

「日本薬局方標準品品質標準（様式-標2）」原案を作成するための  
記載例（モック）について

令和6年9月  
日本薬局方原案検討委員会 化学薬品委員会

今般、『「日本薬局方標準品品質標準（様式-標2）」原案を作成するための記載例（モック）』を掲載するにあたり、本記載例を作成した背景について、ご説明いたします。

日本薬局方医薬品各条に関しては、「原案」の完成度を高め、委員会検討を円滑化し、日本薬局方全体の記載整備を図ることを目的とした日本薬局方原案作成要領をPMDAホームページに公開しています。

一方、標準品品質標準については、その作成方法に係る情報が限定的であることから、化学薬品委員会では、標準品品質標準（様式-標2）の作成に関する詳細な情報を公開することを目的とした『「日本薬局方標準品品質標準（様式-標2）」原案を作成するための記載例（モック）』を作成しました。

本記載例が、標準品品質標準に関する原案作成者のより一層の理解と原案検討委員会との円滑なコミュニケーションの一助となることを期待します。

以上

## 「日本薬局方標準品品質標準」原案に関する資料

注：本資料は、日本薬局方標準品品質標準を作成するための記載例である。標準品原料候補の品質評価に必要なデータを得るために実施すべき品質試験項目とその試験方法を記載すること。

□□□標準品

標準品の構造式

分子式：分子量

化学名 [CAS 番号]

**性状** 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

融点：約○°C（分解）

### 確認試験

(1) 本品の○○○溶液（1→○）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○～○ nm に吸収の極大を示す。**注1**

(2) 本品を乾燥し、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試験を行うとき、波数○○○○ cm<sup>-1</sup>、○○○ cm<sup>-1</sup>、○○○ cm<sup>-1</sup>及び○○○ cm<sup>-1</sup>付近に吸収を認める。**注2**

(3) 本品の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溶液（1→○）につき、核磁気共鳴スペクトル測定用○○○を内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法<2.21>により <sup>1</sup>H を測定するとき、δ○.○○ ppm 付近に一重線のシグナル A を、δ○.○○ ppm 付近に二重の二重線 [場合によっては三重線 (様)、四重線 (様)] のシグナル B を、δ○.○～○.○ ppm 付近に多重線のシグナル C を示し、各シグナルの面積強度比 A : B : C はほぼ○ : ○ : ○である。**注3**

**例1**

融点<2.60> ○～○°C

旋光度<2.49>  $[\alpha]_D^{20}$  : +○～+○° (○ g, 溶媒名, ○ mL, 100 mm)

### 純度試験

#### (1) 類縁物質

本品○ mg を○○○/△△△混液 (○ : ○) ○ mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液○ 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。試料溶液の各々のピーク

面積を自動積分法により測定し、面積百分率法によりそれらの量を求める。ただし、□□□に対する相対保持時間約○の類縁物質 A、約○の類縁物質 B 及び約○の類縁物質 C のピーク面積は、自動積分法で求めた面積にそれぞれ感度係数○、○及び○を乗じた値とする。(注 4)

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：○ nm）

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

カラム温度：○°C付近の一定温度

移動相 A：○○○/△△△混液（○：○）

移動相 B：○○○/△△△混液（○：○）

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

注入後の時間（分）	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
0 ~ ×	×	×
× ~ ×	×→×	×→×
×× ~ ■	×	×

流量：毎分○ mL

面積測定範囲：溶媒のピークの後から注入後■分まで

#### システム適合性

検出の確認：試料溶液○ mL を正確に量り、○○○/△△△混液（○：○）を加えて正確に○ mL とし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液○ mL を正確に量り、○○○/△△△混液（○：○）を加えて正確に○ mL とする。この液○ μL から得た□□□のピーク面積が、システム適合性試験用溶液の□□□のピーク面積の○～○%になることを確認する。

システムの性能：本品○ g 及び▲▲▲○ g を○○○/△△△混液（○：○）○ mL に溶かす。この液○ μL につき、上記の条件で操作するとき、□□□、▲▲▲の順に溶出し、その分離度は○以上である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液○ μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、□□□のピーク面積の相対標準偏差は○%以下である。

## (2) 残留溶媒

本品を乾燥し、その約○ mg を精密に量り、○ mL のヘッドスペース用バイアルに入れ、○○○ mL を正確に加え、栓及びキャップをして溶かし、試料溶液とする。別に、△△△及び▲▲▲約○ mg ずつを精密に量り、□□□を加えて正確に○ mL とする。この液○ mL を正確に量り、□□□を加えて正確に○ mL とする。この液○ mL を正確に量り、□□□を加えて正確に○ mL とし、標準原液とする。標準原液○ mL を正確に量り、○ mL のヘッドスペース用バイアルに入

