

参考情報

G1. 理化学試験関連

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0.1mol/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回服用量という)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。

1. 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包以上をとり、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包以上をとり、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回服用量以上をとり、粉末とし、試料とする。カプセル剤、錠剤などは、その20回服用量以上をとり、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。

2. 操作法

ファクターを1.000に調整した0.1mol/L塩酸50mL又はこれに対応する0.1mol/L塩酸の容量を正確に量り、100mL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35mm、径8mm)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回服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。

医薬品の残留溶媒ガイドライン及び残留溶媒試験法記載例

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、患者の安全のために勧告された残留溶媒の許容量が示されている。医薬品中の残留溶媒は、特別な場合を除き、この値を超えてはならない。

医薬品の製造業者は、「医薬品の残留溶媒ガイドライン」に規定されている許容量と自社製品中の残留量の実測値に基づいて対象となる残留溶媒に適切な規格限度値あるいは管理基準値を設定して、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

通例、残留溶媒試験法(2.46)により試験を行う。ヒトに対して低毒性と考えられるクラス3の溶媒のみが存在する場合には、乾燥減量試験法(2.41)により得られる乾燥減量値が0.5%以下であることを示すことで許容される。

ガスクロマトグラフィー(2.02)では、欧州薬局方(EP)及び米国薬局方(USP)に記載されている残留溶媒試験法(EP: 2.4.24. Identification and control of residual solvents, USP: (467) Residual Solvents)を用いて試験を行うことができる。ただし、記載方法、システム適合性試験等は日本薬局方の定めにより行う。

3. 残留溶媒試験のための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例

残留溶媒試験のためのガスクロマトグラフィー試験条件として、EP及びUSPに記載されている代表的な例を示す。ただし、これらはいくまで例示であり、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。

試験条件には、通例、検出器、カラム、カラム温度、注入口温度、検出器温度、キャリアーガス、流量及び面積測定範囲等を、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。

3.1. ヘッドスペース試料導入装置の操作条件の記載(EP, USP記載の試験法に準じた例)

(i) 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	1.0mL

(ii) 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	1.0mL

(iii) 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	1.0mL

3.2. 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

(i) 操作条件(1) (EP, USPに記載されている試験法の操作Aに準じた例)

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径0.32mm(又は0.53mm)，長さ30mのフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフィ用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1.8 μ m(又は3 μ 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：35cm/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。

(ii) 操作条件(2) (EP, USPに収載されている試験法の操作Bに準じた例)

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径0.32mm(又は0.53mm)，長さ30mのフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフィ用ポリエチレングリコール20Mを厚さ0.25 μ 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°Cを20分間，必要ならば，その後，毎分6°Cで165°Cまで昇温し，165°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：35cm/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。

(iii) 操作条件(3) (USP Other Analytical Procedures Method Iに準じた例)

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径0.53mm，長さ30mのフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフィ用5%フェニルメチルシリコンポリマーを厚さ約5 μ mに被覆する。なお，必要ならば，内径0.53mm，長さ5mのフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフィ用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°Cを5分間，その後，毎分8°Cで175°Cまで昇温し，必要ならば，次に毎分35°Cで260°Cまで昇温する。その後，260°Cを16分間保持する。

注入口温度：70°C付近の一定温度

検出器温度：260°C付近の一定温度

キャリアーガス：ヘリウム

流量：35cm/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6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。

近赤外吸収スペクトル測定法

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

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

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

近赤外吸収スペクトルの解析法としては，検量線法などの一般的な分光学的手法が適用可能であれば，これを用いるが，通常，ケモメトリックスの手法を用いて解析を行う。ケモメトリックスは，通例，化学データを数量化し，情報化するための数学的手法及び統計学的手法を指すが，近赤外吸収スペクトル測定法におけるケモメトリックスとしては，重回帰分析法をはじめ，種々の多変量解析法が用いられ，これにより有効成分の定性的又は定量的評価などが行われる。

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

おく必要がある。

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

1. 装置

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

1.1. 分散型近赤外分光光度計

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

分光部は、分散素子を用いて必要とする波長の光を取り出すためのものであり、スリット、ミラー、分散素子から構成されている。分散素子には、プリズム、回折格子、音響光学素子(AOTF)、液晶チューナブルフィルター(LCTF)などがある。測光部は、検出器及び増幅器で構成されている。検出器としては、半導体検出器(シリコン、硫化鉛、インジウム・ガリウム・ヒ素、インジウム・アンチモンなど)のほか、光電子増倍管も用いられる。半導体検出器による検出方法としては、通例、単一素子による検出が行われるが、複数の素子を用いたアレイ型検出器が用いられることもあり、これにより複数波長(波数)の光の同時検出が可能となる。信号処理部では、増幅器の出力信号から測定に必要な信号を分離し、出力する。データ処理部では、データ変換、スペクトル解析などを行う。表示・記録・出力部は、データ、分析結果及びデータ処理結果などをプリンターに出力する。

1.2. フーリエ変換型近赤外分光光度計

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

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

2. 測定法

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

2.1. 透過法

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

$$T = 100t$$

$$t = I/I_0 = 10^{-\alpha cl}$$

I_0 : 入射光の強度

I : 透過光の強度

α : 吸光係数

c : 溶液の濃度

l : 層長(試料厚さ)

$$A = -\log t = \log(1/t) = \log(I_0/I) = \alpha cl$$

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

2.2. 拡散反射法

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

$$R = 100r$$

$$r = I/I_r$$

I : 試料から拡散反射する反射光強度

I_r : 対照となる物質表面からの反射光強度

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

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

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

2.3. 透過反射法

透過反射法は、透過法と反射法を組み合わせたものである。透過反射率 T^* (%)を測定する場合、ミラーを用いて試料を透過した光を再反射させる。光路長は試料厚さの2倍にする。一方、対照光は、鏡面で反射して検出器に入る反射光を用いる。ただし、本法を懸濁試料に適用する場合、ミラーの代わりに拡散反射する粗面を持つ金属板又はセラミック反射板などが用いられる。

本法における透過反射吸光度(A^*)は、次式により得られる。

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

$$t^* = I/I_T$$

I : 試料が置かれた場合の透過光及び反射光強度

I_T : 試料がない場合の反射光強度

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

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

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

3. スペクトルに影響を与える要因

近赤外吸収スペクトル測定法を適用しようとするとき、特に定量的な分析においては、スペクトルに影響を与える要因として、以下の事項に留意する必要がある。

(i) 試料温度：温度が数°C違うとスペクトルに有意な変化(例えば、波長シフト)を生ずることがある。特に試料が水溶液であるか、水分を含む場合、注意する必要がある。

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

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

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

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

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

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

4. 装置性能の管理^{2, 3)}

4.1. 波長(波数)精度

装置の波長(波数)の正確さは、吸収ピークの波長(波数)が確定された物質、例えば、ポリスチレン、希土類酸化物の混合物(ジスプロシウム/ホルミウム/エルビウム(1:1:1))又は水蒸気などの吸収ピークと装置の指示値との偏りから求める。通例、次の3ピーク位置付近での許容差は下記のとおりとする。

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

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

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

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

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

なお、妥当性が確認できれば、ほかの物質を基準として用いることもできる。

4.2. 分光学的直線性

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

これらの標準板につき、波長1200nm, 1600nm及び2000nm付近の位置における吸光度(A_{OBS})を測定し、この値(A_{OBS})をそれぞれの標準板に付与されている各波長での吸光度(A_{REF})に対してプロットするとき、得られる直線の勾配は、通例、いずれの波長においても 1.0 ± 0.05 、縦軸切片は 0 ± 0.05 の範囲内にあることを確認する。

4.3. 測光ノイズ(Spectrophotometric noise)

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

4.3.1. 高フラックスノイズ

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

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

N : セグメント当たりの測定点数

A_i : セグメントの各測定点における吸光度

A_m : セグメントにおける平均吸光度

4.3.2. 低フラックスノイズ

低い反射率, 例えば, 反射率10%を有する標準板を用いて, 光量が小さいときの測光ノイズを評価する. この場合, 光源, 光学系, 検出器及び電子回路系のいずれもが, ノイズに対して何らかの影響を与える. 高フラックスノイズの場合と同様に, 1200~2400nmの波長範囲につき, 100nmごとにRMSを計算するとき, 通例, その平均値は 1.0×10^{-3} 以下であり, 個々の値は 2.0×10^{-3} を超えてはならない.

5. 定性又は定量分析への応用

近赤外領域では, 赤外領域と異なり, 主として基準振動の倍音又は結合音がスペクトルとして現れる. これらの吸収スペクトルは官能基及び原子団の吸収バンドが重なって観察されることが多い. したがって, 近赤外吸収スペクトル測定法は, 従来の分析法とは異なり, 定性又は定量分析への応用のためには, 通例, 多変量解析など, ケモメトリックスの手法を用いてモデル分析法を作成し, それぞれの用途に応じた分析法を確立する必要がある.

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

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

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

5.1. 定性分析

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

なお, 多変量解析法としては波長相関法, 残差平方和法, 距離平方和法などの波長(波数)又は吸光度などを変数とする直接

的な解析法のほか, 主成分分析などの前処理をした後に適用される因子分析法, クラスタ分析法, 判別分析法及びSIMCA(Soft independent modeling of class analogy)などの多変量解析法もある.

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

5.2. 定量分析

定量分析は, 試料群のスペクトルと既存の確立された分析法によって求められた分析値との関係から, ケモメトリックスの手法を用いて, 定量モデルを求め, 換算方程式によって, 測定試料中の各成分濃度や物性値を算出する. 定量モデルを求めるためのケモメトリックスの手法には, 重回帰分析法, 主成分回帰分析法, PLS(Partial least squares)回帰分析法などがある.

また, 試料の組成が単純な場合, 濃度既知の検量線作成用試料を用いて, ある特定波長(波数)における吸光度又はこれに比例するパラメーターと濃度との関係をプロットして検量線とし, これを用いて試料中の分析対象成分の濃度を算出できることもある(検量線法).

6. 参考資料

- ¹⁾ 日本工業規格, 近赤外分光分析通則JIS K 0134 (2002)
- ²⁾ European Pharmacopoeia 5.0 (2005), 2.2.40. Near-Infrared Spectrophotometry
- ³⁾ US Pharmacopoeia 30 (2007), 〈1119〉 Near-Infrared Spectrophotometry

システム適合性

試験結果の信頼性を確保するためには, 日本薬局方などに記載されている試験法を含め, 既存の試験法を医薬品の品質試験に適用する際に, 試験を行う施設の分析システムを使って当該試験法が目的に適う試験結果を与えることをあらかじめ検証することが肝要であり, そうした検証を行った上で分析システムの稼働状態を日常的に確認する試験としてシステム適合性の試験を行う必要がある.

1. システム適合性の意義

「システム適合性」とは, 試験法の適用時に目的に適う試験結果を与えることが検証された分析システムが, 実際に品質試験を行う際にも適切な状態を維持していることを確認するための試験方法と適合要件について規定したものであり, 通常, 一連の品質試験ごとに適合性を確認するための試験が行われる. システム適合性の試験方法及び適合要件は, 医薬品の品質規格に記載される試験方法の中で規定する. 規定されたシステム適合性の適合要件が満たされない場合には, その分析システムを用いて行った品質試験の結果を採用してはならない.

システム適合性は, 機器分析法による多くの規格試験法に不可欠な規定である. この規定は, 装置, 電子的情報処理系, 分析操作及び分析試料, 更には試験者から構成される分析システムが, 全体として適切な状態にあることを確認するための試験方法及び適合要件を当該試験法の中に規定することによって, シ

システムとして完結するとの考え方に基づいている。

2. システム適合性設定時の留意事項

規格試験法中に設定すべきシステム適合性の項目は、試験の目的と用いられる分析法のタイプに依存している。また、システム適合性の試験は、日常的に行う試験であることから、使用する分析システムが目的とする品質試験を行うのに適切な状態を維持していることを確認するのに必要な項目を選び、迅速かつ簡便に行えるような試験として設定することが望ましい。

例えば、液体クロマトグラフィーやガスクロマトグラフィーを用いた定量的な純度試験の場合には、システムの性能(試験対象物質を特異的に分析しうることの確認)、システムの再現性(繰り返し注入におけるばらつきの程度の確認)、検出の確認(限度値レベルでのレスポンスの数値的信頼性の確認)などの項目について設定する。

日本薬局方一般試験法「液体クロマトグラフィー」に記載されたシステム適合性の規定を補完する事項について以下に記載する。

2.1. 液体クロマトグラフィー及びガスクロマトグラフィーのシステムの再現性について

2.1.1. 許容限度値の設定

日本薬局方一般試験法「液体クロマトグラフィー」のシステム適合性の項に「繰り返し注入の回数は6回を原則とする」、また、「システムの再現性の許容限度値は、当該試験法の適用を検討した際のデータと試験に必要なとされる精度を考慮して、適切なレベルに設定する。」と規定されていることから、6回繰り返し注入における許容限度値を下記の記載を参考にして設定する。なお、日本薬局方収載の医薬品各条に規定された試験法により試験を行う場合には、当該各条に規定された許容限度値に従う。

(i) 原薬の定量法(原薬の含量がほぼ100%、あるいはそれに近い場合): 分析システムが、製品中の有効成分含量のばらつきの評価に適切な精度で稼働していることを確認できるレベルに設定する。例えば、含量規格の幅が、液体クロマトグラフィーを用いた定量法において含量規格として設定されることの多い98.0~102.0%の場合のように、5%以下の場合には「1.0%以下」を目安として適切に設定する。

(ii) 製剤の定量法: 製剤の含量規格の幅、並びに原薬の定量法におけるシステム再現性の規定(原薬と製剤に同様の試験法が用いられている場合)を考慮に入れて、適切に設定する。

(iii) 類縁物質試験: 標準溶液やシステム適合性試験用溶液など、システム再現性の試験に用いる溶液中の有効成分濃度を考慮して、適切に設定する。試料溶液を希釈し、0.5~1.0%の有効成分濃度の溶液を調製して、システム再現性の試験に用いる場合には、通例、「2.0%以下」を目安として適切に設定する。

なお、上記の目安は、ガスクロマトグラフィーの場合には適用しない。

2.1.2. システムの再現性の試験の質を落とさずに繰り返し注入の回数を減らす方法

日本薬局方一般試験法「液体クロマトグラフィー」のシステム適合性の項に「繰り返し注入の回数は6回を原則とするが、グラジエント法を用いる場合や試料中に溶出が遅い成分が混在する場合など、1回の分析に時間がかかる場合には、6回注入時とほぼ同等のシステムの再現性が担保されるように達成すべきばらつきの許容限度値を厳しく規定することにより、繰り返

し注入の回数を減らしてもよい。」と規定されている。これと関連して、システムの再現性の試験の質を落とさずに繰り返し注入の回数を減らす方法を以下に示した。この方法により、必要な場合には、繰り返し注入の回数を減らして設定することができるし、日常の品質試験の中でも同様な考えに基づいて運用することができる。

システムの再現性の試験の質を繰り返し注入の回数が6回($n=6$)の試験と同等に保つために、 $n=3\sim5$ の試験で達成すべきばらつきの許容限度値を下記の表に示した。

しかしながら、繰り返し注入の回数を減らすということは、システムの再現性を確認する上での1回の試験の重みが増すということであり、適切な技術レベルにある試験者が担当するとともに、装置が適切に維持管理されることがより重要となることに留意する必要がある。

表 システムの再現性の試験の質を $n=6$ の試験と同等に保つために $n=3\sim5$ の試験で達成すべきばらつきの許容限度値*

		許容限度値(RSD)					
		1%	2%	3%	4%	5%	10%
達成すべきばらつきの許容限度値	$n=5$	0.88%	1.76%	2.64%	3.52%	4.40%	8.81%
	$n=4$	0.72%	1.43%	2.15%	2.86%	3.58%	7.16%
	$n=3$	0.47%	0.95%	1.42%	1.89%	2.37%	4.73%

* 排除すべき性能の分析システムがシステム適合性の試験に合格する確率を5%とした。

3. 分析システム変更時の考え方(分析システム変更時の管理)

目的に適う試験結果を与えることが検証された試験法と分析システムが基本的に変更されずに、品質試験が日常的に繰り返される場合には、システム適合性で規定された適合要件を満たしていることを確認すればよい。

しかしながら、当該の品質試験が長期にわたって続けられる間には、試験法や分析システムにも種々の変更が必要となる状況も起こり得る。これらの変更は、製造方法の変更の場合のように製品の品質に直接影響を与えるものではないが、品質を評価する際の尺度に影響を与えるものであり、変更の結果、評価の尺度に狂いが生じれば、適切でない品質のものを許容したり、逆に適切な品質のものを排除したりすることも起こり得る。そのため、試験法や分析システムの変更時には当該の変更が適切なことを確認して、評価の尺度に狂いが生じないように管理する必要がある。

試験法を変更する場合には、変更の内容に応じた適切なバリデーションを行う。一方、例えば、同じ試験室において液体クロマトグラフィーの装置やカラムの更新、試験者の交替などを行う場合には、上述の変更時の管理の一環として、変更した分析システムにより少なくともシステム適合性の試験を行って、変更前と同等の結果が得られることを確認する。同等な結果が得られないとき、例えば、液体クロマトグラフィーのカラムを交換したとき、新しいカラムによって試験の対象成分と分離確認用物質との溶出順が逆転するなどの溶出パターンの大きな変化がもたらされるような場合には、特異性などが担保されているかが懸念されるため、そのカラムを当該品質試験に用いても目的に適う試験結果が得られることを再検証する必要がある。

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、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、蛍光検出液体クロマトグラフィー(蛍光検出HPLC法)、高周波誘導プラズマ発光分析法(ICP-AES法)及び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 μ 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、電解質など、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あたっては、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二種の蛍光性キレート試薬を用いる蛍光検出HPLC法(キノリノール錯体法及び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。

1.1. 試料溶液の調製

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

1.2. 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1mL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 μ Lを正確に加えた後、移動相を加えて正確に10mL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10.0ppb)を調製する。

1.3. 標準的試験法

試料溶液及び検量線作成用標準溶液0.1mL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：380nm, 蛍光波長：520nm)

カラム：内径4.6mm, 長さ15cmのステンレス管に5 μ 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 $^{\circ}$ 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 \rightarrow 100) / 薄めた0.5mol/L酢酸アンモニウム試液(2 \rightarrow 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：370nm, 蛍光波長：504nm)測定感度にも差異がみられ、検量線の作成は0~25ppb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。

2.1. 試料溶液の調製

試料(TPN製剤)70 μ Lを正確に量り、ルモガリオン塩酸溶液0.15mLを正確に加えた後、アルミニウム試験用pH緩衝液0.6mL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。

2.2. 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1mL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100mLとする。これらの液70 μ Lずつを正確に量り、それぞれルモガリオン塩酸溶液0.15mL及びpH7.2のアルミニウム試験用緩衝液0.6mL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8.54ppb)を調製する。

2.3. 標準的試験法

試料溶液及び検量線作成用標準溶液0.1mL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：505nm, 蛍光波長：574nm)

カラム：内径6.0mm, 長さ10cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフィー用オク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100mLに薄めたpH5.0の1mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(1 \rightarrow 10)を加えて1000mL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。

3. 注意事項

(i) 試験で使用する水及びその他の試験用溶媒、試薬、器具などにつき、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。

(ii) 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。

(iii) 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。

4. 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。

(i) 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→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10ppmのアルミニウム標準溶液(1)～(5)を調製する。

(ii) アルミニウム試験用水 アルミニウム濃度1ppb以下の水を用いる。

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

(iv) アルミニウム試験用緩衝液，pH7.2：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106.6gをアルミニウム試験用水800mL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1000mLとする。

(v) 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：C₆H₁₅NO₅S 白色の結晶又は粉末である。

(vi) 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：(CH₃)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10ppb以下のものを用いる。

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

(viii) ルモガリオン：C₁₂H₉ClN₂O₆S 赤褐色～暗褐色の粉末である。ただし、アルミニウム濃度1ppm以下のものを用いる。

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

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。

1. 分析法を日本薬局方に収載するために必要な資料

1.1. 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。

1.2. 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。

1.3. 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。

2. 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。

2.1. 真度(Accuracy/Trueness)

2.1.1. 定義

真度とは、分析法で得られる測定値の偏りの程度のこと、真の値と測定値の総平均との差で表される。

2.1.2. 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。

2.2. 精度 (Precision)

2.2.1. 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。

2.2.2. 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。

二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法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。

2.3. 特異性 (Specificity)

2.3.1. 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。

2.3.2. 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。

2.4. 検出限界 (Detection limit)

2.4.1. 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。

2.4.2. 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

σ ：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。

2.5. 定量限界 (Quantitation limit)

2.5.1. 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。

2.5.2. 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

σ ：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。

2.6. 直線性 (Linearity)

2.6.1. 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。

2.6.2. 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。

2.7. 範囲(Range)

2.7.1. 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。

2.7.2. 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±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。

3. 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三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。

- (i) 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。
- (ii) 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。
- (iii) 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

タイプ 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。

4. 分析法バリデーションで用いられる用語

(i) 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。

(ii) 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。

(iii) 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。

(iv) 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、 α で表す。第一種の過誤ともいい、限度試験の場合には偽陽性率に相当する。

(v) 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、 β で表す。第二種の過誤ともいい、限度試験の場合には偽陰性率に相当する。

(vi) 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。

(vii) 測定値：1回の分析により得られる1個の値。

(viii) 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。

誘導結合プラズマ発光分光分析法

誘導結合プラズマ(ICP : Inductively Coupled Plasma)発光分光分析法は、高周波誘導結合法により得られるアルゴンプラズマ中に試料を噴霧導入し、高温の熱エネルギーにより励起された原子による発光スペクトル(原子発光スペクトル)の波長及び強度を測定して、元素の同定や定量分析を行う方法である。本法で用いられるアルゴンプラズマは、通例、励起温度6000~8000K、電子密度約 10^{15}cm^{-3} の特性を有する。

原子に外部から高エネルギーを与えると、最外殻電子が軌道遷移を起こし、励起状態になる。この励起状態の原子は、基底状態に戻る際に励起によって得られたエネルギーを光として放出する。このとき発生する光は、各元素に固有の振動数 ν 又は波長 λ を持っており、 h をプランク定数、 c を光速とすれば、そのエネルギー ΔE は、次式により表される。

$$\Delta E = h\nu = hc/\lambda$$

最外殻電子の軌道遷移のエネルギー準位と放出エネルギーの組合せは、多数あることから、通常、一つの元素からの発光線の数も強弱合わせると数多くある。ただし、紫外・可視領域にあって、元素の定性・定量分析に必要な検出感度を有する発光線は、限定される。原子発光スペクトルは、各元素に固有の振動数又は波長を示すことから、分光器により分散されるこのスペクトルの波長を解析することにより、試料中に含まれる各元素を同定することができる。また、このスペクトル線の強度から、試料中の各元素の定量分析を行うことができる。

ICP発光分光分析法の特長は、以下のようにまとめられる。

- (i) 多くの元素について、微量分析が可能なこと
- (ii) プラズマの点灯状態が安定であることから、分析精度がよいこと
- (iii) 検量線の直線範囲が4~5桁と広いこと
- (iv) 多元素同時分析が可能であること
- (v) 化学的干渉による妨害がほとんどないこと

ICP発光分光分析法で最大の問題は、高温のプラズマ中で試料を原子化・励起させるため、各元素が多数の発光線を与えることになり、目的元素の分析を妨害する分光干渉(spectral interference)を生じることである。したがって、分光干渉をどのように抑制するか、又はどのように適切な補正を行うかが、正確な分析値を得る鍵となる。

本法は、原薬又は製剤中の無機性不純物又は共存元素に対する特異的な微量成分の分析法として、また生薬又は生薬関連製剤の金属残留物の分析法として優れており、アルカリ・アルカリ土類金属、重金属類だけでなく、医薬品の安全性を確保するために適切な管理が必要とされる多くの元素に対する定性・定量分析が可能である。また、多数の元素の同時分析が可能なことから、金属元素など、無機性不純物のプロファイル分析を行うことにより、原薬などの品質確保を図ることができる。

本参考情報では、誘導結合プラズマ(ICP)中に導入された金属元素などの原子発光スペクトル(AES: Atomic Emission Spectra)を分光分析の手法により検出する方法(ICP-AES)を記載した。別に、ICPはよい励起源であると共に、よいイオン源でもあることから、ICPを質量分析法(MS)のイオン源とする誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)があり、これを利用することもできる。

1. 装置

1.1. 装置構成

装置は、励起源部、試料導入部、発光部、分光部、測光部及びデータ処理部で構成される。

励起源部は、発光部に電気エネルギーを供給・制御するための高周波電源、制御回路及びガス供給部からなる。試料導入部は、試料溶液を発光部に導入する部分で、試料を霧化するネブライザー及び噴霧室(スプレーチャンバー)などから構成される。

発光部は、試料中の分析対象元素を原子化・励起・発光させるための部分で、トーチ及び高周波誘導コイルからなる。トーチは、三重管構造をしており、中心の管から試料が導入される。プラズマの生成及び試料溶液を移送するためのガスとしてアルゴンガスを用いる。発光部から放射される光の観測方式には、プラズマの側面の光を観測する横方向観測方式及びプラズマの中心の光を観測する軸方向観測方式がある。

分光部は、発光部から放射された光をスペクトル線に分離するための部分で、集光系及び回折格子などの光学素子からなる。分光器には、波長走査形分光器(モノクロメーター)と波長固定形の同時測定形分光器(ポリクロメーター)がある。なお、190nm以下の真空紫外領域のスペクトル線を測定する場合、分光器内は、真空排気を行うか、アルゴンガス又は窒素ガスにより、空気を置換する必要がある。

測光部は、入射した光をその強度に応じた電気信号に変換する部分であり、検出器及び信号処理系からなる。検出器としては、光電子増倍管又は半導体検出器が用いられる。

データ処理部は、データ処理を行い、検量線及び測定結果な

どを表示する。表示にはディスプレイ装置、プリンターなどが使用される。

1.2. 付属装置

1.2.1. 超音波ネブライザー

試料溶液を、超音波振動子(圧電素子)により霧化した後、加熱・冷却することで脱溶媒し、キャリアーガスによって発光部に導入するための装置であり、これにより試料の導入効率を高めることができる。

1.2.2. 水素化物発生装置

試料溶液中のヒ素、セレン、アンチモンなどの化合物を水素化ホウ素ナトリウムなどにより揮発性の水素化物に還元後、気液の分離を行い、気体状態にある水素化物のみをキャリアーガスにより、発光部に導入するための装置である。通常のネブライザーに比較して、試料の導入効率を高めることができる。

2. 試料の前処理

医薬品原薬などの有機物試料は、通例、乾式灰化法又は湿式分解法により有機物を灰化又は分解した後、残留物を少量の硝酸又は塩酸に溶かして試料溶液を調製する。別に生薬など難分解性試料の場合、密閉式の加圧容器中、マイクロ波分解装置を用いて分解することもできる。

なお、試料を水又は適当な溶媒に溶解させることができる場合、単に希釈又は溶解することにより、試料溶液とすることができる。ただし、この方法により正しく分析できることをあらかじめ灰化法又は分解法のいずれかを用いて検証しておく必要がある。

2.1. 希釈・溶解法

医薬品各条に規定した量の試料を採り、水又は規定の溶媒を用いて単に希釈するか、又は規定した量の水又は溶媒に溶かし、試料溶液とする。

2.2. 乾式灰化法

強熱残分試験法を準用し、医薬品各条に規定した量の試料を採るつばに採り、少量の硫酸で湿潤した後、低温で徐々に加熱して、試料を完全に炭化する。冷後、少量の硫酸で潤して徐々に加熱し、更に400~600°Cで強熱して、残留物を灰化する。残分に少量の硝酸又は塩酸を加えて加熱溶解し、試料溶液とする。

別に重金属試験法第3法を準用し、硫酸で試料を湿潤することなく、単に強熱して灰化することもできる。この場合、開放系での加熱分解・灰化であるため、水銀など低沸点元素の揮散に注意する必要がある。

2.3. 湿式分解法

医薬品各条に規定した量の試料をビーカー又はフラスコに採り、硝酸又は硫酸若しくはこれらの混液を加え、加熱分解する。必要ならば、酸化補助剤として過酸化水素などを用いることができる。残分に少量の硝酸又は塩酸を加えて加熱溶解し、試料溶液とする。

湿式分解は、開放系又は密閉系のいずれでも行うことができる。密閉系であれば、例えば、ステンレス製外筒付きのポリテトラフルオロエチレン製耐圧分解容器を用い、高温高压下での加熱分解とすることもできる。ただし、密閉系での加熱分解法を用いる場合、爆発や液漏れなどに十分注意する必要がある。

2.4. マイクロ波分解法

医薬品各条に規定した量の試料を密閉式の加圧容器に採り、通例、適当量の硝酸を添加後、マイクロ波分解装置を用いて加熱分解する方法である。高温高压下での分解操作となるため、

試料及び酸の量を考慮して、加圧容器内の温度及び圧力を適切に制御することが望ましい。

前処理法は、試料及び分析対象元素の特性に応じて適宜、選択するものとするが、開放系で灰化又は分解処理を行う場合、目的元素の揮散による損失、操作環境などからの汚染に特に注意する必要がある。また、分解又は灰化後の残留物を加熱溶解して試料溶液を調製する場合、必要があれば、孔径1 μ mのメンブランフィルターを用いてろ過する。

3. 操作法

3.1. 分光器の性能評価

3.1.1. 波長校正

波長校正は、各装置に特有な方法があることから、それぞれに指示された方法・手順に従って、適切に実施する必要がある。例えば、複数の元素を含む標準溶液を用いる方法、水銀ランプの輝線を用いる方法、アルゴンの発光線を用いる方法などがある。

3.1.2. 波長分解能

波長分解能は、通例、特定元素の分析線スペクトルの半値幅が一定値(nm)以下として規定される。低波長側から高波長側まで、通例、ヒ素As(193.696nm)、マンガンMn(257.610nm)、銅Cu(324.754nm)及びバリウムBa(455.403nm)の発光線が選択される。各発光線について、どのような半値幅を規定するかは、装置及び分光器の特性により異なるので、それぞれの特性に応じて適切な半値幅を規定しておく必要がある。

ただし、半導体検出器を用いた同時測定形装置においては、これを必要事項とはしない。

3.2. 試料溶液及び標準溶液の調製

医薬品原薬、製剤又は生薬などは、「2.試料の前処理」に記載のいずれかの方法を用いて前処理し、それぞれの試料溶液を調製する。通例、試料溶液は希釈硝酸溶液とするが、塩酸を用いることもできる。

標準溶液は、日本薬局方又は日本工業規格(JIS)で規定する標準液がある場合、それらの一定量を取り、ICP分析用水等を用いて規定された濃度に希釈し、調製する。日本薬局方又はJISで規定する標準液がない場合、公的機関又は学術団体などにより濃度の確認された標準物質をその適用範囲内で使用する。分析対象元素についての標準液が入手できない場合には、分析対象の元素又は複数元素の検量線用標準溶液として、純度99.99%以上の金属又は対象元素を含む化合物を溶解して調製する。複数元素を含む標準溶液を調製する場合、沈殿を生じないような試液及び元素の組合せを選択することのほか、分析対象元素の分析線に対して、分光干渉が生じないような組合せとする必要がある。

3.3. 操作条件の最適化

操作条件は、通例、次による。

装置は、15～30分の暖機運転により、プラズマを安定させた後、操作条件の最適化を図る。高周波出力は0.8～1.4kW、アルゴンガスの流量は、冷却ガス10～18L/分、補助ガス0～2L/分、キャリアーガス0.5～2L/分とする。プラズマの測定位置は、横方向観測方式の場合、誘導コイルの上端より10～25mmの範囲であり、溶液の吸い上げ量は0.5～2mL/分とする。一方、軸方向観測装置の場合は、測定される発光強度の最大値が得られるように光軸の調整を行う。また、積分時間は、測定される発光強度の安定性を考慮し、1～数十秒の範囲内で設定

する。

分析対象元素の分析線として、表1に各元素の代表的な発光線を示す。ただし、分析対象元素の濃度が高すぎる場合、試料溶液を希釈するか、又は想定される元素濃度を考慮して適切な分析線を選択する。また、共存成分による各種の分光干渉がある場合、干渉のない別の分析線を選定する。

本試験を医薬品各条で規定する場合、分析線(nm)、高周波出力(kW)、アルゴンガス流量(L/分)など、必要な試験条件を記載するものとするが、分析線を除くすべての試験条件は参考値であり、それぞれの装置及び観測方式などにより、それらの最適化を図る必要がある。

表1 各種元素の代表的な発光線 (nm)

Al	396.153	Fe	259.940	Os	225.585	Sn	189.980
As	193.759	Hg	184.950	Pb	220.351	Sr	407.771
B	249.773	In	230.606	Pd	340.458	Tl	276.787
Ba	455.404	Ir	224.268	Pt	214.423	V	309.311
Be	313.042	Li	670.784	Rb	780.023	W	207.911
Cd	214.438	Mg	279.553	Rh	233.477	Zn	213.856
Co	228.616	Mn	257.610	Ru	240.272		
Cr	205.552	Mo	202.030	Sb	206.833		
Cu	324.754	Ni	221.647	Se	196.090		

3.4. 水及び試薬類

本試験に用いる水及び試薬類は、次による。

(i) 水は、次に規定するICP分析用水を用いる。

ICP分析用水：導電率1 μ S \cdot cm⁻¹(25 $^{\circ}$ C)以下の水とする。なお、その水に含まれる不純物が分析対象元素に干渉しないことを確認しておく必要がある。

(ii) 試薬類は、試験を妨害する物質又は元素を含まないなど、適切な品質のものを用いる。

(iii) アルゴンガスは、次に規定するものを用いる。

アルゴンガス：JIS K 1105に規定する純度99.99vol%以上のもの。液化アルゴン又は圧縮アルゴンのいずれを用いてもよい。

3.5. 操作手順

常時通電されている部分に異常がないことを確認した後、装置本体及び周辺機器の電源スイッチを入れる。アルゴンガスを所定の流量に設定した後、高周波電源を入れ、プラズマを点灯する。安定したプラズマ状態が得られていることを確認した後、医薬品各条に規定された方法で調製した試料溶液及び標準溶液などを導入し、定められた分析線における発光強度を測定する。また、確認又は同定のための定性的な試験を行う場合、分析対象元素について、定められた複数の分析線が含まれる波長範囲で発光スペクトルを測定する必要がある。

なお、真空形分光器を用いて真空紫外域の発光線を測定する場合には、発光部と分光部間の光軸をアルゴンガス又は窒素ガスにより十分に置換しておく。

4. システム適合性

本法を用いて金属元素などの限度試験又は定量試験を行うとき、あらかじめ次に規定するシステム適合性試験を行って、装置の稼働性能が適切であることを確認しておく必要がある。ただし、定量試験においては、「4.1.検出の確認及び直線性の評価」は不要である。

4.1. 検出の確認及び直線性の評価

金属元素などの限度試験において、試料の前処理法が規定さ

れるとき、分析対象元素の規格限度値が、試料溶液中でどのような濃度($\mu\text{g/mL}$)に相当するか、推定することができる。試料溶液中における分析対象元素の10~20倍を標準溶液の濃度とし、3.2に基づき分析対象元素の標準溶液を調製する。次に、標準溶液の1/10濃度の希釈溶液を調製し、これをシステム適合性試験用溶液とする。

分析対象元素の標準溶液及びシステム適合性試験用溶液につき、各装置により最適化された試験条件の下で、ICP発光スペクトルを測定し、以下のことを確認する。システム適合性試験用溶液につき、定められた波長位置に分析対象元素のスペクトルが明確に観察され、その発光強度は、標準溶液の発光強度に希釈率を乗じて計算される理論発光強度に対して一定範囲内(例えば、80~120%)にあることを確認する。

4.2. システムの再現性

4.1.で規定される分析対象元素の標準溶液につき、各装置により最適化された試験条件の下で、試験を6回繰り返すとき、分析対象元素の発光強度の相対標準偏差は一定値以下(例えば、3.0%以下)であることを確認する。

ただし、定量試験においては、医薬品各条において規定される検量線用標準溶液の一つを適宜、選択して本試験を行うものとする。

5. 干渉とその抑制又は補正

ICP発光分光分析法における干渉とは、測定に際して、共存成分又はマトリックスが測定結果に影響を与えることの総称であり、その要因としては、以下のようなことが想定される。種々の干渉を大別すると、物理干渉及びイオン化干渉などの非分光干渉と分光干渉があるが、適切な抑制法又は補正法の適用により、その影響を排除又は軽減することができる。

5.1. 物理干渉

試料溶液と検量線用標準溶液の粘性、密度、表面張力などの物理的性状が異なる場合、発光部への試料の噴霧効率に差異が生じることから、測定結果がその影響を受けることを物理干渉という。この種の干渉の影響を排除又は軽減するためには、干渉の生じない程度まで試料溶液を希釈すること、試料溶液と検量線用標準溶液の液性とをできるだけ一致させること(マトリックスマッチング法)のほか、定量法として内標準法(強度比法)又は標準添加法の適用もその有力な補正法となる。

5.2. イオン化干渉

イオン化干渉は、試料溶液中に高濃度の共存元素が存在する場合、それらの元素のイオン化により発生する電子により、プラズマ内の電子密度が増加し、イオン化率が変化することによる影響を指す。イオン化干渉に対する抑制法又は補正法は、基本的には5.1.物理干渉の場合と同様である。別に、光の観測方式、観測高さ、高周波出力及びキャリアーガス流量などの選択及び調節により、イオン化干渉の少ない測定条件を確保することができる。

5.3. 分光干渉

分光干渉は、分析対象元素の分析線に種々の発光線や連続スペクトルが重なり、分析結果に影響を及ぼすことを指す。分光干渉の原因とその補正につき、以下に示す。

5.3.1. 他の元素の発光線による干渉とその補正

この干渉は、試料溶液中に含まれる共存元素の発光線が分析対象元素の分析線に近接する波長を持つ場合に生じる。干渉の度合いは、分光器の分解能、二つの発光線の波長差及び強度比

によって決まる。この干渉を回避するためには、分光干渉を受けない別の分析線を選択する必要があるが、適当な分析線が得られない場合、分光干渉補正を行う必要がある。

元素間干渉補正は、分光干渉補正の一方である。あらかじめ既知濃度の二元素系又は多元素系の標準試料を用いて、分析線に及ぼす共存元素の影響を発光強度又は濃度の関数として測定しておけば、分析対象元素を測定するとき、共存元素を同時に測定することにより、分析線の発光強度又は濃度に対するその影響を推定することができる。別にマトリックスマッチング法又は分析対象元素の分析線に重なる共存元素のスペクトルを数学的にスペクトル分離する方法などがある。

5.3.2. バックグラウンドの増加による干渉とその補正

試料中に高濃度で含まれる元素の発光線によりバックグラウンドが増加し、分析対象元素の分析線の発光強度に影響を与える干渉をいう。この場合、次のような補正を行うことで、この影響を除去することができる。この補正法は、分析線の前後の波長位置におけるバックグラウンドの挙動から、分析線の波長位置でのバックグラウンドの大きさを推定し、これを差し引くことで分析対象元素による真の発光強度を求めようとする方法である。

なお、有機物試料の前処理が不十分な場合、試料溶液中のN、O、H、Cに起因する分子バンドスペクトル(NO、OH、NH、CHなど)が分析対象元素の分析線に近接し、干渉することがある。この場合、光の観測方式、観測高さ、高周波出力及びキャリアーガスの流量などの選択及び調節により、干渉の少ない測定条件を確保することができる。

6. 定性及び定量分析

6.1. 定性分析

6.1.1. 金属元素など、無機性不純物の確認又は同定

日本薬局方における原薬の確認試験においては、通例、スペクトル分析などにより、その特性を全体的に捉えて確認する手法が用いられる。別に分子中にC、H、O以外の元素、例えば、N、S、P、ハロゲン元素及び金属などの特異元素が含まれることが多いが、これらの存在がスペクトル分析などで確認できない場合、化学反応を利用して、個別にそれらの元素の含有を確認することとされている。本法は、窒素(N)を除くこれら特異元素の確認又は同定法の一つとして用いることができる。

試料溶液中に含まれる、これら特異元素由来の複数の発光線の波長及び相対的な発光強度が、標準溶液中に含まれるこれら特異元素の発光線の波長及び相対的な発光強度に一致するとき、これら特異元素の含有を確認することができる。なお、標準溶液に替えて、各装置に付属のライブラリー又は学術団体などにより提供される原子発光スペクトルの波長表などを利用することもできる。

6.1.2. プロファイル分析

試料中に不純物として混在が想定される金属触媒、無機元素及び安全性の観点より常時監視しておく必要のあるヒ素、鉛などの分析対象元素を定め、原薬の製造管理の一環として、これら分析対象となる無機性不純物のプロファイル分析を行うことができる。

各元素の分析線は、表1を参考に選択するものとするが、分光干渉などにより支障がある場合、各元素に固有な他の適当な発光線を用いることもできる。各元素標準溶液は、別途定められる各元素の許容限度値を考慮して、適切な濃度に調製するこ

ととする。ただし、複数元素標準溶液を調製する場合、共沈などが生じないことを、あらかじめ確認しておく必要がある。

分析対象元素の確認は、6.1.1.に従って行うこととし、別に、各元素の分析線における試料溶液及び標準溶液の発光強度の比より(1点検量法)、試料中の各元素の混在量を推定することができる。

6.2. 定量分析

試料中の無機性不純物の定量的評価は、一定時間の積分によって得られた発光強度から、通例、次のいずれかの方法により行う。

6.2.1. 検量線法

分析対象元素について、4種類以上の異なる濃度の検量線用標準溶液を調製する。この検量線用標準溶液を用い、分析線における発光強度と濃度との関係を作図し、検量線とする。この検量線を用いて発光強度に対応する試料溶液中の分析対象元素の濃度を求める。

6.2.2. 内標準法

一定濃度の内標準元素を含み、分析対象元素について、4種類以上の異なる濃度の検量線用標準溶液を調製する。内標準元素としては、通例、イットリウム(Y)が用いられる。この検量線用標準溶液を用い、内標準元素に対する分析対象元素の発光強度比と濃度との関係を作図し、検量線とする。試料溶液の調製に際しても、検量線用標準溶液中の濃度と同一となるように内標準元素を添加する。この検量線を用いて、内標準元素に対する分析対象元素の発光強度比に対応する試料溶液中の分析対象元素の濃度を求める。

なお、本法の適用にあたっては、添加する内標準元素が試料中に含まれないことを確認しておく必要がある。また、内標準元素としては、測定条件や溶液の液性などによる発光強度の変化が、分析対象元素と類似していること、及び分析線に対して分光干渉を生じない発光線を選択する必要がある。

6.2.3. 標準添加法

同量の試料溶液を4個以上とり、分析対象元素を添加しないもの、及び分析対象元素を3種類以上の異なる濃度で添加し、検量線用標準溶液を調製する。この検量線用標準溶液を用い、分析線における発光強度と濃度との関係を作図し、得られる回帰直線の横軸(濃度)切片より、試料溶液中の分析対象元素の濃度を求める。

ただし、この方法は、分光干渉がないか、又はバックグラウンド及び分光干渉が正しく補正され、かつ発光強度と濃度の関係が良好な直線性を保つ場合にのみ適用できる。

参考資料

- 1) 日本工業規格, 発光分光分析通則JIS K 0116(2003), 日本規格協会
- 2) US Pharmacopeia 31(2008), 〈730〉 PLASMA SPECTROCHEMISTRY
- 3) European Pharmacopeia 6.0 (2008), 2.2.57 INDUCTIVELY COUPLED PLASMA-ATOMIC EMISSION SPECTROMETRY
- 4) 日本分析化学会編, 分析化学データブック, pp.88-90(2004), 丸善
- 5) European Medicines Agency : *Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents* (2008)

G2. 物性関連

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に依存するが、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(kg/m^3)であり、通例、 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、及び開口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ー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、ピクノメーター法を規定している。

- A. ピクノメーター法による密度は、気体置換型ピクノメーターを用いて、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。ピクノメーター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、細かく粉碎された粉体のピクノメーター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てることができる。
- 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。

粉体の細かさの表示法

本表示法は、三薬局方での調和合意に基づき規定した表示法である。

粉体の細かさの表示法について規定する。ふるい分け法は粒子の大多数が75 μm より大きい場合に適しているが、より小さな粒子を含む試料であってもふるい分け法が検証されている場合には用いることができる。レーザー回折法も一般的に用いられる測定法であり、広い粒子径範囲に適用可能である。積算分布は分析用ふるい又は他の方法により測定され、粒子径については次のように表示される。

x_{90} : 積算ふるい下分布90%に相当する粒子径

x_{50} : メジアン径(50%の粒子がこの値より小さく、50%の粒子がこの値より大きい。)

x_{10} : 積算ふるい下分布10%に相当する粒子径

d も粒子径を表すのに用いられ、 d_{90} 、 d_{50} 、 d_{10} を使用することもできる。

下付き添字 r が粒度分布の基準を表すとして、積算ふるい下分布を基に $Q_r(x)$ を定義する。

$Q_r(x)$: 粒子径 x 以下の大きさを持つ粒子の積算分布割合

r	粒度分布の基準
0	個数
1	長さ
2	面積
3	体積

そこで、定義より： $x = x_{90}$ なら $Q_r(x) = 0.90$

$x = x_{50}$ なら $Q_r(x) = 0.50$

$x = x_{10}$ なら $Q_r(x) = 0.10$ となる。

次表の用語を用いることにより粉体の細かさを定性的に分類することもできる。

細かさによる粉体の分類

用語	$x_{50}(\mu\text{m})$	体積基準積算分布割合 $Q_3(x)$
粗い	> 355	$Q_3(355) < 0.50$
やや細かい	180~355	$Q_3(180) < 0.50$, $Q_3(355) \geq 0.50$
細かい	125~180	$Q_3(125) < 0.50$, $Q_3(180) \geq 0.50$
極めて細かい	≤ 125	$Q_3(125) \geq 0.50$

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。

製薬工業における粉体の広範囲な利用によって、粉体の流動性を評価するための種々の方法が考案されてきた。製剤に関する文献中には、粉体の流動性に関する種々の測定値を製造特性と関係づけようとする多数の論文が出されている。このような種々の試験法が開発されているのは当然である。なぜならば、粉体の挙動は多面的であるので、これが粉体の流動性を評価しようとする努力を面倒にしているからである。本項では、文献中で最も多く報告されている粉体の流動性の評価法について概説する。医薬品粉体の流動性を適切に評価できる単純で簡便な測定法はないが、本項では製剤開発の過程で有用であると思わ

れるいくつかの試験法の標準化について述べる。

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.圧縮度又はHausner比測定法」、「3.オリフィスからの流出速度測定法」、及び「4.せん断セル法」が汎用されている。また、これらの基本的測定法の各々について多数の変法が用いられているので、これらの試験法や変法の標準化が可能であれば好都合である。

この目標を意識しながら、以下に最もよく用いられている方法について述べる。実験的に考慮すべき重要な事項は同じであるので、測定法の標準化を推奨する。一般に、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、更に再現性がある程度が良く、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又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、多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、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きている。安息角は、粒子間摩擦、又は粒子間の運動に対する抵抗性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。本測定法では円錐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。これらの難点があるにもかかわらず、本測定法は製薬工業において利用され続けており、製造面での諸問題を予測する際の価値を示す多数の例が文献中に見られる。

安息角は、次項で述べる方法のいかににかかわらず、形成される堆積体が円錐状であると仮定した際の水平面に対する三次元的角度である。

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、二つの重要な実験的変数の扱いにより次のように分類される。

- (i) 粉体を流下させる漏斗の高さを基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。
- (ii) 堆積体が形成される基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。

- (i) 排出安息角：一定の直径を持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。
- (ii) 動的安息角：片面が透明で平らな面を持つ円筒内に粉体を入れ、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粗い表面仕上げとされている円筒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多少の違いはあるが、Carr¹⁾による分類(表1)は有用である。処方設計において40~50°の安息角を持つ試料であっても良好な結果が

得られることもあるが、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¹⁾

流動性の程度	架橋防止対策	安息角(°)
極めて良好		25~30
良好		31~35
やや良好	不要	36~40
普通	限界点架橋あり	41~45
やや不良	攪拌や振とうが必要	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、粉体の円錐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ている。

(i) 上方から落下してくる粉体の衝撃によって円錐の頂点がゆがむ。円錐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。

(ii) 円錐が形成される円板の性質が安息角に影響する。粉体層の上に円錐を形成させることができる“共通の基底部”を用いて円錐を形成させるのがよい。これは、円錐を形成させる粉体層を保持するための外縁部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。対称性のある円錐を注意深く形成させるために、円錐の高さに応じて漏斗の高さを変えるのが良い。この場合、漏斗が動くので、振動しないように注意する。円錐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2~4cmの位置に保つ。対称性のある円錐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。円錐の高さを測定することによって、次式から安息角 α 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きた。圧縮度及び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。

$$\text{圧縮度} = (V_0 - V_f) / V_0 \times 100$$

$$\text{Hausner比} = V_0 / V_f$$

圧縮度(%)とHausner比は、疎充てん時のかさ密度(ρ_{bulk})と

タップ密度(ρ_{tapped})の測定値を用いて、次式により求めることもできる。

$$\text{圧縮度} = (\rho_{\text{tapped}} - \rho_{\text{bulk}}) / \rho_{\text{tapped}} \times 100$$

$$\text{Hausner比} = \rho_{\text{tapped}} / \rho_{\text{bulk}}$$

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、圧密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¹⁾

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 ρ_{bulk} 、及び(4)タップ密度 ρ_{tapped} の測定に影響する、次のようなくつかの重要な点が指摘されている。

- (i) 用いたメスシリンダーの直径
- (ii) タップ密度を得るための粉体のタップ回数
- (iii) 試験に用いた粉体の質量
- (iv) 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

100gの試料を用いて250mL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見られる。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係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けつ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点は、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的に測定することができる(例えば、100g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0.1g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、高密度の試料では大きな測定値が得られる。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。容器から粉体が流出しやすくするためにバイブレーターを取り付けることもあるが、これは結果の解析を複雑にする。ロータリー式錠剤機の運転条件をより精密に再現するための振動式オリフィス装置が提案されている。粉体が流出する最小オリフィス径も確認することができる。

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。また文献の結果を比較することも困難である。

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、次のようなくつかの重要な点が指摘されている。

- (i) オリフィス径と形状
- (ii) 容器の材質(金属、ガラス、プラスチック)
- (iii) 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行うことができる。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。この形状では容器の壁面に沿った粉体ではなく、粉体層内での粉体の運動による流速を測定していることになる。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。

- (i) オリフィス径 > 粒子径の6倍
- (ii) 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。円錐の先端を切断したものも良いが、流出は粉体一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。流出速度は間欠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、瞬間的な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

より基本的な原理に基づいた粉体の流動性研究やホッパーの設計を進めようとする努力の中で、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制御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。これらの方法は、限界応力状態にあるホッパーや貯槽用容器のパラメーターを測定するのにうまく利用されている。

4.1. 基本的測定法

せん断セルの第一のタイプは、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、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、第二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。第三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、詳細については本項では触れない。粉体の流動性を評価する他の方法については、文献中で多くの変法が述べられている。一般にせん断セル法の大きな利点は、実験的に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

多種類のせん断セル装置や試験法からは豊富なデータが得られ、粉体の流動性を評価するのに極めて効果的に利用することができる。これらはホッパーや貯槽用容器のような装置を設計する際にも有用である。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.* 1965; 72: 163-168.

レーザー回折法による粒子径測定法

本測定法は、三業局方での調和合意に基づき規定した測定法である。

粒子径分布測定に用いられるレーザー回折法は、粒子が単色光の光束に曝された際に生じる回折パターンの解析に基づいている。歴史的には、初期のレーザー回折装置は小角散乱のみを用いていた。しかし、本法はその後、より広い角度範囲にわたるレーザー光散乱やフラウンホーファ近似及び異常回折のほか、ミー理論の適用をも含んでいるものにまでに拡大されてきた。

本法は単一粒子による散乱と一次粒子のクラスター、すなわち、アグロメレート(融解又は固結した粒子)又はアグリゲイト(附着性粒子の塊)による散乱を区別することはできない。ほとんどの粒子状試料はアグロメレート又はアグリゲイトを含んでおり、また、測定者は一般に一次粒子の粒子径分布に関心があるので、クラスターは、通例、測定前に一次粒子に分散される。

非球形粒子については、本法が光学モデルにおいて球形粒子であることを仮定しているため、球相当粒子径分布が得られる。その結果、得られた粒子径分布は、ほかの物理的原理(例えば、沈降、ふるい分け)に基づく方法によって得られた分布とは異なることがある。

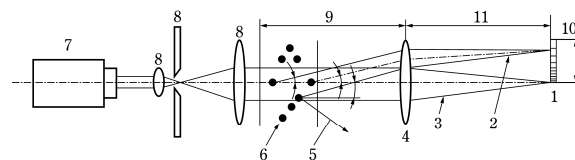
本参考情報は、角度に依存した光散乱パターンの解析による種々の分散系(例えば、粉体、スプレー、エアゾール、サスペンション、エマルション及び液中における気泡)の粒子径分布測定法について記載するものであり、特定の製品の粒子径を測定するための特定の要件を取り扱うものではない。

1. 原理

試料を適切な液体又は気体中に適正な濃度で分散させ、単色光(通例、レーザー光)ビームを横切るように通過させる。粒子によって種々の角度に散乱された光は、複数の素子を持つ検出器で測定される。散乱パターンは数値化され、次の解析のために記録される。これらの数値はその後、適切な光学モデルと数学的手法を用いて、離散的な粒子径区分ごとの体積分率を得るために変換され、体積基準の粒子径分布が得られる。

2. 装置

装置は電氣的ノイズ、機械的振動、温度の変動や湿度又は直接光によって影響を受けない環境に設置される。レーザー回折装置の構成の一例を図1に示すが、他の構成の装置を用いることもできる。



- 1: 吸光度(オプスキュレーション)検出器
2: 散乱光
3: 直射光
4: フーリエレンズ
5: レンズ4で集められない散乱光
6: 粒子集団
7: レーザー光源
8: ビーム調整部
9: レンズ4の有効距離
10: 複数の素子を持つ検出器
11: レンズ4の焦点距離

図1 レーザー回折装置の構成例

装置は、レーザー光源、光束処理用レンズ、試料測定部(又はセル)、フーリエレンズ及び散乱光パターン測定用の複数の素子を持つ検出器から成る。散乱光データを体積基準分布とこれに関係するデータ解析及び記録用に変換するためのデータ処理機能も必要である。

粒子は二つの位置でレーザービーム中へ置くことができる。通常、粒子は集光レンズの前、かつ有効距離内にある平行ビーム中に置かれる。いわゆる逆変換フーリエ光学系の場合には、粒子は集光レンズ後方の集光ビーム中に置かれる。通常の装置における利点は、試料の合理的な光路長がレンズの有効距離内で得られることである。逆変換フーリエ型の装置では光路長はごく短い、広角度で散乱光を測定できるので、サブミクロン領域の粒子が存在する場合には有用である。

入射光と分散された粒子群は相互に影響して、種々の角度で異なる光強度を持つ散乱パターンが生じる。直射光と散乱光から成る全角度の光強度分布は、1枚レンズ又は複数のレンズによって複数の素子を持つ検出器の上に集光される。これらのレンズにより、光束中にある粒子の位置に依存しない散乱パターンが生じる。したがって、連続的な角度の光強度分布は、一連の検出器素子上で離散的な空間強度分布に変換される。

測定された粒子群についての散乱パターンは、ランダムな相対的位置にある個々の単一散乱粒子から得られた散乱パターンの総和に等しいと仮定する。ここで、ごく限られた角度範囲の散乱光のみが、レンズ、すなわち検出器によって集光されることに注意しておかねばならない。

3. 測定法の予備的検討

レーザー回折による粒子径の測定では、用いる装置及び試料が試験条件(例えば、分散媒、試料分散体の調製法)の変動を制限できるように注意深く管理されていれば、サブミクロン領域においても再現性のあるデータを得ることができる。

レーザー回折法による粒子径測定は、これまでおおむね0.1 μm ~3mmの範囲にある粒子に限られてきた。レンズや装置設計における最近の進歩によって、最新の装置ではこの範囲外にまで測定対象が広がってきている。その用途に応じて、適切なバリデーションデータの裏付けがあれば、本法を適用することができる。

3.1. サンプルング

サンプルング法は、試料を代表するような部分を粒子径測定に必要な容量、採取するために適切な方法でなければならない。回転式縮分法や円錐四分法のような試料分割法を用いてもよい。

3.2. 分散法の評価

粒子径範囲と粒子形状を評価するために、測定対象となる試料につき、あらかじめ肉眼又は顕微鏡を用いて検査しておく。分散法は測定目的に合わせなければならない。すなわち、目的によっては、クラスターをできるだけ一次粒子に分散させる方がより好ましい場合もあれば、逆にクラスターをできるだけそのままの状態に保持しておくことが望ましい場合もある。この意味において、対象粒子は一次粒子又はクラスターのいずれかである。

測定法の確立にあたっては、粒子が粉碎されていないか、逆にいえば、粒子又はクラスターの分散が十分であるかをチェックしておくことが極めて重要である。これは、通例、分散エネルギーを変化させて、粒子径分布の変化をモニターすることによって行うことができる。試料が十分に分散されていて、粒子

が壊れにくい又は溶解しないときには、測定された粒子径分布の有意な変化は認められない。更に、晶析、粉碎の試料を調製する工程が変更された場合、本法の適用性については、例えば、顕微鏡によって比較することにより、検証しておかねばならない。

スプレー、エアゾールや液体中の気泡については、サンプルングや希釈を行うと一般に粒子径分布が変化するので、これらの濃度が適正であれば、直接に測定すべきである。

エマルション、ペースト、粉体など、他の分散系の場合、代表試料は適切な液体に分散することで得られる。クラスターを崩して分散を安定化するために、分散剤(湿潤剤、安定剤)や機械的な力(攪拌、超音波処理)がよく用いられる。これらの液体分散系については、光学的測定セル、通例、攪拌器と超音波発生器が付属した分散槽、ポンプ及び配管から構成される循環系が最もよく用いられる。ごく少量の試料しか用いることができない場合や特殊な分散液を用いる場合には、非循環性の攪拌セルが有用である。

機械的な力により粒子を分散させる適切な乾式の粉体用分散機を用いれば、乾燥粉体をエアゾールに変えることもできる。一般に、分散機は、圧縮気体のエネルギー又は真空との圧力差により粒子をエアゾールに分散させる。分散機中、エアゾールは測定領域を通過して、通例、粒子を捕集する真空ユニットの入口へ輸送される。しかし、自由流動性がある粗大粒子又は顆粒については、重力効果により、粒子の適度な分散を確保することができる。

試料の最大粒子径が装置の測定範囲を超える場合には、大きすぎる粒子はふるい分けによって除去できるが、この場合、除去した粒子の質量と百分率を記録しておく。しかし、あらかじめふるい分けした後は、別に証明することができなければ、その試料はもはや代表的ではないということに注意しておかねばならない。

3.3. 液体中での分散の最適化

粉体を分散するために用いる液体、界面活性剤及び分散剤は、以下の条件を満たしていなければならない。

- (i) レーザー光の波長において透明であり、基本的に気泡や粒子を含まないこと。
- (ii) 試料粒子とは異なる屈折率を有すること。
- (iii) 試料粒子に対して非溶媒であること(純粋な液体又はあらかじめろ過した飽和溶液)。
- (iv) 試料粒子の粒子径を変化させないこと(例えば、溶解性、溶解促進又は再結晶効果による)。
- (v) 安定な分散系が容易に得られること。
- (vi) 装置に用いられている部品(Oリング、ガスケット、配管など)との適合性がよいこと。
- (vii) 再循環、攪拌及びろ過を可能とするための適切な粘性を有すること。

界面活性剤や分散剤は、粒子をぬらし、分散を安定化するために、しばしば用いられる。試料が弱酸性及び弱塩基性物質である場合、分散液をそれぞれ、低pH又は高pHに緩衝化してみることが適切な分散剤の選択に役立つ。

目視又は顕微鏡観察により、分散液の特性につき、あらかじめ確かめておくことができる。十分に混合された貯蔵分散液から、試料を小分けすることもできる。このような貯蔵分散液は、例えば、ガラス棒、スパチュラ又はボルテックスミキサーを用

いて混合しながら、試料に液体を注加することによって調製する。貯蔵分散液の調製にあたっては、それから代表試料が確実に小分けできるように、また、大粒子の沈降が起らないように注意しなければならない。したがって、試料のペーストを調製するか、又は攪拌下で均一な懸濁状態を保持しながら、速やかにサンプリングを行う。

3.4. 気体中での分散の最適化

スプレーや乾燥粉体分散系では、油、水及び粒子状物質を含まない圧縮気体を用いる。圧縮気体中からこれらの異物を除去するために、フィルター付きの乾燥機を用いることができる。排出空気が測定を妨害しないよう、吸引部は測定場所から離しておかねばならない。

3.5. 濃度範囲の決定

検出器でのシグナル/ノイズ比が許容値以上となるために、分散体中の粒子濃度は最低水準以上でなければならない。同様に、多重散乱を避けるために、濃度は最高水準以下でなければならない。濃度範囲は、レーザー光のビーム幅、測定領域の光路長、粒子の光学的性質及び検出器素子の感度によって影響を受ける。

上記の因子を考慮して、いかなる試料についても、適切な濃度範囲を決定するためには、いくつかの異なる粒子濃度で測定を行わねばならない[注：装置が異なると、粒子濃度は、通例、異なるスケール及び名称で表される(例えば、吸光度(obscuration)、光学濃度、全質量に比例的な数値(proportional number of total mass))]

3.6. 測定時間の決定

測定時間、検出器の読取り時間及び頻度は、必要とされる測定精度に従って実験的に決定される。一般には、1回の測定時間内に、短い時間間隔で多数回の検出器のスキャン又はスイープが行われる。

3.7. 適正な光学モデルの選択

時にはほかの近似理論が散乱マトリックスの計算に適用されることもあるが、ほとんどの装置ではフラウンホーファ又はミーの理論を用いている。理論モデルの選択は、測定用途や試料に関する種々の仮定(粒子径、吸光度、屈折率、表面粗さ、結晶の配向性、混合物か否かなど)に依存する。屈折率の値(使用した波長に関する実数部と虚数部)が正確に判明していない場合には、フラウンホーファ近似や屈折率の実験的な推定値を用いたミー理論を用いることができる。前者は、単純でかつ屈折率の値を用いる必要がないという利点を持っている。これに対して後者は、通例、小さい粒子については偏りの少ない粒子径分布が得られる。例えば、かなりの量の透明な小粒子を含む試料についてフラウンホーファ・モデルを用いるときには、実際よりも多数の小粒子が計算されることになる。複素屈折率の実数部と虚数部に関して仮定された値のわずかな違いが、測定された粒子径分布に有意な差異を生じることもあるので、追跡可能な結果を得るためには、用いた屈折率の値を記録しておかねばならない。屈折率の虚数部の小さい値(約0.01~0.1*i*)は、粒子の表面粗さによる吸光度を補正するのによく用いられる。一般に、構造因子(例えば、形状、表面粗さ、空隙率)と同様に、試料の光学的性質は最終結果に影響するという点に注意しておかねばならない。

3.8. パリデーション

機器分析において、通常、ある操作手順の妥当性は、その特

異性、直線性、範囲、真度、精度及び頑健性を評価することにより検証される。レーザー回折による粒子径解析においては、試料中へ混入した異物を識別することはできないし、顕微鏡法による補完的な裏付けがなければ、分散粒子とそれらのアグロメレイトを識別することもできないので、分析法バリデーションにおいて定義されるような意味での特異性は適用できない。(濃度と反応強度の間の線形関係又は内挿のための数学的モデルを探ることは、粒子径解析には適用できない。線形性を評価するよりも、測定結果が有意に変化しない濃度範囲を定義することの方が、この方法ではむしろ必要である。)その範囲を超える濃度では多重散乱による誤差を生じるのに対して、その範囲を下回る濃度では低いシグナル/ノイズ比による誤差を生じる。この範囲は、ほとんどの場合、装置のハードウェアに依存する。測定の精度は、繰返し測定によって評価されるのに対して、真度は、装置の適切な適合性評価や顕微鏡法との比較によって確認すべきである。

要求される併行精度は、測定目的に依存するのに対して、本法で実際に達成できる併行精度は、主として試料特性(粉碎の有無、硬いか壊れやすいか、粒子径分布幅など)に依存する。試料の調製法が異なった場合の併行精度は、物質によってかなり変化する可能性があるため、ここでは、強制力のある形で限度値を設定することはできない。しかし、分布の中央値(例えば、 x_{50})について、相対標準偏差 $RSD(\%) \leq 10\%$ [$n=6$] のような、併行精度に関する許容基準を定めるようにするとよい。分布の両側における値(例えば、 x_{10} 及び x_{90})は、 $RSD \leq 15\%$ [$n=6$] のように許容基準はより緩和される。10 μm 以下の粒子では、これらの値は2倍とする必要がある。分散媒や分散力の選択と最適化に際して、頑健性を試験しておくのもよい。分散エネルギーの変化は粒子径分布の変化によってモニターしてもよい。

4. 測定

4.1. 測定前の注意事項

- (i) レーザーの直接光及び反射光を絶対に直視してはならない。
- (ii) 溶媒の引火又は粉塵爆発を防ぐために、すべての装置部品は接地しておくこと。
- (iii) 装置の設定状況(例えば、暖機運転、所要測定範囲とレンズ、レンズの有効距離、検出器の位置、直射日光が当たっていないこと)を点検すること。
- (iv) 湿式分散の場合には、気泡、液体の蒸発、分散液中のシュリーレン(schlieren)や他の不均一な状態を避けること。同様に、乾式分散の場合には粒子分散機からの不適切なマスフロー(mass-flow)や乱流を避けること。このような影響は誤った粒子径分布を与える原因となる。

4.2. 分散試料の光散乱の測定

装置の光学系の焦点及び軸調整を適切に行った後、試料測定の際と同じ方法を用いて、粒子を含まない分散媒について空試験を行わねばならない。バックグラウンド信号は、適正な閾値以下でなければならない。検出器のデータは、試料について得られたデータから後でそれらを差し引くために保存される。分散試料は確立された測定法に従って測定される。

各検出器素子については、信号の平均値を計算し、場合によっては標準偏差も求める。各検出器素子からの信号の大きさは、検出面積、光強度及び量子効率に依存する。レンズの焦点距離と共に、検出器素子の座標(大きさや位置)により各素子の散乱

角範囲が決まる。大多数の装置では散乱しない中心部のレーザービーム強度も測定している。空試験時の強度に対する分散試料の強度比は散乱光の割合、すなわち、粒子濃度を示す。

4.3. 散乱パターンの粒子径分布への変換

この逆演算のステップは、ある粒子径分布に関する散乱パターンの計算の逆である。ほとんどのアルゴリズムは球形粒子による散乱について数学的解析を行っているので、粒子を球形と仮定することは、特に重要である。更に、測定されたデータは、常にいくらかのランダム誤差と系統誤差を含んでおり、これらが粒子径分布の信頼性を低下させることがある。このため、市販装置において利用できるいくつかの数学的手法が開発されている。これらの手法は、散乱パターンの測定値と計算値の間の加重偏差(例えば、最小二乗法)、いくつかの制約条件(例えば、粒子量は負としないこと)、粒子径分布曲線の平滑化のいずれか又はすべてを含んでいる。

用いたアルゴリズムは装置の銘柄や機種ごとに特有のものである。装置間でアルゴリズムが異なると、計算された粒子径分布に差異を生じることがある。

4.4. 繰返し回数

個々の試料調製ごとに必要な繰返し測定回数は、要求される測定精度に依存する。ある物質について、特異的な測定法がある場合、この繰返し回数を定めておくことが推奨される。

5. 結果の記録

粒子径分布のデータは、通例、ふるい下積算分布及び/又は体積基準積算密度分布として記録する。粒子径を表すのに記号 x を用い、粒子径は体積相当球の直径として定義する。 $Q3(x)$ は粒子径 x におけるふるい下体積分率を表す。図示する場合には、 x を横軸に、従属変数である $Q3(x)$ を縦軸にしてプロットする。最も一般的な特性値は、粒子径分布曲線から内挿によって計算される。繁用されているものは、積算ふるい下値で 10%、50%、90% における粒子径(それぞれ、 x_{10} 、 x_{50} 、 x_{90} として表示)である。 x_{50} はメジアン径として知られている。記号 d も粒子径を表すのに広く用いられているので、 x の代わりに d を用いてもよい。

更に、試料、試料の調製法、分散条件、セルの種類に関する十分な情報も得ておかねばならない。測定結果は、装置、データ解析用プログラム、用いた光学モデルに依存するので、これらの詳細についても示しておかねばならない。

6. 装置の性能管理

装置と試料に応じて、装置の性能評価を適切な頻度で行う。

6.1. 校正

レーザー回折システムは理想化された粒子特性を仮定してはいるものの、レーザー光散乱の基本的原理に基づいている。したがって、厳密な意味での校正は必要ではない。しかし、それでも装置が正しく稼働していることを確認しておくことは必要である。これは、社会的に広く用いられ、認証されている標準物質を用いることによって行うことができる。これにより、試料の採取と分散、測定部への輸送、測定及び逆演算処理を含めて、全体の測定手順をチェックすることができる。また、全体の操作手順が十分に記述されていないとしない。

認証された標準物質としては、粒子径分布が既知の球形粒子であることが望ましい。認証された標準物質の粒子径は、絶対的な方法により、質量基準粒子径分布として保証されていなければならない。また、可能ならば、合意された詳細な操作手順

に従って用いられねばならない。ミー理論をデータ解析に用いる場合は、粒子の複素屈折率の実数部と虚数部が示されていないとしない。粒子密度がすべての粒子径区分について同一であれば、体積基準粒子径分布は、質量基準粒子径分布と同一の表示となる。

標準物質について、少なくとも3回の繰返し測定から得られた x_{50} の平均値をその保証値と比較するとき、保証範囲からの逸脱が3%以下であれば、レーザー回折装置は適切に稼働しているものとみなす。また、 x_{10} と x_{90} に関する平均値は、保証範囲からの逸脱が5%を超えないものとする。なお、10 μm 以下の粒子については、これらの値はいずれも2倍とする必要がある。

標準物質としては、球形粒子を用いることが望ましいが、非球形粒子を用いてもよい。これらの粒子は、認証値を有するか、又は合意された詳細な操作手順に従ってレーザー回折法から得られた代表値を有することが望ましい。レーザー回折法以外の方法で得られた参照値(粒子径)と比較するとき、かなりのずれが生じることがある。このずれは、粒子径測定法の測定原理が異なると、同じ非球形粒子であっても球相当径(sphere-equivalent diameters)が異なることに起因する。

認証された標準物質を用いることが望ましいが、物理的性質が明確な他の標準物質を用いてもよい。これらは、高品位で一定の組成と粒子径分布を有する物質であり、それらの粒子径分布は経時的な変化がないことが証明されている。測定結果は、標準物質についてあらかじめ測定されたデータと同一の精度で一致しなければならない。

6.2. システムの適合性評価

装置の校正に加えて、装置の性能評価を定期的に又はできるだけ頻繁に実施しなければならない。この性能評価は、前項で述べた適切な標準物質を用いて行うことができる。

システムの適合性評価は、装置、電子工学系、ソフトウェア及び解析操作が、一体化したシステムを構成していることから、システムとして評価する必要がある。このため、試料の採取、分散、測定部への試料の輸送、測定と逆演算手順を含めて、操作手順の全体が検証されることになる。したがって、全体の操作手順が十分に記述されていることが極めて重要である。

医薬品各条中に別に規定されるもののほか、レーザー回折装置の応答は、標準物質の x_{50} につき、保証範囲からの逸脱が10%以内であれば、レーザー回折装置は正常に稼働しているものとみなす。また、分布の両側における値(例えば、 x_{10} 及び x_{90})についても評価する場合には、これらの値の保証範囲からの逸脱は、15%を超えてはならない。ただし、10 μm 以下の粒子については、これらの値は、2倍として考える。

注1: 装置の校正については、「6.1.校正」においてより厳密な条件が定められている。

注2: 本測定法はISO13320-1(1999)及び9276-1(1998)に準拠したものである。

G3. 生物薬品関連

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る。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、校正にあたっては、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1nmol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。日常的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)分析を繰り返す。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ほうがよい。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 α -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、ニトロチロシン又は α -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、1mol/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の一部は破壊され、メチオニンは酸化され、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(0.0267kPa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始めるが、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シ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6mol/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 μ g当たり加水分解液200 μ 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°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(0.0267kPa以下)にして、約110°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 2.5mol/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 μ 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 μ 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0.0067kPa)下で熔封し、加水分解液を気化させる。これを170~185°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7mol/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 μ gを試料管中で乾燥する。この試料管を加水分解液約200 μ 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0.0067kPa)下で密封してチオグリコール酸を気化させ、166°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。用時製する。

操作法 試料たん白質又はペプチドをギ酸20 μ Lに溶かし、50°Cで5分間加熱した後、酸化液100 μ 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シンの修飾が起こる。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6mol/L塩酸にアジ化ナトリウムを最終濃度0.2w/v%になるように加える。フェノールはチロシ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°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よりもチロシ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6mol/L塩酸にジメチルスルホキシドを最終濃度2vol%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°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、1~8mol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、チロシ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 μ L、4-ビニルピリジン16.7 μ L、トリプチルホスフィン16.7 μ L及び水83.3 μ 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 μ 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0.0067kPa)下で密封し、約100°Cで5分間放置する。次に、加水分解管を取り出し、減圧デシケーター中で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1~8mol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 α -アミノ基及びリシンの ϵ -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: 4mmol/Lエチレンジアミン四酢酸二ナトリウムを含むpH8.5の1mol/Lトリス緩衝液、原液B: 8mol/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、6mol/L塩酸グアニジンを含む0.25mol/Lトリス緩衝液とする。

操作法 試料約10 μ gを還元液50 μ Lに溶かし、原液C約2.5 μ 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 μ 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)1mL当たりヨードアセタミド100mg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 μ Lに溶かし、原液C約2.5 μ 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20nmol当たり100mmol/Lヨードアセタミド溶液5 μ 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0.2mol/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 μ gを加水分解管に入れ、還元液5 μ Lを加える。これに2-プロパノール10 μ 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：10mmol/Lトリフルオロ酢酸溶液、溶液B：5mol/L塩酸グアニジン及び10mmol/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 μ gをとり、溶液A又は溶液B 2mL及び溶液C 2mLを加え、減圧下で加水分解管を密封する。これを暗所で60 $^{\circ}$ 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シンとは分離しない。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、チロシ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 α -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 μ 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-ヒドロキシスクシンイミジルカルバメイト、 α -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-オキサー-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 μ 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ほう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Li⁺を基本とした陽イオン交換系を利用し、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て行われる。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570nm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440nm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440nmと570nm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10pmolであるが、プロリンでは約50pmolである。20pmolから500pmol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 μ 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。 α -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348nm、蛍光波長450nmで測定する。

