

の操作を繰り返す。装置への送達物を回収、定量し、送達量とする。

この手順で更に送達量測定を2回繰り返す。

残り $(n/2)+1$ の放出回数になるまで、吸入器の捨て放出を行う。nは表示されている吸入可能放出回数である。必要に応じて、吸入器を保存し静電気を放電する。上記と同様の手順で送達量測定を4回繰り返す。

残り3回用量の放出回数になるまで、吸入器の捨て放出を行う。必要に応じて、吸入器を保存し静電気を放電する。上記と同様の手順で送達量測定を3回繰り返す。以上の操作により、吸入器1個に対して、使用開始時の3回、中間期の4回、使用終了時の3回、合計10回の送達量測定を実施する。

2種類以上の有効成分を含む製剤では、各有効成分について送達量の均一性試験を行う。

平均送達量(試験した個々の送達量の平均値)又は表示した目標送達量のいずれかを判定の基準値とする。

送達量10個のうち9個が基準値の75～125%であり、全ての個々の送達量が基準値の65～135%であるとき適合とする。基準値の75～125%を満たさない送達量が2個又は3個であるときは、10個の送達量を得る一連の操作を新たに2回実施し、合計30個の送達量値を得る。基準値の75～125%を満たさない送達量が30個中3個以下であり、基準値の65～135%を満たさない送達量がないとき適合とする。

もし正当な理由があれば、規格の範囲を広げることができる。ただし、基準値の50～150%を満たさない送達量があってはならない。

また、平均送達量は表示した目標送達量の85～115%である。

2.2.2. 試験法2：吸入器間の送達量の均一性の評価

吸入器1個をとり試験を行う。吸入器を気密性を確保できるアダプターを用いて装置に取り付ける。規定された条件で吸入器を通して空気を吸引する。用法・用量に記載された最小の1回用量に対応する放出回数の検体をサンプリングできるまでこの操作を繰り返す。装置への送達物を回収、定量し、送達量とする。

この手順で更に吸入器9個につき送達量測定を繰り返す。以上の操作により、吸入器10個に対して、使用開始時の各1回ずつ、合計10回の送達量測定を実施する。

2種類以上の有効成分を含む製剤では、各有効成分について送達量の均一性試験を行う。

平均送達量(試験した個々の送達量の平均値)又は表示した目標送達量のいずれかを判定の基準値とする。

送達量10個のうち9個が基準値の75～125%であり、全ての個々の送達量が基準値の65～135%であるとき適合とする。基準値の75～125%を満たさない送達量が2個又は3個であるときは、10個の送達量を得る一連の操作を新たに2回実施し、合計30個の送達量値を得る。基準値の75～125%を満たさない送達量が30個中3個以下であり、基準値の65～135%を満たさない送達量がないとき適合とする。

もし正当な理由があれば、規格の範囲を広げることができる。ただし、基準値の50～150%を満たさない送達量があってはならない。

また、平均送達量は表示した目標送達量の85～115%である。

6.15 吸入剤の空気力学的粒度測定法

本測定法は吸入剤から生成するエアゾールの微粒子特性を評価するもので、以下のいずれかの装置又は測定手順に従って行われる。もし正当な理由があれば、修正された装置又は測定手順を使用することができる。

1. 分級ステージの測定

各々の分級ステージの分級特性の最も信頼のおけるキャリブレーションは、エアゾールとしてインパクターを通過する粒子や液滴の空気力学的粒子径と、分級ステージの捕集効率の関係に基づいて行われる。

通常のキャリブレーションは、ジェットノズルの寸法、ジェットノズルとその捕集部分の空間的配置及びインパクターを流れる空気流量といった特性を調べることにより行う。

ジェットノズルは時間と共に腐食又はすり減りがあるので、分級ステージの限界寸法が規定内にあることを定期的に確認する必要がある。

規格に適合した分級ステージを装着した測定装置のみが吸入剤の空気力学的粒度測定法に使用できる。その他のキャリブレーション方法も正当にバリデーションされれば使用できる。

2. 再飛散

装置2及び装置3においては、薬物の回収量に影響を与える粒子の再飛散(上部から下部の分級ステージへの)を最小化する方法を選択する必要がある。例えば、再飛散を最小化するために、試料の噴射回数を最小としたり、粒子を捕集する捕集板の表面をコーティングしたりする。捕集板の表面のコーティングには、グリセロール、シリコン油又は類似した高粘度の液体を使用する。このコーティングはバリデーションの一部であるが、コーティングの有無により、空気力学的粒度に影響を受けないことを実証すれば、捕集板へのコーティングは省略することができる。

3. 分級ステージ間の薬物損失(ウォールロス)

測定方法の設定やバリデーションではウォールロスを考慮すべきである。ウォールロスが薬物の回収率(マスバランス)に影響を与える量であれば、コントロールしなければならない。ウォールロスには、インパクターの種類、測定条件、製剤のタイプ、インパクターへの噴射量などの多くの要因が影響する。空気力学的粒子径の計算にウォールロスをどのように反映させるかは、ウォールロスの程度と変動に基づいて判断すべきである。例えば、ウォールロスが少ない、又は変動が小さい場合は、捕集板から回収された薬物量の定量結果から、空気力学的粒子径を算出することができる。ウォールロスが多い、又は変動が大きい場合は、ウォールロスを別途回収し、空気力学的粒子径を算出する際に考慮する必要がある。

4. 薬物の回収率(マスバランス)

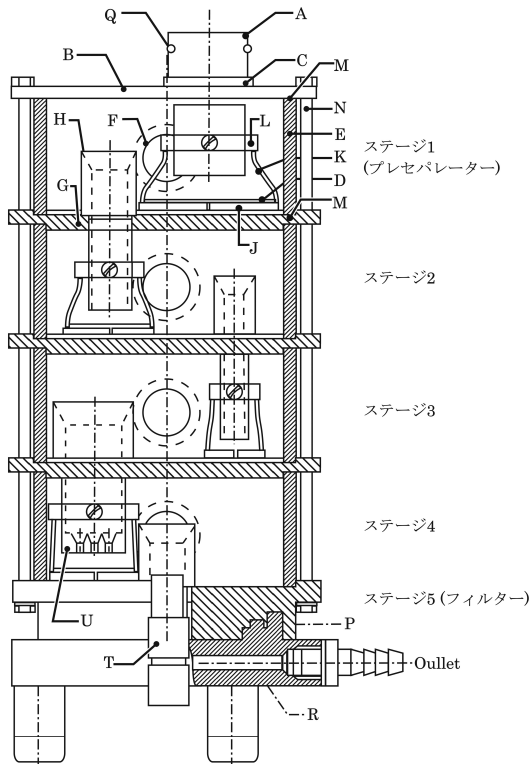
粒度分布に加え、良好な分析が行われたことを示すためには、吸入器から噴射された量、すなわちマウスピースアダプターと測定装置で回収された薬物量が期待値に対して許容範囲内であることを確認するため、マスバランスをとることが必要である。マウスピースアダプター及び測定装置の全ての構成部分から回収された総薬物量を、用法・用量に記載された最小用量当たりの量に換算した値が、吸入剤の送達量均一性試験法(6.14)で測定された平均送達量の75%以上、かつ125%以下でなければ

ならない。このマスバランスは粒度分布の測定結果の妥当性を保証するために必要である。

5. 微粒子量と粒子径分布の測定

5.1. マルチステージリキッドインピンジャー法(装置1)

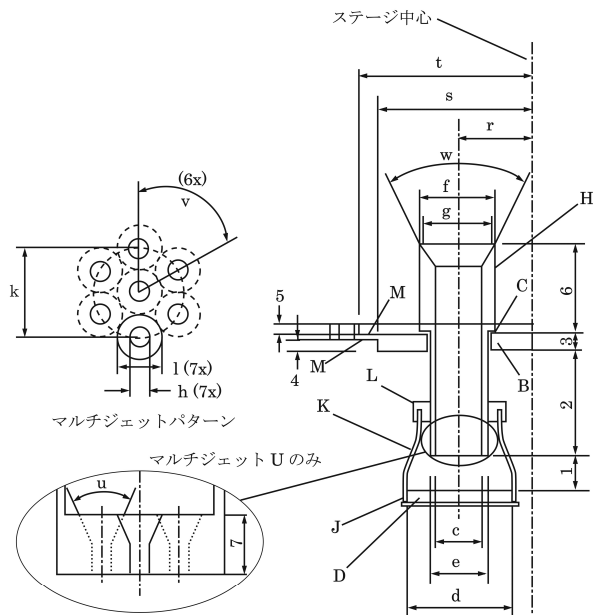
マルチステージリキッドインピンジャー法に用いる測定装置(装置1)を図6.15-1に示す。装置1は、図6.15-1～3に示すように分級ステージ1(プレセパレーター)、2、3、4及び組み立てられたフィルターステージ(ステージ5)から構成されている。分級ステージは、捕集板(D)付きの金属製インレットジェットチューブ(A)が上部の水平金属製隔壁(B)を貫き、突き出た構造となっている。サンプリングポート(F)付きガラスシリンダー(E)はステージの垂直壁を形成し、そして下部の水平金属製隔壁(G)を貫くチューブ(H)により次の下部ステージと繋がる。ステージ4に入るチューブ(U)の終端部はマルチジェット構造となっている。捕集板(D)は、ジェットチューブ上に固定されたスリーブ(L)に二本のワイヤー(K)で留められた金属フレーム(J)に固定されている。捕集板の水平面はジェットチューブの軸に対して垂直で、かつチューブの中心軸が捕集板の中心に来るように設置される。捕集板の上部表面は、金属製フレームの縁より僅かに上に出ている。水平隔壁の周辺部の窪みに合わせてガラスシリンダーの設置位置を決める。水平隔壁とガラスシリンダーはガスケット(M)でシールされており、6本のボルト(N)で一緒に留められる。サンプリングポートにはストッパーで栓をする。ステージ4の下部隔壁の下面(裏側)には、フィルターホルダーに置かれたフィルターの端をシールするためのゴム製のOリング(P)を取り付けるための同心円の突起部がある。



アルファベット大文字は表6.15-1を参照。

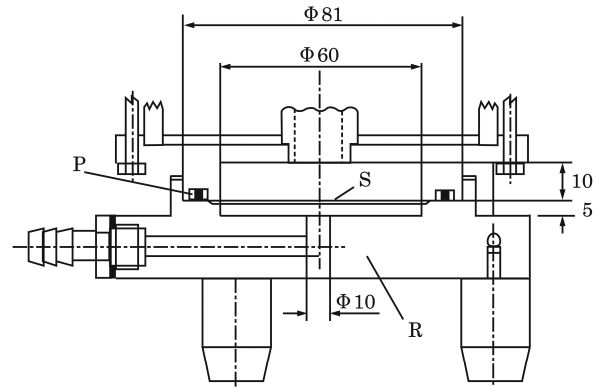
図6.15-1 マルチステージリキッドインピンジャー測定装置(装置1)

フィルターホルダー(R)は同心円の凹部(窪み)を有する鉢状になっており、そこに穴の開いたフィルターサポート(S)をはみ出さないように取り付ける。フィルターホルダーは、直径76 mmフィルター用の寸法になっている。組み立てられた分級ステージ部分は、2個のスナップブロック(T)によりフィルターホルダーの上に固定される。インダクションポート(図6.15-4参照)をインピンジャーのステージ1のインレットジェットチューブの上に接続する。ジェットチューブのゴム製Oリングは、インダクションポートと接続部の気密性を確保する。吸入器とインダクションポートとの間の気密性を確保するために適切なマウスピースアダプターを用いる。



挿入図はステージ4へ誘導するマルチジェットチューブ(U)の終端部を示す。(数字とアルファベット小文字は表6.15-2を参照, アルファベット大文字は表6.15-1を参照。)

