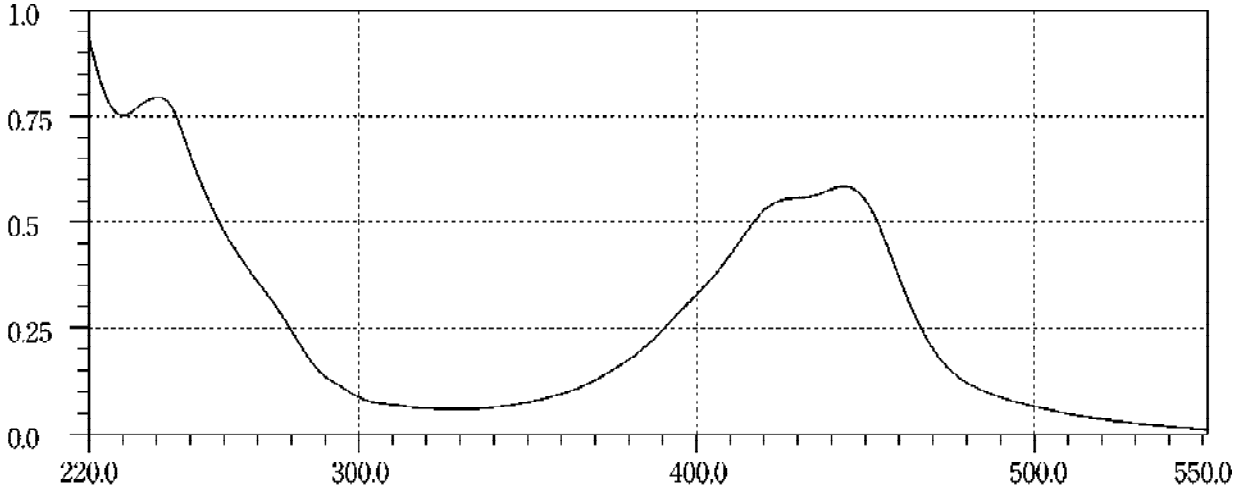
参照紫外可視吸収スペクトル

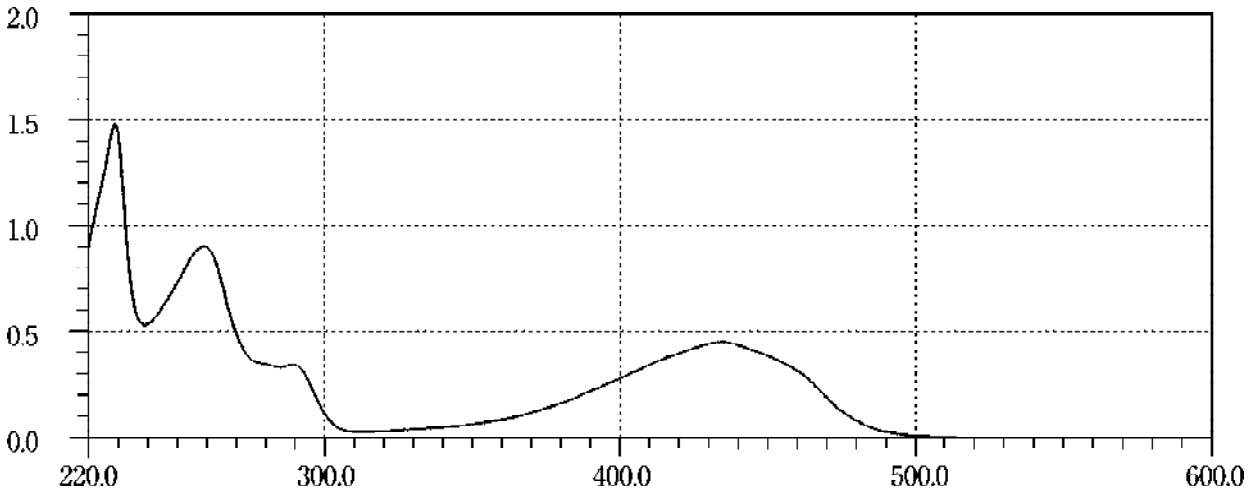
参照紫外可視吸収スペクトル

ここに掲げる参照スペクトルは，複光束方式の分光光度計を用い，医薬品各条に規定する方法により測定を行ったものである．横軸に波長（nm），縦軸に吸光度をとり図示する．