検出限界はほとんどのアミノ酸誘導体で数10pmolのレベルである。数pmolから数10nmol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500ng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245nm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吸光度計で検出し、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で行う。カラムから溶出したPTC-アミノ酸は波長254nmで検出する。

検出限界はほとんどのアミノ酸誘導体で1pmolである。20pmolから500pmol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500ng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250nm、蛍光波長395nm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40~320fmolであり、システインの検出限界は約800fmolである。2.5~200 μ 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30ng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はそれ自身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348nm、蛍光波長450nmで測定する。

検出限界は50fmol以下といわれているが、実際の分析における限界は1pmol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ンクロリド(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436nm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436nm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、「たん白質の加水分解」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、「たん白質の加水分解」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シンは、 α -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。ニトロチロシ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1pmolである。2~5pmol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10~30ng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、緩和な条件下で進行し、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260nm、蛍光波長を313nm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 μ 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-フルオロー-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。 ϵ -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480nm、蛍光波長を530nm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のほうが都合がよいかもしいない。各アミノ酸の検出限界は約10fmolである。最終の標識反応溶液中に約1.5 μ 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。セリンとト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(0.0267kPa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。

$$100r_U / r$$

r_U : 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(μ 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や質量分析でわかれば、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(μg)

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、リシン、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。

$$100m / ms$$

m : アミノ酸の実測値(アミノ酸残基当たりのnmol)

ms : 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。

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が可能であるが、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ほう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、たん白質のみか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、みかけの分子量はポリペプチドの質量を反映してはいない。

2.1. 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)など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帰帰により求めることができる。

2.2. 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

4.1. ゲル形成カセットの組立て

ガラス板2枚(サイズ:例えば10cm×8cm)、ポリテトラフルオロエチレン製サンプルコウム、スペーサー2個及びシリコーンゴム管(直径:例えば0.6mm×35cm)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。スペ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。このスペーサーをガラス板の両短端側に端から2mm離し、更にゲルの底部に相当する長端側の端から2mm離れた位置に取り付ける。次に片方のスペ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。注意しながらスペ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。

4.2. 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。

4.2.1. 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当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 μ 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1cm)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のせる。これを室温で垂直に放置してゲルを重合させる。

4.2.2. 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 μ 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。

4.3. 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みぞをゆすぎ, 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みぞをまっすぐに直す。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良い。緩衝液系の不連続性が壊れるので, 試料液などを添加する前に予備泳動を行ってはならない。試料など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みぞを注意してゆすぎ。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みぞに添加する。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はずし, ガラス板を取り除く。スペーサーを取り除き, 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 μ 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, 10~100ng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。

5.1. 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。2~3g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中に入れると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。

5.2. 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1vol%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2~3mL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ータン白質であるプロモフェノールブルーの位置に印を付ける。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先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ータン白質の移動距離で割る。このようにして得られた移動距離はたん白質の(マーカータン白質に対する)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 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)

分子量マーカータン白質の先端がマーカータン白質の移動距離の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。

10. 試薬・試液

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

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

(iii) 固定試液：メタノール250mLにホルムアルデヒド液

0.27mL及び水を加えて500mLとする。

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

(v) 脱色試液：水/メタノール/酢酸(100)混液(5 : 4 : 1)。

(vi) 停止試液：酢酸(100)10mLに水を加えて100mLとする。

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

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							
		5mL	10mL	15mL	20mL	25mL	30mL	40mL	50mL
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 ^{*1}	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	8.0	10.0
	1.5mol/Lトリス溶液(pH8.8) ^{*2}	1.3	2.5	3.8	5.0	6.3	7.5	10.0	12.5
	100g/L SDS ^{*3}	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	100g/L APS ^{*4}	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	TEMED ^{*5}	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 ^{*1}	1.3	2.7	4.0	5.3	6.7	8.0	10.7	13.3
	1.5mol/Lトリス溶液(pH8.8) ^{*2}	1.3	2.5	3.8	5.0	6.3	7.5	10.0	12.5
	100g/L SDS ^{*3}	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	100g/L APS ^{*4}	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	TEMED ^{*5}	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 ^{*1}	1.7	3.3	5.0	6.7	8.3	10.0	13.3	16.7
	1.5mol/Lトリス溶液(pH8.8) ^{*2}	1.3	2.5	3.8	5.0	6.3	7.5	10.0	12.5
	100g/L SDS ^{*3}	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	100g/L APS ^{*4}	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	TEMED ^{*5}	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 ^{*1}	2.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	16.0	20.0
	1.5mol/Lトリス溶液(pH8.8) ^{*2}	1.3	2.5	3.8	5.0	6.3	7.5	10.0	12.5
	100g/L SDS ^{*3}	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	100g/L APS ^{*4}	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	TEMED ^{*5}	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 ^{*1}	2.3	4.6	7.0	9.3	11.6	13.9	18.6	23.2
	1.5mol/Lトリス溶液(pH8.8) ^{*2}	1.2	2.5	3.6	5.0	6.3	7.5	10.0	12.5
	100g/L SDS ^{*3}	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	100g/L APS ^{*4}	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	TEMED ^{*5}	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 ^{*1}	2.5	5.0	7.5	10.0	12.5	15.0	20.0	25.0
	1.5mol/Lトリス溶液(pH8.8) ^{*2}	1.3	2.5	3.8	5.0	6.3	7.5	10.0	12.5
	100g/L SDS ^{*3}	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	100g/L APS ^{*4}	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	TEMED ^{*5}	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 1.5mol/Lトリス溶液(pH8.8)：1.5mol/Lトリス塩酸塩緩衝液，pH8.8

*3 100g/L SDS：100g/Lドデシル硫酸ナトリウム溶液

*4 100g/L APS：100g/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							
	1mL	2mL	3mL	4mL	5mL	6mL	8mL	10mL
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 ^{*1}	0.17	0.33	0.5	0.67	0.83	1.0	1.3	1.7
1.0mol/Lトリス溶液(pH6.8) ^{*2}	0.13	0.25	0.38	0.5	0.63	0.75	1.0	1.25
100g/L SDS ^{*3}	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05	0.06	0.08	0.1
100g/L APS ^{*4}	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05	0.06	0.08	0.1
TEMED ^{*5}	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 1.0mol/Lトリス溶液(pH6.8)：1mol/Lトリス塩酸塩緩衝液，pH6.8

*3 100g/L SDS：100g/Lドデシル硫酸ナトリウム溶液

*4 100g/L APS：100g/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

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 μ_{ep} は試料の特性(電荷、分子の大きさ)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

η ：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 μ_{eo} により決まる。電気浸透速度 v_{eo} は次式により与えられる：

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

ϵ ：緩衝液の誘電率

ζ ：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、pH3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ん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、泳動液槽の水位差なども、ゾーンの広がり原因となりうる。

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。

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

μ_{epa} 及び μ_{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、電源に接続した一對の電極(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(通常熔融石英製)。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に異なる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持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見られ、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。

- (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の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入量も変化するため、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で、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、その分離度是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(α -, β -, γ -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ほかの因子として、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。通常ゲルは溶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(SDS)を含み、試料を導入する前にSDS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。非還元的条件の分析(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(「1.キャピラリーゾーン電気泳動法」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の効果を有する。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気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ない。

(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が変化することによっ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(dpH/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($-d\mu/dpH$)から ΔpI により表すことができる。

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

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300~1000V/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、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、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、両性イオン緩衝剤など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(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、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

α : 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かかわる。

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媒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SN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SN比3以上及び10以上に相当する。SN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。

たん白質定量法

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定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、主としてチロシン及びトリプトファンにより、波長280nm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280nm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シ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、1mL当たり0.2～2mg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280nm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(250～300nm)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280nmの吸光度を算出するには、試料溶液につき、波長320nm、325nm、330nm、335nm、340nm、345nm及び350nm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280nmにおける光散乱による吸光度を求める。波長280nm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 μ m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750nm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シ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すいため、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^{※1}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、1mL当たり5～100 μ 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pH10～10.5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100mg及び酒石酸ナトリウム二水和物200mgを水に溶かして50mLとし、A液とする。無水炭酸ナトリウム10gを水に溶かして50mL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5gを水に溶かして100mL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。

希フォリン試液 フォリン試液10mLに水50mL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1mLにアルカリ性銅試液1mLを加えて混和し、室温で10分間放置する。各液に希フォリン試液0.5mL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750nm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。

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

トリクロロ酢酸試液 トリクロロ酢酸72gを水に溶かし、100mLとする。

操作法 試料たん白質溶液1mLにデオキシコール酸ナトリウム試液0.1mLを加え、攪拌機を用いて混和する。室温で10分間放置した後、トリクロロ酢酸試液0.1mL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1mL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470nmから595nm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シ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、1mL当たり100µg～1mg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^{※2} 100mgをエタノール(95)50mL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100mLを加え、水を加えて1000mL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100µLにクーマシー試液5mL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595nm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 (ピシンコニン酸法)

本法は一般にピシンコニン酸(BCA)法とよばれる方法で、たん白質が銅II(Cu²⁺)イオンを銅I(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(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、1mL当たり10～1200µg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

BCA試液 ピシンコニン酸10g、炭酸ナトリウム一水和物20g、酒石酸ナトリウム二水和物1.6g、水酸化ナトリウム4g及び炭酸水素ナトリウム9.5gを水に溶かし、必要なら水酸化ナトリウム又は炭酸水素ナトリウムを加えてpH11.25に調整した後、水を加えて1000mLとする。

硫酸銅試液 硫酸銅(II)五水和物2gを水に溶かし、50mLとする。

銅・BCA試液 硫酸銅試液1mLとBCA試液50mLを混和する。

操作法 標準溶液、試料溶液及び対照液、各0.1mLに銅・BCA試液2mLを加え、混和する。これらの液を37℃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562nm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(Cu²⁺)イオンが反応し、波長545nm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、1mL当たり0.5～10mg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3.46gを水10mLに溶かし、

必要ならば加温して溶かした後、放置冷却する(A液)。クエン酸三ナトリウム二水和物34.6g及び無水炭酸ナトリウム20.0gを水80mLに溶かし、必要ならば加温して溶かした後、放置冷却する(B液)。A液及びB液を混和し、水を加えて200mL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℃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545nm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0.5mol/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のほう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500µg/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末端アミノ酸やリシン残基のε-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α-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、1mL当たり10～200µg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61.83gを水に溶かし、水酸化カリウムを加えてpH10.4に調整した後、水を加えて1000mLとする。

OPA試液原液 o-フタルアルデヒド120mgをメタノール1.5mLに溶かし、ホウ酸緩衝液100mL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0.6mLを加える。室温で3週間安定である。

OPA試液 OPA試液原液5mLに2-メルカプトエタノール15µL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pH8.0～10.5に調整する。試料溶液及び各標準溶液10µLをOPA試液100µLと混和し、室温で15分間放置した後、0.5mol/L水酸化ナトリウム試液3mL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340nm、蛍光波長440～455nm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℃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_x)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(O₃)と混和して二酸化窒素ラジカル(NO₂・)とし、それが減衰するときに発する光をケミルミネッ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。

◆※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。

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等電点の違いを利用してたん白質を分離でき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荷電が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)”とよぶ。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(ΔpI)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、pH値0.02以上異なる等電点を持った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、pH値約0.001以上異なる等電点を持った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等電点電気泳動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。2500V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30W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。

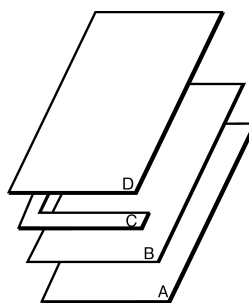
白金電極が付いたプラスチック製カバー。各電極はそれぞれ陽極液及び陰極液で浸された適当な幅、長さ及び厚さの紙芯でゲルと接続される。

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)、一つ以上のスペーサー(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29.1g及び N,N' -メチレンビスアクリルアミド0.9gを水100mL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、スペーサーを置き、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%ペルオキシ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

型枠を外し、冷却した支持板を適当な液体2~3mL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10mm×5mm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のせる。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分間穏やかに振とうした後、固定液を除き、“脱色液”200mLを加えて1時間、振とうする。脱色液を捨て、“クーマシー染色試液”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中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(0.2mm)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入れ
- (8) 自動装置の使用
- (9) カンテンゲルの使用

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(3mol/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、8mol/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は、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くとpH勾配が崩れて「pHドリフト(陰極流)」とよ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、電氣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℃)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35g及びトリクロロ酢酸100gに水を加えて溶かし、1000mL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 125mgを水/メタノール/酢酸(100)混液(5:4:1)100mL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)◆

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、安全性など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・安全性などの確保は、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事が期待される。

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策

日本薬局方生物薬品には、ほ乳類などの生体組織や体液(尿、血液など)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方策には、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、ウイルスの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、生物薬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.で示した日局生物薬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共に、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。日局生物薬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薬品はもとより、将来収載される可能性のあるすべての生物薬品、すなわち生体組織や尿などの体液に由来する生物薬品、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的留意事項及び各論を盛り込んでいる(表1)。

表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参考情報に含まれる事項

I	はじめに
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.	日局生物薬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かかわる留意事項
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かかわる測定法
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

ほ乳類などの生体組織や体液に由来する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

ヒト又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あたって、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的に安定供給し、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かかわる安全性(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)にかか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ことの本質を考えれば、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持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、活用にあ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。

このような背景の下、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又は動物、組織や体液、製造過程に使用する試薬、資材、添加物など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免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くし、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のせて評価しやすく、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、不可避免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しれない‘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いままでもないが、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しれない‘おそれ’がある」として、「危険である」とするのはではなく、“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、エンベロープを有するウイルス又は有しないウイルス、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こ

とであれば、核酸の種類、エンベロープの有無、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て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り、“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・化学的性質を持つ未知ウイルスが存在するかもし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し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しれない‘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見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しれない‘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には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、グリセリンなどのような比較的分子の化合物や、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ので、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白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付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、尿等であってもブルー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持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)、ヒトパルボウイルスB19、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、体液などを原材料・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などを用いる場合には、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白質性医薬品の場合、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)培養など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)目的たん白質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、試験の実施にあ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は否定できないので、これらを念頭に置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ること、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一つは、原材料など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、原材料など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

現在日局に記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、ウマなどより得ている。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、尿や乳汁など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しれない。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)由来の原材料などや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などを使用することである。使用する原材料などと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、ウマなどの血漿や各種組織より、ヘパ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するの情報やマスター・セル・バンクの基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いうまでもない。

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つては、健康なヒトから得た体液など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つては、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)など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つ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)など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、体液など、又はプールした原材料(医薬品製造のための直接の基材)のレベルなど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と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・ビトロ細胞培養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の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かかわる留意事項

ヒトあるいは動物由来の組織、体液など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など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など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、製造環境の整備などを行う必要がある。

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℃、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℃、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(15~50nm)処理、④酸性処理、⑤放射線処理(γ線照射など)、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、などがある。

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)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

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)	◎	◎	◎	◎	
ウェッセルズブロンウイルス(Wesselsbron virus)			◎		
口蹄疫ウイルス(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)		◎			
ブタ繁殖呼吸器病症候群ウイルス(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)		◎			
ブタパルボウイルス(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)	◎				

薬など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

5.1.(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又はその可能性が高いウイルスについて、既に4.2.(2)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)など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での試験も通常一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ときには、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さず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み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あたっては、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、医薬品など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. 中間原料などの受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、体液など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、原材料など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、原材料など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、本文書に沿い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など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など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)による検査など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、体液など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うことは、原材料など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下、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、評価することによりよい。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。

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	エンペロープ	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)	ベジクロウイルス属 (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)	C型オンコウイルス属 (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Sabin 1型 (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型 (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
パルボウイルス(ウシ, ブタ) (Parvovirus : canine, porcine)	パルボウイルス科 (Parvo)	パルボウイルス属 (Parvovirus)	イヌ ブタ	DNA	無	18～24	正20面体	高

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、ウイルスの選択にあたっては、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いよい。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、生物製品の起源・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1L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製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で行う必要がある。その際のウイルス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、たん白質濃度、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、實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(目的たん白質など)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など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、目的たん白質など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℃、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など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などにおいては、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かかわらず、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などの分離工程で、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。カラムなど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(ウイルス感染力：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スクリアランス指数は、これら各製造段階でのウイルス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スクリアランス指数及び総ウイルス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。

齧歯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など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、医薬品製造基材など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・医薬品製造基材など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。精製工程全体を通して評価した場合、1回の臨床投与量に相当する原材料・医薬品製造基材など中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、医薬品製造基材などにウイルスの存在が推定されるというケースは、齧歯類の

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・医薬品製造基材などは、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.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。工程のウイルススクリアランス指数の妥当性は、医薬品製造基材など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て考察する必要がある。更に補足的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

ウイルススクリアランス試験の結果を解釈するにあたって、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、製造工程中において、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置き、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など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しれない。

(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

ら見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わけではない。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かか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あ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、統計学的评价の対象となる。

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

生産工程又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かかわる測定法

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。定量法としてはプラーク法などがある。プラーク法では1プラークが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ブールされた原材料・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の採用にあたっては、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、プライマーなど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かか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すること。

おわりに

初めに述べたように、日局収載医薬品の品質・安全性などの確保は、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な方法、考え方で日局収載医薬品の品質・安全性などの確保を図るべきとの考え方にも基づいている。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、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見れば、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しれない。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。

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・外用医薬品などについて、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など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など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、それを基に製造した医薬品にウイルスなど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って、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など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」が最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、ウイルスなど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)」に基づき、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ことから、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などを考慮して、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B19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など)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。そのほか、「梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌など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」、「認知症(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、問診などの診断を行うと共に、輸血、移植医療を受けた経験の有無など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、感染症など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あたっては、検査項目、検査方法などにより、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、ウイルスなど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つては、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など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など、適切な試験を行い確認すべきである。

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(specific pathogen-free: SPF)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など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など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、細胞など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など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などの評価は、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、徹底的なウイルスなど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的用途、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ではなく、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細胞など)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など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ほう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などに関し

て安全性を保証するにはおのずと限界がある。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など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様粒子の存在が知られているが、二重三重に安全性が確保されているのは精製段階などで適切な不活化・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など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など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、原料にウイルスなど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などで適切な不活化・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など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、動物由来感染症など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。

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法のみ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ほか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℃で、24時間を超える場合は-60℃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ほかの培地でもよい。

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* ATCC 15531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* ATCC 23714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、適切に管理された継代数の低いもので、100CFU(コロニー形成単位)以下又は100CCU(色調変化単位)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)0.2mL以上を、プレートに均等に広がるように接種する。カンテン平板培地は1検体当たり2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、5～10%の炭酸ガスを含む窒素ガス中(微好気的条件)で、適切な湿度のもと、36±1℃で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)10mL以上を、100mL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1本以上とし、36±1℃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。マイコプラズマ発育阻止因子の測定は、生物学的製剤基準に記載されているマイコプラズマ発育阻止活性の試験を参考にできる。

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0.2mL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は微好気的条件下で、36±1℃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100CFU以下又は100CCU以下の*M. hyorhinis*(ATCC 29052, ATCC 17981又は同等の種又は株)及び*M. orale*(ATCC 23714又は同等の種又は株)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、公的又は適当と認められた機関より入手後適切に管理された継代数の低いものにつき、接種単位をあらかじめ設定した上で使用しなければならない。細胞は適当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、一日増殖させる。この培養ディッシュ2枚以上に試験検体(細胞培養上清)1mL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置く。陽性対照には、例えば*M. hyorhinis*(ATCC 29052, ATCC 17981又は同等の種又は株)及び*M. orale*(ATCC 23714又は同等の種又は株)100CFU以下又は100CCU以下を使用する。

細胞は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。

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鏡検する。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35mm)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1mL当たり 1×10^4 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2mL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、 $36\pm 1^{\circ}\text{C}$ で一日培養する。

4) 培地を新鮮な培地2mLと交換した後、試験検体(細胞培養上清)0.5mL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*(ATCC 29052, ATCC 17981又は同等の種又は株)及び*M. orale*(ATCC 23714又は同等の種又は株)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 $36\pm 1^{\circ}\text{C}$ 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)2mL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2mLを加え、ディッシュにふたをして室温で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2mL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100CFU以下又は100CCU以下の*M. hyorhinis*(ATCC 29052, ATCC 17981又は同等の種又は株)]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、紫外線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ペ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(必要ならばVero細胞により継代する)600 μ 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(10mmol/Lトリス塩酸(pH8.0), 1mmol/L EDTA)を飽和したフェノールを加え、混合する。

2) 室温で15000rpm, 5分間遠心する。

3) 上清400 μ Lを別のチューブに移し、3mol/L酢酸ナトリウム10 μ Lを加える。

4) エタノール(95)1mL(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15000rpm, 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 μ Lで1~2回洗浄し、洗液はピペットで除去する。4 $^{\circ}$ Cで15000rpm, 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 μ 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 μ Lずつ分注する。

2) 調製したテンプレートより10 μ Lをとり, 1段目のPCR反応液(90 μ L)を入れたチューブ1本ずつに加える。

3) 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 μ 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 μ L)をとり, 2段目のPCR反応液(99 μ L)を入れたチューブ1本ずつに加える。

3) 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 μ L)を, 泳動の先端を確認するための適当な色素液(2 μ 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)TGGAAT-3'

R1 : 5'-CTTC(A/T)TCGACTT(C/T)CAGACCAAGG-CAT-3'

インナープライマー

F2 : 5'-GTG(G/C)GG(A/C)TGGATCACCTCT-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1.25mol)	16 μ L	16 μ L
プライマー(10pmol/ μ L)	F1 2 μ L	F2 2 μ L
プライマー(10pmol/ μ L)	R1 2 μ L	R2 2 μ L
耐熱性DNAポリメラーゼ(1U/ μ L)	2 μ L	2 μ L

反応緩衝液

25mmol/L塩化マグネシウム	8 μ L	8 μ L
10倍緩衝液*	10 μ L	10 μ L
滅菌精製水	50 μ L	59 μ 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(pH8.4)	100mmol/L
塩化カリウム	500mmol/L
塩化マグネシウム	20mmol/L
ゼラチン	0.1g/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35mm)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(1×10^4 細胞/mL)を2mLずつ加え, 5%炭酸ガスを含む空气中, $36 \pm 1^{\circ}$ 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)0.5mL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100CFU以下又は100CCU以下の*M. hyorhinis*(ATCC 29052, ATCC 17981又は同等の種又は株)]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, $36 \pm 1^{\circ}$ Cで3~6日間培養する。

ペプチド及びたん白質の質量分析

質量分析(以下「MS」という)は, 分子をイオン化させ, 質量(m)を電荷数(z)で割った m/z に応じてイオンを分離し, 検出する方法である。測定結果は, イオンの m/z をx軸に, それに対する信号の相対強度をy軸に示したマススペクトルとして示される。イオンの m/z と z より, 分子の質量を求めることができる。タンデム質量分析(以下「MS/MS」という)は, 一段階目の分析部で選択した前駆イオンを解離させ, 生じたプロダクトイオンを二段階目の分析部で分離し, 検出する手法である。観測したプロダクトイオンの m/z により, 構造の確認や推定を行うことができる。質量分析で得られる情報は定性的であるが, 定量にも利用される。MS並びにMS/MSは, ペプチド及びたん白質分子の質量の測定並びにアミノ酸配列の確認及び翻訳後修飾の確認などに利用できることから, ペプチド及びたん白質性医薬品の確認試験などに用いられる。

1. 装置

質量分析計は, イオン源, 分析部, 検出部及びデータ処理部からなる(図1)。イオン源は, 導入された試料をイオン化する部位であり, ペプチド及びたん白質のイオン化には主に, マト

リックス支援レーザー脱離イオン化法(MALDI: Matrix-assisted laser desorption/ionization)及びエレクトロスプレーイオン化法(ESI: Electrospray ionization)が用いられる。分析部は、生成したイオンを m/z に応じて分離する部位であり、主に四重極型、飛行時間型、イオントラップ型及びフーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴型などが用いられる。検出部は、分離されたイオンを信号として検出する部位であり、検出された信号は、データ処理部で処理され、マススペクトルとして出力される。MS/MS又は多段階MSは、複数の分析部を連結した分析計並びにイオントラップ型及びフーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴型の分析計を用いて行われる。イオンの解離には、通例、衝突誘起解離(CID: Collision-induced dissociation)、ポストソース分解(PSD: Post-source decay)及び電子捕獲解離(ECD: Electron capture dissociation)などが利用される。

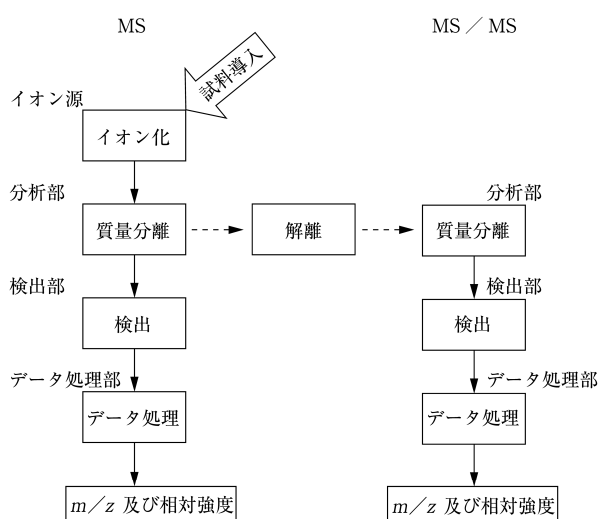


図1 MS及びMS/MSの概念図

2. 各種測定様式

2.1. MS

MSの測定法には次の方法がある。

(1) フルスキャンモード

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

(2) 選択イオンモニタリング

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

2.2. MS/MS

MS/MSの測定法には次の方法がある。

(1) プロダクトイオンスキャンモード

選択した m/z の前駆イオンより生じたプロダクトイオンを検出する方法であり、試料や不純物の定性的な情報を得ることができる。

(2) 前駆イオンスキャンモード

解離により特定の m/z のプロダクトイオンを生ずる前駆イオンを走査する測定法であり、特定の部分構造を持つ試料の特異的検出に利用される。

(3) コンスタントニュートラルロススキャンモード

解離により特定の質量の減少(中性種の脱離)が起こる前駆イオンを走査する測定法であり、特定の部分構造を持つ試料の特

異的検出に利用される。

(4) 選択反応モニタリング

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

3. 操作法

3.1. MS

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

(1) マトリックス支援レーザー脱離イオン化法(MALDI)

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

(2) エレクトロスプレーイオン化法(ESI)

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

3.2. MS/MS

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

4. 確認試験への応用例

4.1. 分子の質量の確認

MSにより試料ペプチド及びたん白質分子の質量を測定する。モノアイソトピックピークが確認できる場合には、そのピークよりモノアイソトピック質量を求める。モノアイソトピックピークが確認できない場合は、ピークの頂点より平均質量を求める。試料たん白質が多数の多価イオンとして観測される場合に

は、デコンボリューション処理により平均質量を求める。測定値が医薬品各条で規定した値の範囲内であることを確認する。

4.2. アミノ酸配列などの確認

試料ペプチド分子の質量を確認した後、MS/MSにより医薬品各条で規定した前駆イオンを選択して解離させ、医薬品各条で規定したプロダクトイオンが検出されることを確認する。分子量が大きく有用なプロダクトイオンが観測できない場合、試料ペプチド及びたん白質を酵素などにより断片化し、生じたペプチド断片のMS/MSによりアミノ酸配列などを確認できることがある。ペプチド及びたん白質の断片化方法は、「ペプチドマップ法」におけるペプチド結合の選択的切断を参照する。

5. 用語解説

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

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

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

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

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

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

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

ポストソース分解(PSD: Post-source decay) : MALDIにおいて、イオン源で生じたイオンが加速場領域を出てから検出器に到達するまでに、イオン自身の過剰内部エネルギー又は残留ガスとの衝突によって解離すること。リフレクトロン飛行時間型質量分析計を用いたMS/MSに利用される。

マトリックス支援レーザー脱離イオン化法(MALDI: Matrix-assisted laser desorption/ionization) : 試料とマトリックスを混合し、ナノ秒オーダーの短時間のレーザー光を照射することにより試料イオンを生成する方法。たん白質や糖質、オリゴヌクレオチド、脂質などの生体高分子をほとんど分解せずにイオン化することができる。主に一価イオンが生成する。

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。

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方法である。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。

1. 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。

2. 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性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。

3. 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、リシンの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) リシ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)	非特異的消化 リシンのC末端側
	グルタミルエンドペプチダーゼ (S.aureus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

3.1. 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、リシ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。

3.2. 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。

3.3. 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pH5)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。

3.4. 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。

(i) 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(pH2, 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(pH8)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。

(ii) 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。

(iii) 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。

(iv) 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。

4. 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、ガスが気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。

4.1. 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10nm又は30nm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 μ 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 μ 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 μ 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。

4.2. 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。

4.3. 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塩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pH2~7(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。

4.4. 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。

4.5. 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。

4.6. 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0.1~2.0mL、ペプチドの検出はUV検出器を用いて200~230nm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。

4.7. 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。

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見られた場合は、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。

5. 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合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合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離し、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MALDI TOF(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、MALDI TOF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。

G4. 微生物関連

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、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システム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おそれがある。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間のスペーサー領域(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取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。

1. 装置

(i) DNA自動解析装置

DNAの塩基配列を読み取る(シーケンスする)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。

(ii) 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。

2. 操作法

以下、操作法の一例を示す。

2.1. 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、1.5mL遠心チューブに被検菌処理液を0.3mL入れ、これに滅菌竹串などで集落の一部(かびの場合は、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、1.5mL遠心チューブに培養物を0.5mLとり、10000rpmで10分間遠心後、上清を除去し、残留物に被検菌処理液を0.3mL入れて懸濁させる。ヒーターを用いて懸濁液を100℃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、かびの中には集落を用いるとPCR反応を阻害するものもある。その場合には、液体培養物からDNA抽出を行った方がよい。

2.2. 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 μ L加え、細菌の場合は10F/800Rプライマーセット(16S rRNAの後半部分についても解析する必要がある場合には、800F/1500Rプライマーセットを使用)、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℃、30秒→55℃、60秒→72℃、60秒の反応を30サイクル。細菌の場合は約800bp、真菌の場合は菌種により約150～470bp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。

2.3. PCR産物の検出

反応終了後のPCR液5 μ Lを1 μ Lのローディング緩衝液と混合し、1.5w/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:312nm)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。

2.4. 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。

2.5. 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 OD_{260nm} = 50 μ g/mLで換算する。

2.6. 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。

2.7. シークエンシング反応物の精製

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

2.8. 塩基配列の解析

DNA解析装置やシーケンス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。

3. 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。

(i) 細菌の場合は、10Fプライマー(800F/1500Rプライマーセットを用いた場合には、800Fプライマー)で読み取った塩基を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。

(ii) 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。

4. 試薬・試液

(i) エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム試液、0.5mol/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18.6gを水に溶かし、100mLとする。

(ii) トリス緩衝液、1mol/L, pH8.0: 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール24.2gを水に溶かし、0.2mol/L塩酸試液を加えてpH8.0に調整した後、水を加えて200mLとする。

(iii) TE緩衝液: pH8.0の1mol/Lトリス緩衝液1.0mLに0.5mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム試液0.2mLを加えた後、水を加えて100mLとする。

(iv) 被検菌処理液: ポリオキシエチレン(10)オクチルフェニルエーテルを1vol%含むTE緩衝液を小分けし、凍結保存する。

(v) PCR反応液

10倍緩衝液*	5 μ L
dNTP溶液** (各2.5mmol/L)	4 μ L
10 μ mol/Lセンスプライマー	1 μ L
10 μ mol/Lアンチセンスプライマー	1 μ L
耐熱性DNAポリメラーゼ(1U/ μ L)	1 μ L
水	36 μ 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(pH8.4) 100mmol/L

塩化カリウム 500mmol/L

塩化マグネシウム 20mmol/L

ゼラチン 0.1g/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)	2.5mmol/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)	2.5mmol/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)	2.5mmol/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)	2.5mmol/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。

(vi) 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。

(vii) 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 242gに酢酸(100)57.1mL, 0.5mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム試液100mL及び水を加えて溶かし、1000mLとする。

(viii) 1倍TAE緩衝液

用時、50倍濃縮TAE緩衝液を水で50倍に希釈する。

(ix) アガロースゲル

アガロース1.5gに50倍濃縮TAE緩衝液2.0mL, 臭化エチジウム(3,8-diamino-5-ethyl-6-phenylphenanthridinium bromide)溶液(1→100)10μL, 及び水100mLを加えて加熱して溶かした後、60℃に冷却する。

(x) ローディング緩衝液, 6倍濃縮

プロモフェノールブルー0.25g, キシレンシアノールFF0.25g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1.63gを水50mLに溶かし、グリセリン30mLを加え、水を加えて100mLとする。

(xi) 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'
	800F	5'-GGATTAGATACCCTGGTA-3'
	1500R	5'-TACCTTGTTACGACTT-3'
真菌	ITS1F	5'-GTAACAAGGT(T/C)TCCGT-3'
	ITS1R	5'-CGTTCCTCATCGATG-3'

(xii) ポリオキシエチレン(10)オクチルフェニルエーテル

本品は微黄色の粘性の液体である。

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1kg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1kg当たり1回に投与される注射剤の最大量である。ただし、注射剤が頻回又は持続的に投与される場合は、 M は1時間以内に投与される注射剤の最大総量とする。 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。
- 2) 成人の体重1kg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60kgを用いる。
- 3) 体重1kg当たりの小児投与量が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。
- 4) 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。

蛍光染色による細菌数の迅速測定法

本法は、蛍光染色を基本として、生理活性を持つ細菌を迅速に計数する手法を示す。生菌数の測定には、カンテン培地上で培養する方法が広く用いられている。しかし、環境中には増殖能を有しながらも通常の手法では培養困難な細菌が多く存在することから、蛍光又は発光などにより細菌を捉える新たな細菌検出法が開発されている。蛍光染色法では、蛍光色素で染色した細菌を、蛍光顕微鏡やフローサイトメーターなど、蛍光シグナルを検出する種々の装置により計数する。また、染色剤を選択することにより、死菌を含めた全細菌から種々の生理活性を有する細菌まで、計数することができる。DNAやRNAに結合する核酸染色剤を用いて細菌を計数する方法は、蛍光染色法の中でも最も基本となるものであり、細菌の生死にかかわらず核酸を持つすべての細胞を対象とする。蛍光活性染色法は、細菌の呼吸活性や細菌細胞内に普遍的に存在するエステラーゼの活性などを指標とする。マイクロコロニー法ではコロニー形成の初期段階であるマイクロコロニーを計数する。以下に、CFDA-DAPI二重染色法とマイクロコロニー法を示す。なおここに示した方法は、迅速・高精度に生理活性を持つ細菌数を測定するための手法であり、生菌とする基準がほかの方法と異なるため、測定値はほかの生菌数測定法よりも高くなるが多い。本法に示した方法は、実施者の経験などによって変更可能である。すなわち、本法に示した以外の試薬、器具、装置も合理性があれば使用可能である。

1. CFDA-DAPI二重染色法

エステラーゼ活性を持つ細菌の検出には fluorescein

diacetate (FDA)系試薬が一般的に用いられる。FDA系試薬は細胞内のエステラーゼによって加水分解され、波長490nm付近の青色励起光下で緑色蛍光を発する。なおFDAはグラム陰性菌に対する染色性が低いため、その修飾体であるcarboxyfluorescein diacetate (CFDA)などが利用されている。核酸染色剤4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI)を併用したCFDA-DAPI二重染色法の原理は以下のとおりである。無極性のCFDAは細胞内に浸透し、細胞内のエステラーゼにより蛍光性のcarboxyfluoresceinに加水分解される。このcarboxyfluoresceinは極性を持つために生細胞内に蓄積される。したがって、エステラーゼ活性を持つ細胞に青色励起光を照射した場合、carboxyfluorescein由来の緑色蛍光を発する。死細胞ではCFDAは加水分解されないために、蛍光性のcarboxyfluoresceinは生じない。一方DAPIは生菌・死菌の両細胞内に浸透し、DNAのアデニン及びチミンが豊富な部分に特異的に結合するために、DNAを持つすべての細菌が染色され、紫外線励起光下で青色蛍光を発する。したがって、本二重染色法により、青色励起光下ではエステラーゼ活性を持つ細菌のみを特異的に計数でき、また紫外線励起光下では全菌数(生菌数+死菌数)を測定できるので、エステラーゼ活性を持つ細菌及びDNAを持つすべての細菌を計数することが可能となる。

1.1. 装置

1.1.1. 蛍光顕微鏡又はこれに準ずる蛍光観察装置

蛍光染色した細菌を計数するための装置で、種々の機種がある。使用する蛍光染色剤に応じた適切なフィルター系を用意する。蛍光顕微鏡、レーザー顕微鏡、フローサイトメーターなど、各種の蛍光観察装置がある。

1.2. 器具

- (i) ろ過装置(ファンネル、吸引フラスコ、吸引ポンプ)
- (ii) ポリカーボネート製メンブランフィルター(孔径0.2 μ m)：粒子を表面で捕集できるフィルターであればポリカーボネート製でなくても良い。
- (iii) スライドガラス
- (iv) カバーガラス
- (v) 計数用接眼マイクロメーター(10 \times 10のマスを区切ったもの)

1.3. 操作法

以下に、蛍光顕微鏡による測定法の一例を示す。

1.3.1. 試料の調製

細菌が、液体(水又は緩衝液)に均一に分散した状態となるように試料を調製する。

1.3.2. ろ過

ろ過装置のファンネルにポリカーボネート製メンブランフィルター(孔径0.2 μ m)をセットする。適当量の試料をろ過し、試料中の細菌をフィルター上に捕集する。

1.3.3. 染色

CFDAを終濃度150 μ g/mL及びDAPIを終濃度1 μ g/mLとなるように混合したCFDA染色用緩衝液適量を、ろ過装置のファンネルに注ぎ、約3分間、室温で染色した後、吸引ろ過する。ファンネルに無菌水を適量注ぎ、吸引ろ過し、フィルターに残った余分な蛍光染色剤を除く。フィルターを十分に乾燥させる。

1.3.4. プレパラートの作製

スライドガラスに蛍光顕微鏡用イマージョンオイルを1滴落とす。その上に風乾したフィルターをろ過面を上にして置く。

その上に蛍光顕微鏡用イマージョンオイルを1滴滴下し、カバーガラスを被せてフィルターを封入する。油浸対物レンズを用いる場合は、カバーガラスの上に更に蛍光顕微鏡用イマージョンオイルを1滴滴下する。

1.3.5. 計数

蛍光顕微鏡下で1000倍の倍率で観察・計数する。CFDA-DAPI二重染色の場合は、紫外線励起光による退色を防ぐために、まず青色励起光下で緑色蛍光を発する(エステラーゼ活性を持つ)細菌を計数した後、同一視野について紫外線励起光下で青色蛍光を発する(DNAを持つ)細菌を計数する。蛍光顕微鏡の接眼マイクロメーターの計100マス内に観察される蛍光染色剤由来の蛍光を発する細菌について、無作為に視野を選んで20視野以上計数し、以下の式に従って細菌数を算出する。なお、検鏡面積はあらかじめ接眼マイクロメーターと対物マイクロメーターで測定しておく。また、計数にあたっては1視野当たり10~100細胞程度になるようにろ過量を調節する。したがって、1視野当たりの細胞数が多すぎる、又は少な過ぎる場合は試料の再調製を行う。(1視野当たりの平均細胞数が2個以下の場合、又は1視野当たりの細胞数が0個の視野が5視野以上ある場合は、検出限界以下とする。)

菌数(cells/mL)

$$= \{ (1 \text{視野当たりの細菌数の平均値}) \times (\text{ろ過面積}) \} / \{ (\text{ろ過量}) \times (\text{検鏡面積}) \}$$

1.4. 試薬・試液

- (i) 無菌水：水を孔径0.2 μ mのメンブランフィルターでろ過した後、121 $^{\circ}$ Cで15分間高圧蒸気滅菌する。注射用水を用いても良い。
- (ii) CFDA溶液、10mg/mL：CFDA50mgをジメチルスルホキシドに溶かし、5mLとする。遮光下、-20 $^{\circ}$ Cで保存する。
- (iii) CFDA染色用緩衝液：塩化ナトリウム5gに0.1mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム試液0.5mL及び薄めたリン酸水素二ナトリウム試液(1 \rightarrow 3)を加えて溶かし、100mLとする。この液にリン酸二水素ナトリウム二水和物溶液(1 \rightarrow 64)を加えてpH8.5に調整する。孔径0.2 μ mのメンブランフィルターでろ過する。
- (iv) DAPI溶液、10 μ g/mL：DAPI 10mgを無菌水100mLに溶かす。無菌水で10倍希釈して、孔径0.2 μ mのメンブランフィルターでろ過する。遮光下、4 $^{\circ}$ Cで保存する。
- (v) 蛍光顕微鏡用イマージョンオイル

2. マイクロコロニー法

コロニー形成の初期段階であるマイクロコロニーを蛍光染色し、蛍光顕微鏡などで観察・計数することにより、増殖能を持つ細菌数を短時間の培養で測定することができる。本法ではメンブランフィルター上に細菌を捕集し、そのメンブランフィルターを培地上に静置し短時間培養した後、マイクロコロニーを計数する。肉眼で確認できる前段階のコロニーを検出するため、増殖能力を持つ細菌を迅速かつ高精度に計数することができる。マイクロコロニーの染色には、種々の核酸染色剤を用いることができる。

2.1. 装置

2.1.1. 蛍光顕微鏡又はこれに準ずる蛍光観察装置

蛍光染色した細菌を計数するための装置で、種々の機種がある。使用する蛍光染色剤に応じた適切なフィルター系を用意す

る。蛍光顕微鏡、レーザー顕微鏡など、各種の蛍光観察装置がある。

2.2. 器具

- (i) ろ過装置(ファンネル, 吸引フラスコ, 吸引ポンプ)
- (ii) ポリカーボネート製メンブランフィルター(孔径0.2 μ m以下): 粒子を表面で捕集できるフィルターであればポリカーボネート製でなくても良い。
- (iii) スライドガラス
- (iv) カバーガラス
- (v) ろ紙(No.2)
- (vi) 計数用接眼マイクロメーター(10 \times 10のマスを区切ったもの)

2.3. 操作法

以下に、蛍光顕微鏡による測定法の一例を示す。

2.3.1. 試料の調製

細菌が、液体(水又は緩衝液)に均一に分散した状態となるように試料を調製する。

2.3.2. ろ過

ろ過装置のファンネルにポリカーボネート製メンブランフィルター(孔径0.2 μ m)をセットする。適当量の試料をろ過し、試料中の細菌をフィルター上に捕集する。

2.3.3. 培養

フィルターをろ過装置から外し、ろ過面を上にして培地上に静置し、適切な温度で適切な時間培養する。培地にフィルターを静置する際、培地とフィルターの間に入らないように注意する。なお、サンプルにより適切な培養条件(培地、培養温度、培養時間など)は異なるので注意する。

2.3.4. 固定

ろ紙に中性緩衝ホルムアルデヒド試液適量をしみ込ませ、培地から外したフィルターを、その上ろ過面を上にして室温で30分以上静置し、マイクロコロニーを固定する。

2.3.5. 染色

ろ紙に染色液(1 μ g/mL DAPIなど、2% polyoxyethylene sorbitan monolaurate)適量をしみ込ませ、ろ過面を上にしてフィルターをその上に室温・遮光下で10分間静置し、マイクロコロニーを染色する。無菌水をしみ込ませたろ紙の上ろ過面を上にして1分間静置し、フィルターを洗浄する。フィルターを十分に風乾させる。

2.3.6. プレパラートの作製

スライドガラスに蛍光顕微鏡用イメージジョンオイルを1滴滴下する。その上に風乾したフィルターをろ過面を上にして置く。その上に蛍光顕微鏡用イメージジョンオイルを1滴滴下し、カバーガラスを被せてフィルターを封入する。

2.3.7. 計数

蛍光顕微鏡下で400倍又は200倍の倍率で観察・計数する。蛍光顕微鏡の接眼マイクロメーターの計100マス内に観察される蛍光染色剤由来の蛍光を発するマイクロコロニーについて、無作為に視野を選んで20視野以上計数し、以下の式に従ってマイクロコロニー数を算出する。なお、検鏡面積はあらかじめ接眼マイクロメーターと対物マイクロメーターで測定しておく。1視野当たりのマイクロコロニー数の平均値が2個以下の場合、又は1視野当たりのマイクロコロニー数が0個の視野が5視野以上ある場合は、検出限界以下とする。

マイクロコロニー数(cells/mL)

$$= \{1 \text{視野当たりのマイクロコロニー数の平均値}\} \times \{ \text{ろ過面積} \} / \{ \text{ろ過量} \} \times \{ \text{検鏡面積} \}$$

2.4. 試薬・試液

(i) 無菌水: 水を孔径0.2 μ mのメンブランフィルターでろ過した後、121 $^{\circ}$ Cで15分間高圧蒸気滅菌する。注射用水を用いても良い。

(ii) 染色液: DAPI 10mgを無菌水100mLに溶かす。無菌水で10倍希釈して、孔径0.2 μ mのメンブランフィルターでろ過する。遮光下、4 $^{\circ}$ Cで保存する。使用時に polyoxyethylene sorbitan monolaurate を終濃度2%となるように溶解する。

(iii) 中性緩衝ホルムアルデヒド試液(4w/v%ホルムアルデヒド溶液; 中性緩衝化したもの)

(iv) 蛍光顕微鏡用イメージジョンオイル

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、10⁶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。10⁶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ー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、製造環境制御設備など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など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°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_b における換算時間(分)で表したもの。

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

T_0 : 滅菌器内又は滅菌物内の温度

T_b : 滅菌基準温度(121°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、線量など)を制御する装置、計測機器及び記録計などを含む装置/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、バリデーシヨ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、線量など)及び製造記録などを照査して、出荷の可否を判断すること。

2. 滅菌バリデーシヨン

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ヨンを実施し、滅菌バリデーシヨ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. 滅菌バリデーシヨン手順書

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「滅菌バリデーシヨン手順書」を作成しなければならない。

- a) バリデーシヨン責任者の業務範囲及び権限に関する事項
- b) 滅菌バリデーシヨンの実施時期に関する事項
- c) 滅菌バリデーシヨン計画書の作成、変更及び承認などに関する事項
- d) 滅菌バリデーシヨン実施結果の報告、判定及び承認に関する事項

e) 滅菌バリデーシヨ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. 滅菌バリデーシヨン手順書には、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、滅菌バリデーシヨン手順書の内容についての改廃にかかわる手続きを明確にした上で、滅菌バリデーシヨン手順書を適切に管理すること。

2.3. バリデーシヨン責任者

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

2.3.1. 滅菌バリデーシヨン手順書に基づき製造しようとする品目について、滅菌バリデーシヨンの実施計画書を作成する。実施計画書には、滅菌バリデーシヨ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ヨンの目的
- 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) 滅菌バリデーシヨンを行う者(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ヨンに関する技術的条件
- i) その他当該滅菌バリデーシヨ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ヨンを実施する。

- 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ヨンの実施項目
 - 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ヨン
 - 1 変更時の再バリデーシヨン
 - 2 定期的再バリデーシヨン(実施項目などは滅菌方法などを考慮して定めること)

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

2.3.4. 滅菌バリデーシヨ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ーバーデン管理が重要である。バイオー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(BI)、ケミカルインジケータ(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などは、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一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

滅菌にかかわる品質に大きな影響を及ぼす滅菌装置、負荷形態及び滅菌条件などの変更は、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あたっては、変動要因やその許容条件が引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。出荷にあ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

医薬品の滅菌にかか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など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(曝露時間)
 - 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}Co や ^{137}Cs 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。 γ 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 γ 線滅菌に比べ短い、 γ 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. γ 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) コンペア速度
- 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. γ 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ペア速度
- 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) コンペア速度
- 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(バイオロ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

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あたっては、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などについては、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、次いで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など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。

(i) 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。

- (ii) 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。
- (iii) 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。
- (iv) 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。10⁻⁶で表される。
- (v) 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ろ過滅菌性能を非破壊的な方法で予測する方法をいう。
- (vi) 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。
- (vii) 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(BI: Biological indicator)、ケミカルインジケータ(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。

2.1.1. 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。

2.1.2. 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。

2.2.1. 放射線法

電離放射線には、⁶⁰Co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25kGy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力分布を基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力を求め、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力の強い菌のD値を基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)測定のほか、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。

2.2.2. 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±50MHz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っては、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などにより残留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(cm²)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10⁷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力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 stearothermophilus</i>	ATCC 7953, NBRC 13737, 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オンネガティブ法(Stumbo, Murphy & Cochran法やLimited Spearman-Kärber法など)がある。市販BIを使用するにあたっては、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秒以内のばらつきが許容される。

4.1.2. BIの設置方法

4.1.2.1. 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。

4.1.2.2. 被滅菌物がウエットタイプの場合

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℃で7日間、*B. atrophaeus*は30～35℃で7日間である。

4.2. ケミカルインジケータ(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(γ)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。γ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。γ線滅菌用線量計は、通例、エネルギー3MeV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適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、バイオバーデンなどを考慮に入れ、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みなし、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実施が必要がある。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。

6. 参考資料

医療製品の滅菌に関する主なISO基準

- (i) ISO 11134 Industrial moist heat sterilization(工業用高圧蒸気滅菌)
- (ii) ISO 11135 Ethylene oxide sterilization(エチレンオキサイド滅菌)
- (iii) ISO 11137 Radiation sterilization(放射線滅菌)
- (iv) ISO 11138 Biological indicators(バイオロジカルインジケータ)
- (v) ISO 11140 Chemical indicators(ケミカルインジケータ)
- (vi) ISO 11737 Microbiological methods(微生物試験法)

Part1 : Estimation of population of microorganisms on products(パート1 : バイオバーデン試験法)

培地充てん試験(プロセスシミュレーション)

本法は、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方方法である。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。また本法は、充てん・閉塞工程以外の無菌操作工程の無菌性検証にも適用可能である。

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。表1を参考に、それぞれの充てんラインでの実製造を反映できる十分な個数の容器を用い、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。

表1 初期評価

最少試験回数	1回当たりの最少充てん容器数	3回の培地充てん試験における汚染容器総数	必要な行動
3	<5000	≥1	汚染原因の調査、是正処置、初期評価を繰り返す
3	5000~10000	1	汚染原因の調査、培地充てん試験を1回繰り返すことを検討
		>1	汚染原因の調査、是正処置、初期評価を繰り返す
3	>10000	1	汚染原因の調査
		>1	汚染原因の調査、是正処置、初期評価を繰り返す

1.2. 再評価

1) 表2を参考に、それぞれの充てんラインでの実製造を反映できる十分な個数の容器を用い、それぞれの充てんラインの各作業シフトについて少なくとも半年ごとに培地充てん試験を実施する。無菌重要工程作業者は、無菌操作に関する教育訓練を受け、少なくとも年1回の頻度で培地充てん試験に参加することが必要である。

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する。

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)、ラインの配置変更、無菌重要工程作業者の変更(例えば、作業者の大きな変更)、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する。

表2 定期的再評価

実施頻度	1回当たりの最少充てん容器数	汚染容器数	必要な行動
半年ごと	<5000	1	汚染原因の調査後、必要に応じて初期評価を実施
		>1	汚染原因の調査、培地充てん試験を繰り返すことを検討する
	>10000	1	汚染原因の調査、是正処置後、必要に応じて初期評価を実施
		>1	汚染原因の調査、是正処置後、必要に応じて初期評価を実施

2. 培地充てん試験の許容基準

初期評価及び再評価において、充てん容器数に関係なく汚染容器数はゼロを目標とする。汚染が認められた場合には、表1及び表2に示した行動をとる。

2.1. 汚染原因の調査

培地充てん試験において、汚染原因の調査を行うにあたって、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(微粒子の捕捉性能、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する。

- 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) 滅菌フィルターの形式と完全性試験成績(ろ過滅菌した場合)
- 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同定及び性状検査結果
- 18) 当該培地充てん試験でカバーする医薬品リスト
- 19) 汚染容器の認められた又は失敗に帰した培地充てん試験の原因調査
- 20) 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を応用することによって、他の剤形の医薬品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・ダイジェスト培地、又は適当な他の培地を使用する。微生物限度試験法(4.05)に規定されている培養条件で、指定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1~2株を培養したとき、各菌が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ョ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。20~35℃で14日間以上培養する。これ以外の温度で培養する場合には、その妥当性を示すこと。異なる二つの温度で培養する場合には、低い温度で7日間以上、次いで高い温度で7日間以上培養する。設定培養温度は、±2.5℃以内で維持すること。培養最終日に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、汚染菌の同定及び性状検査を実施する。汚染菌の同定には、参考情報「遺伝子解析による微生物の迅速同定法」や適切な市販の微生物同定システムなどが適用できる。

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入作業、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。ただし、1回の培地充てん試験に想定しうるすべての最悪ケースを組み入れる必要はないが、計画的にすべての最悪ケースを評価する。多くの製造ラインは高度に自動化されており、比較的高速で稼働し、作業員の介入も限定するように設計されている一方、かなりの頻度で作業員が介入するラインもある。実際の製造におけるバッチサイズを用い、実際の工程時間で充てんするのが最も正確なプロセスシミュレーションになるが、これ以外の適切なバッチサイズと充てん時間でも、当該ラインの無菌性を正当に評価することはできる。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に定める培地性能試験用各菌を1培地当たり100CFU未満接種する。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

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した精製水を充てんする。

2) 液体培地を容器に充てん後、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した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。ただし、嫌気条件下で製造される医薬品には、嫌気性菌用培地を用いて培地充てん試験を実施する場合もある。その場合には、復圧ガスとしては窒素ガスなどを用いる。

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、充てん液が突沸しないような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。

参考資料

ISO13408-1 (2008) : Aseptic processing of health care products : Generals requirements.

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あたっては、「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。本法を適用するにあたっては、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などについて注意を要する。化学薬剤を選択するにあたっては、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。

(i) 抗菌スペクトルの範囲

(ii) 微生物の死滅に要する作用時間

(iii) 作用の持続性

(iv) たん白質存在下での効果

(v) 人体に対する影響

(vi) 水に対する溶解性

(vii) 消毒対象物への影響

(viii) 臭気

(ix) 使用方法の簡便性

(x) 廃棄処理方法の容易性

(xi) 廃棄に伴う環境への影響

(xii) 耐性菌の出現頻度

1.2. 物理的消毒法

化学薬剤を用いないで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一日一回、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、254nm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：放射性同位元素から放出するγ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±50MHz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0.22μm以下のフィルターが用いられるが、本法においては、孔径0.45μm以下のフィルターの使用も許容される。

非無菌医薬品の微生物学的品質特性

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。

非無菌製剤における、ある特定微生物の存在は、製品の薬効の減少あるいは失効につながる可能性があり、また、患者の健康を損なう可能性もある。したがって、医薬品の製造業者は、製造、貯蔵及び流通に際し、最新のガイドラインに従ってGMPを実施することにより、最終製品のバイオバーデンを確実に低くしなければならない。◆本指針は、非無菌医薬品(原料及び製剤)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。◆非無菌医薬品の微生物試験は、微生物限度試験法(4.05)の「I. 生菌数試験」及び「II. 特定微生物試験」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あたっては、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、バイオセーフティ対策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

- (i) 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最終製品で無菌でないもの。
- (ii) 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。
- (iii) 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。
- (iv) 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。
- (v) 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。
- (vi) 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

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、本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。

- (i) 非無菌医薬品の剤形(用法)
- (ii) 製造方法
- (iii) 製造頻度
- (iv) 医薬品原料の特性(天然物より製したもので、化学合成で製したもので等)
- (v) ロットサイズ
- (vi) バイオバーデン値のばらつき(ロット間、季節変動など)
- (vii) 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など)
- (viii) そのほか

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など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、数ロットごとなど、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(4.05)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。

- (i) 試験対象医薬品名(品目名)
- (ii) 試料採取頻度及び試験実施頻度
- (iii) 試料の採取方法(採取者、採取量、採取環境などを含む)
- (iv) 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)
- (v) 試料の処理方法(微生物の回収方法)
- (vi) 生菌数の測定方法(供試量、培地の種類、培地の性能試験、培養方法などを含む)
- (vii) 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、培養方法などを含む)
- (viii) 生菌数の算出方法及び検出菌の性状検査
- (ix) 微生物許容基準値(警報基準値、処置基準値)の設定
- (x) 微生物許容基準値を超えた場合の対処方法
- (xi) 試験実施者、試験責任者など
- (xii) そのほかの必要な事項。

5. 非無菌医薬品の微生物許容基準値

総好気性微生物数(Total Aerobic Microbial Count : TAMC)及び総真菌数(Total Combined Yeasts / Moulds Count : TYMC)に対する微生物許容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許容基準値は、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許容基準値の判定は、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、一般に低い微生物許容基準値が設定されている。

表2には、微生物許容基準値が設定されている製剤において存在してはならない特定微生物も示している。ただし、これら

検出されてはならない特定微生物をすべて網羅しているわけではない。ある特定の製剤では原材料の特性や製造工程によっては、ほかの微生物に対する否定試験も必要である。

また、規定された試験では規定されたレベルでの有効な微生物測定ができない場合には、示された許容基準値に可能な限り近い検出限界を有することがバリデートされた試験方法を用いることができる。

表2に挙げた微生物に加えて、検出すべきほかの微生物の重要性は次のような見地によって評価される。

- (i) 製品の用途：危険要素は投与経路(眼球、鼻、呼吸器官)によって異なる
- (ii) 製品の性状：当該製品は微生物の発育を支持するのか、それとも十分な抗菌的活性を有するのか
- (iii) 使用方法
- (iv) 使用者：新生児、幼児、衰弱した人に対するリスクも異なる
- (v) 免疫反応抑制剤：皮質ステロイドの使用
- (vi) 疾患、外傷、臓器損傷の有無

必要に応じて、関連した要素のリスク評価は、微生物学を学び、微生物学的データの解釈について特別に訓練された職員によってなされる。

原料に対するリスク評価はその原料が供される工程、最新の試験技術、要望される品質規格の原料であることを考慮に入れる。微生物許容基準値が規定されているときは、以下のように判定する。なお、微生物許容基準値は、個々の試験成績、又は繰り返し測定を行う場合には繰り返し測定値の平均値とする。

10^1 CFU：最大許容値=20

10^2 CFU：最大許容値=200

10^3 CFU：最大許容値=2000、以下同様。

6. 生薬及び生薬を配合した製剤の微生物許容基準値

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、そのほか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、腸内細菌とそのほかのグラム陰性菌、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 非無菌医薬品原料の微生物学的品質に対する許容基準値

	総好気性微生物数 (CFU/g又はCFU/mL)	総真菌数 (CFU/g又はCFU/mL)
医薬品原料	10^3	10^2

表2 非無菌製剤の微生物学的品質に対する許容基準値

投与経路	総好気性微生物数 (CFU/g又は CFU/mL)	総真菌数 (CFU/g又は CFU/mL)	特定微生物
経口(非水性製剤)	10 ³	10 ²	大腸菌を認めない(1g又は1mL)
経口(水性製剤)	10 ²	10 ¹	大腸菌を認めない(1g又は1mL)
直腸	10 ³	10 ²	—
口腔粘膜			
歯肉			
皮膚	10 ²	10 ¹	黄色ブドウ球菌を認めない(1g又は1mL) 緑膿菌を認めない(1g又は1mL)
鼻			
耳			
腔	10 ²	10 ¹	緑膿菌を認めない(1g又は1mL) 黄色ブドウ球菌を認めない(1g又は1mL) カンジダ・アルビカンスを認めない(1g又は1mL)
経皮吸収パッチ (粘着層及び支持材を含む1パッチに限 定)	10 ²	10 ¹	黄色ブドウ球菌を認めない(1パッチ) 緑膿菌を認めない(1パッチ)
吸入 (噴霧用の液状製剤にはより厳しい要件 が適用される)	10 ²	10 ¹	黄色ブドウ球菌を認めない(1g又は1mL) 緑膿菌を認めない(1g又は1mL) 胆汁酸抵抗性グラム陰性菌を認めない(1g又は1mL)

◆表3 生薬及び生薬を配合した製剤の微生物学的品質に対する許容基準値

微生物	カテゴリー1 (CFU/g又はCFU/mL)	カテゴリー2 (CFU/g又はCFU/mL)
好気性細菌	10 ⁷	10 ⁵
真菌	10 ⁴	10 ³
腸内細菌とその他のグラム陰性菌	※	10 ³
大腸菌	10 ²	非検出
サルモネラ	非検出	非検出
黄色ブドウ球菌	※	※

※ 基準値は設けていない。◆

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ー

本試験を行うために、製剤を二つのカテゴリーに分類する。カテゴリーⅠは水溶性の基剤又は溶剤を用いて作られたもの、カテゴリー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ーⅠに、油中水型基剤を用いて作られたものはカテゴリーⅡに含まれる。

カテゴリーⅠは、剤形によって3群に細分類する。

カテゴリーⅠA：注射剤及び無菌の非経口剤。

カテゴリーⅠB：非無菌の非経口剤。

カテゴリーⅠC：経口服液剤(用時溶解又は懸濁して用いるシロップ剤を含む)。

カテゴリーⅡ：非水溶性の基剤又は溶剤を用いて作られた製剤で、カテゴリー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 brasiliensis ATCC 16404, NBRC 9455

これらの試験菌は、製剤の製造、使用又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、カンテン平板培養又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°Cで18~24時間, *C. albicans*は20~25°Cで40~48時間, *A. brasiliensis*は20~25°C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, 滅菌生理食塩液又は0.1%ペプトン食塩液に浮遊させ, 約 10^8 個/mLの生菌を含む浮遊液を調製する。*A. brasiliensis*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 10^8 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. brasiliensis*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又は0.1%ペプトン食塩液で洗浄して, 同じ溶液で約 10^8 個/mLの生菌又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. カテゴリー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 ~ 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°C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釈法による。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. カテゴリーⅡ製剤

カテゴリー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°C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。

(i) 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	15.0g
ダイズ製ペプトン	5.0g
塩化ナトリウム	5.0g
カンテン	15.0g
水	1000mL

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

(ii) 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)	10.0g
ブドウ糖	40.0g
カンテン	15.0g
水	1000mL

全成分を混和し、121℃で15～20分間高圧蒸気滅菌する。滅菌後のpH：5.4～5.8。

(iii) GP(グルコース・ペプトン)カンテン培地

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

全成分を混和し、121℃で15～20分間高圧蒸気滅菌する。滅菌後のpH：5.6～5.8。

(iv) ポテト・デキストロースカンテン培地

ポテトエキス	4.0g
ブドウ糖	20.0g
カンテン	15.0g
水	1000mL

全成分を混和し、121℃で15～20分間高圧蒸気滅菌する。滅菌後のpH：5.4～5.8。

(v) 0.1%ペプトン食塩液

ペプトン	1.0g
塩化ナトリウム	8.0g
水	1000mL

全成分を混和し、121℃で15～20分間高圧蒸気滅菌する。滅菌後のpH：7.2～7.4。

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あたっては、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、あらかじめ定められ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、検出対象微生物などによって異なるので、目的、対象物など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あ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。

(i) 製造区域：培養、抽出・精製、原料秤量、容器・栓などの洗浄・乾燥、薬剤の調製・充てん作業、閉塞、包装などの作業を行う場所、及び更衣を行う場所をいう。

(ii) 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。

(iii) 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しないが、調査は行う必要がある。

(iv) 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。

(v) 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。

(vi) 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について、計画を立て、組織し、実施することをいう。

(vii) 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。

(viii) 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良いが、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。

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。

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	最大許容微粒子数/m ³	
	非作業時	作業時
グレード*1	0.5µm 以上	0.5µm 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10000(M5.5)、グレードCはクラス100000(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。

2.2. 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

(i) 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。

(ii) 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。

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

(iii) 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、かび、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など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。

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℃*2 5日間以上*3
	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	
	ニュートリエントカンテン(又は液体)培地	
酵母及びかび	ソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン(又は液体)培地	20~25℃*2 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	
	グルコース・ペプトンカンテン(又は液体)培地	
嫌気性細菌*4	ソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地	30~35℃ 5日間以上*3
	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)	

*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。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かびをソイビーン・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℃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。

(iv) 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、カンテン平板混積法、カンテン平板表面塗法及び液体培地段階希釈法(最確数法)などによって生菌数を計測する。

(v) 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。

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 ³)	最小空気採取量 (m ³)	表面付着微生物数	
			機器、設備 (CFU/24~30cm ²)*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5.4~6.2cm)当たりにも現れる生菌数を示す。拭き取り法を用いる場合には、25cm²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。

(vi) 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

(i) 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。

(ii) 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

4.1.1. 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。

4.1.2. 浮遊菌測定法

4.1.2.1. 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などを用いたウェ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あたっては、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。

4.1.2.2. 測定装置

一般的に使用される浮遊菌測定装置には、①スリットサンプラー、②アンダーセンサンプラー、③ピンホールサンプラー、④遠心型サンプラー及び⑤ろ過型サンプラーがある。スリットサンプラーは、回転するカンテン培地に一定サイズのスリットを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ラーは、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。ピンホールサンプラーは、スリットサンプラーのスリット部分がピンホールになった装置で、回転す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。遠心型サンプラーは、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、「4.1.2.1.測定法」を参照。

4.2. 表面付着微生物の測定方法

4.2.1. 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。

サンプリング箇所に、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。

4.2.2. 拭き取り法

無菌のガーゼ、脱脂綿、綿棒など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、綿棒など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(4.05)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。

7. 培地

(i) 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。

(ii) 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。

(iii) 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。

(iv) グルコース・ペプトンカンテン(又は液体)培地

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

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pH5.6～5.8。使用直前に培地1L当たりベンジルペニシリンカリウム0.10gとテトラサイクリン0.10gを滅菌溶液として加える。ベンジルペニシリンカリウムとテトラサイクリンの代

わりに培地1L当たりクロラムフェニコール50mgを加えてもよい。ただし、抗生物質は必要に応じて添加する。

(v) 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。

(vi) 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 200g からの浸出物	
ウシ心臓 250g からの浸出物	
ペプトン	10.0g
ブドウ糖	2.0g
塩化ナトリウム	5.0g
リン酸水素二ナトリウム十二水和物	2.5g
カンテン	15.0g
水	1000mL

121°Cで15～20分間高圧蒸気滅菌する。滅菌後のpH7.2～

7.6

(vii) ニュートリエントカンテン(又は液体)培地

牛肉エキス	3.0g
ペプトン	5.0g
カンテン	15.0g
水	1000mL

121°Cで15～20分間高圧蒸気滅菌する。滅菌後のpH6.6～

7.0

(viii) クックドミート液体培地

ウシ心臓 450g からの浸出物	
ペプトン	20.0g
ブドウ糖	2.0g
塩化ナトリウム	5.0g
水	1000mL

121°Cで15～20分間高圧蒸気滅菌する。滅菌後のpH7.2～

7.6

(ix) 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	10.0g
ペプトン	10.0g
酵母エキス	3.0g
溶性デンプン	1.0g
ブドウ糖	5.0g
L-システイン塩酸塩	0.5g
塩化ナトリウム	5.0g
酢酸ナトリウム三水和物	3.0g
カンテン	15.0g
水	1000mL

液体培地の場合、カンテンを0.5g加える。

121°Cで15～20分間高圧蒸気滅菌する。滅菌後のpH6.7～

6.9

8. リンス液

(i) リン酸緩衝液(pH7.2)：微生物限度試験法を参照。

(ii) ペプトン食塩緩衝液(pH7.0)：微生物限度試験法を参照。

(iii) リンゲル溶液1/4濃度

塩化ナトリウム	2.25g
塩化カリウム	0.105g
塩化カルシウム二水和物	0.16g
水	1000mL

121°Cで15～20分間高圧蒸気滅菌する。滅菌後のpH7.0

(iv) チオ硫酸リンゲル溶液

チオ硫酸ナトリウム五水和物	0.8g
リンゲル溶液 1/4 濃度	1000mL

121°Cで15～20分間高圧蒸気滅菌する。滅菌後のpH6.6

(v) LP希釈液

カゼイン製ペプトン	1.0g
大豆レシチン	0.7g
ポリソルベート 80	1.0～20.0g
水	1000mL

121°Cで15～20分間高圧蒸気滅菌する。滅菌後のpH7.2

G5. 生薬関連

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などもあり、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・漢方薬の使用にあたっては、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など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は考慮し、純度試験にアリストロキア酸Iの分析法が規定された。ポウイ、モクツウ、モッコウでは、規定された基原植物を用いていけば、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)

遺伝子情報を利用する生薬の純度試験

天然物の品質確保の第一歩は、基原の正しい原材料を使用することである。したがって、生薬の基原は、適否の判定基準であることが、生薬総則4に明示されている。生薬の基原を鑑別する方法には、形態学的方法や、官能試験、化学的方法があり、それぞれ各条に適切な方法が明示されている。形態学的

方法や、官能試験、化学的な方法は、生薬の表現形質に基づく種の鑑別方法である。他方、近年分子生物学的な技術の進歩と植物の遺伝子情報の蓄積に伴い、それぞれの生薬の遺伝子型を確認することで、種を鑑別する手法が確立されつつある。このような方法は、形態学的な方法などによる植物の表現型に基づく鑑別法とは異なり、環境による影響を受けない。また、鑑別のための専門知識と熟練を必要とせず、客観的な結果が得られやすい等の利点がある。

生物の進化は、遺伝子の突然変異により担われており、近縁種間における遺伝子の塩基配列の違いは、種の系統関係を反映している。この理論に基づき、近年微生物の鑑別では、核ゲノム上のリボゾームRNA(rRNA)をコードする遺伝子領域(rDNA)の塩基配列を利用し、系統発生的に種を区分する方法が採用されている。同様に遺伝子型を用いた高等植物の鑑別にも、このrDNAの塩基配列が最もよく用いられている。特にrDNA領域のITS(Intergenic Transcribed Spacer)領域では、コード遺伝子領域と比較して塩基置換が起こりやすいため、近縁種を区別しやすいことになる。また、核ゲノム上の遺伝子は、両親に由来するため、種間雑種を確認できる利点がある。高等植物には、更にミトコンドリアゲノム上の遺伝子と葉緑体ゲノム上の遺伝子がある。これらのゲノム上の遺伝子も鑑別のためよく用いられるが、通常単性遺伝であるため、種間雑種の確認はできない。

ここに示した二つの方法は、近年、論文報告^{1),2)}されたrDNAのITS領域の遺伝子配列に基づくソウジュツとビャクジュツの鑑定法を基礎として開発された、ビャクジュツ中のソウジュツに関する純度試験法で、バリデーションのための共同試験が終了したものである。各条では、ソウジュツの基原植物は、*Atractylodes lancea* De Candolle 又は、*A. chinensis* Koidzumi (*Compositae*)、ビャクジュツの基原植物は、*A. japonica* Koidzumi ex Kitamura 又は *A. ovata* De Candolle (*Compositae*)と規定されている。また、基原の適否は、基本的にソウジュツでは鏡検を含む生薬の性状で、ビャクジュツでは鏡検を含む生薬の性状と、確認試験の呈色反応で規定されている。上記の論文では、これらの四種の植物について、前述したITS領域の塩基配列を比較することで、明確に区別できること、更に種特異的なプライマー対を用いた遺伝子の増幅(PCR)、又は、種特異的配列を認識する制限酵素の利用により、塩基配列の解析を行わずに種の鑑別が簡便に行えることを示している。

共同試験では、試験の簡便さを最大限考慮し、塩基配列の解析を行わず、種特異的なプライマー対を利用し、PCR増幅バンドを観察する方法(Mutant Allele Specific Amplification法：方法1)及び各基原植物に共通のプライマー対により調製したPCR産物に対して種特異的配列を認識する制限酵素で処理し、生成するDNA断片を観察する方法(PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism法：方法2)について検討した。このような、PCR法を利用する試験法では、微量の鋳型DNAが理論的には、数十億〜数千億倍に増幅される。したがって、粉末生薬の確認試験として用いる場合、分析する生薬のほとんどが不適なものでもわずかに適合植物由来の生薬の粉末が存在していても、検出対象のDNA断片が観察されることになる。(よって、確認試験法として利用するには、他生薬由来の粉末の混入に注意しながら切断生薬、全形生薬の単一個体に対して利用することになる。)他方、純度試験として用いる場合、

どのような形態の生薬であったとしても、対象遺伝子に多型が存在せず正しく遺伝子増幅が行われる限り、純度試験で対象とする不適な植物由来のDNA断片が確認されれば、生薬の形態にかかわらず、対象とする不適な生薬が混入していることが明らかとなる。

なお、ここで示した方法は、参考情報であり、現段階で本法を用いて得られた結果がそのまま各条の生薬の適否を左右するものでない。また、論文で示されたシーケンスを行うことで、基原種についてより正確な判定が行えることはいうまでもない。

1. DNA増幅装置

生薬より抽出精製して得られたDNAの増幅に用いる。機器により、温度調節方法等が微妙に異なるため、指定された条件でPCRを行っても、PCR増幅バンドの強度等が異なることがある。したがって、「3.方法1」のようにPCRの増幅バンドの有無のみで、結果を判定する場合、事前にあらかじめ基原種が判明している試料を用い、得られたDNAを用いてPCRを行うとき、適切な増幅バンドのみが得られることを確認し、得られない場合には、PCRの温度条件を微調整することが必要となる。また、本装置は、「4.方法2」における制限酵素処理にも転用することができる。

2. 一般的注意

生薬は、新鮮な植物体とは異なり乾燥物で、採取されてからある程度の時間を経たものである。したがって、DNAが断片化を起している場合が多く、また植物中には様々なPCRの反応阻害物が存在している可能性があり、鋳型DNAの抽出精製は、最も注意を要する過程である。ジュツ類生薬の場合、生薬の周皮に阻害物が存在している場合が多いため、周皮を清潔なメスなどではぎおとして除いた試料を使用する。

3. 方法1 (Mutant Allele Specific Amplification法)

本法は、一般に Mutant Allele Specific Amplification (MASA) 法又はAmplification Refractory Mutation System (ARMS) 法と呼ばれる方法で、種特異的プライマー対によるPCRにおけるDNA増幅の有無により、検体由来の鋳型DNAの塩基配列情報を得る方法である。

3.1. 操作法

以下、操作法の一例を示す。

3.1.1. 鋳型DNAの調製

試料からのDNAの抽出精製法には様々な方法があるが、有害試薬を用いず、煩雑な精製操作が不要である利点を考慮すれば、市販のDNA抽出キットを用いることが推奨される。その場合、最終的に得られるDNA量(濃度)に注意して、最初の試料量とDNAを溶出させる液量を調整する必要がある。組換えDNA技術応用食品の検査方法に関する通知³⁾で使用されているシリカゲル膜タイプのキットを用い、同法に準拠して抽出精製を行う場合、試料採取量は200mgとし、AP1緩衝液1mL、RNase Aを2 μ L、AP2緩衝液325 μ Lを用いるのが適当である。また、第一カラムに負荷する上清は、清澄であることが最も重要で、無理に1mLを負荷する必要はない。また、最終的にDNAを溶出させる液量は、50 μ Lが適当であり、通常1回目の溶出液をDNA試料原液として用いる。