図6.15-2 装置1: ジェットチューブと捕集板の詳細



数値は寸法を示す(φ:直径)。アルファベット大文字は表6.15-1を参照。数字はmmを示す。

図6.15-3 装置1: フィルターステージ(ステージ5)の詳細

表6.15-1 図6.15-1~3に示した装置1の構成部品の規格

コード*	部品	詳細	寸法**
A, H	ジェットチューブ	金属チューブはガスケット(C)でシールされた隔壁上にねじで固定し、内部表面は研磨してある	図 6.15-2 参照
B, G	隔壁	金属円盤 - 直径 - 厚さ	120 図 6.15-2 参照
C	ガスケット	例えばポリテトラフルオロエチレンなど	ジェットチューブに合わせる
D	捕集板	無孔性の焼結ガラス盤 - 直径	図 6.15-2 参照
E	ガラスシリンダー	切断面を平らに研磨したガラスチューブ - ガスケットを含んだ高さ - 外径 - 壁の厚さ - サンプリングポート(F)の直径 - サンプリングポートのストッパー	46 100 3.5 18 ISO24/25
J	金属フレーム	スリット付きの L 字型輪郭の円型フレーム - 内径 - 高さ - 水平部分の厚さ - 垂直部分の厚さ	捕集板に合わせる 4 0.5 2
K	ワイヤー	金属フレームとスリーブを連結するスチール製のワイヤー(各フレームにつき二つ) - 直径	1
L	スリーブ	ねじでジェットチューブに固定された金属スリーブ - 内径 - 高さ - 厚さ	ジェットチューブに合わせる 6 5
M	ガスケット	例えばシリコーンなど	ガラスシリンダーに合わせる
N	ボルト	ナット付きの金属ボルト(6 対) - 長さ - 直径	205 4
P	O リング	ゴム製の O リング - 直径×厚さ	66.34×2.62
Q	O リング	ゴム製の O リング - 直径×厚さ	29.1×1.6
R	フィルターホルダー	スタンド及び出口付きの金属ハウジング	図 6.15-3 参照
S	フィルターサポーター	穴の開いた金属シート - 直径 - 孔径 - 孔の間隔(中心点)	65 3 4
T	スナップロック		
U	マルチジェットチューブ	マルチジェット構造末端のジェットチューブ(H)	図 6.15-2 参照

* 図6.15-1参照。

** 他に記載がない場合にはJIS B 0405に従った公差で、数字はmmを示す。

表6.15-2 装置1の捕集板付きジェットチューブの寸法⁽¹⁾

種類	コード ⁽²⁾	ステージ 1	ステージ 2	ステージ 3	ステージ 4	フィルター (ステージ 5)
長さ	1	9.5	5.5	4.0	6.0	n.a.
(幅)		(-.0+.5)	(-.0+.5)	(-.0+.5)	(-.0+.5)	
長さ	2	26	31	33	30.5	0
(幅)						
長さ	3	8	5	5	5	5
(幅)						
長さ	4	3	3	3	3	n.a.
(幅)						
長さ	5	0	3	3	3	3
(幅)						
長さ	6 ⁽³⁾	20	25	25	25	25
(幅)						
長さ	7	n.a.	n.a.	n.a.	8.5	n.a.
(幅)						
直径	c	25	14	8.0 (±.1)	21	14
直径	d	50	30	20	30	n.a.
直径	e	27.9	16.5	10.5	23.9	n.a.
直径	f	31.75	22	14	31	22
		(-.0+.5)				
直径	g	25.4	21	13	30	21
直径	h	n.a.	n.a.	n.a.	2.70	n.a.
					(±.5)	
直径	l	n.a.	n.a.	n.a.	6.3	n.a.
直径	k	n.a.	n.a.	n.a.	12.6	n.a.
半径	r	16	22	27	28.5	0
⁽⁴⁾						
半径	s	46	46	46	46	n.a.
半径	t	n.a.	50	50	50	50
角度	w	10°	53°	53°	53°	53°
角度	u	n.a.	n.a.	n.a.	45°	n.a.
角度	v	n.a.	n.a.	n.a.	60°	n.a.

(1) 他に記載がない場合にはJIS B 0405に従った公差で、寸法はmmを示す。

(2) 図6.15-2を参照。

(3) ガスケットを含む。

(4) ステージ部分の相対的中心線。

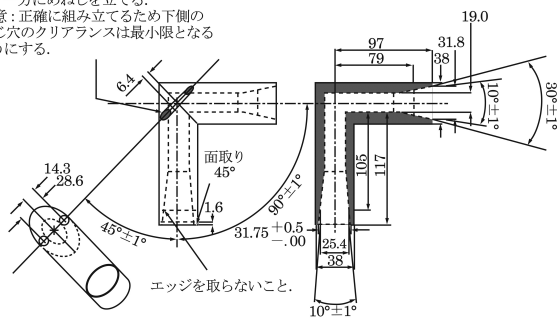
n.a.: 該当なし

5.1.1. 吸入エアゾール剤の測定手順

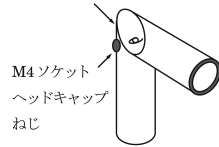
有効成分を溶解することができる溶媒20 mLを1から4の各ステージに入れ、ストッパーで栓をする。装置を傾けて栓を濡らし、これにより静電気を取り除く。有効成分を定量的に捕集できる適切なフィルターをステージ5に置き、装置を組み立てる。適切なマウスピースアダプターをインダクションポートの端に取り付ける。マウスピースアダプターに吸入器のマウスピースの端を挿入するとき、吸入器のマウスピースの端はインダクションポートの水平軸に並ばなければならない。吸入器のマウスピースの前面は、インダクションポートの前面と同一平面でなければならない。吸入器をマウスピースアダプターに取り付けるとき、実際の使用時と同じ向きにする。適切な吸引ポンプを装置の出口に接続し、インダクションポートの入口で測定した吸入流量が毎分30 L (±5%)となるように調整する。吸引ポンプのスイッチを切る。

吸入剤の使用 방법에特に記載がなければ、5秒間吸入器を振り混ぜた後、1回捨て噴霧を行う。装置に接続した吸引ポンプのスイッチを入れ、吸入器のマウスピースの端をアダプターに挿入し、装置内に噴霧する。完全に噴霧するため、十分な時間吸入器を作動させる。噴霧後5秒間待ち、取り付けられている吸入器をアダプターから外す。この手順を繰り返す。噴霧回数にはできる限り少なく、通例、10回を超えない回数とし、微粒子量が正確かつ精密に定量できる十分な回数とする。最後の噴

M4キャップねじ用の一対の穴を開け、一方にめねじを立てる。
注意：正確に組み立てるため下側のねじ穴のクリアランスは最小限となるようにする。



漏れないようにしっかりと接続する。



インダクションポートの等角投影図

他に記載がない場合は数字はmmを示す。

注意点

- (1) 材質はアルミニウム、ステンレススチール又はその他適切な素材を用いる。
- (2) 38 mmの棒材から機械加工する。
- (3) 棒材に19 mmの中ぐり加工する。
- (4) 示されるように正確に45度にチューブを切断する。
- (5) 中ぐり管の内腔とテーパ部分は滑面で、表面粗さRaは約0.4 μmにする。
- (6) 液体が漏れないように接合部分を研磨加工する。
- (7) 加工素材を固定し、内径19 mmの内腔を一致させ、M4×0.7ねじ山用の穴をあけ、めねじを立てる。接合する際に、実質的に内腔の継ぎ目の不一致があってはならない。

図6.15-4 インダクションポート

霧が終了した後、5秒間待ち吸引ポンプのスイッチを切る。

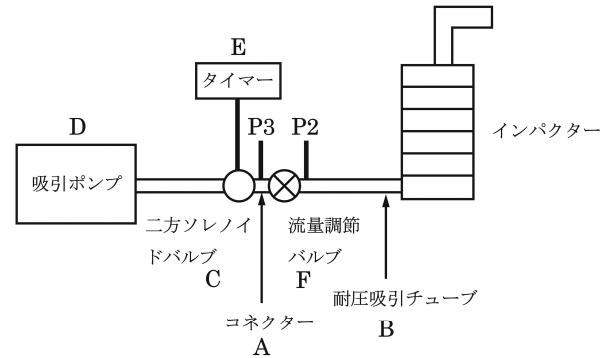
装置からフィルターステージを取り外す。注意してフィルターを取り出し、有効成分を適量の溶媒中に抽出する。装置からインダクションポートとマウスピースアダプターを取り外し、有効成分を適量の溶媒中に抽出する。必要であれば、ステージ1へのインレットジェットチューブ内を溶媒で洗浄しステージ1内に洗い流す。各ステージ間で液体の移動がないよう注意しながら装置を傾けたり、回転させたりして、上部4段のステージそれぞれの内壁及び捕集板から有効成分を各ステージの溶媒中に抽出する。

適切な分析法を用いて、各溶媒中に含まれる有効成分を測定し、微粒子量を計算する(6. 計算の項を参照)。

5.1.2. 吸入粉末剤の測定手順

有効成分を定量的に捕集できる抵抗の小さい適切なフィルターをステージ5に置き、装置を組み立てる。図6.15-5及び表6.15-3に示されたスキームに従い装置を流路システムに接続する。別に規定するもののほか、吸入剤の送達量均一性試験法(6.14)で用いられる吸入流量 Q_{out} で測定を行う。吸入器のマウスピースから装置を通過する空気量は4 Lとする。

流量計をインダクションポートに接続する。流出する体積流量について校正されている流量計を用いるか、又は流出する体積流量(Q_{out})を理想気体の法則を用いて計算する。用いる流量計が流入する体積流量(Q_{in})について校正されている場合は、以下の式を用いて計算する。



アルファベット大文字は表6.15-3を参照。

図6.15-5 吸入粉末剤評価測定装置の構成

表6.15-3 図6.15-5の構成部分の規格

コード*	部品	詳細
A	コネクター	内径≥8 mm (例、低直径ノズルとP3をつなぐ短い金属製)
B	吸引チューブ	内径≥8 mm, 内容量 25±5 mLの適切な長さのチューブ
C	二方ソレノイドバルブ	内径≥8 mmの最小気流抵抗オリフィスで、開口時間が100 ms以下の二方ソレノイドバルブ
D	吸引ポンプ	吸引ポンプは吸入器をマウスピースアダプターに接続した状態で所定流量で装置内を吸引できるものを用いる。吸引ポンプの必要能力を最小にするために、吸引ポンプを短く太い(内径≥10 mm)吸引チューブとコネクターで二方ソレノイドバルブに連結する。
E	タイマー	必要な時間二方ソレノイドバルブを駆動することができるタイマー
P2, P3	圧力計	絶対圧力変換機によって定常流量状態で測定する
F	流量調節バルブ	最大 $C_v \geq 1$ で制御可能な調節バルブ

* 図6.15-5参照。

$$Q_{out} = \frac{Q_{in} \times P_0}{P_0 - \Delta P}$$

P_0 : 大気圧

ΔP : 流量計を通過する際に低下した圧力

系内を通過する空気量が所定流量 Q_{out} (±5%)で定常状態になるように流量調節バルブを調節する。流量調節バルブ内で臨界気流が発生していることを次の手順に従って確認する。吸引ポンプのスイッチを切る。

吸入器を取り付け、所定流量になったら調節バルブの両側での絶対圧力を測定する(図6.15-5の圧力読み取りポイントP2, P3)。P3/P2比が0.5以下ならば、臨界気流が発生していることを示す。臨界気流の発生が示されない場合は、より強力な吸引ポンプに換え、所定流量を再度測定する。

有効成分を溶解することのできる溶媒20 mLを装置の上部4段の各ステージに入れ、ストッパーで栓をする。装置を傾けてストッパーを濡らし、これにより静電気を取り除く。適切なマウスピースアダプターをインダクションポートの端に取り付ける。マウスピースアダプターに吸入器のマウスピースの端を挿入するとき、吸入器のマウスピースの端はインダクションポートの水平軸に並ばなければならない。吸入器のマウスピースの前面は、インダクションポートの前面と同一平面でなければな

らない。吸入器をマウスピースアダプターに取り付けるとき、実際の使用時と同じ向きにする。

吸入剤を使用法に従って準備する。二方ソレノイドバルブは閉じた状態で吸引ポンプを作動させる。吸入器のマウスピースをマウスピースアダプターに取り付ける。所定の時間 $T(\pm 5\%)$ バルブを開け、装置内に粉末を放出させる。この放出手順を繰り返し行う。放出回数ができる限り少なく、通例、10回を超えない回数とし、微粒子量が正確かつ精密に定量できる十分な回数とする。

装置からフィルターステージを取り外す。注意してフィルターを取り出し、有効成分を適量の溶媒中に抽出する。装置からインダクションポートとマウスピースアダプターを取り外し、有効成分を適量の溶媒中に抽出する。必要であれば、ステージ1へのインレットジェットチューブ内を溶媒で洗浄しステージ1内に洗い流す。各ステージ間で溶媒の移動がないよう注意しながら装置を傾けたり、回転させたりして、上部4段のステージそれぞれの内壁及び捕集板から有効成分を各ステージの溶媒中に抽出する。

適切な分析法を用い、各溶媒中に含まれる有効成分を測定し、微粒子量を計算する(6. 計算の項を参照)。

5.2. アンダーセンカスケードインパクター法(装置2)

アンダーセンカスケードインパクター法に用いる測定装置(装置2)を図6.15-6に示す。装置2は、八つのステージとその後ろに設けられたフィルターで構成されている。装置の材質には、アルミニウム、ステンレススチール又はその他の適した素材が使用されている。各ステージは留め具で固定され、またO