れ、栓及びキャップをし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液のヘッドスペースの気体 1 mL につき、次の条件でガスクロマトグラフィー<2.02>により試験を行い、各溶媒のピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定し、次式により各残留溶媒の量を求める。(注5)

$$\text{各残留溶媒の量(\%)} = M_S / M_T \times A_T / A_S \times 1 / \bigcirc \times \bigcirc$$

$M_S$  : 各溶媒の秤取量(mg)

$M_T$  : 本品の秤取量(mg)

#### 試験条件

検出器 : 水素炎イオン化検出器

カラム : 内径  $\bigcirc$  mm, 長さ  $\bigcirc$  m のフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコールを厚さ  $\bigcirc$   $\mu\text{m}$  に被覆する。

カラム温度 :  $\bigcirc^\circ\text{C}$  を  $\bigcirc$  分間保持した後, 毎分  $\bigcirc^\circ\text{C}$  で  $\bigcirc^\circ\text{C}$  まで昇温し,  $\bigcirc^\circ\text{C}$  を  $\bigcirc$  分間保持する。

注入口温度 :  $\bigcirc^\circ\text{C}$  付近の一定温度

検出器温度 :  $\bigcirc^\circ\text{C}$  付近の一定温度

キャリアーガス : ヘリウム

流量 :  $\bigcirc$  cm/秒

スプリット比 : 1 :  $\bigcirc$

#### ヘッドスペース条件

バイアル内平衡温度 :  $\bigcirc^\circ\text{C}$  付近の一定温度

バイアル内平衡時間 :  $\bigcirc$  分間

注入ライン温度 :  $\bigcirc^\circ\text{C}$  付近の一定温度

シリンジ温度 :  $\bigcirc^\circ\text{C}$  付近の一定温度

キャリアーガス : ヘリウム

加圧時間 :  $\bigcirc$  秒間

#### システム適合性

検出の確認 : 標準原液  $\bigcirc$  mL を正確に量り,  $\square\square\square$  を加えて正確に  $\bigcirc$  mL とする。この液  $\bigcirc$  mL を正確に量り,  $\bigcirc$  mL ヘッドスペース用バイアルに入れ, 栓及びキャップをする。

この液のヘッドスペースの気体 1 mL から得た  $\triangle\triangle\triangle$  及び  $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$  のピーク面積が, 標準溶液の  $\triangle\triangle\triangle$  及び  $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$  のピーク面積のそれぞれ  $\bigcirc\sim\bigcirc\%$  になることを確認する。

システムの性能 : 標準溶液のヘッドスペースの気体 1 mL につき, 上記の条件で操作するとき,  $\triangle\triangle\triangle$ ,  $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$  の順に流出し,  $\triangle\triangle\triangle$  と  $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$  の分離度は  $\bigcirc$  以上である。

システムの再現性 : 標準溶液のヘッドスペースの気体 1 mL につき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき,  $\triangle\triangle\triangle$  及び  $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$  のピーク面積の相対標準偏差はそれぞれ  $\bigcirc\%$  以下である。

乾燥減量<2.41> ○ g, ○℃, ○時間 (注6)

又は

水分<2.48> ○ mg, 電量滴定法 (注6)

強熱残分<2.44> ○ g (注7)

定量法 (注8)

滴定法

本品約○ g を精密に量り、酢酸(100) ○ mL を加え、必要ならば加温して溶かし、冷後、0.05 mol/L 過塩素酸で滴定 (2.50) する(指示薬：クリスタルバイオレット試液 3 滴)。ただし、滴定の終点は液の紫色が青色を経て青緑色になるときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.05 mol/L 過塩素酸 1 mL = ○ mg [分子式]

定量 <sup>1</sup>H NMR 法

ウルトラマイクロ化学はかりを用い、本品○ mg 及び核磁気共鳴スペクトル測定用\*\*○ 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\*\*○ 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\*\*を qNMR 用基準物質として、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、<sup>1</sup>H NMR を測定する。qNMR 用基準物質のシグナルを δ 0 ppm とし、δ 〇.〇〇 ppm 及び δ △.△△ ppm 付近のそれぞれのシグナルの面積強度 A<sub>1</sub> (水素数●に相当)及び A<sub>2</sub> (水素数■に相当)を算出する。

本品 (分子式)の量(%)

$$= M_s \times I \times P / (M \times N) \times [(本品の分子量) / (核磁気共鳴スペクトル測定用**の分子量)]$$