3.1.2. DNA試料原液中のDNAの純度の確認及びDNAの定量

原液中のDNAの純度は、分光光度計を用いOD_{260nm}/OD_{280nm}の比で確認することができる。同比が1.5になれば、DNAが十分に精製されていることを示す。DNA量は、1 OD_{260nm}=

50 μ g/mLで換算する。上記の測定は、適当に希釈したDNA試料原液を用いて行い、得られた結果を基に、以後PCRの反応に必要な濃度に水で希釈し、DNA試料液として、マイクロ試料管に分注し、必要な場合は -20°C 以下で冷凍保存する。分注したDNA試料液は、融解後直ちに使用し、残った溶液は再度保存せず廃棄する。なお、DNA試料原液の濃度がPCRで規定された濃度に達しないときは、そのままDNA試料液として用いる。

3.1.3. PCR

上記の通知で例示された定性PCR法⁴⁾で用いる市販の酵素を用いた場合、酵素に添付されたマグネシウム入りPCR緩衝液2.5 μ L、酵素に添付されたdNTP(0.2mmol/L)、5'及び3'プライマー(0.4 μ mol/L)及びTaq DNAポリメラーゼ(1.25units)を含む液に、10ng/ μ Lに調製したDNA試料液5 μ L(DNAとして50ng)を氷中で加え、全量が25 μ Lで反応を行うのが適当である。なお、ビャクジュツ中のソウジュツに関する純度試験を実施する場合、プライマー対は、前述の論文[J. Nat. Med. 60, 149-156 (2006)]で示されたC, D(Cは, *A. lancea*で陽性, Dは, *A. chinensis*で陽性)を使用するが、プライマー対A, Bを組み合わせて使用すると、それぞれの検体の基原種を確認することができる。また、DNAが正しく抽出されていることを確認するため、以下の陽性対照プライマー対を加えた反応液を調製するとともに、陰性対照として、調製したDNA試料液を加えないもの、それぞれのプライマー対を加えないものも調製し、同時にPCRを行う必要がある。

Pf : 5'-CAT TGT CGA AGC CTG CAC AGC A-3'

Pr : 5'-CGA TGC GTG AGC CGA GAT ATC C-3'

PCR反応は、以下の条件で行う。95 $^{\circ}\text{C}$ に10分間保ち反応を開始させた後、95 $^{\circ}\text{C}$ 0.5分間、68 $^{\circ}\text{C}$ (プライマー対Cを用いる場合のみ69 $^{\circ}\text{C}$)0.75分間を1サイクルとして、30サイクルのPCR増幅、次に終了反応として72 $^{\circ}\text{C}$ で7分間保った後、4 $^{\circ}\text{C}$ で保存し、得られた反応液をPCR増幅反応液とする。

3.1.4. アガロースゲル電気泳動とPCR産物の検出

反応終了後、PCR増幅反応液5 μ Lを、適量量のゲルローディング緩衝液と混合し、2w/v%アガロースゲルのウェルに添加し、1倍TAE緩衝液(参考情報、遺伝子解析による微生物の迅速同定法参照)を用いて電気泳動を行う。この際、適当なDNA分子量標準も並行して泳動する。ゲルローディング緩衝液に含まれるプロモフェノールブルー色素がゲルの1/2から2/3まで進んだところで電気泳動を終了する。

泳動後、事前にエチジウムブロミドにより染色されているゲルを用いていない場合、ゲルを後染色する。ゲルイメージ解析装置に、電気泳動と染色が終了したゲルをのせ、紫外線(312 nm)を照射し、電気泳動パターンを確認する。DNA分子量標準と比較して、目的の増幅バンドの有無を判定する。

3.2. 結果の判定

まず陽性対照プライマー対を加えた反応液で305bpのバンドが確認され、プライマー対を加えないもの、DNA試料液を加えないものでバンドが確認されないことを確かめる。次に、Cプライマー対を加えたもので226bpのバンド、あるいはDプライマー対を加えたもので200bpのバンドが確認された場合、試料はソウジュツと判定され(刻み生薬の場合は、ソウジュツの混入が認められ)、不合格となる。陽性対照プライマー対を加えたもので305bpのバンドが確認され、プライマー対を加えないもの、DNA試料液を加えないものでバンドが確認されず、Cプライマー対で226bpのバンド、Dプライマー対で200bpのバンドが確認されない場合、試料はソウジュツではない(刻み生薬の場合は、ソウジュツの混入がない)と判定され、純度試験は合格となる。また、陽性対照プライマー対でバンドが確認されない場合は、DNAの抽出が失敗したものと考えられるので、DNAの抽出からやり直すことが求められる。また、プライマー対を加えないもの、DNA試料液を加えないものでバンドが確認された場合は、PCR操作に間違いがあったものとして、「3.1.3.PCR」から実験をやり直すことになる。

いもの、DNA試料液を加えないものでバンドが確認されず、Cプライマー対で226bpのバンド、Dプライマー対で200bpのバンドが確認されない場合、試料はソウジュツではない(刻み生薬の場合は、ソウジュツの混入がない)と判定され、純度試験は合格となる。また、陽性対照プライマー対でバンドが確認されない場合は、DNAの抽出が失敗したものと考えられるので、DNAの抽出からやり直すことが求められる。また、プライマー対を加えないもの、DNA試料液を加えないものでバンドが確認された場合は、PCR操作に間違いがあったものとして、「3.1.3.PCR」から実験をやり直すことになる。

4. 方法2 (PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism 法)

本法は、一般にPCR-Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) 法と呼ばれる方法であり、対象植物のDNA配列に共通のプライマー対を用いて増幅したPCR産物に対して、種特異的な配列を認識する制限酵素による消化反応を行い、生成するDNA断片のパターンを観察することにより、検体由来の鋳型DNAの塩基配列情報を得る方法である。

試験は、各ロット、25個体に番号を付し、各個体別にPCR-RFLPによる基原種鑑別を行い、若い番号から順に、鑑別可能な20個体中に不適合試料が幾つ存在するかで、純度試験の可否判定を行う。

4.1. 操作法

以下に操作の一例を示す。

4.1.1. 鋳型DNAの調製

試料からのDNAの抽出精製法には様々な方法があるが、有害試薬を用いず、煩雑な精製操作が不要である利点を考慮すれば、市販のDNA抽出キットを用いることが推奨される。近年では、検体由来のPCR酵素阻害物質の作用を抑える働きを有するPCR試薬が市販されており、このような試薬を利用する場合、検体からの鋳型DNAの調製は、DNA抽出試薬によるインキュベーション操作のみで良い。試験実施者の利便性を考え、ここでは、このようなPCR試薬を用いる場合のDNA調製法を示す。

検体20mgを清潔なナイフで刻み、細片化し、DNA抽出用試薬400 μ Lを加え、55 $^{\circ}\text{C}$ 、一晚(16~18時間)インキュベーションする。終了後、95 $^{\circ}\text{C}$ 、5分間加温し、試薬中の酵素を失活させる。検体が沈殿するまで、遠心を行い、上清50 μ Lを分取し、鋳型DNA溶液とする。なお、この方法で調製したDNA溶液は、検体由来の多くの夾雑物を含んでおり、OD_{260nm}に基づく濃度測定は、適用できない。

DNA抽出用試薬の組成は、下記のとおりである。

2-アミノ-2-ヒドロキシメ チルー-1,3-プロパンジオー ル・塩酸(pH8.0)	20mmol/L
エチレンジアミン四酢酸	5mmol/L
塩化ナトリウム	400mmol/L
ドデシル硫酸ナトリウム	0.3%
Proteinase K	200 μ g/mL

4.1.2. PCR

論文²⁾で示されたPCR酵素及びPCR試薬を用いた場合、2倍濃縮PCR試薬10.0 μ L、5'及び3'プライマー(0.5 μ mol/L)及びTaq DNAポリメラーゼ(0.5units)を含む液に、鋳型DNA溶液0.5 μ L

を氷中で加え、全量が20 μ Lで反応を行うのが適当である。

PCR反応は、以下の条件で行う。95 $^{\circ}$ Cに10分間保ち反応を開始させた後、95 $^{\circ}$ C 0.5分間、65 $^{\circ}$ C 0.25分間、72 $^{\circ}$ C 0.25分間を1サイクルとして、40サイクルのPCR増幅、次に終了反応として72 $^{\circ}$ Cで7分間保った後、4 $^{\circ}$ Cで保存し、得られた反応液をPCR増幅反応液とする。PCR反応の際には、陰性対照(鋳型DNA溶液の代わりに水)を必ず置く。各プライマーの配列は、下記のとおりである。

5'-プライマー：5'-GGC ACA ACA CGT GCC AAG GAA AA-3'

3'-プライマー：5'-CGA TGC GTG AGC CGA GAT ATC C-3'

4.1.3. 制限酵素処理

2種の制限酵素、*FauI*及び*MspI*を用い、それぞれ、個別に処理する。*FauI*については、酵素に添付の反応緩衝液及び1.0unitsの酵素からなる反応液にPCR産物3.0 μ Lを氷中で加え、全量を15.0 μ Lとする。同様に、*MspI*では、反応緩衝液及び20.0unitsの酵素からなる反応液にPCR産物3.0 μ Lを加え、全量を15.0 μ Lとする。これらの反応液をメーカー推奨の温度条件で、2時間インキュベーションし、終了後、72 $^{\circ}$ Cで10分間加温し、酵素を失活させる。PCR反応における陰性対照試料についても、制限酵素処理を行う。

4.1.4. アガロースゲル電気泳動とDNA断片の検出

制限酵素反応終了後、反応液全量を、適当量のゲルローディング緩衝液と混合し、4w/v%アガロースゲルのウェルに添加し、1倍TAE緩衝液(参考情報、遺伝子解析による微生物の迅速同定法参照)を用いて電気泳動を行う。この際、適当なDNA分子量標準も並行して泳動する。ゲルローディング緩衝液に含まれるプロモフェノールブルー色素がウェルより2cm程度進んだところで電気泳動を終了する。4w/v%アガロースゲルは、粘度が高く、調製、取り扱いが難しいことから、市販のプレキャスト型ゲルを使用した方がよい。

泳動後、事前にエチジウムブロミドにより染色されているゲルを用いていない場合、ゲルを後染色する。ゲルイメージ解析装置に、電気泳動と染色が終了したゲルをのせ、紫外線(312nm)を照射し、電気泳動パターンを確認する。

4.2. 結果の判定

4.2.1. 各個体の判定

PCR反応の際の陰性対照試料にプライマーダイマー(約40bp)を除くバンドが検出されないことを確認する。次に、*FauI*処理した各検体において、約80bp及び60bpのバンドが検出される場合、あるいは、*MspI*処理した各検体において、約90bp及び50bpのバンドが検出される場合、このものは、ソウジュツと判断する。いずれの酵素処理においても、約140bpのバンド及びプライマーダイマーの他にバンドを認めない場合、このものは、ビャクジュツと判断する。いずれの反応液においても、プライマーダイマーの他にバンドを認めない場合、その検体からは、PCR産物が得られていないと判断し、判定不能とする。

4.2.2. 純度試験の判定

各個体の判定結果を用いて、純度試験の判定を行う。判定不能と判断された個体を除き、若い番号順に20個体の結果を用いる。20個体中、ソウジュツと判断される個体がなければ、純度試験合格とする。20個体中、ソウジュツと判断される個

体が1個体存在する場合、新たに25個体を選び、同様の試験を行い、ソウジュツと判断される個体がなければ、合格とする。2度目の試験においてもソウジュツと判断される個体が見出される場合及び1度目の試験において、ソウジュツと判断される個体が二つ以上見出される場合は、純度試験不合格とする。

5. 参考資料

- ¹⁾ Y. Guo, et al., J. Nat. Med. 60, 149-156 (2006).
- ²⁾ K. Kondo, et al., J. Jpn. Bot. 84, 356-359 (2009).
- ³⁾ 平成13年3月, 食発第110号, 一部改正, 平成18年6月, 食安発第0629002号2.2.1.2.
- ⁴⁾ 平成18年6月, 食安発第0629002号2.1.3.1.1.

日本薬局方収載生薬の学名表記について

日本薬局方収載生薬の基原植物及び基原動物の学名表記法は、論文等で使用される分類学的に用いられる学名表記と若干異なっている。これは、主に局方が学術書ではなく法令であるため

に生じる問題である。局方で学名の表記と、分類学的に通常使用される学名表記との不一致について、局方利用者の誤解を避ける目的で、本表に、局方で表記した学名と分類学的に通常使用される学名表記との関係を示す。

日本薬局方の学名表記と分類学的に用いられる学名表記

生薬名	日本薬局方の学名表記 =分類学的に用いられている学名表記 ----- 日本薬局方の学名表記とは異なるが分類学的に同一あるいは同一とみなされることがあるもの及び収載種に含まれる代表的な下位分類群。*印のあるものは、日本薬局方で併記されているもの。	科名
アカメガシワ	アカメガシワ <i>Mallotus japonicus</i> Mueller Argoviensis = <i>Mallotus japonicus</i> (Thunb.) Müll. Arg.	<i>Euphorbiaceae</i> トウダイグサ科
アセンヤク	<i>Uncaria gambir</i> Roxburgh = <i>Uncaria gambir</i> (Hunter) Roxb.	<i>Rubiaceae</i> アカネ科
アマチャ	アマチャ <i>Hydrangea macrophylla</i> Seringe var. <i>thunbergii</i> Makino = <i>Hydrangea macrophylla</i> (Thunb.) Ser. var. <i>thunbergii</i> (Siebold) Makino	<i>Saxifragaceae</i> ユキノシタ科
アラビアゴム	<i>Acacia senegal</i> Willdenow = <i>Acacia senegal</i> (L.) Willd. その他同属植物	<i>Leguminosae</i> マメ科
アロエ	<i>Aloe ferox</i> Miller = <i>Aloe ferox</i> Mill. <i>Aloe ferox</i> Miller と <i>Aloe africana</i> Miller との雑種 <i>Aloe africana</i> Miller = <i>Aloe africana</i> Mill. <i>Aloe ferox</i> Miller と <i>Aloe spicata</i> Baker との雑種	<i>Liliaceae</i> ユリ科
アンソッコウ	<i>Styrax benzoin</i> Dryander = <i>Styrax benzoin</i> Dryand. その他同属植物	<i>Styracaceae</i> エゴノキ科
イレイセン	サキシマボタンヅル <i>Clematis chinensis</i> Osbeck <i>Clematis mandshurica</i> Ruprecht = <i>Clematis mandshurica</i> Rupr. <i>Clematis hexapetala</i> Pallas = <i>Clematis hexapetala</i> Pall.	<i>Ranunculaceae</i> キンボウゲ科
インチンコウ	カワラヨモギ <i>Artemisia capillaris</i> Thunberg = <i>Artemisia capillaris</i> Thunb.	<i>Compositae</i> キク科
インヨウカク	<i>Epimedium pubescens</i> Maximowicz = <i>Epimedium pubescens</i> Maxim. <i>Epimedium brevicornu</i> Maximowicz = <i>Epimedium brevicornu</i> Maxim. <i>Epimedium wushanense</i> T. S. Ying ホザキイカリソウ <i>Epimedium sagittatum</i> Maximowicz = <i>Epimedium sagittatum</i> (Siebold & Zucc.) Maxim. キバナイカリソウ <i>Epimedium koreanum</i> Nakai イカリソウ <i>Epimedium grandiflorum</i> Morren var. <i>thunbergianum</i> Nakai = <i>Epimedium grandiflorum</i> Morr. var. <i>thunbergianum</i> (Miq.) Nakai トキワイカリソウ <i>Epimedium sempervirens</i> Nakai	<i>Berberidaceae</i> メギ科
ウイキョウ	ウイキョウ <i>Foeniculum vulgare</i> Miller = <i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	<i>Umbelliferae</i> セリ科
ウイキョウ油	ウイキョウ <i>Foeniculum vulgare</i> Miller = <i>Foeniculum vulgare</i> Mill. <i>Illicium verum</i> Hooker filius = <i>Illicium verum</i> Hook. f.	<i>Umbelliferae</i> セリ科 <i>Illiciaceae</i> シキミ科
ウコン	ウコン <i>Curcuma longa</i> Linné = <i>Curcuma longa</i> L.	<i>Zingiberaceae</i> ショウガ科
ウヤク	テンダイウヤク <i>Lindera strychnifolia</i> Fernandez-Villar = <i>Lindera strychnifolia</i> (Siebold & Zucc.) Fern.-Vill. ----- <i>Lindera aggregata</i> (Sims) Kosterm.	<i>Lauraceae</i> クスノキ科
ウワウルシ	クマコケモモ <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> Sprengel = <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng.	<i>Ericaceae</i> ツツジ科
エイジツ	ノイバラ <i>Rosa multiflora</i> Thunberg = <i>Rosa multiflora</i> Thunb.	<i>Rosaceae</i> バラ科

エンゴサク	<i>Corydalis turtschaninovii</i> Besser forma <i>yanhusuo</i> Y. H. Chou et C. C. Hsu = <i>Corydalis turtschaninovii</i> Besser f. <i>yanhusuo</i> (W. T. Wang) Y. H. Chou & C. C. Hsu ----- <i>Corydalis yanhusuo</i> W. T. Wang	<i>Papaveraceae</i> ケシ科
オウギ	キバナオウギ <i>Astragalus membranaceus</i> Bunge = <i>Astragalus membranaceus</i> (Fisch.) Bunge ----- <i>Astragalus mongholicus</i> Bunge ----- <i>Astragalus membranaceus</i> (Fisch.) Bunge var. <i>mongholicus</i> (Bunge) Hsiao	<i>Leguminosae</i> マメ科
オウゴン	コガネバナ <i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi	<i>Labiatae</i> シソ科
オウセイ	ナルコユリ <i>Polygonatum falcatum</i> A. Gray カギクマバナナルコユリ <i>Polygonatum sibiricum</i> Redouté ----- <i>Polygonatum kingianum</i> Collett et Hemsley = <i>Polygonatum kingianum</i> Collett & Hemsley. ----- <i>Polygonatum cyrtonema</i> Hua	<i>Liliaceae</i> ユリ科
オウバク	キハダ <i>Phellodendron amurense</i> Ruprecht = <i>Phellodendron amurense</i> Rupr. ----- ヒロハキハダ <i>Phellodendron amurense</i> Rupr. var. <i>sachalinense</i> F. Schmidt オオパノキハダ <i>Phellodendron amurense</i> Rupr. var. <i>japonicum</i> (Maxim.) Ohwi ミヤマキハダ <i>Phellodendron amurense</i> Rupr. var. <i>lavalleyi</i> (Dode) Sprangue ----- <i>Phellodendron chinense</i> Schneider = <i>Phellodendron chinense</i> C. K. Schneid.	<i>Rutaceae</i> ミカン科
オウレン	オウレン <i>Coptis japonica</i> Makino = <i>Coptis japonica</i> (Thunb.) Makino ----- セリバオウレン <i>Coptis japonica</i> (Thunb.) Makino var. <i>dissecta</i> (Yatabe) Nakai キクバオウレン <i>Coptis japonica</i> (Thunb.) Makino var. <i>japonica</i> コセリバオウレン <i>Coptis japonica</i> (Thunb.) Makino var. <i>major</i> (Miq.) Satake ----- <i>Coptis chinensis</i> Franchet = <i>Coptis chinensis</i> Franch. ----- <i>Coptis deltoidea</i> C. Y. Cheng et Hsiao ----- <i>Coptis teeta</i> Wallich = <i>Coptis teeta</i> Wall.	<i>Ranunculaceae</i> キンボウゲ科
オンジ	イトヒメハギ <i>Polygala tenuifolia</i> Willdenow = <i>Polygala tenuifolia</i> Willd.	<i>Polygalaceae</i> ヒメハギ科
カゴソウ	ウツボグサ <i>Prunella vulgaris</i> Linné var. <i>lilacina</i> Nakai = <i>Prunella vulgaris</i> L. var. <i>lilacina</i> Nakai	<i>Labiatae</i> シソ科
カシュウ	ツルドクダミ <i>Polygonum multiflorum</i> Thunberg = <i>Polygonum multiflorum</i> Thunb.	<i>Polygonaceae</i> タデ科
ガジュツ	ガジュツ <i>Curcuma zedoaria</i> Roscoe	<i>Zingiberaceae</i> ショウガ科
カッコウ	<i>Pogostemon cablin</i> Benthham = <i>Pogostemon cablin</i> (Blanco) Benth.	<i>Labiatae</i> シソ科
カッコン	クズ <i>Pueraria lobata</i> Ohwi = <i>Pueraria lobata</i> (Willd.) Ohwi	<i>Leguminosae</i> マメ科
カノコソウ	カノコソウ <i>Valeriana fauriei</i> Briquet = <i>Valeriana fauriei</i> Briq. ----- エゾカノコソウ <i>Valeriana fauriei</i> Briq. f. <i>yezoensis</i> Hara	<i>Valerianaceae</i> オミナエシ科
カロコン	<i>Trichosanthes kirilowii</i> Maximowicz = <i>Trichosanthes kirilowii</i> Maxim. ----- キカラスウリ <i>Trichosanthes kirilowii</i> Maximowicz var. <i>japonicum</i> Kitamura = <i>Trichosanthes kirilowii</i> Maxim. var. <i>japonicum</i> (Miq.) Kitam. ----- オオカラスウリ <i>Trichosanthes bracteata</i> Voigt = <i>Trichosanthes bracteata</i> (Lam.) Voigt	<i>Cucurbitaceae</i> ウリ科
カンキョウ	ショウガ <i>Zingiber officinale</i> Roscoe	<i>Zingiberaceae</i> ショウガ科
カンゾウ	<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fischer = <i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch. ----- <i>Glycyrrhiza glabra</i> Linné = <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	<i>Leguminosae</i> マメ科
カンテン	マクサ(テングサ) <i>Gelidium elegans</i> Kuetzing ----- その他同属植物 ----- 諸種紅そう類	<i>Gelidiaceae</i> テングサ科
キキョウ	キキョウ <i>Platycodon grandiflorum</i> A. De Candolle = <i>Platycodon grandiflorum</i> (Jacq.) A. DC.	<i>Campanulaceae</i> キキョウ科
キクカ	キク <i>Chrysanthemum morifolium</i> Ramatuelle = <i>Chrysanthemum morifolium</i> Ramat. ----- シマカンギク <i>Chrysanthemum indicum</i> Linné = <i>Chrysanthemum indicum</i> L.	<i>Compositae</i> キク科

キササゲ	キササゲ <i>Catalpa ovata</i> G. Don <i>Catalpa bungei</i> C. A. Meyer = <i>Catalpa bungei</i> C. A. Mey.	<i>Bignoniaceae</i> ノウゼンカズラ科
キジツ	ダイダイ <i>Citrus aurantium</i> Linné var. <i>daidai</i> Makino = <i>Citrus aurantium</i> L. var. <i>daidai</i> Makino ----- <i>Citrus aurantium</i> L. Daidai ナツミカン <i>Citrus natsudaidai</i> Hayata <i>Citrus aurantium</i> Linné = <i>Citrus aurantium</i> L. ----- ハッサク <i>Citrus aurantium</i> L. subsp. <i>hassaku</i> (Tanaka) Hiroe <i>Citrus hassaku</i> hort. ex Tanaka	<i>Rutaceae</i> ミカン科
キョウカツ	<i>Notopterygium incisum</i> Ting ex H. T. Chang <i>Notopterygium forbesii</i> Boissieu	<i>Umbelliferae</i> セリ科
キョウニン	ホンアンズ <i>Prunus armeniaca</i> Linné = <i>Prunus armeniaca</i> L. アンズ <i>Prunus armeniaca</i> Linné var. <i>ansu</i> Maximowicz = <i>Prunus armeniaca</i> L. var. <i>ansu</i> Maxim. <i>Prunus sibirica</i> Linné = <i>Prunus sibirica</i> L.	<i>Rosaceae</i> バラ科
クコシ	クコ <i>Lycium chinense</i> Miller = <i>Lycium chinense</i> Mill. <i>Lycium barbarum</i> Linné = <i>Lycium barbarum</i> L.	<i>Solanaceae</i> ナス科
クジン	クララ <i>Sophora flavescens</i> Aiton	<i>Leguminosae</i> マメ科
ケイガイ	ケイガイ <i>Schizonepeta tenuifolia</i> Briquet = <i>Schizonepeta tenuifolia</i> Briq.	<i>Labiatae</i> シソ科
ケイヒ	<i>Cinnamomum cassia</i> Blume	<i>Lauraceae</i> クスノキ科
ケイヒ油	<i>Cinnamomum cassia</i> Blume <i>Cinnamomum zeylanicum</i> Nees	<i>Lauraceae</i> クスノキ科
ケツメシ	エビスグサ <i>Cassia obtusifolia</i> Linné = <i>Cassia obtusifolia</i> L. <i>Cassia tora</i> Linné = <i>Cassia tora</i> L.	<i>Leguminosae</i> マメ科
ケンゴシ	アサガオ <i>Pharbitis nil</i> Choisy = <i>Pharbitis nil</i> (L.) Choisy	<i>Convolvulaceae</i> ヒルガオ科
ゲンチアナ	<i>Gentiana lutea</i> Linné = <i>Gentiana lutea</i> L.	<i>Gentianaceae</i> リンドウ科
ゲンノショウコ	ゲンノショウコ <i>Geranium thunbergii</i> Siebold et Zuccarini = <i>Geranium thunbergii</i> Siebold & Zucc.	<i>Geraniaceae</i> フウロソウ科
コウイ	トウモロコシ <i>Zea mays</i> Linné = <i>Zea mays</i> L. キャッサバ <i>Manihot esculenta</i> Crantz ジャガイモ <i>Solanum tuberosum</i> Linné = <i>Solanum tuberosum</i> L. サツマイモ <i>Ipomoea batatas</i> Poirét = <i>Ipomoea batatas</i> (L.) Poir. ----- <i>Ipomoea batatas</i> (L.) Lam. イネ <i>Oryza sativa</i> Linné = <i>Oryza sativa</i> L.	<i>Gramineae</i> イネ科 <i>Euphorbiaceae</i> トウダイグサ科 <i>Solanaceae</i> ナス科 <i>Convolvulaceae</i> ヒルガオ科 <i>Gramineae</i> イネ科
コウカ	ベニバナ <i>Carthamus tinctorius</i> Linné = <i>Carthamus tinctorius</i> L.	<i>Compositae</i> キク科
コウジン	オタネニンジン <i>Panax ginseng</i> C. A. Meyer = <i>Panax ginseng</i> C. A. Mey. * <i>Panax schinseng</i> Nees	<i>Araliaceae</i> ウコギ科
コウブシ	ハマズグ <i>Cyperus rotundus</i> Linné = <i>Cyperus rotundus</i> L.	<i>Cyperaceae</i> カヤツリグサ科
コウベイ	イネ <i>Oryza sativa</i> Linné = <i>Oryza sativa</i> L.	<i>Gramineae</i> イネ科

コウボク	ホオノキ <i>Magnolia obovata</i> Thunberg = <i>Magnolia obovata</i> Thunb. * <i>Magnolia hypoleuca</i> Siebold et Zuccarini = <i>Magnolia hypoleuca</i> Siebold & Zucc.	<i>Magnoliaceae</i> モクレン科
	<i>Magnolia officinalis</i> Rehder et Wilson = <i>Magnolia officinalis</i> Rehder & E. H. Wilson	
	<i>Magnolia officinalis</i> Rehder et Wilson var. <i>biloba</i> Rehder et Wilson = <i>Magnolia officinalis</i> Rehder & E. H. Wilson var. <i>biloba</i> Rehder & E. H. Wilson	
ゴオウ	ウシ <i>Bos taurus</i> Linné var. <i>domesticus</i> Gmelin = <i>Bos taurus</i> L. var. <i>domesticus</i> Gmelin	<i>Bovidae</i> ウシ科
ゴシツ	ヒナタイノコズチ <i>Achyranthes fauriei</i> Leveille et Vaniot = <i>Achyranthes fauriei</i> H. Lev. & Vaniot	<i>Amaranthaceae</i> ヒユ科
	<i>Achyranthes bidentata</i> Blume	
ゴシユク	ゴシユク <i>Euodia ruticarpa</i> Hooker filius et Thomson = <i>Euodia ruticarpa</i> (A. Juss.) Hook. f. & Thomson * <i>Evodia rutaecarpa</i> Bentham = <i>Evodia rutaecarpa</i> (A. Juss.) Benth. <i>Tetradium ruticarpum</i> (A. Juss.) Hartley	<i>Rutaceae</i> ミカン科
	<i>Euodia officinalis</i> Dode * <i>Evodia officinalis</i> Dode <i>Evodia rutaecarpa</i> (A. Juss.) Benth. var. <i>officinalis</i> (Dode) Huang	
	<i>Euodia bodinieri</i> Dode * <i>Evodia bodinieri</i> Dode <i>Evodia rutaecarpa</i> (A. Juss.) Benth. var. <i>bodinieri</i> (Dode) Huang	
ゴボウシ	ゴボウ <i>Arctium lappa</i> Linné = <i>Arctium lappa</i> L.	<i>Compositae</i> キク科
ゴマ	ゴマ <i>Sesamum indicum</i> Linné = <i>Sesamum indicum</i> L.	<i>Pedaliaceae</i> ゴマ科
ゴミシ	チョウセンゴミシ <i>Schisandra chinensis</i> Baillon = <i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baill.	<i>Schisandraceae</i> マツブサ科
コロンボ	<i>Jateorhiza columba</i> Miers	<i>Menispermaceae</i> ツツラフジ科
コンズランゴ	<i>Marsdenia cundurango</i> Reichenbach filius = <i>Marsdenia cundurango</i> Rehb. f.	<i>Asclepiadaceae</i> ガガイモ科
サイコ	ミシマサイコ <i>Bupleurum falcatum</i> Linné = <i>Bupleurum falcatum</i> L. ----- <i>Bupleurum chinense</i> DC. <i>Bupleurum scorzoniferifolium</i> Willd.	<i>Umbelliferae</i> セリ科
	ウスバサイシン <i>Asiasarum sieboldii</i> F. Maekawa = <i>Asiasarum sieboldii</i> (Miq.) F. Maek. <i>Asarum sieboldii</i> Miq. ウスゲサイシン <i>Asarum sieboldii</i> Miq. var. <i>seoulense</i> Nakai	
	ケイリンサイシン <i>Asiasarum heterotropoides</i> F. Maekawa var. <i>mandshuricum</i> F. Maekawa = <i>Asiasarum heterotropoides</i> (F. Schmidt) F. Maek. var. <i>mandshuricum</i> (Maxim.) F. Maek. ----- <i>Asarum heterotropoides</i> F. Schmidt var. <i>mandshuricum</i> (Maxim.) Kitag.	
サフラン	サフラン <i>Crocus sativus</i> Linné = <i>Crocus sativus</i> L.	<i>Iridaceae</i> アヤメ科
サンキライ	<i>Smilax glabra</i> Roxburgh = <i>Smilax glabra</i> Roxb.	<i>Liliaceae</i> ユリ科
サンザシ	サンザシ <i>Crataegus cuneata</i> Siebold et Zuccarini = <i>Crataegus cuneata</i> Siebold & Zucc.	<i>Rosaceae</i> バラ科
	オオミサンザシ <i>Crataegus pinnatifida</i> Bunge var. <i>major</i> N. E. Brown = <i>Crataegus pinnatifida</i> Bunge var. <i>major</i> N. E. Br.	
サンシシ	クチナシ <i>Gardenia jasminoides</i> Ellis ----- <i>Gardenia jasminoides</i> Ellis f. <i>longicarpa</i> Z. W. Xie & Okada	<i>Rubiaceae</i> アカネ科
サンシユク	サンシユク <i>Cornus officinalis</i> Siebold et Zuccarini = <i>Cornus officinalis</i> Siebold & Zucc.	<i>Cornaceae</i> ミズキ科
サンショウ	サンショウ <i>Zanthoxylum piperitum</i> De Candolle = <i>Zanthoxylum piperitum</i> (L.) DC. ----- アサクラザンショウ <i>Zanthoxylum piperitum</i> (L.) DC. f. <i>inerme</i> Makino	<i>Rutaceae</i> ミカン科
	サネブトナツメ <i>Zizyphus jujuba</i> Miller var. <i>spinosa</i> Hu ex H. F. Chou = <i>Zizyphus jujuba</i> Mill. var. <i>spinosa</i> (Bunge) Hu ex H. F. Chou	
サンソウニン		<i>Rhamnaceae</i> クロウメモドキ科

サンヤク	ヤマノイモ <i>Dioscorea japonica</i> Thunberg = <i>Dioscorea japonica</i> Thunb.	<i>Dioscoreaceae</i> ヤマノイモ科	
	ナガイモ <i>Dioscorea batatas</i> Decaisne = <i>Dioscorea batatas</i> Decne. ----- <i>Dioscorea opposita</i> Thunb.		
ジオウ	アカヤジオウ <i>Rehmannia glutinosa</i> Liboschitz var. <i>purpurea</i> Makino = <i>Rehmannia glutinosa</i> Libosch. var. <i>purpurea</i> Makino	<i>Scrophulariaceae</i> ゴマノハグサ科	
	<i>Rehmannia glutinosa</i> Liboschitz = <i>Rehmannia glutinosa</i> Libosch.		
シゴカ	エゾウコギ <i>Eleutherococcus senticosus</i> Maximowicz = <i>Eleutherococcus senticosus</i> (Rupr. & Maxim.) Maxim. ----- * <i>Acanthopanax senticosus</i> Harms = <i>Acanthopanax senticosus</i> (Rupr. & Maxim.) Harms	<i>Araliaceae</i> ウコギ科	
	クコ <i>Lycium chinense</i> Miller = <i>Lycium chinense</i> Mill. <i>Lycium barbarum</i> Linné = <i>Lycium barbarum</i> L.		
ジコッピ	ムラサキ <i>Lithospermum erythrorhizon</i> Siebold et Zuccarini = <i>Lithospermum erythrorhizon</i> Siebold & Zucc.	<i>Boraginaceae</i> ムラサキ科	
	ハマビシ <i>Tribulus terrestris</i> Linné = <i>Tribulus terrestris</i> L.		
シツリン	ハマビシ <i>Tribulus terrestris</i> Linné = <i>Tribulus terrestris</i> L.	<i>Zygophyllaceae</i> ハマビシ科	
シャクヤク	シャクヤク <i>Paeonia lactiflora</i> Pallas = <i>Paeonia lactiflora</i> Pall.	<i>Paeoniaceae</i> ボタン科	
ジャショウシ	<i>Cnidium monnieri</i> Cusson = <i>Cnidium monnieri</i> (L.) Cusson	<i>Umbelliferae</i> セリ科	
シャゼンシ	オオバコ <i>Plantago asiatica</i> Linné = <i>Plantago asiatica</i> L.	<i>Plantaginaceae</i> オオバコ科	
シャゼンソウ	オオバコ <i>Plantago asiatica</i> Linné = <i>Plantago asiatica</i> L.	<i>Plantaginaceae</i> オオバコ科	
ジュウヤク	ドクダミ <i>Houttuynia cordata</i> Thunberg = <i>Houttuynia cordata</i> Thunb.	<i>Saururaceae</i> ドクダミ科	
シュクシャ	<i>Amomum xanthioides</i> Wallich = <i>Amomum xanthioides</i> Wall. ----- <i>Amomum villosum</i> Lour. var. <i>xanthioides</i> (Wall.) T. L. Wu & Senjen	<i>Zingiberaceae</i> ショウガ科	
ショウキョウ	ショウガ <i>Zingiber officinale</i> Roscoe		
ショウズク	<i>Elettaria cardamomum</i> Maton	<i>Zingiberaceae</i> ショウガ科	
ショウマ	サラシナショウマ <i>Cimicifuga simplex</i> Turczaninow = <i>Cimicifuga simplex</i> (DC.) Turcz.	<i>Ranunculaceae</i> キンボウゲ科	
	<i>Cimicifuga dahurica</i> Maximowicz = <i>Cimicifuga dahurica</i> (Turcz.) Maxim.		
	<i>Cimicifuga heracleifolia</i> Komarov = <i>Cimicifuga heracleifolia</i> Kom.		
	<i>Cimicifuga foetida</i> Linné = <i>Cimicifuga foetida</i> L.		
	タムシバ <i>Magnolia salicifolia</i> Maximowicz = <i>Magnolia salicifolia</i> (Siebold & Zucc.) Maxim.		
シンイ	コブシ <i>Magnolia kobus</i> De Candolle = <i>Magnolia kobus</i> DC.	<i>Magnoliaceae</i> モクレン科	
	<i>Magnolia biondii</i> Pampanini = <i>Magnolia biondii</i> Pamp.		
	<i>Magnolia sprengeri</i> Pampanini = <i>Magnolia sprengeri</i> Pamp.		
	ハクモクレン <i>Magnolia heptapeta</i> Dandy = <i>Magnolia heptapeta</i> (Buchoz) Dandy ----- * <i>Magnolia denudata</i> Desrousseaux = <i>Magnolia denudata</i> Desr.		
	セネガ <i>Polygala senega</i> Linné = <i>Polygala senega</i> L.		<i>Polygalaceae</i> ヒメハギ科
	ヒロハセネガ <i>Polygala senega</i> Linné var. <i>latifolia</i> Torrey et Gray = <i>Polygala senega</i> L. var. <i>latifolia</i> Torr. & A. Gray		
センキュウ	センキュウ <i>Cnidium officinale</i> Makino	<i>Umbelliferae</i> セリ科	

ゼンコ	<i>Peucedanum praeruptorum</i> Dunn ノダケ <i>Angelica decursiva</i> Franchet et Savatier = <i>Angelica decursiva</i> (Miq.) Franch. & Sav. * <i>Peucedanum decursivum</i> Maximowicz = <i>Peucedanum decursivum</i> (Miq.) Maxim.	<i>Umbelliferae</i> セリ科
センコツ	コウホネ <i>Nuphar japonicum</i> De Candolle = <i>Nuphar japonicum</i> DC.	<i>Nymphaeaceae</i> スイレン科
センソ	シナヒキガエル <i>Bufo bufo gargarizans</i> Cantor <i>Bufo melanostictus</i> Schneider	<i>Bufonidae</i> ヒキガエル科
センナ	<i>Cassia angustifolia</i> Vahl <i>Cassia acutifolia</i> Delile	<i>Leguminosae</i> マメ科
センブリ	センブリ <i>Swertia japonica</i> Makino = <i>Swertia japonica</i> (Shult.) Makino	<i>Gentianaceae</i> リンドウ科
ソウジュツ	ホソバオケラ <i>Atractylodes lancea</i> De Candolle = <i>Atractylodes lancea</i> (Thunb.) DC. <i>Atractylodes chinensis</i> Koidzumi = <i>Atractylodes chinensis</i> (DC.) Koidz. 上記種の雑種	<i>Compositae</i> キク科
ソウハクヒ	マグワ <i>Morus alba</i> Linné = <i>Morus alba</i> L.	<i>Moraceae</i> クワ科
ソボク	<i>Caesalpinia sappan</i> Linné = <i>Caesalpinia sappan</i> L.	<i>Leguminosae</i> マメ科
ソヨウ	シソ <i>Perilla frutescens</i> Britton var. <i>acuta</i> Kudo = <i>Perilla frutescens</i> (L.) Britton var. <i>acuta</i> (Thunb.) Kudo チリメンシソ <i>Perilla frutescens</i> Britton var. <i>crispa</i> Decaisne = <i>Perilla frutescens</i> (L.) Britton var. <i>crispa</i> (Thunb.) Decne.	<i>Labiatae</i> シソ科
ダイオウ	<i>Rheum palmatum</i> Linné = <i>Rheum palmatum</i> L. <i>Rheum tanguticum</i> Maximowicz = <i>Rheum tanguticum</i> Maxim. <i>Rheum officinale</i> Baillon = <i>Rheum officinale</i> Baill. <i>Rheum coreanum</i> Nakai 上記種の種間雑種	<i>Polygonaceae</i> タデ科
タイソウ	ナツメ <i>Zizyphus jujuba</i> Miller var. <i>inermis</i> Rehder = <i>Zizyphus jujuba</i> Mill. var. <i>inermis</i> (Bunge) Rehder	<i>Rhamnaceae</i> クロウメモドキ科
タクシャ	サジオモダカ <i>Alisma orientale</i> Juzepczuk = <i>Alisma orientale</i> (Sam.) Juz. ----- <i>Alisma plantago-aquatica</i> L. var. <i>orientale</i> Sam.	<i>Alismataceae</i> オモダカ科
チクセツニンジン	トチバニンジン <i>Panax japonicus</i> C. A. Meyer = <i>Panax japonicus</i> C. A. Mey.	<i>Araliaceae</i> ウコギ科
チモ	ハナスゲ <i>Anemarrhena asphodeloides</i> Bunge	<i>Liliaceae</i> ユリ科
チョウジ チョウジ油	チョウジ <i>Syzygium aromaticum</i> Merrill et Perry = <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & M. L. Perry * <i>Eugenia caryophyllata</i> Thunberg = <i>Eugenia caryophyllata</i> Thunb. <i>Eugenia caryophyllus</i> (Spreng.) Bullock & S. G. Harrison	<i>Myrtaceae</i> フトモモ科
チョウトウコウ	カギカズラ <i>Uncaria rhynchophylla</i> Miquel = <i>Uncaria rhynchophylla</i> (Miq.) Miq. <i>Uncaria sinensis</i> Haviland = <i>Uncaria sinensis</i> (Oliv.) Havil. <i>Uncaria macrophylla</i> Wallich = <i>Uncaria macrophylla</i> Wall.	<i>Rubiaceae</i> アカネ科
チョレイ	チョレイマイタケ <i>Polyporus umbellatus</i> Fries = <i>Polyporus umbellatus</i> (Pers.) Fries	<i>Polyporaceae</i> サルノコシカケ科
チンピ	ウンシュウミカン <i>Citrus unshiu</i> Marcowicz = <i>Citrus unshiu</i> (Swingle) Marcow. ----- <i>Citrus reticulata</i> Blanco Unshiu <i>Citrus reticulata</i> Blanco	<i>Rutaceae</i> ミカン科
テンマ	オニノヤガラ <i>Gastrodia elata</i> Blume	<i>Orchidaceae</i> ラン科
テンモンドウ	クサスギカズラ <i>Asparagus cochinchinensis</i> Merrill = <i>Asparagus cochinchinensis</i> (Lour.) Merr.	<i>Liliaceae</i> ユリ科

トウガン	トウガン <i>Benincasa cerifera</i> Savi ----- <i>Benincasa hispida</i> (Thunb.) Cogn. <i>Benincasa cerifera</i> Savi forma <i>emarginata</i> K. Kimura et Sugiyama = <i>Benincasa cerifera</i> Savi f. <i>emarginata</i> K. Kimura & Sugiyama	<i>Cucurbitaceae</i> ウリ科
トウガラシ	トウガラシ <i>Capsicum annuum</i> Linné = <i>Capsicum annuum</i> L.	<i>Solanaceae</i> ナス科
トウキ	トウキ <i>Angelica acutiloba</i> Kitagawa = <i>Angelica acutiloba</i> (Siebold & Zucc.) Kitag. ホッカイトウキ <i>Angelica acutiloba</i> Kitagawa var. <i>sugiyamae</i> Hikino = <i>Angelica acutiloba</i> (Siebold & Zucc.) Kitag. var. <i>sugiyamae</i> Hikino	<i>Umbelliferae</i> セリ科
トウニン	モモ <i>Prunus persica</i> Batsch = <i>Prunus persica</i> (L.) Batsch <i>Prunus persica</i> Batsch var. <i> davidiana</i> Maximowicz = <i>Prunus persica</i> (L.) Batsch var. <i> davidiana</i> (Carrière) Maxim. ----- <i>Prunus davidiana</i> (Carrière) Franch.	<i>Rosaceae</i> バラ科
トウヒ	<i>Citrus aurantium</i> Linné = <i>Citrus aurantium</i> L. ダイダイ <i>Citrus aurantium</i> Linné var. <i> daidai</i> Makino = <i>Citrus aurantium</i> L. var. <i> daidai</i> Makino ----- <i>Citrus aurantium</i> L. <i>Daidai</i>	<i>Rutaceae</i> ミカン科
ドクカツ	ウド <i>Aralia cordata</i> Thunberg = <i>Aralia cordata</i> Thunb.	<i>Araliaceae</i> ウコギ科
トコン	<i>Cephaelis ipecacuanha</i> A. Richard = <i>Cephaelis ipecacuanha</i> (Brot.) A. Rich. <i>Cephaelis acuminata</i> Karsten = <i>Cephaelis acuminata</i> H. Karst.	<i>Rubiaceae</i> アカネ科
トチュウ	トチュウ <i>Eucommia ulmoides</i> Oliver = <i>Eucommia ulmoides</i> Oliv.	<i>Eucommiaceae</i> トチュウ科
トラガント	<i>Astragalus gummifer</i> Labillardière = <i>Astragalus gummifer</i> Labill.	<i>Leguminosae</i> マメ科
ニガキ	ニガキ <i>Picrasma quassioides</i> Bennet = <i>Picrasma quassioides</i> (D. Don) Benn.	<i>Simaroubaceae</i> ニガキ科
ニクズク	ニクズク <i>Myristica fragrans</i> Houttuyn = <i>Myristica fragrans</i> Houtt.	<i>Myristicaceae</i> ニクズク科
ニンジン	オタネニンジン <i>Panax ginseng</i> C. A. Meyer = <i>Panax ginseng</i> C. A. Mey. * <i>Panax schinseng</i> Nees	<i>Araliaceae</i> ウコギ科
ニンドウ	スイカズラ <i>Lonicera japonica</i> Thunberg = <i>Lonicera japonica</i> Thunb.	<i>Caprifoliaceae</i> スイカズラ科
バイモ	アミガサユリ <i>Fritillaria verticillata</i> Willdenow var. <i> thunbergii</i> Baker = <i>Fritillaria verticillata</i> Willd. var. <i> thunbergii</i> (Miq.) Baker ----- <i>Fritillaria thunbergii</i> Miq.	<i>Liliaceae</i> ユリ科
バクモンドウ	ジャノヒゲ <i>Ophiopogon japonicus</i> Ker-Gawler = <i>Ophiopogon japonicus</i> (L. f.) Ker Gawl.	<i>Liliaceae</i> ユリ科
ハチミツ	ヨーロッパミツバチ <i>Apis mellifera</i> Linné = <i>Apis mellifera</i> L. トウヨウミツバチ <i>Apis cerana</i> Fabricius	<i>Apidae</i> ミツバチ科
ハッカ ハッカ油	ハッカ <i>Mentha arvensis</i> Linné var. <i> piperascens</i> Malinvaud = <i>Mentha arvensis</i> L. var. <i> piperascens</i> Malinv. ----- <i>Mentha haplocalyx</i> Briq. ----- ハッカ <i>Mentha arvensis</i> L. var. <i> piperascens</i> Malinv. を母種とする交配種	<i>Labiatae</i> シソ科
ハマボウフウ	ハマボウフウ <i>Glehnia littoralis</i> Fr. Schmidt ex Miquel = <i>Glehnia littoralis</i> F. Schmidt ex Miq.	<i>Umbelliferae</i> セリ科
ハンゲ	カラスビシャク <i>Pinellia ternata</i> Breitenbach = <i>Pinellia ternata</i> (Thunb.) Breitenb.	<i>Araceae</i> サトイモ科
ビャクゴウ	オニユリ <i>Lilium lancifolium</i> Thunberg = <i>Lilium lancifolium</i> Thunb. ハカタユリ <i>Lilium brownii</i> F. E. Brown var. <i> colchesteri</i> Wilson = <i>Lilium brownii</i> F. E. Br. var. <i> colchesteri</i> (Van Houtte) E. H. Wilson ex Elwes ----- <i>Lilium brownii</i> F. E. Brown var. <i> viridulum</i> Baker <i>Lilium brownii</i> F. E. Brown = <i>Lilium brownii</i> F. E. Br. <i>Lilium pumilum</i> De Candolle = <i>Lilium pumilum</i> DC.	<i>Liliaceae</i> ユリ科
ビャクシ	ヨロイグサ <i>Angelica dahurica</i> Bentham et Hooker filius ex Franchet et Savatier = <i>Angelica dahurica</i> (Hoffm.) Benth. & Hook. f. ex Franch. & Sav.	<i>Umbelliferae</i> セリ科

ビャクジュツ	オケラ <i>Atractylodes japonica</i> Koidzumi ex Kitamura = <i>Atractylodes japonica</i> Koidz. ex Kitam.	<i>Compositae</i> キク科
	オオバナオケラ <i>Atractylodes macrocephala</i> Koidzumi = <i>Atractylodes macrocephala</i> Koidz. * <i>Atractylodes ovata</i> De Candolle = <i>Atractylodes ovata</i> (Thunb.) DC.	
ビワヨウ	ビワ <i>Eriobotrya japonica</i> Lindley = <i>Eriobotrya japonica</i> (Thunb.) Lindl.	<i>Rosaceae</i> バラ科
ビンロウジ	ビンロウ <i>Areca catechu</i> Linné = <i>Areca catechu</i> L.	<i>Palmae</i> ヤシ科
ブクリョウ	マツホド <i>Wolfiporia cocos</i> Ryvardeen et Gilbertson = <i>Wolfiporia cocos</i> (Schw.) Ryv. & Gilbn. * <i>Poria cocos</i> Wolf = <i>Poria cocos</i> (Schw.) Wolf	<i>Polyporaceae</i> サルノコシカケ科
ブシ	ハナトリカブト <i>Aconitum carmichaeli</i> Debeaux オクトリカブト <i>Aconitum japonicum</i> Thunberg = <i>Aconitum japonicum</i> Thunb.	<i>Ranunculaceae</i> キンボウゲ科
ベラドンナコン	<i>Atropa belladonna</i> Linné = <i>Atropa belladonna</i> L.	<i>Solanaceae</i> ナス科
ヘンズ	フジマメ <i>Dolichos lablab</i> Linné = <i>Dolichos lablab</i> L.	<i>Leguminosae</i> マメ科
ボウイ	オオツヅラフジ <i>Sinomenium acutum</i> Rehder et Wilson = <i>Sinomenium acutum</i> (Thunb.) Rehder & E. H. Wilson	<i>Menispermaceae</i> ツヅラフジ科
ボウコン	チガヤ <i>Imperata cylindrica</i> Beauvois = <i>Imperata cylindrica</i> (L.) P. Beauv. ----- <i>Imperata cylindrica</i> (L.) P. Beauv. var. <i>major</i> (Nees) C. E. Hubb.	<i>Gramineae</i> イネ科
ボウフウ	<i>Saposhnikovia divaricata</i> Schischkin = <i>Saposhnikovia divaricata</i> (Turcz.) Schischk.	<i>Umbelliferae</i> セリ科
ボクソク	クヌギ <i>Quercus acutissima</i> Carruthers = <i>Quercus acutissima</i> Carruth.	<i>Fagaceae</i> ブナ科
	コナラ <i>Quercus serrata</i> Murray	
	ミズナラ <i>Quercus mongholica</i> Fischer ex Ledebour var. <i>crispula</i> Ohashi = <i>Quercus mongholica</i> Fisch. ex Ledeb. var. <i>crispula</i> (Blume) Ohashi	
	アベマキ <i>Quercus variabilis</i> Blume	
ボタンピ	ボタン <i>Paeonia suffruticosa</i> Andrews * <i>Paeonia moutan</i> Sims	<i>Paeoniaceae</i> ボタン科
ホミカ	<i>Strychnos nux-vomica</i> Linné = <i>Strychnos nux-vomica</i> L.	<i>Loganiaceae</i> マチン科
ボレイ	カキ <i>Ostrea gigas</i> Thunberg = <i>Ostrea gigas</i> Thunb.	<i>Ostreidae</i> イボタガキ科
マオウ	<i>Ephedra sinica</i> Stapf	<i>Ephedraceae</i> マオウ科
	<i>Ephedra intermedia</i> Schrenk et C. A. Meyer = <i>Ephedra intermedia</i> Schrenk & C. A. Mey.	
	<i>Ephedra equisetina</i> Bunge	
マクリ	マクリ <i>Digenea simplex</i> C. Agardh = <i>Digenea simplex</i> (Wulfen) C. Agardh	<i>Rhodomelaceae</i> フジマツモ科
マシン	アサ <i>Cannabis sativa</i> Linné = <i>Cannabis sativa</i> L.	<i>Moraceae</i> クワ科
モクツウ	アケビ <i>Akebia quinata</i> Decaisne = <i>Akebia quinata</i> (Thunb. ex Houtt.) Decne.	<i>Lardizabalaceae</i> アケビ科
	ミツバアケビ <i>Akebia trifoliata</i> Koidzumi = <i>Akebia trifoliata</i> (Thunb.) Koidz.	
モッコウ	<i>Saussurea lappa</i> Clarke = <i>Saussurea lappa</i> (Decne.) C. B. Clarke ----- <i>Aucklandia lappa</i> Decne.	<i>Compositae</i> キク科
ヤクチ	<i>Alpinia oxyphylla</i> Miquel = <i>Alpinia oxyphylla</i> Miq.	<i>Zingiberaceae</i> ショウガ科
ヤクモソウ	メハジキ <i>Leonurus japonicus</i> Houttuyn = <i>Leonurus japonicus</i> Houtt.	<i>Labiatae</i> シソ科
	<i>Leonurus sibiricus</i> Linné = <i>Leonurus sibiricus</i> L.	
ユウタン	<i>Ursus arctos</i> Linné = <i>Ursus arctos</i> L. その他近縁動物	<i>Ursidae</i> クマ科
ヨクイニン	ハトムギ <i>Coix lacryma-jobi</i> Linné var. <i>mayuen</i> Stapf = <i>Coix lacryma-jobi</i> L. var. <i>mayuen</i> (Rom. Cail.) Stapf	<i>Gramineae</i> イネ科

リュウガンニク	リュウガン <i>Euphoria longana</i> Lamarck = <i>Euphoria longana</i> Lam. ----- <i>Dimocarpus longan</i> Lour.	<i>Sapindaceae</i> ムクロジ科
リュウタン	トウリンドウ <i>Gentiana scabra</i> Bunge ----- リンドウ <i>Gentiana scabra</i> Bunge var. <i>buengeri</i> (Miq.) Maxim. ----- <i>Gentiana manshurica</i> Kitagawa = <i>Gentiana manshurica</i> Kitag. ----- <i>Gentiana triflora</i> Pallas = <i>Gentiana triflora</i> Pall. ----- エゾリンドウ <i>Gentiana triflora</i> Pall. var. <i>japonica</i> Hara	<i>Gentianaceae</i> リンドウ科
リョウキョウ	<i>Alpinia officinarum</i> Hance	<i>Zingiberaceae</i> ショウガ科
レンギョウ	レンギョウ <i>Forsythia suspensa</i> Vahl = <i>Forsythia suspensa</i> (Thunb.) Vahl ----- シナレンギョウ <i>Forsythia viridissima</i> Lindley = <i>Forsythia viridissima</i> Lindl.	<i>Oleaceae</i> モクセイ科
レンニク	ハス <i>Nelumbo nucifera</i> Gaertner = <i>Nelumbo nucifera</i> Gaertn.	<i>Nymphaeaceae</i> スイレン科
ロジン	<i>Pinus</i> 属諸種植物	<i>Pinaceae</i> マツ科
ロートコン	ハシリドコロ <i>Scopolia japonica</i> Maximowicz = <i>Scopolia japonica</i> Maxim. ----- <i>Scopolia carniolica</i> Jacquin = <i>Scopolia carniolica</i> Jacq. ----- <i>Scopolia parviflora</i> Nakai = <i>Scopolia parviflora</i> (Dunn) Nakai	<i>Solanaceae</i> ナス科
ローヤルゼリー	ヨーロッパミツバチ <i>Apis mellifera</i> Linné = <i>Apis mellifera</i> L. ----- トウヨウミツバチ <i>Apis cerana</i> Fabricius	<i>Apidae</i> ミツバチ科

基原植物に「その他同属植物」などが含まれる場合は、学名の表記はないが本表に記載している。

参考資料

寺林進ら：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，41(5)，407-418 (2010)。

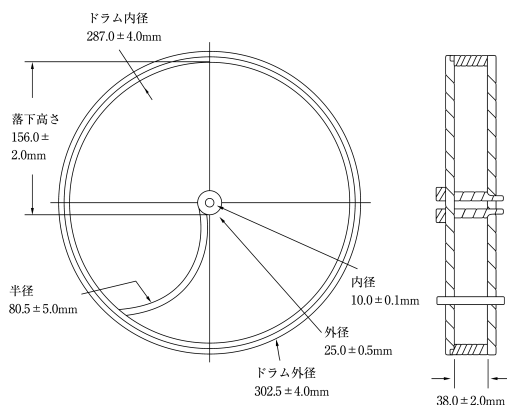
G6. 製剤関連

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283~291mm、深さ36~40mm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75.5~85.5mm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24.5~25.5mmとする。ドラムは、 25 ± 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若しくは滑ってドラム壁に又は他の錠剤の上に落ちる。



1錠の質量が650mg以下のときは、6.5g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650mg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、試験は一回行う。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、更に試験を二回繰り返す、三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(三回の試験の)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はないよう、水平面とドラムの装置下台との角度が約 10° 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仕切り板を二つ持ったドラムや二つ以上のドラムを備えた装置を利用してもよい。

G7. 容器・包装関連

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。容器の選択にあたっては、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あたっては、適切な廃棄処理を考慮することが望ましい。

1. 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。

2. 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1種類の材料とみなすが、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る容器の毒性評価に必要な試験項目は次のとおりである。

- (i) 血液に接触する製剤の容器：急性毒性試験，細胞毒性試験，感作性試験，溶血性試験
- (ii) 皮膚又は粘膜に接触する製剤の容器：細胞毒性試験，感作性試験
- (iii) 液状内用薬の容器：細胞毒性試験

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。

2.1. 標準試験方法の例示

2.1.1. 試験の選択

- (i) 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
- (ii) ISO 10993-1: Biological evaluation of medical devices—Evaluation and testing

2.1.2. 急性毒性試験

- (i) ASTM F750-82: Standard practice for evaluating material extracts by systemic injection in the mice
- (ii) BS 5736: Part 3 Method of test for systemic toxicity; assessment of acute toxicity of extracts from medical devices
- (iii) USP XXIV <88> Biological reactivity tests, *in vivo*

2.1.3. 細胞毒性試験

- (i) 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
- (ii) ISO 10993-5: Biological evaluation of medical devices—Tests for cytotoxicity: *in vitro* methods
- (iii) USP XXIV <87> Biological reactivity tests, *in vitro*

2.1.4. 溶血性試験

- (i) 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
- (ii) ISO 10993-4: Biological evaluation of medical devices—Selection of tests for interaction with blood, Annex D
- (iii) ASTM F756-82: Standard practice for assessment of hemolytic properties of materials

2.1.5. 感作性試験

- (i) 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
- (ii) ISO 10993-10: Biological evaluation of medical devices—Tests for irritation and sensitization

3. 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。

- (i) 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)
- (ii) 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
- (iii) 細胞毒性試験
- (iv) その他：必要な事項

G8. 水関連

医薬品等の試験に用いる水

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

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

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

- ・アンモニウム試験用水：〈1.02〉アンモニウム試験法(アンモニウム標準液)
- ・エンドトキシン試験用水：〈4.01〉エンドトキシン試験法
- ・微粒子試験用水(注射剤試験用)：〈6.07〉注射剤の不溶性微粒子試験法
- ・微粒子試験用水(点眼剤試験用)：〈6.08〉点眼剤の不溶性微粒子試験法
- ・微粒子試験用水(プラスチック製医薬品容器試験用)：〈7.02〉プラスチック製医薬品容器試験法の微粒子試験

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

- ・アルミニウム試験用水：中心静脈栄養剤中の微量アルミニウム試験法
- ・ICP分析用水：誘導結合プラズマ発光分光分析法

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

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により検証すると共に、日常的な水質管理によりそれを保証し続けることが重要である。

1. 製薬用水の種類

1.1. 常水

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

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

1.2. 精製水

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

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

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

「精製水(容器入り)」は、「精製水」を気密容器に入れたものである。

1.3. 滅菌精製水

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

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

1.4. 注射用水

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

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

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

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

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

2. 超ろ過法

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

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

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

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

3. 製薬用水の選択

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

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

表1 製薬用水(仕込み水)の選択基準

区分	製薬用水区分	適用区分	備考
製剤	「注射用水」 (又は「注射用水(容器入り)」)	注射剤, 点眼剤, 眼軟膏剤	
	「精製水」 (又は「精製水(容器入り)」)	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を行って生菌数を低く抑えた「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)を用いること.
		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, 芳香剤, リニメント剤, リモナーゼ剤, 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, 坐剤, 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」(又は「精製水(容器入り)」)を用いること.
原薬	「注射用水」 (又は「注射用水(容器入り)」)	無菌原薬, 製剤工程で無菌化する原薬	
	「精製水」 (又は「精製水(容器入り)」)	一般原薬, 製剤工程で無菌化する原薬, 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, 低エンドトキシンの「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)を用いること.
	「常水」	原薬中間体	

3.1. 製剤

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」(又は「注射用水(容器入り)」)を用いる。ただし, 点眼剤と眼軟膏剤の製造には, 「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)を用いることができる。

非無菌製剤の製造には, 「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)以上の品質の水を用いる。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「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)を用いる。なお, 生薬を含有する製剤については, 生薬中の生菌数及び製剤において達成すべき微生物限度を考慮した製薬用水の選択が求められる。

また, 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等の品質の水とする。

3.2. 原薬

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

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

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

管理された「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)を用いる。

4. 製薬用水の品質管理

4.1. 概要

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

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

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

4.2. サンプリング

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

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

表2 製薬用水の生菌数評価法

方法	製薬用水		
	「常水」	「精製水」	「注射用水」
計測方法	平板混釈法又はメンブランフィルター法	平板混釈法又はメンブランフィルター法	メンブランフィルター法
最少試料量	1.0mL	1.0mL	100mL
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) 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) 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 又は 30~35°C 標準カンテン培地: 30~35°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

4.3. 警報基準値(アラートレベル)と処置基準値(アクションレベル)

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

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

4.3.1. 警報基準値(アラートレベル)の定義

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

4.3.2. 処置基準値(アクションレベル)の定義

製造システムの運転中、設定された処置基準値を超えるモニタリングデータが得られたときは、プロセスがその正常な運転範囲内から逸脱したことを示している。この場合、製造システムの運転管理者は、システムを正常な運転範囲内へ復帰させる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品質規格の範囲内で、技術的観点及び要求される製品の品質などを総合的に考慮して設定する。したがって、警報基準値及び処置基準値を超えても、必ずしも製品の品質が損なわれるものではない。

4.4. 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劣化を事前に予知し、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。

4.4.1. 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ル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、水道法第4条に基づく水質基準で規定されている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数を計測し、製薬用水システムの微生物学的変動の傾向を把握する方法も広く用いられている。

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。

表2に示された培地を以下に掲げる。

(i) 標準カンテン培地

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

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pH6.9~7.1。

(ii) R2Aカンテン培地

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

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pH7.1~7.3。

培地成分には、日本薬局方に規定するもののほか、以下の試薬を用いる。

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

乾燥減量 (2.41) 8%以下(0.5g, 105°C, 恒量)。

強熱残分 (2.44) 55%以下(0.5g)。

窒素含量 (1.08) 7%以上(105°C, 恒量, 乾燥後)。

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

確認試験

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

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

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

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

4.4.2. 培地性能試験

R2Aカンテン培地の性能試験には次に示す菌株又はこれらと同等と考えられる菌株を使用する。培地性能試験前にこれらの菌株を「滅菌精製水」中に接種し、20～25°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、生菌数50～200CFU/mLの菌液を調製する。使用するR2Aカンテン培地に調製した菌液1mLを接種し、20～25°Cで4～7日間培養するとき、十分な接種菌の増殖が認められなければならない。

標準カンテン培地の性能試験には、次に示す菌株又はこれらと同等と考えられる菌株を使用する。使用する標準カンテン培地に微生物限度試験法 (4.05) に従って調製した菌液1mLを接種し、30～35°Cで48時間培養するとき、十分な接種菌の増殖が認められなければならない。

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

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

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

4.4.3. 製薬用水システムの微生物に対する処置基準値

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

各種製薬用水に対する生菌数の処置基準値

「常水」 : 100CFU/mL* (水道法第4条に基づく水質基準に

規定されている規格値)

「精製水」 : 100CFU/mL**

「注射用水」 : 10CFU/100mL**

(*標準カンテン培地を用いての値, **R2Aカンテン培地を用いての値)

「精製水」に対する処置基準値は、「常水」と同一の値とされているが、近々、現在の技術レベルから見て適切な基準値を設定する予定である。このため、現時点では、各製造施設において、別途、独自の処置基準値を定め、より高いレベルでの微生物管理を行うことが望ましい。

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

4.5. 理化学的モニタリング

製薬用水システムの理化学的モニタリングは、通例、導電率及び有機体炭素(TOC)を指標として行われる。導電率を指標とするモニタリングによれば、混在する無機塩類の総量の概略を知ることができ、TOCを指標とするモニタリング(TOCモニタリング)によれば、混在する有機物の総量を評価することができる。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 (2.51) 及び有機体炭素試験法 (2.59) を準用して行われるが、モニタリングのための試験には医薬品各条の試験とは異なる側面があることから、以下にはそれぞれの一般試験法で対応できない部分に対する補完の事項を記載する。

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

4.5.1. 導電率を指標とするモニタリング

モニタリング用の導電率測定は、通例、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、製薬用水システムの適切な場所よりサンプリングし、浸漬型セルを用いてオフラインのバッチ試験として行うこともできる。

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

4.5.1.1. 日本薬局方の導電率測定法 (2.51) によりモニタリングを行う場合

日本薬局方の導電率測定法 (2.51) は、通例、標準温度(20°C)での測定を求めているが、補正式を用いることにより15～30°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 $1.0\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ (20°C)

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

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

インラインでの導電率モニタリングでは、通常、測定温度の

制御は困難である。したがって、標準温度以外の温度でモニタリングしようとする場合には、下記の方法を適用する。なお、この方法は米国薬局方の〈645〉 WATER CONDUCTIVITY に記載されている3段階法のうち、第一段階及び第二段階を採用したものである。

第一段階(インラインでの測定)

- (i) 温度非補償方式により試料水の温度および導電率を測定する。
- (ii) 表3から、測定された温度における許容導電率を求める。測定された温度が表3に記載されている温度の間にある場合は、測定された温度よりも低い方の温度における値を許容導電率とする。
- (iii) 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。許容導電率を超える場合には、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 ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)	温度(°C)	許容導電率 ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)
0	0.6		
5	0.8	55	2.1
10	0.9	60	2.2
15	1.0	65	2.4
20	1.1	70	2.5
25	1.3	75	2.7
30	1.4	80	2.7
35	1.5	85	2.7
40	1.7	90	2.7
45	1.8	95	2.9
50	1.9	100	3.1

* 温度非補償方式での導電率測定に対してのみ適用する。

第二段階(オフラインでの測定)

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

4.5.2. 有機体炭素(TOC)を指標とするモニタリング

「精製水」及び「注射用水」の有機体炭素(TOC)の規格限度値はいずれも「 0.50mg/L 以下」(500ppb 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あたり、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 $\leq 300\text{ppb}$ (インライン),
 $\leq 400\text{ppb}$ (オフライン)

水道水(「常水」)のTOCの許容基準値は「 3mg/L 以下」(3ppm 以下)(水道法第4条に基づく水質基準)であるが、上記の管理基準を考慮し、製薬用水製造の原水として使われる水についても、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。

なお、日本薬局方では有機体炭素試験法(2.59)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(イオン性の有機物や分子中に窒素、イオウ、リン又はハロゲン原子を含む有機物が含まれていない純度の高い水)を原水として用いる場合に限り、米国薬局方のGeneral Chapter (643) TOTAL ORGANIC CARBON 又は欧州薬局方の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モニタリングに用いることができる。

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の分解前後の導電率の差から有機体炭素量を求める方式の装置は、試料水中にイオン性の有機物が含まれている場合、若しくは分子中に窒素、イオウ、リン又はハロゲン原子を含む有機物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、測定対象の水の純度や装置の不具合発生時の汚染リスクを考慮して適切な装置を選択する。

4.6. 注射用水の一時的保存

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

5. 容器入りの水の品質管理に関する留意事項

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

5.1. 滅菌した容器入りの水の製法について

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

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

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

5.2. 容器中での保存に伴う水質変化

5.2.1. 無機性不純物(導電率を指標として管理)

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

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

日本薬局方では、容器入りの水(「精製水(容器入り)」, 「滅菌精製水(容器入り)」及び「注射用水(容器入り)」)中の有機性不純物に対しては、古典的な過マンガン酸カリウム還元性物質による管理を求めている。容器入りの水に対するこの規定は、

バルクの水において、TOCによる管理(限度値「0.50mg/L以下」(500ppb以下))を規定していることと対照的である。これは、容器中での保存により、TOC量が著しく増加する事例があり、バルクの水に整合させてTOCにより規格を設定することが困難と判断されたことによるものである。特に、小容量のプラスチック製容器入りの水については、保存中における容器からの溶出物の増加に十分注意する必要がある。

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

内容量が10mL以下のもの：TOC 1500ppb以下

内容量が10mLを超えるもの：TOC 1000ppb以下

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

5.2.3. 微生物限度(総好気性微生物数)

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

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

5.3. 容器入りの水を入手して医薬品の製造や試験に用いる場合の注意事項

市販の「精製水(容器入り)」、「滅菌精製水(容器入り)」又は「注射用水(容器入り)」を入手して、医薬品又は治験薬の製造用水、医薬品試験用の水として利用することができるが、下記の事項に留意する必要がある。

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

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

(iii) 滅菌した容器入りの水については、一回使いきりを原則

とし、保存後の再使用はしないこと

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

G9. その他

第十六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 Pharmacopeia)での調和合意に基づき規定した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、

調和年月：2005年8月 (Rev. 2)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	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	1. 操作法	

調和年月：2007年10月

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	備考
Characterisation of Crystalline and Partially Crystalline Solids by X-ray Powder Diffraction (XRPD) (Introduction)	2.58 粉末 X 線回折測定法 (前書き)	日本薬局方独自記載： 当該試験法に関する説明
Principle	1. 原理	
Instrument	2. 装置	
Instrument set-up	2.1. 装置の校正	
X-ray radiation	2.2. X線放射	
Radiation protection	2.3. 放射線防護	
Specimen preparation and mounting	3. 試料の調製と取付け	
Specimen preparation	3.1. 試料の調製	
Specimen mounting		試料の取付けは規定しない。
Effect of specimen displacement		
Effect of specimen thickness and transparency		
Control of the instrument performance	4. 装置性能の管理	
Qualitative phase analysis (Identification of phases)	5. 定性分析(相の同定)	
Quantitative phase analysis	6. 定量分析	
Polymorphic samples	6.1. 多形試料	
Methods using a standard	6.2. 標準試料を用いる方法	
Estimate of the amorphous and crystalline fractions	7. 非晶質と結晶の割合評価	
Single crystal structure	8. 単結晶構造解析	
Figure 1 Diffraction of X-rays by a crystal according to Bragg's law	図1 ブラッグの法則に基づいた結晶によるX線回折	
Figure 2 X-ray powder diffraction patterns collected for 5 different solid phases of a substance (the intensities are normalized)	図2 ある物質の五つの異なる固体相で認められた粉末 X 線パターン(強度は規格化してある)	
Figure 3 Geometric arrangement of the Bragg-Brentano para-focusing geometry	図3 ブラッグ-ブレンターノ集中法光学系の配置図	

第十六改正日本薬局方の欄には第十六改正日本薬局方の項目名などを記載する。備考欄には、第十六改正日本薬局方と、薬局方調和事項との差違など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、調和事項の改正及び修正を行った場合は、()内にRev. 及びCorr.の回数を記載する。

調和年月：2009年6月 (Rev. 1-Corr. 1)

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

調和年月：2003年11月

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	備考
Specific Surface Area	3.02 比表面積測定法	
(Introduction)	(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
	1. 解析法	
Multi-point measurement	1.1. 多点法	
Single-point measurement	1.2. 一点法	
Sample preparation	2. 試料の調製	
Outgassing		
Adsorbate		
Quantity of sample		
	3. 測定法	
Method 1 : The dynamic flow method	3.1. 第1法：動的流動法	
Method 2 : The volumetric method	3.2. 第2法：容量法	
Reference materials	4. 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：2007年5月

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	備考
Gas Pycnometric Density of Solids	3.03 粉体の粒子密度測定法	
(Introduction)	(前書き)	日本薬局方独自記載事項： 測定法の対象を記載
Apparatus	1. 装置	
	2. 装置の校正	測定温度の部分は操作法に記載
Method	3. 操作法	
Expression of the results		
Figure 1 Schematic diagram of a gas pycnometer	図1 気体置換型ピクノメーター(粒子密度測定装置)の模式図	

調和年月：2004年6月(第1法)／2007年5月(Rev. 1)(第2法)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	備考
	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	1. 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	1.1. 装置	
Adjustment	1.1.1. 調整	
Illumination	1.1.1.1. 照明	
Visual characterization	1.1.1.2. 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	1.1.1.3. 写真による評価	
Preparation of the mount	1.2. 試料の調製	
	1.3. 観察	
Crystallinity characterization	1.3.1. 結晶性の評価	
Limit Test of particle size by microscopy	1.3.2. 顕微鏡法による粒子径の限度試験	
Particle size characterization	1.3.3. 粒子径の評価	
Particle shape characterization	1.3.4. 粒子形状の評価	
General observations	1.3.5. 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	2. 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	
	2.1. 操作	
Test sieves	2.1.1. 試験用ふるい	
Test specimen	2.1.2. 測定用試料	
Agitation methods	2.1.3. 振とう法	
Endpoint determination	2.1.4. 終点の決定	
Sieving methods	2.2. ふるい分け法	
1) Mechanical agitation dry sieving method	2.2.1. 機械的振とう法(乾式ふるい分け法)	
2) Air entrainment methods air jet and sonic sifter sieving	2.2.2. 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)	
Interpretation	2.3. 結果の解析	
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	
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	

調和年月：2009年10月 (Rev. 1-Corr. 1)