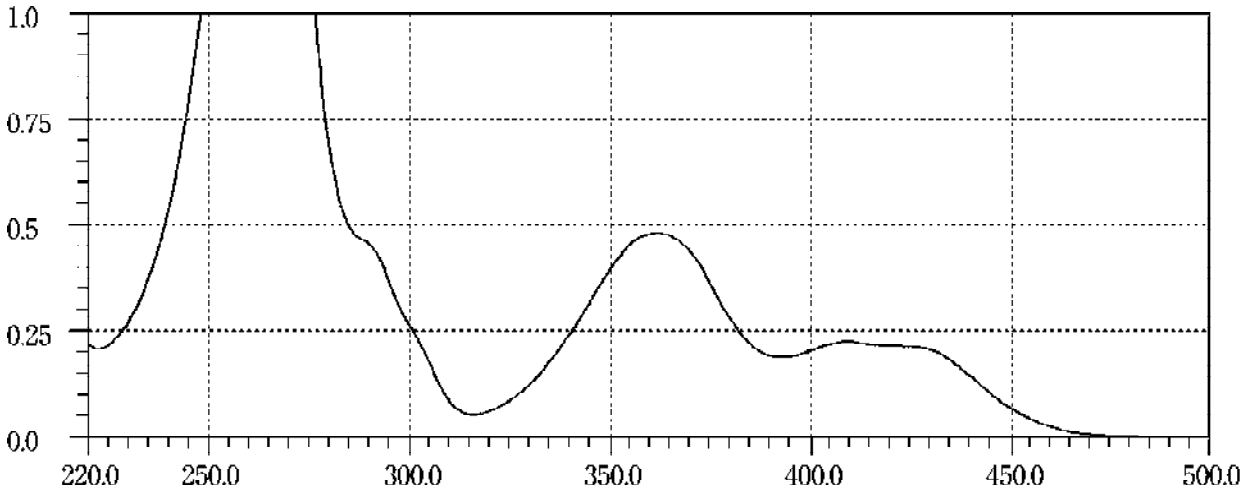
アクチノマイシンD



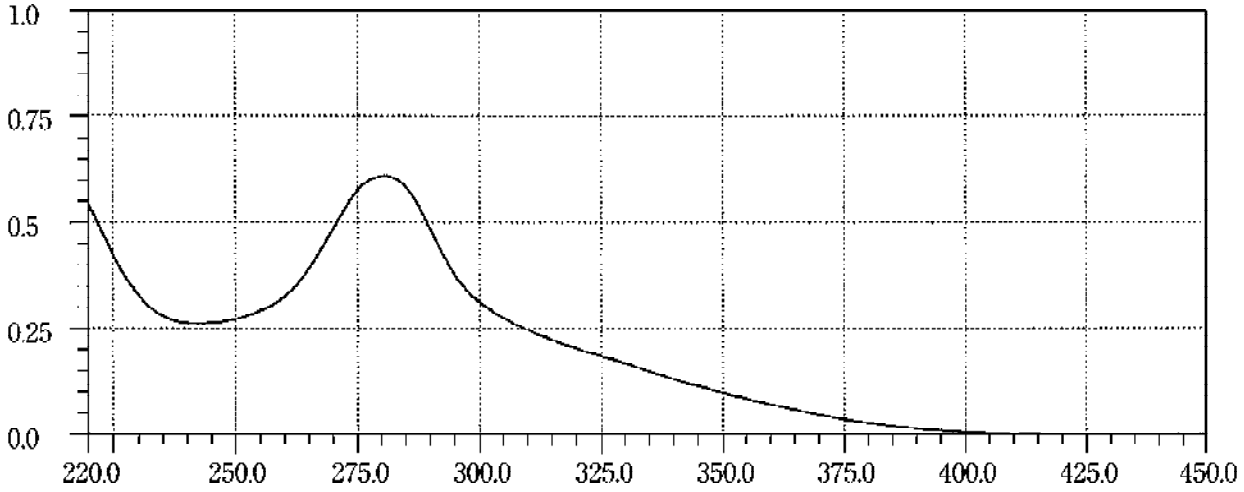
アクラルビシン塩酸塩



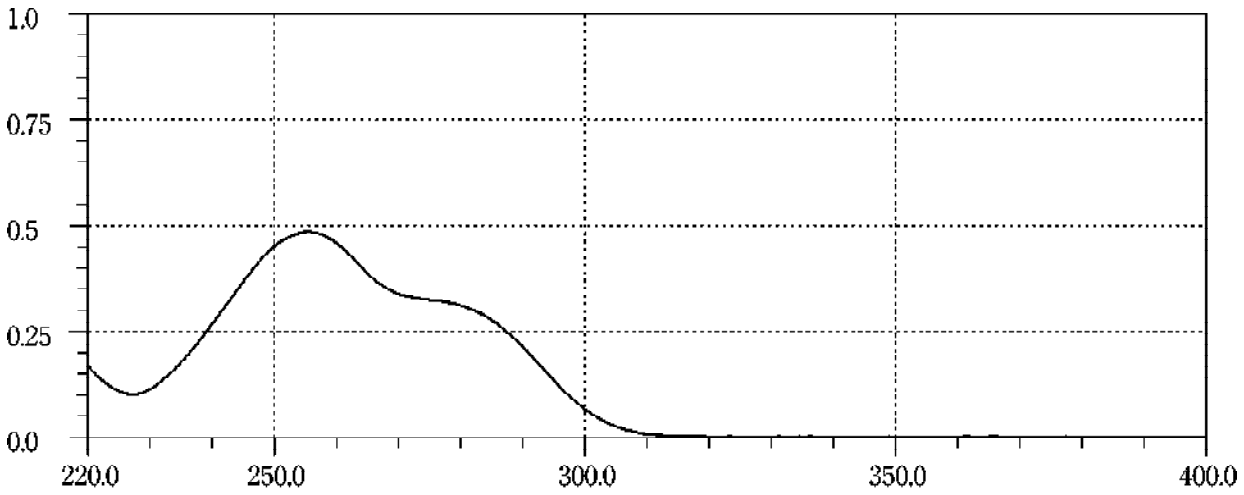
アクリノール水和物



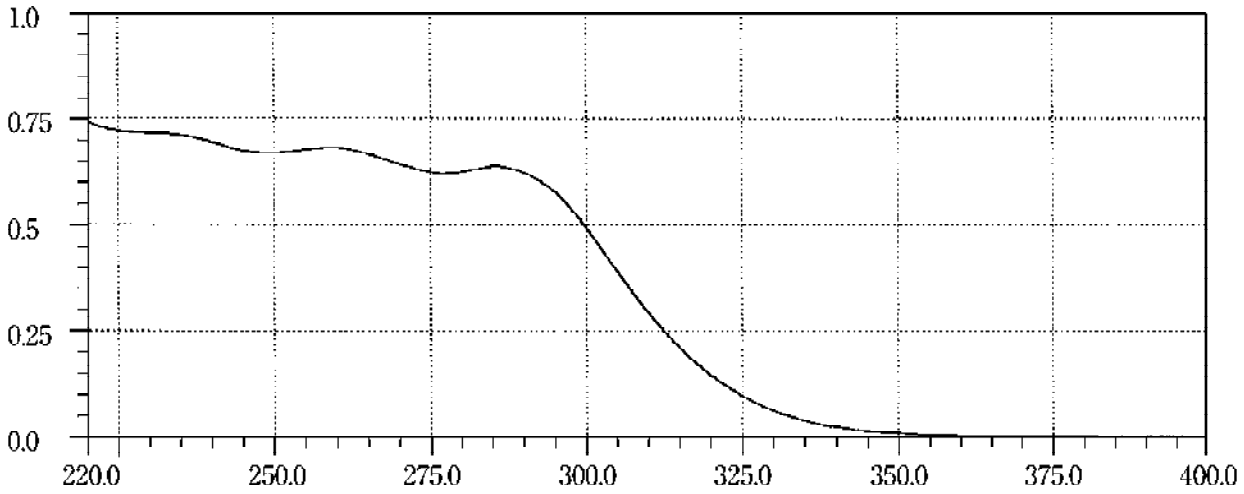
アザチオプリン



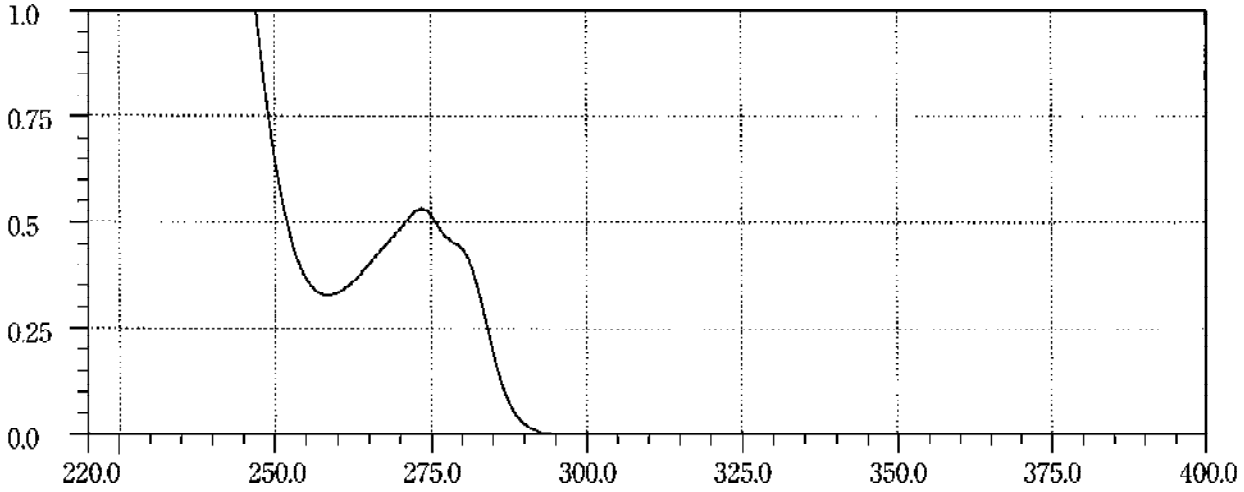
アシクロビル



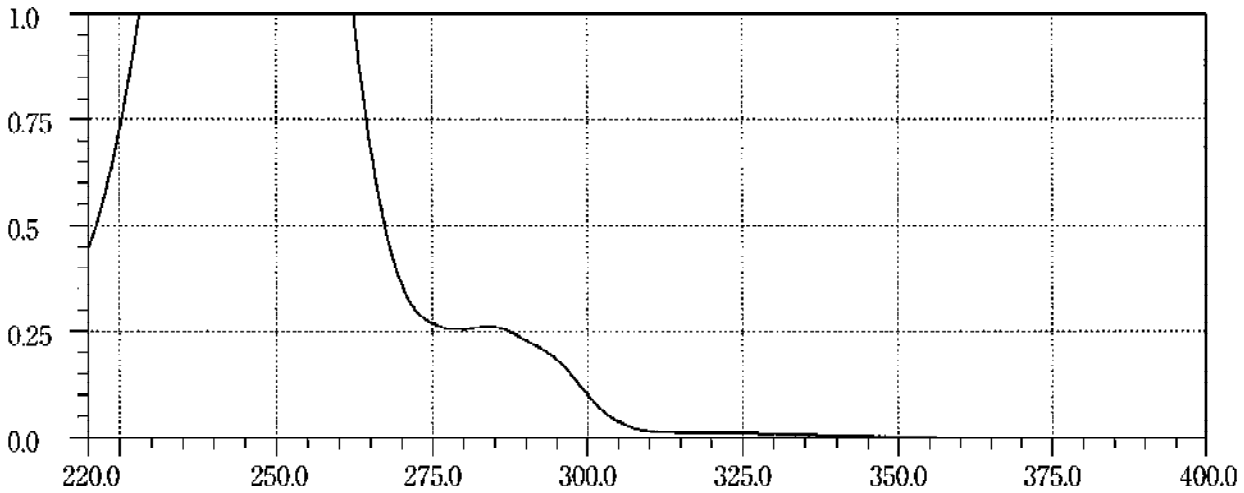
アズトレオナム



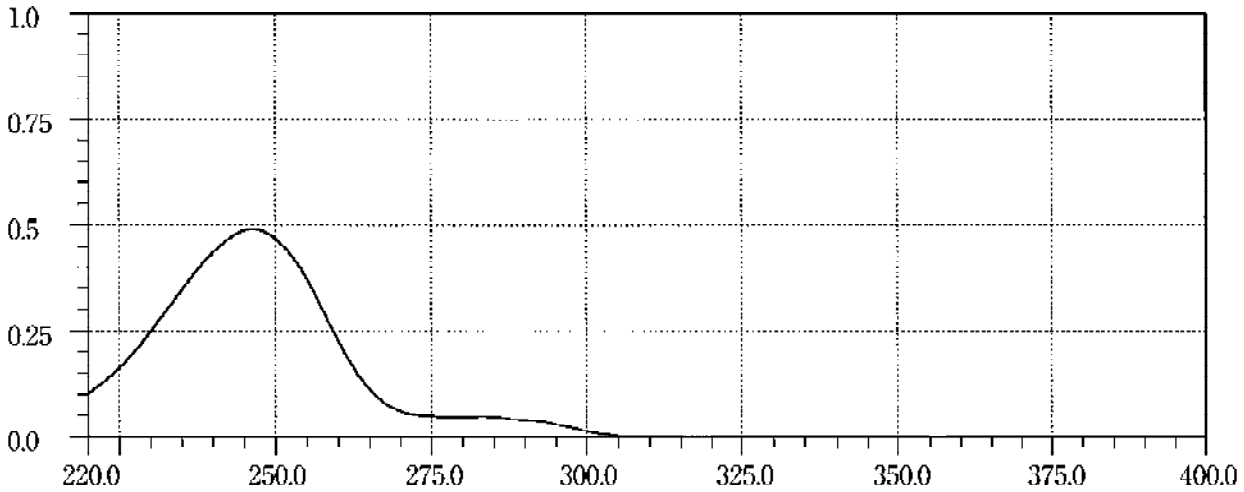
アスポキシシリン水和物



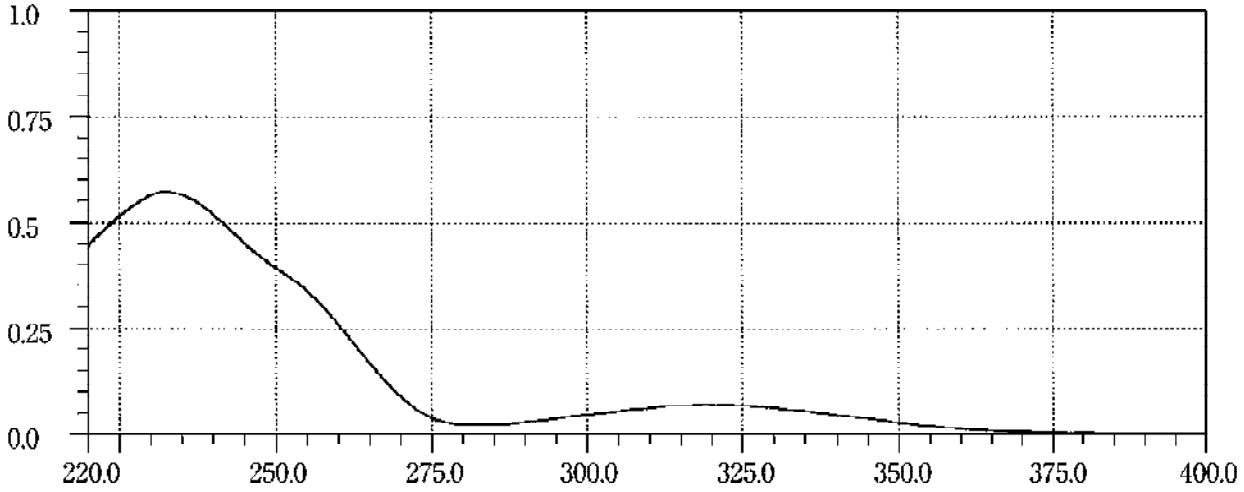
アセトヘキサミド 1



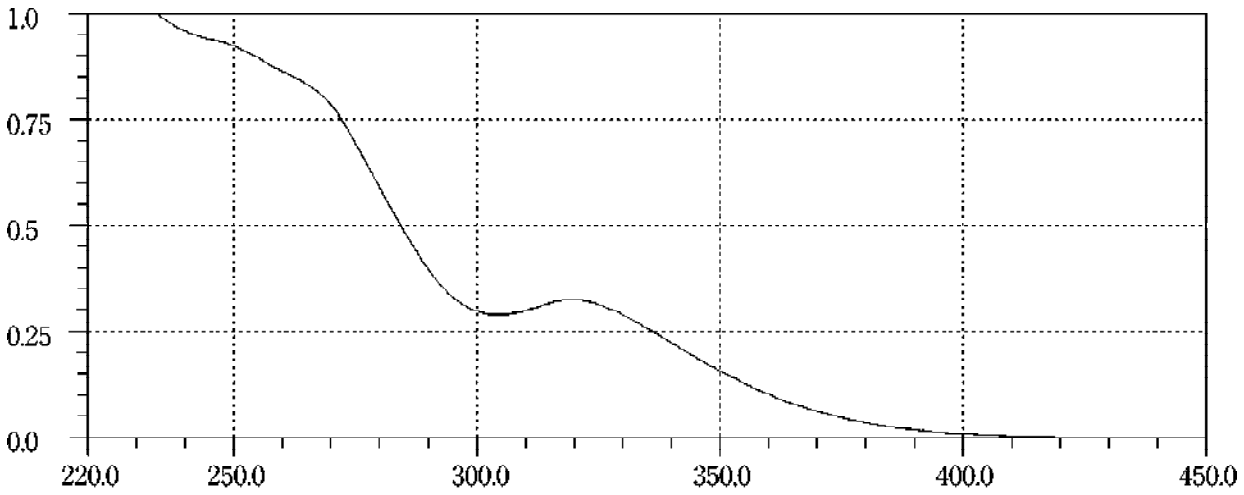
アセトヘキサミド 2



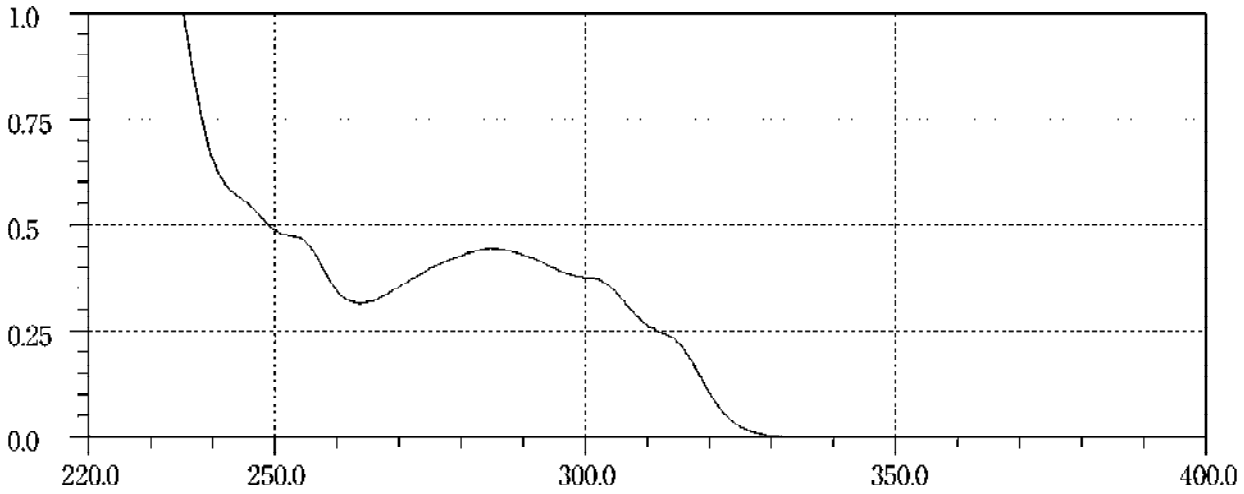
アセブトロール塩酸塩



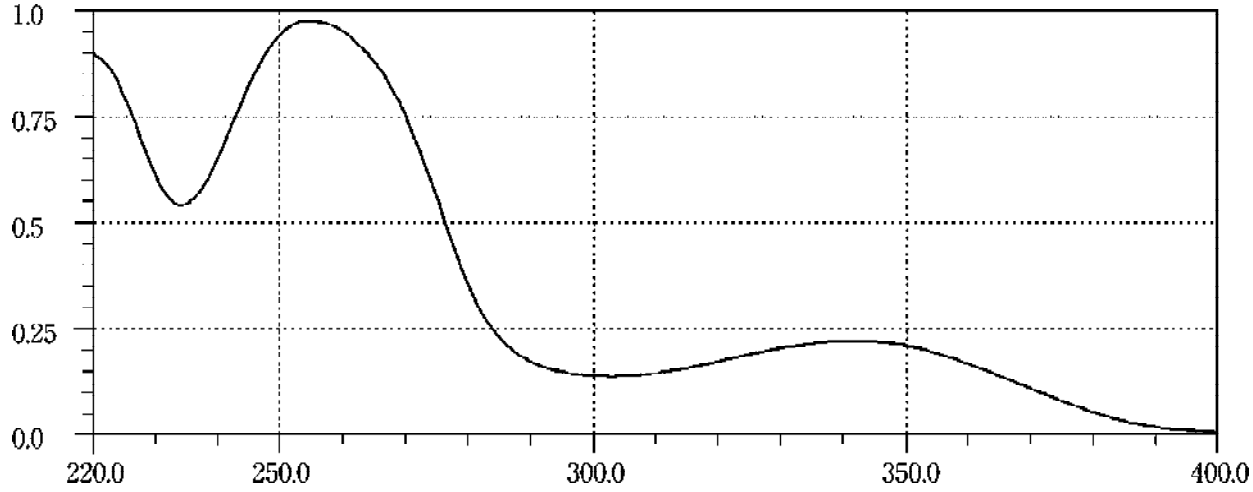
アセメタシン



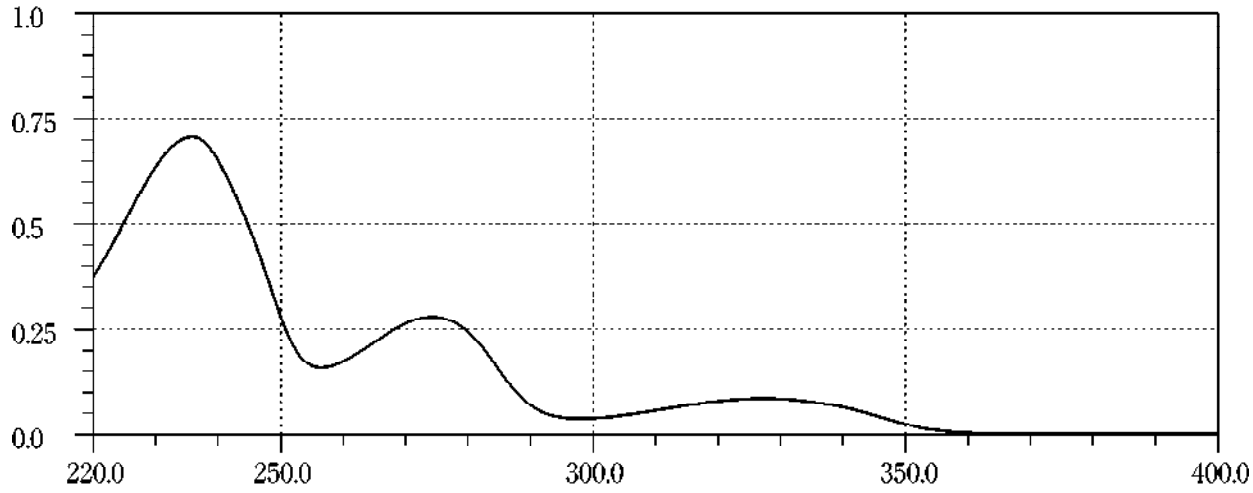
アゼラスチン塩酸塩



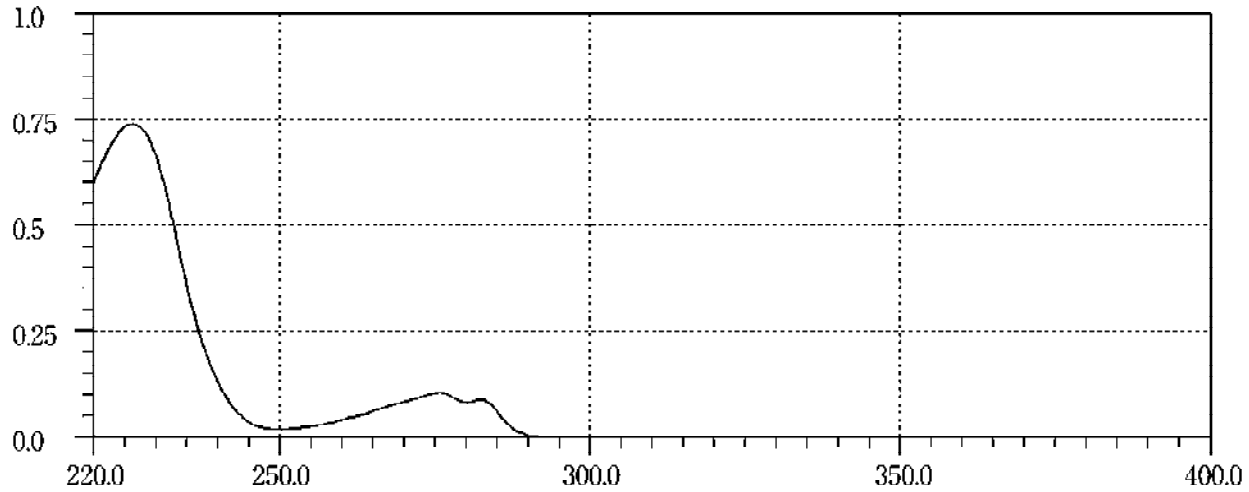
アゼルニジピン



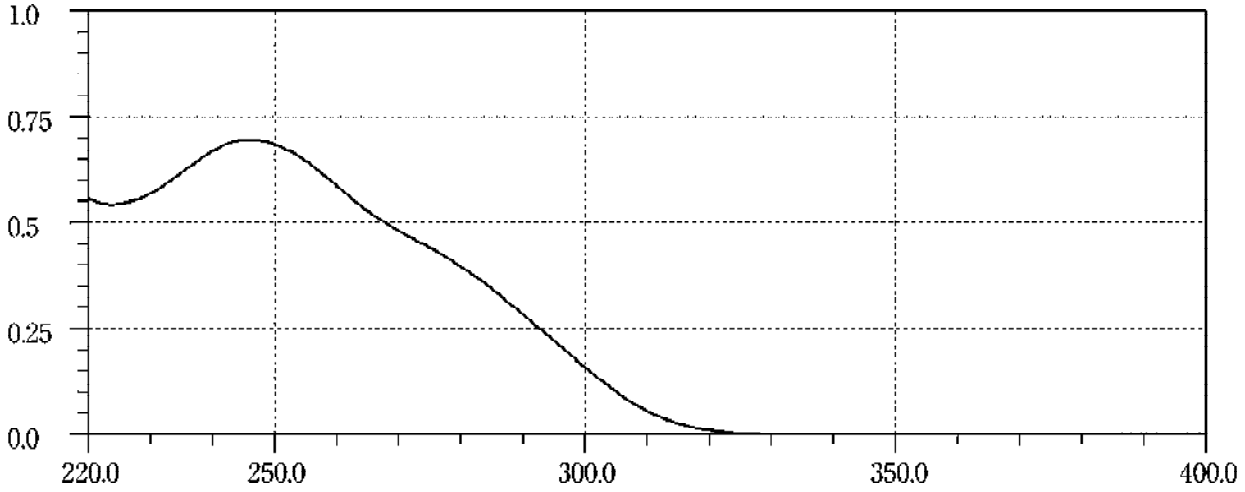
アゾセミド



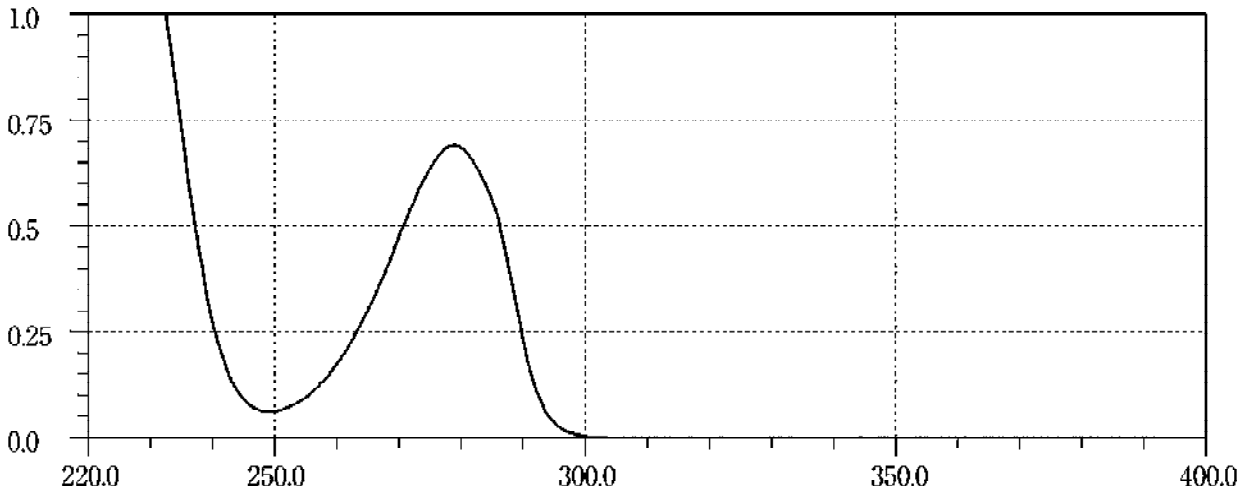
アテノロール



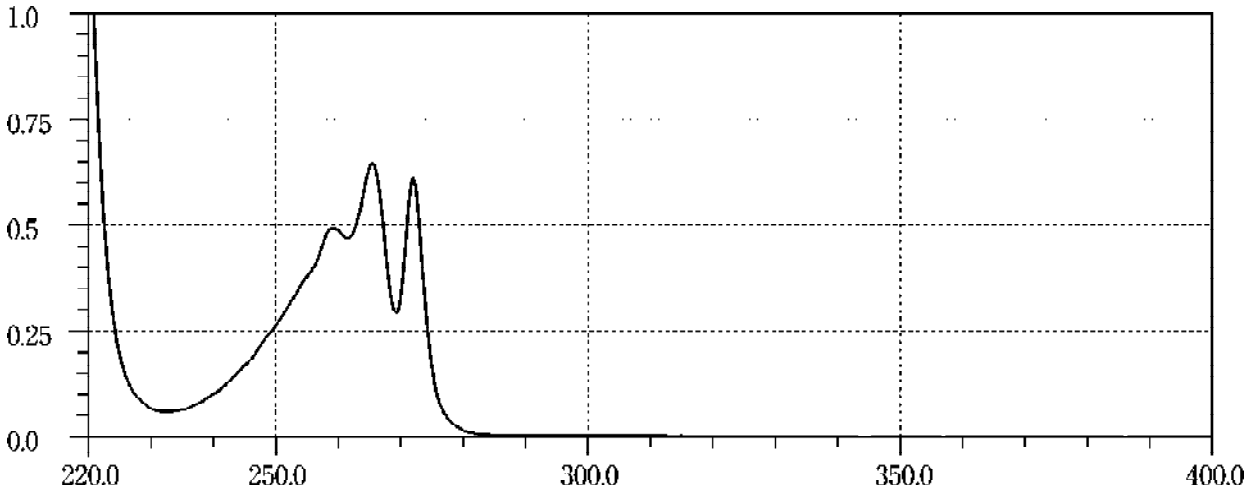
アトルバスタチンカルシウム水和物



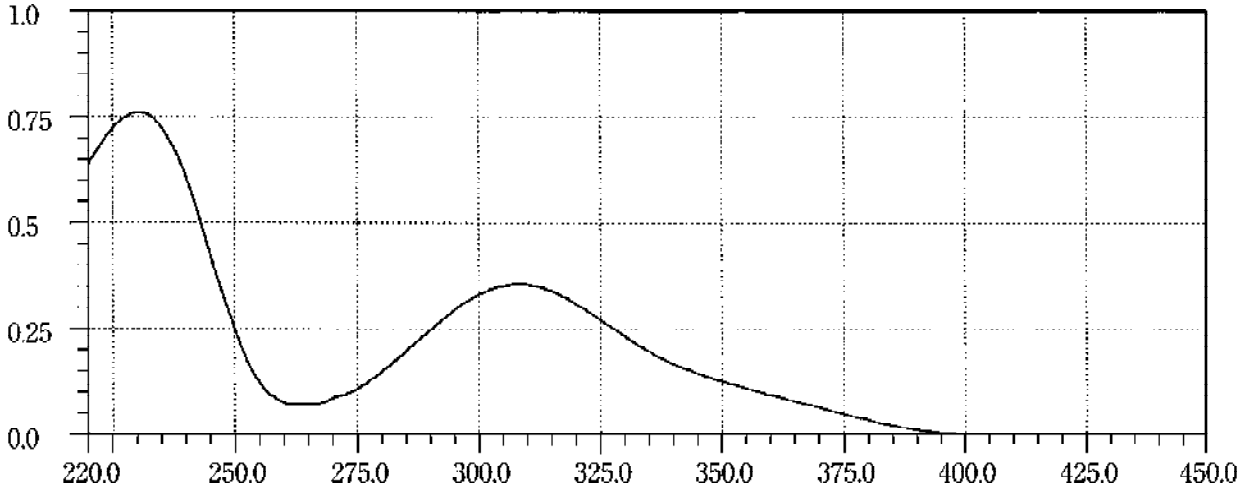
アドレナリン



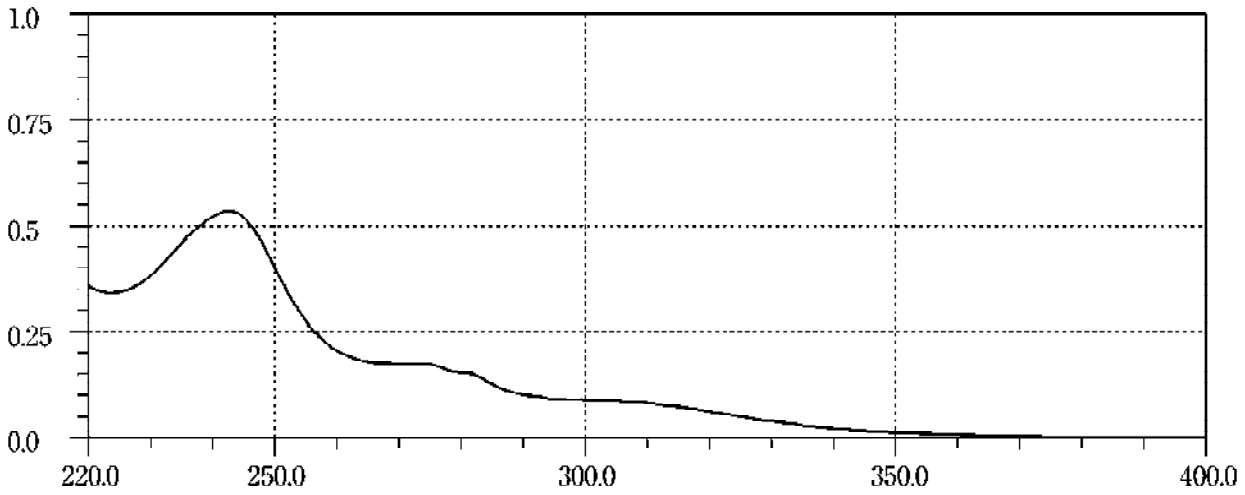
アプリンジン塩酸塩



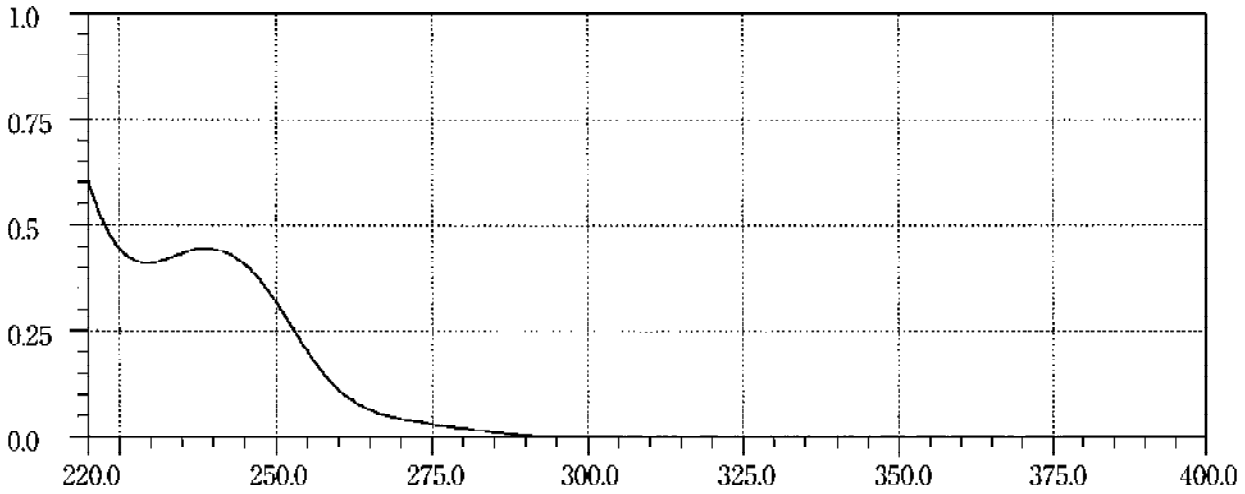
アフロクアロン



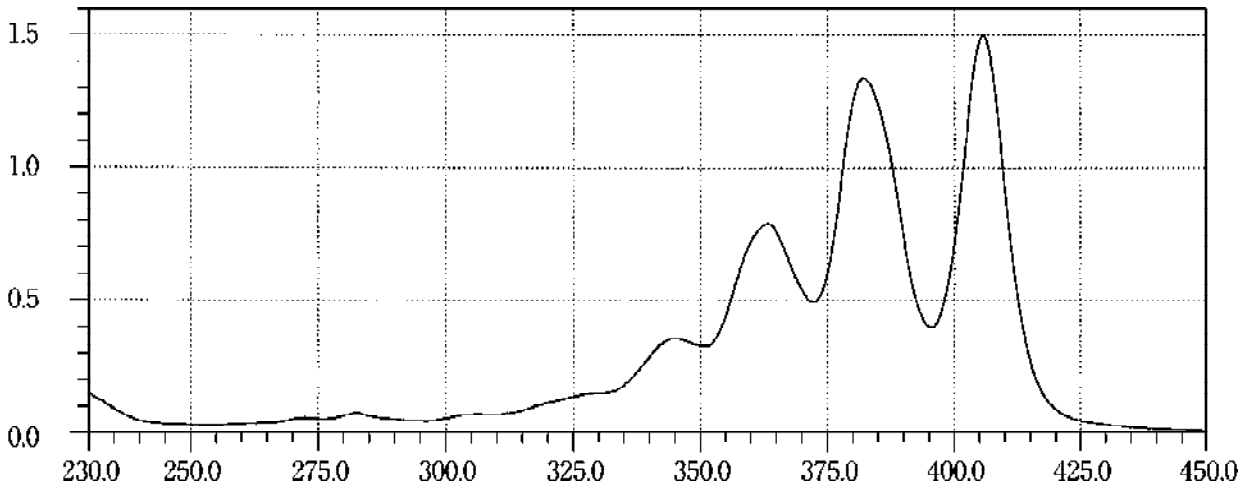
アミオダロン塩酸塩



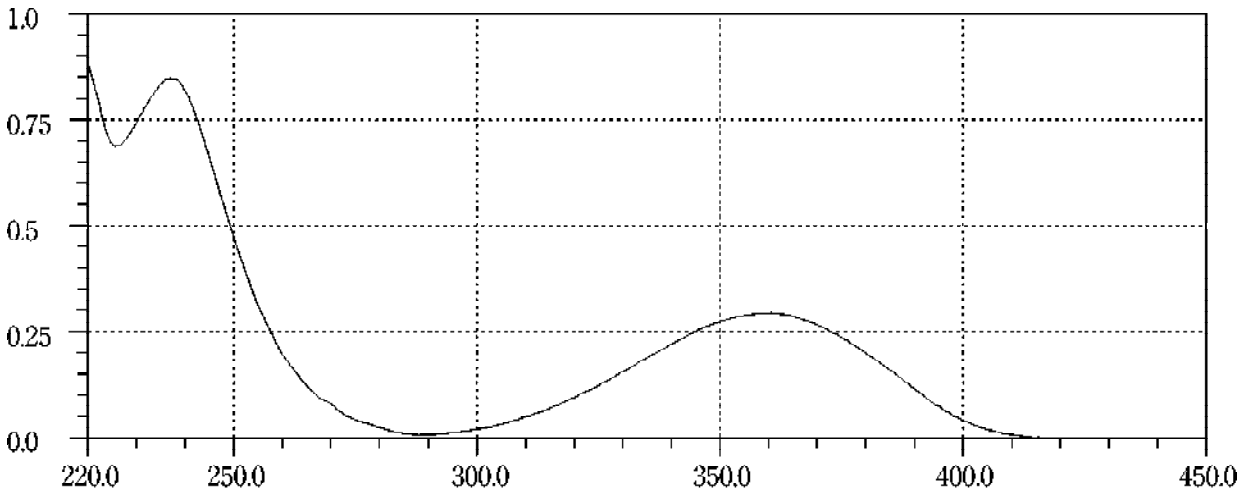
アミトリプチリン塩酸塩



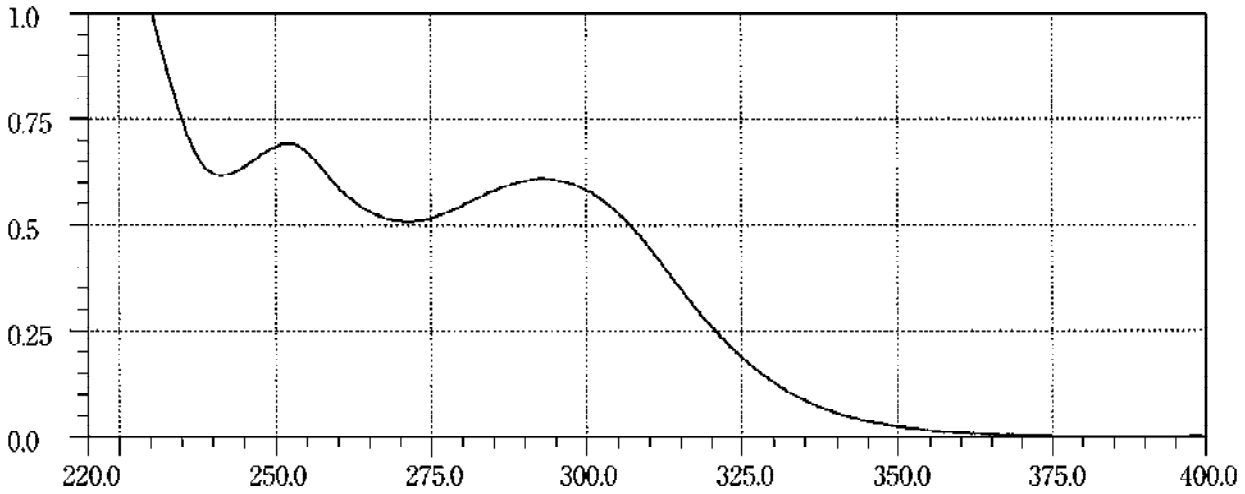
アムホテリシンB



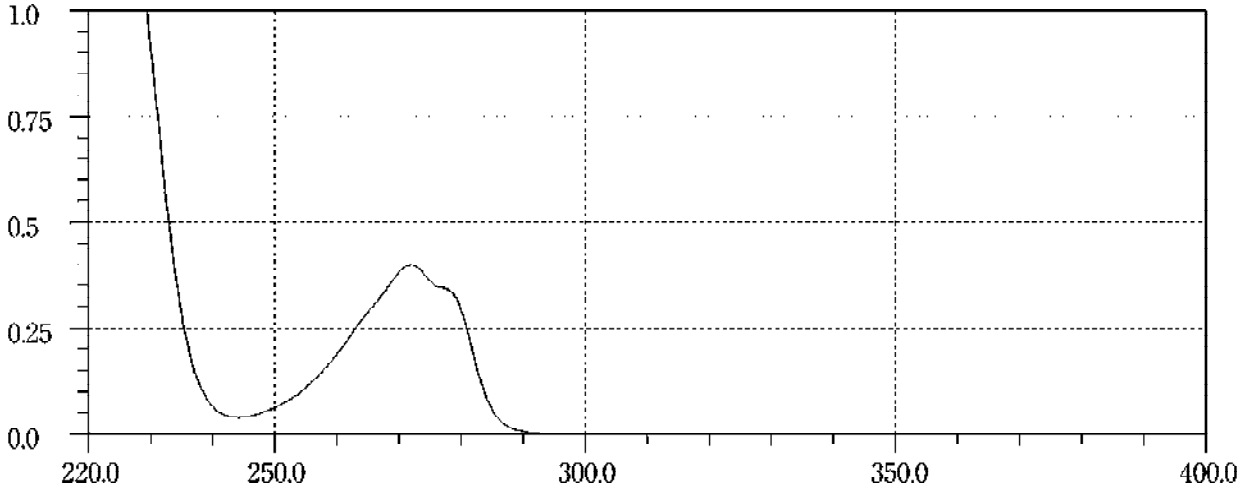
アムロジピンベシル酸塩



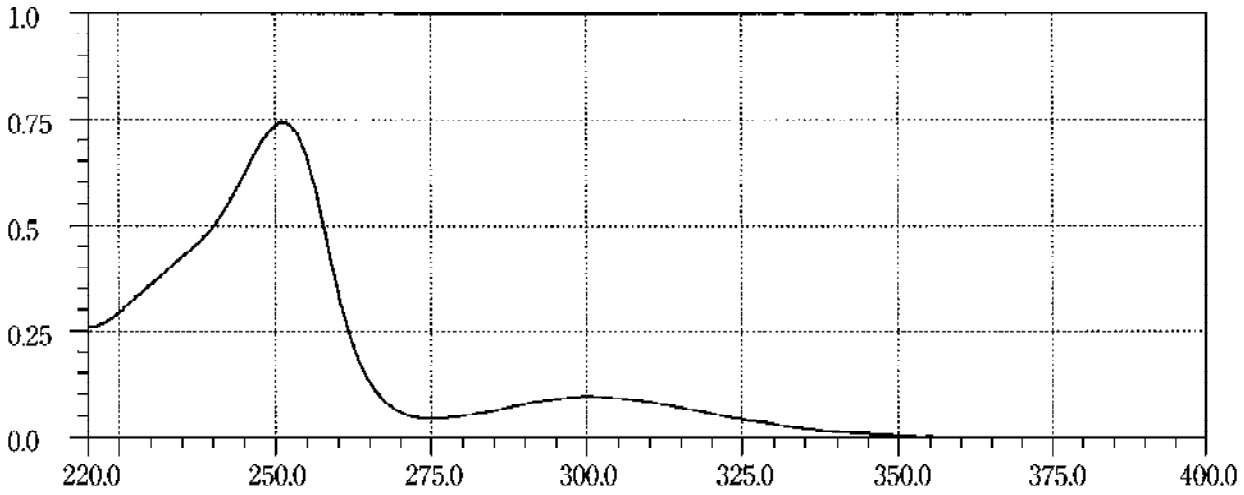
アモキサピン



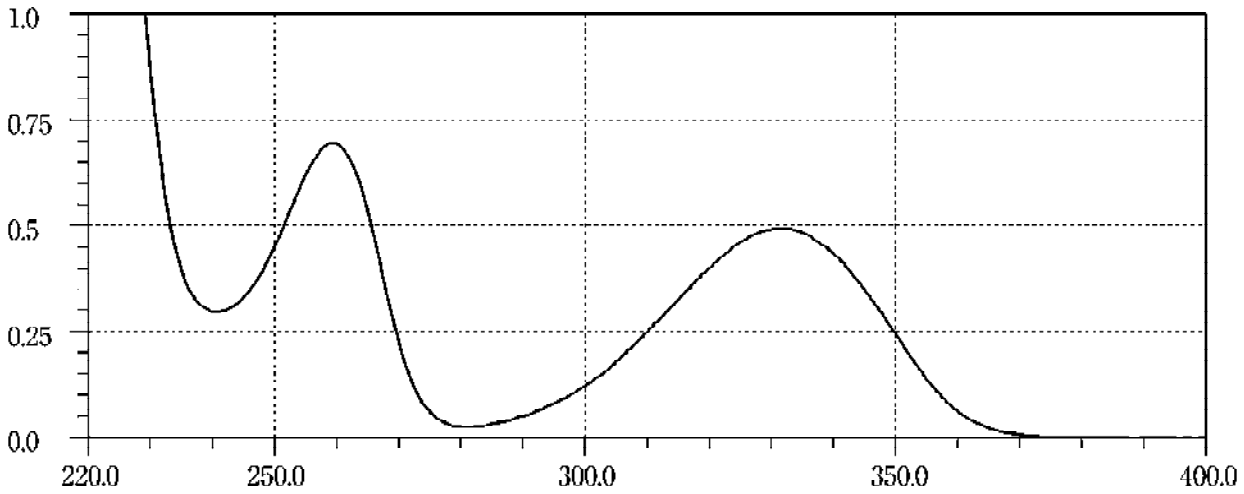
アモスラロール塩酸塩



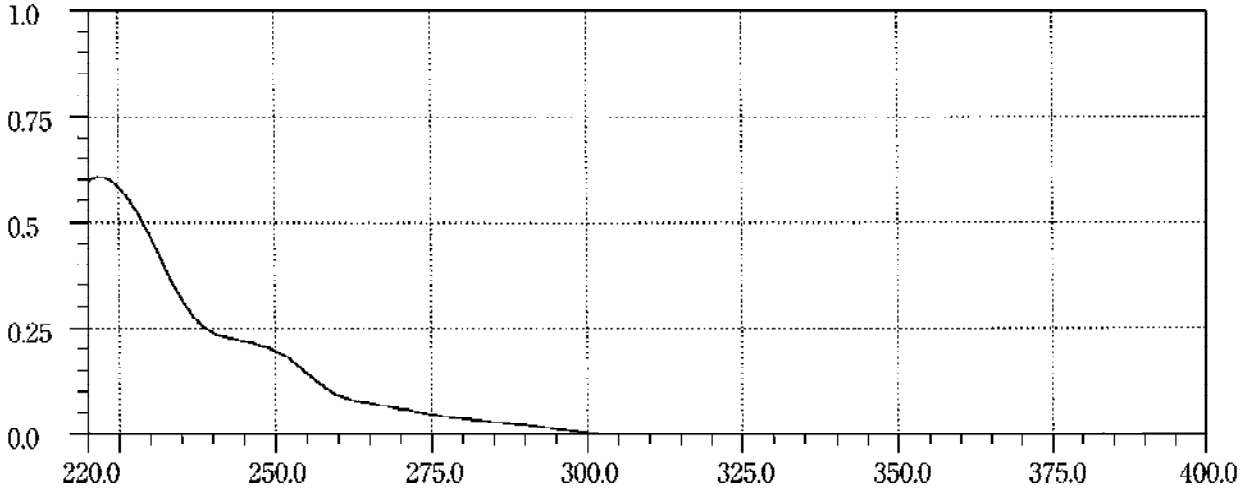
アリメマジン酒石酸塩



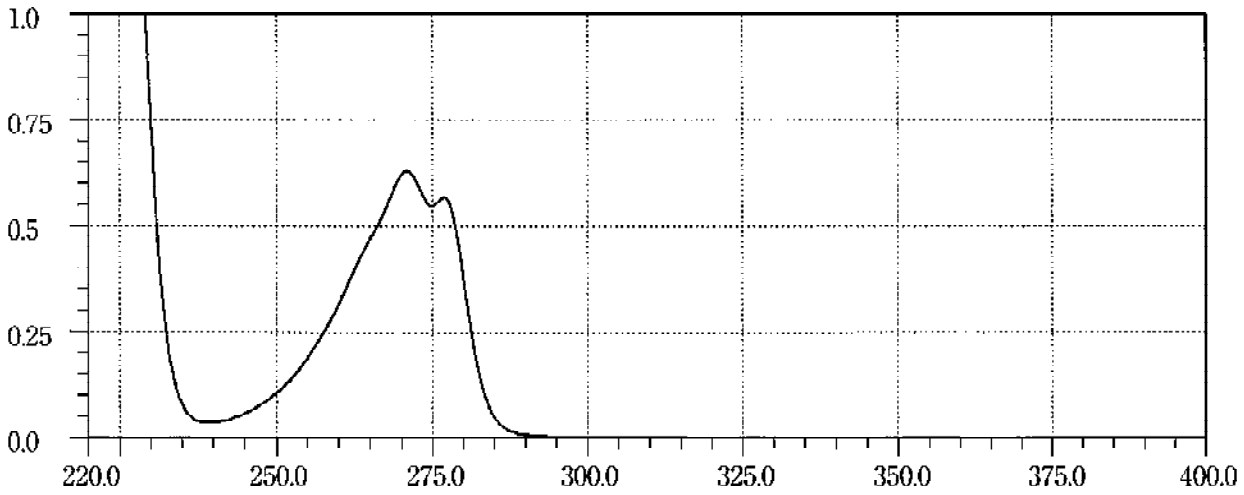
アルガトロバン水和物



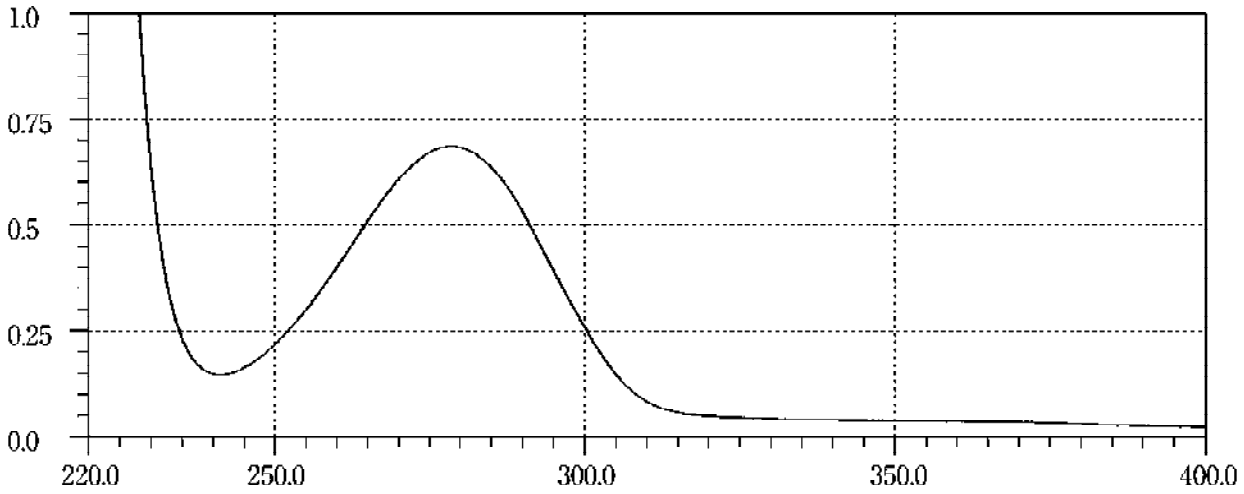
アルプラゾラム



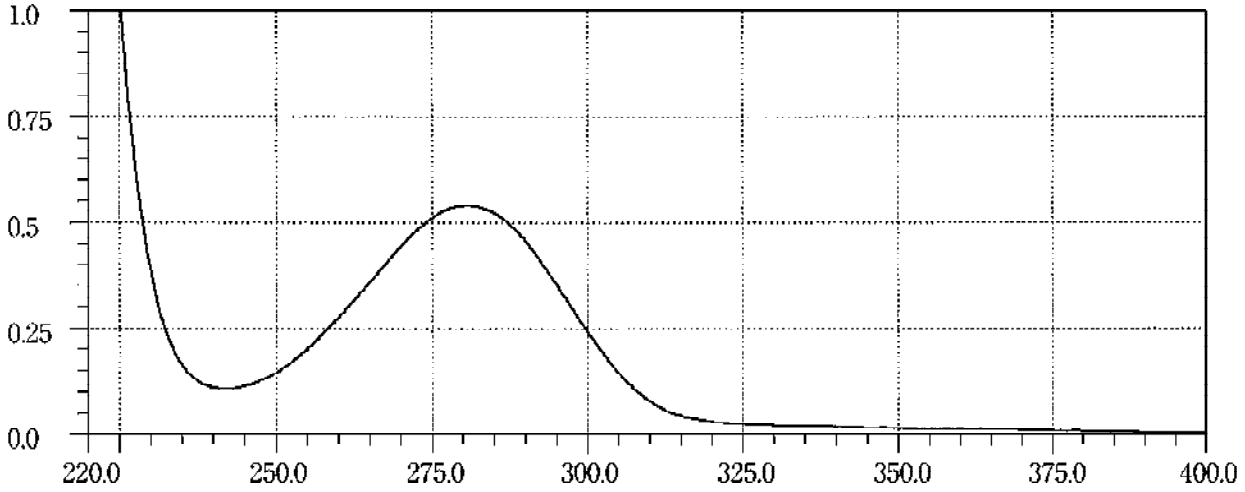
アルプレノロール塩酸塩



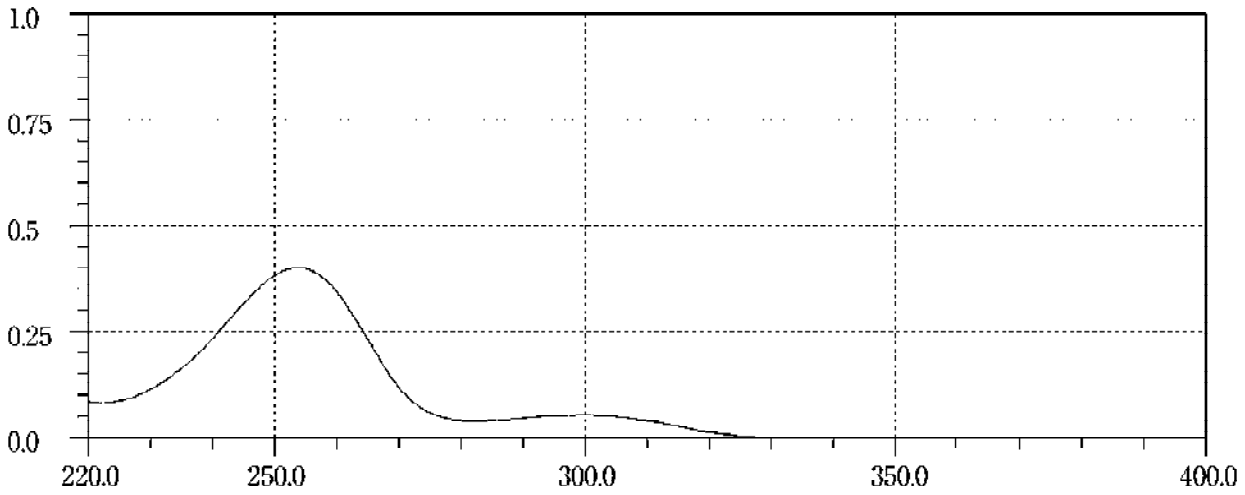
アルプロスタジル



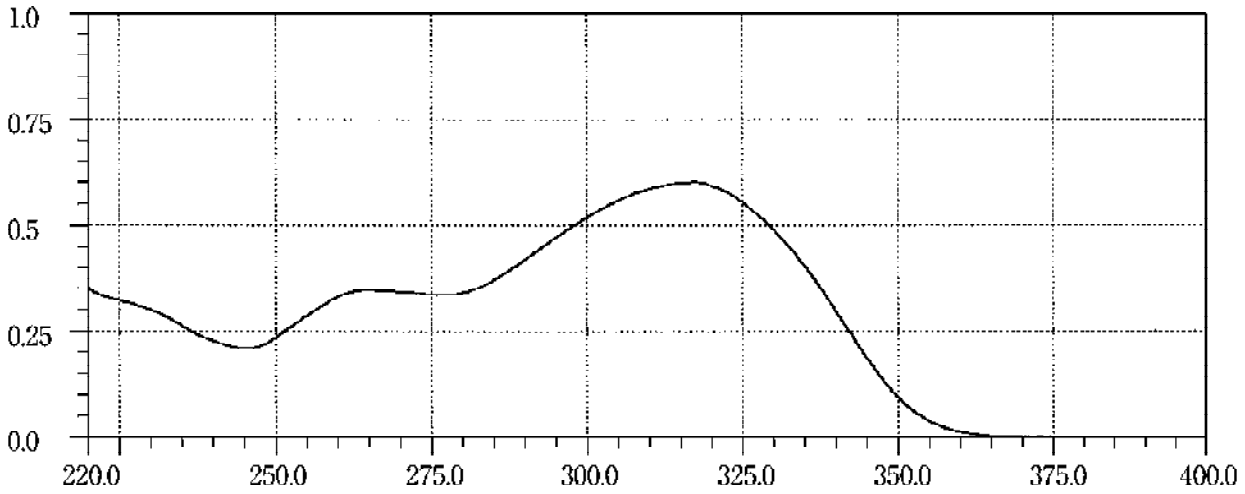
アルプロスタジル　アルファデクス



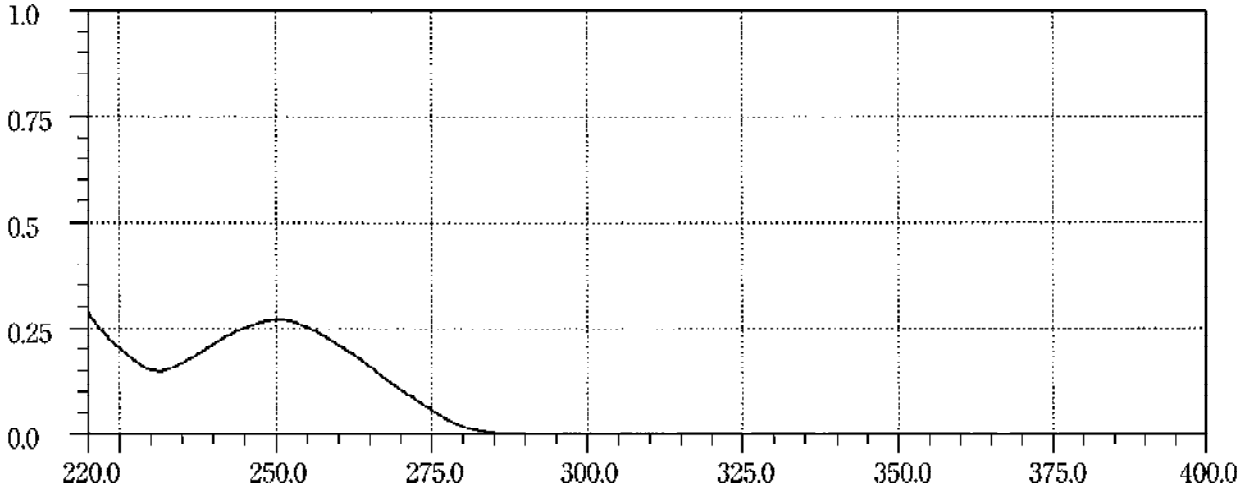
アルミノプロフェン



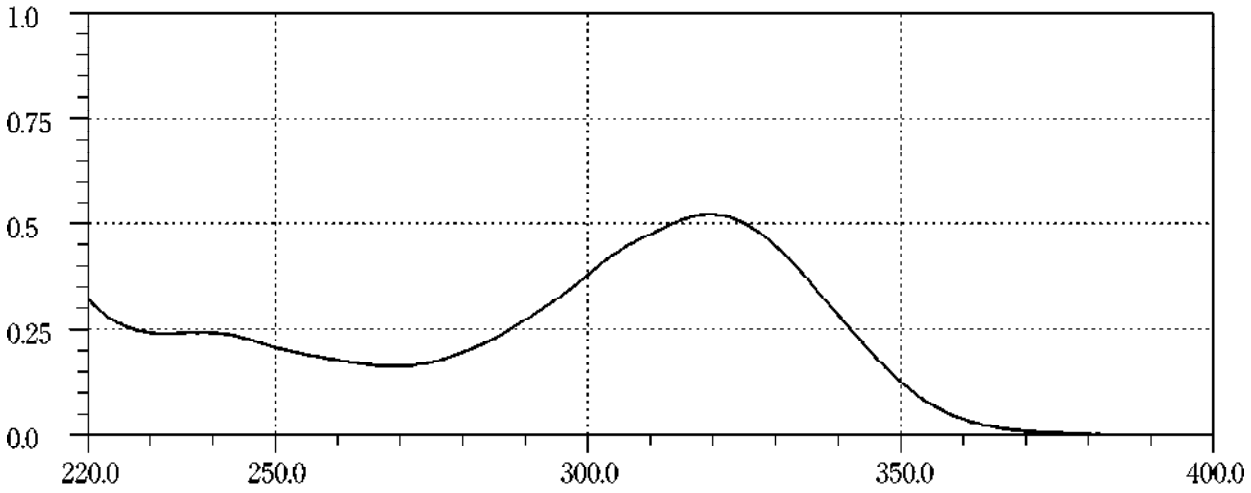
アロチノロール塩酸塩



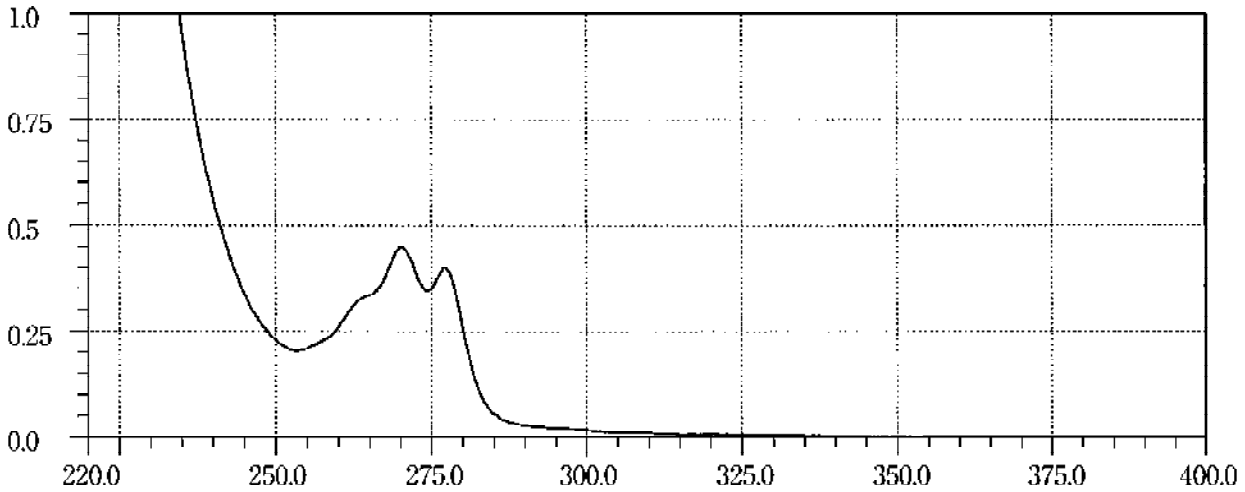
アロプリノール



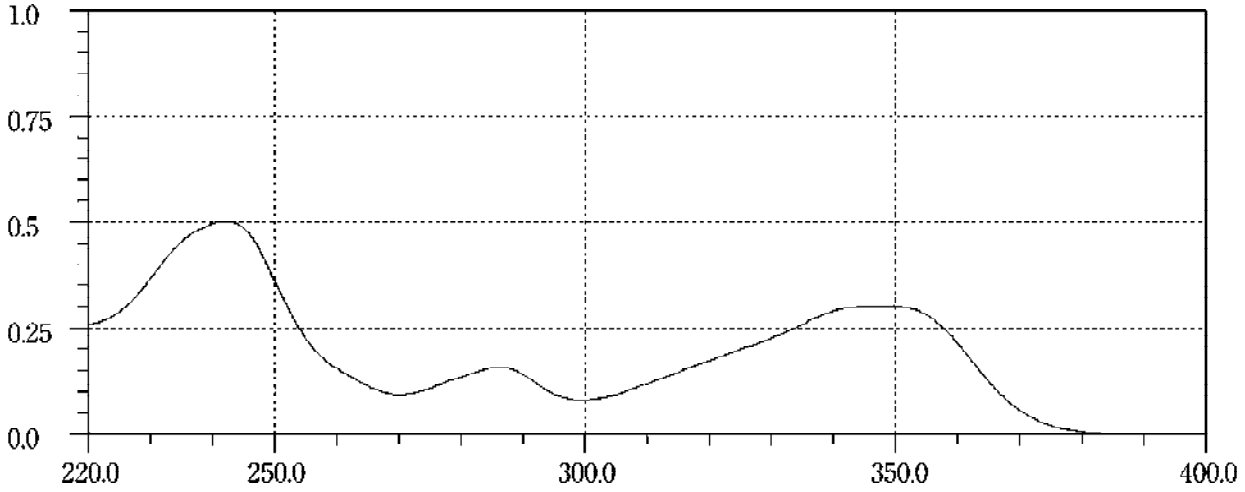
アンピロキシカム



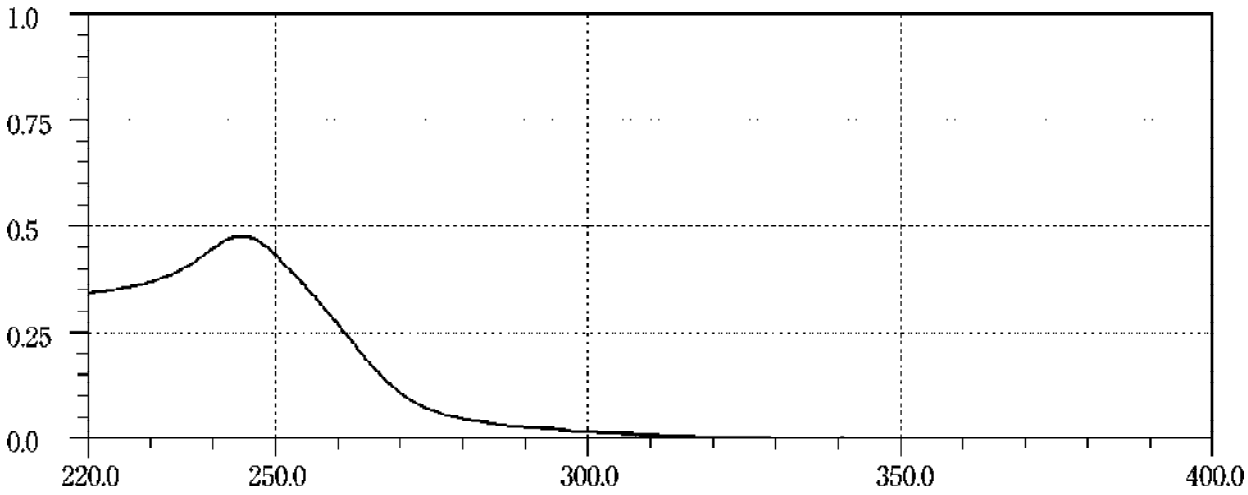
アンベノニウム塩化物



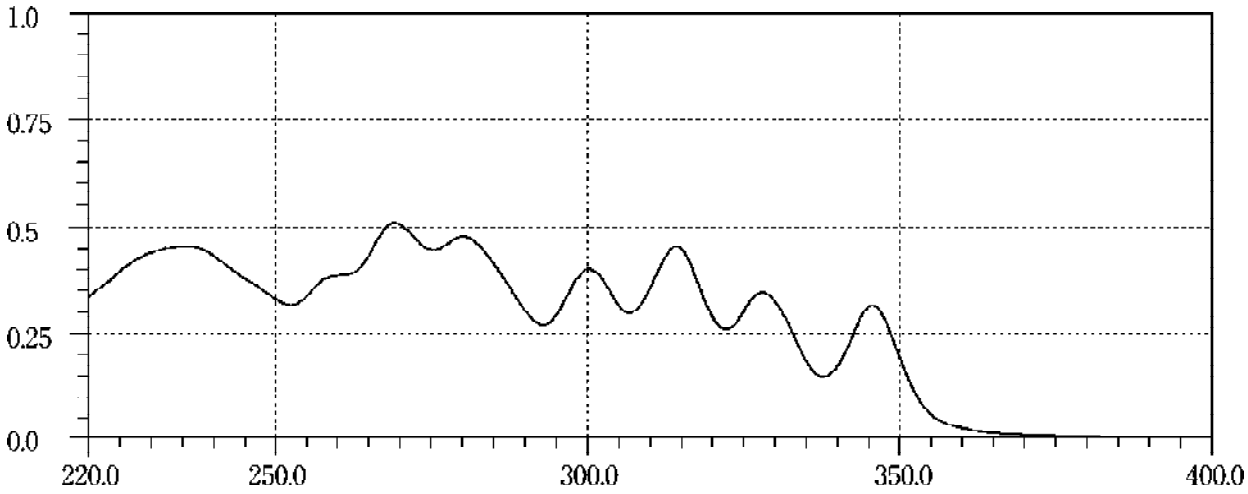
アンレキサノクス



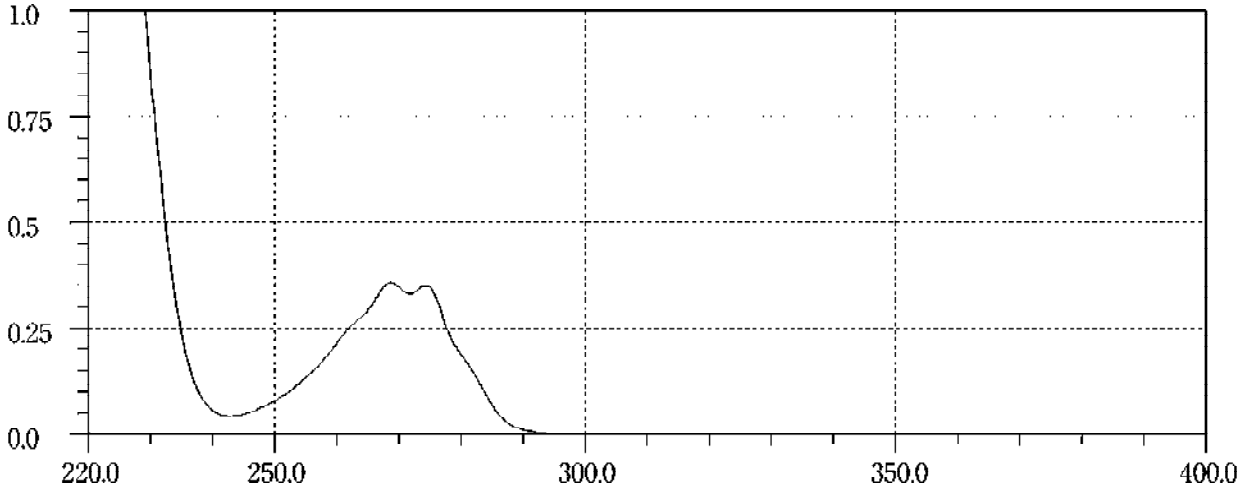