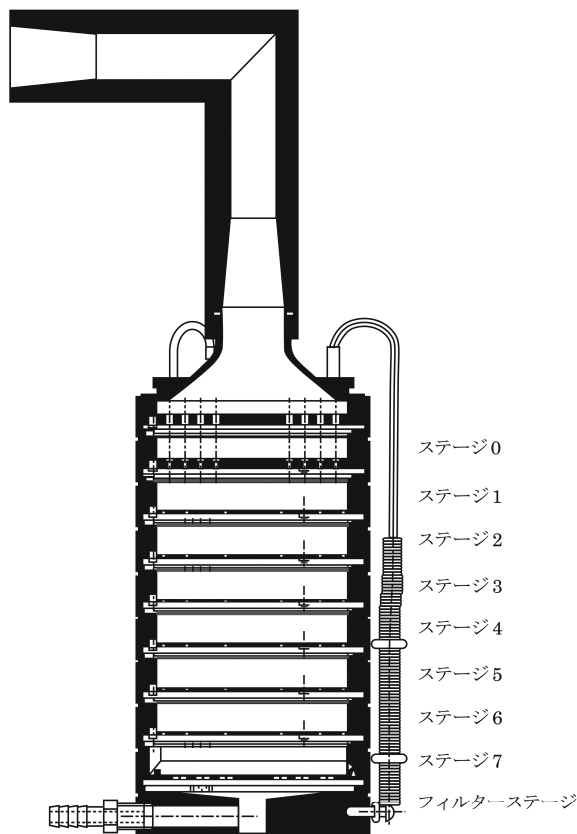


図6.15-6 吸入エアゾール剤用アンダーセンカスケードインパクター測定装置(装置2)

リングによってシールされている。装置2の限界寸法を表6.15-4に示す。使用時はノズルの閉塞又は摩擦が起こる可能性がある。したがって、使用時におけるノズル寸法の許容できる範囲を明らかにしておく必要がある。

吸入エアゾール剤に用いる装置の構成を図6.15-6に示す。インパクターのエントリーコーン(図6.15-7bを参照)は、インダクションポート(図6.15-4を参照)に接続する。吸入器とインダクションポートとの間の気密性を確保するために適切なマウスピースアダプターを用いる。

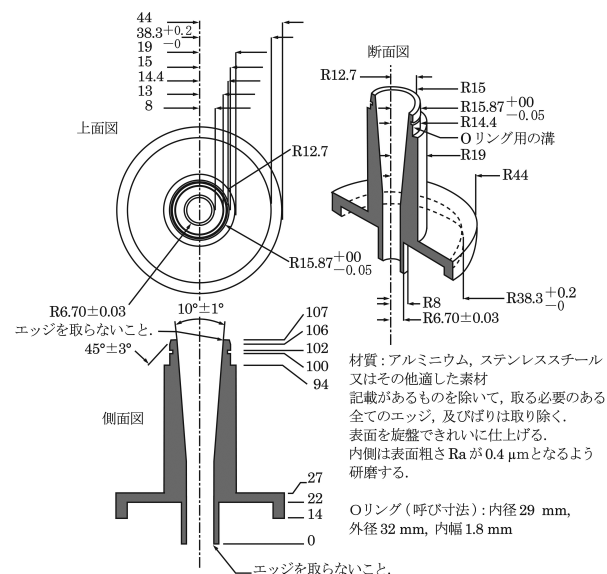
吸入粉末剤の評価の場合には、吸入できない大きな粉体の塊を捕集するためのプレセパレーターをトップステージの上に取り付ける。このとき、プレセパレーターをインダクションポートに接続するために、図6.15-7aに示すプレセパレーターのトップを用いる。インパクター内の流量を高流量で使用する場合には、インパクターを吸引システムに連結するために使用する出口のニップルの内径が8 mm又はそれ以上のものを用いる。

5.2.1. 吸入エアゾール剤の測定手順

適切なフィルターを装着してアンダーセンカスケードインパクターを組み立てる。適切な方法により、系が気密であることを確認する。適切なマウスピースアダプターをインダクションポートの端に取り付ける。マウスピースアダプターに吸入器のマウスピースの端を挿入するとき、吸入器のマウスピースの端はインダクションポートの水平軸に並べなければならない。吸入器のマウスピースの前面は、インダクションポートの前面と

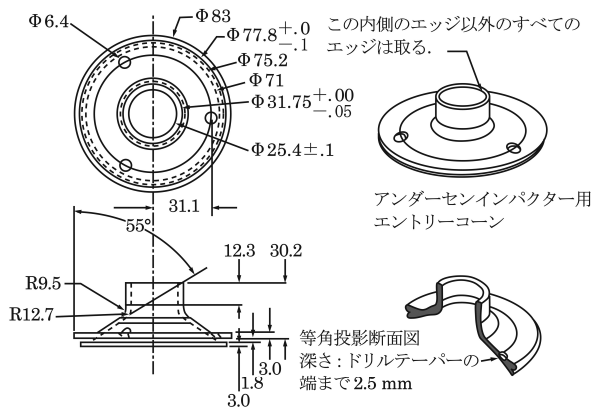
表6.15-4 装置2の限界寸法

詳細	ノズル個数	寸法(mm)
ステージ0ノズル径	96	2.55 ± 0.025
ステージ1ノズル径	96	1.89 ± 0.025
ステージ2ノズル径	400	0.914 ± 0.0127
ステージ3ノズル径	400	0.711 ± 0.0127
ステージ4ノズル径	400	0.533 ± 0.0127
ステージ5ノズル径	400	0.343 ± 0.0127
ステージ6ノズル径	400	0.254 ± 0.0127
ステージ7ノズル径	201	0.254 ± 0.0127



他に記載がない場合には数字はmmを示す。

図6.15-7a インダクションポートに連結するアンダーセンプレセパレーター用トップの詳細図



材質はアルミニウム、ステンレススチール又はその他適切な素材であること。表面粗さ(Ra)は約0.4 μmであること。特に他に記載がない場合には数字はmmを示す。

図6.15-7b プレセパレーターを用いない場合のアンダーセンインパクトターにインダクションポートを連結させるためのエントリーコーンの詳細図

同一平面でなければならない。吸入器をマウスピースアダプターに取り付けるとき、実際の使用時と同じ向きにする。適切な吸引ポンプを装置の出口に接続し、インダクションポートのインレットで測定した吸入流量が毎分28.3 L (±5%)となるように調整する。吸引ポンプのスイッチを切る。

吸入剤の使用法に特に記載が無ければ、5秒間吸入器を振り混ぜた後、1回捨て噴霧を行う。装置に接続した吸引ポンプのスイッチを入れ、吸入器のマウスピースの端をアダプターに挿入し、装置内に噴霧する。完全に噴霧するため、十分な時間吸入器を作動させる。噴霧後5秒間待ち、取り付けられている吸入器をアダプターから外す。この手順を繰り返す。噴霧回数はできる限り少なく、通例、10回を超えない回数とし、微粒子量が正確かつ精密に定量できる十分な回数とする。最後の噴霧が終了した後、5秒間待ち吸引ポンプのスイッチを切る。

装置を分解し、フィルターを注意深く取り外し、有効成分を適量の溶媒中に抽出する。装置からインダクションポートとマウスピースアダプターを取り外し、有効成分を適量の溶媒中に抽出する。さらに各ステージの内壁と捕集板から有効成分を適量の溶媒中に抽出する。

適切な分析法を用いて、各溶媒中に含まれる有効成分を測定し、微粒子量を計算する(6.計算の項を参照)。

5.2.2. 吸入粉末剤の測定手順

この装置を用いて毎分28.3 L以外の流量で実施したときの各ステージにおける空気力学的カットオフ径に関しては、現時点では十分に確立されていない。毎分28.3 L以外の流量を選択する場合、選択した条件におけるインパクトターの使用が妥当であることを示し、バリデーションしなければならない。

プレセパレーターと適切なフィルターを装着してアンダーセンインパクトターを組み立て、系が気密であることを確認する。製品の特性によっては、正当な理由があれば、プレセパレーターの装着は省略することができる。もし正当な理由があれば、高流量で計測を実施する場合には、ステージ6と7も省略できる。プレセパレーターは、捕集板と同様の方法でコートするか、10 mLの適切な溶媒を入れておく。図6.15-5及び表6.15-3に示されたスキームに従い、装置を流路システムに接続する。

別に規定するもののほか、吸入剤の送達量均一性試験法

(6.14) で用いられる吸入流量 Q_{out} で測定を行う。吸入器のマウスピースから装置を通過する空気量は4 Lとする。

流量計をインダクションポートに接続する。流出する体積流量について校正されている流量計を用いるか、又は流出する体積流量 (Q_{out}) を理想気体の法則を用いて計算する。用いる流量計が流入する体積流量 (Q_{in}) について校正されている場合は、以下の式を用いて計算する。

$$Q_{out} = \frac{Q_{in} \times P_0}{P_0 - \Delta P}$$

P_0 : 大気圧

ΔP : 流量計を通過する際に低下した圧力

系内を通過する空気量が所定流量 Q_{out} (±5%) で定常状態になるように流量調節バルブを調節する。流量調節バルブ内で臨界気流が発生していることを5.1.2.吸入粉末剤の測定手順に従って確認する。吸引ポンプのスイッチを切る。

適切なマウスピースアダプターをインダクションポートの端に取り付ける。マウスピースアダプターに吸入器のマウスピースの端を挿入するとき、吸入器のマウスピースの端はインダクションポートの水平軸に並ばなければならない。吸入器のマウスピースの前面は、インダクションポートの前面と同一平面でなければならない。吸入器をマウスピースアダプターに取り付けるとき、実際の使用時と同じ向きにする。

吸入剤を使用法に従って準備する。二方ソレノイドバルブは閉じた状態で吸引ポンプを作動させる。吸入器のマウスピースをマウスピースアダプターに取り付ける。所定の時間 T (±5%) バルブを開け、装置内に粉末を放出させる。この放出手順を繰り返し行う。放出回数はできる限り少なく、通例、10回を超えない回数とし、微粒子量が正確かつ精密に定量できる十分な回数とする。

装置を分解し、フィルターを注意深く取り外し、有効成分を適量の溶媒中に抽出する。装置からプレセパレーター、インダクションポート及びマウスピースアダプターを取り外し、有効成分を適量の溶媒中に抽出する。さらに装置の各ステージの内壁及び捕集板から有効成分を適量の溶媒中に抽出する。

適切な分析法を用いて、各溶媒中に含まれる有効成分を測定し、微粒子量を計算する(6.計算の項を参照)。

5.3. ネクストジェネレーションインパクトター法(装置3)

ネクストジェネレーションインパクトター法に用いる測定装置(装置3)を図6.15-8に示す。装置3は、七つのステージ及びマイクロオリフィスコレクター(MOC)から構成されるカスケードインパクトターである。毎分30 ~ 100 Lの流量域での捕集効率が50%となるカットオフ径(D_{50} 値)は0.24 ~ 11.7 μmの範囲にあり、この範囲は対数目盛で等間隔に区切られる。上記の流量域では、常に少なくとも五つのステージが0.5 ~ 6.5 μmの D_{50} 値を有する。各ステージにおける捕集効率曲線はシャープな形状であるため、ステージ間の重なりは最小である。

装置の材質には、アルミニウム、ステンレススチール又はその他適した素材が使用される。

インパクトターは、着脱可能な捕集カップをすべて同一平面上に配した構造をもつ(図6.15-8 ~ 11)。インパクトターは、次の三つの主要部分から構成されている: 捕集カップを保持する下部フレーム部、ジェットノズルを保持するシールボディ部及び

ステージ間の気流通路を含む蓋部(図6.15-8及び9). 最初のステージを除く全てのステージでマルチプルノズルが使われている(図6.15-10). 気流は、のこぎり歯状にインパクターを通過する.

限界寸法を表6.15-5に示す.