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

調和年月：2009年6月 (Rev. 1-Corr. 1) (Ⅰ 生菌数試験) / 2008年6月 (Rev. 1) (Ⅱ 特定微生物試験)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	備考
	4.05 微生物限度試験法	
Microbiological Examination of Non-sterile Products : Microbial Enumeration Tests	Ⅰ. 非無菌製品の微生物学的試験：生菌数試験	
1 Introduction	(前書き)	
2 General procedures	1. 基本手順	
3 Enumeration methods	2. 生菌数測定法	
4 Growth promotion test, suitability of the counting method and negative controls	3. 培地性能, 測定法の適合性及び陰性対照	
4-1 General considerations		
4-2 Preparation of test strains	3.1. 試験菌の調製	
4-3 Negative control	3.2. 陰性対照	
4-4 Growth promotion of the media	3.3. 培地性能	
4-5 Suitability of the counting method in the presence of product	3.4. 製品存在下での測定法の適合性	
4-6 Results and interpretation	3.5. 結果及び判定	
5 Testing of products	4. 製品の試験	
5-1 Amount used for the test	4.1. 試験量	
5-2 Examination of the product	4.2. 製品の試験	
5-3 Interpretation of the results	4.3. 結果の判定	
Table 1 Preparation and use of test micro-organisms	表Ⅰ-1 試験菌の調製と使用法	
Table 2 Common neutralising agents for interfering substances	表Ⅰ-2 阻害物質に対する一般的な中和剤／中和法	
Table 3 Most-probable-number values of micro-organisms	表Ⅰ-3 微生物の最確数	
Microbiological Examination of Non-sterile Products: Test for Specified Micro-organisms	Ⅱ. 非無菌製品の微生物学的試験：特定微生物試験	
1 Introduction	(前書き)	
2 General procedures	1. 基本手順	
3 Growth promoting and inhibitory properties of the media, suitability of the test and negative controls	2. 培地性能, 試験法の適合性及び陰性対照	
3-1 Preparation of test strains	2.1. 試験菌の調製	
3-2 Negative control	2.2. 陰性対照	
3-3 Growth promotion and inhibitory properties of the media	2.3. 培地の性能試験	
3-4 Suitability of the test method	2.4. 試験法の適合性	
4 Testing of products	3. 製品の試験	
4-1 Bile-tolerant gram-negative bacteria	3.1. 胆汁酸抵抗性グラム陰性菌	
4-2 <i>Escherichia coli</i>	3.2. 大腸菌	
4-3 <i>Salmonella</i>	3.3. サルモネラ	
4-4 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3.4. 緑膿菌	
4-5 <i>Staphylococcus aureus</i>	3.5. 黄色ブドウ球菌	
4-6 <i>Clostridia</i>	3.6. クロストリジア	
4-7 <i>Candida albicans</i>	3.7. カンジダ・アルビカンス	
5 Recommended solutions and culture media	4. 推奨される溶液及び培地	
Table II - 1 Growth promoting, inhibitory and indicative properties of media	表Ⅱ-1 培地の発育促進, 選択及び鑑別特性	
Table II - 2 Interpretation of results	表Ⅱ-2 結果の判定	

調和年月：2009年6月 (Rev. 1-Corr. 3)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	備考
Sterility	4.06 無菌試験法	
(Introduction)	(前書き)	
Precautions against microbial contamination	1. 微生物汚染に対する予防措置	
Culture media and incubation temperatures	2. 培地及び培養温度	
Media for the test may be prepared as described below, or equivalent commercial media may be used provided that they comply with the growth promotion test		
Fluid thioglycollate medium	(i) 液状チオグリコール酸培地	
Soya-bean casein digest medium	(ii) ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地	
The media used comply with the following tests, carried out before or in parallel with the test on the product to be examined	3. 培地の適合性	
Sterility	3.1. 無菌性	
Growth promotion test of aerobes, anaerobes and fungi	3.2. 好気性菌、嫌気性菌及び真菌に対する培地性能試験	
Method suitability test	4. 手法の適合性試験	
Membrane filtration	(i) メンブランフィルター法	
Direct inoculation	(ii) 直接法	
Test for sterility of the product to be examined	5. 製品の無菌試験	
The test may be carried out using the technique of membrane filtration or by direct inoculation of the culture media with the product to be examined		
Membrane filtration	5.1. メンブランフィルター法	
Aqueous solutions	(i) 水性液剤	
Soluble solids	(ii) 水溶性固形剤	
Oils and oily solutions	(iii) 油及び油性液剤	
Ointments and creams	(iv) 軟膏剤及びクリーム	
Direct inoculation of the culture medium	5.2. 直接法	
Oily liquids	(i) 油性液剤	
Ointments and creams	(ii) 軟膏剤及びクリーム	
Catgut and other surgical sutures for veterinary use		日本薬局方対象品外
Observation and interpretation of results	6. 観察と結果の判定	
Application of the test to parenteral preparations, ophthalmic and other non-injectable preparations required to comply with the test for sterility	7. 無菌試験への適合が要求される注射剤及び眼軟膏剤、点眼剤等の非注射剤への試験の適用	
Minimum number of items to be tested	8. 最少供試個数	
Table 1 Strains of the test micro-organisms suitable for use in the growth promotion test and the method suitability test	表1 培地性能試験及び手法の適合性試験に適している試験用菌株	
Table 2 Minimum quantity to be used for each medium	表2 各培地当たりの最少試料採取量	
Table 3 Minimum number of items to be tested	表3 最少供試個数	非調和事項：大容量製剤を表示量 100mL 以上と規定

調和年月：2004年2月

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	備考
Uniformity of Dosage Units (Introduction)	6.02 製剤均一性試験法 (前書き)	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
Content uniformity	1. 含量均一性試験	
Solid dosage forms	(i) 固形製剤	
Liquid dosage forms	(ii) 液剤	
Calculation of acceptance value	1.1. 判定値の計算	
Mass variation	2. 質量偏差試験	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
Uncoated or film-coated tablets	(i) 素錠又はフィルムコーティング錠	
Hard capsules	(ii) 硬カプセル剤	
Soft capsules	(iii) 軟カプセル剤	
Solid dosage forms other than tablets and capsules	(iv) 錠剤とカプセル剤以外の固形製剤	
Liquid dosage forms	(v) 液剤	"in conditions of normal use. If necessary, compute the equivalent volume after determining the density." を削除
Calculation of acceptance value	2.1. 判定値の計算	
Criteria	3. 判定基準	
Solid and liquid dosage forms	(i) 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	第十六改正日本薬局方	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. カートリッジ剤又は充てん済みシリンジ剤	
Parenteral infusions	4. 輸液剤	

調和年月：2004年6月 (Rev. 1)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	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)	
Method 1. Light obscuration particle count test	1. 第1法 光遮蔽粒子計数法	
	1.1. 装置	日本薬局方独自記載事項： 装置の検証回数を記載
	1.1.1. 校正	日本薬局方独自記載事項
	1.1.1.1. 手動法	日本薬局方独自記載事項
	1.1.1.2. 電気法	日本薬局方独自記載事項
	1.1.1.3. 自動法	日本薬局方独自記載事項
	1.1.2. 試料容量精度	日本薬局方独自記載事項
	1.1.3. 試料流量	日本薬局方独自記載事項
	1.1.4. 計数精度	日本薬局方独自記載事項
	1.1.4.1. 粒径分解能	日本薬局方独自記載事項
	1.1.4.2. 計数率	日本薬局方独自記載事項
	1.1.4.3. 閾値設定濃度	日本薬局方独自記載事項
General precautions	1.2. 一般的注意事項	
Method	1.3. 操作法	
Evaluation	1.4. 判定	日本薬局方独自記載事項： 判定基準を表示量 100mL 以上と未満に区分
Method 2. Microscopic particle count test	2. 第2法 顕微鏡粒子計数法	
	2.1. 装置	

General precautions	2.2. 一般的注意事項	
Method	2.3. 操作法	
Evaluation	2.4. 判定	日本薬局方独自記載事項： 判定基準を表示量 100mL 以上と未満に区分
	3. 試薬	日本薬局方独自記載事項
1. Circular diameter graticule	図 1 円形直径目盛り	

調和年月：2007年10月 (Rev. 1)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	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、シロップ剤及び丸剤を設定
Apparatus	1. 装置	
Basket-rack assembly	(i) 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	(ii) 補助盤 (iii) 補助筒	日本薬局方独自記載事項
Procedure	2. 操作法	
	2.1. 即放性製剤	日本薬局方独自記載事項： 顆粒剤、シロップ剤及び丸剤の試験法を設定 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
	2.2. 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：2008年11月 (Rev. 2)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	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非同等性を防ぐことを追加
Apparatus	1. 装置	
Apparatus 1 (Basket apparatus)	1.1. 回転バスケット法の装置(装置 1)	
Apparatus 2 (Paddle apparatus)	1.2. パドル法の装置(装置 2)	日本薬局方独自記載事項： シンカーは、医薬品各条に規定されている場合のみ使用可能
Apparatus 3 (Reciprocating cylinder)	規定しない。	
Apparatus 4 (Flow-through cell)	1.3. フロースルーセル法の装置(装置 3)	
Apparatus suitability	2. 装置の適合性	
Procedure	3. 操作	
Apparatus 1 or 2	3.1. 回転バスケット法及びパドル法	
Immediate-release dosage forms	3.1.1. 即放性製剤	
Procedure	(i) 操作	
Dissolution medium	(ii) 試験液	
Time	(iii) 試験時間	
Extended-release dosage forms	3.1.2. 徐放性製剤	
Procedure	(i) 操作	
Dissolution medium	(ii) 試験液	
Time	(iii) 試験時間	
Delayed-release dosage forms	3.1.3. 腸溶性製剤	
Procedure	(i) 操作	調和文書では操作方法 A と B いずれかを使用する
Method A		
Method B		
Time	(ii) 試験液 (iii) 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	3.2. フロースルーセル法	
Immediate-release dosage forms	3.2.1. 即放性製剤	
Procedure	(i)操作	
Dissolution medium	(ii)試験液	
Time	(iii)試験時間	
Extended-release dosage forms	3.2.2. 徐放性製剤	
Procedure	(i)操作	
Dissolution medium	(ii)試験液	
Time	(iii)試験時間	
Delayed-release dosage forms		
Procedure		
Time		
Interpretation	4. 判定	日本薬局方独自記載事項： 各条中、Q 値設定の場合は判定法 1 設定されていない場合は判定法 2
Immediate-release dosage forms	4.1. 即放性製剤	日本薬局方独自記載事項： 判定法 2 を設定
	4.1.1. 判定法 1	
	4.1.2. 判定法 2	
Extended-release dosage forms	4.2. 徐放性製剤	日本薬局方独自記載事項： 判定法 2 を設定
	4.2.1. 判定法 1	
	4.2.2. 判定法 2	
Delayed-release dosage forms	4.3. 腸溶性製剤	非調和事項： 試験液が異なる Q 値についての記載から不整合部分を削除 日本薬局方独自記載事項： 判定法 2 を設定
	4.3.1. 判定法 1	Q 値は各条にて規定された旨を記載
	4.3.2. 判定法 2	
Acceptance Table 1	判定基準表 1	
Acceptance Table 2	判定基準表 2	
Acceptance Table 3	判定基準表 3	
Acceptance Table 4	判定基準表 4	
Figure 1 Apparatus 1 Basket stirring element	図 1 装置 1. 回転軸及びバスケットの部分	
Figure 2 Paddle stirring element	図 2 装置 2. 回転軸及びパドルの攪拌翼部分	
Figure 2a Alternative sinker	図 2a シンカーの仕様例	
Figure 3 Apparatus 3	規定しない。	
Figure 4 Apparatus 4	図 3 装置 3	
(top) large cell for tablets and capsules	(上) 錠剤及びカプセル用の大型フロースルーセル	
(bottom) tablet holder for the large cell	(下) 大型フロースルーセル用の錠剤ホルダー	
Figure 5 Apparatus 4	図 3 装置 3	
(top) small cell for tablets and capsules	(上) 錠剤及びカプセル用の小型フロースルーセル	
(bottom) tablet holder for the small cell	(下) 小型フロースルーセル用の錠剤ホルダー	

調和年月：2002年9月 (Rev. 1)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	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℃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	第十六改正日本薬局方	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℃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	第十六改正日本薬局方	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：2008年11月

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	備考
Carmellose	カルメロース	
Definition	基原	
Identification (1)	確認試験(1)	
Identification (2)	確認試験(2)	
Purity (1) Chloride	純度試験(1)塩化物	
Purity (2) Sulfate	純度試験(2)硫酸塩	
Loss on drying	乾燥減量	
Residue on ignition	強熱残分	

調和年月：2003年7月 (Rev. 1)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	備考
Carboxymethylcellulose Calcium	カルメロースカルシウム	
Definition	基原	
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：2001年10月

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	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)	
Identification B	確認試験(2)	
Identification 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：2003年11月 (Rev. 1)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	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	第十六改正日本薬局方	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：2003年2月

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	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	第十六改正日本薬局方	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 B, C	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 carbonizable 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	第十六改正日本薬局方	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	第十六改正日本薬局方	備考
Microcrystalline Cellulose	結晶セルロース	
Definition	基原	
Identification A	確認試験(1)	
Identification 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	第十六改正日本薬局方	備考
Powdered Cellulose	粉末セルロース	
Definition	基原	
Labeling	平均重合度の表示規定	
Identification A	確認試験(1)	
Identification 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：2008年6月 (Rev. 1)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	備考
Talc	タルク	
Definition	基原、マグネシウムの含量規定	
Identification	確認試験	
Acidity and alkalinity	純度試験(1)酸及びアルカリ	
Aluminium	純度試験(5)アルミニウム	
Calcium	純度試験(7)カルシウム	
Iron	純度試験(4)鉄	
Lead	純度試験(6)鉛	
Magnesium	定量法	
Loss on ignition	強熱減量	

調和年月：2007年10月 (Rev. 1)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	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：2006年10月

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	備考
Rice Starch	コメデンプン	
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	
Loss on drying	乾燥減量	
Sulphated ash	強熱残分	
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	

調和年月：2007年10月 (Rev. 2)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	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：2007年10月 (Rev. 1)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	備考
Potato Starch	パレイショデンプン	
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：2005年5月 (Rev. 1)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	備考
Sodium Starch Glycolate	デンプングリコール酸ナトリウム	
Definition	基原、ナトリウムの含量規定	
Identification A	確認試験(1)	
Identification B	確認試験(3)	
pH	pH	
Loss on drying	乾燥減量	
Limit of iron	純度試験(2)鉄	
Limit of sodium chloride	純度試験(4)塩化ナトリウム	
Limit of sodium glycolate	純度試験(3)グリコール酸ナトリウム	
Assay	定量法	

調和年月：2008年6月 (Rev. 3)

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

調和年月：2008年6月 (Rev. 2)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	備考
Lactose Monohydrate	乳糖水和物	
Definition	基原	
Clarity and color of solution	純度試験(1)溶状	
Identification	確認試験	
Specific rotation	旋光度	
Acidity or alkalinity	純度試験(2)酸又はアルカリ	
Residue on ignition	強熱残分	
Water	水分	
Protein and light-absorbing impurities	純度試験(4)たん白質及び光吸収物質	

調和年月：2004年2月

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	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	第十六改正日本薬局方	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	第十六改正日本薬局方	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	第十六改正日本薬局方	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：2003年11月

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	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基の含量規定	
Labeling	粘度の表示規定	
Identification (1)	確認試験(1)	
Identification (2)	確認試験(2)	
Identification (3)	確認試験(3)	
Identification (4)	確認試験(4)	
Identification (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：2006年6月

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	備考
Hypromellose Phthalate	ヒプロメロースフタル酸エステル	
Definition	基原、カルボキシベンズイル基の含量規定	
Packaging and storage	貯法	
Viscosity	粘度	
Water	水分	
Residue on ignition	強熱残分	
Chloride	純度試験(1)塩化物	
Limit of free phthalic acid	純度試験(3)フタル酸	
Phthalyl content	定量法	

調和年月：2008年6月 (Rev. 2)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	備考
Benzyl Alcohol	ベンジルアルコール	
Definition	成分の含量規定	
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：2005年11月 (Rev. 1)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	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)	
Identification (2)	確認試験(2)	
Identification (3)	確認試験(3)	
Identification (4)	確認試験(4)	
Identification (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：2005年11月

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

調和年月：2005年11月

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

調和年月：2007年5月

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	備考
	参考情報	
Powder Fineness	粉体の細かさ表示法	

調和年月：2004年6月

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	備考
	参考情報	
Powder Flow	粉体の流動性	
(Introduction)	(前書き)	
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：2008年11月

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	備考
	参考情報	
Particle-size Analysis by Laser Light Diffraction	レーザー回折法による粒子径測定法	
Introduction	(前書き)	
Principle	1. 原理	
Instrument	2. 装置	
Development of the method	3. 測定法の予備的検討	
Sampling	3.1. サンプリング	
Evaluation of the dispersion procedure	3.2. 分散法の評価	
Optimisation of the liquid dispersion	3.3. 液体中での分散の最適化	
Optimisation of the gas dispersion	3.4. 気体中での分散の最適化	
Determination of the concentration range	3.5. 濃度範囲の決定	
Determination of the measuring time	3.6. 測定時間の決定	
Selection of an appropriate optical model	3.7. 適正な光学モデルの選択	
Validation	3.8. バリデーション	
Measurement	4. 測定	
Precautions	4.1. 測定前の注意事項	
Measurement of the light scattering of dispersed sample(s)	4.2. 分散試料の光散乱の測定	
Conversion of scattering pattern into particle-size distribution	4.3. 散乱パターンを粒子径分布への変換	
Replicates	4.4. 繰返し回数	
Reporting of results	5. 結果の記録	
Control of the instrument performance	6. 装置の性能管理	
Calibration	6.1. 校正	
Qualification of the system	6.2. システムの適合性評価	
Figure 1 Example of a set-up of laser light diffraction instrument	図1 レーザー回折装置の構成例	
Note	注1 注2	調和文書の冒頭の一文を注2として記載

調和年月：2002年9月

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	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	方法2 OPAによるポストカラム蛍光検出法	
Method 3-Precolumn PITC derivatization general principle	方法3 PITC プレカラム誘導体化法	
Method 4-Precolumn AQC derivatization general principle	方法4 AQC プレカラム誘導体化法	
Method 5-Precolumn OPA derivatization general principle	方法5 OPA プレカラム誘導体化法	
Method 6-Precolumn DABS-Cl derivatization general principle	方法6 DABS-Cl プレカラム誘導体化法	
Method 7-Precolumn	方法7 FMOC-Cl プレ	

Fmoc-Cl derivatization general principle	カラム誘導体化法
Method 8-Precolumn NBD-F derivatization general principle	方法 8 NBD-F プレカラム誘導体化法
Data calculation and analysis	データの計算と解析
Calculations	計算
Amino acid mole percent	アミノ酸のモル%
Unknown protein samples	未知たん白質試料
Known protein samples	既知たん白質試料

調和年月：1999年10月

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	備考
Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrylamide Gel Electrophoresis (SDS-PAGE)	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	2.1. 還元条件	
Non-reducing conditions	2.2. 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	4.1. ゲル形成カセットの組立	
Preparation of the gel	4.2. ゲルの調製	
Mounting the gel in the electrophoresis apparatus and electrophoretic separation	4.3. 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	5.1. クーマシー染色	
Silver staining	5.2. 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(バリデーション)	
Quantification of impurities	9. 不純物の定量	
Reagents, test solutions	10. 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：2010年6月 (Corr. 2)

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	備考
Capillary Electrophoresis	キャピラリー電気泳動法	
Apparatus	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：2002年9月

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	備考
	参考情報	
Total Protein Assay	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	第十六改正日本薬局方	備考
	参考情報	
Isoelectric Focusing	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	
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	
	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：2002年9月

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	備考
	参考情報	
Peptide Mapping	ペプチドマップ法	
Purpose and scope	(前書き)	
The peptide map	1. ペプチドマップ	
Isolation and purification	2. 分離と精製	
Selective cleavage of peptide bonds	3. ペプチド結合の選択的切断	
Pretreatment of sample	3.1. 試料の前処理	
Pretreatment of the cleavage agent	3.2. 切断剤の前処理	
Pretreatment of the protein	3.3. たん白質の前処理	
Establishment of optimal digestion conditions	3.4. 至適消化条件の設定	
pH	(i) pH	
Temperature	(ii) 温度	
Time	(iii) 反応時間	
Amount of cleavage agent	(iv) 切断剤の量	
Chromatographic separation	4. クロマトグラフィーによる分離	
Chromatographic column	4.1. 分離用カラム	
Solvent	4.2. 溶媒	
Mobile phase	4.3. 移動相	
Gradient selection	4.4. グラジエント法の選択	
Isocratic selection	4.5. アイソクラティック法の選択	
Other parameters	4.6. その他のパラメーター	
Validation	4.7. システム適合性	
Analysis and identification of peptides	5. 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	

調和年月：2005年11月

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	備考
	参考情報	
Microbiological Examination of Non-sterile Products:	非無菌医薬品の微生物学的品質特性	日本薬局方独自記載事項： 1. 定義 2. 試験の適用除外 3. 試料の採取方法及び試験の実施頻度 4. 微生物管理計画書
Acceptance criteria for pharmaceutical preparations and substances for pharmaceutical use	5. 非無菌医薬品の微生物許容基準値	日本薬局方独自記載事項： 微生物許容基準値に関する説明 日本薬局方独自記載事項： 6. 生薬及び生薬を配合した製剤に対する微生物許容基準値
Table 2. Acceptance criteria for microbiological quality of non-sterile substances for pharmaceutical use	表1 非無菌医薬品原料の微生物学的品質に対する許容基準値	
Table 1. Acceptance criteria for microbiological quality of non-sterile dosage forms	表2 非無菌製剤の微生物学的品質に対する許容基準値	
	表3 主薬及び生薬を配合した製剤の微生物学的品質に対する許容基準値	日本薬局方独自記載事項

調和年月：2004年2月

薬局方調和事項	第十六改正日本薬局方	備考
	参考情報	
Tablet Friability	錠剤の摩損度試験法	

原子量表(2010)について

元素の原子量は1961年、「質量数12の炭素(^{12}C)の質量を12(端数無し)としたときの相対質量とする」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組成の測定データは質、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(CIAAW)では、新しく測定されたデータの収集と検討をもとに原子量表の改定を行い、2年ごと(奇数年)に新しい原子量表を発表している。これを受けて、日本化学会原子量委員会では、IUPACの原子量表をもとに毎年4月にその年の原子量表を発表している。以下に示す2010年版の原子量表の数値はIUPACから2007年に発表された原子量の改定^{*1}に基づいている。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^{*2}及び総説^{*3}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 ± 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^{*4}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付けられている。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。

^{*1} IUPAC Inorganic Chemistry Division, CIAAW : Standard Atomic Weights Revised. *Chem. Int.*, **29**, 18(2007).

^{*2} IUPAC Inorganic Chemistry Division, CIAAW : Atomic Weights of the Elements 2007, *Pure Appl. Chem.*, **81**, 2131 (2009).

^{*3} J. R. De Laeter *et al.* : Atomic Weights of the Elements : Review 2000. *Pure Appl. Chem.*, **75**, 683 (2003).

^{*4} G. Audi *et al.* : The AME 2003 Atomic Mass Evaluation (II). Tables, graphs and references. *Nucl. Phys. A*, **729**, 337 (2003).

原子量表(2010)

(元素の原子量は、質量数12の炭素(^{12}C)を12とし、これに対する相対値とする。但し、 ^{12}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上に起源をもち、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118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	65.38(2)	r
アクチニウム*	Ac	89		
アスタチン*	At	85		
アメリシウム*	Am	95		
アルゴン	Ar	18	39.948(1)	g r
アルミニウム	Al	13	26.9815386(8)	
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	173.054(5)	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
ウンウンオクテチウム*	Uuo	118		
ウンウンクアジウム*	Uuq	114		
ウンウントリウム*	Uut	113		
ウンウンヘキシウム*	Uuh	116		
ウンウンペンチウム*	Uup	115		
エルビウム	Er	68	167.259(3)	g
塩素	Cl	17	35.453(2)	g m r
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	196.966569(4)	
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	58.933195(5)	
コペルニシウム*	Cn	112		
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
スカンジウム	Sc	21	44.955912(6)	
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	132.9054519(2)	
セリウム	Ce	58	140.116(1)	g
セレン	Se	34	78.96(3)	r

元素名	元素記号	原子番号	原子量	脚注
ダームスタチウム*	Ds	110		
タリウム	Tl	81	204.3833(2)	
タングステン	W	74	183.84(1)	
炭素	C	6	12.0107(8)	g r
タンタル	Ta	73	180.94788(2)	
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	158.92535(2)	
テルル	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	232.03806(2)	g
ナトリウム	Na	11	22.98976928(2)	
鉛	Pb	82	207.2(1)	g r
ニオブ	Nb	41	92.90638(2)	
ニッケル	Ni	28	58.6934(4)	r
ネオジム	Nd	60	144.242(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	195.084(9)	
ハッシュウム*	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	208.98040(1)	
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		
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	54.938045(5)	
メンデレビウム*	Md	101		
モリブデン	Mo	42	95.96(2)	g r
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	138.90547(7)	g
リチウム	Li	3	[6.941(2)] [†]	g m r
リン	P	15	30.973762(2)	
ルテチウム	Lu	71	174.9668(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		

#: 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65.38(2)は65.38±0.02を意味

する。

* : 安定同位体のない元素(次表参照)。これらの元素については原子量が示されていないが、プロトアクチニウム、トリウム、ウランは例外で、これらの元素は地球上で固有の同位体組成を示すので原子量が与えられている。

† : 市販品中のリチウム化合物中のリチウムの原子量は6.939から6.996の幅をもつ(「元素の同位体組成表2010」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越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、表記の不確かさを越えることがある。

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(2010)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 [†]
43	テクネチウム	Tc	97,98,99
61	プロメチウム	Pm	145,146,147
83	ビスマス	Bi	209
84	ポロニウム	Po	208,209,210
85	アスタチン	At	210,211
86	ラドン	Rn	210,211,222
87	フランシウム	Fr	212,222,223
88	ラジウム	Ra	226,228
89	アクチニウム	Ac	225,227
90	トリウム	Th	230,232
91	プロトアクチニウム	Pa	231,233
92	ウラン	U	233,234,235,236,238
93	ネプツニウム	Np	236,237
94	プルトニウム	Pu	238,239,240,241,242,244
95	アメリシウム	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	252,254
100	フェルミウム	Fm	253,257
101	メンデレビウム	Md	258,260
102	ノーベリウム	No	255,259
103	ローレンシウム	Lr	251,261,262
104	ラザホージウム	Rf	265,267
105	ドブニウム	Db	267,268
106	シーボーギウム	Sg	265,271
107	ボーリウム	Bh	267,272
108	ハッシウム	Hs	269,277
109	マイトネリウム	Mt	268,276
110	ダームスタチウム	Ds	280,281
111	レントゲニウム	Rg	279,280
112	コペルニシウム	Cn	283,285
113	ウンウントリウム	Uut	283,284
114	ウンウンクアジウム	Uuq	288,289
115	ウンウンペンチウム	Uup	287,288
116	ウンウンヘキシウム	Uuh	291,292,293
118	ウンウンオクチウム	Uuo	294

† 現在確認されている質量数の例で、ビスマスを除く元素については下記文献1のTable3に基づく。ビスマスについては下記文献2に基づき、放射性元素と判断した。

1. IUPAC Inorganic Chemistry Division, CIAAW : Atomic Weights of the Elements 2007. *Pure Appl. Chem.*, **81**, 2131 (2009).
2. P. de Marcillac *et al.* : Experimental Detection of α -particles from the Radioactive Decay of Natural Bismuth. *Nature*, **422**, 876 (2003).

Standard Atomic Weights 2010

(Scaled to $A_r(^{12}\text{C})=12$, where ^{12}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 $A_r(\text{E})$ 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 $A_r(\text{E})$. Names of elements with atomic number 112 to 118 are provisional.

Name	Symbol	Atomic Number	Atomic Weight	Footnotes
Hydrogen	H	1	1.00794(7)	g m r
Helium	He	2	4.002602(2)	g r
Lithium	Li	3	[6.941(2)] [†]	g m r
Beryllium	Be	4	9.012182(3)	
Boron	B	5	10.811(7)	g m r
Carbon	C	6	12.0107(8)	g r
Nitrogen	N	7	14.0067(2)	g r
Oxygen	O	8	15.9994(3)	g r
Fluorine	F	9	18.9984032(5)	
Neon	Ne	10	20.1797(6)	g m
Sodium	Na	11	22.98976928(2)	
Magnesium	Mg	12	24.3050(6)	
Aluminium	Al	13	26.9815386(8)	
Silicon	Si	14	28.0855(3)	r
Phosphorus	P	15	30.973762(2)	
Sulfur	S	16	32.065(5)	g r
Chlorine	Cl	17	35.453(2)	g m r
Argon	Ar	18	39.948(1)	g r
Potassium	K	19	39.0983(1)	
Calcium	Ca	20	40.078(4)	g
Scandium	Sc	21	44.955912(6)	
Titanium	Ti	22	47.867(1)	
Vanadium	V	23	50.9415(1)	
Chromium	Cr	24	51.9961(6)	
Manganese	Mn	25	54.938045(5)	
Iron	Fe	26	55.845(2)	
Cobalt	Co	27	58.933195(5)	
Nickel	Ni	28	58.6934(4)	r
Copper	Cu	29	63.546(3)	r
Zinc	Zn	30	65.38(2)	r
Gallium	Ga	31	69.723(1)	
Germanium	Ge	32	72.64(1)	
Arsenic	As	33	74.92160(2)	
Selenium	Se	34	78.96(3)	r
Bromine	Br	35	79.904(1)	
Krypton	Kr	36	83.798(2)	g m
Rubidium	Rb	37	85.4678(3)	g
Strontium	Sr	38	87.62(1)	g r
Yttrium	Y	39	88.90585(2)	
Zirconium	Zr	40	91.224(2)	g
Niobium	Nb	41	92.90638(2)	
Molybdenum	Mo	42	95.96(2)	g r
Technetium*	Tc	43		
Ruthenium	Ru	44	101.07(2)	g
Rhodium	Rh	45	102.90550(2)	

Name	Symbol	Atomic Number	Atomic Weight	Footnotes
Palladium	Pd	46	106.42(1)	g
Silver	Ag	47	107.8682(2)	g
Cadmium	Cd	48	112.411(8)	g
Indium	In	49	114.818(3)	
Tin	Sn	50	118.710(7)	g
Antimony	Sb	51	121.760(1)	g
Tellurium	Te	52	127.60(3)	g
Iodine	I	53	126.90447(3)	
Xenon	Xe	54	131.293(6)	g m
Caesium(Cesium)	Cs	55	132.9054519(2)	
Barium	Ba	56	137.327(7)	
Lanthanum	La	57	138.90547(7)	g
Cerium	Ce	58	140.116(1)	g
Praseodymium	Pr	59	140.90765(2)	
Neodymium	Nd	60	144.242(3)	g
Promethium*	Pm	61		
Samarium	Sm	62	150.36(2)	g
Europium	Eu	63	151.964(1)	g
Gadolinium	Gd	64	157.25(3)	g
Terbium	Tb	65	158.92535(2)	
Dysprosium	Dy	66	162.500(1)	g
Holmium	Ho	67	164.93032(2)	
Erbium	Er	68	167.259(3)	g
Thulium	Tm	69	168.93421(2)	
Ytterbium	Yb	70	173.054(5)	g
Lutetium	Lu	71	174.9668(1)	g
Hafnium	Hf	72	178.49(2)	
Tantalum	Ta	73	180.94788(2)	
Tungsten	W	74	183.84(1)	
Rhenium	Re	75	186.207(1)	
Osmium	Os	76	190.23(3)	g
Iridium	Ir	77	192.217(3)	
Platinum	Pt	78	195.084(9)	
Gold	Au	79	196.966569(4)	
Mercury	Hg	80	200.59(2)	
Thallium	Tl	81	204.3833(2)	
Lead	Pb	82	207.2(1)	g r
Bismuth*	Bi	83	208.98040(1)	
Polonium*	Po	84		
Astatine*	At	85		
Radon*	Rn	86		
Francium*	Fr	87		
Radium*	Ra	88		
Actinium*	Ac	89		
Thorium*	Th	90	232.03806(2)	g
Protactinium*	Pa	91	231.03588(2)	
Uranium*	U	92	238.02891(3)	g m
Neptunium*	Np	93		
Plutonium*	Pu	94		
Americium*	Am	95		
Curium*	Cm	96		
Berkelium*	Bk	97		
Californium*	Cf	98		
Einsteinium*	Es	99		
Fermium*	Fm	100		
Mendelevium*	Md	101		
Nobelium*	No	102		
Lawrencium*	Lr	103		
Rutherfordium*	Rf	104		
Dubnium*	Db	105		
Seaborgium*	Sg	106		
Bohrium*	Bh	107		
Hassium*	Hs	108		
Meitnerium*	Mt	109		
Darmstadtium*	Ds	110		

Name	Symbol	Atomic Number	Atomic Weight	Footnotes
Roentgenium	Rg	111		
Copernicium*	Cn	112		
Ununtrium*	Uut	113		
Ununquadium*	Uuq	114		
Ununpentium*	Uup	115		
Ununhexium*	Uuh	116		
Ununoctium*	Uuo	118		

* : 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.

©2010日本化学会 原子量小委員会

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，ボールド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……………145
 亜鉛……………145
 亜鉛(標準試薬)……………145
 亜鉛，ヒ素分析用……………145
 亜鉛，無ヒ素……………145
 0.1mol/L亜鉛液……………133
 亜鉛華……………666
 亜鉛華デンプン……………289
 亜鉛華軟膏……………289
 亜鉛標準液……………143
 亜鉛標準液，原子吸光光度用……………143
 亜鉛標準原液……………143
 亜鉛粉末……………145
 亜鉛末……………146
 アカメガシワ……………1445
 アクチノマイシンD……………289
 アクラルピシン塩酸塩……………290
 アクリノール……………146, 291
 アクリノール・亜鉛華軟膏……………292
 アクリノール・チンク油……………292
 アクリノール酸化亜鉛軟膏……………292
 アクリノール水和物……………146, 291
 アクリルアミド……………146
 アコニチン，純度試験用……………146
 アザチオプリン……………293
 アザチオプリン錠……………294
 アサリニン，薄層クロマトグラフィー用……………146
 (E)-アサロン……………146
 亜酸化窒素……………146, 295
 アジ化ナトリウム……………146
 アシクロビル……………296
 アシクロビルシロップ……………297
 アシクロビル注射液……………298
 アジスロマイシン……………299
 アジスロマイシン水和物……………299
 亜ジチオン酸ナトリウム……………146
 アジピン酸……………147
 アジピン酸ピペラジン……………1089
 アジマリン……………300
 アジマリン，定量用……………147
 アジマリン錠……………300
 亜硝酸アミル……………301

亜硝酸カリウム……………147
 亜硝酸ナトリウム……………147
 0.1mol/L亜硝酸ナトリウム液……………133
 亜硝酸ナトリウム試液……………147
 アスコルビン酸……………147, 302
 L-アスコルビン酸……………147
 アスコルビン酸，鉄試験用……………147
 アスコルビン酸・塩酸試液，0.012g/dL……………147
 L-アスコルビン酸・塩酸試液，0.012g/dL……………147
 アスコルビン酸・塩酸試液，0.02g/dL……………147
 L-アスコルビン酸・塩酸試液，0.02g/dL……………147
 アスコルビン酸・塩酸試液，0.05g/dL……………147
 L-アスコルビン酸・塩酸試液，0.05g/dL……………147
 アスコルビン酸散……………302
 アスコルビン酸注射液……………303
 アストラガロシドIV，薄層クロマトグラフィー用……………147
 アズトレオナム……………303
 アスパラギン酸……………147
 DL-アスパラギン酸……………147
 L-アスパラギン酸……………147, 305
 アスピリン……………147, 305
 アスピリンアルミニウム……………306
 アスピリン錠……………306
 アスペルギルス産生ガラクトシダーゼ……………525
 アスポキシシリン……………307
 アスポキシシリン水和物……………307
 アセグルタミドアルミニウム……………308
 アセタゾラミド……………310
 アセタゾールアミド……………310
 アセタール……………147
 アセチルアセトン……………147
 アセチルアセトン試液……………147
 アセチルキタサマイシン……………552
 アセチルサリチル酸……………305
 アセチルサリチル酸アルミニウム……………306
 アセチルサリチル酸錠……………306
 アセチルシステイン……………311
 N-アセチル-L-システイン……………311
 アセチルスピラマイシン……………748
 アセチルロイコマイシン……………552
 アセチレン……………147
 p-アセトアニシジド……………147
 アセトアニリド……………147
 2-アセトアミドグルタルイミド……………147
 アセトアミノフェン……………148, 312

- アセトアルデヒド……………148
 アセトアルデヒド, ガスクロマトグラフィー用……………148
 アセトアルデヒド, 定量用……………148
 アセトニトリル……………148
 アセトニトリル, 液体クロマトグラフィー用……………148
 アセトヘキサミド……………313
 アセトリゾン酸……………148
 アセトン……………148
 アセトン, 生薬純度試験用……………148
 アセトン, 非水滴定用……………148
 アセナフテン……………148
 アセプトロール塩酸塩……………314
 アセメタシン……………148, 315
 アセメタシン, 定量用……………148
 アセメタシンカプセル……………315
 アセメタシン錠……………316
 アゼラスチン塩酸塩……………317
 アゼラスチン塩酸塩, 定量用……………149
 アゼラスチン塩酸塩顆粒……………318
 亜セレン酸……………149
 亜セレン酸・硫酸試液……………149
 亜セレン酸ナトリウム……………149
 アセンヤク……………1445
 阿仙薬……………1445
 アセンヤク末……………1445
 阿仙薬末……………1445
 アテノロール……………319
 亜テルル酸カリウム……………149
 アトラクチレノリドⅢ, 薄層クロマトグラフィー用……………149
 アトルバスタチンカルシウム錠……………321
 アトルバスタチンカルシウム水和物……………320
 アドレナリン……………322
 アドレナリン液……………323
 アドレナリン注射液……………323
 アトロピン硫酸塩……………324
 アトロピン硫酸塩水和物……………149, 324
 アトロピン硫酸塩水和物, 定量用……………149
 アトロピン硫酸塩水和物, 薄層クロマトグラフィー用……………149
 アトロピン硫酸塩注射液……………325
p-アニスアルデヒド……………149
p-アニスアルデヒド・酢酸試液……………149
p-アニスアルデヒド・硫酸試液……………149
 14-アニソイルアコニン塩酸塩, 定量用……………149
 アニソール……………150
 アニリン……………150
 アネスタミン……………343
 亜ヒ酸……………669
 亜ヒ酸 pasta……………325
 アブリンジン塩酸塩……………326
 アブリンジン塩酸塩, 定量用……………150
 アブリンジン塩酸塩カプセル……………327
 アフロクアロン……………328
 アフロクアロン……………328
 アプロチニン……………150
 アプロチニン試液……………150
 アヘン・トコン散……………1445
 アヘンアルカロイド・アトロピン注射液……………331
 アヘンアルカロイド・スコボラミン注射液……………332
 アヘンアルカロイド塩酸塩……………330
 アヘンアルカロイド塩酸塩注射液……………331
 アヘン散……………329
 アヘンチンキ……………329
 アヘン末……………328
 α-アポオキシテトラサイクリン……………150
 β-アポオキシテトラサイクリン……………150
 アマチャ……………1446
 アマチャ末……………1446
 甘茶……………1446
 アマチャ末……………1446
 甘茶末……………1446
 アマンタジン塩酸塩……………335
 アミオダロン塩酸塩……………335
 アミオダロン塩酸塩, 定量用……………151
 アミオダロン塩酸塩錠……………337
 アミカシン硫酸塩……………338
 アミカシン硫酸塩注射液……………339
 アミグダリン, 成分含量測定用……………151
 アミグダリン, 定量用……………151
 アミグダリン, 薄層クロマトグラフィー用……………151
 6-アミジノー2-ナフトールメタンスルホン酸塩……………151
 アミドトリゾ酸……………340
 アミドトリゾ酸, 定量用……………151
 アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン注射液……………340
 アミトリプチリン塩酸塩……………341
 アミトリプチリン塩酸塩錠……………342
 アミド硫酸(標準試薬)……………151
 アミド硫酸アンモニウム……………151
 アミド硫酸アンモニウム試液……………151
 4-アミノアセトフェノン……………151
p-アミノアセトフェノン……………151
 4-アミノアセトフェノン試液……………151
p-アミノアセトフェノン試液……………151
 4-アミノ安息香酸……………151
p-アミノ安息香酸……………151
 4-アミノ安息香酸イソプロピル……………151
p-アミノ安息香酸イソプロピル……………151
 アミノ安息香酸エチル……………151, 343
 アミノ安息香酸誘導体化試液……………151
 4-アミノアンチピリン……………151
 4-アミノアンチピリン塩酸塩……………151
 4-アミノアンチピリン塩酸塩試液……………151
 4-アミノアンチピリン試液……………151
 2-アミノエタノール……………151
 2-アミノエタンチオール塩酸塩……………151
 3-(2-アミノエチル)インドール……………151
 アミノエチルスルホン酸……………852
 6-アミノキノリル-*N*-ヒドロキシスクシンイミジル
 カルバメート……………151

- 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……………152
- アミノ酢酸……………572
- アミノ酸分析法……………1988
- アミノ酸分析用無水ヒドラジン……………152
- 4-アミノ-N,N-ジエチルアニリン硫酸塩一水和物……………152
- 4-アミノ-N,N-ジエチルアニリン硫酸塩試液……………152
- L-2-アミノスベリン酸……………152
- 1-アミノ-2-ナフトール-4-スルホン酸……………152
- 1-アミノ-2-ナフトール-4-スルホン酸試液……………152
- 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-
プロパンジオール……………152
- 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……………152
- アミノピリン……………152
- アミノフィリン……………343
- アミノフィリン水和物……………343
- アミノフィリン注射液……………344
- 3-アミノフェノール……………152
- m-アミノフェノール……………152
- 4-アミノフェノール塩酸塩……………152
- 2-アミノ-1-ブタノール……………152
- 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……………280
- アミノプロピルシリル化シリカゲル, 前処理用……………152
- N-アミノヘキサメチレンイミン……………152
- アミノベンジルペニシリン……………381
- アミノベンジルペニシリンナトリウム……………383
- 2-アミノベンズイミダゾール……………152
- 4-アミノメチル安息香酸……………152
- 1-アミノ-2-メチルナフタレン……………152
- 2-アミノメチルペリジン……………152
- 4-アミノ酪酸……………153
- n-アミルアルコール……………153
- t-アミルアルコール……………153
- アミルアルコール, イソ……………153
- アミルアルコール, 第三……………153
- アムホテリシンB……………345
- アムホテリシンB錠……………345
- アムホテリシンBシロップ……………346
- アムロジピンベシル酸塩……………347
- アムロジピンベシル酸塩錠……………348
- アモキサピン……………349
- アモキシシリン……………153, 349
- アモキシシリンカプセル……………350
- アモキシシリン水和物……………153, 349
- アモスラロール塩酸塩……………351
- アモスラロール塩酸塩, 定量用……………153
- アモスラロール塩酸塩錠……………352
- アモバルピタール……………353
- アラセプリル……………153, 355
- アラセプリル, 定量用……………153
- アラセプリル錠……………356
- β-アラニン……………153
- L-アラニン……………153, 357
- アラビアゴム……………1446
- アラビアゴム末……………1447
- L-アラビノース……………153
- アリザリンS……………153
- アリザリンS試液……………153
- アリザリンエローGG……………153
- アリザリンエローGG・チモールフタレイン試液……………153
- アリザリンエローGG試液……………153
- アリザリンコンプレキソン……………153
- アリザリンコンプレキソン試液……………153
- アリザリンレッドS……………153
- アリザリンレッドS試液……………153
- アリストロキア酸 I, 生薬純度試験用……………153
- アリストロキア酸について……………2049
- アリソールA, 薄層クロマトグラフィー用……………154
- アリメマジン酒石酸塩……………358
- 亜硫酸水……………154
- 亜硫酸水素ナトリウム……………154, 358
- 亜硫酸水素ナトリウム試液……………154
- 亜硫酸ナトリウム……………154
- 亜硫酸ナトリウム, 無水……………154
- 亜硫酸ナトリウム・リン酸二水素ナトリウム試液……………154
- 亜硫酸ナトリウム試液, 1mol/L……………154
- 亜硫酸ナトリウム七水和物……………154
- 亜硫酸ビスマス・インジケーター……………154
- アルガトロバン……………359
- アルガトロバン水和物……………359
- アルカリ性1,3-ジニトロベンゼン試液……………154
- アルカリ性m-ジニトロベンゼン試液……………154
- アルカリ性銅試液……………154
- アルカリ性銅試液(2)……………154
- アルカリ性銅溶液……………154
- アルカリ性2,4,6-トリニトロフェノール試液……………154
- アルカリ性ピクリン酸試液……………154
- アルカリ性ヒドロキシルアミン試液……………154
- アルカリ性フェノールフタレイン試液……………154
- アルカリ性フェリシアン化カリウム試液……………154
- アルカリ性ブルーテトラゾリウム試液……………154
- アルカリ性ヘキサシアノ鉄(III)酸カリウム試液……………154
- アルカリ性ホスファターゼ……………154
- アルカリ性ホスファターゼ試液……………154
- アルカリ性硫酸銅試液……………154
- アルカリ銅試液……………154
- L-アルギニン……………154, 361
- L-アルギニン塩酸塩……………154, 361
- L-アルギニン塩酸塩注射液……………362
- 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……………154
- アルコール……………448
- アルコール数測定法……………23
- アルコール数測定用エタノール……………154
- アルシアンブルー-8GX……………154
- アルシアンブルー染色液……………154

アルジオキサ 362
 アルセナゾⅢ 154
 アルセナゾⅢ試液 154
 アルデヒドデヒドロゲナーゼ 154
 アルデヒドデヒドロゲナーゼ試液 155
 RPMI-1640粉末培地 155
 アルビフロリン 155
 アルブチン, 成分含量測定用 155
 アルブチン, 定量用 155
 アルブチン, 薄層クロマトグラフィー用 155
 アルブミン試液 155
 アルプラゾラム 363
 アルプレノロール塩酸塩 364
 アルプロスタジル 364
 アルプロスタジル アルファデクス 367
 アルプロスタジルアルファデクス 367
 アルプロスタジル注射液 365
 アルベカシン硫酸塩 368
 アルベカシン硫酸塩注射液 370
 α-アルミナ, 熱分析用 284
 α-アルミナ, 比表面積測定用 284
 アルミニウム 155
 アルミニウム標準液, 原子吸光光度用 143
 アルミニウム標準原液 143
 アルミノプロフェン 370
 アルミノプロフェン, 定量用 155
 アルミノプロフェン錠 371
 アルミノン 155
 アルミノン試液 155
 アレコリン臭化水素酸塩, 薄層クロマトグラフィー用 155
 アレンドロン酸ナトリウム錠 373
 アレンドロン酸ナトリウム水和物 155, 372
 アレンドロン酸ナトリウム注射液 374
 アロエ 1447
 アロエ末 1448
 アロキノロール塩酸塩 375
 アロプリノール 155, 376
 アロプリノール, 定量用 155
 アロプリノール錠 376
 安息香酸 155, 377
 安息香酸イソアミル 155
 安息香酸イソプロピル 155
 安息香酸エストラジオール 443
 安息香酸エストラジオール水性懸濁注射液 445
 安息香酸エストラジオール注射液 444
 安息香酸エチル 156
 安息香酸コレステロール 156
 安息香酸ナトリウム 156, 378
 安息香酸ナトリウムカフェイン 378
 安息香酸フェニル 156
 安息香酸ブチル 156
 安息香酸プロピル 156
 安息香酸ベンジル 156, 379
 安息香酸メチル 156

安息香酸メチル, エストリオール試験用 156
 アンソッコウ 1449
 安息香 1449
 アンチトロンビンⅢ 156
 アンチトロンビンⅢ試液 156
 アンチピリン 156, 380
 アントロン 156
 アントロン試液 156
 アンナカ 378
 アンピシリン 381
 アンピシリン水和物 381
 アンピシリンナトリウム 383
 アンペニウム塩化物 384
 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 156
 アンモニア・ウイキョウ精 1449
 アンモニア・エタノール試液 156
 アンモニア・塩化アンモニウム緩衝液, pH8.0 156
 アンモニア・塩化アンモニウム緩衝液, pH10.0 156
 アンモニア・塩化アンモニウム緩衝液, pH10.7 157
 アンモニア・塩化アンモニウム緩衝液, pH11.0 157
 アンモニア・酢酸アンモニウム緩衝液, pH8.0 157
 アンモニア・酢酸アンモニウム緩衝液, pH8.5 157
 アンモニアガス 157
 アンモニア試液 156
 アンモニア試液, 1mol/L 156
 アンモニア試液, 13.5mol/L 156
 アンモニア水 157, 385
 アンモニア水, 1mol/L 157
 アンモニア水, 13.5mol/L 157
 アンモニア水, 強 157
 アンモニア水(28) 157
 アンモニア銅試液 157
 アンモニア飽和1-ブタノール試液 157
 アンモニウム試験法 24
 アンモニウム試験用次亜塩素酸ナトリウム試液 157
 アンモニウム試験用水 157
 アンモニウム試験用精製水 157
 アンモニウム標準液 143
 アンレキサノクス 385
 アンレキサノクス錠 386

イ

EMB平板培地 157
 イオウ 157, 387
 イオウ・カンフルローション 388
 イオウ・サリチル酸・チアントール軟膏 388
 イオタラム酸 388
 イオタラム酸, 定量用 157
 イオタラム酸ナトリウム注射液 389
 イオタラム酸メグルミン注射液 390
 イオトロクス酸 391
 イオパミドール 392

- イカリイン, 薄層クロマトグラフィー用……………157
 イクタモール……………393
 イコサペント酸エチル……………394
 イサチン……………157
 イセパマイシン硫酸塩……………395
 イセパマイシン硫酸塩注射液……………396
 イソアミルアルコール……………157
 イソオクタン……………157
 イソクスブリン塩酸塩……………397
 イソクスブリン塩酸塩, 定量用……………157
 イソクスブリン塩酸塩錠……………397
 イソソルピド……………398
 イソソルピド硝酸エステル……………724
 イソソルピド硝酸エステル錠……………724
 イソニアジド……………157, 399
 イソニアジド, 定量用……………157
 イソニアジド試液……………157
 イソニアジド錠……………400
 イソニアジド注射液……………400
 イソニコチン酸……………157
 イソニコチン酸アミド……………157
 イソプタノール……………157
 イソフルラン……………401
 l-イソプレナリン塩酸塩……………402
 イソプロパノール……………157, 403
 イソプロパノール, 液体クロマトグラフィー用……………157
 イソプロピルアミン……………157
 イソプロピルアミン・エタノール試液……………157
 イソプロピルアルコール……………403
 イソプロピルアンチピリン……………403
 イソプロピルエーテル……………157
 4-イソプロピルフェノール……………157
 イソプロメタジン塩酸塩, 薄層クロマトグラフィー用……………157
 L-イソロイシン……………157, 404
 L-イソロイシン, 定量用……………157
 イソロイシン・ロイシン・バリン顆粒……………404
 イダルビシン塩酸塩……………406
 胃腸薬のpH試験法……………1967
 一硫酸カナマイシン……………519
 一酸化炭素……………157
 一酸化炭素測定用検知管……………284
 一酸化窒素……………158
 一酸化鉛……………158
 一臭化ヨウ素……………158
 一般試験法……………23
 EDTAナトリウム……………461
 遺伝子解析による微生物の迅速同定法……………2029
 遺伝子情報を利用する生薬の純度試験……………2049
 イドクスウリジン……………408
 イドクスウリジン点眼液……………408
 イトラコナゾール……………409
 イフェンプロジル酒石酸塩……………410
 イブジラスト……………411
 イブプロフェン……………158, 412
 イプラトロピウム臭化物……………412
 イプラトロピウム臭化物水和物……………412
 イブリフラボン……………413
 イブリフラボン錠……………414
 イミダゾール……………158
 イミダゾール, 水分測定用……………158
 イミダゾール, 薄層クロマトグラフィー用……………158
 イミダゾール試液……………158
 イミダプリル塩酸塩……………158, 415
 イミダプリル塩酸塩, 定量用……………158
 イミダプリル塩酸塩錠……………415
 2,2'-イミノジエタノール塩酸塩……………158
 イミノジベンジル……………158
 イミプラミン塩酸塩……………158, 417
 イミプラミン塩酸塩錠……………418
 イミペネム……………419
 イミペネム水和物……………419
 医薬品等の試験に用いる水……………2063
 医薬品の残留溶媒ガイドライン
 及び残留溶媒試験法記載例……………1967
 イルソグラジンマレイン酸塩……………158, 421
 イルソグラジンマレイン酸塩, 定量用……………158
 イルソグラジンマレイン酸塩細粒……………421
 イルソグラジンマレイン酸塩錠……………422
 イレイセン……………1449
 威霊仙……………1449
 色の比較液……………145
 インジウム, 熱分析用……………284
 インジゴカルミン……………158, 424
 インジゴカルミン試液……………158
 インジゴカルミン注射液……………424
 インスリン(ヒト)(遺伝子組換え)……………425
 インダパミド……………426
 インダパミド錠……………427
 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NKC3……………158
 インチンコウ……………1450
 茵陳蒿……………1450
 インデノロール塩酸塩……………428
 インドメタシン……………158, 429
 インドメタシンカプセル……………430
 インドメタシン坐剤……………431
 2,3-インドリンジオン……………158
 インフルエンザHAワクチン……………432
 インヨウカク……………1450
 淫羊藿……………1450
- ウ
- ウィイス試液……………158
 ウイキョウ……………1451
 茴香……………1451
 ウイキョウ末……………1451
 茴香末……………1451

- ウイキョウ油 1451
 ウコン 1452
 鬱金 1452
 ウコン末 1452
 鬱金末 1452
 ウサギ脱繊維血 158
 ウシ血清 158
 ウシ血清アルブミン 158
 ウシ血清アルブミン, ウリナスタチン試験用 158
 ウシ血清アルブミン, 定量用 158
 ウシ血清アルブミン・塩化ナトリウム・
 リン酸塩緩衝液, pH7.2 158
 ウシ血清アルブミン・生理食塩液 158
 1w/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 159
 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 159
 0.1%ウシ血清アルブミン含有酢酸緩衝液 159
 ウシ血清アルブミン試液, セクレチン標準品用 158
 ウシ血清アルブミン試液, セクレチン用 158
 ウシ血清加リン酸塩緩衝塩化ナトリウム試液 159
 ウシ胎児血清 159
 ウシ由来活性化血液凝固Ⅹ因子 159
 薄めたエタノール 159
 ウベニメクス 432
 ウベニメクス, 定量用 159
 ウベニメクスカプセル 433
 埋め込み注射剤 14
 ウヤク 1453
 烏薬 1453
 ウラシル 159
 ウラピジル 434
 ウリナスタチン 434
 ウリナスタチン試験用ウシ血清アルブミン 159
 ウリナスタチン試験用トリプシン試液 159
 ウリナスタチン定量用結晶トリプシン 159
 ウルソデオキシコール酸 159, 436
 ウルソデオキシコール酸, 定量用 159
 ウルソデオキシコール酸顆粒 437
 ウルソデオキシコール酸錠 438
 ウルソデスオキシコール酸 436
 ウルソデスオキシコール酸顆粒 437
 ウルソデスオキシコール酸錠 438
 ウレタン 159
 ウロキナーゼ 439
 ウワウルシ 1454
 ウワウルシ流エキス 1454
- エ
- エイジツ 1455
 営実 1455
 エイジツ末 1455
 営実末 1455
 エオシン 159
 エオシンY 159
 エオシンメチレンブルーカンテン培地 159
 A型赤血球浮遊液 159
 エカベトナトリウム 440
 エカベトナトリウム顆粒 441
 エカベトナトリウム水和物 440
 エカベトナトリウム水和物, 定量用 159
 液状石炭酸 1125
 液状チオグリコール酸培地 160
 液状フェノール 1125
 エキス剤 19
 液体クロマトグラフィー 37
 液体クロマトグラフィー用アセトニトリル 160
 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 280
 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 160
 液体クロマトグラフィー用イソプロパノール 160
 液体クロマトグラフィー用エレウテロシドB 160
 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 280
 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 280
 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 280
 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 280
 液体クロマトグラフィー用カルバモイル基結合型
 シリカゲル 280
 液体クロマトグラフィー用強酸性イオン交換樹脂 280
 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 280
 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 280
 液体クロマトグラフィー用3'-クロロ-3'-デオキシチミジン
 160
 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%) 280
 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%) 280
 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 280
 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 280
 液体クロマトグラフィー用ジオールシリカゲル 280
 液体クロマトグラフィー用ジビニルベンゼン-
 メタクリレート共重合体 280
 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 280
 液体クロマトグラフィー用N,N-ジメチルホルムアミド 160
 液体クロマトグラフィー用弱酸性イオン交換樹脂 280
 液体クロマトグラフィー用弱酸性イオン交換シリカゲル 280
 液体クロマトグラフィー用シリカゲル 280
 液体クロマトグラフィー用親水性シリカゲル 280
 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 280

液体クロマトグラフィー用スルホンアミド基を
 結合したヘキサデシルシリル化シリカゲル281

液体クロマトグラフィー用セルモロイキン160

液体クロマトグラフィー用多孔質シリカゲル281

液体クロマトグラフィー用多孔性スチレンー
 ジビニルベンゼン共重合体281

液体クロマトグラフィー用チミン160

液体クロマトグラフィー用2'-デオキシウリジン160

液体クロマトグラフィー用テトラヒドロフラン160

液体クロマトグラフィー用トリプシン160

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281

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281

液体クロマトグラフィー用フェニル化シリカゲル281

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281

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281

液体クロマトグラフィー用2-プロパノール160

液体クロマトグラフィー用ヘキサシリル化シリカゲル281

液体クロマトグラフィー用ヘキサン160

液体クロマトグラフィー用*n*-ヘキサン160

液体クロマトグラフィー用ヘプタン160

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281

液体クロマトグラフィー用メタノール160

液体クロマトグラフィー用1-メチル-1*H*-
 テトラゾール-5-チオール160

液体クロマトグラフィー用5-ヨードウラシル160

液体クロマトグラフィー用4級アルキルアミノ化
 スチレンージビニルベンゼン共重合体280

エコチオパートヨウ化物442

エスタグラム443

SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法1994

エストラジオール安息香酸エステル443

エストラジオール安息香酸エステル水性懸濁注射液445

エストラジオール安息香酸エステル注射液444

エストリオール445

エストリオール試験用安息香酸メチル160

エストリオール錠446

エストリオール水性懸濁注射液447

エタクリン酸447

エタクリン酸, 定量用160

エタクリン酸錠448

エタノール160, 448

エタノール(95)160

エタノール(95), メタノール不含160

エタノール(99.5)160

エタノール, 薄めた160

エタノール, ガスクロマトグラフィー用160

エタノール, 希160

エタノール, 消毒用160

エタノール, 中和160

エタノール, 無アルデヒド160

エタノール, 無水160

エタノール, メタノール不含160

エタノール・生理食塩液160

エタノール不含クロロホルム160

エタンブトール塩酸塩451

エチオナミド451

エチゾラム452

エチゾラム, 定量用160

エチゾラム細粒453

エチゾラム錠454

エチドロン酸二ナトリウム455

エチドロン酸二ナトリウム, 定量用160

エチドロン酸二ナトリウム錠456

エチニルエストラジオール160, 456

エチニルエストラジオール錠457

エチルコハク酸エリスロマイシン482

L-エチルシステイン塩酸塩458

エチル炭酸キニーネ557

2-エチルー2-フェニルマロンジアミド160

エチルベンゼン160

N-エチルマレイミド160

エチルモルヒネ塩酸塩459

エチルモルヒネ塩酸塩水和物459

エチレフリン塩酸塩161, 459

エチレフリン塩酸塩, 定量用161

エチレフリン塩酸塩錠460

エチレングリコール161

エチレングリコール, 水分測定用161

エチレンジアミン161, 461

エチレンジアミン試液161

エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム461

0.001mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二
 ナトリウム液133

0.01mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二
 ナトリウム液133

0.02mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二
 ナトリウム液133

0.05mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二
 ナトリウム液133

0.1mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二
 ナトリウム液133

エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム試液,
 0.04mol/L161

エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム試液,
 0.1mol/L161

エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム試液,
 0.4mol/L, pH8.5161

エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム二水和物161

エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム161

エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム亜鉛161

エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム亜鉛四水和物161

0.001mol/Lエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液134

0.01mol/Lエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液134

0.02mol/Lエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液134

0.05mol/Lエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液134

- 0.1mol/Lエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液……………133
 エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム試液, 0.1mol/L……………161
 エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム銅……………161
 エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム銅四水和物……………161
 エデト酸ナトリウム……………461
 エデト酸ナトリウム水和物……………461
 エーテル……………161, 462
 エーテル, 生薬純度試験用……………161
 エーテル, 麻酔用……………161
 エーテル, 無水……………161
 エテンザミド……………161, 463
 3-エトキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド……………161
 4-エトキシフェノール……………161
 p-エトキシフェノール……………162
 エトキシベンズアミド……………463
 エトスクシミド……………463
 エトドラク……………464
 エトポシド……………465
 エドロホニウム塩化物……………466
 エドロホニウム塩化物注射液……………466
 エナラプリルマレイン酸塩……………162, 467
 エナラプリルマレイン酸塩錠……………468
 エナント酸テストステロン……………901
 エナント酸テストステロン注射液……………901
 エナント酸フルフェナジン……………1172
 エナント酸メテノロン……………162, 1332
 エナント酸メテノロン, 定量用……………162
 エナント酸メテノロン注射液……………1332
 NN指示薬……………162
 エノキサシン……………469
 エノキサシン水和物……………469
 エバスチン……………470
 エバスチン, 定量用……………162
 エバスチン口腔内崩壊錠……………472
 エバスチン錠……………471
 4-エビオキシテトラサイクリン……………162
 6-エビドキシサイクリン塩酸塩……………162
 エビネフリン……………322
 エビネフリン液……………323
 エビネフリン注射液……………323
 エビリゾール……………473
 エビルピシン塩酸塩……………474
 エフェドリン塩酸塩……………162, 476
 エフェドリン塩酸塩, 定量用……………162
 エフェドリン塩酸塩散10%……………476
 エフェドリン塩酸塩錠……………477
 エフェドリン塩酸塩注射液……………478
 エベリゾン塩酸塩……………478
 MTT試液……………162
 エメチン塩酸塩, 定量用……………162
 エモルファゾン……………479
 エモルファゾン, 定量用……………162
 エモルファゾン錠……………480
 エリオクロムブラックT……………162
 エリオクロムブラックT・塩化ナトリウム指示薬……………162
 エリオクロムブラックT試液……………162
 エリキシル剤……………11
 エリスロマイシン……………481
 エリスロマイシンB……………162
 エリスロマイシンC……………162
 エリスロマイシンエチルコハク酸エステル……………482
 エリスロマイシンステアリン酸塩……………483
 エリスロマイシン腸溶錠……………482
 エリスロマイシンラクトビオン酸塩……………484
 エルカトニン……………484
 エルカトニン試験用トリプシン試液……………162
 エルゴカルシフェロール……………487
 エルゴタミン酒石酸塩……………488
 エルゴメトリンマレイン酸塩……………488
 エルゴメトリンマレイン酸塩錠……………489
 エルゴメトリンマレイン酸塩注射液……………490
 エレウテロシドB, 液体クロマトグラフィー用……………162
 塩化亜鉛……………163, 490
 塩化亜鉛試液……………163
 塩化亜鉛試液, 0.04mol/L……………163
 塩化アルミニウム……………163
 塩化アルミニウム(III)試液……………163
 塩化アルミニウム(III)六水和物……………163
 塩化アルミニウム試液……………163
 塩化アンチモン(III)……………163
 塩化アンチモン(III)試液……………163
 塩化アンペロニウム……………384
 塩化アンモニウム……………163
 塩化アンモニウム・アンモニア試液……………163
 塩化アンモニウム緩衝液, pH10……………163
 塩化アンモニウム試液……………163
 塩化インジウム(¹¹¹In)注射液……………491
 塩化エドロホニウム……………466
 塩化エドロホニウム注射液……………466
 塩化カリウム……………163, 491
 塩化カリウム, 赤外吸収スペクトル用……………163
 塩化カリウム, 導電率測定用……………163
 塩化カリウム・塩酸緩衝液……………163
 塩化カリウム試液, 0.2mol/L……………163
 塩化カリウム試液, 酸性……………163
 塩化カルシウム……………163, 491
 塩化カルシウム, 乾燥用……………163
 塩化カルシウム, 水分測定用……………163
 塩化カルシウム試液……………163
 塩化カルシウム水和物……………491
 塩化カルシウム注射液……………492
 塩化カルシウム二水和物……………163
 塩化金酸……………163
 塩化金酸試液……………163
 塩化コバルト……………163
 塩化コバルト・エタノール試液……………163
 塩化コバルト(II)・エタノール試液……………163
 塩化コバルト試液……………163

- 塩化コバルト(II)試液……………163
 塩化コバルトの色の比較原液……………145
 塩化コバルト(II)の色の比較原液……………145
 塩化コバルト(II)六水和物……………163
 塩化コリン……………163
 塩化水銀(II)……………163
 塩化水銀(II)試液……………163
 塩化水素・エタノール試液……………163
 塩化スキサメトニウム……………740
 塩化スキサメトニウム, 薄層クロマトグラフィー用……………163
 塩化スキサメトニウム注射液……………741
 塩化スズ(II)・塩酸試液……………163
 塩化スズ(II)・硫酸試液……………163
 塩化スズ(II)試液……………163
 塩化スズ(II)試液, 酸性……………163
 塩化スズ(II)二水和物……………163
 塩化ストロンチウム……………164
 塩化ストロンチウム六水和物……………164
 塩化セシウム……………164
 塩化セシウム試液……………164
 塩化第一スズ……………164
 塩化第一スズ・硫酸試液……………164
 塩化第一スズ試液……………164
 塩化第一スズ試液, 酸性……………164
 塩化第二水銀……………164
 塩化第二鉄……………164
 塩化第二鉄・酢酸試液……………164
 塩化第二鉄・ピリジン試液, 無水……………164
 塩化第二鉄・メタノール試液……………164
 塩化第二鉄・ヨウ素試液……………164
 塩化第二鉄試液……………164
 塩化第二鉄試液, 希……………164
 塩化第二鉄試液, 酸性……………164
 塩化第二鉄の色の比較原液……………145
 塩化第二銅……………164
 塩化第二銅・アセトン試液……………164
 塩化タリウム注射液 (²⁰¹Tl)……………492
 塩化チオニル……………164
 塩化チタン(III)(20)……………164
 塩化チタン(III)・硫酸試液……………164
 0.1mol/L塩化チタン(III)液……………134
 塩化チタン(III)試液……………164
 塩化鉄(III)・酢酸試液……………164
 塩化鉄(III)・ピリジン試液, 無水……………164
 塩化鉄(III)・ヘキサシアノ鉄(III)酸カリウム試液……………164
 塩化鉄(III)・メタノール試液……………164
 塩化鉄(III)・ヨウ素試液……………164
 塩化鉄(III)試液……………164
 塩化鉄(III)試液, 希……………164
 塩化鉄(III)試液, 酸性……………164
 塩化鉄(III)の色の比較原液……………145
 塩化鉄(III)六水和物……………164
 塩化テトラ*n*-ブチルアンモニウム……………164
 塩化銅(II)・アセトン試液……………164
 塩化銅(II)二水和物……………164
 塩化トリフェニルテトラブリウム……………164
 塩化2,3,5-トリフェニル-2*H*-テトラブリウム……………164
 塩化2,3,5-トリフェニル-2*H*-テトラブリウム・
 メタノール試液, 噴霧用……………164
 塩化トリフェニルテトラブリウム試液……………164
 塩化2,3,5-トリフェニル-2*H*-テトラブリウム試液……………164
 塩化ナトリウム……………164, 492
 塩化ナトリウム(標準試薬)……………164
 塩化ナトリウム試液……………164
 塩化ナトリウム試液, 0.1mol/L……………164
 塩化ナトリウム試液, 0.2mol/L……………165
 塩化ナトリウム試液, 1mol/L……………165
 0.9%塩化ナトリウム注射液……………768
 10%塩化ナトリウム注射液……………493
 塩化*p*-ニトロベンゼンジアゾニウム試液……………165
 塩化*p*-ニトロベンゼンジアゾニウム試液, 噴霧用……………165
 塩化白金酸……………165
 塩化白金酸・ヨウ化カリウム試液……………165
 塩化白金酸試液……………165
 塩化パラジウム……………165
 塩化パラジウム(II)……………165
 塩化パラジウム試液……………165
 塩化パラジウム(II)試液……………165
 塩化バリウム……………165
 0.01mol/L塩化バリウム液……………134
 0.02mol/L塩化バリウム液……………134
 0.1mol/L塩化バリウム液……………134
 塩化バリウム試液……………165
 塩化バリウム二水和物……………165
 塩化パルマチン……………165
 塩化ヒドロキシルアンモニウム……………165
 塩化ヒドロキシルアンモニウム・エタノール試液……………165
 塩化ヒドロキシルアンモニウム・塩化鉄(III)試液……………165
 塩化ヒドロキシルアンモニウム試液……………165
 塩化ヒドロキシルアンモニウム試液, pH3.1……………165
 塩化ビニル……………165
 塩化ビニル標準液……………143
 塩化1,10-フェナントロリニウム一水和物……………165
 塩化フェニルヒドラジニウム……………165
 塩化フェニルヒドラジニウム試液……………165
 塩化*n*-ブチル……………165
 塩化物試験法……………25
 塩化ベタネコール……………1230
 塩化ベルベリン……………165, 1261
 塩化ベルベリン, 薄層クロマトグラフィー用……………165
 塩化ベンザルコニウム……………165, 1262
 塩化ベンザルコニウム液……………1262
 塩化ベンゼトニウム……………1269
 塩化ベンゼトニウム, 定量用……………165
 塩化ベンゼトニウム液……………1269
 塩化ベンゾイル……………165
 塩化マグネシウム……………165
 0.01mol/L塩化マグネシウム液……………134

- 0.05mol/L塩化マグネシウム液……………134
 塩化マグネシウム六水和物……………165
 塩化メチルロザニリン……………165, 1331
 塩化メチルロザニリン試液……………165
 塩化ランタン試液……………165
 塩化リゾチーム……………1397
 塩化リゾチーム用基質試液……………165
 塩化リチウム……………165
 エンゴサク……………1455
 延胡索……………1455
 エンゴサク末……………1456
 延胡索末……………1456
 塩酸……………165, 493
 0.001mol/L塩酸……………135
 0.01mol/L塩酸……………135
 0.02mol/L塩酸……………135
 0.05mol/L塩酸……………135
 0.1mol/L塩酸……………135
 0.2mol/L塩酸……………135
 0.5mol/L塩酸……………135
 1mol/L塩酸……………134
 2mol/L塩酸……………134
 塩酸, 希……………165
 塩酸, 精製……………165
 塩酸・エタノール試液……………166
 塩酸・塩化カリウム緩衝液, pH2.0……………166
 塩酸・酢酸アンモニウム緩衝液, pH3.5……………166
 塩酸・2-プロパノール試液……………166
 塩酸・メタノール試液, 0.01mol/L……………166
 塩酸・メタノール試液, 0.05mol/L……………166
 塩酸アクリルビスン……………290
 塩酸アセプトロール……………314
 塩酸アゼラスチン……………317
 塩酸アゼラスチン, 定量用……………166
 塩酸アゼラスチン顆粒……………318
 塩酸アドレナリン液……………323
 塩酸アドレナリン注射液……………323
 塩酸14-アニソイルアコニン, 成分含量測定用……………166
 塩酸アプリンジン……………326
 塩酸アプリンジン, 定量用……………166
 塩酸アプリンジンカプセル……………327
 塩酸アヘンアルカロイド……………330
 塩酸アヘンアルカロイド注射液……………331
 塩酸アマンタジン……………335
 塩酸アミオダロン……………335
 塩酸アミオダロン, 定量用……………166
 塩酸アミオダロン錠……………337
 塩酸アミトリプチリン……………341
 塩酸アミトリプチリン錠……………342
 塩酸4-アミノアンチピリン……………166
 塩酸4-アミノアンチピリン試液……………166
 塩酸4-アミノフェノール……………166
 塩酸p-アミノフェノール……………166
 塩酸アモスラロール……………351
 塩酸アモスラロール, 定量用……………166
 塩酸アモスラロール錠……………352
 塩酸アルギニン……………361
 塩酸L-アルギニン……………166, 361
 塩酸アルギニン注射液……………362
 塩酸L-アルギニン注射液……………362
 塩酸アルプレノロール……………364
 塩酸アロチノロール……………375
 塩酸アンピシリンエトキシカルボニルオキシエチル……………1024
 塩酸アンピシリンフタリジル……………858
 塩酸イソクスブリン……………397
 塩酸イソクスブリン, 定量用……………166
 塩酸イソクスブリン錠……………397
 l-塩酸イソプレナリン……………402
 l-塩酸イソプロテレノール……………402
 塩酸イソプロメタジン, 薄層クロマトグラフィー用……………166
 塩酸イダルビシン……………406
 塩酸イプロベラトリル……………1254
 塩酸イミダプリル……………166, 415
 塩酸イミダプリル, 定量用……………166
 塩酸イミダプリル錠……………415
 塩酸イミプラミン……………166, 417
 塩酸イミプラミン錠……………418
 塩酸インデノロール……………428
 塩酸エカラジン……………942
 塩酸エタンブトール……………451
 塩酸エチルシステイン……………458
 塩酸L-エチルシステイン……………458
 塩酸エチルモルヒネ……………459
 塩酸エチレフリン……………166, 459
 塩酸エチレフリン, 定量用……………166
 塩酸エチレフリン錠……………460
 塩酸6-エピドキシサイクリン……………166
 塩酸エビネフリン液……………323
 塩酸エビネフリン注射液……………323
 塩酸エビルピシン……………474
 塩酸エフェドリン……………166, 476
 塩酸エフェドリン, 定量用……………166
 塩酸エフェドリン散……………476
 塩酸エフェドリン散10%……………476
 塩酸エフェドリン錠……………477
 塩酸エフェドリン注射液……………478
 塩酸エベリゾン……………478
 塩酸エメチン, 成分含量測定用……………166
 塩酸オキシコドン……………499
 塩酸オキシコドン, 定量用……………166
 塩酸オキシテトラサイクリン……………501
 塩酸オキシブプロカイン……………506
 塩酸オクスプレノロール……………508
 塩酸カルテオロール……………532
 塩酸キナプリル……………554
 塩酸キナプリル錠……………555
 塩酸キニーネ……………558
 塩酸クリンダマイシン……………582