M：本品の秤取量(mg)

M<sub>s</sub>：核磁気共鳴スペクトル測定用\*\*の秤取量(mg)

I：核磁気共鳴スペクトル測定用\*\*のシグナルの面積強度を△△. △△△としたときの各シグナルの面積強度 A<sub>1</sub> 及び A<sub>2</sub> の和

N：A<sub>1</sub> 及び A<sub>2</sub> 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\*\*の純度(%)

試験条件

装置：<sup>1</sup>H 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：<sup>1</sup>H

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°

<sup>13</sup>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℃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、 $\delta$  〇.〇〇ppm 付近のシグナルの 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、 $\delta$  〇.〇〇 ppm 及び  $\delta$   $\Delta$ . $\Delta$   $\Delta$  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、各シグナル間のプロトン 1 個当たりの面積強度比 ( $A_1/\bullet$ ) / ( $A_2/\blacksquare$ ) 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 qNMR 用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。

#### 純度（マスバランス法）

純度（乾燥物又は脱水物）（%）

$$= \{100\% - (\text{強熱残分}\% + \text{残留溶媒}\%)\} \times (100\% - \text{類縁物質}\%) / 100 \quad \text{注 9}$$

貯法 保存条件 〇〇

容器 〇〇

#### その他

類縁物質 A：化学名

構造式

類縁物質 B：化学名

構造式

類縁物質 C：化学名

構造式

## 試薬・試液

### 注・解説

注1 吸収極大の波長について規定する。極大波長の実測値及びE値を提出する。

注2 特徴的な吸収帯の波数を規定する。規定した波数の実測値及び帰属表を提出する。

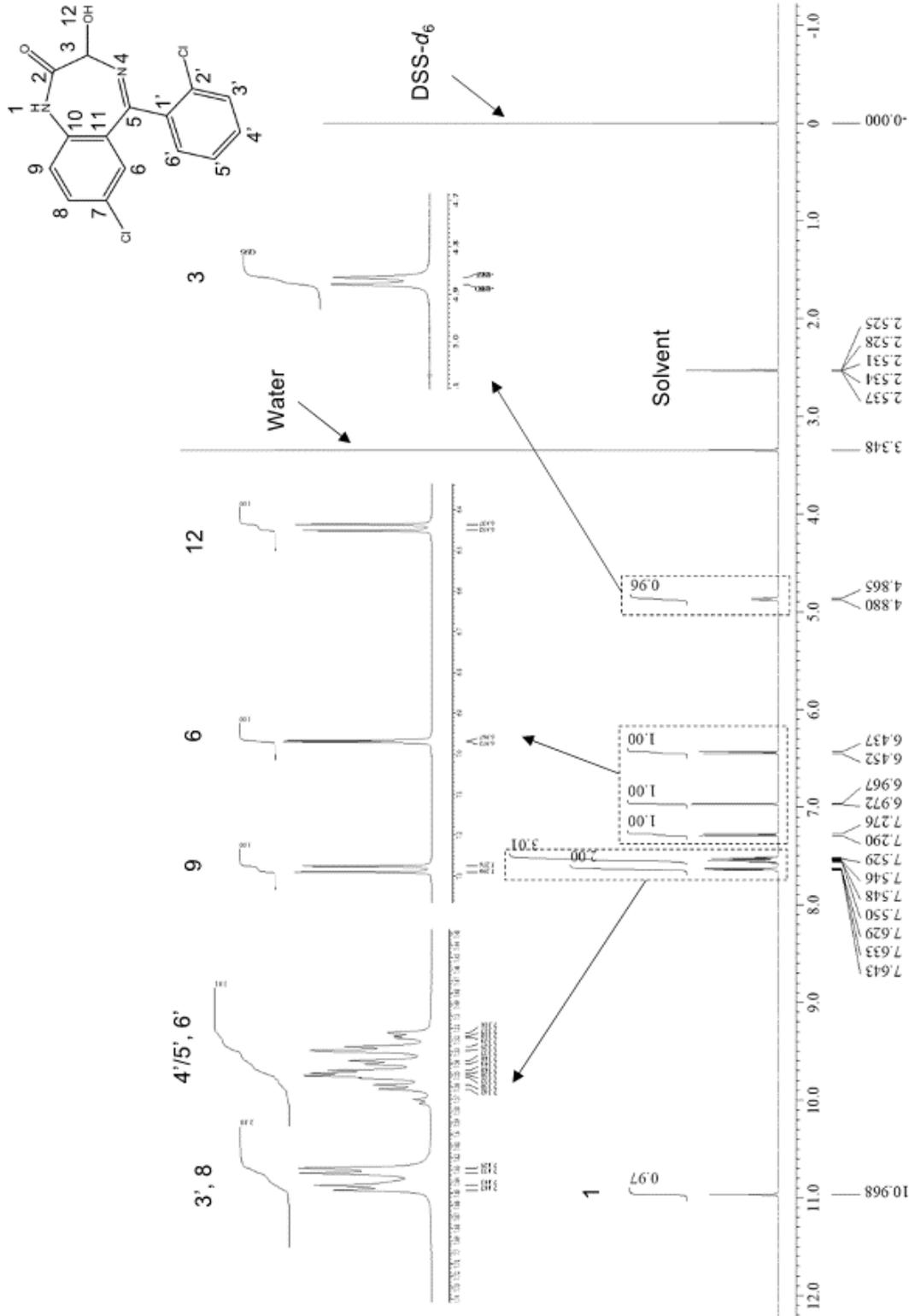
### 注3

- ・全てのプロトンシグナルについて規定する。
- ・交換性プロトン（例： $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ ）については、測定毎にシグナルの見え方が変わる場合には、規定しなくてもよい（帰属表へは記載する）。
- ・溶媒や水のシグナルと重なるものは、規定からは削除する（帰属表へは記載する）。
- ・溶解する溶媒名、試料濃度、（内部基準物質名）を記載する。
- ・シグナルの規定は、高磁場側（0 ppm 側）から順に記載する。
