*p*-アニスアルデヒド・硫酸試液 .....138  
 アニソール .....138  
 アニリン .....138  
 アネスタミン .....293  
 亜ヒ酸 .....541  
 亜ヒ酸パスタ .....280  
 アフロクアロン .....280  
 アフロクァロン .....280  
 アプロチニン .....138  
 アプロチニン試液 .....139  
 アヘン・トコン散 .....1173  
 アヘンアルカロイド・アトロピン注射液 .....283  
 アヘンアルカロイド・スコボラミン注射液 .....285  
 アヘンアルカロイド塩酸塩 .....282  
 アヘンアルカロイド塩酸塩注射液 .....283  
 アヘン散 .....282  
 アヘンチンキ .....282  
 アヘン末 .....281  
 $\alpha$ -アポオキシテトラサイクリン .....139  
 $\beta$ -アポオキシテトラサイクリン .....139  
 アマチャ .....1174  
 甘茶 .....1174  
 アマチャ末 .....1174  
 甘茶末 .....1174  
 アマンタジン塩酸塩 .....287  
 アミカシン硫酸塩 .....288  
 アミグダリン, 薄層クロマトグラフィー用 .....139  
 アミドトリゾ酸 .....289  
 アミドトリゾ酸, 定量用 .....139  
 アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン注射液 .....290  
 アミドトリゾ酸メグルミン注射液 .....291  
 アミトリブチリン塩酸塩 .....292  
 アミトリブチリン塩酸塩錠 .....292  
 アミド硫酸 (標準試薬) .....139  
 アミド硫酸アンモニウム .....139  
 アミド硫酸アンモニウム試液 .....139  
 4-アミノアセトフェノン .....139  
*p*-アミノアセトフェノン .....139  
 4-アミノアセトフェノン試液 .....139  
*p*-アミノアセトフェノン試液 .....139  
 4-アミノ安息香酸 .....139  
*p*-アミノ安息香酸 .....139  
 4-アミノ安息香酸イソプロピル .....139  
*p*-アミノ安息香酸イソプロピル .....139  
 アミノ安息香酸エチル .....139, 293  
 4-アミノアンチピリン .....139  
 4-アミノアンチピリン試液 .....139  
 2-アミノエタノール .....139  
 2-アミノエタンチオール塩酸塩 .....139  
 3-(2-アミノエチル)インドール .....139  
 アミノエチルスルホン酸 .....701  
 2-アミノ-5-クロロベンゾフェノン,  
   薄層クロマトグラフィー用 .....139  
 アミノ酢酸 .....464  
 アミノ酸分析法 .....1573  
 アミノ酸分析用無水ヒドラジン .....139  
 L-2-アミノスベリン酸 .....139  
 1-アミノ-2-ナフトール-4-スルホン酸 .....140  
 1-アミノ-2-ナフトール-4-スルホン酸試液 .....140  
 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール .....140  
 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール  
   塩酸塩 .....140  
 アミノフィリン .....293  
 アミノフィリン水和物 .....293  
 アミノフィリン注射液 .....294  
 3-アミノフェノール .....140  
*m*-アミノフェノール .....140  
 2-アミノ-1-ブタノール .....140  
 アミノプロピルシリル化シリカゲル,  
   液体クロマトグラフィー用 .....245  
 アミノプロピルシリル化シリカゲル, 前処理用 .....140  
*N*-アミノヘキサメチレンイミン .....140  
 アミノベンジルベニシリン .....317  
 アミノベンジルベニシリンナトリウム .....319  
 4-アミノメチル安息香酸 .....140  
*n*-アミルアルコール .....140  
*t*-アミルアルコール .....140  
 アミルアルコール, イソ .....140  
 アミルアルコール, 第三 .....140  
 アムホテリシン B .....295  
 アムホテリシン B 錠 .....296  
 アムホテリシン B シロップ .....296  
 アモキサピン .....297  
 アモキシシリン .....140, 297  
 アモキシシリン水和物 .....297  
 アモバルピタル .....298  
 アラセブリン .....140, 300  
 アラセブリン, 定量用 .....140  
 アラセブリン錠 .....301  
 L-アラニン .....140  
 アラビアゴム .....1174  
 アラビアゴム末 .....1175  
 L-アラビノース .....140  
 アリザリン S .....140  
 アリザリン S 試液 .....140  
 アリザリンエロー GG .....140  
 アリザリンエロー GG・チモールフタレイン試液 .....140  
 アリザリンエロー GG 試液 .....140  
 アリザリンコンプレキソン .....140  
 アリザリンコンプレキソン試液 .....140  
 アリザリンレッド S .....141  
 アリザリンレッド S 試液 .....141  
 アリストロキア酸 I, 生薬純度試験用 .....141

アリストロキア酸について .....1579  
 アリソール A, 薄層クロマトグラフィー用 .....141  
 アリメマジン酒石酸塩 .....302  
 亜硫酸水 .....141  
 亜硫酸水素ナトリウム .....141, 302  
 亜硫酸水素ナトリウム試液 .....141  
 亜硫酸ナトリウム .....141  
 亜硫酸ナトリウム, 無水 .....141  
 亜硫酸ナトリウム試液, 1 mol/L .....141  
 亜硫酸ナトリウム七水和物 .....141  
 亜硫酸ピスマス・インジケーター .....141  
 アルカリ性 1,3-ジニトロベンゼン試液 .....141  
 アルカリ性 *m*-ジニトロベンゼン試液 .....141  
 アルカリ性銅試液 .....141  
 アルカリ性銅溶液 .....141  
 アルカリ性 2,4,6-トリニトロフェノール試液 .....141  
 アルカリ性ピクリン酸試液 .....141  
 アルカリ性ヒドロキシルアミン試液 .....141  
 アルカリ性フェノールフタレイン試液 .....141  
 アルカリ性フェリシアン化カリウム試液 .....141  
 アルカリ性ブルーテトラゾリウム試液 .....141  
 アルカリ性ヘキサシアノ鉄(Ⅲ)酸カリウム試液 .....141  
 アルカリ性硫酸銅試液 .....141  
 アルカリ銅試液 .....141  
 L-アルギニン .....141, 303  
 L-アルギニン塩酸塩 .....304  
 L-アルギニン塩酸塩注射液 .....305  
 アルキレングリコールフタル酸エステル,  
   ガスクロマトグラフィー用 .....141  
 アルコール .....366  
 アルコール数測定法 .....17  
 アルコール数測定用エタノール .....141  
 アルジオキサ .....305  
 アルセナゾⅢ .....141  
 アルセナゾⅢ試液 .....141  
 アルデヒドデヒドロゲナーゼ .....141  
 アルデヒドデヒドロゲナーゼ試液 .....142  
 RPMI-1640 粉末培地 .....142  
 アルピフロリン .....142  
 アルブチン, 成分含量測定用 .....142  
 アルブチン, 薄層クロマトグラフィー用 .....142  
 アルブミン試液 .....142  
 アルブラゾラム .....306  
 アルブレノロール塩酸塩 .....307  
 アルブロスタジル .....307  
 アルブロスタジル アルファデクス .....308  
 アルブロスタジルアルファデクス .....308  
 アルベカシン硫酸塩 .....310  
 アルベカシン硫酸塩注射液 .....311  
 α-アルミナ, 熱分析用 .....248  
 α-アルミナ, 比表面積測定用 .....248  
 アルミニウム .....142  
 アルミニウム標準原液 .....133  
 アルミノン .....142  
 アルミノン試液 .....142  
 アロエ .....1175  
 アロエ末 .....1176  
 アロチノロール塩酸塩 .....311

アロプリノール .....312  
 安息香酸 .....142, 313  
 安息香酸イソアミル .....142  
 安息香酸イソプロピル .....142  
 安息香酸エストラジオール .....361  
 安息香酸エストラジオール水性懸濁注射液 .....362  
 安息香酸エストラジオール注射液 .....362  
 安息香酸エチル .....142  
 安息香酸コレステロール .....142  
 安息香酸ナトリウム .....142, 313  
 安息香酸ナトリウムカフェイン .....314  
 安息香酸フェニル .....142  
 安息香酸プロピル .....142  
 安息香酸ベンジル .....142, 315  
 安息香酸メチル .....143  
 安息香酸メチル, エストリオール試験用 .....143  
 アンソッコウ .....1177  
 安息香 .....1177  
 アンチトロンピンⅢ .....143  
 アンチトロンピンⅢ試液 .....143  
 アンチピリン .....143, 316  
 アントロン .....143  
 アントロン試液 .....143  
 アンナカ .....314  
 アンピシリン .....317  
 アンピシリン水和物 .....317  
 アンピシリンナトリウム .....319  
 アンベノニウム塩化物 .....320  
 アンミントリクロロ白金酸アンモニウム,  
   液体クロマトグラフィー用 .....143  
 アンモニア・ウイキョウ精 .....1177  
 アンモニア・エタノール試液 .....143  
 アンモニア・塩化アンモニウム緩衝液, pH 8.0 .....143  
 アンモニア・塩化アンモニウム緩衝液, pH 10.0 .....143  
 アンモニア・塩化アンモニウム緩衝液, pH 10.7 .....143  
 アンモニア・塩化アンモニウム緩衝液, pH 11.0 .....143  
 アンモニア・酢酸アンモニウム緩衝液, pH 8.0 .....143  
 アンモニア・酢酸アンモニウム緩衝液, pH 8.5 .....143  
 アンモニアガス .....143  
 アンモニア試液 .....143  
 アンモニア試液, 1 mol/L .....143  
 アンモニア試液, 13.5 mol/L .....143  
 アンモニア水 .....143, 320  
 アンモニア水 (28) .....143  
 アンモニア水, 1 mol/L .....143  
 アンモニア水, 13.5 mol/L .....143  
 アンモニア水, 強 .....143  
 アンモニア銅試液 .....143  
 アンモニア飽和 1-ブタノール試液 .....144  
 アンモニウム試験法 .....18  
 アンモニウム試験用次亜塩素酸ナトリウム試液 .....144  
 アンモニウム試験用精製水 .....144  
 アンモニウム標準液 .....133

## イ

EMB 平板培地 .....144  
 イオウ .....144, 321

- イオウ・カンフルローション .....321  
 イオウ・サリチル酸・チアントール軟膏 .....322  
 イオタラム酸 .....322  
 イオタラム酸, 定量用 .....144  
 イオタラム酸ナトリウム注射液 .....323  
 イオタラム酸メグルミン注射液 .....324  
 イオトロクス酸 .....325  
 イオバミドール .....325  
 イオボダートナトリウム, 定量用 .....144  
 イカリイン, 薄層クロマトグラフィー用 .....144  
 イクタモール .....327  
 イコサペント酸エチル .....327  
 イサチン .....144  
 イセパマイシン硫酸塩 .....329  
 イソアミルアルコール .....144  
 イソオクタン .....144  
 イソソルビド .....330  
 イソソルビド硝酸エステル .....586  
 イソソルビド硝酸エステル錠 .....586  
 イソニアジド .....144, 331  
 イソニアジド, 定量用 .....144  
 イソニアジド試液 .....144  
 イソニアジド錠 .....331  
 イソニアジド注射液 .....332  
 イソニコチン酸 .....144  
 イソニコチン酸アミド .....144  
 イソフェンインシュリン水性懸濁注射液 .....332  
 イソフェンインスリン水性懸濁注射液 .....332  
 イソブタノール .....144  
 イソフルラン .....333  
 l-イソプレナリン塩酸塩 .....335  
 イソプロパノール .....144, 335  
 イソプロパノール, 液体クロマトグラフィー用 .....144  
 イソプロピルアミン .....144  
 イソプロピルアミン・エタノール試液 .....144  
 イソプロピルアルコール .....335  
 イソプロピルアンチピリン .....336  
 イソプロピルエーテル .....144  
 l-イソロイシン .....144, 336  
 イダルピシン塩酸塩 .....337  
 胃腸薬の pH 試験法 .....1579  
 一硫酸カナマイシン .....422  
 一酸化炭素 .....144  
 一酸化窒素 .....144  
 一酸化鉛 .....144  
 一臭化ヨウ素 .....144  
 EDTA ナトリウム .....376  
 遺伝子解析による微生物の迅速同定法 .....1580  
 イドクスウリジン .....338  
 イドクスウリジン点眼液 .....339  
 イフェンブロジル酒石酸塩 .....340  
 イブプロフェン .....144, 341  
 イブラトロピウム臭化物 .....341  
 イブラトロピウム臭化物水和物 .....341  
 イミダゾール .....144  
 イミダゾール, 薄層クロマトグラフィー用 .....144  
 イミダゾール試液 .....144  
 イミノジベンジル .....144  
 イミブタミン塩酸塩 .....342  
 イミブタミン塩酸塩錠 .....343  
 イミベネム .....344  
 イミベネム水和物 .....344  
 医薬品の残留溶媒ガイドライン,  
 残留溶媒試験法及び医薬品各条記載例 .....1581  
 イレイセン .....1177  
 威霊仙 .....1177  
 色の比較液 .....134, 135  
 インジウム, 熱分析用 .....248  
 インジゴカルミン .....144, 346  
 インジゴカルミン試液 .....144  
 インジゴカルミン注射液 .....346  
 インシュリン .....347  
 インシュリン亜鉛水性懸濁注射液 .....349  
 インシュリン注射液 .....348  
 インスリン .....347  
 インスリン亜鉛水性懸濁注射液 .....349  
 インスリン注射液 .....348  
 インターロイキン-2 依存性マウス  
 ナチュラルキラー細胞 NKC 3 .....144  
 インチンコウ .....1178  
 茵陳蒿 .....1178  
 インデノロール塩酸塩 .....352  
 インドメタシン .....144, 353  
 インドメタシンカプセル .....353  
 インドメタシン坐剤 .....354  
 2,3-インドリンジオン .....144  
 インフルエンザ HA ワクチン .....355  
 インヨウカク .....1178  
 淫羊藿 .....1178
- ウ
- ウイイス試液 .....145  
 ウイキョウ .....1179  
 茴香 .....1179  
 ウイキョウ末 .....1179  
 茴香末 .....1179  
 ウイキョウ油 .....1179  
 ウコン .....1180  
 鬱金 .....1180  
 ウサギ脱繊維血 .....145  
 ウシ血清 .....145  
 ウシ血清アルブミン .....145  
 ウシ血清アルブミン, ウリナスタチン試験用 .....145  
 ウシ血清アルブミン, 定量用 .....145  
 ウシ血清アルブミン・塩化ナトリウム・リン酸塩緩衝液,  
 pH 7.2 .....145  
 ウシ血清アルブミン・生理食塩液 .....145  
 1 w/v% ウシ血清アルブミン・リン酸塩緩衝液・  
 塩化ナトリウム試液 .....145  
 ウシ血清アルブミン加リン酸塩緩衝塩化ナトリウム試液 .....145  
 ウシ血清アルブミン試液, セクレチン標準品用 .....145  
 ウシ血清アルブミン試液, セクレチン用 .....145  
 ウシ血清加リン酸塩緩衝塩化ナトリウム試液 .....145  
 ウシ胎児血清 .....145  
 ウシ由来活性化血液凝固 X 因子 .....145

薄めたエタノール	145
馬血清	208
ウヤク	1180
烏薬	1180
ウラシル	145
ウラピジル	355
ウリナスタチン	355
ウリナスタチン試験用ウシ血清アルブミン	145
ウリナスタチン試験用トリプシン試液	145
ウリナスタチン定量用結晶トリプシン	145
ウルソデオキシコール酸	145, 357
ウルソデスオキシコール酸	357
ウレタン	145
ウロキナーゼ	358
ウワウルシ	1180
ウワウルシ流エキス	1181

## エ

エアゾール剤	9
エイジツ	1181
営実	1181
エイジツ末	1181
営実末	1181
エオシン	145
エオシンメチレンブルーカンテン培地	145
エオシン Y	145
A 型赤血球浮遊液	145
液剤	9
液状石炭酸	922
液状チオグリコール酸培地	145
液状フェノール	922
エキス剤	9
液体クロマトグラフィー	32
液体クロマトグラフィー用アセトニトリル	145
液体クロマトグラフィー用アミノプロピルシリル化シリカゲル	245
液体クロマトグラフィー用アンミントリクロロ白金酸アンモニウム	145
液体クロマトグラフィー用イソプロパノール	145
液体クロマトグラフィー用エレウテロシド B	145
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	245
液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリコンポリマー被覆シリカゲル	245
液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化ポリビニルアルコールゲルポリマー	246
液体クロマトグラフィー用オクチルシリル化シリカゲル	246
液体クロマトグラフィー用強酸性イオン交換樹脂	246
液体クロマトグラフィー用強酸性イオン交換シリカゲル	246
液体クロマトグラフィー用グリコールエーテル化シリカゲル	246
液体クロマトグラフィー用ゲル型強酸性イオン交換樹脂(架橋度 6%)	246
液体クロマトグラフィー用ゲル型強酸性イオン交換樹脂(架橋度 8%)	246
液体クロマトグラフィー用シアノプロピルシリル化シリカゲル	246
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	246
液体クロマトグラフィー用ジビニルベンゼン-メタクリラート共重合体	246
液体クロマトグラフィー用ジメチルアミノプロピルシリル化シリカゲル	246
液体クロマトグラフィー用 N,N-ジメチルホルムアミド	146
液体クロマトグラフィー用弱酸性イオン交換樹脂	246
液体クロマトグラフィー用シリカゲル	246
液体クロマトグラフィー用親水性シリカゲル	246
液体クロマトグラフィー用スチレン-ジビニルベンゼン共重合体	246
液体クロマトグラフィー用セルモロイキン	146
液体クロマトグラフィー用多孔質シリカゲル	246
液体クロマトグラフィー用 2'-デオキシウリジン	146
液体クロマトグラフィー用テトラヒドロフラン	146
液体クロマトグラフィー用トリプシン	146
液体クロマトグラフィー用トリメチルシリル化シリカゲル	246
液体クロマトグラフィー用ヒドロキシプロピルシリル化シリカゲル	246
液体クロマトグラフィー用フェニル化シリカゲル	246
液体クロマトグラフィー用フェニルシリル化シリカゲル	246
液体クロマトグラフィー用フルオロシリル化シリカゲル	246
液体クロマトグラフィー用 2-プロパノール	146
液体クロマトグラフィー用ヘキサシリル化シリカゲル	246
液体クロマトグラフィー用ヘキサン	146
液体クロマトグラフィー用 n-ヘキサン	146
液体クロマトグラフィー用ペンタエチレンヘキサミノ化ポリビニルアルコールポリマービーズ	246
液体クロマトグラフィー用メタノール	146
液体クロマトグラフィー用 1-メチル-1H-テトラゾール-5-チオール	146
液体クロマトグラフィー用 5-ヨードウラシル	146
エコチオパートヨウ化物	359
エスタゾラム	360
SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法	1583
エストラジオール安息香酸エステル	361
エストラジオール安息香酸エステル水性懸濁注射液	362
エストラジオール安息香酸エステル注射液	362
エストリオール	363
エストリオール試験用安息香酸メチル	146
エストリオール錠	363
エストリオール水性懸濁注射液	364
エタクリン酸	365
エタクリン酸, 定量用	146
エタクリン酸錠	365
エタノール	146, 366
エタノール (95)	146
エタノール (99.5)	146
エタノール, 薄めた	146
エタノール, ガスクロマトグラフィー用	146
エタノール, 希	146
エタノール, 消毒用	146
エタノール, 中和	146
エタノール, 無アルデヒド	146
エタノール, 無水	146
エタノール, メタノール不含	146

- エタノール (95), メタノール不含 .....146  
 エタノール・生理食塩液 .....146  
 エタノール不含クロロホルム .....146  
 エタンブトール塩酸塩 .....368  
 エチオナミド .....369  
 エチゾラム .....369  
 エチドロン酸二ナトリウム .....370  
 エチドロン酸二ナトリウム, 定量用 .....146  
 エチドロン酸二ナトリウム錠 .....371  
 エチルエストラジオール .....146, 372  
 エチルエストラジオール錠 .....372  
 エチルコハク酸エリスロマイシン .....389  
 L-エチルシステイン塩酸塩 .....373  
 エチル炭酸キニーネ .....450  
 2-エチル-2-フェニルマロンジアミド .....146  
 エチルベンゼン .....146  
 N-エチルマレイミド .....146  
 エチルモルヒネ塩酸塩 .....374  
 エチルモルヒネ塩酸塩水和物 .....374  
 エチレフリン塩酸塩 .....375  
 エチレフリン塩酸塩錠 .....375  
 エチレングリコール .....146  
 エチレングリコール, 水分測定用 .....146  
 エチレンジアミン .....146, 376  
 エチレンジアミン試液 .....146  
 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 .....122  
 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 .....123  
 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 .....123  
 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 .....123  
 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 .....123  
 エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム試液,  
   0.04 mol/L .....146  
 エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム試液,  
   0.1 mol/L .....146  
 エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム試液,  
   0.4 mol/L, pH 8.5 .....147  
 エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム二水和物 .....147  
 エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム .....147, 376  
 エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム亜鉛 .....147  
 エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム亜鉛四水和物 .....147  
 0.1 mol/L エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液 .....123  
 0.05 mol/L エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液 .....123  
 0.02 mol/L エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液 .....123  
 0.01 mol/L エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液 .....123  
 0.001 mol/L エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液 .....123  
 エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム試液, 0.1 mol/L .....147  
 エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム銅 .....147  
 エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム銅四水和物 .....147  
 エデト酸ナトリウム .....376  
 エデト酸ナトリウム水和物 .....376  
 エーテル .....147, 377  
 エーテル, 生薬純度試験用 .....147  
 エーテル, 麻酔用 .....147  
 エーテル, 無水 .....147  
 エテンザミド .....147, 378  
 3-エトキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド .....147  
 4-エトキシフェノール .....147  
 p-エトキシフェノール .....147  
 エトキシベンズアミド .....378  
 エトスクシミド .....379  
 エトドラク .....379  
 エトポシド .....380  
 エドロホニウム塩化物 .....381  
 エドロホニウム塩化物注射液 .....382  
 エナント酸テストステロン .....743  
 エナント酸テストステロン注射液 .....743  
 エナント酸フルフェナジン .....955  
 エナント酸メテノロン .....147, 1084  
 エナント酸メテノロン, 定量用 .....147  
 エナント酸メテノロン注射液 .....1084  
 NN 指示薬 .....148  
 エノキサシン .....382  
 エノキサシン水和物 .....382  
 4-エピオキシテトラサイクリン .....148  
 エピネフリン .....276  
 エピネフリン液 .....277  
 エピネフリン注射液 .....277  
 エピリゾール .....383  
 エピルピシン塩酸塩 .....384  
 エフェドリン塩酸塩 .....385  
 エフェドリン塩酸塩散 10 % .....386  
 エフェドリン塩酸塩錠 .....386  
 エフェドリン塩酸塩注射液 .....387  
 エペリゾン塩酸塩 .....387  
 MTT 試液 .....148  
 エリオクロムブラック T .....148  
 エリオクロムブラック T・塩化ナトリウム指示薬 .....148  
 エリオクロムブラック T 試液 .....148  
 エリキシル剤 .....10  
 エリスロマイシン .....388  
 エリスロマイシン B .....148  
 エリスロマイシン C .....148  
 エリスロマイシンエチルコハク酸エステル .....389  
 エリスロマイシンステアリン酸塩 .....390  
 エリスロマイシンラクトビオン酸塩 .....391  
 エルカトニン .....391  
 エルカトニン試験用トリプシン試液 .....148  
 エルゴカルシフェロール .....394  
 エルゴタミン酒石酸塩 .....395  
 エルゴメトリンマレイン酸塩 .....396  
 エルゴメトリンマレイン酸塩錠 .....396  
 エルゴメトリンマレイン酸塩注射液 .....397  
 エレウテロシド B, 液体クロマトグラフィー用 .....148  
 塩化亜鉛 .....148, 398  
 塩化亜鉛試液 .....148  
 塩化亜鉛試液, 0.04 mol/L .....148  
 塩化アルミニウム .....148  
 塩化アルミニウム (Ⅲ) 六水和物 .....148  
 塩化アルミニウム試液 .....148  
 塩化アルミニウム (Ⅲ) 試液 .....148  
 塩化アンチモン (Ⅲ) .....148



- 塩化アンチモン (Ⅲ) 試液 .....148  
 塩化アンベノニウム .....320  
 塩化アンモニウム .....149  
 塩化アンモニウム・アンモニア試液 .....149  
 塩化アンモニウム緩衝液, pH 10 .....149  
 塩化アンモニウム試液 .....149  
 塩化インジウム (<sup>115</sup>In) 注射液 .....398  
 塩化エドロホニウム .....381  
 塩化エドロホニウム注射液 .....382  
 塩化カリウム .....149, 398  
 塩化カリウム, 赤外吸収スペクトル用 .....149  
 塩化カリウム, 導電率測定用 .....149  
 塩化カリウム・塩酸緩衝液 .....149  
 塩化カリウム試液, 0.2 mol/L .....149  
 塩化カリウム試液, 酸性 .....149  
 塩化カルシウム .....149, 399  
 塩化カルシウム, 乾燥用 .....149  
 塩化カルシウム, 水分測定用 .....149  
 塩化カルシウム試液 .....149  
 塩化カルシウム水和物 .....399  
 塩化カルシウム注射液 .....399  
 塩化カルシウム二水和物 .....149  
 塩化金酸 .....149  
 塩化金酸試液 .....149  
 塩化コバルト .....149  
 塩化コバルト・エタノール試液 .....149  
 塩化コバルト (Ⅱ)・エタノール試液 .....149  
 塩化コバルト試液 .....149  
 塩化コバルト (Ⅱ) 試液 .....149  
 塩化コバルトの色の比較原液 .....134  
 塩化コバルト (Ⅱ) の色の比較原液 .....134  
 塩化コバルト (Ⅱ) 六水和物 .....149  
 塩化コリン .....149  
 塩化水銀 (Ⅱ) .....149  
 塩化水銀 (Ⅱ) 試液 .....149  
 塩化水素・エタノール試液 .....149  
 塩化スキサメトニウム .....599  
 塩化スキサメトニウム, 薄層クロマトグラフィー用 .....149  
 塩化スキサメトニウム注射液 .....600  
 塩化スズ (Ⅱ)・塩酸試液 .....149  
 塩化スズ (Ⅱ)・硫酸試液 .....149  
 塩化スズ (Ⅱ) 試液 .....149  
 塩化スズ (Ⅱ) 試液, 酸性 .....149  
 塩化スズ (Ⅱ) 二水和物 .....149  
 塩化ストロンチウム .....149  
 塩化第一スズ .....149  
 塩化第一スズ・硫酸試液 .....149  
 塩化第一スズ試液 .....149  
 塩化第一スズ試液, 酸性 .....149  
 塩化第二水銀 .....149  
 塩化第二鉄 .....149  
 塩化第二鉄・酢酸試液 .....149  
 塩化第二鉄・ピリジン試液, 無水 .....149  
 塩化第二鉄・メタノール試液 .....149  
 塩化第二鉄・ヨウ素試液 .....149  
 塩化第二鉄試液 .....149  
 塩化第二鉄試液, 希 .....149  
 塩化第二鉄試液, 酸性 .....149  
 塩化第二鉄の色の比較原液 .....135  
 塩化第二銅 .....149  
 塩化第二銅・アセトン試液 .....149  
 塩化タリウム (<sup>201</sup>Tl) 注射液 .....399  
 塩化チオニル .....149  
 塩化チタン (Ⅲ) (20) .....149  
 塩化チタン (Ⅲ)・硫酸試液 .....150  
 0.1 mol/L 塩化チタン (Ⅲ) 液 .....123  
 塩化チタン (Ⅲ) 試液 .....149  
 塩化ツボクラリン .....731  
 塩化ツボクラリン注射液 .....732  
 塩化鉄 (Ⅲ)・酢酸試液 .....150  
 塩化鉄 (Ⅲ)・ピリジン試液, 無水 .....150  
 塩化鉄 (Ⅲ)・ヘキサシアノ鉄 (Ⅲ) 酸カリウム試液 .....150  
 塩化鉄 (Ⅲ)・メタノール試液 .....150  
 塩化鉄 (Ⅲ)・ヨウ素試液 .....150  
 塩化鉄 (Ⅲ) 試液 .....150  
 塩化鉄 (Ⅲ) 試液, 希 .....150  
 塩化鉄 (Ⅲ) 試液, 酸性 .....150  
 塩化鉄 (Ⅲ) の色の比較原液 .....135  
 塩化鉄 (Ⅲ) 六水和物 .....150  
 塩化テトラ *n*-ブチルアンモニウム .....150  
 塩化銅 (Ⅱ)・アセトン試液 .....150  
 塩化銅 (Ⅱ) 二水和物 .....150  
 塩化トリフェニルテトラゾリウム .....150  
 塩化トリフェニルテトラゾリウム試液 .....150  
 塩化ナトリウム .....150, 400  
 塩化ナトリウム試液 .....150  
 塩化ナトリウム試液, 0.1 mol/L .....150  
 塩化ナトリウム試液, 1 mol/L .....150  
 0.9 % 塩化ナトリウム注射液 .....626  
 10 % 塩化ナトリウム注射液 .....401  
 塩化ナトリウム (標準試薬) .....150  
 塩化 *p*-ニトロベンゼンジアゾニウム試液 .....150  
 塩化 *p*-ニトロベンゼンジアゾニウム試液, 噴霧用 .....150  
 塩化白金酸 .....150  
 塩化白金酸・ヨウ化カリウム試液 .....150  
 塩化白金酸試液 .....150  
 塩化パラジウム .....150  
 塩化パラジウム (Ⅱ) .....150  
 塩化パラジウム試液 .....150  
 塩化パラジウム (Ⅱ) 試液 .....150  
 塩化バリウム .....150  
 0.1 mol/L 塩化バリウム液 .....123  
 0.02 mol/L 塩化バリウム液 .....124  
 0.01 mol/L 塩化バリウム液 .....124  
 塩化バリウム試液 .....150  
 塩化バリウム二水和物 .....150  
 塩化パルマチン .....150  
 塩化ビニル .....150  
 塩化ビニル標準液 .....133  
 塩化 *n*-ブチル .....150  
 塩化物試験法 .....19  
 塩化ベタネコール .....997  
 塩化ベルベリン .....150, 1018  
 塩化ベルベリン, 薄層クロマトグラフィー用 .....150  
 塩化ベンザルコニウム .....151, 1019  
 塩化ベンザルコニウム液 .....1020

塩化ベンゼトニウム	1025	塩酸イプロバトトリル	1014
塩化ベンゼトニウム, 定量用	151	塩酸イミプラミン	151, 342
塩化ベンゼトニウム液	1026	塩酸イミプラミン錠	343
塩化ベンゾイル	151	塩酸インデノロール	352
塩化マグネシウム	151	塩酸エカラジン	770
0.05 mol/L 塩化マグネシウム液	124	塩酸エタンブトール	368
0.01 mol/L 塩化マグネシウム液	124	塩酸エチルシステイン	373
塩化マグネシウム六水和物	151	塩酸 L-エチルシステイン	373
塩化メチルロザニリン	151, 1083	塩酸エチルモルヒネ	374
塩化メチルロザニリン試液	151	塩酸エチレフリン	151, 375
塩化リゾチーム	1132	塩酸エチレフリン, 定量用	151
塩化リゾチーム用基質試液	151	塩酸エチレフリン錠	375
塩化リチウム	151	塩酸 6-エピドキシサイクリン	151
エンゴサク	1182	塩酸エビネフリン液	277
延胡索	1182	塩酸エビネフリン注射液	277
塩酸	151, 401	塩酸エビルピシン	384
2 mol/L 塩酸	124	塩酸エフェドリン	151, 385
1 mol/L 塩酸	124	塩酸エフェドリン, 定量用	151
0.5 mol/L 塩酸	124	塩酸エフェドリン散	386
0.2 mol/L 塩酸	124	塩酸エフェドリン散 10 %	386
0.1 mol/L 塩酸	124	塩酸エフェドリン錠	386
0.05 mol/L 塩酸	125	塩酸エフェドリン注射液	387
0.02 mol/L 塩酸	125	塩酸エベリゾン	387
0.01 mol/L 塩酸	125	塩酸エメチン, 成分含量測定用	151
0.001 mol/L 塩酸	125	塩酸オキシコドン	406
塩酸, 希	151	塩酸オキシコドン, 定量用	152
塩酸, 精製	151	塩酸オキシテトラサイクリン	409
塩酸・エタノール試液	151	塩酸オキシプロカイン	414
塩酸・塩化カリウム緩衝液, pH 2.0	152	塩酸オクスプレノロール	416
塩酸・酢酸アンモニウム緩衝液, pH 3.5	152	塩酸カルテオロール	433
塩酸・2-プロパノール試液	154	塩酸キニーネ	451
塩酸・メタノール試液, 0.01 mol/L	155	塩酸クリンダマイシン	469
塩酸・メタノール試液, 0.05 mol/L	155	塩酸クリンダマイシンカプセル	469
塩酸アクリラルピシン	254	塩酸クロカブラミン	475
塩酸アセプトロール	275	塩酸クロコナゾール	478
塩酸アドレナリン液	277	塩酸クロニジン	482
塩酸アドレナリン注射液	277	塩酸クロフェダノール	484
塩酸アヘンアルカロイド	282	塩酸クロベラスチン	485
塩酸アヘンアルカロイド注射液	283	塩酸クロミプラミン	487
塩酸アマタジン	287	塩酸クロルプロマジン	501
塩酸アミトリプチリン	292	塩酸クロルプロマジン, 定量用	152
塩酸アミトリプチリン錠	292	塩酸クロルプロマジン錠	501
塩酸 4-アミノアンチピリン	151	塩酸クロルプロマジン注射液	502
塩酸 4-アミノアンチピリン試液	151	塩酸クロルヘキシジン	503
塩酸 4-アミノフェノール	151	塩酸ケタミン	509
塩酸 p-アミノフェノール	151	塩酸コカイン	515
塩酸アルギニン	304	塩酸 2,4-ジアミノフェノール	152
塩酸 L-アルギニン	151, 304	塩酸 2,4-ジアミノフェノール試液	152
塩酸アルギニン注射液	305	塩酸試液, 0.001 mol/L	152
塩酸 L-アルギニン注射液	305	塩酸試液, 0.01 mol/L	152
塩酸アルブレノロール	307	塩酸試液, 0.02 mol/L	152
塩酸アロチノロール	311	塩酸試液, 0.05 mol/L	152
塩酸アンピシリンエトキシカルボニルオキシエチル	836	塩酸試液, 0.1 mol/L	152
塩酸アンピシリンフタリジル	702	塩酸試液, 0.2 mol/L	152
l-塩酸イソプレナリン	335	塩酸試液, 0.5 mol/L	152
l-塩酸イソプロテレノール	335	塩酸試液, 1 mol/L	152
塩酸イソプロメタジン, 薄層クロマトグラフィー用	151	塩酸試液, 2 mol/L	152
塩酸イダルピシン	337	塩酸試液, 3 mol/L	152

塩酸試液, 5 mol/L	152	塩酸トリメタジジン錠	791
塩酸試液, 6 mol/L	152	塩酸トリメトキノール	792
塩酸試液, 7.5 mol/L	152	塩酸トルペリゾン	796
塩酸試液, 10 mol/L	152	塩酸トレットキノール	792
塩酸ジエタノールアミン	152	塩酸ナファゾリン	802
塩酸シクロペントラート	554	塩酸ナルコチン	830
L-塩酸システイン	152	塩酸ナロキソン	805
塩酸ジフェニドール	152, 573	塩酸ニカルジピン	807
塩酸 1,1-ジフェニル-4-ピペリジノ-1-ブテン, 薄層クロマトグラフィー用	152	塩酸ニカルジピン, 定量用	153
塩酸ジフェニヒドラミン	574	塩酸ニカルジピン注射液	807
塩酸ジブカイン	153, 576	塩酸ノスカピン	830
塩酸シプロヘプタジン	577	塩酸ノルアドレナリン注射液	831
塩酸 N,N-ジメチル-p-フェニレンジアミン	153	塩酸ノルエピネフリン注射液	831
塩酸ジラゼブ	591	塩酸ノルトリプチリン	835
塩酸ジルチアゼム	153, 591	塩酸バカンピシリン	836
塩酸シンコカイン	576	塩酸パバベリン	153, 845
塩酸スペクチノマイシン	608	塩酸パバベリン, 定量用	153
塩酸スレオプロカテロール	153	塩酸パバベリン注射液	846
塩酸セトラキサート	627	塩酸パラアミノフェノール	153
塩酸セフェピム	643	塩酸バンコマイシン	863
塩酸セフォゾラン	647	L-塩酸ヒスチジン	153
塩酸セフォチアム	649	塩酸ヒドララジン	153, 872
塩酸セフォチアムヘキセチル	651	塩酸ヒドララジン, 定量用	153
塩酸セフカベン ピボキシル	656	塩酸ヒドララジン散	873
塩酸セフカベン ピボキシル細粒	658	塩酸ヒドララジン錠	873
塩酸セフカベン ピボキシル錠	658	塩酸ヒドロキシアニモニウム	153
塩酸セフカベンピボキシル	153	塩酸ヒドロキシアニモニウム・エタノール試液	153
塩酸セフメノキシム	681	塩酸ヒドロキシアニモニウム・塩化鉄(Ⅲ)試液	153
塩酸セミカルバジド	153	塩酸ヒドロキシアニモニウム試液	153
塩酸ダウノルビシン	700	塩酸ヒドロキシアニモニウム試液, pH 3.1	154
塩酸タムスロシン	153, 701	塩酸ヒドロキシジン	874
塩酸タランピシリン	702	塩酸ヒドロキシルアミン	154
塩酸チアミン	714	塩酸ヒドロキシルアミン・塩化第二鉄試液	154
塩酸チアミン散	716	塩酸ヒドロキシルアミン試液	154
塩酸チアミン注射液	716	塩酸ヒドロキシルアミン試液, pH 3.1	154
塩酸チアラミド	717	塩酸ヒドロコタルニン	879
塩酸チアラミド, 定量用	153	塩酸ヒドロコタルニン, 定量用	154
塩酸チアラミド錠	718	塩酸ピブメシリナム	886
塩酸チオリダジン	722	塩酸ピベリジン	154
塩酸チクロピジン	723	塩酸ピベリデン	893
塩酸チザニジン	724	塩酸 1-(4-ピリジル)ピリジニウムクロリド	154
塩酸ツロブテロール	732	塩酸ピリドキシニ	154, 900
塩酸テトラカイン	753	塩酸ピリドキシニ注射液	900
塩酸テトラサイクリン	153, 753	塩酸ピレンゼピン	902
塩酸デメチルクロルテトラサイクリン	757	塩酸ピレンゼピン水和物	902
塩酸ドキサプラム	761	塩酸ピロカルピン	904
塩酸ドキシサイクリン	761	塩酸 1,10-フェナントロリニウム一水和物	154
塩酸ドキシソルピシン	765	塩酸 o-フェナントロリン	154
塩酸ドドララジン	770	塩酸フェニルヒドラジニウム	154
塩酸ドパミン	771	塩酸フェニルヒドラジニウム試液	154
塩酸ドパミン, 定量用	153	塩酸フェニルヒドラジン	154
塩酸ドパミン注射液	771	塩酸フェニルヒドラジン試液	154
塩酸ドブタミン	772	塩酸フェニルピベラジン	154
塩酸トリヘキシフェニジル	788	塩酸フェニレフリン	919
塩酸トリヘキシフェニジル錠	788	塩酸フェネチルアミン	154
塩酸トリメタジジン	790	塩酸ブクモロール	926
塩酸トリメタジジン, 定量用	153	塩酸ブソイドエフェドリン	154
		塩酸ブナゾシン	934