塩酸クリンダマイシンカプセル	582	塩酸セフォゾブラン	794
塩酸クロカプラミン	593	塩酸セフォチアム	797
塩酸クロコナゾール	595	塩酸セフォチアムヘキセチル	798
塩酸クロニジン	598	塩酸セフカペン ピボキシル	803
塩酸クロフェダノール	600	塩酸セフカペン ピボキシル細粒	805
塩酸クロペラスチン	602	塩酸セフカペン ピボキシル錠	806
塩酸クロミプラミン	605	塩酸セフカペンピボキシル	166
塩酸クロルプロマジン	622	塩酸セフメノキシム	830
塩酸クロルプロマジン, 定量用	166	塩酸セミカルバジド	166
塩酸クロルプロマジン錠	622	塩酸ダウノルピシン	851
塩酸クロルプロマジン注射液	623	塩酸タムスロシン	166, 855
塩酸クロルヘキシジン	166, 624	塩酸タムスロシン徐放錠	856
塩酸(2-クロロエチル)ジエチルアミン	166	塩酸タランピシリン	858
塩酸ケタミン	630	塩酸チアプリド	869
塩酸コカイン	640	塩酸チアプリド, 定量用	166
塩酸サルボグレラート	662	塩酸チアプリド錠	870
塩酸サルボグレラート細粒	663	塩酸チアミン	873
塩酸サルボグレラート錠	664	塩酸チアミン散	874
塩酸2,4-ジアミノフェノール	166	塩酸チアミン注射液	874
塩酸2,4-ジアミノフェノール試液	166	塩酸チアラミド	876
塩酸試液, 0.001mol/L	165	塩酸チアラミド, 定量用	166
塩酸試液, 0.01mol/L	165	塩酸チアラミド錠	876
塩酸試液, 0.02mol/L	165	塩酸チオリダジン	880
塩酸試液, 0.05mol/L	165	塩酸チクロピジン	882
塩酸試液, 0.1mol/L	165	塩酸チザニジン	883
塩酸試液, 0.2mol/L	165	塩酸ツロブテロール	890
塩酸試液, 0.5mol/L	165	塩酸テトラカイン	911
塩酸試液, 1mol/L	165	塩酸テトラサイクリン	166, 911
塩酸試液, 2mol/L	165	塩酸デメチルクロルテトラサイクリン	916
塩酸試液, 3mol/L	165	塩酸テモカプリル	917
塩酸試液, 5mol/L	165	塩酸テモカプリル錠	918
塩酸試液, 6mol/L	165	塩酸テルビナフィン	919
塩酸試液, 7.5mol/L	165	塩酸テルビナフィン液	920
塩酸試液, 10mol/L	166	塩酸テルビナフィンをクリーム	921
塩酸ジエタノールアミン	166	塩酸テルビナフィンスプレー	921
塩酸シクロペントラート	683	塩酸ドキシプラム	930
L-塩酸システイン	166	塩酸ドキシサイクリン	931
塩酸ジフェニドール	166, 708	塩酸ドキシソルピシン	934
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	166	塩酸トドララジン	942
塩酸ジフェンヒドラミン	709	塩酸ドネペジル	943
塩酸ジブカイン	166, 711	塩酸ドネペジル細粒	944
塩酸シプロヘプタジン	713	塩酸ドネペジル錠	945
塩酸N,N-ジメチル-p-フェニレンジアミン	166	塩酸ドバミン	946
塩酸ジラゼブ	731	塩酸ドバミン, 定量用	166
塩酸ジルチアゼム	166, 732	塩酸ドバミン注射液	947
塩酸シンコカイン	711	塩酸ドブタミン	948
塩酸スペクチノマイシン	750	塩酸トリヘキシフェニジル	963
塩酸スレオプロカテロール	166	塩酸トリヘキシフェニジル錠	964
塩酸セチリジン	769	塩酸トリメタジジン	966
塩酸セチリジン, 定量用	166	塩酸トリメタジジン, 定量用	166
塩酸セチリジン錠	770	塩酸トリメタジジン錠	967
塩酸セトラキサート	771	塩酸トリメトキノール	968
塩酸セフェピム	790	塩酸トルペリゾン	972
		塩酸トレトキノール	968

- 塩酸ナファゾリン 986
 塩酸ナルコチン 1019
 塩酸ナロキソン 992
 塩酸ニカルジピン 993
 塩酸ニカルジピン, 定量用 166
 塩酸ニカルジピン注射液 994
 塩酸ノスカピン 1019
 塩酸ノルアドレナリン注射液 1020
 塩酸ノルエピネフリン注射液 1020
 塩酸ノルトリプチリン 1023
 塩酸バカンピシリン 1024
 塩酸パパペリン 166, 1033
 塩酸パパペリン, 定量用 166
 塩酸パパペリン注射液 1034
 塩酸パラアミノフェノール 166
 塩酸バンコマイシン 1053
 塩酸ピオグリタゾン 1057
 塩酸ピオグリタゾン錠 1058
 L-塩酸ヒスチジン 166, 1063
 塩酸L-ヒスチジン 1063
 塩酸ヒドララジン 166, 1067
 塩酸ヒドララジン, 定量用 166
 塩酸ヒドララジン散 1068
 塩酸ヒドララジン錠 1068
 塩酸ヒドロキシアニモニウム 166
 塩酸ヒドロキシアニモニウム・エタノール試液 166
 塩酸ヒドロキシアニモニウム・塩化鉄(III)試液 166
 塩酸ヒドロキシアニモニウム試液 166
 塩酸ヒドロキシアニモニウム試液, pH3.1 166
 塩酸ヒドロキシジン 1069
 塩酸ヒドロキシルアミン 167
 塩酸ヒドロキシルアミン・塩化第二鉄試液 167
 塩酸ヒドロキシルアミン試液 167
 塩酸ヒドロキシルアミン試液, pH3.1 167
 塩酸ヒドロコタルニン 1074
 塩酸ヒドロコタルニン, 定量用 167
 塩酸ピブメシリナム 1081
 塩酸ピブメシリナム錠 1081
 塩酸ピペリジン 167
 塩酸ピペリデン 1090
 塩酸1-(4-ビリジル)ビリジニウムクロリド 167
 塩酸ピリドキシン 167, 1097
 塩酸ピリドキシン注射液 1098
 塩酸ピレンゼピン 1100
 塩酸ピレンゼピン水和物 1100
 塩酸ピロカルピン 1102
 塩酸フェキソフェナジン 1116
 塩酸1,10-フェナントロリニウム一水和物 167
 塩酸o-フェナントロリン 167
 塩酸フェニルヒドラジニウム 167
 塩酸フェニルヒドラジニウム試液 167
 塩酸フェニルヒドラジン 167
 塩酸フェニルヒドラジン試液 167
 塩酸フェニルピペラジン 167
 塩酸フェニレフリン 1121
 塩酸フェネチルアミン 167
 塩酸ブクモロール 1129
 塩酸ブソイドエフェドリン 167
 塩酸ブテナフィン 1134
 塩酸ブテナフィン液 1135
 塩酸ブテナフィンクリーム 1135
 塩酸ブテナフィンスプレー 1136
 塩酸ブナゾシン 1140
 塩酸ブフェトロール 1141
 塩酸ブブラノロール 1141
 塩酸ブブレノルフィン 1142
 塩酸ブホルミン 1143
 塩酸ブホルミン, 定量用 167
 塩酸ブホルミン錠 1144
 塩酸ブホルミン腸溶錠 1144
 塩酸ブラゾシン 1150
 塩酸フラボキサート 1158
 塩酸フルスルチアミン 1167
 塩酸フルラゼパム 1176
 塩酸ブレオマイシン 1179
 塩酸プロカイン 167, 1190
 塩酸プロカイン, 定量用 167
 塩酸プロカインアミド 167, 1191
 塩酸プロカインアミド, 定量用 167
 塩酸プロカインアミド錠 1192
 塩酸プロカインアミド注射液 1193
 塩酸プロカイン注射液 1190
 塩酸プロカテロール 167, 1193
 塩酸プロカルバジン 1194
 塩酸プロパフェノン 1205
 塩酸プロパフェノン, 定量用 167
 塩酸プロパフェノン錠 1206
 塩酸プロピペリン 1207
 塩酸プロピペリン錠 1208
 塩酸プロプラノロール 1214
 塩酸プロプラノロール, 定量用 167
 塩酸プロプラノロール錠 1214
 塩酸プロムヘキシシン 1219
 塩酸プロメタジン 1220
 塩酸ベタキソロール 1229
 塩酸ベチジン 1241
 塩酸ベチジン, 定量用 167
 塩酸ベチジン注射液 1241
 塩酸ベニジピン 167, 1242
 塩酸ベニジピン, 定量用 167
 塩酸ベニジピン錠 1243
 塩酸ベノキシネート 506
 塩酸ベラパミル 1254
 塩酸ベラパミル, 定量用 167
 塩酸ベラパミル錠 1254
 塩酸ベンセラジド 1270
 塩酸ベンゾイルヒパコニン, 成分含量測定用 167
 塩酸ベンゾイルメサコニン, 成分含量測定用 167

塩酸ベンゾイルメサコニン, 薄層クロマトグラフィー用 …167
 塩酸ホモクロルシクリジン …1282
 塩酸マニジピン …1295
 塩酸マニジピン錠 …1296
 塩酸マプロチリン …1297
 塩酸ミノサイクリン …167, 1307
 塩酸ミノサイクリン錠 …1308
 塩酸メキシレチン …1312
 塩酸メクロフェノキサート …1314
 塩酸メタサイクリン …167
 塩酸メタンフェタミン …1317
 dl-塩酸メチルエフェドリン …167, 1320
 dl-塩酸メチルエフェドリン, 定量用 …167
 dl-塩酸メチルエフェドリン散 …1321
 dl-塩酸メチルエフェドリン散10% …1321
 塩酸メトホルミン …1339
 塩酸メトホルミン, 定量用 …167
 塩酸メトホルミン錠 …1340
 塩酸メピバカイン …1344
 塩酸メピバカイン, 定量用 …167
 塩酸メピバカイン注射液 …1345
 塩酸メフロキン …167, 1347
 塩酸モルヒネ …167, 1357
 塩酸モルヒネ, 定量用 …167
 塩酸モルヒネ錠 …1358
 塩酸モルヒネ注射液 …1359
 塩酸ラニチジン …1379
 塩酸ラベタロール …167, 1381
 塩酸ラベタロール, 定量用 …167
 塩酸ラベタロール錠 …1382
 塩酸リジン …1388
 塩酸L-リジン …167, 1388
 塩酸リゾチーム …1397
 塩酸リドカイン注射液 …1398
 塩酸リトドリン …167, 1399
 塩酸リトドリン錠 …1400
 塩酸リモナーゼ …494
 塩酸リンコマイシン …1414
 塩酸リンコマイシン注射液 …1415
 塩酸レナンピシリン …1421
 塩酸ロキサチジンアセタート …167, 1431
 塩酸ロキサチジンアセタート徐放カプセル …1432
 塩酸ロキサチジンアセタート徐放錠 …1433
 炎色反応試験法 …25
 塩素 …167
 塩素酸カリウム …167
 塩素試液 …167
 遠藤培地 …167
 遠藤平板培地 …167
 エンドトキシン規格値の設定 …2031
 エンドトキシン試験法 …79
 エンドトキシン試験用水 …167
 エンドトキシン試験用トリス緩衝液 …167
 エンピオマイシン硫酸塩 …495

エンフルラン …167, 496

オ

オウギ …1457
 黄耆 …1457
 オウゴン, 薄層クロマトグラフィー用 …167
 オウゴン …1457
 黄芩 …1457
 オウゴン末 …1458
 黄芩末 …1458
 黄色ワセリン …1441
 王水 …168
 オウセイ …1459
 黄精 …1459
 オウバク …1459
 黄柏 …1459
 オウバク・タンナルピン・ビスマス散 …1461
 オウバク末 …1460
 黄柏末 …1460
 オウレン …1462
 黄連 …1462
 黄連解毒湯エキス …1463
 オウレン末 …1462
 黄連末 …1462
 黄蠟 …1305
 オキサゾラム …496
 オキサビウムヨウ化物 …497
 オキサプロジン …498
 p-オキシ安息香酸 …168
 p-オキシ安息香酸イソプロピル …168
 p-オキシ安息香酸ベンジル …168
 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 …168
 8-オキシキノリン …168
 オキシコドン塩酸塩 …499
 オキシコドン塩酸塩水和物 …499
 オキシコドン塩酸塩水和物, 定量用 …168
 オキシテトラサイクリン塩酸塩 …501
 オキシントシン …168, 503
 オキシントシン注射液 …505
 オキシドール …505
 オキシプロカイン塩酸塩 …506
 オキシメトロン …507
 オキセサゼイン …507
 オキセタカイン …507
 オクスプレノロール塩酸塩 …508
 n-オクタデカン …168
 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 …281
 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 …281
 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) …281

オクタデシルシリル化シリカゲル, 前処理用	168
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	281
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	281
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	281
1-オクタノール	168
n-オクタン	168
オクタン, イソ	168
1-オクタンスルホン酸ナトリウム	168
オクチルアルコール	168
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	281
n-オクチルベンゼン	168
オザグレルナトリウム	509
オストール, 薄層クロマトグラフィー用	168
オピアト注射液	331
オピアル	330
オピアル注射液	331
オビスコ注射液	332
オフロキサシン	168, 510
オフロキサシン脱メチル体	168
オペリジン	1241
オペリジン注射液	1241
オメプラゾール	511
オリブ油	168, 512
オルシブレナリン硫酸塩	513
オルシン	168
オルシン・塩化第二鉄試液	168
オルシン・塩化鉄試液 (III)	168
オルトキシレン	168
オルトトルエンスルホンアミド	168
オレイン酸	168
オレンジ油	513
オンジ	1465
遠志	1465
オンジ末	1465
遠志末	1465
温度計	287

カ

海砂	168
カイニン酸	168, 513
カイニン酸, 定量用	168
カイニン酸・サントニン散	514
カイニン酸水和物	168, 513
カイニン酸水和物, 定量用	168
海人草	1589
外用エアゾール剤	18
外用液剤	18
外用固形剤	18
外用散剤	18

過塩素酸	169
0.02mol/L過塩素酸	135
0.05mol/L過塩素酸	135
0.1mol/L過塩素酸	135
過塩素酸・エタノール試液	169
0.004mol/L過塩素酸・ジオキサン液	135
0.004mol/L過塩素酸・1,4-ジオキサン液	136
0.05mol/L過塩素酸・ジオキサン液	135
0.05mol/L過塩素酸・1,4-ジオキサン液	135
0.1mol/L過塩素酸・ジオキサン液	135
0.1mol/L過塩素酸・1,4-ジオキサン液	135
過塩素酸・無水エタノール試液	169
過塩素酸第二鉄・無水エタノール試液	169
過塩素酸第二鉄	169
過塩素酸鉄(III)・エタノール試液	169
過塩素酸鉄(III)六水和物	169
過塩素酸ナトリウム	169
過塩素酸ナトリウム一水和物	169
過塩素酸バリウム	169
0.005mol/L過塩素酸バリウム液	136
過塩素酸ヒドロキシルアミン	169
過塩素酸ヒドロキシルアミン・エタノール試液	169
過塩素酸ヒドロキシルアミン・無水エタノール試液	169
過塩素酸ヒドロキシルアミン試液	169
過塩素酸リチウム	169
カオリン	515
カカオ脂	515
化学用体積計	284
過ギ酸	169
核磁気共鳴スペクトル測定法	43
核磁気共鳴スペクトル測定用重塩酸	169
核磁気共鳴スペクトル測定用重水	169
核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化ギ酸	169
核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化クロロホルム	169
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	169
核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化ピリジン	169
核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化メタノール	169
核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化溶媒	169
核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシラン	169
核磁気共鳴スペクトル測定用トリフルオロ酢酸	169
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	169
核磁気共鳴スペクトル測定用3-トリメチルシリル プロピオン酸ナトリウム-d ₄	169
加香ヒマシ油	1092
加工ブシ	1576
加工ブシ末	1577
カゴソウ	1466
夏枯草	1466
かさ密度及びタップ密度測定法	70
過酸化水素(30)	169
過酸化水素・水酸化ナトリウム試液	169
過酸化水素試液	169

- 過酸化水素試液, 希 169
- 過酸化水素水, 強 169
- 過酸化ナトリウム 169
- 過酸化ベンゾイル, 25%含水 169
- カシアフラスコ 284
- カシュウ 1466
- 何首烏 1466
- ガジュツ 1466
- 莪述 1466
- 加水ラノリン 1380
- ガスエソウマ抗毒素 515
- ガスエソ抗毒素 515
- ガスクロマトグラフィー 40
- ガスクロマトグラフィー用アセトアルデヒド 169
- 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 169
- ガスクロマトグラフィー用エタノール 169
- ガスクロマトグラフィー用グラファイトカーボン 281
- ガスクロマトグラフィー用ケイソウ土 281
- 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 169
- ガスクロマトグラフィー用6%シアノプロピル
フェニル-94%ジメチルシリコーンポリマー 169
- 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-メチルシリコーンポリマー 169
- 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-メチルシリコーンポリマー 170
- ガスクロマトグラフィー用シアノプロピルメチル
フェニルシリコーン 170
- 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 170
- 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 170
- 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 170
- ガスクロマトグラフィー用四フッ化エチレンポリマー 281
- ガスクロマトグラフィー用シリカゲル 281
- ガスクロマトグラフィー用ステアリン酸 170
- ガスクロマトグラフィー用ゼオライト(孔径0.5nm) 281
- 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) 170
- ガスクロマトグラフィー用D-ソルビトール 170
- 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 μ m, 100~200m²/g) 281
- 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 μ m, 500~600m²/g) 281
- 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 281
- 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 μ m, 300~400m²/g) 281
- ガスクロマトグラフィー用多孔性ポリマービーズ 281
- 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 170
- ガスクロマトグラフィー用テトラヒドロフラン 170
- ガスクロマトグラフィー用テフロン 281
- ガスクロマトグラフィー用テレフタル酸 281
- 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 170
- ガスクロマトグラフィー用パルミチン酸 170
- 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-メチルシリコーンポリマー 170
- ガスクロマトグラフィー用35%フェニル
メチルシリコーンポリマー 170
- ガスクロマトグラフィー用50%フェニル
メチルシリコーンポリマー 170
- ガスクロマトグラフィー用65%フェニル
メチルシリコーンポリマー 170
- 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 170
- ガスクロマトグラフィー用ポリアクリル酸メチル 170
- ガスクロマトグラフィー用ポリアルキレングリコール 170
- 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 170
- ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコール
20M 170
- ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコール
400 170
- ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコール
600 170
- ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコール
1500 170
- ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコール
6000 170
- 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 170
- 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 170
- ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコール
2-ニトロテレフタレート 170
- ガスクロマトグラフィー用ポリメチルシロキサン 170
- ガスクロマトグラフィー用無水トリフルオロ酢酸 170
- ガスクロマトグラフィー用メチルシリコーンポリマー 170
- カゼイン(乳製) 170
- カゼイン, 乳製 170
- カゼイン製ペプトン 170
- カチリ 1126
- カッコウ 1467
- 藿香 1467
- カクコン 1467
- 葛根 1467
- 葛根湯エキス 1468
- 活性アルミナ 170
- 活性炭 170
- 活性部分トロンボプラスチン時間測定用試液 170
- 活性部分トロンボプラスチン時間測定用試薬 170

- カッセキ 1470
 滑石 1470
 過テクネチウム酸ナトリウム(^{99m}Tc)注射液 515
 カテコール 170
 果糖 170, 516
 果糖注射液 516
 カドミウム・ニンヒドリン試液 171
 カドミウム地金 171
 カドミウム標準液 143
 カドミウム標準原液 143
 カドララジン 517
 カドララジン, 定量用 171
 カドララジン錠 518
 カナマイシン-硫酸塩 519
 カナマイシン硫酸塩 171, 520
 カノコソウ 1470
 カノコソウ末 1471
 カフェイン 171, 521
 カフェイン, 無水 171
 カフェイン水和物 171, 521
 カプサイシン, 成分含量測定用 171
 (E)-カプサイシン, 成分含量測定用 171
 (E)-カプサイシン, 定量用 171
 カプサイシン, 薄層クロマトグラフィー用 171
 (E)-カプサイシン, 薄層クロマトグラフィー用 171
 カプセル 522
 カプセル剤 10
 カプトプリル 522
 カプリル酸 171
 n-カプリル酸エチル 171
 ガベキサートメシル酸塩 523
 火麻仁 1590
 過マンガン酸カリウム 171, 524
 0.002mol/L過マンガン酸カリウム液 136
 0.02mol/L過マンガン酸カリウム液 136
 過マンガン酸カリウム試液 171
 過マンガン酸カリウム試液, 酸性 171
 加味逍遙散エキス 1471
 ガム剤 12
 カモスタットメシル酸塩 524
 過ヨウ素酸カリウム 171
 過ヨウ素酸カリウム試液 171
 過ヨウ素酸ナトリウム 171
 過ヨウ素酸ナトリウム試液 171
 D-ガラクトサミン塩酸塩 171
 β-ガラクトシダーゼ(アスペルギルス) 525
 β-ガラクトシダーゼ(ペニシリウム) 526
 ガラクトース 171
 D-ガラクトース 171
 ガラスウール 283
 ガラス繊維 283
 ガラスろ過器 283
 カラムクロマトグラフィー用強塩基性イオン交換樹脂 281
 カラムクロマトグラフィー用強酸性イオン交換樹脂 281
 カラムクロマトグラフィー用合成ケイ酸マグネシウム 281
 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 281
 カラムクロマトグラフィー用ジビニルベンゼン-N-
 ビニルピロリドン共重合体 281
 カラムクロマトグラフィー用中性アルミナ 281
 カラムクロマトグラフィー用ポリアミド 281
 カリウム標準原液 143
 カリジノゲナーゼ 527
 カリジノゲナーゼ測定用基質試液(1) 172
 カリジノゲナーゼ測定用基質試液(2) 172
 カリジノゲナーゼ測定用基質試液(3) 172
 カリジノゲナーゼ測定用基質試液(4) 172
 カリ石ケン 529
 顆粒剤 10
 過硫酸アンモニウム 172
 過硫酸カリウム 172
 カルシウム炭酸塩細粒 861
 カルシウム炭酸塩錠 861
 カルシウム標準液 143
 カルシウム標準液, 原子吸光光度用 143
 カルシトニン(サケ) 529
 カルシフェロール 487
 カルテオロール塩酸塩 532
 カルナウバロウ 532
 カルバゾクロム 172
 カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム 533
 カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム, 成分含量測定用 172
 カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム三水和物 172
 カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物 533
 カルバゾール 172
 カルバゾール試液 172
 カルバマゼピン 534
 カルバミン酸エチル 172
 カルバミン酸クロルフェネシン 618
 カルバミン酸クロルフェネシン, 定量用 172
 カルバミン酸クロルフェネシン錠 619
 カルバモイル基結合型シリカゲル,
 液体クロマトグラフィー用 281
 カルビドパ 534
 カルビドパ水和物 534
 カルベジロール 535
 カルベジロール, 定量用 172
 カルベジロール錠 536
 カルボキシメチルスターチナトリウム 927
 カルボキシメチルセルロース 538
 カルボキシメチルセルロースカルシウム 539
 カルボキシメチルセルロースナトリウム 539
 L-カルボシステイン 538
 カルメロース 538
 カルメロースカルシウム 539
 カルメロースナトリウム 539
 カルモナムナトリウム 541
 カルモフル 543

カロコン……………1474
 栝楼根……………1474
 カンキョウ……………1474
 乾姜……………1474
 還元鉄……………172
 丸剤……………20
 緩衝液, セルモロイキン用……………172
 緩衝液用1mol/Lクエン酸試液……………172
 緩衝液用0.2mol/Lフタル酸水素カリウム試液……………172
 緩衝液用0.2mol/Lホウ酸・0.2mol/L塩化カリウム試液……………172
 緩衝液用1mol/Lリン酸一水素カリウム試液……………172
 緩衝液用1mol/Lリン酸水素二カリウム試液……………172
 緩衝液用0.2mol/Lリン酸二水素カリウム試液……………172
 乾生姜……………1521
 乾生姜末……………1521
 25%含水過酸化ベンゾイル……………172
 4%含水中性アルミナ……………172
 カンゾウ……………1474
 甘草……………1474
 乾燥亜硫酸ナトリウム……………359
 カンゾウエキス……………1476
 甘草エキス……………1476
 乾燥減量試験法……………48
 乾燥甲状腺……………638
 乾燥酵母……………639
 含嗽剤……………13
 乾燥細胞培養痘そうワクチン……………928
 乾燥ジフテリアウマ抗毒素……………711
 乾燥ジフテリア抗毒素……………711
 乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン……………510
 乾燥弱毒生風しんワクチン……………1116
 乾燥弱毒生麻しんワクチン……………1295
 乾燥水酸化アルミニウムゲル……………738
 乾燥水酸化アルミニウムゲル細粒……………738
 カンゾウ粗エキス……………1476
 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン……………560
 乾燥炭酸ナトリウム……………172, 863
 乾燥痘そうワクチン……………928
 乾燥痘苗……………928
 乾燥日本脳炎ワクチン……………1009
 乾燥破傷風ウマ抗毒素……………1030
 乾燥破傷風抗毒素……………1030
 乾燥はぶウマ抗毒素……………1034
 乾燥はぶ抗毒素……………1034
 乾燥 BCG ワクチン……………1062
 乾燥ボツリヌスウマ抗毒素……………1279
 乾燥ボツリヌス抗毒素……………1279
 カンゾウ末……………1475
 甘草末……………1475
 乾燥まむしウマ抗毒素……………1298
 乾燥まむし抗毒素……………1298
 甘草羔……………1476
 乾燥用塩化カルシウム……………172
 乾燥用合成ゼオライト……………172

乾燥硫酸アルミニウムカリウム……………1410
 カンデサルタン シレキセチル……………544
 カンデサルタン シレキセチル錠……………545
 カンデサルタンシレキセチル, 定量用……………172
 カンテン……………172, 1477
 寒天……………1477
 カンテン斜面培地……………172
 カンテン培地, 普通……………172
 カンテン末……………1477
 寒天末……………1477
 含糖ペプシン……………172, 546
 眼軟膏剤……………16
 眼軟膏剤の金属性異物試験法……………109
 ガンビール……………1445
 ガンビール末……………1445
d-カンファスルホン酸……………172
 カンフル……………172
d-カンフル……………547
dl-カンフル……………547
 肝油……………548
 カンレノ酸カリウム……………549

キ

希エタノール……………173
 希塩化第二鉄試液……………173
 希塩化鉄(III)試液……………173
 希塩酸……………173, 494
 希過酸化水素試液……………173
 気管支・肺に適用する製剤……………15
 希ギムザ試液……………173
 キキョウ……………1478
 桔梗根……………1478
 桔梗根末……………1478
 キキョウ末……………1478
 キキョウ流エキス……………1478
 キクカ……………1478
 菊花……………1478
 希五酸化バナジウム試液……………173
 希酢酸……………173
 キササゲ……………1479
 ギ酸……………173
 ギ酸アンモニウム……………173
 ギ酸アンモニウム緩衝液, 0.05mol/L, pH4.0……………173
 希酸化バナジウム(V)試液……………173
 キサンテン……………173
 キサンテン-9-カルボン酸……………173
 キサントヒドロール……………173
 キサントン……………173
 ギ酸*n*-ブチル……………173
 希次酢酸鉛試液……………173
 希次硝酸ビスマス・ヨウ化カリウム試液, 噴霧用……………173
 キジツ……………1479
 枳実……………1479

- 基質緩衝液, セルモロイキン用……………173
 基質試液, 塩化リゾチーム用……………173
 基質試液, リゾチーム塩酸塩用……………173
 基質試液(1), カリジノゲナーゼ測定用……………173
 基質試液(2), カリジノゲナーゼ測定用……………173
 基質試液(3), カリジノゲナーゼ測定用……………173
 基質試液(4), カリジノゲナーゼ測定用……………173
 希2,6-ジプロモ-*N*-クロロ-1,4-ベンゾキノ
 モノイミン試液……………173
 希*p*-ジメチルアミノベンズアルデヒド・
 塩化第二鉄試液……………173
 希4-ジメチルアミノベンズアルデヒド・
 塩化鉄(III)試液……………173
 希硝酸……………173
 キシリット……………549
 キシリット注射液……………550
 キシリトール……………173, 549
 キシリトール注射液……………550
 キシレノールオレンジ……………173
 キシレノールオレンジ試液……………173
 キシレン……………173
o-キシレン……………173
 キシレンシアノールFF……………173
 キシロース……………173
D-キシロース……………173
 希水酸化カリウム・エタノール試液……………173
 希水酸化ナトリウム試液……………173
 キタサマイシン……………551
 キタサマイシン酢酸エステル……………552
 キタサマイシン酒石酸塩……………553
 希チモールブルー試液……………173
 キッカ……………1478
 吉草根……………1470
 吉草根末……………1471
n-吉草酸……………173
 吉草酸ジフルコルトロン……………712
 吉草酸ベタメタゾン……………1235
 吉草酸ベタメタゾン・硫酸ゲンタマイシンクリーム……………1236
 吉草酸ベタメタゾン・硫酸ゲンタマイシン軟膏……………1237
 希鉄・フェノール試液……………174
 キナプリル塩酸塩……………554
 キナプリル塩酸塩, 定量用……………174
 キナプリル塩酸塩錠……………555
 キニジン硫酸塩……………556
 キニジン硫酸塩水和物……………174, 556
 キニーネエチル炭酸エステル……………557
 キニーネ塩酸塩……………558
 キニーネ塩酸塩水和物……………558
 キニーネ硫酸塩……………559
 キニーネ硫酸塩水和物……………174, 559
 キニノーゲン……………174
 キニノーゲン試液……………174
 8-キノリノール……………174
 キノリン……………174
 キノリン試液……………174
 希フェノールレッド試液……………174
 希フォリン試液……………174
 希プロモフェノールブルー試液……………174
 希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……………174
 希ホルムアルデヒド試液……………174
 ギムザ試液……………174
 希メチルレッド試液……………174
 キャピラリー電気泳動法……………1998
 牛脂……………560
 吸収スペクトル用ジメチルスルホキシド……………174
 吸収スペクトル用ヘキサン……………174
 吸収スペクトル用*n*-ヘキサン……………174
 吸水クリーム……………578
 吸水軟膏……………578
 吸入エアゾール剤……………15
 吸入液剤……………15
 吸入剤……………15
 吸入粉末剤……………15
 強アンモニア水……………174
 強塩基性イオン交換樹脂……………174
 強塩基性イオン交換樹脂, カラムクロマトグラフィー用……………281
 強過酸化水素水……………174
 キョウカツ……………1479
 羌活……………1479
 凝固点測定法……………48
 強酢酸第二銅試液……………174
 強酢酸銅(II)試液……………174
 強酸性イオン交換樹脂……………174
 強酸性イオン交換樹脂, 液体クロマトグラフィー用……………281
 強酸性イオン交換樹脂, カラムクロマトグラフィー用……………281
 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……………281
 希ヨウ素試液……………174
 キョウニン……………1480
 杏仁……………1480
 キョウニン水……………1481
 杏仁水……………1481
 強熱減量試験法……………49
 強熱残分試験法……………49
 希ヨードチンキ……………1370
 希硫酸……………174
 希硫酸アンモニウム鉄(III)試液……………174
 希硫酸第二鉄アンモニウム試液……………174
 [6]-ギングロール, 成分含量測定用……………174
 [6]-ギングロール, 定量用……………174
 [6]-ギングロール, 薄層クロマトグラフィー用……………175
 近赤外吸収スペクトル測定法……………1968
 ギンセノシドRe……………175
 ギンセノシドRe……………175
 ギンセノシドRg₁, 薄層クロマトグラフィー用……………175
 金属ナトリウム……………175
 金チオリンゴ酸ナトリウム……………560

キンヒドロソ175
 金標準液, 原子吸光度用143
 銀標準液, 原子吸光度用143
 金標準原液143
 銀標準原液143

ク

グアイフェネシン175, 561
 グアナベンズ酢酸塩562
 グアニン175
 グアネチジン硫酸塩563
 グアヤコール175
 グアヤコール, 定量用175
 グアヤコールグリセリンエーテル561
 グアヤコールスルホン酸カリウム176, 563
 クエン酸176, 565
 クエン酸・酢酸試液176
 クエン酸・無水酢酸試液176
 クエン酸・リン酸塩・アセトニトリル試液176
 クエン酸アンモニウム176
 クエン酸アンモニウム鉄(III)176
 クエン酸一水和物176
 クエン酸ガリウム(⁶⁷Ga)注射液565
 クエン酸カルベタペンタン1271
 クエン酸カルベタペンテン1271
 クエン酸クロミフェン603
 クエン酸クロミフェン錠604
 クエン酸三カリウム一水和物176
 クエン酸三ナトリウム試液, 0.1mol/L176
 クエン酸三ナトリウム二水和物176
 クエン酸試液, 0.01mol/L176
 クエン酸試液, 1mol/L, 緩衝液用176
 クエン酸ジエチルカルバマジン675
 クエン酸ジエチルカルバマジン錠675
 クエン酸水素二アンモニウム176
 クエン酸水和物565
 クエン酸第二鉄アンモニウム176
 クエン酸タモキシフェン857
 クエン酸ナトリウム176, 566
 クエン酸ナトリウム水和物176, 566
 クエン酸フェンタニル1128
 クエン酸フェンタニール1128
 クエン酸ペントキシベリン1271
 クエン酸モサブリド1353
 クエン酸モサブリド, 定量用176
 クエン酸モサブリド散1354
 クエン酸モサブリド錠1355
 クコシ1481
 枸杞子1481
 クジン1481
 苦参1481
 クジン末1482
 苦参末1482

屈折率測定法49
 クペロン176
 クペロン試液176
 クーマシー染色試液176
 クーマシーブリリアントブルーG-250176
 クーマシーブリリアントブルーR-250176
 苦味重曹水1520
 苦味チンキ1482
 グラファイトカーボン, ガスクロマトグラフィー用281
 クラブラン酸カリウム567
 グラミシジン568
 クラリスロマイシン569
 クラリスロマイシン錠570
 グリクラジド571
 グリココール酸ナトリウム, 薄層クロマトグラフィー用176
 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282
 グリコール酸176
 グリシン176, 572
 グリース・ロメン亜硝酸試薬176
 グリース・ロメン硝酸試薬176
 クリスタルバイオレット176, 1331
 クリスタルバイオレット試液176
 グリセオフルビン572
 グリセオフルビン錠574
 グリセリン176, 574
 85%グリセリン176
 グリセリン塩基性試液176
 グリセリンカリ液577
 グリセリンモノステアリン酸エステル1357
 グリセロール574
 グリチルリチン酸, 薄層クロマトグラフィー用176
 クリノフィブラート577
 グリベンクラミド578
 クリーム剤19
 グリメピリド579
 グリメピリド錠580
 クリンダマイシン塩酸塩582
 クリンダマイシン塩酸塩カプセル582
 クリンダマイシンリン酸エステル583
 クリンダマイシンリン酸エステル注射液584
 クルクマ紙283
 クルクミン177
 クルクミン, 成分含量測定用177
 クルクミン, 定量用177
 クルクミン試液177
 D-グルコサミン塩酸塩177
 4'-O-グルコシル-5-O-メチルピサミノール,
 薄層クロマトグラフィー用177
 グルコースオキシダーゼ177
 グルコース検出用試液177
 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177
 グルコン酸カルシウム585

- グルコン酸カルシウム, 薄層クロマトグラフィー用177
 グルコン酸カルシウム水和物585
 グルコン酸カルシウム水和物,
 薄層クロマトグラフィー用177
 グルコン酸クロルヘキシジン液624
 グルタチオン177, 586
 グルタチオン(還元型)586
 L-グルタミン177, 586
 L-グルタミン酸177, 587
 グルタミン試液177
 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177
 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178
 クレオソート588
 クレゾール178, 590
 m-クレゾール178
 p-クレゾール178
 クレゾール水590
 クレゾール石ケン液590
 クレゾールレッド178
 クレゾールレッド試液178
 クレボプリドリンゴ酸塩591
 クレマスチンフマル酸塩592
 クロカブラミン塩酸塩593
 クロカブラミン塩酸塩水和物593
 クロキサシリンナトリウム593
 クロキサシリンナトリウム水和物593
 クロキサゾラム178, 594
 クロコナゾール塩酸塩595
 クロスカルメロースナトリウム540
 クロチアゼパム596
 クロトリマゾール178, 597
 クロナゼパム597
 クロニジン塩酸塩598
 クロフィブラート178, 599
 クロフィブラートカプセル600
 クロフェダノール塩酸塩600
 γ-グロブリン178
 クロベタゾールプロピオン酸エステル601
 クロペラスチン塩酸塩602
 クロマトグラフィー用ケイソウ土282
 クロマトグラフィー用担体/充てん剤280
 クロマトグラフィー用中性アルミナ282
 クロミフェンクエン酸塩603
 クロミフェンクエン酸塩錠604
 クロミプラミン塩酸塩605
 クロム酸・硫酸試液178
 クロム酸カリウム178
 クロム酸カリウム試液178
 クロム酸銀飽和クロム酸カリウム試液178
 クロム酸ナトリウム(⁵¹Cr)注射液605
 クロモグリク酸ナトリウム605
 クロモトロブ酸178
 クロモトロブ酸試液178
 クロモトロブ酸試液178
 クロモトロブ酸試液, 濃178
 クロモトロブ酸試液, 濃178
 クロモトロブ酸二ナトリウム二水和物178
 クロラゼブ酸二カリウム606
 クロラゼブ酸二カリウム, 定量用178
 クロラゼブ酸二カリウムカプセル607
 クロラミン178
 クロラミン試液178
 クロラムフェニコール178, 608
 クロラムフェニコールコハク酸エステルナトリウム609
 クロラムフェニコールパルミチン酸エステル609
 p-クロルアニリン178
 p-クロル安息香酸178
 クロルジアゼボキシド178, 611
 クロルジアゼボキシド, 定量用178
 クロルジアゼボキシド散611
 クロルジアゼボキシド錠612
 クロルフェニラミン・カルシウム散618
 クロルフェニラミンマレイン酸塩178, 613
 d-クロルフェニラミンマレイン酸塩617
 クロルフェニラミンマレイン酸塩散614
 クロルフェニラミンマレイン酸塩錠615
 クロルフェニラミンマレイン酸塩注射液616
 クロルフェネシカルバミン酸エステル618
 クロルフェネシカルバミン酸エステル, 定量用178
 クロルフェネシカルバミン酸エステル錠619
 p-クロルフェノール178
 クロルプロパミド620
 クロルプロパミド, 定量用178
 クロルプロパミド錠621
 クロルプロマジン塩酸塩622
 クロルプロマジン塩酸塩, 定量用178
 クロルプロマジン塩酸塩錠622
 クロルプロマジン塩酸塩注射液623
 クロルヘキシジン塩酸塩178, 624
 クロルヘキシジングルコン酸塩液624
 p-クロルベンゼンスルホンアミド178
 クロルマジノン酢酸エステル625
 4-クロロアニリン178
 4-クロロ安息香酸178
 2-クロロエチルジエチルアミン塩酸塩178
 クロロギ酸9-フルオレニルメチル178
 (E)-クロロゲン酸, 薄層クロマトグラフィー用179
 クロロゲン酸, 薄層クロマトグラフィー用178
 クロロ酢酸179
 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン179
 3'-クロロ-3'-デオキシチミジン,
 液体クロマトグラフィー用179
 (2-クロロフェニル)-ジフェニルメタノール,
 薄層クロマトグラフィー用179
 4-クロロフェノール179
 クロロブタノール179, 626

1-クロロブタン	179
4-クロロベンゼンジアズニウム塩試液	179
4-クロロベンゼンスルホンアミド	179
クロロホルム	179
クロロホルム, エタノール不含	179
クロロホルム, 水分測定用	179

ケ

ケイガイ	1482
荊芥穂	1482
経口液剤	11
蛍光光度法	44
経口ゼリー剤	12
蛍光染色による細菌数の迅速測定法	2031
経口投与する製剤	9
経口生ポリオワクチン	1283
ケイ酸マグネシウム	629
軽質無水ケイ酸	626
軽質流動パラフィン	1040
桂枝茯苓丸エキス	1483
ケイソウ土	179
ケイソウ土, ガスクロマトグラフィー用	282
ケイソウ土, クロマトグラフィー用	282
ケイタングステン酸二十六水和物	179
ケイヒ	1484
桂皮	1484
ケイ皮酸	179
(E)-ケイ皮酸, 成分含量測定用	179
(E)-ケイ皮酸, 定量用	179
(E)-ケイ皮酸, 薄層クロマトグラフィー用	180
ケイヒ末	1485
桂皮末	1485
ケイヒ油	1485
桂皮油	1485
計量器・用器	284
ケタミン塩酸塩	630
血液カンテン培地	180
血液透析用剤	15
1%血液浮遊液	180
結晶セルロース	844
結晶トリブシン	180
結晶トリブシン, ウリナスタチン定量用	180
結晶ペニシリンGカリウム	1265
血清性性腺刺激ホルモン	763
ケツメイシ	1486
決明子	1486
ケトコナゾール	181, 630
ケトコナゾール, 定量用	181
ケトコナゾール液	631
ケトコナゾール外用液	631
ケトコナゾールクリーム	632
ケトコナゾールローション	632
ケトチフェンフマル酸塩	633

ケトプロフェン	633
ゲニボシド, 成分含量測定用	181
ゲニボシド, 定量用	181
ゲニボシド, 薄層クロマトグラフィー用	181
ケノデオキシコール酸	634
ケノデオキシコール酸, 薄層クロマトグラフィー用	181
ゲファルナート	635
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	282
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	282
ゲル剤	19
ケロシン	181
ケンゴシ	1486
牽牛子	1486
原子吸光光度法	45
原子吸光光度用亜鉛標準液	143
原子吸光光度用アルミニウム標準液	143
原子吸光光度用カルシウム標準液	143
原子吸光光度用金標準液	143
原子吸光光度用銀標準液	144
原子吸光光度用鉄標準液	144
原子吸光光度用マグネシウム標準液	144
懸濁剤	11
ゲンタマイシンB	181
ゲンタマイシン硫酸塩	636
ゲンタマイシン硫酸塩点眼液	638
ゲンチアナ	1486
ゲンチアナ・重曹散	1487
ゲンチアナ末	1486
ゲンチオピクロシド, 薄層クロマトグラフィー用	181
ゲンノショウコ	1487
ゲンノショウコ末	1487

コ

コウイ	1488
膠飴	1488
抗ウサギ抗体結合ウエル	182
抗ウリナスタチンウサギ血清	182
抗ウロキナーゼ血清	182
抗A血液型判定用抗体	182
コウカ	1488
紅花	1488
広藿香	1467
硬化油	638
口腔内に適用する製剤	12
口腔内崩壊錠	10
口腔用錠剤	12
口腔用スプレー剤	12
口腔用半固形剤	12
光遮蔽型自動微粒子測定器校正用標準粒子	284
コウジン	1488
紅参	1488

- 校正球, 粒子密度測定用 284
- 合成ケイ酸アルミニウム 627
- 合成ケイ酸マグネシウム, カラムクロマトグラフィー用 282
- 合成樟脳 547
- 合成ゼオライト, 乾燥用 182
- 抗生物質の微生物学的力価試験法 83
- 抗生物質用リン酸塩緩衝液, 0.1mol/L, pH8.0 182
- 抗生物質用リン酸塩緩衝液, pH6.5 182
- 固相化プレート 183
- 酵素試液 182
- 抗大腸菌由来たん白質抗体原液 182
- 抗体フラグメント(Fab') 182
- 抗B血液型判定用抗体 182
- コウブシ 1490
- 香附子 1490
- コウブシ末 1490
- 香附子末 1490
- 抗ブラジキニン抗体 182
- 抗ブラジキニン抗体試液 182
- コウベイ 1490
- 粳米 1490
- 酵母エキス 182
- コウボク 1490
- 厚朴 1490
- コウボク末 1491
- 厚朴末 1491
- 鉍油試験法 26
- ゴオウ 1492
- 牛黄 1492
- コカイン塩酸塩 640
- 五酸化バナジウム 182
- 五酸化バナジウム試液 182
- 五酸化バナジウム試液, 希 182
- 五酸化リン 182
- ゴシツ 1492
- 牛膝 1492
- ゴシツ, 薄層クロマトグラフィー用 182
- 牛車腎気丸エキス 1492
- ゴシュユ 1496
- 呉茱萸 1496
- 固体又は粉体の密度 1980
- コデインリン酸塩 640
- コデインリン酸塩散1% 641
- コデインリン酸塩散10% 642
- コデインリン酸塩錠 642
- コデインリン酸塩水和物 640
- コデインリン酸塩水和物, 定量用 183
- ゴナドレリン酢酸塩 643
- コハク酸エリスロマイシンエチル 482
- コハク酸クロラムフェニコールナトリウム 609
- 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 183
- コハク酸シベンゾリン 715
- コハク酸シベンゾリン, 定量用 183
- コハク酸シベンゾリン錠 715
- コハク酸トコフェロール 183
- コハク酸トコフェロールカルシウム 183, 937
- コハク酸ヒドロコルチゾン 1075
- コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム 1076
- コハク酸プレドニゾロン 1186
- コハク酸メチルプレドニゾロン 1330
- コバルチ亜硝酸ナトリウム 183
- コバルチ亜硝酸ナトリウム試液 183
- コブチン塩化物, 薄層クロマトグラフィー用 183
- ゴボウシ 1496
- 牛蒡子 1496
- ゴマ 1496
- 胡麻 1496
- ゴマ油 183, 645
- ゴミシ 1497
- 五味子 1497
- コムギデンプン 923
- 小麦澱粉 923
- コメデンプン 924
- 米澱粉 924
- コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム 645
- コリスチン硫酸塩 646
- コリン塩化物 183
- コール酸, 薄層クロマトグラフィー用 183
- コルチゾン酢酸エステル 184, 647
- コルヒチン 648
- コレカルシフェロール 649
- コレステロール 184, 650
- コレラワクチン 650
- コロジオン 184
- コロホニウム 1599
- コロンボ 1497
- コロンボ末 1497
- 混合ガス調製器 284
- コンゴーレッド 184
- コンゴーレッド紙 283
- コンゴーレッド試液 184
- コンズランゴ 1497
- コンズランゴ流エキス 1498

サ

- サイクロスポリンA 679
- サイクロセリン 651
- サイコ 1498
- 柴胡 1498
- 柴胡桂枝湯エキス 1499
- サイコサポニンa, 成分含量測定用 184
- サイコサポニンa, 定量用 184
- サイコサポニンa, 薄層クロマトグラフィー用 184
- サイコサポニンb₂, 成分含量測定用 184
- サイコサポニンb₂, 定量用 184
- サイコサポニンb₂, 薄層クロマトグラフィー用 184

- サイコサポニンd, 成分含量測定用……………185
サイコサポニンd, 定量用……………185
サイコ成分含量測定用リン酸塩緩衝液……………185
サイコ定量用リン酸塩緩衝液……………185
最終滅菌医薬品の無菌性保証……………2033
最終滅菌法及び滅菌指標体……………2036
サイシン……………1501
細辛……………1501
細胞懸濁液, テセロイキン用……………185
柴朴湯エキス……………1502
柴苓湯エキス……………1504
酢酸……………185, 651
酢酸(31)……………185
酢酸(100)……………185
酢酸, 希……………185
酢酸, 非水滴定用……………185
酢酸, 氷……………185
酢酸・酢酸アンモニウム緩衝液, pH3.0……………185
酢酸・酢酸アンモニウム緩衝液, pH4.5……………185
酢酸・酢酸アンモニウム緩衝液, pH4.8……………185
酢酸・酢酸カリウム緩衝液, pH4.3……………185
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, 0.05mol/L, pH4.0……………185
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, 0.05mol/L, pH4.6……………185
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, 0.1mol/L, pH4.0……………185
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, 1mol/L, pH5.0……………185
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, pH4.0……………185
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, pH4.5……………185
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, pH4.5, 鉄試験用……………185
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, pH4.7……………185
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, pH5.0……………185
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, pH5.5……………186
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, pH5.6……………186
酢酸・酢酸ナトリウム試液……………186
酢酸・酢酸ナトリウム試液, 0.02mol/L……………186
酢酸・酢酸ナトリウム試液, pH7.0……………186
酢酸・硫酸試液……………186
酢酸亜鉛……………186
0.02mol/L酢酸亜鉛液……………136
0.05mol/L酢酸亜鉛液……………136
酢酸亜鉛緩衝液, 0.25mol/L, pH6.4……………186
酢酸亜鉛二水和物……………186
酢酸アンモニウム……………186
酢酸アンモニウム試液……………186
酢酸アンモニウム試液, 0.5mol/L……………186
酢酸イソアミル……………186
酢酸エチル……………186
酢酸塩緩衝液, 0.01mol/L, pH5.0……………186
酢酸塩緩衝液, pH3.5……………186
酢酸塩緩衝液, pH4.5……………186
酢酸塩緩衝液, pH5.4……………186
酢酸塩緩衝液, pH5.5……………186
酢酸カドミウム……………186
酢酸カドミウム二水和物……………186
酢酸カリウム……………186
酢酸カリウム試液……………186
酢酸カルシウム一水和物……………186
酢酸グアナベンズ……………562
酢酸クロルマジノン……………625
酢酸ゴナドレリン……………643
酢酸コルチゾン……………186, 647
酢酸試液, 0.25mol/L……………185
酢酸試液, 6mol/L……………185
酢酸水銀(II)……………186
酢酸水銀(II)試液, 非水滴定用……………186
酢酸セミカルバジド試液……………186
酢酸第二水銀……………186
酢酸第二水銀試液, 非水滴定用……………186
酢酸第二銅……………186
酢酸第二銅試液, 強……………186
酢酸銅(II)一水和物……………186
酢酸銅(II)試液, 強……………186
酢酸トコフェロール……………186, 938
酢酸dl- α -ートコフェロール……………938
酢酸ナトリウム……………186, 652
酢酸ナトリウム, 無水……………186
酢酸ナトリウム・アセトン試液……………186
0.1mol/L酢酸ナトリウム液……………136
酢酸ナトリウム三水和物……………186
酢酸ナトリウム試液……………186
酢酸ナトリウム水合物……………652
酢酸鉛……………186
酢酸鉛(II)三水和物……………186
酢酸鉛紙……………283
酢酸鉛(II)紙……………283
酢酸鉛試液……………186
酢酸鉛(II)試液……………186
酢酸ヒドロキシコバラミン……………187, 1072
酢酸ヒドロコルチゾン……………187, 1077
酢酸ビニル……………187
酢酸フタル酸セルロース……………836
酢酸ブチル……………187
酢酸n-ブチル……………187
酢酸フルドロコルチゾン……………1171
酢酸フレカイニド……………1182
酢酸フレカイニド錠……………1183
酢酸ブレドニゾロン……………187, 1188
酢酸ミデカマイシン……………1306
酢酸メチル……………187
酢酸3-メチルブチル……………187
酢酸メテノロン……………1333
酢酸L-リジン……………1389
酢酸リチウム二水和物……………187
酢酸レチノール……………1420
サケカルシトニン(合成)……………529
坐剤……………17
サッカリン……………652
サッカリンナトリウム……………653
サッカリンナトリウム水合物……………653

- サフラン 1507
 サラシ粉 187, 654
 サラシ粉試液 187
 サラシミツロウ 1305
 サラゾスルファピリジン 654
 サリチル・ミョウバン散 658
 サリチルアミド 187
 サリチルアルダジン 187
 サリチルアルデヒド 187
 サリチル酸 187, 655
 サリチル酸, 定量用 187
 サリチル酸イソブチル 187
 サリチル酸試液 187
 サリチル酸精 656
 サリチル酸鉄試液 187
 サリチル酸ナトリウム 188, 658
 サリチル酸ナトリウム・水酸化ナトリウム試液 188
 サリチル酸絆創膏 658
 サリチル酸メチル 188, 659
 ザルトプロフェン 188, 660
 ザルトプロフェン, 定量用 188
 ザルトプロフェン錠 660
 サルブタモール硫酸塩 661
 サルボグレラート塩酸塩 188, 662
 サルボグレラート塩酸塩細粒 663
 サルボグレラート塩酸塩錠 664
 三塩化アンチモン 188
 三塩化アンチモン試液 188
 三塩化チタン 188
 三塩化チタン・硫酸試液 188
 0.1mol/L三塩化チタン液 136
 三塩化チタン試液 188
 三塩化ヨウ素 188
 酸化亜鉛 666
 酸化亜鉛デンプン 289
 酸化亜鉛軟膏 289
 酸化アルミニウム 188
 酸化カルシウム 188, 666
 酸化クロム(VI) 188
 酸化クロム(VI)試液 188
 酸化チタン 667
 酸化チタン(IV) 188
 酸化チタン(IV)試液 188
 酸化鉛(II) 188
 酸化鉛(IV) 188
 酸化バナジウム(V) 188
 酸化バナジウム(V)試液 188
 酸化バナジウム(V)試液, 希 188
 酸化バリウム 188
 酸化マグネシウム 188, 668
 酸化メシチル 188
 酸化モリブデン(III) 188
 酸化モリブデン(III)・クエン酸試液 188
 酸化ランタン(III) 188
 酸化リン(V) 188
 サンキライ 1507
 山帰来 1507
 サンキライ末 1507
 山帰来末 1507
 散剤 11
 サンザシ 1507
 山査子 1507
 三酸化クロム 188
 三酸化クロム試液 188
 三酸化ナトリウムビスマス 188
 三酸化二ヒ素 188, 669
 三酸化二ヒ素試液 188
 三酸化ヒ素 188, 669
 三酸化ヒ素試液 188
 三酸化モリブデン 188
 三酸化モリブデン・クエン酸試液 188
 サンシシ 1508
 山梔子 1508
 サンシシ末 1509
 山梔子末 1509
 サンシュユ 1509
 山茱萸 1509
 サンショウ 188, 1510
 山椒 1510
 参照抗インターロイキン-2抗血清試液 188
 参照抗インターロイキン-2抗体, テセロイキン用 188
 サンショウ末 1511
 山椒末 1511
 酸処理ゼラチン 188
 酸性塩化カリウム試液 188
 酸性塩化スズ(II)試液 188
 酸性塩化第一スズ試液 188
 酸性塩化第二鉄試液 188
 酸性塩化鉄(III)試液 188
 酸性過マンガン酸カリウム試液 188
 酸性白土 189
 酸性硫酸アンモニウム鉄(III)試液 189
 酸素 189, 669
 サンソウニン 1511
 酸棗仁 1511
 酸素フラスコ燃焼法 26
 サントニン 189, 670
 サントニン, 定量用 189
 三ナトリウム五シアノアミン第一鉄試液 189
 三ナトリウム五シアノアミン鉄(II)試液 189
 3倍濃厚乳糖ブイヨン 189
 三フッ化ホウ素 189
 三フッ化ホウ素・メタノール試液 189
 酸又はアルカリ試験用メチルレッド試液 189
 サンヤク 1511
 山薬 1511
 サンヤク末 1511
 山薬末 1511

残留溶媒試験法……………50

シ

次亜塩素酸ナトリウム・水酸化ナトリウム試液……………189
 次亜塩素酸ナトリウム試液……………189
 次亜塩素酸ナトリウム試液, アンモニウム試験用……………189
 次亜臭素酸ナトリウム試液……………189
 ジアスターゼ……………671
 ジアスターゼ・重曹散……………671
 ジアセチル……………189
 ジアセチル試液……………189
 ジアゼパム……………671
 ジアゼパム, 定量用……………189
 ジアゼパム錠……………672
 ジアゾ化滴定用スルファニルアミド……………189
 ジアゾ試液……………189
 ジアゾベンゼンスルホン酸試液……………190
 ジアゾベンゼンスルホン酸試液, 濃……………190
 シアナミド……………673
 1-シアノグアニジン……………190
 シアノコバラミン……………190, 673
 シアノコバラミン注射液……………674
 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……………282
 6%シアノプロピルフェニル-94%ジメチル
 シリコーンポリマー, ガスクロマトグラフィー用……………190
 6%シアノプロピル-6%フェニル-メチル
 シリコーンポリマー, ガスクロマトグラフィー用……………190
 7%シアノプロピル-7%フェニル-メチル
 シリコーンポリマー, ガスクロマトグラフィー用……………190
 シアノプロピルメチルフェニルシリコーン,
 ガスクロマトグラフィー用……………190
 2,3-ジアミノナフタリン……………190
 2,4-ジアミノフェノール二塩酸塩……………190
 2,4-ジアミノフェノール二塩酸塩試液……………190
 次亜リン酸……………190
 シアン化カリウム……………190
 シアン化カリウム試液……………190
 シアン酢酸……………190
 シアン酢酸エチル……………190
 シアン標準液……………144
 シアン標準原液……………144
 ジイソプロピルアミン……………190
 ジェサコニチン, 純度試験用……………190
 ジエタノールアミン……………191
 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……………282
 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……………282
 ジエチルアミン……………191
 ジエチルエーテル……………191
 ジエチルエーテル, 生薬純度試験用……………191
 ジエチルエーテル, 無水……………191

ジエチルカルバマジンクエン酸塩……………675
 ジエチルカルバマジンクエン酸塩錠……………675
N,N-ジエチルジチオカルバミド酸銀……………191
N,N-ジエチルジチオカルバミド酸ナトリウム三水合物……………191
 ジエチルジチオカルバミン酸亜鉛……………191
 ジエチルジチオカルバミン酸銀……………191
 ジエチルジチオカルバミン酸ナトリウム……………191
N,N-ジエチルジチオカルバミン酸ナトリウム三水合物……………191
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……………191
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……………192
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……………191
 ジエチレングリコール……………192
 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……………192
 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……………192
 ジエチレングリコールジメチルエーテル……………192
 ジエチレングリコールモノエチルエーテル……………192
 ジエチレングリコールモノエチルエーテル, 水分測定用……………192
 ジオウ……………1512
 地黄……………1512
 ジオキサン……………192
 1,4-ジオキサン……………192
 ジオニン……………459
 ジオールシリカゲル, 液体クロマトグラフィー用……………282
 紫外可視吸光度測定法……………46
 歯科用アンチホルミン……………380
 歯科用次亜塩素酸ナトリウム液……………380
 歯科用トリオジンクパスタ……………957
 歯科用パラホルムパスタ……………1041
 歯科用フェノール・カンフル……………1126
 歯科用ヨード・グリセリン……………1370
 ジギトキシン……………676
 ジギトキシン錠……………677
 ジギトニン……………192
 シクラシリン……………678
 ジクロキサシリンナトリウム……………679
 ジクロキサシリンナトリウム水和物……………679
 シクロスポリン……………679
 シクロスポリンU……………192
 ジクロフェナクナトリウム……………680
 ジクロフェナミド……………681
 ジクロフェナミド錠……………682
 シクロヘキサン……………192
 シクロヘキシルアミン……………192
 シクロヘキシルメタノール……………192
 シクロペントラート塩酸塩……………683
 シクロホスファミド……………683
 シクロホスファミド水和物……………683
 1,2-ジクロロエタン……………192
 ジクロロフェナミド……………681

- ジクロルフェナミド錠……………682
 2,6-ジクロルフェノールインドフェノールナトリウム ……192
 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……………192
 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……………192
 ジクロルフルオレセイン……………192
 ジクロルフルオレセイン試液……………192
 ジクロルメタン……………192
 2,6-ジクロロインドフェノールナトリウム・
 酢酸ナトリウム試液……………192
 2,6-ジクロロインドフェノールナトリウム試液……………192
 2,6-ジクロロインドフェノールナトリウム試液,
 滴定用……………192
 2,6-ジクロロインドフェノールナトリウム二水和物……………192
 1,2-ジクロロエタン……………192
 2,6-ジクロロフェノール……………192
 ジクロロフルオレセイン……………192
 ジクロロフルオレセイン試液……………192
 1,2-ジクロロベンゼン……………192
 ジクロロメタン……………192
 試験菌移植培地, テセロイキン用……………192
 試験菌移植培地斜面, テセロイキン用……………192
 シゴカ……………1512
 刺五加……………1512
 ジゴキシン……………192, 684
 ジゴキシン錠……………685
 ジゴキシン注射液……………687
 ジコッピ……………1513
 地骨皮……………1513
 シコン……………1513
 紫根……………1513
 次酢酸鉛試液……………192
 次酢酸鉛試液, 希……………193
 シザンドリン, 薄層クロマトグラフィー用……………193
 ジシクロヘキシル……………193
 ジシクロヘキシルウレア……………193
N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド……………193
N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド・
 エタノール試液……………193
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……………193
 次硝酸ビスマス……………193, 688
 次硝酸ビスマス試液……………193
 ジスチグミン臭化物……………688
 ジスチグミン臭化物, 定量用……………193
 ジスチグミン臭化物錠……………689
 L-シスチン……………193
 L-システイン……………689
 L-システイン塩酸塩一水和物……………193
 L-システイン塩酸塩水和物……………690
 L-システイン酸……………193
 システム適合性……………1971
 シスプラチン……………193, 691
 ジスルフィラム……………692
 磁製のつぼ……………283
 持続性注射剤……………14
 ジソピラミド……………693
 紫蘇葉……………1538
 2,6-ジ-第三ブチル-*p*-クレゾール……………193
 2,6-ジ-第三ブチル-*p*-クレゾール試液……………193
 シタラビン……………693
 ジチオジグリコール酸……………193
 ジチオジプロピオン酸……………193
 ジチオスレイトール……………193
 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……………193
 ジチゾン……………193
 ジチゾン液, 抽出用……………193
 ジチゾン試液……………193
 シッカニン……………694
 シツリシ……………1513
 蔞梨子……………1513
 シトシン……………194
 ジドブジン……………695
 ジドロゲステロン……………696
 ジドロゲステロン, 定量用……………194
 ジドロゲステロン錠……………697
 2,4-ジニトロクロロベンゼン……………194
 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン……………194
 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン・エタノール試液……………194
 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……………194
 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン試液……………194
 2,4-ジニトロフェノール……………194
 2,4-ジニトロフェノール試液……………194
 2,4-ジニトロフルオルベンゼン……………194
 1,2-ジニトロベンゼン……………194
 1,3-ジニトロベンゼン……………194
m-ジニトロベンゼン……………194
 1,3-ジニトロベンゼン試液……………194
 1,3-ジニトロベンゼン試液, アルカリ性……………194
m-ジニトロベンゼン試液……………194
m-ジニトロベンゼン試液, アルカリ性……………194
 シネオール, 定量用……………194
 シノキサシン……………697
 シノキサシン, 定量用……………194
 シノキサシンカプセル……………698
 ジノスタチン スチマラマー……………699
 ジノスタチンスチマラマー……………699
 シノブファギン, 成分含量測定用……………194
 シノブファギン, 定量用……………194
 ジノプロスト……………702
 ジピコリン酸……………195
 ジヒドロエルゴクリスチンメシル酸塩,
 薄層クロマトグラフィー用……………195
 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩……………702
 ジヒドロエルゴトキシシンメシル酸塩……………704

- ジヒドロキシアルミニウムアラントイナート362
- 2,4-ジヒドロキシ安息香酸195
- 1,3-ジヒドロキシナフタレン195
- 2,7-ジヒドロキシナフタレン195
- 2,7-ジヒドロキシナフタレン試液195
- ジヒドロコデインリン酸塩705
- ジヒドロコデインリン酸塩, 定量用195
- ジヒドロコデインリン酸塩散1%706
- ジヒドロコデインリン酸塩散10%706
- 3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2(1*H*)-キノリノン195
- 1-[(2*R*,5*S*)-2,5-ジヒドロ-5-(ヒドロキシメチル)-
2-フリル]チミン, 薄層クロマトグラフィー用195
- ジビニルベンゼン-*N*-ビニルピロリドン共重合体,
カラムクロマトグラフィー用282
- ジビニルベンゼン-メタクリラート共重合体,
液体クロマトグラフィー用282
- α , α' -ジピリジル195
- 1,3-ジ- α -ピリジル)プロパン195
- ジピリダモール707
- ジフェニール塩酸塩195, 708
- ジフェニル195
- 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195
- ジフェニルアミン195
- ジフェニルアミン・酢酸試液195
- ジフェニルアミン・氷酢酸試液196
- ジフェニルアミン試液195
- 9,10-ジフェニルアントラセン196
- ジフェニルイミダゾール196
- ジフェニルエーテル196
- ジフェニルカルバジド196
- ジフェニルカルバジド試液196
- ジフェニルカルバゾン196
- ジフェニルカルバゾン試液196
- 1,5-ジフェニルカルボノヒドラジド196
- 1,5-ジフェニルカルボノヒドラジド試液196
- ジフェニルヒダントイン1117
- ジフェニルヒダントイン散1118
- ジフェニルヒダントイン錠1118
- 1,1-ジフェニル-4-ピペリジノ-1-ブテン塩酸塩,
薄層クロマトグラフィー用196
- 1,4-ジフェニルベンゼン196
- ジフェニヒドラミン196, 709
- ジフェニヒドラミン・バレリル尿素散710
- ジフェニヒドラミン・フェノール・亜鉛華リニメント710
- ジフェニヒドラミン・ワレリル尿素散710
- ジフェニヒドラミン塩酸塩709
- ジブカイン塩酸塩196, 711
- ジブチルアミン196
- ジ-*n*-ブチルエーテル196
- 2,6-ジ-*t*-ブチルクレゾール196
- 2,6-ジ-*t*-ブチルクレゾール試液196
- ジブチルジチオカルバミン酸亜鉛196
- ジフテリアトキソイド711
- ジフテリア破傷風混合トキソイド712
- ジフルコルトロン吉草酸エステル712
- ジブロピオン酸ベタメタゾン1238
- ジブロフィリン196
- シプロヘプタジン塩酸塩713
- シプロヘプタジン塩酸塩水和物713
- 2,6-ジブロムキノнокロロイミド196
- 2,6-ジブロムキノнокロロイミド試液196
- 2,6-ジブromo-*N*-クロロ-1,4-ベンゾキノ
モノイミン196
- 2,6-ジブromo-*N*-クロロ-*p*-ベンゾキノ
モノイミン196
- 2,6-ジブromo-*N*-クロロ-1,4-ベンゾキノ
モノイミン試液196
- 2,6-ジブromo-*N*-クロロ-1,4-ベンゾキノ
モノイミン試液, 希196
- 2,6-ジブromo-*N*-クロロ-*p*-ベンゾキノ
モノイミン試液196
- 2,6-ジブromo-*N*-クロロ-*p*-ベンゾキノ
モノイミン試液, 希197
- ジベカシン硫酸塩197, 714
- ジベカシン硫酸塩点眼液714
- ジベンジル197
- N,N'*-ジベンジルエチレンジアミン二酢酸塩197
- ジベンズ[*a,h*]アントラセン197
- シベンゾリンコハク酸塩715
- シベンゾリンコハク酸塩, 定量用197
- シベンゾリンコハク酸塩錠715
- 脂肪油198
- シメチジン716
- N,N*-ジメチルアセトアミド198
- ジメチルアニリン198
- N,N*-ジメチルアニリン198
- (ジメチルアミノ)アゾベンゼンスルホニルクロリド198
- 4-ジメチルアミノアンチピリン198
- 4-ジメチルアミノシナナムアルデヒド198
- p*-ジメチルアミノシナナムアルデヒド198
- 4-ジメチルアミノシナナムアルデヒド試液198
- p*-ジメチルアミノシナナムアルデヒド試液198
- ジメチルアミノフェノール198
- 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282
- 4-ジメチルアミノベンジリデンロダニン198
- p*-ジメチルアミノベンジリデンロダニン198
- 4-ジメチルアミノベンジリデンロダニン試液198
- p*-ジメチルアミノベンジリデンロダニン試液198
- 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド198
- p*-ジメチルアミノベンズアルデヒド198
- p*-ジメチルアミノベンズアルデヒド・塩化第二鉄試液199
- p*-ジメチルアミノベンズアルデヒド・
塩化第二鉄試液, 希199
- 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド・塩化鉄(III)試液199
- p*-ジメチルアミノベンズアルデヒド・塩化鉄(III)試液199

- 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド・塩化鉄(III)試液,
希……………199
- 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド・塩酸試液……………199
- p*-ジメチルアミノベンズアルデヒド・塩酸試液……………199
- 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液……………198
- 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液, 噴霧用……………198
- p*-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液……………198
- p*-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液, 噴霧用……………198
- ジメチルアミン……………199
- N,N*-ジメチル-*n*-オクチルアミン……………199
- ジメチルグリオキシム……………199
- ジメチルグリオキシム・チオセミカルバジド試液……………199
- ジメチルグリオキシム試液……………199
- 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……………282
- ジメチルスルホキシド……………199
- ジメチルスルホキシド, 吸収スペクトル用……………199
- 3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-
ジフェニル-2*H*-テトラゾリウム臭化物……………199
- 3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-
ジフェニル-2*H*-テトラゾリウム臭化物試液……………199
- 2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-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……………199
- N,N*-ジメチル-*p*-フェニレンジアンモニウム
二塩酸塩……………199
- ジメチルホルムアミド……………199
- N,N*-ジメチルホルムアミド……………199
- N,N*-ジメチルホルムアミド,
液体クロマトグラフィー用……………199
- ジメトキシメタン……………199
- ジメドン……………199
- ジメモルファンリン酸塩……………717
- ジメルカプロール……………718
- ジメルカプロール注射液……………718
- ジメンヒドリナート……………718
- ジメンヒドリナート, 定量用……………199
- ジメンヒドリナート錠……………719
- 次没食子酸ビスマス……………720
- ジモルホラミン……………720
- ジモルホラミン, 定量用……………199
- ジモルホラミン注射液……………721
- 試薬・試液……………145
- 弱アヘンアルカロイド・スコボラミン注射液……………333
- 弱塩基性DEAE-架橋デキストラン陰イオン交換体
(Cl型)……………282
- 弱オピスコ注射液……………333
- 弱酸性イオン交換樹脂, 液体クロマトグラフィー用……………282
- 弱酸性イオン交換シリカゲル,
液体クロマトグラフィー用……………282
- 弱酸性CM-架橋セルロース陽イオン交換体(H型)……………282
- シャクヤク……………1514
- 芍薬……………1514
- 芍薬甘草湯エキス……………1515
- シャクヤク末……………1515
- 芍薬末……………1515
- ジャシヨウシ……………1516
- 蛇床子……………1516
- シャゼンシ……………1517
- 車前子……………1517
- シャゼンシ, 薄層クロマトグラフィー用……………199
- シャゼンソウ……………1517
- 車前草……………1517
- 重亜硫酸ナトリウム……………358
- 重塩酸, 核磁気共鳴スペクトル測定用……………200
- 臭化イプラトロピウム……………412
- 臭化カリウム……………200, 722
- 臭化カリウム, 赤外吸収スペクトル用……………200
- 臭化シアン試液……………200
- 臭化ジスチグミン……………688
- 臭化ジスチグミン, 定量用……………200
- 臭化ジスチグミン錠……………689
- 臭化3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-
ジフェニル-2*H*-テトラゾリウム……………200
- 臭化3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-
ジフェニル-2*H*-テトラゾリウム試液……………200
- 臭化水素酸……………200
- 臭化水素酸アレコリン, 薄層クロマトグラフィー用……………200
- 臭化水素酸スコボラミン……………200, 743
- 臭化水素酸スコボラミン, 薄層クロマトグラフィー用……………200
- 臭化水素酸セファエリン……………200
- 臭化水素酸デキストロメトर्फアン……………900
- 臭化水素酸ホマトロピン……………200, 1282
- 臭化ダクロニウム, 薄層クロマトグラフィー用……………200
- 臭化チメピジウム……………887
- 臭化*n*-デシルトリメチルアンモニウム……………200
- 臭化*n*-デシルトリメチルアンモニウム試液,
0.005mol/L……………200
- 臭化テトラ*n*-ブチルアンモニウム……………200
- 臭化テトラ*n*-プロピルアンモニウム……………200
- 臭化テトラ*n*-ヘプチルアンモニウム……………200
- 臭化テトラ*n*-ペンチルアンモニウム……………200
- 臭化ナトリウム……………200, 722
- 臭化パンクロニウム……………1052
- 臭化ピリドスチグミン……………1099
- 臭化ブチルスコボラミン……………1133
- 臭化ブトロピウム……………1139
- 臭化プロパンテリン……………200, 1207
- 臭化メチルベナクチジウム……………1331
- 臭化メペンブラート……………1348
- 臭化ヨウ素(II)……………200
- 臭化リチウム……………200
- 重金属試験法……………27
- 重クロム酸カリウム……………200
- 重クロム酸カリウム(標準試薬)……………200
- 重クロム酸カリウム・硫酸試液……………200
- 1/60 mol/L重クロム酸カリウム液……………136
- 重クロム酸カリウム試液……………200

- シュウ酸……………200
 シュウ酸アンモニウム……………200
 シュウ酸アンモニウム一水和物……………201
 シュウ酸アンモニウム試液……………201
 0.005mol/Lシュウ酸液……………136
 0.05mol/Lシュウ酸液……………136
 シュウ酸塩pH標準液……………144, 201
 シュウ酸試液……………200
 シュウ酸ナトリウム(標準試薬)……………201
 0.005mol/Lシュウ酸ナトリウム液……………136
 シュウ酸*N*-(1-ナフチル)-*N'*-ジエチルエチレン
 ジアミン……………201
 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……………201
 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……………201
 シュウ酸二水和物……………200
 重水, 核磁気共鳴スペクトル測定用……………201
 重水素化ギ酸, 核磁気共鳴スペクトル測定用……………201
 重水素化クロロホルム, 核磁気共鳴スペクトル測定用……………201
 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……………201
 重水素化ビリジン, 核磁気共鳴スペクトル測定用……………201
 重水素化メタノール, 核磁気共鳴スペクトル測定用……………201
 重水素化溶媒, 核磁気共鳴スペクトル測定用……………201
 十全大補湯エキス……………1517
 臭素……………201
 臭素・酢酸試液……………201
 臭素・シクロヘキサン試液……………201
 臭素・水酸化ナトリウム試液……………201
 臭素・四塩化炭素試液……………201
 重曹……………862
 0.05mol/L臭素液……………137
 臭素酸カリウム……………201
 1/60 mol/L臭素酸カリウム液……………137
 臭素試液……………201
 重炭酸ナトリウム……………862
 重炭酸ナトリウム注射液……………863
 ジュウヤク……………1520
 十薬……………1520
 シュクシャ……………1521
 縮砂……………1521
 シュクシャ末……………1521
 縮砂末……………1521
 酒精剤……………20
 酒石酸……………201, 723
 L-酒石酸……………201
 酒石酸アリメマジン……………358
 酒石酸アンモニウム……………201
 L-酒石酸アンモニウム……………201
 酒石酸イフェンプロジル……………410
 酒石酸エルゴタミン……………488
 酒石酸カリウム……………201
 酒石酸カリウムナトリウム……………201
 酒石酸緩衝液, pH3.0……………201
 酒石酸キタサマイシン……………553
 酒石酸水素ナトリウム……………201
 酒石酸水素ナトリウム一水和物……………201
 酒石酸水素ナトリウム試液……………201
 酒石酸ゾルピデム……………847
 酒石酸ゾルピデム錠……………848
 酒石酸第一鉄試液……………201
 酒石酸鉄(II)試液……………201
 酒石酸ナトリウム……………201
 酒石酸ナトリウムカリウム四水和物……………201
 酒石酸ナトリウム二水和物……………201
 酒石酸プロチレリン……………1203
 酒石酸メトプロロール……………1337
 酒石酸メトプロロール, 定量用……………201
 酒石酸メトプロロール錠……………1338
 酒石酸レバロルフアン……………1425
 酒石酸レバロルフアン, 定量用……………201
 酒石酸レバロルフアン注射液……………1426
 酒石酸ロイコマイシン……………553
 純度試験用アコニチン……………201
 純度試験用ジェサコニチン……………201
 純度試験用ヒバコニチン……………201
 純度試験用ブシジエステルアルカロイド混合標準溶液……………201
 純度試験用メサコニチン……………201
 消化力試験法……………86
 ショウキョウ……………1521
 生姜……………1521
 ショウキョウ末……………1521
 生姜末……………1521
 錠剤……………9
 小柴胡湯エキス……………1522
 錠剤の摩損度試験法……………2062
 小青竜湯エキス……………1524
 硝酸……………201
 硝酸, 希……………201
 硝酸, 発煙……………201
 硝酸アンモニウム……………201
 硝酸イソソルビド……………724
 硝酸イソソルビド, 定量用……………201
 硝酸イソソルビド錠……………724
 硝酸カリウム……………202
 硝酸カルシウム……………202
 硝酸カルシウム四水和物……………202
 硝酸銀……………202, 723
 硝酸銀・アンモニア試液……………202
 0.001mol/L硝酸銀液……………137
 0.005mol/L硝酸銀液……………137
 0.01mol/L硝酸銀液……………137
 0.02mol/L硝酸銀液……………137
 0.1mol/L硝酸銀液……………137
 硝酸銀試液……………202
 硝酸銀点眼液……………723
 硝酸コバルト……………202