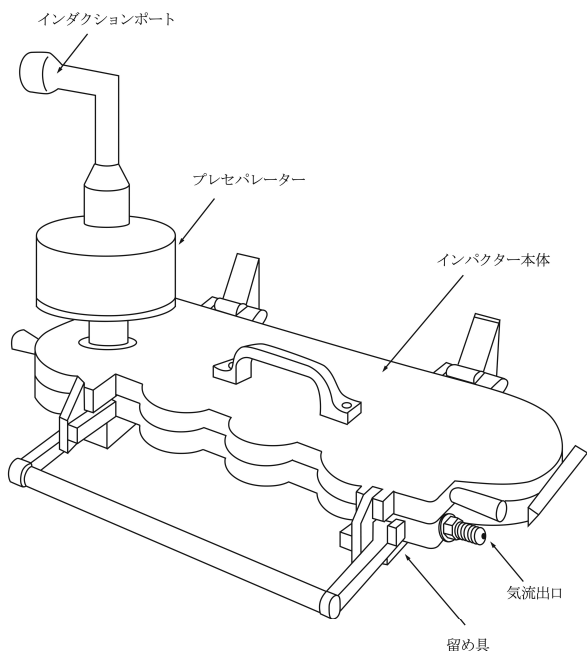


図6.15-8 ネクストジェネレーションインパクター測定装置 (プレセパレーターが装着されている状態) (装置3)

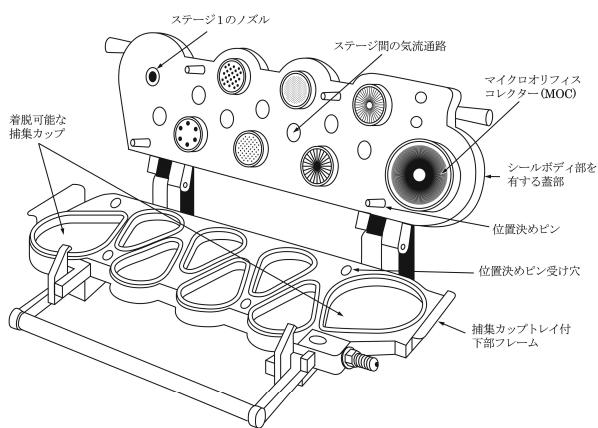


図6.15-9 装置3の構成部品

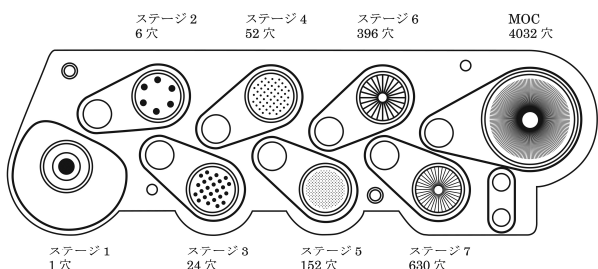


図6.15-10 装置3: ノズルの構成

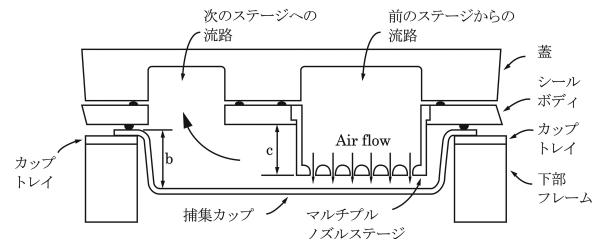


図6.15-11 装置3: ステージ間の気流通路の構成

表6.15-5 装置3の限界寸法

詳細	寸法(mm)
プレセパレーター(寸法 a - 図 6.15-12 参照)	12.8±0.05
ステージ 1*ノズル径	14.3±0.05
ステージ 2*ノズル径	4.88±0.04
ステージ 3*ノズル径	2.185±0.02
ステージ 4*ノズル径	1.207±0.01
ステージ 5*ノズル径	0.608±0.01
ステージ 6*ノズル径	0.323±0.01
ステージ 7*ノズル径	0.206±0.01
MOC*	約 0.070
カップの深さ(寸法 b - 図 6.15-11 参照)	14.625±0.10
捕集カップの表面粗さ(Ra)	0.5 ~ 2 μm
ステージ 1 ノズルからシールボディまでの距離** (寸法 c)	0±1.18
ステージ 2 ノズルからシールボディまでの距離** (寸法 c)	5.236±0.736
ステージ 3 ノズルからシールボディまでの距離** (寸法 c)	8.445±0.410
ステージ 4 ノズルからシールボディまでの距離** (寸法 c)	11.379±0.237
ステージ 5 ノズルからシールボディまでの距離** (寸法 c)	13.176±0.341
ステージ 6 ノズルからシールボディまでの距離** (寸法 c)	13.999±0.071
ステージ 7 ノズルからシールボディまでの距離** (寸法 c)	14.000±0.071
MOC ノズルからシールボディまでの距離** (寸法 c)	14.429 ~ 14.571

* 図6.15-10参照.

** 図6.15-11参照.

通常操作において、シールボディ部と蓋部は単一のアセンブリとして一体化している。捕集カップへのアクセスは、吸入剤測定の終了時にこのアセンブリを開くことで可能になる。カップはサポートトレイに置かれているため、トレイを取り外すとすべてのカップがインパクターから同時に取り除かれる。

図6.15-4で定義した内径を有するインダクションポートをインパクターインレットに接続する。吸入粉末剤の評価等に必要であればプレセパレーターの追加も可能で、その際にはインダクションポートとインパクターの間にプレセパレーターを取り付ける。吸入器とインダクションポートとの間の気密性を確保するために、適切なマウスピースアダプターを用いる。

装置3は末端にMOCを含んでいるため、ほとんどの製剤では最終フィルターの必要性がない。このことはバリデートされている。MOCは、通常4032個の穴が設けられた捕集板で、それぞれの穴の直径は約70 μmである。インパクターのステージ7で捕集されなかった粒子のほとんどはMOC下方のカップ表面に捕集される。インパクターを毎分60 Lの流量で操作するとき、MOCは粒径0.14 μmの粒子に対して80%の捕集能力を持つ。MOCでも捕集されないような粒子がかなりの割合を占め

る製剤では、MOCを代替する又はMOCの下流に置いて使用するフィルターホルダー(ガラス繊維フィルターが適している)を使用することができる。

5.3.1. 吸入エアゾール剤の測定手順

カップトレイの開口部にカップを置く。下部フレームにトレイをはめ込み、所定の位置まで下げる。シールボディ部と一体化したインパクターの蓋部を閉じた後、システムの気密性を確保するためにハンドルを操作してインパクター全体を固定する。

図6.15-4で定義した内径を有するインダクションポートをインパクターインレットに接続する。適切なマウスピースアダプターをインダクションポートの端に取り付ける。マウスピースアダプターに吸入器のマウスピースの端を挿入するとき、吸入器のマウスピースの端はインダクションポートの水平軸に並ばなければならない。吸入器のマウスピースの前面は、インダクションポートの前面と同一平面でなければならない。吸入器をマウスピースアダプターに取り付けるとき、実際の使用時と同じ向きにする。適切な吸引ポンプを装置の出口に接続し、インダクションポートの入口で測定した吸入流量が毎分30 L (±5%)となるように調整する。吸引ポンプのスイッチを切る。

吸入剤の使用法に特に記載がなければ、5秒間吸入器を振り混ぜた後、1回捨て噴霧を行う。装置に接続した吸引ポンプのスイッチを入れ、吸入器のマウスピースの端をアダプターに挿入し、装置内に噴霧する。完全に噴霧するため、十分な時間吸入器を作動させる。

噴霧後5秒間待ち、取り付けられている吸入器をアダプターから外す。この手順を繰り返す。噴霧回数にはできる限り少なく、通例、10回を超えない回数とし、微粒子量が正確かつ精密に定量できる十分な回数とする。最後の噴霧が終了した後、5秒間待ち吸引ポンプのスイッチを切る。

次の手順で装置を分解し、有効成分を回収する。装置からインダクションポートとマウスピースアダプターを取り外し、沈着した有効成分を適量の溶媒中に抽出する。ハンドルを元に戻し蓋を持ち上げてインパクターを開く。カップトレイを捕集カップと一緒に取り除き、各カップに捕集された有効成分を適量の溶媒中に抽出する。

適切な分析法を用いて、各溶媒中に含まれる有効成分を定量し、微粒子量を計算する(6.計算の項を参照)。

5.3.2. 吸入粉末剤の測定手順

プレセパレーター(図6.15-12)を装着して装置を組み立てる。製剤の特性によっては、正当な理由があれば、プレセパレーターは省略することができる。

カップトレイの開口部にカップを置く。下部フレームにトレイをはめ込み、所定の位置まで下げる。シールボディ部と一体化したインパクターの蓋部を閉じた後、システムの気密性を確保するためにハンドルを操作してインパクター全体を固定する。

プレセパレーターを使用する際には、次の手順で組み立てる。プレセパレーターの挿入部をプレセパレーター底部に装着する。プレセパレーター底部をインパクターインレットに取り付ける。有効成分を回収するために15 mLの溶媒をプレセパレーター挿入部の中央のカップに加える。プレセパレーター上部を組み立てた装置の上に置き、二つの留め金をかける。

図6.15-4で定義した内径を有するインダクションポートをインパクターインレット又はプレセパレーターインレットに接

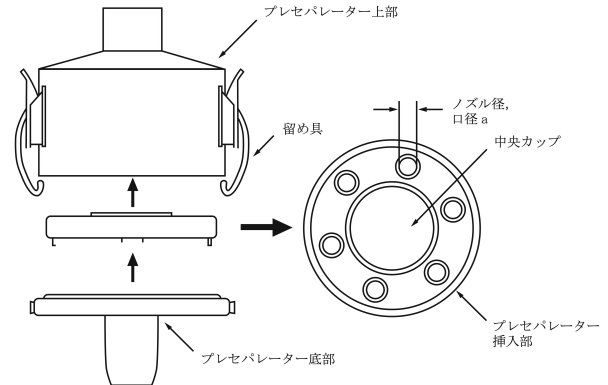


図6.15-12 装置3：プレセパレーターの構成

続する。図6.15-5及び表6.15-3に示されたスキームに従い、装置を流路システムに接続する。

別に規定するもののほか、吸入剤の送達量均一性試験法(6.14)で用いられる吸入流量 Q_{out} で試験を行う。吸入器のマウスピースから装置を通過する空気量は4 Lとする。流量計をインダクションポートに接続する。流出する体積流量について校正されている流量計を用いるか、又は流出する体積流量(Q_{out})を理想気体の法則を用いて計算する。用いる流量計が流入する体積流量(Q_{in})について校正されている場合は、以下の式を用いて計算する。

$$Q_{out} = \frac{Q_{in} \times P_0}{P_0 - \Delta P}$$

P_0 : 大気圧

ΔP : 流量計を通過する際に低下した圧力

系内を通過する空気量が所定流量 Q_{out} (±5%)で定常状態になるように流量調節バルブを調節する。流量調節バルブ内で臨界気流が発生していることを、5.1.2.吸入粉末剤の測定手順に従って確認する。吸引ポンプのスイッチを切る。

適切なマウスピースアダプターをインダクションポートの端に取り付ける。マウスピースアダプターに吸入器のマウスピースの端を挿入するとき、吸入器のマウスピースの端はインダクションポートの水平軸に並ばなければならない。吸入器のマウスピースの前面は、インダクションポートの前面と同一平面でなければならない。吸入器をマウスピースアダプターに取り付けるとき、実際の使用時と同じ向きにする。

吸入剤を使用法に従って準備する。二方ソレノイドバルブは閉じた状態で吸引ポンプを作動させる。吸入器のマウスピースをマウスピースアダプターに取り付ける。所定の時間 T (±5%)バルブを開け、装置内に粉末を放出させる。この放出手順を繰り返し行う。放出回数にはできる限り少なく、通例、10回を超えない回数とし、微粒子量が正確かつ精密に定量できる十分な回数とする。

次の手順で装置を分解し、有効成分を回収する。

プレセパレーターを使用した場合、プレセパレーターからインダクションポートとマウスピースアダプターを取り外し、沈着した有効成分を適量の溶媒中に抽出する。カップの中の液体をインパクター内にこぼさないように注意して、インパクターからプレセパレーターを取り外す。プレセパレーターから有効成分を回収する。

表6.15-6 装置1での計算

カットオフ径 (μm)	1噴霧, 放出当 たりの, ステ ージに沈着した有 効成分量	1噴霧, 放出当 たりの, 積算有 効成分量	積算有効成分 割合(%)
$d_4 = 1.7 \times q$	フィルターステ ージの有効成分 量(m_5^*)	$c_4 = m_5$	$f_4 = (c_4/c) \times 100$
$d_3 = 3.1 \times q$	ステージ4の有 効成分量(m_4)	$c_3 = c_4 + m_4$	$f_3 = (c_3/c) \times 100$
$d_2 = 6.8 \times q$	ステージ3の有 効成分量(m_3) ステージ2の有 効成分量(m_2)	$c_2 = c_3 + m_3$ $c = c_2 + m_2$	$f_2 = (c_2/c) \times 100$ 100

* ステージ5はフィルターステージ

 $q = \sqrt{(60/Q)}$, Q : 試験流量(L/分)(吸入粉末剤測定時の Q_{out})