- 塩酸プフェトロール .....936  
 塩酸ププラノロール .....937  
 塩酸フラボキサート .....945  
 塩酸フルスルチアミン .....954  
 塩酸フルラゼパム .....957  
 塩酸プレオマイシン .....960  
 塩酸プロカイン .....154, 968  
 塩酸プロカイン, 定量用 .....154  
 塩酸プロカイン注射液 .....968  
 塩酸プロカインアミド .....154, 969  
 塩酸プロカインアミド, 定量用 .....154  
 塩酸プロカインアミド錠 .....969  
 塩酸プロカインアミド注射液 .....970  
 塩酸プロカテロール .....154, 970  
 塩酸プロカルバジン .....971  
 塩酸プロプラノロール .....983  
 塩酸プロプラノロール, 定量用 .....154  
 塩酸プロプラノロール錠 .....984  
 塩酸プロムヘキシシ .....988  
 塩酸プロメタジン .....989  
 塩酸ベチジン .....1007  
 塩酸ベチジン, 定量用 .....154  
 塩酸ベチジン注射液 .....1008  
 塩酸ベニジピン .....154, 1008  
 塩酸ベニジピン, 定量用 .....154  
 塩酸ベニジピン錠 .....1009  
 塩酸ベノキシネート .....414  
 塩酸ベラバミル .....1014  
 塩酸ベラバミル, 定量用 .....154  
 塩酸ベラバミル錠 .....1014  
 塩酸ベンセラジド .....1026  
 塩酸ベンゾイルメサコニン, 薄層クロマトグラフィー用 .....154  
 塩酸ホモクロルシクリジン .....1041  
 塩酸マプロチリン .....1053  
 塩酸ミノサイクリン .....1061  
 塩酸メキシレチン .....1064  
 塩酸メクロフェノキサート .....1066  
 塩酸メタサイクリン .....155  
 塩酸メタンフェタミン .....1069  
 dl-塩酸メチルエフェドリン .....155, 1072  
 dl-塩酸メチルエフェドリン, 定量用 .....155  
 dl-塩酸メチルエフェドリン散 10% .....1073  
 dl-塩酸メチルエフェドリン散 .....1073  
 塩酸メトホルミン .....1090  
 塩酸メトホルミン, 定量用 .....155  
 塩酸メトホルミン錠 .....1090  
 塩酸メピバカイン .....1095  
 塩酸メピバカイン, 定量用 .....155  
 塩酸メピバカイン注射液 .....1095  
 塩酸メフロキン .....155, 1098  
 塩酸モルヒネ .....155, 1103  
 塩酸モルヒネ, 定量用 .....155  
 塩酸モルヒネ錠 .....1104  
 塩酸モルヒネ注射液 .....1105  
 塩酸ラニチジン .....1124  
 塩酸リジン .....1131  
 塩酸L-リジン .....155, 1131  
 塩酸リゾチム .....1132  
 塩酸リドカイン注射液 .....1133  
 塩酸リトドリン .....155, 1134  
 塩酸リトドリン錠 .....1135  
 塩酸リモナーデ .....402  
 塩酸リンコマイシン .....1148  
 塩酸レナンピシリン .....1156  
 塩酸ロキサチジンアセタート .....155, 1162  
 塩酸ロキサチジンアセタート徐放カプセル .....1163  
 炎色反応試験法 .....19  
 塩素 .....155  
 塩素酸カリウム .....155  
 塩素試液 .....155  
 遠藤培地 .....155  
 遠藤平板培地 .....155  
 エンドトキシン規格値の設定 .....1587  
 エンドトキシン試験法 .....70  
 エンドトキシン試験用水 .....155  
 エンドトキシン試験用トリス緩衝液 .....155  
 エンビオマイシン硫酸塩 .....402  
 エンフルラン .....155, 403
- オ
- オウギ .....1182  
 黄耆 .....1182  
 オウゴン, 薄層クロマトグラフィー用 .....155  
 オウゴン .....1183  
 黄芩 .....1183  
 オウゴン末 .....1183  
 黄芩末 .....1183  
 黄色ワセリン .....1169  
 王水 .....155  
 オウセイ .....1184  
 黄精 .....1184  
 オウバク .....1185  
 黄柏 .....1185  
 オウバク・タンナルピン・ピスマス散 .....1186  
 オウバク末 .....1185  
 黄柏末 .....1185  
 オウレン .....1187  
 黄連 .....1187  
 オウレン末 .....1188  
 黄連末 .....1188  
 黄蠟 .....1059  
 オキサゾラム .....404  
 オキサビウムヨウ化物 .....405  
 オキサプロジン .....406  
 p-オキシ安息香酸 .....155  
 p-オキシ安息香酸イソプロピル .....155  
 p-オキシ安息香酸ベンジル .....155  
 2-オキシ-1-(2'-オキシ-4'-スルホ-1'-ナフチルアゾ)-3-  
   ナフトエ酸 .....155  
 8-オキシキノリン .....155  
 オキシコドン塩酸塩 .....406  
 オキシコドン塩酸塩水和物 .....406  
 オキシテトラサイクリン塩酸塩 .....409  
 オキシトシン .....155, 410  
 オキシトシン注射液 .....413

オキシドール	413
オキシブプロカイン塩酸塩	414
オキシメトロン	414
オキセサゼイン	415
オキセタカイン	415
オクスプレノール塩酸塩	416
<i>n</i> -オクタデカン	155
オクタデシルシリル化シリカゲル, 液体クロマトグラフィー用	246
オクタデシルシリル化シリカゲル, 薄層クロマトグラフィー用	246
オクタデシルシリル化シリカゲル, 薄層クロマトグラフィー用(蛍光剤入り)	246
オクタデシルシリル化シリカゲル, 前処理用	155
オクタデシルシリル化シリコンポリマー被覆シリカゲル, 液体クロマトグラフィー用	246
オクタデシルシリル化ポリビニルアルコールゲルポリマー, 液体クロマトグラフィー用	246
1-オクタノール	155
<i>n</i> -オクタン	155
オクタン, イソ	155
1-オクタンスルホン酸ナトリウム	155
オクチルアルコール	156
オクチルシリル化シリカゲル, 液体クロマトグラフィー用	246
<i>n</i> -オクチルベンゼン	156
オストール, 薄層クロマトグラフィー用	156
オスモル濃度測定法	43
オビアト注射液	283
オビアル	282
オビアル注射液	283
オビスコ注射液	285
オフロキサシン	416
オフロキサシン脱メチル体	156
オベリジン	1007
オベリジン注射液	1008
オリブ油	156, 417
オルシブレナリン硫酸塩	418
オルシン	156
オルシン・塩化第二鉄試液	156
オルシン・塩化鉄(Ⅲ)試液	156
オルトキシレン	156
オルトトルエンスルホンアミド	156
オレンジ油	418
オンジ	1189
遠志	1189
オンジ末	1189
遠志末	1189
温度計	251

## カ

海砂	156
カイニン酸	156, 419
カイニン酸, 定量用	156
カイニン酸・サントニン散	419
カイニン酸水和物	419
海人草	1273

過塩素酸	156
0.1 mol/L 過塩素酸	125
0.05 mol/L 過塩素酸	125
0.02 mol/L 過塩素酸	125
過塩素酸・エタノール試液	156
0.1 mol/L 過塩素酸・ジオキササン液	125
0.05 mol/L 過塩素酸・ジオキササン液	125
0.1 mol/L 過塩素酸・1,4-ジオキササン液	125
0.004 mol/L 過塩素酸・ジオキササン液	125
0.05 mol/L 過塩素酸・1,4-ジオキササン液	125
0.004 mol/L 過塩素酸・1,4-ジオキササン液	125
過塩素酸・無水エタノール試液	156
過塩素酸カリウム	156
過塩素酸第二鉄	156
過塩素酸第二鉄・無水エタノール試液	156
過塩素酸鉄(Ⅲ)・エタノール試液	156
過塩素酸鉄(Ⅲ)六水和物	156
過塩素酸ナトリウム	156
過塩素酸バリウム	156
0.005 mol/L 過塩素酸バリウム液	125
過塩素酸ヒドロキシルアミン	156
過塩素酸ヒドロキシルアミン・エタノール試液	156
過塩素酸ヒドロキシルアミン・無水エタノール試液	156
過塩素酸ヒドロキシルアミン試液	156
カオリン	420
カカオ脂	420
化学用体積計	249
過ギ酸	156
核磁気共鳴スペクトル測定法	35
核磁気共鳴スペクトル測定用重塩酸	156
核磁気共鳴スペクトル測定用重水	156
核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化ギ酸	156
核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化クロロホルム	156
核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化 ジメチルスルホキシド	156
核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化ピリジン	156
核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化メタノール	156
核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化溶媒	156
核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシラン	156
核磁気共鳴スペクトル測定用トリフルオロ酢酸	156
核磁気共鳴スペクトル測定用 3-トリメチルシリル プロパンスルホン酸ナトリウム	156
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 <sub>4</sub>	156
加香ヒマシ油	895
加工ブシ	1260
加工ブシ末	1261
カゴソウ	1189
夏枯草	1189
かさ密度	61
かさ密度及びタップ密度測定法	61
過酸化水素・水酸化ナトリウム試液	157
過酸化水素(30)	156
過酸化水素試液	156
過酸化水素試液, 希	156
過酸化水素水, 強	157
過酸化ナトリウム	157
過酸化ベンゾイル, 25% 含水	157

- カシアフラスコ .....249  
カシウ .....1190  
何首烏 .....1190  
ガジュツ .....1190  
菘蓐 .....1190  
加水ラノリン .....1125  
ガスえそウマ抗毒素 .....421  
ガスえそ抗毒素 .....421  
ガスクロマトグラフィー .....33  
ガスクロマトグラフィー用アセトアルデヒド .....157  
ガスクロマトグラフィー用アルキレングリコール  
フタル酸エステル .....157  
ガスクロマトグラフィー用エタノール .....157  
ガスクロマトグラフィー用グラファイトカーボン .....246  
ガスクロマトグラフィー用ケイソウ土 .....246  
ガスクロマトグラフィー用コハク酸  
ジエチレングリコールポリエステル .....157  
ガスクロマトグラフィー用 6 % シアノプロピル-  
6 % フェニル-メチルシリコンポリマー .....157  
ガスクロマトグラフィー用 7 % シアノプロピル-  
7 % フェニル-メチルシリコンポリマー .....157  
ガスクロマトグラフィー用ジエチレングリコール  
アジピン酸エステル .....157  
ガスクロマトグラフィー用ジエチレングリコール  
コハク酸エステル .....157  
ガスクロマトグラフィー用 5 % ジフェニル・  
95 % ジメチルポリシロキサン .....157  
ガスクロマトグラフィー用シリカゲル .....246  
ガスクロマトグラフィー用ステアリン酸 .....157  
ガスクロマトグラフィー用ゼオライト (孔径 0.5 nm) .....246  
ガスクロマトグラフィー用石油系ヘキサメチル  
テトラコサン類分枝炭化水素混合物 (L) .....157  
ガスクロマトグラフィー用 D-ソルビトール .....157  
ガスクロマトグラフィー用多孔性アクリロニトリル-  
ジビニルベンゼン共重合体  
(孔径 0.06 ~ 0.08  $\mu\text{m}$ , 100 ~ 200  $\text{m}^2/\text{g}$ ) .....246  
ガスクロマトグラフィー用多孔性エチルビニルベンゼン-  
ジビニルベンゼン共重合体  
(平均孔径 0.0075  $\mu\text{m}$ , 500 ~ 600  $\text{m}^2/\text{g}$ ) .....246  
ガスクロマトグラフィー用多孔性スチレン-  
ジビニルベンゼン共重合体  
(平均孔径 0.0085  $\mu\text{m}$ , 300 ~ 400  $\text{m}^2/\text{g}$ ) .....246  
ガスクロマトグラフィー用多孔性ポリマービーズ .....246  
ガスクロマトグラフィー用  
テトラキスヒドロキシプロピルエチレンジアミン .....157  
ガスクロマトグラフィー用テトラヒドロフラン .....157  
ガスクロマトグラフィー用テフロン .....246  
ガスクロマトグラフィー用テレフタル酸 .....157  
ガスクロマトグラフィー用ノニルフェノキシポリ  
(エチレンオキシ) エタノール .....157  
ガスクロマトグラフィー用バルミチン酸 .....157  
ガスクロマトグラフィー用 25 % フェニル-  
25 % シアノプロピル-メチルシリコンポリマー .....157  
ガスクロマトグラフィー用 35 % フェニル-  
メチルシリコンポリマー .....157  
ガスクロマトグラフィー用 50 % フェニル-  
メチルシリコンポリマー .....157  
ガスクロマトグラフィー用 65 % フェニル-  
メチルシリコンポリマー .....157  
ガスクロマトグラフィー用 50 % フェニル-  
50 % メチルポリシロキサン .....157  
ガスクロマトグラフィー用ポリアルキレングリコール .....157  
ガスクロマトグラフィー用ポリアルキレングリコール  
モノエーテル .....157  
ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコール  
エステル化物 .....157  
ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコール 400 .....157  
ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコール 600 .....157  
ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコール 1500 .....157  
ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコール 6000 .....157  
ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコール  
15000-ジエポキシド .....157  
ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコール  
20 M .....157  
ガスクロマトグラフィー用無水トリフルオロ酢酸 .....157  
ガスクロマトグラフィー用メチルシリコンポリマー .....157  
ガスクロマトグラフィー用四フッ化エチレンポリマー .....246  
カゼイン (乳製) .....158  
カゼイン, 乳製 .....157  
カゼイン製ペプトン .....158  
カチリ .....923  
カッコン .....1190  
葛根 .....1190  
葛根湯エキス .....1191  
活性アルミナ .....158  
活性炭 .....158  
活性部分トロンボプラスチン時間測定用試液 .....158  
活性部分トロンボプラスチン時間測定用試薬 .....158  
過テクネチウム酸ナトリウム ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) 注射液 .....421  
カテコール .....158  
果糖 .....158, 421  
果糖注射液 .....422  
カドミウム・ニンヒドリン試液 .....158  
カドミウム地金 .....158  
カドミウム標準原液 .....133  
カドミウム標準液 .....133  
カナマイシン一硫酸塩 .....422  
カナマイシン硫酸塩 .....423  
カノコソウ .....1193  
カノコソウ末 .....1193  
カフェイン .....158, 425  
カフェイン, 無水 .....158  
カフェイン水和物 .....425  
カプサイシン, 成分含量測定用 .....158  
カプサイシン, 薄層クロマトグラフィー用 .....158  
カプセル .....425  
カプセル剤 .....10  
カプトプリル .....426  
カプリル酸 .....158  
*n*-カプリル酸エチル .....158  
ガベキサートメシル酸塩 .....426  
大麻仁 .....1273  
過マンガン酸カリウム .....158, 427  
0.02 mol/L 過マンガン酸カリウム液 .....125  
0.002 mol/L 過マンガン酸カリウム液 .....126

- 過マンガン酸カリウム試液 .....158  
 過マンガン酸カリウム試液, 酸性 .....158  
 加味逍遙散エキス .....1193  
 カモスタットメシル酸塩 .....428  
 過ヨウ素酸カリウム .....158  
 過ヨウ素酸カリウム試液 .....158  
 過ヨウ素酸ナトリウム .....158  
 過ヨウ素酸ナトリウム試液 .....158  
 β-ガラクトシダーゼ (アスペルギルス) .....429  
 β-ガラクトシダーゼ (パニシリウム) .....429  
 ガラクトース .....159  
 D-ガラクトース .....159  
 ガラスウール .....248  
 ガラス繊維 .....248  
 ガラスろ過器 .....248  
 カラムクロマトグラフィー用強酸性イオン交換樹脂 .....247  
 カラムクロマトグラフィー用合成ケイ酸マグネシウム .....247  
 カラムクロマトグラフィー用ジエチルアミノエチル  
   セルロース .....247  
 カラムクロマトグラフィー用中性アルミナ .....247  
 カラムクロマトグラフィー用ポリアミド .....247  
 カリウム標準原液 .....133  
 カリジノゲナーゼ .....430  
 カリジノゲナーゼ測定用基質試液 (1) .....159  
 カリジノゲナーゼ測定用基質試液 (2) .....159  
 カリジノゲナーゼ測定用基質試液 (3) .....159  
 カリジノゲナーゼ測定用基質試液 (4) .....159  
 カリ石ケン .....433  
 顆粒剤 .....10  
 過硫酸アンモニウム .....159  
 過硫酸カリウム .....159  
 カルシウム標準液 .....133  
 カルシウム標準液, 原子吸光光度用 .....133  
 カルシフェロール .....394  
 カルテオロール塩酸塩 .....433  
 カルナウバロウ .....433  
 カルバゾクロム .....159  
 カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム .....434  
 カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム, 成分含量測定用 .....159  
 カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物 .....434  
 カルバマゼピン .....435  
 カルバミン酸エチル .....159  
 カルバミン酸クロルフェネシン .....498  
 カルビドバ .....435  
 カルビドバ水和物 .....435  
 カールフィッシャー法 .....44  
 カルボキシメチルセルロース .....437  
 カルボキシメチルセルロースカルシウム .....438  
 カルボキシメチルセルロースナトリウム .....438  
 L-カルボシステイン .....436  
 カルメロース .....437  
 カルメロースカルシウム .....438  
 カルメロースナトリウム .....438  
 カルモナムナトリウム .....439  
 カルモフル .....441  
 カロコン .....1196  
 栝楼根 .....1196  
 カンキョウ .....1196  
 乾姜 .....1196  
 還元鉄 .....159  
 丸剤 .....10  
 緩衝液, セルモロイキン用 .....159  
 緩衝液用 1 mol/L クエン酸試液 .....159  
 緩衝液用 0.2 mol/L フタル酸水素カリウム試液 .....159  
 緩衝液用 0.2 mol/L ホウ酸・  
   0.2 mol/L 塩化カリウム試液 .....159  
 緩衝液用 1 mol/L リン酸一水素カリウム試液 .....159  
 緩衝液用 1 mol/L リン酸水素二カリウム試液 .....159  
 緩衝液用 0.2 mol/L リン酸二水素カリウム試液 .....159  
 乾生姜 .....1226  
 乾生姜末 .....1227  
 25 % 含水過酸化ベンゾイル .....159  
 4 % 含水中性アルミナ .....159  
 カンゾウ .....1197  
 甘草 .....1197  
 乾燥亜硫酸ナトリウム .....303  
 カンゾウエキス .....1198  
 甘草エキス .....1198  
 乾燥減量試験法 .....41  
 乾燥甲状腺 .....513  
 乾燥酵母 .....514  
 乾燥細胞培養痘そうワクチン .....759  
 乾燥ジフテリアウマ抗毒素 .....576  
 乾燥ジフテリア抗毒素 .....576  
 乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン .....416  
 乾燥弱毒生風しんワクチン .....916  
 乾燥弱毒生麻しんワクチン .....1053  
 乾燥水酸化アルミニウムゲル .....597  
 乾燥水酸化アルミニウムゲル細粒 .....597  
 カンゾウ粗エキス .....1199  
 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン .....453  
 乾燥炭酸ナトリウム .....159, 705  
 乾燥痘苗 .....759  
 乾燥痘そうワクチン .....759  
 乾燥日本脳炎ワクチン .....822  
 乾燥破傷風ウマ抗毒素 .....841  
 乾燥破傷風抗毒素 .....841  
 乾燥はぶウマ抗毒素 .....846  
 乾燥はぶ抗毒素 .....846  
 乾燥 BCG ワクチン .....869  
 乾燥ボツリヌスウマ抗毒素 .....1038  
 乾燥ボツリヌス抗毒素 .....1038  
 カンゾウ末 .....1198  
 甘草末 .....1198  
 乾燥まむしウマ抗毒素 .....1054  
 乾燥まむし抗毒素 .....1054  
 甘草蒸 .....1199  
 乾燥用塩化カルシウム .....159  
 乾燥用合成ゼオライト .....159  
 乾燥硫酸アルミニウムカリウム .....1144  
 カンテン .....159, 1199  
 寒天 .....1199  
 カンテン斜面培地 .....159  
 カンテン培地, 普通 .....159  
 カンテン末 .....1200  
 寒天末 .....1200

含糖ペブシン	159, 441
眼軟膏剤	10
眼軟膏剤の金属性異物試験法	97
ガンビール	1173
ガンビール末	1173
<i>d</i> -カンファスルホン酸	159
カンフル	159
<i>d</i> -カンフル	442
<i>dl</i> -カンフル	443
肝油	443
カンレノ酸カリウム	444

## キ

キエタノール	159
希塩化第二鉄試液	159
希塩化鉄(Ⅲ)試液	159
希塩酸	159, 401
希過酸化水素試液	159
希ギムザ試液	159
キキョウ	1200
桔梗根	1200
桔梗根末	1200
キキョウ末	1200
キキョウ流エキス	1201
キクカ	1201
菊花	1201
希五酸化バナジウム試液	159
希酢酸	159
キササゲ	1201
ギ酸	159
ギ酸アンモニウム	159
ギ酸アンモニウム緩衝液, 0.05 mol/L, pH 4.0	159
希酸化バナジウム(V)試液	159
キサントレン	159
キサントレン-9-カルボン酸	160
キサントヒドロール	160
キサントン	160
ギ酸 <i>n</i> -ブチル	160
希次酢酸鉛試液	160
希次硝酸ビスマス・ヨウ化カリウム試液, 噴霧用	160
キジツ	1202
枳実	1202
基質緩衝液, セルモロイキン用	160
基質試液, 塩化リゾチム用	160
基質試液(1), カリジノゲナーゼ測定用	160
基質試液(2), カリジノゲナーゼ測定用	160
基質試液(3), カリジノゲナーゼ測定用	160
基質試液(4), カリジノゲナーゼ測定用	160
希 2,6-ジブromo- <i>N</i> -クロロ-1,4-ベンゾキノ モノイミン試液	160
希 <i>p</i> -ジメチルアミノベンズアルデヒド・ 塩化第二鉄試液	160
希 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド・ 塩化鉄(Ⅲ)試液	160
希硝酸	160
キシリット	444
キシリット注射液	445
キシリトール	160, 444
キシリトール注射液	445
キシレノールオレンジ	160
キシレノールオレンジ試液	160
キシレン	160
<i>o</i> -キシレン	160
キシレンシアノール FF	160
キシロース	160
<i>D</i> -キシロース	160
希水酸化カリウム・エタノール試液	160
希水酸化ナトリウム試液	160
キサマイシン	446
キサマイシン酢酸エステル	447
キサマイシン酒石酸塩	448
希チモールブルー試液	160
キッカ	1201
吉草根	1193
吉草根末	1193
<i>n</i> -吉草酸	160
吉草酸ベタメタゾン	1002
吉草酸ベタメタゾン・硫酸ゲンタマイシンクリーム	1002
吉草酸ベタメタゾン・硫酸ゲンタマイシン軟膏	1004
希鉄・フェノール試液	160
キニジン硫酸塩	449
キニジン硫酸塩水和物	449
キニーネエチル炭酸エステル	450
キニーネ塩酸塩	451
キニーネ塩酸塩水和物	451
キニーネ硫酸塩	452
キニーネ硫酸塩水和物	452
キノノーゲン	160
キノノーゲン試液	161
8-キノリノール	161
キノリン	161
キノリン試液	161
希フェノールレッド試液	161
希フォルイン試液	161
希プロモフェノールブルー試液	161
希ホルムアルデヒド試液	161
ギムザ試液	161
希メチルレッド試液	161
キャピラリー電気泳動法	1587
牛脂	452
吸収スペクトル用ジメチルスルホキシド	161
吸収スペクトル用ヘキサン	161
吸収スペクトル用 <i>n</i> -ヘキサン	161
吸水軟膏	806
強アンモニア水	161
強塩基性イオン交換樹脂	161
強過酸化水素水	161
キョウカツ	1202
羌活	1202
凝固点測定法	41
強酢酸第二銅試液	161
強酢酸銅(Ⅱ)試液	161
強酸性イオン交換樹脂	161
強酸性イオン交換樹脂, 液体クロマトグラフィー用	247
強酸性イオン交換樹脂, カラムクロマトグラフィー用	247



強酸性イオン交換シリカゲル,  
液体クロマトグラフィー用 .....247

希ヨウ素試液 .....161

キョウニン .....1202

杏仁 .....1202

キョウニン水 .....1203

杏仁水 .....1203

強熱減量試験法 .....42

強熱残分試験法 .....42

希ヨードチンキ .....1115

希硫酸 .....161

希硫酸アンモニウム鉄(Ⅲ)試液 .....161

希硫酸第二鉄アンモニウム試液 .....161

金標準原液 .....133

金標準液, 原子吸光度用 .....133

銀標準原液 .....133

銀標準液, 原子吸光度用 .....133

[6]-ギンゲロール, 薄層クロマトグラフィー用 .....161

ギンセノシド Rc .....161

ギンセノシド Re .....161

ギンセノシド Rg<sub>1</sub>, 薄層クロマトグラフィー用 .....161

金属ナトリウム .....161

金チオリソゴ酸ナトリウム .....453

キンヒドロソ .....161

ク

グアイフェネシン .....161, 454

グアナベンズ酢酸塩 .....455

グアネチジン硫酸塩 .....455

グアヤコール .....161

グアヤコールグリセリンエーテル .....454

グアヤコールスルホン酸カリウム .....162, 456

クエン酸 .....162, 457

クエン酸・酢酸試液 .....162

クエン酸・無水酢酸試液 .....162

クエン酸・リン酸塩・アセトニトリル試液 .....162

クエン酸アンモニウム .....162

クエン酸アンモニウム鉄(Ⅲ) .....162

クエン酸一水和物 .....162

クエン酸ガリウム (<sup>67</sup>Ga) 注射液 .....458

クエン酸カルベタペンタン .....1027

クエン酸カルベタペンテン .....1027

クエン酸クロミフェン .....486

クエン酸クロミフェン錠 .....486

クエン酸三カリウム一水和物 .....162

クエン酸三ナトリウム二水和物 .....162

クエン酸試液, 0.01 mol/L .....162

クエン酸試液, 1 mol/L, 緩衝液用 .....162

クエン酸ジエチルカルバマジン .....546

クエン酸ジエチルカルバマジン錠 .....546

クエン酸水素二アンモニウム .....162

クエン酸水和物 .....457

クエン酸第二鉄アンモニウム .....162

クエン酸ナトリウム .....162, 458

クエン酸ナトリウム水和物 .....458

クエン酸フェンタニール .....925

クエン酸フェンタニル .....925

クエン酸ペントキシペリン .....1027

クコシ .....1203

枸杞子 .....1203

クジン .....1203

苦参 .....1203

クジン末 .....1204

苦参末 .....1204

屈折率測定法 .....42

クベロン .....162

クベロン試液 .....162

クーマシー染色試液 .....162

クーマシープリリアントブルー G-250 .....162

クーマシープリリアントブルー R-250 .....162

苦味重曹水 .....1225

苦味チンキ .....1204

グラファイトカーボン, ガスクロマトグラフィー用 .....247

クラブラン酸カリウム .....459

グラミシジン .....460

クラリスロマイシン .....461

クラリスロマイシン錠 .....462

グリコールエーテル化シリカゲル,  
液体クロマトグラフィー用 .....247

グリコール酸 .....162

グリシン .....162, 464

グリース・ロメン重硝酸試薬 .....162

グリース・ロメン硝酸試薬 .....162

クリスタルバイオレット .....162, 1083

クリスタルバイオレット試液 .....162

グリセオフルビン .....464

グリセリン .....162, 465

85 % グリセリン .....162

グリセリン塩基性試液 .....162

グリセリンカリ液 .....467

グリセリンモノステアリン酸エステル .....1103

グリセロール .....465

グリチルリチン酸, 薄層クロマトグラフィー用 .....162

クリノフィブラート .....467

グリベンクラミド .....468

クリンダマイシン塩酸塩 .....469

クリンダマイシン塩酸塩カプセル .....469

クリンダマイシンリン酸エステル .....470

クルクマ紙 .....248

クルクミン .....162

クルクミン試液 .....162

グルコースオキシダーゼ .....162

グルコース検出用試液 .....162

グルコース検出用試液, ペニシリウム由来  
β-ガラクトシダーゼ用 .....162

グルコン酸カルシウム .....471

グルコン酸カルシウム, 薄層クロマトグラフィー用 .....163

グルコン酸カルシウム水和物 .....471

グルコン酸クロルヘキシジン液 .....503

グルタチオン .....472

グルタチオン(還元型) .....472

L-グルタミン .....163

L-グルタミン酸 .....163

グルタミン試液 .....163

7-(グルタリルグリシル-L-アルギニルアミノ)-4- メチルクマリン	163
7-(グルタリルグリシル-L-アルギニルアミノ)-4- メチルクマリン試液	163
クレオソート	473
クレゾール	163, 473
m-クレゾール	163
クレゾール水	473
クレゾール石ケン液	474
クレゾールレッド	163
クレゾールレッド試液	163
クレマスチンフマル酸塩	474
クロカブラミン塩酸塩	475
クロカブラミン塩酸塩水和物	475
クロキサシリンナトリウム	476
クロキサシリンナトリウム水和物	476
クロキサゾラム	163, 477
クロコナゾール塩酸塩	478
クロスカルメロースナトリウム	478
クロチアゼパム	480
クロトリマゾール	163, 480
クロナゼパム	481
クロニジン塩酸塩	482
クロフィブラート	483
クロフィブラートカプセル	483
クロフェダノール塩酸塩	484
γ-グロブリン	163
クロベラスチン塩酸塩	485
クロマトグラフィー用ケイソウ土	247
クロマトグラフィー用担体/充てん剤	245
クロマトグラフィー用中性アルミナ	247
クロミフェンクエン酸塩	486
クロミフェンクエン酸塩錠	486
クロミブラミン塩酸塩	487
クロム酸・硫酸試液	163
クロム酸カリウム	163
クロム酸カリウム試液	163
クロム酸銀飽和クロム酸カリウム試液	163
クロム酸ナトリウム ( <sup>51</sup> Cr) 注射液	488
クロモグリク酸ナトリウム	488
クロモトローブ酸試液	163
クロモトローブ酸試液, 濃	163
クロモトローブ酸二ナトリウム二水和物	163
クロモトローブ酸	163
クロモトローブ酸試液	163
クロモトローブ酸試液, 濃	163
クロラミン	163
クロラミン試液	163
クロラムフェニコール	163, 488
クロラムフェニコールコハク酸エステルナトリウム	489
クロラムフェニコールパルミチン酸エステル	490
p-クロルアニリン	163
p-クロル安息香酸	163
クロルジアゼボキシド	163, 491
クロルジアゼボキシド, 定量用	163
クロルジアゼボキシド散	492
クロルジアゼボキシド錠	492
クロルフェニラミン・カルシウム散	496

クロルフェニラミンマレイン酸塩	493
d-クロルフェニラミンマレイン酸塩	497
クロルフェニラミンマレイン酸塩散	494
クロルフェニラミンマレイン酸塩錠	495
クロルフェニラミンマレイン酸塩注射液	496
クロルフェネシカルバミン酸エステル	498
p-クロルフェノール	163
クロルプロパミド	499
クロルプロパミド, 定量用	163
クロルプロパミド錠	500
クロルプロマジン塩酸塩	501
クロルプロマジン塩酸塩錠	501
クロルプロマジン塩酸塩注射液	502
クロルヘキシジン塩酸塩	503
クロルヘキシジングルコン酸塩液	503
p-クロルベンゼンスルホンアミド	163
クロルマジノン酢酸エステル	504
4-クロロアニリン	163
4-クロロ安息香酸	163
クロロゲン酸, 薄層クロマトグラフィー用	163
クロロ酢酸	164
1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン	164
(2-クロルフェニル)-ジフェニルメタノール, 薄層クロマトグラフィー用	164
4-クロルフェノール	164
クロロブタノール	164, 505
4-クロロベンゼンジアゾニウム塩試液	164
4-クロロベンゼンスルホンアミド	164
クロロホルム	164
クロロホルム, エタノール不含	164

## ケ

ケイガイ	1204
荊芥穂	1204
蛍光光度法	37
経口生ポリオワクチン	1042
ケイ酸マグネシウム	508
軽質無水ケイ酸	505
軽質流動パラフィン	852
ケイソウ土	164
ケイソウ土, ガスクロマトグラフィー用	247
ケイソウ土, クロマトグラフィー用	247
ケイタングステン酸二十六水和物	164
ケイヒ	1204
桂皮	1204
経皮吸収型製剤	11
ケイ皮酸	164
(E)-ケイ皮酸, 成分含量測定用	164
(E)-ケイ皮酸, 薄層クロマトグラフィー用	164
ケイヒ末	1205
桂皮末	1205
ケイヒ油	1205
桂皮油	1205
計量器・用器	249
計量器	249
ケタミン塩酸塩	509
結晶性インシュリン亜鉛水性懸濁注射液	350

結晶性インスリン亜鉛水性懸濁注射液	350
結晶セルロース	694
結晶トリブシン	165
結晶トリブシン, ウリナスタチン定量用	165
結晶ペニシリン G カリウム	1022
血清性性腺刺激ホルモン	621
ケツメイシ	1205
決明子	1205
ケトチフェンフマル酸塩	509
ケトプロフェン	510
ゲニポシド, 成分含量測定用	166
ゲニポシド, 薄層クロマトグラフィー用	166
ケノデオキシコール酸	511
ケノデオキシコール酸, 薄層クロマトグラフィー用	166
ゲル型強酸性イオン交換樹脂 (架橋度 6%), 液体クロマトグラフィー用	247
ゲル型強酸性イオン交換樹脂 (架橋度 8%), 液体クロマトグラフィー用	247
ケロシン	166
ケンゴシ	1206
牽牛子	1206
原子吸光度法	37
原子吸光度用亜鉛標準液	133
原子吸光度用カルシウム標準液	133
原子吸光度用金標準液	133
原子吸光度用銀標準液	133
懸濁剤・乳剤	11
ゲンタマイシン B	166
ゲンタマイシン硫酸塩	512
ゲンチアナ	1206
ゲンチアナ・重曹散	1207
ゲンチアナ末	1206
ゲンチオピクロシド, 薄層クロマトグラフィー用	166
ゲンノショウコ	1207
ゲンノショウコ末	1207

## コ

抗ウサギ抗体結合ウエル	166
抗ウリナスタチンウサギ血清	166
抗ウロキナーゼ血清	166
抗 A 血液型判定用抗体	167
コウカ	1207
紅花	1207
硬化油	513
コウジン	1208
紅参	1208
校正球, 粒子密度測定用	249
合成ケイ酸アルミニウム	506
合成ケイ酸マグネシウム, カラムクロマトグラフィー用	247
合成樟脳	443
合成ゼオライト, 乾燥用	167
抗生物質の微生物学的力価試験法	73
抗生物質用リン酸塩緩衝液, pH 6.5	167
抗生物質用リン酸塩緩衝液, 0.1 mol/L, pH 8.0	167
酵素試液	167
抗大腸菌由来たん白質抗体原液	167
抗体フラグメント (Fab')	167
抗 B 血液型判定用抗体	167
コウブシ	1209
香附子	1209
コウブシ末	1209
香附子末	1209
抗ブラジキニン抗体	167
抗ブラジキニン抗体試液	167
酵母エキス	167
コウボク	1209
厚朴	1209
コウボク末	1210
厚朴末	1210
鈹油試験法	20
ゴオウ	1210
牛黄	1210
コカイン塩酸塩	515
五酸化バナジウム	167
五酸化バナジウム試液	167
五酸化バナジウム試液, 希	167
五酸化リン	167
ゴシツ	1211
牛膝	1211
ゴシュユ	1211
呉茱萸	1211
固相化プレート	167
固体又は粉体の密度	1592
コデインリン酸塩	515
コデインリン酸塩散 1 %	516
コデインリン酸塩散 10 %	517
コデインリン酸塩錠	517
コデインリン酸塩水和物	515
ゴナドレリン酢酸塩	518
コハク酸エリスロマイシンエチル	389
コハク酸クロラムフェニコールナトリウム	489
コハク酸ジエチレングリコールポリエステル, ガスクロマトグラフィー用	167
コハク酸トコフェロール	168
コハク酸トコフェロールカルシウム	168, 766
コハク酸ヒドロコルチゾン	880
コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム	881
コハク酸プレドニゾロン	965
コハク酸メチルプレドニゾロン	1081
コバルチ亜硝酸ナトリウム	168
コバルチ亜硝酸ナトリウム試液	168
ゴボウシ	1212
牛蒡子	1212
ゴマ油	168, 519
ゴミシ	1212
五味子	1212
コムギデンプン	520
小麦澱粉	520
コメデンプン	1212
米澱粉	1212
コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム	522
コリスチン硫酸塩	521
コール酸, 薄層クロマトグラフィー用	168
コルチゾン酢酸エステル	522
コルヒチン	524

コレカルシフェロール	525
コレステロール	168, 526
コレラワクチン	526
コロジオン	168
コロホニウム	1278
コロombo	1212
コロombo末	1213
混合ガス調製器	249
コンゴレッド	168
コンゴレッド紙	248
コンゴレッド試液	168
コンズランゴ	1213
コンズランゴ流エキス	1213

## サ

サイクロスポリン A	550
サイクロセリン	526
サイコ	1213
柴胡	1213
サイコサポニン a, 成分含量測定用	168
サイコサポニン a, 薄層クロマトグラフィー用	168
サイコサポニン b <sub>2</sub> , 成分含量測定用	168
サイコサポニン b <sub>2</sub> , 薄層クロマトグラフィー用	169
サイコサポニン d, 成分含量測定用	169
サイコ成分含量測定用リン酸塩緩衝液	169
最終滅菌医薬品の無菌性保証	1593
最終滅菌法及び滅菌指標体	1596
サイシン	1214
細辛	1214
細胞懸濁液, テセロイキン用	169
柴苓湯エキス	1215
酢酸	169, 527
酢酸 (31)	169
酢酸 (100)	169
酢酸, 希	169
酢酸, 非水滴定用	169
酢酸, 氷	169
酢酸・酢酸アンモニウム緩衝液, pH 3.0	170
酢酸・酢酸アンモニウム緩衝液, pH 4.5	170
酢酸・酢酸アンモニウム緩衝液, pH 4.8	170
酢酸・酢酸カリウム緩衝液, pH 4.3	170
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, 0.05 mol/L, pH 4.0	170
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, 0.05 mol/L, pH 4.6	170
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, 0.1 mol/L, pH 4.0	170
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, 1 mol/L, pH 5.0	170
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, pH 4.0	170
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, pH 4.5	170
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, pH 4.5, 鉄試験用	170
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, pH 4.7	170
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, pH 5.0	170
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, pH 5.5	170
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, pH 5.6	170
酢酸・酢酸ナトリウム試液	170
酢酸・酢酸ナトリウム試液, 0.02 mol/L	170
酢酸・硫酸試液	171
酢酸亜鉛	169
0.05 mol/L 酢酸亜鉛液	126
0.02 mol/L 酢酸亜鉛液	126
酢酸亜鉛緩衝液, 0.25 mol/L, pH 6.4	169
酢酸亜鉛二水和物	170
酢酸アンモニウム	170
酢酸アンモニウム試液	170
酢酸アンモニウム試液, 0.5 mol/L	170
酢酸イソアミル	170
酢酸ウラニル	170
酢酸ウラニル・亜鉛試液	170
酢酸ウラニル試液	170
酢酸ウラニル二水和物	170
酢酸エチル	170
酢酸塩緩衝液, 0.01 mol/L, pH 5.0	170
酢酸塩緩衝液, pH 3.5	170
酢酸塩緩衝液, pH 4.5	170
酢酸塩緩衝液, pH 5.4	170
酢酸塩緩衝液, pH 5.5	170
酢酸カドミウム	170
酢酸カドミウム二水和物	170
酢酸カリウム	170
酢酸カリウム試液	170
酢酸グアナベンズ	455
酢酸クロルマジノン	504
酢酸ゴナドレリン	518
酢酸コルチゾン	170, 522
酢酸試液, 0.25 mol/L	170
酢酸試液, 6 mol/L	170
酢酸水銀 (II)	170
酢酸水銀 (II) 試液, 非水滴定用	170
酢酸セミカルバジド試液	170
酢酸第二水銀	170
酢酸第二水銀試液, 非水滴定用	170
酢酸第二銅	170
酢酸第二銅試液, 強	170
酢酸銅 (II) 一水和物	171
酢酸銅 (II) 試液, 強	171
酢酸トコフェロール	171, 768
酢酸 dl- $\alpha$ -トコフェロール	768
酢酸ナトリウム	171, 528
酢酸ナトリウム, 無水	171
酢酸ナトリウム・アセトン試液	171
0.1 mol/L 酢酸ナトリウム液	126
酢酸ナトリウム三水和物	171
酢酸ナトリウム試液	171
酢酸ナトリウム水和物	528
酢酸鉛	171
酢酸鉛 (II) 三水和物	171
酢酸鉛紙	248
酢酸鉛 (II) 紙	248
酢酸鉛試液	171
酢酸鉛 (II) 試液	171
酢酸ヒドロキシコバラミン	171, 877
酢酸ヒドロコルチゾン	171, 882
酢酸ビニル	171
酢酸フタル酸セルロース	687
酢酸 n-ブチル	171
酢酸ブレドニゾロン	171, 967
酢酸ミデカマイシン	1060