- 硝酸コバルト(II)六水和物……………202
 硝酸試液, 2mol/L……………201
 硝酸ジルコニル……………202
 硝酸ジルコニル二水和物……………202
 硝酸ストリキニーネ, 定量用……………202
 硝酸セリウム(III)試液……………202
 硝酸セリウム(III)六水和物……………202
 硝酸第一セリウム……………202
 硝酸第一セリウム試液……………202
 硝酸第二鉄……………202
 硝酸第二鉄試液……………202
 硝酸チアミン……………202, 875
 硝酸鉄(III)九水和物……………202
 硝酸鉄(III)試液……………202
 硝酸デヒドロコリダリン, 成分含量測定用……………202
 硝酸ナトリウム……………202
 硝酸ナファゾリン……………202, 987
 硝酸ナファゾリン, 定量用……………202
 硝酸鉛……………202
 硝酸鉛(II)……………202
 硝酸二アンモニウムセリウム(IV)……………202
 硝酸二アンモニウムセリウム(IV)試液……………202
 硝酸バリウム……………202
 硝酸バリウム試液……………202
 硝酸ビスマス……………202
 硝酸ビスマス・ヨウ化カリウム試液……………202
 0.01mol/L硝酸ビスマス液……………137
 硝酸ビスマス五水和物……………202
 硝酸ビスマス試液……………202
 硝酸標準液……………144
 硝酸マグネシウム……………202
 硝酸マグネシウム六水和物……………202
 硝酸マンガン(II)六水和物……………202
 硝酸ミコナゾール……………202, 1302
 常水……………736
 ショウズク……………1524
 小豆蔻……………1524
 小豆蔻……………1524
 焦性ブドウ酸ナトリウム……………202
 消石灰……………739
 焼セッコウ……………1530
 焼石膏……………1530
 消毒用アルコール……………450
 消毒用エタノール……………202, 450
 消毒用石炭酸……………1125
 消毒用石炭酸水……………1126
 消毒用フェノール……………1125
 消毒用フェノール水……………1126
 樟腦……………547
 ショウマ……………1526
 升麻……………1526
 生薬関連製剤……………19
 生薬関連製剤各条……………19
 生薬試験法……………100
 生薬純度試験用アセトン……………202
 生薬純度試験用アリストロキア酸 I……………202
 生薬純度試験用エーテル……………202
 生薬純度試験用ジエチルエーテル……………202
 生薬純度試験用ヘキサン……………203
 生薬の微生物限度試験法……………103
 蒸留水, 注射用……………203
 [6]-ショーガオール, 定量用……………203
 [6]-ショーガオール, 薄層クロマトグラフィー用……………203
 食塩……………492
 触媒用ラニーニッケル……………203
 植物油……………203
 ジョサマイシン……………203, 725
 ジョサマイシン錠……………726
 ジョサマイシンプロピオン酸エステル……………203, 727
 ショ糖硫酸エステルアルミニウム塩……………742
 シラザプリル……………203, 728
 シラザプリル, 定量用……………203
 シラザプリル錠……………728
 シラザプリル水和物……………203, 728
 シラザプリル水和物, 定量用……………203
 シラスタチンアンモニウム, 定量用……………203
 シラスタチンナトリウム……………730
 ジラゼブ塩酸塩……………731
 ジラゼブ塩酸塩水和物……………731
 シリカゲル……………204
 シリカゲル, 液体クロマトグラフィー用……………282
 シリカゲル, ガスクロマトグラフィー用……………282
 シリカゲル, 薄層クロマトグラフィー用……………282
 シリカゲル, 薄層クロマトグラフィー用(蛍光剤入り)……………282
 シリカゲル, 薄層クロマトグラフィー用
 (混合蛍光剤入り)……………282
 シリカゲル, 薄層クロマトグラフィー用
 (粒径5~7 μ m, 蛍光剤入り)……………282
 シリコン樹脂……………204
 シリコーン樹脂……………204
 シリコン油……………204
 シリコーン油……………204
 ジルコニル・アリザリンS試液……………204
 ジルコニル・アリザリンレッドS試液……………204
 ジルチアゼム塩酸塩……………204, 732
 シロスタゾール……………733
 シロスタゾール錠……………734
 シロップ剤……………11
 シロップ用アシクロピル……………298
 シロップ用剤……………11
 シロップ用セファトリジン……………781
 シロップ用セファトリジンプロピレングリコール……………781
 シロップ用セファドロキシル……………783
 シロップ用セファレキシン……………786
 シロップ用セフロキサジン……………832
 シロップ用ファロペネムナトリウム……………1114
 シロップ用ペミロラスタカリウム……………1253
 シンイ……………1527

辛夷	1527
シンコニジン	204
シンコニン	204
ジンコン	204
ジンコン試液	204
浸剤・煎剤	20
親水クリーム	579
親水性シリカゲル, 液体クロマトグラフィー用	282
親水軟膏	579
親水ワセリン	1442
診断用クエン酸ナトリウム液	566
浸透圧測定法(オスモル濃度測定法)	50
(E)-シンナムアルデヒド, 薄層クロマトグラフィー用	205
シンナムアルデヒド, 薄層クロマトグラフィー用	204
シンバスタチン	735
真武湯エキス	1527

ス

水銀	205
水銀標準液	144
水酸化カリウム	205, 739
0.1mol/L水酸化カリウム・エタノール液	138
0.5mol/L水酸化カリウム・エタノール液	138
水酸化カリウム・エタノール試液	205
水酸化カリウム・エタノール試液, 0.1mol/L	205
水酸化カリウム・エタノール試液, 希	205
0.1mol/L水酸化カリウム液	137
0.5mol/L水酸化カリウム液	137
1mol/L水酸化カリウム液	137
水酸化カリウム試液	205
水酸化カリウム試液, 0.02mol/L	205
水酸化カリウム試液, 0.05mol/L	205
水酸化カリウム試液, 8mol/L	205
水酸化カルシウム	205, 739
水酸化カルシウム, pH測定用	205
水酸化カルシウムpH標準液	144, 205
水酸化カルシウム試液	205
水酸化第二銅	205
水酸化銅(II)	205
水酸化ナトリウム	205, 740
0.025mol/L水酸化ナトリウム・エタノール(99.5)液	138
水酸化ナトリウム・ジオキサン試液	205
水酸化ナトリウム・メタノール試液	205
0.01mol/L水酸化ナトリウム液	138
0.02mol/L水酸化ナトリウム液	138
0.05mol/L水酸化ナトリウム液	138
0.1mol/L水酸化ナトリウム液	138
0.2mol/L水酸化ナトリウム液	138
0.5mol/L水酸化ナトリウム液	138
1mol/L水酸化ナトリウム液	138
水酸化ナトリウム試液	205
水酸化ナトリウム試液, 0.01mol/L	205
水酸化ナトリウム試液, 0.05mol/L	205

水酸化ナトリウム試液, 0.2mol/L	205
水酸化ナトリウム試液, 0.5mol/L	205
水酸化ナトリウム試液, 2mol/L	205
水酸化ナトリウム試液, 4mol/L	205
水酸化ナトリウム試液, 6mol/L	205
水酸化ナトリウム試液, 8mol/L	205
水酸化ナトリウム試液, 希	205
水酸化バリウム	205
水酸化バリウム試液	205
水酸化バリウム八水和物	205
水素	205
水素化ホウ素ナトリウム	205
水分測定法(カールフィッシャー法)	51
水分測定用イミダゾール	205
水分測定用エチレングリコール	205
水分測定用塩化カルシウム	205
水分測定用クロロホルム	205
水分測定用試液	205
水分測定用ジエチレングリコールモノエチルエーテル	205
水分測定用炭酸プロピレン	205
水分測定用ピリジン	206
水分測定用ホルムアミド	206
水分測定用メタノール	206
水分測定用2-メチルアミノピリジン	206
水分測定用陽極液A	206
スウェルチアマリン, 薄層クロマトグラフィー用	206
スキサメトニウム塩化物	740
スキサメトニウム塩化物水和物	740
スキサメトニウム塩化物水和物, 薄層クロマトグラフィー用	206
スキサメトニウム塩化物注射液	741
スクラルファート	742
スクラルファート水和物	742
スコボラミン臭化水素酸塩	743
スコボラミン臭化水素酸塩水和物	206, 743
スコボラミン臭化水素酸塩水和物, 薄層クロマトグラフィー用	206
スズ	206
スズ, 熱分析用	284
スズ標準液	144
ズダンIII	206
ズダンIII試液	206
スチレン	206
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	282
p-スチレンスルホン酸ナトリウム	206
スチレン-マレイン酸交互共重合体部分ブチルエステル	206
ステアリルアルコール	206, 744
ステアリン酸	744
ステアリン酸, ガスクロマトグラフィー用	206
ステアリン酸エリスロマイシン	483
ステアリン酸カルシウム	744
ステアリン酸ポリオキシル40	745
ステアリン酸マグネシウム	745

ストリキニーネ硝酸塩, 定量用	206
ストレプトマイシン硫酸塩	746
ストロンチウム試液	207
スピラマイシン酢酸エステル	748
スピロノラクトン	749
スピロノラクトン錠	749
スプレー剤	18
スペクチノマイシン塩酸塩水和物	750
スリンダク	751
スルタミシリントシル酸塩	752
スルタミシリントシル酸塩水和物	752
スルチアム	753
スルバクタムナトリウム	754
スルバクタムナトリウム, スルバクタムペニシラミン用	207
スルバクタムペニシラミン用スルバクタムナトリウム	207
スルピリド	755
スルピリド, 定量用	207
スルピリドカプセル	755
スルピリド錠	756
スルピリン	207, 757
スルピリン, 定量用	207
スルピリン水和物	207, 757
スルピリン水和物, 定量用	207
スルピリン注射液	757
スルファサラジン	654
スルファジアジン銀	758
スルファチアゾール	207
スルファニルアミド	207
スルファニルアミド, ジアゾ化滴定用	207
スルファニル酸	207
スルファフラゾール	760
スルファミン酸(標準試薬)	207
スルファミン酸アンモニウム	207
スルファミン酸アンモニウム試液	207
スルファメチゾール	759
スルファメトキサゾール	759
スルファモノメトキシシ	760
スルファモノメトキシシ水和物	760
スルfoisキサゾール	760
スルfoisソメゾール	759
スルベニシリンナトリウム	761
スルホコハク酸ジ-2-エチルヘキシルナトリウム	207
スルホサリチル酸	207
スルホサリチル酸試液	207
5-スルホサリチル酸二水和物	207
スルホプロモフタレインナトリウム	762
スルホプロモフタレインナトリウム注射液	763
スルホンアミド基を結合したヘキサデシルシリル化 シリカゲル, 液体クロマトグラフィー用	282
L-スレオニン	972
スレオプロカテロール塩酸塩	207

七

製剤各条	9
製剤均一性試験法	109
製剤通則	9
製剤の粒度の試験法	112
制酸力試験法	112
青色リトマス紙	283
成人用沈降ジフテリアトキソイド	711
精製水, アンモニウム試験用	208
精製塩酸	208
精製水	208, 737
精製水(容器入り)	737
精製水, 滅菌	208
精製ゼラチン	838
精製セラック	838
精製デヒドロコール酸	913
精製白糖	1026
精製ヒアルロン酸ナトリウム	1056
精製メタノール	208
製薬用水の品質管理	2063
精製ラノリン	1381
精製硫酸	208
生石灰	666
性腺刺激ホルモン試液, ヒト絨毛性	208
成分含量測定用アミグダリン	208
成分含量測定用アルブチン	208
成分含量測定用塩酸14-アニソイルアコニン	208
成分含量測定用塩酸エメチン	208
成分含量測定用塩酸ベンゾイルヒパコニン	208
成分含量測定用塩酸ベンゾイルメサコニン	208
成分含量測定用カプサイシン	208
成分含量測定用(E)-カプサイシン	208
成分含量測定用カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム	208
成分含量測定用[6]-ギングロール	208
成分含量測定用クルクミン	208
成分含量測定用(E)-ケイ皮酸	208
成分含量測定用ゲニポシド	208
成分含量測定用サイコサポニンa	208
成分含量測定用サイコサポニンb ₂	208
成分含量測定用サイコサポニンd	208
成分含量測定用シノブファギン	208
成分含量測定用硝酸デヒドロコリダリン	208
成分含量測定用バルバロイン	208
成分含量測定用10-ヒドロキシ-2-(E)-デセン酸	208
成分含量測定用ブシモノエステルアルカロイド混合 標準試液	208
成分含量測定用ブファリン	208
成分含量測定用ペオノール	208
成分含量測定用ヘスペリジン	208
成分含量測定用ペリルアルデヒド	208
成分含量測定用マグノロール	208
成分含量測定用リンコフィリン	208

成分含量測定用レジブフォゲニン	208	セフィキシム	788
成分含量測定用ログニン	208	セフィキシムカプセル	789
成分含量測定用ロスマリン酸	208	セフィキシム水和物	788
精油	208	セフェビム塩酸塩水和物	790
西洋ワサビペルオキシダーゼ	208	セフォジジムナトリウム	793
生理食塩液	208, 768	セフォゾプラン塩酸塩	794
ゼオライト(孔径0.5nm), ガスクロマトグラフィー用	282	セフォタキシムナトリウム	796
赤外吸収スペクトル測定法	47	セフォチアム ヘキセチル塩酸塩	798
赤外吸収スペクトル用塩化カリウム	208	セフォチアム塩酸塩	797
赤外吸収スペクトル用臭化カリウム	208	セフォチアムヘキセチル塩酸塩	798
赤色リトマス紙	283	セフォテタン	800
石炭酸	1124	セフォペラゾンナトリウム	802
石炭酸水	1125	セフカペン ピボキシル塩酸塩細粒	805
石油エーテル	208	セフカペン ピボキシル塩酸塩錠	806
石油系ヘキサメチルテトラコサン類分枝炭化水素		セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物	803
混合物(L), ガスクロマトグラフィー用	208	セフカペンピボキシル塩酸塩細粒	805
石油ベンジン	208, 768	セフカペンピボキシル塩酸塩錠	806
赤リン	208	セフカペンピボキシル塩酸塩水和物	209, 803
セクレチン標準品用ウシ血清アルブミン試液	209	セフジトレン ピボキシル	807
セクレチン用ウシ血清アルブミン試液	209	セフジトレン ピボキシル細粒	808
旋光度測定法	53	セフジトレン ピボキシル錠	808
セサミン, 薄層クロマトグラフィー用	209	セフジトレンピボキシル	807
セスキオレイン酸ソルピタン	209, 847	セフジトレンピボキシル細粒	808
セタノール	209, 769	セフジトレンピボキシル錠	808
セチリジン塩酸塩	769	セフジニル	809
セチリジン塩酸塩, 定量用	209	セフジニルカプセル	810
セチリジン塩酸塩錠	770	セフジニル細粒	811
石灰乳	209	セフジニルラクタム環開裂ラクトン	209
舌下錠	12	セフスロジンナトリウム	812
赤血球浮遊液, A型	209	セフタジジム	813
赤血球浮遊液, B型	209	セフタジジム水和物	813
セッコウ	1529	セフチゾキシムナトリウム	815
石膏	1529	セフチブテン	817
セトラキサート塩酸塩	771	セフチブテン水和物	817
セトリミド	209	セフテラム ピボキシル	818
セネガ	1530	セフテラム ピボキシル細粒	819
セネガシロップ	1531	セフテラム ピボキシル錠	819
セネガ末	1530	セフテラムピボキシル	818
セファエリン臭化水素酸塩	209	セフテラムピボキシル細粒	819
セファクロル	772	セフテラムピボキシル錠	819
セファクロルカプセル	773	セフトリアキソンナトリウム	821
セファクロル細粒	776	セフトリアキソンナトリウム水和物	821
セファクロル複合顆粒	774	セフピラミドナトリウム	823
セファゾリンナトリウム	777	セフピロム硫酸塩	824
セファゾリンナトリウム水和物	778	セフペラゾンナトリウム	825
セファトリジンプロピレングリコール	209, 780	セフボドキシム プロキセチル	826
セファトリジンプロピレングリコールドライシロップ	781	セフボドキシムプロキセチル	826
セファドロキシル	209, 782	セフミノクスナトリウム	828
セファドロキシルカプセル	783	セフミノクスナトリウム水和物	828
セファドロキシルドライシロップ	783	セフメタゾールナトリウム	828
セファレキシム	784	セフメノキシム塩酸塩	830
セファレキシムカプセル	785	セフロキサジン	831
セファレキシムドライシロップ	786	セフロキサジン水和物	831
セファロチンナトリウム	787	セフロキサジンドライシロップ	832

セフロキシム アキセチル	833
セフロキシムアキセチル	833
セボフルラン	835
セミカルバジド塩酸塩	209
セラセフェート	836
ゼラチン	209, 837
ゼラチン, 酸処理	209
ゼラチン・トリス緩衝液	209
ゼラチン・トリス緩衝液, pH8.0	209
ゼラチン・リン酸塩緩衝液	209
ゼラチン・リン酸塩緩衝液, pH7.0	210
ゼラチン・リン酸塩緩衝液, pH7.4	210
ゼラチン試液	209
ゼラチン製ペプトン	210
セラペプターゼ	839
セラペプターゼ用トリクロロ酢酸試液	210
L-セリン	210, 841
セルモロイキン(遺伝子組換え)	841
セルモロイキン, 液体クロマトグラフィー用	210
セルモロイキン分子量測定用マーカーたん白質	210
セルモロイキン用緩衝液	210
セルモロイキン用基質緩衝液	210
セルモロイキン用濃縮ゲル	210
セルモロイキン用培養液	210
セルモロイキン用分離ゲル	210
セルロース, 薄層クロマトグラフィー用	282
セルロース, 薄層クロマトグラフィー用(蛍光剤入り)	282
セレン	210
セレン標準液	144
セレン標準原液	144
センキュウ	1531
川芎	1531
センキュウ末	1531
川芎末	1531
ゼンコ	1532
前胡	1532
センコツ	1532
川骨	1532
センソ	1532
蟾酥	1532
センナ	1533
センナ末	1534
センノシドA, 薄層クロマトグラフィー用	210
センブリ	210, 1535
センブリ・重曹散	1537
センブリ末	1536

ソ

ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地	210
ソウジュツ	1537
蒼朮	1537
ソウジュツ末	1537
蒼朮末	1537

ソウハクヒ	1538
桑白皮	1538
ソーダ石灰	210
ソボク	1538
蘇木	1538
ソヨウ	1538
蘇葉	1538
ソルピタンセスキオレイン酸エステル	210, 847
D-ソルビット	849
D-ソルビット液	850
ゾルピデム酒石酸塩	847
ゾルピデム酒石酸塩, 定量用	210
ゾルピデム酒石酸塩錠	848
D-ソルビトール	210, 849
D-ソルビトール, ガスクロマトグラフィー用	210
D-ソルビトール液	850

タ

第一リン酸カルシウム	1417
ダイオウ	1539
大黃	1539
大黃甘草湯エキス	1541
ダイオウ末	1540
大黃末	1540
第三アミルアルコール	210
第三ブタノール	210
第Xa因子	210
第Xa因子試液	210
第十六改正日本薬局方における国際調和	2070
ダイズ製ペプトン	210
ダイズ油	210, 851
タイソウ	1543
大棗	1543
大腸菌由来たん白質	210
大腸菌由来たん白質原液	211
第二ブタノール	211
第二リン酸カルシウム	1416
胎盤性性腺刺激ホルモン	766
ダウノルピシン塩酸塩	851
タウリン	211, 852
タウロウルソデオキシコール酸ナトリウム, 薄層クロマトグラフィー用	211
タクシャ	1544
沢瀉	1544
タクシャ末	1544
沢瀉末	1544
ダクチノマイシン	289
ダクロニウム臭化物, 薄層クロマトグラフィー用	211
タクロリムス水和物	852
多孔質シリカゲル, 液体クロマトグラフィー用	282
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 μ m, 100~200m ² /g), ガスクロマトグラフィー用	282

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,
 ガスクロマトグラフィー用……………282

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 μm , 500~600 m^2/g),
 ガスクロマトグラフィー用……………282

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 μm , 300~400 m^2/g),
 ガスクロマトグラフィー用……………282

多孔性スチレン-ジビニルベンゼン共重合体,
 液体クロマトグラフィー用……………282

多孔性ポリマービーズ, ガスクロマトグラフィー用……………282

タゾバクタム……………853

脱色フクシン試液……………211

ダナゾール……………854

タムスロシン塩酸塩……………211, 855

タムスロシン塩酸塩, 定量用……………211

タムスロシン塩酸塩徐放錠……………856

タモキシフェンクエン酸塩……………857

タランピシリン塩酸塩……………858

多硫化アンモニウム試液……………211

タルク……………211, 859

タングステン酸ナトリウム……………211

タングステン(VI)酸ナトリウム二水和物……………211

炭酸アンモニウム……………211

炭酸アンモニウム試液……………211

炭酸塩pH標準液……………144

炭酸塩緩衝液, 0.1mol/L, pH9.6……………211

炭酸ガス……………1000

炭酸カリウム……………211, 860

炭酸カリウム, 無水……………211

炭酸カリウム・炭酸ナトリウム試液……………211

炭酸カルシウム……………211

炭酸カルシウム, 定量用……………211

炭酸水素アンモニウム……………211

炭酸水素カリウム……………211

炭酸水素ナトリウム……………211, 862

炭酸水素ナトリウム, pH測定用……………211

炭酸水素ナトリウム試液……………211

炭酸水素ナトリウム注射液……………863

炭酸水素ナトリウム注射液, 7%……………211

炭酸脱水酵素……………211

炭酸銅……………211

炭酸銅一水和物……………211

炭酸ナトリウム……………212, 863

炭酸ナトリウム(標準試薬)……………212

炭酸ナトリウム, pH測定用……………212

炭酸ナトリウム, 無水……………212

炭酸ナトリウム試液……………212

炭酸ナトリウム試液, 0.55mol/L……………212

炭酸ナトリウム十水和物……………212

炭酸ナトリウム水和物……………863

炭酸プロピレン……………212

炭酸プロピレン, 水分測定用……………212

炭酸マグネシウム……………864

炭酸リチウム……………864

胆汁酸塩……………212

単シロップ……………866

ダントロレンナトリウム……………866

ダントロレンナトリウム水和物……………866

タンナルビン……………867

単軟膏……………867

タンニン酸……………212, 867

タンニン酸アルブミン……………867

タンニン酸試液……………212

タンニン酸ジフェンヒドラミン……………212, 868

タンニン酸ベルベリン……………868

たん白質含量試験用アルカリ性銅試液……………212

たん白質消化酵素試液……………212

たん白質定量法……………2002

たん白質のアミノ酸分析法……………42

チ

チアプリド塩酸塩……………869

チアプリド塩酸塩, 定量用……………212

チアプリド塩酸塩錠……………870

チアマゾール……………870

チアマゾール錠……………871

チアマラールナトリウム……………871

チアミン塩化物塩酸塩……………873

チアミン塩化物塩酸塩散……………874

チアミン塩化物塩酸塩注射液……………874

チアミン塩酸塩……………873

チアミン塩酸塩散……………874

チアミン塩酸塩注射液……………874

チアミン硝化物……………212, 875

チアラミド塩酸塩……………876

チアラミド塩酸塩, 定量用……………212

チアラミド塩酸塩錠……………876

チアントール……………212, 877

3-チエニルエチルペニシリンナトリウム……………212

チオアセトアミド……………212

チオアセトアミド・グリセリン塩基性試液……………212

チオアセトアミド試液……………212

チオグリコール酸……………212

チオグリコール酸ナトリウム……………212

チオグリコール酸培地 I, 無菌試験用……………212

チオグリコール酸培地 II, 無菌試験用……………212

チオシアン酸アンモニウム……………212

チオシアン酸アンモニウム・硝酸コバルト試液……………212

チオシアン酸アンモニウム・硝酸コバルト(II)試液……………212

0.02mol/Lチオシアン酸アンモニウム液……………139

0.1mol/Lチオシアン酸アンモニウム液……………139

チオシアン酸アンモニウム試液……………212

チオシアン酸カリウム……………212

チオシアン酸カリウム試液……………212

チオシアン酸第一鉄試液……………212

チオシアン酸鉄(II)試液……………212

チオジグリコール	212	チモールブルー・ <i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド試液	214
チオセミカルバジド	213	チモールブルー試液	214
チオテパ	878	チモールブルー試液, 希	214
チオ尿素	213	チモロールマレイン酸塩	888
チオ尿素試液	213	茶剤	20
チオペンタール, 定量用	213	チュアブル錠	10
チオペンタールナトリウム	213, 879	注射剤	13
チオリダジン塩酸塩	880	注射剤の採取容量試験法	112
チオ硫酸ナトリウム	213, 881	注射剤の不溶性異物検査法	113
0.002mol/Lチオ硫酸ナトリウム液	139	注射剤の不溶性微粒子試験法	113
0.005mol/Lチオ硫酸ナトリウム液	139	注射剤用ガラス容器試験法	121
0.01mol/Lチオ硫酸ナトリウム液	139	注射により投与する製剤	13
0.02mol/Lチオ硫酸ナトリウム液	139	注射用アズトレオナム	304
0.05mol/Lチオ硫酸ナトリウム液	139	注射用アセチルコリン塩化物	310
0.1mol/Lチオ硫酸ナトリウム液	139	注射用アミカシン硫酸塩	339
チオ硫酸ナトリウム五水和物	213	注射用アムホテリシンB	346
チオ硫酸ナトリウム試液	213	注射用アモバルビタールナトリウム	354
チオ硫酸ナトリウム水和物	881	注射用アンピシリンナトリウム	384
チオ硫酸ナトリウム注射液	881	注射用イダルビシン塩酸塩	407
チクセツサポニンIV, 薄層クロマトグラフィー用	213	注射用イミペネム・シラスタチンナトリウム	420
チクセツニンジン	1544	注射用塩化アセチルコリン	310
竹節人參	1544	注射用塩化スキサメトニウム	741
チクセツニンジン末	1544	注射用塩酸イダルビシン	407
竹節人參末	1544	注射用塩酸セフェピム	792
チクロピジン塩酸塩	882	注射用塩酸セフォゾプラン	795
チザニジン塩酸塩	883	注射用塩酸セフォチアム	798
チタンエロー	213	注射用塩酸ドキシソルピシン	935
腔錠	17	注射用塩酸バンコマイシン	1054
窒素	213, 883	注射用塩酸ヒドララジン	1068
窒素定量法(セミマイクロケルダール法)	27	注射用塩酸ミノサイクリン	1309
腔に適用する製剤	17	注射用塩酸ロキサチジンアセタート	1434
腔用坐剤	17	注射用オザグレルナトリウム	510
チトクロムc	213	注射用血清性性腺刺激ホルモン	764
チニダゾール	884	注射用コハク酸プレドニゾロンナトリウム	1187
チベピジンヒベンズ酸塩	885	注射用ジフェニルヒダントインナトリウム	1119
チベピジンヒベンズ酸塩, 定量用	213	注射用蒸留水	214
チベピジンヒベンズ酸塩錠	886	注射用水	214, 737
チミン	213	注射用水(容器入り)	737
チミン, 液体クロマトグラフィー用	213	注射用スキサメトニウム塩化物	741
チメピジウム臭化物	887	注射用ストレプトマイシン硫酸塩	747
チメピジウム臭化物水和物	887	注射用セファゾリンナトリウム	779
チメロサル	213	注射用セフェピム塩酸塩	792
チモ	1545	注射用セフォゾプラン塩酸塩	795
知母	1545	注射用セフォチアム塩酸塩	798
チモール	213, 888	注射用セフトアジジム	815
チモール, 定量用	213	注射用セフメタゾールナトリウム	829
チモール, 噴霧試液用	213	注射用胎盤性性腺刺激ホルモン	768
チモール・硫酸・メタノール試液, 噴霧用	213	注射用チアマールナトリウム	872
チモールフタレイン	213	注射用チオペンタールナトリウム	880
チモールフタレイン試液	214	注射用テセロイキン(遺伝子組換え)	910
チモールブルー	214	注射用ドキシソルピシン塩酸塩	935
チモールブルー・ジオキサソ試液	214	注射用バンコマイシン塩酸塩	1054
チモールブルー・1,4-ジオキサソ試液	214	注射用ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	768
チモールブルー・ジメチルホルムアミド試液	214	注射用ヒドララジン塩酸塩	1068

注射用ピペラシリンナトリウム	1088
注射用ビンブラスチン硫酸塩	1107
注射用ファモチジン	1111
注射用フェニトインナトリウム	1119
注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	1187
注射用フロモキシセフナトリウム	1222
注射用ペニシリンGカリウム	1266
注射用ペプロマイシン硫酸塩	1251
注射用ベンジルペニシリンカリウム	1266
注射用ホスホマイシンナトリウム	1279
注射用マイトマイシンC	1290
注射用ミノサイクリン塩酸塩	1309
注射用メロペネム	1351
注射用硫酸アミカシン	339
注射用硫酸ストレプトマイシン	747
注射用硫酸ビンブラスチン	1107
注射用硫酸ペプロマイシン	1251
注射用ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩	1434
抽出用ジチゾン液	214
中心静脈栄養剤中の微量アルミニウム試験法	1973
中性アルミナ, カラムクロマトグラフィー用	282
中性アルミナ, 4%含水	214
中性アルミナ, クロマトグラフィー用	282
中性洗剤	214
注腸剤	17
中和エタノール	214
丁香	1545
丁香末	1546
チョウジ	1545
丁子	1545
チョウジ末	1546
丁子末	1546
チョウジ油	1546
丁子油	1546
チョウトウコウ	1546
釣藤鈎	1546
釣藤鈎	1546
釣藤散エキス	1547
貼付剤	19
直腸に適用する製剤	17
直腸用半固形剤	17
チョレイ	1550
猪苓	1550
チョレイ末	1550
猪苓末	1550
L-チロシン	214, 889
L-チロジン	214, 889
チンキ剤	20
チンク油	890
沈降B型肝炎ワクチン	1057
沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド	712
沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン	1095
沈降精製百日せきワクチン	1095
沈降炭酸カルシウム	860

沈降炭酸カルシウム細粒	861
沈降炭酸カルシウム錠	861
沈降破傷風トキソイド	1030
沈降はぶトキソイド	1034
チンピ	1550
陳皮	1550

ツ

ツバキ油	890
椿油	890
ツロブテロール塩酸塩	890

テ

DEAE-架橋デキストラン陰イオン交換体(Cl型), 弱塩基性	282
テイコプラニン	891
定性反応	28
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	1071
p,p' -DDD(2,2-ビス(4-クロロフェニル)-1,1- ジクロロエタン)	214
p,p' -DDE(2,2-ビス(4-クロロフェニル)-1,1- ジクロロエチレン)	214
o,p' -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)	214
p,p' -DDT(1,1,1-トリクロロ-2,2-ビス (4-クロロフェニル)エタン)	214
低分子量ヘパリン, 分子量測定用	214
定量分析用ろ紙	283
定量用アジマリン	214
定量用アセトアルデヒド	214
定量用アセメタシン	214
定量用アゼラスチン塩酸塩	214
定量用アトロピン硫酸塩水和物	214
定量用14-アニソイルアコニン塩酸塩	214
定量用アプリンジン塩酸塩	214
定量用アミオダロン塩酸塩	214
定量用アミグダリン	214
定量用アミドトリゾ酸	214
定量用アモスラロール塩酸塩	215
定量用アラセプリル	215
定量用アルブチン	215
定量用アルミノプロフェン	215
定量用アロプリノール	215
定量用イオタラム酸	215
定量用イソクスプリン塩酸塩	215
定量用イソニアジド	215
定量用L-イソロイシン	215
定量用イミダプリル塩酸塩	215
定量用イルソグラジンマレイン酸塩	215
定量用ウベニメクス	215
定量用ウルソデオキシコール酸	215
定量用エカベトナトリウム水和物	215

定量用エタクリン酸	215	定量用クルクミン	215
定量用エチゾラム	215	定量用クロラゼブ酸二カリウム	215
定量用エチドロン酸二ナトリウム	215	定量用クロルジアゼボキシド	216
定量用エチレフリン塩酸塩	215	定量用クロルフェネシンカルバミン酸エステル	216
定量用エナント酸メテノロン	215	定量用クロルプロパミド	216
定量用エバスチン	215	定量用クロルプロマジン塩酸塩	216
定量用エフェドリン塩酸塩	215	定量用(<i>E</i>)-ケイ皮酸	216
定量用エメチン塩酸塩	215	定量用ケトコナゾール	216
定量用エモルファゾン	215	定量用ゲニボシド	216
定量用塩化ベンゼトニウム	215	定量用コデインリン酸塩水和物	216
定量用塩酸アゼラスチン	215	定量用コハク酸シベンゾリン	216
定量用塩酸アプリンジン	215	定量用サイコサポニン _a	216
定量用塩酸アミオダロン	215	定量用サイコサポニン _{b₂}	216
定量用塩酸アモスラロール	215	定量用サイコサポニン _d	216
定量用塩酸イソクスプリン	215	定量用サリチル酸	216
定量用塩酸イミダプリル	215	定量用ザルトプロフェン	216
定量用塩酸エチレフリン	215	定量用サントニン	216
定量用塩酸エフェドリン	215	定量用ジアゼパム	216
定量用塩酸オキシコドン	215	定量用ジスチグミン臭化物	216
定量用塩酸クロルプロマジン	215	定量用ジドロゲステロン	216
定量用塩酸セチリジン	215	定量用シネオール	216
定量用塩酸チアプリド	215	定量用シノキサシン	216
定量用塩酸チアラミド	215	定量用シノブファギン	216
定量用塩酸ドパミン	215	定量用ジヒドロコデインリン酸塩	216
定量用塩酸トリメタジジン	215	定量用シベンゾリンコハク酸塩	216
定量用塩酸ニカルジピン	215	定量用ジメンヒドリナート	216
定量用塩酸パパペリン	215	定量用ジモルホラミン	216
定量用塩酸ヒドララジン	215	定量用臭化ジスチグミン	216
定量用塩酸ヒドロコタルニン	215	定量用酒石酸メトプロロール	216
定量用塩酸ブホルミン	215	定量用酒石酸レバロルファン	216
定量用塩酸プロカイン	215	定量用硝酸イソソルビド	216
定量用塩酸プロカインアミド	215	定量用硝酸ストリキニーネ	216
定量用塩酸プロパフェノン	215	定量用硝酸ナファゾリン	216
定量用塩酸プロプラノロール	215	定量用[6]-ショーガオール	216
定量用塩酸ペチジン	215	定量用シラザプリル	216
定量用塩酸ベニジピン	215	定量用シラザプリル水和物	216
定量用塩酸ベラパミル	215	定量用シラスタチンアンモニウム	216
定量用 dl -塩酸メチルエフェドリン	215	定量用ストリキニーネ硝酸塩	216
定量用塩酸メトホルミン	215	定量用スルピリド	216
定量用塩酸メピバカイン	215	定量用スルピリン	216
定量用塩酸モルヒネ	215	定量用スルピリン水和物	216
定量用塩酸ラベタロール	215	定量用セチリジン塩酸塩	216
定量用オキシコドン塩酸塩水和物	215	定量用ゾルピデム酒石酸塩	216
定量用カイニン酸	215	定量用タムスロシン塩酸塩	216
定量用カイニン酸水和物	215	定量用炭酸カルシウム	216
定量用カドララジン	215	定量用チアプリド塩酸塩	216
定量用(<i>E</i>)-カプサイシン	215	定量用チアラミド塩酸塩	216
定量用カルバミン酸クロルフェネシン	215	定量用チオペンタール	216
定量用カルベジロール	215	定量用チペジンヒベンズ酸塩	216
定量用カンデサルタンシレキセチル	215	定量用チモール	216
定量用キナプリル塩酸塩	215	定量用テオフィリン	216
定量用[6]-ギンゲロール	215	定量用デヒドロコリダリン硝化物	216
定量用グアヤコール	215	定量用テモカプリル塩酸塩	216
定量用クエン酸モサプリド	215	定量用テルピナフィン塩酸塩	216

定量用ドキシフルリジン	216	定量用ベンズイルヒパコニン塩酸塩	217
定量用ドパミン塩酸塩	216	定量用ベンズイルメサコニン塩酸塩	217
定量用トリメタジジン塩酸塩	216	定量用ボグリボース	217
定量用ドロキシドパ	216	定量用マグノロール	217
定量用ナファゾリン硝酸塩	216	定量用マレイン酸イルソグラジン	217
定量用ニカルジピン塩酸塩	216	定量用マレイン酸ペルフェナジン	217
定量用ニコモール	216	定量用マレイン酸メチルエルゴメトリン	217
定量用ニセルゴリン	216	定量用メシル酸ベタヒスチン	217
定量用ニトレンジピン	216	定量用dl-メチルエフェドリン塩酸塩	217
定量用パパベリン塩酸塩	216	定量用メチルエルゴメトリンマレイン酸塩	217
定量用パラアミノサリチル酸カルシウム水和物	216	定量用メチルドパ	217
定量用L-パリン	216	定量用メチルドパ水和物	217
定量用バルバロイン	216	定量用メテノロンエナント酸エステル	217
定量用バルプロ酸ナトリウム	216	定量用メトクロプラミド	217
定量用ハロペリドール	216	定量用メトプロロール酒石酸塩	217
定量用ビソプロロールフマル酸塩	216	定量用メトホルミン塩酸塩	217
定量用ヒト血清アルブミン	216	定量用メトロニダゾール	217
定量用ヒドララジン塩酸塩	216	定量用メピバカイン塩酸塩	217
定量用10-ヒドロキシ-2-(E)-デセン酸	216	定量用メフルシド	217
定量用ヒドロコタルニン塩酸塩水和物	216	定量用I-メントール	217
定量用ヒベンズ酸チペピジン	216	定量用モサプリドクエン酸塩水和物	217
定量用ヒルスチン	217	定量用モルヒネ塩酸塩水和物	217
定量用ファモチジン	217	定量用ヨウ化イソプロピル	217
定量用フェニトイン	217	定量用ヨウ化カリウム	217
定量用フェノバルビタール	217	定量用ヨウ化メチル	217
定量用フェノール	217	定量用ヨウ素	217
定量用フェノールスルホンフタレイン	217	定量用ヨードメタン	217
定量用ブシモノエステルアルカロイド混合標準試液	217	定量用ラベタロール塩酸塩	217
定量用ブシラミン	217	定量用リシノプリル	217
定量用ブテナフィン塩酸塩	217	定量用リシノプリル水和物	217
定量用ブファリン	217	定量用リスペリドン	217
定量用ブホルミン塩酸塩	217	定量用リドカイン	217
定量用フマル酸ビソプロロール	217	定量用硫酸アトロピン	217
定量用ブラゼパム	217	定量用リンコフィリン	217
定量用フルトブラゼパム	217	定量用リン酸コデイン	217
定量用フルラゼパム	217	定量用リン酸ジヒドロコデイン	217
定量用フレカイニド酢酸塩	217	定量用レジブフォゲニン	217
定量用プロカインアミド塩酸塩	217	定量用レバミピド	217
定量用プロカイン塩酸塩	217	定量用レバロルファン酒石酸塩	217
定量用プロパフェノン塩酸塩	217	定量用L-ロイシン	217
定量用プロピルチオウラシル	217	定量用ロガニン	218
定量用プロプラノロール塩酸塩	217	定量用ロスマリニン酸	218
定量用フロプロピオン	217	定量用ワルファリンカリウム	218
定量用ペオノール	217	2'-デオキシウリジン, 液体クロマトグラフィー用	218
定量用ベザフィブラート	217	テオフィリン	218, 894
定量用ヘスペリジン	217	テオフィリン, 定量用	218
定量用ベタヒスチンメシル酸塩	217	テガフル	894
定量用ペチジン塩酸塩	217	1-デカンスルホン酸ナトリウム	218
定量用ベニジピン塩酸塩	217	1-デカンスルホン酸ナトリウム試液, 0.0375mol/L	218
定量用ベラパミル塩酸塩	217	デキサメサゾン	895
定量用ベラプロストナトリウム	217	デキサメタゾン	895
定量用ペリルアルデヒド	217	デキストラン40	896
定量用ペルフェナジンマレイン酸塩	217	デキストラン40注射液	897
定量用ベンゼトニウム塩化物	217	デキストラン70	897

- デキストラン硫酸エステルナトリウム イオウ5……………898
 デキストラン硫酸エステルナトリウム イオウ18……………899
 デキストラン硫酸ナトリウム イオウ5……………898
 デキストラン硫酸ナトリウム イオウ18……………899
 デキストリン……………900
 デキストロメトルファン臭化水素酸塩……………900
 デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物……………900
 滴定終点検出法……………53
 滴定用2,6-ジクロロインドフェノールナトリウム試液……………218
n-デシルトリメチルアンモニウム臭化物……………218
n-デシルトリメチルアンモニウム臭化物試液,
 0.005mol/L……………218
 テストステロン……………218
 テストステロンエナント酸エステル……………901
 テストステロンエナント酸エステル注射液……………901
 テストステロンプロピオン酸エステル……………218, 902
 テストステロンプロピオン酸エステル注射液……………903
 デスラノシド……………903
 デスラノシド注射液……………904
 テセロイキン(遺伝子組換え)……………905
 テセロイキン用細胞懸濁液……………219
 テセロイキン用参照抗インターロイキン-2抗体……………219
 テセロイキン用試験菌移植培地……………219
 テセロイキン用試験菌移植培地斜面……………219
 テセロイキン用等電点マーカー……………219
 テセロイキン用発色試液……………219
 テセロイキン用普通カンテン培地……………219
 テセロイキン用分子量マーカー……………219
 テセロイキン用力価測定用培地……………219
 デソキシコール酸ナトリウム……………219
 鉄……………219
 鉄・フェノール試液……………219
 鉄・フェノール試液, 希……………219
 鉄試験法……………33
 鉄試験用アスコルビン酸……………219
 鉄試験用酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, pH4.5……………219
 鉄標準液……………144
 鉄標準液, 原子吸光度用……………144
 鉄標準原液……………144
 鉄粉……………219
 テトラエチルアンモニウムヒドロキシド試液……………219
 テトラカイン塩酸塩……………911
 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……………219
 テトラクロロ金(III)酸試液……………219
 テトラクロロ金(III)酸四水和物……………219
 テトラクロロ金試液……………219
 テトラサイクリン……………219
 テトラサイクリン塩酸塩……………219, 911
 テトラデシルトリメチルアンモニウム臭化物……………219
 テトラヒドロキシキノロン……………220
 テトラヒドロキシキノロン指示薬……………220
 テトラヒドロフラン……………220
 テトラヒドロフラン, 液体クロマトグラフィー用……………220
 テトラヒドロフラン, ガスクロマトグラフィー用……………220
 テトラフェニルホウ酸ナトリウム……………220
 0.02mol/Lテトラフェニルホウ酸ナトリウム液……………139
 テトラフェニルボロンカリウム試液……………220
 テトラフェニルボロンナトリウム……………220
 0.02mol/Lテトラフェニルボロンナトリウム液……………139
 テトラ-*n*-ブチルアンモニウム塩化物……………220
 テトラ-*n*-ブチルアンモニウム臭化物……………220
 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……………220
 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……………220
 0.1mol/Lテトラブチルアンモニウムヒドロキシド液……………139
 テトラブチルアンモニウムヒドロキシド試液……………220
 テトラブチルアンモニウムヒドロキシド試液,
 0.005mol/L……………220
 テトラブチルアンモニウムヒドロキシド試液, 40%……………220
 テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩……………220
 テトラブチルアンモニウムリン酸二水素塩……………220
 テトラ-*n*-プロピルアンモニウム臭化物……………221
 テトラブロムフェノールフタレインエチルエステル
 カリウム塩……………221
 テトラブロムフェノールフタレインエチルエステル
 試液……………221
 テトラブromoフェノールフタレインエチルエステル
 カリウム……………221
 テトラブromoフェノールフタレインエチルエステル試液……………221
 テトラ-*n*-ヘプチルアンモニウム臭化物……………221
 テトラ-*n*-ペンチルアンモニウム臭化物……………221
 テトラメチルアンモニウムヒドロキシド……………221
 0.1mol/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……………140
 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……………221
 0.02mol/Lテトラメチルアンモニウムヒドロキシド液……………140
 0.1mol/Lテトラメチルアンモニウムヒドロキシド液……………140
 0.2mol/Lテトラメチルアンモニウムヒドロキシド液……………139
 テトラメチルアンモニウムヒドロキシド試液……………221
 テトラメチルアンモニウムヒドロキシド試液, pH5.5……………221
N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン……………221
 テトラメチルシラン, 核磁気共鳴スペクトル測定用……………221
 3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン二塩酸塩二水和物……………221
 デバルダ合金……………221
 デヒドロコリダリン硝化物, 定量用……………221
 デヒドロコール酸……………912
 デヒドロコール酸注射液……………913
 デヒドロコール酸ナトリウム注射液……………913
 デフェロキサミンメシル酸塩……………914
 テープ剤……………19
 テプレノン……………915
 テフロン, ガスクロマトグラフィー用……………282
N-デメチルエリスロマイシン……………222
 デメチルクロルテトラサイクリン塩酸塩……………916
N-デメチルロキシシロマイシン……………222

デメトキシシクルクミン	222
デモカブリル塩酸塩	917
デモカブリル塩酸塩, 定量用	222
デモカブリル塩酸塩錠	918
テルピナフィン塩酸塩	919
テルピナフィン塩酸塩, 定量用	222
テルピナフィン塩酸塩液	920
テルピナフィン塩酸塩クリーム	921
テルピナフィン塩酸塩スプレー	921
テルフェニル	222
p-テルフェニル	222
テルブタリン硫酸塩	922
デルマタン硫酸エステル	222
デルマトール	720
テレピン油	222, 923
テレフタル酸	222
テレフタル酸, ガスクロマトグラフィー用	282
テレフタル酸ジエチル	222
点眼剤	15
点眼剤の不溶性異物検査法	121
点眼剤の不溶性微粒子試験法	115
点耳剤	16
天台烏薬	1453
天然ケイ酸アルミニウム	628
点鼻液剤	17
点鼻剤	16
点鼻粉末剤	17
デンプン	223
デンプン, 溶性	223
デンプン・塩化ナトリウム試液	223
デンプングリコール酸ナトリウム	927
デンプン試液	223
でんぷん消化力試験用バレイショデンプン試液	223
でんぷん消化力試験用フェーリング試液	223
テンマ	1551
天麻	1551
テンモンドウ	1551
天門冬	1551

ト

銅	223
銅(標準試薬)	223
銅エチレンジアミン試液, 1mol/L	223
トウガシ	1551
冬瓜子	1551
トウガラシ	1552
トウガラシ・サリチル酸精	1554
トウガラシチンキ	1553
トウガラシ末	1553
透過率校正用光学フィルター	284
トウキ	1554
当帰	1554
トウキ末	1555

当帰末	1555
銅試液, アルカリ性	223
銅試液, たん白質含量試験用アルカリ性	223
銅試液(2), アルカリ性	223
透析に用いる製剤	14
透析用剤	14
等張塩化ナトリウム注射液	768
等張食塩液	768
等電点電気泳動法	2006
等電点マーカー, テセロイキン用	223
導電率測定法	55
導電率測定用塩化カリウム	223
トウニン	1555
桃仁	1555
トウニン末	1556
桃仁末	1556
トウヒ	223, 1556
橙皮	1556
Cu-PAN	223
Cu-PAN試液	224
トウヒシロップ	1557
橙皮シロップ	1557
トウヒチンキ	1557
橙皮チンキ	1557
銅標準液	144
銅標準原液	144
トウモロコシデンプン	925
トウモロコシ澱粉	925
トウモロコシ油	224, 928
当薬	1535
当薬末	1536
銅溶液, アルカリ性	224
ドキサゾシンメシル酸塩	929
ドキサゾシンメシル酸塩錠	929
ドキサブラム塩酸塩	930
ドキサブラム塩酸塩水和物	930
ドキシサイクリン塩酸塩	931
ドキシサイクリン塩酸塩水和物	931
ドキシフルリジン	224, 933
ドキシフルリジン, 定量用	224
ドキシフルリジンカプセル	933
ドキシソルビシン塩酸塩	934
ドクカツ	1557
独活	1557
ドコサン酸メチル	224
トコフェロール	224, 936
dl- α -トコフェロール	936
トコフェロールコハク酸エステル	224
トコフェロールコハク酸エステルカルシウム	224, 937
トコフェロール酢酸エステル	224, 938
トコフェロールニコチン酸エステル	939
トコン	1558
吐根	1558
トコンシロップ	1559

- 吐根シロップ 1559
- トコン末 1558
- 吐根末 1558
- トシル酸スルタミシリン 752
- トシル酸トスフロキサシン 940
- トシル酸トスフロキサシン錠 941
- トスフロキサシントシル酸塩錠 941
- トスフロキサシントシル酸塩水和物 940
- トチュウ 1560
- 杜仲 1560
- ドッカツ 1557
- ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム 224
- ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム標準液 144
- トドララジン塩酸塩 942
- トドララジン塩酸塩水和物 942
- ドネペジル塩酸塩 943
- ドネペジル塩酸塩細粒 944
- ドネペジル塩酸塩錠 945
- ドパミン塩酸塩 946
- ドパミン塩酸塩, 定量用 224
- ドパミン塩酸塩注射液 947
- トフィソバム 947
- ドブタミン塩酸塩 948
- トブラマイシン 949
- トブラマイシン注射液 950
- ドーフル散 1445
- トラガント 1560
- トラガント末 224, 1560
- ドラージェンドルフ試液 224
- ドラージェンドルフ試液, 噴霧用 224
- トラザミド 950
- トラネキサム酸 951
- トラネキサム酸カプセル 952
- トラネキサム酸錠 953
- トラネキサム酸注射液 953
- トラピジル 954
- トリアムシノロン 954
- トリアムシノロンアセトニド 224, 955
- トリアムテレン 956
- トリエタノールアミン 224
- トリエチルアミン 224
- 1%トリエチルアミン・リン酸緩衝液, pH3.0 224
- トリエチルアミン・リン酸緩衝液, pH5.0 224
- トリエチルアミン緩衝液, pH3.2 224
- トリクロホスナトリウム 957
- トリクロホスナトリウムシロップ 958
- トリクロル酢酸 224
- トリクロルメチアジド 958
- トリクロルメチアジド錠 960
- トリクロル酢酸 224
- トリクロル酢酸・ゼラチン・トリス緩衝液 224
- トリクロル酢酸試液 224
- トリクロル酢酸試液, セラペプターゼ用 224
- 1,1,2-トリクロロ-1,2,2-トリフルオロエタン 224
- トリクロロフルオロメタン 224
- トリコマイシン 962
- トリシン 224
- トリス・塩酸塩緩衝液, 0.05mol/L, pH7.5 225
- トリス・塩酸塩緩衝液, 0.2mol/L, pH7.4 225
- トリス・酢酸緩衝液, pH6.5 225
- トリス緩衝液, 0.05mol/L, pH7.0 224
- トリス緩衝液, 0.05mol/L, pH8.6 224
- トリス緩衝液, 0.1mol/L, pH8.0 225
- トリス緩衝液, 0.5mol/L, pH6.8 225
- トリス緩衝液, 1.5mol/L, pH8.8 225
- トリス緩衝液, pH7.0 225
- トリス緩衝液, pH8.2 225
- トリス緩衝液, pH8.4 225
- トリス緩衝液, pH9.5 225
- トリス緩衝液, エンドトキシン試験用 224
- トリスヒドロキシメチルアミノメタン 225
- トリデカンスルホン酸ナトリウム 225
- 2,4,6-トリニトロフェノール 225
- 2,4,6-トリニトロフェノール・エタノール試液 225
- 2,4,6-トリニトロフェノール試液 225
- 2,4,6-トリニトロフェノール試液, アルカリ性 225
- 2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸 225
- 2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム
二水和物 225
- 2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸二水和物 225
- トリフェニルクロロメタン 225
- トリフェニルクロロメタン 225
- 2,3,5-トリフェニル-2H-テトラゾリウム塩酸塩 225
- 2,3,5-トリフェニル-2H-テトラゾリウム塩酸塩試液 225
- トリフェニルメタノール, 薄層クロマトグラフィー用 225
- トリプシン, 液体クロマトグラフィー用 225
- トリプシンインヒビター 226
- トリプシンインヒビター試液 226
- トリプシン試液, ウリナスタチン試験用 226
- トリプシン試液, エルカトニン試験用 226
- L-トリプトファン 226, 963
- トリフルオロ酢酸 226
- トリフルオロ酢酸, 核磁気共鳴スペクトル測定用 226
- トリフルオロ酢酸試液 226
- トリヘキシフェニル塩酸塩 963
- トリヘキシフェニル塩酸塩錠 964
- トリメタジオン 965
- トリメタジオン錠 965
- トリメタジジン塩酸塩 966
- トリメタジジン塩酸塩, 定量用 226
- トリメタジジン塩酸塩錠 967
- トリメチルシリルイミダゾール 226
- 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 282
- 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 226
- 3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム-d₄,
核磁気共鳴スペクトル測定用 226

トリメトキノール塩酸塩	968
トリメトキノール塩酸塩水和物	968
トリメブチンマレイン酸塩	969
トルイジンブルー	226
トルイジンブルーO	226
o-トルイル酸	226
トルエン	226
o-トルエンスルホンアミド	226
p-トルエンスルホンアミド	226
トルエンスルホンクロロアミドナトリウム三水和物	226
トルエンスルホンクロロアミドナトリウム試液	226
p-トルエンスルホン酸	226
p-トルエンスルホン酸一水和物	226
トルナフタート	970
トルナフタート液	970
トルナフテート	970
トルナフテート液	970
トルブタミド	226, 971
トルブタミド錠	971
トルペリゾン塩酸塩	972
L-トレオニン	226, 972
トレハロース	973
トレハロース水和物	973
トレピプトン	974
ドロキシンドパ	975
ドロキシンドパ, 定量用	226
ドロキシンドパカプセル	976
ドロキシンドパ細粒	976
トロキシビド	977
トロキシビド細粒	978
トロキシビド錠	979
トローチ剤	12
トロピカミド	979
ドロペリドール	980
ترونビン	226, 981
豚脂	981
ドンペリドン	982

ナ

ナイスタチン	982
ナイルブルー	226
ナタネ油	983
菜種油	983
ナタマイシン	1092
NK-7細胞	226
ナテグリニド	983
ナテグリニド錠	984
ナトリウム	226
ナトリウム, 金属	226
ナトリウム標準原液	144
ナトリウムペンタシアノアンミンフェロエート	226
0.1mol/Lナトリウムメトキシド・ジオキサン液	140
0.1mol/Lナトリウムメトキシド・1,4-ジオキサン液	140
0.1mol/Lナトリウムメトキシド液	140
ナドロール	985
七モリブデン酸六アンモニウム・硫酸試液	226
七モリブデン酸六アンモニウム試液	226
七モリブデン酸六アンモニウム四水和物	226
七モリブデン酸六アンモニウム四水和物・硫酸セリウム(IV)試液	227
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	227
ナファゾリン・クロルフェニラミン液	987
ナファゾリン塩酸塩	986
ナファゾリン硝酸塩	227, 987
ナファゾリン硝酸塩, 定量用	227
ナファモスタットメシル酸塩	988
ナフタレン	227
1,3-ナフタレンジオール	227
1,3-ナフタレンジオール試液	227
2-ナフタレンスルホン酸	227
2-ナフタレンスルホン酸一水和物	227
2-ナフタレンスルホン酸ナトリウム	227
α-ナフチルアミン	227
1-ナフチルアミン	227
ナフチルエチレンジアミン試液	227
N-1-ナフチルエチレンジアミン二塩酸塩	227
ナフトキノンスルホン酸カリウム	227
1,2-ナフトキノン-4-スルホン酸カリウム	227
ナフトキノンスルホン酸カリウム試液	227
1,2-ナフトキノン-4-スルホン酸カリウム試液	227
β-ナフトキノンスルホン酸ナトリウム	227
ナフトキノンスルホン酸ナトリウム試液	227
α-ナフトール	227
β-ナフトール	227
1-ナフトール	227
2-ナフトール	227
1-ナフトール・硫酸試液	227
α-ナフトール試液	227
β-ナフトール試液	227
1-ナフトール試液	227
2-ナフトール試液	227
α-ナフトールベンゼイン	227
p-ナフトールベンゼイン	227
α-ナフトールベンゼイン試液	227
p-ナフトールベンゼイン試液	227
ナブメトン	989
ナブメトン錠	990
ナプロキセン	991
鉛標準液	144
鉛標準原液	144
ナリジクス酸	227, 991
ナリンギン, 薄層クロマトグラフィー用	227
ナリンギン二水和物, 薄層クロマトグラフィー用	227
ナルコチン	1018
ナロキソン塩酸塩	992
軟滑石	1470

軟膏剤 18

ニ

- 二亜硫酸ナトリウム 227
 二亜硫酸ナトリウム試液 227
 ニガキ 1560
 苦木 1560
 ニガキ末 1561
 苦木末 1561
 ニカルジピン塩酸塩 993
 ニカルジピン塩酸塩, 定量用 227
 ニカルジピン塩酸塩注射液 994
 肉エキス 228
 ニクヅク 1561
 肉豆蔻 1561
 肉豆蔻 1561
 肉製ペプトン 228
 ニクロム酸カリウム 228
 ニクロム酸カリウム(標準試薬) 228
 ニクロム酸カリウム・硫酸試液 228
 1/60 mol/Lニクロム酸カリウム液 140
 ニクロム酸カリウム試液 228
 β -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(β -NAD) 228
 β -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド試液 228
 ニコチン酸 995
 ニコチン酸アミド 228, 996
 ニコチン酸注射液 995
 ニコチン酸トコフェロール 939
 ニコチン酸dl- α -トコフェロール 939
 ニコモール 997
 ニコモール, 定量用 228
 ニコモール錠 997
 ニコランジル 998
 二酢酸N,N'-ジベンジルエチレンジアミン 228
 ニザチジン 999
 ニザチジンカプセル 1000
 二酸化イオウ 228
 二酸化セレン 228
 二酸化炭素 228, 1000
 二酸化炭素測定用検知管 284
 二酸化チタン 228
 二酸化チタン試液 228
 二酸化鉛 228
 二酸化マンガン 228
 ニシュウ酸三水素カリウム二水和物, pH測定用 228
 ニセリトロール 1001
 ニセルゴリン 1002
 ニセルゴリン, 定量用 228
 ニセルゴリン散 1003
 ニセルゴリン錠 1004
 日局生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件 2007
 ニッケル, 熱分析用 284
 ニッケル標準液 144
 ニトラゼパム 1005
 2,2',2''ニトリロトリエタノール 228
 2,2',2''-ニトリロトリエタノール緩衝液, pH7.8 228
 ニトレンジピン 1006
 ニトレンジピン, 定量用 228
 ニトレンジピン錠 1006
 3-ニトロアニリン 228
 4-ニトロアニリン 228
 p-ニトロアニリン 228
 4-ニトロアニリン・亜硝酸ナトリウム試液 228
 p-ニトロアニリン・亜硝酸ナトリウム試液 228
 ニトロエタン 229
 4-ニトロ塩化ベンジル 229
 p-ニトロ塩化ベンジル 229
 4-ニトロ塩化ベンゾイル 229
 p-ニトロ塩化ベンゾイル 229
 ニトログリセリン錠 1008
 α -ニトロソ- β -ナフトール 229
 1-ニトロソ-2-ナフトール 229
 α -ニトロソ- β -ナフトール試液 229
 1-ニトロソ-2-ナフトール試液 229
 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 229
 2-ニトロフェニル- β -D-ガラクトピラノシド 229
 o-ニトロフェニル- β -D-ガラクトピラノシド 229
 3-ニトロフェノール 229
 4-ニトロフェノール 229
 ニトロブルシドナトリウム 229
 ニトロブルシドナトリウム試液 229
 4-(4-ニトロベンジル)ピリジン 229
 2-ニトロベンズアルデヒド 229
 o-ニトロベンズアルデヒド 229
 ニトロベンゼン 229
 4-ニトロベンゼンジアゾニウム塩酸塩試液 229
 p-ニトロベンゼンジアゾニウム塩酸塩試液 229
 4-ニトロベンゼンジアゾニウム塩酸塩試液, 噴霧用 229
 p-ニトロベンゼンジアゾニウム塩酸塩試液, 噴霧用 229
 4-ニトロベンゼンジアゾニウムフルオロボレート 229
 p-ニトロベンゼンジアゾニウムフルオロボレート 229
 ニトロメタン 229
 2倍濃厚乳糖ブイヨン 229
 ニフェジピン 230, 1009
 日本脳炎ワクチン 1009
 日本薬局方収載生薬の学名表記について 2053
 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 2020
 乳剤 11
 乳酸 230, 1010
 L-乳酸 1010
 乳酸エタクリジン 291
 乳酸カルシウム 1011
 乳酸カルシウム水和物 1011
 乳酸試液 230
 L-乳酸ナトリウム液 1012

乳製カゼイン	230
乳糖	230, 1014
α-乳糖・β-乳糖混合物(1:1)	230
乳糖一水和物	230
乳糖基質試液	230
乳糖基質試液, ペニシリウム由来 β-ガラクトシダーゼ用	230
乳糖水和物	1014
乳糖ブイオン	230
乳糖ブイオン, 2倍濃厚	230
乳糖ブイオン, 3倍濃厚	230
ニュートラルレッド	230
ニュートラルレッド試液	230
尿素	230, 1014
二硫化炭素	230
二硫酸カリウム	230
ニルバジピン	1015
ニルバジピン錠	1016
ニンジン	1561
人参	1561
ニンジン末	1562
人参末	1562
ニンドウ	1563
忍冬	1563
ニンヒドリン	230
ニンヒドリン・アスコルビン酸試液	230
ニンヒドリン・L-アスコルビン酸試液	230
ニンヒドリン・塩化スズ(II)試液	230
ニンヒドリン・塩化第一スズ試液	230
ニンヒドリン・クエン酸・酢酸試液	230
ニンヒドリン・酢酸試液	230
0.2%ニンヒドリン・水飽和1-ブタノール試液	230
ニンヒドリン・ブタノール試液	230
ニンヒドリン・硫酸試液	230
ニンヒドリン試液	230

ネ

ネオカルチノスタチン	230
ネオカルチノスタチン・スチレン-マレイン酸 交互共重合体部分ブチルエステル2対3縮合物	230
ネオスチグミンメチル硫酸塩	1017
ネオスチグミンメチル硫酸塩注射液	1018
ネオマイシン硫酸塩	1147
ネスラー管	284
熱分析法	56
熱分析用α-アルミナ	284
熱分析用インジウム	284
熱分析用スズ	284
熱分析用ニッケル	284
粘度計校正用標準液	144
粘度測定法	57

ノ

濃塩化ベンザルコニウム液50	1263
濃グリセリン	576
濃グリセロール	576
濃クロモトローブ酸試液	231
濃クロモトロブ酸試液	231
濃厚乳糖ブイオン, 2倍	231
濃厚乳糖ブイオン, 3倍	231
濃ジアゾベンゼンスルホン酸試液	231
濃縮ゲル, セルモロイキン用	231
濃ベンザルコニウム塩化物液50	1263
濃ヨウ化カリウム試液	231
ノスカピン	1018
ノスカピン塩酸塩	1019
ノスカピン塩酸塩水和物	1019
ノダケニン, 薄層クロマトグラフィー用	231
1-ノナンスルホン酸ナトリウム	231
ノニル酸バニルアミド	231
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	231
ノルアドレナリン	1019
ノルアドレナリン注射液	1020
ノルエチステロン	1020
ノルエビネフリン	1019
ノルエビネフリン注射液	1020
ノルゲストレル	1021
ノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠	1021
ノルトリプチリン塩酸塩	1023
ノルフロキサシン	1024

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	2022
バイカリン, 薄層クロマトグラフィー用	231
バイカリン一水和物, 薄層クロマトグラフィー用	231
培地充てん試験(プロセスシミュレーション)	2039
ハイドロサルファイトナトリウム	231
バイモ	1564
貝母	1564
培養液, セルモロイキン用	231
はかり及び分銅	284
バカンピシリン塩酸塩	1024
麦芽糖	1298
白色セラック	839
白色軟膏	993
白色ワセリン	1441
薄層クロマトグラフィー	41
薄層クロマトグラフィー用アサリニン	231
薄層クロマトグラフィー用アストラガロシドIV	231
薄層クロマトグラフィー用アトラクチレノリドIII	231

- 薄層クロマトグラフィー用アトロピン硫酸塩水和物 ……231
- 薄層クロマトグラフィー用アミグダリン ……231
- 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 ……231
- 薄層クロマトグラフィー用アリゾールA ……232
- 薄層クロマトグラフィー用アルブチン ……232
- 薄層クロマトグラフィー用アレコリン臭化水素酸塩 ……232
- 薄層クロマトグラフィー用イカリイン ……232
- 薄層クロマトグラフィー用イソプロメタジン塩酸塩 ……232
- 薄層クロマトグラフィー用イミダゾール ……232
- 薄層クロマトグラフィー用塩化スキサメトニウム ……232
- 薄層クロマトグラフィー用塩化ベルベリン ……232
- 薄層クロマトグラフィー用塩酸イソプロメタジン ……232
- 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 ……232
- 薄層クロマトグラフィー用塩酸ベンゾイルメサコニン ……232
- 薄層クロマトグラフィー用オウゴン ……232
- 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 ……283
- 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) ……283
- 薄層クロマトグラフィー用オストール ……232
- 薄層クロマトグラフィー用カブサイシン ……232
- 薄層クロマトグラフィー用(E)-カブサイシン ……232
- 薄層クロマトグラフィー用[6]-ギンゲロール ……232
- 薄層クロマトグラフィー用ギンセンシドR_{g1} ……232
- 薄層クロマトグラフィー用グリココール酸ナトリウム ……232
- 薄層クロマトグラフィー用グリチルリチン酸 ……232
- 薄層クロマトグラフィー用4'-O-グルコシル-5-O-メチルピサミノール ……232
- 薄層クロマトグラフィー用グルコン酸カルシウム ……232
- 薄層クロマトグラフィー用グルコン酸カルシウム水和物 ……232
- 薄層クロマトグラフィー用クロロゲン酸 ……232
- 薄層クロマトグラフィー用(E)-クロロゲン酸 ……232
- 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 ……232
- 薄層クロマトグラフィー用(E)-ケイ皮酸 ……232
- 薄層クロマトグラフィー用ゲニポシド ……232
- 薄層クロマトグラフィー用ケノデオキシコール酸 ……232
- 薄層クロマトグラフィー用ゲンチオピクロシド ……232
- 薄層クロマトグラフィー用ゴシツ ……232
- 薄層クロマトグラフィー用コブチシン塩化物 ……232
- 薄層クロマトグラフィー用コール酸 ……232
- 薄層クロマトグラフィー用サイコサポニン_a ……232
- 薄層クロマトグラフィー用サイコサポニン_{b2} ……232
- 薄層クロマトグラフィー用シザンドリン ……232
- 薄層クロマトグラフィー用ジヒドロエルゴクリスチンメシル酸塩 ……232
- 薄層クロマトグラフィー用1-[(2R,5S)-2,5-ジヒドロ-5-(ヒドロキシメチル)-2-フリル]チミン ……232
- 薄層クロマトグラフィー用1,1-ジフェニル-4-ピペリジノ-1-ブテン塩酸塩 ……232
- 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) ……283
- 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 ……232
- 薄層クロマトグラフィー用シャゼンシ ……232
- 薄層クロマトグラフィー用臭化水素酸アレコリン ……232
- 薄層クロマトグラフィー用臭化水素酸スコポラミン ……232
- 薄層クロマトグラフィー用臭化ダクロニウム ……232
- 薄層クロマトグラフィー用[6]-ショーガオール ……232
- 薄層クロマトグラフィー用シリカゲル ……283
- 薄層クロマトグラフィー用シリカゲル(蛍光剤入り) ……283
- 薄層クロマトグラフィー用シリカゲル(混合蛍光剤入り) ……283
- 薄層クロマトグラフィー用シリカゲル(粒径5~7 μ m, 蛍光剤入り) ……283
- 薄層クロマトグラフィー用シンナムアルデヒド ……232
- 薄層クロマトグラフィー用(E)-シンナムアルデヒド ……232
- 薄層クロマトグラフィー用スウェルチアマリン ……232
- 薄層クロマトグラフィー用スキサメトニウム塩化物水和物 ……232
- 薄層クロマトグラフィー用スコポラミン臭化水素酸塩水和物 ……233
- 薄層クロマトグラフィー用セサミン ……233
- 薄層クロマトグラフィー用セルロース ……283
- 薄層クロマトグラフィー用セルロース(蛍光剤入り) ……283
- 薄層クロマトグラフィー用センノシドA ……233
- 薄層クロマトグラフィー用タウロウルソデオキシコール酸ナトリウム ……233
- 薄層クロマトグラフィー用ダクロニウム臭化物 ……233
- 薄層クロマトグラフィー用チクセツサポニンIV ……233
- 薄層クロマトグラフィー用トリフェニルメタノール ……233
- 薄層クロマトグラフィー用ナリンギン ……233
- 薄層クロマトグラフィー用ナリンギン二水和物 ……233
- 薄層クロマトグラフィー用ノダケニン ……233
- 薄層クロマトグラフィー用パイカリン ……233
- 薄層クロマトグラフィー用パイカリン-水和物 ……233
- 薄層クロマトグラフィー用バルバロイン ……233
- 薄層クロマトグラフィー用ヒオデオキシコール酸 ……233
- 薄層クロマトグラフィー用10-ヒドロキシ-2-(E)-デセン酸 ……233
- 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)-プロペン酸・(E)-フェルラ酸混合試液 ……233
- 薄層クロマトグラフィー用ヒペロシド ……233
- 薄層クロマトグラフィー用ヒルスチン ……233
- 薄層クロマトグラフィー用プエラリン ……233
- 薄層クロマトグラフィー用フェルラ酸シクロアルテニル ……233
- 薄層クロマトグラフィー用ブタ胆汁末 ……233
- 薄層クロマトグラフィー用フマル酸 ……233
- 薄層クロマトグラフィー用(±)-ブラエルプトリンA ……233
- 薄層クロマトグラフィー用ベオニフロリン ……233
- 薄層クロマトグラフィー用ベオノール ……233
- 薄層クロマトグラフィー用ヘスペリジン ……233
- 薄層クロマトグラフィー用ペリルアルデヒド ……233
- 薄層クロマトグラフィー用ベルゲニン ……233
- 薄層クロマトグラフィー用ベルベリン塩化物水和物 ……233

- 薄層クロマトグラフィー用ベンゾイルメサコニン塩酸塩 …233
薄層クロマトグラフィー用ポリアミド ……283
薄層クロマトグラフィー用ポリアミド(蛍光剤入り) ……283
薄層クロマトグラフィー用マグノロール ……233
薄層クロマトグラフィー用ミリスチシン ……233
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 ……233
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 ……233
薄層クロマトグラフィー用3-O-メチルメチルドパ ……233
薄層クロマトグラフィー用(E)-2-メトキシシナナム
 アルデヒド ……233
薄層クロマトグラフィー用リオチロニンナトリウム ……233
薄層クロマトグラフィー用リクイリチン ……233
薄層クロマトグラフィー用(Z)-リグスチリド ……233
薄層クロマトグラフィー用リトコール酸 ……233
薄層クロマトグラフィー用リモニン ……233
薄層クロマトグラフィー用硫酸アトロピン ……233
薄層クロマトグラフィー用リンコフィリン ……233
薄層クロマトグラフィー用ルテオリン ……233
薄層クロマトグラフィー用レイン ……233
薄層クロマトグラフィー用レジプフォゲニン ……233
薄層クロマトグラフィー用レボチロキシナトリウム ……233
薄層クロマトグラフィー用レボチロキシナトリウム
 水和物 ……234
薄層クロマトグラフィー用ログニン ……234
薄層クロマトグラフィー用ロスマリン酸 ……234
白糖 ……234, 1025
バクモンドウ ……234, 1564
麦門冬 ……1564
麦門冬湯エキス ……1564
白蠟 ……1305
バクロフェン ……1028
バクロフェン錠 ……1028
馬血清 ……234
バシトラシン ……1029
パスカルシウム ……1035
パスカルシウム顆粒 ……1036
パスカルシウム水和物 ……1035
バソプレシン ……234
バソプレシン注射液 ……1030
ハチマイシン ……962
八味地黄丸エキス ……1566
ハチミツ ……1569
蜂蜜 ……1569
波長及び透過率校正用光学フィルター ……284
波長校正用光学フィルター ……284
発煙硝酸 ……234
発煙硫酸 ……234
ハッカ ……234, 1569
薄荷 ……1569
ハッカ水 ……1570
ハッカ油 ……234, 1570
薄荷油 ……1570
バツカル錠 ……12
発色試液, テセロイキン用 ……234
発色性合成基質 ……234
発熱性物質試験法 ……89
バップ剤 ……19
バップ用複方オウバク散 ……1461
発泡顆粒剤 ……11
発泡錠 ……10
ハートインフュージョンカンテン培地 ……234
バナジン酸アンモニウム ……234
バナジン(V)酸アンモニウム ……234
鼻に適用する製剤 ……16
パニペナム ……1032
バニリン ……234
バニリン・塩酸試液 ……234
バニリン・硫酸・エタノール試液 ……234
バニリン・硫酸・エタノール試液, 噴霧用 ……234
バニリン・硫酸試液 ……234
ハヌス試液 ……234
パパベリン塩酸塩 ……234, 1033
パパベリン塩酸塩, 定量用 ……234
パパベリン塩酸塩注射液 ……1034
ハマボウフウ ……1570
浜防風 ……1570
バメタン硫酸塩 ……234, 1035
パモ酸ヒドロキシジン ……1069
パモ酸ピランテル ……1096
パラアミノサリチル酸カルシウム ……1035
パラアミノサリチル酸カルシウム顆粒 ……1036
パラアミノサリチル酸カルシウム水和物 ……1035
パラアミノサリチル酸カルシウム水和物, 定量用 ……234
パラオキシ安息香酸 ……234
パラオキシ安息香酸イソアミル ……234
パラオキシ安息香酸イソブチル ……234
パラオキシ安息香酸イソプロピル ……234
パラオキシ安息香酸エチル ……235, 1037
パラオキシ安息香酸-2-エチルヘキシル ……235
パラオキシ安息香酸ブチル ……235, 1037
パラオキシ安息香酸プロピル ……235, 1038
パラオキシ安息香酸ヘキシル ……235
パラオキシ安息香酸ヘプチル ……235
パラオキシ安息香酸ベンジル ……235
パラオキシ安息香酸メチル ……235, 1038
パラセタモール ……312
パラフィン ……235, 1039
パラフィン, 流動 ……235
パラホルムアルデヒド ……1041
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 ……235
L-バリル ……235, 1042
L-バリル, 定量用 ……235
バルサム ……235
パルナパリンナトリウム ……1042
バルバロイン, 成分含量測定用 ……235