表6.15-7 流量毎分28.3 Lを用いた場合の装置2での計算

カットオフ径 (μm)	1噴霧, 放出当 たりの, ステ ージに沈着した有 効成分量	1噴霧, 放出当 たりの, 積算有 効成分量	積算有効成分 割合(%)
$d_7 = 0.4$	フィルターステ ージの有効成分 量(m_8)	$c_7 = m_8$	$f_7 = (c_7/c) \times 100$
$d_6 = 0.7$	ステージ7の有 効成分量(m_7)	$c_6 = c_7 + m_7$	$f_6 = (c_6/c) \times 100$
$d_5 = 1.1$	ステージ6の有 効成分量(m_6)	$c_5 = c_6 + m_6$	$f_5 = (c_5/c) \times 100$
$d_4 = 2.1$	ステージ5の有 効成分量(m_5)	$c_4 = c_5 + m_5$	$f_4 = (c_4/c) \times 100$
$d_3 = 3.3$	ステージ4の有 効成分量(m_4)	$c_3 = c_4 + m_4$	$f_3 = (c_3/c) \times 100$
$d_2 = 4.7$	ステージ3の有 効成分量(m_3)	$c_2 = c_3 + m_3$	$f_2 = (c_2/c) \times 100$
$d_1 = 5.8$	ステージ2の有 効成分量(m_2)	$c_1 = c_2 + m_2$	$f_1 = (c_1/c) \times 100$
$d_0 = 9.0$	ステージ1の有 効成分量(m_1) ステージ0の有 効成分量(m_0)	$c_0 = c_1 + m_1$ $c = c_0 + m_0$	$f_0 = (c_0/c) \times 100$ 100

表6.15-8 装置3での計算

カットオフ径 x (μm)	1噴霧, 放出当 たりの, ステ ージに沈着した有 効成分量	1噴霧, 放 出当たり の, 積算有 効成分量	積算有効成分 割合(%)
$d_7 = 0.34 \times q$	0.67 MOC又は最終フ ィルターの有効成 分量(m_8)	$c_7 = m_8$	$F_7 = (c_7/c) \times 100$
$d_6 = 0.55 \times q$	0.60 ステージ7の有 効成分量(m_7)	$c_6 = c_7 + m_7$	$F_6 = (c_6/c) \times 100$
$d_5 = 0.94 \times q$	0.53 ステージ6の有 効成分量(m_6)	$c_5 = c_6 + m_6$	$F_5 = (c_5/c) \times 100$
$d_4 = 1.66 \times q$	0.47 ステージ5の有 効成分量(m_5)	$c_4 = c_5 + m_5$	$F_4 = (c_4/c) \times 100$
$d_3 = 2.82 \times q$	0.50 ステージ4の有 効成分量(m_4)	$c_3 = c_4 + m_4$	$F_3 = (c_3/c) \times 100$
$d_2 = 4.46 \times q$	0.52 ステージ3の有 効成分量(m_3)	$c_2 = c_3 + m_3$	$F_2 = (c_2/c) \times 100$
$d_1 = 8.06 \times q$	0.54 ステージ2の有 効成分量(m_2) ステージ1の有 効成分量(m_1)	$c_1 = c_2 + m_2$ $c = c_1 + m_1$	$F_1 = (c_1/c) \times 100$ 100

 $q = (60/Q)^x$, Q : 試験流量(L/分), x : 表に記載

ハンドルを元に戻し蓋を持ち上げてインパクターを開く。カ
ップトレイを捕集カップと一緒に取り除き、各カップに捕集さ
れた有効成分を適量の溶媒中に抽出する。

適切な分析法を用いて、各溶媒中に含まれる有効成分を測定
し、微粒子量を計算する(6.計算の項を参照)。

6. 計算

各溶液の分析結果から、1放出当たりの各ステージに沈着し
た有効成分量、及びインダクションポート、マウスピースアダ
プターに沈着した有効成分量を計算する。また、プレセパレー
ターを使用した場合には、これについても1放出当たりの沈着
した有効成分量を計算する。

装置の気流出口に近いフィルター又はMOCから順に、各ス
テージのカットオフ径に対する積算有効成分量の表を作成し
(装置1は表6.15-6, 装置2は表6.15-7及び装置3は表6.15-8
を参照), 5 μm 以下の有効成分量を内挿して微粒子量(FPD)
を計算する。又は、カットオフ径が5 μm 相当のステージ以下に
沈着した有効成分量を微粒子量とすることもできる。

必要かつ、適切であれば(例えば対数正規分布に従うときな
ど), カットオフ径に対する有効成分量の積算割合(表6.15-6
~ 8を参照)から空気力学的質量中位径(MMAD)や幾何標準偏
差(GSD)を求める。適切な数値計算法を使用してもよい。

一般試験法の部 9.01 標準品の条(1)の次の項を次のよう
に改める。

9.01 標準品

純度試験用アドレナリン酒石酸水素塩標準品
システム適合性試験用過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品
純度試験用ギトキシシン標準品
確認試験用セラセフェート標準品
消化力試験用チロシン標準品
確認試験用無水乳糖標準品
確認試験用乳糖標準品
純度試験用パラアミノベンゾイルグルタミン酸標準品
確認試験用ヘパリンナトリウム標準品
確認試験用ポビドン標準品

同条(1)の項に次のように加える。

インスリンアスパルト標準品
エンタカボン標準品
システム適合性試験用エンタカボン類縁物質A標準品
確認試験用サッカリンナトリウム標準品
ゾニサミド標準品
パズフロキサシンメシル酸塩標準品
ピリドキサールリン酸エステル標準品
ブドウ糖標準品

同条(1)の次の項を削る。

アセグルタミド標準品
ジギトキシシン標準品
ジクロフェナミド標準品

トラザミド標準品
フルオキシメステロン標準品
ラナトシドC標準品

同条(2)の次の項を削る。

グラミシジン標準品
ジノスタチンスチマラマー標準品
ロキタマイシン標準品

一般試験法の部 9.21 容量分析用標準液の条に次の項を加える。

9.21 容量分析用標準液

0.004 mol/Lベンゼトニウム塩化物液

1000 mL中ベンゼトニウム塩化物($C_{27}H_{42}ClNO_2$: 448.08) 1.7923 gを含む。

調製 定量用ベンゼトニウム塩化物を105°Cで4時間乾燥した後、その1.792 gを水に溶かし、正確に1000 mLとし、次の標準を行う。

標定 調製したベンゼトニウム塩化物液10 mLを正確に量り、薄めた希塩酸(1→2)を滴加してpH 2.6 ~ 3.4に調整し、メチルオレンジ試液1滴を加えて液が赤色を呈するまで0.02 mol/Lテトラフェニルホウ酸ナトリウム液で滴定(2.50)し、ファクターを計算する。

0.02 mol/Lテトラフェニルホウ酸ナトリウム液1 mL
= 8.962 mg $C_{27}H_{42}ClNO_2$

0.05 mol/L硫酸亜鉛液

1000 mL中硫酸亜鉛七水和物($ZnSO_4 \cdot 7H_2O$: 287.55) 14.378 gを含む。

調製 用時、0.1 mol/L硫酸亜鉛液に水を加えて正確に2倍容量とする。

一般試験法の部 9.41 試薬・試液の条次の項を次のように改める。

9.41 試薬・試液

アプロチニン 健康なウシの肺又は耳下腺から抽出して得たアプロチニンを含む無色澄明の液で、pHは5.0 ~ 7.0である。

含量 1 mL中アプロチニン15000 ~ 25000 KIE単位を含む。
定量法

(i) トリプシン溶液 結晶トリプシンの表示されたFIP単位に従いトリプシン約250 FIP単位に対応する量を量り、0.001 mol/L塩酸試液に溶かし、正確に10 mLとする。用時調製し、氷冷保存する。

(ii) 試料溶液 本品の適量を量り、1 mL中にアプロチニン800 KIE単位を含む液となるようにpH 8.0の四ホウ酸ナトリウム・塩化カルシウム緩衝液を加え、試料溶液とする。

(iii) 装置 反応容器は内径20 mm、高さ50 mmのガラス

製瓶で、pH測定用のガラス/銀-塩化銀電極、窒素導入管及び排気口を取り付けたゴム栓をする。反応容器を恒温槽に固定する。恒温槽は精密な温度調節器を用い、浴温を25 ± 0.1°Cに保つ。

(iv) 操作法 N - α -ベンゾイル-L-アルギニンエチル試液5.0 mLにpH 8.0の四ホウ酸ナトリウム・塩化カルシウム緩衝液45.0 mLを加えて基質溶液とする。次にトリプシン溶液1 mLを正確に量り、pH 8.0の四ホウ酸ナトリウム・塩化カルシウム緩衝液を加えて正確に10 mLとし、試験溶液Iとする。基質溶液10.0 mLをとり、反応容器に入れ、窒素を通じてかき混ぜながら、0.1 mol/L水酸化ナトリウム液を滴加して液のpHを8.00に調整し、あらかじめ試験温度で10分間放置した試験溶液Iを正確に1 mL加え、直ちにかき混ぜながら反応液のpHを8.00に保つように50 μ Lのマイクロピペット(最小目盛1 μ L)を用い、0.1 mol/L水酸化ナトリウム液を少量ずつ滴加し、pHが8.00に達したときの0.1 mol/L水酸化ナトリウム液の消費量及びその反応時間を求める。この操作は6分まで行う。別にトリプシン溶液2 mL及び試料溶液1 mLをそれぞれ正確に量り、pH 8.0の四ホウ酸ナトリウム・塩化カルシウム緩衝液を加えて正確に10 mLとし、試験溶液IIとする。基質溶液10.0 mLをとり、反応容器に入れ、窒素を通じてかき混ぜながら、液のpHを8.00に調整し、あらかじめ試験温度で10分間放置した試験溶液IIを正確に1 mL加え、以下同様の操作を行う。また、別に基質溶液10.0 mLをとり、反応容器に入れ、窒素を通じてかき混ぜながら、液のpHを8.00に調整し、あらかじめ試験温度で10分間放置したpH 8.0の四ホウ酸ナトリウム・塩化カルシウム緩衝液1.0 mLを加え、以下同様の操作で空試験を行う。

(v) 計算法 0.1 mol/L水酸化ナトリウム液の消費量(μ L)を反応時間(分)に対しプロットし、直線となる反応時間 t_1 及び t_2 を選び、これに対応する0.1 mol/L水酸化ナトリウム液の消費量を v_1 及び v_2 とし、それぞれの1分間に消費される水酸化ナトリウムの μ mol数を D とする。

$$D(\mu\text{mol NaOH/分}) = \frac{v_2 - v_1}{t_2 - t_1} \times \frac{1}{10}$$

本品1 mL中のKIE単位数

$$= \frac{2(D_A - D_0) - (D_B - D_0)}{L} \times n \times 32.5$$

L : 試験溶液IIに加えた試料溶液の量(mL)

n : 本品の希釈係数

D_A : 試験溶液Iを用いたときの1分間に消費される水酸化ナトリウムの μ mol数

D_B : 試験溶液IIを用いたときの1分間に消費される水酸化ナトリウムの μ mol数

D_0 : 空試験溶液を用いたときの1分間に消費される水酸化ナトリウムの μ mol数

32.5: FIP単位からKIE単位への換算係数

ただし、1 KIE単位とはpH 8、室温、2時間でカリジノゲナーゼ2単位の効力を半減させるアプロチニン量とする。

貯法 遮光した密封容器に入れ、冷所に保存する。

イソプロメタジン塩酸塩、薄層クロマトグラフィー用 $C_{17}H_{26}N_2S \cdot HCl$ 白色の結晶性の粉末で、においはなく、

水、エタノール(95)又はクロロホルムに溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点 (2.60) 186 ~ 195°C

純度試験 類縁物質 本品5.0 mgをとり、エタノール(95) 25 mLを正確に加えて溶かした液につき、「プロメタジン塩酸塩」の純度試験(3)を準用し、試験を行うとき、 R_f 値約0.65の主スポット以外のスポットを認めない。

[6]-ギングロール、定量用 $C_{17}H_{26}O_4$ [6]-ギングロール、薄層クロマトグラフィー用。ただし、以下の定量用1又は定量用2 (qNMR純度規定)の試験に適合するもの。なお、定量用2は定量法で求めた含量で補正して用いる。

1) 定量用1

吸光度 (2.24) $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (281 nm) : 101 ~ 112 (7 mg, エタノール(99.5), 200 mL)。

純度試験 類縁物質 本品5 mgをメタノール5 mLに溶かし、試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に50 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液の[6]-ギングロール以外のピークの合計面積は、標準溶液の[6]-ギングロールのピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は「半夏厚朴湯エキス」の定量法(3)の試験条件を準用する。