- 酢酸 3-メチルブチル .....171  
 酢酸メテノロン .....1085  
 酢酸リチウム二水和物 .....171  
 酢酸レチノール .....1154  
 坐剤 .....11  
 サッカリン .....528  
 サッカリンナトリウム .....529  
 サッカリンナトリウム水和物 .....529  
 サフラン .....1217  
 サラシ粉 .....171, 530  
 サラシ粉試液 .....171  
 サラシミツロウ .....1059  
 サラゾスルファピリジン .....530  
 サリチル・ミョウバン散 .....533  
 サリチルアミド .....171  
 サリチルアルダジン .....171  
 サリチルアルデヒド .....171  
 サリチル酸 .....171, 531  
 サリチル酸, 定量用 .....171  
 サリチル酸イソブチル .....171  
 サリチル酸試液 .....172  
 サリチル酸精 .....532  
 サリチル酸鉄試液 .....172  
 サリチル酸ナトリウム .....172, 534  
 サリチル酸ナトリウム・水酸化ナトリウム試液 .....172  
 サリチル酸絆創膏 .....533  
 サリチル酸メチル .....172, 534  
 ザルトプロフェン .....172, 535  
 ザルトプロフェン, 定量用 .....172  
 ザルトプロフェン錠 .....536  
 サルブタモール硫酸塩 .....537  
 三塩化アンチモン .....172  
 三塩化アンチモン試液 .....172  
 三塩化チタン .....172  
 三塩化チタン・硫酸試液 .....172  
 0.1 mol/L 三塩化チタン液 .....126  
 三塩化チタン試液 .....172  
 三塩化ヨウ素 .....172  
 酸化亜鉛 .....538  
 酸化亜鉛デンプン .....253  
 酸化亜鉛軟膏 .....253  
 酸化アルミニウム .....172  
 酸化カルシウム .....172, 538  
 酸化クロム (VI) .....172  
 酸化クロム (VI) 試液 .....172  
 酸化チタン .....539  
 酸化チタン (IV) .....172  
 酸化チタン (IV) 試液 .....172  
 酸化鉛 (II) .....172  
 酸化鉛 (IV) .....172  
 酸化バナジウム (V) .....172  
 酸化バナジウム (V) 試液 .....172  
 酸化バナジウム (V) 試液, 希 .....172  
 酸化バリウム .....172  
 酸化マグネシウム .....172, 539  
 酸化メシチル .....172  
 酸化モリブデン (III) .....172  
 酸化モリブデン (III)・クエン酸試液 .....172  
 酸化ランタン (III) .....172  
 酸化リン (V) .....172  
 サンキライ .....1218  
 山帰来 .....1218  
 サンキライ末 .....1218  
 山帰来末 .....1218  
 散剤 .....11  
 三酸化クロム .....172  
 三酸化クロム試液 .....172  
 三酸化ナトリウムビスマス .....172  
 三酸化二ヒ素 .....172, 541  
 三酸化二ヒ素試液 .....173  
 三酸化ヒ素 .....173, 541  
 三酸化ヒ素試液 .....173  
 三酸化モリブデン .....173  
 三酸化モリブデン・クエン酸試液 .....173  
 サンシシ .....1218  
 山梔子 .....1218  
 サンシシ末 .....1219  
 山梔子末 .....1219  
 サンシュユ .....1219  
 山茱萸 .....1219  
 サンショウ .....1220  
 山椒 .....1220  
 参照抗インターロイキン-2 抗血清試液 .....173  
 参照抗インターロイキン-2 抗体, テセロイキン用 .....173  
 サンショウ末 .....1220  
 山椒末 .....1220  
 酸処理ゼラチン .....173  
 酸性塩化カリウム試液 .....173  
 酸性塩化スズ (II) 試液 .....173  
 酸性塩化第一スズ試液 .....173  
 酸性塩化第二鉄試液 .....173  
 酸性塩化鉄 (III) 試液 .....173  
 酸性過マンガン酸カリウム試液 .....173  
 酸性白土 .....173  
 酸性硫酸アンモニウム鉄 (III) 試液 .....173  
 酸素 .....173, 541  
 サンソウニン .....1220  
 酸棗仁 .....1220  
 酸素フラスコ燃焼法 .....20  
 サントニン .....173, 542  
 サントニン, 定量用 .....173  
 三ナトリウム五シアノアミン第一鉄試液 .....173  
 三ナトリウム五シアノアミン鉄 (II) 試液 .....173  
 3 倍濃厚乳糖ブイヨン .....173  
 三フッ化ホウ素 .....173  
 三フッ化ホウ素・メタノール試液 .....173  
 酸又はアルカリ試験用メチルレッド試液 .....173  
 サンヤク .....1221  
 山薬 .....1221  
 サンヤク末 .....1221  
 山薬末 .....1221  
 残留溶媒試験法 .....42
- シ
- 次亜塩素酸ナトリウム・水酸化ナトリウム試液 .....173

- 次亜塩素酸ナトリウム試液……………173  
 次亜塩素酸ナトリウム試液, アンモニウム試験用……………173  
 次亜臭素酸ナトリウム試液……………173  
 ジアスターゼ……………543  
 ジアスターゼ・重曹散……………543  
 ジアセチル……………173  
 ジアセチル試液……………173  
 ジアゼパム……………543  
 ジアゾ化滴定用スルファニルアミド……………174  
 ジアゾ試液……………174  
 ジアゾベンゼンスルホン酸試液……………174  
 ジアゾベンゼンスルホン酸試液, 濃……………174  
 シアナミド……………544  
 1-シアノグアニジン……………174  
 シアノコバラミン……………174, 545  
 シアノコバラミン注射液……………545  
 6% シアノプロピル-94% ジメチルシリコンポリマー,  
   ガスクロマトグラフィー用……………174  
 シアノプロピルシリル化シリカゲル,  
   液体クロマトグラフィー用……………247  
 7% シアノプロピル-7% フェニル-メチルシリコン  
   ポリマー, ガスクロマトグラフィー用……………174  
 2,3-ジアミノナフタリン……………174  
 次亜リン酸……………174  
 シアン化カリウム……………174  
 シアン化カリウム試液……………174  
 シアン酢酸……………174  
 シアン酢酸エチル……………174  
 シアン標準原液……………133  
 シアン標準液……………134  
 ジェサコニチン, 純度試験用……………174  
 ジエタノールアミン……………175  
 ジエチルアミノエチル基を結合した合成高分子,  
   液体クロマトグラフィー用……………247  
 ジエチルアミノエチルセルロース,  
   カラムクロマトグラフィー用……………247  
 ジエチルアミン……………175  
 ジエチルエーテル……………175  
 ジエチルエーテル, 生薬純度試験用……………175  
 ジエチルエーテル, 無水……………175  
 ジエチルカルバマジンクエン酸塩……………546  
 ジエチルカルバマジンクエン酸塩錠……………546  
*N,N*-ジエチルジチオカルバミド酸銀……………175  
*N,N*-ジエチルジチオカルバミド酸ナトリウム三水和物……………175  
 ジエチルジチオカルバミン酸亜鉛……………175  
 ジエチルジチオカルバミン酸銀……………175  
 ジエチルジチオカルバミン酸ナトリウム……………175  
*N,N*-ジエチルジチオカルバミン酸ナトリウム三水和物……………175  
*N,N*-ジエチル-*N'*-1-ナフチルエチレンジアミン  
   シュウ酸塩……………175  
*N,N*-ジエチル-*N'*-1-ナフチルエチレンジアミン  
   シュウ酸塩・アセトン試液……………175  
*N,N*-ジエチル-*N'*-1-ナフチルエチレンジアミン  
   シュウ酸塩試液……………175  
 ジエチレングリコール……………175  
 ジエチレングリコールアジピン酸エステル,  
   ガスクロマトグラフィー用……………175  
 ジエチレングリコールコハク酸エステル,  
   ガスクロマトグラフィー用……………175  
 ジエチレングリコールジメチルエーテル……………175  
 ジエチレングリコールモノエチルエーテル……………176  
 ジエチレングリコールモノエチルエーテル, 水分測定用……………176  
 CMC……………437  
 CMC カルシウム……………438  
 CMC ナトリウム……………438  
 四塩化炭素……………176  
 ジオウ……………1221  
 地黄……………1221  
 ジオキサン……………176  
 1,4-ジオキサン……………176  
 ジオニン……………374  
 紫外可視吸光度測定法……………38  
 歯科用アンチホルミン……………316  
 歯科用次亜塩素酸ナトリウム液……………316  
 歯科用トリオジンクパスタ……………781  
 歯科用パラホルムパスタ……………853  
 歯科用フェノール・カンフル……………924  
 歯科用ヨード・グリセリン……………1115  
 ジギトキシン……………547  
 ジギトキシン錠……………548  
 ジギトニン……………176  
 シクラシリン……………549  
 ジクロキサシリンナトリウム……………550  
 ジクロキサシリンナトリウム水和物……………550  
 シクロスポリン……………550  
 シクロスポリン U……………176  
 ジクロフェナクナトリウム……………551  
 ジクロフェナミド……………552  
 ジクロフェナミド錠……………553  
 シクロヘキサン……………176  
 シクロヘキシルアミン……………176  
 シクロヘキシルメタノール……………176  
 シクロペントラート塩酸塩……………554  
 シクロホスファミド……………554  
 シクロホスファミド水和物……………554  
 1,2-ジクロロエタン……………176  
 ジクロルフェナミド……………552  
 ジクロルフェナミド錠……………553  
 2,6-ジクロルフェノールインドフェノールナトリウム……………176  
 2,6-ジクロルフェノールインドフェノールナトリウム試液  
   ……………176  
 2,6-ジクロルフェノールインドフェノールナトリウム試液,  
   滴定用……………176  
 ジクロルフルオレセイン……………176  
 ジクロルフルオレセイン試液……………176  
 ジクロルメタン……………176  
 2,6-ジクロロインドフェノールナトリウム試液……………176  
 2,6-ジクロロインドフェノールナトリウム試液, 滴定用……………176  
 2,6-ジクロロインドフェノールナトリウム二水和物……………176  
 1,2-ジクロロエタン……………176  
 2,6-ジクロロフェノール……………176  
 ジクロロフルオレセイン……………176  
 ジクロロフルオレセイン試液……………176  
 1,2-ジクロロベンゼン……………176  
 ジクロロメタン……………176

- 試験菌移植培地, テセロイキン用 .....176  
 試験菌移植培地斜面, テセロイキン用 .....176  
 シゴカ .....1222  
 刺五加 .....1222  
 ジゴキシン .....176, 555  
 ジゴキシン錠 .....556  
 ジゴキシン注射液 .....557  
 ジコッピ .....1222  
 地骨皮 .....1222  
 シコン .....1222  
 紫根 .....1222  
 次酢酸鉛試液 .....176  
 次酢酸鉛試液, 希 .....176  
 シザンドリン, 薄層クロマトグラフィー用 .....176  
 ジシクロヘキシル .....176  
 ジシクロヘキシルウレア .....176  
*N,N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミド .....177  
*N,N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミド・  
   エタノール試液 .....177  
*N,N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミド・  
   無水エタノール試液 .....177  
 次硝酸ピスマス .....177, 558  
 次硝酸ピスマス試液 .....177  
 ジスチグミン臭化物 .....559  
 ジスチグミン臭化物錠 .....559  
 L-シスチン .....177  
 L-システイン塩酸塩一水和物 .....177  
 L-システイン酸 .....177  
 シスプラチン .....177, 560  
 ジスルフィラム .....560  
 磁製のつば .....248  
 ジソピラミド .....561  
 シソマイシン硫酸塩 .....562  
 紫蘇葉 .....1236  
 2,6-ジ-第三ブチル-*p*-クレゾール .....177  
 2,6-ジ-第三ブチル-*p*-クレゾール試液 .....177  
 シトラピン .....563  
 ジチオスレイトール .....177  
 1,1'-[3,3'-ジチオビス(2-メチル-1-オキソプロピル)]-  
   L-ジプロリン .....177  
 ジチゾン .....177  
 ジチゾン液, 抽出用 .....177  
 ジチゾン試液 .....177  
 シッカニン .....564  
 シツリシ .....1223  
 痰梨子 .....1223  
 シトシン .....177  
 ジドロゲステロン .....564  
 ジドロゲステロン, 定量用 .....177  
 ジドロゲステロン錠 .....565  
 2,4-ジニトロクロルベンゼン .....177  
 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン .....177  
 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン・エタノール試液 .....177  
 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン・  
   ジエチレングリコールジメチルエーテル試液 .....177  
 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン試液 .....177  
 2,4-ジニトロフェノール .....177  
 2,4-ジニトロフェノール試液 .....178  
 2,4-ジニトロフルオルベンゼン .....178  
 1,3-ジニトロベンゼン .....178  
*m*-ジニトロベンゼン .....178  
 1,3-ジニトロベンゼン試液 .....178  
*m*-ジニトロベンゼン試液 .....178  
 1,3-ジニトロベンゼン試液, アルカリ性 .....178  
*m*-ジニトロベンゼン試液, アルカリ性 .....178  
 シネオール, 定量用 .....178  
 ジノスタチン スチマラマー .....566  
 ジノスタチンスチマラマー .....566  
 シノプファギン, 成分含量測定用 .....178  
 ジノプロスト .....567  
 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 .....568  
 ジヒドロエルゴトキシメシル酸塩 .....569  
 ジヒドロキシアルミニウムアラントイナート .....305  
 2,4-ジヒドロキシ安息香酸 .....178  
 1,3-ジヒドロキシナフタレン .....178  
 2,7-ジヒドロキシナフタレン .....178  
 2,7-ジヒドロキシナフタレン試液 .....178  
 ジヒドロコデインリン酸塩 .....570  
 ジヒドロコデインリン酸塩散 1% .....571  
 ジヒドロコデインリン酸塩散 10% .....572  
 3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2(1*H*)-キノリノン .....179  
 ジビニルベンゼン-メタクリレート共重合体,  
   液体クロマトグラフィー用 .....247  
 $\alpha, \alpha'$ -ジピリジル .....179  
 1,3-ジ-(4-ピリジル)プロパン .....179  
 ジピリダモール .....572  
 ジフェニドール塩酸塩 .....573  
 ジフェニル .....179  
 5% ジフェニル・95% ジメチルポリシロキサン,  
   ガスクロマトグラフィー用 .....179  
 ジフェニルアミン .....179  
 ジフェニルアミン・酢酸試液 .....179  
 ジフェニルアミン・氷酢酸試液 .....179  
 ジフェニルアミン試液 .....179  
 9,10-ジフェニルアントラセン .....179  
 ジフェニルイミダゾール .....179  
 ジフェニルエーテル .....179  
 ジフェニルカルバジド .....179  
 ジフェニルカルバジド試液 .....179  
 ジフェニルカルバゾン .....179  
 ジフェニルカルバゾン試液 .....179  
 1,5-ジフェニルカルボノヒドラジド .....179  
 1,5-ジフェニルカルボノヒドラジド試液 .....179  
 ジフェニルヒダントイン .....916  
 ジフェニルヒダントイン散 .....917  
 ジフェニルヒダントイン錠 .....917  
 1,4-ジフェニルベンゼン .....179  
 ジフェニヒドラミン .....179, 574  
 ジフェニヒドラミン・バレリル尿素散 .....575  
 ジフェニヒドラミン・フェノール・亜鉛華リニメント .....575  
 ジフェニヒドラミン・ワレリル尿素散 .....575  
 ジフェニヒドラミン塩酸塩 .....574  
 ジブカイン塩酸塩 .....576  
 ジ-*n*-ブチルエーテル .....179  
 2,6-ジ-*t*-ブチルクレゾール .....179  
 2,6-ジ-*t*-ブチルクレゾール試液 .....179

- ジブチルジチオカルバミン酸亜鉛 .....179  
 ジフテリアトキシイド .....576  
 ジフテリア破傷風混合トキシイド .....577  
 ジブプロピオン酸ベタメタゾン .....1005  
 ジブプロフィリン .....179  
 シプロヘプタジン塩酸塩 .....577  
 シプロヘプタジン塩酸塩水和物 .....577  
 2,6-ジブプロムキノクロイミド .....179  
 2,6-ジブプロムキノクロイミド試液 .....179  
 2,6-ジブプロモ-N-クロロ-1,4-ベンゾキノノンモノイミン .....180  
 2,6-ジブプロモ-N-クロロ-1,4-ベンゾキノノンモノイミン  
 試液 .....180  
 2,6-ジブプロモ-N-クロロ-1,4-ベンゾキノノンモノイミン  
 試液, 希 .....180  
 2,6-ジブプロモ-N-クロロ-p-ベンゾキノノンモノイミン .....180  
 2,6-ジブプロモ-N-クロロ-p-ベンゾキノノンモノイミン  
 試液 .....180  
 2,6-ジブプロモ-N-クロロ-p-ベンゾキノノンモノイミン  
 試液, 希 .....180  
 ジベカシン硫酸塩 .....578  
 ジベンジル .....180  
 脂肪油 .....180  
 シメチジン .....578  
 N,N-ジメチルアセトアミド .....180  
 ジメチルアニリン .....180  
 N,N-ジメチルアニリン .....180  
 4-ジメチルアミノアンチピリン .....180  
 4-ジメチルアミノシンナムアルデヒド .....180  
 4-ジメチルアミノシンナムアルデヒド試液 .....180  
 p-ジメチルアミノシンナムアルデヒド .....180  
 p-ジメチルアミノシンナムアルデヒド試液 .....180  
 ジメチルアミノフェノール .....180  
 ジメチルアミノプロピルシリル化シリカゲル,  
 液体クロマトグラフィー用 .....247  
 4-ジメチルアミノベンジリデンロダニン .....180  
 4-ジメチルアミノベンジリデンロダニン試液 .....180  
 p-ジメチルアミノベンジリデンロダニン .....180  
 p-ジメチルアミノベンジリデンロダニン試液 .....180  
 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド .....180  
 p-ジメチルアミノベンズアルデヒド .....181  
 p-ジメチルアミノベンズアルデヒド・塩化第二鉄試液 .....181  
 p-ジメチルアミノベンズアルデヒド・塩化第二鉄試液,  
 希 .....181  
 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド・塩化鉄(Ⅲ)試液 .....181  
 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド・塩化鉄(Ⅲ)試液,  
 希 .....181  
 p-ジメチルアミノベンズアルデヒド・塩化鉄(Ⅲ)試液 .....181  
 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド・塩酸試液 .....181  
 p-ジメチルアミノベンズアルデヒド・塩酸試液 .....181  
 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液 .....181  
 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液, 噴霧用 .....181  
 p-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液 .....181  
 p-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液, 噴霧用 .....181  
 ジメチルアミン .....181  
 N,N-ジメチル-n-オクチルアミン .....181  
 ジメチルグリオキシム .....181  
 ジメチルグリオキシム・チオセミカルバジド試液 .....181  
 ジメチルグリオキシム試液 .....181  
 ジメチルシリル化シリカゲル(蛍光剤入り),  
 薄層クロマトグラフィー用 .....247  
 ジメチルスルホキシド .....181  
 ジメチルスルホキシド, 吸収スペクトル用 .....181  
 2,6-ジメチル-4-(2-ニトロソフェニル)-  
 3,5-ピリジンジカルボン酸ジメチルエステル,  
 薄層クロマトグラフィー用 .....181  
 N,N-ジメチル-p-フェニレンジアンモニウム二塩酸塩 .....181  
 ジメチルホルムアミド .....181  
 N,N-ジメチルホルムアミド .....181  
 N,N-ジメチルホルムアミド,  
 液体クロマトグラフィー用 .....181  
 ジメドン .....181  
 ジモルファンリン酸塩 .....579  
 ジメルカプロール .....580  
 ジメルカプロール注射液 .....580  
 ジメンヒドリナート .....580  
 ジメンヒドリナート錠 .....581  
 次没食子酸ビスマス .....582  
 ジモルホラミン .....582  
 ジモルホラミン, 定量用 .....181  
 ジモルホラミン注射液 .....583  
 試薬・試液 .....135  
 弱アヘンアルカロイド・スコポラミン注射液 .....286  
 弱塩基性 DEAE-架橋デキストラン陰イオン交換体(Cl型)  
 .....181  
 弱オピスコ注射液 .....286  
 弱酸性イオン交換樹脂, 液体クロマトグラフィー用 .....247  
 弱酸性 CM-架橋セルロース陽イオン交換体(H型) .....181  
 シャクヤク .....1223  
 芍薬 .....1223  
 シャクヤク末 .....1224  
 芍薬末 .....1224  
 ジャショウシ .....1225  
 蛇床子 .....1225  
 シャゼンシ .....1225  
 車前子 .....1225  
 シャゼンソウ .....1225  
 車前草 .....1225  
 重亜硫酸ナトリウム .....302  
 重塩酸, 核磁気共鳴スペクトル測定用 .....181  
 臭化イプラトロピウム .....341  
 臭化カリウム .....182, 584  
 臭化カリウム, 赤外吸収スペクトル用 .....182  
 臭化シアン試液 .....182  
 臭化ジスチグミン .....559  
 臭化ジスチグミン, 定量用 .....182  
 臭化ジスチグミン錠 .....559  
 臭化 3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-  
 ジフェニル-2H-テトラゾリウム .....182  
 臭化 3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-  
 ジフェニル-2H-テトラゾリウム試液 .....182  
 臭化水素酸 .....182  
 臭化水素酸アレコリン, 薄層クロマトグラフィー用 .....182  
 臭化水素酸スコポラミン .....182, 602  
 臭化水素酸スコポラミン, 薄層クロマトグラフィー用 .....182  
 臭化水素酸セファエリン .....182  
 臭化水素酸デキストロメトルファン .....742



- 臭化水素酸ホマトロピン .....182, 1040  
臭化ダクロニウム, 薄層クロマトグラフィー用 .....182  
臭化チメビジウム .....728  
臭化 *n*-デシルトリメチルアンモニウム .....182  
臭化 *n*-デシルトリメチルアンモニウム試液, 0.005 mol/L  
.....182  
臭化テトラ *n*-ブチルアンモニウム .....182  
臭化テトラ *n*-プロピルアンモニウム .....182  
臭化テトラ *n*-ヘプチルアンモニウム .....182  
臭化テトラ *n*-ペンチルアンモニウム .....183  
臭化ナトリウム .....183, 584  
臭化パンクロニウム .....863  
臭化ピリドスチグミン .....901  
臭化ブチルスコポラミン .....929  
臭化プロトピウム .....933  
臭化プロバンテリン .....183, 981  
臭化メチルベナクチジウム .....1082  
臭化メベンゾラート .....1099  
臭化ヨウ素 (Ⅱ) .....183  
臭化リチウム .....183  
重金属試験法 .....21  
重クロム酸カリウム .....183  
重クロム酸カリウム (標準試薬) .....183  
重クロム酸カリウム・硫酸試液 .....183  
1/60 mol/L 重クロム酸カリウム液 .....126  
重クロム酸カリウム試液 .....183  
シュウ酸 .....183  
シュウ酸アンモニウム .....183  
シュウ酸アンモニウム一水和物 .....183  
シュウ酸アンモニウム試液 .....183  
0.05 mol/L シュウ酸液 .....126  
0.005 mol/L シュウ酸液 .....126  
シュウ酸塩 pH 標準液 .....134, 183  
シュウ酸試液 .....183  
シュウ酸ナトリウム (標準試薬) .....183  
0.005 mol/L シュウ酸ナトリウム液 .....126  
シュウ酸 *N*-(1-ナフチル)-*N'*-ジエチルエチレン  
ジアミン .....183  
シュウ酸 *N*-(1-ナフチル)-*N'*-ジエチルエチレン  
ジアミン・アセトン試液 .....183  
シュウ酸 *N*-(1-ナフチル)-*N'*-ジエチルエチレン  
ジアミン試液 .....183  
シュウ酸二水和物 .....183  
重水, 核磁気共鳴スペクトル測定用 .....183  
重水素化ギ酸, 核磁気共鳴スペクトル測定用 .....183  
重水素化クロロホルム, 核磁気共鳴スペクトル測定用 .....183  
重水素化ジメチルスルホキシド,  
核磁気共鳴スペクトル測定用 .....183  
重水素化ピリジン, 核磁気共鳴スペクトル測定用 .....183  
重水素化メタノール, 核磁気共鳴スペクトル測定用 .....183  
重水素化溶媒, 核磁気共鳴スペクトル測定用 .....183  
臭素 .....183  
臭素・酢酸試液 .....183  
臭素・シクロヘキサン試液 .....183  
臭素・水酸化ナトリウム試液 .....183  
臭素・四塩化炭素試液 .....183  
重曹 .....705  
0.05 mol/L 臭素液 .....126  
臭素酸カリウム .....183  
1/60 mol/L 臭素酸カリウム液 .....126  
臭素試液 .....183  
重炭酸ナトリウム .....705  
重炭酸ナトリウム注射液 .....705  
ジュウヤク .....1226  
十葉 .....1226  
シュクシャ .....1226  
縮砂 .....1226  
シュクシャ末 .....1226  
縮砂末 .....1226  
酒精剤 .....11  
酒石酸 .....183, 585  
L-酒石酸 .....183  
酒石酸アリメマジン .....302  
酒石酸アンモニウム .....183  
L-酒石酸アンモニウム .....183  
酒石酸イフェンプロジル .....340  
酒石酸エルゴタミン .....395  
酒石酸カリウム .....183  
酒石酸カリウムナトリウム .....183  
酒石酸緩衝液, pH 3.0 .....183  
酒石酸キサマイシン .....448  
酒石酸水素ナトリウム .....183  
酒石酸水素ナトリウム一水和物 .....183  
酒石酸水素ナトリウム試液 .....183  
酒石酸第一鉄試液 .....183  
酒石酸鉄 (Ⅱ) 試液 .....183  
酒石酸ナトリウム .....183  
酒石酸ナトリウムカリウム四水和物 .....183  
酒石酸ナトリウム二水和物 .....184  
酒石酸プロチレリン .....980  
酒石酸メトプロロール .....1088  
酒石酸メトプロロール, 定量用 .....184  
酒石酸メトプロロール錠 .....1089  
酒石酸レパロルファン .....1157  
酒石酸レパロルファン, 定量用 .....184  
酒石酸レパロルファン注射液 .....1158  
酒石酸ロイコマイシン .....448  
純度試験用アコニチン .....184  
純度試験用ジュサコニチン .....184  
純度試験用ヒバコニチン .....184  
純度試験用ブシジエステルアルカロイド混合標準溶液 .....184  
純度試験用メサコニチン .....184  
消化力試験法 .....76  
ショウキョウ .....1226  
生姜 .....1226  
ショウキョウ末 .....1227  
生姜末 .....1227  
錠剤 .....11  
錠剤の摩損度試験法 .....1598  
硝酸 .....184  
硝酸, 希 .....184  
硝酸, 発煙 .....184  
硝酸アンモニウム .....184  
硝酸イソソルビド .....586  
硝酸イソソルビド錠 .....586  
硝酸カリウム .....184

- 硝酸カルシウム .....184  
 硝酸カルシウム四水和物 .....184  
 硝酸銀 .....184, 585  
 硝酸銀・アンモニア試液 .....184  
 0.1 mol/L 硝酸銀液 .....127  
 0.02 mol/L 硝酸銀液 .....127  
 0.01 mol/L 硝酸銀液 .....127  
 0.005 mol/L 硝酸銀液 .....127  
 0.001 mol/L 硝酸銀液 .....127  
 硝酸銀試液 .....184  
 硝酸銀点眼液 .....585  
 硝酸コバルト .....184  
 硝酸コバルト (II) 六水和物 .....184  
 硝酸試液, 2 mol/L .....184  
 硝酸ジルコニル .....184  
 硝酸ジルコニル二水和物 .....184  
 硝酸ストリキニーネ, 定量用 .....184  
 硝酸セリウム (III) 試液 .....184  
 硝酸セリウム (III) 六水和物 .....184  
 硝酸第一セリウム .....185  
 硝酸第一セリウム試液 .....185  
 硝酸第二鉄 .....185  
 硝酸第二鉄試液 .....185  
 硝酸チアミン .....185, 716  
 硝酸鉄 (III) 九水和物 .....185  
 硝酸鉄 (III) 試液 .....185  
 硝酸デヒドロコリダリン, 成分含量測定用 .....185  
 硝酸ナトリウム .....185  
 硝酸ナファゾリン .....185, 802  
 硝酸ナファゾリン, 定量用 .....185  
 硝酸鉛 .....185  
 硝酸鉛 (II) .....185  
 硝酸二アンモニウムセリウム (IV) .....185  
 硝酸二アンモニウムセリウム (IV) 試液 .....185  
 硝酸バリウム .....185  
 硝酸バリウム試液 .....185  
 硝酸ビスマス .....185  
 硝酸ビスマス・ヨウ化カリウム試液 .....185  
 0.01 mol/L 硝酸ビスマス液 .....127  
 硝酸ビスマス五水和物 .....185  
 硝酸ビスマス試液 .....185  
 硝酸標準液 .....134  
 硝酸マグネシウム .....185  
 硝酸マグネシウム六水和物 .....185  
 硝酸ミコナゾール .....1058  
 常水 .....595  
 ショウズク .....1227  
 小豆蔻 .....1227  
 焦性ブドウ酸ナトリウム .....185  
 消石灰 .....598  
 焼セッコウ .....1228  
 焼石膏 .....1228  
 消毒用アルコール .....368  
 消毒用エタノール .....185, 368  
 消毒用石炭酸 .....922  
 消毒用石炭酸水 .....923  
 消毒用フェノール .....922  
 消毒用フェノール水 .....923  
 樟腦 .....442  
 ショウマ .....1227  
 升麻 .....1227  
 生薬試験法 .....88  
 生薬純度試験用アセトン .....185  
 生薬純度試験用アリストロキア酸 I .....185  
 生薬純度試験用エーテル .....185  
 生薬純度試験用ジエチルエーテル .....185  
 生薬純度試験用ヘキサン .....185  
 生薬の微生物限度試験法 .....91  
 蒸留水, 注射用 .....185  
 [6]-ショウガオール, 薄層クロマトグラフィー用 .....184  
 食塩 .....400  
 触媒用ラニーニッケル .....186  
 植物油 .....186  
 ジョサマイシン .....186, 587  
 ジョサマイシンプロピオン酸エステル .....588  
 ショ糖硫酸エステルアルミニウム塩 .....600  
 シラスタチンアンモニウム, 定量用 .....186  
 シラスタチンナトリウム .....589  
 ジラゼブ塩酸塩 .....591  
 ジラゼブ塩酸塩水和物 .....591  
 シリカゲル .....186  
 シリカゲル, 液体クロマトグラフィー用 .....247  
 シリカゲル, ガスクロマトグラフィー用 .....247  
 シリカゲル, 薄層クロマトグラフィー用 .....247  
 シリカゲル, 薄層クロマトグラフィー用 (蛍光剤入り) .....247  
 シリカゲル, 薄層クロマトグラフィー用 (混合蛍光剤入り) .....247  
 シリカゲル, 薄層クロマトグラフィー用 (粒径 5 ~ 7 μm, 蛍光剤入り) .....247  
 シリコーン樹脂 .....187  
 シリコーン油 .....187  
 シリコン樹脂 .....187  
 シリコン油 .....187  
 ジルコニル・アリザリン S 試液 .....187  
 ジルコニル・アリザリンレッド S 試液 .....187  
 ジルチアゼム塩酸塩 .....591  
 シロスタゾール .....593  
 シロスタゾール錠 .....594  
 シロップ剤 .....12  
 シロップ用ファロベネムナトリウム .....914  
 シンイ .....1227  
 辛夷 .....1227  
 シンコニジン .....187  
 シンコニン .....187  
 ジンコン .....187  
 ジンコン試液 .....187  
 浸剤・煎剤 .....12  
 親水性シリカゲル, 液体クロマトグラフィー用 .....247  
 親水軟膏 .....806  
 親水ワセリン .....1170  
 診断用クエン酸ナトリウム液 .....459  
 浸透圧測定法 (オスモル濃度測定法) .....43  
 シンナムアルデヒド, 薄層クロマトグラフィー用 .....187

## ス

- 水銀 .....187  
 水銀標準液 .....134  
 水酸化カリウム .....187, 597  
 0.5 mol/L 水酸化カリウム・エタノール液 .....127  
 0.1 mol/L 水酸化カリウム・エタノール液 .....128  
 水酸化カリウム・エタノール試液 .....187  
 水酸化カリウム・エタノール試液, 0.1 mol/L .....187  
 水酸化カリウム・エタノール試液, 希 .....187  
 1 mol/L 水酸化カリウム液 .....127  
 0.5 mol/L 水酸化カリウム液 .....127  
 0.1 mol/L 水酸化カリウム液 .....127  
 水酸化カリウム試液 .....187  
 水酸化カリウム試液, 0.02 mol/L .....187  
 水酸化カリウム試液, 0.05 mol/L .....187  
 水酸化カリウム試液, 8 mol/L .....187  
 水酸化カルシウム .....187, 598  
 水酸化カルシウム, pH 測定用 .....187  
 水酸化カルシウム試液 .....187  
 水酸化カルシウム pH 標準液 .....134, 187  
 水酸化第二銅 .....187  
 水酸化銅 (II) .....187  
 水酸化ナトリウム .....187, 598  
 水酸化ナトリウム・ジオキササン試液 .....188  
 水酸化ナトリウム・メタノール試液 .....188  
 1 mol/L 水酸化ナトリウム液 .....128  
 0.5 mol/L 水酸化ナトリウム液 .....128  
 0.2 mol/L 水酸化ナトリウム液 .....128  
 0.1 mol/L 水酸化ナトリウム液 .....128  
 0.05 mol/L 水酸化ナトリウム液 .....128  
 0.02 mol/L 水酸化ナトリウム液 .....128  
 0.01 mol/L 水酸化ナトリウム液 .....128  
 水酸化ナトリウム試液 .....187  
 水酸化ナトリウム試液, 0.01 mol/L .....187  
 水酸化ナトリウム試液, 0.05 mol/L .....187  
 水酸化ナトリウム試液, 0.2 mol/L .....187  
 水酸化ナトリウム試液, 0.5 mol/L .....188  
 水酸化ナトリウム試液, 2 mol/L .....188  
 水酸化ナトリウム試液, 4 mol/L .....188  
 水酸化ナトリウム試液, 6 mol/L .....188  
 水酸化ナトリウム試液, 8 mol/L .....188  
 水酸化ナトリウム試液, 希 .....188  
 水酸化バリウム .....188  
 水酸化バリウム試液 .....188  
 水酸化バリウム八水和物 .....188  
 水素 .....188  
 水素化ホウ素ナトリウム .....188  
 水分測定法 (カールフィッシャー法) .....44  
 水分測定用イミダゾール .....188  
 水分測定用エチレングリコール .....188  
 水分測定用塩化カルシウム .....188  
 水分測定用クロロホルム .....188  
 水分測定用試液 .....188  
 水分測定用ジエチレングリコールモノエチルエーテル .....188  
 水分測定用炭酸プロピレン .....188  
 水分測定用ピリジン .....188  
 水分測定用ホルムアミド .....188  
 水分測定用メタノール .....188  
 水分測定用 2-メチルアミノピリジン .....188  
 スウェルチアマリン, 薄層クロマトグラフィー用 .....188  
 スキサメトニウム塩化物 .....599  
 スキサメトニウム塩化物水和物 .....599  
 スキサメトニウム塩化物注射液 .....600  
 スクラルファート .....600  
 スクラルファート水和物 .....600  
 スコボラミン臭化水素酸塩 .....602  
 スコボラミン臭化水素酸塩水和物 .....602  
 スズ .....188  
 スズ, 熱分析用 .....249  
 スズ標準液 .....134  
 ズダンIII .....188  
 ズダンIII 試液 .....188  
 スチレン .....188  
 スチレン-ジビニルベンゼン共重合体,  
 液体クロマトグラフィー用 .....247  
*g*-スチレンスルホン酸ナトリウム .....188  
 ステアリアルアルコール .....188, 602  
 ステアリン酸 .....603  
 ステアリン酸, ガスクロマトグラフィー用 .....188  
 ステアリン酸エリスロマイシン .....390  
 ステアリン酸カルシウム .....603  
 ステアリン酸ポリオキシル 40 .....605  
 ステアリン酸マグネシウム .....604  
 ストレプトマイシン硫酸塩 .....605  
 スピラマイシン酢酸エステル .....606  
 スピロノラクトン .....607  
 スペクチノマイシン塩酸塩水和物 .....608  
 スルタミシリントシル酸塩 .....609  
 スルタミシリントシル酸塩水和物 .....609  
 スルチアム .....610  
 スルバクタムナトリウム .....611  
 スルバクタムナトリウム, スルバクタムベニシラミン用 .....189  
 スルバクタムベニシラミン用スルバクタムナトリウム .....189  
 スルピリド .....612  
 スルピリド, 定量用 .....189  
 スルピリドカプセル .....613  
 スルピリド錠 .....613  
 スルピリン .....189, 614  
 スルピリン, 定量用 .....189  
 スルピリン水和物 .....614  
 スルピリン注射液 .....614  
 スルファサラジン .....530  
 スルファジアジン銀 .....615  
 スルファチアゾール .....189  
 スルファニルアミド .....189  
 スルファニルアミド, ジアゾ化滴定用 .....189  
 スルファニル酸 .....189  
 スルファフラゾール .....618  
 スルファミン酸 (標準試薬) .....189  
 スルファミン酸アンモニウム .....189  
 スルファミン酸アンモニウム試液 .....189  
 スルファメチゾール .....616  
 スルファメトキサゾール .....616  
 スルファモノメトキシ .....617

スルファモノメトキシ水合物	617
スルフィソキサゾール	618
スルフィソメゾール	616
スルフィンピラゾン	618
スルフィンピラゾン錠	619
スルベニシリンナトリウム	619
スルホサリチル酸	189
スルホサリチル酸試液	189
5-スルホサリチル酸二水合物	189
スルホプロモフタレインナトリウム	620
スルホプロモフタレインナトリウム注射液	621
L-スレオニン	797