バルバロイン, 定量用	235
バルバロイン, 薄層クロマトグラフィー用	235
バルビタール	235, 1044
バルビタール緩衝液	235
バルビタールナトリウム	235
バルプロ酸ナトリウム	1045
バルプロ酸ナトリウム, 定量用	236
バルプロ酸ナトリウム錠	1045
バルプロ酸ナトリウムシロップ	1046
パルマチン塩化物	236
パルミチン酸, ガスクロマトグラフィー用	236
パルミチン酸クロラムフェニコール	609
パルミチン酸レチノール	1421
パレイショデンプン	236, 926
パレイショ澱粉	926
パレイショデンプン試液	236
パレイショデンプン試液, でんぷん消化力試験用	236
ハロキサゾラム	1047
ハロタン	1048
ハロペリドール	1049
ハロペリドール, 定量用	236
ハロペリドール細粒	1050
ハロペリドール錠	1051
パングレアチン	1051
パングレアチン用リン酸塩緩衝液	236
パンクロニウム臭化物	1052
ハンゲ	1571
半夏	1571
半夏厚朴湯エキス	1571
バンコマイシン塩酸塩	1053
蕃椒	1552
蕃椒末	1553
パンテチン	1055
パントテン酸カルシウム	1055

ヒ

α -BHC(α -ヘキサクロロシクロヘキサン)	236
β -BHC(β -ヘキサクロロシクロヘキサン)	236
γ -BHC(γ -ヘキサクロロシクロヘキサン)	236
δ -BHC(δ -ヘキサクロロシクロヘキサン)	236
pH測定法	60
pH測定用水酸化カルシウム	236
pH測定用炭酸水素ナトリウム	236
pH測定用炭酸ナトリウム	236
pH測定用二シュウ酸三水素カリウム二水和物	236
pH測定用フタル酸水素カリウム	236
pH測定用ホウ酸ナトリウム	236
pH測定用無水リン酸一水素ナトリウム	236
pH測定用四シュウ酸カリウム	236
pH測定用四ホウ酸ナトリウム十水和物	236
pH測定用リン酸水素二ナトリウム	236
pH測定用リン酸二水素カリウム	236
ピオグリタゾン塩酸塩	1057

ピオグリタゾン塩酸塩錠	1058
ピオチン	1059
ヒオデオキシコール酸, 薄層クロマトグラフィー用	236
B型赤血球浮遊液	237
ピクリン酸	237
ピクリン酸・エタノール試液	237
ピクリン酸試液	237
ピクリン酸試液, アルカリ性	237
ヒコアト注射液	500
ピコスルファートナトリウム	1060
ピコスルファートナトリウム水和物	1060
ビスコジル	1061
ビスコジル坐剤	1061
BGLB	237
比重及び密度測定法	62
非水滴定用アセトン	237
非水滴定用酢酸	237
非水滴定用酢酸水銀(II)試液	237
非水滴定用酢酸第二水銀試液	237
非水滴定用水酢酸	237
4,4'-ビス(ジエチルアミノ)ベンゾフェノン	237
L-ヒスチジン	237, 1062
L-ヒスチジン塩酸塩一水和物	237
L-ヒスチジン塩酸塩水和物	1063
ビスデメトキシクルクミン	237
ビス(1,1-トリフルオロアセトキシ)ヨードベンゼン	237
ビストリメチルシリルアセトアミド	237
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	237
ビス-(1-フェニル-3-メチル-5-ピラゾロン)	238
ビスマス酸ナトリウム	238
微生物限度試験法	89
微生物殺滅法	2041
ヒ素試験法	34
ヒ素標準液	144
ヒ素標準原液	144
ビソプロロールフマル酸塩	1064
ビソプロロールフマル酸塩, 定量用	238
ビソプロロールフマル酸塩錠	1064
ヒ素分析用亜鉛	238
ビタミンAカプセル	1066
ビタミンA酢酸エステル	1420
ビタミンA定量法	61
ビタミンA定量用2-プロパノール	238
ビタミンAパルミチン酸エステル	1421
ビタミンA油	1065
ビタミンA油カプセル	1066
ビタミンB ₁ 塩酸塩	873
ビタミンB ₁ 塩酸塩散	874
ビタミンB ₁ 塩酸塩注射液	874
ビタミンB ₁ 硝酸塩	875
ビタミンB ₂	1405
ビタミンB ₂ 散	1405

- ビタミンB₂酪酸エステル……………1406
 ビタミンB₂リン酸エステル……………1407
 ビタミンB₂リン酸エステル注射液……………1408
 ビタミンB₆……………1097
 ビタミンB₆注射液……………1098
 ビタミンB₁₂……………673
 ビタミンB₁₂注射液……………674
 ビタミンC……………302
 ビタミンC散……………302
 ビタミンC注射液……………303
 ビタミンD₂……………487
 ビタミンD₃……………649
 ビタミンE……………936
 ビタミンEコハク酸エステルカルシウム……………937
 ビタミンE酢酸エステル……………938
 ビタミンEニコチン酸エステル……………939
 ビタミンH……………1059
 ビタミンK₁……………1115
 ヒトインスリン……………238
 ヒトインスリン(遺伝子組換え)……………425
 ヒトインスリンデスアミド体含有試液……………238
 ヒトインスリン二量体含有試液……………238
 ヒト下垂体性腺刺激ホルモン……………765
 ヒト血清アルブミン, 定量用……………238
 ヒト絨毛性腺刺激ホルモン……………766
 ヒト絨毛性腺刺激ホルモン試液……………238
 ヒト正常血漿……………238
 ヒト正常血漿乾燥粉末……………238
 人全血液……………1067
 人免疫グロブリン……………1067
 ヒト由来アンチトロンピンⅢ……………238
 ヒドラジン-水和物……………238
 ヒドララジン塩酸塩……………238, 1067
 ヒドララジン塩酸塩, 定量用……………238
 ヒドララジン塩酸塩散……………1068
 ヒドララジン塩酸塩錠……………1068
m-ヒドロキシアセトフェノン……………238
p-ヒドロキシアセトフェノン……………238
 3-ヒドロキシ安息香酸……………238
 4-ヒドロキシイソフタル酸……………238
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……………239
 1-(2-ヒドロキシエチル)-1*H*-テトラゾール-5-
 チオール……………239
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……………239
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……………239
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……………239
 ヒドロキシジン塩酸塩……………1069
 ヒドロキシジンパモ酸塩……………1069
 10-ヒドロキシ-2-(*E*)-デセン酸, 成分含量測定用……………239
 10-ヒドロキシ-2-(*E*)-デセン酸, 定量用……………239
 10-ヒドロキシ-2-(*E*)-デセン酸,
 薄層クロマトグラフィー用……………239
 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……………240
N-(3-ヒドロキシフェニル)アセトアミド……………240
 3-(*p*-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸……………240
 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……………283
 ヒドロキシプロピルセルロース……………1070
 ヒドロキシプロピルメチルセルロース……………1082
 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……………1084
 ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート……………1084
 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……………240
 3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-2-(*E*)-
 プロペン酸……………240
 3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-2-(*E*)-
 プロペン酸・(*E*)-フェルラ酸混合試液,
 薄層クロマトグラフィー用……………240
 ヒドロキシルアミン過塩素酸塩……………240
 ヒドロキシルアミン過塩素酸塩・エタノール試液……………240
 ヒドロキシルアミン過塩素酸塩・無水エタノール試液……………240
 ヒドロキシルアミン過塩素酸塩試液……………240
 ヒドロキシルアミン試液……………240
 ヒドロキシルアミン試液, アルカリ性……………240
 ヒドロキソコバラミン酢酸塩……………240, 1072
 ヒドロキノン……………240
 ヒドロクロロチアジド……………1073
 ヒドロコタルニン塩酸塩……………1074
 ヒドロコタルニン塩酸塩水和物……………1074
 ヒドロコタルニン塩酸塩水和物, 定量用……………240
 ヒドロコルチゾン……………240, 1075
 ヒドロコルチゾン・ジフェンヒドラミン軟膏……………1078
 ヒドロコルチゾンコハク酸エステル……………1075
 ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム……………1076
 ヒドロコルチゾン酢酸エステル……………240, 1077
 ヒドロコルチゾン酪酸エステル……………1079
 ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム……………1079
 2-ビニルピリジン……………240
 1-ビニル-2-ピロリドン……………240
 ヒパコニチン, 純度試験用……………241
 比表面積測定法……………72
 比表面積測定用α-アルミナ……………284
 2,2'-ビビリジル……………241
 2-(4-ビフェニル)プロピオン酸……………241
 ビフォナゾール……………1091
 皮膚などに適用する製剤……………18
 ビブメシリナム塩酸塩……………1081
 ビブメシリナム塩酸塩錠……………1081
 ヒプロメロース……………1082
 ヒプロメロースフタル酸エステル……………1084

ピペミド酸三水和物……………1085
 ピペミド酸水和物……………1085
 ピペラシリン水和物……………1085
 ピペラシリンナトリウム……………1087
 ピペラジンアジピン酸塩……………1089
 ピペラジンリン酸塩……………1089
 ピペラジンリン酸塩錠……………1090
 ピペラジンリン酸塩水和物……………1089
 ピペリジン塩酸塩……………241
 ピペリデン塩酸塩……………1090
 ヒペロシド, 薄層クロマトグラフィー用……………241
 ヒベンズ酸チペピジン……………885
 ヒベンズ酸チペピジン, 定量用……………241
 ヒベンズ酸チペピジン錠……………886
 ヒポキサンチン……………241
 ビホナゾール……………242, 1091
 ヒマシ油……………242, 1091
 ピマリシン……………1092
 非無菌医薬品の微生物学的品質特性……………2042
 ヒメクロモン……………1093
 ピモジド……………1094
 ビャクゴウ……………1572
 百合……………1572
 ビャクシ……………1573
 白芷……………1573
 ビャクジュツ……………1573
 白朮……………1573
 ビャクジュツ末……………1574
 白朮末……………1574
 氷酢酸……………242, 651
 氷酢酸, 非水滴定用……………242
 氷酢酸・硫酸試液……………242
 標準液……………143
 pH標準液, シュウ酸塩……………144
 pH標準液, 水酸化カルシウム……………144
 pH標準液, 炭酸塩……………144
 pH標準液, フタル酸塩……………144
 pH標準液, ホウ酸塩……………144
 pH標準液, リン酸塩……………144
 標準品……………129
 標準粒子, 光遮蔽型自動微粒子測定器校正用……………284
 標準粒子等……………284
 ピラジナミド……………1095
 ピラゾール……………242
 ピラルビシン……………1095
 ピランテルパモ酸塩……………1096
 1-(2-ピリジルアゾ)-2-ナフトール……………242
 1-(4-ピリジル)ピリジニウム塩化物塩酸塩……………242
 ピリジン……………242
 ピリジン, 水分測定用……………242
 ピリジン, 無水……………242
 ピリジン・ギ酸緩衝液, 0.2mol/L, pH3.0……………242
 ピリジン・酢酸試液……………242
 ピリジン・ピラゾロン試液……………242

ピロドキシリン塩酸塩……………242, 1097
 ピロドキシリン塩酸塩注射液……………1098
 ピロドスチグミン臭化物……………1099
 ヒルスチン……………242
 ヒルスチン, 定量用……………242
 ヒルスチン, 薄層クロマトグラフィー用……………242
 ピレノキシリン……………1099
 ピレンゼピン塩酸塩水和物……………1100
 ピロ亜硫酸ナトリウム……………1101
 ピロアンチモン酸カリウム……………242
 ピロアンチモン酸カリウム試液……………243
 ピロカルピン塩酸塩……………1102
 ピロガロール……………243
 ピロキシカム……………1102
 ピロキシリン……………1103
 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……………243
 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……………243
 ピロ硫酸カリウム……………243
 ピロリン酸塩緩衝液, 0.05mol/L, pH9.0……………243
 ピロリン酸塩緩衝液, pH9.0……………243
 ピロリン酸カリウム……………243
 ピロール……………243
 ピロールニトリン……………1103
 ビワヨウ……………1574
 枇杷葉……………1574
 ビンクリスチン硫酸塩……………243, 1104
 ビンドロール……………1105
 ビンブラスチン硫酸塩……………243, 1106
 ビンロウジ……………1575
 檳榔子……………1575

フ

ファモチジン……………1108
 ファモチジン, 定量用……………243
 ファモチジン散……………1108
 ファモチジン錠……………1109
 ファモチジン注射液……………1110
 ファロベネムナトリウム……………1112
 ファロベネムナトリウム錠……………1113
 ファロベネムナトリウム水和物……………1112
 フィトナジオン……………243, 1115
 フィトメナジオン……………1115
 フィブリノーゲン……………243
 ブイオン, 普通……………243
 フェキソフェナジン塩酸塩……………1116
 フェナセチン……………243
 フェナゾン……………380
 o-フェナントロリン……………243
 1,10-フェナントロリン-水和物……………243
 1,10-フェナントロリン試液……………243
 o-フェナントロリン試液……………243

- フェニトイン 1117
 フェニトイン, 定量用 243
 フェニトイン散 1118
 フェニトイン錠 1118
 フェニルアラニン 243
 L-フェニルアラニン 243, 1120
 フェニルイソチオシアネート 243
 フェニル化シリカゲル, 液体クロマトグラフィー用 283
 D-フェニルグリシン 243
 25%フェニル-25%シアノプロピル-メチルシリコーン
 ポリマー, ガスクロマトグラフィー用 244
 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 283
 フェニルヒドラジン 244
 1-フェニルピペラジン-塩酸塩 244
 フェニルプタゾン 1120
 フェニルフルオロン 244
 フェニルフルオロン・エタノール試液 244
 35%フェニル-メチルシリコーンポリマー,
 ガスクロマトグラフィー用 244
 50%フェニル-メチルシリコーンポリマー,
 ガスクロマトグラフィー用 244
 65%フェニル-メチルシリコーンポリマー,
 ガスクロマトグラフィー用 244
 1-フェニル-3-メチル-5-ピラゾロン 244
 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 244
 フェニレフリン塩酸塩 1121
 o-フェニレンジアミン 244
 o-フェニレンジアミン二塩酸塩 244
 フェネチリンカリウム 1122
 フェネチルアミン塩酸塩 244
 フェノバルビタール 1123
 フェノバルビタール, 定量用 244
 フェノバルビタール散 1123
 フェノバルビタール散10% 1123
 フェノール 244, 1124
 フェノール, 定量用 244
 フェノール・亜鉛華リニメント 1126
 フェノール・ニトロプルシドナトリウム試液 244
 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 244
 フェノール塩酸試液 244
 フェノール水 1125
 p-フェノールスルホン酸ナトリウム 244
 p-フェノールスルホン酸ナトリウム二水和物 244
 フェノールスルホンフタレイン 1127
 フェノールスルホンフタレイン, 定量用 244
 フェノールスルホンフタレイン注射液 1127
 フェノールフタレイン 244
 フェノールフタレイン・チモールブルー試液 244
 フェノールフタレイン試液 244
 フェノールレッド 245
 フェノールレッド試液 245
 フェノールレッド試液, 希 245
 プエラリン, 薄層クロマトグラフィー用 245
 フェリシアン化カリウム 245
 0.05mol/Lフェリシアン化カリウム液 140
 0.1mol/Lフェリシアン化カリウム液 140
 フェリシアン化カリウム試液 245
 フェリシアン化カリウム試液, アルカリ性 245
 フェーリング試液 245
 フェーリング試液, でんぷん消化力試験用 245
 フェルピナク 1128
 (E)-フェルラ酸 245
 フェルラ酸シクロアルテニル,
 薄層クロマトグラフィー用 245
 フェロシアン化カリウム 245
 フェロシアン化カリウム試液 245
 フェンタニルクエン酸塩 1128
 フェネル油 1451
 フェンブフェン 1129
 フォリン試液 245
 フォリン試液, 希 245
 フクシン 245
 フクシン・エタノール試液 245
 フクシン亜硫酸試液 245
 フクシン試液, 脱色 245
 複方アクリノール・チンク油 293
 複方オキシコドン・アトロピン注射液 500
 複方オキシコドン注射液 499
 複方サリチル酸精 657
 複方サリチル酸メチル精 659
 複方ジアスターゼ・重曹散 671
 複方ダイオウ・センナ散 1541
 複方チアントール・サリチル酸液 877
 複方ヒコデノン注射液 499
 複方ビタミンB散 1066
 複方ヨード・グリセリン 1371
 複方ロートエキス・ジアスターゼ散 1602
 腹膜透析用剤 14
 ブクモロール塩酸塩 1129
 ブクリョウ 1575
 茯苓 1575
 ブクリョウ末 1575
 茯苓末 1575
 ブシ 1576
 ブシジエステルアルカロイド混合標準溶液, 純度試験用 245
 フシジン酸ナトリウム 1130
 ブシ末 1577
 ブシモノエステルアルカロイド混合標準試液,
 成分含量測定用 246
 ブシモノエステルアルカロイド混合標準試液, 定量用 246
 ブシ用リン酸塩緩衝液 246
 ブシラミン 246, 1131
 ブシラミン, 定量用 246
 ブシラミン錠 1131
 ブスルファン 1132

- プソイドエフェドリン塩酸塩……………246
 ブタ胆汁末, 薄層クロマトグラフィー用……………246
 1-ブタノール……………246
 2-ブタノール……………246
n-ブタノール……………246
 1-ブタノール, アンモニア飽和……………246
 ブタノール, イソ……………246
 ブタノール, 第二……………246
 ブタノール, 第三……………246
 1-ブタノール試液, アンモニア飽和……………246
 2-ブタノン……………246
o-フタルアルデヒド……………246
 フタルイミド……………246
 フタル酸……………246
 フタル酸塩pH標準液……………144
 フタル酸ジエチル……………247
 フタル酸ジシクロヘキシル……………247
 フタル酸ジノニル……………247
 フタル酸ジフェニル……………247
 フタル酸ジ-*n*-ブチル……………247
 フタル酸ジメチル……………247
 フタル酸水素カリウム……………247
 フタル酸水素カリウム(標準試薬)……………247
 フタル酸水素カリウム, pH測定用……………247
 フタル酸水素カリウム緩衝液, 0.3mol/L, pH4.6……………247
 フタル酸水素カリウム緩衝液, pH3.5……………247
 フタル酸水素カリウム緩衝液, pH4.6……………247
 フタル酸水素カリウム緩衝液, pH5.6……………247
 フタル酸水素カリウム試液, 0.2mol/L, 緩衝液用……………247
 フタル酸ビス(シス-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル)……………247
 フタレインパープル……………247
 付着錠……………12
n-ブチルアミン……………247
t-ブチルアルコール……………247
 ブチルスコポラミン臭化物……………1133
n-ブチルボロン酸……………247
tert-ブチルメチルエーテル……………248
 ブチロラクトン……………248
 普通カンテン培地……………248
 普通カンテン培地, テセロイキン用……………248
 普通ブイオン……………248
 フッ化水素酸……………248
 フッ化ナトリウム……………248
 フッ化ナトリウム(標準試薬)……………248
 フッ化ナトリウム試液……………248
 フッ素標準液……………144
 沸点測定法及び蒸留試験法……………63
 ブテナフィン塩酸塩……………1134
 ブテナフィン塩酸塩, 定量用……………248
 ブテナフィン塩酸塩液……………1135
 ブテナフィン塩酸塩クリーム……………1135
 ブテナフィン塩酸塩スプレー……………1136
 ブドウ酒……………1136
 ブドウ糖……………248, 1138
 ブドウ糖・ペプトン培地, 無菌試験用……………248
 ブドウ糖試液……………248
 ブドウ糖注射液……………1139
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……………248
 ブトロピウム臭化物……………1139
 ブナゾシン塩酸塩……………1140
 ブファリン, 成分含量測定用……………248
 ブファリン, 定量用……………248
 ブフェトロール塩酸塩……………1141
 ブプラノロール塩酸塩……………1141
 ブプレノルフィン塩酸塩……………1142
 ブホルミン塩酸塩……………1143
 ブホルミン塩酸塩, 定量用……………248
 ブホルミン塩酸塩錠……………1144
 ブホルミン塩酸塩腸溶錠……………1144
 フマル酸, 薄層クロマトグラフィー用……………248
 フマル酸クレマスチン……………592
 フマル酸ケトチフェン……………633
 フマル酸ビソプロロール……………1064
 フマル酸ビソプロロール, 定量用……………248
 フマル酸ビソプロロール錠……………1064
 フマル酸フォルモテロール……………1289
 フマル酸ホルモテロール……………1289
 ブメタニド……………1146
 浮遊培養用培地……………249
 (±)-プラエルブトリンA, 薄層クロマトグラフィー用……………249
 フラジオマイシン硫酸塩……………1147
 ブラジキニン……………249
 プラスチック製医薬品容器……………2062
 プラスチック製医薬品容器試験法……………122
 プラステロン硫酸エステルナトリウム……………1148
 プラステロン硫酸エステルナトリウム水和物……………1148
 プラステロン硫酸ナトリウム……………1148
 プラゼバム……………1148
 プラゼバム, 定量用……………249
 プラゼバム錠……………1149
 ブラゾシン塩酸塩……………1150
 プラノプロフェン……………1151
 プラバスタチンナトリウム……………249, 1152
 プラバスタチンナトリウム液……………1153
 プラバスタチンナトリウム細粒……………1154
 プラバスタチンナトリウム錠……………1155
 フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム……………1157
 フラボキサート塩酸塩……………1158
 プリミドン……………1159
 プリリアントグリン……………249
 ふるい……………284
 フルオキシメステロン……………1160
 フルオシノニド……………1161
 フルオシノロンアセトニド……………249, 1161
 フルオレセイン……………249
 フルオレセインナトリウム……………249, 1163
 フルオレセインナトリウム試液……………249

- 9-フルオレニルメチルクロロギ酸……………249
 4-フルオロ安息香酸……………249
 フルオロウラシル……………1163
 1-フルオロ-2,4-ジニトロベンゼン……………249
 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……………283
 7-フルオロ-4-ニトロベンゾ-2-オキサ-1,3-
 ジアゾール……………249
 フルオロメトロン……………1164
 フルコナゾール……………1165
 フルジアゼパム……………1166
 フルシトシン……………1166
 ブルシン……………249
 ブルシン*n*水和物……………249
 ブルシン二水和物……………249
 フルスルチアミン塩酸塩……………1167
 フルタミド……………1168
 ブルーテトラゾリウム……………249
 ブルーテトラゾリウム試液, アルカリ性……………249
 フルトブラゼパム……………1169
 フルトブラゼパム, 定量用……………249
 フルトブラゼパム錠……………1170
 フルドロコルチゾン酢酸エステル……………1171
 フルニトラゼパム……………1172
 フルフェナジエンエナント酸エステル……………1172
 フルフラール……………249
 フルボキサミンマレイン酸塩……………1173
 フルボキサミンマレイン酸塩錠……………1174
 フルラゼパム……………1175
 フルラゼパム, 定量用……………249
 フルラゼパム塩酸塩……………1176
 フルラゼパムカプセル……………1176
 プルラナーゼ……………249
 プルラナーゼ試液……………249
 プルラン……………1177
 フルルビプロフェン……………1178
 プレオマイシン塩酸塩……………1179
 プレオマイシン硫酸塩……………1181
 フレカイニド酢酸塩……………250, 1182
 フレカイニド酢酸塩, 定量用……………250
 フレカイニド酢酸塩錠……………1183
 プレドニゾロン……………250, 1184
 プレドニゾロンコハク酸エステル……………1186
 プレドニゾロン酢酸エステル……………250, 1188
 プレドニゾロン錠……………1185
 プレドニゾロンリン酸エステルナトリウム……………1188
 プレドニゾン……………250
 フロイント完全アジュバント……………250
 プロカインアミド塩酸塩……………250, 1191
 プロカインアミド塩酸塩, 定量用……………250
 プロカインアミド塩酸塩錠……………1192
 プロカインアミド塩酸塩注射液……………1193
 プロカイン塩酸塩……………250, 1190
 プロカイン塩酸塩, 定量用……………250
 プロカイン塩酸塩注射液……………1190
 プロカテロール塩酸塩……………1193
 プロカテロール塩酸塩水和物……………250, 1193
 プロカルバジン塩酸塩……………1194
 プログルミド……………1195
 プロクロルペラジンマレイン酸塩……………1195
 プロクロルペラジンマレイン酸塩錠……………1196
 プロゲステロン……………250, 1197
 プロゲステロン注射液……………1198
 プロスタグランジンA₁……………250
 プロスタグランジンE₁……………364
 プロスタグランジンE₁α-シクロデキストリン
 包接化合物……………367
 プロスタグランジンF_{2a}……………702
 フロセミド……………1198
 フロセミド錠……………1199
 フロセミド注射液……………1200
 プロタミン硫酸塩……………1201
 プロタミン硫酸塩注射液……………1201
 プロチオナミド……………1202
 プロチレリン……………1203
 プロチレリン酒石酸塩……………1203
 プロチレリン酒石酸塩水和物……………1203
 ブロッキング剤……………250
 ブロック緩衝液……………250
 V8プロテアーゼ……………250
 V8プロテアーゼ酵素試液……………250
 プロテイン銀……………1204
 プロテイン銀液……………1204
 プロパフェノン塩酸塩……………1205
 プロパフェノン塩酸塩錠……………1206
 1-プロパノール……………250
 2-プロパノール……………250
n-プロパノール……………250
 プロパノール, イソ……………250
 2-プロパノール, 液体クロマトグラフィー用……………250
 2-プロパノール, ビタミンA定量用……………250
 プロパフェノン塩酸塩, 定量用……………250
 プロパンテリン臭化物……………250, 1207
 プロピオン酸……………250
 プロピオン酸エチル……………251
 プロピオン酸クロバタゾール……………601
 プロピオン酸ジョサマイシン……………251, 727
 プロピオン酸テストステロン……………251, 902
 プロピオン酸テストステロン注射液……………903
 プロピオン酸ベクロメタゾン……………251, 1226
 プロピフェナゾン……………403
 プロピベリン塩酸塩……………1207
 プロピベリン塩酸塩錠……………1208
 プロピルアミン, イソ……………251
 プロピルエーテル, イソ……………251
 プロピルチオウラシル……………1210
 プロピルチオウラシル, 定量用……………251
 プロピルチオウラシル錠……………1210

- プロピレングリコール……………251, 1211
 プロブコール……………1211
 プロブコール細粒……………1212
 プロブコール錠……………1213
 プロプラノロール塩酸塩……………1214
 プロプラノロール塩酸塩, 定量用……………251
 プロプラノロール塩酸塩錠……………1214
 フロプロピオン……………251, 1215
 フロプロピオン, 定量用……………251
 フロプロピオンカプセル……………1216
 プロベネシド……………251, 1217
 プロベネシド錠……………1217
 ブロマゼパム……………1218
 ブロムクレゾールグリーン……………251
 ブロムクレゾールグリーン・塩化メチルロザニリン試液……………251
 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……………251
 ブロムクレゾールグリーン・水酸化ナトリウム試液……………251
 ブロムクレゾールグリーン・メチルレッド試液……………251
 ブロムクレゾールグリーン試液……………251
 ブロムクレゾールパープル……………251
 ブロムクレゾールパープル・水酸化ナトリウム試液……………251
 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……………251
 ブロムクレゾールパープル試液……………251
N-ブロムサクシンイミド……………251
N-ブロムサクシンイミド試液……………251
 ブロムチモールブルー……………251
 ブロムチモールブルー・水酸化ナトリウム試液……………251
 ブロムチモールブルー試液……………251
 ブロムフェノールブルー……………251
 ブロムフェノールブルー・フタル酸水素カリウム試液……………251
 ブロムフェノールブルー試液……………251
 ブロムフェノールブルー試液, pH7.0……………251
 ブロムフェノールブルー試液, 希……………251
 ブロムヘキシジン塩酸塩……………1219
 ブロムワレリル尿素……………251, 1223
 プロメタジン塩酸塩……………1220
 フロモキシセフナトリウム……………1220
 ブロモクリプチンメシル酸塩……………1222
 ブロモクレゾールグリーン……………251
 ブロモクレゾールグリーン……………251
 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……………251
 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……………251
 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……………251
 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……………251
 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……………251
 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……………252
 ブロモクレゾールグリーン・水酸化ナトリウム試液……………251
 ブロモクレゾールグリーン・水酸化ナトリウム試液……………251
 ブロモクレゾールグリーン・メチルレッド試液……………252
 ブロモクレゾールグリーン試液……………251
 ブロモクレゾールグリーン試液……………251
 ブロモクレゾールパープル……………252
 ブロモクレゾールパープル・水酸化ナトリウム試液……………252
 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……………252
 ブロモクレゾールパープル試液……………252
N-ブロモスクシンイミド……………252
N-ブロモスクシンイミド試液……………252
 ブロモチモールブルー……………252
 ブロモチモールブルー・エタノール性
 水酸化ナトリウム試液……………252
 ブロモチモールブルー・水酸化ナトリウム試液……………252
 ブロモチモールブルー試液……………252
 ブロモバレリル尿素……………252, 1223
 ブロモフェノールブルー……………252
 ブロモフェノールブルー・フタル酸水素カリウム試液……………252
 ブロモフェノールブルー試液……………252
 0.05%ブロモフェノールブルー試液……………252
 ブロモフェノールブルー試液, pH7.0……………252
 ブロモフェノールブルー試液, 希……………252
L-プロリン……………252, 1224
 フロログルシノール二水和物……………252
 フロログルシン……………252
 フロログルシン二水和物……………252
 分散錠……………10
 分子量測定用低分子量ヘパリン……………252
 分子量測定用マーカーたん白質……………252
 分子量マーカー, テセロイキン用……………252
 分析法バリデーション……………1974
 粉体の細かさの表示法……………1981
 粉体の粒子密度測定法……………74
 粉体の流動性……………1981
 粉末X線回折測定法……………64
 粉末飴……………1488
 粉末セルロース……………846
 噴霧試液用チモール……………252
 噴霧用塩化2,3,5-トリフェニル-2*H*-テトラブリウム・
 メタノール試液……………252
 噴霧用塩化*p*-ニトロベンゼンジアゾニウム試液……………252
 噴霧用希次硝酸ビスマス・ヨウ化カリウム試液……………252
 噴霧用4-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液……………252
 噴霧用*p*-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液……………252
 噴霧用チモール・硫酸・メタノール試液……………252
 噴霧用ドラーゲンドルフ試液……………252
 噴霧用4-ニトロベンゼンジアゾニウム塩酸塩試液……………252
 噴霧用*p*-ニトロベンゼンジアゾニウム塩酸塩試液……………252
 噴霧用バニリン・硫酸・エタノール試液……………252
 噴霧用4-メトキシベンズアルデヒド・硫酸・酢酸・
 エタノール試液……………252
 分離ゲル, セルモロイキン用……………252

へ

ペオニフロリン, 薄層クロマトグラフィー用252
 ペオノール, 成分含量測定用252
 ペオノール, 定量用253
 ペオノール, 薄層クロマトグラフィー用253
 ペカナマイシン硫酸塩 253, 1225
 ヘキサクロロ白金(IV)酸・ヨウ化カリウム試液253
 ヘキサクロロ白金(IV)酸試液253
 ヘキサクロロ白金(IV)酸六水和物253
 ヘキサシアノ鉄(II)酸カリウム三水和物253
 ヘキサシアノ鉄(II)酸カリウム試液253
 ヘキサシアノ鉄(III)酸カリウム253
 0.05mol/Lヘキサシアノ鉄(III)酸カリウム液141
 0.1mol/Lヘキサシアノ鉄(III)酸カリウム液140
 ヘキサシアノ鉄(III)酸カリウム試液253
 ヘキサシアノ鉄(III)酸カリウム試液, アルカリ性253
 ヘキサシリル化シリカゲル, 液体クロマトグラフィー用283
 ヘキサニトロコバルト(III)酸ナトリウム253
 ヘキサニトロコバルト(III)酸ナトリウム試液253
 ヘキサヒドロキノアンチモン(V)酸カリウム253
 ヘキサヒドロキノアンチモン(V)酸カリウム試液253
 ヘキサヒドロキノアンチモン(V)酸カリウム四水和物253
 ヘキサミン253
 ヘキサメチレンテトラミン253
 ヘキサメチレンテトラミン試液253
 ヘキサン253
n-ヘキサン, 液体クロマトグラフィー用254
n-ヘキサン, 吸収スペクトル用254
 ヘキサン, 液体クロマトグラフィー用253
 ヘキサン, 吸収スペクトル用253
 ヘキサン, 生薬純度試験用253
 1-ヘキサンスルホン酸ナトリウム254
 ベクロメタゾンプロピオン酸エステル 254, 1226
 ベザフィブラート 1227
 ベザフィブラート, 定量用254
 ベザフィブラート徐放錠 1228
 ベシル酸アムロジピン347
 ベシル酸アムロジピン錠348
 ヘスペリジン, 成分含量測定用254
 ヘスペリジン, 定量用254
 ヘスペリジン, 薄層クロマトグラフィー用254
 ベタキソロール塩酸塩 1229
 ベタネコール塩化物 1230
 ベタヒスチンメシル酸塩 254, 1230
 ベタヒスチンメシル酸塩, 定量用254
 ベタヒスチンメシル酸塩錠 1231
 ベタミブロン 1232
 ベタメサゾン 1233
 ベタメサゾン錠 1234
 ベタメタゾン 1233
 ベタメタゾン吉草酸エステル 1235

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 1236
 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 1237
 ベタメタゾンジプロピオン酸エステル 1238
 ベタメタゾン錠 1234
 ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム 1239
 ベチジン塩酸塩 1241
 ベチジン塩酸塩, 定量用254
 ベチジン塩酸塩注射液 1241
 ベニジピン塩酸塩 254, 1242
 ベニジピン塩酸塩, 定量用254
 ベニジピン塩酸塩錠 1243
 ペニシリウム産生ガラクトシダーゼ 526
 ペニシリンGカリウム 1265
 ペニバナ 1488
 ヘパリンカルシウム 1244
 ヘパリンナトリウム 254, 1247
 ヘパリンナトリウム注射液 1249
 ペプシン, 含糖254
 ヘプタン254
 ヘプタン, 液体クロマトグラフィー用254
 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム254
 ペプチド及びたん白質の質量分析2024
 ペプチドマップ法2026
 ペプトン254
 ペプトン, カゼイン製254
 ペプトン, ゼラチン製255
 ペプトン, ダイズ製255
 ペプトン, 肉製255
 ペプロマイシン硫酸塩 1250
 ヘペス緩衝液, pH7.5255
 ベヘン酸メチル255
 ヘマトキシリン255
 ヘマトキシリン試液255
 ベミロラστοカリウム 1252
 ベミロラστοカリウム錠 1253
 ベラドンナエキス 1579
 ベラドンナコン 1578
 ベラドンナ根 1578
 ベラパミル塩酸塩 1254
 ベラパミル塩酸塩, 定量用255
 ベラパミル塩酸塩錠 1254
 ベラプロストナトリウム 255, 1255
 ベラプロストナトリウム, 定量用255
 ベラプロストナトリウム錠 1256
 ヘリウム255
 ベリルアルデヒド, 成分含量測定用255
 ベリルアルデヒド, 定量用255
 ベリルアルデヒド, 薄層クロマトグラフィー用255
 ペルオキシダーゼ255
 ペルオキシダーゼ測定用基質液255
 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255

ペルオキシダーゼ標識抗体原液……………256
 ペルオキシダーゼ標識ブラジキニン……………256
 ペルオキシダーゼ標識ブラジキニン試液……………256
 ペルオキシ二硫酸アンモニウム……………256
 10%ペルオキシ二硫酸アンモニウム試液……………256
 ペルオキシ二硫酸カリウム……………256
 ペルゲニン, 薄層クロマトグラフィー用……………256
 ペルフェナジン……………1257
 ペルフェナジン錠……………1258
 ペルフェナジンマレイン酸塩……………1259
 ペルフェナジンマレイン酸塩, 定量用……………256
 ペルフェナジンマレイン酸塩錠……………1260
 ベルベリン塩化物……………1261
 ベルベリン塩化物水和物……………256, 1261
 ベルベリン塩化物水和物, 薄層クロマトグラフィー用……………256
 ベンザルコニウム塩化物……………256, 1262
 ベンザルコニウム塩化物液……………1262
 ベンザルフタリド……………256
 ベンジルアルコール……………256, 1263
p-ベンジルフエノール……………256
 ベンジルベニシリンカリウム……………256, 1265
 ベンジルベニシリンベンザチン……………256, 1266
 ベンジルベニシリンベンザチン水和物……………256, 1266
 ヘンズ……………1580
 扁豆……………1580
 ベンズアルデヒド……………256
 ベンズ[*a*]アントラセン……………256
 ベンズブロマロン……………1268
 ベンゼトニウム塩化物……………1269
 ベンゼトニウム塩化物, 定量用……………256
 ベンゼトニウム塩化物液……………1269
 ベンセラジド塩酸塩……………1270
 ベンゼン……………256
N- α -ベンゾイル-L-アルギニンエチル塩酸塩……………257
N- α -ベンゾイル-L-アルギニンエチル試液……………257
N- α -ベンゾイル-L-アルギニン-4-
 ニトロアニリド塩酸塩……………257
N- α -ベンゾイル-L-アルギニン-4-
 ニトロアニリド試液……………257
N-ベンゾイル-L-イソロイシル-L-グルタミル
 (γ -OR)-グリシル-L-アルギニル-*p*-
 ニトロアニリド塩酸塩……………257
 ベンゾイルヒパコニン塩酸塩, 定量用……………257
 ベンゾイルメサコニン塩酸塩, 定量用……………257
 ベンゾイルメサコニン塩酸塩,
 薄層クロマトグラフィー用……………258
 ベンゾイン……………258
 ベンゾカイン……………343
p-ベンゾキノン……………258
p-ベンゾキノン試液……………258
 ベンゾ[*a*]ピレン……………258
 ベンゾフェノン……………258
 ペンタエチレンヘキサア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……………283

ペンタシアノアンミン鉄(II)酸ナトリウム n 水和物……………258
 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……………258
 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, 希……………258
 ペンタシアノニトロシル鉄(III)酸ナトリウム試液……………258
 ペンタシアノニトロシル鉄(III)酸ナトリウム二水和物……………258
 ペンタゾシン……………1270
 ペンタン……………258
 1-ペンタンスルホン酸ナトリウム……………259
 ペントキシベリクエン酸塩……………1271
 ペントナイト……………1271
 ペントバルビタールカルシウム……………1272
 ペンプトロール硫酸塩……………1273
 変法チオグリコール酸培地……………259

ホ

ボウイ……………1580
 防已……………1580
 崩壊試験第1液……………259
 崩壊試験第2液……………259
 崩壊試験法……………116
 芳香水剤……………21
 ボウコン……………1580
 茅根……………1580
 ホウ砂……………259, 1274
 ホウ酸……………259, 1274
 ホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液,
 pH9.0……………259
 ホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液,
 pH9.2……………259
 ホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液,
 pH9.6……………259
 ホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液,
 pH10.0……………259
 0.2mol/Lホウ酸・0.2mol/L塩化カリウム試液, 緩衝液用……………259
 ホウ酸・塩化マグネシウム緩衝液, pH9.0……………259
 ホウ酸・水酸化ナトリウム緩衝液, pH8.4……………259
 ホウ酸・メタノール緩衝液……………259
 ホウ酸塩・塩酸緩衝液, pH9.0……………259
 ホウ酸塩pH標準液……………144
 ホウ酸ナトリウム……………259
 ホウ酸ナトリウム, pH測定用……………259
 抱水クロラル……………259, 1274
 抱水クロラル試液……………259
 抱水ヒドラジン……………259
 ホウ素標準液……………144
 ボウフウ……………1581
 防風……………1581
 飽和ヨウ化カリウム試液……………259
 ボクソク……………1581
 樸椒……………1581
 ボグリボース……………1275

ボグリボース, 定量用259
 ボグリボース錠 **1276**
 ホスゲン紙283
 ホスファターゼ, アルカリ性259
 ホスファターゼ試液, アルカリ性259
 ホスフィン酸259
 ホスホマイシンカルシウム **1277**
 ホスホマイシンカルシウム水和物 **1277**
 ホスホマイシンナトリウム **1278**
 保存効力試験法 2044
 ボタンピ **1581**
 牡丹皮 **1581**
 ボタンピ末 **1582**
 牡丹皮末 **1582**
 補中益気湯エキス **1583**
 ポテトエキス259
 ホノキオール259
 ポビドン **1280**
 ポビドンヨード **1281**
 ホマトロピン臭化水素酸塩 260, **1282**
 ホミカ **1586**
 ホミカエキス **1586**
 ホミカエキス散 **1587**
 ホミカチンキ **1587**
 ホモクロルシクリジン塩酸塩 **1282**
 ボランーピリジン錯体260
 ポリアクリル酸メチル, ガスクロマトグラフィー用260
 ポリアミド, カラムクロマトグラフィー用283
 ポリアミド, 薄層クロマトグラフィー用283
 ポリアミド, 薄層クロマトグラフィー用(蛍光剤入り)283
 ポリアルキレングリコール, ガスクロマトグラフィー用260
 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260
 ポリエチレングリコール20M,
 ガスクロマトグラフィー用260
 ポリエチレングリコール400 **1292**
 ポリエチレングリコール400,
 ガスクロマトグラフィー用260
 ポリエチレングリコール600,
 ガスクロマトグラフィー用260
 ポリエチレングリコール1500 **1293**
 ポリエチレングリコール1500,
 ガスクロマトグラフィー用260
 ポリエチレングリコール4000 **1293**
 ポリエチレングリコール6000 **1294**
 ポリエチレングリコール6000,
 ガスクロマトグラフィー用260
 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260
 ポリエチレングリコール20000 **1294**
 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260
 ポリエチレングリコール軟膏 **1295**

ポリエチレングリコール2-ニトロテレフタレート,
 ガスクロマトグラフィー用260
 ポリオキシエチレン(23)ラウリルエーテル260
 ポリオキシエチレン(40)オクチルフェニルエーテル260
 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60260
 ポリオキシエチレンラウリルアルコールエーテル **1374**
 ポリオキシル40モノステアリン酸エステル **745**
 ポリスチレンスルホン酸カルシウム **1283**
 ポリスチレンスルホン酸ナトリウム **1285**
 ポリソルベート20260
 ポリソルベート80 261, **1286**
 ホリナートカルシウム **1286**
 ポリビドン **1280**
 ポリビニルアルコール261
 ポリビニルアルコール I261
 ポリビニルアルコール II261
 ポリビニルアルコール試液261
 ポリビニルピロリドン **1280**
 ポリミキシンB硫酸塩 **1287**
 ポリメチルシロキサン, ガスクロマトグラフィー用261
 ホリン酸カルシウム **1286**
 ホルマジン乳濁原液144
 ホルマリン 261, **1288**
 ホルマリン・硫酸試液261
 ホルマリン試液261
 ホルマリン水 **1288**
 2-ホルミル安息香酸261
 ホルムアミド261
 ホルムアミド, 水分測定用261
 ホルムアルデヒド液261
 ホルムアルデヒド液・硫酸試液261
 ホルムアルデヒド液試液261
 ホルモテロールフマル酸塩 **1289**
 ホルモテロールフマル酸塩水和物 **1289**
 ボレイ **1588**
 牡蛎 **1588**
 ボレイ末 **1588**
 牡蛎末 **1588**
 ポンプスプレー剤 18

マ

マイクロプレート261
 マイクロプレート洗浄用リン酸塩緩衝液261
 マイトマイシンC **1289**
 前処理用アミノプロピルシリル化シリカゲル210, 261
 前処理用オクタデシルシリル化シリカゲル210, 261
 マオウ **1589**
 麻黄 **1589**
 マーカーたん白質, セルモロイキン分子量測定用261
 マーキュロクロム **1291**
 マーキュロクロム液 **1292**
 マグネシア試液262
 マグネシウム262

- マグネシウム標準液, 原子吸光光度用……………144
 マグネシウム標準原液……………144
 マグネシウム粉末……………262
 マグネシウム末……………262
 マグノロール, 成分含量測定用……………262
 マグノロール, 定量用……………262
 マグノロール, 薄層クロマトグラフィー用……………262
 マクリ……………1589
 マクロゴール400……………1292
 マクロゴール600……………262
 マクロゴール1500……………1293
 マクロゴール4000……………1293
 マクロゴール6000……………1294
 マクロゴール20000……………1294
 マクロゴール軟膏……………1295
 マシニン……………1590
 麻子仁……………1590
 麻酔用エーテル……………262, 462
 マニジピン塩酸塩……………1295
 マニジピン塩酸塩錠……………1296
 マプロチリン塩酸塩……………1297
 マラカイトグリーン……………262
 マラカイトグリーンシュウ酸塩……………262
 マルトース……………262, 1298
 マルトース水和物……………262, 1298
 マルトトリオース……………262
 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……………262
 マレイン酸……………262
 マレイン酸イルソグラジン……………262, 421
 マレイン酸イルソグラジン, 定量用……………262
 マレイン酸イルソグラジン細粒……………421
 マレイン酸イルソグラジン錠……………422
 マレイン酸エナラプリル……………262, 467
 マレイン酸エナラプリル錠……………468
 マレイン酸エルゴメトリン……………488
 マレイン酸エルゴメトリン錠……………489
 マレイン酸エルゴメトリン注射液……………490
 マレイン酸クロルフェニラミン……………262, 613
 d-マレイン酸クロルフェニラミン……………617
 マレイン酸クロルフェニラミン散……………614
 マレイン酸クロルフェニラミン錠……………615
 マレイン酸クロルフェニラミン注射液……………616
 マレイン酸チモロール……………888
 マレイン酸トリメプチン……………969
 マレイン酸フルボキサミン……………1173
 マレイン酸フルボキサミン錠……………1174
 マレイン酸プロクロルペラジン……………1195
 マレイン酸プロクロルペラジン錠……………1196
 マレイン酸ペルフェナジン……………1259
 マレイン酸ペルフェナジン, 定量用……………262
 マレイン酸ペルフェナジン錠……………1260
 マレイン酸メチルエルゴメトリン……………1321
 マレイン酸メチルエルゴメトリン, 定量用……………262
 マレイン酸メチルエルゴメトリン錠……………1322
 マレイン酸レボプロマジン……………1430
 マロン酸ジメチル……………262
 D-マンニット……………1299
 D-マンニット注射液……………1300
 D-マンニトール……………262, 1299
 D-マンニトール注射液……………1300
 D-マンノサミン塩酸塩……………262
 D-マンノース……………262
- ミ
- ミオグロビン……………262
 ミグレニン……………1300
 ミクロノマイシン硫酸塩……………1301
 ミコナゾール……………1302
 ミコナゾール硝酸塩……………262, 1302
 水・メタノール標準液……………144
 ミゾリピン……………1303
 ミゾリピン錠……………1304
 ミツロウ……………262, 1305
 ミデカマイシン……………1306
 ミデカマイシン酢酸エステル……………1306
 ミノサイクリン塩酸塩……………262, 1307
 ミノサイクリン塩酸塩錠……………1308
 耳に投与する製剤……………16
 ミョウバン……………1410
 ミョウバン水……………1309
 ミリスチシン, 薄層クロマトグラフィー用……………262
 ミリスチン酸イソプロピル……………263
 ミリスチン酸イソプロピル, 無菌試験用……………263
- ム
- 無アルデヒドエタノール……………263
 無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法……………2046
 無菌試験法……………98
 無菌試験用チオグリコール酸培地Ⅰ……………263
 無菌試験用チオグリコール酸培地Ⅱ……………263
 無菌試験用ブドウ糖・ペプトン培地……………263
 無菌試験用ミリスチン酸イソプロピル……………263
 無コウイ大建中湯エキス……………1542
 無水アミノベンジルペニシリン……………380
 無水亜硫酸ナトリウム……………263, 359
 無水アルコール……………449
 無水アンピシリン……………380
 無水エタノール……………263, 449
 無水エーテル……………263
 無水塩化第二鉄・ピリジン試液……………263
 無水塩化鉄(Ⅲ)・ピリジン試液……………263
 無水カフェイン……………263, 520
 無水クエン酸……………564
 無水コハク酸……………263
 無水酢酸……………263

無水酢酸・ピリジン試液……………263
 無水酢酸ナトリウム……………263
 無水ジエチルエーテル……………263
 無水第二リン酸カルシウム……………1415
 無水炭酸カリウム……………263
 無水炭酸ナトリウム……………263
 無水トリフルオロ酢酸, ガスクロマトグラフィー用……………263
 無水乳糖……………263, 1013
 無水ヒドラジン, アミノ酸分析用……………263
 無水ピリジン……………263
 無水フタル酸……………263
 無水メタノール……………263
 無水硫酸銅……………263
 無水硫酸ナトリウム……………263
 無水リン酸一水素ナトリウム……………263
 無水リン酸一水素ナトリウム, pH測定用……………263
 無水リン酸水素カルシウム……………1415
 無水リン酸水素二ナトリウム……………263
 無水リン酸二水素ナトリウム……………263
 無ヒ素亜鉛……………263
 ムピロシンカルシウム 水和物……………1310
 ムピロシンカルシウム水和物……………1310
 ムピロシンカルシウム軟膏……………1311
 ムレキシド……………263
 ムレキシド・塩化ナトリウム指示薬……………263

メ

メキシレチン塩酸塩……………1312
 メキタジン……………1313
 メグルミン……………264, 1313
 メクロフェノキサート塩酸塩……………1314
 メコバラミン……………1315
 メサコニチン, 純度試験用……………264
 メシル酸ガベキサート……………523
 メシル酸カモスタット……………524
 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……………264
 メシル酸ジヒドロエルゴタミン……………702
 メシル酸ジヒドロエルゴトキシシン……………704
 メシル酸デフェロキサミン……………914
 メシル酸ドキサゾシン……………929
 メシル酸ドキサゾシン錠……………929
 メシル酸ナファモスタット……………988
 メシル酸プロモクリプテン……………1222
 メシル酸ベタヒスチン……………264, 1230
 メシル酸ベタヒスチン, 定量用……………264
 メシル酸ベタヒスチン錠……………1231
 メストラノール……………1316
 メタクレゾールパープル……………264
 メタクレゾールパープル試液……………264
 メタサイクリン塩酸塩……………264
 メタ重亜硫酸ナトリウム……………264, 1101
 メタ重亜硫酸ナトリウム試液……………264

メダゼパム……………1316
 メタニルイエロー……………264
 メタニルイエロー試液……………264
 メタノール……………264
 メタノール, 液体クロマトグラフィー用……………264
 メタノール, 水分測定用……………264
 メタノール, 精製……………264
 メタノール, 無水……………264
 メタノール試験法……………35
 メタノール標準液……………144
 メタノール不含エタノール……………264
 メタノール不含エタノール(95)……………264
 メタリン酸……………264
 メタリン酸・酢酸試液……………265
 メタンスルホン酸……………265
 メタンスルホン酸カリウム……………265
 メタンスルホン酸試液……………265
 メタンスルホン酸試液, 0.1mol/L……………265
 メタンフェタミン塩酸塩……………1317
 メチオニン……………265
 L-メチオニン……………265, 1318
 メチ克蘭……………1318
 メチラボン……………1319
 2-メチルアミノピリジン……………265
 2-メチルアミノピリジン, 水分測定用……………265
 4-メチルアミノフェノール硫酸塩……………265
 4-メチルアミノフェノール硫酸塩試液……………265
 メチルイエロー……………265
 メチルイエロー試液……………265
 メチルイソブチルケトン……………265
 メチルエチルケトン……………265
 dl-メチルエフェドリン塩酸塩……………265, 1320
 dl-メチルエフェドリン塩酸塩, 定量用……………265
 dl-メチルエフェドリン塩酸塩散10%……………1321
 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩……………1321
 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩, 定量用……………265
 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩錠……………1322
 メチルエロー……………265
 メチルエロー試液……………265
 メチルオレンジ……………265
 メチルオレンジ・キシレンシアノールFF試液……………265
 メチルオレンジ・ホウ酸試液……………265
 メチルオレンジ試液……………265
 メチルクロルフェニルイソキサゾリル
 ペニシリンナトリウム……………593
 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……………679
 メチルジゴキシシン……………1323
 メチルシリコーンポリマー, ガスクロマトグラフィー用……………265
 メチルセルロース……………1324
 メチルセロソルブ……………265
 メチルチモールブルー……………265
 メチルチモールブルー・塩化ナトリウム指示薬……………265
 メチルチモールブルー・硝酸カリウム指示薬……………265

- メチルテストステロン……………265, **1326**
 メチルテストステロン錠……………**1326**
 1-メチル-1*H*-テトラゾール-5-
 チオラートナトリウム……………265
 1-メチル-1*H*-テトラゾール-5-
 チオラートナトリウム二水和物……………265
 1-メチル-1*H*-テトラゾール-5-チオール……………265
 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……………266
 メチルドパ……………266, **1327**
 メチルドパ, 定量用……………266
 メチルドパ錠……………**1328**
 メチルドパ水和物……………266, **1327**
 メチルドパ水和物, 定量用……………266
 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……………266
N-メチルピロリジン……………266
 3-メチル-1-フェニル-5-ピラゾロン……………266
 3-メチル-1-プタノール……………266
 メチルプレドニゾン……………266, **1329**
 メチルプレドニゾンコハク酸エステル……………**1330**
 2-メチル-1-プロパノール……………266
 メチルペナクチジウム臭化物……………**1331**
 D-(+)- α -メチルベンジルアミン……………266
 4-メチル-2-ペンタノン……………266
 4-メチルペンタン-2-オール……………266
 3-*O*-メチルメチルドパ, 薄層クロマトグラフィー用……………266
 メチル硫酸ネオスチグミン……………**1017**
 メチル硫酸ネオスチグミン注射液……………**1018**
 メチルレッド……………266
 メチルレッド・メチレンブルー試液……………266
 メチルレッド試液……………266
 メチルレッド試液, 希……………266
 メチルレッド試液, 酸又はアルカリ試験用……………266
 メチルロザニリン塩化物……………**1331**
N,N'-メチレンビスアクリルアミド……………267
 メチレンブルー……………267
 メチレンブルー・硫酸・リン酸二水素ナトリウム試液……………267
 メチレンブルー試液……………267
 滅菌精製水……………267, **737**
 滅菌精製水(容器入り)……………**737**
 滅菌法及び無菌操作法……………128
 メテノロンエナント酸エステル……………267, **1332**
 メテノロンエナント酸エステル, 定量用……………267
 メテノロンエナント酸エステル注射液……………**1332**
 メテノロン酢酸エステル……………**1333**
 メトキサレン……………**1334**
 2-メトキシエタノール……………267
 (*E*)-2-メトキシシナナムアルデヒド,
 薄層クロマトグラフィー用……………267
 1-メトキシ-2-プロパノール……………267
 4-メトキシベンズアルデヒド……………267
 4-メトキシベンズアルデヒド・酢酸試液……………267
 4-メトキシベンズアルデヒド・硫酸・酢酸・
 エタノール試液, 噴霧用……………267
 4-メトキシベンズアルデヒド・硫酸試液……………267
 2-メトキシ-4-メチルフェノール……………267
 メトクロプラミド……………**1334**
 メトクロプラミド, 定量用……………268
 メトクロプラミド錠……………**1335**
 メトトレキサート……………268, **1336**
 メトトレキサートカプセル……………**1336**
 メトプロロール酒石酸塩……………**1337**
 メトプロロール酒石酸塩, 定量用……………268
 メトプロロール酒石酸塩錠……………**1338**
 メトホルミン塩酸塩……………**1339**
 メトホルミン塩酸塩, 定量用……………268
 メトホルミン塩酸塩錠……………**1340**
 メトロニダゾール……………268, **1340**
 メトロニダゾール, 定量用……………268
 メトロニダゾール錠……………**1341**
 メナテトレノン……………**1342**
 目に投与する製剤……………15
 メピチオスタン……………**1343**
 メピバカイン塩酸塩……………**1344**
 メピバカイン塩酸塩, 定量用……………268
 メピバカイン塩酸塩注射液……………**1345**
 メピリゾール……………**473**
 メフェナム酸……………**1345**
 メフルシド……………**1346**
 メフルシド, 定量用……………268
 メフルシド錠……………**1347**
 メフロキン塩酸塩……………268, **1347**
 メベンゾラート臭化物……………**1348**
 メベンダゾール……………268
 2-メルカプトエタノール……………268
 メルカプトエタンスルホン酸……………268
 メルカプト酢酸……………268
 メルカプトプリン……………268, **1349**
 メルカプトプリン水和物……………268, **1349**
 メルファラン……………**1350**
 メルプロミン……………**1291**
 メルプロミン液……………**1292**
 メロペネム 三水和物……………**1350**
 メロペネム水和物……………**1350**
 綿実油……………268
 メントール……………269
 dl-メントール……………**1352**
 l-メントール……………**1352**
 l-メントール, 定量用……………269
- モ
- モクレオソート……………**588**
 モクツウ……………**1590**
 木通……………**1590**
 モサブリドクエン酸塩散……………**1354**

モサプリドクエン酸塩錠	1355
モサプリドクエン酸塩水和物	1353
モサプリドクエン酸塩水和物, 定量用	269
モッコウ	1590
木香	1590
没食子酸	269
没食子酸一水和物	269
モノエタノールアミン	269
モノステアリン酸アルミニウム	1356
モノステアリン酸グリセリン	1357
モヒアト注射液	1360
モリブデン酸アンモニウム	269
モリブデン酸アンモニウム・硫酸試液	269
モリブデン酸アンモニウム試液	269
モリブデン酸ナトリウム	269
モリブデン(VI)酸二ナトリウム二水和物	269
モルヒネ・アトロピン注射液	1360
モルヒネ塩酸塩	1357
モルヒネ塩酸塩錠	1358
モルヒネ塩酸塩水和物	269, 1357
モルヒネ塩酸塩水和物, 定量用	269
モルヒネ塩酸塩注射液	1359
3-(<i>N</i> -モルホリノ)プロパンスルホン酸	269
3-(<i>N</i> -モルホリノ)プロパンスルホン酸緩衝液, 0.02mol/L, pH7.0	269
3-(<i>N</i> -モルホリノ)プロパンスルホン酸緩衝液, 0.02mol/L, pH8.0	269
3-(<i>N</i> -モルホリノ)プロパンスルホン酸緩衝液, 0.1mol/L, pH7.0	269

ヤ

ヤギ抗大腸菌由来たん白質抗体	269
ヤギ抗大腸菌由来たん白質抗体試液	269
焼ミョウバン	1410
ヤクチ	1591
益智	1591
ヤクモソウ	1591
益母草	1591
薬用石ケン	1361
薬用炭	1361
ヤシ油	1362
椰子油	1362

ユ

有機体炭素試験法	68
ユウタン	1591
熊胆	1591
融点測定法	69
誘導結合プラズマ発光分光分析法	1976
輸液剤	14
輸液用ゴム栓試験法	127
ユーカリ油	1362

輸血用クエン酸ナトリウム注射液	566
油脂試験法	35
ユビキノン-9	269
ユビデカレノン	1363

ヨ

ヨウ化亜鉛デンブンプン紙	283
ヨウ化亜鉛デンブンプン試液	269
溶解アセチレン	269
溶解錠	10
ヨウ化イソプロピル, 定量用	269
ヨウ化エコチオパート	442
ヨウ化エコチオフェイト	442
ヨウ化エチル	270
ヨウ化オキサビウム	497
ヨウ化カリウム	270, 1363
ヨウ化カリウム, 定量用	270
ヨウ化カリウム・硫酸亜鉛試液	270
ヨウ化カリウム試液	270
ヨウ化カリウム試液, 濃	270
ヨウ化カリウム試液, 飽和	270
ヨウ化カリウムデンブンプン紙	283
ヨウ化カリウムデンブンプン試液	270
ヨウ化水素酸	270
ヨウ化ナトリウム	1364
ヨウ化ナトリウム(¹²³ I)カプセル	1365
ヨウ化ナトリウム(¹³¹ I)液	1365
ヨウ化ナトリウム(¹³¹ I)カプセル	1365
ヨウ化ビスマスカリウム試液	270
ヨウ化人血清アルブミン(¹³¹ I)注射液	1365
ヨウ化ヒプル酸ナトリウム(¹³¹ I)注射液	1365
ヨウ化メチル	270
ヨウ化メチル, 定量用	270
陽極液A, 水分測定用	270
葉酸	270, 1365
葉酸錠	1366
葉酸注射液	1367
溶出試験第1液	270
溶出試験第2液	270
溶出試験法	117
溶性デンブンプン	270
溶性デンブンプン試液	270
ヨウ素	270, 1367
ヨウ素, 定量用	270
ヨウ素・デンブンプン試液	270
0.002mol/Lヨウ素液	141
0.005mol/Lヨウ素液	141
0.01mol/Lヨウ素液	141
0.05mol/Lヨウ素液	141
ヨウ素酸カリウム	270
ヨウ素酸カリウム(標準試薬)	270
0.05mol/Lヨウ素酸カリウム液	141
1/60 mol/Lヨウ素酸カリウム液	141

1/1200 mol/Lヨウ素酸カリウム液	141
ヨウ素酸カリウムデンブレン紙	283
ヨウ素試液	270
ヨウ素試液, 0.0002mol/L	270
ヨウ素試液, 0.5mol/L	270
ヨウ素試液, 希	270
容量分析用標準液	132
容量分析用硫酸亜鉛	270
ヨクイニン	1592
薏苡仁	1592
ヨクイニン末	1592
薏苡仁末	1592
ヨーダミド	1368
ヨーダミドナトリウムメグルミン注射液	1368
ヨード・サリチル酸・フェノール精	1372
5-ヨードウラシル, 液体クロマトグラフィー用	270
ヨードエタン	270
ヨードチンキ	1369
ヨードホルム	1373
ヨードメタン	270
ヨードメタン, 定量用	270
四塩化炭素	192
4級アルキルアミノ化スチレン-ジビニルベンゼン 共重合体, 液体クロマトグラフィー用	280
四シュウ酸カリウム, pH測定用	271
四フッ化エチレンポリマー, ガスクロマトグラフィー用	283
四ホウ酸ナトリウム・塩化カルシウム緩衝液, pH8.0	271
四ホウ酸ナトリウム・硫酸試液	271
四ホウ酸ナトリウム十水和物	271
四ホウ酸ナトリウム十水和物, pH測定用	271

ラ

ライセート試液	271
ライセート試薬	271
ライネッケ塩	271
ライネッケ塩一水和物	271
ライネッケ塩試液	271
ラウリル硫酸ナトリウム	271, 1374
0.01mol/Lラウリル硫酸ナトリウム液	141
ラウリル硫酸ナトリウム試液	271
ラウリル硫酸ナトリウム試液, 0.2%	271
ラウロマクロゴール	271, 1374
酪酸ヒドロコルチゾン	1079
酪酸リボフラビン	1406
ラクツロース	1375
α-ラクトアルブミン	271
β-ラクトグロブリン	271
ラクトビオン酸	271
ラクトビオン酸エリスロマイシン	484
ラタモキシセフナトリウム	1375
ラッカセイ油	271, 1377
落花生油	1377
ラナトシドC	1377

ラナトシドC錠	1378
ラニチジン塩酸塩	1379
ラニチジンジアミン	271
ラニーニッケル, 触媒用	271
ラベタロール塩酸塩	271, 1381
ラベタロール塩酸塩, 定量用	271
ラベタロール塩酸塩錠	1382
ラベプラゾールナトリウム	1383
L-ラムノース一水和物	271
LAI試液	271
LAI試薬	271
ランタン-アリザリンコンプレキソン試液	271

リ

リオチロニンナトリウム	271, 1384
リオチロニンナトリウム, 薄層クロマトグラフィー用	271
リオチロニンナトリウム錠	1385
力価測定用培地, テセロイキン用	272
リクイリチン, 薄層クロマトグラフィー用	272
(Z)-リグスチリド, 薄層クロマトグラフィー用	272
リシノブリン	272, 1386
リシノブリン, 定量用	272
リシノブリン錠	1387
リシノブリン水和物	272, 1386
リシノブリン水和物, 定量用	272
リジレンドペプチダーゼ	272
L-リシン塩酸塩	272, 1388
L-リジン塩酸塩	272, 1388
L-リシン酢酸塩	1389
L-リジン酢酸塩	1389
リスペリドン	1390
リスペリドン, 定量用	272
リスペリドン細粒	1391
リスペリドン錠	1392
リスペリドン内服液	1393
リセドロン酸ナトリウム錠	1396
リセドロン酸ナトリウム水和物	1394
リゾチーム塩酸塩	1397
リゾチーム塩酸塩用基質試液	272
六君子湯エキス	1592
リドカイン	1398
リドカイン, 定量用	272
リドカイン注射液	1398
リトコル酸, 薄層クロマトグラフィー用	272
リトドリン塩酸塩	272, 1399
リトドリン塩酸塩錠	1400
リトマス紙, 青色	283
リトマス紙, 赤色	283
リニメント剤	18
リファンピシン	1401
リファンピシンカプセル	1402
リボスタマイシン硫酸塩	1404

- リボフラビン 272, 1405
 リボフラビン散 1405
 リボフラビン酪酸エステル 1406
 リボフラビンリン酸エステルナトリウム 272, 1407
 リボフラビンリン酸エステルナトリウム注射液 1408
 リマプロスト アルファデクス 1408
 リマプロストアルファデクス 1408
 リモナーゼ剤 11
 リモニン, 薄層クロマトグラフィー用 272
 リモネン 272
 流エキス剤 21
 硫化アンモニウム試液 272
 硫化水素 272
 硫化水素試液 272
 硫化鉄 272
 硫化鉄(II) 272
 硫化ナトリウム 273
 硫化ナトリウム九水和物 273
 硫化ナトリウム試液 273
 リュウガンニク 1594
 竜眼肉 1594
 リュウコツ 1594
 竜骨 1594
 リュウコツ末 1595
 竜骨末 1595
 硫酸 273
 0.0005mol/L硫酸 142
 0.005mol/L硫酸 142
 0.01mol/L硫酸 142
 0.025mol/L硫酸 142
 0.05mol/L硫酸 142
 0.1mol/L硫酸 142
 0.25mol/L硫酸 141
 0.5mol/L硫酸 141
 硫酸, 希 273
 硫酸, 精製 273
 硫酸, 発煙 273
 硫酸, 硫酸呈色物用 273
 硫酸・エタノール試液 273
 硫酸・水酸化ナトリウム試液 273
 硫酸・ヘキサン・メタノール試液 273
 硫酸・メタノール試液 273
 硫酸・メタノール試液, 0.05mol/L 273
 硫酸・リン酸二水素ナトリウム試液 273
 硫酸亜鉛 273, 1409
 硫酸亜鉛, 容量分析用 273
 0.02mol/L硫酸亜鉛液 142
 0.1mol/L硫酸亜鉛液 142
 硫酸亜鉛試液 273
 硫酸亜鉛水和物 1409
 硫酸亜鉛点眼液 1410
 硫酸亜鉛七水和物 273
 硫酸アトロピン 273, 324
 硫酸アトロピン, 定量用 273
 硫酸アトロピン, 薄層クロマトグラフィー用 273
 硫酸アトロピン注射液 325
 硫酸アミカシン 338
 硫酸アミカシン注射液 339
 硫酸4-アミノ-N,N-ジエチルアニリン 273
 硫酸4-アミノ-N,N-ジエチルアニリン試液 273
 硫酸アルベカシン 368
 硫酸アルベカシン注射液 370
 硫酸アルミニウムカリウム 273, 1410
 硫酸アルミニウムカリウム水和物 1410
 硫酸アンモニウム 273
 硫酸アンモニウム緩衝液 273
 0.02mol/L硫酸アンモニウム鉄(II)液 142
 0.1mol/L硫酸アンモニウム鉄(II)液 142
 硫酸アンモニウム鉄(II)六水和物 273
 0.1mol/L硫酸アンモニウム鉄(III)液 142
 硫酸アンモニウム鉄(III)試液 273
 硫酸アンモニウム鉄(III)試液, 希 273
 硫酸アンモニウム鉄(III)試液, 酸性 273
 硫酸アンモニウム鉄(III)十二水和物 273
 硫酸イセパマイシン 395
 硫酸イセパマイシン注射液 396
 硫酸塩試験法 37
 硫酸エンピオマイシン 495
 硫酸オルシプレナリン 513
 硫酸カナマイシン 273, 520
 硫酸カリウム 273, 1411
 硫酸カリウムアルミニウム十二水和物 273
 硫酸カリウム試液 273
 硫酸キニジン 273, 556
 硫酸キニーネ 273, 559
 硫酸グアナチジン 563
 硫酸ゲンタマイシン 636
 硫酸ゲンタマイシン点眼液 638
 硫酸コリスチン 646
 硫酸サルブタモール 661
 硫酸試液 273
 硫酸試液, 0.05mol/L 273
 硫酸試液, 0.25mol/L 273
 硫酸試液, 0.5mol/L 273
 硫酸試液, 1mol/L 273
 硫酸試液, 2mol/L 273
 硫酸試液, 5mol/L 273
 硫酸ジベカシン 273, 714
 硫酸ジベカシン点眼液 714
 硫酸水素カリウム 273
 硫酸水素テトラブチルアンモニウム 273
 硫酸ストレプトマイシン 746
 硫酸セフピロム 824
 硫酸セリウム(IV)四水和物 273
 硫酸第一鉄 273
 硫酸第一鉄アンモニウム 273
 0.02mol/L硫酸第一鉄アンモニウム液 142
 0.1mol/L硫酸第一鉄アンモニウム液 142

- 硫酸第一鉄試液……………273
 硫酸第二セリウムアンモニウム……………273
 硫酸第二セリウムアンモニウム・リン酸試液……………273
 0.01mol/L硫酸第二セリウムアンモニウム液……………142
 0.1mol/L硫酸第二セリウムアンモニウム液……………142
 硫酸第二セリウムアンモニウム試液……………273
 硫酸第二鉄……………274
 硫酸第二鉄アンモニウム……………274
 0.1mol/L硫酸第二鉄アンモニウム液……………142
 硫酸第二鉄アンモニウム試液……………274
 硫酸第二鉄アンモニウム試液, 希……………274
 硫酸第二鉄試液……………274
 硫酸呈色物試験法……………37
 硫酸呈色物用硫酸……………274
 硫酸鉄……………1411
 硫酸鉄(II)試液……………274
 硫酸鉄(II)七水和物……………274
 硫酸鉄(III)試液……………274
 硫酸鉄(III)*n*水和物……………274
 硫酸鉄水和物……………1411
 硫酸テルブタリン……………922
 硫酸銅……………274
 硫酸銅(II)……………274
 硫酸銅, 無水……………274
 硫酸銅・ピリジン試液……………274
 硫酸銅(II)・ピリジン試液……………274
 硫酸銅(II)五水和物……………274
 硫酸銅試液……………274
 硫酸銅(II)試液……………274
 硫酸銅試液, アルカリ性……………274
 硫酸銅(II)試液, アルカリ性……………274
 硫酸銅の色の比較原液……………145
 硫酸銅(II)の色の比較原液……………145
 硫酸ナトリウム……………274
 硫酸ナトリウム, 無水……………274
 硫酸ナトリウム十水和物……………274
 硫酸ニッケル(II)アンモニウム六水和物……………274
 硫酸ニッケルアンモニウム……………274
 硫酸ネオマイシン……………1147
 硫酸パメタン……………274, 1035
 硫酸バリウム……………1412
 硫酸ヒドラジニウム……………274
 硫酸ヒドラジニウム試液……………274
 硫酸ヒドラジン……………274
 硫酸ピンクリスチン……………274, 1104
 硫酸ビンブラスチン……………274, 1106
 硫酸フラジオマイシン……………1147
 硫酸プレオマイシン……………1181
 硫酸プロタミン……………1201
 硫酸プロタミン注射液……………1201
 硫酸ベカナマイシン……………274, 1225
 硫酸ペプロマイシン……………1250
 硫酸ペンプトロール……………1273
 硫酸ポリミキシンB……………1287
 硫酸マグネシウム……………274, 1412
 硫酸マグネシウム試液……………274
 硫酸マグネシウム水……………1413
 硫酸マグネシウム水和物……………1412
 硫酸マグネシウム注射液……………1413
 硫酸マグネシウム七水和物……………274
 硫酸マイクロマイシン……………1301
 硫酸4-メチルアミノフェノール……………274
 硫酸*p*-メチルアミノフェノール……………274
 硫酸4-メチルアミノフェノール試液……………274
 硫酸*p*-メチルアミノフェノール試液……………274
 硫酸四アンモニウムセリウム(IV)・リン酸試液……………274
 0.01mol/L硫酸四アンモニウムセリウム(IV)液……………143
 0.1mol/L硫酸四アンモニウムセリウム(IV)液……………143
 硫酸四アンモニウムセリウム(IV)試液……………274
 硫酸四アンモニウムセリウム(IV)二水和物……………274
 硫酸リチウム……………274
 硫酸リチウム一水和物……………274
 硫酸リボスタマイシン……………1404
 粒子密度測定用校正球……………284
 リュウタン……………1595
 竜胆……………1595
 リュウタン末……………1596
 竜胆末……………1596
 流動パラフィン……………274, 1039
 粒度測定法……………75
 リョウキョウ……………1596
 良姜……………1596
 荅桂朮湯エキス……………1596
 両性担体液, pH3~10用……………274
 両性担体液, pH6~9用……………274
 両性担体液, pH8~10.5用……………274
 リンゲル液……………1413
 リンゴ酸クレボプリド……………591
 リンコフィリン, 成分含量測定用……………274
 リンコフィリン, 定量用……………274
 リンコフィリン, 薄層クロマトグラフィー用……………275
 リンコマイシン塩酸塩……………1414
 リンコマイシン塩酸塩水和物……………1414
 リンコマイシン塩酸塩注射液……………1415
 リン酸……………275
 リン酸・酢酸・ホウ酸緩衝液, pH2.0……………275
 リン酸・硫酸ナトリウム緩衝液, pH2.3……………275
 リン酸一水素カリウム……………275
 リン酸一水素カリウム・クエン酸緩衝液, pH5.3……………275
 リン酸一水素カリウム試液, 1mol/L, 緩衝液用……………275
 リン酸一水素ナトリウム……………275
 リン酸一水素ナトリウム, 無水……………275
 リン酸一水素ナトリウム, 無水, pH測定用……………275
 リン酸一水素ナトリウム・クエン酸塩緩衝液, pH5.4……………275
 リン酸一水素ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH4.5……………275
 リン酸一水素ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH6.0……………275
 リン酸一水素ナトリウム試液……………275
 リン酸一水素ナトリウム試液, 0.05mol/L……………275