面積測定範囲 : [6]-ギングロールの保持時間の約6倍の範囲

システム適合性

システムの性能は「半夏厚朴湯エキス」の定量法(3)のシステム適合性を準用する。

検出の確認 : 標準溶液1 mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に20 mLとする。この液10 μ Lから得た[6]-ギングロールのピーク面積が、標準溶液の[6]-ギングロールのピーク面積の3.5 ~ 6.5%になることを確認する。

システムの再現性 : 標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、[6]-ギングロールのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

2) 定量用2 (qNMR純度規定)

ピークの単一性 本品5 mgをメタノール5 mLに溶かし、試料溶液とする。試料溶液10 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い、[6]-ギングロールのピークの頂点及び頂点の前後でピーク高さの中心付近の2時点を含む少なくとも3時点以上でのピークの吸収スペクトルを比較するとき、スペクトルの形状に差がない。

試験条件

カラム、カラム温度、移動相及び流量は「半夏厚朴湯エキス」の定量法(3)の試験条件を準用する。

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

システム適合性

システムの性能は「半夏厚朴湯エキス」の定量法(3)のシステム適合性を準用する。

定量法 ウルトラマイクロ化学はかりを用い、本品5 mg及び核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- d_4 1 mgをそれぞれ精密に量り、核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化メタノール1 mLに溶かし、試料溶液とする。この液を外径5 mmのNMR試料管に入れ、核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- d_4 を内部基準物質として、次の試験条件で核磁気共鳴スペクトル測定法(2.21)及び(5.01)により、 ^1H NMRを測定する。内部基準物質のシグナルを δ 0 ppmとし、 δ 3.56 ppm及び δ 6.52 ppm付近のそれぞれのシグナルの面積強度 A_1 (水素数3に相当)及び A_2 (水素数1に相当)を算出する。

[6]-ギングロール($C_{17}H_{26}O_4$)の量(%)

$$= M_S \times I \times P / (M \times N) \times 1.2997$$

M : 本品の秤取量(mg)

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

I : 核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- d_4 のシグナルの面積強度を18.000としたときの各シグナルの面積強度 A_1 及び A_2 の和

N : A_1 及び A_2 に由来する各シグナルの水素数の和

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

試験条件

装置 : ^1H 共鳴周波数400 MHz以上の核磁気共鳴スペクトル測定装置

測定対象とする核 : ^1H

デジタル分解能 : 0.25 Hz以下

観測スペクトル幅 : -5 ~ 15 ppmを含む20 ppm以上

スピニング : オフ

パルス角 : 90°

^{13}C 核デカップリング : あり

遅延時間 : 繰り返しパルス待ち時間60秒以上

積算回数 : 8回以上

ダミースキャン : 2回以上

測定温度 : 20 ~ 30°Cの一定温度

システム適合性

検出の確認 : 試料溶液につき、上記の条件で測定するとき、 δ 3.56 ppm及び δ 6.52 ppm付近の各シグナルのSN比は100以上である。

システムの性能 : 試料溶液につき、上記の条件で測定するとき、 δ 3.56 ppm及び δ 6.52 ppm付近のシグナルについて、明らかな混在物のシグナルが重なっていないことを確認する。また、試料溶液につき、上記の条件で測定するとき、各シグナル間の面積強度比($A_1/3$)/ A_2 は、それぞれ0.99 ~ 1.01である。

システムの再現性 : 試料溶液につき、上記の条件で測定を6回繰り返すとき、面積強度 A_1 又は A_2 の内部基準物質の面積強度に対する比の相対標準偏差は1.0%以下である。

[6]ーギンゲロール，薄層クロマトグラフィー用 $C_{17}H_{26}O_4$
黄白色～黄色の液体又は固体である。メタノール又はエタノール(99.5)に溶けやすく，水にほとんど溶けない。

確認試験 本品のエタノール(99.5)溶液(7→200000)につき，紫外可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定するとき，波長279～283 nmに吸収の極大を示す。

純度試験 類縁物質 本品1.0 mgをとり，メタノール2 mLを正確に加えて溶かした液10 μ Lにつき，「ショウキョウ」の確認試験を準用し，試験を行うとき， R_f 値約0.3の主スポット以外のスポットを認めない。

グリセリン，ガスクロマトグラフィー用 $C_3H_8O_3$ [K 8295，特級又はガスクロマトグラフィー用] ただし，「濃グリセリン」の純度試験(11)を準用して試験を行うとき，エチレングリコール及びジエチレングリコールの保持時間にピークを認めない。

結晶トリプシン ウシ膵臓製トリプシンに適量のトリクロロ酢酸を加えて沈殿させ，エタノール(95)を用いて再結晶する。白色～黄白色の結晶又は粉末で，においはない。水又はpH 8.0の四ホウ酸ナトリウム・塩化カルシウム緩衝液に溶けやすい。

含量 1 mgはトリプシン45 FIP単位以上を含む。

定量法

(i) 試料溶液 本品の適量を精密に量り，1 mL中にトリプシン50 FIP単位を含む液となるように0.001 mol/L塩酸試液に溶かし，試料溶液とする。用時調製し，氷冷保存する。

(ii) 装置 反応容器は内径20 mm，高さ50 mmのガラス製瓶で，pH測定用のガラス／銀－塩化銀電極，窒素導入管及び排気口を取り付けたゴム栓をする。反応容器を恒温槽に固定する。恒温槽は精密な温度調節器を用い，浴温を25±0.1℃に保つ。

(iii) 操作法 N - α -ベンゾイル-L-アルギニンエチル試液1.0 mLを正確に量り，反応容器に入れ，次にpH 8.0の四ホウ酸ナトリウム・塩化カルシウム緩衝液9.0 mLを加えて，内容液が試験温度になるまで10分間恒温槽に放置した後，窒素を通じてかき混ぜながら，0.1 mol/L水酸化ナトリウム液を滴加して液のpHを8.00に調整し，あらかじめ試験温度に保った試料溶液0.05 mLを加え，直ちにかき混ぜながら反応液のpHを8.00に保つように50 μ Lのマイクロピペット(最小目盛1 μ L)を用い，0.1 mol/L水酸化ナトリウム液を少量ずつ滴加し，pHが8.00に達したときの0.1 mol/L水酸化ナトリウム液の消費量及びその反応時間を求める。この操作は8分間継続して行う。別にpH 8.0の四ホウ酸ナトリウム・塩化カルシウム緩衝液10 mLをとり，反応容器に入れ，以下同様の操作で空試験を行う。

(iv) 計算法 0.1 mol/L水酸化ナトリウム液の消費量(μ L)を反応時間(分)に対しプロットし，直線となる反応時間 t_1 及び t_2 を選び，これに対応する0.1 mol/L水酸化ナトリウム液の消費量を v_1 及び v_2 とし，それぞれの1分間に消費される水酸化ナトリウムの μ mol数を D (FIP単位)とする。

$$D(\mu\text{mol NaOH/分}) = \frac{v_2 - v_1}{t_2 - t_1} \times \frac{1}{10}$$

$$\text{本品1 mL中のFIP単位数} = \frac{(D_1 - D_0) \times T}{L \times M}$$

D_1 : 試料溶液を用いたときの1分間に消費される水酸化ナトリウムの μ mol数

D_0 : 空試験溶液を用いたときの1分間に消費される水酸化ナトリウムの μ mol数

M : 本品の秤取量(mg)

L : 反応容器に加えた試料溶液の量(mL)

T : 本品の秤取量に0.001 mol/L塩酸試液を加えて溶かし，試料溶液を調製したときの全容量(mL)

ただし，1 FIP単位とは本定量法に従って操作するとき，1分間に1 μ molの N - α -ベンゾイル-L-アルギニンエチルの分解を触媒する酵素量とする。

貯法 冷所保存。

[6]ーショーガオール，定量用 $C_{17}H_{24}O_3$ [6]ーショーガオール，薄層クロマトグラフィー用。ただし，以下の定量用1又は定量用2(qNMR純度規定)の試験に適合するもの。なお，定量用2は定量法で求めた含量で補正して用いる。

1) 定量用1

吸光度 (2.24) $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (225 nm): 727～781 (5 mg, エタノール(99.5), 500 mL)。

純度試験 類縁物質 本品5 mgをアセトニトリル／水混液(2:1) 10 mLに溶かし，試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り，アセトニトリル／水混液(2:1)を加えて正確に100 mLとし，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ Lずつを正確にとり，次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき，試料溶液の[6]ーショーガオール以外のピークの合計面積は，標準溶液の[6]ーショーガオールのピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器，カラム，カラム温度，移動相及び流量は「無コウイ大建中湯エキス」の定量法(2)の試験条件を準用する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後から[6]ーショーガオールの保持時間の3倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液1 mLを正確に量り，アセトニトリル／水混液(2:1)を加えて正確に20 mLとする。この液10 μ Lから得た[6]ーショーガオールのピーク面積が，標準溶液の[6]ーショーガオールのピーク面積の3.5～6.5%になることを確認する。

システムの性能：標準溶液10 μ Lにつき，上記の条件で操作するとき，[6]ーショーガオールのピークの理論段数及びシンメトリー係数は，それぞれ5000段以上，1.5以下である。

システムの再現性：標準溶液10 μ Lにつき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，[6]ーショーガオールのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

2) 定量用2 (qNMR純度規定)

ピークの単一性 本品5 mgをアセトニトリル／水混液(2:1) 10 mLに溶かし，試料溶液とする。試料溶液10 μ Lにつき，次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行い，[6]ーショーガオールのピークの頂点及び頂点の前後でピーク高さの中点付近の2時点を含む少なく

とも3時点以上でのピークの吸収スペクトルを比較するとき、スペクトルの形状に差がない。

試験条件

カラム、カラム温度、移動相及び流量は「無コウイ大建中湯エキス」の定量法(2)の試験条件を準用する。

検出器：フォトダイオードアレイ検出器(測定波長：225 nm, スペクトル測定範囲：220 ~ 400 nm)

システム適合性

システムの性能は「無コウイ大建中湯エキス」の定量法(2)のシステム適合性を準用する。

定量法 ウルトラマイクロ化学はかりを用い、本品5 mg及び核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB-*d*₄ 1 mgをそれぞれ精密に量り、核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化メタノール1 mLに溶かし、試料溶液とする。この液を外径5 mmのNMR試料管に入れ、核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB-*d*₄を内部基準物質として、次の試験条件で核磁気共鳴スペクトル測定法(2.21)及び(5.01)により、¹H NMRを測定する。内部基準物質のシグナルをδ 0 ppmとし、δ 3.57 ppm付近のシグナルの面積強度*A*(水素数3に相当)を算出する。

[6]-ショーガオール(C₁₇H₂₄O₃)の量(%)

$$= M_S \times I \times P / (M \times N) \times 1.2202$$

M: 本品の秤取量(mg)

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

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

N: *A*に由来するシグナルの水素数

P: 核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB-*d*₄の純度(%)

試験条件

装置：¹H共鳴周波数400 MHz以上の核磁気共鳴スペクトル測定装置

測定対象とする核：¹H

デジタル分解能：0.25 Hz以下

観測スペクトル幅：-5 ~ 15 ppmを含む20 ppm以上

スピニング：オフ

パルス角：90°

¹³C核デカップリング：あり

遅延時間：繰り返しパルス待ち時間60秒以上

積算回数：8回以上

ダミースキャン：2回以上

測定温度：20 ~ 30°Cの一定温度

システム適合性

検出の確認：試料溶液につき、上記の条件で測定するとき、δ 3.57 ppm及びδ 6.37 ~ 6.43 ppm付近の各シグナルのSN比は100以上である。

システムの性能：試料溶液につき、上記の条件で測定するとき、δ 3.57 ppm及びδ 6.37 ~ 6.43 ppm付近のシグナルについて、明らかな混在物のシグナルが重なっていないことを確認する。また、試料溶液につき、上記の条件でδ 3.57 ppm及びδ 6.37 ~ 6.43

ppm付近のそれぞれのシグナルの面積強度*A*(水素数3に相当)及び面積強度*A*₁(水素数2に相当)を測定するとき、各シグナル間の面積強度比(*A*₁/2)/(*A*/3)は、0.99 ~ 1.01である。

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

[6]-ショーガオール、薄層クロマトグラフィー用 C₁₇H₂₄O₃

微黄色澄明の液である。メタノール又はエタノール(99.5)と混和し、水にほとんど溶けない。

純度試験 類縁物質 本品1.0 mgをメタノール2 mLに溶かし、試料溶液とする。この液につき、薄層クロマトグラフィー(2.03)により試験を行う。試料溶液10 μLを薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次に酢酸エチル/ヘキサン混液(1:1)を展開溶媒として約10 cm展開した後、薄層板を風乾する。これに噴霧用4-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液を均等に噴霧し、105°Cで5分間加熱した後、放冷するとき、*R_f*値約0.5の主スポット以外のスポットを認めない。

スチレン-マレイン酸交互共重合体部分ブチルエステル スチレンと無水マレイン酸をクメンを溶媒として重合し、無水マレイン酸基に1-ブタノール又は水を付加したもの。平均分子量約1600。本品は白色~微黄白色の粉末である。

確認試験 本品5 mgをとり、炭酸水素ナトリウム溶液(1→15)に溶かし、10 mLとする。この液につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定するとき、波長256 ~ 260 nmに吸収の極大を示し、波長251 ~ 256 nmに吸収の肩を示す。

吸光度 (2.24) $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (258 nm): 6.3 ~ 7.3 [脱水物に換算したものの5 mg, 炭酸水素ナトリウム溶液(1→15), 10 mL].