## 七

製剤均一性試験法	97
製剤通則	9
製剤の粒度の試験法	99
制酸力試験法	99
青色リトマス紙	248
成人用沈降ジフテリアトキソイド	576
精製塩酸	189
精製水	189, 595
精製水, アンモニウム試験用	189
精製水, 滅菌	189
精製ゼラチン	688
精製セラック	689
精製デヒドロコール酸	755
精製白糖	838
精製メタノール	189
精製ラノリン	1126
精製硫酸	189
生石灰	538
成分含量測定用アルブチン	189
成分含量測定用塩酸エメチン	189
成分含量測定用カプサイシン	189
成分含量測定用カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム	189
成分含量測定用(E)-ケイ皮酸	189
成分含量測定用ゲニポシド	189
成分含量測定用サイコサポニン a	189
成分含量測定用サイコサポニン b <sub>2</sub>	189
成分含量測定用サイコサポニン d	189
成分含量測定用シノブファギン	189
成分含量測定用硝酸デヒドロコリダリン	189
成分含量測定用センノシド A	189
成分含量測定用センノシド B	190
成分含量測定用バルバロイン	190
成分含量測定用ブファリン	190
成分含量測定用ベオノール	190
成分含量測定用ヘスペリジン	190
成分含量測定用マグノロール	190
成分含量測定用リンコフィリン	190
成分含量測定用レジブフォゲニン	190
製薬用水の品質管理	1599
精油	190
西洋ワサビベルオキシダーゼ	190
生理食塩液	190, 626
ゼオライト (孔径 0.5 nm), ガスクロマトグラフィー用	247

赤外吸収スペクトル測定法	40
赤外吸収スペクトル用塩化カリウム	190
赤外吸収スペクトル用臭化カリウム	190
赤色リトマス紙	248
石炭酸	922
石炭酸水	923
石油エーテル	190
石油系ヘキサメチルテトラコサン類分枝炭化水素混合物(L), ガスクロマトグラフィー用	190
石油ベンジン	190, 627
赤リン	190
セクレチン標準品用ウシ血清アルブミン試液	190
セクレチン用ウシ血清アルブミン試液	190
セスキオレイン酸ソルピタン	190, 698
セタノール	190, 627
石灰乳	190
赤血球浮遊液, A 型	190
赤血球浮遊液, B 型	190
セッコウ	1228
石膏	1228
セトラキサート塩酸塩	627
セトリミド	190
セネガ	1228
セネガシロップ	1229
セネガ末	1229
セファクロル	629
セファクロルカプセル	630
セファクロル細粒	633
セファクロル複合顆粒	631
セファゾリンナトリウム	634
セファゾリンナトリウム水和物	635
セファトリジンプロピレングリコール	190, 636
セファドロキシル	190, 637
セファピリンナトリウム	638
セファレキシン	639
セファロチンナトリウム	640
セフィキシム	642
セフェピム塩酸塩水和物	643
セフォジジムナトリウム	645
セフォセリス 3-エン異性体	190
セフォゾラン塩酸塩	647
セフォタキシムナトリウム	648
セフォチアム ヘキセチル塩酸塩	651
セフォチアム塩酸塩	649
セフォチアムヘキセチル塩酸塩	651
セフォテタン	653
セフォベラゾンナトリウム	655
セフカベン ピボキシル塩酸塩細粒	658
セフカベン ピボキシル塩酸塩錠	658
セフカベン ピボキシル塩酸塩水和物	656
セフカベンピボキシル塩酸塩細粒	658
セフカベンピボキシル塩酸塩錠	658
セフカベンピボキシル塩酸塩水和物	656
セフジトレン ピボキシル	659
セフジトレン ピボキシル細粒	660
セフジトレン ピボキシル錠	661
セフジトレンピボキシル	659
セフジトレンピボキシル細粒	660

セフジトレンピボキシル錠 ..... 661  
 セフジニル ..... 662  
 セフジニルカプセル ..... 663  
 セフジニル細粒 ..... 664  
 セフジニルラクタム環開裂ラクトン ..... 190  
 セフスロジンナトリウム ..... 665  
 セフタジジム ..... 666  
 セフタジジム水和物 ..... 666  
 セフチゾキシムナトリウム ..... 668  
 セフチブテン ..... 669  
 セフチブテン水和物 ..... 669  
 セフテラム ピボキシル ..... 670  
 セフテラム ピボキシル細粒 ..... 671  
 セフテラムピボキシル ..... 670  
 セフテラムピボキシル細粒 ..... 671  
 セフトリアキソンナトリウム ..... 672  
 セフトリアキソンナトリウム水和物 ..... 672  
 セフピラミドナトリウム ..... 674  
 セフピロム硫酸塩 ..... 676  
 セフペラゾンナトリウム ..... 677  
 セフポドキシム プロキセチル ..... 678  
 セフポドキシムプロキセチル ..... 678  
 セフミノクスナトリウム ..... 679  
 セフミノクスナトリウム水和物 ..... 679  
 セフメタゾールナトリウム ..... 680  
 セフメノキシム塩酸塩 ..... 681  
 セフロキサジン ..... 683  
 セフロキサジン水和物 ..... 683  
 セフロキシム アキセチル ..... 684  
 セフロキシムアキセチル ..... 684  
 セフロキシムナトリウム ..... 686  
 セミマイクロケルダール法 ..... 22  
 セラセフェート ..... 687  
 ゼラチン ..... 190, 688  
 ゼラチン, 酸処理 ..... 190  
 ゼラチン・トリス緩衝液 ..... 190  
 ゼラチン・トリス緩衝液, pH 8.0 ..... 191  
 ゼラチン・リン酸塩緩衝液 ..... 191  
 ゼラチン・リン酸塩緩衝液, pH 7.0 ..... 191  
 ゼラチン・リン酸塩緩衝液, pH 7.4 ..... 191  
 ゼラチン試液 ..... 190  
 ゼラチン製ペプトン ..... 190  
 セラペプターゼ ..... 690  
 セラペプターゼ用トリクロロ酢酸試液 ..... 191  
 L-セリン ..... 191  
 セルモロイキン (遺伝子組換え) ..... 691  
 セルモロイキン, 液体クロマトグラフィー用 ..... 191  
 セルモロイキン用緩衝液 ..... 191  
 セルモロイキン用基質緩衝液 ..... 191  
 セルモロイキン用濃縮ゲル ..... 191  
 セルモロイキン用培養液 ..... 191  
 セルモロイキン用分離ゲル ..... 191  
 セルロース, 薄層クロマトグラフィー用 ..... 247  
 セルロース, 薄層クロマトグラフィー用 (蛍光剤入り) ..... 247  
 セレン ..... 191  
 セレン標準原液 ..... 134  
 セレン標準液 ..... 134  
 センキュウ ..... 1229

川芎 ..... 1229  
 センキュウ末 ..... 1229  
 川芎末 ..... 1229  
 旋光度測定法 ..... 46  
 センコツ ..... 1230  
 川骨 ..... 1230  
 前処理用アミノプロピルシリル化シリカゲル ..... 191  
 前処理用オクタデシルシリル化シリカゲル ..... 191  
 センソ ..... 1230  
 蟾酥 ..... 1230  
 センナ ..... 1231  
 センナ末 ..... 1232  
 センノシド A, 成分含量測定用 ..... 191  
 センノシド A, 薄層クロマトグラフィー用 ..... 191  
 センノシド B, 成分含量測定用 ..... 192  
 センブリ ..... 1233  
 センブリ・重曹散 ..... 1234  
 センブリ末 ..... 1233

## ソ

ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地 ..... 192  
 ソウジュツ ..... 1234  
 蒼朮 ..... 1234  
 ソウジュツ末 ..... 1235  
 蒼朮末 ..... 1235  
 ソウハクヒ ..... 1235  
 桑白皮 ..... 1235  
 ソーダ石灰 ..... 192  
 ソボク ..... 1235  
 蘇木 ..... 1235  
 ソヨウ ..... 1236  
 蘇葉 ..... 1236  
 ソルビタンセスキオレイン酸エステル ..... 698  
 D-ソルビット ..... 698  
 D-ソルビット液 ..... 699  
 D-ソルビトール ..... 192, 698  
 D-ソルビトール, ガスクロマトグラフィー用 ..... 192  
 D-ソルビトール液 ..... 699

## タ

第一リン酸カルシウム ..... 1151  
 ダイオウ ..... 1236  
 大黃 ..... 1236  
 大黃甘草湯エキス ..... 1238  
 ダイオウ末 ..... 1237  
 大黃末 ..... 1237  
 第三アミルアルコール ..... 192  
 第三ブタノール ..... 192  
 第 Xa 因子 ..... 192  
 第 Xa 因子試液 ..... 192  
 第十五改正日本薬局方における国際調和 ..... 1602  
 ダイズ製ペプトン ..... 192  
 ダイズ油 ..... 192, 700  
 タイソウ ..... 1239  
 大棗 ..... 1239  
 大腸菌由来たん白質 ..... 192

大腸菌由来たん白質原液 .....192  
 第二ブタノール .....192  
 第二リン酸カルシウム .....1150  
 胎盤性性腺刺激ホルモン .....625  
 ダウノルピシン塩酸塩 .....700  
 タウリン .....192, 701  
 タクシャ .....1239  
 沢瀉 .....1239  
 タクシャ末 .....1240  
 沢瀉末 .....1240  
 ダクチノマイシン .....253  
 多孔質シリカゲル, 液体クロマトグラフィー用 .....247  
 多孔性アクリロニトリル-ジビニルベンゼン共重合体  
 (孔径 0.06 ~ 0.08  $\mu\text{m}$ , 100 ~ 200  $\text{m}^2/\text{g}$ ),  
 ガスクロマトグラフィー用 .....247  
 多孔性エチルビニルベンゼン-ジビニルベンゼン共重合体  
 (平均孔径 0.0075  $\mu\text{m}$ , 500 ~ 600  $\text{m}^2/\text{g}$ ),  
 ガスクロマトグラフィー用 .....247  
 多孔性スレチン-ジビニルベンゼン共重合体  
 (平均孔径 0.0085  $\mu\text{m}$ , 300 ~ 400  $\text{m}^2/\text{g}$ ),  
 ガスクロマトグラフィー用 .....247  
 多孔性ポリマービーズ, ガスクロマトグラフィー用 .....247  
 脱色フクシン試液 .....192  
 タップ密度 .....61  
 タムスロシン塩酸塩 .....701  
 タランピシリン塩酸塩 .....702  
 多硫化アンモニウム試液 .....192  
 タルク .....192, 703  
 タングステン酸ナトリウム .....192  
 タングステン (VI) 酸ナトリウム二水和物 .....192  
 炭酸アンモニウム .....193  
 炭酸アンモニウム試液 .....193  
 炭酸塩緩衝液, 0.1 mol/L, pH 9.6 .....193  
 炭酸塩 pH 標準液 .....134  
 炭酸ガス .....812  
 炭酸カリウム .....193, 704  
 炭酸カリウム, 無水 .....193  
 炭酸カリウム・炭酸ナトリウム試液 .....193  
 炭酸カルシウム .....193  
 炭酸水素アンモニウム .....193  
 炭酸水素カリウム .....193  
 炭酸水素ナトリウム .....193, 705  
 炭酸水素ナトリウム, pH 測定用 .....193  
 炭酸水素ナトリウム試液 .....193  
 炭酸水素ナトリウム注射液 .....705  
 炭酸水素ナトリウム注射液, 7 % .....193  
 炭酸脱水酵素 .....193  
 炭酸銅 .....193  
 炭酸銅一水和物 .....193  
 炭酸ナトリウム .....193, 706  
 炭酸ナトリウム (標準試薬) .....193  
 炭酸ナトリウム, pH 測定用 .....193  
 炭酸ナトリウム, 無水 .....193  
 炭酸ナトリウム試液 .....193  
 炭酸ナトリウム試液, 0.55 mol/L .....193  
 炭酸ナトリウム十水和物 .....193  
 炭酸ナトリウム水和物 .....706  
 炭酸プロピレン .....193

炭酸プロピレン, 水分測定用 .....193  
 炭酸マグネシウム .....706  
 炭酸リチウム .....707  
 胆汁酸塩 .....193  
 単シロップ .....708  
 ダントロレンナトリウム .....709  
 ダントロレンナトリウム水和物 .....709  
 タンナルピン .....710  
 単軟膏 .....710  
 タンニン酸 .....193, 710  
 タンニン酸アルブミン .....710  
 タンニン酸試液 .....193  
 タンニン酸ジフェンヒドラミン .....193, 710  
 タンニン酸ベルベリン .....711  
 たん白質消化酵素試液 .....193  
 たん白質定量法 .....1617

## チ

チアマゾール .....712  
 チアマゾール錠 .....712  
 チアミラルナトリウム .....713  
 チアミン塩化物塩酸塩 .....714  
 チアミン塩化物塩酸塩散 .....716  
 チアミン塩化物塩酸塩注射液 .....716  
 チアミン塩酸塩 .....714  
 チアミン塩酸塩散 .....716  
 チアミン塩酸塩注射液 .....716  
 チアミン硝化物 .....716  
 チアラミド塩酸塩 .....717  
 チアラミド塩酸塩錠 .....718  
 チアントール .....193, 719  
 3-チエニルエチルベニシリンナトリウム .....193  
 チオアセトアミド .....193  
 チオアセトアミド・グリセリン塩基性試液 .....193  
 チオアセトアミド試液 .....193  
 チオグリコール酸 .....193  
 チオグリコール酸ナトリウム .....193  
 チオグリコール酸培地 I, 無菌試験用 .....193  
 チオグリコール酸培地 II, 無菌試験用 .....194  
 チオシアン酸アンモニウム .....194  
 チオシアン酸アンモニウム・硝酸コバルト試液 .....194  
 チオシアン酸アンモニウム・硝酸コバルト (II) 試液 .....194  
 0.1 mol/L チオシアン酸アンモニウム液 .....128  
 0.02 mol/L チオシアン酸アンモニウム液 .....128  
 チオシアン酸アンモニウム試液 .....194  
 チオシアン酸カリウム .....194  
 チオシアン酸カリウム試液 .....194  
 チオシアン酸第一鉄試液 .....194  
 チオシアン酸鉄 (II) 試液 .....194  
 チオジグリコール .....194  
 チオセミカルバジド .....194  
 チオテバ .....720  
 チオ尿素 .....194  
 チオ尿素試液 .....194  
 チオペンタール, 定量用 .....194  
 チオペンタールナトリウム .....721  
 チオリダジン塩酸塩 .....722

- チオ硫酸ナトリウム……………194, 723  
 0.1 mol/L チオ硫酸ナトリウム液……………129  
 0.05 mol/L チオ硫酸ナトリウム液……………129  
 0.02 mol/L チオ硫酸ナトリウム液……………129  
 0.01 mol/L チオ硫酸ナトリウム液……………129  
 0.005 mol/L チオ硫酸ナトリウム液……………129  
 0.002 mol/L チオ硫酸ナトリウム液……………129  
 チオ硫酸ナトリウム五水和物……………194  
 チオ硫酸ナトリウム試液……………194  
 チオ硫酸ナトリウム水和物……………723  
 チオ硫酸ナトリウム注射液……………723  
 チクセツサポニンⅣ, 薄層クロマトグラフィー用……………194  
 チクセツニンジン……………1240  
 竹節人參……………1240  
 チクセツニンジン末……………1240  
 竹節人參末……………1240  
 チクロピジン塩酸塩……………723  
 チザニン塩酸塩……………724  
 チタンエロー……………194  
 窒素……………194, 725  
 窒素定量法 (セミマイクロケルダール法)……………22  
 チトクロム c……………194  
 チニダゾール……………726  
 チペピジンヒベンズ酸塩……………726  
 チペピジンヒベンズ酸塩錠……………727  
 チミン……………194  
 チメピジウム臭化物……………728  
 チメピジウム臭化物水和物……………728  
 チメロサル……………194  
 チモ……………1240  
 知母……………1240  
 チモール……………194, 729  
 チモール, 定量用……………194  
 チモールフタレイン……………194  
 チモールフタレイン試液……………194  
 チモールブルー……………194  
 チモールブルー・ジオキサソ試液……………194  
 チモールブルー・1,4-ジオキサソ試液……………194  
 チモールブルー・ジメチルホルムアミド試液……………194  
 チモールブルー・N,N-ジメチルホルムアミド試液……………195  
 チモールブルー試液……………194  
 チモールブルー試液, 希……………194  
 チモロールマレイン酸塩……………729  
 注射剤……………12  
 注射剤の採取容量試験法……………100  
 注射剤の不溶性異物検査法……………101  
 注射剤の不溶性微粒子試験法……………101  
 注射剤用ガラス容器試験法……………109  
 注射用アセチルコリン塩化物……………272  
 注射用アムホテリシン B……………296  
 注射用アモバルピタルナトリウム……………299  
 注射用イダルピシン塩酸塩……………338  
 注射用イミベネム・シラスタチンナトリウム……………345  
 注射用塩化アセチルコリン……………272  
 注射用塩化スキサメトニウム……………600  
 注射用塩酸イダルピシン……………338  
 注射用塩酸セフェピム……………644  
 注射用塩酸セフォズラン……………648  
 注射用塩酸セフォチアム……………650  
 注射用塩酸バンコマイシン……………865  
 注射用塩酸ヒドララジン……………873  
 注射用コハク酸ブレドニゾロンナトリウム……………966  
 注射用ジフェニルヒダントインナトリウム……………917  
 注射用蒸留水……………195  
 注射用水……………195, 596  
 注射用スキサメトニウム塩化物……………600  
 注射用血清性性腺刺激ホルモン……………623  
 注射用胎盤性性腺刺激ホルモン……………626  
 注射用セフェピム塩酸塩……………644  
 注射用セフォズラン塩酸塩……………648  
 注射用セフォチアム塩酸塩……………650  
 注射用チアミラルナトリウム……………714  
 注射用チオペンタールナトリウム……………722  
 注射用テセロイキン (遺伝子組換え)……………752  
 注射用バンコマイシン塩酸塩……………865  
 注射用ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン……………626  
 注射用ヒドララジン塩酸塩……………873  
 注射用ピペラシリンナトリウム……………891  
 注射用ビンブラスチン硫酸塩……………909  
 注射用ファモチジン……………912  
 注射用フェニトインナトリウム……………917  
 注射用ブレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム……………966  
 注射用フロモキシセフナトリウム……………991  
 注射用ホスホマイシンナトリウム……………1037  
 注射用硫酸ビンブラスチン……………909  
 抽出用ジチゾン液……………195  
 中心静脈栄養剤中の微量アルミニウム試験法……………1620  
 中性アルミナ, 4% 含水……………195  
 中性アルミナ, カラムクロマトグラフィー用……………247  
 中性アルミナ, クロマトグラフィー用……………247  
 中性洗剤……………195  
 中和エタノール……………195  
 丁香……………1241  
 丁香末……………1241  
 チョウジ……………1241  
 丁子……………1241  
 チョウジ末……………1241  
 丁子末……………1241  
 チョウジ油……………1241  
 丁子油……………1241  
 チョウトウコウ……………1242  
 釣藤鈎……………1242  
 釣藤鈎……………1242  
 貼付剤……………13  
 チョレイ……………1242  
 猪苓……………1242  
 チョレイ末……………1243  
 猪苓末……………1243  
 レーチロジン……………195  
 チンキ剤……………13  
 チンク油……………730  
 沈降ジフテリア破傷風混合トキシイド……………577  
 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン……………897  
 沈降精製百日せきワクチン……………897  
 沈降炭酸カルシウム……………704  
 沈降破傷風トキシイド……………842

沈降はぶトキソイド	846
沈降 B 型肝炎ワクチン	866
チンピ	1243
陳皮	1243

## ツ

ツバキ油	731
椿油	731
ツボクラリン塩化物	731
ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物	731
ツボクラリン塩化物塩酸塩注射液	732
ツボクラリン塩化物注射液	732
ツロブテロール塩酸塩	732

## テ

DEAE-架橋デキストラン陰イオン交換体 (Cl 型), 弱塩基性	195
テイコプラニン	733
定性反応	22
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	876
<i>p, p'</i> -DDE (2,2-ビス(4-クロロフェニル)- 1,1-ジクロロエチレン)	195
<i>o, p'</i> -DDT (1,1,1-トリクロロ-2-(2-クロロフェニル)- 2-(4-クロロフェニル)エタン)	195
<i>p, p'</i> -DDT (1,1,1-トリクロロ- 2,2-ビス(4-クロロフェニル)エタン)	195
<i>p, p'</i> -DDD (2,2-ビス(4-クロロフェニル)- 1,1-ジクロロエタン)	195
低分子量ヘパリン, 分子量測定用	195
定量分析用ろ紙	248
定量用アジマリン	195
定量用アセトアルデヒド	195
定量用アミドトリゾ酸	195
定量用アラセプリル	195
定量用イオタラム酸	195
定量用イオポダートナトリウム	195
定量用イソニアジド	195
定量用エタクリン酸	195
定量用エチドロン酸二ナトリウム	195
定量用エナント酸メテノロン	195
定量用塩化ベンゼトニウム	195
定量用塩酸エチレフリン	195
定量用塩酸エフェドリン	195
定量用塩酸オキシコドン	195
定量用塩酸クロルプロマジン	195
定量用塩酸チアラミド	195
定量用塩酸ドパミン	195
定量用塩酸トリメタジジン	195
定量用塩酸ニカルジピン	195
定量用塩酸パパベリン	195
定量用塩酸ヒドララジン	195
定量用塩酸ヒドロコタルニン	195
定量用塩酸プロカイン	196
定量用塩酸プロカインアミド	196
定量用塩酸プロプラノロール	196
定量用塩酸ベチジン	196

定量用塩酸ベニジピン	196
定量用塩酸ベラパミル	196
定量用 <i>dl</i> -塩酸メチルエフェドリン	196
定量用塩酸メトホルミン	196
定量用塩酸メピバカイン	196
定量用塩酸モルヒネ	196
定量用カイニン酸	196
定量用クロルジアゼポキシド	196
定量用クロルプロバミド	196
定量用サリチル酸	196
定量用ザルトプロフェン	196
定量用サントニン	196
定量用ジドロゲステロン	196
定量用シネオール	196
定量用ジモルホラミン	196
定量用臭化ジスチグミン	196
定量用酒石酸メトプロロール	196
定量用酒石酸レバロルファン	196
定量用硝酸ストリキニーネ	196
定量用硝酸ナファゾリン	196
定量用シラスタチンアンモニウム	196
定量用スルピリド	196
定量用スルピリン	196
定量用チオペンタール	196
定量用チモール	196
定量用ドキシフルリジン	196
定量用ニコモール	196
定量用ニセルゴリン	196
定量用ニトレンジピン	196
定量用ハロベリドール	196
定量用ヒト血清アルブミン	196
定量用ヒベンズ酸チベピジン	196
定量用ファモチジン	196
定量用フェノール	196
定量用フェノールスルホンフタレイン	196
定量用ブフェキサマク	196
定量用フマル酸ベンシクラン	196
定量用ブラゼパム	196
定量用フルラゼパム	196
定量用プロピルチオウラシル	196
定量用フロプロピオン	196
定量用ベザフィブラート	196
定量用ボグリボース	196
定量用マレイン酸ベルフェナジン	196
定量用マレイン酸メチルエルゴメトリン	196
定量用メシル酸ベタヒスチン	196
定量用メチルドパ	196
定量用メトクロプラミド	196
定量用メトロニダゾール	196
定量用メフルシド	196
定量用 <i>l</i> -メントール	196
定量用ヨウ化イソプロピル	196
定量用ヨウ化カリウム	196
定量用ヨウ化メチル	196
定量用ヨウ素	196
定量用リシノプリル	196
定量用リドカイン	196
定量用硫酸アトロピン	196



- 定量用硫酸ベタニジン .....196  
 定量用リン酸コデイン .....196  
 定量用リン酸ジヒドロコデイン .....196  
 定量用ワルファリンカリウム .....196  
 2'-デオキシウリジン, 液体クロマトグラフィー用 .....196  
 テオフィリン .....196, 735  
 テガフル .....736  
 1-デカンスルホン酸ナトリウム .....197  
 1-デカンスルホン酸ナトリウム試液, 0.0375 mol/L .....197  
 デキサメサゾン .....737  
 デキサメタゾン .....737  
 デキストラン 40 .....738  
 デキストラン 40 注射液 .....739  
 デキストラン 70 .....739  
 デキストラン硫酸エステルナトリウム イオウ 5 .....740  
 デキストラン硫酸エステルナトリウム イオウ 18 .....741  
 デキストラン硫酸ナトリウム イオウ 5 .....740  
 デキストラン硫酸ナトリウム イオウ 18 .....741  
 デキストリン .....741  
 デキストロメトルファン臭化水素酸塩 .....742  
 デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物 .....742  
 滴定終点検出法 .....46  
 滴定用 2,6-ジクロロインドフェノールナトリウム試液 .....197  
 テストステロンエナンチオン酸エステル .....743  
 テストステロンエナンチオン酸エステル注射液 .....743  
 テストステロンプロピオン酸エステル .....744  
 テストステロンプロピオン酸エステル注射液 .....744  
 デスラノシド .....745  
 デスラノシド注射液 .....746  
 テセロイキン (遺伝子組換え) .....746  
 テセロイキン用細胞懸濁液 .....197  
 テセロイキン用参照抗インターロイキン-2 抗体 .....197  
 テセロイキン用試験菌移植培地 .....197  
 テセロイキン用試験菌移植培地斜面 .....197  
 テセロイキン用等電点マーカー .....197  
 テセロイキン用発色試液 .....197  
 テセロイキン用普通寒天培地 .....197  
 テセロイキン用分子量マーカー .....197  
 テセロイキン用力価測定用培地 .....197  
 デソキシコール酸ナトリウム .....197  
 鉄 .....197  
 鉄・フェノール試液 .....197  
 鉄・フェノール試液, 希 .....197  
 鉄試験法 .....27  
 鉄試験用アスコルビン酸 .....197  
 鉄試験用酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, pH 4.5 .....197  
 鉄標準液 .....134  
 鉄粉 .....197  
 テトラエチルアンモニウムヒドロキシド試液 .....197  
 テトラカイン塩酸塩 .....753  
 テトラキスヒドロキシプロピルエチレンジアミン,  
   ガスクロマトグラフィー用 .....197  
 テトラクロロ金 (Ⅲ) 酸試液 .....198  
 テトラクロロ金 (Ⅲ) 酸四水和物 .....197  
 テトラクロロ金試液 .....198  
 テトラサイクリン .....198  
 テトラサイクリン塩酸塩 .....753  
 テトラヒドロキシキノ .....198  
 テトラヒドロキシキノ指示薬 .....198  
 テトラヒドロフラン .....198  
 テトラヒドロフラン, 液体クロマトグラフィー用 .....198  
 テトラヒドロフラン, ガスクロマトグラフィー用 .....198  
 テトラフェニルホウ酸ナトリウム .....198  
 0.02 mol/L テトラフェニルホウ酸ナトリウム液 .....129  
 テトラフェニルボロンカリウム試液 .....198  
 テトラフェニルボロンナトリウム .....198  
 0.02 mol/L テトラフェニルボロンナトリウム液 .....129  
 テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・  
   メタノール試液 .....198  
 10 % テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・  
   メタノール試液 .....198  
 0.1 mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド液 .....129  
 テトラブチルアンモニウムヒドロキシド試液 .....198  
 テトラブチルアンモニウムヒドロキシド試液, 40 % .....198  
 テトラブチルアンモニウムヒドロキシド試液,  
   0.005 mol/L .....198  
 テトラブチルフェノールフタレインエチルエステル  
   カリウム塩 .....198  
 テトラブチルフェノールフタレインエチルエステル試液 .....198  
 テトラブチルフェノールフタレインエチルエステル  
   カリウム .....198  
 テトラブチルフェノールフタレインエチルエステル試液 .....198  
 テトラメチルアンモニウムヒドロキシド .....198  
 0.1 mol/L テトラメチルアンモニウムヒドロキシド・  
   メタノール液 .....130  
 テトラメチルアンモニウムヒドロキシド・  
   メタノール試液 .....199  
 0.2 mol/L テトラメチルアンモニウムヒドロキシド液 .....129  
 0.1 mol/L テトラメチルアンモニウムヒドロキシド液 .....130  
 0.02 mol/L テトラメチルアンモニウムヒドロキシド液 .....130  
 テトラメチルアンモニウムヒドロキシド試液 .....199  
 テトラメチルアンモニウムヒドロキシド試液, pH 5.5 .....199  
 N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン .....199  
 テトラメチルシラン, 核磁気共鳴スペクトル測定用 .....199  
 3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン二塩酸塩二水和物 .....199  
 デバルダ合金 .....199  
 デヒドロコール酸 .....754  
 デヒドロコール酸注射液 .....755  
 デヒドロコール酸ナトリウム注射液 .....755  
 デフェロキサミンメシル酸塩 .....756  
 テフロン, ガスクロマトグラフィー用 .....247  
 N-デメチルエリスロマイシン .....199  
 デメチルクロルテトラサイクリン塩酸塩 .....757  
 N-デメチルロキシシロマイシン .....199  
 テルフェニル .....199  
 p-テルフェニル .....199  
 テルブタリン硫酸塩 .....758  
 デルマトール .....582  
 テレピン油 .....199, 759  
 テレフタル酸 .....199  
 テレフタル酸, ガスクロマトグラフィー用 .....199  
 テレフタル酸ジエチル .....199  
 点眼剤 .....14  
 点眼剤の不溶性微粒子試験法 .....103  
 天台烏薬 .....1180  
 天然ケイ酸アルミニウム .....507

デンブun .....199  
 デンブun, 溶性 .....199  
 デンブun・塩化ナトリウム試液 .....199  
 デンブun試液 .....199  
 でんぶん消化力試験用バレイショデンブun試液 .....199  
 でんぶん消化力試験用フェーリング試液 .....199  
 テンマ .....1243  
 天麻 .....1243  
 テンモンドウ .....1243  
 天門冬 .....1243

## ト

銅 .....199  
 銅 (標準試薬) .....199  
 銅エチレンジアミン試液, 1 mol/L .....199  
 トウガシ .....1244  
 冬瓜子 .....1244  
 トウガラシ .....1244  
 トウガラシ・サリチル酸精 .....1246  
 トウガラシチンキ .....1246  
 トウガラシ末 .....1245  
 透過率校正用光学フィルター .....249  
 トウキ .....1247  
 当帰 .....1247  
 トウキ末 .....1247  
 当帰末 .....1247  
 銅試液, アルカリ性 .....200  
 銅試液, たん白質含量試験用アルカリ性 .....200  
 等張塩化ナトリウム注射液 .....626  
 等張食塩液 .....626  
 等電点電気泳動法 .....1621  
 等電点マーカー, テセロイキン用 .....200  
 導電率測定法 .....48  
 導電率測定用塩化カリウム .....200  
 トウニン .....1247  
 桃仁 .....1247  
 トウニン末 .....1248  
 桃仁末 .....1248  
 トウヒ .....1248  
 橙皮 .....1248  
 Cu-PAN .....200  
 Cu-PAN 試液 .....200  
 トウヒシロップ .....1248  
 橙皮シロップ .....1248  
 トウヒチンキ .....1249  
 橙皮チンキ .....1249  
 銅標準原液 .....134  
 銅標準液 .....134  
 トウモロコシデンブun .....760  
 トウモロコシ澱粉 .....760  
 トウモロコシ油 .....200, 760  
 当葉 .....1233  
 当葉末 .....1233  
 銅溶液, アルカリ性 .....200  
 ドキサブラム塩酸塩 .....761  
 ドキサブラム塩酸塩水和物 .....761  
 ドキシサイクリン塩酸塩 .....761

ドキシサイクリン塩酸塩水和物 .....761  
 ドキシフルリジン .....200, 763  
 ドキシフルリジン, 定量用 .....200  
 ドキシフルリジンカプセル .....764  
 ドキソルピシン塩酸塩 .....765  
 ドコサン酸メチル .....200  
 トコフェロール .....200, 766  
 dl- $\alpha$ -トコフェロール .....766  
 トコフェロールコハク酸エステルカルシウム .....766  
 トコフェロール酢酸エステル .....768  
 トコフェロールニコチン酸エステル .....769  
 トコン .....1249  
 吐根 .....1249  
 トコンシロップ .....1250  
 吐根シロップ .....1250  
 トコン末 .....1250  
 吐根末 .....1250  
 トシル酸スタミシリン .....609  
 トチュウ .....1251  
 杜仲 .....1251  
 ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム .....200  
 ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム標準液 .....134  
 トドララジン塩酸塩 .....770  
 トドララジン塩酸塩水和物 .....770  
 ドパミン塩酸塩 .....771  
 ドパミン塩酸塩注射液 .....771  
 トフィソパム .....772  
 ドブタミン塩酸塩 .....772  
 トブラマイシン .....773  
 ドーフル散 .....1173  
 トラガント .....1251  
 トラガント末 .....201, 1251  
 ドラーゲンドルフ試液 .....200  
 ドラーゲンドルフ試液, 噴霧用 .....201  
 トラザミド .....774  
 トラネキサム酸 .....775  
 トラネキサム酸カプセル .....776  
 トラネキサム酸錠 .....777  
 トラネキサム酸注射液 .....777  
 トラピジル .....778  
 トリアムシノロン .....779  
 トリアムシノロンアセトニド .....201, 779  
 トリアムテレン .....780  
 トリエタノールアミン .....201  
 トリエチルアミン .....201  
 トリエチルアミン・リン酸緩衝液, pH 5.0 .....201  
 トリエチルアミン緩衝液, pH 3.2 .....201  
 トリクロホスナトリウム .....781  
 トリクロホスナトリウムシロップ .....782  
 トリクロル酢酸 .....201  
 トリクロルメチアジド .....783  
 トリクロルメチアジド錠 .....784  
 トリクロロ酢酸 .....201  
 トリクロロ酢酸試液 .....201  
 トリクロロ酢酸試液, セラペプターゼ用 .....201  
 トリクロロ酢酸・ゼラチン・トリス緩衝液 .....201  
 1,1,2-トリクロロ-1,2-トリフルオロエタン .....201  
 トリクロロフルオロメタン .....201

トリコマイシン .....786

トリシン .....201

トリス・塩酸塩緩衝液, 0.05 mol/L, pH 7.5 .....201

トリス・塩酸塩緩衝液, 0.2 mol/L, pH 7.4 .....201

トリス・酢酸緩衝液, pH 6.5 .....201

トリス緩衝液, 0.05 mol/L, pH 7.0 .....201

トリス緩衝液, 0.05 mol/L, pH 8.6 .....201

トリス緩衝液, 0.1 mol/L, pH 8.0 .....201

トリス緩衝液, 0.5 mol/L, pH 6.8 .....201

トリス緩衝液, 1.5 mol/L, pH 8.8 .....201

トリス緩衝液, エンドトキシン試験用 .....201

トリス緩衝液, pH 7.0 .....201

トリス緩衝液, pH 8.2 .....201

トリス緩衝液, pH 8.4 .....201

トリス緩衝液, pH 9.5 .....201

トリスヒドロキシメチルアミノメタン .....201

トリデカンスルホン酸ナトリウム .....201

2,4,6-トリニトロフェノール .....201

2,4,6-トリニトロフェノール・エタノール試液 .....202

2,4,6-トリニトロフェノール試液 .....202

2,4,6-トリニトロフェノール試液, アルカリ性 .....202

2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸 .....202

トリフェニルクロロメタン .....202

トリフェニルクロロメタン .....202

2,3,5-トリフェニル-2*H*-テトラゾリウム塩酸塩 .....202

2,3,5-トリフェニル-2*H*-テトラゾリウム塩酸塩試液 .....202

トリブシン, 液体クロマトグラフィー用 .....202

トリブシンインヒビター .....202

トリブシンインヒビター試液 .....202

トリブシン試液, ウリナスタチン試験用 .....202

トリブシン試液, エルカトニン試験用 .....202

L-トリプトファン .....202, 787

トリフルオロ酢酸 .....202

トリフルオロ酢酸, 核磁気共鳴スペクトル測定用 .....202

トリフルオロ酢酸試液 .....202

トリヘキシフェニジル塩酸塩 .....788

トリヘキシフェニジル塩酸塩錠 .....788

トリメタジオン .....789

トリメタジオン錠 .....790

トリメタジジン塩酸塩 .....790

トリメタジジン塩酸塩錠 .....791

トリメチルシリルイミダゾール .....202

トリメチルシリル化シリカゲル,  
液体クロマトグラフィー用 .....247

3-トリメチルシリルプロパンスルホン酸ナトリウム,  
核磁気共鳴スペクトル測定用 .....202

3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム-d<sub>1</sub>,  
核磁気共鳴スペクトル測定用 .....202

トリメチノール塩酸塩 .....792

トリメチノール塩酸塩水和物 .....792

トリメブチンマレイン酸塩 .....793

トルイジンブルー .....202

トルイジンブルー O .....202

o-トルイル酸 .....202

トルエン .....202

o-トルエンスルホンアミド .....202

p-トルエンスルホンアミド .....203

トルエンスルホンクロロアミドナトリウム三水和物 .....203

トルエンスルホンクロロアミドナトリウム試液 .....203

p-トルエンスルホン酸 .....203

p-トルエンスルホン酸一水和物 .....203

トルナフタート .....794

トルナフタート液 .....794

トルナフタート .....794

トルナフタート液 .....794

トルブタミド .....203, 795

トルブタミド錠 .....795

トルペリゾン塩酸塩 .....796

L-トレオニン .....203, 797

トレピプトン .....797

トローチ剤 .....14

トロピカミド .....798

ドロペリドール .....799

トロンピン .....203, 799

豚脂 .....800

ナ

ナイスタチン .....800

ナタネ油 .....801

菜種油 .....801

ナタマイシン .....895

NK-7 細胞 .....203

ナトリウム .....203

ナトリウム, 金属 .....203

ナトリウム標準原液 .....134

ナトリウムペンタシアノアンミンフェロエート .....203

0.1 mol/L ナトリウムメトキシド・ジオキサン液 .....130

0.1 mol/L ナトリウムメトキシド・1,4-ジオキサン液 .....130

0.1 mol/L ナトリウムメトキシド液 .....130

ナドロール .....801

七モリブデン酸六アンモニウム・硫酸試液 .....203

七モリブデン酸六アンモニウム試液 .....203

七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 .....203

七モリブデン酸六アンモニウム四水和物・  
硫酸第二セリウム試液 .....203

ナファゾリン・クロルフェニラミン液 .....803

ナファゾリン塩酸塩 .....802

ナファゾリン硝酸塩 .....802

ナフタレン .....203

1,3-ナフタレンジオール .....203

1,3-ナフタレンジオール試液 .....203

2-ナフタレンスルホン酸 .....203

2-ナフタレンスルホン酸ナトリウム .....203

α-ナフチルアミン .....203

1-ナフチルアミン .....203

ナフチルエチレンジアミン試液 .....203

N-1-ナフチルエチレンジアミン二塩酸塩 .....203

ナフトキノンスルホン酸カリウム .....204

1,2-ナフトキノン-4-スルホン酸カリウム .....204

ナフトキノンスルホン酸カリウム試液 .....204

1,2-ナフトキノン-4-スルホン酸カリウム試液 .....204

β-ナフトキノンスルホン酸ナトリウム .....204

ナフトキノンスルホン酸ナトリウム試液 .....204

α-ナフトール .....203

β-ナフトール .....203

1-ナフトール	203
1-ナフトール・硫酸試液	204
2-ナフトール	203
$\alpha$ -ナフトール試液	203
$\beta$ -ナフトール試液	203
1-ナフトール試液	203
2-ナフトール試液	203
$\alpha$ -ナフトールベンゼイン	203
$p$ -ナフトールベンゼイン	203
$\alpha$ -ナフトールベンゼイン試液	203
$p$ -ナフトールベンゼイン試液	203
ナプロキセン	804
鉛標準原液	134
鉛標準液	134
ナリジクス酸	204, 804
ナリンギン, 薄層クロマトグラフィー用	204
ナルコチン	830
ナロキソン塩酸塩	805
軟膏剤	14