イオヘキソール



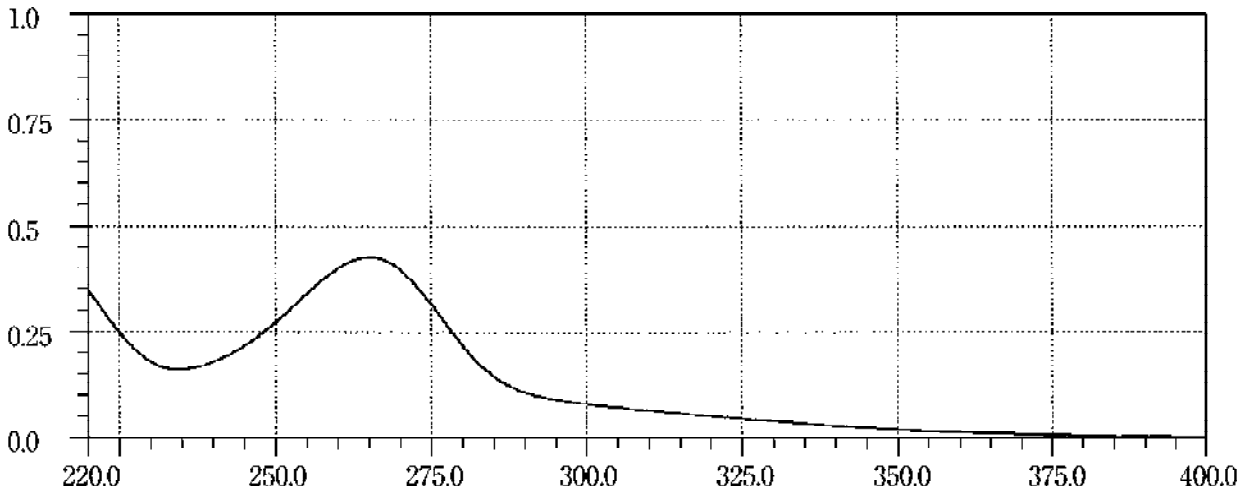
イコサペント酸エチル



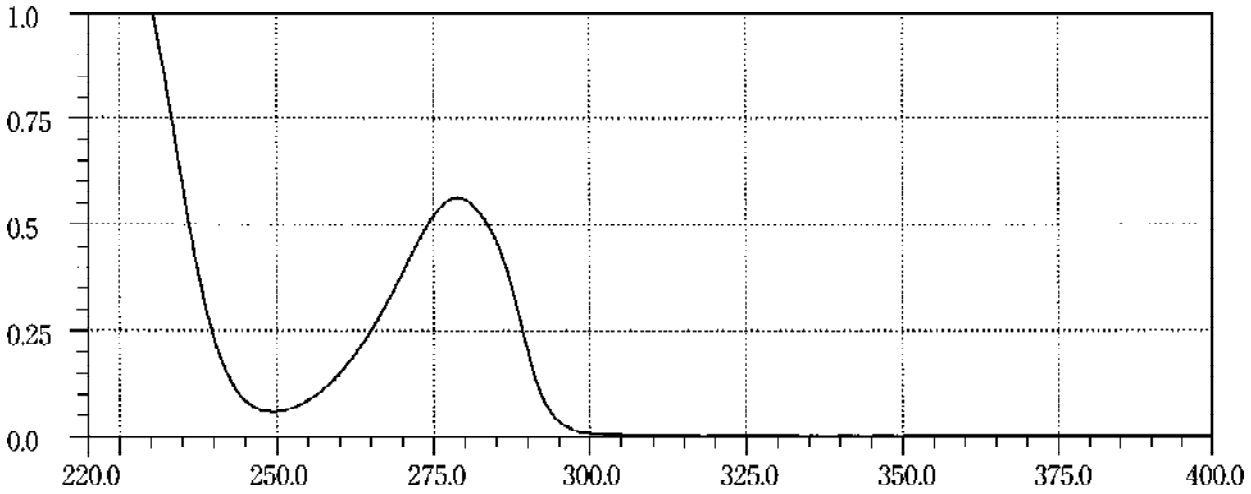
イソクスプリン塩酸塩



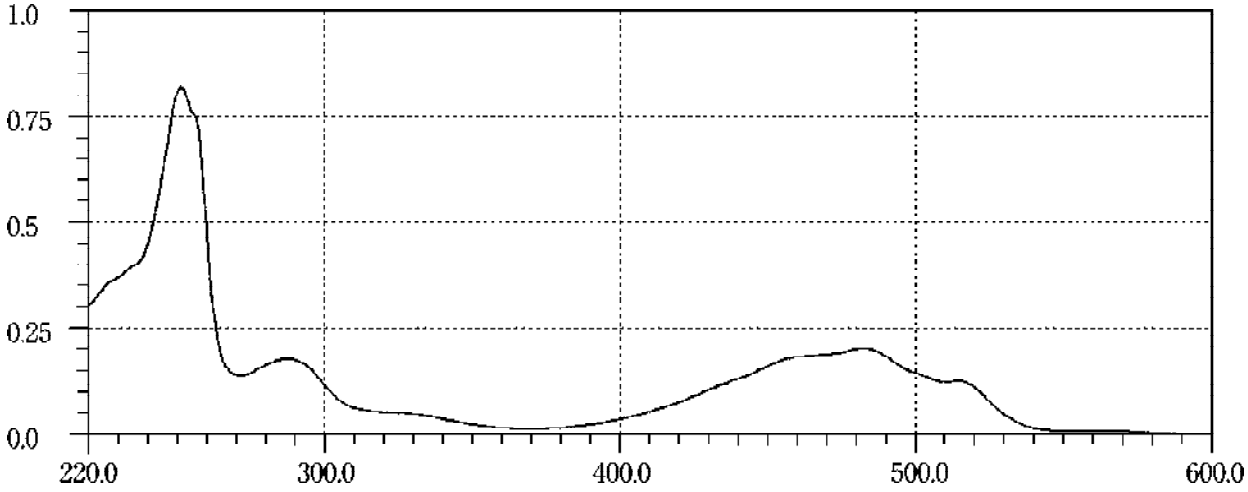
イソニアジド



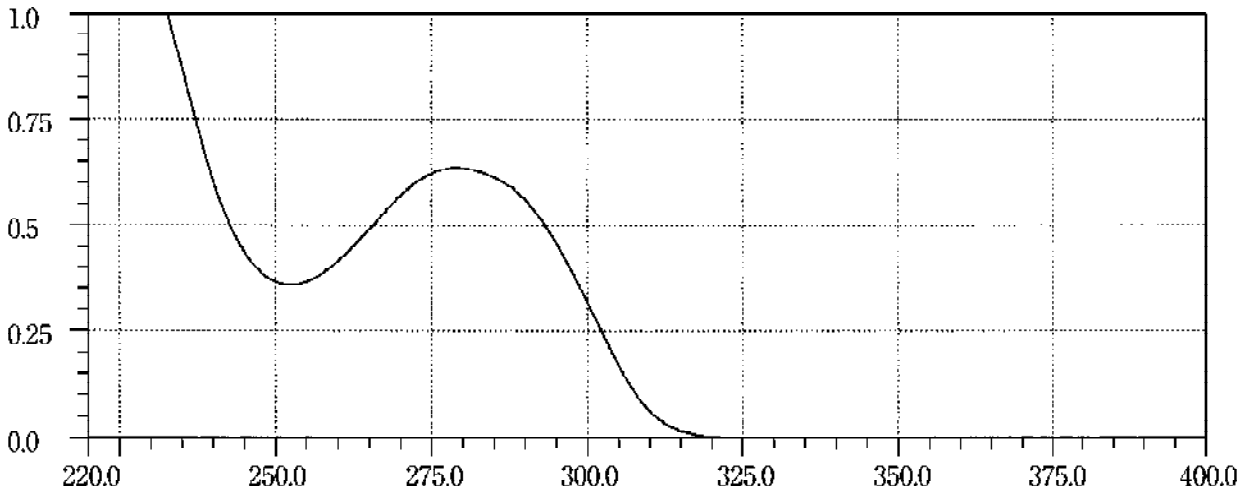
l－イソプレナリン塩酸塩



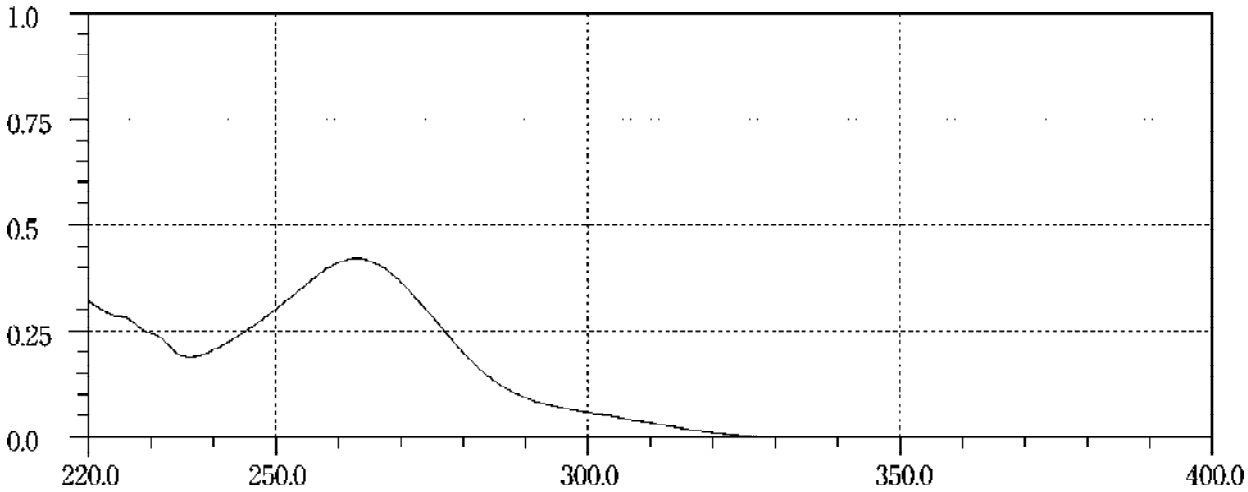
イダルビシン塩酸塩



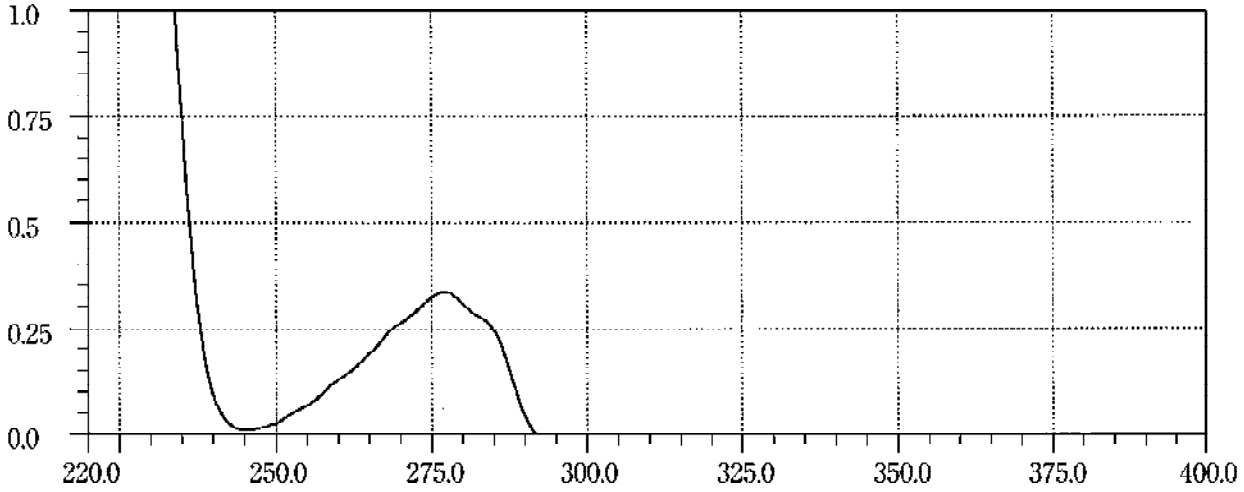
イドクスウリジン



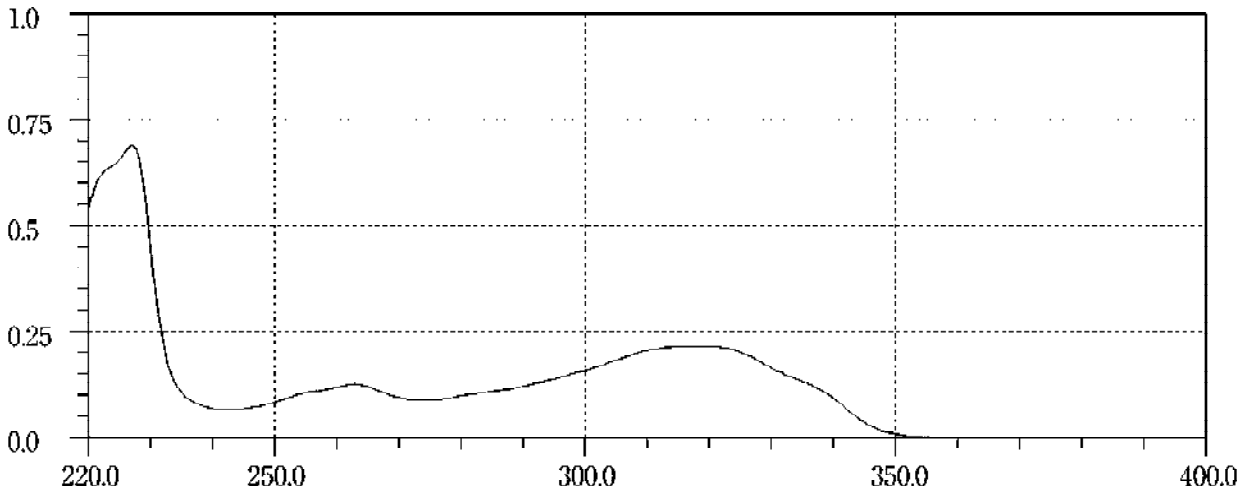
イトラコナゾール



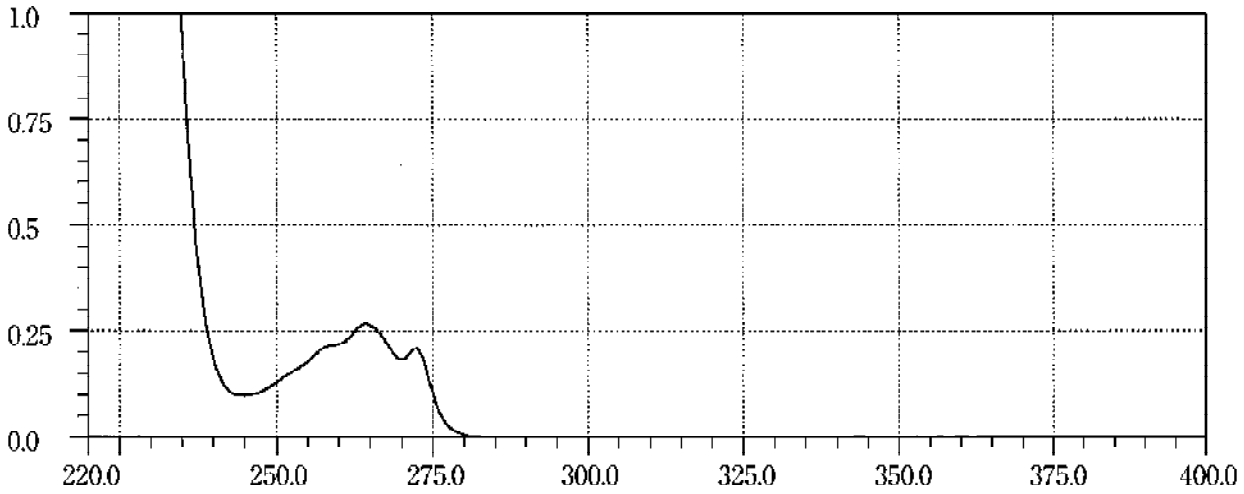
イフェンプロジル酒石酸塩



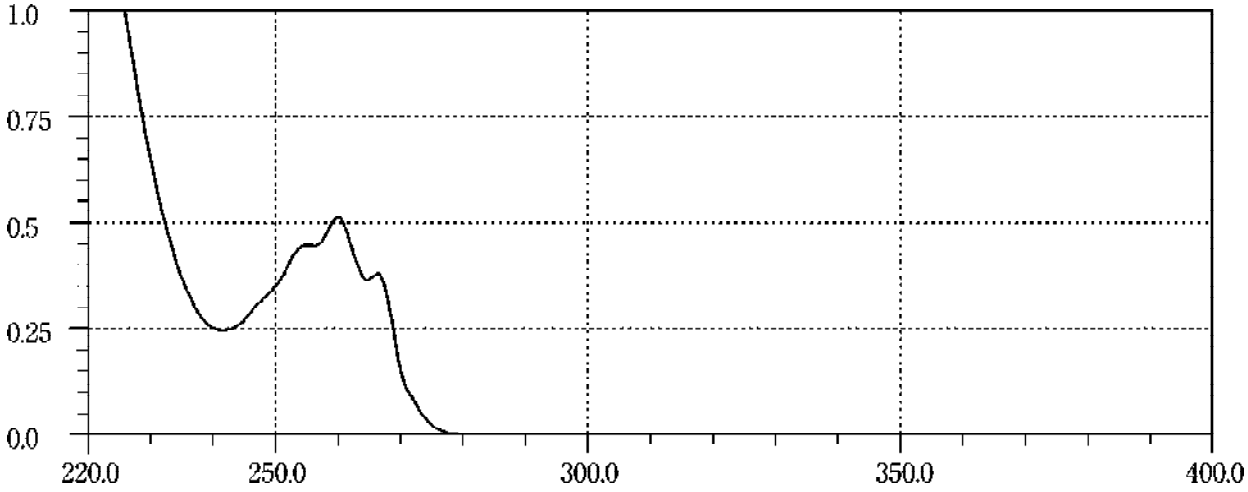
イブジラスト



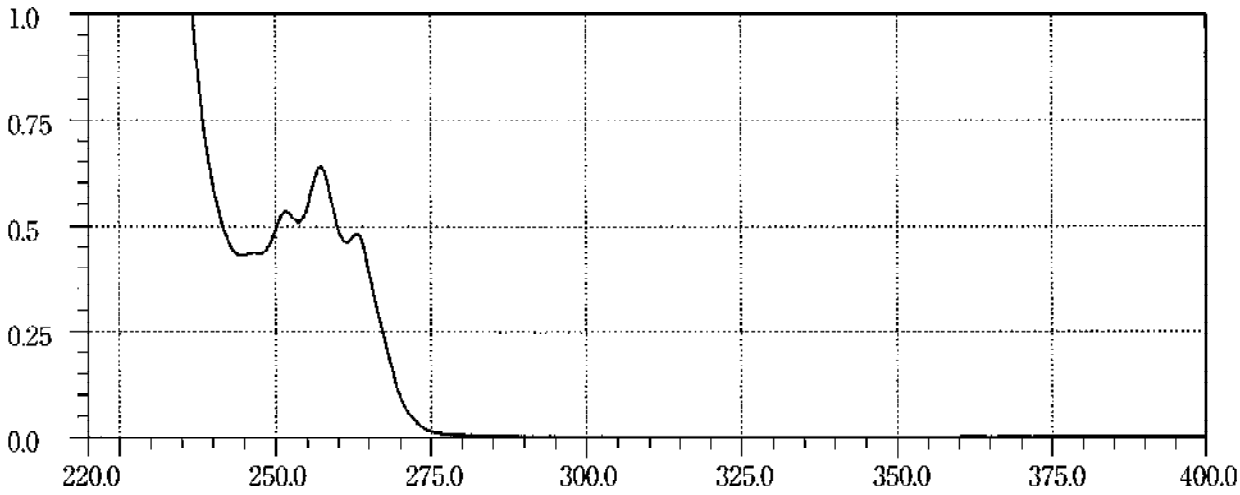
イブプロフェン



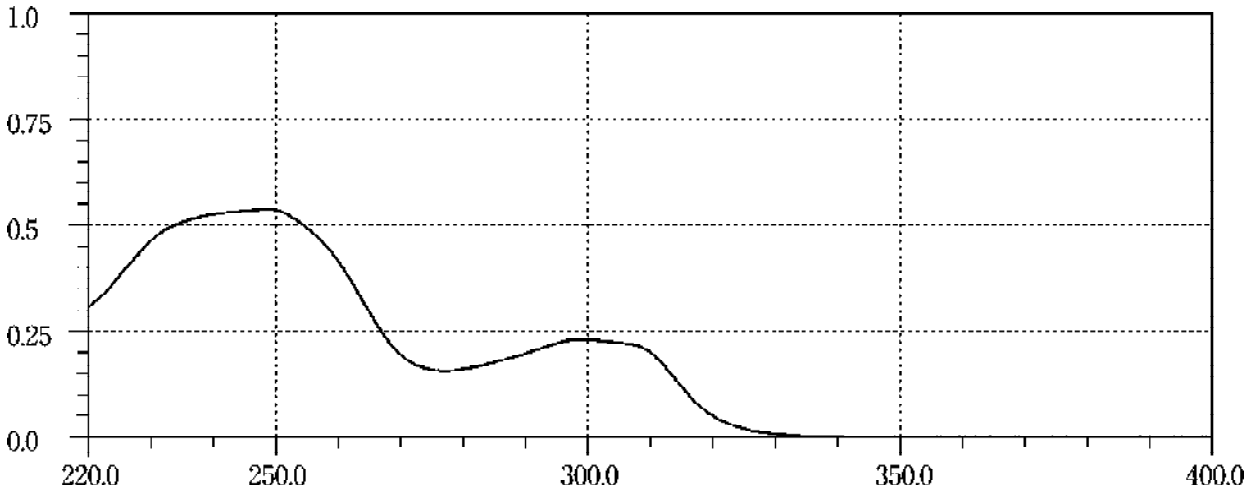
イブプロフェンピコノール



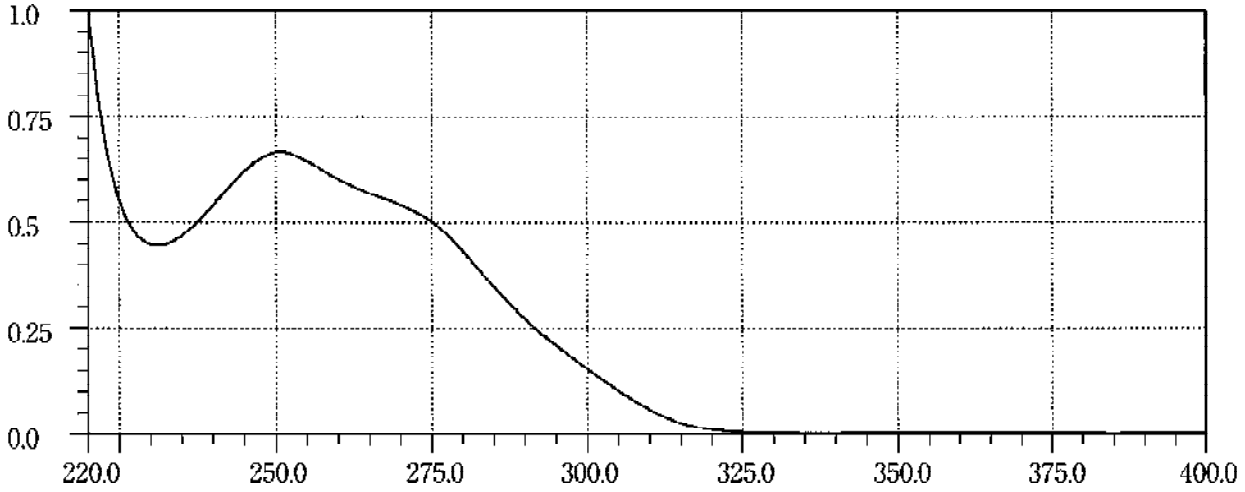
イプラトロピウム臭化物水和物



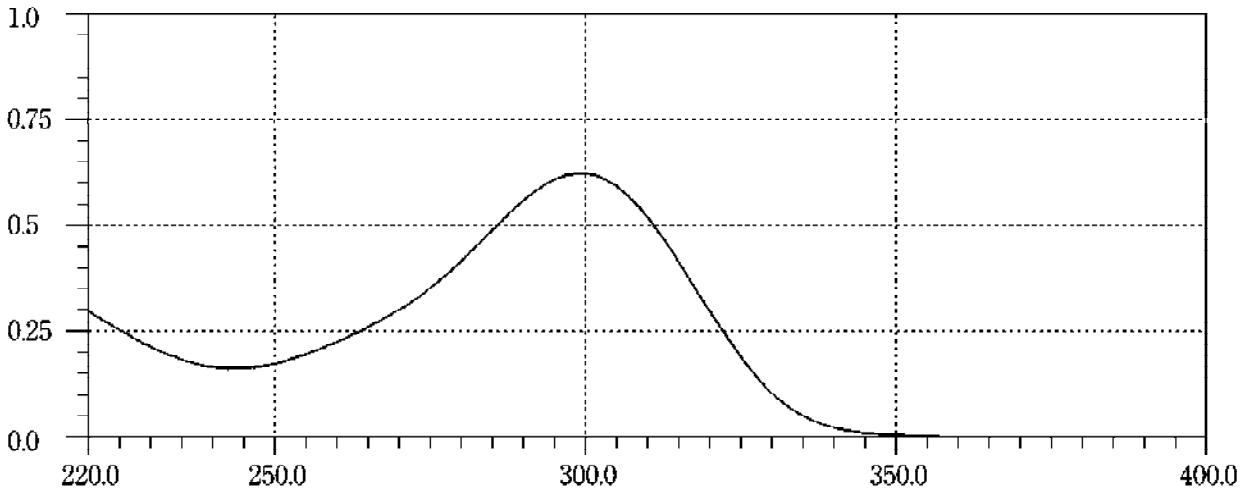
イプリフラボン



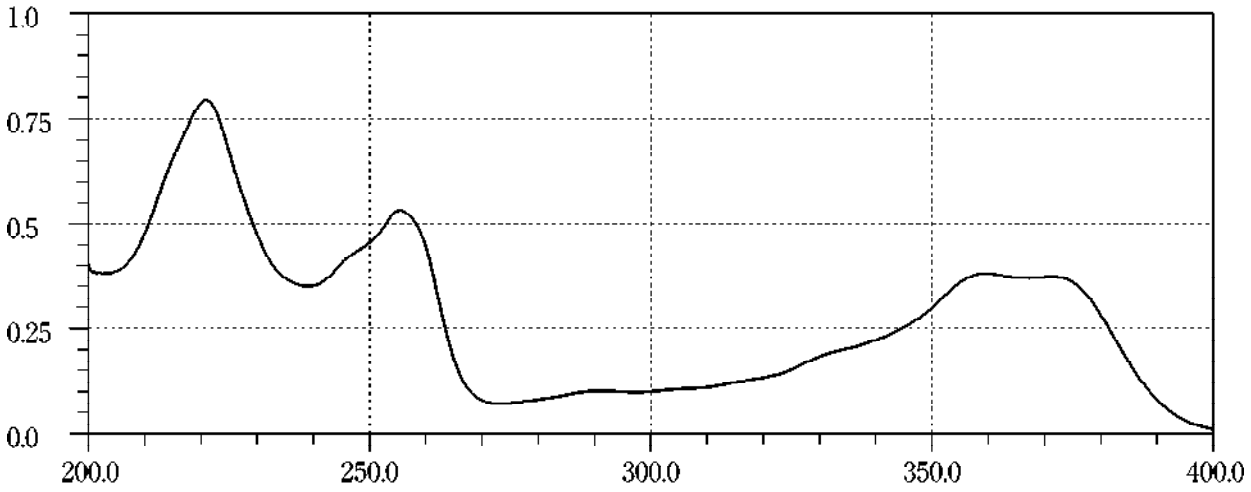
イミプラミン塩酸塩



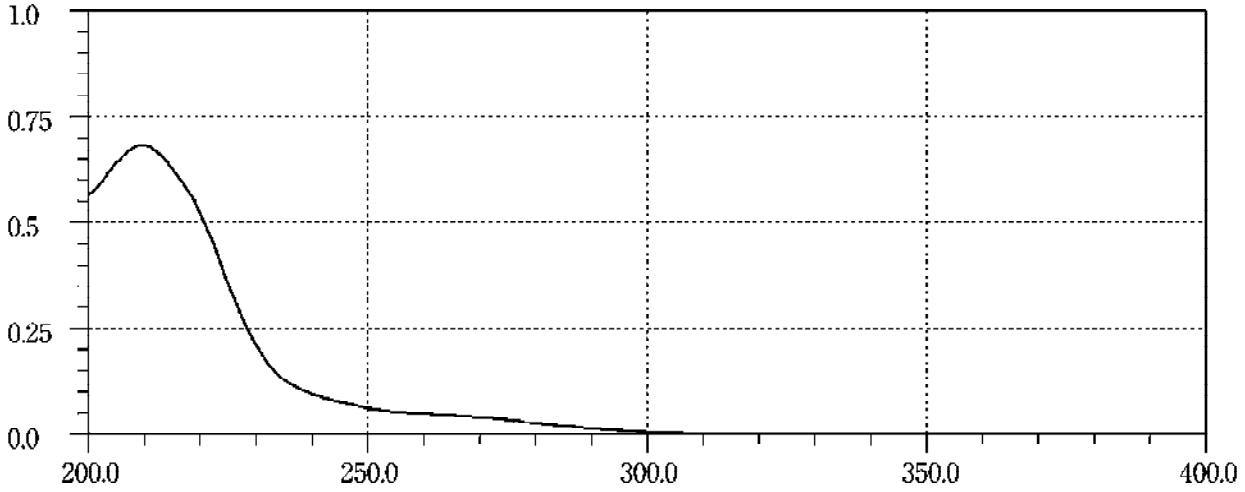
イミペネム水和物



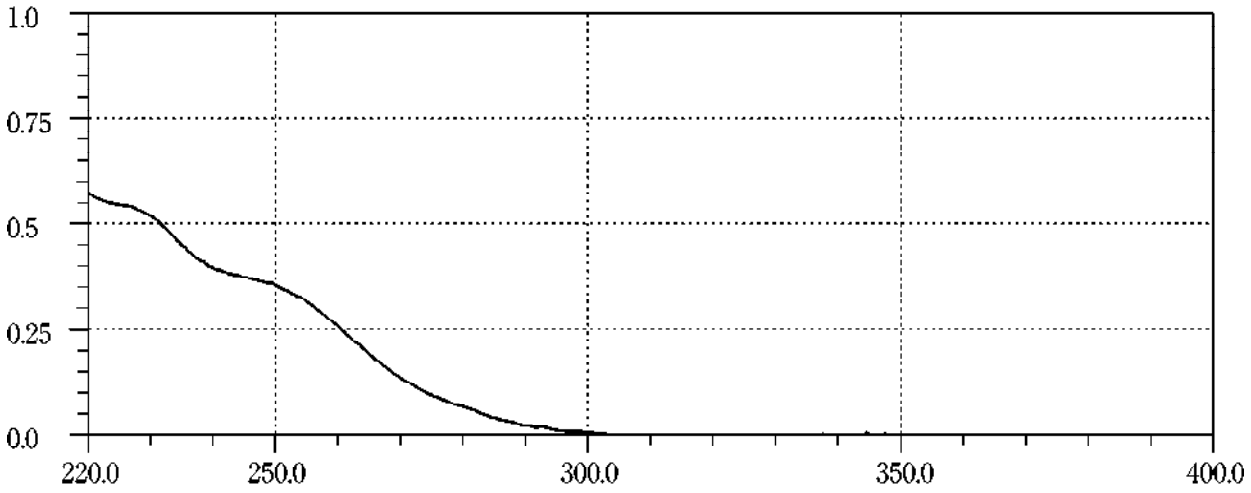
イリノテカン塩酸塩水和物



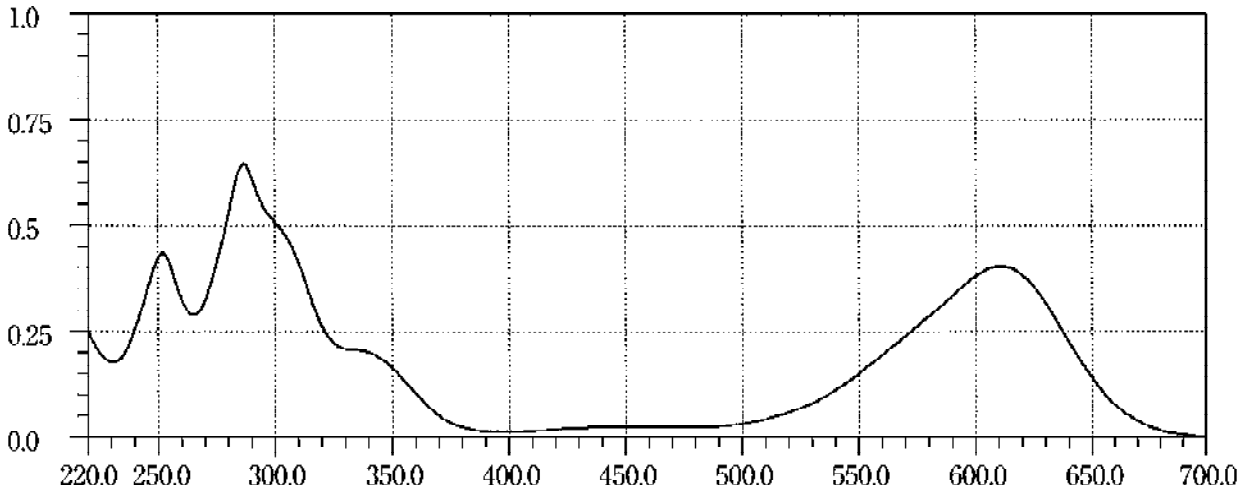
イルソグラジンマレイン酸塩



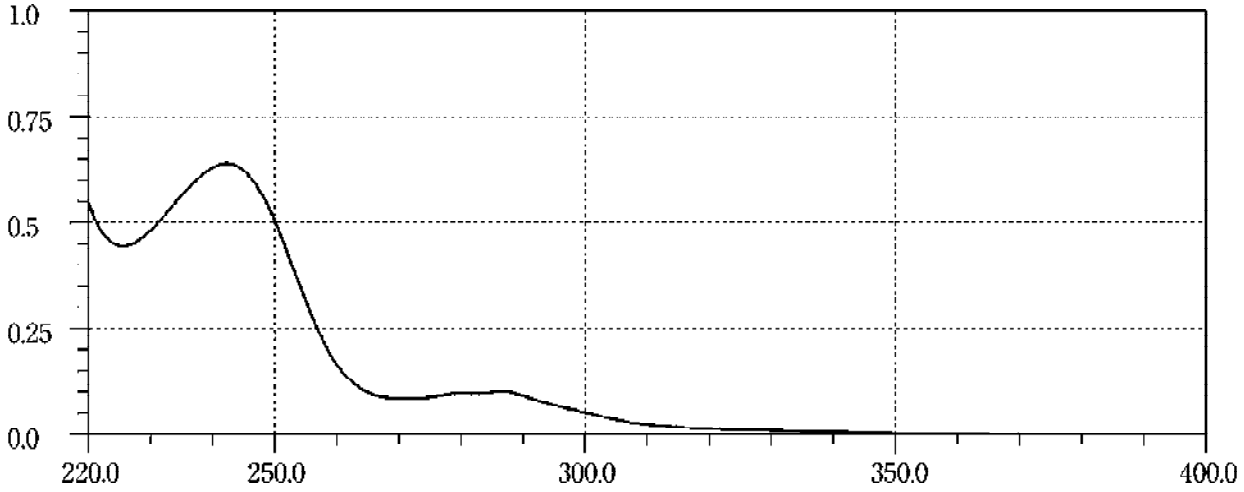
イルベサルタン



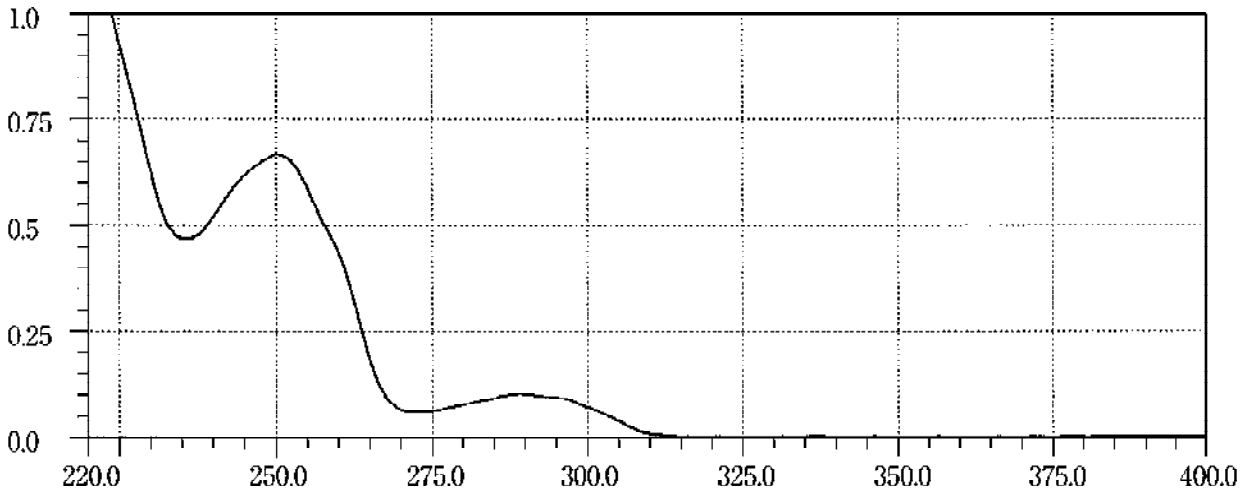
インジゴカルミン



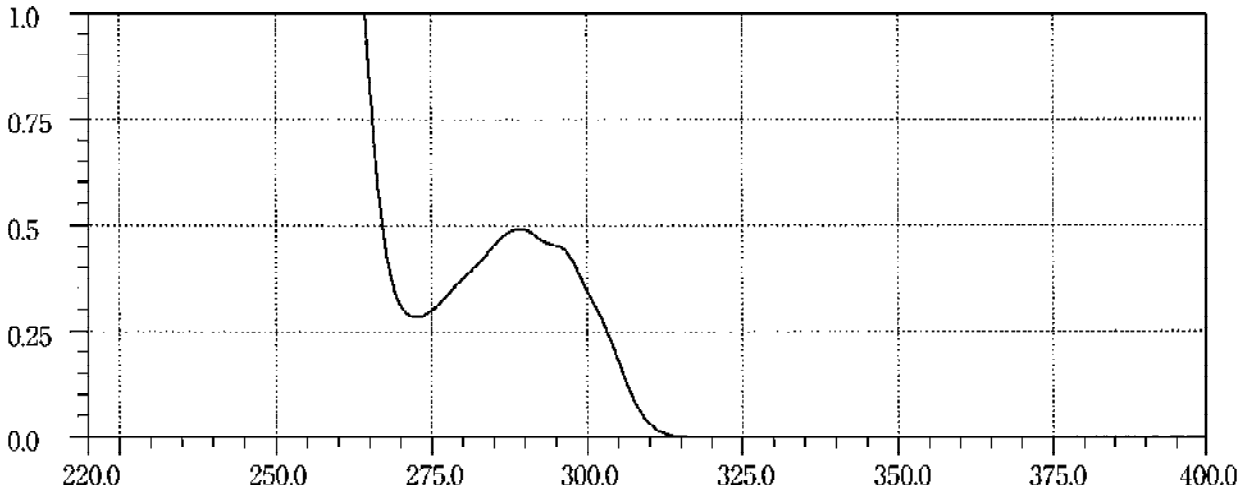
インダパミド



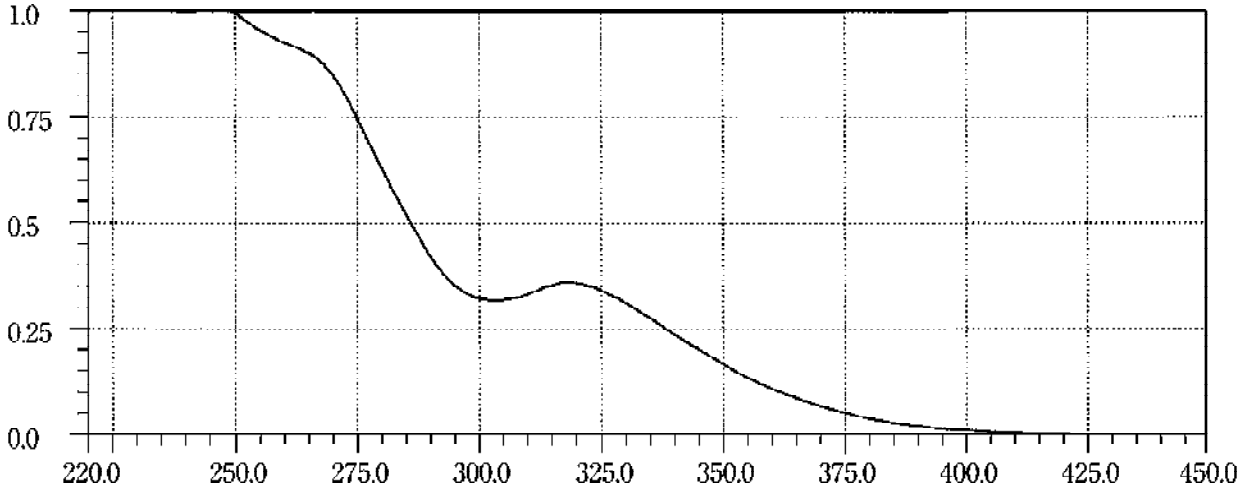
インデノロール塩酸塩 1



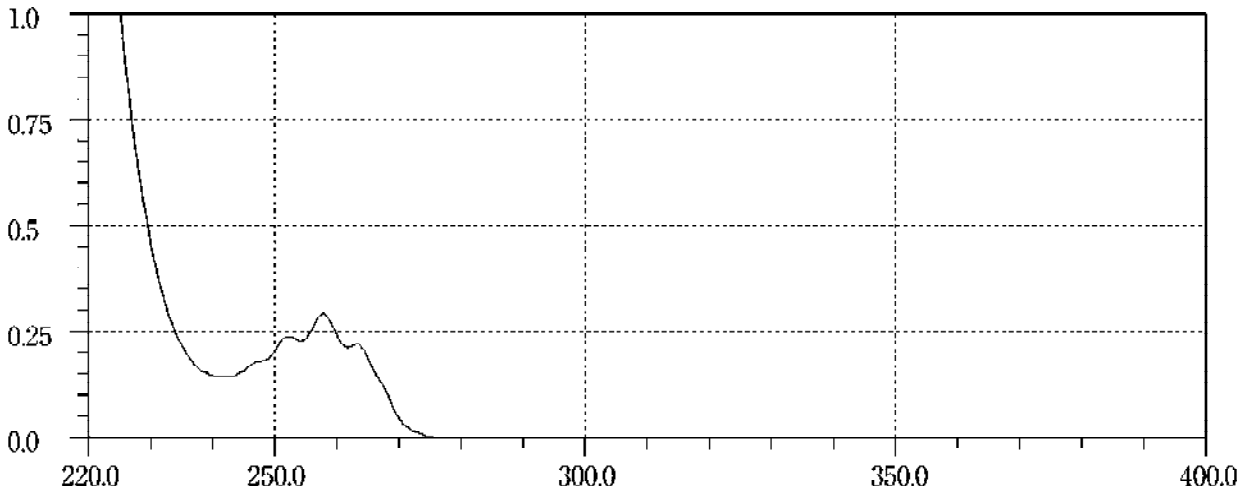
インデノロール塩酸塩 2



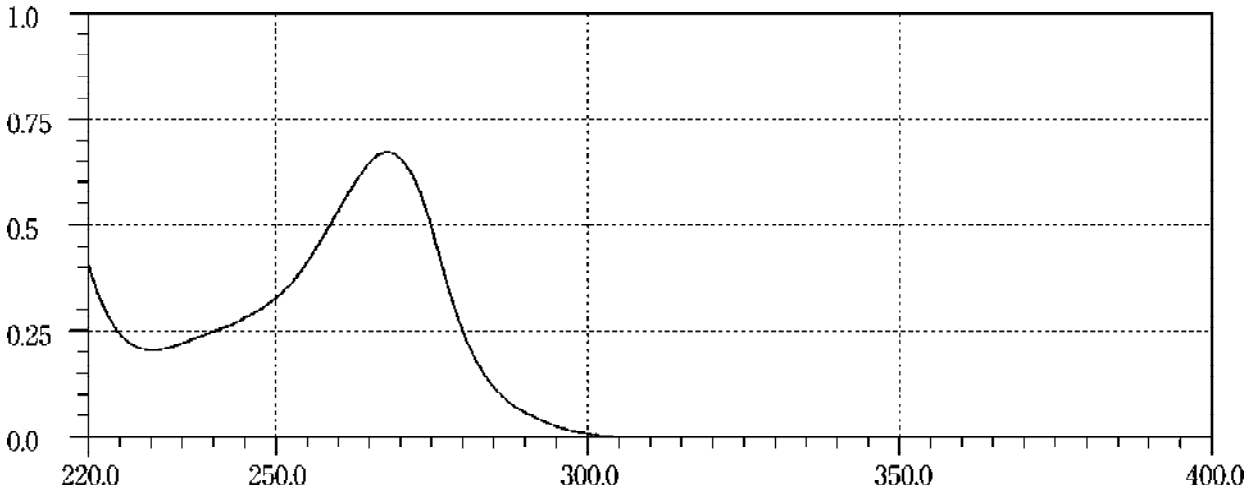
インドメタシン



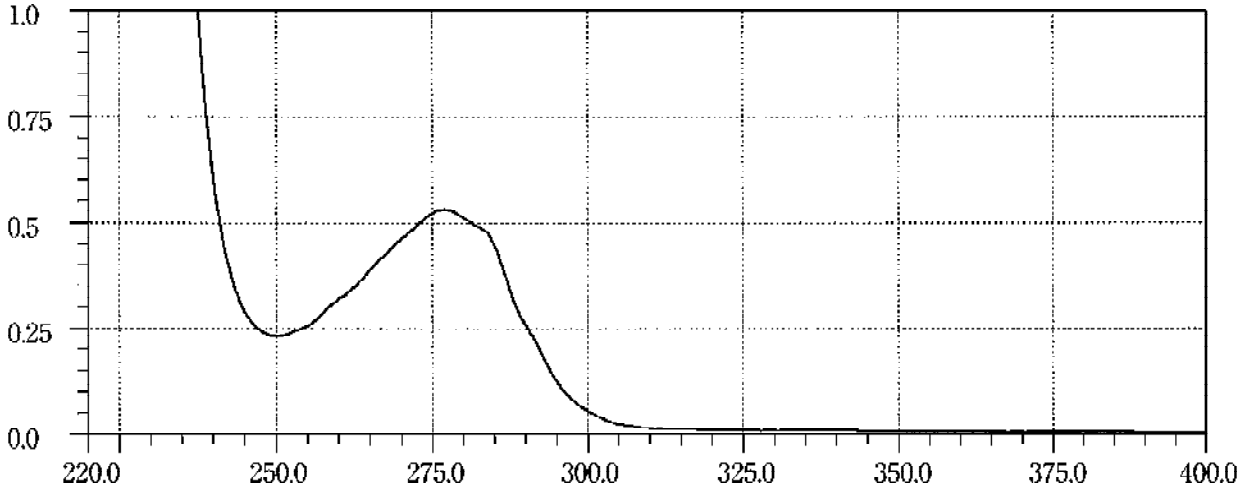
ウベニメクス



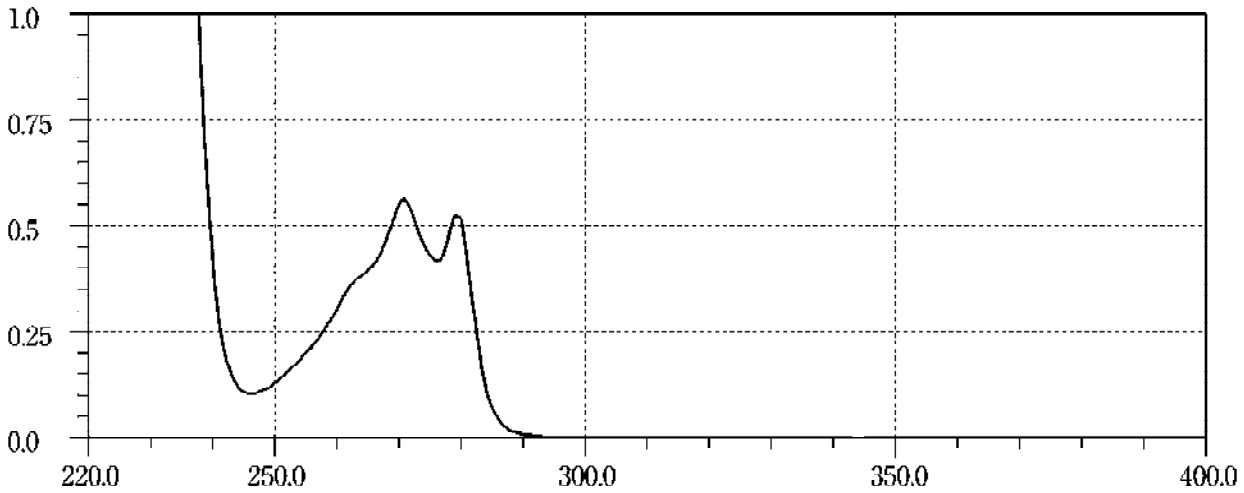
ウラピジル



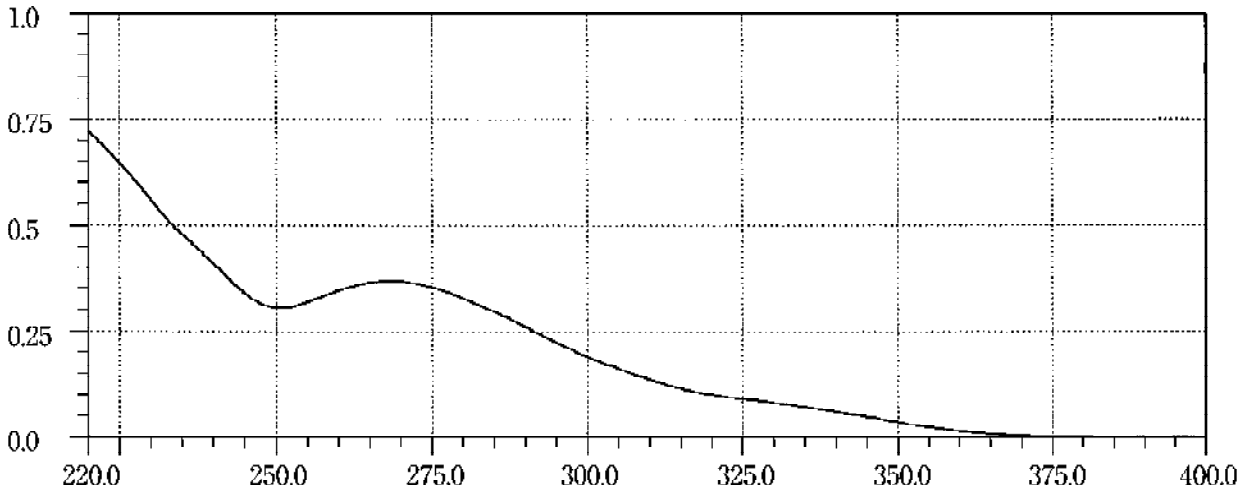
ウリナスタチン



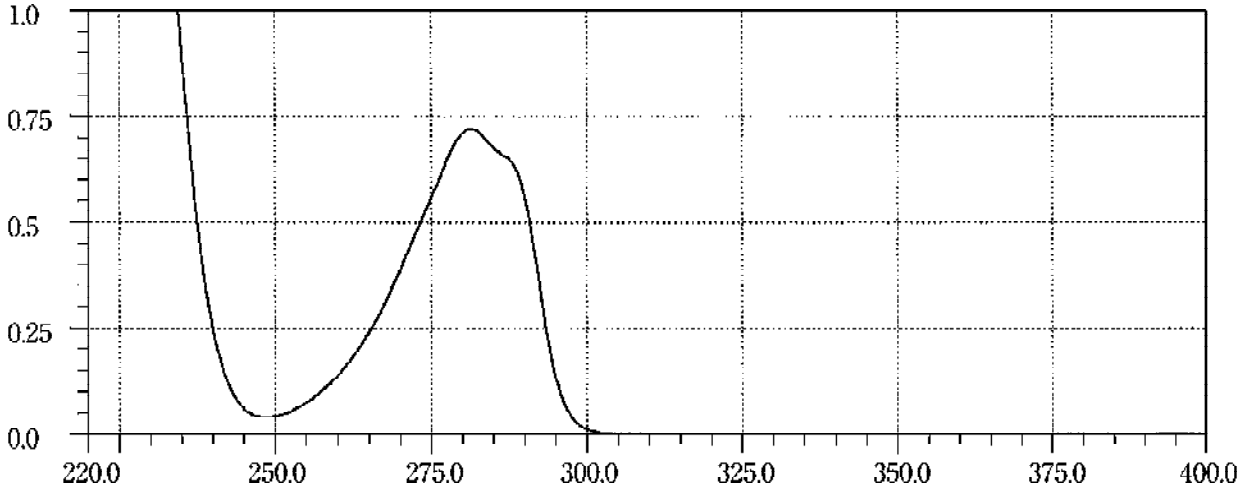
エカベトナトリウム水和物



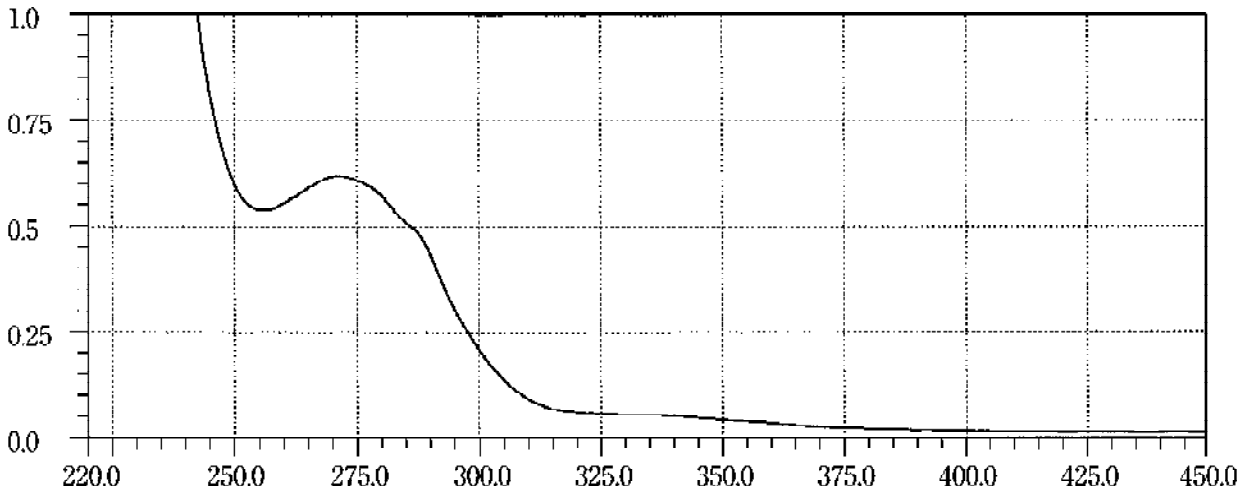
エスタゾラム



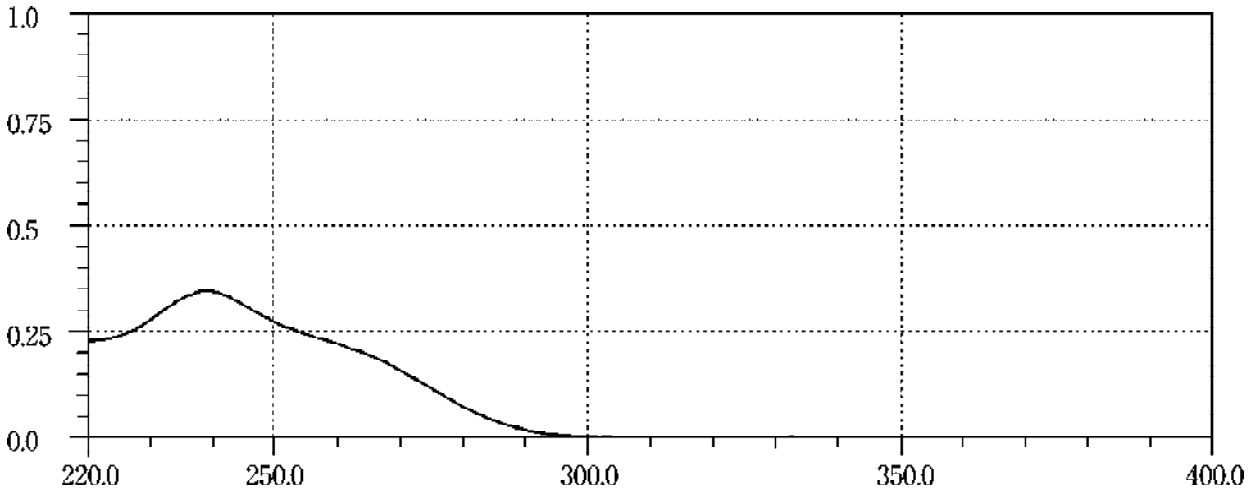
エストリオール



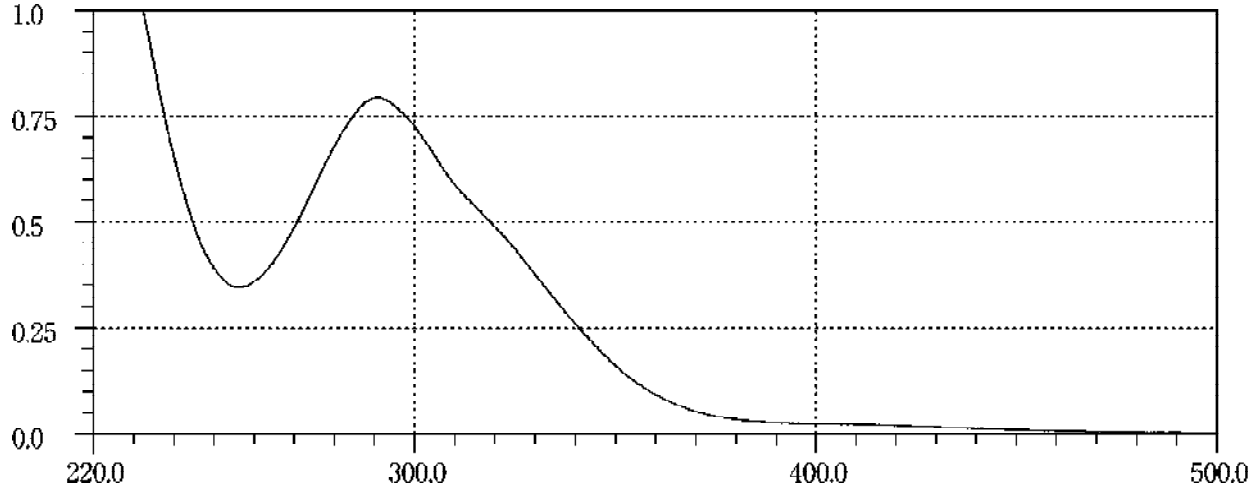
エタクリン酸



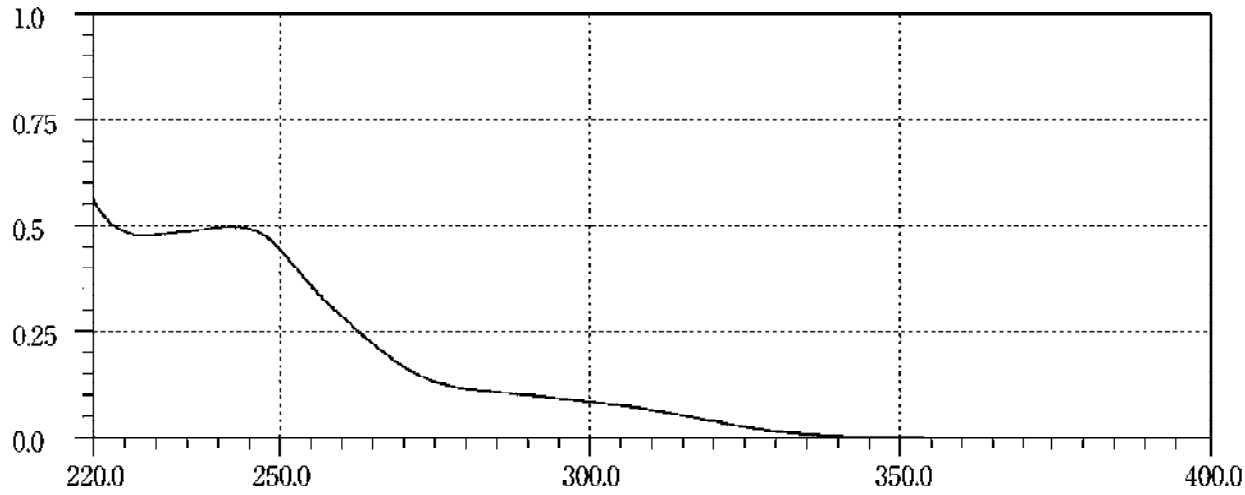
エダラボン



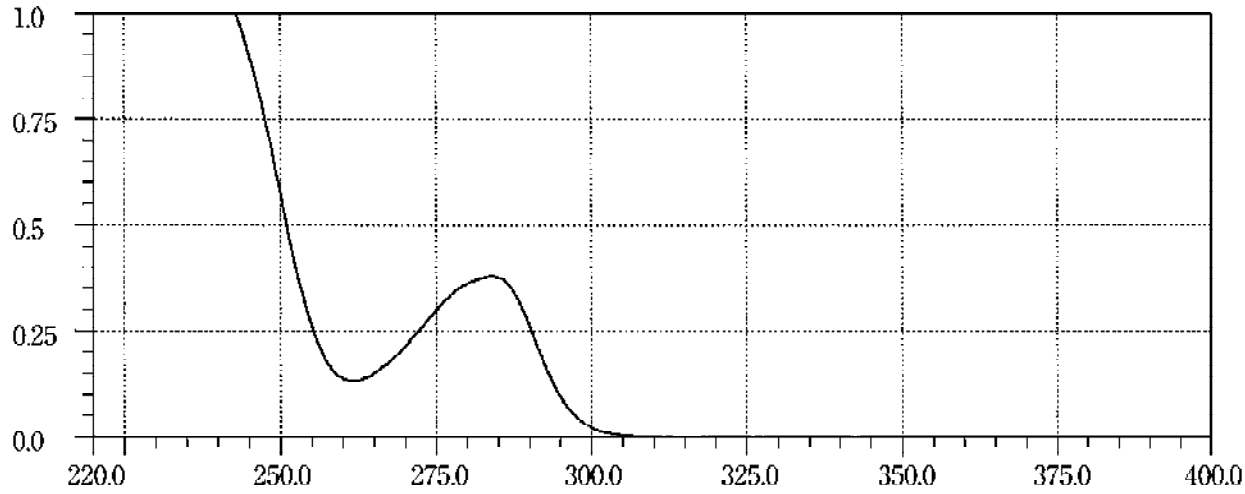
エチオナミド



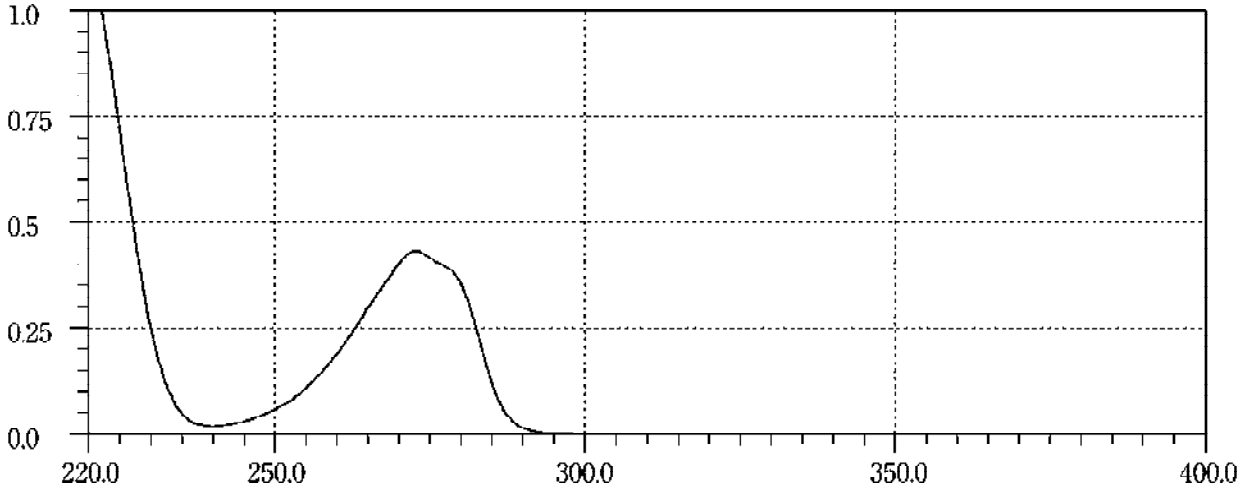
エチゾラム



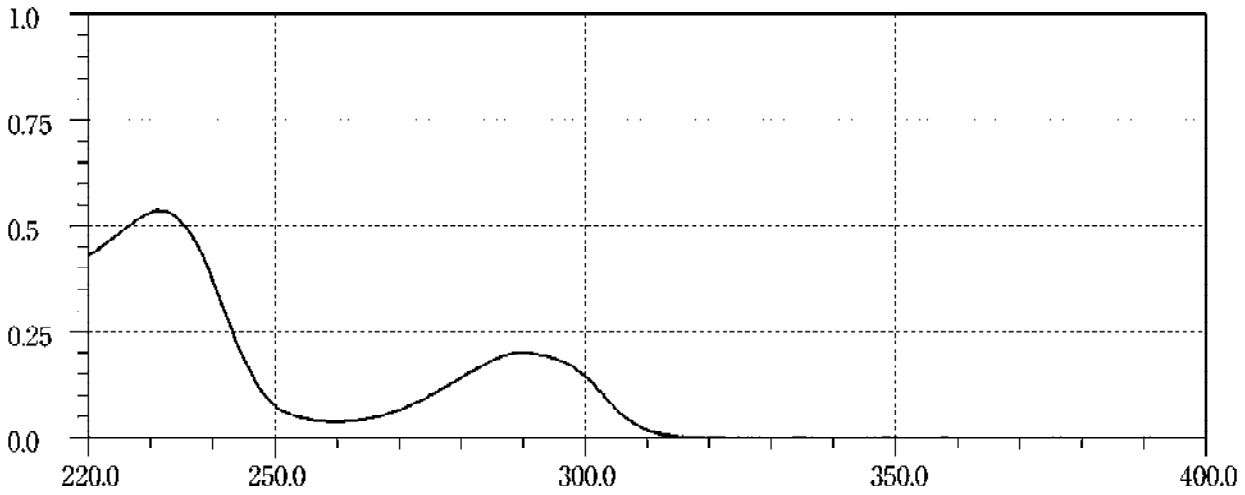
エチルモルヒネ塩酸塩水和物



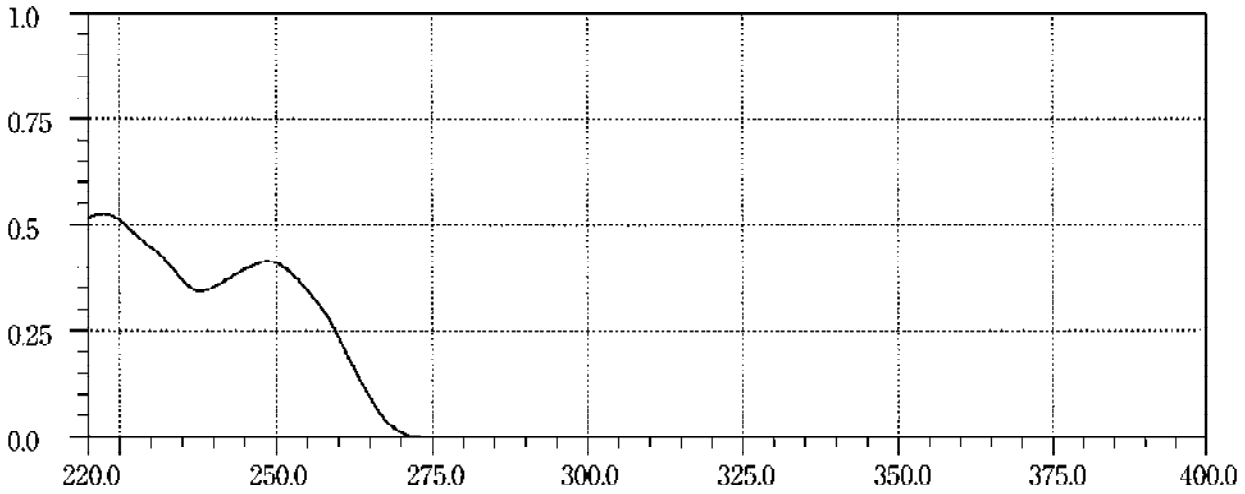
エチレフリン塩酸塩



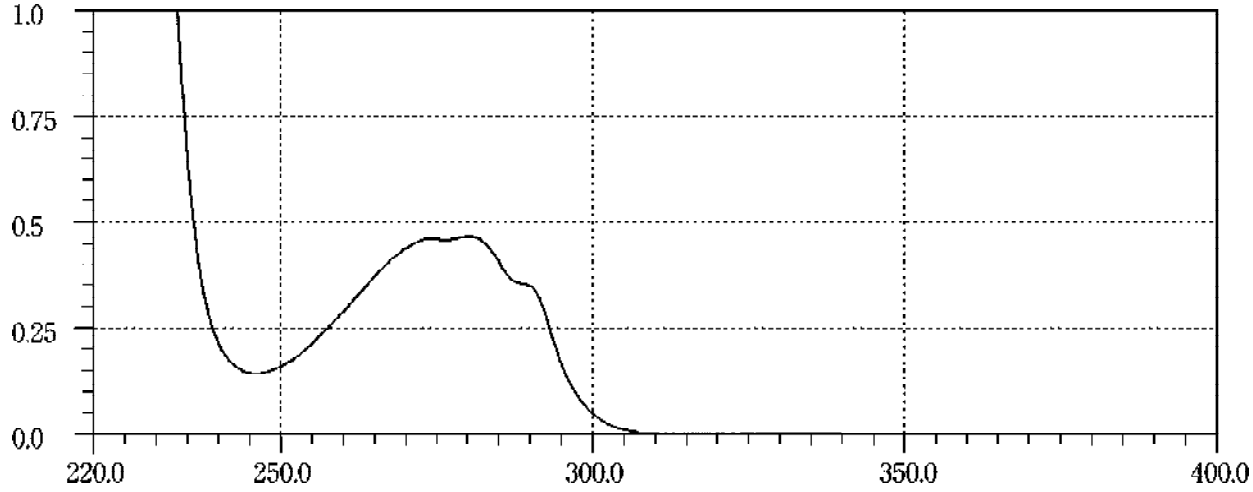
エテンザミド



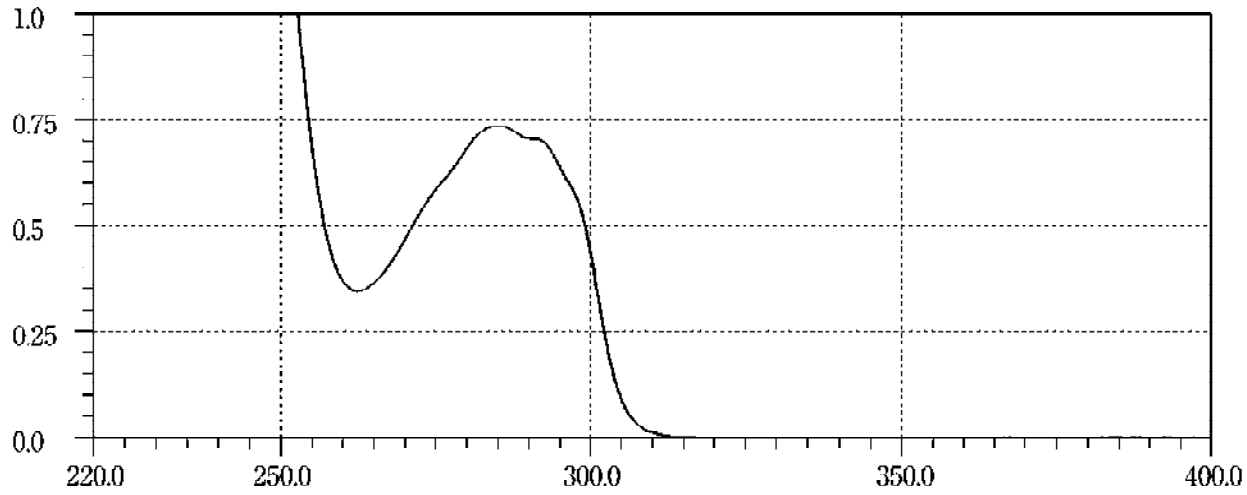
エトスクシミド



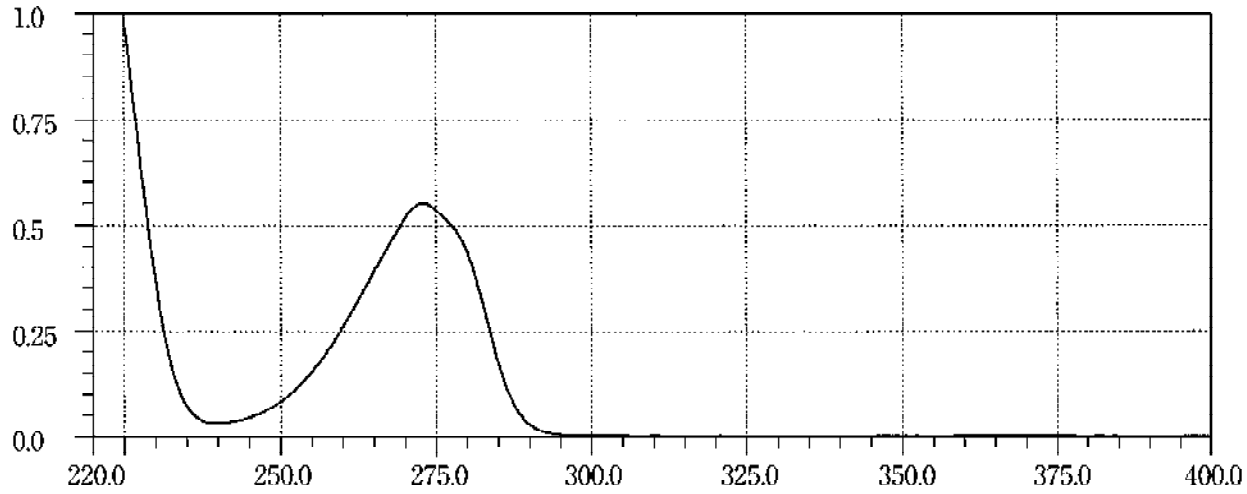
エトドラク