純度試験

(i) 試液

溶液A 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール36.6 gを1 mol/L塩酸試液48 mL, *N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン0.23 mL及び水に溶かし、100 mLとする。

溶液B アクリルアミド33.3 g及び*N,N'*-メチレンビスアクリルアミド0.89 gを水に溶かし、100 mLとする。遮光して冷所に保存する。

溶液C 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール5.98 gを1 mol/L塩酸試液48 mL, *N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン0.46 mL及び水に溶かし、100 mLとする。

溶液D アクリルアミド10.0 g及び*N,N'*-メチレンビスアクリルアミド2.5 gを水に溶かし、100 mLとする。遮光して冷所に保存する。

溶液E リボフラビン4 mgを水に溶かし、100 mLとする。遮光して冷所に保存する。

溶液F 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール3.0 g及びグリシン14.4 gを水に溶かし、500 mLとする。

試料用緩衝液 溶液C 50 mLに水20 mL及びグリセリン溶液(3→5) 10 mLを加える。

(ii) ゲル

分離ゲル 溶液A 2.5 mLと溶液B 7.5 mLを混合する。この混合液及び用時調製したペルオキシ二硫酸アンモニウム溶液(7→5000) 10 mLを減圧で脱気した後、混合する。この液を内径5 mm、長さ10 cmのガラス管に下端から7 cmまで流し込み、その上に水を静かに重層し、60分間静置してゲル化させる。ゲル化終了後、重層した水を除く。

濃縮ゲル 溶液C 1 mL、溶液D 2 mL、溶液E 1 mL及び水4 mLを混合した濃縮ゲル溶液を分離ゲルの上に0.2 mL流し込み、その上に水を静かに重層し、蛍光灯下で60分間静置してゲル化させる。ゲル化終了後、重層した水を除く。

(iii) 試料溶液 本品3.0 mgを試料用緩衝液に溶かし、20 mLとする。

(iv) 操作法 ゲルを電気泳動装置に取り付ける。上部電極槽(陰極)に溶液F 200 mL及びプロモフェノールブルー溶液(1→100000) 2 mLの混合液を加え、下部電極槽(陽極)に溶液F 300 mLを加える。試料溶液100 µLを正確に量り、ゲルの上部に静かに重層した後、室温で泳動する。プロモフェノールブルーの帯が濃縮ゲル内を移動中は、ゲル1本当たり2 mAの電流を通じ、分離ゲル内を移動中は、ゲル1本当たり4 mAの電流を通じる。プロモフェノールブルーの帯が分離ゲル上端から5 cmに達したとき、泳動を終了させる。

(v) 染色及び脱色 クーマシーブリリアントブルーG-250 0.1 gをトリクロロ酢酸溶液(1→2) 100 mLに溶かし、用時、この液1容量と水2容量を混合した液に15時間浸して染色した後、酢酸(100)溶液(7→100)約20 mLに浸し、脱色する。この液をゲルの背景が無色になるまで繰り返し交換する。

(vi) 測定 デンシトメーターを用いて波長600 nmにおける吸光度よりスチレン-マレイン酸交互共重合体部分ブチルエステルのピーク面積 A_T 及びそれ以外のピークの合計面積 A を測定する。次式によりスチレン-マレイン酸交互共重合体部分ブチルエステルの量を求めるとき、98.0%以上である。

スチレン-マレイン酸交互共重合体部分ブチルエステルの量 (%)

$$= A_T / (A_T + A) \times 100$$

水分 (2.48) 10.0%以下(10 mg, 電量滴定法)。

p-トルエンスルホンアミド $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$ 白色の結晶又は結晶性の粉末である。融点：約137°C。

純度試験 類縁物質 本品30 mgをアセトンに溶かし、正確に200 mLとした液10 µLにつき、薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム/メタノール/シクロヘキサノール/薄めたアンモニア水(28) (10→11)混液(200 : 100 : 60 : 23)を展開溶媒として約12 cm展開した後、薄層板を風乾する。これを110°Cで10分間加熱し、直ちに塩素に2分間さらした後、薄層板の原線より下の部分にヨウ化カリウムデンプン試液1滴を滴加したとき極めて薄い青色を呈するまで冷風を当てる。これにヨウ化カリウムデンプン試液を均等に噴霧するとき、 R_f 値約0.6の主スポット以外のスポットを認めない。

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 ネオカルチノスタチンとスチレン-マレイン酸交互共重合体部分ブチルエステルが2 :

3の割合でアミド結合したもの。平均分子量約28400。本品は微黄色の粉末である。

確認試験 本品4 mgをとり、pH 7.0の0.05 mol/Lリン酸塩緩衝液に溶かし、10 mLとする。この液につき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により吸収スペクトルを測定するとき、波長266 ~ 270 nmに吸収の極大を示し、波長257 ~ 262 nm, 286 ~ 291 nm及び318 ~ 348 nmに吸収の肩を示す。**吸光度** (2.24) $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ (268 nm) : 13.0 ~ 17.5 (脱水物に換算したもの4 mg, pH 7.0の0.05 mol/Lリン酸塩緩衝液, 10 mL)。

純度試験

(i) 試液

溶液A 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール36.6 gを1 mol/L塩酸試液48 mL, N,N,N',N' -テトラメチルエチレンジアミン0.23 mL及び水に溶かし、100 mLとする。

溶液B アクリルアミド33.3 g及び N,N' -メチレンビスアクリルアミド0.89 gを水に溶かし、100 mLとする。遮光して冷所に保存する。

溶液C 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール5.98 gを1 mol/L塩酸試液48 mL, N,N,N',N' -テトラメチルエチレンジアミン0.46 mL及び水に溶かし、100 mLとする。

溶液D アクリルアミド10.0 g及び N,N' -メチレンビスアクリルアミド2.5 gを水に溶かし、100 mLとする。遮光して冷所に保存する。

溶液E リボフラビン4 mgを水に溶かし、100 mLとする。遮光して冷所に保存する。

溶液F 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール3.0 g及びグリシン14.4 gを水に溶かし、500 mLとする。

試料用緩衝液 溶液C 50 mLに水20 mL及びグリセリン溶液(3→5) 10 mLを加える。

(ii) ゲル

分離ゲル 溶液A 2.5 mLと溶液B 7.5 mLを混合する。この混合液及び用時調製したペルオキシ二硫酸アンモニウム溶液(7→5000) 10 mLを減圧で脱気した後、混合する。この液を内径5 mm、長さ10 cmのガラス管に下端から7 cmまで流し込み、その上に水を静かに重層し、60分間静置してゲル化させる。ゲル化終了後、重層した水を除く。

濃縮ゲル 溶液C 1 mL、溶液D 2 mL、溶液E 1 mL及び水4 mLを混合した濃縮ゲル溶液を分離ゲルの上に0.2 mL流し込み、その上に水を静かに重層し、蛍光灯下で60分間静置してゲル化させる。ゲル化終了後、重層した水を除く。

(iii) 試料溶液 本品3.0 mgを、試料用緩衝液に溶かし、10 mLとする。

(iv) 操作法 ゲルを電気泳動装置に取り付ける。上部電極槽(陰極)に溶液F 200 mL及びプロモフェノールブルー溶液(1→100000) 2 mLの混合液を加え、下部電極槽(陽極)に溶液F 300 mLを加える。試料溶液100 µLを正確に量り、ゲルの上部に静かに重層した後、室温で泳動する。プロモフェノールブルーの帯が濃縮ゲル内を移動中は、ゲル1本当たり2 mAの電流を通じ、分離ゲル内を移動中は、ゲル1本当たり4

mAの電流を通じる。プロモフェノールブルーの帯が分離ゲル上端から5 cmに達したとき、泳動を終了させる。

(v) 染色及び脱色 クーマシーブリリアントブルーG-250 0.1 gをトリクロロ酢酸溶液(1→2) 100 mLに溶かし、用時、この液1容量と水2容量を混合した液に15時間浸して染色した後、酢酸(100)溶液(7→100)約20 mLに浸し、脱色する。この液をゲルの背景が無色になるまで繰り返し交換する。

(vi) 測定 デンシトメーターを用いて波長600 nmにおける吸光度より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縮合物のピーク面積 A_T 及びそれ以外のピークの合計面積 A を測定し、次式により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縮合物の量を求めるとき、90.0%以上である。

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縮合物の量(%)

$$= A_T / (A_T + A) \times 100$$

水分 (2.48) 12.0%以下(10 mg, 電量滴定法)。

パラオキシ安息香酸ヘキシル $C_{13}H_{18}O_3$ 白色の結晶又は結晶性の粉末である。

融点 (2.60) 49 ~ 53°C

含量 98.0%以上。定量法 本品約0.3 gを精密に量り、薄めた N,N -ジメチルホルムアミド(4→5) 50 mLに溶かし、0.1 mol/L水酸化ナトリウム液で滴定 (2.50) する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1 mol/L水酸化ナトリウム液1 mL=22.23 mg $C_{13}H_{18}O_3$

ポリビニルアルコール I 無色～白色若しくは微黄色の粒又は粉末で、においはないか、又は僅かに酢酸臭があり、味はない。エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品に水を加えて加熱するとき、澄明な粘性の液となる。本品は吸湿性である。

粘度 (2.53) 25.0 ~ 31.0 mm²/s 本品を乾燥し、その4.000 gを量り、水95 mLを加え、30分間放置した後、冷却器を付け水浴上で2時間かき混ぜながら加熱して溶かす。冷後、水を加えて100.0 gとし、混和する。静置して泡を除き、20±0.1°Cで粘度測定法第1法によって試験を行う。

pH (2.54) 本品1.0 gを水25 mLに溶かした液のpHは5.0 ~ 8.0である。

純度試験 溶状 本品1.0 gを水20 mLに加え、よくかき混ぜて分散させた後、60 ~ 80°Cで2時間加熱し、冷却するとき、液は無色澄明である。

けん化度 98.0 ~ 99.0 mol% 本品を乾燥し、その約3.0 gを精密に量り、共栓三角フラスコに入れ、水100 mLを加え、水浴上で加熱して溶かす。冷後、0.1 mol/L水酸化ナトリウム液25 mLを正確に加え、密栓して2時間放置する。次に0.05 mol/L硫酸30 mLを正確に加えてよく振り混ぜた後、0.1 mol/L水酸化ナトリウム液で滴定 (2.50) する(指示薬：フェノールフタレイン試液3滴)。同様の方法で空試験を行い、補正する。ただし、0.1 mol/L水酸化ナトリウム液の消費量が25 mL以上の場合は、試料約2.0 gをとる。

$$\text{けん化度(mol\%)} = 100 - \frac{44.05A}{60.05 - 0.42A}$$

$$A = \frac{0.6005 \times (a - b)}{\text{試料の秤取量(g)}}$$

a : 0.1 mol/L水酸化ナトリウム液の消費量(mL)

b : 空試験における0.1 mol/L水酸化ナトリウム液の消費量(mL)

ポリビニルアルコール II 無色～白色若しくは微黄色の粒又は粉末で、においはないか、又は僅かに酢酸臭があり、味はない。エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品に水を加えて加熱するとき、澄明な粘性の液となる。本品は吸湿性である。