## 二

二亜硫酸ナトリウム	204
二亜硫酸ナトリウム試液	204
ニガキ	1252
苦木	1252
ニガキ末	1252
苦木末	1252
ニカルジピン塩酸塩	807
ニカルジピン塩酸塩注射液	807
肉エキス	204
肉製ペプトン	204
二クロム酸カリウム	204
二クロム酸カリウム (標準試薬)	204
二クロム酸カリウム・硫酸試液	204
1/60 mol/L 二クロム酸カリウム液	130
二クロム酸カリウム試液	204
$\beta$ -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド ( $\beta$ -NAD)	204
$\beta$ -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド ( $\beta$ -NAD) 試液	204
ニコチン酸	808
ニコチン酸 $dl$ - $\alpha$ -トコフェロール	769
ニコチン酸アミド	204, 809
ニコチン酸注射液	809
ニコチン酸トコフェロール	769
ニコモール	810
ニコモール, 定量用	204
ニコモール錠	811
ニコランジル	811
二酢酸 $N,N'$ -ジベンジルエチレンジアミン	204
二酸化イオウ	205
二酸化セレン	205
二酸化炭素	205, 812
二酸化チタン	205
二酸化チタン試液	205
二酸化鉛	205
二酸化マンガン	205
二シュウ酸三水素カリウム二水和物, pH 測定用	205
ニセリトロール	813
ニセルゴリン	814
ニセルゴリン, 定量用	205
ニセルゴリン散	815
ニセルゴリン錠	816
日局生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件	1623
ニッケル, 熱分析用	249
ニッケル標準液	134
ニトラゼパム	817
2,2',2''-ニトリロトリエタノール	205
2,2',2''-ニトリロトリエタノール緩衝液, pH 7.8	205
ニトレンジピン	818
ニトレンジピン, 定量用	205
ニトレンジピン錠	819
4-ニトロアニリン	205
4-ニトロアニリン・亜硝酸ナトリウム試液	205
$p$ -ニトロアニリン	205
$p$ -ニトロアニリン・亜硝酸ナトリウム試液	205
4-ニトロ塩化ベンジル	205
$p$ -ニトロ塩化ベンジル	205
4-ニトロ塩化ベンゾイル	205
$p$ -ニトロ塩化ベンゾイル	205
ニトログリセリン錠	820
$\alpha$ -ニトロソ- $\beta$ -ナフトール	205
$\alpha$ -ニトロソ- $\beta$ -ナフトール試液	205
1-ニトロソ-2-ナフトール	205
1-ニトロソ-2-ナフトール試液	205
1-ニトロソ-2-ナフトール-3,6-ジスルホン酸 二ナトリウム	205
2-ニトロフェニル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシド	205
$o$ -ニトロフェニル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシド	206
3-ニトロフェノール	206
4-ニトロフェノール	206
$o$ -ニトロフェノール	206
ニトロブルシドナトリウム	206
ニトロブルシドナトリウム試液	206
4-(4-ニトロベンジル)ピリジン	206
2-ニトロベンズアルデヒド	206
$o$ -ニトロベンズアルデヒド	206
ニトロベンゼン	206
4-ニトロベンゼンジアゾニウム塩酸塩試液	206
4-ニトロベンゼンジアゾニウム塩酸塩試液, 噴霧用	206
$p$ -ニトロベンゼンジアゾニウム塩酸塩試液	206
$p$ -ニトロベンゼンジアゾニウム塩酸塩試液, 噴霧用	206
4-ニトロベンゼンジアゾニウムフルオロボレート	206
$p$ -ニトロベンゼンジアゾニウムフルオロボレート	206
ニトロメタン	206
2 倍濃厚乳糖ブイヨン	206
ニフェジピン	206, 821
日本脳炎ワクチン	822
日本薬局方の通則等に規定する動物由来医薬品起源 としての動物に求められる要件	1636
乳酸	206, 822
乳酸エタクリジン	255
乳酸カルシウム	823
乳酸カルシウム水和物	823
乳酸試液	206
乳製カゼイン	206

乳糖	206, 824
α-乳糖・β-乳糖混合物 (1:1)	206
乳糖一水和物	206
乳糖基質試液	206
乳糖基質試液, ベニシリウム由来 β-ガラクトシダーゼ用	206
乳糖水和物	824
乳糖ブイオン	206
乳糖ブイオン, 2 倍濃厚	206
乳糖ブイオン, 3 倍濃厚	206
ニュートラルレッド	206
ニュートラルレッド試液	206
尿素	206, 825
二硫化炭素	206
二硫酸カリウム	206
ニルバジピン	825
ニルバジピン錠	826
ニンジン	1252
人参	1252
ニンジン末	1253
人参末	1253
ニンドウ	1254
忍冬	1254
ニンヒドリン	206
ニンヒドリン・アスコルビン酸試液	206
ニンヒドリン・L-アスコルビン酸試液	206
ニンヒドリン・塩化スズ (II) 試液	207
ニンヒドリン・塩化第一スズ試液	207
ニンヒドリン・酢酸試液	207
0.2 % ニンヒドリン・水飽和 1-ブタノール試液	207
ニンヒドリン・ブタノール試液	207
ニンヒドリン・硫酸試液	207
ニンヒドリン・クエン酸・酢酸試液	207
ニンヒドリン試液	207

## ネ

ネオスチグミンメチル硫酸塩	827
ネオスチグミンメチル硫酸塩注射液	828
ネオマイシン硫酸塩	939
ネスラー管	249
ネチルマイシン硫酸塩	829
熱分析法	49
熱分析用 α-アルミナ	249
熱分析用インジウム	249
熱分析用スズ	249
熱分析用ニッケル	249
粘度計校正用標準液	134
粘度測定法	50

## ノ

濃厚化ベンザルコニウム液 50	1019
濃グリセリン	466
濃グリセロール	466
濃クロモトローブ酸試液	207
濃クロモトローブ酸試液	207
濃厚乳糖ブイオン, 2 倍	207

濃厚乳糖ブイオン, 3 倍	207
濃ジアゾベンゼンスルホン酸試液	207
濃縮ゲル, セルモロイキン用	207
濃ベンザルコニウム塩化物液 50	1019
濃ヨウ化カリウム試液	207
ノスカピン	830
ノスカピン塩酸塩	830
ノスカピン塩酸塩水和物	830
ノニル酸パニルアミド	207
ノニルフェノキシボリ (エチレンオキシ) エタノール, ガスクロマトグラフィー用	207
ノルアドレナリン	831
ノルアドレナリン注射液	831
ノルエチステロン	832
ノルエピネフリン	831
ノルエピネフリン注射液	831
ノルゲストレル	833
ノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠	833
ノルトリプチリン塩酸塩	835
ノルフロキサシン	835

## ハ

バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品 の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ 否定試験	1638
バイカリン, 薄層クロマトグラフィー用	207
培地充てん試験法	1641
ハイドロサルファイトナトリウム	207
バイモ	1255
貝母	1255
培養液, セルモロイキン用	207
はかり	249
はかり及び分銅	249
バカンビシリン塩酸塩	836
麦芽糖	1054
白色セラック	689
白色軟膏	806
白色ワセリン	1169
薄層クロマトグラフィー	35
薄層クロマトグラフィー用アストラガロシド IV	207
薄層クロマトグラフィー用アトラクチレノリド III	207
薄層クロマトグラフィー用アミグダリン	207
薄層クロマトグラフィー用 2-アミノ-5- クロロベンゾフェノン	207
薄層クロマトグラフィー用アリソール A	207
薄層クロマトグラフィー用アルブチン	207
薄層クロマトグラフィー用イカリイン	207
薄層クロマトグラフィー用イミダゾール	207
薄層クロマトグラフィー用塩化スキサメトニウム	207
薄層クロマトグラフィー用塩化ベルベリン	207
薄層クロマトグラフィー用塩酸イソプロメタジン	207
薄層クロマトグラフィー用塩酸 1,1-ジフェニル-4- ピペリジノ-1-ブテン	207
薄層クロマトグラフィー用塩酸ベンゾイルメサコニン	207
薄層クロマトグラフィー用オウゴン	207
薄層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	247

- 薄層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 (蛍光剤入り) .....247
- 薄層クロマトグラフィー用オストール .....207
- 薄層クロマトグラフィー用カプサイシン .....207
- 薄層クロマトグラフィー用[6]-ギンゲロール .....207
- 薄層クロマトグラフィー用ギンセンノシド R<sub>g1</sub> .....207
- 薄層クロマトグラフィー用グリチルリチン酸 .....207
- 薄層クロマトグラフィー用グルコン酸カルシウム .....207
- 薄層クロマトグラフィー用クロロゲン酸 .....208
- 薄層クロマトグラフィー用 (2-クロロフェニル)-  
ジフェニルメタノール .....208
- 薄層クロマトグラフィー用 (E)-ケイ皮酸 .....208
- 薄層クロマトグラフィー用ゲニポシド .....208
- 薄層クロマトグラフィー用ケノデオキシコール酸 .....208
- 薄層クロマトグラフィー用ゲンチオピクロシド .....208
- 薄層クロマトグラフィー用コール酸 .....208
- 薄層クロマトグラフィー用サイコサポニン a .....208
- 薄層クロマトグラフィー用サイコサポニン b<sub>2</sub> .....208
- 薄層クロマトグラフィー用シザンドリン .....208
- 薄層クロマトグラフィー用ジメチルシリル化シリカゲル  
(蛍光剤入り) .....248
- 薄層クロマトグラフィー用 2,6-ジメチル-4-(2-ニトロソフェ  
ニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸ジメチルエステル .....208
- 薄層クロマトグラフィー用臭化水素酸アレコリン .....208
- 薄層クロマトグラフィー用臭化水素酸スコポラミン .....208
- 薄層クロマトグラフィー用臭化ダクロニウム .....208
- 薄層クロマトグラフィー用[6]-ショーガオール .....208
- 薄層クロマトグラフィー用シリカゲル .....248
- 薄層クロマトグラフィー用シリカゲル (蛍光剤入り) .....248
- 薄層クロマトグラフィー用シリカゲル  
(粒径 5 ~ 7 μm, 蛍光剤入り) .....248
- 薄層クロマトグラフィー用シリカゲル  
(混合蛍光剤入り) .....248
- 薄層クロマトグラフィー用シンナムアルデヒド .....208
- 薄層クロマトグラフィー用スウェルチアマリン .....208
- 薄層クロマトグラフィー用セルロース .....248
- 薄層クロマトグラフィー用セルロース (蛍光剤入り) .....248
- 薄層クロマトグラフィー用センノシド A .....208
- 薄層クロマトグラフィー用チクセツサポニン IV .....208
- 薄層クロマトグラフィー用ナリンギン .....208
- 薄層クロマトグラフィー用バイカリン .....208
- 薄層クロマトグラフィー用バルバロイン .....208
- 薄層クロマトグラフィー用  
3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-2-(E)-  
プロベン酸・(E)-フェルラ酸混合試液 .....208
- 薄層クロマトグラフィー用プエラリン .....208
- 薄層クロマトグラフィー用フマル酸 .....208
- 薄層クロマトグラフィー用ペオニフロリン .....208
- 薄層クロマトグラフィー用ペオノール .....208
- 薄層クロマトグラフィー用ヘスベリジン .....208
- 薄層クロマトグラフィー用ベルゲニン .....208
- 薄層クロマトグラフィー用ボリアミド .....248
- 薄層クロマトグラフィー用ボリアミド (蛍光剤入り) .....248
- 薄層クロマトグラフィー用メシル酸  
ジヒドロエルゴクリスチン .....208
- 薄層クロマトグラフィー用 2-メチル-  
5-ニトロイミダゾール .....208
- 薄層クロマトグラフィー用 3-O-メチルメチルドパ .....208
- 薄層クロマトグラフィー用リオチロニンナトリウム .....208
- 薄層クロマトグラフィー用リクイリチン .....208
- 薄層クロマトグラフィー用 (Z)-リグスチリド .....208
- 薄層クロマトグラフィー用リトコール酸 .....208
- 薄層クロマトグラフィー用リモニン .....208
- 薄層クロマトグラフィー用硫酸アトロピン .....208
- 薄層クロマトグラフィー用ルテオリン .....208
- 薄層クロマトグラフィー用レイン .....208
- 薄層クロマトグラフィー用レジブフォゲニン .....208
- 薄層クロマトグラフィー用レボチロキシナトリウム .....208
- 薄層クロマトグラフィー用ロガニン .....208
- 白糖 .....208, 837
- 麦門冬 .....1255
- バクモンドウ .....1255
- 白蠟 .....1059
- バクロフェン .....839
- バクロフェン錠 .....840
- 馬血清 .....208
- バシトラシン .....841
- バスカルシウム .....847
- バスカルシウム顆粒 .....848
- バスカルシウム水和物 .....847
- バソプレシン .....208
- バソプレシン注射液 .....842
- ハチマイシン .....786
- ハチミツ .....1255
- 蜂蜜 .....1255
- 波長及び透過率校正用光学フィルター .....249
- 波長校正用光学フィルター .....249
- 発煙硝酸 .....208
- 発煙硫酸 .....208
- ハッカ .....1256
- 薄荷 .....1256
- ハッカ水 .....1256
- 薄荷水 .....1256
- ハッカ油 .....209, 1256
- 薄荷油 .....1256
- 発色試液, テセロイキン用 .....209
- 発色性合成基質 .....209
- 発熱性物質試験法 .....79
- バップ剤 .....14
- バップ用複方オウバク散 .....1186
- バナジン酸アンモニウム .....209
- バナジン (V) 酸アンモニウム .....209
- バニベネム .....843
- バニリン .....209
- バニリン・塩酸試液 .....209
- バニリン・硫酸・エタノール試液 .....209
- バニリン・硫酸試液 .....209
- ハヌス試液 .....209
- ババベリン塩酸塩 .....845
- ババベリン塩酸塩注射液 .....846
- ハマボウフウ .....1257
- 浜防風 .....1257
- バメタン硫酸塩 .....846
- バモ酸ヒドロキシジン .....874
- バモ酸ピランテル .....899
- バラアミノサリチル酸カルシウム .....847

パラアミノサリチル酸カルシウム顆粒 .....848  
 パラアミノサリチル酸カルシウム水和物 .....847  
 パラオキシ安息香酸 .....209  
 パラオキシ安息香酸イソアミル .....209  
 パラオキシ安息香酸イソブチル .....209  
 パラオキシ安息香酸イソプロピル .....209  
 パラオキシ安息香酸エチル .....209, 848  
 パラオキシ安息香酸ブチル .....209, 849  
 パラオキシ安息香酸プロピル .....209, 849  
 パラオキシ安息香酸ベンジル .....209  
 パラオキシ安息香酸メチル .....209, 850  
 パラセタモール .....273  
 パラフィン .....209, 850  
 パラフィン, 流動 .....209  
 パラホルムアルデヒド .....852  
 H-D-バリル-L-ロイシル-L-アルギニン-4-  
   ニトロアニリド二塩酸塩 .....209  
 L-バリン .....209, 853  
 バルサム .....209  
 バルナパリンナトリウム .....854  
 バルバロイン, 成分含量測定用 .....209  
 バルバロイン, 薄層クロマトグラフィー用 .....210  
 バルビタール .....210, 856  
 バルビタール緩衝液 .....210  
 バルビタールナトリウム .....210  
 バルプロ酸ナトリウム .....856  
 パルミチン酸, ガスクロマトグラフィー用 .....210  
 パルミチン酸クロラムフェニコール .....490  
 パルミチン酸レチノール .....1155  
 バレイショデンプン .....210, 857  
 バレイショ澱粉 .....857  
 バレイショデンプン試液 .....210  
 バレイショデンプン試液, でんぷん消化力試験用 .....210  
 ハロキサゾラム .....858  
 ハロタン .....859  
 ハロペリドール .....860  
 ハロペリドール, 定量用 .....210  
 ハロペリドール錠 .....861  
 パンクレアチン .....862  
 パンクレアチン用リン酸塩緩衝液 .....210  
 パンクロニウム臭化物 .....863  
 ハンゲ .....1257  
 半夏 .....1257  
 バンコマイシン塩酸塩 .....863  
 蕃椒 .....1244  
 蕃椒末 .....1245  
 パンテチン .....865  
 パントテン酸カルシウム .....866

ヒ

$\alpha$ -BHC ( $\alpha$ -ヘキサクロロシクロヘキサン) .....210  
 $\beta$ -BHC ( $\beta$ -ヘキサクロロシクロヘキサン) .....211  
 $\gamma$ -BHC ( $\gamma$ -ヘキサクロロシクロヘキサン) .....211  
 $\delta$ -BHC ( $\delta$ -ヘキサクロロシクロヘキサン) .....211  
 pH 測定法 .....53  
 pH 測定用水酸化カルシウム .....210  
 pH 測定用炭酸水素ナトリウム .....210

pH 測定用炭酸ナトリウム .....210  
 pH 測定用二シュウ酸三水素カリウム二水和物 .....210  
 pH 測定用フタル酸水素カリウム .....210  
 pH 測定用ホウ酸ナトリウム .....210  
 pH 測定用無水リン酸一水素ナトリウム .....210  
 pH 測定用四シュウ酸カリウム .....210  
 pH 測定用四ホウ酸ナトリウム十水和物 .....210  
 pH 測定用リン酸水素二ナトリウム .....210  
 pH 測定用リン酸二水素カリウム .....210  
 pH 標準液, シュウ酸塩 .....134  
 pH 標準液, 水酸化カルシウム .....134  
 pH 標準液, 炭酸塩 .....134  
 pH 標準液, フタル酸塩 .....134  
 pH 標準液, ホウ酸塩 .....134  
 pH 標準液, リン酸塩 .....134  
 B 型赤血球浮遊液 .....211  
 光遮蔽型自動微粒子測定器校正用標準粒子 .....249  
 ビクリン酸 .....211  
 ビクリン酸・エタノール試液 .....211  
 ビクリン酸試液 .....211  
 ビクリン酸試液, アルカリ性 .....211  
 ヒコアト注射液 .....408  
 ビコスルファートナトリウム .....867  
 ビコスルファートナトリウム水和物 .....867  
 ビサコジル .....867  
 ビサコジル坐剤 .....868  
 BGLB .....211  
 比重及び密度測定法 .....55  
 非水滴定用アセトン .....211  
 非水滴定用酢酸 .....211  
 非水滴定用酢酸水銀 (II) 試液 .....211  
 非水滴定用酢酸第二水銀試液 .....211  
 非水滴定用水酢酸 .....211  
 4,4'-ビス(ジエチルアミノ)ベンゾフェノン .....211  
 L-ヒスチジン塩酸塩一水和物 .....211  
 ビストリメチルシリルアセトアミド .....211  
 N,N'-ビス[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]-  
   5-ヒドロキシアセチルアミノ-2,4,6-  
   トリヨードイソフタルアミド .....211  
 ビス-(1-フェニル-3-メチル-5-ピラゾロン) .....211  
 ビスマス酸ナトリウム .....211  
 微生物限度試験法 .....79  
 微生物殺滅法 .....1644  
 ヒ素試験法 .....28  
 ヒ素標準原液 .....134  
 ヒ素標準液 .....134  
 ヒ素分析用亜鉛 .....211  
 ビタミン A カプセル .....869  
 ビタミン A 酢酸エステル .....1154  
 ビタミン A 定量法 .....54  
 ビタミン A 定量用 2-プロパノール .....211  
 ビタミン A パルミチン酸エステル .....1155  
 ビタミン A 油 .....869  
 ビタミン A 油カプセル .....869  
 ビタミン B<sub>1</sub> 塩酸塩 .....714  
 ビタミン B<sub>1</sub> 塩酸塩散 .....716  
 ビタミン B<sub>1</sub> 塩酸塩注射液 .....716  
 ビタミン B<sub>1</sub> 硝酸塩 .....716

- ビタミン B<sub>2</sub> .....1139  
 ビタミン B<sub>2</sub> 散 .....1140  
 ビタミン B<sub>2</sub> 酪酸エステル .....1140  
 ビタミン B<sub>2</sub> リン酸エステル .....1141  
 ビタミン B<sub>2</sub> リン酸エステル注射液 .....1142  
 ビタミン B<sub>6</sub> .....900  
 ビタミン B<sub>6</sub> 注射液 .....900  
 ビタミン B<sub>12</sub> .....545  
 ビタミン B<sub>12</sub> 注射液 .....545  
 ビタミン C .....262  
 ビタミン C 散 .....263  
 ビタミン C 注射液 .....263  
 ビタミン D<sub>2</sub> .....394  
 ビタミン D<sub>3</sub> .....525  
 ビタミン E .....766  
 ビタミン E コハク酸エステルカルシウム .....766  
 ビタミン E 酢酸エステル .....768  
 ビタミン E ニコチン酸エステル .....769  
 ビタミン K<sub>1</sub> .....915  
 ヒトインスリン (遺伝子組換え) .....870  
 ヒトインスリンデスアミド体含有試液 .....211  
 ヒトインスリン二量体含有試液 .....211  
 ヒト下垂体性腺刺激ホルモン .....623  
 ヒト血清アルブミン, 定量用 .....212  
 ヒト絨毛性腺刺激ホルモン .....625  
 ヒト絨毛性腺刺激ホルモン試液 .....212  
 ヒト正常血漿 .....212  
 ヒト正常血漿乾燥粉末 .....212  
 人全血液 .....872  
 人免疫グロブリン .....872  
 ヒト由来アンチトロンビン III .....212  
 ヒドラジン-水和物 .....212  
 ヒドララジン塩酸塩 .....872  
 ヒドララジン塩酸塩散 .....873  
 ヒドララジン塩酸塩錠 .....873  
*m*-ヒドロキシアセトフェノン .....212  
*p*-ヒドロキシアセトフェノン .....212  
 3-ヒドロキシ安息香酸 .....212  
*N*-(2-ヒドロキシエチル)イソニコチン酸アミド硝酸エステル  
 .....212  
 1-(2-ヒドロキシエチル)-1*H*-テトラゾール-5-チオール  
 .....212  
*N*-2-ヒドロキシエチルピペラジン-*N'*-2-エタンスルホン酸  
 .....212  
*d*-3-ヒドロキシ-*cis*-2,3-ジヒドロ-5-[2-(ジメチルアミノ)  
 エチル]-2-(4-メトキシフェニル)-1,5-ベンゾチアゼピ  
 ン-4(5*H*)-オン塩酸塩 .....212  
*d*-3-ヒドロキシ-*cis*-2,3-ジヒドロ-5-[2-(ジメチルアミノ)  
 エチル]-2-(*p*-メトキシフェニル)-1,5-ベンゾチアゼピ  
 ン-4(5*H*)-オン塩酸塩 .....213  
 ヒドロキシジン塩酸塩 .....874  
 ヒドロキシジンパモ酸塩 .....874  
 2-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシ-4-スルホ-1-ナフチルアゾ)-  
 3-ナフトエ酸 .....213  
*N*-(3-ヒドロキシフェニル)アセトアミド .....213  
 3-(*p*-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 .....213  
 ヒドロキシプロピルシリル化シリカゲル,  
 液体クロマトグラフィー用 .....248  
 ヒドロキシプロピルセルロース .....875  
 ヒドロキシプロピルメチルセルロース .....887  
 ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタル酸エステル .....888  
 ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート .....888  
 2-[4-(2-ヒドロキシメチル)-1-ピペラジニル]  
 プロパンスルホン酸 .....213  
 3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-2-(*E*)-  
 プロベン酸 .....213  
 3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-2-(*E*)-  
 プロベン酸・(*E*)-フェルラ酸混合試液,  
 薄層クロマトグラフィー用 .....213  
 ヒドロキシルアミン試液 .....213  
 ヒドロキシルアミン試液, アルカリ性 .....213  
 ヒドロキソコバラミン酢酸塩 .....877  
 ヒドロキノン .....213  
 ヒドロクロロチアジド .....878  
 ヒドロコタルニン塩酸塩 .....879  
 ヒドロコタルニン塩酸塩水和物 .....879  
 ヒドロコルチゾン .....213, 880  
 ヒドロコルチゾン・ジフェンヒドラミン軟膏 .....885  
 ヒドロコルチゾンコハク酸エステル .....880  
 ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム .....881  
 ヒドロコルチゾン酢酸エステル .....882  
 ヒドロコルチゾン酪酸エステル .....883  
 ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム .....884  
 2-ピニルピリジン .....213  
 1-ピニル-2-ピロリドン .....213  
 ヒバコニチン, 純度試験用 .....213  
 比表面積測定法 .....62  
 比表面積測定用  $\alpha$ -アルミナ .....249  
 2,2'-ビビリジル .....214  
 2-(4-ビフェニル)プロピオン酸 .....214  
 ビフォナゾール .....894  
 ビブメシリナム塩酸塩 .....886  
 ヒプロメロース .....887  
 ヒプロメロースフタル酸エステル .....888  
 ビベミド酸三水和物 .....889  
 ビベミド酸水和物 .....889  
 ビペラシリンナトリウム .....890  
 ビペラジンアジピン酸塩 .....892  
 ビペラジンリン酸塩 .....892  
 ビペラジンリン酸塩錠 .....893  
 ビペラジンリン酸塩水和物 .....892  
 ビペリデン塩酸塩 .....893  
 ヒベンズ酸チベピジン .....726  
 ヒベンズ酸チベピジン, 定量用 .....214  
 ヒベンズ酸チベピジン錠 .....727  
 ヒポキサンチン .....214  
 ビホナゾール .....894  
 ヒマシ油 .....214, 894  
 ピマリシン .....895  
 非無菌医薬品の微生物学的品質特性 .....1645  
 ヒメクロモン .....896  
 ビヤクシ .....1257  
 白芷 .....1257  
 ビヤクジュツ .....1258  
 白朮 .....1258  
 ビヤクジュツ末 .....1258



白朮末	1258
水酢酸	214, 527
水酢酸, 非水滴定用	214
水酢酸・硫酸試液	214
標準液	133
標準品	117
標準粒子, 光遮蔽型自動微粒子測定器校正用	249
標準粒子等	248
ピラジナミド	897
ピラゾール	214
ピラルピシン	898
ピランテルパモ酸塩	899
1-(2-ピリジルアゾ)-2-ナフトール	215
ピリジン	215
ピリジン, 水分測定用	215
ピリジン, 無水	215
ピリジン・酢酸試液	215
ピリジン・ピラズロン試液	215
ピリドキシン塩酸塩	900
ピリドキシン塩酸塩注射液	900
ピリドスチグミン臭化物	901
ヒルスチン	215
ピレノキシシ	902
ピレンゼピン塩酸塩水和物	902
ピロ亜硫酸ナトリウム	903
ピロアンチモン酸カリウム	215
ピロアンチモン酸カリウム試液	215
ピロカルピン塩酸塩	904
ピロガロール	215
ピロキシカム	905
ピロキシリン	905
L-ピログルタミルグリシル-L-アルギニン-p- ニトロアニリン塩酸塩	215
L-ピログルタミルグリシル-L-アルギニン-p- ニトロアニリン塩酸塩試液	215
ピロ硫酸カリウム	215
ピロリン酸塩緩衝液, 0.05 mol/L, pH 9.0	215
ピロリン酸塩緩衝液, pH 9.0	215
ピロリン酸カリウム	215
ピロール	215
ピロールニトリン	906
ピフヨウ	1258
枇杷葉	1258
ピンクリスチン硫酸塩	907
ピンドロール	908
ピンブラスチン硫酸塩	908
ピンロウジ	1259
檳榔子	1259

## フ

ファモチジン	910
ファモチジン, 定量用	215
ファモチジン散	911
ファモチジン錠	911
ファロベネムナトリウム	913
ファロベネムナトリウム錠	914
ファロベネムナトリウム水和物	913

フィトナジオン	215, 915
フィトメナジオン	915
フィブリノーゲン	215
フイオン, 普通	215
フェナセチン	215
フェナゾン	316
1,10-フェナントロリン-水合物	215
1,10-フェナントロリン試液	216
o-フェナントロリン	215
o-フェナントロリン試液	216
フェニトイン	916
フェニトイン散	917
フェニトイン錠	917
フェニルアラニン	216
L-フェニルアラニン	918
フェニル化シリカゲル, 液体クロマトグラフィー用	248
D-フェニルグリシン	216
25 % フェニル-25 % シアノプロピル-メチル シリコンポリマー, ガスクロマトグラフィー用	216
フェニルシリル化シリカゲル, 液体クロマトグラフィー用	248
フェニルヒドラジン	216
フェニルブタゾン	918
フェニルフルオロン	216
フェニルフルオロン・エタノール試液	216
35 % フェニル-メチルシリコンポリマー, ガスクロマトグラフィー用	216
50 % フェニル-メチルシリコンポリマー, ガスクロマトグラフィー用	216
65 % フェニル-メチルシリコンポリマー, ガスクロマトグラフィー用	216
1-フェニル-3-メチル-5-ピラズロン	216
50 % フェニル-50 % メチルポリシロキサン, ガスクロマトグラフィー用	216
フェニレフリン塩酸塩	919
o-フェニレンジアミン	216
o-フェニレンジアミン二塩酸塩	216
フェネチシリンカリウム	920
フェノバルビタール	921
フェノバルビタール散	921
フェノバルビタール散 10 %	921
フェノバルビタールナトリウム	216
フェノール	216, 922
フェノール, 定量用	216
フェノール・亜鉛華リニメント	923
フェノール・ニトロプルシドナトリウム試液	216
フェノール・ペンタシアノニトロシル鉄(Ⅲ)酸 ナトリウム試液	217
フェノール塩酸試液	216
フェノール水	923
p-フェノールスルホン酸ナトリウム	216
フェノールスルホンフタレイン	924
フェノールスルホンフタレイン, 定量用	216
フェノールスルホンフタレイン注射液	925
フェノールフタレイン	216
フェノールフタレイン・チモールブルー試液	217
フェノールフタレイン試液	216
フェノールレッド	217

- フェノールレッド試液 .....217  
 フェノールレッド試液, 希 .....217  
 プエラリン, 薄層クロマトグラフィー用 .....217  
 フェリシアン化カリウム .....217  
 0.1 mol/L フェリシアン化カリウム液 .....130  
 0.05 mol/L フェリシアン化カリウム液 .....130  
 フェリシアン化カリウム試液 .....217  
 フェリシアン化カリウム試液, アルカリ性 .....217  
 フェーリング試液 .....217  
 フェーリング試液, でんぷん消化力試験用 .....217  
 (E)-フェルラ酸 .....217  
 フェロシアン化カリウム .....217  
 フェロシアン化カリウム試液 .....217  
 フェンタニルクエン酸塩 .....925  
 フェネル油 .....1179  
 フェンブフェン .....926  
 フォリン試液 .....217  
 フォリン試液, 希 .....217  
 フクシン .....217  
 フクシン・エタノール試液 .....217  
 フクシン亜硫酸試液 .....217  
 フクシン試液, 脱色 .....217  
 複方アクリノール・チンク油 .....257  
 複方オキシコドン・アトロピン注射液 .....408  
 複方オキシコドン注射液 .....407  
 複方サリチル酸精 .....532  
 複方サリチル酸メチル精 .....535  
 複方ジアスターゼ・重曹散 .....543  
 複方ダイオウ・センナ散 .....1238  
 複方チアントール・サリチル酸液 .....719  
 複方ヒコデノン注射液 .....407  
 複方ビタミン B 散 .....869  
 複方ヨード・グリセリン .....1116  
 複方ロートエキス・ジアスターゼ散 .....1282  
 ブクモロール塩酸塩 .....926  
 ブクリョウ .....1259  
 茯苓 .....1259  
 ブクリョウ末 .....1259  
 茯苓末 .....1259  
 ブシ .....1260  
 ブシ末 .....1261  
 ブシジエステルアルカロイド混合標準溶液, 純度試験用 .....217  
 ブシジン酸ナトリウム .....927  
 ブシ用リン酸塩緩衝液 .....217  
 ブシラミン .....217, 928  
 ブスルファン .....928  
 1-ブタノール .....217  
 2-ブタノール .....217  
 n-ブタノール .....218  
 1-ブタノール, アンモニア飽和 .....217  
 ブタノール, イソ .....218  
 ブタノール, 第三 .....218  
 ブタノール, 第二 .....218  
 2-ブタノン .....218  
 o-フタルアルデヒド .....218  
 フタルイミド .....218  
 フタル酸 .....218  
 フタル酸塩 pH 標準液 .....134  
 フタル酸ジエチル .....218  
 フタル酸ジシクロヘキシル .....218  
 フタル酸ジノニル .....218  
 フタル酸ジフェニル .....218  
 フタル酸ジ-n-ブチル .....218  
 フタル酸ジメチル .....218  
 フタル酸水素カリウム .....218  
 フタル酸水素カリウム (標準試薬) .....218  
 フタル酸水素カリウム, pH 測定用 .....219  
 フタル酸水素カリウム緩衝液, 0.3 mol/L, pH 4.6 .....219  
 フタル酸水素カリウム緩衝液, pH 3.5 .....219  
 フタル酸水素カリウム緩衝液, pH 4.6 .....219  
 フタル酸水素カリウム緩衝液, pH 5.6 .....219  
 フタル酸水素カリウム試液, 0.2 mol/L, 緩衝液用 .....219  
 フタレインパープル .....219  
 n-ブチルアミン .....219  
 t-ブチルアルコール .....219  
 ブチルスコボラミン臭化物 .....929  
 tert-ブチルメチルエーテル .....219  
 ブチロラクトン .....219  
 普通カンテン培地 .....219  
 普通カンテン培地, テセロイキン用 .....219  
 普通ブイヨン .....219  
 フッ化水素酸 .....219  
 フッ化ナトリウム .....219  
 フッ化ナトリウム (標準試薬) .....219  
 フッ化ナトリウム試液 .....219  
 フッ素標準液 .....134  
 沸点測定法及び蒸留試験法 .....57  
 ブドウ酒 .....930  
 ブドウ糖 .....219, 932  
 ブドウ糖・ペプトン培地, 無菌試験用 .....219  
 ブドウ糖試液 .....219  
 ブドウ糖注射液 .....932  
 N-t-ブトキシカルボニル-L-グルタミン酸-  
     α-フェニルエステル .....219  
 ブトロピウム臭化物 .....933  
 ブナゾシン塩酸塩 .....934  
 ブファリン, 成分含量測定用 .....219  
 ブフェキサマク .....934  
 ブフェキサマク, 定量用 .....220  
 ブフェキサマククリーム .....935  
 ブフェキサマク軟膏 .....935  
 ブフェキサマク乳剤性軟膏 .....935  
 ブフェキサマック .....934  
 ブフェキサマッククリーム .....935  
 ブフェキサマック軟膏 .....935  
 ブフェトロール塩酸塩 .....936  
 ブプラノロール塩酸塩 .....937  
 フマル酸, 薄層クロマトグラフィー用 .....220  
 フマル酸クレマスチン .....474  
 フマル酸ケトチフェン .....509  
 フマル酸フォルモテロール .....1047  
 フマル酸ホルモテロール .....1047  
 ブメタニド .....938  
 浮遊培養用培地 .....220  
 フラジオマイシン硫酸塩 .....939  
 ブラジキニン .....220

- プラスチック製医薬品容器 .....1646  
 プラスチック製医薬品容器試験法 .....110  
 プラステロン硫酸エステルナトリウム .....940  
 プラステロン硫酸エステルナトリウム水和物 .....940  
 プラステロン硫酸ナトリウム .....940  
 ブラゼパム .....941  
 ブラゼパム, 定量用 .....220  
 ブラゼパム錠 .....941  
 ブラノプロフェン .....942  
 ブラバスタチンナトリウム .....220, 943  
 フラビンアデニンジスクレオチドナトリウム .....944  
 フラボキサート塩酸塩 .....945  
 プリミドン .....946  
 プリリアントグリ .....220  
 ふるい .....249  
 フルオキシメステロン .....947  
 フルオシノニド .....948  
 フルオシノロンアセトニド .....220, 949  
 フルオレセイン .....220  
 フルオレセインナトリウム .....220, 950  
 フルオレセインナトリウム試液 .....220  
 4-フルオロ安息香酸 .....220  
 フルオロウラシル .....950  
 1-フルオロ-2,4-ジニトロベンゼン .....221  
 フルオロシリル化シリカゲル,  
   液体クロマトグラフィー用 .....248  
 フルオロメトロン .....951  
 フルジアゼパム .....952  
 フルシトシン .....953  
 ブルシン .....221  
 ブルシン二水和物 .....221  
 フルスルチアミン塩酸塩 .....954  
 ブルーテトラゾリウム .....220  
 ブルーテトラゾリウム試液, アルカリ性 .....220  
 フルニトラゼパム .....955  
 フルフェナジンエナント酸エステル .....955  
 フルフラール .....221  
 フルラゼパム .....956  
 フルラゼパム, 定量用 .....221  
 フルラゼパム塩酸塩 .....957  
 フルラゼパムカプセル .....957  
 ブルラナーゼ .....221  
 ブルラナーゼ試液 .....221  
 ブルラン .....958  
 フルルビプロフェン .....958  
 プレオマイシン塩酸塩 .....960  
 プレオマイシン硫酸塩 .....962  
 プレドニゾロン .....221, 963  
 プレドニゾロンコハク酸エステル .....965  
 プレドニゾロン酢酸エステル .....967  
 プレドニゾロン錠 .....964  
 プレドニゾン .....221  
 フロイント完全アジュバント .....221  
 プロカインアミド塩酸塩 .....969  
 プロカインアミド塩酸塩錠 .....969  
 プロカインアミド塩酸塩注射液 .....970  
 プロカイン塩酸塩 .....968  
 プロカイン塩酸塩注射液 .....968  
 プロカテロール塩酸塩 .....970  
 プロカテロール塩酸塩水和物 .....970  
 プロカルバジン塩酸塩 .....971  
 プログルミド .....972  
 プロクロルペラジンマレイン酸塩 .....972  
 プロクロルペラジンマレイン酸塩錠 .....973  
 プロゲステロン .....221, 974  
 プロゲステロン注射液 .....974  
 プロスタグランジン A<sub>1</sub> .....221  
 プロスタグランジン E<sub>1</sub> .....307  
 プロスタグランジン E<sub>1</sub> α-シクロデキストリン包接化合物  
   .....308  
 プロスタグランジン F<sub>2α</sub> .....567  
 フロセミド .....975  
 フロセミド錠 .....976  
 プロタミンインシュリン亜鉛水性懸濁注射液 .....977  
 プロタミンインスリン亜鉛水性懸濁注射液 .....977  
 プロタミン硫酸塩 .....977  
 プロタミン硫酸塩注射液 .....978  
 プロチオナミド .....978  
 プロチレリン .....979  
 プロチレリン酒石酸塩 .....980  
 プロチレリン酒石酸塩水和物 .....980  
 ブロッキング剤 .....221  
 ブロック緩衝液 .....221  
 V 8 プロテアーゼ .....221  
 V 8 プロテアーゼ酵素試液 .....221  
 プロテイン銀 .....980  
 プロテイン銀液 .....981  
 1-プロパノール .....221  
 2-プロパノール .....221  
 n-プロパノール .....221  
 プロパノール, イソ .....221  
 2-プロパノール, 液体クロマトグラフィー用 .....221  
 2-プロパノール, ビタミン A 定量用 .....221  
 プロパンチン臭化物 .....981  
 プロピオン酸 .....221  
 プロピオン酸エチル .....221  
 プロピオン酸ジョサマイシン .....221, 588  
 プロピオン酸テストステロン .....222, 744  
 プロピオン酸テストステロン注射液 .....744  
 プロピオン酸ベクロメタゾン .....222, 994  
 プロピフェナゾン .....336  
 プロピルアミン, イソ .....222  
 プロピルエーテル, イソ .....222  
 プロピルチオウラシル .....982  
 プロピルチオウラシル, 定量用 .....222  
 プロピルチオウラシル錠 .....982  
 プロピレングリコール .....222, 983  
 プロプラノロール塩酸塩 .....983  
 プロプラノロール塩酸塩錠 .....984  
 フロプロピオン .....222, 985  
 フロプロピオン, 定量用 .....222  
 フロプロピオンカプセル .....986  
 プロベネシド .....222, 986  
 プロベネシド錠 .....987  
 プロマゼパム .....988  
 プロムクレゾールグリ .....222