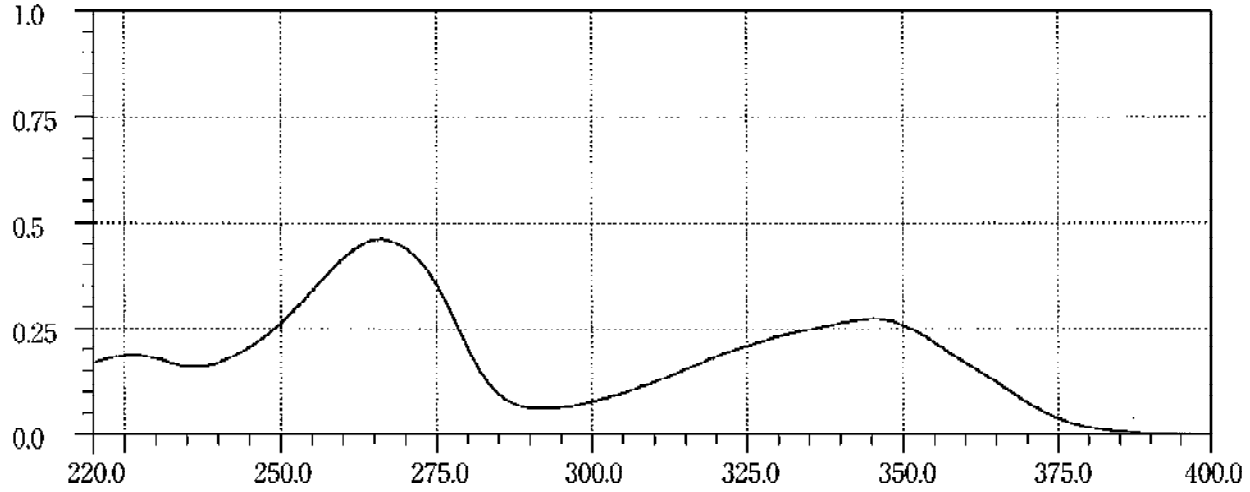
エトポシド



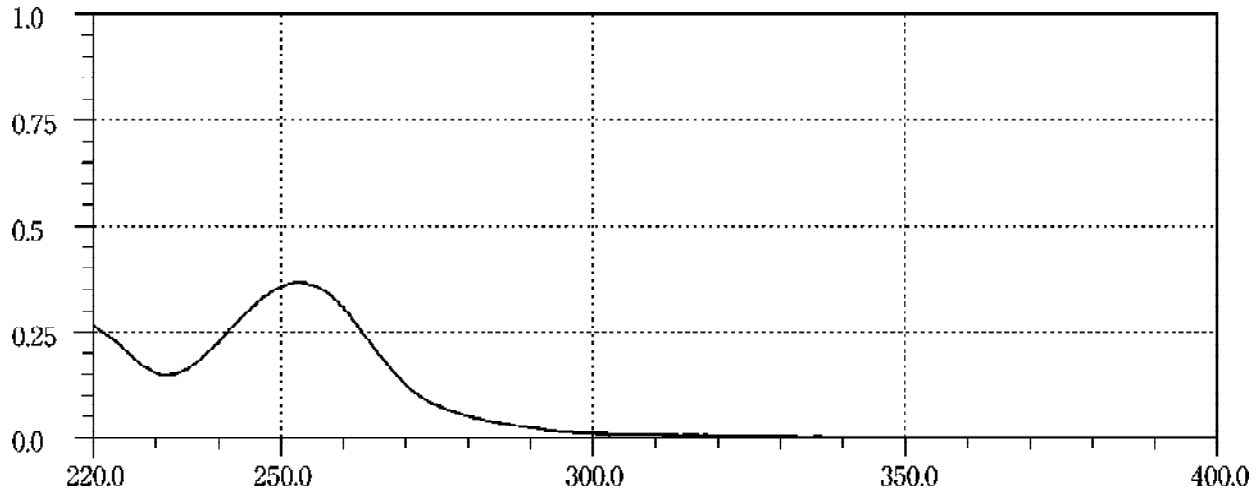
エドロホニウム塩化物



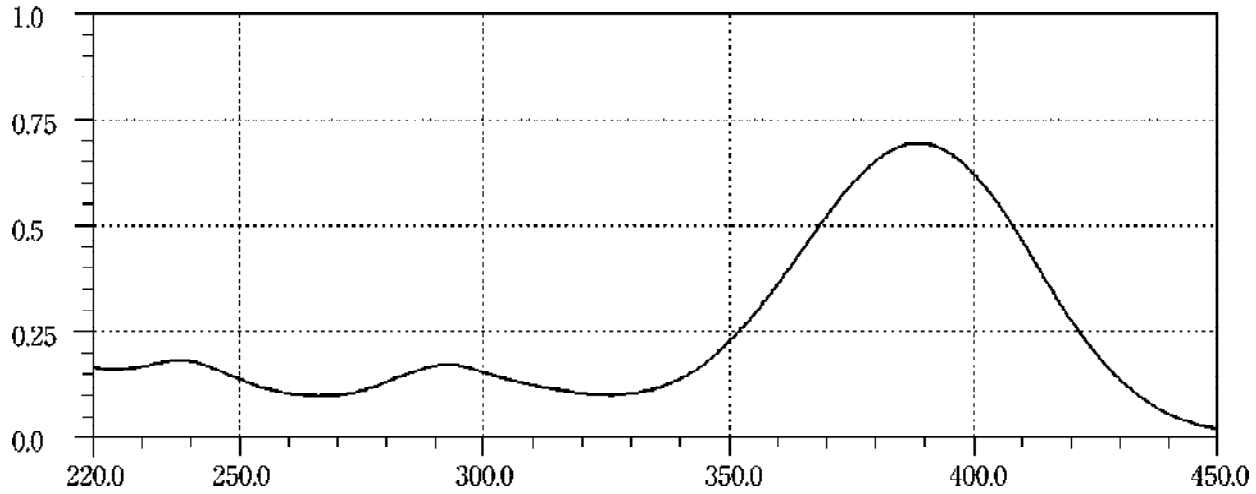
エノキサシン水和物



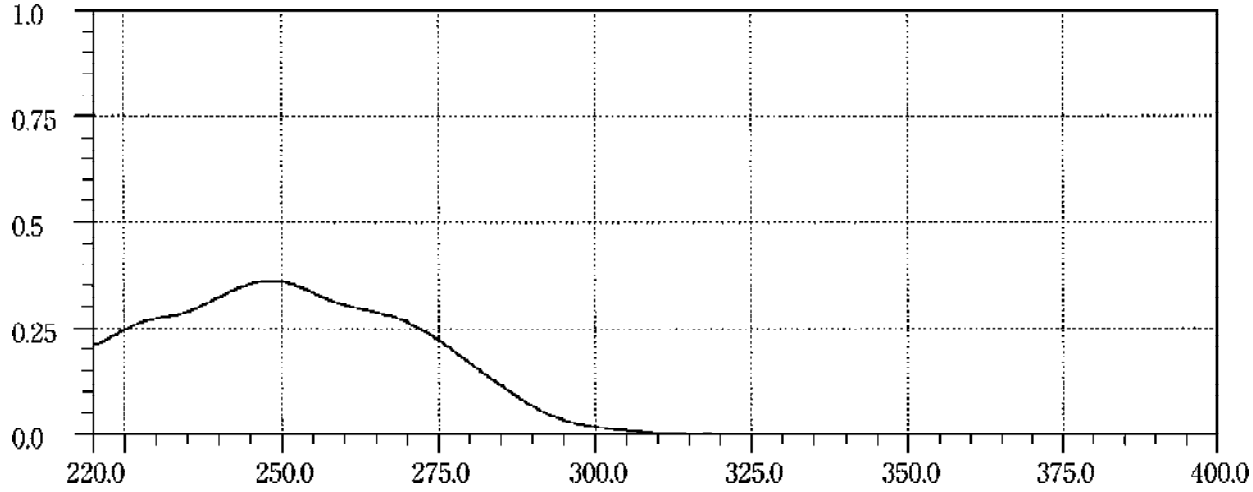
エバスチン



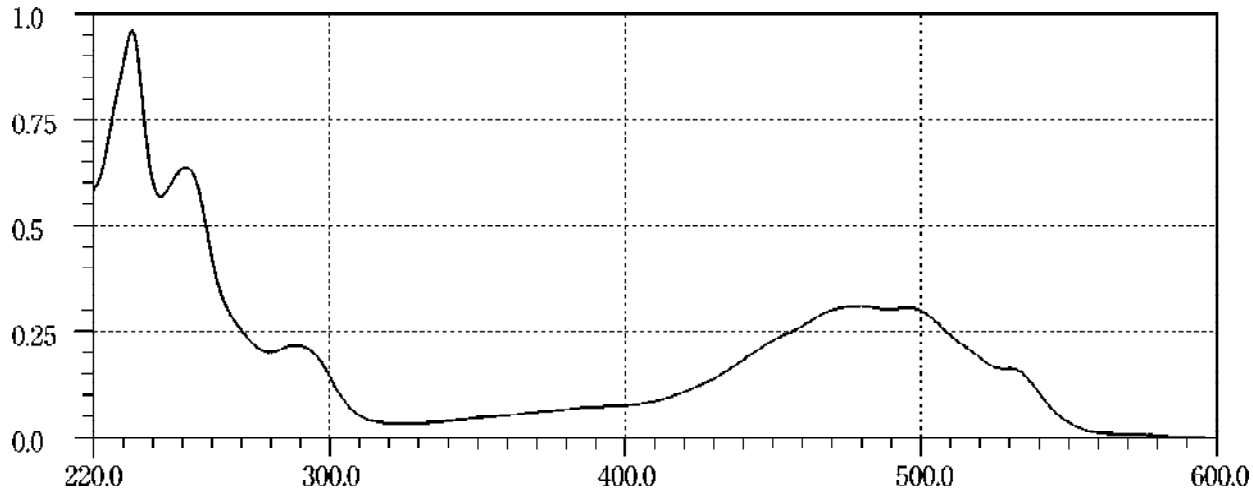
エパルレスタット



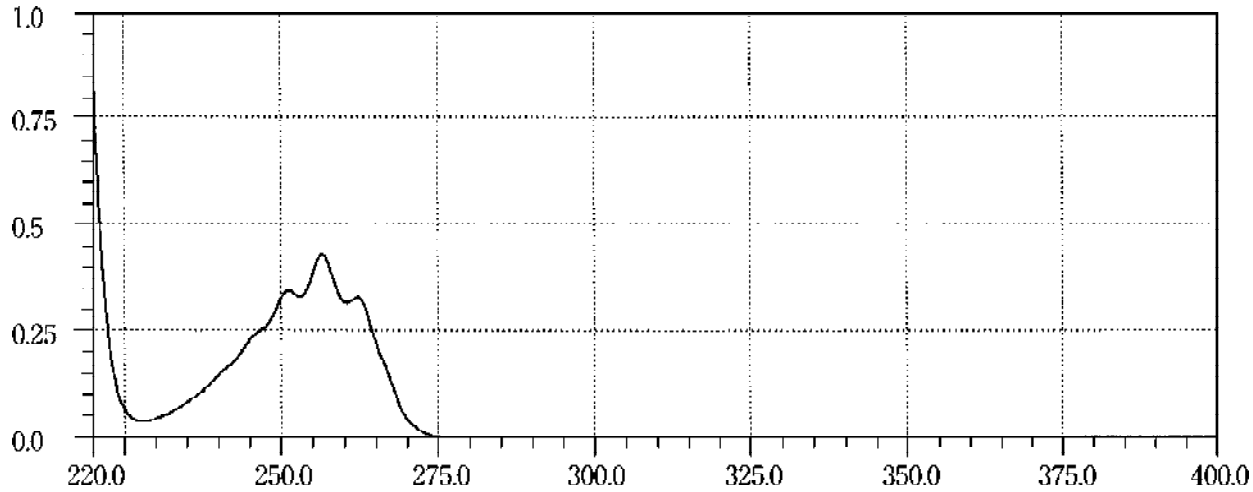
エピリゾール



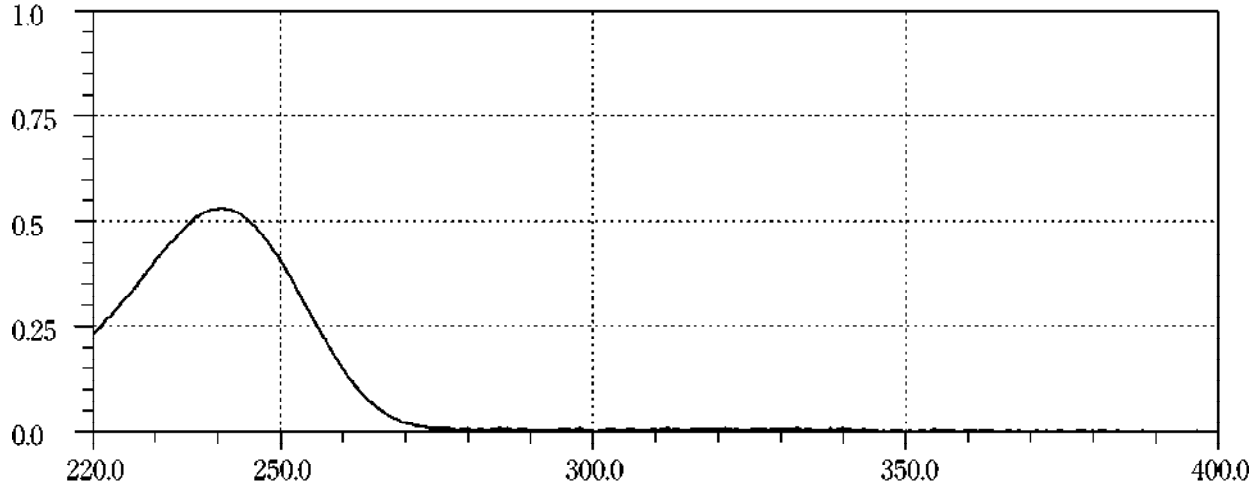
エピルビシン塩酸塩



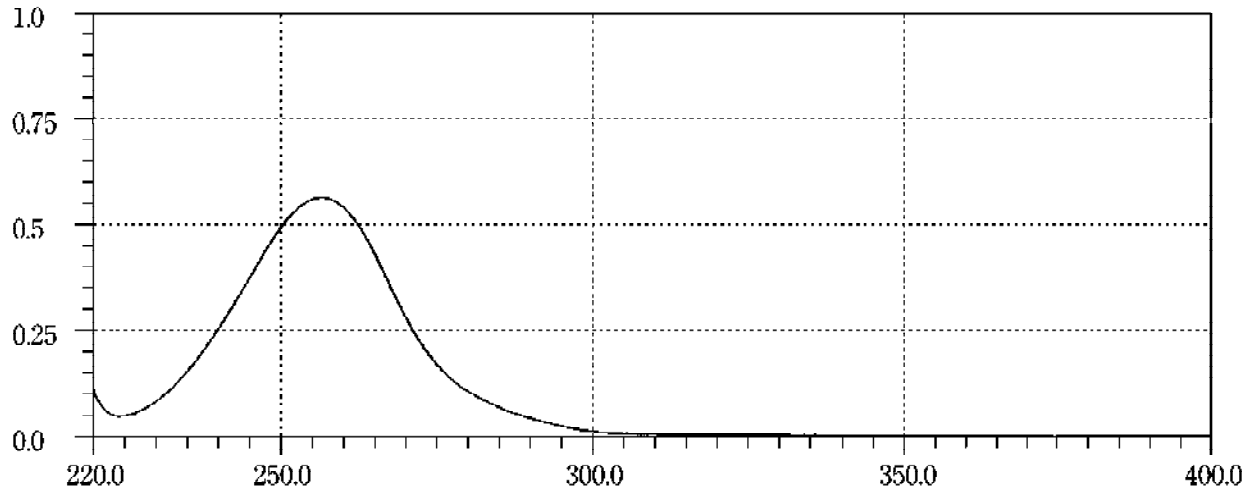
エフェドリン塩酸塩



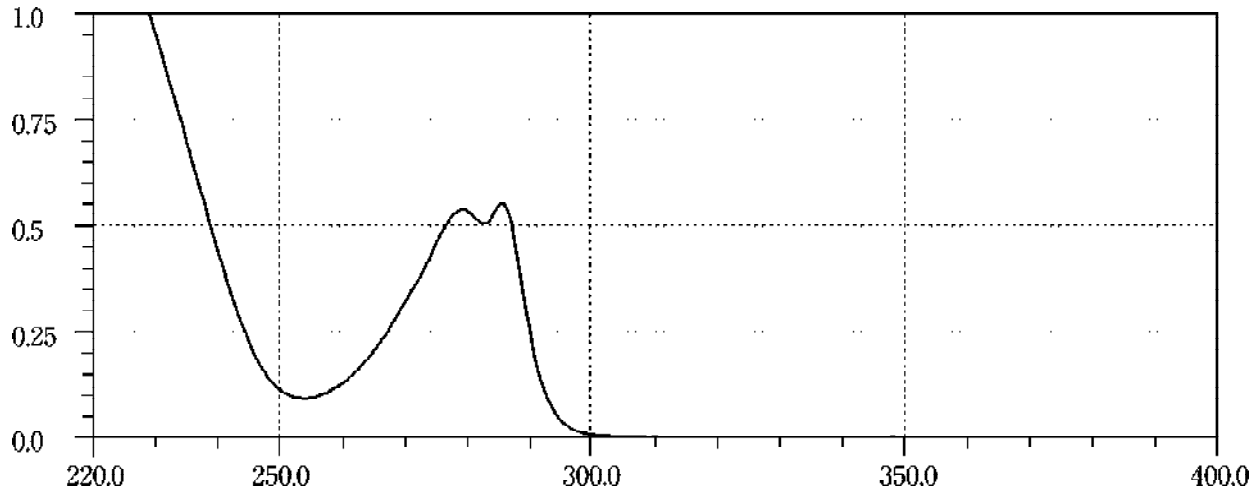
エプレレノン



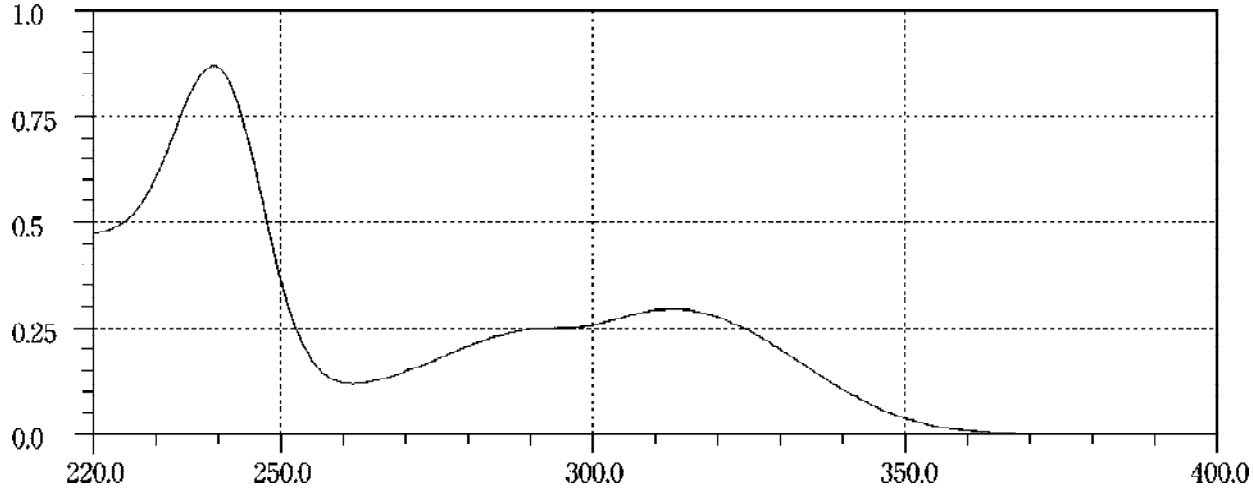
エペリゾン塩酸塩



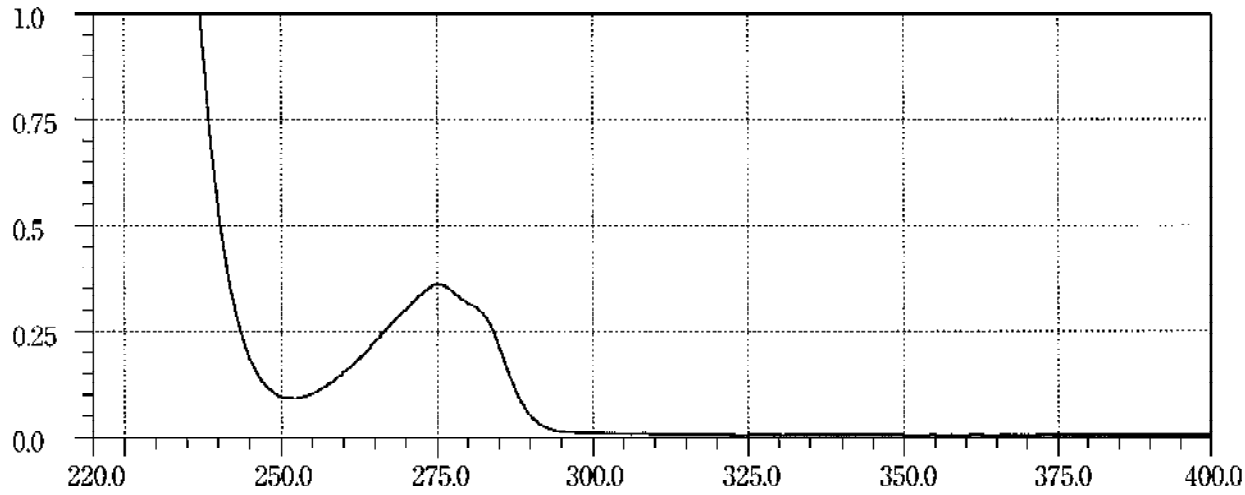
エメダスチンフマル酸塩



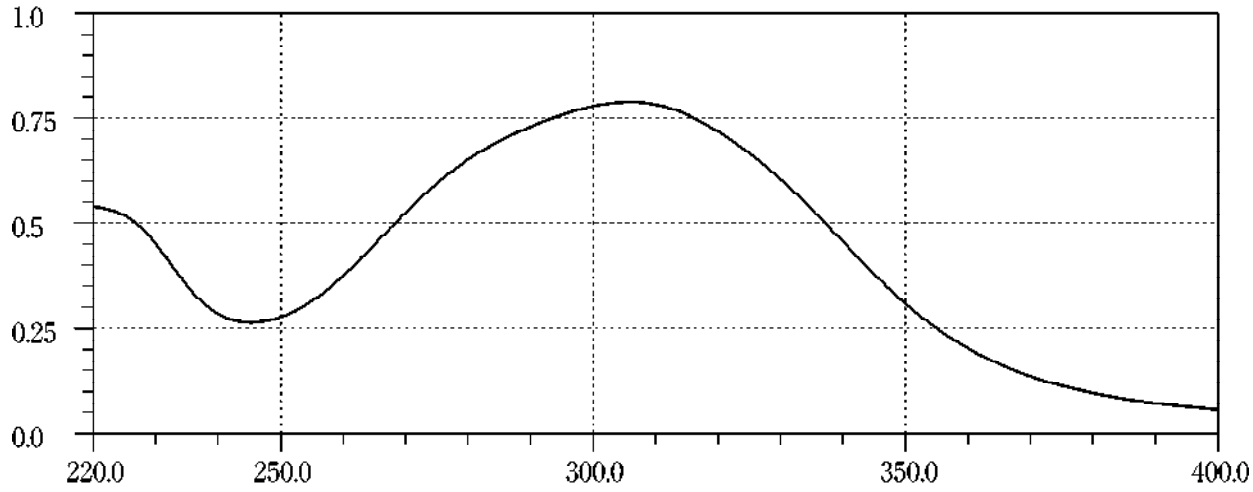
エモルファゾン



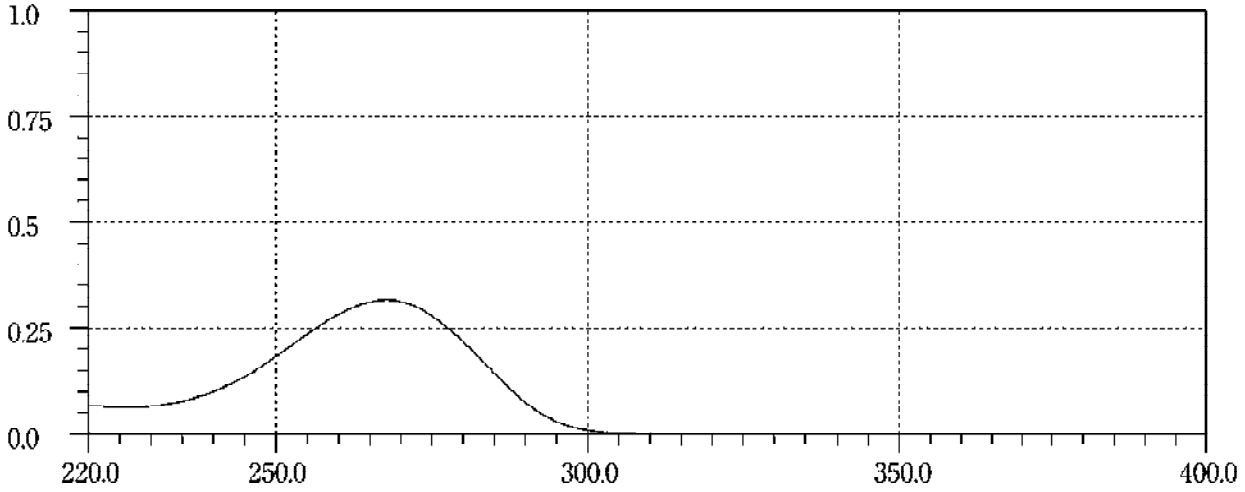
エルカトニン



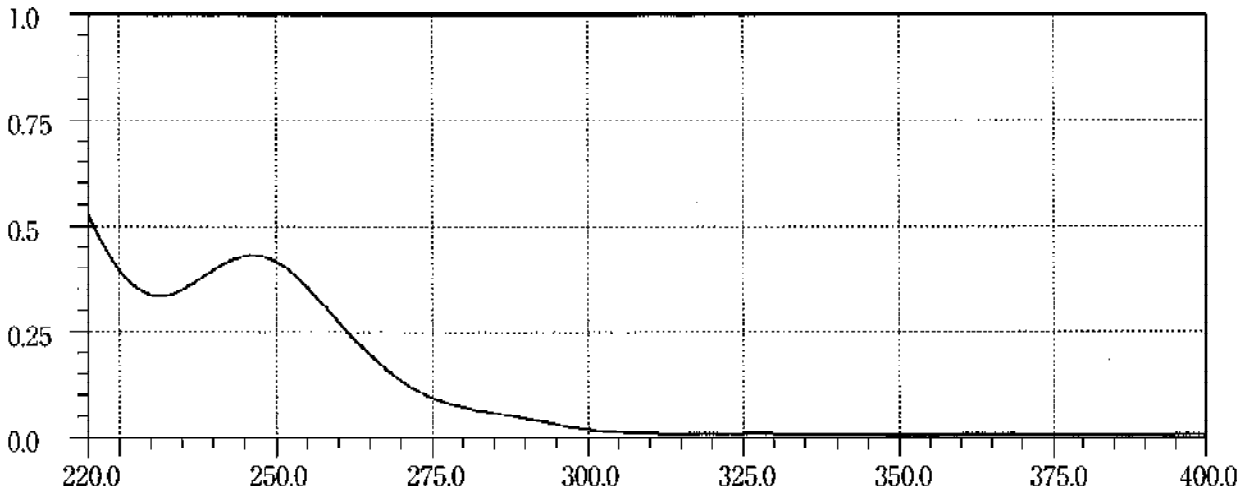
エンタカポン



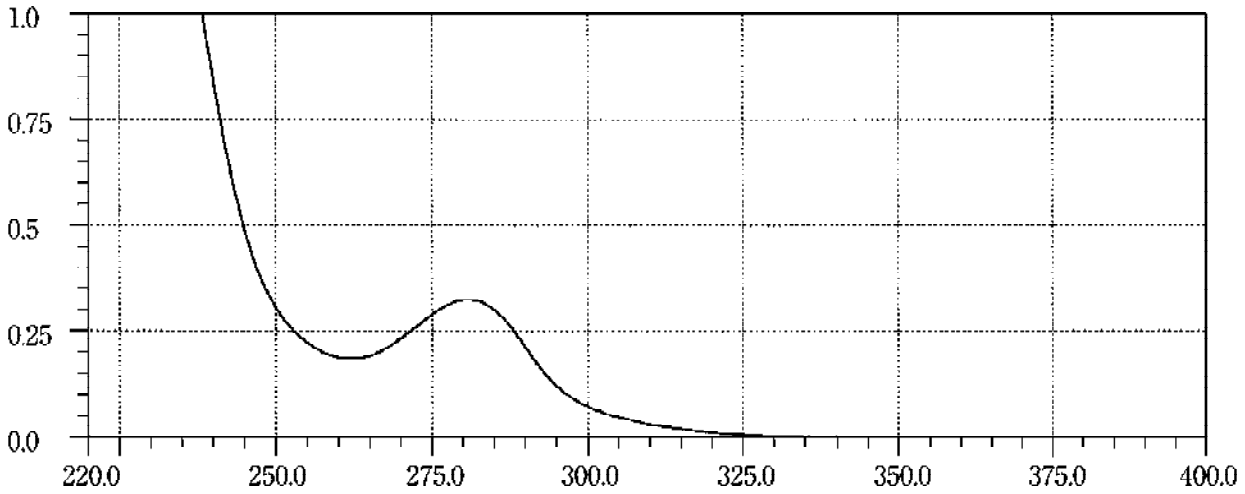
エンビオマイシン硫酸塩



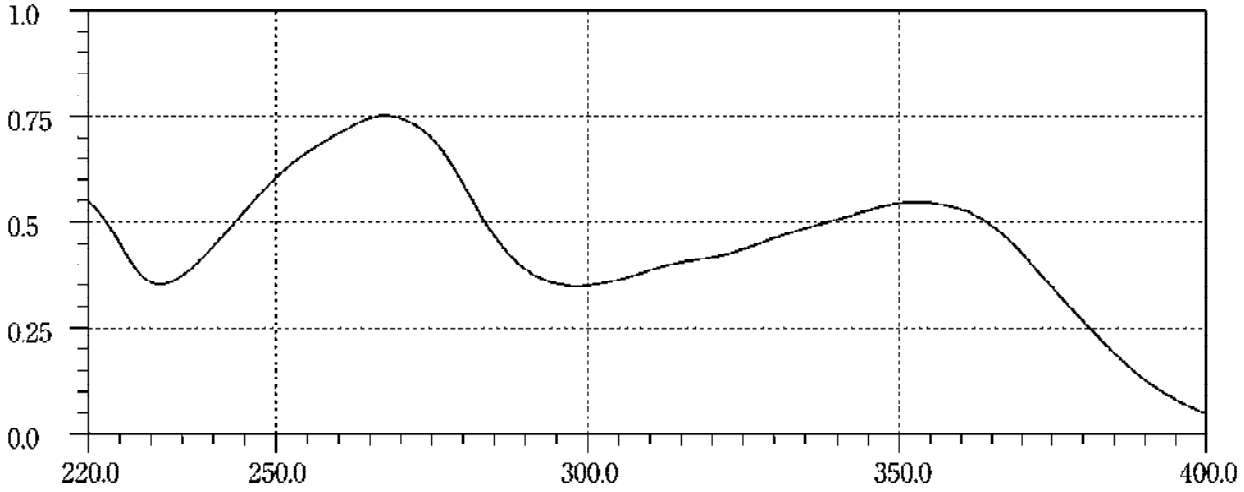
オキサゾラム



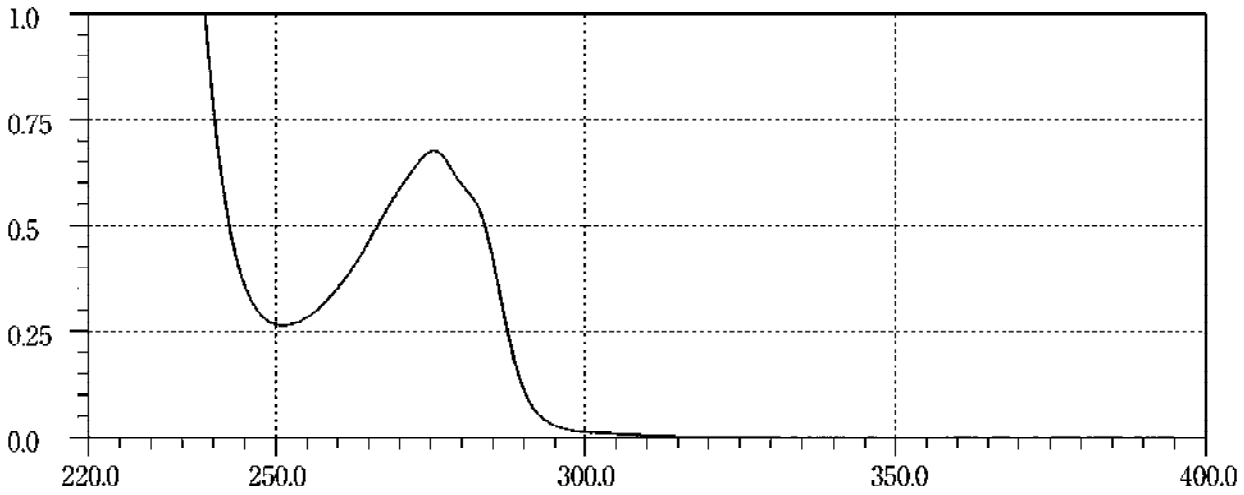
オキシコドン塩酸塩水和物



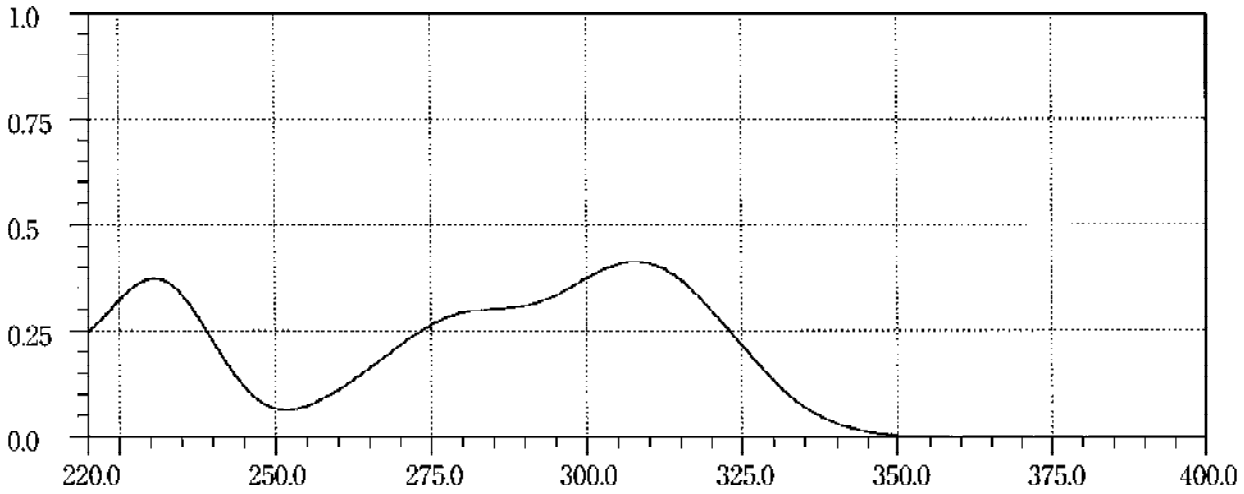
オキシテトラサイクリン塩酸塩



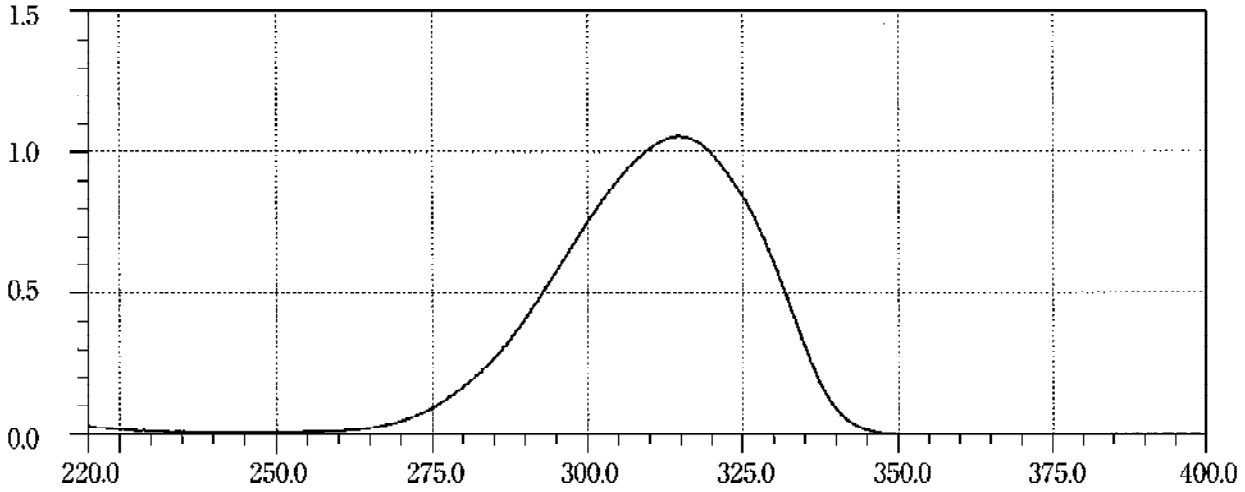
オキシトシン



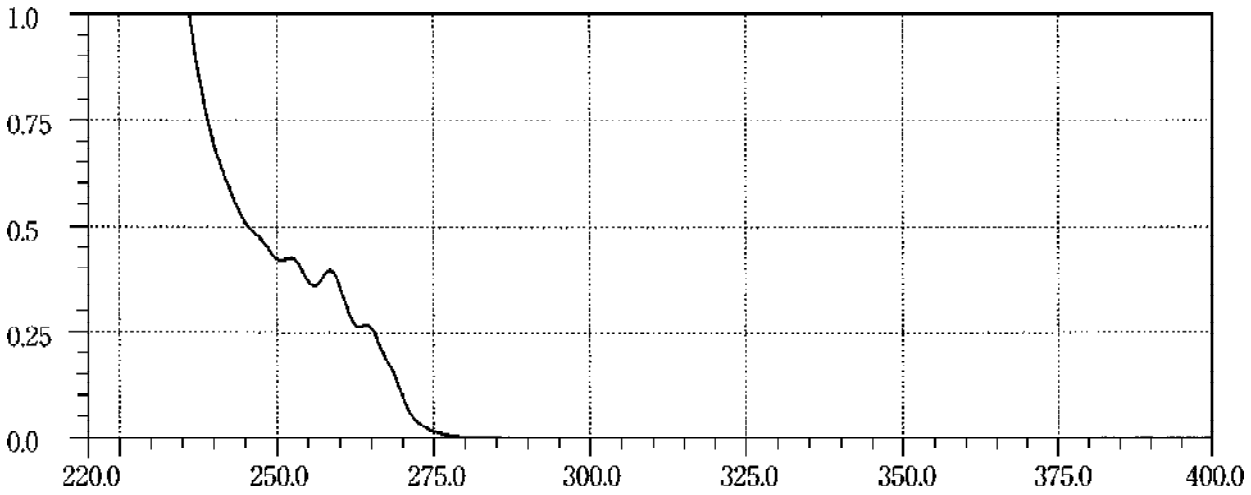
オキシププロカイン塩酸塩



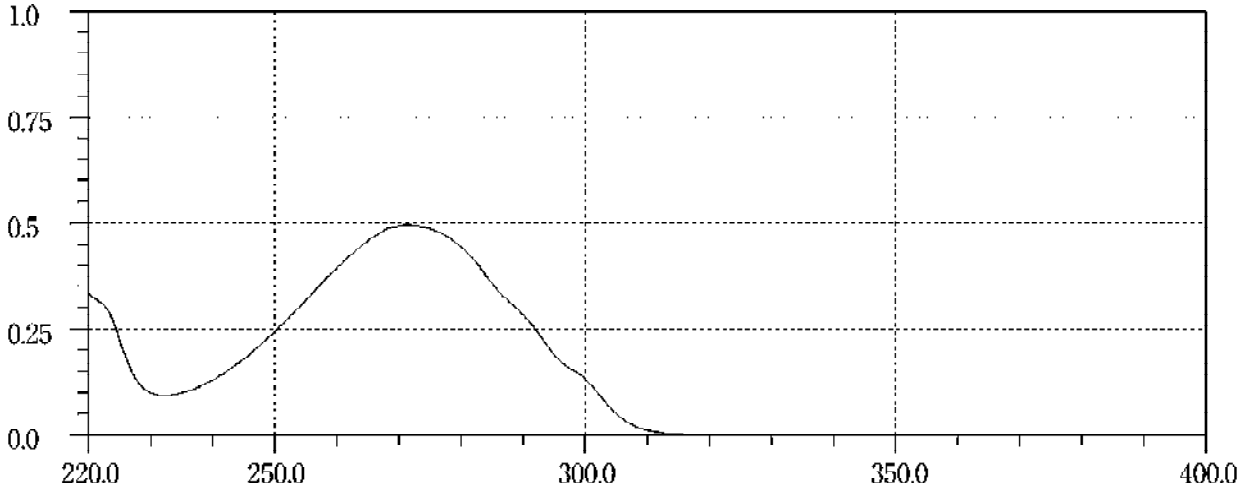
オキシメトロン



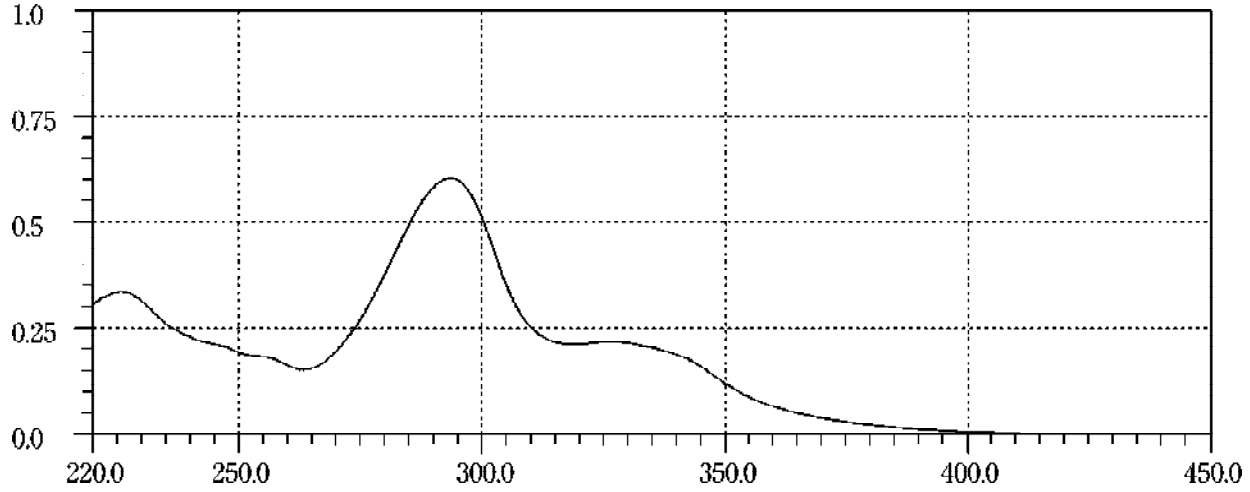
オキセサゼイン



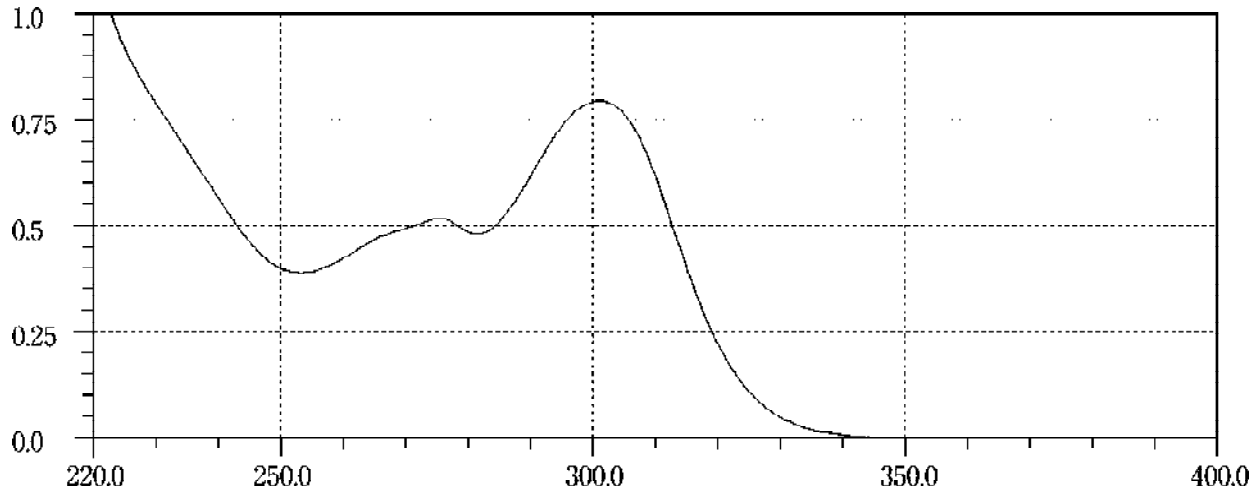
オザグレルナトリウム



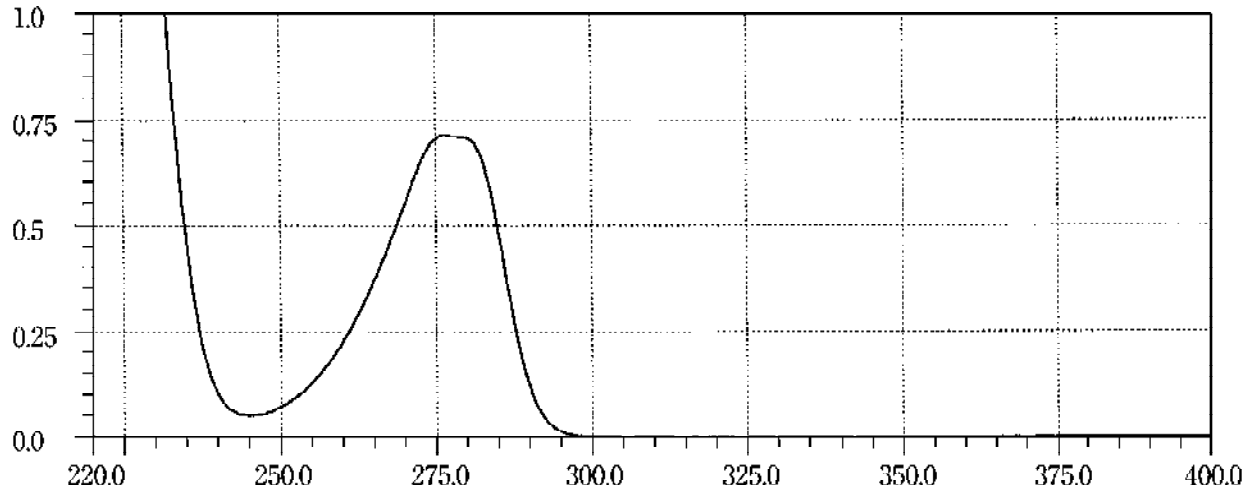
オフロキサシン



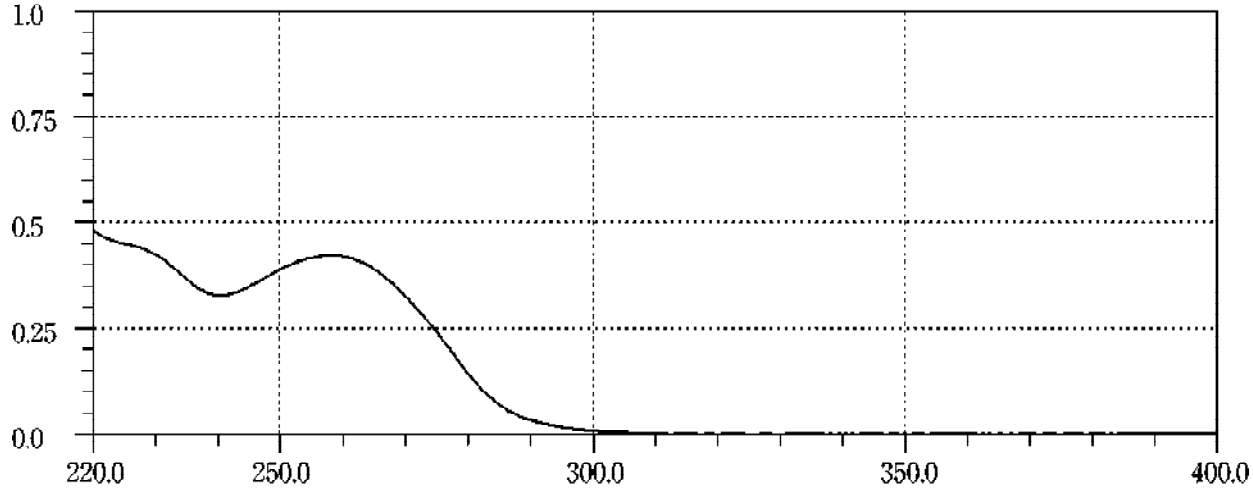
オメプラゾール



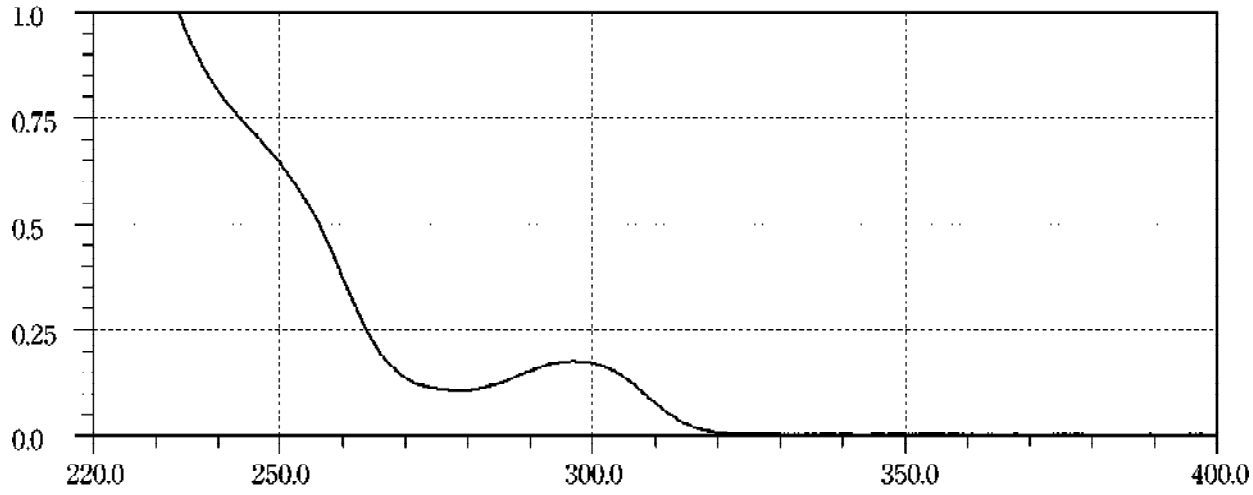
オルシプレナリン硫酸塩



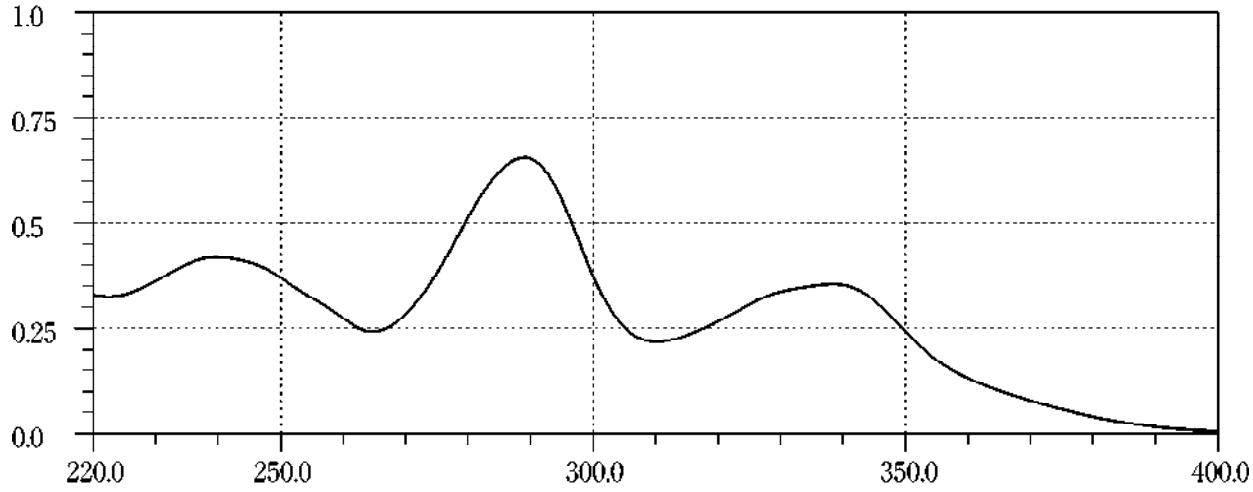
オルメサルタン　メドキソミル



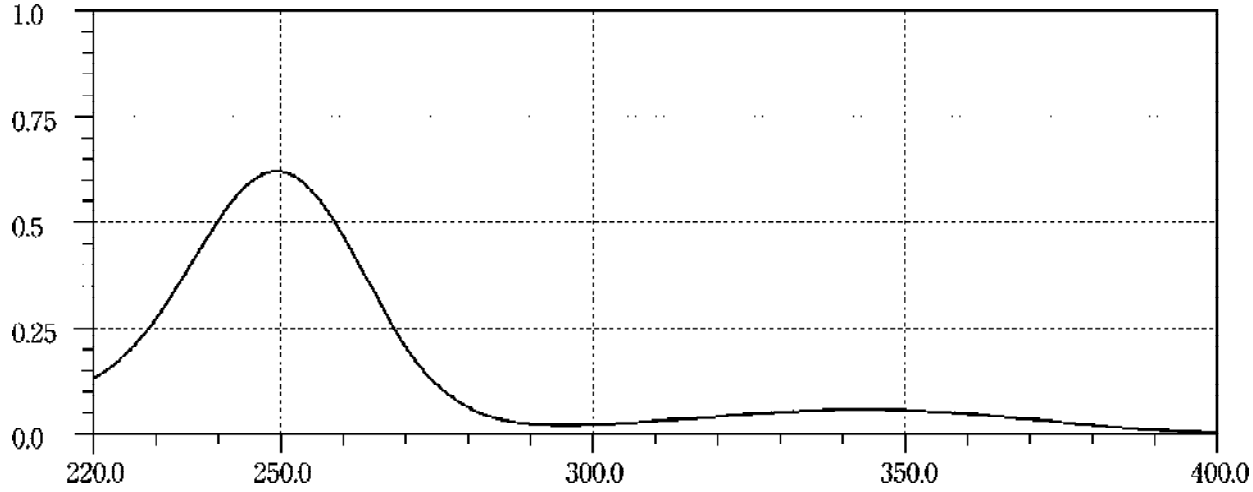
オロパタジン塩酸塩



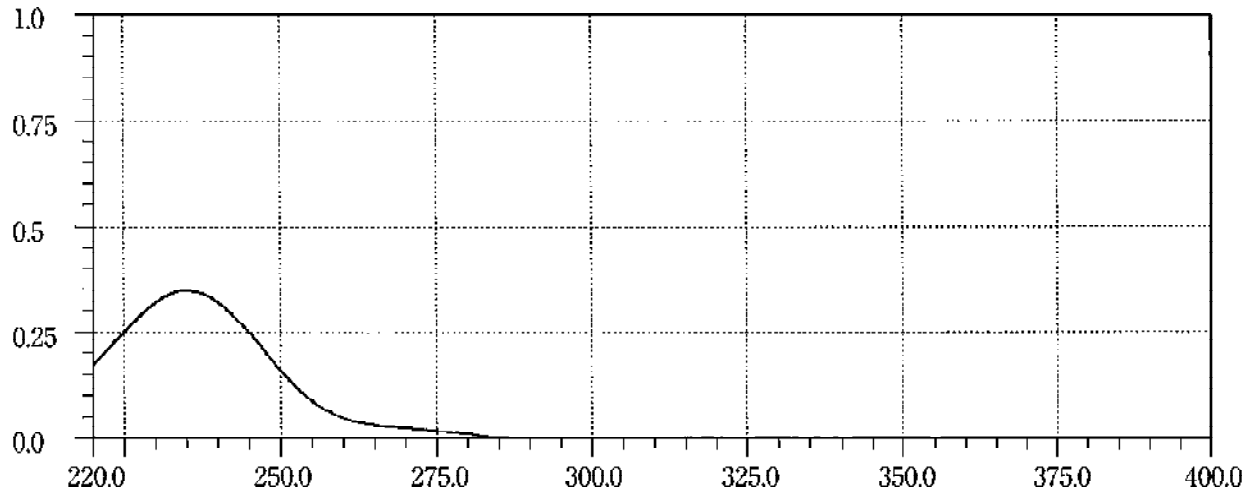
ガチフロキサシン水和物



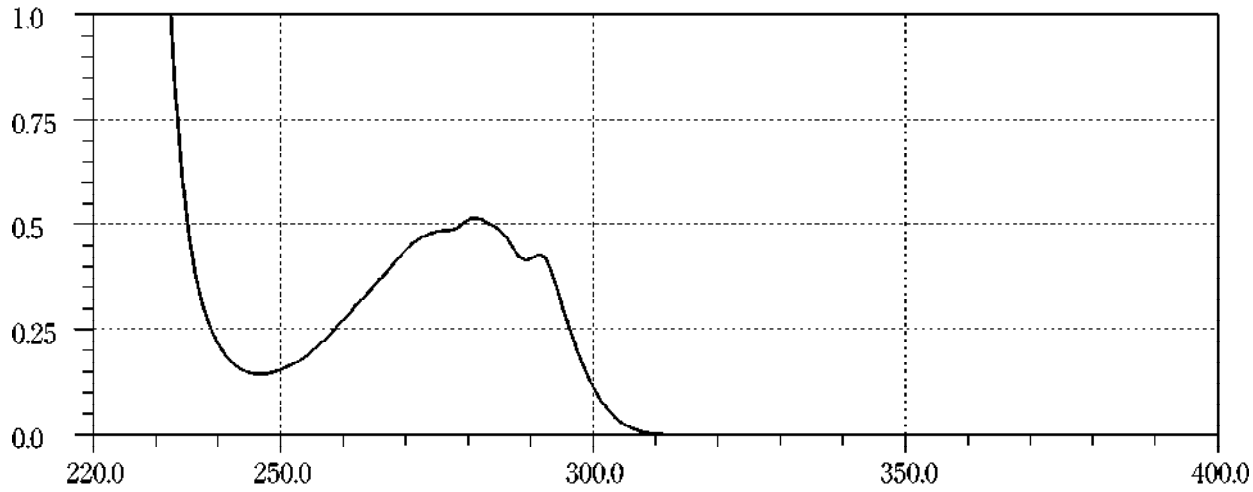
カドララジン



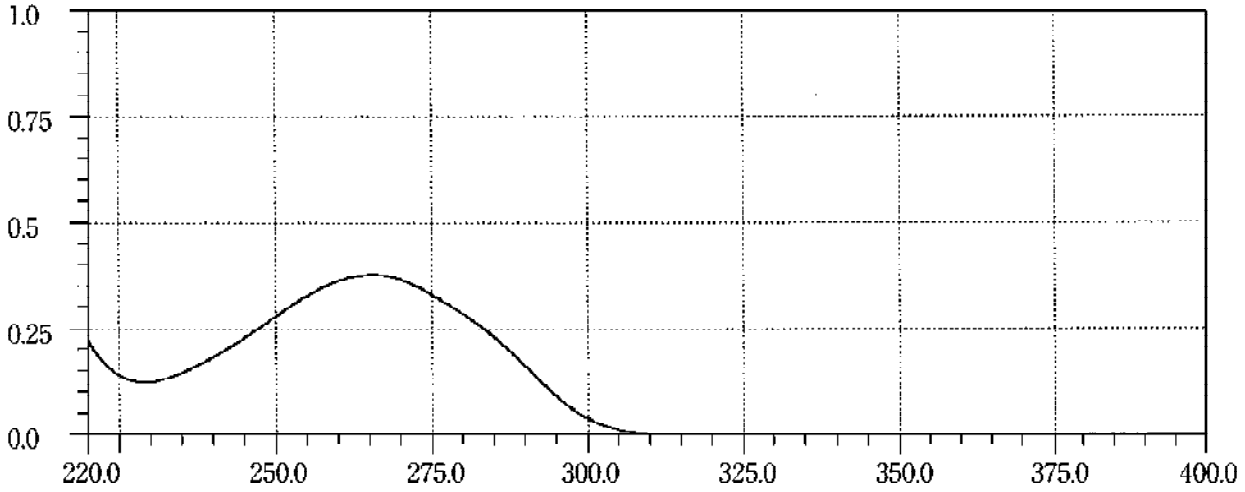
ガベキサートメシル酸塩



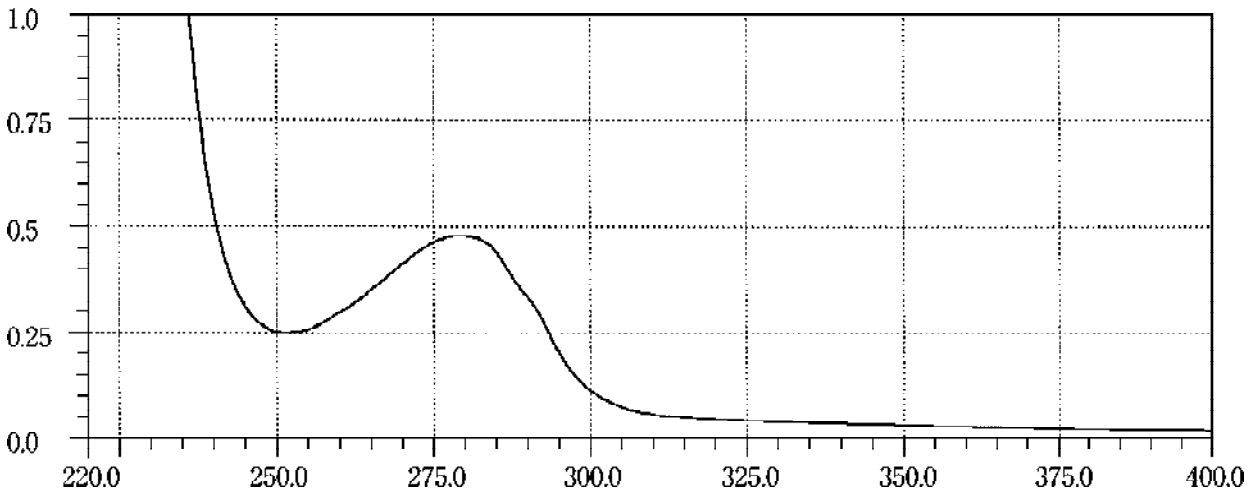
カベルゴリン



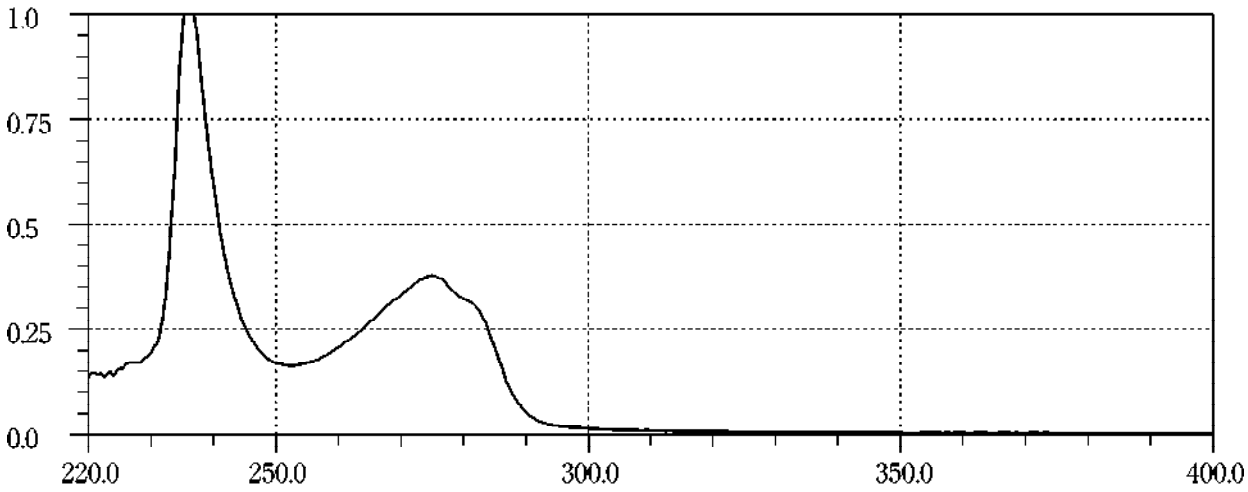
カモスタットメシル酸塩



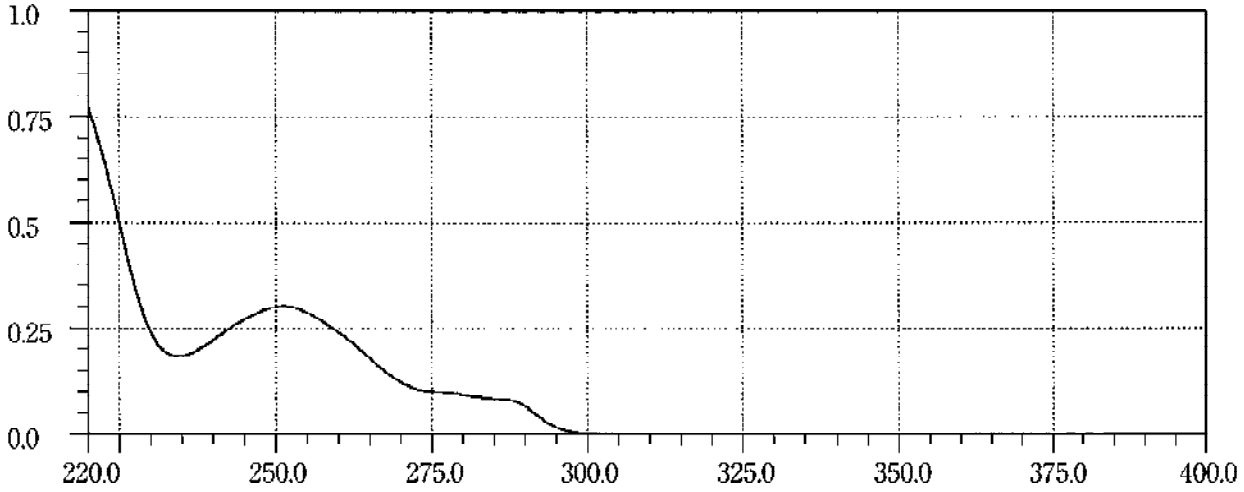
β－ガラクトシダーゼ(アスペルギルス)



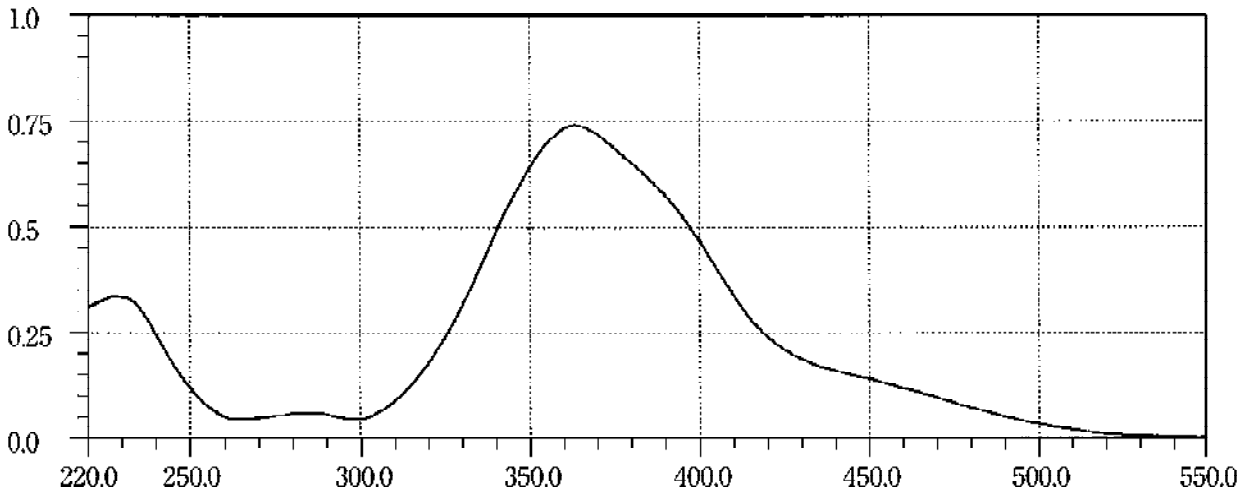
カルシトニン　サケ



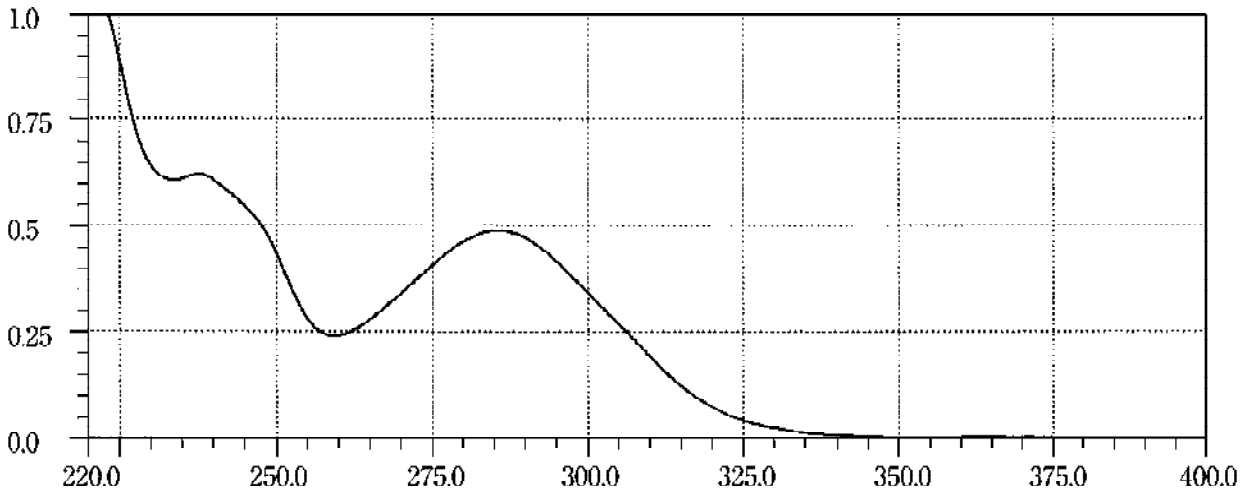
カルテオロール塩酸塩



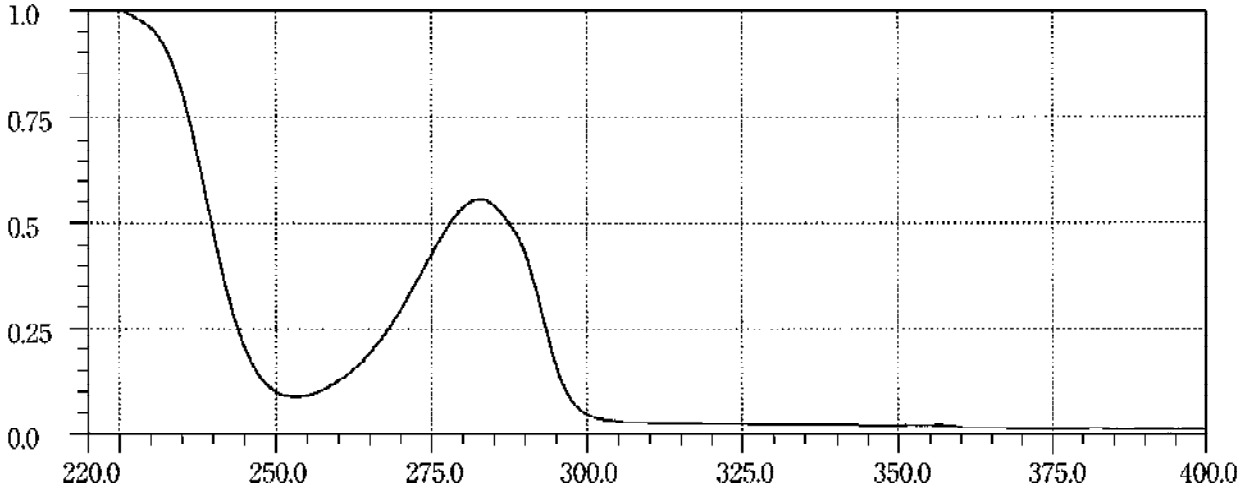
カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物