- リン酸一水素ナトリウム試液, 0.5mol/L275
- リン酸塩pH標準液144
- リン酸塩緩衝液, 0.01mol/L, pH6.8275
- リン酸塩緩衝液, 0.02mol/L, pH3.0275
- リン酸塩緩衝液, 0.02mol/L, pH3.5275
- リン酸塩緩衝液, 0.02mol/L, pH8.0275
- リン酸塩緩衝液, 0.03mol/L, pH7.5275
- リン酸塩緩衝液, 0.05mol/L, pH3.5275
- リン酸塩緩衝液, 0.05mol/L, pH6.0275
- リン酸塩緩衝液, 0.05mol/L, pH7.0275
- リン酸塩緩衝液, 0.1mol/L, pH4.5276
- リン酸塩緩衝液, 0.1mol/L, pH5.3276
- リン酸塩緩衝液, 0.1mol/L, pH6.8276
- リン酸塩緩衝液, 0.1mol/L, pH7.0276
- リン酸塩緩衝液, 0.1mol/L, pH8.0276
- リン酸塩緩衝液, 0.1mol/L, pH8.0, 抗生物質用276
- リン酸塩緩衝液, 0.2mol/L, pH10.5276
- リン酸塩緩衝液, 1/15mol/L, pH5.6276
- リン酸塩緩衝液, pH3.0276
- リン酸塩緩衝液, pH3.1276
- リン酸塩緩衝液, pH5.9276
- リン酸塩緩衝液, pH6.0276
- リン酸塩緩衝液, pH6.2276
- リン酸塩緩衝液, pH6.5276
- リン酸塩緩衝液, pH6.5, 抗生物質用276
- リン酸塩緩衝液, pH6.8276
- リン酸塩緩衝液, pH7.0276
- リン酸塩緩衝液, pH7.2276
- リン酸塩緩衝液, pH7.4276
- リン酸塩緩衝液, pH8.0276
- リン酸塩緩衝液, pH12276
- リン酸塩緩衝液, サイコ成分含量測定用275
- リン酸塩緩衝液, サイコ定量用275
- リン酸塩緩衝液, パンクレアチン用275
- リン酸塩緩衝液, プシ用275
- リン酸塩緩衝液, マイクロプレート洗浄用275
- リン酸塩緩衝液・塩化ナトリウム試液, 0.01mol/L,
pH7.4276
- リン酸塩緩衝液塩化ナトリウム試液276
- リン酸塩試液276
- リン酸クリンダマイシン583
- リン酸クリンダマイシン注射液584
- リン酸コデイン640
- リン酸コデイン, 定量用276
- リン酸コデイン散1%641
- リン酸コデイン散10%642
- リン酸コデイン錠642
- リン酸三ナトリウム十二水合物276
- リン酸ジヒドロコデイン705
- リン酸ジヒドロコデイン, 定量用276
- リン酸ジヒドロコデイン散1%706
- リン酸ジヒドロコデイン散10%706
- リン酸ジメモルファン717
- リン酸水素アンモニウムナトリウム276
- リン酸水素アンモニウムナトリウム四水和物276
- リン酸水素カルシウム1416
- リン酸水素カルシウム水和物1416
- リン酸水素ナトリウム1416
- リン酸水素ナトリウム水和物1416
- リン酸水素二アンモニウム276
- リン酸水素二カリウム276
- リン酸水素二カリウム・クエン酸緩衝液, pH5.3276
- リン酸水素二カリウム試液, 1mol/L, 緩衝液用276
- リン酸水素二ナトリウム, pH測定用276
- リン酸水素二ナトリウム, 無水276
- リン酸水素二ナトリウム・クエン酸塩緩衝液, pH3.0277
- リン酸水素二ナトリウム・クエン酸塩緩衝液, pH5.4277
- リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液,
0.05mol/L, pH6.0277
- リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH3.0277
- リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH4.5277
- リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH5.0277
- リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH5.4277
- リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH6.0277
- リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH7.2277
- リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH7.5277
- リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液,
ペニシリウム由来β-ガラクトシダーゼ用, pH4.5277
- リン酸水素二ナトリウム試液277
- リン酸水素二ナトリウム試液, 0.05mol/L277
- リン酸水素二ナトリウム試液, 0.5mol/L277
- リン酸水素二ナトリウム十二水合物277
- リン酸テトラブチルアンモニウム277
- リン酸トリクロルエチルナトリウム957
- リン酸トリクロルエチルナトリウムシロップ958
- リン酸トリス(4-*t*-ブチルフェニル)277
- リン酸ナトリウム277, 1416
- リン酸ナトリウム緩衝液, 0.1mol/L, pH7.0277
- リン酸ナトリウム試液277
- リン酸二水素アンモニウム277
- リン酸二水素アンモニウム試液, 0.02mol/L277
- リン酸二水素カリウム277
- リン酸二水素カリウム, pH測定用277
- リン酸二水素カリウム試液, 0.01mol/L, pH4.0277
- リン酸二水素カリウム試液, 0.02mol/L277
- リン酸二水素カリウム試液, 0.05mol/L277
- リン酸二水素カリウム試液, 0.05mol/L, pH3.0277
- リン酸二水素カリウム試液, 0.05mol/L, pH4.7277
- リン酸二水素カリウム試液, 0.1mol/L277
- リン酸二水素カリウム試液, 0.1mol/L, pH2.0277
- リン酸二水素カリウム試液, 0.2mol/L277
- リン酸二水素カリウム試液, 0.2mol/L, 緩衝液用277
- リン酸二水素カリウム試液, 0.25mol/L, pH3.5277
- リン酸二水素カリウム試液, 0.33mol/L277
- リン酸二水素カルシウム1417
- リン酸二水素カルシウム水和物1417
- リン酸二水素ナトリウム277
- リン酸二水素ナトリウム, 無水277

リン酸二水素ナトリウム試液, 0.05mol/L	277
リン酸二水素ナトリウム試液, 0.05mol/L, pH2.6	278
リン酸二水素ナトリウム試液, 0.05mol/L, pH3.0	278
リン酸二水素ナトリウム試液, 0.1mol/L	278
リン酸二水素ナトリウム試液, 0.1mol/L, pH3.0	278
リン酸二水素ナトリウム試液, 2mol/L	278
リン酸二水素ナトリウム試液, pH2.2	278
リン酸二水素ナトリウム試液, pH2.5	278
リン酸二水素ナトリウム水和物	277
リン酸ヒドロコデイン	705
リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム	1079
リン酸ピペラジン	1089
リン酸ピペラジン錠	1090
リン酸標準液	144
リン酸ブレドニゾロンナトリウム	1188
リン酸ベタメタゾンナトリウム	1239
リン酸リボフラビン	1407
リン酸リボフラビン注射液	1408
リン酸リボフラビンナトリウム	278, 1407
リン酸リボフラビンナトリウム注射液	1408
リントングステン酸	278
リントングステン酸試液	278
リントングステン酸n水和物	278
リンモリブデン酸	278
リンモリブデン酸n水和物	278

ル

ルテオリン, 薄層クロマトグラフィー用	278
---------------------	-----

レ

レイン, 薄層クロマトグラフィー用	278
レーザー回折法による粒子径測定法	1984
レザズリン	278
レジブフォゲニン, 成分含量測定用	278
レジブフォゲニン, 定量用	278
レジブフォゲニン, 薄層クロマトグラフィー用	278
レセルピン	1418
レセルピン散	1419
レセルピン散0.1%	1419
レセルピン錠	1419
レセルピン注射液	1420
レソルシノール	279
レソルシノール・硫酸試液	279
レソルシノール試液	279
レゾルシン	279
レゾルシン試液	279
レゾルシン硫酸試液	279
レチノール酢酸エステル	1420
レチノールパルミチン酸エステル	1421
レナンピシリン塩酸塩	1421
レバミピド	1423
レバミピド, 定量用	279

レバミピド錠	1424
レバロルフアン酒石酸塩	1425
レバロルフアン酒石酸塩, 定量用	279
レバロルフアン酒石酸塩注射液	1426
レボチロキシシンナトリウム	279, 1427
レボチロキシシンナトリウム, 薄層クロマトグラフィー用	279
レボチロキシシンナトリウム錠	1427
レボチロキシシンナトリウム水和物	279, 1427
レボチロキシシンナトリウム水和物, 薄層クロマトグラフィー用	279
レボドバ	1428
レボフロキサシン	1429
レボフロキサシン水和物	1429
レボメプロマジンマレイン酸塩	1430
レンギョウ	1598
連翹	1598
レンニク	1598
蓮肉	1598

ロ

ロイコポリンカルシウム	1286
ロイコマイシン	551
ロイコマイシン酢酸エステル	552
ロイコマイシン酒石酸塩	553
L-ロイシン	279, 1431
L-ロイシン, 定量用	279
ロカイ	1447
ロカイ末	1448
ロガニン, 成分含量測定用	279
ロガニン, 定量用	279
ロガニン, 薄層クロマトグラフィー用	279
ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩	279, 1431
ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩徐放カプセル	1432
ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩徐放錠	1433
ロキシスロマイシン	1435
ロキソプロフェンナトリウム	1436
ロキソプロフェンナトリウム水和物	1436
ロキタマイシン	1437
ロキタマイシン錠	1438
ロサルタンカリウム	1439
ろ紙	283
ろ紙, 定量分析用	283
ろ紙, ろ過フィルター, 試験紙, るつぼ等	283
ローション剤	18
ロジン	1599
ローズベンガル	279
ローズベンガル試液	279
ロスマリン酸, 成分含量測定用	279
ロスマリン酸, 定量用	279
ロスマリン酸, 薄層クロマトグラフィー用	279
ロック・リングル試液	280
ロートエキス	1600
ロートエキス・アネスタミン散	1601

ロートエキス・カーボン散	1602
ロートエキス・タンニン坐剤	1602
ロートエキス・パパベリン・アネスタミン散	1603
ロートエキス散	1600
ロートコン	1599
ロバスタチン	280
ローヤルゼリー	1603
ロラゼパム	1440

ワ

ウイルス病秋やみ混合ワクチン	1441
ワセリン	280
ワルファリンカリウム	1442
ワルファリンカリウム, 定量用	280
ワルファリンカリウム錠	1443

INDEX

A

- Absorptive Ointment578
- Acacia1446
- Acebutolol Hydrochloride314
- Acetylglutamide Aluminum308
- Acemetacin315
- Capsules315
- Tablets316
- Acetaminophen312
- Acetazolamide310
- Acetic Acid651
- Acetohexamide313
- Acetylcholine Chloride for Injection310
- Acetylcysteine311
- Achyranthes Root1492
- Aciclovir296
- for Syrup298
- Injection298
- Syrup297
- Aclarubicin Hydrochloride290
- Acrinol and Zinc Oxide Oil292
- and Zinc Oxide Ointment292
- Hydrate291
- Actinomycin D289
- Adrenaline322
- Injection323
- Solution323
- Adsorbed Diphtheria Toxoid for Adult Use711
- Diphtheria-Purified Pertussis-Tetanus
 Combined Vaccine1095
- Diphtheria-Tetanus Combined Toxoid712
- Habu-venom Toxoid1034
- Hepatitis B Vaccine1057
- Purified Pertussis Vaccine1095
- Tetanus Toxoid1030
- Aerosols for Cutaneous Application18
- Afloqualone328
- Agar1477
- Ajmaline300
- Tablets300
- Akebia Stem1590
- Alacepril355
- Tablets356
- L-Alanine357
- Albumin Tannate867
- Aldioxa362
- Alendronate Sodium Hydrate372
- Sodium Injection374
- Sodium Tablets373
- Alimemazine Tartrate358
- Alisma Rhizome1544
- Allopurinol376
- Tablets376
- Alminoprofen370
- Tablets371
- Aloe1447
- Alpinia Officinarum Rhizome1596
- Alprazolam363
- Alprenolol Hydrochloride364
- Alprostadil364
- Alfadex367
- Injection365
- Alum Solution1309
- Aluminum Monostearate1356
- Potassium Sulfate Hydrate1410
- Silicate Hydrate with Silicon Dioxide1470
- Amantadine Hydrochloride335
- Ambenonium Chloride384
- Amidotrizoic Acid340
- Amikacin Sulfate338
- Sulfate for Injection339
- Sulfate Injection339
- Aminophylline Hydrate343
- Injection344
- Amiodarone Hydrochloride335
- Hydrochloride Tablets337
- Amitriptyline Hydrochloride341
- Hydrochloride Tablets342
- Amlexanox385
- Tablets386
- Amlodipine Besilate347
- Besilate Tablets348
- Ammonia Water385
- Amobarbital353
- Sodium for Injection354
- Amomum Seed1521
- Amosulalol Hydrochloride351
- Hydrochloride Tablets352
- Amoxapine349
- Amoxicillin Capsules350
- Hydrate349
- Amphotericin B345

B for Injection	346
B Syrup	346
B Tablets	345
Ampicillin Hydrate	381
Sodium	383
Sodium for Injection	384
Amyl Nitrite	301
Anemarrhena Rhizome	1545
Anesthetic Ether	462
Angelica Dahurica Root	1573
Anhydrous Ampicillin	380
Caffeine	520
Citric Acid	564
Dibasic Calcium Phosphate	1415
Ethanol	449
Lactose	1013
Antipyrine	380
Apricot Kernel	1480
Kernel Water	1481
Aprindine Hydrochloride	326
Hydrochloride Capsules	327
Aralia Rhizome	1557
Arbekacin Sulfate	368
Sulfate Injection	370
Areca	1575
Argatroban Hydrate	359
L-Arginine	361
Hydrochloride	361
Hydrochloride Injection	362
Aromatic Castor Oil	1092
Waters	21
Arotinolol Hydrochloride	375
Arsenic Trioxide	669
Arsenical Paste	325
Artemisia Capillaris Flower	1450
Ascorbic Acid	302
Acid Injection	303
Acid Powder	302
Asiasarum Root	1501
Asparagus Tuber	1551
L-Aspartic Acid	305
Aspirin	305
Aluminum	306
Tablets	306
Aspoxicillin Hydrate	307
Astragalus Root	1457
Atenolol	319
Atorvastatin Calcium Hydrate	320
Calcium Tablets	321
Atractylodes Lancea Rhizome	1537
Rhizome	1573
Atropine Sulfate Hydrate	324
Sulfate Injection	325
Azathioprine	293

Tablets	294
Azelastine Hydrochloride	317
Hydrochloride Granules	318
Azithromycin Hydrate	299
Aztreonam	303
for Injection	304

B

Bacampicillin Hydrochloride	1024
Bacitracin	1029
Baclofen	1028
Tablets	1028
Bakumondoto Extract	1564
Bamethan Sulfate	1035
Barbital	1044
Barium Sulfate	1412
Bear Bile	1591
Bearberry Leaf	1454
Beclometasone Dipropionate	1226
Beef Tallow	560
Bekanamycin Sulfate	1225
Belladonna Extract	1579
Root	1578
Benidipine Hydrochloride	1242
Hydrochloride Tablets	1243
Benincasa Seed	1551
Benserazide Hydrochloride	1270
Bentonite	1271
Benzalkonium Chloride	1262
Chloride Concentrated Solution 50	1263
Chloride Solution	1262
Benzbromarone	1268
Benzethonium Chloride	1269
Chloride Solution	1269
Benzoic Acid	377
Benzoin	1449
Benzyl Alcohol	1263
Benzoate	379
Benzylpenicillin Benzathine Hydrate	1266
Potassium	1265
Potassium for Injection	1266
Beraprost Sodium	1255
Sodium Tablets	1256
Berberine Chloride Hydrate	1261
Tannate	868
Betahistine Mesilate	1230
Mesilate Tablets	1231
Betamethasone	1233
Dipropionate	1238
Sodium Phosphate	1239
Tablets	1234
Valerate	1235
Valerate and Gentamicin Sulfate Cream	1236

Valerate and Gentamicin Sulfate Ointment	1237
Betamipron	1232
Betaxolol Hydrochloride	1229
Bethanechol Chloride	1230
Bezafibrate	1227
Sustained Release Tablets	1228
Bifonazole	1091
Biotin	1059
Biperiden Hydrochloride	1090
Bisacodyl	1061
Suppositories	1061
Bismuth Subgallate	720
Subnitrate	688
Bisoprolol Fumarate	1064
Fumarate Tablets	1064
Bitter Cardamon	1591
Orange Peel	1556
Tincture	1482
Bleomycin Hydrochloride	1179
Sulfate	1181
Boric Acid	1274
Bromazepam	1218
Bromhexine Hydrochloride	1219
Bromocriptine Mesilate	1222
Bromovalerylurea	1223
Brown Rice	1490
Buccal Tablets	12
Bucillamine	1131
Tablets	1131
Bucumolol Hydrochloride	1129
Bufetolol Hydrochloride	1141
Buformin Hydrochloride	1143
Hydrochloride Enteric-coated Tablets	1144
Hydrochloride Tablets	1144
Bumetanide	1146
Bunazosin Hydrochloride	1140
Bupleurum Root	1498
Bupranolol Hydrochloride	1141
Buprenorphine Hydrochloride	1142
Burdock Fruit	1496
Busulfan	1132
Butenafine Hydrochloride	1134
Hydrochloride Cream	1135
Hydrochloride Solution	1135
Hydrochloride Spray	1136
Butropium Bromide	1139
Butyl Parahydroxybenzoate	1037

C

Cacao Butter	515
Cadralazine	517
Tablets	518
Caffeine and Sodium Benzoate	378

Hydrate	521
Calcitonin (Salmon)	529
Calcium Chloride Hydrate	491
Chloride Injection	492
Folinate	1286
Gluconate Hydrate	585
Hydroxide	739
Lactate Hydrate	1011
Oxide	666
Pantothenate	1055
Paraaminosalicylate Granules	1036
Paraaminosalicylate Hydrate	1035
Polystyrene Sulfonate	1283
Stearate	744
Calumba	1497
Camellia Oil	890
Camostat Mesilate	524
<i>d</i> -Camphor	547
<i>dl</i> -Camphor	547
Candesartan Cilexetil	544
Cilexetil Tablets	545
Capsicum	1552
and Salicylic Acid Spirit	1554
Tincture	1553
Capsules	10, 522
Captopril	522
Carbamazepine	534
Carbazochrome Sodium Sulfonate Hydrate	533
Carbidopa Hydrate	534
<i>L</i> -Carbocysteine	538
Carbon Dioxide	1000
Cardamon	1524
Carmellose	538
Calcium	539
Sodium	539
Carmofur	543
Carnauba Wax	532
Carteolol Hydrochloride	532
Carumonam Sodium	541
Carvedilol	535
Tablets	536
Cassia Seed	1486
Castor Oil	1091
Catalpa Fruit	1479
Cataplasms	19
Cefaclor	772
Capsules	773
Compound Granules	774
Fine Granules	776
Cefadroxil	782
Capsules	783
for Syrup	783
Cefalexin	784
Capsules	785

- for Syrup 786
 Cefalotin Sodium 787
 Cefatrizine Propylene Glycolate 780
 Propylene Glycolate for Syrup 781
 Cefazolin Sodium 777
 Sodium for Injection 779
 Sodium Hydrate 778
 Cefbuperazone Sodium 825
 Cefcapene Pivoxil Hydrochloride Fine Granules 805
 Pivoxil Hydrochloride Hydrate 803
 Pivoxil Hydrochloride Tablets 806
 Cefdinir 809
 Capsules 810
 Fine Granules 811
 Cefditoren Pivoxil 807
 Pivoxil Fine Granules 808
 Pivoxil Tablets 808
 Cefepime Dihydrochloride for Injection 792
 Dihydrochloride Hydrate 790
 Cefixime Capsules 789
 Hydrate 788
 Cefmenoxime Hydrochloride 830
 Cefmetazole Sodium 828
 Sodium for Injection 829
 Cefminox Sodium Hydrate 828
 Cefodizime Sodium 793
 Cefoperazone Sodium 802
 Cefotaxime Sodium 796
 Cefotetan 800
 Cefotiam Hexetil Hydrochloride 798
 Hydrochloride 797
 Hydrochloride for Injection 798
 Cefozopran Hydrochloride 794
 Hydrochloride for Injection 795
 Cefpiramide Sodium 823
 Cefpirome Sulfate 824
 Cefpodoxime Proxetil 826
 Cefroxadine for Syrup 832
 Hydrate 831
 Cefsulodin Sodium 812
 Ceftazidime for Injection 815
 Hydrate 813
 Cefteram Pivoxil 818
 Pivoxil Fine Granules 819
 Pivoxil Tablets 819
 Ceftibuten Hydrate 817
 Ceftizoxime Sodium 815
 Ceftriaxone Sodium Hydrate 821
 Cefuroxime Axetil 833
 Cellacefate 836
 Cellulose, methyl ether 1324
 Celmoleukin (Genetical Recombination) 841
 Cetanol 769
 Cetirizine Hydrochloride 769
 Hydrochloride Tablets 770
 Cetraxate Hydrochloride 771
 Chenodeoxycholic Acid 634
 Chewable Tablets 10
 Chloral Hydrate 1274
 Chloramphenicol 608
 Palmitate 609
 Sodium Succinate 609
 Chlordiazepoxide 611
 Powder 611
 Tablets 612
 Chlorhexidine Gluconate Solution 624
 Hydrochloride 624
 Chlorinated Lime 654
 Chlormadinone Acetate 625
 Chlorobutanol 626
 Chlorphenesin Carbamate 618
 Carbamate Tablets 619
 Chlorpheniramine and Calcium Powder 618
 Maleate 613
d-Chlorpheniramine Maleate 617
 Chlorpheniramine Maleate Injection 616
 Maleate Powder 614
 Maleate Tablets 615
 Chlorpromazine Hydrochloride 622
 Hydrochloride Injection 623
 Hydrochloride Tablets 622
 Chlorpropamide 620
 Tablets 621
 Cholecalciferol 649
 Cholera Vaccine 650
 Cholesterol 650
 Chotosan Extract 1547
 Chrysanthemum Flower 1478
 Cibenzoline Succinate 715
 Succinate Tablets 715
 Ciclacillin 678
 Ciclosporin 679
 Cilastatin Sodium 730
 Cilazapril Hydrate 728
 Tablets 728
 Cilostazol 733
 Tablets 734
 Cimetidine 716
 Cimicifuga Rhizome 1526
 Cinnamon Bark 1484
 Oil 1485
 Cinoxacin 697
 Capsules 698
 Cisplatin 691
 Citric Acid Hydrate 565
 Citrus Unshiu Peel 1550
 Clarithromycin 569
 Tablets 570

- Clebopride Malate591
 Clemastine Fumarate592
 Clematis Root1449
 Clindamycin Hydrochloride582
 Hydrochloride Capsules582
 Phosphate583
 Phosphate Injection584
 Clinofibrate577
 Clobetasol Propionate601
 Clozapramine Hydrochloride Hydrate593
 Clofedanol Hydrochloride600
 Clofibrate599
 Capsules600
 Clomifene Citrate603
 Citrate Tablets604
 Clomipramine Hydrochloride605
 Clonazepam597
 Clonidine Hydrochloride598
 Cloperastine Hydrochloride602
 Clorazepate Dipotassium606
 Dipotassium Capsules607
 Clotiazepam596
 Clotrimazole597
 Clove1545
 Oil1546
 Cloxacillin Sodium Hydrate593
 Cloxazolam594
 Cnidium Monnieri Fruit1516
 Rhizome1531
 Cocaine Hydrochloride640
 Coconut Oil1362
 Cod Liver Oil548
 Codeine Phosphate Hydrate640
 Phosphate Powder, 1%641
 Phosphate Powder, 10%642
 Phosphate Tablets642
 Coix Seed1592
 Colchicine648
 Colistin Sodium Methanesulfonate645
 Sulfate646
 Compound Acrinol and Zinc Oxide Oil293
 Diastase and Sodium Bicarbonate Powder671
 Iodine Glycerin1371
 Methyl Salicylate Spirit659
 Oxycodone and Atropine Injection500
 Oxycodone Injection499
 Phellodendron Powder for Cataplasm1461
 Rhubarb and Senna Powder1541
 Salicylic Acid Spirit657
 Scopolia Extract and Diastase Powder1602
 Thianthol and Salicylic Acid Solution877
 Vitamin B Powder1066
 Concentrated Glycerin576
 Condurango1497
 Fluidextract1498
 Coptis Rhizome1462
 Corn Oil928
 Starch925
 Cornus Fruit1509
 Cortisone Acetate647
 Corydalis Tuber1455
 Crataegus Fruit1507
 Creams19
 Cresol590
 Solution590
 Croconazole Hydrochloride595
 Croscarmellose Sodium540
 Crude Glycyrrhiza Extract1476
 Cyanamide673
 Cyanocobalamin673
 Injection674
 Cyclopentolate Hydrochloride683
 Cyclophosphamide Hydrate683
 Cycloserine651
 Cyperus Rhizome1490
 Cyproheptadine Hydrochloride Hydrate713
 L-Cysteine689
 Hydrochloride Hydrate690
 Cytarabine693
- D
- Daiokanzoto Extract1541
 Danazol854
 Dantrolene Sodium Hydrate866
 Daunorubicin Hydrochloride851
 Deferoxamine Mesilate914
 Dehydrocholic Acid912
 Acid Injection913
 Demethylchlortetracycline Hydrochloride916
 Dental Antiformin380
 Iodine Glycerin1370
 Paraformaldehyde Paste1041
 Phenol with Camphor1126
 Triozinc Paste957
 Deslanoside903
 Injection904
 Dexamethasone895
 Dextran 40896
 40 Injection897
 70897
 Sulfate Sodium Sulfur 5898
 Sulfate Sodium Sulfur 18899
 Dextrin900
 Dextromethorphan Hydrobromide Hydrate900
 Diagnostic Sodium Citrate Solution566
 Dialysis Agents14
 Diastase671

and Sodium Bicarbonate Powder	671
Diazepam	671
Tablets	672
Dibasic Calcium Phosphate Hydrate	1416
Sodium Phosphate Hydrate	1416
Dibekacin Sulfate	714
Sulfate Ophthalmic Solution	714
Dibucaine Hydrochloride	711
Diclofenac Sodium	680
Diclofenamide	681
Tablets	682
Dicloxacillin Sodium Hydrate	679
Diethylcarbamazine Citrate	675
Citrate Tablets	675
Difenidol Hydrochloride	708
Diflucortolone Valerate	712
Digenea	1589
Digitoxin	676
Tablets	677
Digoxin	684
Injection	687
Tablets	685
Dihydrocodeine Phosphate	705
Phosphate Powder, 1%	706
Phosphate Powder, 10%	706
Dihydroergotamine Mesilate	702
Dihydroergotamine Mesilate	704
Dilazep Hydrochloride Hydrate	731
Diltiazem Hydrochloride	732
Dilute Hydrochloric Acid	494
Iodine Tincture	1370
Diluted Opium Powder	329
Dimemorfan Phosphate	717
Dimenhydrinate	718
Tablets	719
Dimercaprol	718
Injection	718
Dimorpholamine	720
Injection	721
Dinoprost	702
Dioscorea Rhizome	1511
Diphenhydramine	709
, Phenol and Zinc Oxide Liniment	710
and Bromovalerylurea Powder	710
Hydrochloride	709
Tannate	868
Diphtheria Toxoid	711
Diphtheria-Tetanus Combined Toxoid	712
Dipyridamole	707
Disodium Edetate Hydrate	461
Disopyramide	693
Dispersible Tablets	10
Distigmine Bromide	688
Bromide Tablets	689

Disulfiram	692
Dobutamine Hydrochloride	948
Dolichos Seed	1580
Domperidone	982
Donepezil Hydrochloride	943
Hydrochloride Fine Granules	944
Hydrochloride Tablets	945
Dopamine Hydrochloride	946
Hydrochloride Injection	947
Doxapram Hydrochloride Hydrate	930
Doxazosin Mesilate	929
Mesilate Tablets	929
Doxifluridine	933
Capsules	933
Doxorubicin Hydrochloride	934
Hydrochloride for Injection	935
Doxycycline Hydrochloride Hydrate	931
Dried Aluminum Hydroxide Gel	738
Aluminum Hydroxide Gel Fine Granules	738
Aluminum Potassium Sulfate	1410
Sodium Carbonate	863
Sodium Sulfite	359
Thyroid	638
Yeast	639
Droperidol	980
Droxidopa	975
Capsules	976
Fine Granules	976
Dry Powder Inhalers	15
Dydrogesterone	696
Tablets	697

E

Ear Preparations	16
Ebastine	470
Orally Disintegrating Tablets	472
Tablets	471
Ecabet Sodium Granules	441
Sodium Hydrate	440
Ecothiopate Iodide	442
Edrophonium Chloride	466
Chloride Injection	466
Effervescent Granules	11
Tablets	10
Elcatonin	484
Eleutherococcus Senticosus Rhizome	1512
Elixirs	11
Emorfazone	479
Tablets	480
Emulsions	11
Enalapril Maleate	467
Maleate Tablets	468
Enemas for Rectal Application	17

Enflurane496
 Enoxacin Hydrate469
 Enviomycin Sulfate495
 Eperisone Hydrochloride478
 Ephedra Herb1589
 Ephedrine Hydrochloride476
 Hydrochloride Injection478
 Hydrochloride Powder, 10%476
 Hydrochloride Tablets477
 Epimedium Herb1450
 Epirizole473
 Epirubici Hydrochloride474
 Ergocalciferol487
 Ergometrine Maleate488
 Maleate Injection490
 Maleate Tablets489
 Ergotamine Tartrate488
 Erythromycin481
 Enteric-Coated Tablets482
 Ethylsuccinate482
 Lactobionate484
 Stearate483
 Estazolam443
 Estradiol Benzoate443
 Benzoate Injection444
 Benzoate Injection (Aqueous Suspension)445
 Estriol445
 Injection (Aqueous Suspension)447
 Tablets446
 Etacrynic Acid447
 Acid Tablets448
 Ethambutol Hydrochloride451
 Ethanol448
 for Disinfection450
 Ethenzamide463
 Ether462
 Ethinylestradiol456
 Tablets457
 Ethionamide451
 Ethosuximide463
 Ethyl Aminobenzoate343
 L-Cysteine Hydrochloride458
 Icosapentate394
 Parahydroxybenzoate1037
 Ethylenediamine461
 Ethylmorphine Hydrochloride Hydrate459
 Etidronate Disodium455
 Disodium Tablets456
 Etilefrine Hydrochloride459
 Hydrochloride Tablets460
 Etizolam452
 Fine Granules453
 Tablets454
 Etodolac464

Etoposide465
 Eucalyptus Oil1362
 Eucommia Bark1560
 Euodia Fruit1496
 Exsiccated Gypsum1530
 Extracts19

F

Famotidine1108
 for Injection1111
 Injection1110
 Powder1108
 Tablets1109
 Faropenem Sodium for Syrup1114
 Sodium Hydrate1112
 Sodium Tablets1113
 Felbinac1128
 Fenbufen1129
 Fennel1451
 Oil1451
 Fentanyl Citrate1128
 Ferrous Sulfate Hydrate1411
 Fexofenadine Hydrochloride1116
 Flavin Adenine Dinucleotide Sodium1157
 Flavoxate Hydrochloride1158
 Flecainide Acetate1182
 Acetate Tablets1183
 Flomoxef Sodium1220
 Sodium for Injection1222
 Flopropione1215
 Capsules1216
 Fluconazole1165
 Flucytosine1166
 Fludiazepam1166
 Fludrocortisone Acetate1171
 Fluidextracts21
 Flunitrazepam1172
 Fluocinolone Acetonide1161
 Fluocinonide1161
 Fluorescein Sodium1163
 Fluorometholone1164
 Fluorouracil1163
 Fluoxymesterone1160
 Fluphenazine Enanthate1172
 Flurazepam1175
 Capsules1176
 Hydrochloride1176
 Flurbiprofen1178
 Flutamide1168
 Flutoprazepam1169
 Tablets1170
 Fluvoxamine Maleate1173
 Maleate Tablets1174

Foeniculated Ammonia Spirit	1449
Folic Acid	1365
Acid Injection	1367
Acid Tablets	1366
Formalin	1288
Water	1288
Formoterol Fumarate Hydrate	1289
Forsythia Fruit	1598
Fosfomycin Calcium Hydrate	1277
Sodium	1278
Sodium for Injection	1279
Fradiomycin Sulfate	1147
Freeze-dried BCG Vaccine (for Percutaneous Use)	1062
Botulism Antitoxin, Equine	1279
Diphtheria Antitoxin, Equine	711
Habu Antivenom, Equine	1034
Inactivated Tissue Culture Rabies Vaccine	560
Japanese Encephalitis Vaccine	1009
Live Attenuated Measles Vaccine	1295
Live Attenuated Mumps Vaccine	510
Live Attenuated Rubella Vaccine	1116
Mamushi Antivenom, Equine	1298
Smallpox Vaccine	928
Smallpox Vaccine Prepared in Cell Culture	928
Tetanus Antitoxin, Equine	1030
Fritillaria Bulb	1564
Fructose	516
Injection	516
Furosemide	1198
Injection	1200
Tablets	1199
Fursultiamine Hydrochloride	1167

G

Gabexate Mesilate	523
β -Galactosidase (Aspergillus)	525
(Penicillium)	526
Gallium (⁶⁷ Ga) Citrate Injection	565
Gambir	1445
Gardenia Fruit	1508
Gas Gangrene Antitoxin, Equine	515
Gastrodia Tuber	1551
Gefarnate	635
Gel Patches	19
Gelatin	837
Gels	19
Gentamicin Sulfate	636
Sulfate Ophthalmic Solution	638
Gentian	1486
and Sodium Bicarbonate Powder	1487
Geranium Herb	1487
Ginger	1521
Ginseng	1561

Glacial Acetic Acid	651
Glehnia Root and Rhizome	1570
Glibenclamide	578
Gliclazide	571
Glimepiride	579
Tablets	580
Glucose	1138
Injection	1139
L-Glutamic Acid	587
L-Glutamine	586
Glutathione	586
Glycerin	574
and Potash Solution	577
Glyceryl Monostearate	1357
Glycine	572
Glycyrrhiza	1474
Extract	1476
Gonadorelin Acetate	643
Goshajinkigan Extract	1492
Gramicidin	568
Granules	10
Griseofulvin	572
Tablets	574
Guaifenesin	561
Guanabenz Acetate	562
Guanethidine Sulfate	563
Gypsum	1529

H

Hachimijiogan Extract	1566
Haloperidol	1049
Fine Granules	1050
Tablets	1051
Halothane	1048
Haloxazolam	1047
Hangekobokuto Extract	1571
Hemodialysis Agents	15
Hemp Fruit	1590
Heparin Calcium	1244
Sodium	1247
Sodium Injection	1249
L-Histidine	1062
Hydrochloride Hydrate	1063
Hochuekkito Extract	1583
Homatropine Hydrobromide	1282
Homochlorcyclizine Hydrochloride	1282
Honey	1569
Houttuynia Herb	1520
Human Chorionic Gonadotrophin	766
Chorionic Gonadotrophin for Injection	768
Menopausal Gonadotrophin	765
Normal Immunoglobulin	1067
Hydralazine Hydrochloride	1067

Hydrochloride for Injection	1068
Hydrochloride Powder	1068
Hydrochloride Tablets	1068
Hydrochloric Acid	493
Acid Lemonade	494
Hydrochlorothiazide	1073
Hydrocortisone	1075
Acetate	1077
and Diphenhydramine Ointment	1078
Butyrate	1079
Sodium Phosphate	1079
Sodium Succinate	1076
Succinate	1075
Hydrocotarnine Hydrochloride Hydrate	1074
Hydrogenated Oil	638
Hydrophilic Ointment	579
Petrolatum	1442
Hydrous Lanolin	1380
Hydroxocobalamin Acetate	1072
Hydroxypropylcellulose	1070
Hydroxyzine Hydrochloride	1069
Pamoate	1069
Hymecromone	1093
Hypromellose	1082
Phthalate	1084

I

Ibutilast	411
Ibuprofen	412
Ichthammol	393
Idarubicin Hydrochloride	406
Hydrochloride for Injection	407
Idoxuridine	408
Ophthalmic Solution	408
Ifenprodil Tartrate	410
Imidapril Hydrochloride	415
Hydrochloride Tablets	415
Imipenem and Cilastatin Sodium for Injection	420
Hydrate	419
Imipramine Hydrochloride	417
Hydrochloride Tablets	418
Immature Orange	1479
Imperata Rhizome	1580
Implants	14
Indapamide	426
Tablets	427
Indenolol Hydrochloride	428
Indigocarmine	424
Injection	424
Indium (¹¹¹ In) Chloride Injection	491
Indometacin	429
Capsules	430
Suppositories	431

Influenza HA Vaccine	432
Infusions and Decoctions	20
Inhalation Solutions	15
Inhalations	15
Injections	13
Insulin Human (Genetical Recombination)	425
Iodamide	1368
Iodinated (¹³¹ I) Human Serum Albumin Injection	1365
Iodine	1367
, Salicylic Acid and Phenol Spirit	1372
Tincture	1369
Iodoform	1373
Iopamidol	392
Iotalamic Acid	388
Iotroxic Acid	391
Ipecac	1558
Syrup	1559
Ipratropium Bromide Hydrate	412
Ipriflavone	413
Tablets	414
Irsogladine Maleate	421
Maleate Fine Granules	421
Maleate Tablets	422
Isepamicin Sulfate	395
Sulfate Injection	396
Isoflurane	401
L-Isoleucine	404
, L-Leucine and L-Valine Granules	404
Isoniazid	399
Injection	400
Tablets	400
<i>l</i> -Isoprenaline Hydrochloride	402
Isopropanol	403
Isopropylantipyrine	403
Isosorbide	398
Dinitrate	724
Dinitrate Tablets	724
Isotonic Sodium Chloride Solution	768
Isoxsuprine Hydrochloride	397
Hydrochloride Tablets	397
Itraconazole	409

J

Japanese Angelica Root	1554
Encephalitis Vaccine	1009
Gentian	1595
Valerian	1470
Jellies for Oral Administration	12
Josamycin	725
Propionate	727
Tablets	726
Jujube	1543
Seed	1511

Juzentaihoto Extract 1517

K

Kainic Acid and Santonin Powder 514
 Acid Hydrate 513
 Kakkonto Extract 1468
 Kallidinogenase 527
 Kamishoyosan Extract 1471
 Kanamycin Monosulfate 519
 Sulfate 520
 Kaolin 515
 Keishibukuryogan Extract 1483
 Ketamine Hydrochloride 630
 Ketoconazole 630
 Cream 632
 Lotion 632
 Solution 631
 Ketoprofen 633
 Ketotifen Fumarate 633
 Kitasamycin 551
 Acetate 552
 Tartrate 553
 Koi 1488

L

Labetalol Hydrochloride 1381
 Hydrochloride Tablets 1382
 Lactic Acid 1010
 L-Lactic Acid 1010
 Lactose Hydrate 1014
 Lactulose 1375
 Lanatoside C 1377
 C Tablets 1378
 Lard 981
 Latamoxef Sodium 1375
 Lauromacrogol 1374
 Lemonades 11
 Lenampicillin Hydrochloride 1421
 Leonurus Herb 1591
 L-Leucine 1431
 Levallorphan Tartrate 1425
 Tartrate Injection 1426
 Levodopa 1428
 Levofloxacin Hydrate 1429
 Levomepromazine Maleate 1430
 Levothyroxine Sodium Hydrate 1427
 Sodium Tablets 1427
 Lidocaine 1398
 Injection 1398
 Light Anhydrous Silicic Acid 626
 Liquid Paraffin 1040
 Lilium Bulb 1572

Limaprost Alfadex 1408
 Lincomycin Hydrochloride Hydrate 1414
 Hydrochloride Injection 1415
 Lindera Root 1453
 Liniments 18
 Liothyronine Sodium 1384
 Sodium Tablets 1385
 Liquefied Phenol 1125
 Liquid Paraffin 1039
 Liquids and Solutions for Cutaneous Application 18
 and Solutions for Oral Administration 11
 Lisinopril Hydrate 1386
 Tablets 1387
 Lithium Carbonate 864
 Lithospermum Root 1513
 Live Oral Poliomyelitis Vaccine 1283
 Longan Aril 1594
 Longgu 1594
 Lonicera Leaf and Stem 1563
 Loquat Leaf 1574
 Lorazepam 1440
 Losartan Potassium 1439
 Lotions 18
 Low Substituted Hydroxypropylcellulose 1071
 Loxoprofen Sodium Hydrate 1436
 Lozenges 12
 Lycium Bark 1513
 Fruit 1481
 L-Lysine Acetate 1389
 Hydrochloride 1388
 Lysozyme Hydrochloride 1397

M

Macrogol 400 1292
 1500 1293
 4000 1293
 6000 1294
 20000 1294
 Ointment 1295
 Magnesium Carbonate 864
 Oxide 668
 Silicate 629
 Stearate 745
 Sulfate Hydrate 1412
 Sulfate Injection 1413
 Sulfate Mixture 1413
 Magnolia Bark 1490
 Flower 1527
 Mallotus Bark 1445
 Maltose Hydrate 1298
 Manidipine Hydrochloride 1295
 Hydrochloride Tablets 1296
 D-Mannitol 1299

Injection 1300
 Maprotiline Hydrochloride 1297
 Meclofenoxate Hydrochloride 1314
 Mecobalamin 1315
 Medazepam 1316
 Medicated Chewing Gums 12
 Medicinal Carbon 1361
 Soap 1361
 Mefenamic Acid 1345
 Mefloquine Hydrochloride 1347
 Mefruside 1346
 Tablets 1347
 Meglumine 1313
 Iotalamate Injection 390
 Sodium Amidotrizoate Injection 340
 Sodium Iodamide Injection 1368
 Melphalan 1350
 Menatetrenone 1342
 Mentha Herb 1569
 Oil 1570
 Water 1570
dl-Menthol 1352
l-Menthol 1352
 Mepenzolate Bromide 1348
 Mepitiostane 1343
 Mepivacaine Hydrochloride 1344
 Hydrochloride Injection 1345
 Mequitazine 1313
 Mercaptopurine Hydrate 1349
 Mercurochrome 1291
 Solution 1292
 Meropenem for Injection 1351
 Hydrate 1350
 Mestranol 1316
 Metenolone Acetate 1333
 Enanthate 1332
 Enanthate Injection 1332
 Metered-Dose Inhalers 15
 Metformin Hydrochloride 1339
 Hydrochloride Tablets 1340
 Methamphetamine Hydrochloride 1317
 L-Methionine 1318
 Methotrexate 1336
 Capsules 1336
 Methoxsalen 1334
 Methyl Parahydroxybenzoate 1038
 Salicylate 659
 Methylbenactyzium Bromide 1331
 Methylcellulose 1324
 Methyl dopa Hydrate 1327
 Tablets 1328
dl-Methylephedrine Hydrochloride 1320
 Hydrochloride Powder, 10% 1321
 Methylegometrine Maleate 1321

Maleate Tablets 1322
 Methylprednisolone 1329
 Succinate 1330
 Methyrosanilinium Chloride 1331
 Methyltestosterone 1326
 Tablets 1326
 Meticrane 1318
 Metildigoxin 1323
 Metoclopramide 1334
 Tablets 1335
 Metoprolol Tartrate 1337
 Tartrate Tablets 1338
 Metronidazole 1340
 Tablets 1341
 Metyrapone 1319
 Mexiletine Hydrochloride 1312
 Miconazole 1302
 Nitrate 1302
 Microcrystalline Cellulose 844
 Micronomicin Sulfate 1301
 Midecamycin 1306
 Acetate 1306
 Migrenin 1300
 Minocycline Hydrochloride 1307
 Hydrochloride for Injection 1309
 Hydrochloride Tablets 1308
 Mitomycin C 1289
 C for Injection 1290
 Mizoribine 1303
 Tablets 1304
 Monobasic Calcium Phosphate Hydrate 1417
 Morphine and Atropine Injection 1360
 Hydrochloride Hydrate 1357
 Hydrochloride Injection 1359
 Hydrochloride Tablets 1358
 Mosapride Citrate Hydrate 1353
 Citrate Powder 1354
 Citrate Tablets 1355
 Moutan Bark 1581
 Mucoadhesive Tablets 12
 Mukoi-Daikenchuto Extract 1542
 Mulberry Bark 1538
 Mupirocin Calcium Hydrate 1310
 Calcium Ointment 1311

N

Nabumetone 989
 Tablets 990
 Nadolol 985
 Nafamostat Mesilate 988
 Nalidixic Acid 991
 Naloxone Hydrochloride 992
 Naphazoline and Chlorpheniramine Solution 987

Hydrochloride	986
Nitrate	987
Naproxen	991
Nasal Dry Powder Inhalers	17
Preparations	16
Solutions	17
Nateglinide	983
Tablets	984
Natural Aluminum Silicate	628
Nelumbo Seed	1598
Neostigmine Methylsulfate	1017
Methylsulfate Injection	1018
Nicardipine Hydrochloride	993
Hydrochloride Injection	994
Nicergoline	1002
Powder	1003
Tablets	1004
Niceritrol	1001
Nicomol	997
Tablets	997
Nicorandil	998
Nicotinamide	996
Nicotinic Acid	995
Acid Injection	995
Nifedipine	1009
Nilvadipine	1015
Tablets	1016
Nitrazepam	1005
Nitrendipine	1006
Tablets	1006
Nitrogen	883
Nitroglycerin Tablets	1008
Nitrous Oxide	295
Nizatidine	999
Capsules	1000
Noradrenaline	1019
Injection	1020
Norethisterone	1020
Norfloxacin	1024
Norgestrel	1021
and Ethinylestradiol Tablets	1021
Nortriptyline Hydrochloride	1023
Noscapine	1018
Hydrochloride Hydrate	1019
Notopterygium	1479
Nuphar Rhizome	1532
Nutmeg	1561
Nux Vomica	1586
Vomica Extract	1586
Vomica Extract Powder	1587
Vomica Tincture	1587
Nystatin	982

O

Ofloxacin	510
Ointments	18
Olive Oil	512
Omeprazole	511
Ophiopogon Tuber	1564
Ophthalmic Ointments	16
Preparations	15
Opium Alkaloids and Atropine Injection	331
Alkaloids and Scopolamine Injection	332
Alkaloids Hydrochlorides	330
Alkaloids Hydrochlorides Injection	331
Ipecac Powder	1445
Tincture	329
Orally Disintegrating Tablets	10
Orange Oil	513
Peel Syrup	1557
Peel Tincture	1557
Orciprenaline Sulfate	513
Orengedokuto Extract	1463
Oriental Bezoar	1492
Orodispersible Tablets	10
Oxapium Iodide	497
Oxaprozin	498
Oxazolam	496
Oxethazaine	507
Oxprenolol Hydrochloride	508
Oxybuprocaine Hydrochloride	506
Oxycodone Hydrochloride Hydrate	499
Oxydol	505
Oxygen	669
Oxymetholone	507
Oxytetracycline Hydrochloride	501
Oxytocin	503
Injection	505
Oyster Shell	1588
Ozagrel Sodium	509
Sodium for Injection	510

P

Panax Japonicus Rhizome	1544
Pancreatin	1051
Pancuronium Bromide	1052
Panipenem	1032
Pantethine	1055
Papaverine Hydrochloride	1033
Hydrochloride Injection	1034
Paraffin	1039
Paraformaldehyde	1041
Parenteral Infusions	14
Parnaparin Sodium	1042
Patches	19

- Peach Kernel 1555
 Peanut Oil 1377
 Pellets 14
 Pemirolast Potassium 1252
 Potassium for Syrup 1253
 Potassium Tablets 1253
 Penbutolol Sulfate 1273
 Pentazocine 1270
 Pentobarbital Calcium 1272
 Pentoxyverine Citrate 1271
 Peony Root 1514
 Peplomycin Sulfate 1250
 Sulfate for Injection 1251
 Perilla Herb 1538
 Peritoneal Dialysis Agents 14
 Perphenazine 1257
 Maleate 1259
 Maleate Tablets 1260
 Tablets 1258
 Pethidine Hydrochloride 1241
 Hydrochloride Injection 1241
 Petroleum Benzin 768
 Peucedanum Root 1532
 Pharbitis Seed 1486
 Phellodendron Bark 1459
 , Albumin Tannate and Bismuth Subnitrate
 Powder 1461
 Phenethicillin Potassium 1122
 Phenobarbital 1123
 Powder, 10% 1123
 Phenol 1124
 and Zinc Oxide Liniment 1126
 for Disinfection 1125
 Phenolated Water 1125
 Water for Disinfection 1126
 Phenolsulfonphthalein 1127
 Injection 1127
 L-Phenylalanine 1120
 Phenylbutazone 1120
 Phenylephrine Hydrochloride 1121
 Phenytoin 1117
 Powder 1118
 Sodium for Injection 1119
 Tablets 1118
 Phytonadione 1115
 Picrasma Wood 1560
 Pills 20
 Pilocarpine Hydrochloride 1102
 Pimaricin 1092
 Pimozide 1094
 Pindolol 1105
 Pinellia Tuber 1571
 Pioglitazone Hydrochloride 1057
 Hydrochloride Tablets 1058
 Pipemidic Acid Hydrate 1085
 Piperacillin Hydrate 1085
 Sodium 1087
 Sodium for Injection 1088
 Piperazine Adipate 1089
 Phosphate Hydrate 1089
 Phosphate Tablets 1090
 Pirarubicin 1095
 Pirenoxine 1099
 Pirenzepine Hydrochloride Hydrate 1100
 Piroxicam 1102
 Pivmecillinam Hydrochloride 1081
 Hydrochloride Tablets 1081
 Plantago Herb 1517
 Seed 1517
 Plasters 19
 Platycodon Fluidextract 1478
 Root 1478
 Pogostemon Herb 1467
 Polygala Root 1465
 Polygonatum Rhizome 1459
 Polygonum Root 1466
 Polymixin B Sulfate 1287
 Polyoxyl 40 Stearate 745
 Polyporus Sclerotium 1550
 Polysorbate 80 1286
 Poria Sclerotium 1575
 Potash Soap 529
 Potassium Bromide 722
 Canrenoate 549
 Carbonate 860
 Chloride 491
 Clavulanate 567
 Guaiacolsulfonate 563
 Hydroxide 739
 Iodide 1363
 Permanganate 524
 Sulfate 1411
 Potato Starch 926
 Povidone 1280
 Povidone-Iodine 1281
 Powdered Acacia 1447
 Agar 1477
 Alisma Rhizome 1544
 Aloe 1448
 Amomum Seed 1521
 Atractylodes Lancea Rhizome 1537
 Atractylodes Rhizome 1574
 Calumba 1497
 Capsicum 1553
 Cellulose 846
 Cinnamon Bark 1485
 Clove 1546
 Cnidium Rhizome 1531

- Coix Seed 1592
- Coptis Rhizome 1462
- Corydalis Tuber 1456
- Cyperus Rhizome 1490
- Dioscorea Rhizome 1511
- Fennel 1451
- Gambir 1445
- Gardenia Fruit 1509
- Gentian 1486
- Geranium Herb 1487
- Ginger 1521
- Ginseng 1562
- Glycyrrhiza 1475
- Ipecac 1558
- Japanese Angelica Root 1555
- Japanese Gentian 1596
- Japanese Valerian 1471
- Longgu 1595
- Magnolia Bark 1491
- Moutan Bark 1582
- Opium 328
- Oyster Shell 1588
- Panax Japonicus Rhizome 1544
- Peach Kernel 1556
- Peony Root 1515
- Phellodendron Bark 1460
- Picrasma Wood 1561
- Platycodon Root 1478
- Polygala Root 1465
- Polyporus Sclerotium 1550
- Poria Sclerotium 1575
- Processed Aconite Root 1577
- Rhubarb 1540
- Rose Fruit 1455
- Scutellaria Root 1458
- Senega 1530
- Senna Leaf 1534
- Smilax Rhizome 1507
- Sophora Root 1482
- Sweet Hydrangea Leaf 1446
- Swertia Herb 1536
- Tragacanth 1560
- Turmeric 1452
- Zanthoxylum Fruit 1511
- Powders 11
- for Cutaneous Application 18
- Pranoprofen 1151
- Pravastatin Sodium 1152
- Sodium Fine Granules 1154
- Sodium Solution 1153
- Sodium Tablets 1155
- Prazepam 1148
- Tablets 1149
- Prazosin Hydrochloride 1150
- Precipitated Calcium Carbonate 860
- Calcium Carbonate Fine Granules 861
- Calcium Carbonate Tablets 861
- Prednisolone 1184
- Acetate 1188
- Sodium Phosphate 1188
- Sodium Succinate for Injection 1187
- Succinate 1186
- Tablets 1185
- Preparations for Cutaneous Application 18
- for Dialysis 14
- for Gargles 13
- for Inhalation 15
- for Injection 13
- for Nasal Application 16
- for Ophthalmic Application 15
- for Oral Administration 9
- for Oro-mucosal Application 12
- for Otic Application 16
- for Rectal Application 17
- for Syrup 11
- for Vaginal Application 17
- Related to Crude Drugs 19
- Primidone 1159
- Probenecid 1217
- Tablets 1217
- Probutol 1211
- Fine Granules 1212
- Tablets 1213
- Procainamide Hydrochloride 1191
- Hydrochloride Injection 1193
- Hydrochloride Tablets 1192
- Procaine Hydrochloride 1190
- Hydrochloride Injection 1190
- Procarbazine Hydrochloride 1194
- Procaterol Hydrochloride Hydrate 1193
- Processed Aconite Root 1576
- Ginger 1474
- Prochlorperazine Maleate 1195
- Maleate Tablets 1196
- Progesterone 1197
- Injection 1198
- Proglumide 1195
- L-Proline 1224
- Prolonged Release Injections 14
- Promethazine Hydrochloride 1220
- Propafenone Hydrochloride 1205
- Hydrochloride Tablets 1206
- Propantheline Bromide 1207
- Propiverine Hydrochloride 1207
- Hydrochloride Tablets 1208
- Propranolol Hydrochloride 1214
- Hydrochloride Tablets 1214
- Propyl Parahydroxybenzoate 1038

Propylene Glycol	1211
Propylthiouracil	1210
Tablets	1210
Protamine Sulfate	1201
Sulfate Injection	1201
Prothionamide	1202
Protirelin	1203
Tartrate Hydrate	1203
Prunella Spike	1466
Pueraria Root	1467
Pullulan	1177
Pump Sprays for Cutaneous Application	18
Purified Dehydrocholic Acid	913
Gelatin	838
Lanolin	1381
Shellac	838
Sodium Hyaluronate	1056
Water	737
Water in Containers	737
Pyrantel Pamoate	1096
Pyrazinamide	1095
Pyridostigmine Bromide	1099
Pyridoxine Hydrochloride	1097
Hydrochloride Injection	1098
Pyroxylin	1103
Pyrrolnitrin	1103

Q

Quercus Bark	1581
Quinapril Hydrochloride	554
Hydrochloride Tablets	555
Quinidine Sulfate Hydrate	556
Quinine Ethyl Carbonate	557
Hydrochloride Hydrate	558
Sulfate Hydrate	559

R

Rabeprazole Sodium	1383
Ranitidine Hydrochloride	1379
Rape Seed Oil	983
Rebamipide	1423
Tablets	1424
Red Ginseng	1488
Rehmannia Root	1512
Reserpine	1418
Injection	1420
Powder, 0.1%	1419
Tablets	1419
Retinol Acetate	1420
Palmitate	1421
Rhubarb	1539
Riboflavin	1405

Butyrate	1406
Powder	1405
Sodium Phosphate	1407
Sodium Phosphate Injection	1408
Ribostamycin Sulfate	1404
Rice Starch	924
Rifampicin	1401
Capsules	1402
Rikkunshito Extract	1592
Ringer's Solution	1413
Risperidone	1390
Fine Granules	1391
Oral Solution	1393
Tablets	1392
Ritodrine Hydrochloride	1399
Hydrochloride Tablets	1400
Rokitamycin	1437
Tablets	1438
Rose Fruit	1455
Rosin	1599
Roxatidine Acetate Hydrochloride	1431
Acetate Hydrochloride Extended-release Capsules	1432
Acetate Hydrochloride Extended-release Tablets	1433
Acetate Hydrochloride for Injection	1434
Roxithromycin	1435
Royal Jelly	1603
Ryokeijutsukanto Extract	1596

S

Saccharated Pepsin	546
Saccharin	652
Sodium Hydrate	653
Safflower	1488
Saffron	1507
Saibokuto Extract	1502
Saikokeishito Extract	1499
Saireito Extract	1504
Salazosulapyridine	654
Salbutamol Sulfate	661
Salicylated Alum Powder	658
Salicylic Acid	655
Acid Adhesive Plaster	658
Acid Spirit	656
Santonin	670
Saponated Cresol Solution	590
Saposhnikovia Root and Rhizome	1581
Sappan Wood	1538
Sarpogrelate Hydrochloride	662
Hydrochloride Fine Granules	663
Hydrochloride Tablets	664
Saussurea Root	1590
Schisandra Fruit	1497

- Schizonepeta Spike 1482
- Scopolamine Butylbromide 1133
- Hydrobromide Hydrate 743
- Scopolia Extract 1600
- Extract and Carbon Powder 1602
- Extract and Ethyl Aminobenzoate Powder 1601
- Extract and Tannic Acid Suppositories 1602
- Extract Powder 1600
- Extract, Papaverine and Ethyl Aminobenzoate
 Powder 1603
- Scopolia Rhizome 1599
- Scutellaria Root 1457
- Semi-solid Preparations for Oro-mucosal Application 12
- Preparations for Rectal Application 17
- Senega 1530
- Syrup 1531
- Senna Leaf 1533
- L-Serine 841
- Serrapeptase 839
- Serum Gonadotrophin 763
- Gonadotrophin for Injection 764
- Sesame 1496
- Oil 645
- Sevoflurane 835
- Shakuyakukanzoto Extract 1515
- Shimbuto Extract 1527
- Shosaikoto Extract 1522
- Shoseiryuto Extract 1524
- Siccanin 694
- Silver Nitrate 723
- Nitrate Ophthalmic Solution 723
- Protein 1204
- Protein Solution 1204
- Simple Ointment 867
- Syrup 866
- Simvastatin 735
- Sinomenium Stem and Rhizome 1580
- Smilax Rhizome 1507
- Sodium Acetate Hydrate 652
- Aurothiomalate 560
- Benzoate 378
- Bicarbonate 862
- Bicarbonate and Bitter Tincture Mixture 1520
- Bicarbonate Injection 863
- Bisulfite 358
- Borate 1274
- Bromide 722
- Carbonate Hydrate 863
- Chloride 492
- Chloride Injection, 10% 493
- Chromate (⁵¹Cr) Injection 605
- Citrate Hydrate 566
- Citrate Injection for Transfusion 566
- Cromoglicate 605
- Fusidate 1130
- Hydroxide 740
- Iodide 1364
- Iodide (¹²³I) Capsules 1365
- Iodide (¹³¹I) Capsules 1365
- Iodide (¹³¹I) Solution 1365
- Iodohippurate (¹³¹I) Injection 1365
- Iotalamate Injection 389
- L-Lactate Solution 1012
- Lauryl Sulfate 1374
- Pertechnetate (^{99m}Tc) Injection 515
- Picosulfate Hydrate 1060
- Polystyrene Sulfonate 1285
- Prasterone Sulfate Hydrate 1148
- Pyrosulfite 1101
- Risedronate Hydrate 1394
- Risedronate Tablets 1396
- Salicylate 658
- Starch Glycolate 927
- Thiosulfate Hydrate 881
- Thiosulfate Injection 881
- Valproate 1045
- Valproate Syrup 1046
- Valproate Tablets 1045
- Solid Dosage Forms for Cutaneous Application 18
- Soluble Tablets 10
- Sophora Root 1481
- Sorbitan Sesquioleate 847
- D-Sorbitol 849
- Solution 850
- Soybean Oil 851
- Spectinomycin Hydrochloride Hydrate 750
- Spiramycin Acetate 748
- Spirits 20
- Spirolactone 749
- Tablets 749
- Sprays for Cutaneous Application 18
- for Oro-mucosal Application 12
- Stearic Acid 744
- Stearyl Alcohol 744
- Sterile Purified Water in Containers 737
- Water for Injection in Containers 737
- Streptomycin Sulfate 746
- Sulfate for Injection 747
- Sublingual Tablets 12
- Sucalfate Hydrate 742
- Sucrose 1026
- Sulbactam Sodium 754
- Sulbenicillin Sodium 761
- Sulfadiazine Silver 758
- Sulfamethizole 759
- Sulfamethoxazole 759
- Sulfamonomethoxine Hydrate 760
- Sulfisoxazole 760

Sulfobromophthalein Sodium	762
Sodium Injection	763
Sulfur	387
, Salicylic Acid and Thianthol Ointment	388
and Camphor Lotion	388
Sulindac	751
Sulpiride	755
Capsules	755
Tablets	756
Sulpyrine Hydrate	757
Injection	757
Sultamicillin Tosilate Hydrate	752
Sultiame	753
Suppositories for Rectal Application	17
for Vaginal Use	17
Suspensions	11
Suxamethonium Chloride for Injection	741
Chloride Hydrate	740
Chloride Injection	741
Sweet Hydrangea Leaf	1446
Swertia and Sodium Bicarbonate Powder	1537
Herb	1535
Synthetic Aluminum Silicate	627
Syrups	11

T

Tablets	9
for Oro-mucosal Application	12
for Vaginal Use	17
Tacrolimus Hydrate	852
Talampicillin Hydrochloride	858
Talc	859
Tamoxifen Citrate	857
Tamsulosin Hydrochloride	855
Hydrochloride Extended-release Tablets	856
Tannic Acid	867
Tapes	19
Tartaric Acid	723
Taurine	852
Tazobactam	853
Teabags	20
Teceleukin (Genetical Recombination)	905
for Injection (Genetical Recombination)	910
Tegafur	894
Teicoplanin	891
Temocapril Hydrochloride	917
Hydrochloride Tablets	918
Teprenone	915
Terbinafine Hydrochloride	919
Hydrochloride Cream	921
Hydrochloride Solution	920
Hydrochloride Spray	921
Terbutaline Sulfate	922
Testosterone Enanthate	901
Enanthate Injection	901
Propionate	902
Propionate Injection	903
Tetracaine Hydrochloride	911
Tetracycline Hydrochloride	911
Thallium (²⁰¹ Tl) Chloride Injection	492
Theophylline	894
Thiamazole	870
Tablets	871
Thiamine Chloride Hydrochloride	873
Chloride Hydrochloride Injection	874
Chloride Hydrochloride Powder	874
Nitrate	875
Thiamylal Sodium	871
Sodium for Injection	872
Thianthol	877
Thiopental Sodium	879
Sodium for Injection	880
Thioridazine Hydrochloride	880
Thiotepa	878
L-Threonine	972
Thrombin	981
Thymol	888
Tiapride Hydrochloride	869
Hydrochloride Tablets	870
Tiamamide Hydrochloride	876
Hydrochloride Tablets	876
Ticlopidine Hydrochloride	882
Timepidium Bromide Hydrate	887
Timolol Maleate	888
Tinctures	20
Tinidazole	884
Tipepidine Hibenzate	885
Hibenzate Tablets	886
Titanium Oxide	667
Tizanidine Hydrochloride	883
Toad Venom	1532
Tobramycin	949
Injection	950
Tocopherol	936
Acetate	938
Calcium Succinate	937
Nicotinate	939
Todalazine Hydrochloride Hydrate	942
Tofisopam	947
Tolazamide	950
Tolbutamide	971
Tablets	971
Tolnaftate	970
Solution	970
Tolperisone Hydrochloride	972
Tosufloxacin Tosilate Hydrate	940
Tosilate Tablets	941

Tragacanth	1560
Tranexamic Acid	951
Acid Capsules	952
Acid Injection	953
Acid Tablets	953
Trapidil	954
Trehalose Hydrate	973
Trepibutone	974
Triamcinolone	954
Acetonide	955
Triamterene	956
Tribulus Fruit	1513
Trichlormethiazide	958
Tablets	960
Trichomycin	962
Trichosanthes Root	1474
Triclofos Sodium	957
Sodium Syrup	958
Trihexyphenidyl Hydrochloride	963
Hydrochloride Tablets	964
Trimebutine Maleate	969
Trimetazidine Hydrochloride	966
Hydrochloride Tablets	967
Trimethadione	965
Tablets	965
Trimetoquinol Hydrochloride Hydrate	968
Troches	12
Tropicamide	979
Troxipide	977
Fine Granules	978
Tablets	979
L-Tryptophan	963
Tulobuterol Hydrochloride	890
Turmeric	1452
Turpentine Oil	923
L-Tyrosine	889

U

Ubenimex	432
Capsules	433
Ubidecarenone	1363
Ulinastatin	434
Uncaria Hook	1546
Urapidil	434
Urea	1014
Urokinase	439
Ursodeoxycholic Acid	436
Acid Granules	437
Acid Tablets	438
Uva Ursi Fluidextract	1454

V

L-Valine	1042
Vancomycin Hydrochloride	1053
Hydrochloride for Injection	1054
Vasopressin Injection	1030
Verapamil Hydrochloride	1254
Hydrochloride Tablets	1254
Vinblastine Sulfate	1106
Sulfate for Injection	1107
Vincristine Sulfate	1104
Vitamin A Oil	1065
A Oil Capsules	1066
Voglibose	1275
Tablets	1276

W

Warfarin Potassium	1442
Potassium Tablets	1443
Water	736
for Injection	737
Weak Opium Alkaloids and Scopolamine Injection	333
Weil's Disease and Akiyami Combined Vaccine	1441
Wheat Starch	923
White Beeswax	1305
Ointment	993
Petrolatum	1441
Shellac	839
Soft Sugar	1025
Whole Human Blood	1067
Wine	1136
Wood Creosote	588

X

Xylitol	549
Injection	550

Y

Yellow Beeswax	1305
Petrolatum	1441

Z

Zaltoprofen	660
Tablets	660
Zanthoxylum Fruit	1510
Zedoary	1466
Zidovudine	695
Zinc Chloride	490
Oxide	666

Oxide Oil	890	Sulfate Ophthalmic Solution	1410
Oxide Ointment	289	Zinostatin Stimalamer	699
Oxide Starch Powder	289	Zolpidem Tartrate	847
Sulfate Hydrate	1409	Tartrate Tablets	848

INDEX NOMINUM

A

Achyranthis Radix	1492
Adeps Lanae Purificatus	1381
Lanae Suillus	981
Agar	1477
Pulveratum	1477
Akebiae Caulis	1590
Alismatis Rhizoma	1544
Rhizoma Pulveratum	1544
Aloe	1447
Pulverata	1448
Alpiniae Fructus	1591
Officinari Rhizoma	1596
Amomi Semen	1521
Semen Pulveratum	1521
Amylum Maydis	925
Oryzae	924
Solani	926
Tritici	923
Anemarrhenae Rhizoma	1545
Angelicae Dahuricae Radix	1573
Radix	1554
Radix Pulverata	1555
Apilac	1603
Araliae Cordatae Rhizoma	1557
Arctii Fructus	1496
Arecae Semen	1575
Armeniacae Semen	1480
Artemisiae Capillaris Flos	1450
Asiasari Radix	1501
Asparagi Tuber	1551
Astragali Radix	1457
Atractylodis Lanceae Rhizoma	1537
Lanceae Rhizoma Pulveratum	1537
Rhizoma	1573
Rhizoma Pulveratum	1574
Aurantii Fructus Immaturus	1479
Nobilis Pericarpium	1550
Pericarpium	1556

B

Belladonnae Radix	1578
Benincasae Semen	1551
Benzoinum	1449

Bezoar Bovis	1492
Bufonis Venenum	1532
Bupleuri Radix	1498

C

Calumbae Radix	1497
Radix Pulverata	1497
Cannabis Fructus	1590
Capsici Fructus	1552
Fructus Pulveratus	1553
Cardamomi Fructus	1524
Carthami Flos	1488
Caryophylli Flos	1545
Flos Pulveratus	1546
Cassiae Semen	1486
Catalpae Fructus	1479
Cera Alba	1305
Carnauba	532
Flava	1305
Chrysanthemi Flos	1478
Cimicifugae Rhizoma	1526
Cinnamomi Cortex	1484
Cortex Pulveratus	1485
Clematidis Radix	1449
Cnidii Monnieris Fructus	1516
Rhizoma	1531
Rhizoma Pulveratum	1531
Coicis Semen	1592
Semen Pulveratum	1592
Condurango Cortex	1497
Coptidis Rhizoma	1462
Rhizoma Pulveratum	1462
Corni Fructus	1509
Corydalis Tuber	1455
Tuber Pulveratum	1456
Crataegi Fructus	1507
Crocus	1507
Curcumae Rhizoma	1452
Rhizoma Pulveratum	1452
Cyperi Rhizoma	1490
Rhizoma Pulveratum	1490

D

Digenea	1589
Dioscoreae Rhizoma	1511

Rhizoma Pulveratum 1511
Dolichi Semen 1580

E

Eleutherococci Senticosi Rhizoma 1512
Ephedrae Herba 1589
Epimedii Herba 1450
Eriobotryae Folium 1574
Eucommiae Cortex 1560
Euodiae Fructus 1496

F

Fel Ursi 1591
Foeniculi Fructus 1451
 Fructus Pulveratus 1451
Forsythiae Fructus 1598
Fossilia Ossis Mastodi 1594
 Ossis Mastodi Pulveratum 1595
Fritillariae Bulbus 1564

G

Gambir 1445
 Pulveratum 1445
Gardeniae Fructus 1508
 Fructus Pulveratus 1509
Gastrodiae Tuber 1551
Gentianae Radix 1486
 Radix Pulverata 1486
 Scabrae Radix 1595
 Scabrae Radix Pulverata 1596
Geranii Herba 1487
 Herba Pulverata 1487
Ginseng Radix 1561
 Radix Pulverata 1562
 Radix Rubra 1488
Glehniae Radix Cum Rhizoma 1570
Glycyrrhizae Radix 1474
 Radix Pulverata 1475
Gummi Arabicum 1446
 Arabicum Pulveratum 1447
Gypsum Fibrosum 1529

H

Houttuyniae Herba 1520
Hydrangeae Dulcis Folium 1446
 Dulcis Folium Pulveratum 1446

I

Imperatae Rhizoma 1580

Ipecacuanhae Radix 1558
 Radix Pulverata 1558

K

Kasseki 1470
Koi 1488

L

Leonuri Herba 1591
Lilii Bulbus 1572
Linderae Radix 1453
Lithospermi Radix 1513
Longan Arillus 1594
Loniceriae Folium Cum Caulis 1563
Lycii Cortex 1513
 Fructus 1481

M

Magnoliae Cortex 1490
 Cortex Pulveratus 1491
 Flos 1527
Malloti Cortex 1445
Mel 1569
Menthae Herba 1569
Mori Cortex 1538
Moutan Cortex 1581
 Cortex Pulveratus 1582
Myristicae Semen 1561

N

Nelumbis Semen 1598
Notopterygii Rhizoma 1479
Nupharis Rhizoma 1532

O

Oleum Arachidis 1377
 Aurantii 513
 Cacao 515
 Camelliae 890
 Caryophylli 1546
 Cinnamomi 1485
 Cocois 1362
 Eucalypti 1362
 Foeniculi 1451
 Maydis 928
 Menthae Japonicae 1570
 Olivae 512
 Rapae 983
 Ricini 1091

Sesami	645
Sojae	851
Terebinthinae	923
Ophiopogonis Tuber	1564
Opium Pulveratum	328
Oryzae Fructus	1490
Ostreae Testa	1588
Testa Pulverata	1588

P

Paeoniae Radix	1514
Radix Pulverata	1515
Panacis Japonici Rhizoma	1544
Japonici Rhizoma Pulveratum	1544
Perillae Herba	1538
Persicae Semen	1555
Semen Pulveratum	1556
Peucedani Radix	1532
Pharbitidis Semen	1486
Phellodendri Cortex	1459
Cortex Pulveratus	1460
Picrasmae Lignum	1560
Lignum Pulveratum	1561
Pinelliae Tuber	1571
Plantaginis Herba	1517
Semen	1517
Platycodi Radix	1478
Radix Pulverata	1478
Pogostemoni Herba	1467
Polygalae Radix	1465
Radix Pulverata	1465
Polygonati Rhizoma	1459
Polygoni Multiflori Radix	1466
Polyporus	1550
Pulveratus	1550
Poria	1575
Pulveratum	1575
Processi Aconiti Radix	1576
Aconiti Radix Pulverata	1577
Prunellae Spica	1466
Puerariae Radix	1467

Q

Quercus Cortex	1581
----------------	------

R

Rehmanniae Radix	1512
Resina Pini	1599
Rhei Rhizoma	1539
Rhizoma Pulveratum	1540
Rosae Fructus	1455

Fructus Pulveratus	1455
--------------------	------

S

Saposhnikoviae Radix	1581
Sappan Lignum	1538
Saussureae Radix	1590
Schisandrae Fructus	1497
Schizonepetae Spica	1482
Scopoliae Rhizoma	1599
Scutellariae Radix	1457
Radix Pulverata	1458
Senegae Radix	1530
Radix Pulverata	1530
Sennae Folium	1533
Folium Pulveratum	1534
Sesami Semen	1496
Sevum Bovinum	560
Sinomeni Caulis et Rhizoma	1580
Smilacis Rhizoma	1507
Rhizoma Pulveratum	1507
Sophorae Radix	1481
Radix Pulverata	1482
Strychni Semen	1586
Swertiae Herba	1535
Herba Pulverata	1536

T

Tinctura Amara	1482
Tragacantha	1560
Pulverata	1560
Tribuli Fructus	1513
Trichosanthis Radix	1474

U

Uncariae Uncis Cum Ramulus	1546
Uvae Ursi Folium	1454

V

Valerianae Radix	1470
Radix Pulverata	1471

Z

Zanthoxyli Fructus	1510
Fructus Pulveratus	1511
Zedoariae Rhizoma	1466
Zingiberis Processum Rhizoma	1474
Rhizoma	1521
Rhizoma Pulveratum	1521
Zizyphi Fructus	1543

Semen 1511