ブロムクレゾールグリーン・塩化メチルロザニリン試液	222
ブロムクレゾールグリーン・水酸化ナトリウム・酢酸・ 酢酸ナトリウム試液	222
ブロムクレゾールグリーン・水酸化ナトリウム試液	222
ブロムクレゾールグリーン・メチルレッド試液	222
ブロムクレゾールグリーン試液	222
ブロムクレゾールパープル	222
ブロムクレゾールパープル・水酸化ナトリウム試液	222
ブロムクレゾールパープル・リン酸一水素カリウム・ クエン酸試液	222
ブロムクレゾールパープル試液	222
N-ブロムサクシンイミド	222
N-ブロムサクシンイミド試液	222
ブロムチモールブルー	222
ブロムチモールブルー・水酸化ナトリウム試液	222
ブロムチモールブルー試液	222
ブロムフェノールブルー	222
ブロムフェノールブルー・フタル酸水素カリウム試液	222
ブロムフェノールブルー試液	222
ブロムフェノールブルー試液, 希	222
ブロムフェノールブルー試液, pH 7.0	222
ブロムヘキシン塩酸塩	988
ブロムワレリル尿素	222, 993
ブロメタジン塩酸塩	989
フロモキセフナトリウム	990
ブロモクリプチンメシル酸塩	992
ブロモクレゾールグリーン	222
ブロモクレゾールグリーン・クリスタルバイオレット試液	222
ブロモクレゾールグリーン・水酸化ナトリウム・ エタノール試液	222
ブロモクレゾールグリーン・水酸化ナトリウム・酢酸・ 酢酸ナトリウム試液	222
ブロモクレゾールグリーン・水酸化ナトリウム試液	222
ブロモクレゾールグリーン・メチルレッド試液	222
ブロモクレゾールグリーン試液	222
ブロモクレゾールパープル	222
ブロモクレゾールパープル・水酸化ナトリウム試液	222
ブロモクレゾールパープル・リン酸水素二カリウム・ クエン酸試液	222
ブロモクレゾールパープル試液	222
N-ブロモスクシンイミド	222
N-ブロモスクシンイミド試液	222
ブロモチモールブルー	222
ブロモチモールブルー・水酸化ナトリウム試液	223
ブロモチモールブルー試液	222
ブロモバレリル尿素	993
ブロモフェノールブルー	223
ブロモフェノールブルー・フタル酸水素カリウム試液	223
ブロモフェノールブルー試液	223
ブロモフェノールブルー試液, 希	223
ブロモフェノールブルー試液, pH 7.0	223
0.05 % ブロモフェノールブルー試液	223
L-プロリン	223
フロログルシノール二水和物	223
フロログルシン	223
フロログルシン二水和物	223
分子量測定用低分子量ヘパリン	223
分子量測定用マーカータン白質	223

分子量マーカー, テセロイキン用	223
分析法バリデーション	1647
粉体の粒子密度測定法	64
粉体の流動性	1650
分銅	249
粉末 X 線回折測定法	57
粉末セルロース	697
噴霧用塩化 <i>p</i> -ニトロベンゼンジアゾニウム試液	223
噴霧用希次硝酸ビスマス・ヨウ化カリウム試液	223
噴霧用 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液	223
噴霧用 <i>p</i> -ジメチルアミノベンズアルデヒド試液	223
噴霧用ドラーゲンドルフ試液	223
噴霧用 4-ニトロベンゼンジアゾニウム塩酸塩試液	223
噴霧用 <i>p</i> -ニトロベンゼンジアゾニウム塩酸塩試液	223
分離ゲル, セルモロイキン用	223

## へ

ベオニフロリン, 薄層クロマトグラフィー用	223
ベオノール, 成分含量測定用	223
ベオノール, 薄層クロマトグラフィー用	223
ベカナマイシン硫酸塩	993
ヘキサクロロ白金(IV)酸試液	223
ヘキサクロロ白金(IV)酸六水和物	223
ヘキサクロロ白金(IV)酸・ヨウ化カリウム試液	223
ヘキサシアノ鉄(II)酸カリウム三水和物	223
ヘキサシアノ鉄(II)酸カリウム試液	223
ヘキサシアノ鉄(III)酸カリウム	223
0.1 mol/L ヘキサシアノ鉄(III)酸カリウム液	130
0.05 mol/L ヘキサシアノ鉄(III)酸カリウム液	131
ヘキサシアノ鉄(III)酸カリウム試液	224
ヘキサシアノ鉄(III)酸カリウム試液, アルカリ性	224
ヘキサシリル化シリカゲル, 液体クロマトグラフィー用	248
ヘキサニトロコバルト(III)酸ナトリウム	224
ヘキサニトロコバルト(III)酸ナトリウム試液	224
ヘキサヒドロキソアンチモン(V)酸カリウム	224
ヘキサヒドロキソアンチモン(V)酸カリウム試液	224
ヘキサミン	224
ヘキサメチレンテトラミン	224
ヘキサメチレンテトラミン試液	224
ヘキサン	224
ヘキサン, 液体クロマトグラフィー用	224
<i>n</i> -ヘキサン, 液体クロマトグラフィー用	224
ヘキサン, 吸収スペクトル用	224
<i>n</i> -ヘキサン, 吸収スペクトル用	224
ヘキサン, 生薬純度試験用	224
1-ヘキサンスルホン酸ナトリウム	224
ベクロメタゾンプロピオン酸エステル	994
ベザフィブラート	995
ベザフィブラート, 定量用	224
ベザフィブラート徐放錠	996
ヘスベリジン, 成分含量測定用	224
ヘスベリジン, 薄層クロマトグラフィー用	225
ベタネコール塩化物	997
ベタヒスチンメシル酸塩	997
ベタヒスチンメシル酸塩錠	998
ベタメサゾン	1000
ベタメタゾン	1000

ベタメタゾン吉草酸エステル .....1002  
 ベタメタゾン吉草酸エステル・  
   ゲンタマイシン硫酸塩クリーム .....1002  
 ベタメタゾン吉草酸エステル・  
   ゲンタマイシン硫酸塩軟膏 .....1004  
 ベタメタゾンジプロピオン酸エステル .....1005  
 ベタメタゾン錠 .....1000  
 ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム .....1006  
 ベチジン塩酸塩 .....1007  
 ベチジン塩酸塩注射液 .....1008  
 ベンジピン塩酸塩 .....1008  
 ベンジピン塩酸塩錠 .....1009  
 ベニシリン G カリウム .....1022  
 ベニバナ .....1207  
 ヘパリンナトリウム .....225, 1011  
 ヘパリンナトリウム注射液 .....1012  
 ペプシン, 含糖 .....225  
 ヘプタン .....225  
 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム .....225  
 ペプチドマップ法 .....1652  
 ペプトン .....225  
 ペプトン, カゼイン製 .....225  
 ペプトン, ゼラチン製 .....225  
 ペプトン, ダイズ製 .....225  
 ペプトン, 肉製 .....225  
 ペプロマイシン硫酸塩 .....1012  
 ヘPes緩衝液, pH 7.5 .....225  
 ベヘン酸メチル .....225  
 ヘマトキシリン .....225  
 ヘマトキシリン試液 .....225  
 ベラドンナエキス .....1263  
 ベラドンナコン .....1262  
 ベラドンナ根 .....1262  
 ベラパミル塩酸塩 .....1014  
 ベラパミル塩酸塩錠 .....1014  
 ヘリウム .....225  
 ペルオキシダーゼ .....225  
 ペルオキシダーゼ測定用基質液 .....225  
 ペルオキシダーゼ標識ウサギ抗大腸菌由来  
   たん白質抗体 Fab' 試液 .....225  
 ペルオキシダーゼ標識抗体原液 .....226  
 ペルオキシダーゼ標識ブラジキニン .....226  
 ペルオキシダーゼ標識ブラジキニン試液 .....226  
 ペルオキシ二硫酸アンモニウム .....226  
 10 % ペルオキシ二硫酸アンモニウム試液 .....226  
 ペルオキシ二硫酸カリウム .....226  
 ペルゲニン, 薄層クロマトグラフィー用 .....226  
 ペルフェナジン .....1015  
 ペルフェナジン錠 .....1016  
 ペルフェナジンマレイン酸塩 .....1016  
 ペルフェナジンマレイン酸塩錠 .....1017  
 ベルベリン塩化物 .....1018  
 ベルベリン塩化物水和物 .....1018  
 ベンザルコニウム塩化物 .....1019  
 ベンザルコニウム塩化物液 .....1020  
 ベンザルフタリド .....226  
 ベンジルアルコール .....226, 1020  
*p*-ベンジルフエノール .....226

ベンジルベニシリンカリウム .....226, 1022  
 ベンジルベニシリンベンザチン .....226, 1023  
 ベンジルベニシリンベンザチン水和物 .....1023  
 ヘンズ .....1264  
 扁豆 .....1264  
 ベンズアルデヒド .....226  
 ベンズプロマロン .....1024  
 ベンゼトニウム塩化物 .....1025  
 ベンゼトニウム塩化物液 .....1026  
 ベンセラジド塩酸塩 .....1026  
 ベンゼン .....226  
*N*- $\alpha$ -ベンゾイル-L-アルギニンエチル塩酸塩 .....226  
*N*- $\alpha$ -ベンゾイル-L-アルギニンエチル試液 .....226  
*N*- $\alpha$ -ベンゾイル-L-アルギニン-4-ニトロアニリド塩酸塩  
   .....226  
*N*- $\alpha$ -ベンゾイル-L-アルギニン-4-ニトロアニリド試液 .....226  
*N*-ベンゾイル-L-イソロイシル-L-グルタミル( $\gamma$ -OR)-  
   グリシル-L-アルギニル-*p*-ニトロアニリド塩酸塩 .....226  
 ベンゾイン .....226  
 ベンゾカイン .....293  
*p*-ベンゾキノン .....226  
*p*-ベンゾキノン試液 .....227  
 ベンゾフェノン .....227  
 ペンタエチレンヘキサミノ化ポリビニルアルコール  
   ポリマービーズ, 液体クロマトグラフィー用 .....248  
 ペンタシアノアンミン鉄(II)酸ナトリウム *n* 水和物 .....227  
 ペンタシアノニトロシル鉄(III)酸ナトリウム・  
   ヘキサシアノ鉄(III)酸カリウム試液 .....227  
 ペンタシアノニトロシル鉄(III)酸ナトリウム試液 .....227  
 ペンタシアノニトロシル鉄(III)酸ナトリウム二水和物 .....227  
 ペンタゾシン .....1027  
 ペンタン .....227  
 1-ペンタンスルホン酸ナトリウム .....227  
 ペントキシペリクエン酸塩 .....1027  
 ペントナイト .....1028  
 ペントバルビタールカルシウム .....1029  
 ペンプトロール硫酸塩 .....1030  
 変法チオグリコール酸培地 .....227

## ホ

ボウイ .....1264  
 防己 .....1264  
 崩壊試験第 1 液 .....227  
 崩壊試験第 2 液 .....227  
 崩壊試験法 .....104  
 芳香水剤 .....15  
 ボウコン .....1264  
 茅根 .....1264  
 ホウ酸 .....227, 1030  
 0.2 mol/L ホウ酸・0.2 mol/L 塩化カリウム試液,  
   緩衝液用 .....227  
 ホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液,  
   pH 9.0 .....227  
 ホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液,  
   pH 9.2 .....227  
 ホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液,  
   pH 9.6 .....227

- ホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液,  
   pH 10.0 .....227  
 ホウ酸・水酸化ナトリウム緩衝液, pH 8.4 .....227  
 ホウ酸・メタノール緩衝液 .....227  
 ホウ酸塩・塩酸緩衝液, pH 9.0 .....227  
 ホウ酸塩 pH 標準液 .....134  
 ホウ酸ナトリウム .....227  
 ホウ酸ナトリウム, pH 測定用 .....227  
 ホウ砂 .....227, 1031  
 抱水クロラル .....227, 1031  
 抱水クロラル試液 .....227  
 抱水ヒドラジン .....227  
 ホウ素標準液 .....134  
 ボウフウ .....1264  
 防風 .....1264  
 飽和ヨウ化カリウム試液 .....227  
 ボグリボース .....1032  
 ボグリボース, 定量用 .....227  
 ボグリボース錠 .....1033  
 ホスゲン紙 .....248  
 ホスフィン酸 .....227  
 ホスフェストロール .....1034  
 ホスフェストロール錠 .....1035  
 ホスホマイシンカルシウム .....1035  
 ホスホマイシンカルシウム水和物 .....1035  
 ホスホマイシンナトリウム .....1036  
 保存効力試験法 .....1655  
 ボタンピ .....1265  
 牡丹皮 .....1265  
 ボタンピ末 .....1265  
 牡丹皮末 .....1265  
 補中益気湯エキス .....1266  
 ポテトエキス .....227  
 ホノキオール .....227  
 ポビドン .....1038  
 ポビドンヨード .....1040  
 ホマトロビン臭化水素酸塩 .....1040  
 ホミカ .....1269  
 ホミカエキス .....1270  
 ホミカエキス散 .....1270  
 ホミカチンキ .....1271  
 ホモクロルシクリジン塩酸塩 .....1041  
 ポリアミド, カラムクロマトグラフィー用 .....248  
 ポリアミド, 薄層クロマトグラフィー用 .....248  
 ポリアミド, 薄層クロマトグラフィー用 (蛍光剤入り) .....248  
 ポリアルキレングリコール, ガスクロマトグラフィー用 .....227  
 ポリアルキレングリコールモノエーテル,  
   ガスクロマトグラフィー用 .....227  
 ポリエチレングリコールエステル化物,  
   ガスクロマトグラフィー用 .....228  
 ポリエチレングリコール 400 .....1050  
 ポリエチレングリコール 400,  
   ガスクロマトグラフィー用 .....228  
 ポリエチレングリコール 600,  
   ガスクロマトグラフィー用 .....228  
 ポリエチレングリコール 1500 .....1051  
 ポリエチレングリコール 4000 .....1051  
 ポリエチレングリコール 6000 .....1052  
 ポリエチレングリコール 6000,  
   ガスクロマトグラフィー用 .....228  
 ポリエチレングリコール 1500,  
   ガスクロマトグラフィー用 .....228  
 ポリエチレングリコール 15000-ジエポキシド,  
   ガスクロマトグラフィー用 .....228  
 ポリエチレングリコール 20000 .....1052  
 ポリエチレングリコール 20 M,  
   ガスクロマトグラフィー用 .....228  
 ポリエチレングリコール軟膏 .....1053  
 ポリオキシエチレン (23) ラウリルエーテル .....228  
 ポリオキシエチレン (40) オクチルフェニルエーテル .....228  
 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 .....228  
 ポリオキシエチレンラウリルアルコールエーテル .....1120  
 ポリオキシシル 40 モノステアリン酸エステル .....605  
 ポリスチレンスルホン酸カルシウム .....1042  
 ポリスチレンスルホン酸ナトリウム .....1043  
 ポリソルベート 20 .....228  
 ポリソルベート 80 .....228, 1044  
 ホリナートカルシウム .....1045  
 ポリビドン .....1038  
 ポリビニルアルコール .....228  
 ポリビニルアルコール I .....228  
 ポリビニルアルコール II .....229  
 ポリビニルアルコール試液 .....229  
 ポリビニルピロリドン .....1038  
 ポリミキシン B 硫酸塩 .....1046  
 ホリン酸カルシウム .....1045  
 ホルマリン .....229, 1046  
 ホルマリン・硫酸試液 .....229  
 ホルマリン試液 .....229  
 ホルマリン水 .....1047  
 2-ホルミル安息香酸 .....229  
 ホルムアミド .....229  
 ホルムアミド, 水分測定用 .....229  
 ホルムアルデヒド液 .....229  
 ホルムアルデヒド液・硫酸試液 .....229  
 ホルムアルデヒド液試液 .....229  
 ホルモテロールフマル酸塩 .....1047  
 ホルモテロールフマル酸塩水和物 .....1047  
 ボレイ .....1271  
 牡蛎 .....1271  
 ボレイ末 .....1272  
 牡蛎末 .....1272
- マ
- マイクロプレート .....229  
 マイクロプレート洗浄用リン酸塩緩衝液 .....229  
 マイトマイシン C .....1048  
 前処理用アミノプロピルシリル化シリカゲル .....229  
 前処理用オクタデシルシリル化シリカゲル .....229  
 マオウ .....1272  
 麻黄 .....1272  
 マーカーたん白質, セルモロイキン分子量測定用 .....229  
 マーキュロクロム .....1049  
 マーキュロクロム液 .....1050  
 マグネシア試液 .....229

マグネシウム .....229  
 マグネシウム粉末 .....229  
 マグネシウム末 .....229  
 マグネソン .....229  
 マグネソン試液 .....230  
 マグノロール, 成分含量測定用 .....230  
 マクリ .....1273  
 マクロゴール 400 .....1050  
 マクロゴール 600 .....230  
 マクロゴール 1500 .....1051  
 マクロゴール 4000 .....1051  
 マクロゴール 6000 .....1052  
 マクロゴール 20000 .....1052  
 マクロゴール軟膏 .....1053  
 マシニン .....1273  
 麻子仁 .....1273  
 麻酔用エーテル .....230, 377  
 マプロチリン塩酸塩 .....1053  
 マラカイトグリーン .....230  
 マラカイトグリーンシュウ酸塩 .....230  
 マルトース .....230, 1054  
 マルトース水和物 .....230, 1054  
 4-(マレイミドメチル)シクロヘキシルカルボン酸-N-  
   ヒドロキシコハク酸イミドエステル .....230  
 マレイン酸 .....230  
 マレイン酸エルゴメトリン .....396  
 マレイン酸エルゴメトリン錠 .....396  
 マレイン酸エルゴメトリン注射液 .....397  
 マレイン酸クロルフェニラミン .....230, 493  
*d*-マレイン酸クロルフェニラミン .....497  
 マレイン酸クロルフェニラミン散 .....494  
 マレイン酸クロルフェニラミン錠 .....495  
 マレイン酸クロルフェニラミン注射液 .....496  
 マレイン酸チモロール .....729  
 マレイン酸トリメプチン .....793  
 マレイン酸プロクロルペラジン .....972  
 マレイン酸プロクロルペラジン錠 .....973  
 マレイン酸ベルフェナジン .....1016  
 マレイン酸ベルフェナジン, 定量用 .....230  
 マレイン酸ベルフェナジン錠 .....1017  
 マレイン酸メチルエルゴメトリン .....1073  
 マレイン酸メチルエルゴメトリン, 定量用 .....230  
 マレイン酸メチルエルゴメトリン錠 .....1074  
 マレイン酸レボメプロマジン .....1161  
 マロン酸ジメチル .....230  
 D-マンニット .....1055  
 D-マンニット注射液 .....1056  
 D-マンニトール .....230, 1055  
 D-マンニトール注射液 .....1056  
 D-マンノース .....230

## ミ

ミオグロビン .....230  
 ミグレニン .....1056  
 ミクロノマイシン硫酸塩 .....1057  
 ミコナゾール .....1058  
 ミコナゾール硝酸塩 .....1058

水・メタノール標準液 .....134  
 ミツロウ .....230, 1059  
 ミデカマイシン .....1060  
 ミデカマイシン酢酸エステル .....1060  
 ミノサイクリン塩酸塩 .....1061  
 ミョウバン .....1145  
 ミョウバン水 .....1062  
 ミリスチン酸イソプロピル .....230  
 ミリスチン酸イソプロピル, 無菌試験用 .....230

## ム

無アルデヒドエタノール .....230  
 無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法 .....1657  
 無菌試験法 .....85  
 無菌試験用チオグリコール酸培地 I .....230  
 無菌試験用チオグリコール酸培地 II .....230  
 無菌試験用ブドウ糖・ペプトン培地 .....230  
 無菌試験用ミリスチン酸イソプロピル .....231  
 無晶性インシュリン亜鉛水性懸濁注射液 .....351  
 無晶性インスリン亜鉛水性懸濁注射液 .....351  
 無水アミノペンジルペニシリン .....316  
 無水亜硫酸ナトリウム .....231, 303  
 無水アルコール .....367  
 無水アンピシリン .....316  
 無水エタノール .....231, 367  
 無水エーテル .....231  
 無水塩化第二鉄・ピリジン試液 .....231  
 無水塩化鉄(III)・ピリジン試液 .....231  
 無水カフェイン .....231, 424  
 無水クエン酸 .....457  
 無水コハク酸 .....231  
 無水酢酸 .....231  
 無水酢酸・ピリジン試液 .....231  
 無水酢酸ナトリウム .....231  
 無水ジエチルエーテル .....231  
 無水第二リン酸カルシウム .....1149  
 無水炭酸カリウム .....231  
 無水炭酸ナトリウム .....231  
 無水トリフルオロ酢酸, ガスクロマトグラフィー用 .....231  
 無水乳糖 .....231, 823  
 無水ヒドラジン, アミノ酸分析用 .....231  
 無水ピリジン .....231  
 無水フタル酸 .....231  
 無水メタノール .....231  
 無水硫酸銅 .....231  
 無水硫酸ナトリウム .....231  
 無水リン酸一水素ナトリウム .....231  
 無水リン酸一水素ナトリウム, pH 測定用 .....231  
 無水リン酸水素カルシウム .....1149  
 無水リン酸水素二ナトリウム .....231  
 無水リン酸二水素ナトリウム .....231  
 無ヒ素亜鉛 .....231  
 ムピロシカルシウム水和物 .....1063  
 ムピロシカルシウム 水和物 .....1063  
 ムレキシド .....231  
 ムレキシド・塩化ナトリウム指示薬 .....231

## メ

- メキシレチン塩酸塩 .....1064  
メキタジン .....1065  
メグルミン .....231, 1065  
メクロフェノキサート塩酸塩 .....1066  
メコバラミン .....1067  
メサコニチン, 純度試験用 .....231  
メシル酸ガベキサート .....426  
メシル酸カモスタット .....428  
メシル酸ジヒドロエルゴクリスチン,  
薄層クロマトグラフィー用 .....232  
メシル酸ジヒドロエルゴタミン .....568  
メシル酸ジヒドロエルゴトキシシン .....569  
メシル酸デフェロキサミン .....756  
メシル酸プロモクリプチン .....992  
メシル酸ベタヒスチン .....232, 997  
メシル酸ベタヒスチン, 定量用 .....232  
メシル酸ベタヒスチン錠 .....998  
メストラノール .....1068  
メタクレゾールパープル .....232  
メタクレゾールパープル試液 .....232  
メタ重亜硫酸ナトリウム .....232, 903  
メタ重亜硫酸ナトリウム試液 .....232  
メダゼパム .....1068  
メタニルイエロー .....232  
メタニルイエロー試液 .....232  
メタノール .....232  
メタノール, 液体クロマトグラフィー用 .....232  
メタノール, 水分測定用 .....232  
メタノール, 精製 .....232  
メタノール, 無水 .....232  
メタノール試験法 .....29  
メタノール標準液 .....134  
メタノール不含エタノール .....232  
メタノール不含エタノール (95) .....232  
メタリン酸 .....232  
メタリン酸・酢酸試液 .....232  
メタンスルホン酸 .....232  
メタンスルホン酸カリウム .....232  
メタンスルホン酸試液 .....232  
メタンスルホン酸試液, 0.1 mol/L .....232  
メタンフェタミン塩酸塩 .....1069  
メチオニン .....232  
L-メチオニン .....1070  
メチ克蘭 .....1070  
メチラボン .....1071  
2-メチルアミノピリジン .....232  
メチルイエロー .....232  
メチルイエロー試液 .....232  
メチルイソブチルケトン .....232  
メチルエチルケトン .....232  
dl-メチルエフェドリン塩酸塩 .....1072  
dl-メチルエフェドリン塩酸塩散 10 % .....1073  
メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 .....1073  
メチルエルゴメトリンマレイン酸塩錠 .....1074  
メチルエロー .....232  
メチルエロー試液 .....233  
メチルオレンジ .....233  
メチルオレンジ・キシレンシアノール FF 試液 .....233  
メチルオレンジ・ホウ酸試液 .....233  
メチルオレンジ試液 .....233  
メチルクロロフェニルイソキサゾリル  
ペニシリンナトリウム .....476  
メチルジクロロフェニルイソキサゾリル  
ペニシリンナトリウム .....550  
メチルジゴキシシン .....1075  
メチルシリコーンポリマー, ガスクロマトグラフィー用 .....233  
メチルセルロース .....1076  
メチルセロソルブ .....233  
メチルチモールブルー .....233  
メチルチモールブルー・塩化ナトリウム指示薬 .....233  
メチルチモールブルー・硝酸カリウム指示薬 .....233  
メチルテストステロン .....233, 1078  
メチルテストステロン錠 .....1079  
1-メチル-1*H*-テトラゾール-5-チオラートナトリウム .....233  
1-メチル-1*H*-テトラゾール-5-チオール .....233  
1-メチル-1*H*-テトラゾール-5-チオール,  
液体クロマトグラフィー用 .....233  
メチルドパ .....233, 1079  
メチルドパ, 定量用 .....233  
メチルドパ錠 .....1080  
メチルドパ水和物 .....1079  
2-メチル-5-ニトロイミダゾール,  
薄層クロマトグラフィー用 .....233  
*N*-メチルピロリジン .....233  
3-メチル-1-フェニル-5-ピラゾロン .....233  
3-メチル-1-ブタノール .....233  
メチルブレドニゾロン .....233, 1081  
メチルブレドニゾロンコハク酸エステル .....1081  
2-メチル-1-プロパノール .....233  
メチルベナクチジウム臭化物 .....1082  
D-(+)- $\alpha$ -メチルベンジルアミン .....233  
4-メチル-2-ペンタノン .....234  
4-メチルペンタン-2-オール .....234  
3-*O*-メチルメチルドパ, 薄層クロマトグラフィー用 .....234  
メチル硫酸ネオスチグミン .....827  
メチル硫酸ネオスチグミン注射液 .....828  
メチルレッド .....234  
メチルレッド・メチレンブルー試液 .....234  
メチルレッド試液 .....234  
メチルレッド試液, 希 .....234  
メチルレッド試液, 酸又はアルカリ試験用 .....234  
メチルロザニリン塩化物 .....1083  
*N,N'*-メチレンビスアクリルアミド .....234  
メチレンブルー .....234  
メチレンブルー・過塩素酸カリウム試液 .....234  
メチレンブルー・硫酸・リン酸二水素ナトリウム試液 .....234  
メチレンブルー試液 .....234  
滅菌精製水 .....234, 595  
滅菌法及び無菌操作法並びに超ろ過法 .....117  
メテノロンエナント酸エステル .....1084  
メテノロンエナント酸エステル注射液 .....1084  
メテノロン酢酸エステル .....1085  
メトキサレン .....1085



2-メトキシエタノール	234
1-メトキシ-2-プロパノール	234
4-メトキシベンズアルデヒド	234
4-メトキシベンズアルデヒド・酢酸試液	234
4-メトキシベンズアルデヒド・硫酸試液	234
メトクロブラミド	1086
メトクロブラミド, 定量用	234
メトクロブラミド錠	1087
メトトレキサート	1087
メトプロロール酒石酸塩	1088
メトプロロール酒石酸塩錠	1089
メトホルミン塩酸塩	1090
メトホルミン塩酸塩錠	1090
メトロニダゾール	234, 1091
メトロニダゾール, 定量用	234
メトロニダゾール錠	1092
メナテトレノン	1092
メピチオスタン	1094
メビパカイン塩酸塩	1095
メビパカイン塩酸塩注射液	1095
メビリゾール	383
メフェナム酸	1096
メフルシド	1097
メフルシド, 定量用	235
メフルシド錠	1097
メフロキン塩酸塩	1098
メベンゾラート臭化物	1099
2-メルカプトエタノール	235
メルカプト酢酸	235
メルカプトプリン	235, 1099
メルカプトプリン水和物	1099
メルファラン	1100
メルブロミン	1049
メルブロミン液	1050
メロベネム 三水和物	1101
メロベネム水和物	1101
綿実油	235
メントール	235
dl-メントール	1101
l-メントール	1102
l-メントール, 定量用	235

## モ

モクツウ	1273
木通	1273
モッコウ	1274
木香	1274
没食子酸	235
没食子酸一水和物	235
モノエタノールアミン	235
モノステアリン酸アルミニウム	1102
モノステアリン酸グリセリン	1103
モヒアト注射液	1105
モリブデン酸アンモニウム	235
モリブデン酸アンモニウム・硫酸試液	235
モリブデン酸アンモニウム試液	235
モリブデン酸ナトリウム	235

モリブデン(VI)酸二ナトリウム二水和物	235
モルヒネ・アトロピン注射液	1105
モルヒネ塩酸塩	1103
モルヒネ塩酸塩錠	1104
モルヒネ塩酸塩水和物	1103
モルヒネ塩酸塩注射液	1105
3-(N-モルホリノ)プロパンスルホン酸	236
3-(N-モルホリノ)プロパンスルホン酸緩衝液, 0.02 mol/L, pH 7.0	236
3-(N-モルホリノ)プロパンスルホン酸緩衝液, 0.02 mol/L, pH 8.0	236
3-(N-モルホリノ)プロパンスルホン酸緩衝液, 0.1 mol/L, pH 7.0	236

## ヤ

ヤギ抗大腸菌由来たん白質抗体	236
ヤギ抗大腸菌由来たん白質抗体試液	236
焼ミョウバン	1144
ヤクチ	1274
益智	1274
薬用石ケン	1106
薬用炭	1107
ヤシ油	1107
椰子油	1107

## ユ

有機体炭素試験法	58
ユウタン	1274
熊胆	1274
融点測定法	59
輸液用ゴム栓試験法	115
ユーカリ油	1108
輸血用クエン酸ナトリウム注射液	459
油脂試験法	29
ユビキノロン-9	236
ユビデカレノン	1108

## ヨ

ヨウ化亜鉛デンブン紙	248
ヨウ化亜鉛デンブン試液	236
溶解アセチレン	236
ヨウ化イソプロピル, 定量用	236
ヨウ化エコチオパート	359
ヨウ化エコチオフェイト	359
ヨウ化エチル	236
ヨウ化オキサピウム	405
ヨウ化カリウム	236, 1109
ヨウ化カリウム, 定量用	236
ヨウ化カリウム・硫酸亜鉛試液	236
ヨウ化カリウム試液	236
ヨウ化カリウム試液, 濃	236
ヨウ化カリウム試液, 飽和	236
ヨウ化カリウムデンブン紙	248
ヨウ化カリウムデンブン試液	236
ヨウ化水素酸	236

ヨウ化ナトリウム .....1110  
 ヨウ化ナトリウム (<sup>123</sup>I) カプセル .....1110  
 ヨウ化ナトリウム (<sup>131</sup>I) カプセル .....1110  
 ヨウ化ナトリウム (<sup>131</sup>I) 液 .....1110  
 ヨウ化ビスマスカリウム試液 .....236  
 ヨウ化人血清アルブミン (<sup>131</sup>I) 注射液 .....1111  
 ヨウ化ヒブル酸ナトリウム (<sup>131</sup>I) 注射液 .....1111  
 ヨウ化メチル .....236  
 ヨウ化メチル, 定量用 .....236  
 用器 .....249  
 葉酸 .....236, 1111  
 葉酸錠 .....1112  
 葉酸注射液 .....1112  
 溶出試験第 1 液 .....236  
 溶出試験第 2 液 .....236  
 溶出試験法 .....105  
 溶性デンプン .....236  
 溶性デンプン試液 .....236  
 ヨウ素 .....237, 1112  
 ヨウ素, 定量用 .....237  
 ヨウ素・デンプン試液 .....237  
 0.05 mol/L ヨウ素液 .....131  
 0.01 mol/L ヨウ素液 .....131  
 0.005 mol/L ヨウ素液 .....131  
 0.002 mol/L ヨウ素液 .....131  
 ヨウ素酸カリウム .....237  
 ヨウ素酸カリウム (標準試薬) .....237  
 0.05 mol/L ヨウ素酸カリウム液 .....131  
 1/60 mol/L ヨウ素酸カリウム液 .....131  
 1/1200 mol/L ヨウ素酸カリウム液 .....131  
 ヨウ素酸カリウムデンプン紙 .....248  
 ヨウ素試液 .....237  
 ヨウ素試液, 0.0002 mol/L .....237  
 ヨウ素試液, 0.5 mol/L .....237  
 ヨウ素試液, 希 .....237  
 容量分析用標準液 .....122  
 容量分析用硫酸亜鉛 .....237  
 ヨクイニン .....1274  
 薏苡仁 .....1274  
 ヨクイニン末 .....1275  
 薏苡仁末 .....1275  
 ヨーダミド .....1113  
 ヨーダミドナトリウムメグルミン注射液 .....1114  
 ヨード・サリチル酸・フェノール精 .....1117  
 5-ヨードウラシル, 液体クロマトグラフィー用 .....237  
 ヨードエタン .....237  
 ヨードチンキ .....1114  
 ヨードホルム .....1119  
 ヨードメタン .....237  
 ヨードメタン, 定量用 .....237  
 四シウ酸カリウム, pH 測定用 .....237  
 四フッ化エチレンポリマー, ガスクロマトグラフィー用 .....248  
 四ホウ酸ナトリウム・塩化カルシウム緩衝液, pH 8.0 .....237  
 四ホウ酸ナトリウム十水和物 .....237  
 四ホウ酸ナトリウム十水和物, pH 測定用 .....237

## ラ

ライセート試液 .....237  
 ライセート試薬 .....237  
 ライネッケ塩 .....237  
 ライネッケ塩一水和物 .....237  
 ライネッケ塩試液 .....237  
 ラウリル硫酸ナトリウム .....237, 1119  
 0.01 mol/L ラウリル硫酸ナトリウム液 .....131  
 ラウリル硫酸ナトリウム試液 .....237  
 ラウリル硫酸ナトリウム試液, 0.2 % .....237  
 ラウロマクロゴール .....237, 1120  
 酪酸ヒドロコルチゾン .....883  
 酪酸リポフラビン .....1140  
 ラクツロース .....1120  
 $\alpha$ -ラクトアルブミン .....237  
 $\beta$ -ラクトグロブリン .....237  
 ラクトビオン酸 .....237  
 ラクトビオン酸エリスロマイシン .....391  
 ラタモキセフナトリウム .....1121  
 ラッカセイ油 .....237, 1122  
 落花生油 .....1122  
 ラナトシド C .....1123  
 ラナトシド C 錠 .....1123  
 ラニチジン塩酸塩 .....1124  
 ラニチジンジアミン .....238  
 ラニーニッケル, 触媒用 .....237  
 L-ラムノース一水和物 .....238  
 LAL 試液 .....238  
 LAL 試薬 .....238  
 ランタン-アリザリンコンプレキソン試液 .....238

## リ

リオチロニンナトリウム .....238, 1127  
 リオチロニンナトリウム, 薄層クロマトグラフィー用 .....238  
 リオチロニンナトリウム錠 .....1128  
 力価測定用培地, テセロイキン用 .....238  
 リクイリチン, 薄層クロマトグラフィー用 .....238  
 (Z)-リグスチリド, 薄層クロマトグラフィー用 .....238  
 リシノブリン .....238, 1129  
 リシノブリン, 定量用 .....238  
 リシノブリン錠 .....1130  
 リシノブリン水和物 .....1129  
 リジルエンドペプチダーゼ .....238  
 L-リジン塩酸塩 .....1131  
 リゾチーム塩酸塩 .....1132  
 リドカイン .....1132  
 リドカイン, 定量用 .....238  
 リドカイン注射液 .....1133  
 リトコール酸, 薄層クロマトグラフィー用 .....238  
 リトドリン塩酸塩 .....1134  
 リトドリン塩酸塩錠 .....1135  
 リトマス紙, 青色 .....248  
 リトマス紙, 赤色 .....248  
 リニメント剤 .....15  
 リファンピシン .....1136