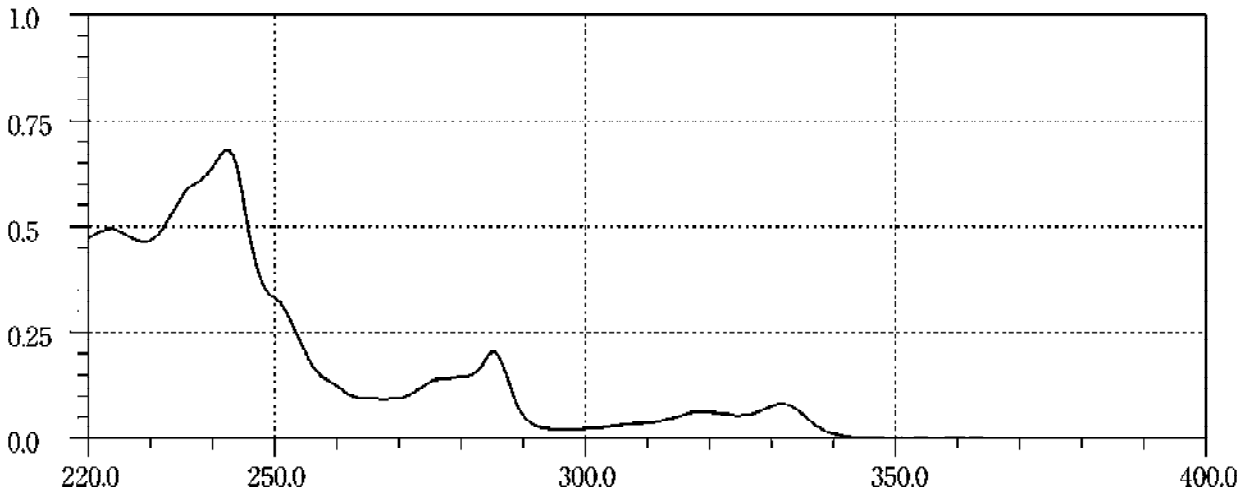
カルバマゼピン



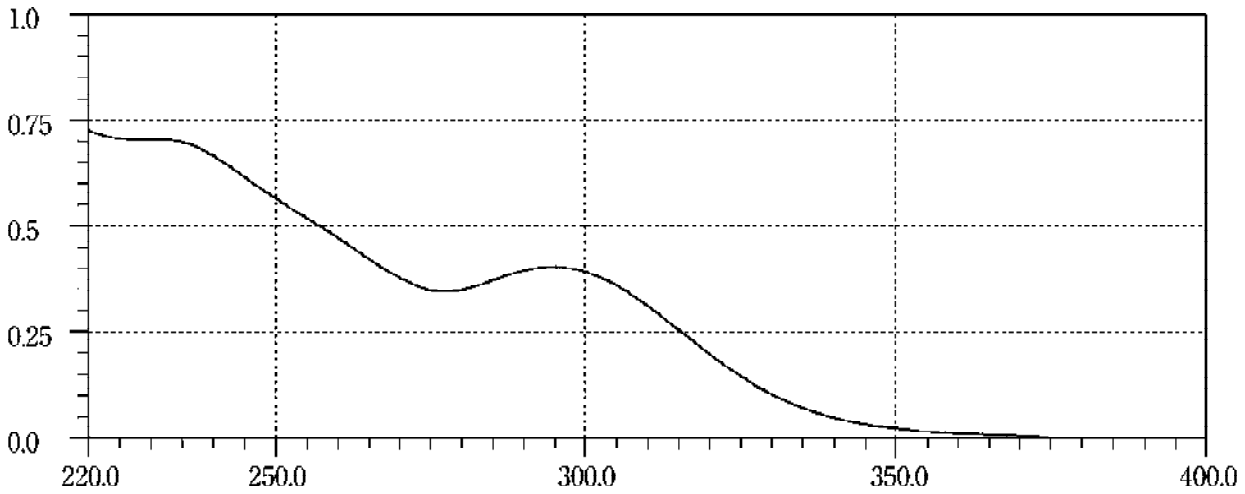
カルビドパ水和物



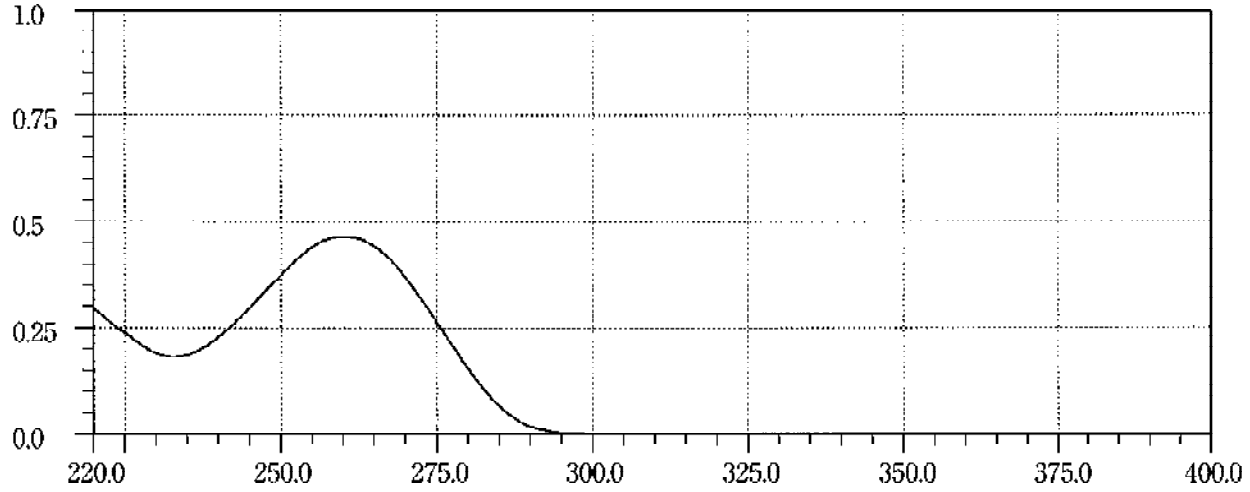
カルベジロール



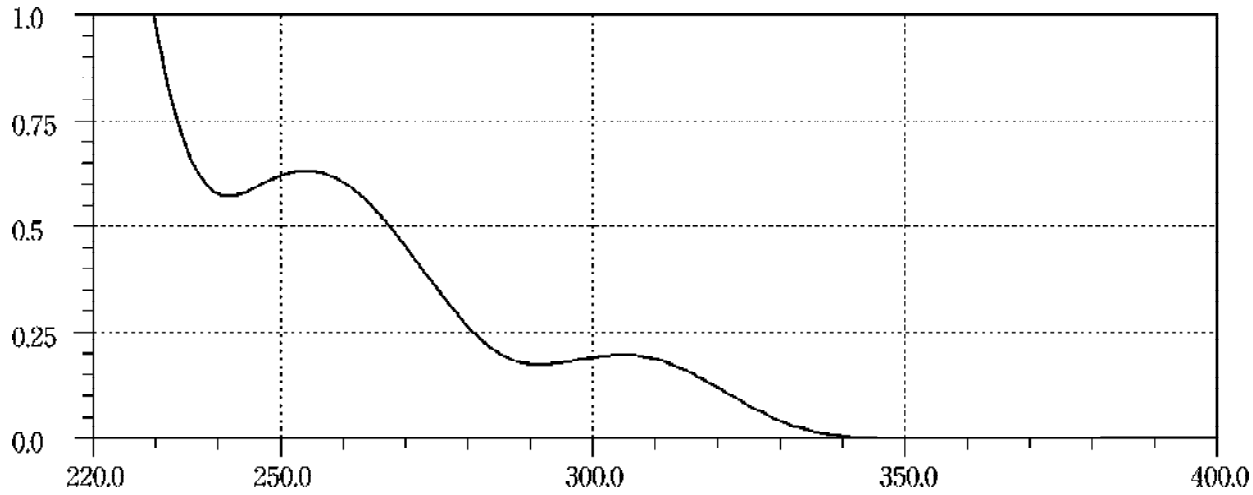
カルモナムナトリウム



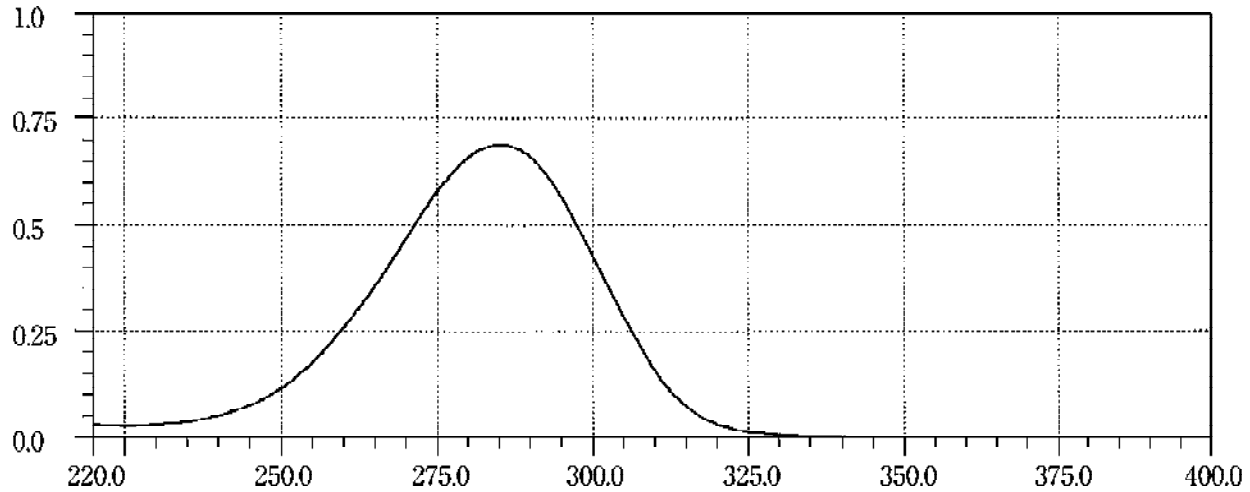
カルモフール



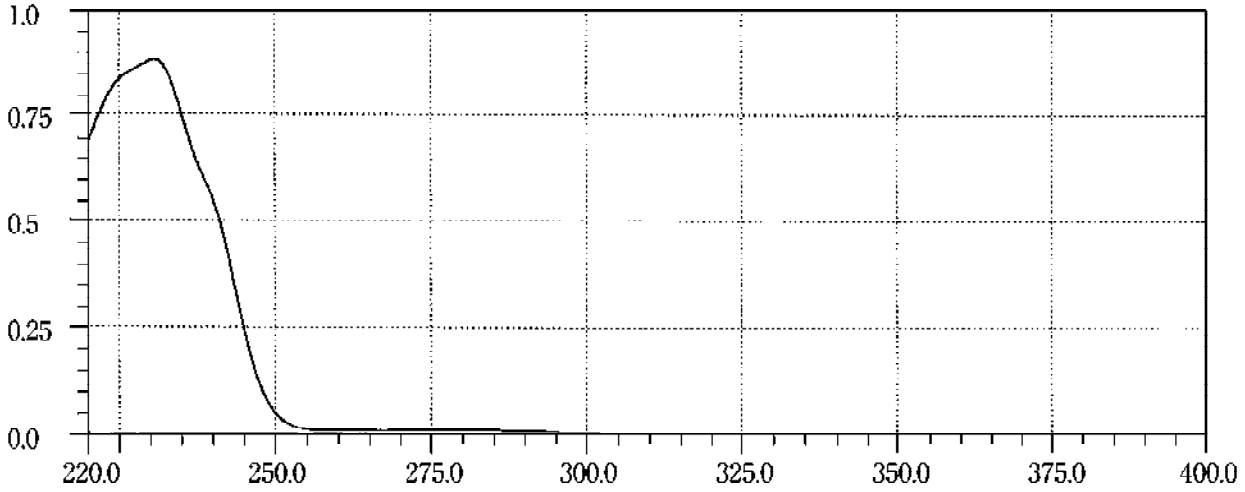
カンデサルタン　シレキセチル



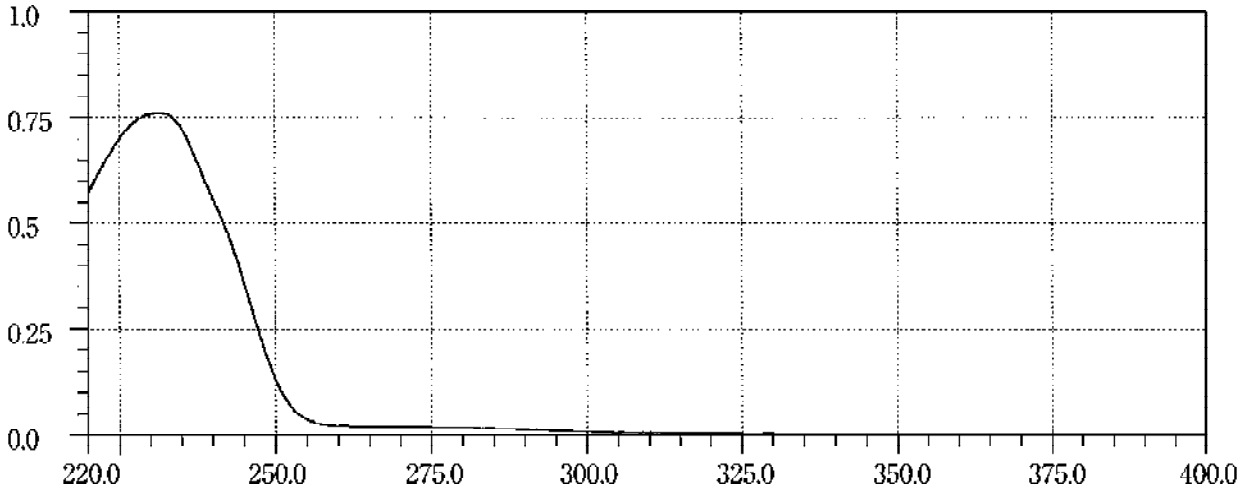
カンレノ酸カリウム



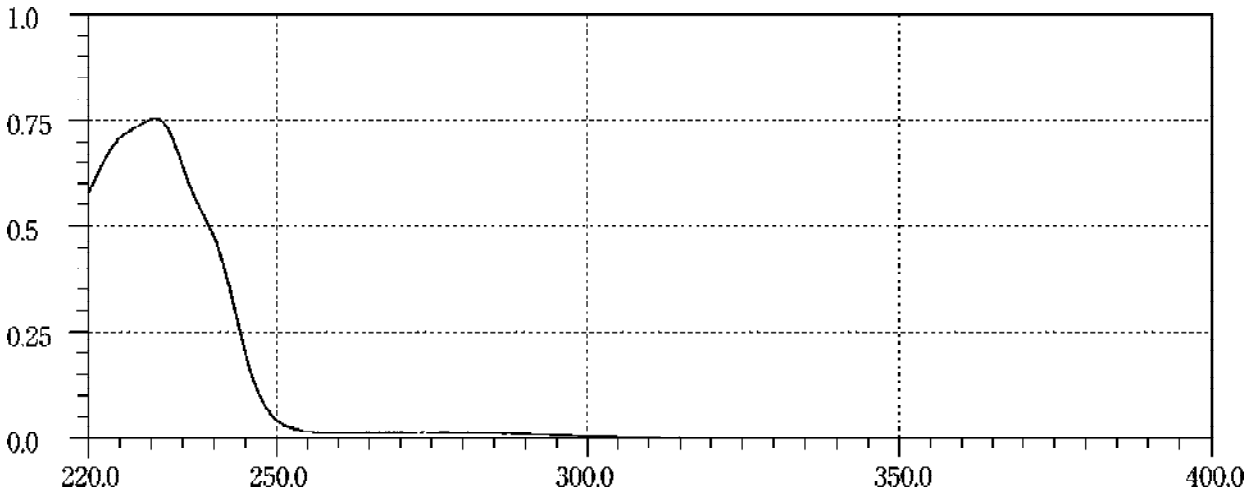
キタサマイシン



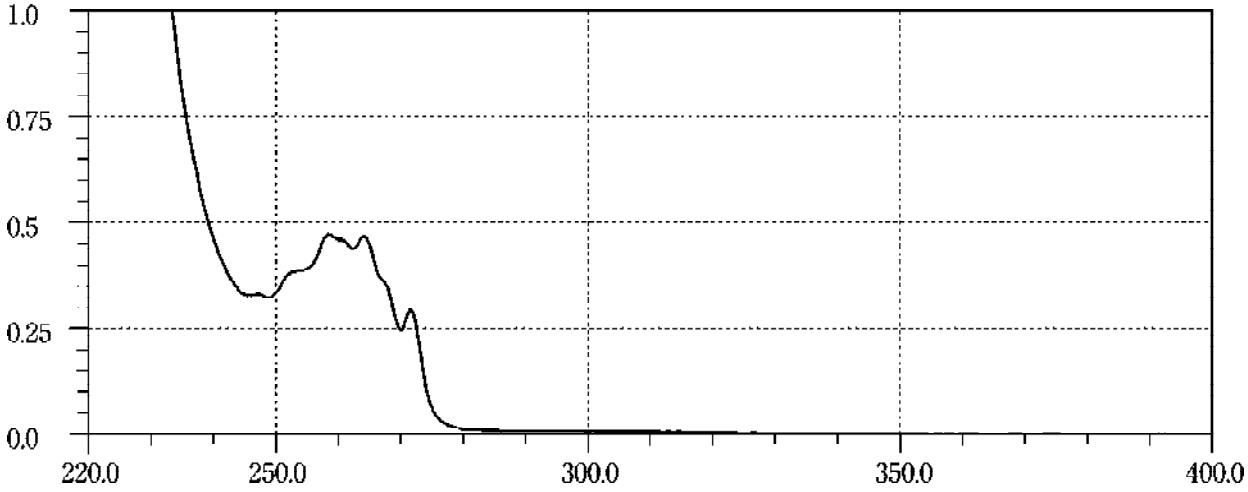
キタサマイシン酢酸エステル



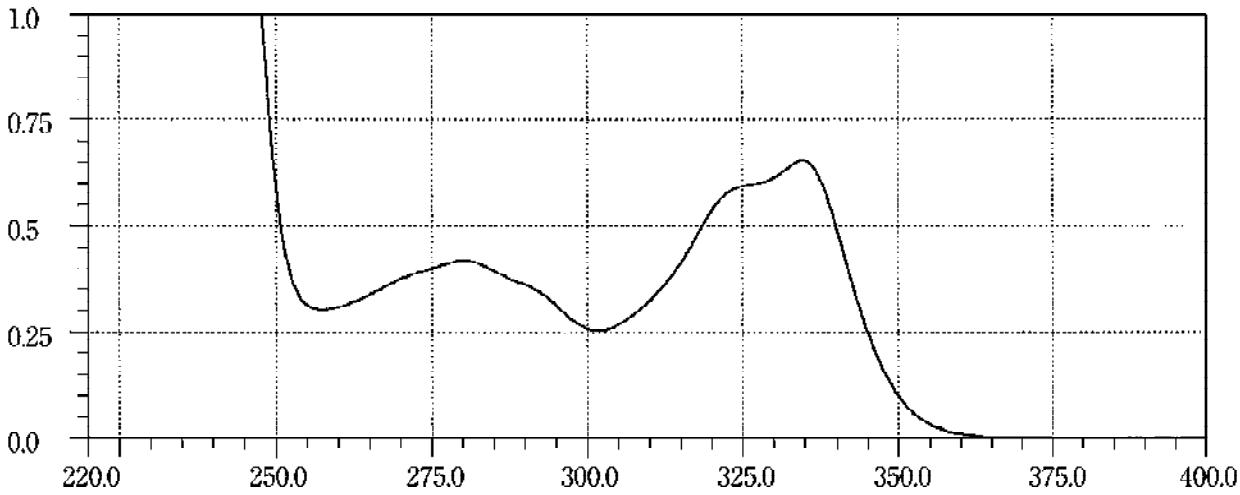
キタサマイシン酒石酸塩



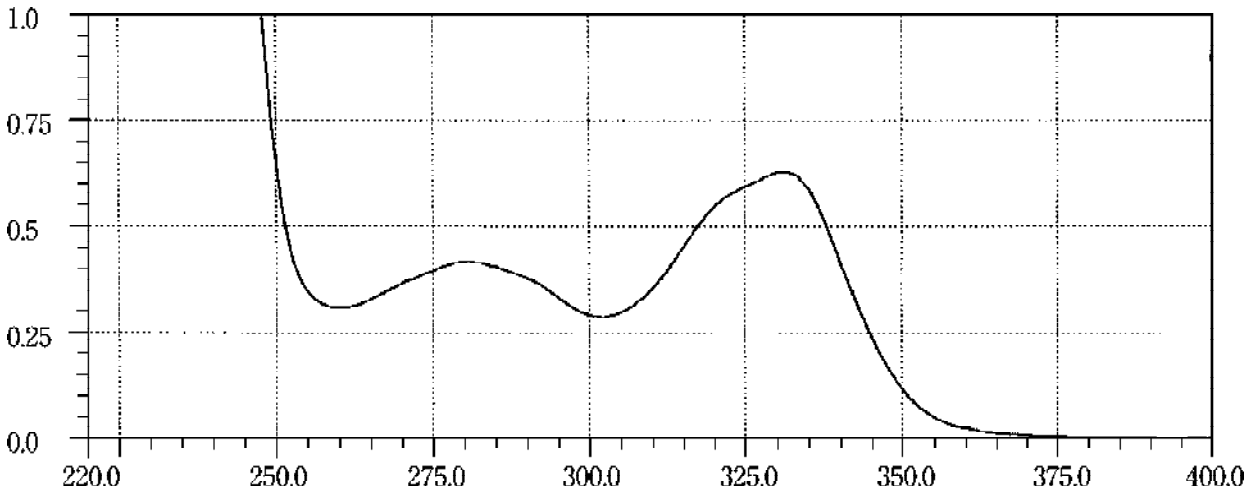
キナプリル塩酸塩



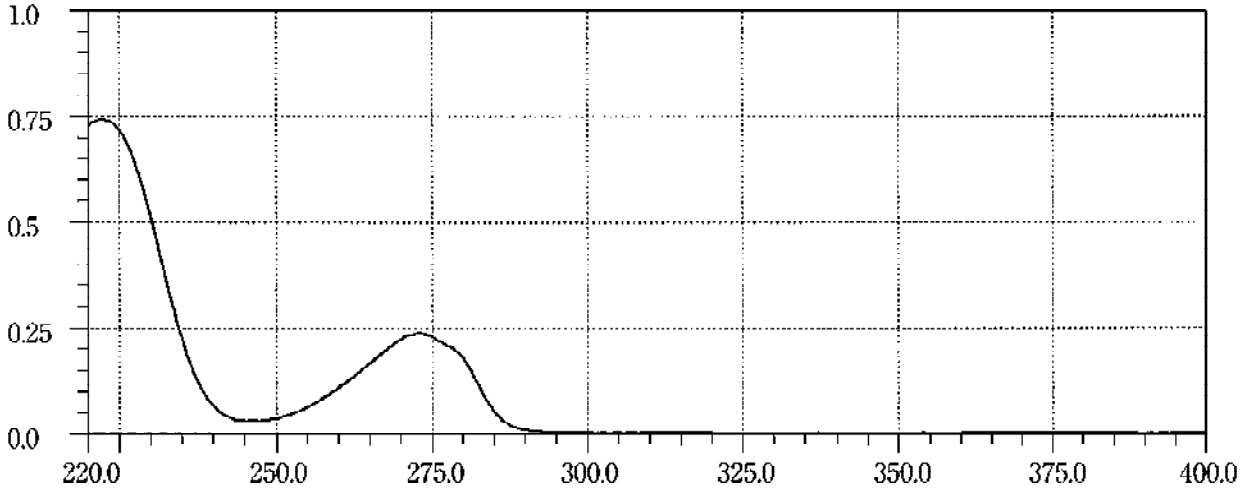
キニーネエチル炭酸エステル



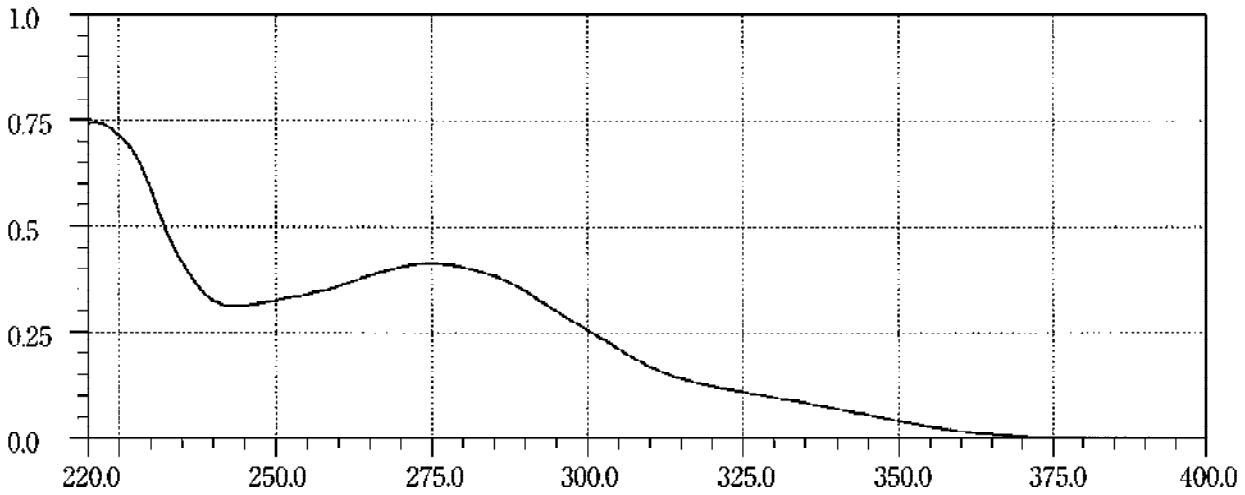
キニーネ硫酸塩水和物



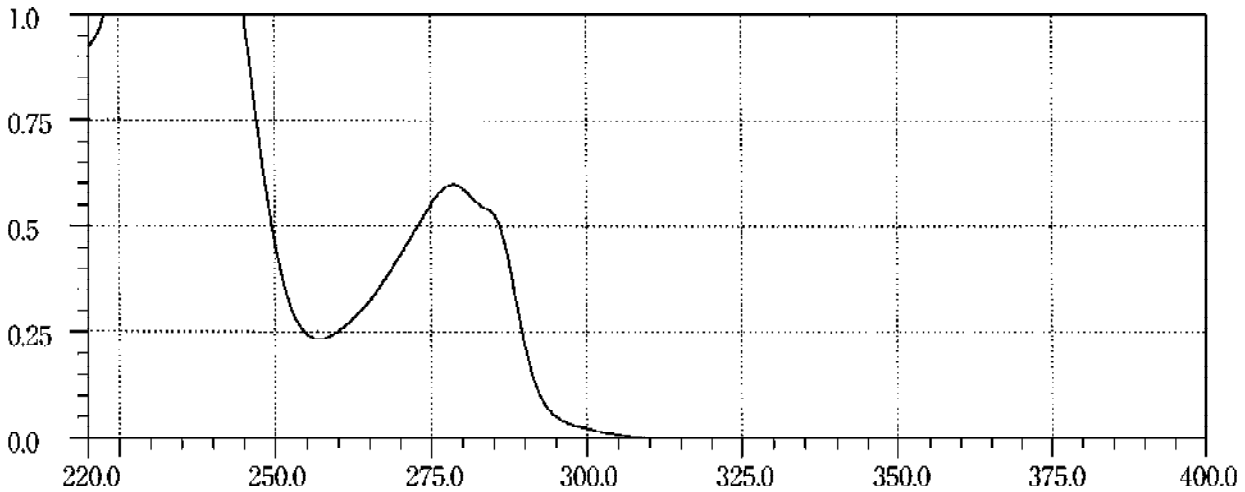
グアイフェネシン



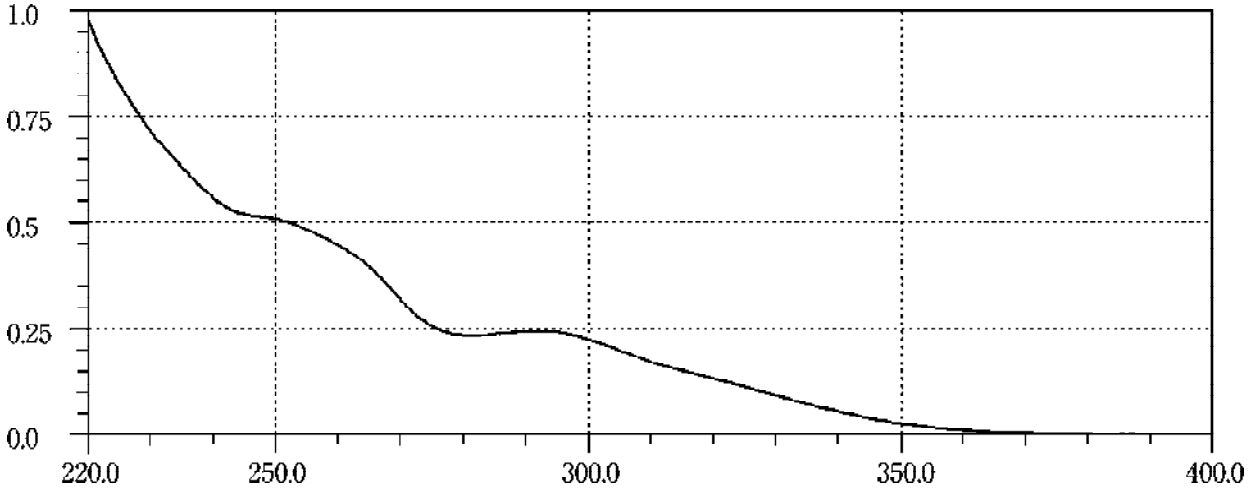
グアナベンズ酢酸塩



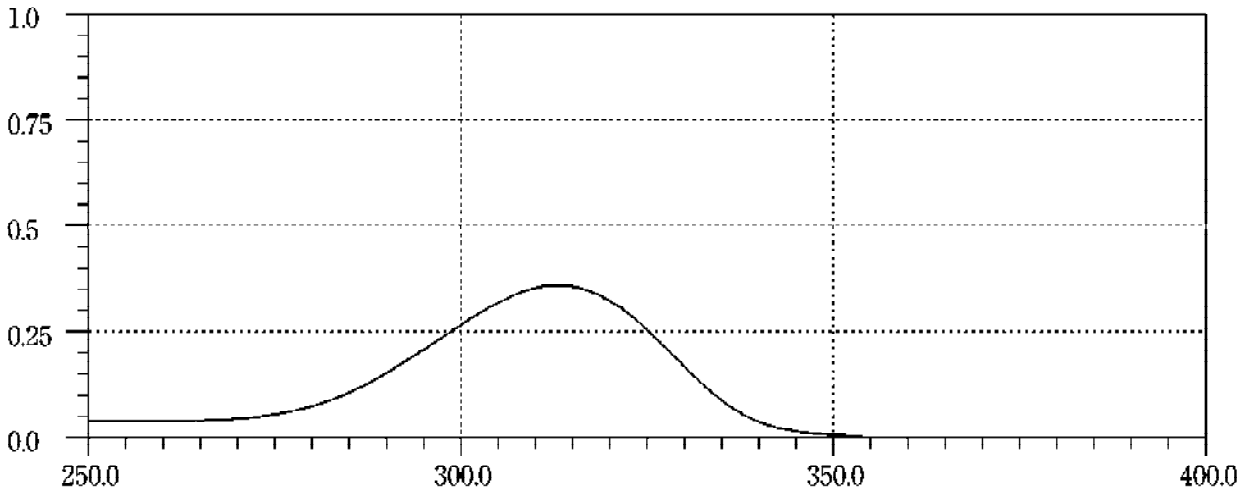
グアヤコールスルホン酸カリウム



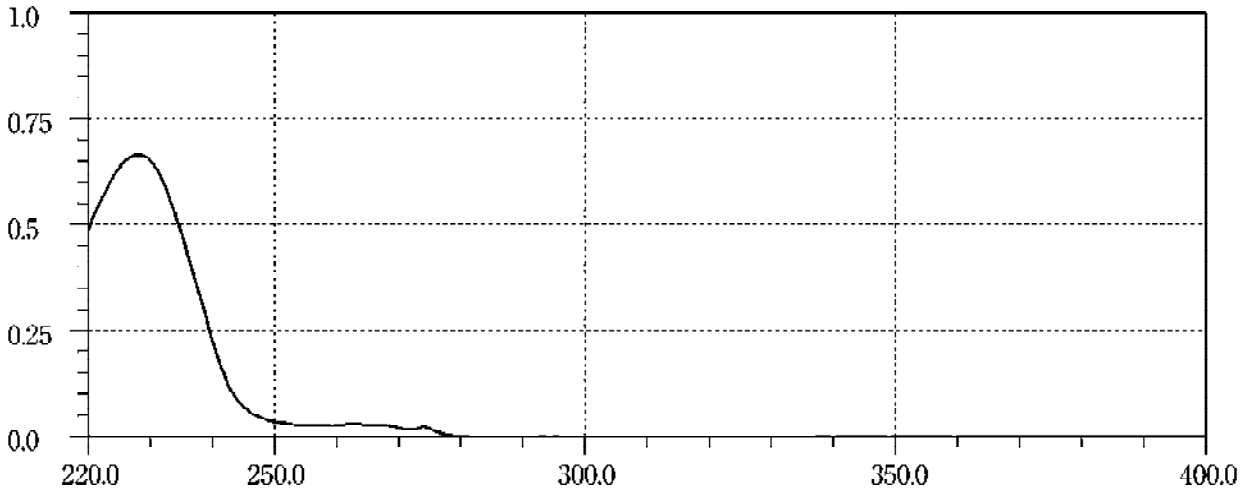
クエチアピンフマル酸塩



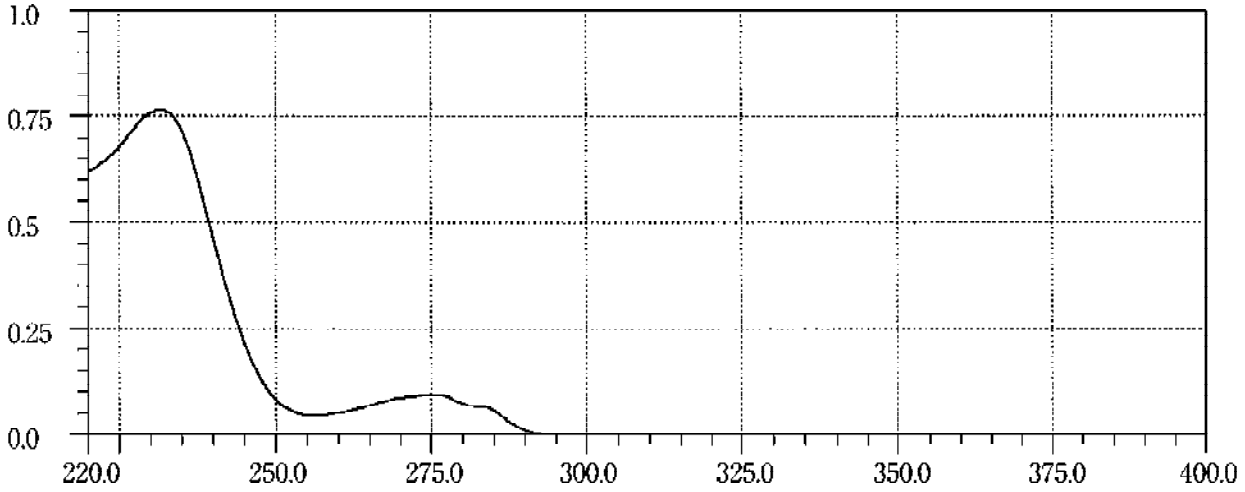
クラブラン酸カリウム



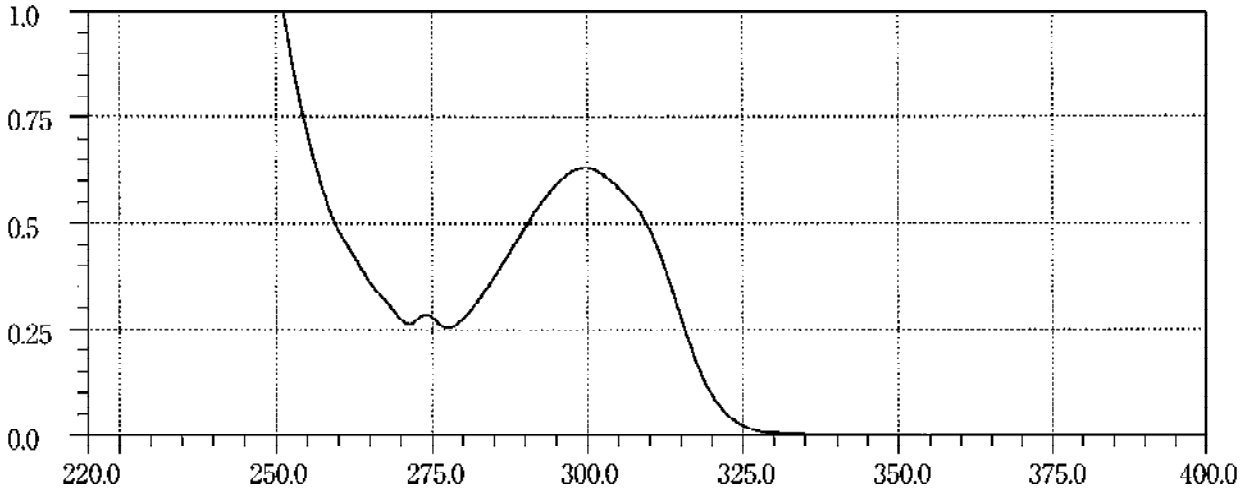
グリクラジド



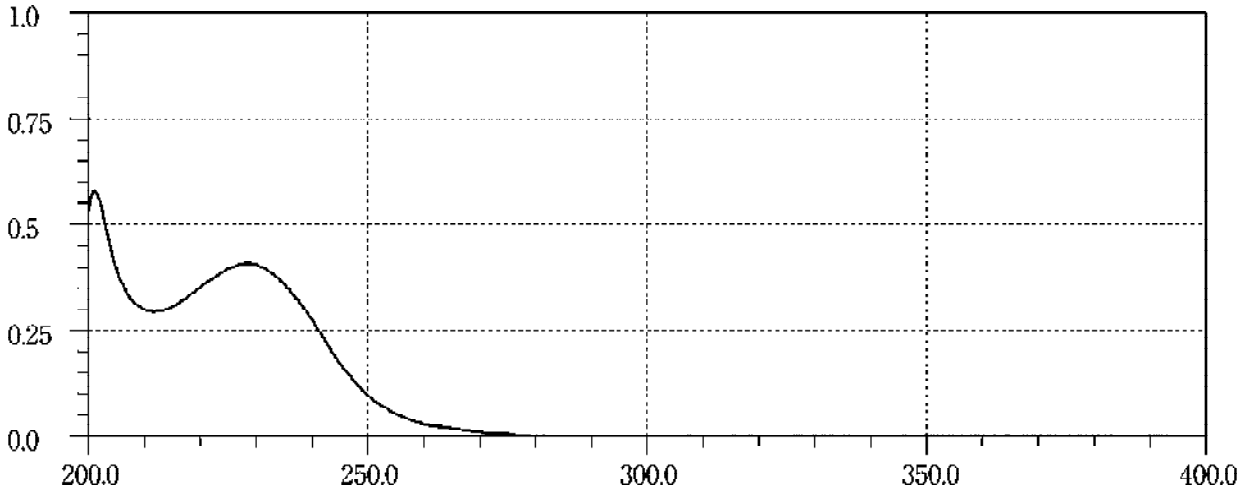
クリノフィブラート



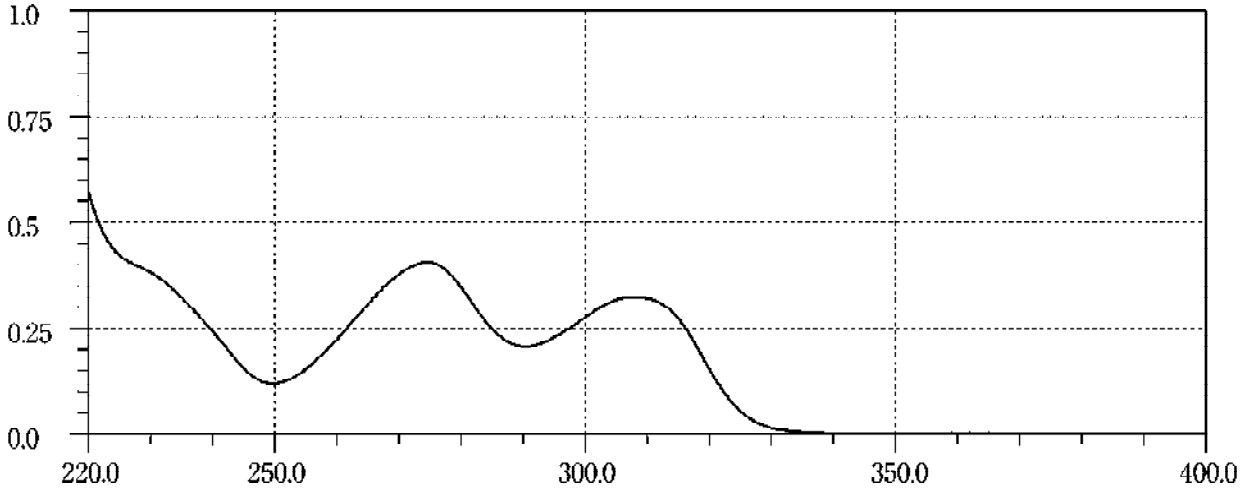
グリベンクラミド



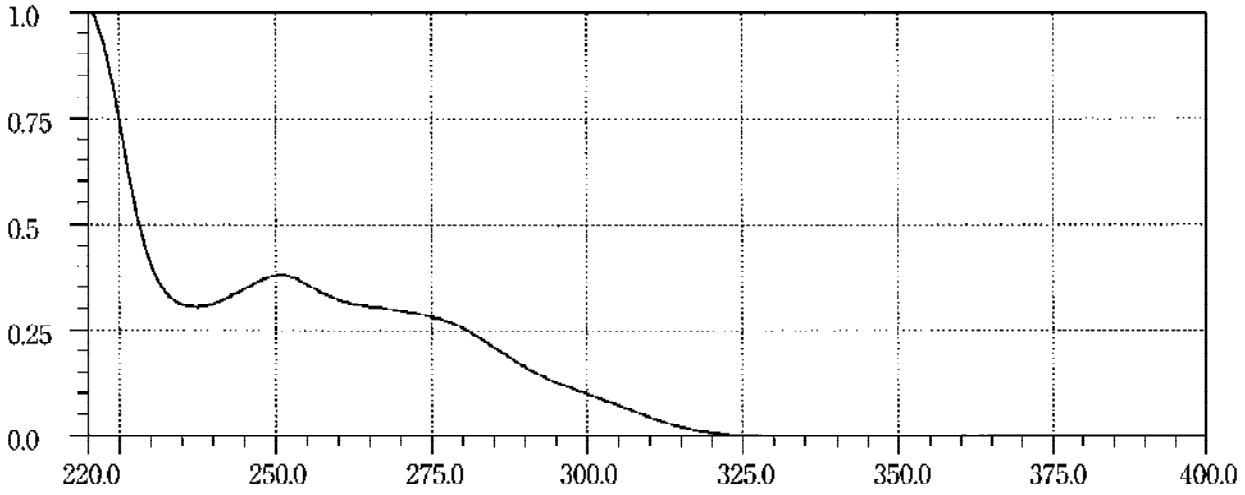
グリメピリド



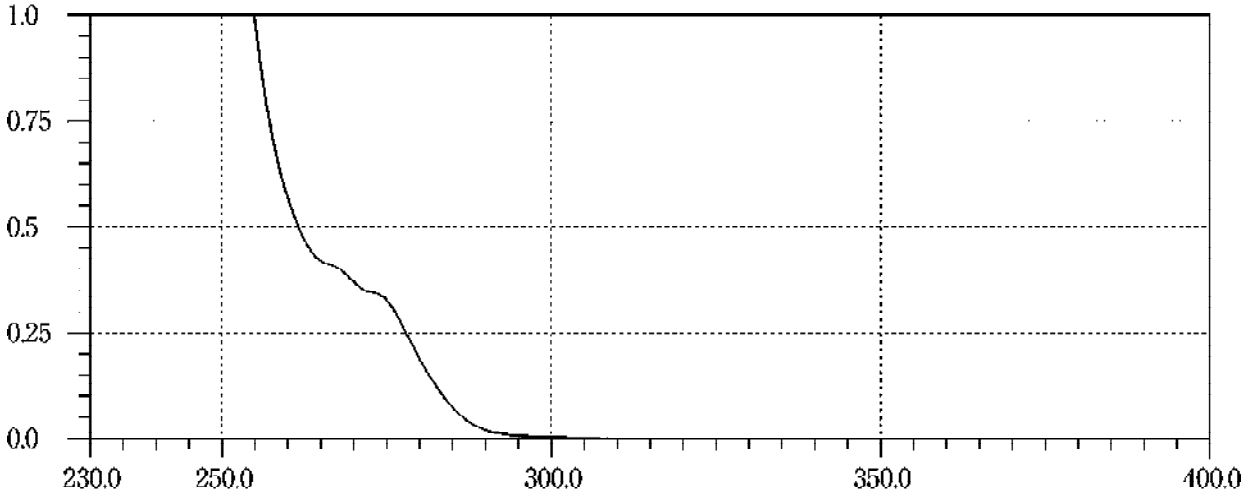
クレボプリドリンゴ酸塩



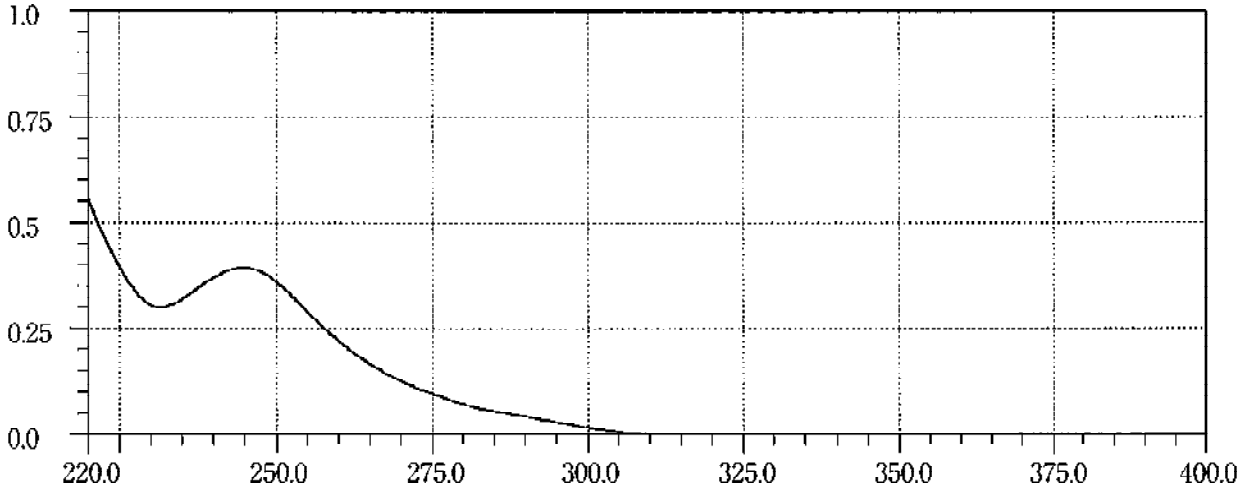
クロカプラミン塩酸塩水和物



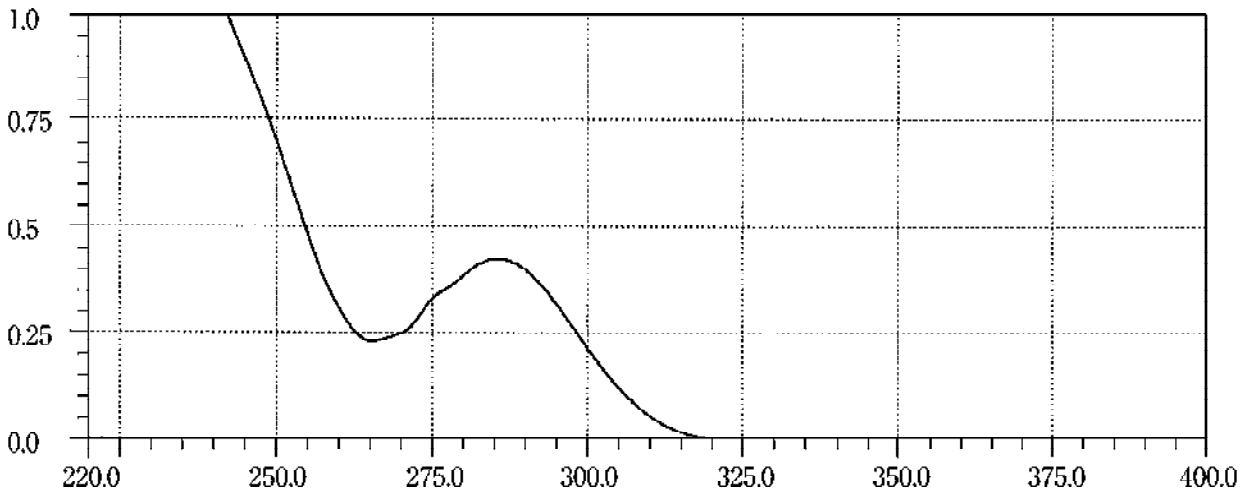
クロキサシリンナトリウム水和物



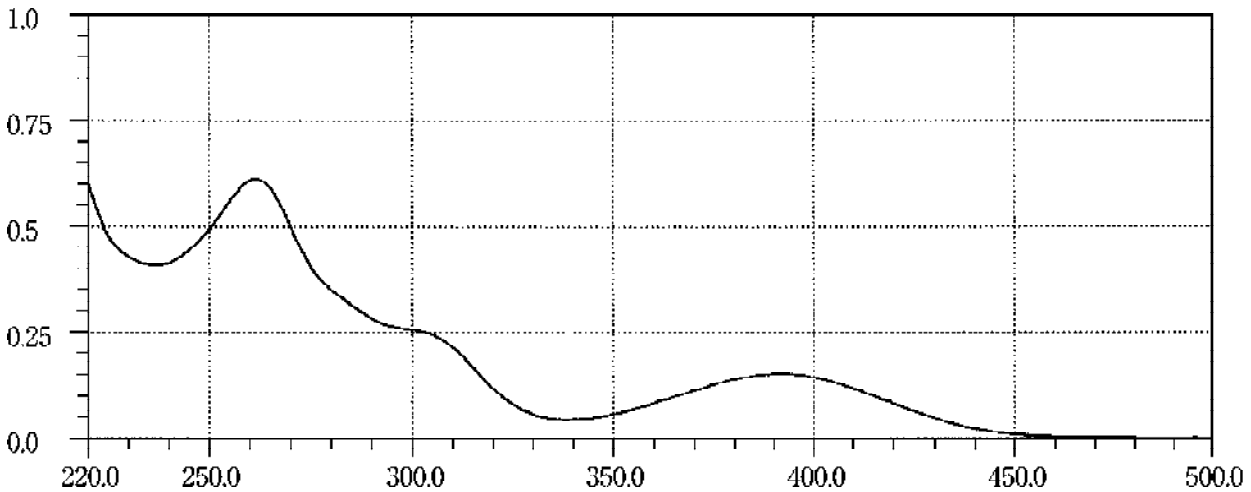
クロキサゾラム



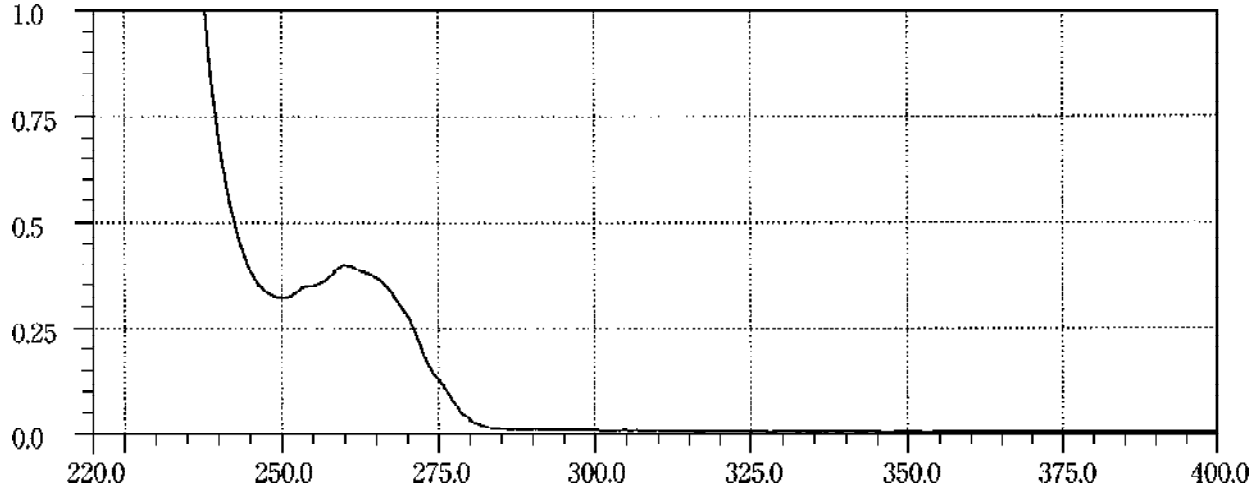
クロコナゾール塩酸塩



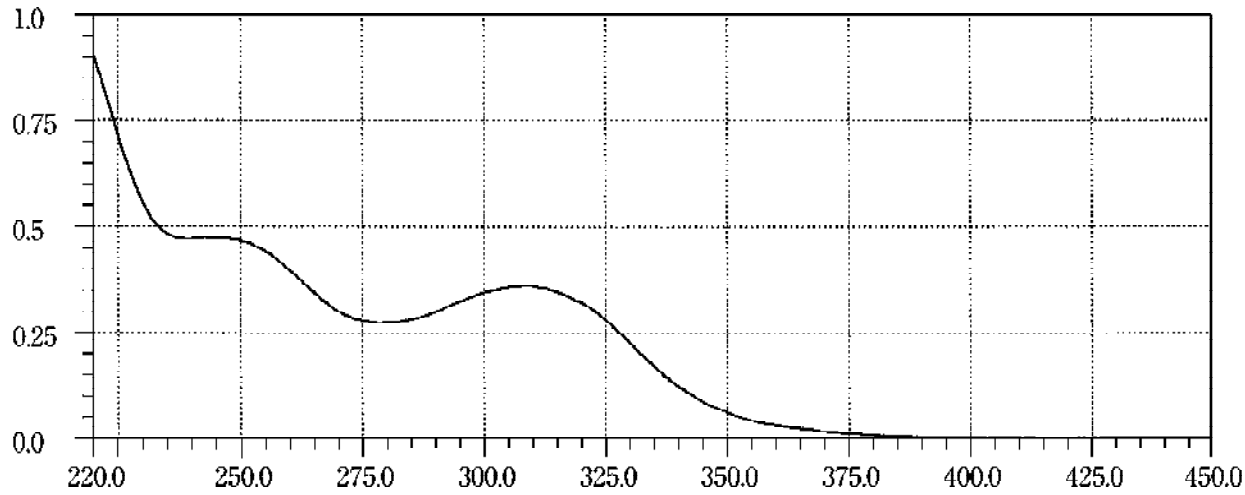
クロチアゼパム



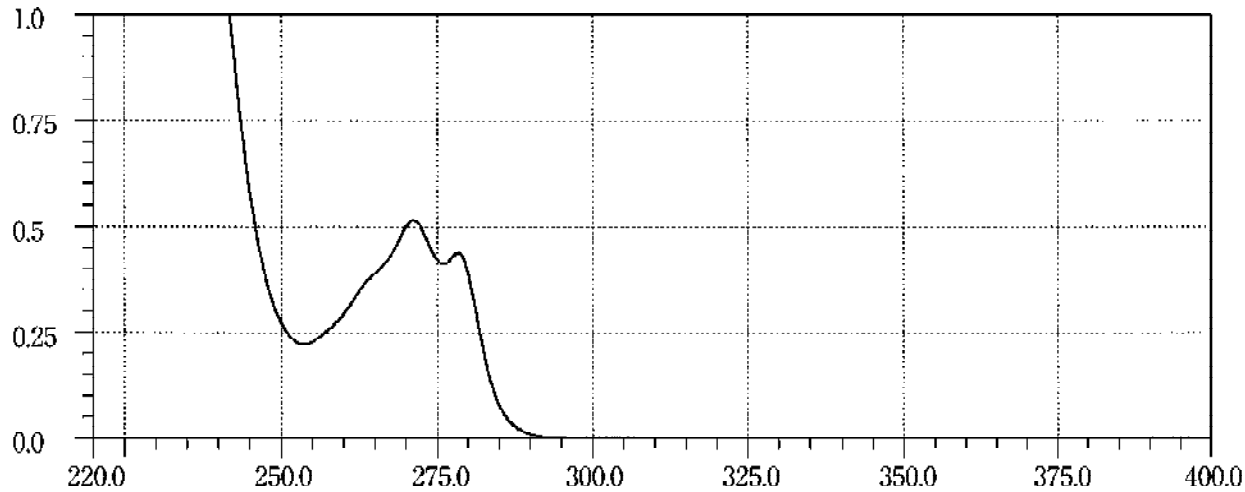
クロトリマゾール



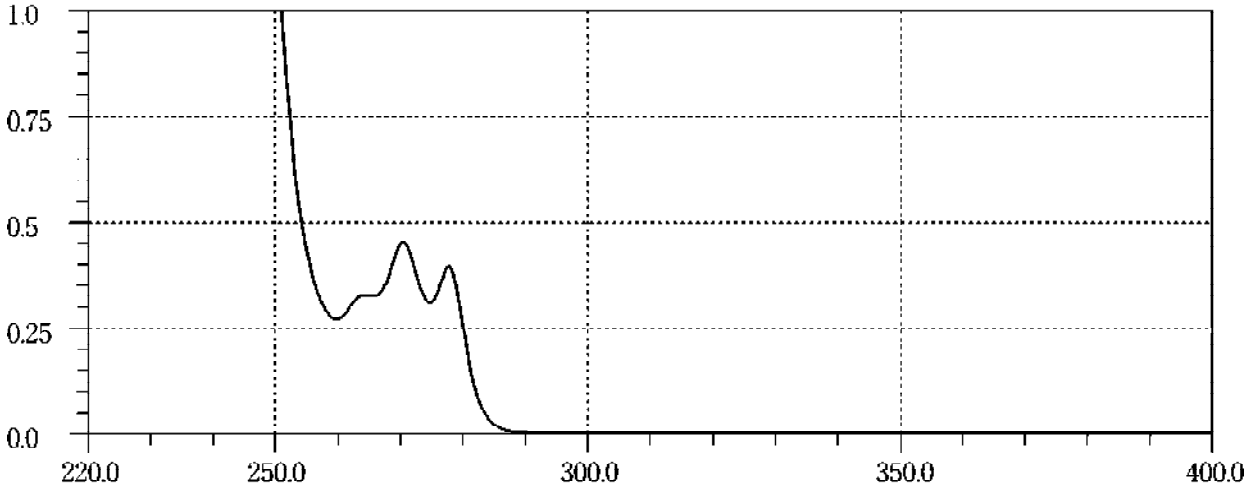
クロナゼパム



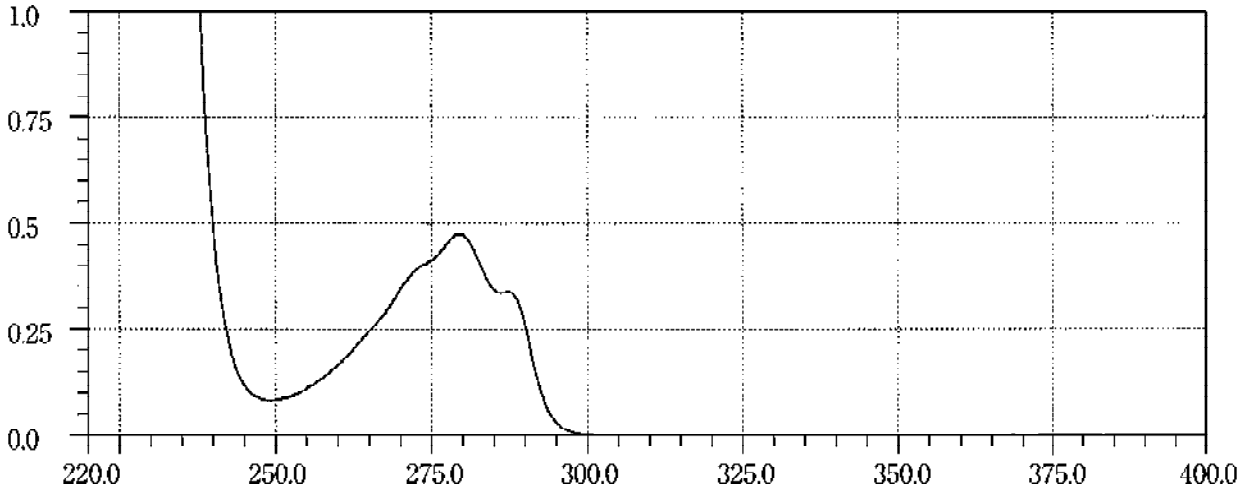
クロニジン塩酸塩



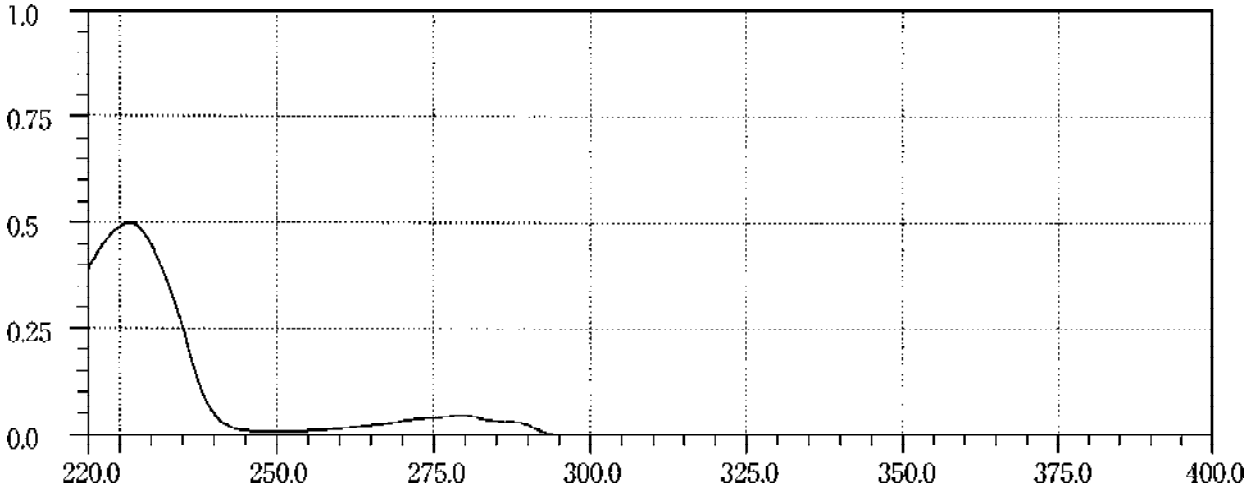
クロピドグレル硫酸塩



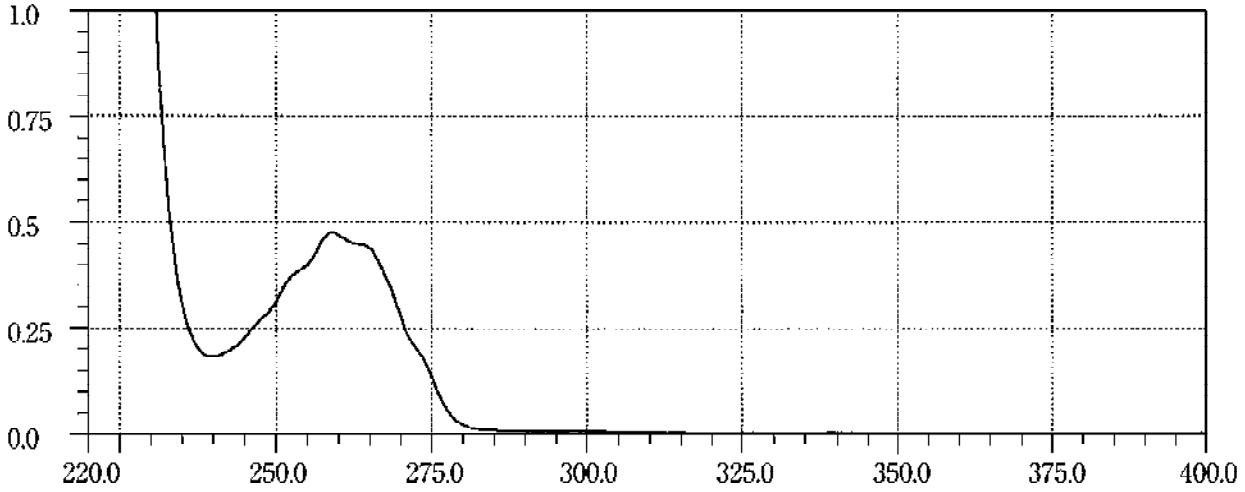
クロフィブラート 1



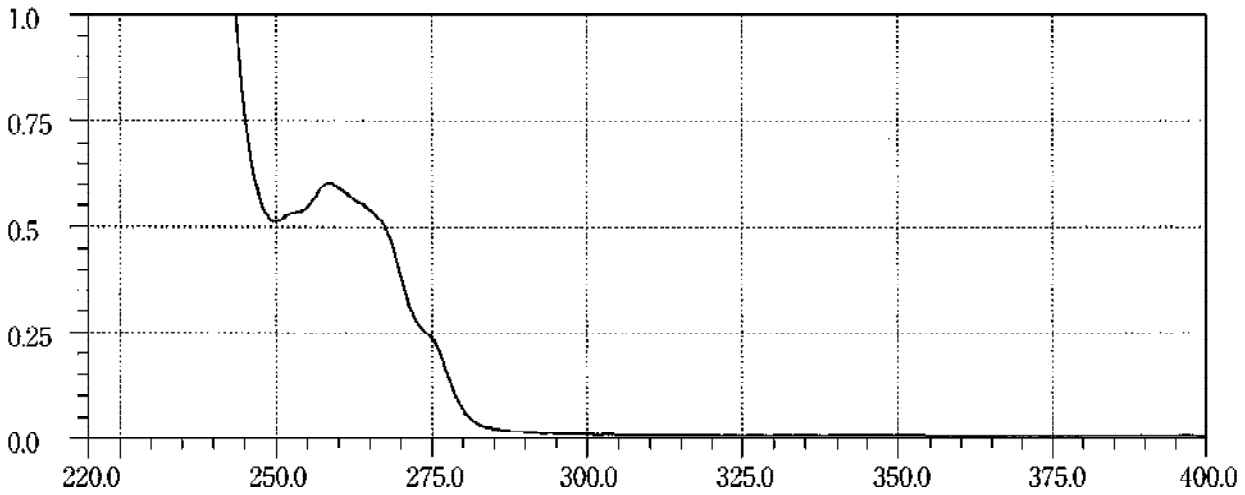
クロフィブラート 2



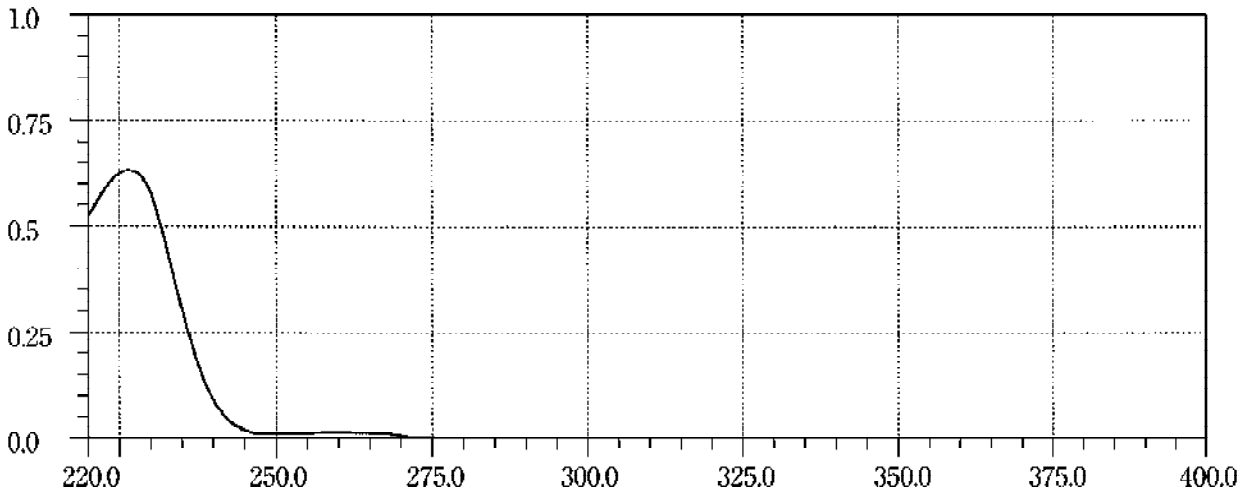
クロフェダノール塩酸塩



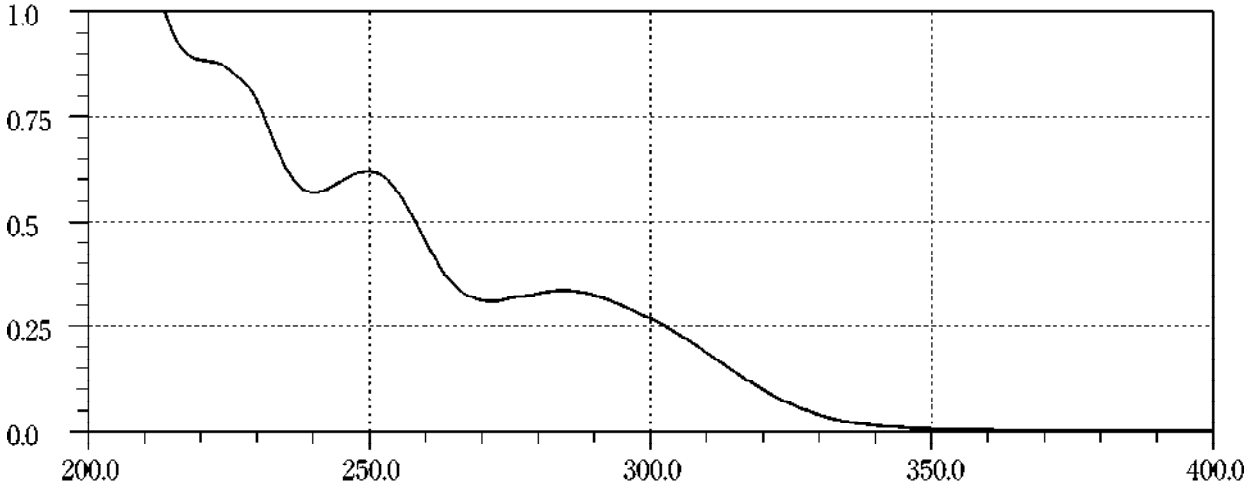
クロペラスチン塩酸塩 1



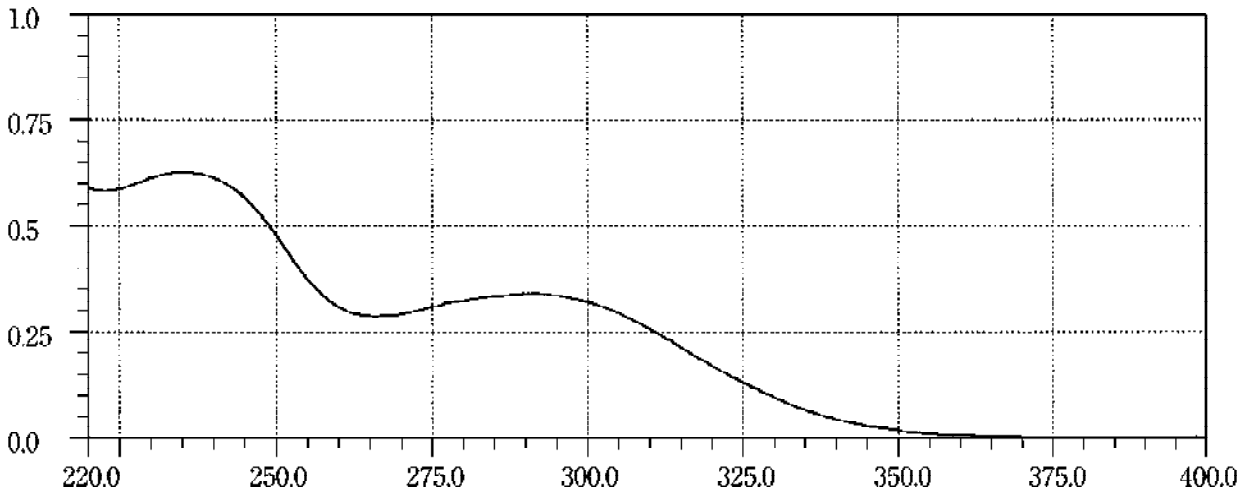
クロペラスチン塩酸塩 2



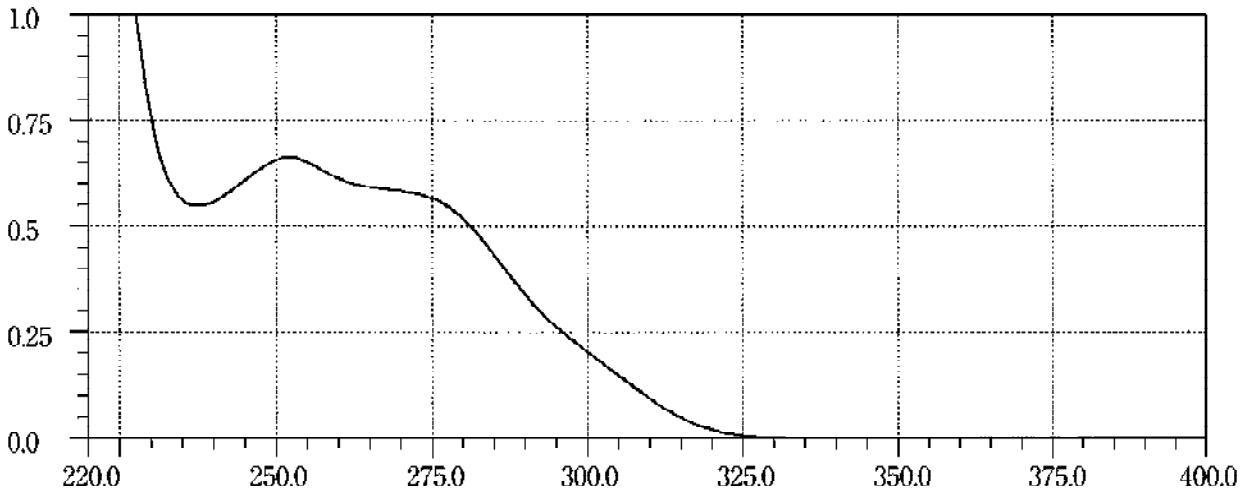
クロペラスチンフェンジゾ酸塩



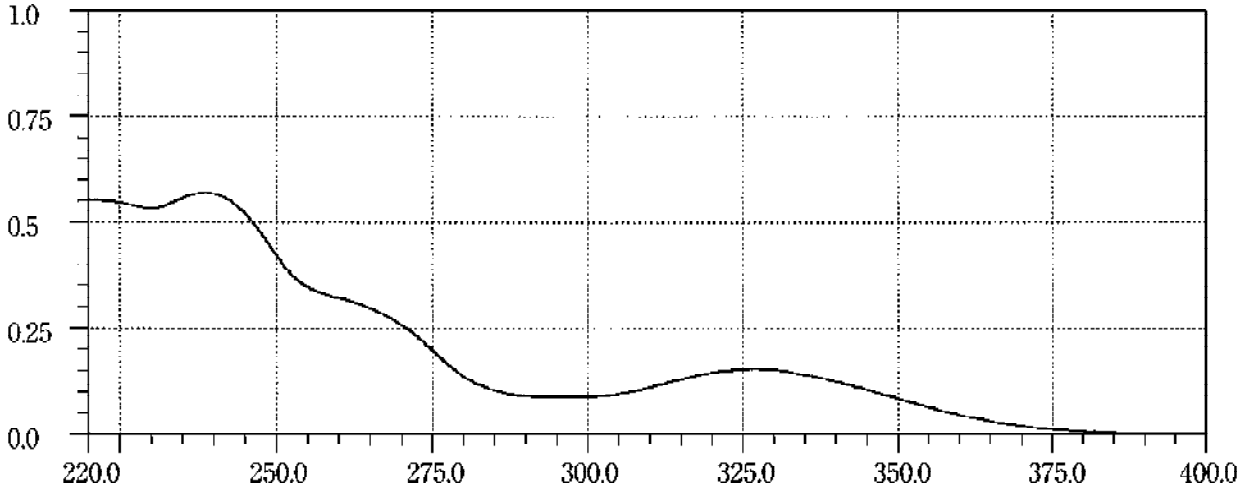
クロミフェンクエン酸塩



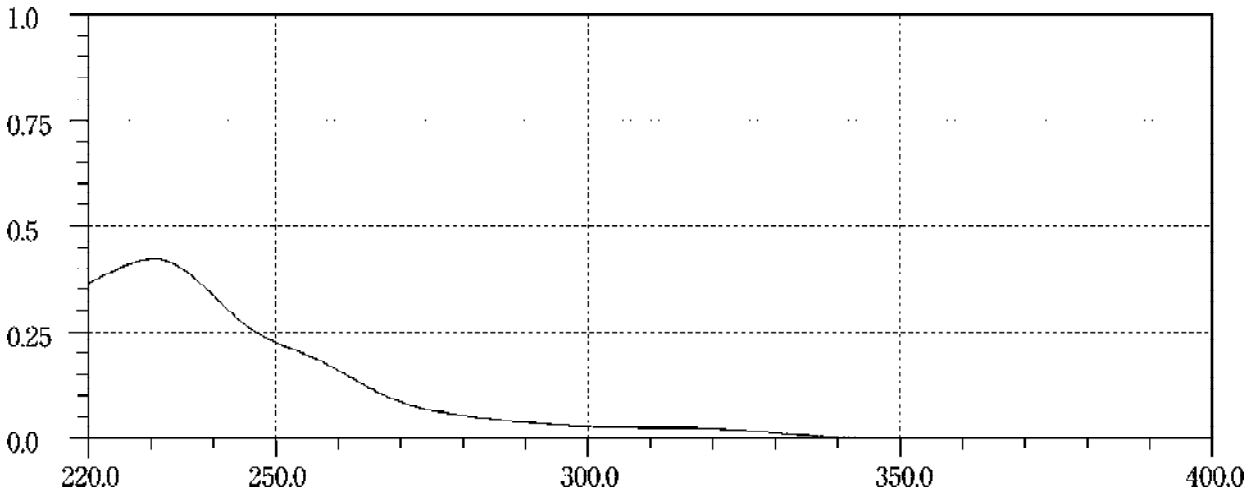
クロミプラミン塩酸塩



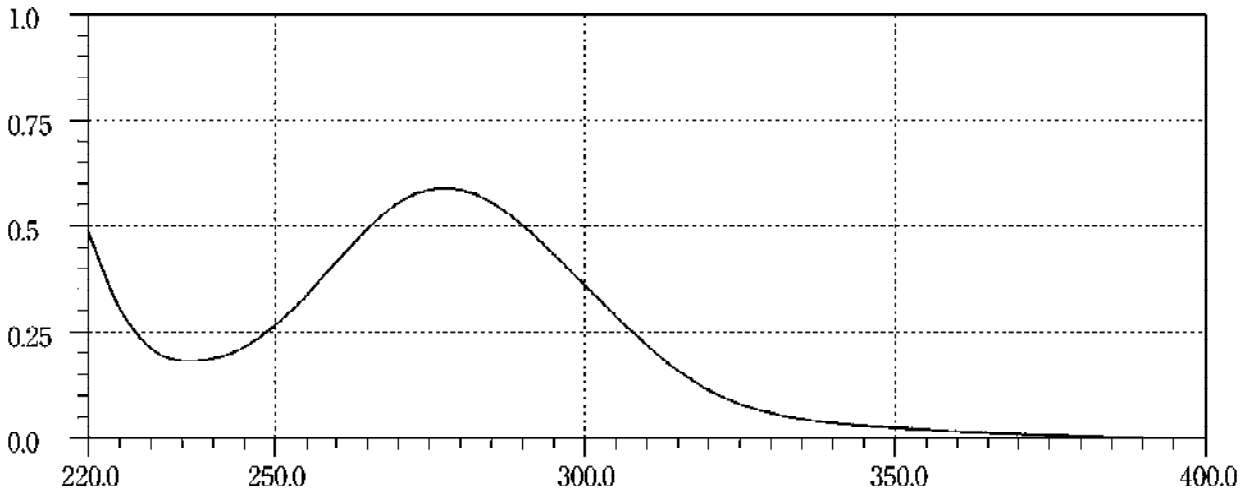