粘度 (2.53) 4.6 ~ 5.4 mm²/s 本品を乾燥し、その4.000 gを量り、水95 mLを加え、30分間放置した後、60 ~ 80°Cで2時間かき混ぜて溶かす。冷後、水を加えて100.0 gとし、混和する。静置して泡を除き、20±0.1°Cで粘度測定法第1法によって試験を行う。

pH (2.54) 本品1.0 gを水25 mLに溶かした液のpHは5.0 ~ 8.0である。

純度試験 溶状 本品1.0 gを水20 mLに加え、よくかき混ぜて分散させた後、水浴上で2時間加熱し、冷却するとき、液は無色澄明である。

けん化度 86.5 ~ 89.5 mol% 本品を乾燥し、その約2 gを精密に量り、共栓三角フラスコに入れ、水100 mLを加え、2時間かき混ぜながら加熱する。冷後、0.5 mol/L水酸化ナトリウム液25 mLを正確に加え、密栓して2時間放置する。次に0.25 mol/L硫酸30 mLを正確に加えてよく振り混ぜた後、0.5 mol/L水酸化ナトリウム液で滴定 (2.50) する(指示薬：フェノールフタレイン試液3滴)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

$$\text{けん化度(mol\%)} = 100 - \frac{44.05A}{60.05 - 0.42A}$$

$$A = \frac{3.0025 \times (a - b)}{\text{試料の秤取量(g)}}$$

a : 0.5 mol/L水酸化ナトリウム液の消費量(mL)

b : 空試験における0.5 mol/L水酸化ナトリウム液の消費量(mL)

メタノール、無水 CH_4O メタノール1000 mLにマグネシウム粉末5 gを加えて製する。ガスの発生が止んだ後、この液を蒸留し、留出液を湿気を避けて保存する。本品1 mL中の水分は0.3 mg以下とする。

ロガニン、定量用 $C_{17}H_{26}O_{10}$ ロガニン、薄層クロマトグラフィ用。ただし、以下の定量用1又は定量用2 (qNMR純度規定)の試験に適合するもの。なお、定量用1は乾燥(デシケーター、シリカゲル、24時間)して用い、定量用2は定量法で求めた含量で補正して用いる。

1) 定量用1

吸光度 (2.24) $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (235 nm) : 275 ~ 303 (5 mg, メタノール, 500 mL)。ただし、デシケーター(シリカゲル)で24時間乾燥したもの。

純度試験 類縁物質 本品2 mgを移動相5 mLに溶かし、

試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のロガニン以外のピークの合計面積は、標準溶液のロガニンのピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は「牛車腎気丸エキス」の定量法(1)の試験条件を準用する。

面積測定範囲：ロガニンの保持時間の約3倍の範囲

システム適合性

システムの性能及びシステムの再現性は「牛車腎気丸エキス」の定量法(1)のシステム適合性を準用する。

検出の確認：標準溶液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に20 mLとする。この液10 μ Lから得たロガニンのピーク面積が、標準溶液のロガニンのピーク面積の3.5～6.5%になることを確認する。

2) 定量用2 (qNMR純度規定)

ピークの単一性 本品2 mgを移動相5 mLに溶かし、試料溶液とする。試料溶液10 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行い、ロガニンのピークの頂点及び頂点の前後でピーク高さの midpoint 付近の2時点を含む少なくとも3時点以上でのピークの吸収スペクトルを比較するとき、スペクトルの形状に差がない。

試験条件

カラム、カラム温度、移動相及び流量は「牛車腎気丸エキス」の定量法(1)の試験条件を準用する。

検出器：フォトダイオードアレイ検出器(測定波長：238 nm, スペクトル測定範囲：220～400 nm)

システム適合性

システムの性能は「牛車腎気丸エキス」の定量法(1)のシステム適合性を準用する。

定量法 ウルトラマイクロ化学はかりを用い、本品5 mg及び核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- d_4 1 mgをそれぞれ精密に量り、核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化メタノール1 mLに溶かし、試料溶液とする。この液を外径5 mmのNMR試料管に入れ、核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- d_4 を内部基準物質として、次の試験条件で核磁気共鳴スペクトル測定法(2.21)及び(5.01)により、 ^1H NMRを測定する。内部基準物質のシグナルを δ 0 ppmとし、 δ 7.14 ppm付近のシグナルの面積強度 A (水素数1に相当)を算出する。

ロガニン($\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_{10}$)の量(%)

$$= M_S \times I \times P / (M \times N) \times 1.7235$$

M : 本品の秤取量(mg)

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

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

N : A に由来するシグナルの水素数

P : 核磁気共鳴スペクトル測定用1,4-BTMSB- d_4 の純

度(%)

試験条件

装置： ^1H 共鳴周波数400 MHz以上の核磁気共鳴スペクトル測定装置

測定対象とする核： ^1H

デジタル分解能：0.25 Hz以下

観測スペクトル幅：-5～15 ppmを含む20 ppm以上

スピニング：オフ

パルス角：90°

^{13}C 核デカップリング：あり

遅延時間：繰り返しパルス待ち時間60秒以上

積算回数：8回以上

ダミーキャン：2回以上

測定温度：20～30°Cの一定温度

システム適合性

検出の確認：試料溶液につき、上記の条件で測定するとき、 δ 5.02 ppm及び δ 7.14 ppm付近の各シグナルのSN比は100以上である。

システムの性能：試料溶液につき、上記の条件で測定するとき、 δ 5.02 ppm及び δ 7.14 ppm付近のシグナルについて、明らかな混在物のシグナルが重なっていないことを確認する。また、試料溶液につき、上記の条件で δ 5.02 ppm及び δ 7.14 ppm付近のそれぞれのシグナルの面積強度 A_1 (水素数1に相当)及び面積強度 A (水素数1に相当)を測定するとき、各シグナル間の面積強度比 A_1/A は、0.99～1.01である。

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

一般試験法の部 9.41 試薬・試液の条に次の項を加える。

9.41 試薬・試液

アゾセמיד, 定量用 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}_2$ [医薬品各条, 「アゾセמיד」]

アニリン硫酸塩 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$) \cdot H_2SO_4 白色～灰白色の結晶性の粉末である。

純度試験 溶状 本品1.0 gを水50 mLに溶かすとき、液は無色澄明である。

3-アミノ安息香酸 $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_2$ 白色の結晶である。

融点 (2.60) 約174°C

2-アミノフェノール $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}$ 微黄褐色の結晶である。エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。

融点 (2.60) 約172°C

4-アミノフェノール $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}$ 白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。

融点 (2.60) 約186°C

イミダゾール臭化水素酸塩 $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2 \cdot \text{HBr}$ 白色～微黄色の

結晶である。融点：約221°C。

イルベサルタン、定量用 $C_{25}H_{28}N_6O$ 【医薬品各条、「イルベサルタン」】

クロチアゼパム、定量用 $C_{16}H_{15}ClN_2OS$ 【医薬品各条、「クロチアゼパム」ただし、乾燥したものを定量するとき、クロチアゼパム($C_{16}H_{15}ClN_2OS$) 99.0%以上を含むもの】

クロミプラミン塩酸塩、定量用 $C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$ 【医薬品各条、「クロミプラミン塩酸塩」ただし、乾燥したものを定量するとき、クロミプラミン塩酸塩($C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$) 99.0%以上を含むもの】

ゲンチジン酸 $C_7H_6O_4$ 淡黄色の結晶である。

融点 (2.60) 約200°C

臭化ジミジウム $C_{20}H_{18}BrN_3$ 赤色～暗褐色の結晶性粉末又は粉末である。

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3300 cm^{-1} 、1619 cm^{-1} 、1489 cm^{-1} 、1470 cm^{-1} 、1422 cm^{-1} 及び1316 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

(2) 本品の水溶液(1→1000)は臭化物の定性反応(1) (1.09)を呈する。

臭化ジミジウム－パテントブルー混合試液 臭化ジミジウム0.5 g及びパテントブルー0.25 gをそれぞれ加温した水/エタノール(99.5)混液(9 : 1) 30 mLずつに溶かし、両液を合わせ、水/エタノール(99.5)混液(9 : 1)を加えて250 mLとする。この液20 mLをとり、薄めた硫酸(7→675) 270 mL及び水を加えて500 mLとする。

貯法 遮光して保存する。

定量用アゾセミド アゾセミド、定量用 を参照。

定量用イルベサルタン イルベサルタン、定量用 を参照。

定量用クロチアゼパム クロチアゼパム、定量用 を参照。

定量用クロミプラミン塩酸塩 クロミプラミン塩酸塩、定量用 を参照。

定量用メサラジン メサラジン、定量用 を参照。

デオキシコール酸、薄層クロマトグラフィー用 $C_{24}H_{40}O_4$ 白色の粉末である。メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。融点：約175°C(分解)。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法 (2.25) の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数2930 cm^{-1} 、1716 cm^{-1} 、1447 cm^{-1} 及び1042 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品20 mgをメタノール10 mLに溶かし、試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィー (2.03) により試験を行う。試料溶液及び標準溶液5 μL につき、「ゴオウ」の確認試験を準用して試験を行うとき、試料溶液から得た R_f 値0.5付近の主スポット以外のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

トリス緩衝液、0.2 mol/L, pH 8.1 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール24.2 gを水に溶かし、1000 mLとした液に塩酸を加えてpH 8.1に調整する。

バイカレイン、分離確認用 $C_{15}H_{10}O_5$ 黄色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

確認試験 本品のメタノール溶液(1→200000)につき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により吸収スペクトルを測定するとき、波長213 ~ 217 nm, 273 ~ 277 nm及び321 ~ 325 nmに吸収の極大を示す。

純度試験 類縁物質 本品1 mgをメタノール50 mLに溶かし、試料溶液とする。試料溶液10 μL につき、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行うとき、試料溶液のバイカレイン以外のピークの合計面積は、溶媒ピーク的面積を除いた全ピーク面積の1/10より大きくない。

試験条件

検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は「柴胡桂枝湯エキス」の定量法(4) i)の試験条件を準用する。

面積測定範囲：バイカレインの保持時間の約2倍の範囲
システム適合性

システムの性能：試料溶液10 μL につき、上記の条件で操作するとき、バイカレインのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ5000段以上、1.5以下である。

システムの再現性：試料溶液10 μL につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、バイカレインのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

薄層クロマトグラフィー用デオキシコール酸 デオキシコール酸、薄層クロマトグラフィー用 を参照。

パテントブルー $C_{27}H_{31}N_2NaO_6S_2$ 赤紫褐色～暗赤褐色の結晶性粉末～粉末、又は塊である。

確認試験

(1) 本品5 mgにエタノール(99.5) 20 mLを加えるとき、濃青色を呈する。

(2) 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1580 cm^{-1} 、1420 cm^{-1} 、1340 cm^{-1} 、1180 cm^{-1} 、1150 cm^{-1} 、1070 cm^{-1} 、1030 cm^{-1} 、910 cm^{-1} 、790 cm^{-1} 、700 cm^{-1} 及び620 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

フタル酸緩衝液、pH 5.8 フタル酸水素カリウム100.0 gに水約800 mLを加え、水酸化ナトリウム溶液(1→2)を加えてpH 5.8に調整した後、水を加えて1000 mLとする。

分離確認用バイカレイン バイカレイン、分離確認用 を参照。

ポリコナゾール $C_{16}H_{14}F_3N_5O$ 【医薬品各条】

メサラジン、定量用 $C_7H_7NO_3$ 【医薬品各条、「メサラジン」ただし、乾燥したものを定量するとき、メサラジン($C_7H_7NO_3$) 99.0%以上を含むもの】

リン酸二水素ナトリウム試液、0.01 mol/L, pH 7.5 リン酸二水素ナトリウム二水和物1.56 gを水900 mLに溶かし、水酸化ナトリウム試液を加えてpH 7.5に調整した後、水を加えて1000 mLとする。

一般試験法の部 9.41 試薬・試液の条の次の項を削る。

9.41 試薬・試液

2-アセトアミドグルタルイミド

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

ウシ血清加リン酸塩緩衝塩化ナトリウム試液

塩化水銀(Ⅱ)試液

セラペプターゼ用トリクロロ酢酸試液

チミン

チメロサール

トリクロロ酢酸試液, セラペプターゼ用

ペルオキシダーゼ標識ウサギ抗大腸菌由来タンパク質抗体Fab'
試液

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

9.42 クロマトグラフィー用担体／充填剤

液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化モノリス型シリカ
オクタデシルシリル化モノリス型シリカ, 液体クロマト
グラフィー用 を参照。

液体クロマトグラフィー用ヒトアルブミン化学結合シリカゲル
ヒトアルブミン化学結合シリカゲル, 液体クロマトグラフィー
用 を参照。

オクタデシルシリル化モノリス型シリカ, 液体クロマトグラフ
ィー用 液体クロマトグラフィー用に製造したもの。

ガスクロマトグラフィー用14%シアノプロピルフェニル-
86%ジメチルシリコーンポリマー 14%シアノプロピルフ
ェニル-86%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 を参照。

14%シアノプロピルフェニル-86%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 ガスクロマトグラフ
ィー用に製造したもの。

ヒトアルブミン化学結合シリカゲル, 液体クロマトグラフ
ィー用 液体クロマトグラフィー用に製造したもの。