- リファンピシカプセル .....1137  
 リボスタマイシン硫酸塩 .....1138  
 リボフラビン .....238, 1139  
 リボフラビン散 .....1140  
 リボフラビン酪酸エステル .....1140  
 リボフラビンリン酸エステルナトリウム .....1141  
 リボフラビンリン酸エステルナトリウム注射液 .....1142  
 リマプロスト アルファデクス .....1143  
 リマプロストアルファデクス .....1143  
 リモナーデ剤 .....15  
 リモネン .....238  
 流エキス剤 .....15  
 硫化アンモニウム試液 .....239  
 硫化水素 .....239  
 硫化水素試液 .....239  
 硫化鉄 .....239  
 硫化鉄(Ⅱ) .....239  
 硫化ナトリウム .....239  
 硫化ナトリウム九水和物 .....239  
 硫化ナトリウム試液 .....239  
 リュウコツ .....1275  
 竜骨 .....1275  
 硫酸 .....239  
 0.5 mol/L 硫酸 .....131  
 0.25 mol/L 硫酸 .....131  
 0.1 mol/L 硫酸 .....132  
 0.05 mol/L 硫酸 .....132  
 0.025 mol/L 硫酸 .....132  
 0.01 mol/L 硫酸 .....132  
 0.005 mol/L 硫酸 .....132  
 0.0005 mol/L 硫酸 .....132  
 硫酸, 希 .....239  
 硫酸, 精製 .....239  
 硫酸, 発煙 .....239  
 硫酸, 硫酸呈色物用 .....239  
 硫酸・エタノール試液 .....239  
 硫酸・水酸化ナトリウム試液 .....240  
 硫酸・ヘキサシアン・メタノール試液 .....240  
 硫酸・メタノール試液 .....240  
 硫酸・メタノール試液, 0.05 mol/L .....240  
 硫酸・リン酸二水素ナトリウム試液 .....241  
 硫酸亜鉛 .....239, 1144  
 硫酸亜鉛, 容量分析用 .....239  
 0.1 mol/L 硫酸亜鉛液 .....132  
 硫酸亜鉛試液 .....239  
 硫酸亜鉛水和物 .....1144  
 硫酸亜鉛点眼液 .....1144  
 硫酸亜鉛七水和物 .....239  
 硫酸アストロマイシン .....265  
 硫酸アトロピン .....239, 278  
 硫酸アトロピン, 定量用 .....239  
 硫酸アトロピン, 薄層クロマトグラフィー用 .....239  
 硫酸アトロピン注射液 .....279  
 硫酸アミカシン .....288  
 硫酸 4-アミノ-*N,N*-ジエチルアニリン .....239  
 硫酸 4-アミノ-*N,N*-ジエチルアニリン試液 .....239  
 硫酸アルベカシン .....310  
 硫酸アルベカシン注射液 .....311  
 硫酸アルミニウムカリウム .....239, 1145  
 硫酸アルミニウムカリウム水和物 .....1145  
 硫酸アンモニウム .....239  
 硫酸アンモニウム緩衝液 .....239  
 0.1 mol/L 硫酸アンモニウム鉄(Ⅱ)液 .....132  
 0.02 mol/L 硫酸アンモニウム鉄(Ⅱ)液 .....132  
 硫酸アンモニウム鉄(Ⅱ)六水和物 .....239  
 0.1 mol/L 硫酸アンモニウム鉄(Ⅲ)液 .....132  
 硫酸アンモニウム鉄(Ⅲ)試液 .....239  
 硫酸アンモニウム鉄(Ⅲ)試液, 希 .....239  
 硫酸アンモニウム鉄(Ⅲ)試液, 酸性 .....239  
 硫酸アンモニウム鉄(Ⅲ)十二水和物 .....239  
 硫酸イセパマイシン .....329  
 硫酸塩試験法 .....31  
 硫酸エンピオマイシン .....402  
 硫酸オルシブレナリン .....418  
 硫酸カナマイシン .....239, 423  
 硫酸カリウム .....239, 1145  
 硫酸カリウムアルミニウム十二水和物 .....239  
 硫酸カリウム試液 .....239  
 硫酸キニジン .....239, 449  
 硫酸キニーネ .....239, 452  
 硫酸グアナチジン .....455  
 硫酸ゲンタマイシン .....512  
 硫酸コリスチン .....521  
 硫酸サルプタモール .....537  
 硫酸試液 .....239  
 硫酸試液, 0.05 mol/L .....240  
 硫酸試液, 0.25 mol/L .....240  
 硫酸試液, 0.5 mol/L .....240  
 硫酸試液, 2 mol/L .....240  
 硫酸シゾマイシン .....562  
 硫酸ジベカシン .....240, 578  
 硫酸水素カリウム .....240  
 硫酸水素テトラブチルアンモニウム .....240  
 硫酸ストレプトマイシン .....605  
 硫酸セフピロム .....676  
 硫酸セリウム(Ⅳ)四水和物 .....240  
 硫酸第一鉄 .....240  
 硫酸第一鉄アンモニウム .....240  
 0.1 mol/L 硫酸第一鉄アンモニウム液 .....132  
 0.02 mol/L 硫酸第一鉄アンモニウム液 .....132  
 硫酸第一鉄試液 .....240  
 硫酸第二セリウムアンモニウム .....240  
 硫酸第二セリウムアンモニウム・リン酸試液 .....240  
 0.1 mol/L 硫酸第二セリウムアンモニウム液 .....132  
 0.01 mol/L 硫酸第二セリウムアンモニウム液 .....132  
 硫酸第二セリウムアンモニウム試液 .....240  
 硫酸第二鉄 .....240  
 硫酸第二鉄アンモニウム .....240  
 0.1 mol/L 硫酸第二鉄アンモニウム液 .....132  
 硫酸第二鉄アンモニウム試液 .....240  
 硫酸第二鉄アンモニウム試液, 希 .....240  
 硫酸第二鉄試液 .....240  
 硫酸呈色物試験法 .....31  
 硫酸呈色物用硫酸 .....240  
 硫酸鉄 .....1146  
 硫酸鉄(Ⅱ)試液 .....240

- 硫酸鉄 (II) 七水和物 .....240  
 硫酸鉄 (III)  $n$  水和物 .....240  
 硫酸鉄 (III) 試液 .....240  
 硫酸鉄水和物 .....1146  
 硫酸テルブタリン .....758  
 硫酸銅 .....240  
 硫酸銅, 無水 .....240  
 硫酸銅・ピリジン試液 .....240  
 硫酸銅試液 .....240  
 硫酸銅試液, アルカリ性 .....240  
 硫酸銅 (II) .....240  
 硫酸銅 (II)・ピリジン試液 .....240  
 硫酸銅 (II) 五水和物 .....240  
 硫酸銅 (II) 試液 .....240  
 硫酸銅 (II) 試液, アルカリ性 .....240  
 硫酸銅の色の比較原液 .....135  
 硫酸銅 (II) の色の比較原液 .....135  
 硫酸ナトリウム .....240  
 硫酸ナトリウム, 無水 .....240  
 硫酸ナトリウム十水和物 .....240  
 硫酸ニッケルアンモニウム .....240  
 硫酸ニッケル (II) アンモニウム六水和物 .....240  
 硫酸ネオマイシン .....939  
 硫酸ネチルマイシン .....829  
 硫酸パメタン .....240, 846  
 硫酸バリウム .....1146  
 硫酸ヒドラジニウム .....240  
 硫酸ヒドラジニウム試液 .....240  
 硫酸ヒドラジン .....240  
 硫酸ピンクリスチン .....240, 907  
 硫酸ビンブラスチン .....240, 908  
 硫酸フラジオマイシン .....939  
 硫酸プレオマイシン .....962  
 硫酸プロタミン .....977  
 硫酸プロタミン注射液 .....978  
 硫酸ベカナマイシン .....240, 993  
 硫酸ベタニジン, 定量用 .....240  
 硫酸ペプロマイシン .....1012  
 硫酸ベンブトロール .....1030  
 硫酸ポリミキシン B .....1046  
 硫酸マグネシウム .....240, 1147  
 硫酸マグネシウム試液 .....240  
 硫酸マグネシウム水 .....1147  
 硫酸マグネシウム水和物 .....1147  
 硫酸マグネシウム注射液 .....1147  
 硫酸マグネシウム七水和物 .....240  
 硫酸マイクロマイシン .....1057  
 硫酸 4-メチルアミノフェノール .....240  
 硫酸  $p$ -メチルアミノフェノール .....240  
 硫酸 4-メチルアミノフェノール試液 .....241  
 硫酸  $p$ -メチルアミノフェノール試液 .....241  
 硫酸四アンモニウムセリウム (IV)・リン酸試液 .....241  
 0.1 mol/L 硫酸四アンモニウムセリウム (IV) 液 .....132  
 0.01 mol/L 硫酸四アンモニウムセリウム (IV) 液 .....133  
 硫酸四アンモニウムセリウム (IV) 試液 .....241  
 硫酸四アンモニウムセリウム (IV) 二水和物 .....241  
 硫酸リチウム .....241  
 硫酸リチウム一水和物 .....241  
 硫酸リボスタマイシン .....1138  
 粒子密度測定用校正球 .....249  
 リュウタン .....1275  
 竜胆 .....1275  
 リュウタン末 .....1276  
 竜胆末 .....1276  
 流動パラフィン .....241, 851  
 粒度測定法 .....64  
 リョウキョウ .....1276  
 良姜 .....1276  
 荅桂朮甘湯エキス .....1276  
 両性担体液, pH 3 ~ 10 用 .....241  
 両性担体液, pH 6 ~ 9 用 .....241  
 両性担体液, pH 8 ~ 10.5 用 .....241  
 リンゲル液 .....1148  
 リンコフィリン, 成分含量測定用 .....241  
 リンコマイシン塩酸塩 .....1148  
 リンコマイシン塩酸塩水和物 .....1148  
 リン酸 .....241  
 リン酸・酢酸・ホウ酸緩衝液, pH 2.0 .....243  
 リン酸・硫酸ナトリウム緩衝液, pH 2.3 .....244  
 リン酸一水素カリウム .....241  
 リン酸一水素カリウム・クエン酸緩衝液, pH 5.3 .....241  
 リン酸一水素カリウム試液, 1 mol/L, 緩衝液用 .....241  
 リン酸一水素ナトリウム .....241  
 リン酸一水素ナトリウム, 無水 .....241  
 リン酸一水素ナトリウム, 無水, pH 測定用 .....241  
 リン酸一水素ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH 5.4 .....241  
 リン酸一水素ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH 4.5 .....241  
 リン酸一水素ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH 6.0 .....241  
 リン酸一水素ナトリウム試液 .....241  
 リン酸一水素ナトリウム試液, 0.05 mol/L .....241  
 リン酸一水素ナトリウム試液, 0.5 mol/L .....241  
 リン酸塩緩衝液, 0.01 mol/L, pH 6.8 .....241  
 リン酸塩緩衝液, 0.02 mol/L, pH 3.0 .....241  
 リン酸塩緩衝液, 0.02 mol/L, pH 3.5 .....241  
 リン酸塩緩衝液, 0.02 mol/L, pH 8.0 .....241  
 リン酸塩緩衝液, 0.03 mol/L, pH 7.5 .....242  
 リン酸塩緩衝液, 0.05 mol/L, pH 3.5 .....242  
 リン酸塩緩衝液, 0.05 mol/L, pH 6.0 .....242  
 リン酸塩緩衝液, 0.05 mol/L, pH 7.0 .....242  
 リン酸塩緩衝液, 0.1 mol/L, pH 4.5 .....242  
 リン酸塩緩衝液, 0.1 mol/L, pH 5.3 .....242  
 リン酸塩緩衝液, 0.1 mol/L, pH 6.8 .....242  
 リン酸塩緩衝液, 0.1 mol/L, pH 7.0 .....242  
 リン酸塩緩衝液, 0.1 mol/L, pH 8.0 .....242  
 リン酸塩緩衝液, 0.1 mol/L, pH 8.0, 抗生物質用 .....242  
 リン酸塩緩衝液, 0.2 mol/L, pH 10.5 .....242  
 リン酸塩緩衝液, 1/15 mol/L, pH 5.6 .....242  
 リン酸塩緩衝液, pH 3.0 .....242  
 リン酸塩緩衝液, pH 3.1 .....242  
 リン酸塩緩衝液, pH 5.9 .....242  
 リン酸塩緩衝液, pH 6.0 .....242  
 リン酸塩緩衝液, pH 6.2 .....242  
 リン酸塩緩衝液, pH 6.5 .....242  
 リン酸塩緩衝液, pH 6.5, 抗生物質用 .....242  
 リン酸塩緩衝液, pH 6.8 .....242  
 リン酸塩緩衝液, pH 7.0 .....242

- リン酸塩緩衝液, pH 7.2 .....242  
 リン酸塩緩衝液, pH 7.4 .....242  
 リン酸塩緩衝液, pH 8.0 .....242  
 リン酸塩緩衝液, pH 12 .....242  
 リン酸塩緩衝液, サイコ成分含量測定用 .....242  
 リン酸塩緩衝液, パンクレアチン用 .....242  
 リン酸塩緩衝液, プシ用 .....242  
 リン酸塩緩衝液, マイクロプレート洗浄用 .....242  
 リン酸塩緩衝液・塩化ナトリウム試液,  
 0.01 mol/L, pH 7.4 .....243  
 リン酸塩緩衝塩化ナトリウム試液 .....243  
 リン酸塩試液 .....243  
 リン酸塩 pH 標準液 .....134  
 リン酸クリンダマイシン .....470  
 リン酸コデイン .....515  
 リン酸コデイン, 定量用 .....243  
 リン酸コデイン散 1 % .....516  
 リン酸コデイン散 10 % .....517  
 リン酸コデイン錠 .....517  
 リン酸三ナトリウム十二水和物 .....243  
 リン酸ジエチルスチルベストロール .....1034  
 リン酸ジエチルスチルベストロール錠 .....1035  
 リン酸ジヒドロコデイン .....570  
 リン酸ジヒドロコデイン, 定量用 .....243  
 リン酸ジヒドロコデイン散 1 % .....571  
 リン酸ジヒドロコデイン散 10 % .....572  
 リン酸ジメモルファン .....579  
 リン酸水素アンモニウムナトリウム .....243  
 リン酸水素アンモニウムナトリウム四水和物 .....243  
 リン酸水素カルシウム .....1150  
 リン酸水素カルシウム水和物 .....1150  
 リン酸水素ナトリウム .....1150  
 リン酸水素ナトリウム水和物 .....1150  
 リン酸水素二アンモニウム .....243  
 リン酸水素二カリウム .....243  
 リン酸水素二カリウム・クエン酸緩衝液, pH 5.3 .....243  
 リン酸水素二カリウム試液, 1 mol/L, 緩衝液用 .....243  
 リン酸水素二ナトリウム, pH 測定用 .....243  
 リン酸水素二ナトリウム, 無水 .....243  
 リン酸水素二ナトリウム・クエン酸塩緩衝液, pH 3.0 .....243  
 リン酸水素二ナトリウム・クエン酸塩緩衝液, pH 5.4 .....243  
 リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液,  
 0.05 mol/L, pH 6.0 .....243  
 リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH 3.0 .....243  
 リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH 4.5 .....243  
 リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH 5.4 .....243  
 リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH 6.0 .....243  
 リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH 7.2 .....243  
 リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液,  
 ベニシリウム由来  $\beta$ -ガラクトシダーゼ用, pH 4.5 .....243  
 リン酸水素二ナトリウム試液 .....243  
 リン酸水素二ナトリウム試液, 0.05 mol/L .....243  
 リン酸水素二ナトリウム試液, 0.5 mol/L .....243  
 リン酸水素二ナトリウム十二水和物 .....243  
 リン酸テトラブチルアンモニウム .....243  
 リン酸トリクロロエチルナトリウム .....781  
 リン酸トリクロロエチルナトリウムシロップ .....782  
 リン酸ナトリウム .....243, 1150  
 リン酸ナトリウム緩衝液, 0.1 mol/L, pH 7.0 .....243  
 リン酸ナトリウム試液 .....243  
 リン酸二水素アンモニウム .....243  
 リン酸二水素アンモニウム試液, 0.02 mol/L .....243  
 リン酸二水素カリウム .....243  
 リン酸二水素カリウム, pH 測定用 .....244  
 リン酸二水素カリウム試液, 0.1 mol/L, pH 2.0 .....244  
 リン酸二水素カリウム試液, 0.25 mol/L, pH 3.5 .....244  
 リン酸二水素カリウム試液, 0.33 mol/L .....244  
 リン酸二水素カリウム試液, 0.02 mol/L .....244  
 リン酸二水素カリウム試液, 0.05 mol/L .....244  
 リン酸二水素カリウム試液, 0.05 mol/L, pH 3.0 .....244  
 リン酸二水素カリウム試液, 0.05 mol/L, pH 4.7 .....244  
 リン酸二水素カリウム試液, 0.1 mol/L .....244  
 リン酸二水素カリウム試液, 0.2 mol/L .....244  
 リン酸二水素カリウム試液, 0.2 mol/L, 緩衝液用 .....244  
 リン酸二水素カルシウム .....1151  
 リン酸二水素カルシウム水和物 .....1151  
 リン酸二水素ナトリウム .....244  
 リン酸二水素ナトリウム試液, pH 2.5 .....244  
 リン酸二水素ナトリウム試液, 0.05 mol/L .....244  
 リン酸二水素ナトリウム試液, 0.05 mol/L, pH 2.6 .....244  
 リン酸二水素ナトリウム試液, 0.05 mol/L, pH 3.0 .....244  
 リン酸二水素ナトリウム試液, 0.1 mol/L .....244  
 リン酸二水素ナトリウム試液, 0.1 mol/L, pH 3.0 .....244  
 リン酸二水素ナトリウム試液, 2 mol/L .....244  
 リン酸二水素ナトリウム二水和物 .....244  
 リン酸二水素ナトリウム, 無水 .....244  
 リン酸ヒドロコデイン .....570  
 リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム .....884  
 リン酸ピペラジン .....892  
 リン酸ピペラジン錠 .....893  
 リン酸標準液 .....134  
 リン酸ベタメタゾンナトリウム .....1006  
 リン酸リボフラビン .....1141  
 リン酸リボフラビン注射液 .....1142  
 リン酸リボフラビンナトリウム .....244, 1141  
 リン酸リボフラビンナトリウム注射液 .....1142  
 リンタングステン酸 .....244  
 リンタングステン酸 *n* 水和物 .....244  
 リンタングステン酸試液 .....244  
 リンモリブデン酸 .....244  
 リンモリブデン酸 *n* 水和物 .....244
- ル
- ルテオリン, 薄層クロマトグラフィー用 .....244
- レ
- レイン, 薄層クロマトグラフィー用 .....244  
 レーザー回折法による粉体粒度測定 .....1661  
 レザズリン .....244  
 レジブフォゲニン, 成分含量測定用 .....245  
 レジブフォゲニン, 薄層クロマトグラフィー用 .....245  
 レセルピン .....1152  
 レセルピン散 .....1153  
 レセルピン散 0.1 % .....1153

レセルピン錠	1153
レセルピン注射液	1154
レゾルシノール	245
レゾルシノール・硫酸試液	245
レゾルシノール試液	245
レゾルシン	245
レゾルシン試液	245
レゾルシン硫酸試液	245
レチノール酢酸エステル	1154
レチノールパルミチン酸エステル	1155
レナンピシリン塩酸塩	1156
レパロルファン酒石酸塩	1157
レパロルファン酒石酸塩注射液	1158
レボチロキシナトリウム	245, 1158
レボチロキシナトリウム, 薄層クロマトグラフィー用	245
レボチロキシナトリウム錠	1159
レボチロキシナトリウム水和物	1158
レボドパ	1160
レボメプロマジンマレイン酸塩	1161
レンギョウ	1278
連翹	1278
レンニク	1278
蓮肉	1278

## ロ

ロイコボリンカルシウム	1045
ロイコマイシン	446
ロイコマイシン酢酸エステル	447
ロイコマイシン酒石酸塩	448
L-ロイシン	245, 1162
ロカイ	1175

ロカイ末	1176
ロガニン, 薄層クロマトグラフィー用	245
ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩	1162
ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩徐放カプセル	1163
ロキシスロマイシン	1165
ロキソプロフェンナトリウム	1166
ロキソプロフェンナトリウム水和物	1166
ロキタマイシン	1167
ろ紙	248
ろ紙, 定量分析用	248
ろ紙, ろ過フィルター, 試験紙, るつぼ等	248
ローション剤	15
ロジン	1278
ローズベンガル	245
ローズベンガル試液	245
ロック・リングル試液	245
ロートエキス	1279
ロートエキス・アネスタミン散	1281
ロートエキス・カーボン散	1282
ロートエキス・タンニン坐剤	1282
ロートエキス・パパペリン・アネスタミン散	1282
ロートエキス散	1280
ロートコン	1278
ロラゼパム	1168

## ワ

ワイル病秋やみ混合ワクチン	1169
ワセリン	245
ワルファリンカリウム	1170
ワルファリンカリウム, 定量用	245
ワルファリンカリウム錠	1171

## INDEX

## A

- Absorptive Ointment ..... 806  
 Acacia ..... 1174  
 Acebutolol Hydrochloride ..... 275  
 Aceglutamide Aluminum ..... 270  
 Acetaminophen ..... 273  
 Acetazolamide ..... 271  
 Acetic Acid ..... 527  
 Acetohexamide ..... 273  
 Acetylcholine Chloride for Injection ..... 272  
 Acetylkidasamycin ..... 447  
 Acetylspiramycin ..... 606  
 Achyranthes Root ..... 1211  
 Aclarubicin Hydrochloride ..... 254  
 Acrinol Hydrate ..... 255  
     and Zinc Oxide Oil ..... 256  
     and Zinc Oxide Ointment ..... 256  
 Actinomycin D ..... 253  
 Adrenaline ..... 276  
     Injection ..... 277  
     Solution ..... 277  
 Adsorbed Diphtheria Toxoid for Adult Use ..... 576  
     Diphtheria-Purified Pertussis-Tetanus Combined  
         Vaccine ..... 897  
     Diphtheria-Tetanus Combined Toxoid ..... 577  
     Habu-venom Toxoid ..... 846  
     Hepatitis B Vaccine ..... 866  
     Purified Pertussis Vaccine ..... 897  
     Tetanus Toxoid ..... 842  
 Aerosols ..... 9  
 Afloqualone ..... 280  
 Agar ..... 1199  
 Ajmaline ..... 261  
     Tablets ..... 261  
 Akebia Stem ..... 1273  
 Alacepril ..... 300  
     Tablets ..... 301  
 Albumin Tannate ..... 710  
 Aldioxa ..... 305  
 Alimemazine Tartrate ..... 302  
 Alisma Rhizome ..... 1239  
 Allopurinol ..... 312  
 Aloe ..... 1175  
 Alpinia Officinarum Rhizome ..... 1276  
 Alprazolam ..... 306  
 Alprenolol Hydrochloride ..... 307  
 Alprostadil ..... 307  
     Alfadex ..... 308  
 Alum Solution ..... 1062  
 Aluminum Monostearate ..... 1102  
     Potassium Sulfate Hydrate ..... 1145  
 Amantadine Hydrochloride ..... 287  
 Ambenonium Chloride ..... 320  
 Amidotrizoic Acid ..... 289  
 Amikacin Sulfate ..... 288  
 Aminophylline Hydrate ..... 293  
     Injection ..... 294  
 Amitriptyline Hydrochloride ..... 292  
     Hydrochloride Tablets ..... 292  
 Ammonia Water ..... 320  
 Amobarbital ..... 298  
     Sodium for Injection ..... 299  
 Amomum Seed ..... 1226  
 Amorphous Insulin Zinc Injection (Aqueous Suspension)  
     ..... 351  
 Amoxapine ..... 297  
 Amoxicillin Hydrate ..... 297  
 Amphotericin B ..... 295  
     B for Injection ..... 296  
     B Syrup ..... 296  
     B Tablets ..... 296  
 Ampicillin Hydrate ..... 317  
     Sodium ..... 319  
 Amyl Nitrite ..... 262  
 Anemarrhena Rhizome ..... 1240  
 Anesthetic Ether ..... 377  
 Angelica Dahurica Root ..... 1257  
 Anhydrous Ampicillin ..... 316  
     Caffeine ..... 424  
     Citric Acid ..... 457  
     Dibasic Calcium Phosphate ..... 1149  
     Ethanol ..... 367  
     Lactose ..... 823  
 Antipyrine ..... 316  
 Apricot Kernel ..... 1202  
     Kernel Water ..... 1203  
 Arbekacin Sulfate ..... 310  
     Sulfate Injection ..... 311  
 Areca ..... 1259  
 L-Arginine ..... 303  
     Hydrochloride ..... 304  
     Hydrochloride Injection ..... 305  
 Aromatic Castor Oil ..... 895  
     Waters ..... 15  
 Arotinolol Hydrochloride ..... 311  
 Arsenic Trioxide ..... 541  
 Arsenical Paste ..... 280  
 Artemisia Capillaris Flower ..... 1178  
 Ascorbic Acid ..... 262  
     Acid Injection ..... 263  
     Acid Powder ..... 263  
 Asiasarum Root ..... 1214

Asparagus Tuber	1243
L-Aspartic Acid	266
Aspirin	267
Aluminum	268
Tablets	268
Aspoxicillin Hydrate	269
Astragalus Root	1182
Astromicin Sulfate	265
Atenolol	276
Attractylodes Lancea Rhizome	1234
Rhizome	1258
Atropine Sulfate Hydrate	278
Sulfate Injection	279
Azathioprine	257
Tablets	258
Azithromycin Hydrate	260
Aztreonam	264

## B

Bacampicillin Hydrochloride	836
Bacitracin	841
Baclofen	839
Tablets	840
Bamethan Sulfate	846
Barbital	856
Barium Sulfate	1146
Bear Bile	1274
Bearberry Leaf	1180
Beclomethasone Dipropionate	994
Beef Tallow	452
Bekanamycin Sulfate	993
Belladonna Extract	1263
Root	1262
Benidipine Hydrochloride	1008
Hydrochloride Tablets	1009
Benincasa Seed	1244
Benserazide Hydrochloride	1026
Bentonite	1028
Benzalkonium Chloride	1019
Chloride Concentrated Solution 50	1019
Chloride Solution	1020
Benzbromarone	1024
Benzethonium Chloride	1025
Chloride Solution	1026
Benzoic Acid	313
Benzoin	1177
Benzyl Alcohol	1020
Benzoate	315
Benzylpenicillin Benzathine Hydrate	1023
Potassium	1022
Berberine Chloride Hydrate	1018
Tannate	711
Betahistine Mesilate	997
Mesilate Tablets	998
Betamethasone	1000
Dipropionate	1005
Sodium Phosphate	1006

Tablets	1000
Valerate	1002
Valerate and Gentamicin Sulfate Cream	1002
Valerate and Gentamicin Sulfate Ointment	1004
Bethanechol Chloride	997
Bezafibrate	995
Sustained Release Tablets	996
Bifonazole	894
Biperiden Hydrochloride	893
Bisacodyl	867
Suppositories	868
Bismuth Subgallate	582
Subnitrate	558
Bitter Cardamon	1274
Orange Peel	1248
Tincture	1204
Bleomycin Hydrochloride	960
Sulfate	962
Boric Acid	1030
Bromazepam	988
Bromhexine Hydrochloride	988
Bromocriptine Mesilate	992
Bromovalerylurea	993
Bucillamine	928
Bucumolol Hydrochloride	926
Bufetolol Hydrochloride	936
Bufexamac	934
Cream	935
Ointment	935
Bumetanide	938
Bunazosin Hydrochloride	934
Bupleurum Root	1213
Bupranolol Hydrochloride	937
Burdock Fruit	1212
Busulfan	928
Butropium Bromide	933
Butyl Parahydroxybenzoate	849

## C

Cacao Butter	420
Caffeine Hydrate	425
and Sodium Benzoate	314
Calcium Chloride Hydrate	399
Chloride Injection	399
Folinate	1045
Gluconate Hydrate	471
Hydroxide	598
Lactate Hydrate	823
Oxide	538
Pantothenate	866
Para-aminosalicylate Granules	848
Para-aminosalicylate Hydrate	847
Polystyrene Sulfonate	1042
Stearate	603
Calumba	1212
Camellia Oil	731
Camostat Mesilate	428



- d*-Camphor ..... 442  
*dl*-Camphor ..... 443  
 Capsicum ..... 1244  
     and Salicylic Acid Spirit ..... 1246  
     Tincture ..... 1246  
 Capsules ..... 10, 425  
 Captopril ..... 426  
 Carbamazepine ..... 435  
 Carbazochrome Sodium Sulfonate Hydrate ..... 434  
 Carbidopa Hydrate ..... 435  
 L-Carbocisteine ..... 436  
 Carbon Dioxide ..... 812  
 Cardamon ..... 1227  
 Carmellose ..... 437  
     Calcium ..... 438  
     Sodium ..... 438  
 Carmofur ..... 441  
 Carnauba Wax ..... 433  
 Carteolol Hydrochloride ..... 433  
 Carumonam Sodium ..... 439  
 Cassia Seed ..... 1205  
 Castor Oil ..... 894  
 Catalpa Fruit ..... 1201  
 Cataplasms ..... 14  
 Cefaclor ..... 629  
     Capsules ..... 630  
     Compound Granules ..... 631  
     Fine Granules ..... 633  
 Cefadroxil ..... 637  
 Cefalexin ..... 639  
 Cefalotin Sodium ..... 640  
 Cefapirin Sodium ..... 638  
 Cefatrizine Propylene Glycolate ..... 636  
 Cefazolin Sodium ..... 634  
     Sodium Hydrate ..... 635  
 Cefbuperazone Sodium ..... 677  
 Cefcapene Pivoxil Hydrochloride Hydrate ..... 656  
     Pivoxil Hydrochloride Fine Granules ..... 658  
     Pivoxil Hydrochloride Tablets ..... 658  
 Cefdinir ..... 662  
     Capsules ..... 663  
     Fine Granules ..... 664  
 Cefditoren Pivoxil ..... 659  
     Pivoxil Fine Granules ..... 660  
     Pivoxil Tablets ..... 661  
 Cefepime Dihydrochloride Hydrate ..... 643  
     Dihydrochloride for Injection ..... 644  
 Cefixime ..... 642  
 Cefmenoxime Hydrochloride ..... 681  
 Cefmetazole Sodium ..... 680  
 Cefminox Sodium Hydrate ..... 679  
 Cefodizime Sodium ..... 645  
 Cefoperazone Sodium ..... 655  
 Cefotaxime Sodium ..... 648  
 Cefotetan ..... 653  
 Cefotiam Hexetil Hydrochloride ..... 651  
     Hydrochloride ..... 649  
     Hydrochloride for Injection ..... 650  
 Cefozopran Hydrochloride ..... 647  
     Hydrochloride for Injection ..... 648  
 Cefpiramide Sodium ..... 674  
 Cefpirome Sulfate ..... 676  
 Cefpodoxime Proxetil ..... 678  
 Cefroxadine Hydrate ..... 683  
 Cefsulodin Sodium ..... 665  
 Ceftazidime Hydrate ..... 666  
 Cefteram Pivoxil ..... 670  
     Pivoxil Fine Granules ..... 671  
 Ceftibuten Hydrate ..... 669  
 Ceftizoxime Sodium ..... 668  
 Ceftriaxone Sodium Hydrate ..... 672  
 Cefuroxime Axetil ..... 684  
     Sodium ..... 686  
 Cellulose, methyl ether ..... 1076  
 Cellulose Acetate Phthalate ..... 687  
 Celmoleukin (Genetical Recombination) ..... 691  
 Cetanol ..... 627  
 Cetraxate Hydrochloride ..... 627  
 Chenodeoxycholic Acid ..... 511  
 Chloral Hydrate ..... 1031  
 Chloramphenicol ..... 488  
     Palmitate ..... 490  
     Sodium Succinate ..... 489  
 Chlordiazepoxide ..... 491  
     Powder ..... 492  
     Tablets ..... 492  
 Chlorhexidine Gluconate Solution ..... 503  
     Hydrochloride ..... 503  
 Chlorinated Lime ..... 530  
 Chlormadinone Acetate ..... 504  
 Chlorobutanol ..... 505  
 Chlorphenesin Carbamate ..... 498  
 Chlorpheniramine and Calcium Powder ..... 496  
     Maleate ..... 493  
     Maleate Injection ..... 496  
     Maleate Powder ..... 494  
     Maleate Tablets ..... 495  
*d*-Chlorpheniramine Maleate ..... 497  
 Chlorpromazine Hydrochloride ..... 501  
     Hydrochloride Injection ..... 502  
     Hydrochloride Tablets ..... 501  
 Chlorpropamide ..... 499  
     Tablets ..... 500  
 Cholecalciferol ..... 525  
 Cholera Vaccine ..... 526  
 Cholesterol ..... 526  
 Chrysanthemum Flower ..... 1201  
 Ciclacillin ..... 549  
 Ciclosporin ..... 550  
 Cilastatin Sodium ..... 589  
 Cilostazol ..... 593  
     Tablets ..... 594  
 Cimetidine ..... 578  
 Cimicifuga Rhizome ..... 1227  
 Cinnamon Bark ..... 1204  
     Oil ..... 1205

- Cisplatin ..... 560  
 Citric Acid Hydrate ..... 457  
 Citrus Unshiu Peel ..... 1243  
 Clarithromycin ..... 461  
     Tablets ..... 462  
 Clemastine Fumarate ..... 474  
 Clematis Root ..... 1177  
 Clindamycin Hydrochloride ..... 469  
     Hydrochloride Capsules ..... 469  
     Phosphate ..... 470  
 Clinofibrate ..... 467  
 Clozapramine Hydrochloride Hydrate ..... 475  
 Clofedanol Hydrochloride ..... 484  
 Clofibrate ..... 483  
     Capsules ..... 483  
 Clomifene Citrate ..... 486  
     Citrate Tablets ..... 486  
 Clomipramine Hydrochloride ..... 487  
 Clonazepam ..... 481  
 Clonidine Hydrochloride ..... 482  
 Cloperastine Hydrochloride ..... 485  
 Clotiazepam ..... 480  
 Clotrimazole ..... 480  
 Clove ..... 1241  
     Oil ..... 1241  
 Cloxacillin Sodium Hydrate ..... 476  
 Cloxazolam ..... 477  
 Cnidium Monnieri Fruit ..... 1225  
     Rhizome ..... 1229  
 Cocaine Hydrochloride ..... 515  
 Coconut Oil ..... 1107  
 Cod Liver Oil ..... 443  
 Codeine Phosphate Hydrate ..... 515  
     Phosphate Powder, 1% ..... 516  
     Phosphate Powder, 10% ..... 517  
     Phosphate Tablets ..... 517  
 Coix Seed ..... 1274  
 Colchicine ..... 524  
 Colistin Sodium Methanesulfonate ..... 522  
     Sulfate ..... 521  
 Compound Acrinol and Zinc Oxide Oil ..... 257  
     Diastase and Sodium Bicarbonate Powder ..... 543  
     Iodine Glycerin ..... 1116  
     Methyl Salicylate Spirit ..... 535  
     Oxycodone and Atropine Injection ..... 408  
     Oxycodone Injection ..... 407  
     Phellodendron Powder for Catapasm ..... 1186  
     Rhubarb and Senna Powder ..... 1238  
     Salicylic Acid Spirit ..... 532  
     Scopolia Extract and Diastase Powder ..... 1282  
     Thianthol and Salicylic Acid Solution ..... 719  
     Vitamin B Powder ..... 869  
 Concentrated Glycerin ..... 466  
 Condurango ..... 1213  
     Fluidextract ..... 1213  
 Coptis Rhizome ..... 1187  
 Corn Oil ..... 760  
     Starch ..... 760  
 Cornus Fruit ..... 1219  
 Cortisone Acetate ..... 522  
 Corydalis Tuber ..... 1182  
 Creosote ..... 473  
 Cresol ..... 473  
     Solution ..... 473  
 Croconazole Hydrochloride ..... 478  
 Croscarmellose Sodium ..... 478  
 Crude Glycyrrhiza Extract ..... 1199  
 Crystalline Insulin Zinc Injection (Aqueous Suspension)  
     ..... 350  
 Cyanamide ..... 544  
 Cyanocobalamin ..... 545  
     Injection ..... 545  
 Cyclopentolate Hydrochloride ..... 554  
 Cyclophosphamide Hydrate ..... 554  
 Cycloserine ..... 526  
 Cyperus Rhizome ..... 1209  
 Cyproheptadine Hydrochloride Hydrate ..... 577  
 Cytarabine ..... 563
- D
- Daiokanzoto Extract ..... 1238  
 Dantrolene Sodium Hydrate ..... 709  
 Daunorubicin Hydrochloride ..... 700  
 Deferoxamine Mesilate ..... 756  
 Dehydrocholic Acid ..... 754  
     Acid Injection ..... 755  
 Demethylchlortetracycline Hydrochloride ..... 757  
 Dental Antiformin ..... 316  
     Iodine Glycerin ..... 1115  
     Paraformaldehyde Paste ..... 853  
     Phenol with Camphor ..... 924  
     Triozinc Paste ..... 781  
 Deslanoside ..... 745  
     Injection ..... 746  
 Dexamethasone ..... 737  
 Dextran 40 ..... 738  
     40 Injection ..... 739  
     70 ..... 739  
     Sulfate Sodium Sulfur 5 ..... 740  
     Sulfate Sodium Sulfur 18 ..... 741  
 Dextrin ..... 741  
 Dextromethorphan Hydrobromide Hydrate ..... 742  
 Diagnostic Sodium Citrate Solution ..... 459  
 Diastase ..... 543  
     and Sodium Bicarbonate Powder ..... 543  
 Diazepam ..... 543  
 Dibasic Calcium Phosphate Hydrate ..... 1150  
     Sodium Phosphate Hydrate ..... 1150  
 Dibekacin Sulfate ..... 578  
 Dibucaine Hydrochloride ..... 576  
 Diclofenac Sodium ..... 551  
 Diclofenamide ..... 552  
     Tablets ..... 553  
 Dicloxacillin Sodium Hydrate ..... 550  
 Diethylcarbamazine Citrate ..... 546



Hydrochloride Tablets	375
Etizolam	369
Etodolac	379
Etoposide	380
Eucalyptus Oil	1108
Eucommia Bark	1251
Evodia Fruit	1211
Exsiccated Gypsum	1228
Extracts	9

## F

Famotidine	910
for Injection	912
Powder	911
Tablets	911
Faropenem Sodium Hydrate	913
Sodium for Syrup	914
Sodium Tablets	914
Fenbufen	926
Fennel	1179
Oil	1179
Fentanyl Citrate	925
Ferrous Sulfate Hydrate	1146
Flavin Adenine Dinucleotide Sodium	944
Flavoxate Hydrochloride	945
Flomoxef Sodium	990
Sodium for Injection	991
Flopropione	985
Capsules	986
Flucytosine	953
Fludiazepam	952
Fluidextracts	15
Flunitrazepam	955
Fluocinolone Acetonide	949
Fluocinonide	948
Fluorescein Sodium	950
Fluorometholone	951
Fluorouracil	950
Fluoxymesterone	947
Fluphenazine Enanthate	955
Flurazepam	956
Capsules	957
Flurbiprofen	958
Foeniculated Ammonia Spirit	1177
Folic Acid	1111
Acid Injection	1112
Acid Tablets	1112
Formalin	1046
Water	1047
Formoterol Fumarate Hydrate	1047
Forsythia Fruit	1278
Fosfestrol	1034
Tablets	1035
Fosfomycin Calcium Hydrate	1035
Sodium	1036
Sodium for Injection	1037
Fradimycin Sulfate	939

Freeze-dried BCG Vaccine (for Percutaneous Use)	869
Botulism Antitoxin, Equine	1038
Diphtheria Antitoxin, Equine	576
Habu Antivenom, Equine	846
Inactivated Tissue Culture Rabies Vaccine	453
Japanese Encephalitis Vaccine	822
Live Attenuated Measles Vaccine	1053
Live Attenuated Mumps Vaccine	416
Live Attenuated Rubella Vaccine	916
Mamushi Antivenom, Equine	1054
Smallpox Vaccine	759
Smallpox Vaccine Prepared in Cell Culture	759
Tetanus Antitoxin, Equine	841
Fritillaria Bulb	1255
Fructose	421
Injection	422
Fulrazepam Hydrochloride	957
Furosemide	975
Tablets	976
Fursultiamine Hydrochloride	954

## G

Gabexate Mesilate	426
$\beta$ -Galactosidase (Aspergillus)	429
(Penicillium)	429
Gallium ( <sup>67</sup> Ga) Citrate Injection	458
Gambir	1173
Gardenia Fruit	1218
Gas Gangrene Antitoxin, Equine	421
Gastrodia Tuber	1243
Gel Patches	14
Gelatin	688
Gentamicin Sulfate	512
Gentian	1206
and Sodium Bicarbonate Powder	1207
Geranium Herb	1207
Ginger	1226
Ginseng	1252
Glacial Acetic Acid	527
Glehnia Root	1257
Glibenclamide	468
Glucose	932
Injection	932
Glutathione	472
Glycerin	465
and Potash Solution	467
Glyceryl Monostearate	1103
Glycine	464
Glycyrrhiza	1197
Extract	1198
Gonadorelin Acetate	518
Gramicidin	460
Granules	10
Griseofulvin	464
Guaifenesin	454
Guanabenz Acetate	455
Guanethidine Sulfate	455