クロモグリク酸ナトリウム



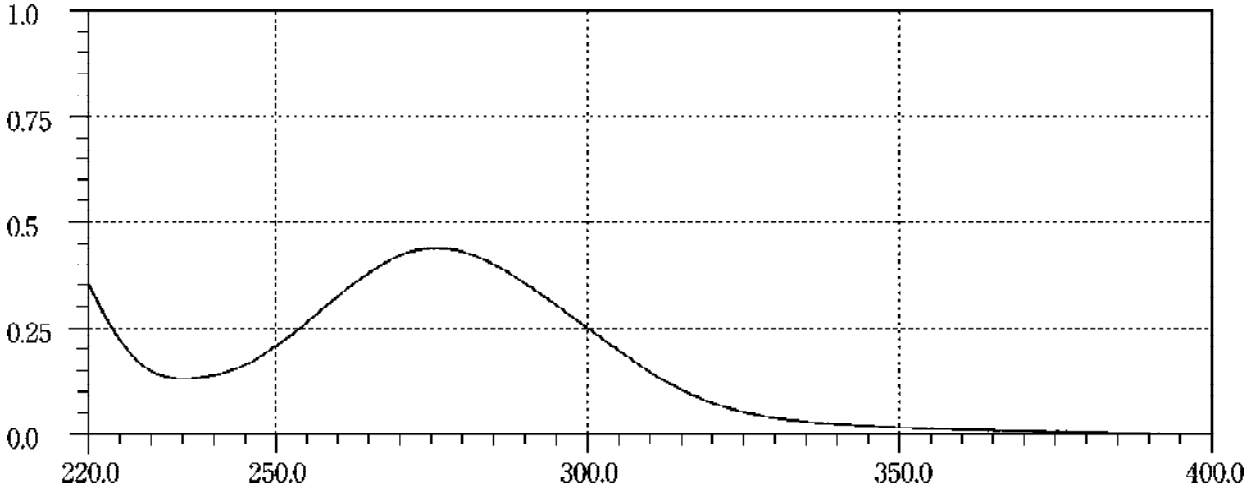
クロラゼプ酸二カリウム



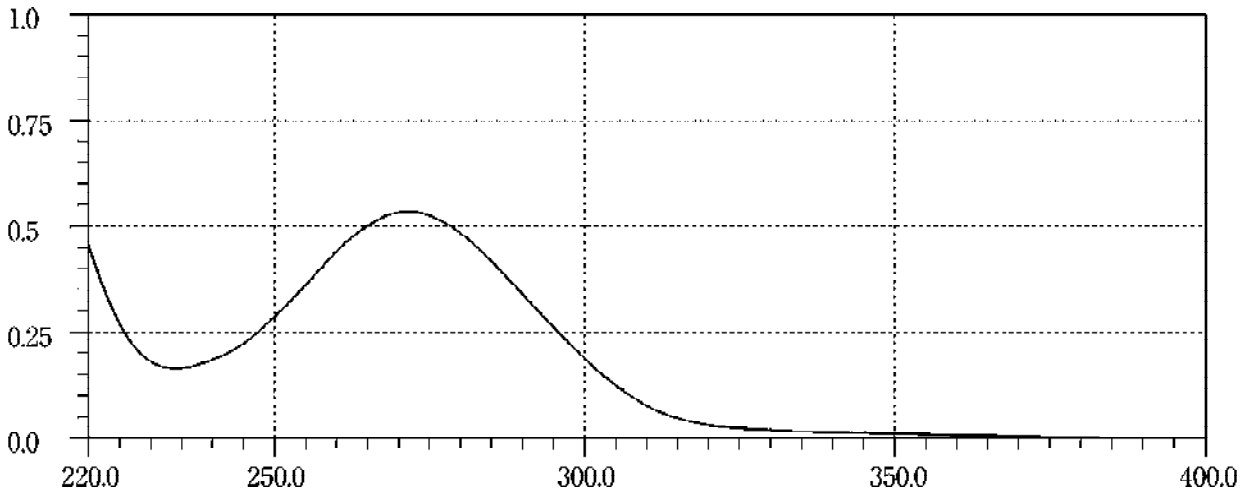
クロラムフェニコール



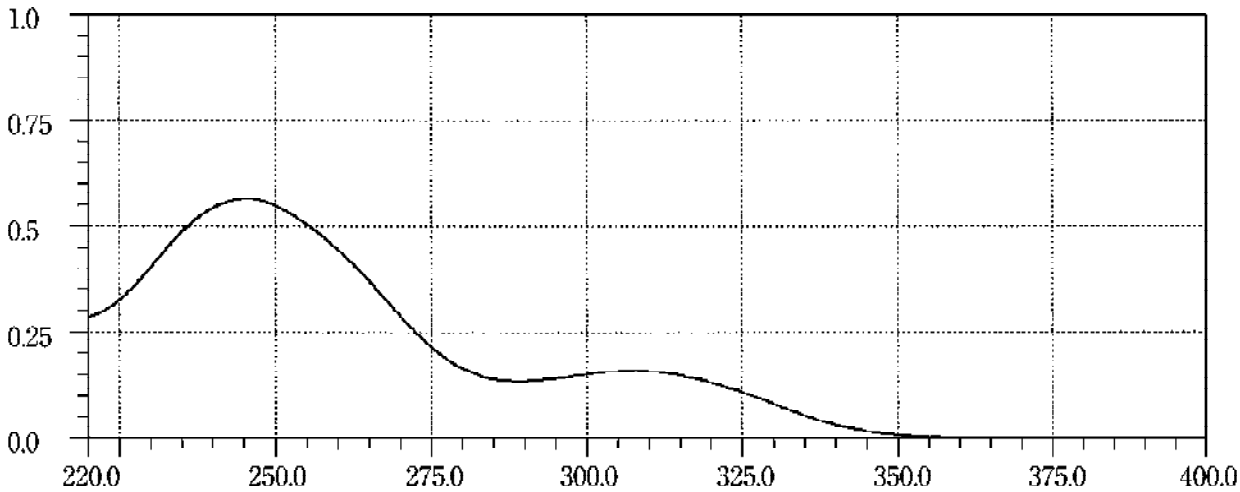
クロラムフェニコールコハク酸エステルナトリウム



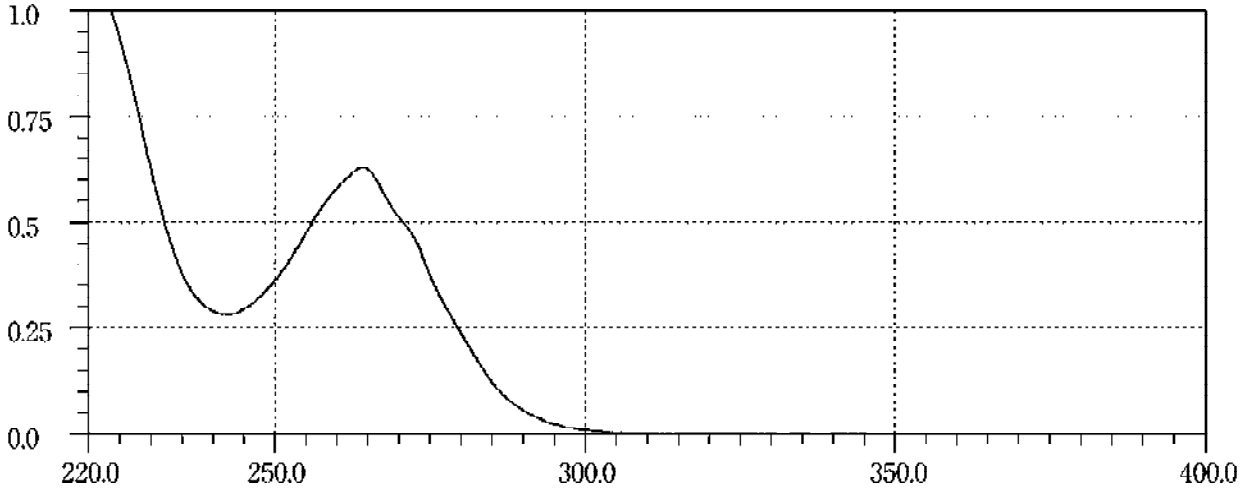
クロラムフェニコールパルミチン酸エステル



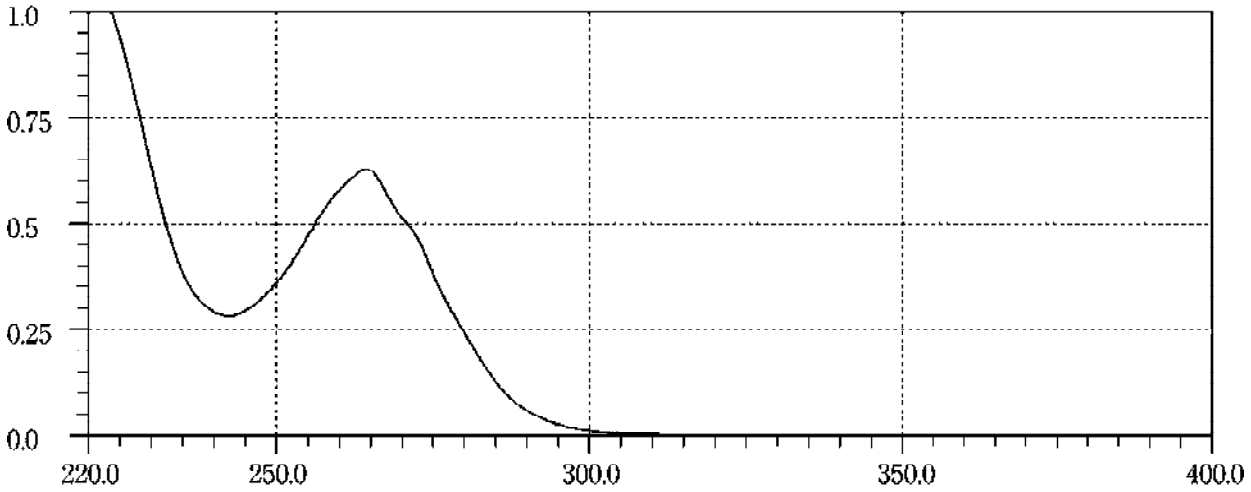
クロルジアゼポキシド



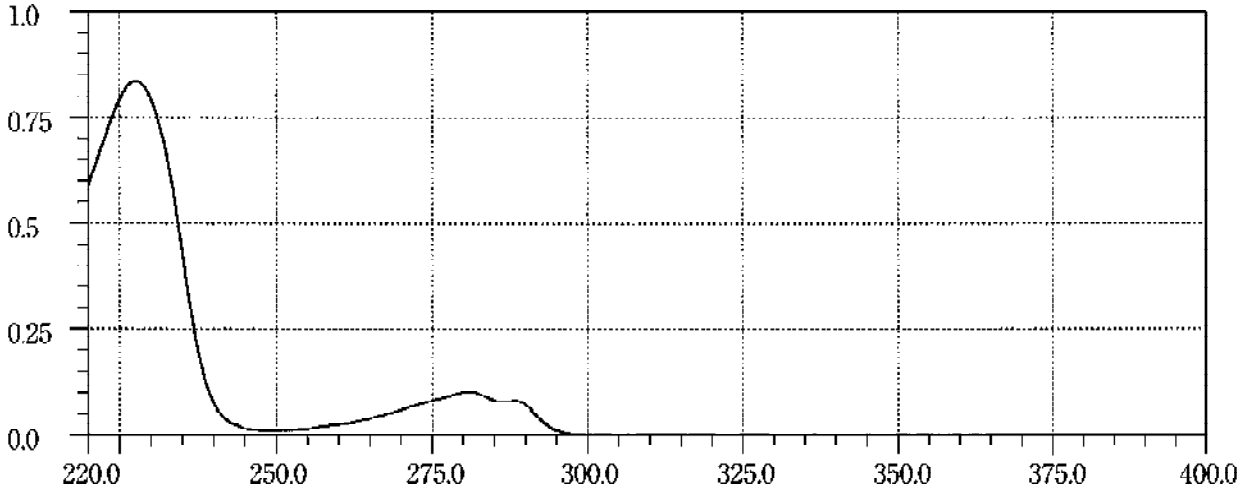
クロルフェニラミンマレイン酸塩



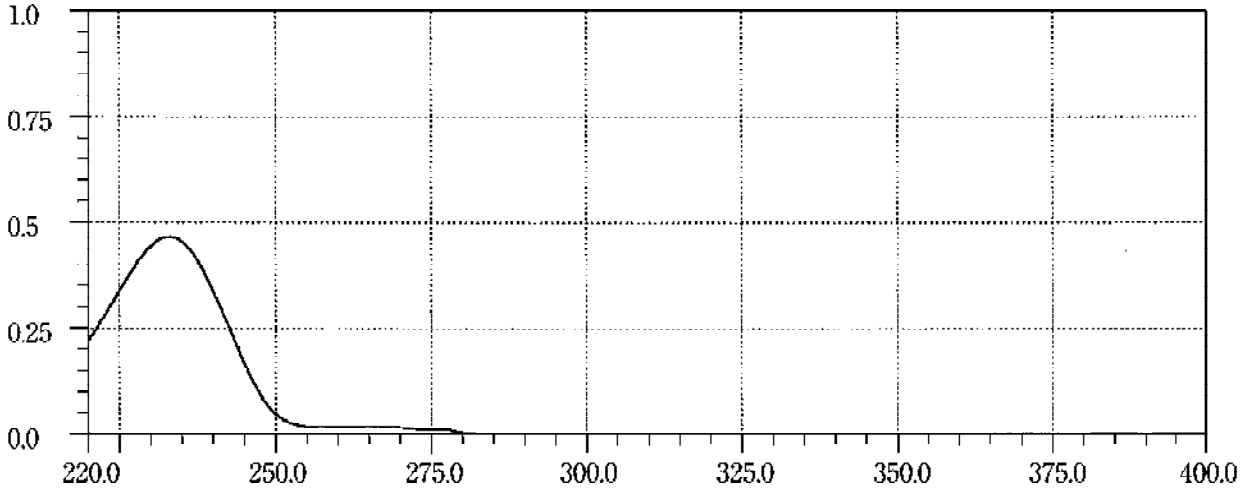
d−クロルフェニラミンマレイン酸塩



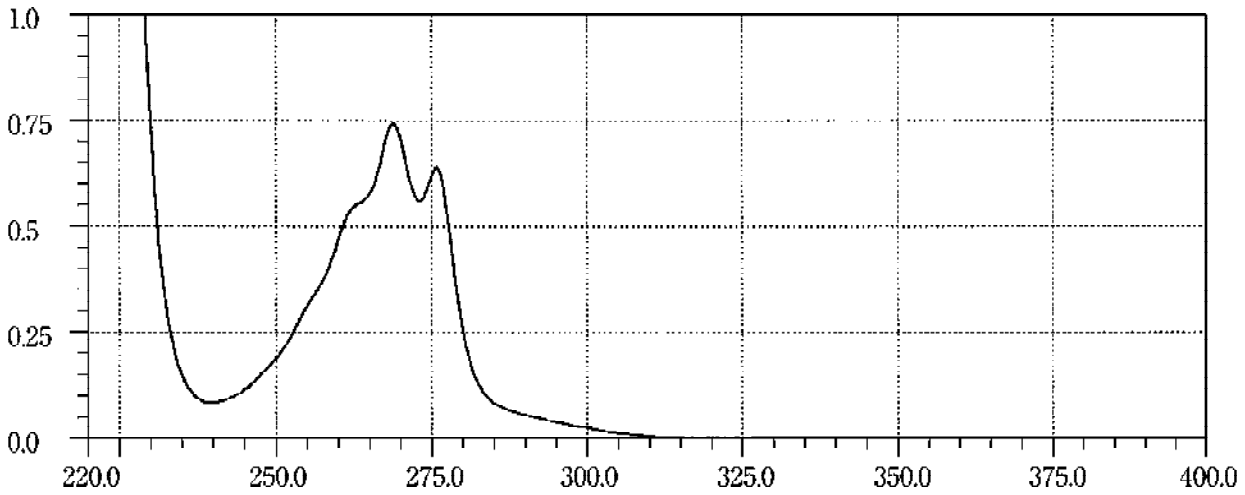
クロルフェネシンカルバミン酸エステル



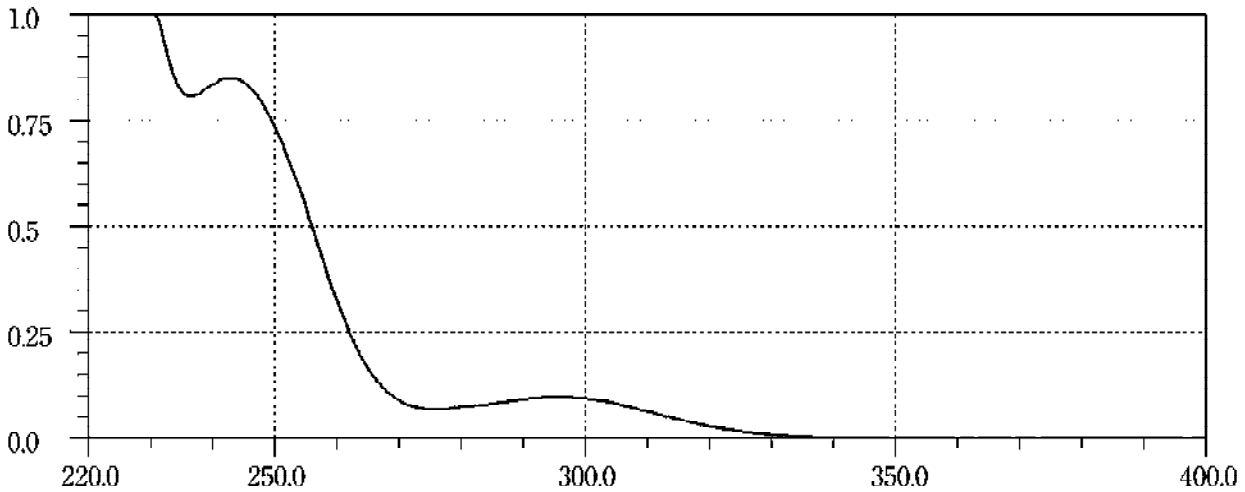
クロルプロパミド



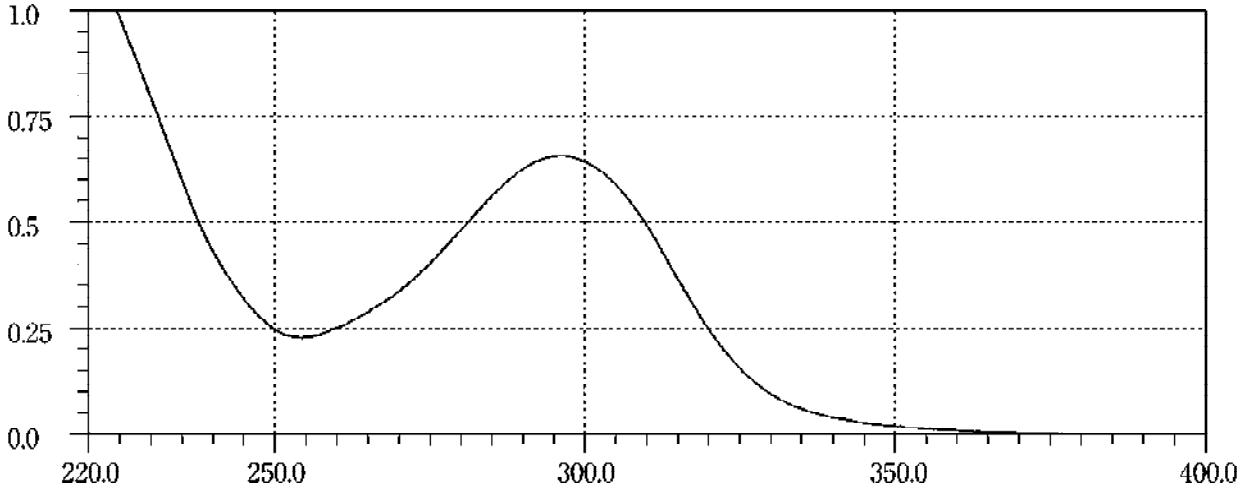
ケタミン塩酸塩



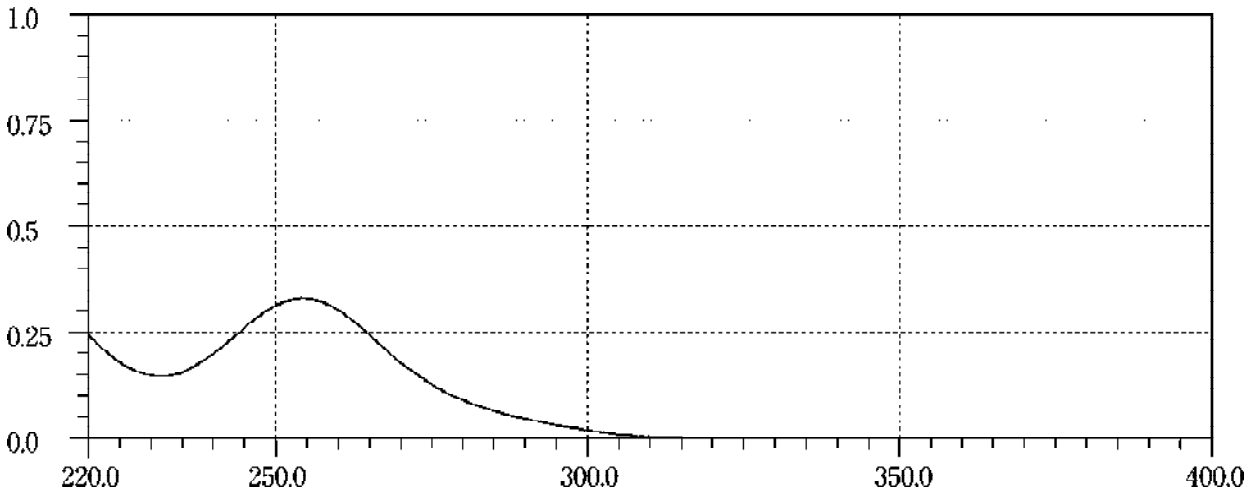
ケトコナゾール



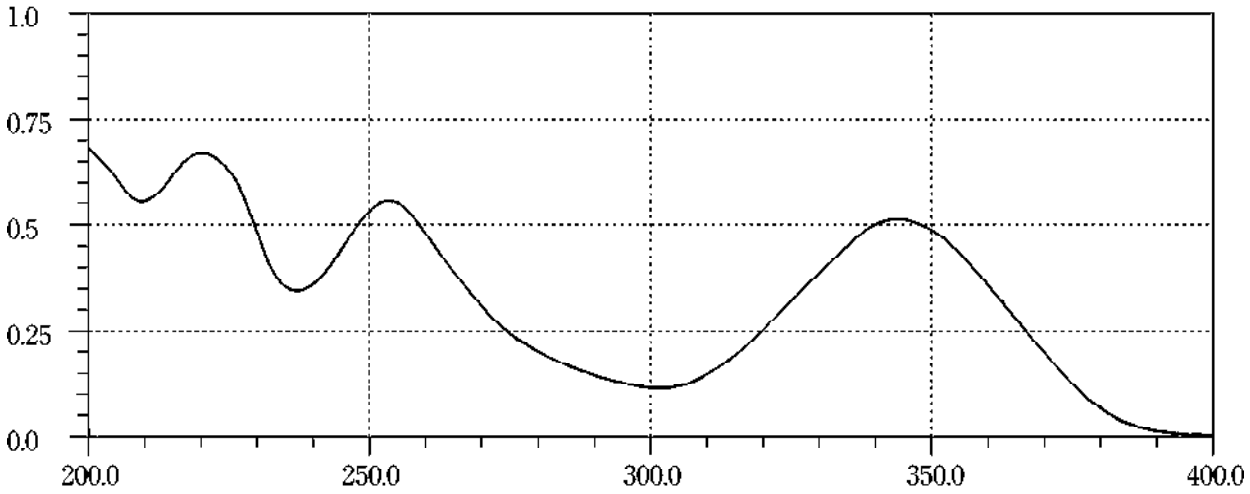
ケトチフェンフマル酸塩



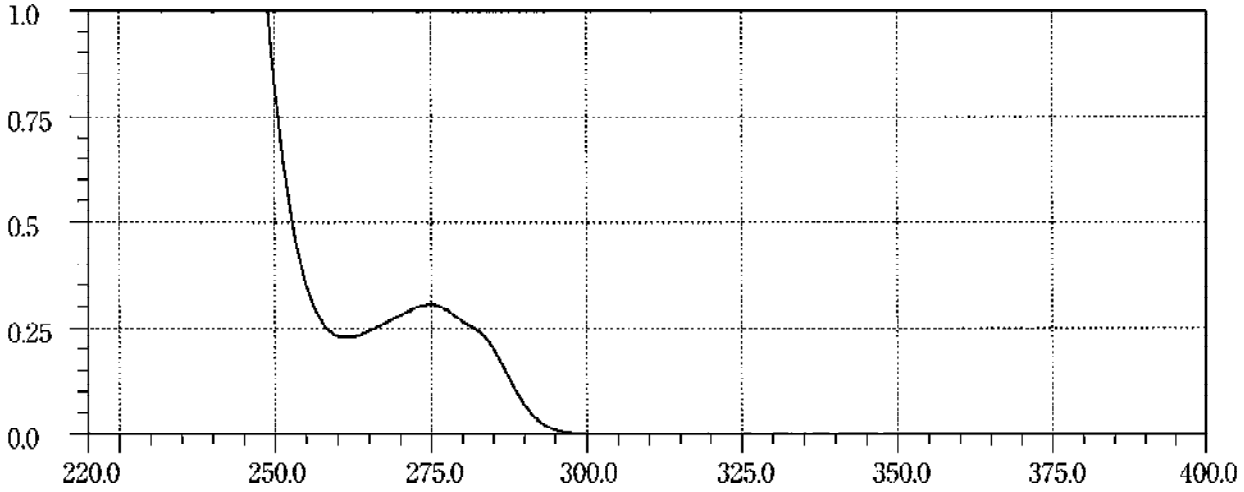
ケトプロフェン



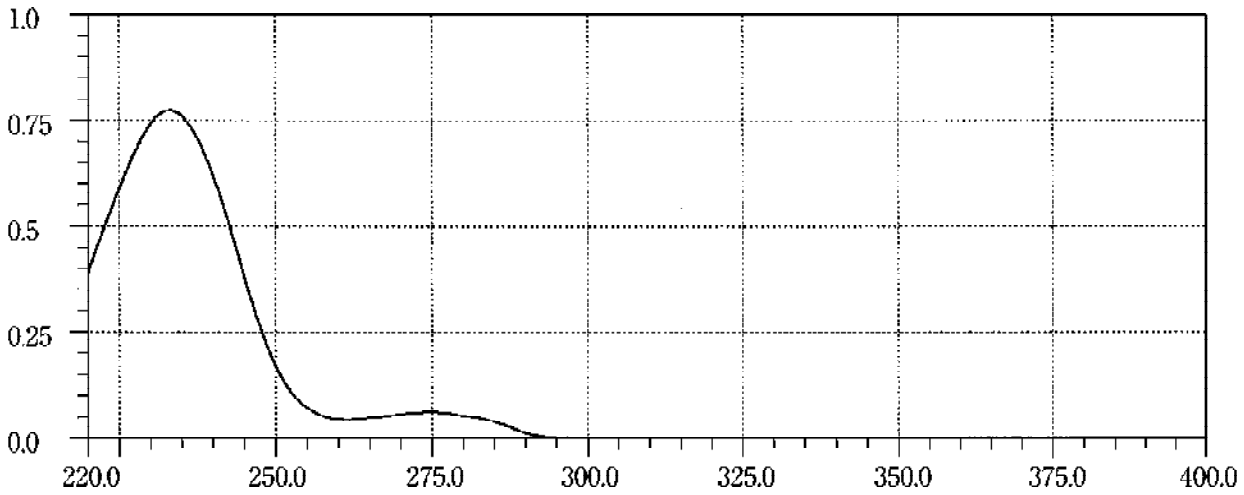
ゲフィチニブ



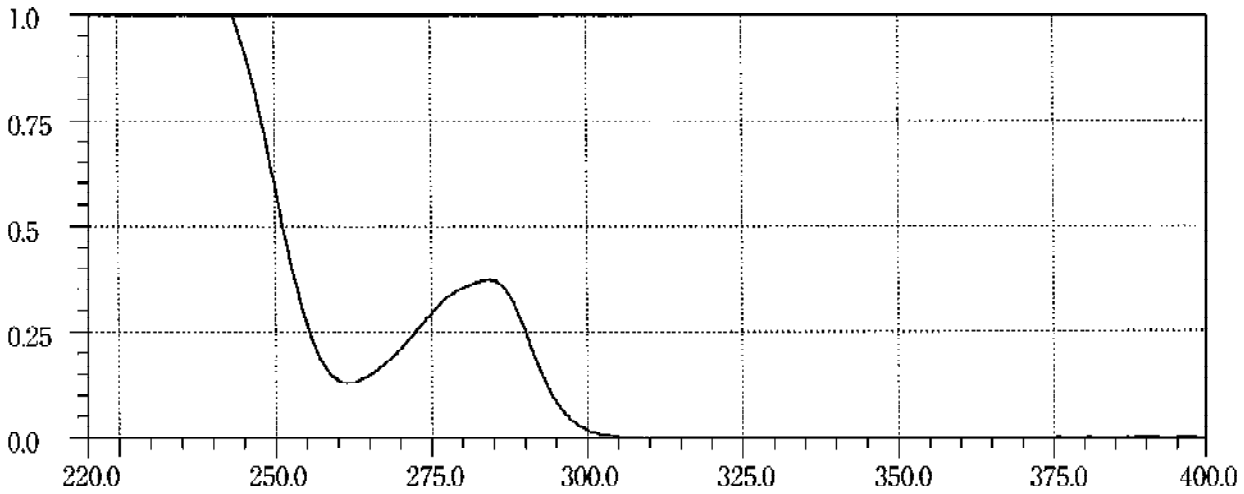
コカイン塩酸塩 1



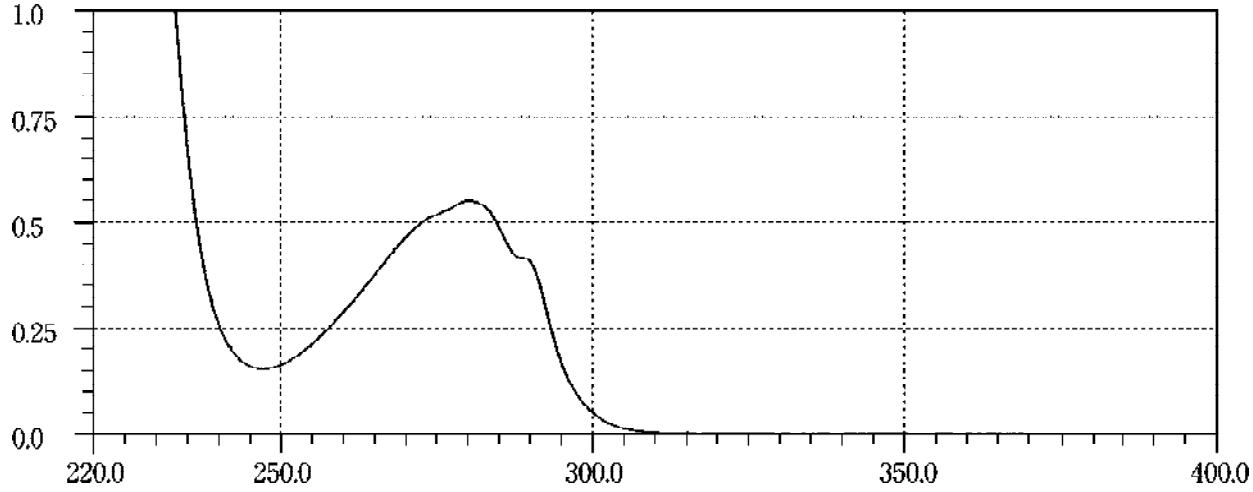
コカイン塩酸塩 2



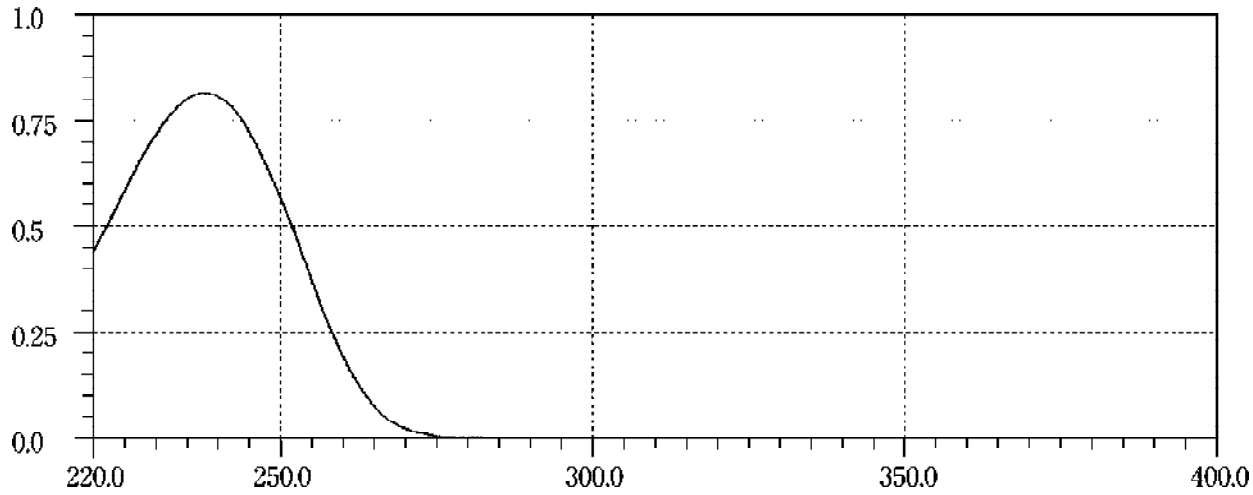
コデインリン酸塩水和物



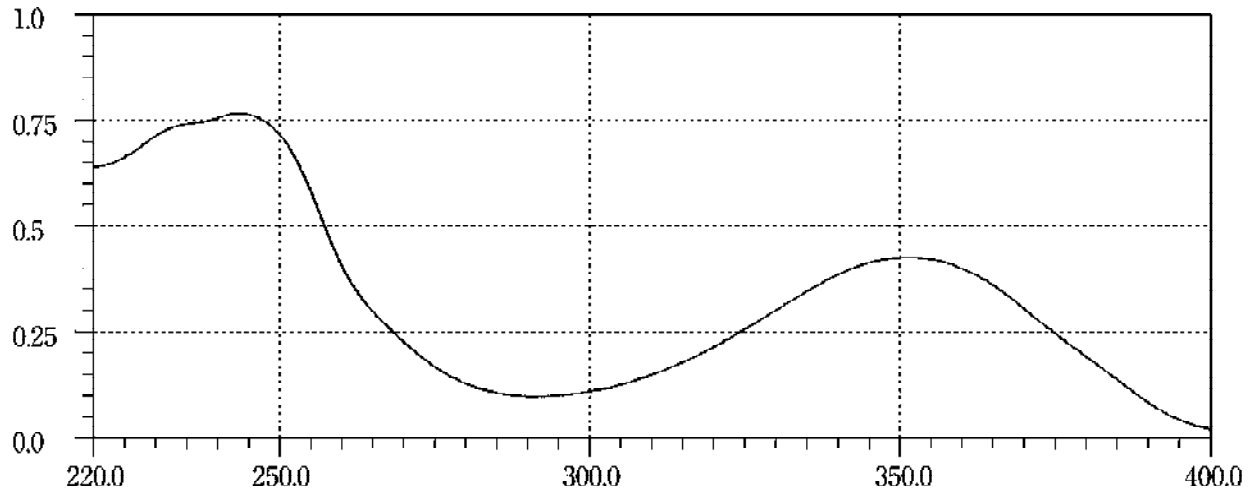
ゴナドレリン酢酸塩



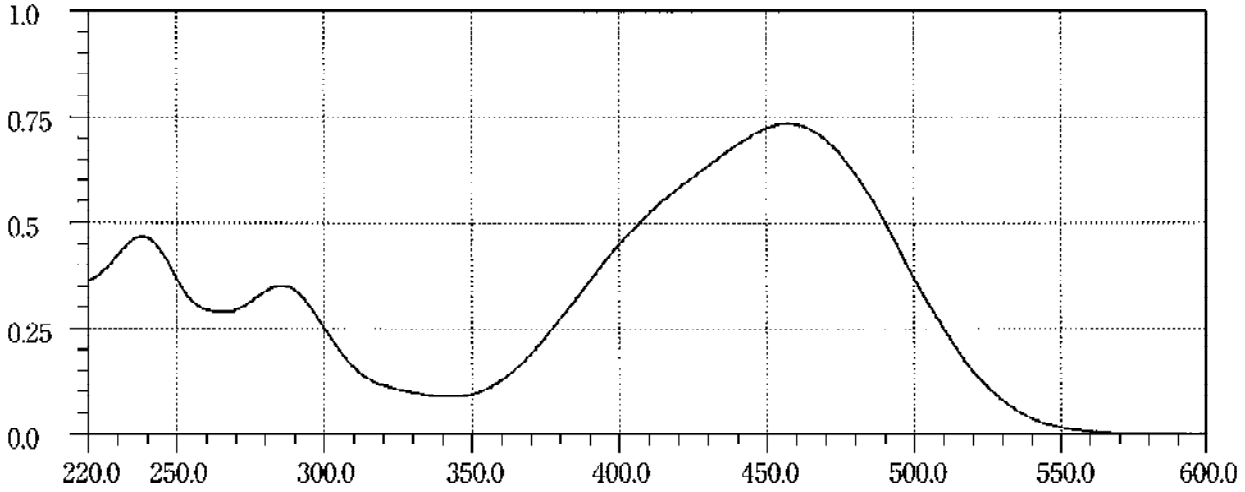
コルチゾン酢酸エステル



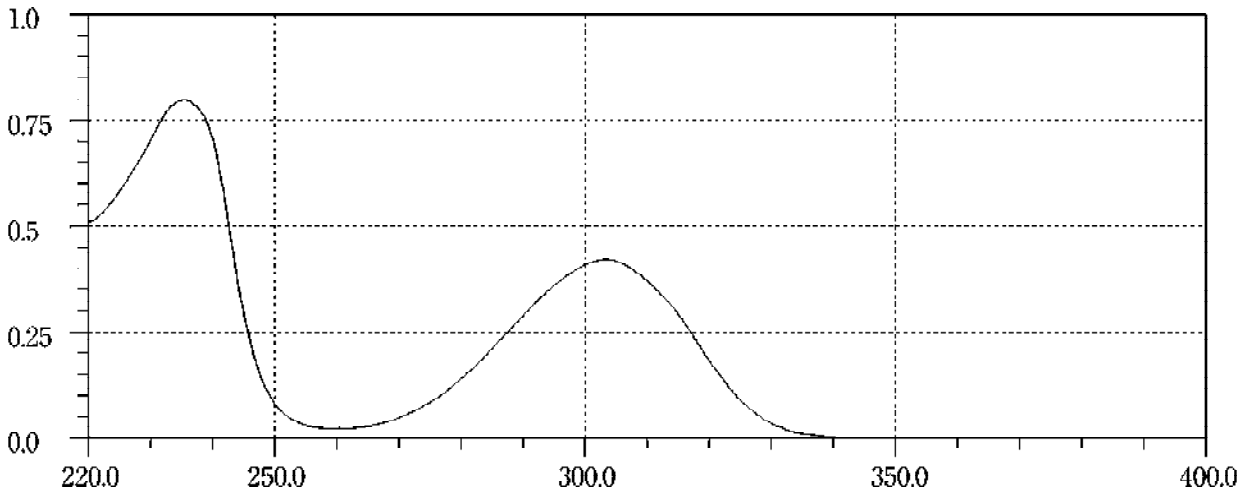
コルヒチン



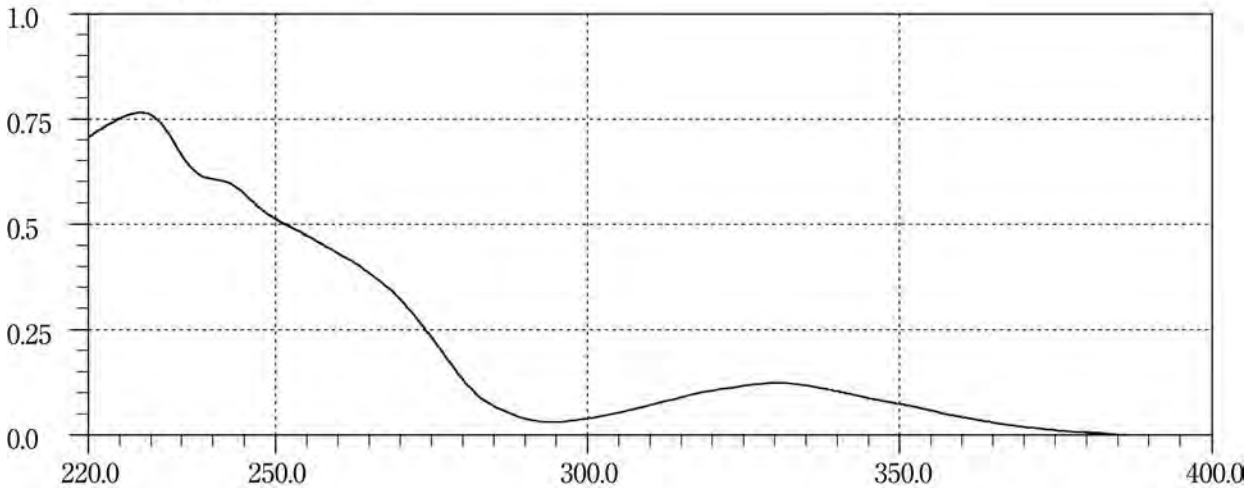
サラゾスルファピリジン



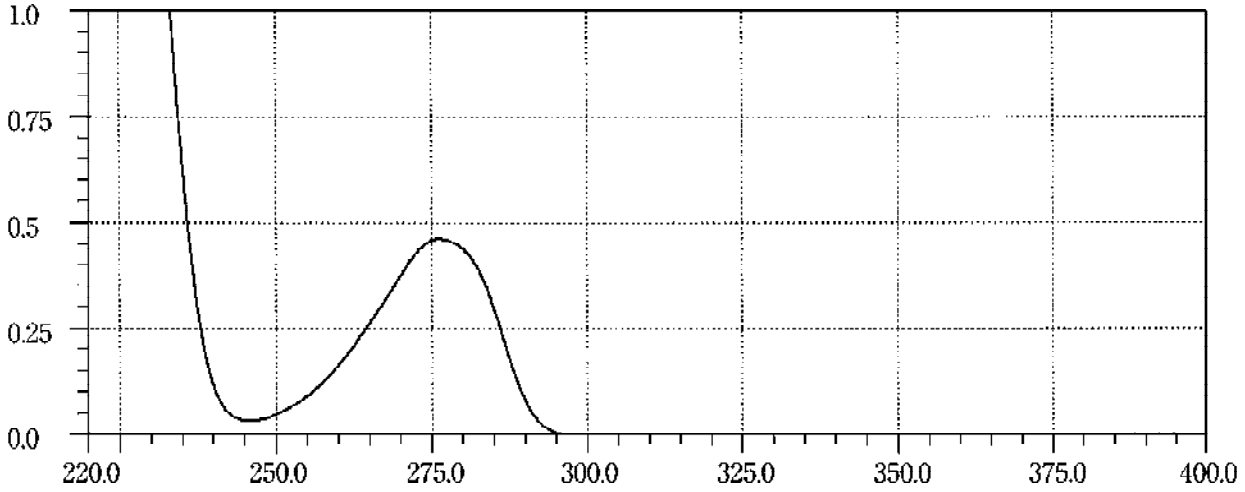
サリチル酸



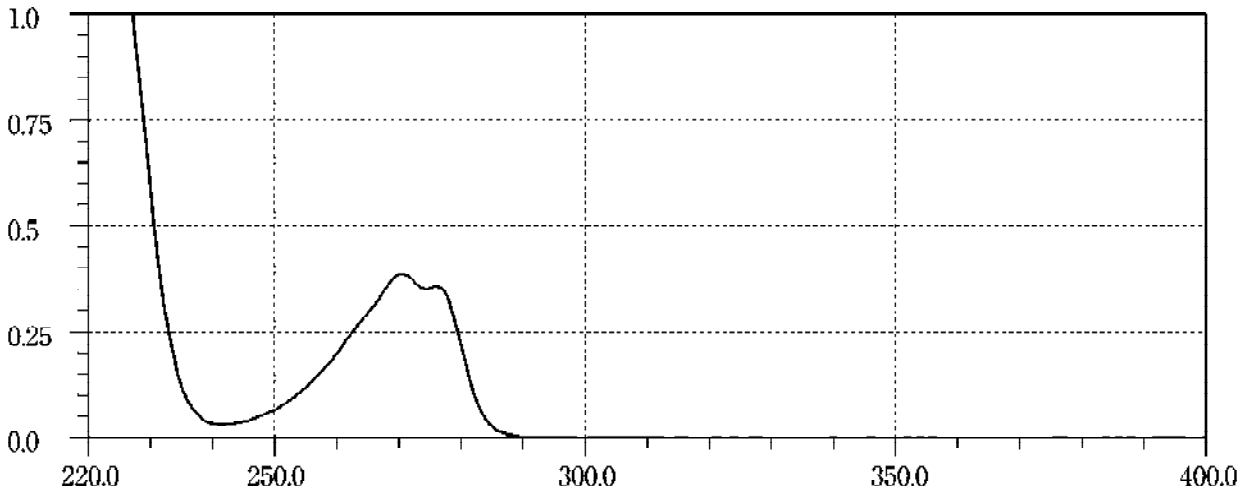
ザルトプロフェン



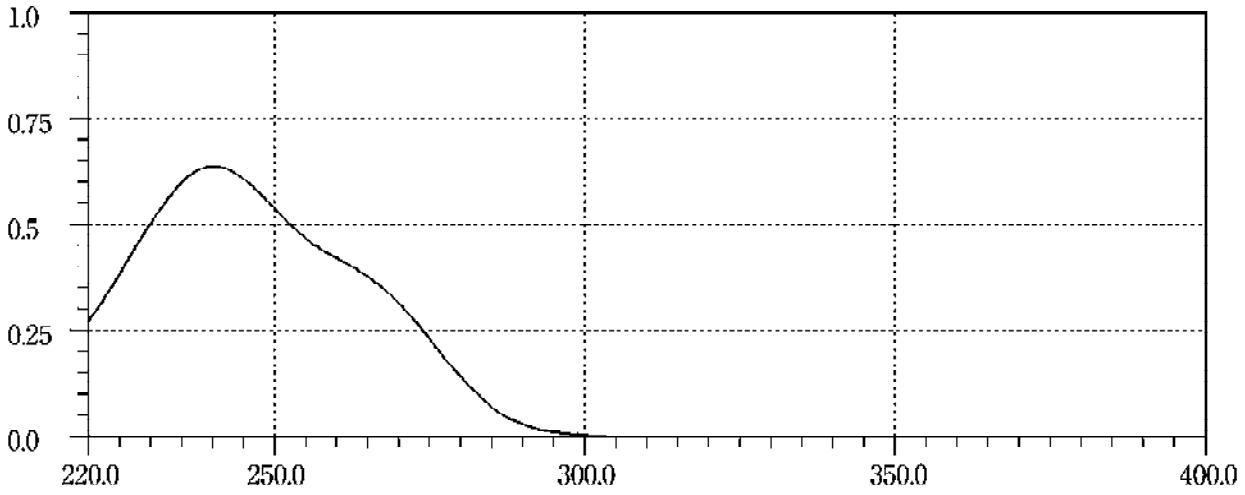
サルブタモール硫酸塩



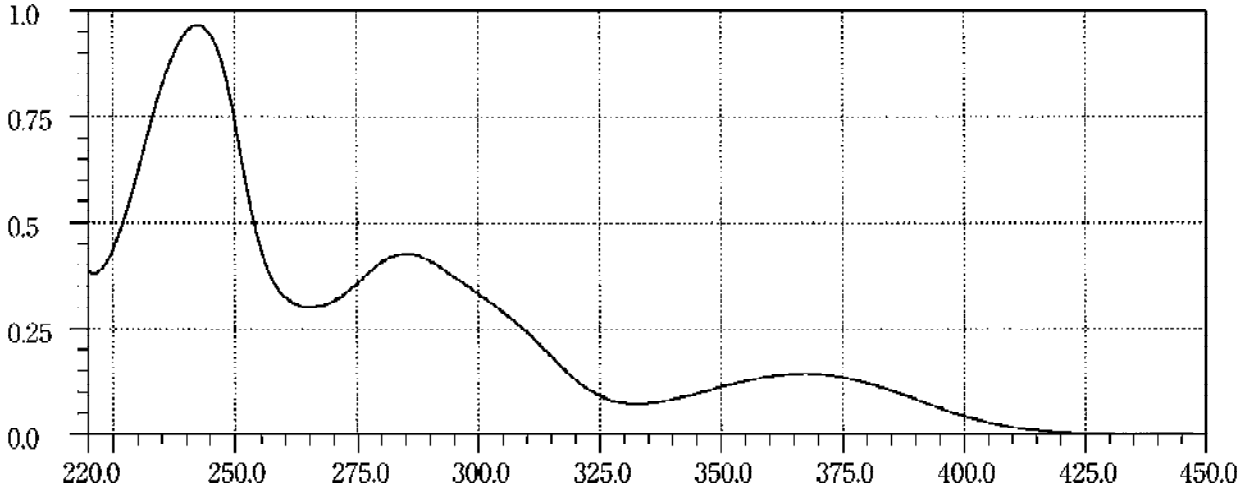
サルポグレラート塩酸塩



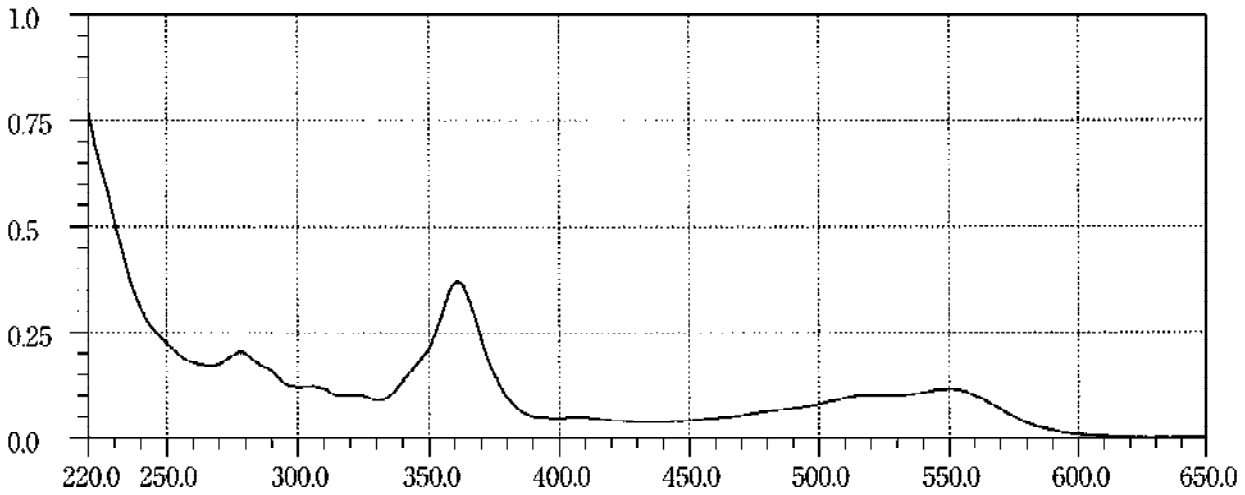
サントニン



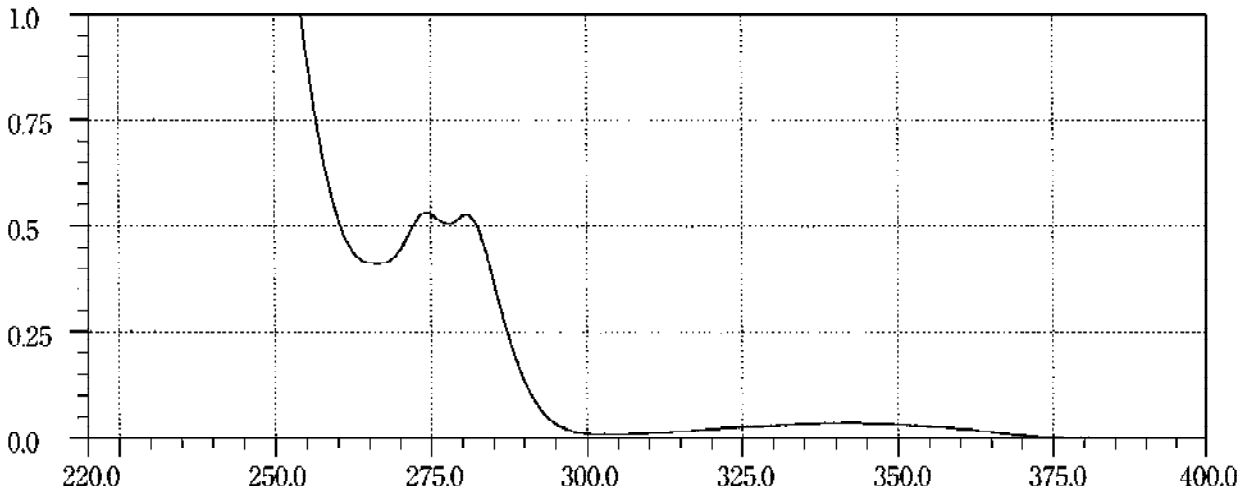
ジアゼパム



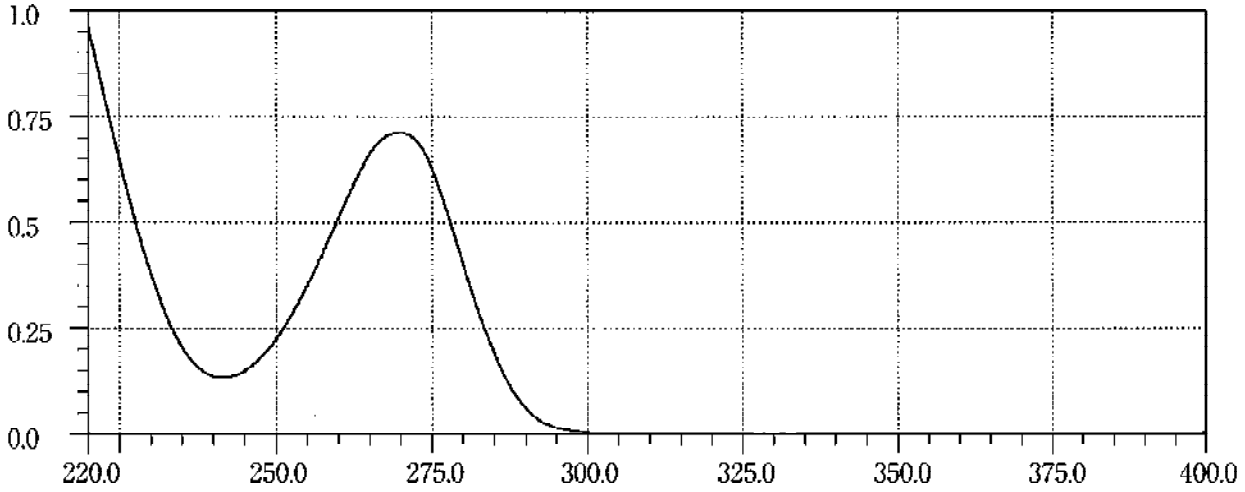
シアノコバラミン



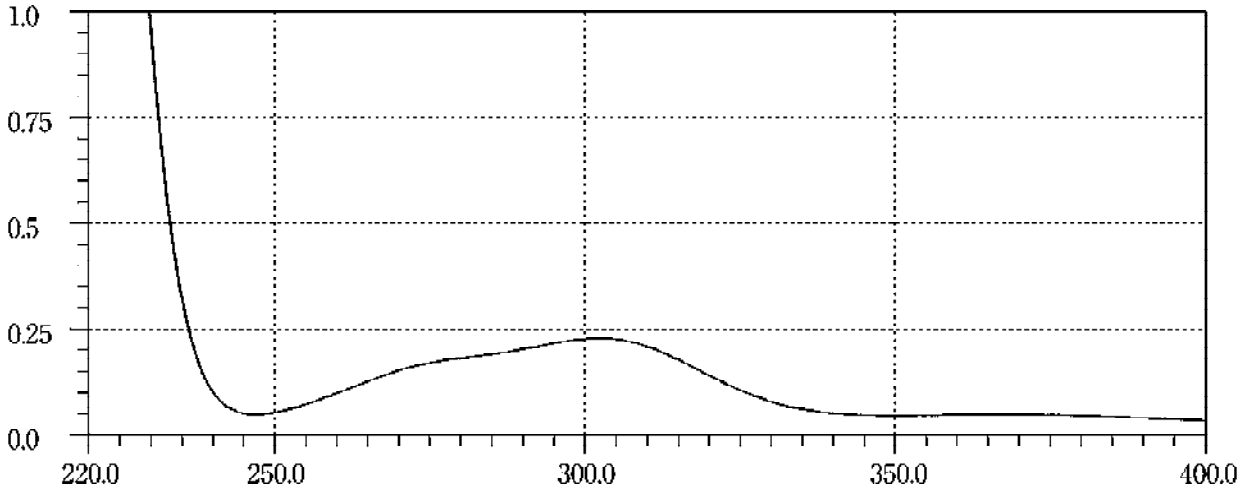
ジクロキサシリンナトリウム水和物



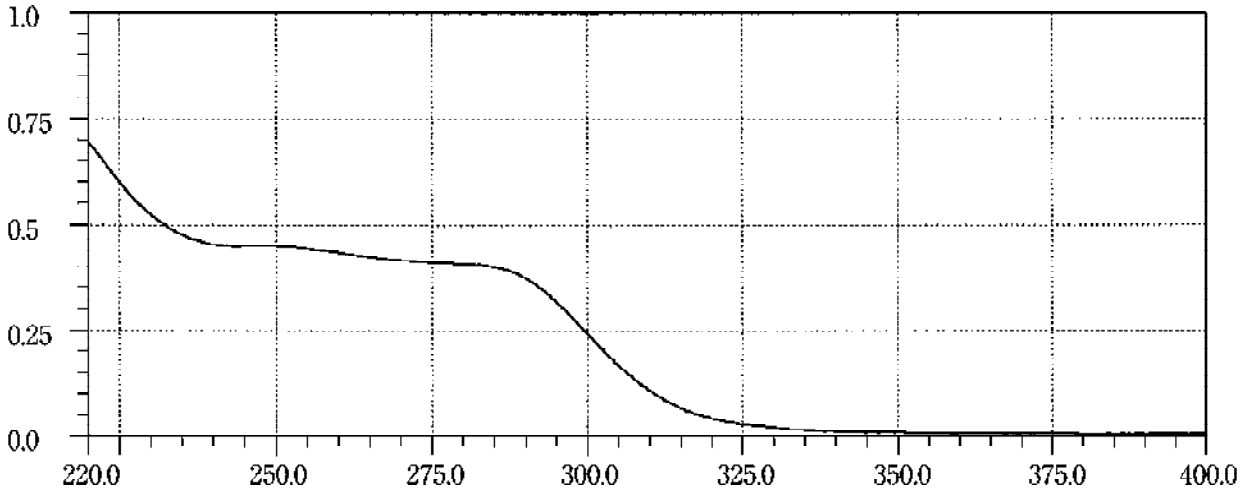
ジスチグミン臭化物



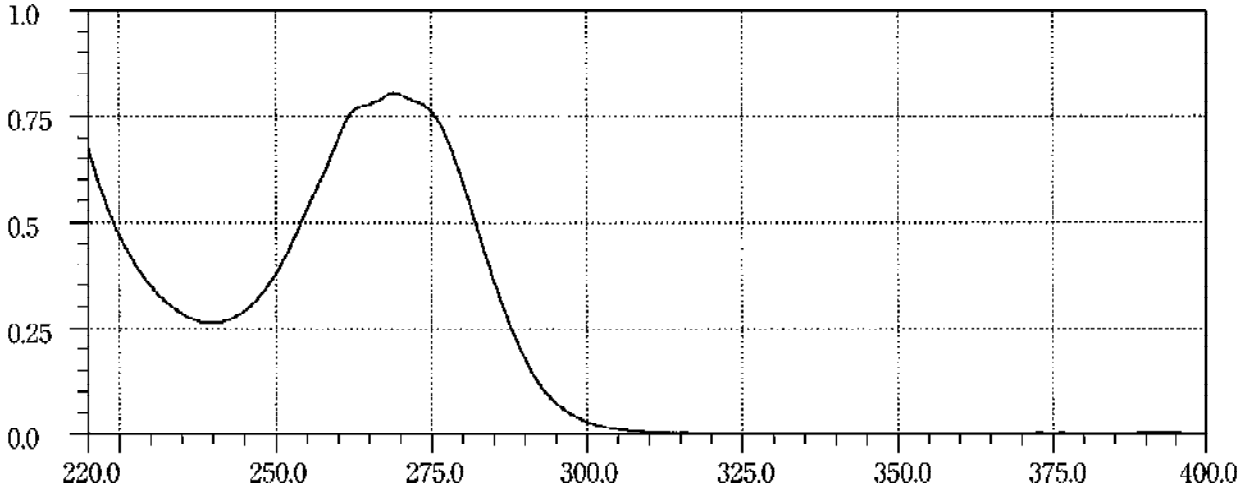
シスプラチン



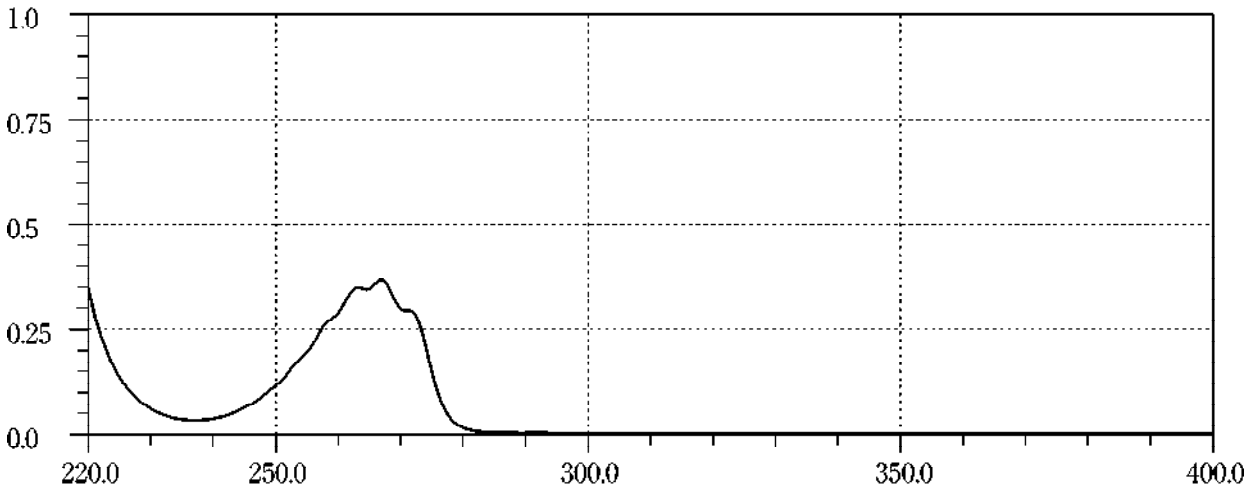
ジスルフィラム



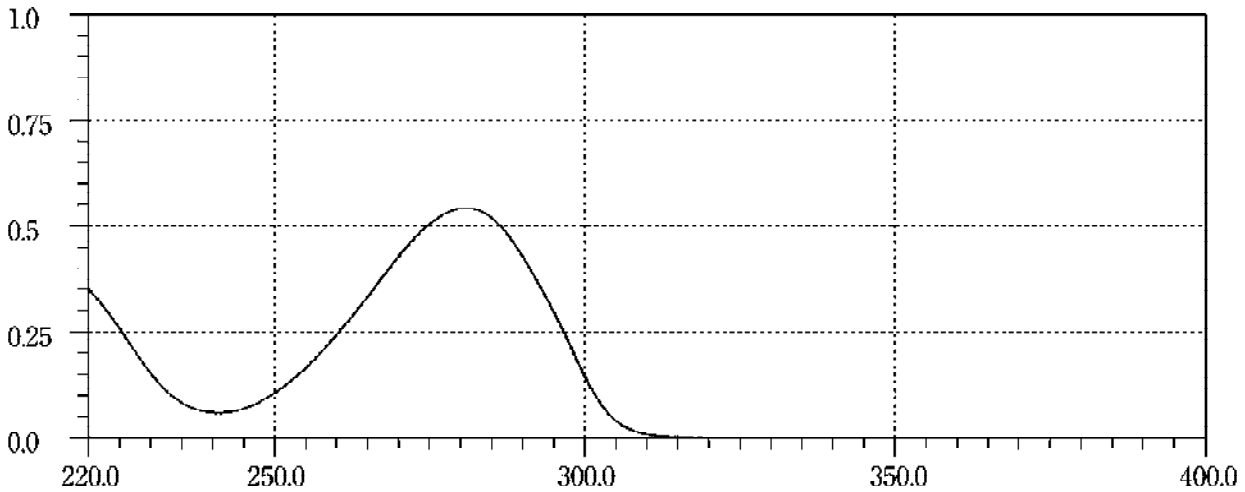
ジソピラミド



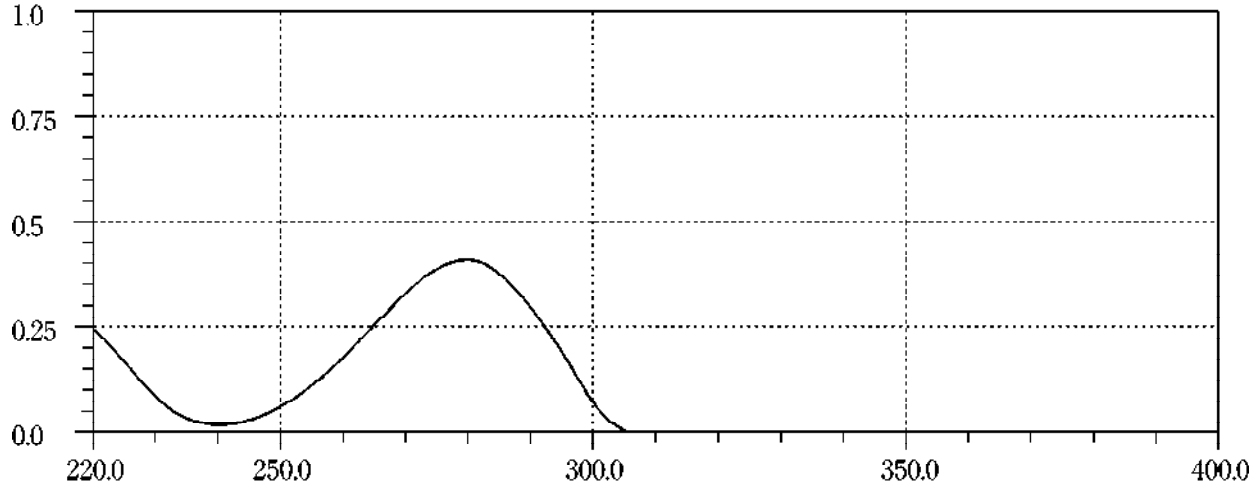
シタグリプチンリン酸塩水和物



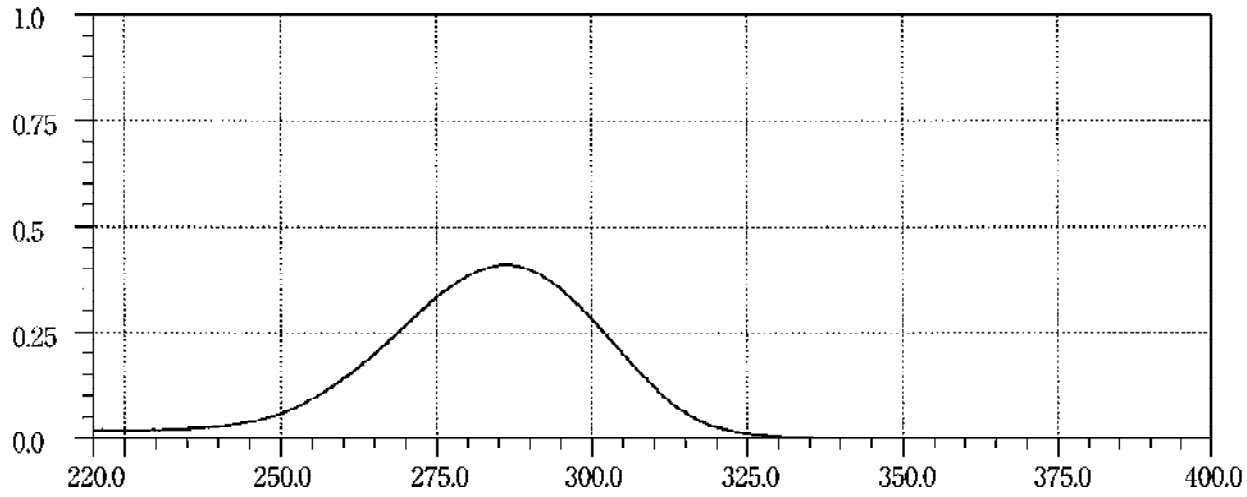
シタラビン



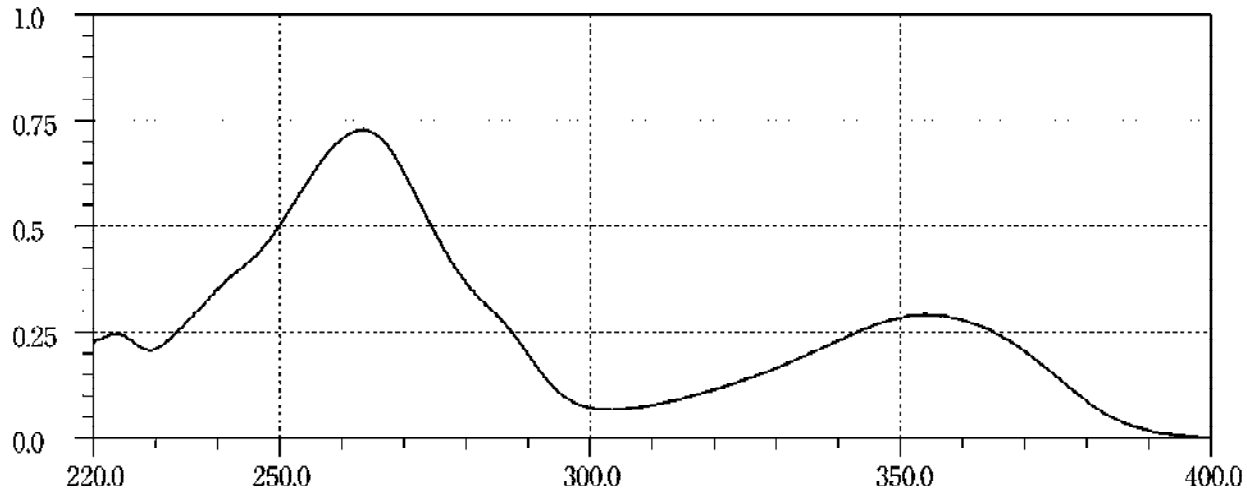
シチコリン



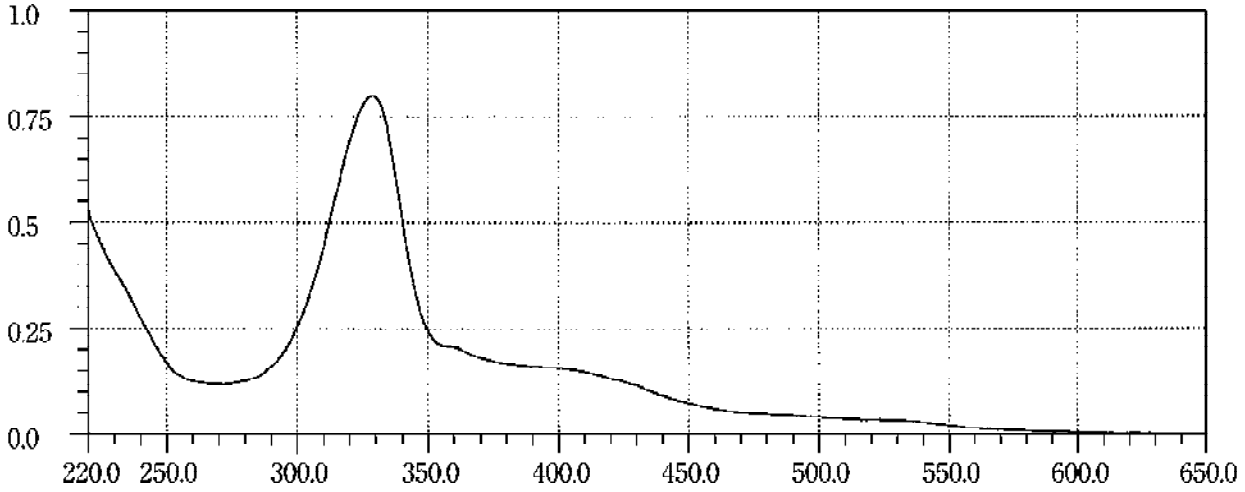
ジドロゲステロン



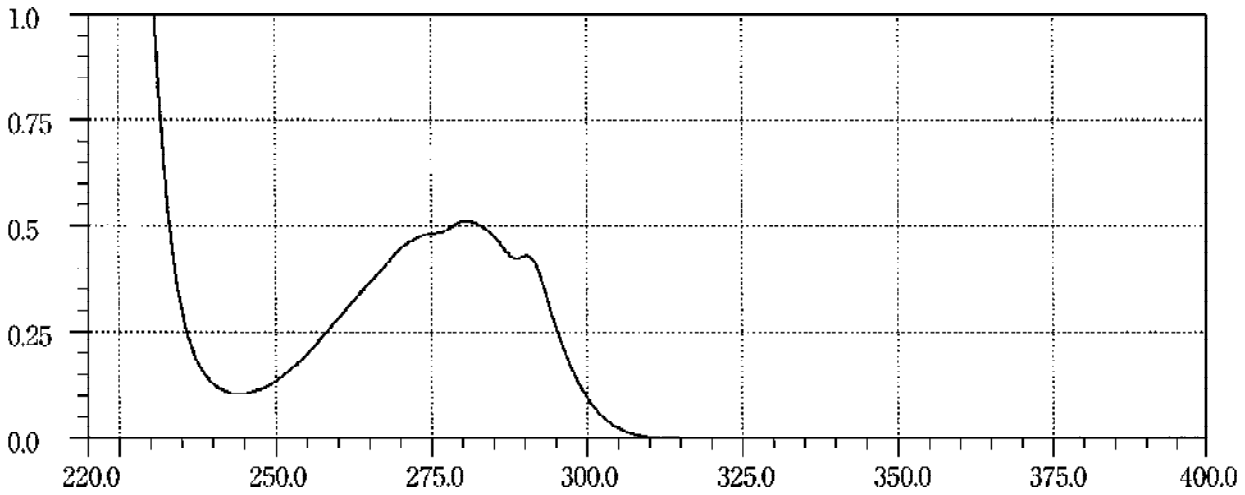
シノキサシン



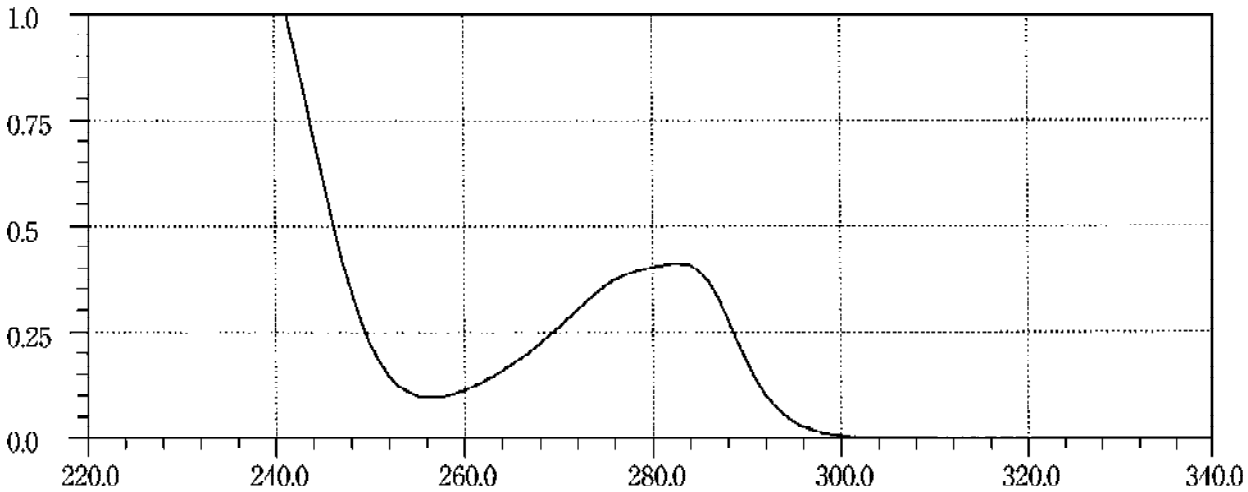
ジノプロスト



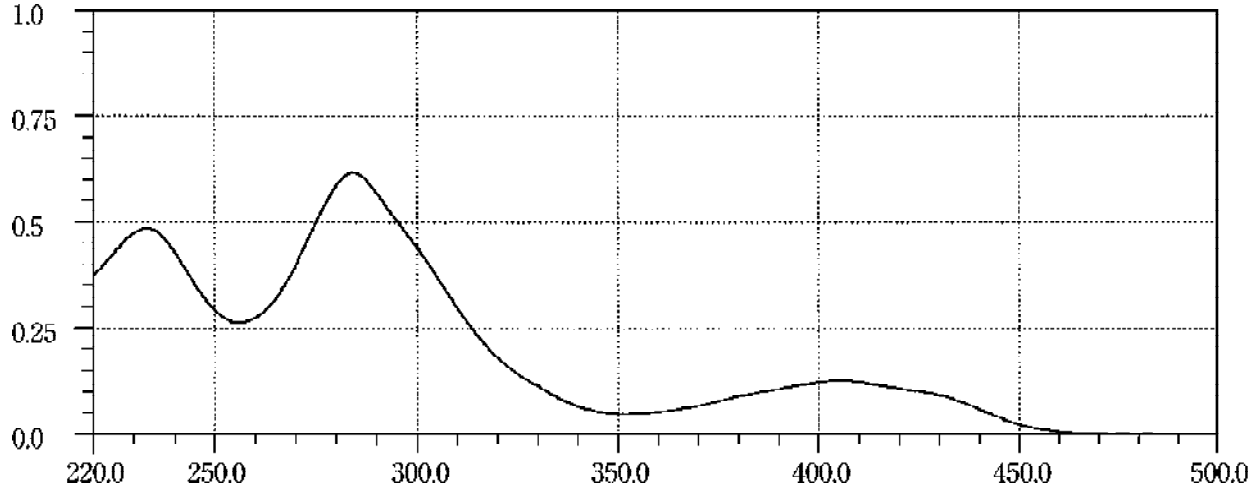
ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩



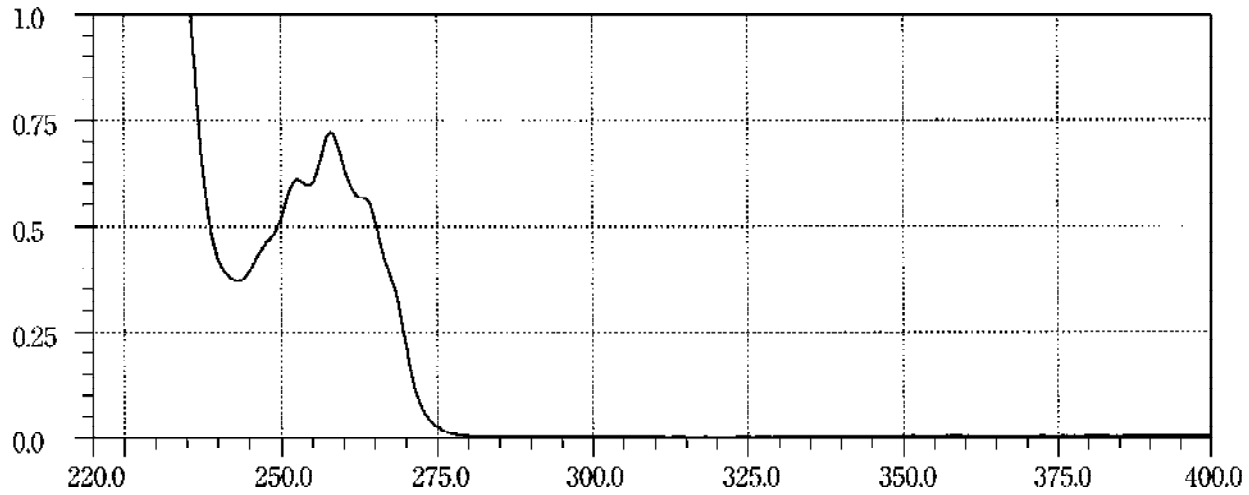
ジヒドロコデインリン酸塩



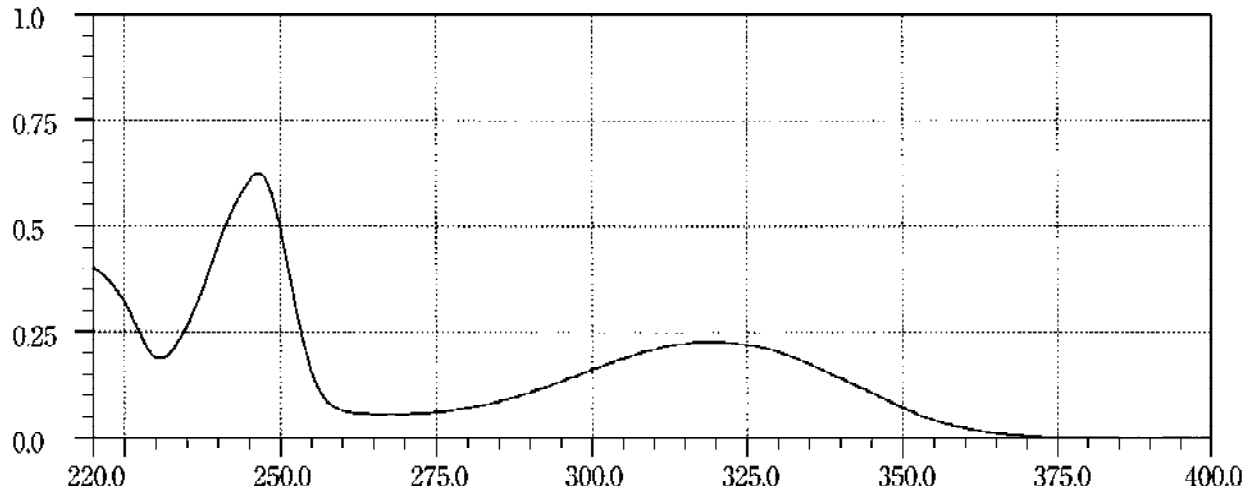
ジピリダモール



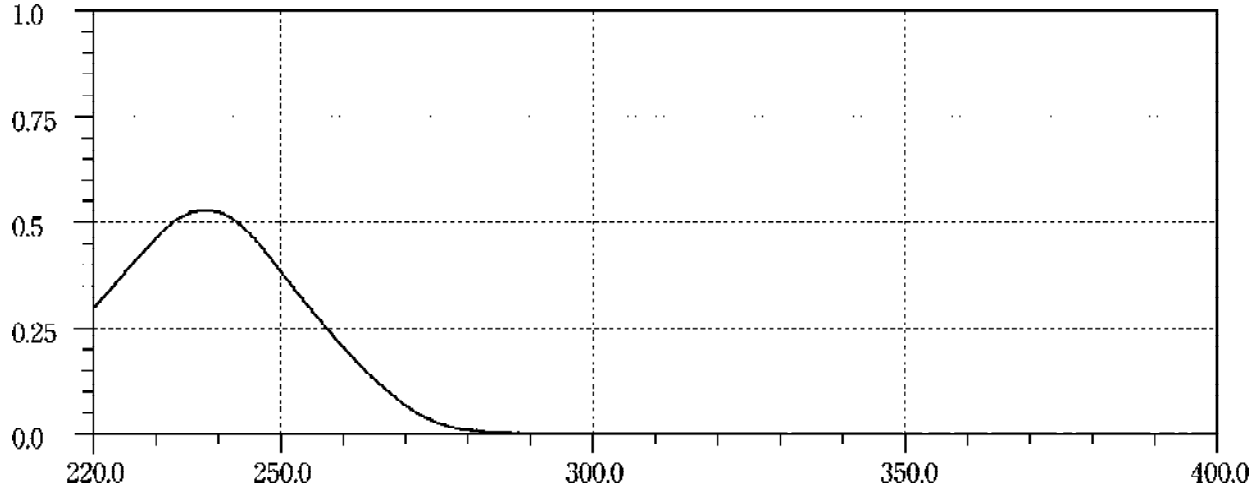
ジフェンヒドラミン塩酸塩



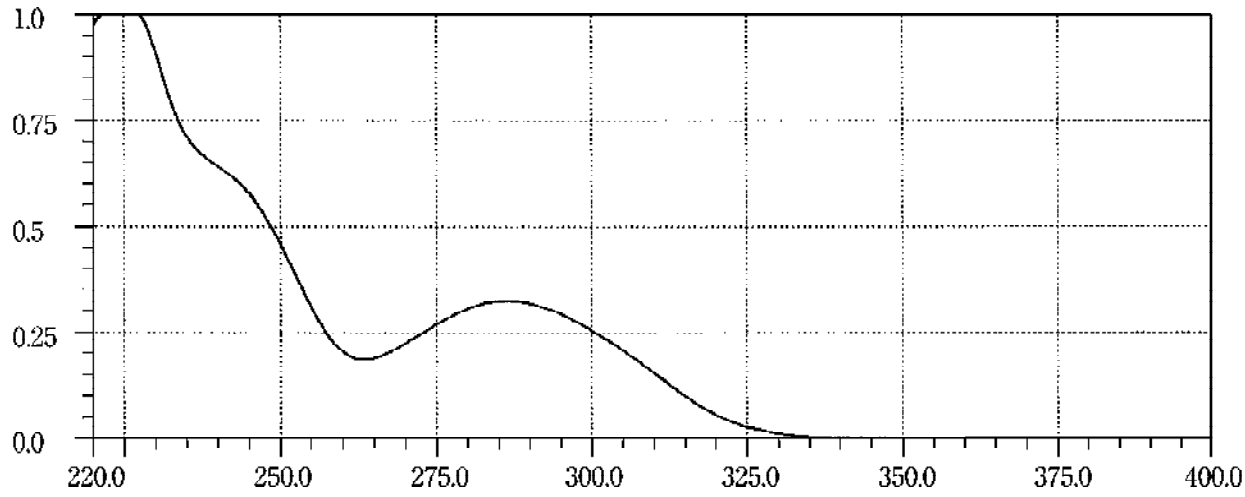
ジブカイン塩酸塩



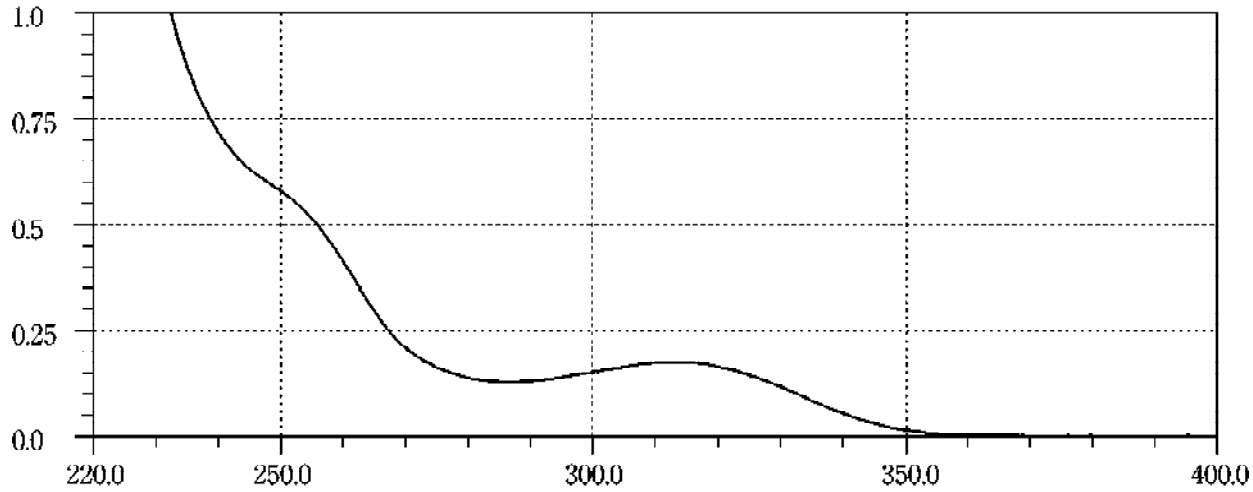
ジフルコルトロン吉草酸エステル



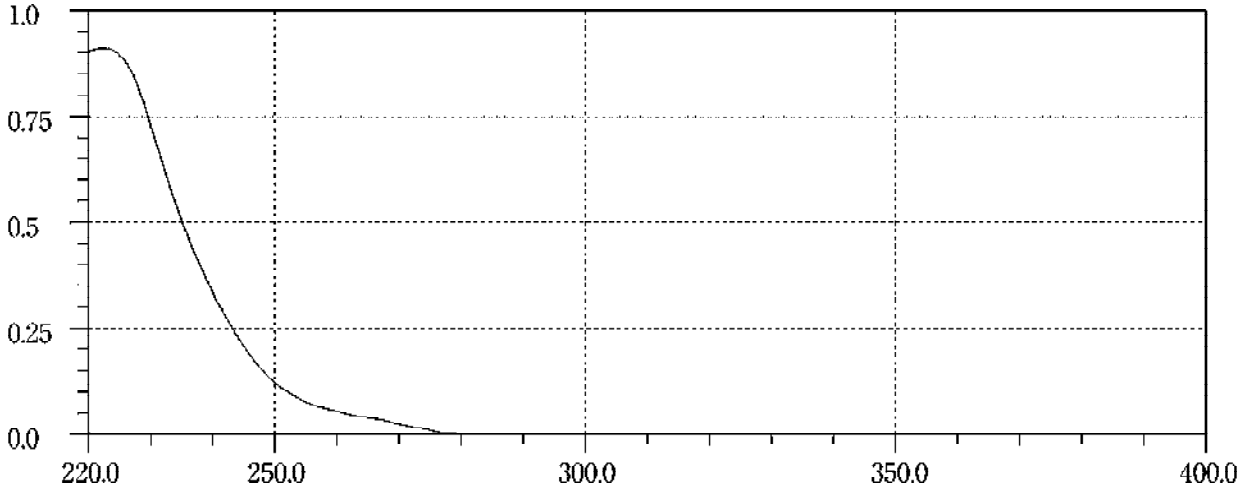
シプロヘプタジン塩酸塩水和物



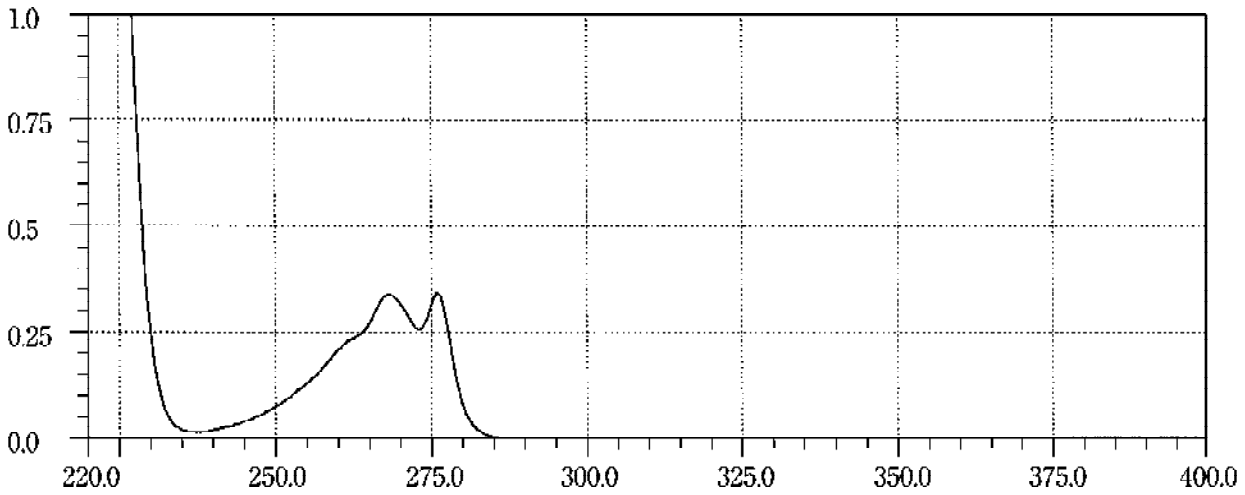
シベレスタットナトリウム水和物



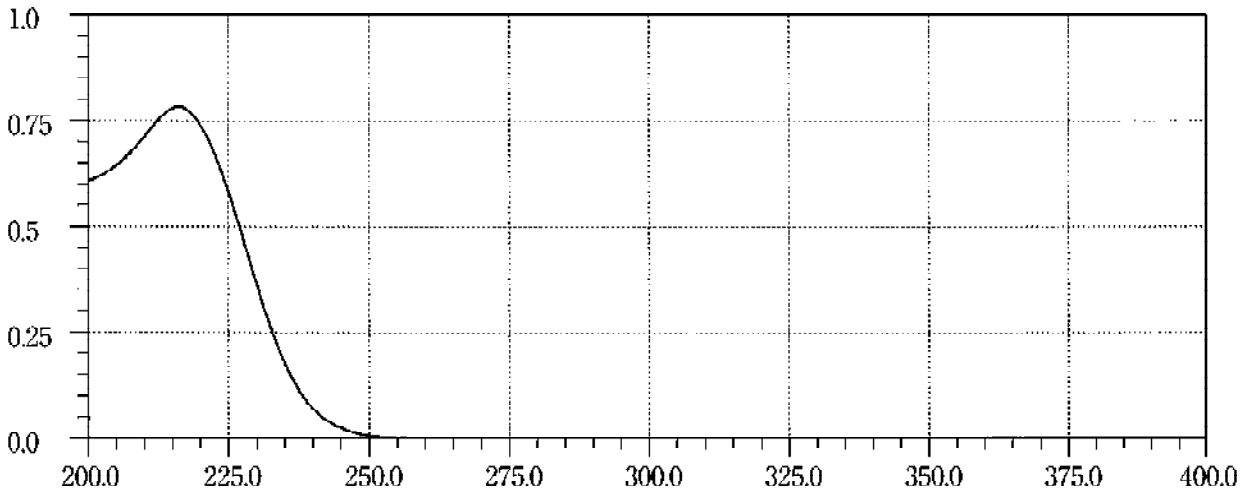
シベンゾリンコハク酸塩



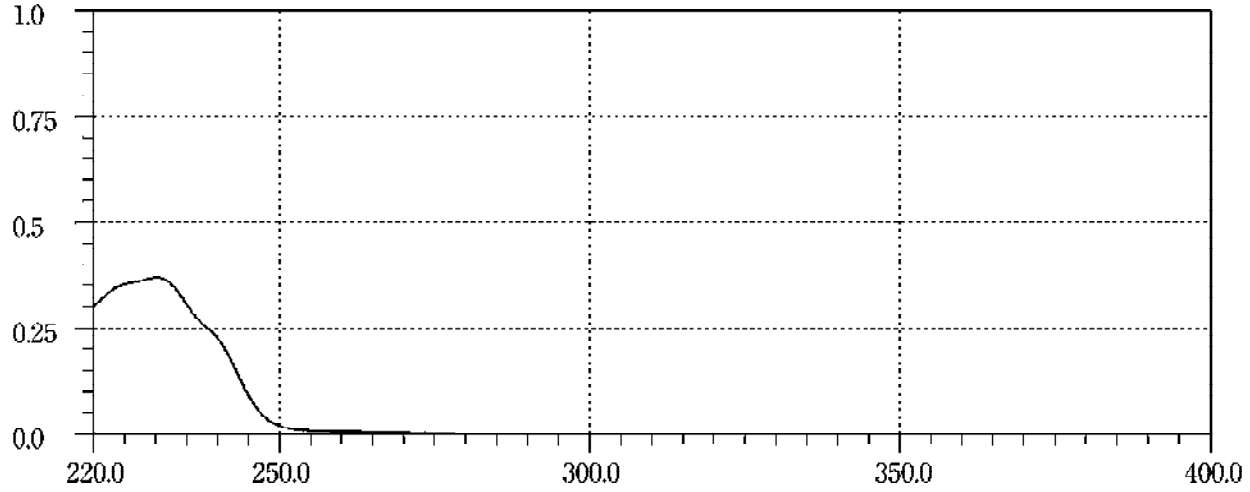
ジメモルファンリン酸塩



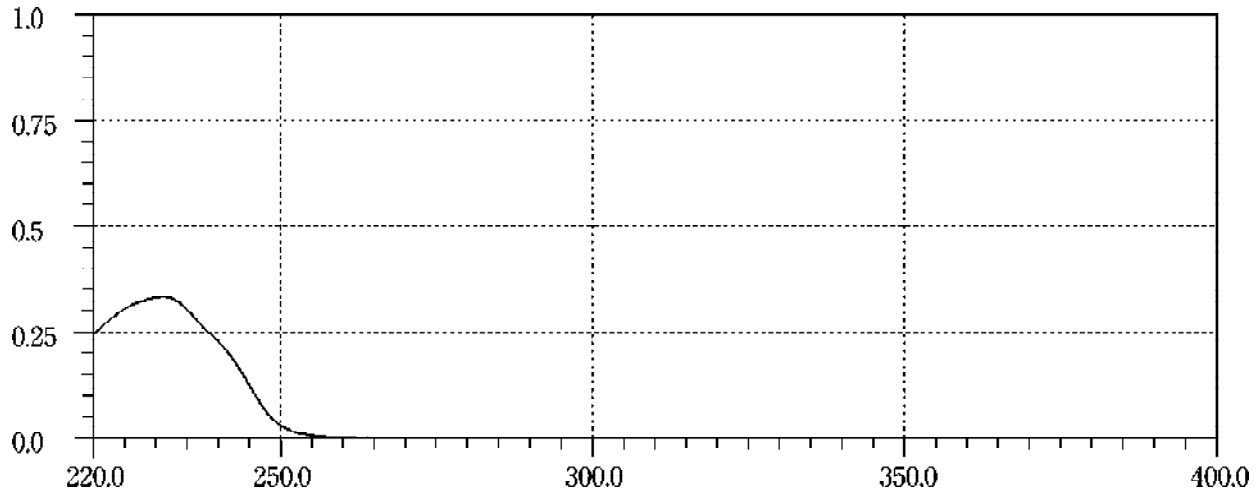
ジモルホラミン



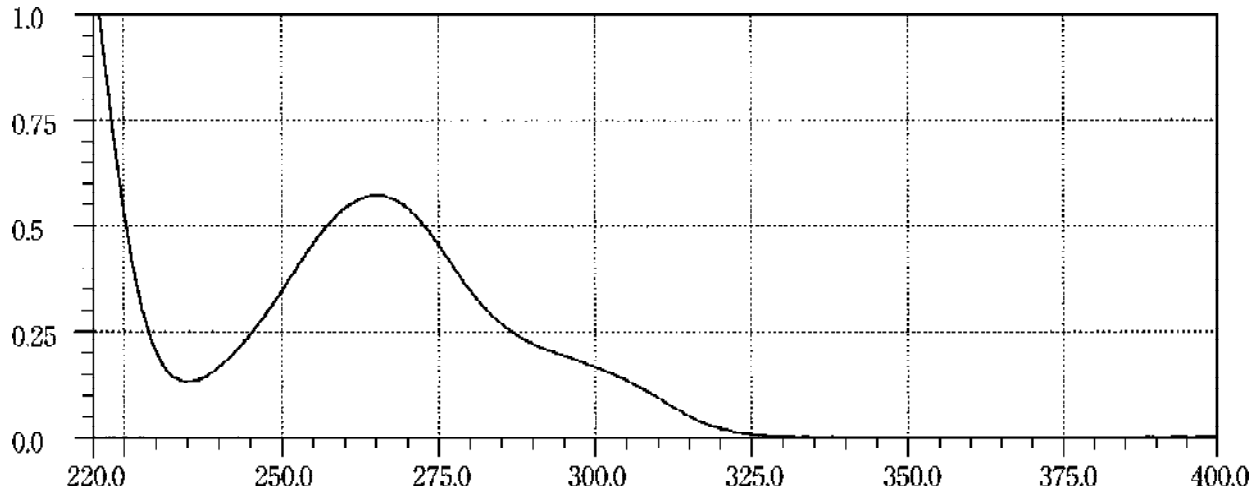
ジョサマイシン



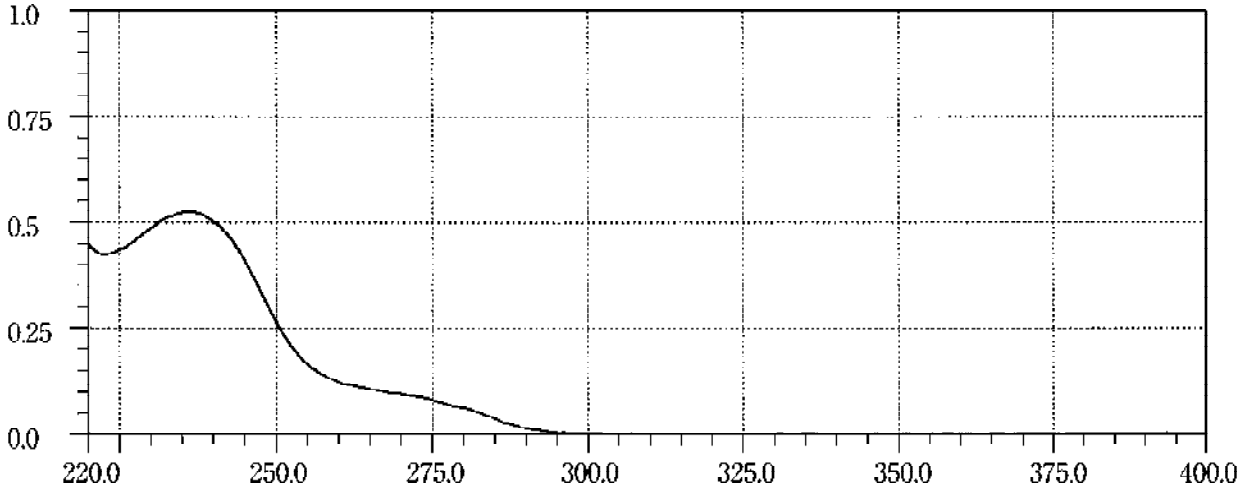
ジョサマイシンプロピオン酸エステル



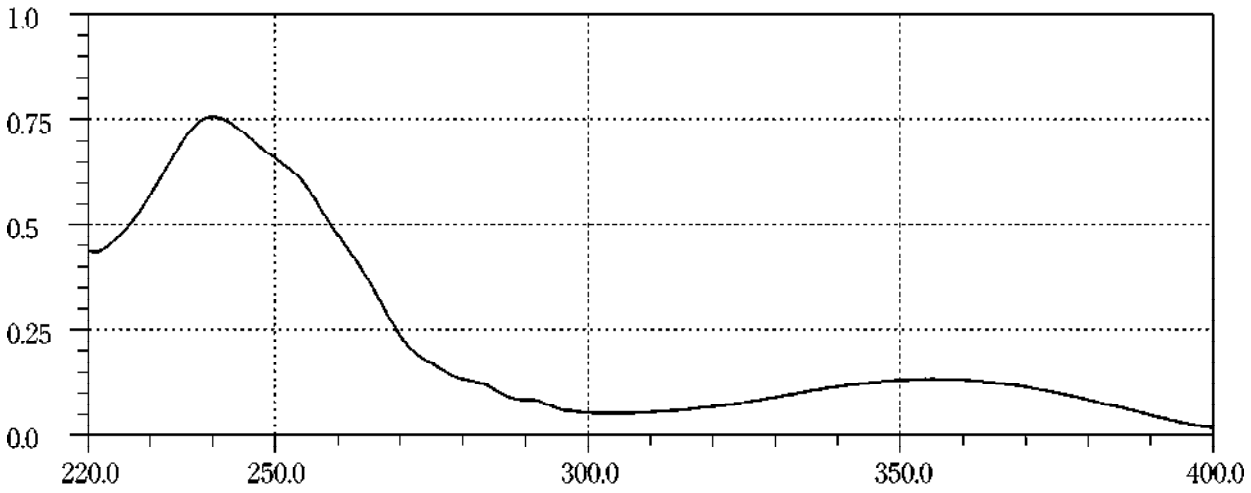
ジラゼプ塩酸塩水和物



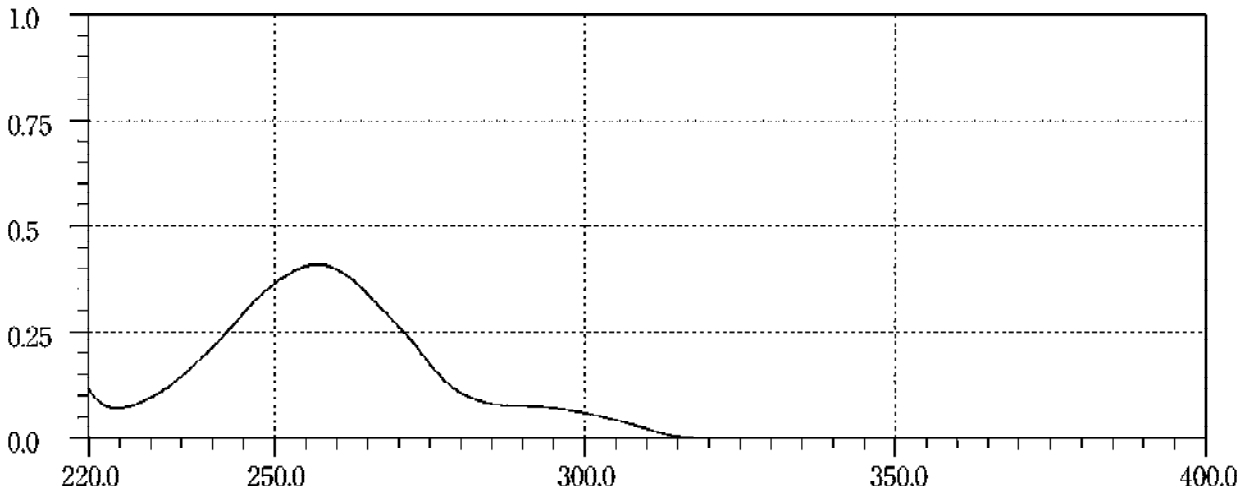
ジルチアゼム塩酸塩



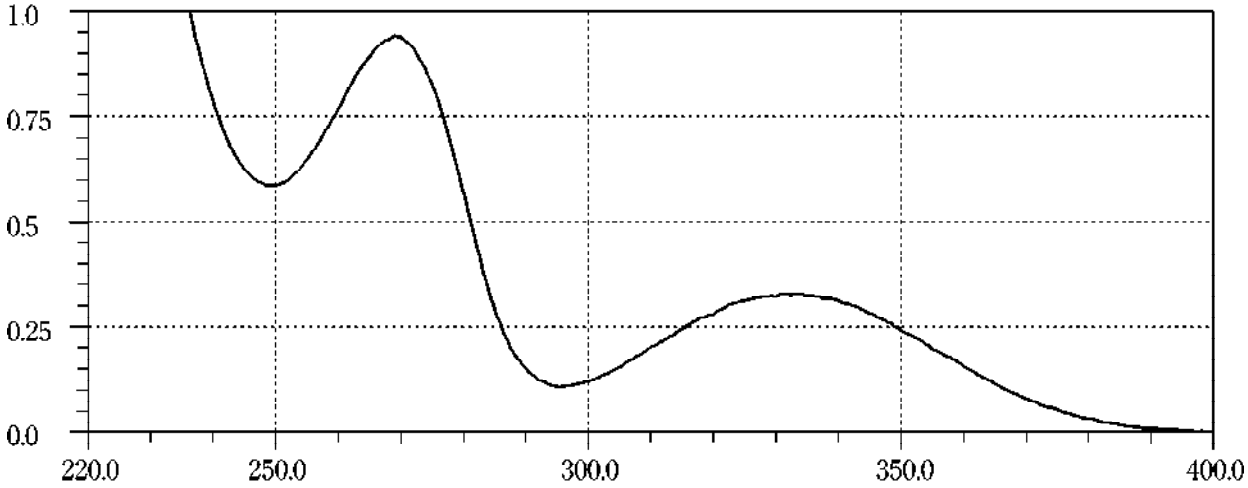
シルニジピン



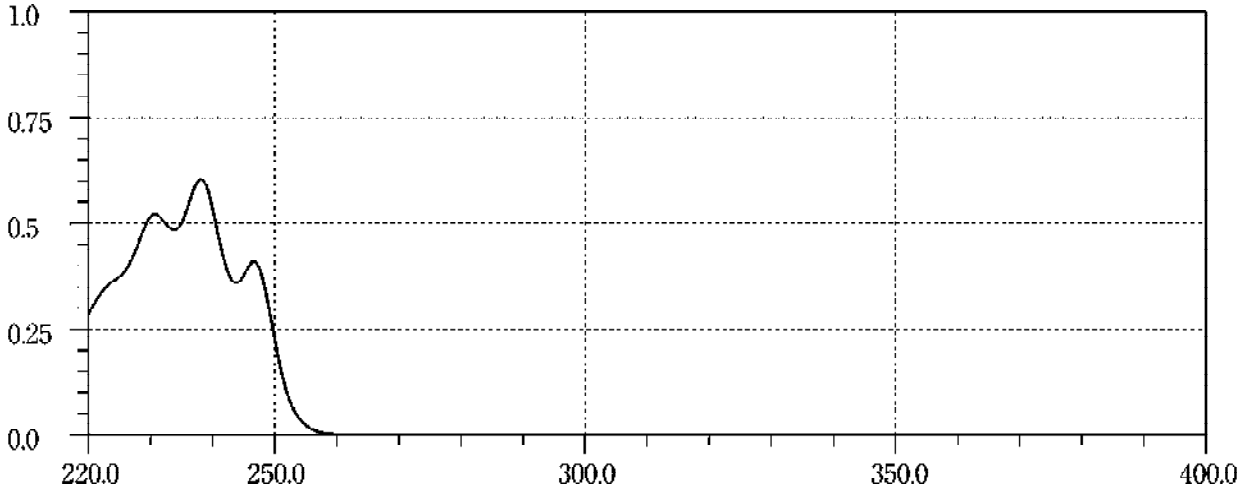
シロスタゾール



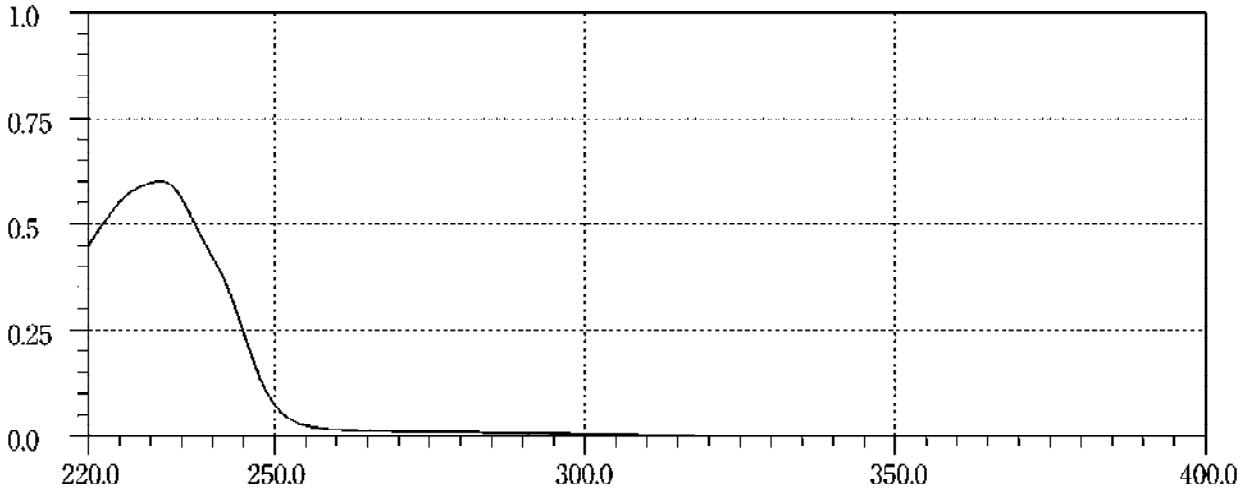
シロドシン



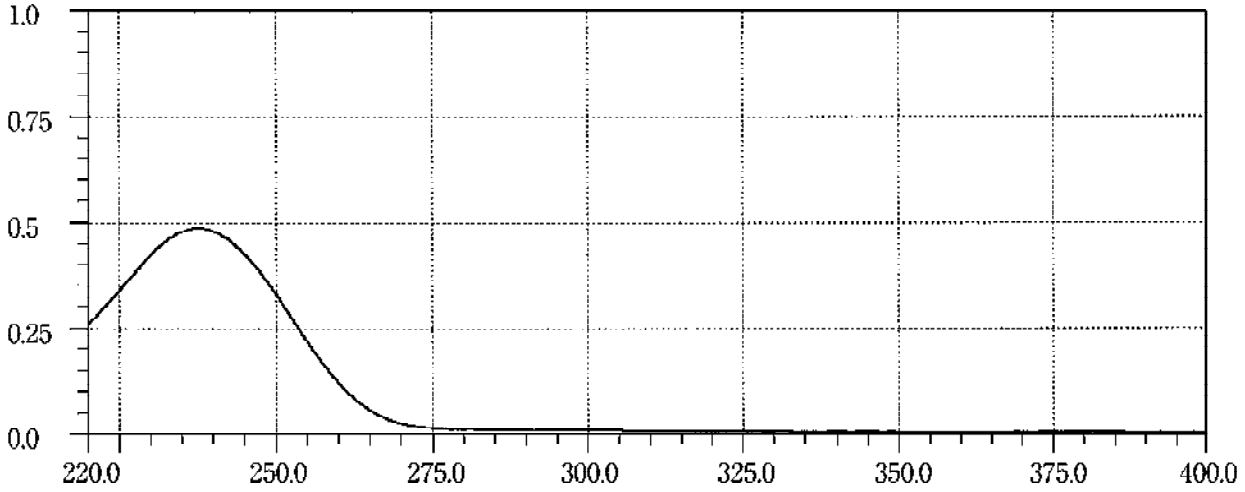
シンバスタチン



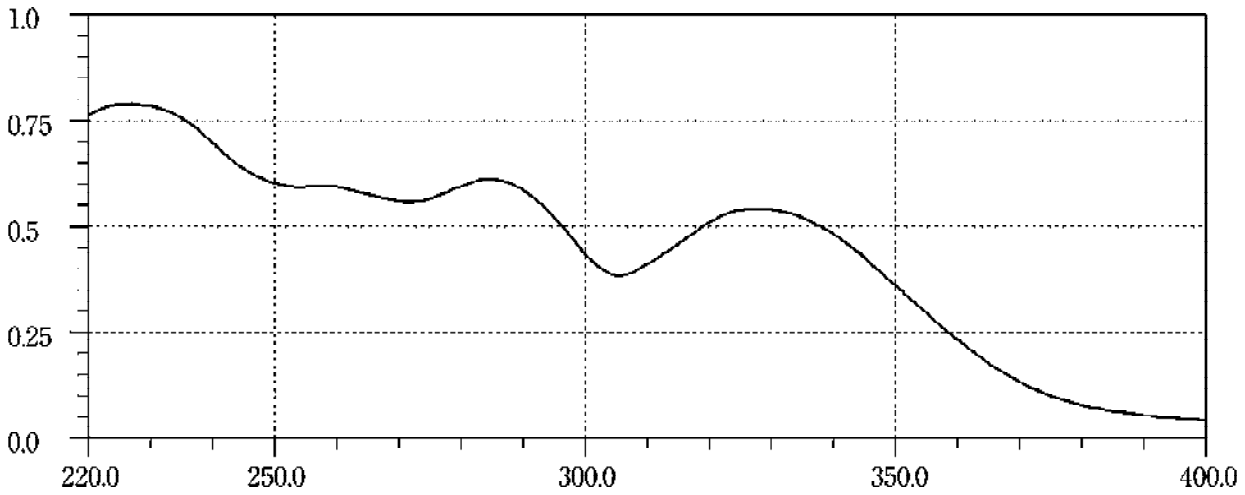
スピラマイシン酢酸エステル



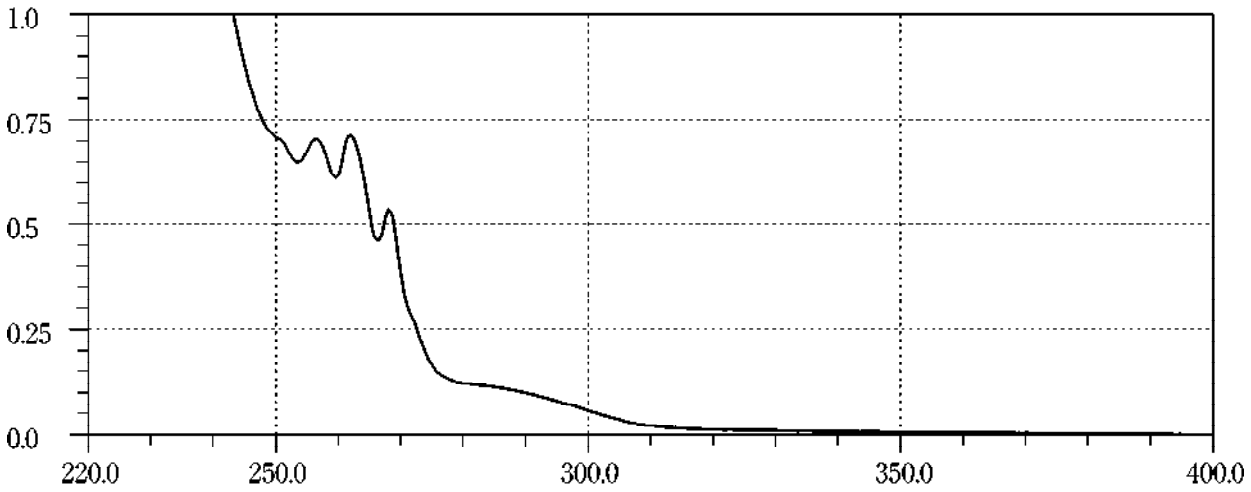
スピロノラクトン



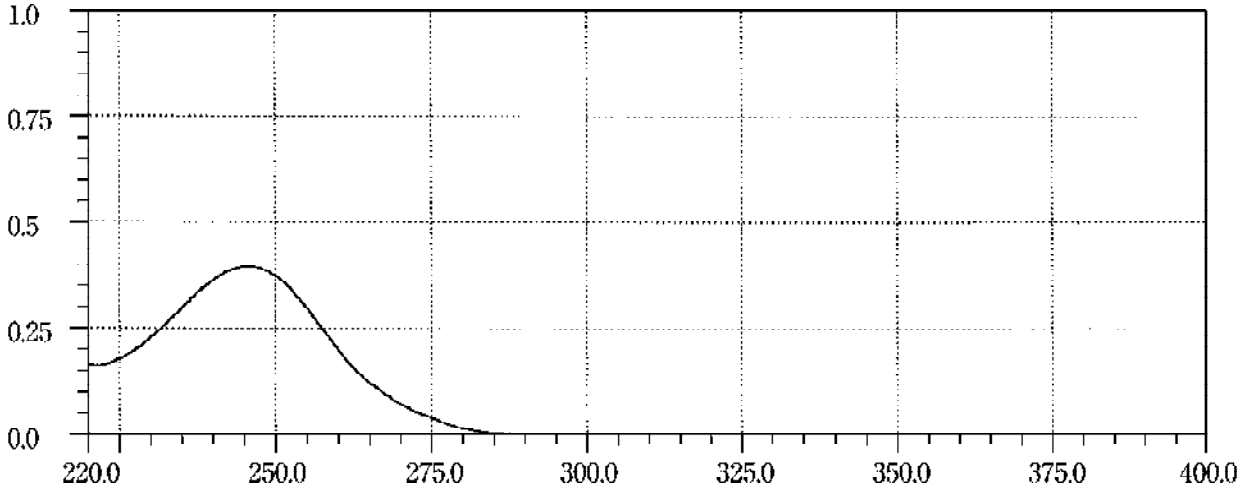
スリンダク



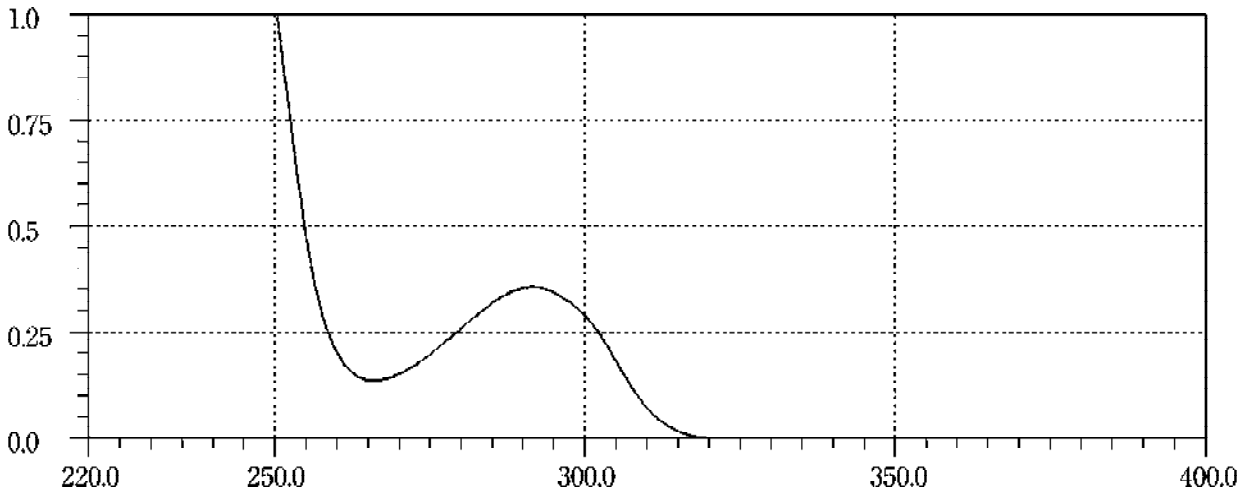
スルタミシリントシル酸塩水和物



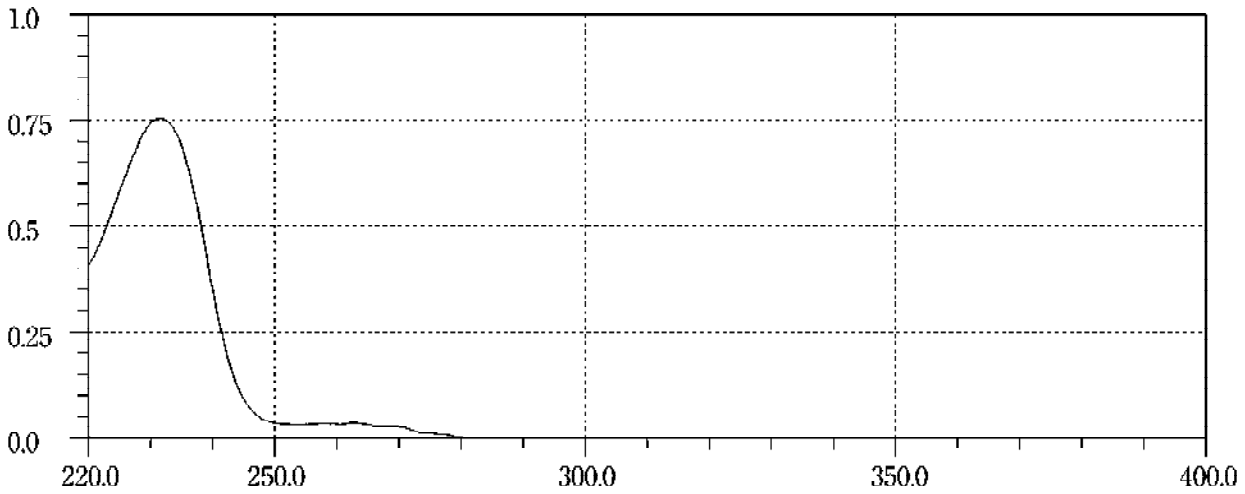
スルチアム



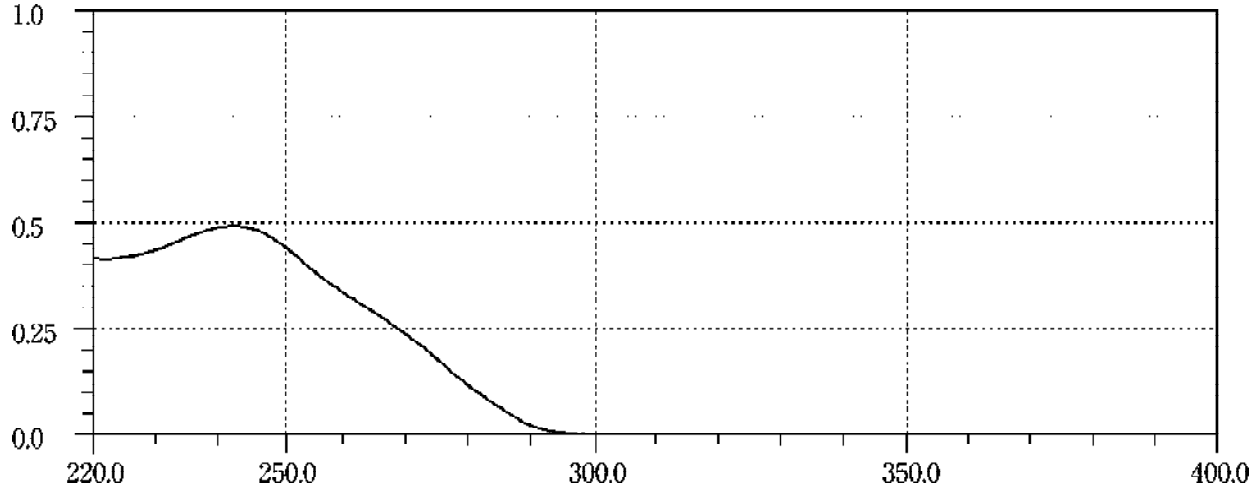
スルピリド



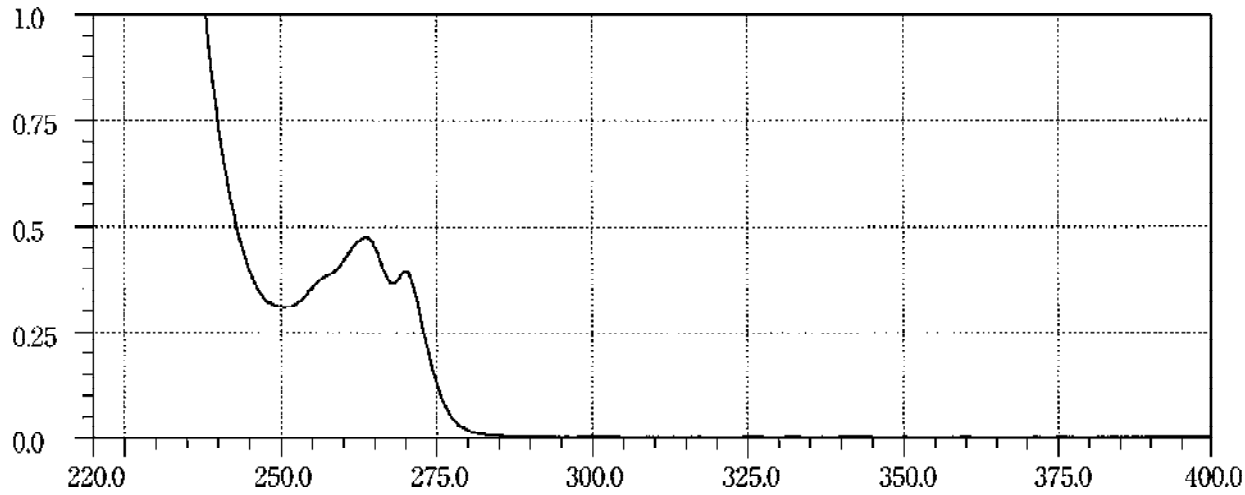
セチリジン塩酸塩



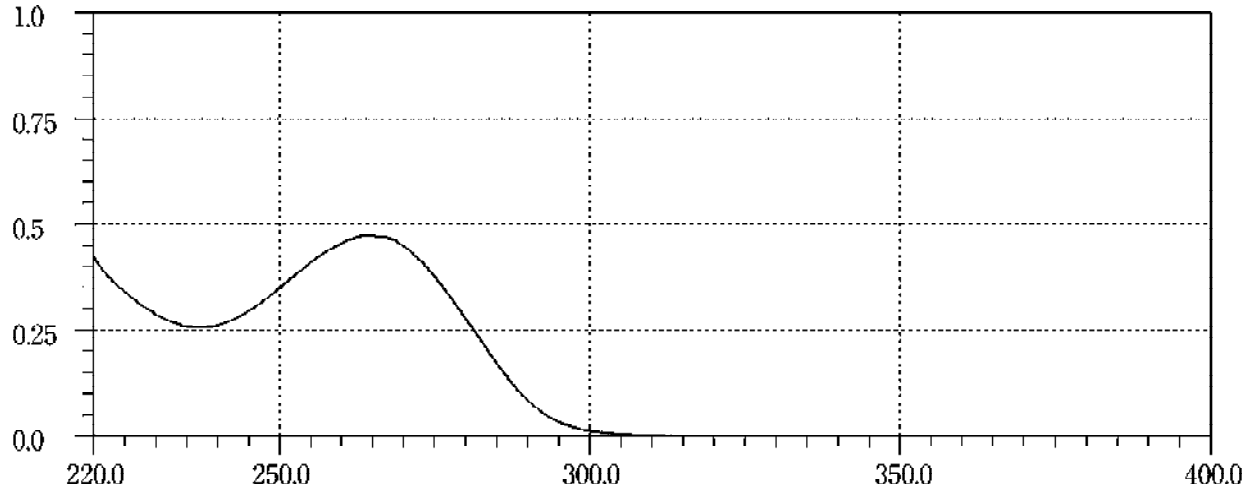
セトチアミン塩酸塩水和物



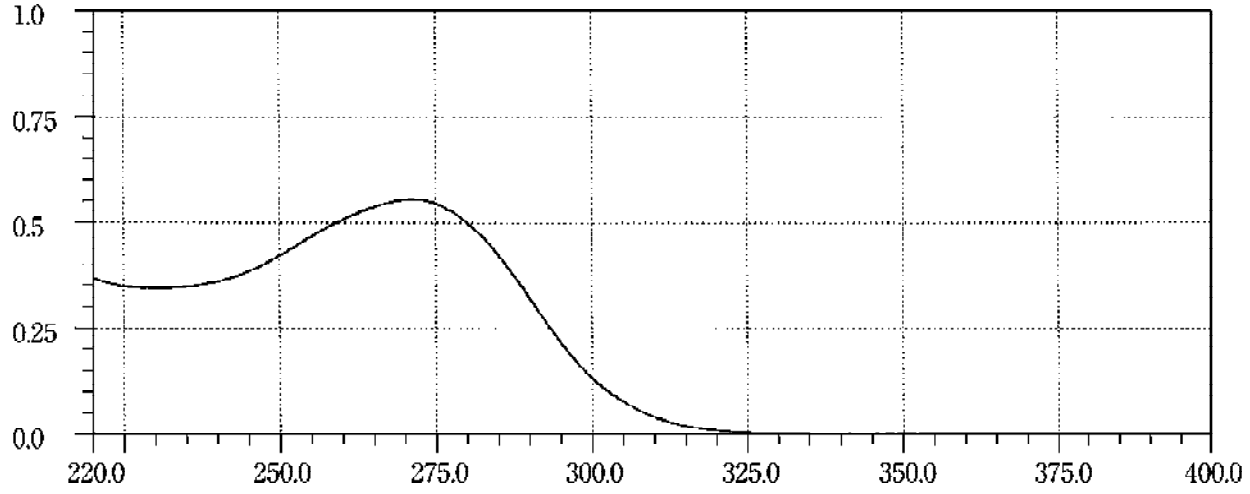
セトラキサート塩酸塩



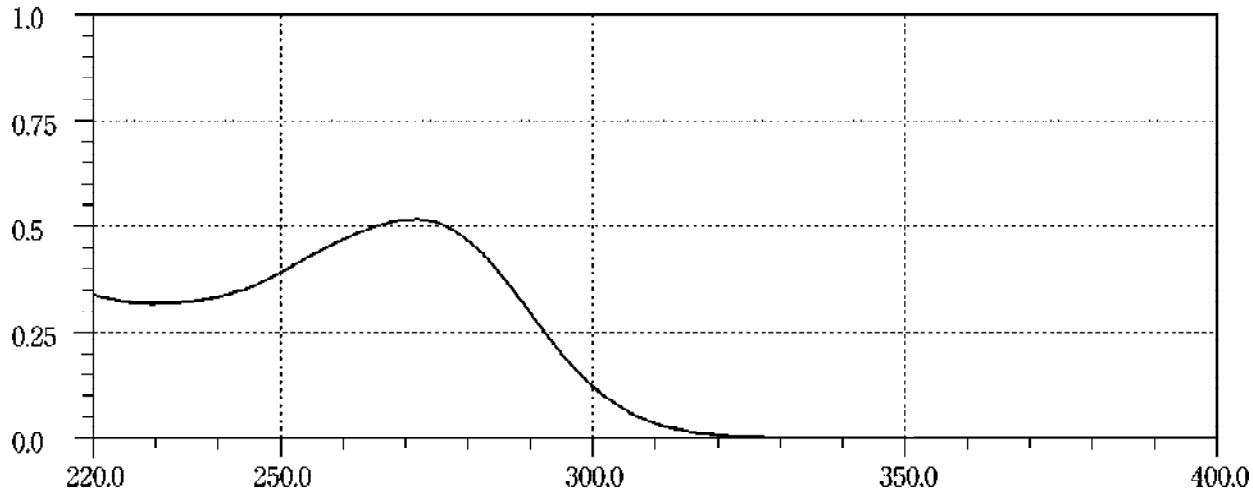
セファクロル



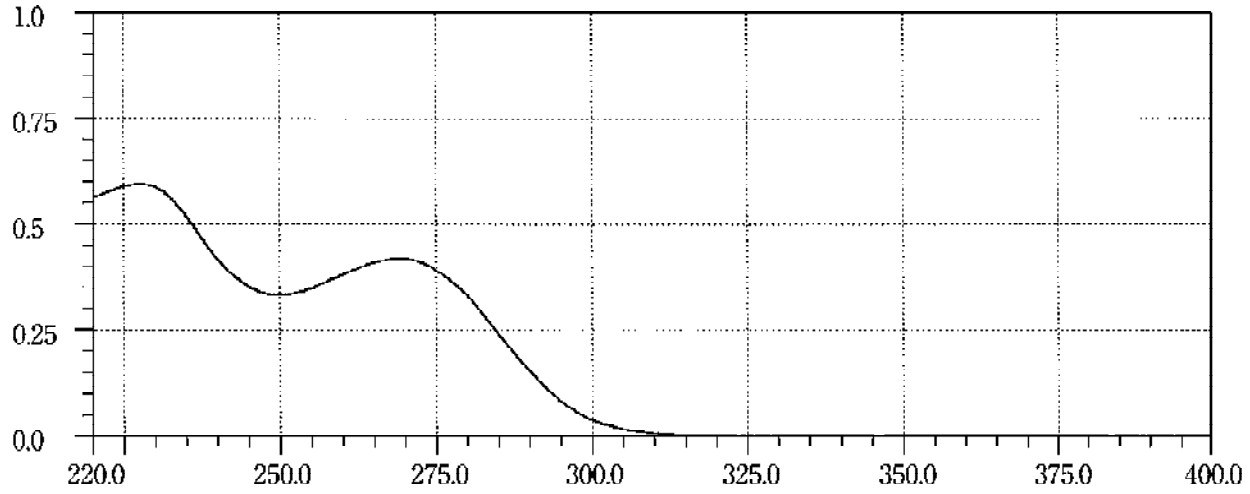
セファゾリンナトリウム



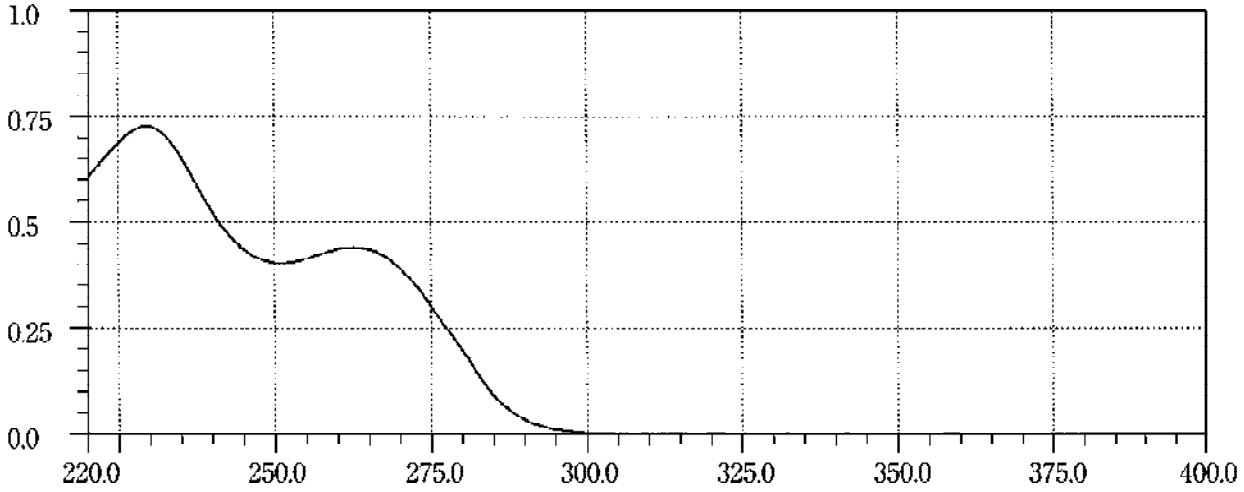
セファゾリンナトリウム水和物



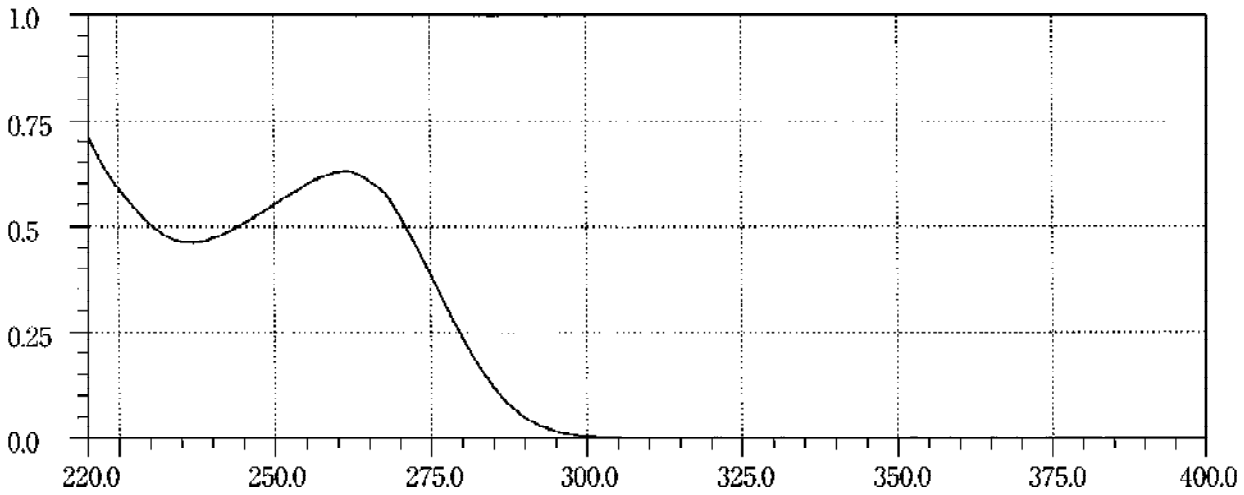
セファトリジンプロピレングリコール