- ・多重線の化学シフト値は小数点以下第一位までを幅で記載する（ $\delta$  〇.〇～〇.〇ppm 付近に多重線の）。ただし、必要あれば小数点以下第二位まで記載する。それ以外の化学シフト値は、小数点以下第二位まで記載する。

例 1

以下の様なスペクトル及び帰属表を提出する。必要に応じて、スペクトルの拡大図も示す。

Lorazepam <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), 測定温度 : 24°C (23.9°C)

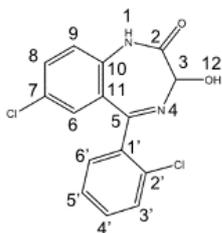


No	Chemical Shift (ppm)	Multiplicity	Coupling Constant <i>J</i> (Hz)	Number of Proton
3	4.87	d	9.0	1H
12	6.44	d	9.0	1H
6	6.97	d	3.0	1H
9	7.28	d	8.4	1H
6'	7.51–7.53	m	-	1H
4', 5'	7.54–7.57	m	-	2H
8	7.63	dd	8.4, 3.0	1H
3'	7.64–7.65	m	-	1H
1	10.97	s	-	1H

内部基準物質 : DSS-*d*<sub>6</sub>, 溶媒 : DMSO-*d*<sub>6</sub>, 周波数 : 600 MHz, 測定温度 : 24°C (23.9°C)

s: singlet, d: doublet, m: multiplet, dd: double doublet

The chemical shifts are referenced against the signal of sodium 3-(trimethylsilyl)-1-propane-1,1,2,2,3,3-*d*<sub>6</sub>-sulfonate (DSS-*d*<sub>6</sub>), 0.00 ppm.



### Lorazepam

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51–7.53 (m, 1H), 7.54–7.57 (m, 2H), 7.63 (dd, *J* = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 7.64–7.65 (m, 1H), 10.97 (s, 1H).

注 4 規格は不要である。標準品では類縁物質量をできるだけ正確に求める必要があるため、類縁物質の応答係数が明らかな場合は、応答係数が 0.8~1.2 の範囲であっても、本文中に感度係数を記載し、感度係数を乗じることによって各類縁物質量を求める。

注 5 規格は不要である。純度の算出に控除項目として残留溶媒が必要なため、設定する。

注 6 規格は不要である。医薬品各条での用途に応じて、乾燥減量又は水分のいずれかを設定する。

注 7 規格は不要である。純度の算出に控除項目として強熱残分が必要なため、設定する。

注 8 通例、液体クロマトグラフィーによる試験法等に基づいたマスバランス法で純度評価を行い、純度の補正係数を求める。医薬品各条の定量的試験で使用する際、標準品の秤取量はこの補正係数を用いて補正する。そのため、滴定法や定量 NMR 法などの絶対定量法は必要に応じて記載することで差し支えない。

注 9 標準品は、マスバランス純度を算出し、補正係数を表示するため、純度の算出式を記載する。なお、医薬品各条にて乾燥後又は乾燥物換算して用いる標準品については、乾燥物の純度を求め、脱水物換算して用いる標準品については、脱水物の純度を求める。