Gypsum ..... 1228

## H

Haloperidol ..... 860  
 Tablets ..... 861  
 Halothane ..... 859  
 Haloxazolam ..... 858  
 Hemp Fruit ..... 1273  
 Heparin Sodium ..... 1011  
 Sodium Injection ..... 1012  
 Hochuekkito Extract ..... 1266  
 Homatropine Hydrobromide ..... 1040  
 Homochlorcyclizine Hydrochloride ..... 1041  
 Honey ..... 1255  
 Houttuynia Herb ..... 1226  
 Human Chorionic Gonadotrophin ..... 625  
 Chorionic Gonadotrophin for Injection ..... 626  
 Menopausal Gonadotrophin ..... 623  
 Normal Immunoglobulin ..... 872  
 Hydralazine Hydrochloride ..... 872  
 Hydrochloride for Injection ..... 873  
 Hydrochloride Powder ..... 873  
 Hydrochloride Tablets ..... 873  
 Hydrochloric Acid ..... 401  
 Acid Lemonade ..... 402  
 Hydrochlorothiazide ..... 878  
 Hydrocortisone ..... 880  
 Acetate ..... 882  
 and Diphenhydramine Ointment ..... 885  
 Butyrate ..... 883  
 Sodium Phosphate ..... 884  
 Sodium Succinate ..... 881  
 Succinate ..... 880  
 Hydrocotarnine Hydrochloride Hydrate ..... 879  
 Hydrogenated Oil ..... 513  
 Hydrophilic Ointment ..... 806  
 Petrolatum ..... 1170  
 Hydrous Lanolin ..... 1125  
 Hydroxocobalamin Acetate ..... 877  
 Hydroxypropylcellulose ..... 875  
 Hydroxyzine Hydrochloride ..... 874  
 Pamoate ..... 874  
 Hymecromone ..... 896  
 Hypromellose ..... 887  
 Phthalate ..... 888

## I

Ibuprofen ..... 341  
 Ichthammol ..... 327  
 Idarubicin Hydrochloride ..... 337  
 Hydrochloride for Injection ..... 338  
 Idoxuridine ..... 338  
 Ophthalmic Solution ..... 339  
 Ifenprodil Tartrate ..... 340  
 Imipenem Hydrate ..... 344  
 and Cilastatin for Injection ..... 345

Imipramine Hydrochloride ..... 342  
 Hydrochloride Tablets ..... 343  
 Immature Orange ..... 1202  
 Imperata Rhizome ..... 1264  
 Indenolol Hydrochloride ..... 352  
 Indigocarmine ..... 346  
 Injection ..... 346  
 Indium (<sup>111</sup>In) Chloride Injection ..... 398  
 Indometacin ..... 353  
 Capsules ..... 353  
 Suppositories ..... 354  
 Influenza HA Vaccine ..... 355  
 Infusions and Decoctions ..... 12  
 Injections ..... 12  
 Insulin ..... 347  
 Human (Genetical Recombination) ..... 870  
 Injection ..... 348  
 Zinc Injection (Aqueous Suspension) ..... 349  
 Zinc Protamine Injection (Aqueous Suspension) ..... 977  
 Iodamide ..... 1113  
 Iodinated (<sup>131</sup>I) Human Serum Albumin Injection ..... 1111  
 Iodine ..... 1112  
 , Salicylic Acid and Phenol Spirit ..... 1117  
 Tincture ..... 1114  
 Iodoform ..... 1119  
 Iopamidol ..... 325  
 Iotalamic Acid ..... 322  
 Iotrox Acid ..... 325  
 Ipecac ..... 1249  
 Syrup ..... 1250  
 Ipratropium Bromide Hydrate ..... 341  
 Isepamicin Sulfate ..... 329  
 Isoflurane ..... 333  
 L-Isoleucine ..... 336  
 Isoniazid ..... 331  
 Injection ..... 332  
 Tablets ..... 331  
 Isophane Insulin Injection (Aqueous Suspension) ..... 332  
 l-Isoprenaline Hydrochloride ..... 335  
 Isopropanol ..... 335  
 Isopropylantipyrine ..... 336  
 Isosorbide ..... 330  
 Dinitrate ..... 586  
 Dinitrate Tablets ..... 586  
 Isotonic Sodium Chloride Solution ..... 626

## J

Japanese Angelica Root ..... 1247  
 Encephalitis Vaccine ..... 822  
 Gentian ..... 1275  
 Valerian ..... 1193  
 Josamycin ..... 587  
 Propionate ..... 588  
 Jujube ..... 1239  
 Seed ..... 1220

## K

Kainic Acid and Santonin Powder .....	419
Acid Hydrate .....	419
Kakkonto Extract .....	1191
Kallidinogenase .....	430
Kamishoyosan Extract .....	1193
Kanamycin Monosulfate .....	422
Sulfate .....	423
Kaolin .....	420
Ketamine Hydrochloride .....	509
Ketoprofen .....	510
Ketotifen Fumarate .....	509
Kitasamycin .....	446
Tartrate .....	448

## L

Lactic Acid .....	822
Lactose Hydrate .....	824
Lactulose .....	1120
Lanatoside C .....	1123
C Tablets .....	1123
Lard .....	800
Latamoxef Sodium .....	1121
Lauromacrogol .....	1120
Lemonades .....	15
Lenampicillin Hydrochloride .....	1156
L-Leucine .....	1162
Levallorphan Tartrate .....	1157
Tartrate Injection .....	1158
Levodopa .....	1160
Levomepromazine Maleate .....	1161
Levothyroxine Sodium Hydrate .....	1158
Sodium Tablets .....	1159
Lidocaine .....	1132
Injection .....	1133
Light Anhydrous Silicic Acid .....	505
Liquid Paraffin .....	852
Limaprost Alfadex .....	1143
Lincomycin Hydrochloride Hydrate .....	1148
Lindera Root .....	1180
Liniments .....	15
Liothyronine Sodium .....	1127
Sodium Tablets .....	1128
Liquefied Phenol .....	922
Liquid Paraffin .....	851
Liquids and Solutions .....	9
Lisinopril Hydrate .....	1129
Tablets .....	1130
Lithium Carbonate .....	707
Lithospermum Root .....	1222
Live Oral Poliomyelitis Vaccine .....	1042
Longgu .....	1275
Lonicera Leaf and Stem .....	1254
Loquat Leaf .....	1258
Lorazepam .....	1168

Lotions .....	15
Low Substituted Hydroxypropylcellulose .....	876
Loxoprofen Sodium Hydrate .....	1166
Lycium Bark .....	1222
Fruit .....	1203
L-Lysine Hydrochloride .....	1131
Lysozyme Hydrochloride .....	1132

## M

Macrogol 400 .....	1050
1500 .....	1051
4000 .....	1051
6000 .....	1052
20000 .....	1052
Ointment .....	1053
Magnesium Carbonate .....	706
Oxide .....	539
Silicate .....	508
Stearate .....	604
Sulfate Hydrate .....	1147
Sulfate Injection .....	1147
Sulfate Mixture .....	1147
Magnolia Bark .....	1209
Flower .....	1227
Mallotus Bark .....	1173
Maltose Hydrate .....	1054
D-Mannitol .....	1055
Injection .....	1056
Maprotiline Hydrochloride .....	1053
Meclofenoxate Hydrochloride .....	1066
Mecobalamin .....	1067
Medazepam .....	1068
Medicinal Carbon .....	1107
Soap .....	1106
Mefenamic Acid .....	1096
Mefloquine Hydrochloride .....	1098
Mefruside .....	1097
Tablets .....	1097
Meglumine .....	1065
Amidotrizoate Injection .....	291
Iotalamate Injection .....	324
Sodium Amidotrizoate Injection .....	290
Sodium Iodamide Injection .....	1114
Melphalan .....	1100
Menatrenone .....	1092
Mentha Herb .....	1256
Oil .....	1256
Water .....	1256
dl-Menthol .....	1101
l-Menthol .....	1102
Mepenzolate Bromide .....	1099
Mepitiostane .....	1094
Mepivacaine Hydrochloride .....	1095
Hydrochloride Injection .....	1095
Mequitazine .....	1065
Mercaptopurine Hydrate .....	1099
Mercurochrome .....	1049

- Solution ..... 1050
- Meropenem Hydrate ..... 1101
- Mestranol ..... 1068
- Metenolone Acetate ..... 1085
- Enanthate ..... 1084
- Enanthate Injection ..... 1084
- Metformin Hydrochloride ..... 1090
- Hydrochloride Tablets ..... 1090
- Methamphetamine Hydrochloride ..... 1069
- L-Methionine ..... 1070
- Methotrexate ..... 1087
- Methoxsalen ..... 1085
- Methyl Parahydroxybenzoate ..... 850
- Salicylate ..... 534
- Methylbenactyzium Bromide ..... 1082
- Methylcellulose ..... 1076
- Methyldopa Hydrate ..... 1079
- Tablets ..... 1080
- dl*-Methylephedrine Hydrochloride ..... 1072
- Hydrochloride Powder, 10% ..... 1073
- Methylergometrine Maleate ..... 1073
- Maleate Tablets ..... 1074
- Methylprednisolone ..... 1081
- Succinate ..... 1081
- Methylrosanilinium Chloride ..... 1083
- Methyltestosterone ..... 1078
- Tablets ..... 1079
- Metricrane ..... 1070
- Metildigoxin ..... 1075
- Metoclopramide ..... 1086
- Tablets ..... 1087
- Metoprolol Tartrate ..... 1088
- Tartrate Tablets ..... 1089
- Metronidazole ..... 1091
- Tablets ..... 1092
- Metyrapone ..... 1071
- Mexiletine Hydrochloride ..... 1064
- Miconazole ..... 1058
- Nitrate ..... 1058
- Microcrystalline Cellulose ..... 694
- Micronomicin Sulfate ..... 1057
- Midecamycin ..... 1060
- Acetate ..... 1060
- Migrenin ..... 1056
- Minocycline Hydrochloride ..... 1061
- Mitomycin C ..... 1048
- Monobasic Calcium Phosphate Hydrate ..... 1151
- Morphine and Atropine Injection ..... 1105
- Hydrochloride Hydrate ..... 1103
- Hydrochloride Injection ..... 1105
- Hydrochloride Tablets ..... 1104
- Moutan Bark ..... 1265
- Mulberry Bark ..... 1235
- Mupirocin Calcium Hydrate ..... 1063
- Nadolol ..... 801
- Nalidixic Acid ..... 804
- Naloxone Hydrochloride ..... 805
- Naphazoline and Chlorpheniramine Solution ..... 803
- Hydrochloride ..... 802
- Nitrate ..... 802
- Naproxen ..... 804
- Natural Aluminum Silicate ..... 507
- Nelumbo Seed ..... 1278
- Neostigmine Methylsulfate ..... 827
- Methylsulfate Injection ..... 828
- Netilmicin Sulfate ..... 829
- Nicardipine Hydrochloride ..... 807
- Hydrochloride Injection ..... 807
- Nicergoline ..... 814
- Powder ..... 815
- Tablets ..... 816
- Niceritrol ..... 813
- Nicomol ..... 810
- Tablets ..... 811
- Nicorandil ..... 811
- Nicotinamide ..... 809
- Nicotinic Acid ..... 808
- Acid Injection ..... 809
- Nifedipine ..... 821
- Nilvadipine ..... 825
- Tablets ..... 826
- Nitrazepam ..... 817
- Nitrendipine ..... 818
- Tablets ..... 819
- Nitrogen ..... 725
- Nitroglycerin Tablets ..... 820
- Nitrous Oxide ..... 259
- Noradrenaline ..... 831
- Injection ..... 831
- Norethisterone ..... 832
- Norfloxacin ..... 835
- Norgestrel ..... 833
- and Ethinylestradiol Tablets ..... 833
- Nortriptyline Hydrochloride ..... 835
- Noscapine ..... 830
- Hydrochloride Hydrate ..... 830
- Notopterygium ..... 1202
- Nuphar Rhizome ..... 1230
- Nux Vomica ..... 1269
- Vomica Extract ..... 1270
- Vomica Extract Powder ..... 1270
- Vomica Tincture ..... 1271
- Nystatin ..... 800
- O
- Ofloxacin ..... 416
- Ointments ..... 14
- Olive Oil ..... 417
- Ophiopogon Tuber ..... 1255
- Ophthalmic Ointments ..... 10
- Solutions ..... 14
- Opium Alkaloids and Atropine Injection ..... 283

Alkaloids and Scopolamine Injection	285
Alkaloids Hydrochlorides	282
Alkaloids Hydrochlorides Injection	283
Ipecac Powder	1173
Tincture	282
Orange Oil	418
Peel Syrup	1248
Peel Tincture	1249
Orciprenaline Sulfate	418
Oriental Bezoar	1210
Oxapium Iodide	405
Oxaprozol	406
Oxazolam	404
Oxethazaine	415
Oxprenolol Hydrochloride	416
Oxybuprocaine Hydrochloride	414
Oxycodone Hydrochloride Hydrate	406
Oxydol	413
Oxygen	541
Oxymetholone	414
Oxytetracycline Hydrochloride	409
Oxytocin	410
Injection	413
Oyster Shell	1271

## P

Panax Japonicus Rhizome	1240
Pancreatin	862
Pancuronium Bromide	863
Panipenem	843
Pantethine	865
Papaverine Hydrochloride	845
Hydrochloride Injection	846
Paraffin	850
Paraformaldehyde	852
Parnaparin Sodium	854
Peach Kernel	1247
Peanut Oil	1122
Penbutolol Sulfate	1030
Pentazocine	1027
Pentobarbital Calcium	1029
Pentoxyverine Citrate	1027
Peony Root	1223
Peplomycin Sulfate	1012
Perilla Herb	1236
Perphenazine	1015
Maleate	1016
Maleate Tablets	1017
Tablets	1016
Pethidine Hydrochloride	1007
Hydrochloride Injection	1008
Petroleum Benzin	627
Pharbitis Seed	1206
Phellodendron Bark	1185
, Albumin Tannate and Bismuth Subnitrate Powder	1186
Phenethicillin Potassium	920
Phenobarbital	921
Powder, 10%	921
Phenol	922
and Zinc Oxide Liniment	923
for Disinfection	922
Phenolated Water	923
Water for Disinfection	923
Phenolsulfonphthalein	924
Injection	925
L-Phenylalanine	918
Phenylbutazone	918
Phenylephrine Hydrochloride	919
Phenytoin	916
Powder	917
Sodium for Injection	917
Tablets	917
Phytonadione	915
Picrasma Wood	1252
Pills	10
Pilocarpine Hydrochloride	904
Pimaricin	895
Pindolol	908
Pinellia Tuber	1257
Pipemidic Acid Hydrate	889
Piperacillin Sodium	890
Sodium for Injection	891
Piperazine Adipate	892
Phosphate Hydrate	892
Phosphate Tablets	893
Pirarubicin	898
Pirenoxine	902
Pirenzepine Hydrochloride Hydrate	902
Piroxicam	905
Pivmecillinam Hydrochloride	886
Plantago Herb	1225
Seed	1225
Plasters and Pressure Sensitive Adhesives Tapes	13
Platycodon Fluidextract	1201
Root	1200
Polygala Root	1189
Polygonatum Rhizome	1184
Polygonum Root	1190
Polymixin B Sulfate	1046
Polyoxyl 40 Stearate	605
Polyporus Sclerotium	1242
Polysorbate 80	1044
Poria Sclerotium	1259
Potash Soap	433
Potassium Bromide	584
Canrenoate	444
Carbonate	704
Chloride	398
Clavulanate	459
Guaiacolsulfonate	456
Hydroxide	597
Iodide	1109
Permanganate	427
Sulfate	1145



- Potato Starch ..... 857
- Povidone ..... 1038
- Povidone-Iodine ..... 1040
- Powdered Acacia ..... 1175
- Agar ..... 1200
- Alisma Rhizome ..... 1240
- Aloe ..... 1176
- Amomum Seed ..... 1226
- Atractylodes Lancea Rhizome ..... 1235
- Atractylodes Rhizome ..... 1258
- Calumba ..... 1213
- Capsicum ..... 1245
- Cellulose ..... 697
- Cinnamon Bark ..... 1205
- Clove ..... 1241
- Cnidium Rhizome ..... 1229
- Coix Seed ..... 1275
- Coptis Rhizome ..... 1188
- Cyperus Rhizome ..... 1209
- Dioscorea Rhizome ..... 1221
- Fennel ..... 1179
- Gambir ..... 1173
- Gardenia Fruit ..... 1219
- Gentian ..... 1206
- Geranium Herb ..... 1207
- Ginger ..... 1227
- Ginseng ..... 1253
- Glycyrrhiza ..... 1198
- Ipecac ..... 1250
- Japanese Angelica Root ..... 1247
- Japanese Gentian ..... 1276
- Japanese Valerian ..... 1193
- Magnolia Bark ..... 1210
- Moutan Bark ..... 1265
- Opium ..... 281
- Oyster Shell ..... 1272
- Panax Japonicus Rhizome ..... 1240
- Peach Kernel ..... 1248
- Peony Root ..... 1224
- Phellodendron Bark ..... 1185
- Picrasma Wood ..... 1252
- Platycodon Root ..... 1200
- Polygala Root ..... 1189
- Polyporus Sclerotium ..... 1243
- Poria Sclerotium ..... 1259
- Processed Aconite Root ..... 1261
- Rhubarb ..... 1237
- Rose Fruit ..... 1181
- Scutellaria Root ..... 1183
- Senega ..... 1229
- Senna Leaf ..... 1232
- Smilax Rhizome ..... 1218
- Sophora Root ..... 1204
- Sweet Hydrangea Leaf ..... 1174
- Swertia Herb ..... 1233
- Tragacanth ..... 1251
- Zanthoxylum Fruit ..... 1220
- Powders ..... 11
- Pranoprofen ..... 942
- Pravastatin Sodium ..... 943
- Prazepam ..... 941
- Tablets ..... 941
- Precipitated Calcium Carbonate ..... 704
- Prednisolone ..... 963
- Acetate ..... 967
- Sodium Succinate for Injection ..... 966
- Succinate ..... 965
- Tablets ..... 964
- Primidone ..... 946
- Probenecid ..... 986
- Tablets ..... 987
- Procainamide Hydrochloride ..... 969
- Hydrochloride Injection ..... 970
- Hydrochloride Tablets ..... 969
- Procaine Hydrochloride ..... 968
- Hydrochloride Injection ..... 968
- Procarbazine Hydrochloride ..... 971
- Procaterol Hydrochloride Hydrate ..... 970
- Processed Aconite Root ..... 1260
- Ginger ..... 1196
- Prochlorperazine Maleate ..... 972
- Maleate Tablets ..... 973
- Progesterone ..... 974
- Injection ..... 974
- Proglumide ..... 972
- Promethazine Hydrochloride ..... 989
- Propantheline Bromide ..... 981
- Propranolol Hydrochloride ..... 983
- Hydrochloride Tablets ..... 984
- Propyl Parahydroxybenzoate ..... 849
- Propylene Glycol ..... 983
- Propylthiouracil ..... 982
- Tablets ..... 982
- Protamine Sulfate ..... 977
- Sulfate Injection ..... 978
- Prothionamide ..... 978
- Protirelin ..... 979
- Tartrate Hydrate ..... 980
- Prunella Spike ..... 1189
- Pueraria Root ..... 1190
- Pullulan ..... 958
- Purified Dehydrocholic Acid ..... 755
- Gelatin ..... 688
- Lanolin ..... 1126
- Shellac ..... 689
- Water ..... 595
- Pyrantel Pamoate ..... 899
- Pyrazinamide ..... 897
- Pyridostigmine Bromide ..... 901
- Pyridoxine Hydrochloride ..... 900
- Hydrochloride Injection ..... 900
- Pyroxylin ..... 905
- Pyrrrolnitrin ..... 906

## Q

Quinidine Sulfate Hydrate .....	449
Quinine Ethyl Carbonate .....	450
Hydrochloride Hydrate .....	451
Sulfate Hydrate .....	452

## R

Ranitidine Hydrochloride .....	1124
Rape Seed Oil .....	801
Red Ginseng .....	1208
Rehmannia Root .....	1221
Reserpine .....	1152
Injection .....	1154
Powder, 0.1% .....	1153
Tablets .....	1153
Retinol Acetate .....	1154
Palmitate .....	1155
Rhubarb .....	1236
Riboflavin .....	1139
Butyrate .....	1140
Powder .....	1140
Sodium Phosphate .....	1141
Sodium Phosphate Injection .....	1142
Ribostamycin Sulfate .....	1138
Rice Starch .....	1212
Rifampicin .....	1136
Capsules .....	1137
Ringer's Solution .....	1148
Ritodrine Hydrochloride .....	1134
Hydrochloride Tablets .....	1135
Rokitamycin .....	1167
Rose Fruit .....	1181
Rosin .....	1278
Roxatidine Acetate Hydrochloride .....	1162
Acetate Hydrochloride Extended-release Capsules .....	1163
Roxithromycin .....	1165
Ryokeijutsukanto Extract .....	1276

## S

Saccharated Pepsin .....	441
Saccharin .....	528
Sodium Hydrate .....	529
Safflower .....	1207
Saffron .....	1217
Saireito Extract .....	1215
Salazosulfapyridine .....	530
Salbutamol Sulfate .....	537
Salicylated Alum Powder .....	533
Salicylic Acid .....	531
Acid Adhesive Plaster .....	533
Acid Spirit .....	532
Santonin .....	542
Saponated Cresol Solution .....	474

Saposhnikovia Root .....	1264
Sappan Wood .....	1235
Saussurea Root .....	1274
Schisandra Fruit .....	1212
Schizonepeta Spike .....	1204
Scopolamine Butylbromide .....	929
Hydrobromide Hydrate .....	602
Scopolia Extract .....	1279
Extract and Carbon Powder .....	1282
Extract and Ethyl Aminobenzoate Powder .....	1281
Extract and Tannic Acid Suppositories .....	1282
Extract Powder .....	1280
Extract, Papaverine and Ethyl Aminobenzoate Powder .....	1282
Rhizome .....	1278
Scutellaria Root .....	1183
Senega .....	1228
Syrup .....	1229
Senna Leaf .....	1231
Serrapeptase .....	690
Serum Gonadotrophin .....	621
Gonadotrophin for Injection .....	623
Sesame Oil .....	519
Siccacin .....	564
Silver Nitrate .....	585
Nitrate Ophthalmic Solution .....	585
Protein .....	980
Protein Solution .....	981
Simple Ointment .....	710
Syrup .....	708
Sinomenium Stem .....	1264
Sisomicin Sulfate .....	562
Smilax Rhizome .....	1218
Sodium Acetate Hydrate .....	528
Aurothiomalate .....	453
Benzoate .....	313
Bicarbonate .....	705
Bicarbonate and Bitter Tincture Mixture .....	1225
Bicarbonate Injection .....	705
Bisulfite .....	302
Borate .....	1031
Bromide .....	584
Carbonate Hydrate .....	706
Chloride .....	400
Chloride Injection, 10% .....	401
Chromate ( <sup>51</sup> Cr) Injection .....	488
Citrate Hydrate .....	458
Citrate Injection for Transfusion .....	459
Cromoglicate .....	488
Fusidate .....	927
Hydroxide .....	598
Iodide .....	1110
Iodide ( <sup>125</sup> I) Capsules .....	1110
Iodide ( <sup>131</sup> I) Capsules .....	1110
Iodide ( <sup>131</sup> I) Solution .....	1110
Iodhippurate ( <sup>131</sup> I) Injection .....	1111
Iotalamate Injection .....	323
Lauryl Sulfate .....	1119

- Pertechnetate (<sup>99m</sup>Tc) Injection ..... 421  
 Picosulfate Hydrate ..... 867  
 Polystyrene Sulfonate ..... 1043  
 Prasterone Sulfate Hydrate ..... 940  
 Pyrosulfite ..... 903  
 Salicylate ..... 534  
 Thiosulfate Hydrate ..... 723  
 Thiosulfate Injection ..... 723  
 Valproate ..... 856  
 Sophora Root ..... 1203  
 Sorbitan Sesquioleate ..... 698  
 D-Sorbitol ..... 698  
     Solution ..... 699  
 Soybean Oil ..... 700  
 Spectinomycin Hydrochloride Hydrate ..... 608  
 Spirits ..... 11  
 Spironolactone ..... 607  
 Stearic Acid ..... 603  
 Stearyl Alcohol ..... 602  
 Sterile Purified Water ..... 595  
 Streptomycin Sulfate ..... 605  
 Sucralfate Hydrate ..... 600  
 Sucrose ..... 838  
 Sulbactam Sodium ..... 611  
 Sulbenicillin Sodium ..... 619  
 Sulfadiazine Silver ..... 615  
 Sulfamethizole ..... 616  
 Sulfamethoxazole ..... 616  
 Sulfamonomethoxine Hydrate ..... 617  
 Sulfapyrazone ..... 618  
     Tablets ..... 619  
 Sulfisoxazole ..... 618  
 Sulfobromophthalein Sodium ..... 620  
     Sodium Injection ..... 621  
 Sulfur ..... 321  
     and Camphor Lotion ..... 321  
     , Salicylic Acid and Thianthol Ointment ..... 322  
 Sulpiride ..... 612  
     Capsules ..... 613  
     Tablets ..... 613  
 Sulpyrine Hydrate ..... 614  
     Injection ..... 614  
 Sultamicillin Tosilate Hydrate ..... 609  
 Sultiamine ..... 610  
 Suppositories ..... 11  
 Suspensions and Emulsions ..... 11  
 Suxamethonium Chloride Hydrate ..... 599  
     Chloride for Injection ..... 600  
     Chloride Injection ..... 600  
 Sweet Hydrangea Leaf ..... 1174  
 Swertia and Sodium Bicarbonate Powder ..... 1234  
     Herb ..... 1233  
 Synthetic Aluminum Silicate ..... 506  
 Syrups ..... 12
- T
- Tablets ..... 11  
 Talampicillin Hydrochloride ..... 702  
 Talc ..... 703  
 Tamsulosin Hydrochloride ..... 701  
 Tannic Acid ..... 710  
 Tartaric Acid ..... 585  
 Taurine ..... 701  
 Teceleukin (Genetical Recombination) ..... 746  
     for Injection (Genetical Recombination) ..... 752  
 Tegafur ..... 736  
 Teicoplanin ..... 733  
 Terbutaline Sulfate ..... 758  
 Termeric ..... 1180  
 Testosterone Enanthate ..... 743  
     Enanthate Injection ..... 743  
     Propionate ..... 744  
     Propionate Injection ..... 744  
 Tetracaine Hydrochloride ..... 753  
 Tetracycline Hydrochloride ..... 753  
 Thallium (<sup>201</sup>Tl) Chloride Injection ..... 399  
 Theophylline ..... 735  
 Thiamazole ..... 712  
     Tablets ..... 712  
 Thiamine Chloride Hydrochloride ..... 714  
     Chloride Hydrochloride Injection ..... 716  
     Chloride Hydrochloride Powder ..... 716  
     Nitrate ..... 716  
 Thiamylal Sodium ..... 713  
     Sodium for Injection ..... 714  
 Thianthol ..... 719  
 Thiopental Sodium ..... 721  
     Sodium for Injection ..... 722  
 Thioridazine Hydrochloride ..... 722  
 Thiotepe ..... 720  
 L-Threonine ..... 797  
 Thrombin ..... 799  
 Thymol ..... 729  
 Tiaramide Hydrochloride ..... 717  
     Hydrochloride Tablets ..... 718  
 Ticlopidine Hydrochloride ..... 723  
 Timepidium Bromide Hydrate ..... 728  
 Timolol Maleate ..... 729  
 Tinctures ..... 13  
 Tinidazole ..... 726  
 Tipepidine Hibenzate ..... 726  
     Hibenzate Tablets ..... 727  
 Titanium Oxide ..... 539  
 Tizanidine Hydrochloride ..... 724  
 Toad Venom ..... 1230  
 Tobramycin ..... 773  
 Tocopherol ..... 766  
     Acetate ..... 768  
     Calcium Succinate ..... 766  
     Nicotinate ..... 769  
 Todralazine Hydrochloride Hydrate ..... 770  
 Tofisopam ..... 772  
 Tolazamide ..... 774  
 Tolbutamide ..... 795  
     Tablets ..... 795

- Tolnaftate ..... 794  
 Solution ..... 794  
 Tolperisone Hydrochloride ..... 796  
 Tragacanth ..... 1251  
 Tranexamic Acid ..... 775  
 Acid Capsules ..... 776  
 Acid Injection ..... 777  
 Acid Tablets ..... 777  
 Transdermal Systems ..... 11  
 Trapidil ..... 778  
 Trepibutone ..... 797  
 Triamcinolone ..... 779  
 Acetonide ..... 779  
 Triamterene ..... 780  
 Tribulus Fruit ..... 1223  
 Trichlormethiazide ..... 783  
 Tablets ..... 784  
 Trichomycin ..... 786  
 Trichosanthes Root ..... 1196  
 Triclofos Sodium ..... 781  
 Sodium Syrup ..... 782  
 Trihexyphenidyl Hydrochloride ..... 788  
 Hydrochloride Tablets ..... 788  
 Trimebutine Maleate ..... 793  
 Trimetazidine Hydrochloride ..... 790  
 Hydrochloride Tablets ..... 791  
 Trimethadione ..... 789  
 Tablets ..... 790  
 Trimetoquinol Hydrochloride Hydrate ..... 792  
 Troches ..... 14  
 Tropicamide ..... 798  
 L-Tryptophan ..... 787  
 Tubocurarine Chloride Hydrochloride Hydrate ..... 731  
 Chloride Hydrochloride Injection ..... 732  
 Tulobuterol Hydrochloride ..... 732  
 Turpentine Oil ..... 759
- U
- Ubidecarenone ..... 1108  
 Ulinastatin ..... 355  
 Uncaria Hook ..... 1242  
 Urapidil ..... 355  
 Urea ..... 825  
 Urokinase ..... 358  
 Ursodeoxycholic Acid ..... 357  
 Uva Ursi Fluidextract ..... 1181
- V
- L-Valine ..... 853  
 Vancomycin Hydrochloride ..... 863  
 Hydrochloride for Injection ..... 865
- Vasopressin Injection ..... 842  
 Verapamil Hydrochloride ..... 1014  
 Hydrochloride Tablets ..... 1014  
 Vinblastine Sulfate ..... 908  
 Sulfate for Injection ..... 909  
 Vincristine Sulfate ..... 907  
 Vitamin A Oil ..... 869  
 A Oil Capsules ..... 869  
 Voglibose ..... 1032  
 Tablets ..... 1033
- W
- Warfarin Potassium ..... 1170  
 Potassium Tablets ..... 1171  
 Water ..... 595  
 for Injection ..... 596  
 Weak Opium Alkaloids and Scopolamine Injection ..... 286  
 Weil's Disease and Akiyami Combined Vaccine ..... 1169  
 Wheat Starch ..... 520  
 White Beeswax ..... 1059  
 Ointment ..... 806  
 Petrolatum ..... 1169  
 Shellac ..... 689  
 Soft Sugar ..... 837  
 Whole Human Blood ..... 872  
 Wine ..... 930
- X
- Xylitol ..... 444  
 Injection ..... 445
- Y
- Yellow Beeswax ..... 1059  
 Petrolatum ..... 1169
- Z
- Zaltoprofen ..... 535  
 Tablets ..... 536  
 Zanthoxylum Fruit ..... 1220  
 Zedoary ..... 1190  
 Zinc Chloride ..... 398  
 Oxide ..... 538  
 Oxide Oil ..... 730  
 Oxide Ointment ..... 253  
 Oxide Starch Powder ..... 253  
 Sulfate Hydrate ..... 1144  
 Sulfate Ophthalmic Solution ..... 1144  
 Zinostatin Stimalamer ..... 566

## INDEX NOMINUM

- A
- Achyranthis Radix ..... 1211  
 Adeps Lanae Purificatus ..... 1126  
     Suillus ..... 800  
 Agar ..... 1199  
     Pulveratum ..... 1200  
 Akebiae Caulis ..... 1273  
 Alismatis Rhizoma ..... 1239  
     Rhizoma Pulveratum ..... 1240  
 Aloe ..... 1175  
     Pulverata ..... 1176  
 Alpiniae Fructus ..... 1274  
     Officinari Rhizoma ..... 1276  
 Amomi Semen ..... 1226  
     Semen Pulveratum ..... 1226  
 Amylum Maydis ..... 760  
     Oryzae ..... 1212  
     Solani ..... 857  
     Tritici ..... 520  
 Anemarrhenae Rhizoma ..... 1240  
 Angelicae Dahuricae Radix ..... 1257  
     Radix ..... 1247  
     Radix Pulverata ..... 1247  
 Arctii Fructus ..... 1212  
 Arecae Semen ..... 1259  
 Armeniacae Semen ..... 1202  
 Artemisiae Capillaris Flos ..... 1178  
 Asiasari Radix ..... 1214  
 Asparagi Tuber ..... 1243  
 Astragali Radix ..... 1182  
 Atractylodis Lanceae Rhizoma ..... 1234  
     Lanceae Rhizoma Pulveratum ..... 1235  
     Rhizoma ..... 1258  
     Rhizoma Pulveratum ..... 1258  
 Aurantii Fructus Immaturus ..... 1202  
     Nobilis Pericarpium ..... 1243  
     Pericarpium ..... 1248
- B
- Belladonnae Radix ..... 1262  
 Benincasae Semen ..... 1244  
 Benzoinum ..... 1177  
 Bezoar Bovis ..... 1210  
 Bufonis Venenum ..... 1230  
 Bupleuri Radix ..... 1213
- C
- Calumbae Radix ..... 1212
- Radix Pulverata ..... 1213  
 Cannabis Fructus ..... 1273  
 Capsici Fructus ..... 1244  
     Fructus Pulveratus ..... 1245  
 Cardamomi Fructus ..... 1227  
 Carthami Flos ..... 1207  
 Caryophylli Flos ..... 1241  
     Flos Pulveratus ..... 1241  
 Cassiae Semen ..... 1205  
 Catalpae Fructus ..... 1201  
 Cera Alba ..... 1059  
     Carnauba ..... 433  
     Flava ..... 1059  
 Chrysanthemi Flos ..... 1201  
 Cimicifugae Rhizoma ..... 1227  
 Cinnamomi Cortex ..... 1204  
     Cortex Pulveratus ..... 1205  
 Clematidis Radix ..... 1177  
 Cnidii Monnieris Fructus ..... 1225  
     Rhizoma ..... 1229  
     Rhizoma Pulveratum ..... 1229  
 Coicis Semen ..... 1274  
     Semen Pulveratum ..... 1275  
 Condurango Cortex ..... 1213  
 Coptidis Rhizoma ..... 1187  
     Rhizoma Pulveratum ..... 1188  
 Corni Fructus ..... 1219  
 Corydalis Tuber ..... 1182  
 Crocus ..... 1217  
 Curcumae Rhizoma ..... 1180  
 Cyperi Rhizoma ..... 1209  
     Rhizoma Pulveratum ..... 1209
- D
- Digenea ..... 1273  
 Dioscoreae Rhizoma ..... 1221  
     Rhizoma Pulveratum ..... 1221  
 Dolichi Semen ..... 1264
- E
- Eleutherococci Senticosi Rhizoma ..... 1222  
 Ephedrae Herba ..... 1272  
 Epimedii Herba ..... 1178  
 Eriobotryae Folium ..... 1258  
 Eucommiae Cortex ..... 1251  
 Evodiae Fructus ..... 1211
- F
- Fel Ursi ..... 1274

Foeniculi Fructus .....	1179
Fructus Pulveratus .....	1179
Forsythiae Fructus .....	1278
Fossilia Ossid Mastodi .....	1275
Fritillariae Bulbus .....	1255

## G

Gambir .....	1173
Pulveratum .....	1173
Gardeniae Fructus .....	1218
Fructus Pulveratus .....	1219
Gastrodiae Tuber .....	1243
Gentianae Radix .....	1206
Radix Pulverata .....	1206
Scabrae Radix .....	1275
Scabrae Radix Pulverata .....	1276
Geranii Herba .....	1207
Herba Pulverata .....	1207
Ginseng Radix .....	1252
Radix Pulverata .....	1253
Radix Rubra .....	1208
Glehniae Radix Cum Rhizoma .....	1257
Glycyrrhizae Radix .....	1197
Radix Pulverata .....	1198
Gummi Arabicum .....	1174
Arabicum Pulveratum .....	1175
Gypsum Fibrosum .....	1228

## H

Houttuyniae Herba .....	1226
Hydrangeae Dulcis Folium .....	1174
Dulcis Folium Pulveratum .....	1174

## I

Imperatae Rhizoma .....	1264
Ipecacuanhae Radix .....	1249
Radix Pulverata .....	1250

## L

Linderae Radix .....	1180
Lithospermi Radix .....	1222
Lonicerae Folium Cum Caulis .....	1254
Lycii Cortex .....	1222
Fructus .....	1203

## M

Magnoliae Cortex .....	1209
Cortex Pulveratus .....	1210
Flos .....	1227
Malloti Cortex .....	1173
Mel .....	1255
Menthae Herba .....	1256
Mori Cortex .....	1235

Moutan Cortex .....	1265
Cortex Pulveratus .....	1265

## N

Nelumbis Semen .....	1278
Notopterygii Rhizoma .....	1202
Nupharis Rhizoma .....	1230

## O

Oleum Arachidis .....	1122
Aurantii .....	418
Cacao .....	420
Camelliae .....	731
Caryophylli .....	1241
Cinnamomi .....	1205
Cocois .....	1107
Eucalypti .....	1108
Foeniculi .....	1179
Maydis .....	760
Menthae Japonicae .....	1256
Olivae .....	417
Rapae .....	801
Ricini .....	894
Sesami .....	519
Sojae .....	700
Terebinthinae .....	759
Ophiopogonis Tuber .....	1255
Opium Pulveratum .....	281
Ostreae Testa .....	1271
Testa Pulverata .....	1272

## P

Paeoniae Radix .....	1223
Radix Pulverata .....	1224
Panacis Japonici Rhizoma .....	1240
Japonici Rhizoma Pulveratum .....	1240
Perillae Herba .....	1236
Persicae Semen .....	1247
Semen Pulveratum .....	1248
Pharbitidis Semen .....	1206
Phellodendri Cortex .....	1185
Cortex Pulveratus .....	1185
Picrasmae Lignum .....	1252
Lignum Pulveratum .....	1252
Pinelliae Tuber .....	1257
Plantaginis Herba .....	1225
Semen .....	1225
Platycodi Radix .....	1200
Radix Pulverata .....	1200
Polygalae Radix .....	1189
Radix Pulverata .....	1189
Polygonati Rhizoma .....	1184
Polygoni Multiflori Radix .....	1190
Polyporus .....	1242
Pulveratus .....	1243

Poria	1259
Pulveratum	1259
Processi Aconiti Radix	1260
Aconiti Radix Pulverata	1261
Prunellae Spica	1189
Puerariae Radix	1190

## R

Rehmanniae Radix	1221
Resina Pini	1278
Rhei Rhizoma	1236
Rhizoma Pulveratum	1237
Rosae Fructus	1181
Fructus Pulveratus	1181

## S

Saposhnikoviae Radix	1264
Sappan Lignum	1235
Saussureae Radix	1274
Schisandrae Fructus	1212
Schizonepetae Spica	1204
Scopoliae Rhizoma	1278
Scutellariae Radix	1183
Radix Pulverata	1183
Senegae Radix	1228
Radix Pulverata	1229
Sennae Folium	1231
Folium Pulveratum	1232
Sevum Bovinum	452
Sinomeni Caulis et Rhizoma	1264
Smilacis Rhizoma	1218
Rhizoma Pulveratum	1218

Sophorae Radix	1203
Radix Pulverata	1204
Strychni Semen	1269
Swertiae Herba	1233
Herba Pulverata	1233

## T

Tinctura Amara	1204
Tragacantha	1251
Pulverata	1251
Tribuli Fructus	1223
Trichosanthis Radix	1196

## U

Uncariae Uncis Cum Ramulus	1242
Uvae Ursi Folium	1180

## V

Valerianae Radix	1193
Radix Pulverata	1193

## Z

Zanthoxyli Fructus	1220
Fructus Pulveratus	1220
Zedoariae Rhizoma	1190
Zingiberis Processum Rhizoma	1196
Rhizoma	1226
Rhizoma Pulveratum	1227
Zizyphi Fructus	1239
Semen	1220