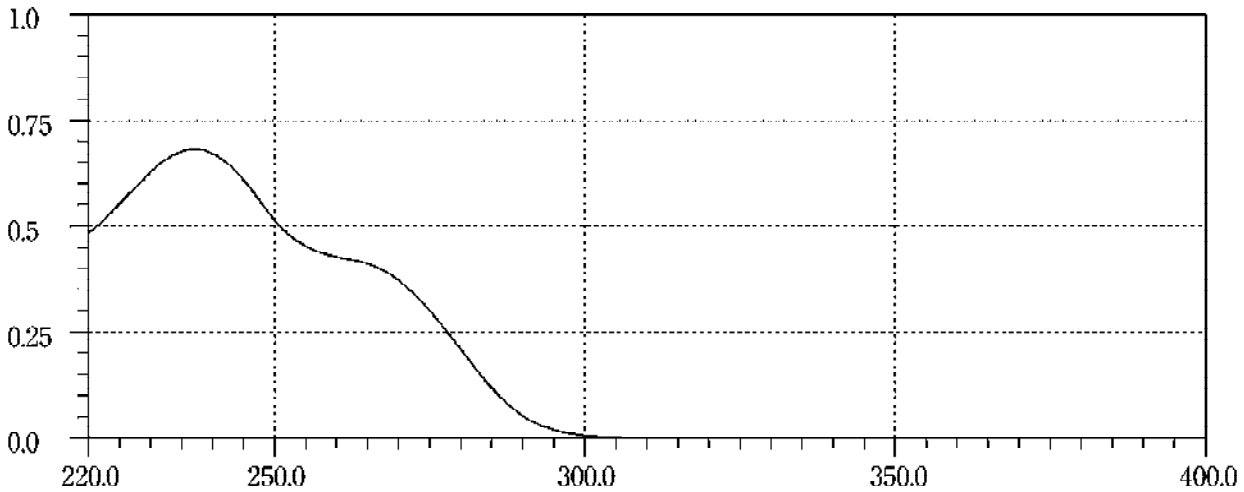
セファドロキシル



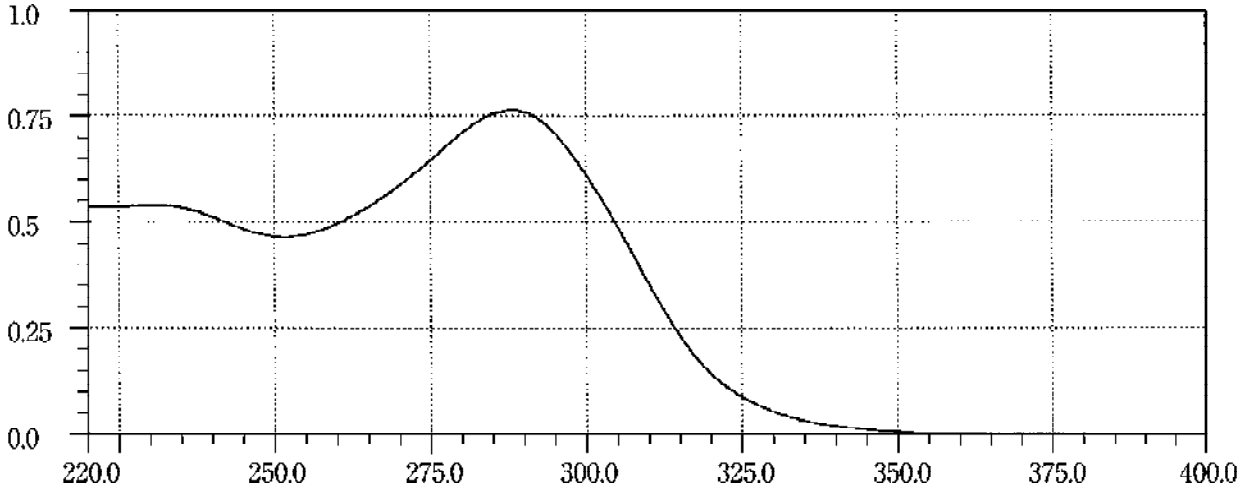
セファレキシン



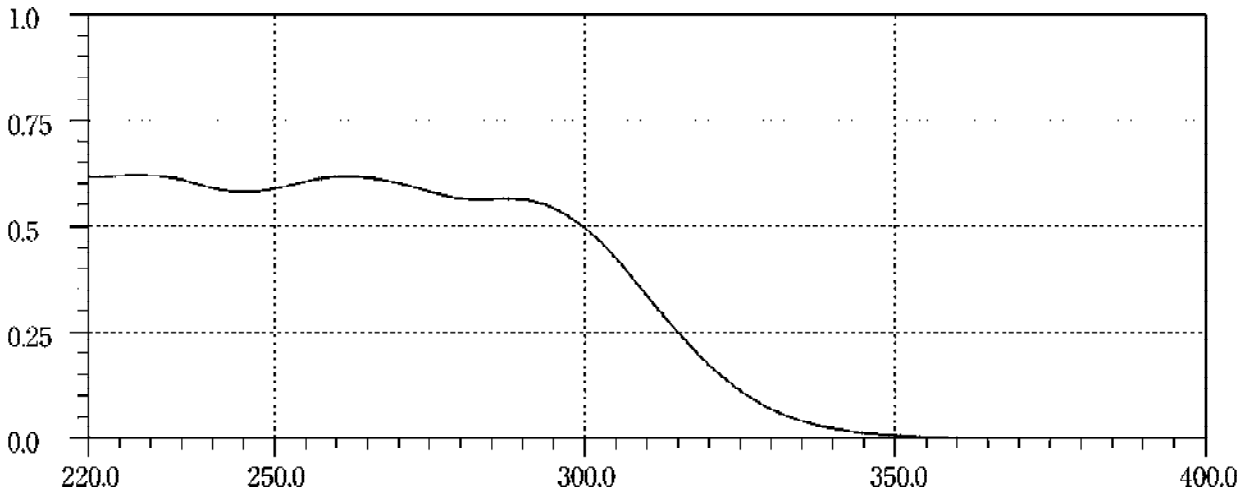
セファロチンナトリウム



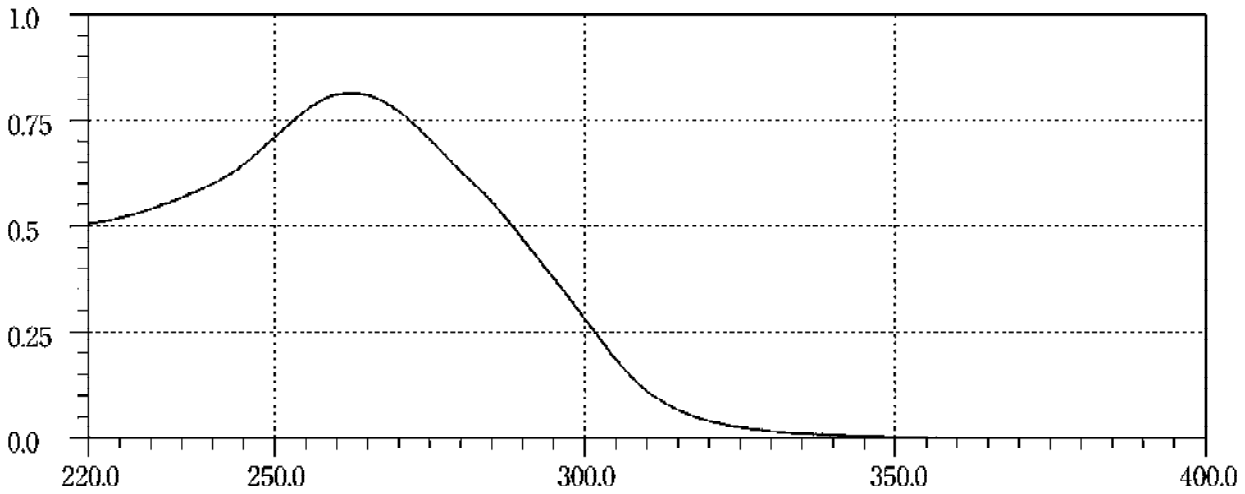
セフィキシム水和物



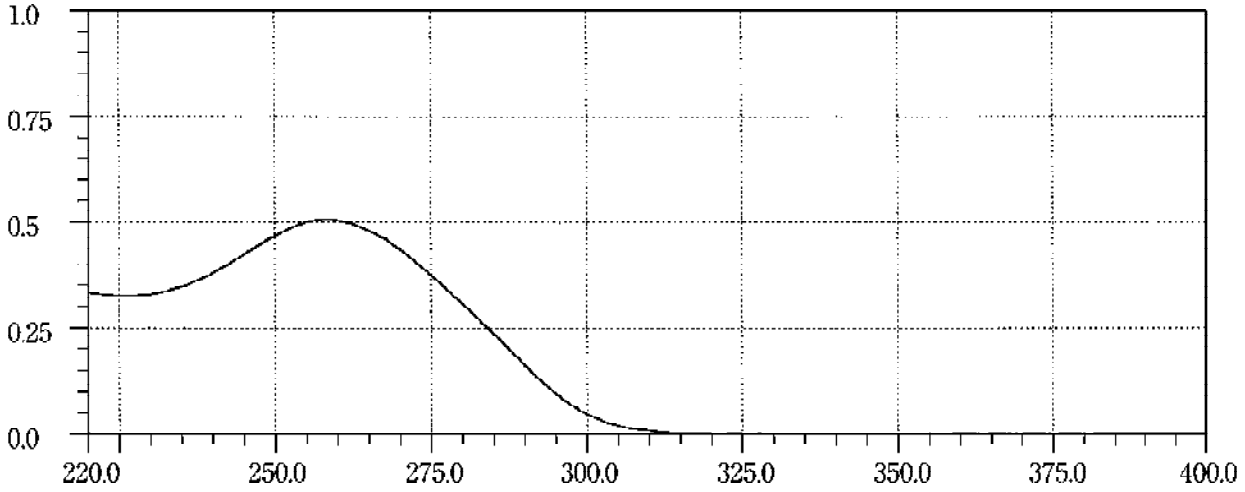
セフォジジムナトリウム



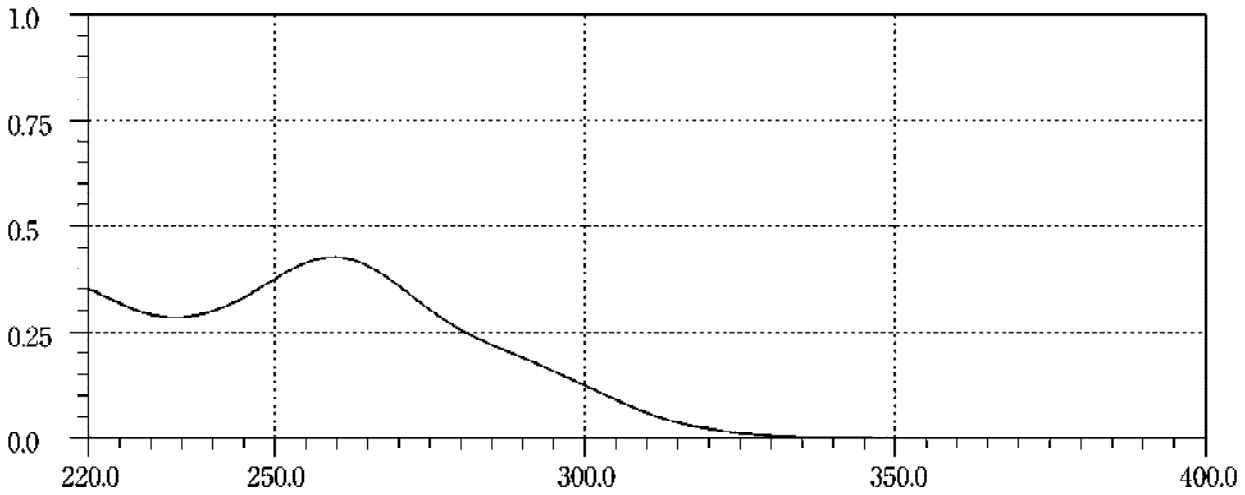
セフォタキシムナトリウム



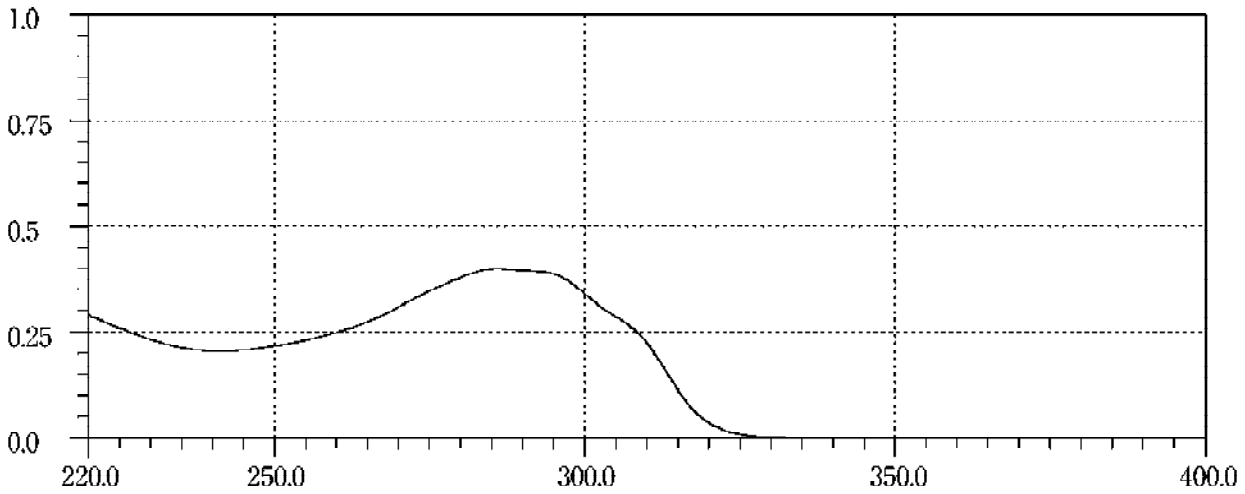
セフォチアム塩酸塩



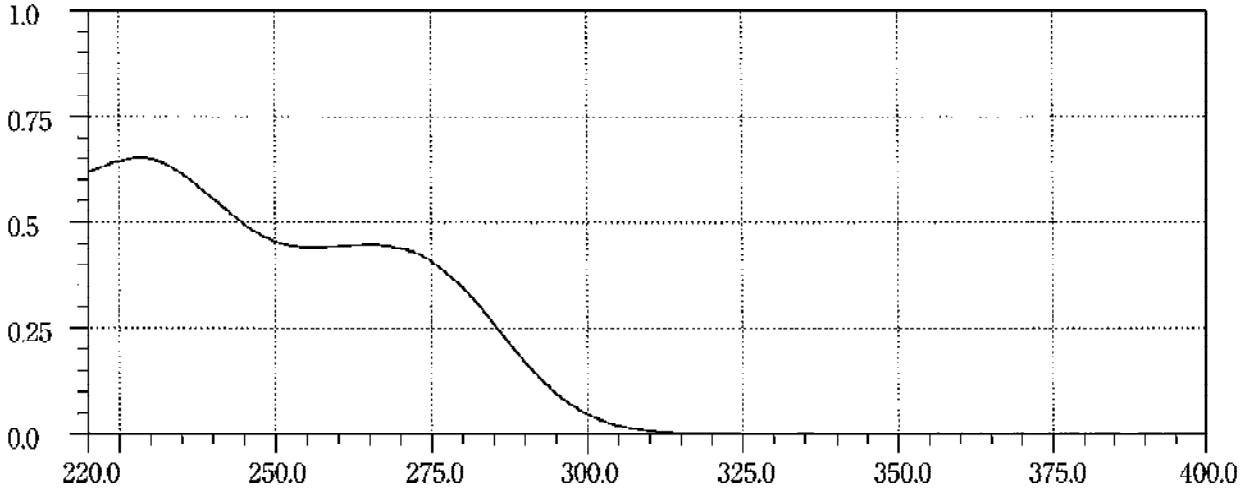
セフォチアム　ヘキセチル塩酸塩



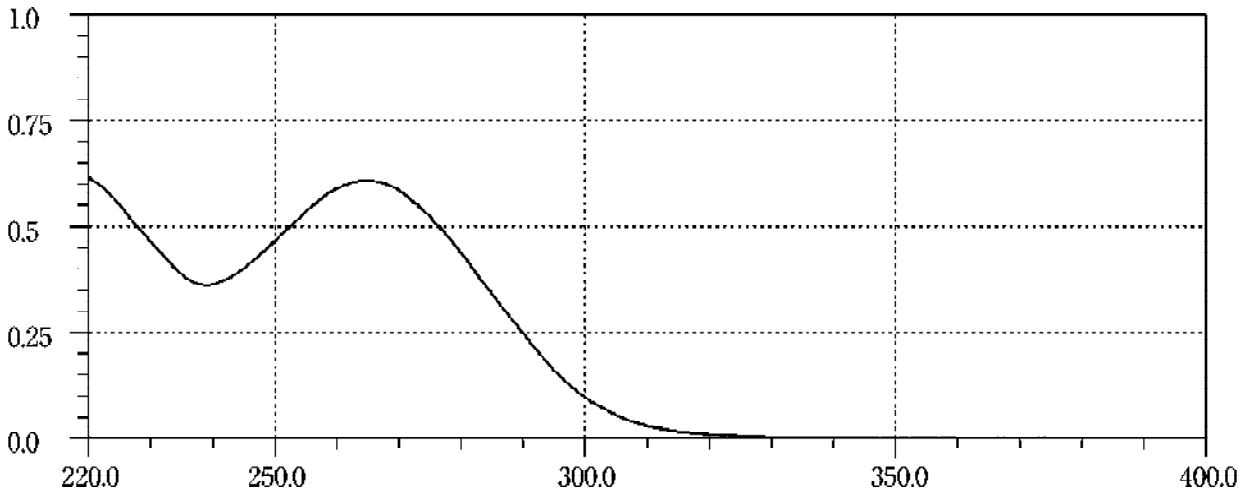
セフォテタン



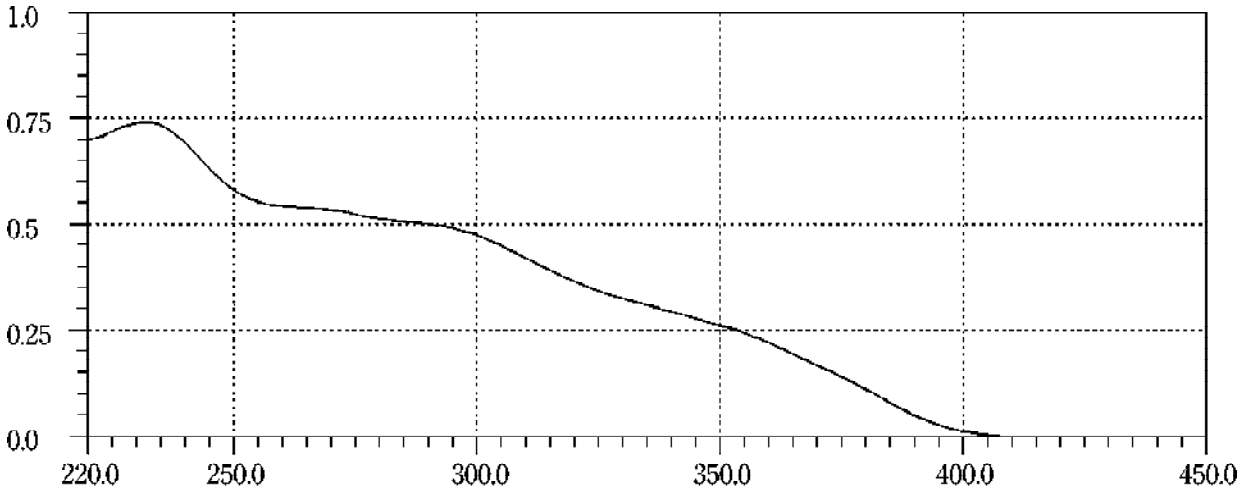
セフォペラゾンナトリウム



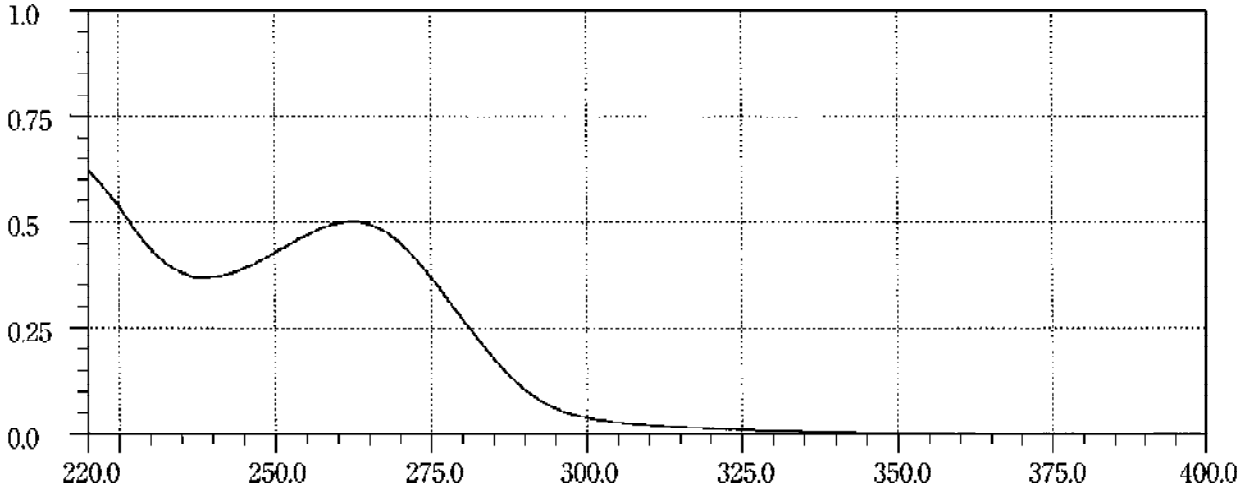
セフカペン　ピボキシル塩酸塩水和物



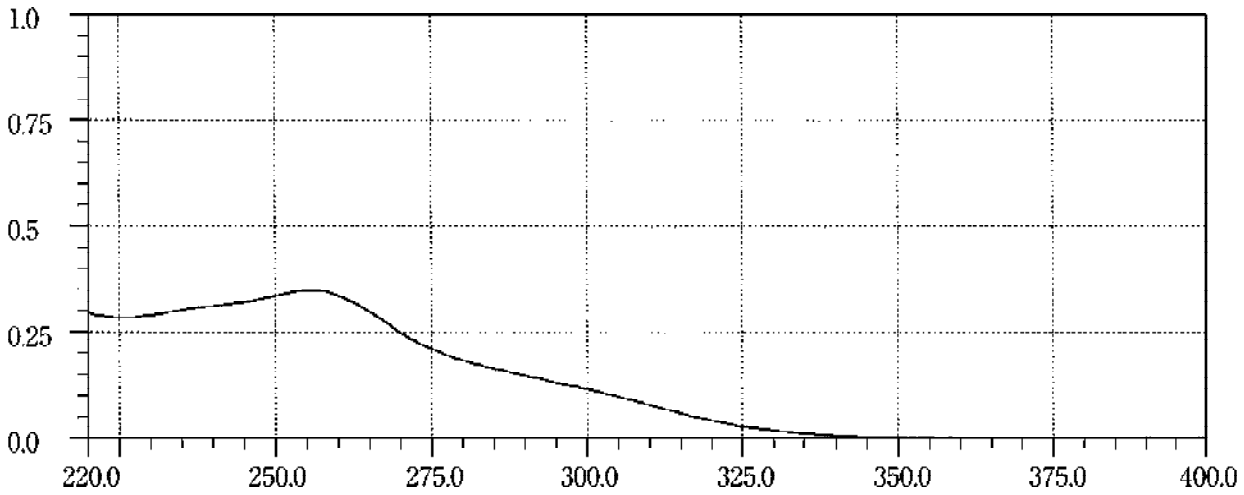
セフジトレン　ピボキシル



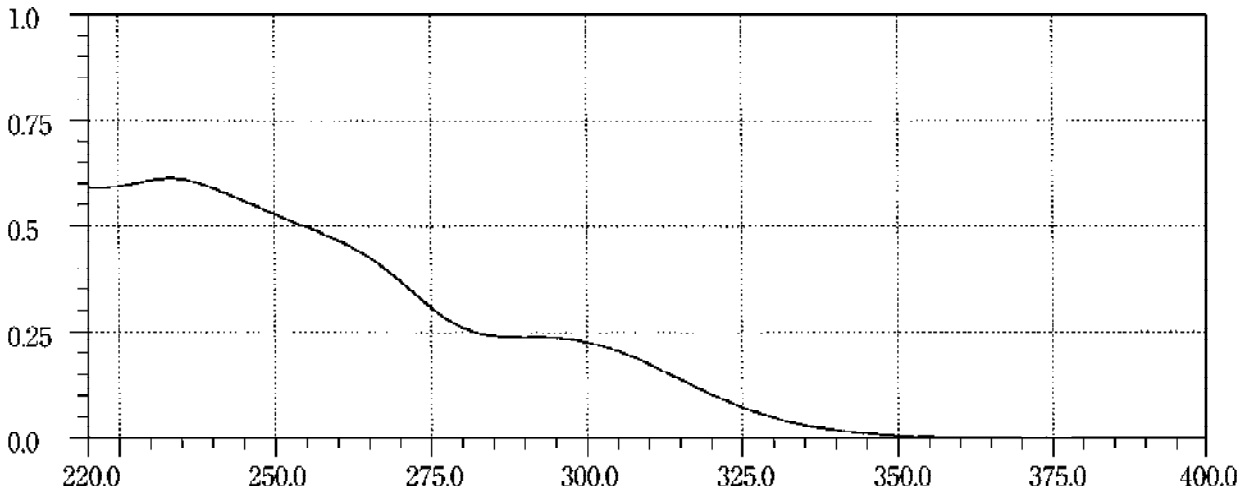
セフスロジンナトリウム



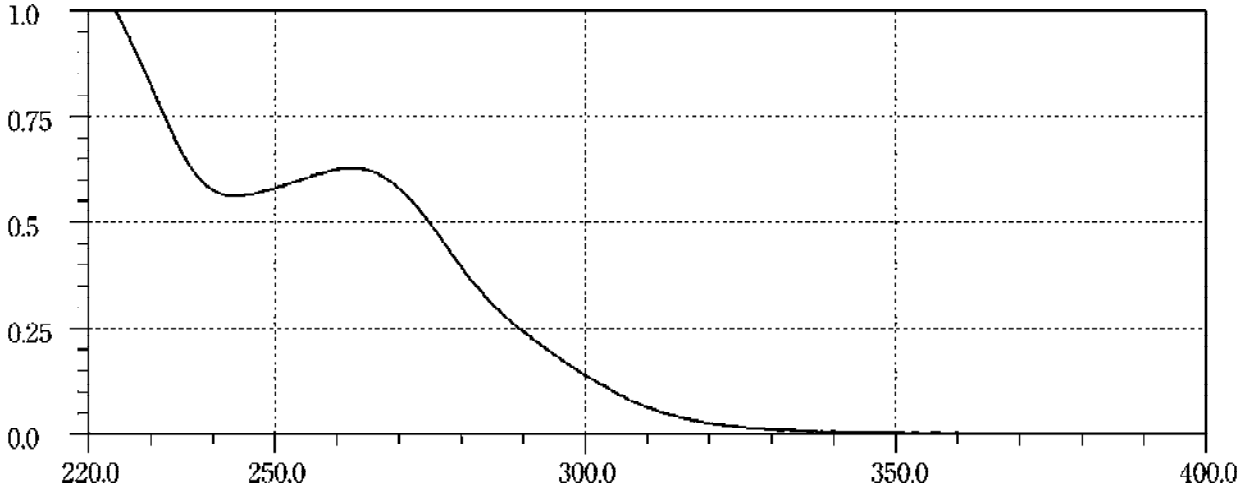
セフタジジム水和物



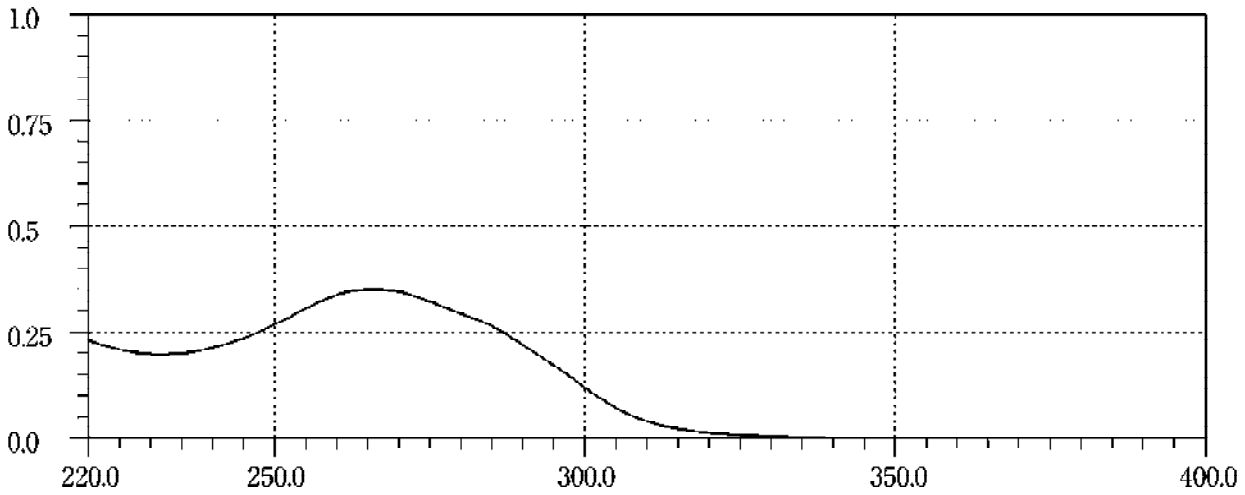
セフチゾキシムナトリウム



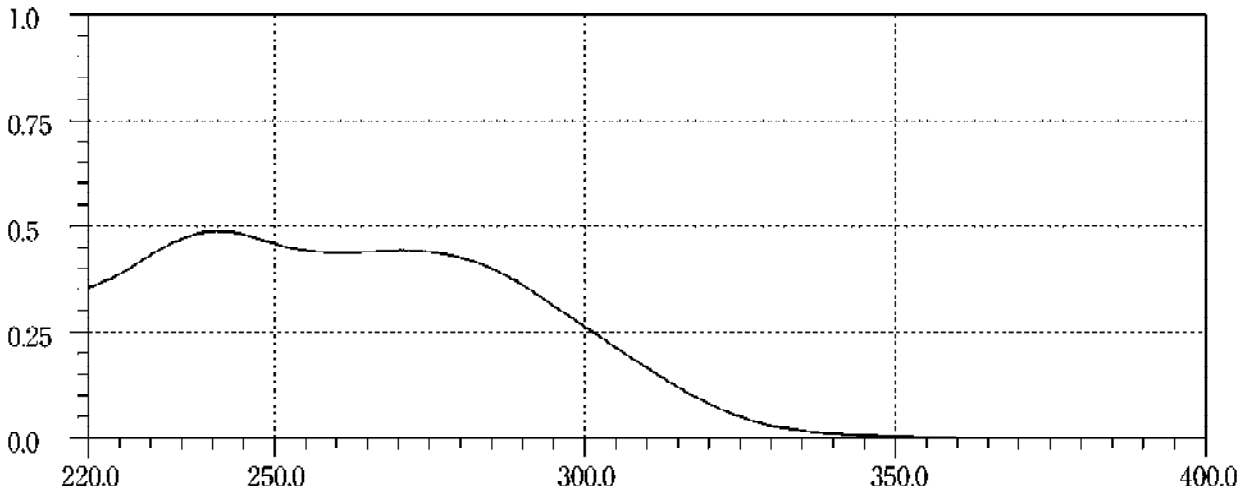
セフチブテン水和物



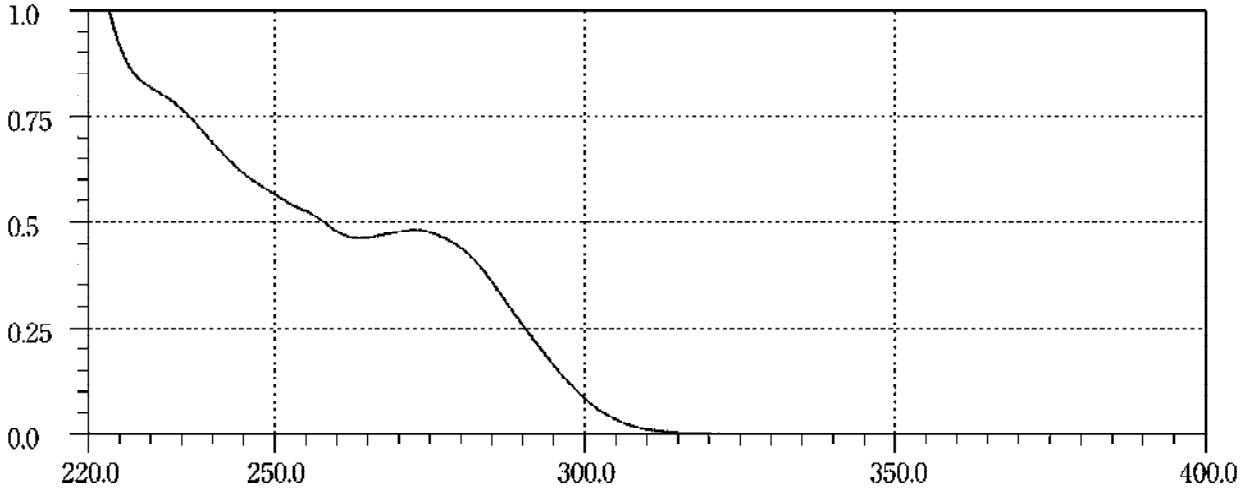
セフテラム　ピボキシル



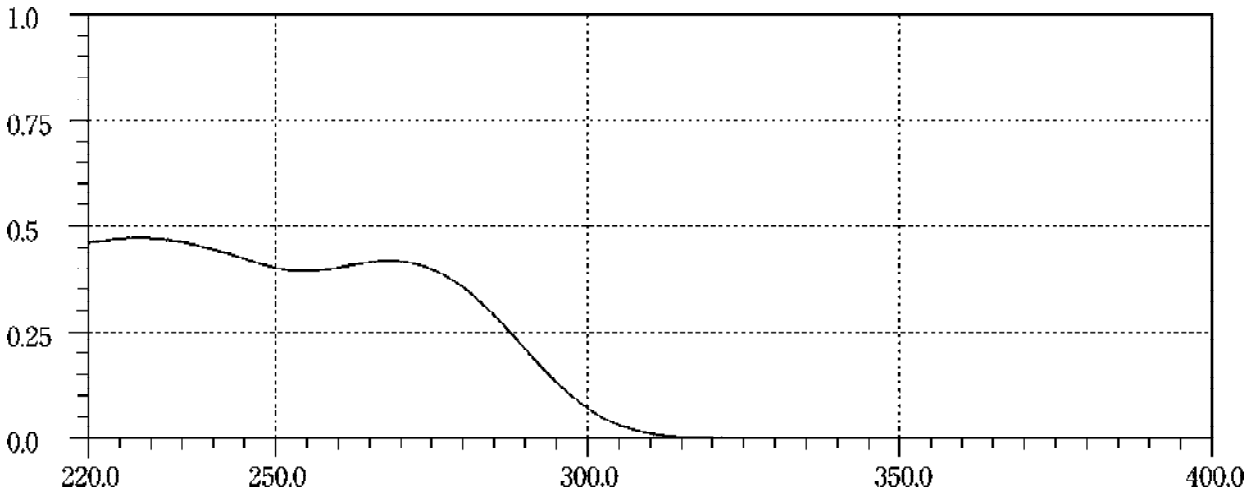
セフトリアキソンナトリウム水和物



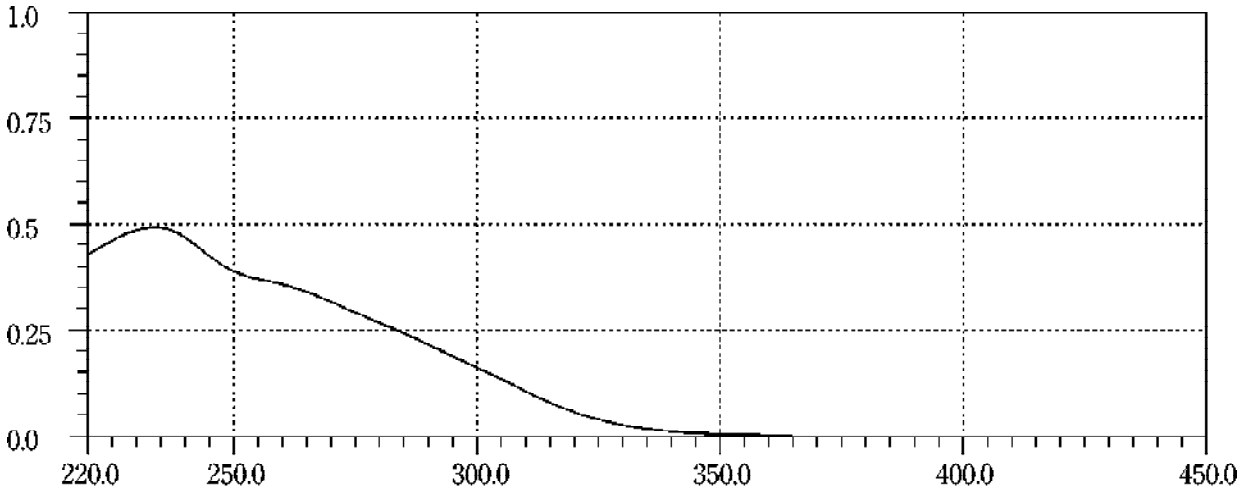
セフピラミドナトリウム



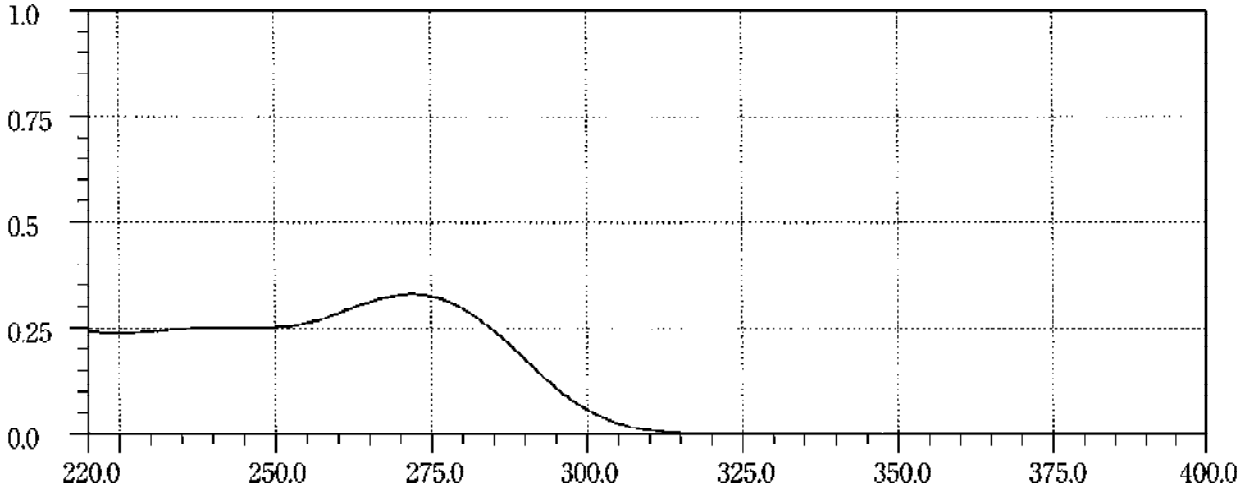
セフブペラゾンナトリウム



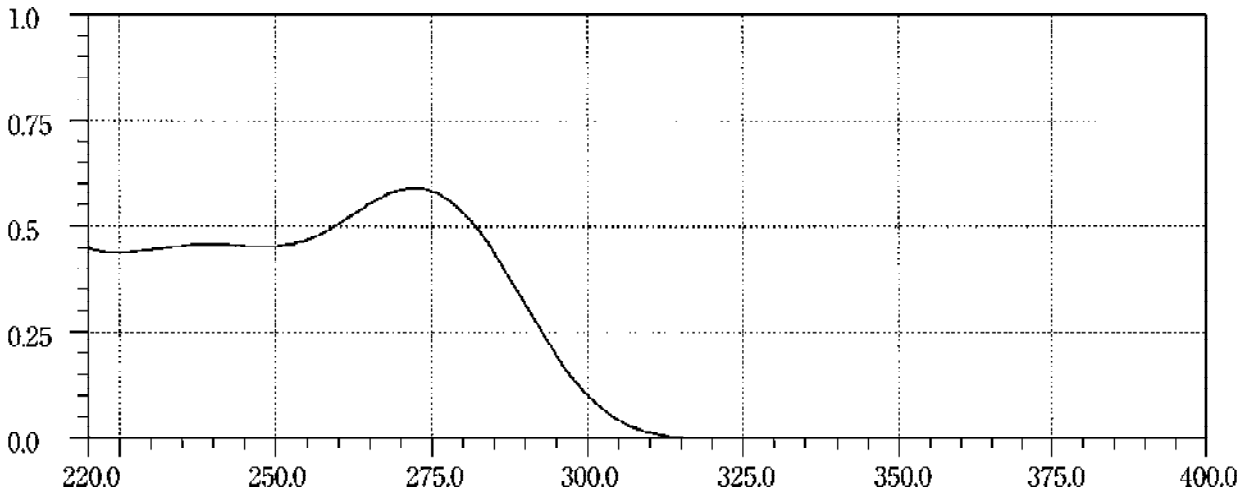
セフポドキシム　プロキセチル



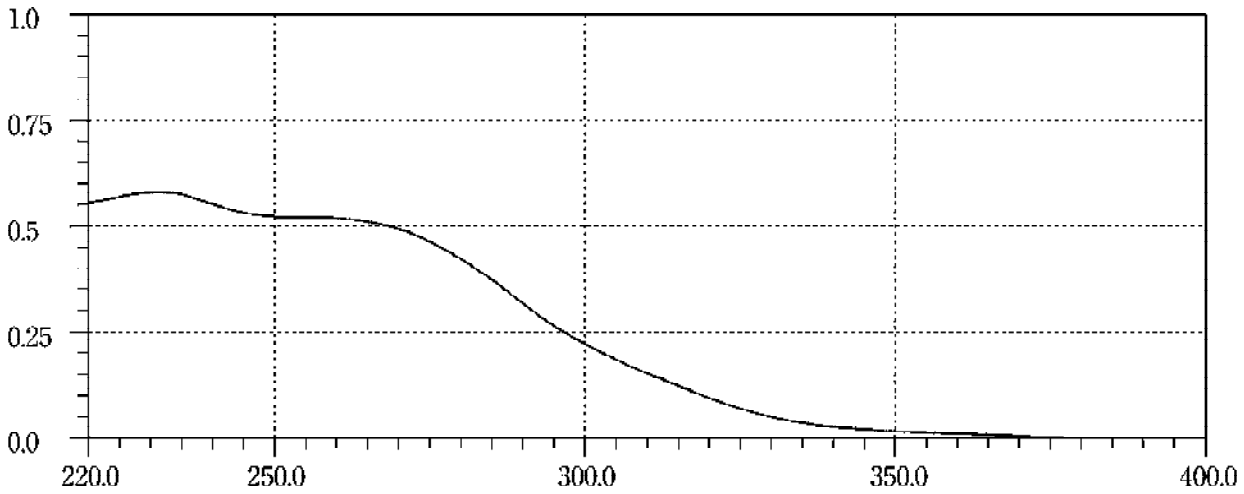
セフミノクスナトリウム水和物



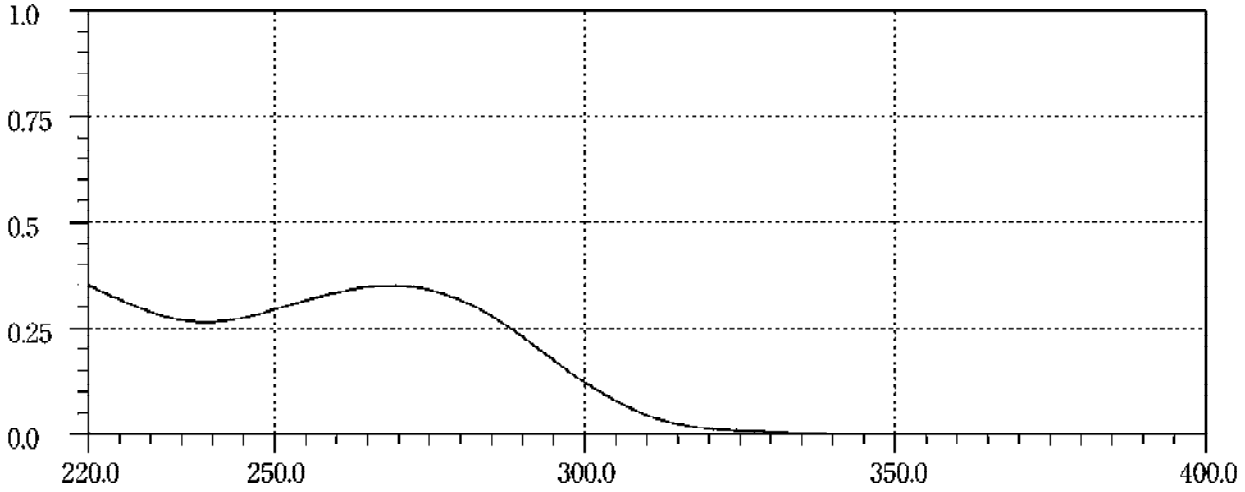
セフメタゾールナトリウム



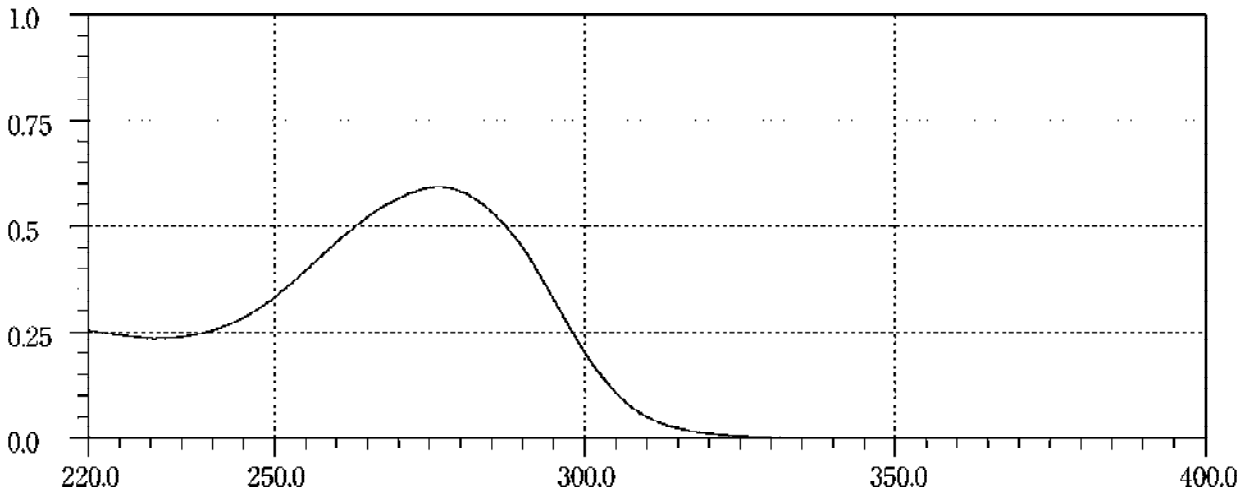
セフメノキシム塩酸塩



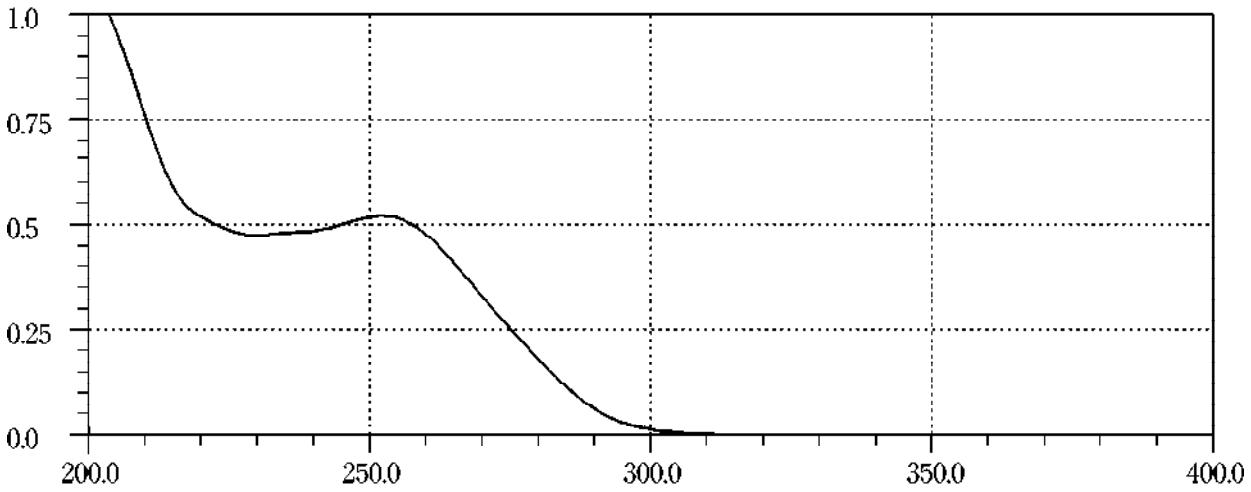
セフロキサジン水和物



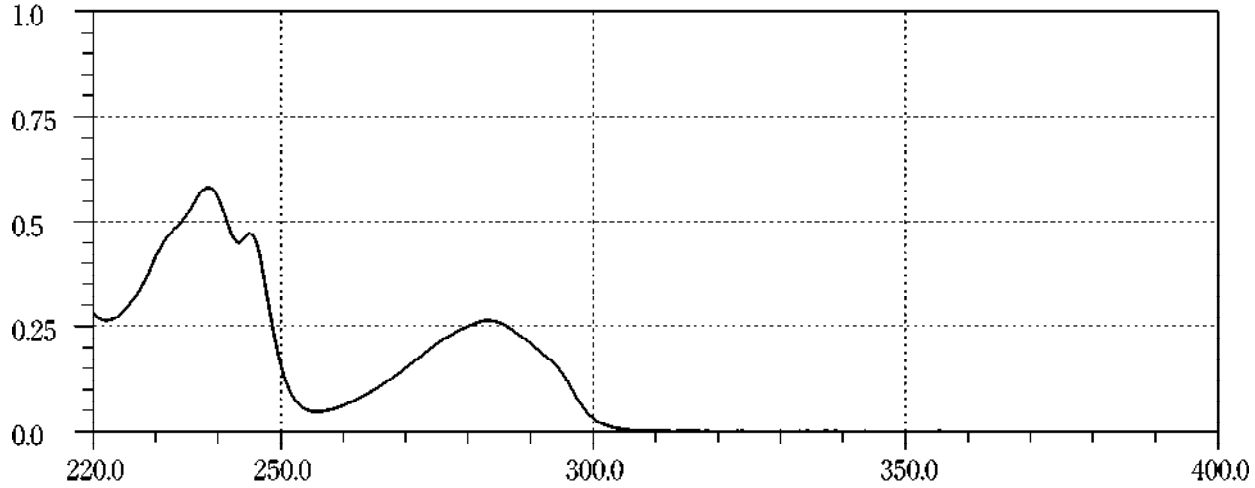
セフロキシム　アキセチル



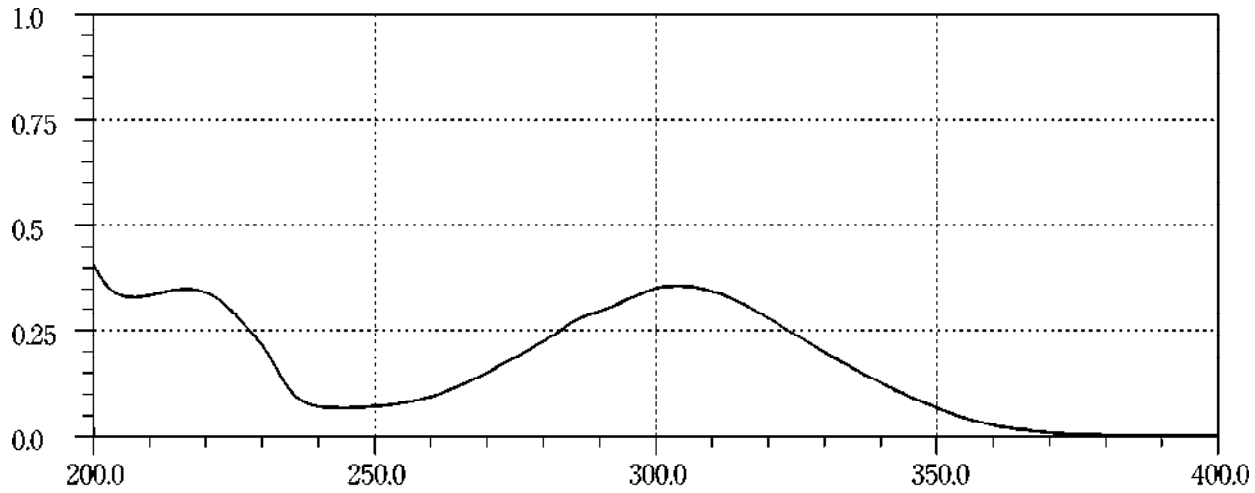
セレコキシブ



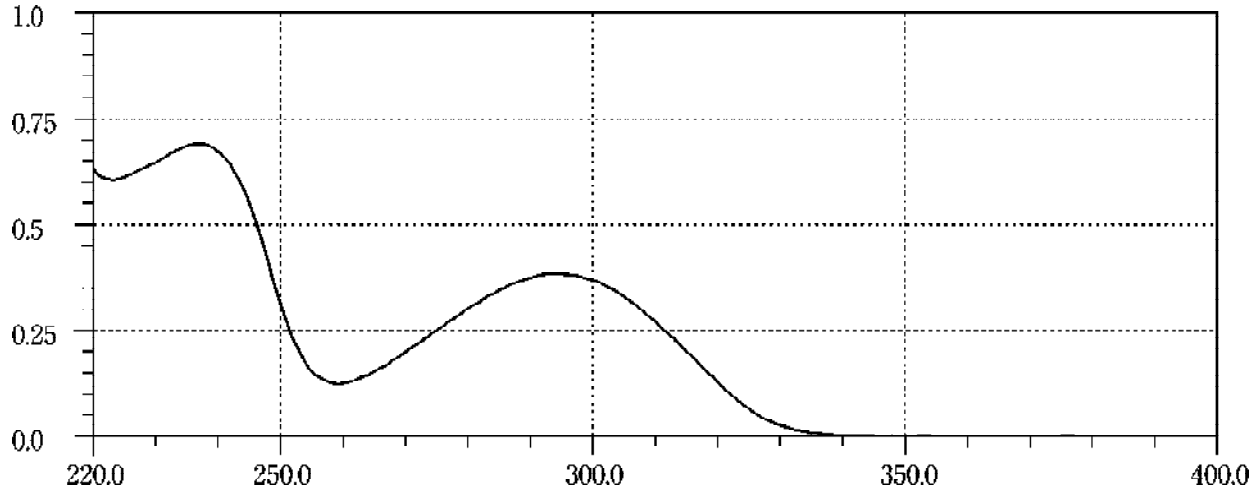
ゾニサミド



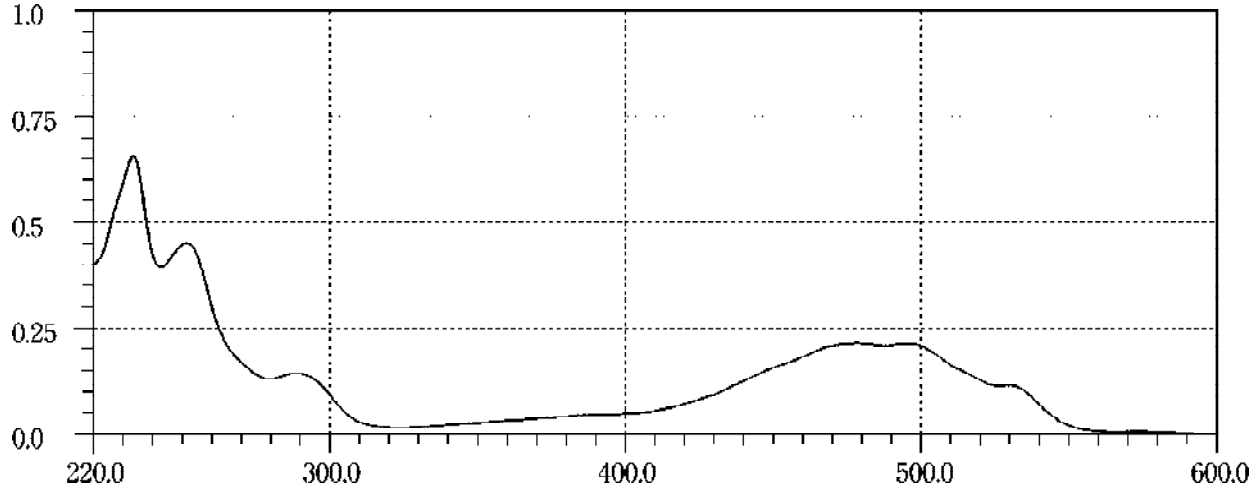
ゾピクロン



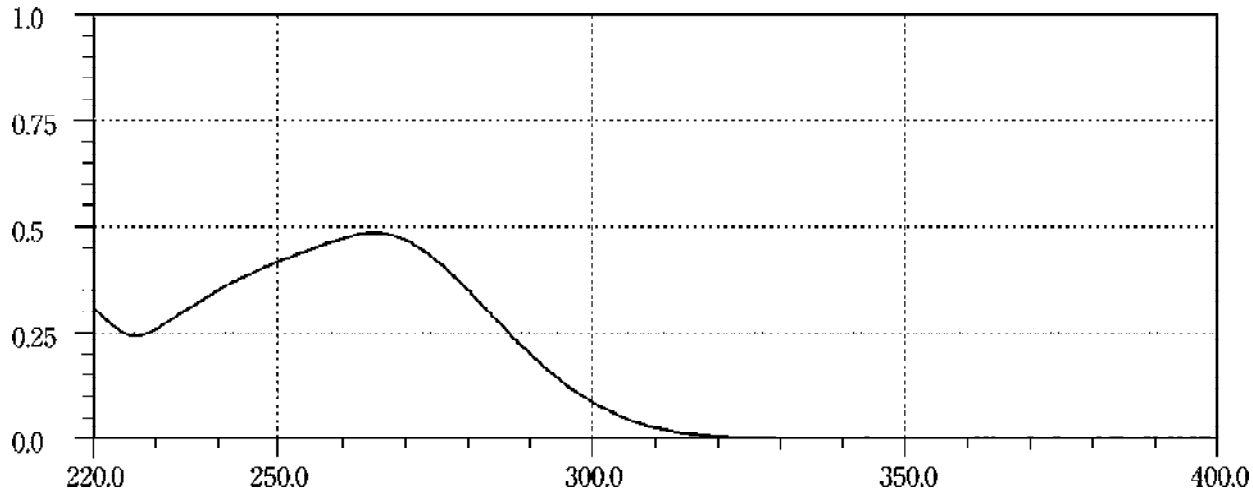
ゾルピデム酒石酸塩



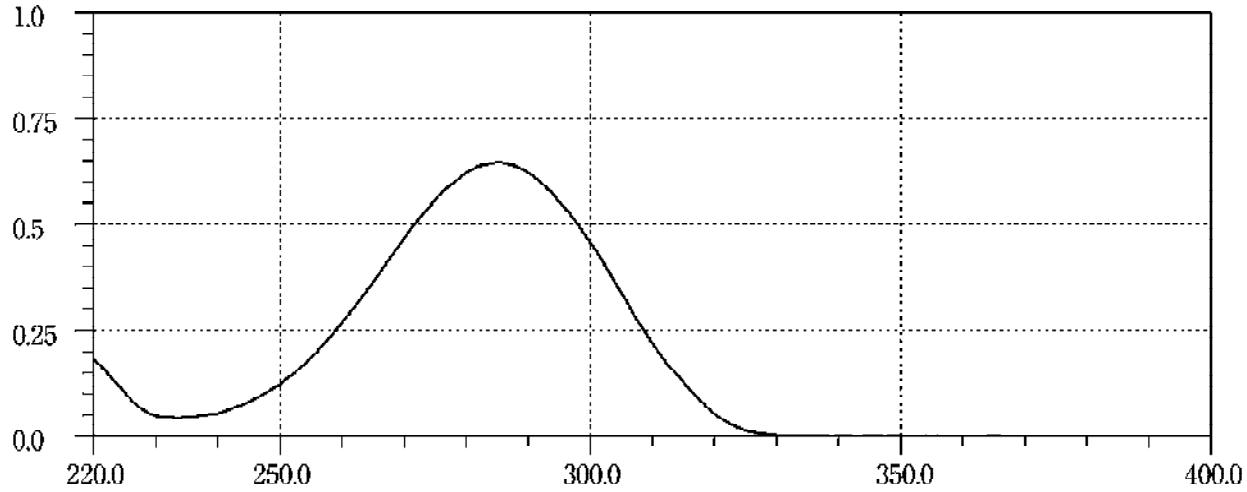
ダウノルビシン塩酸塩



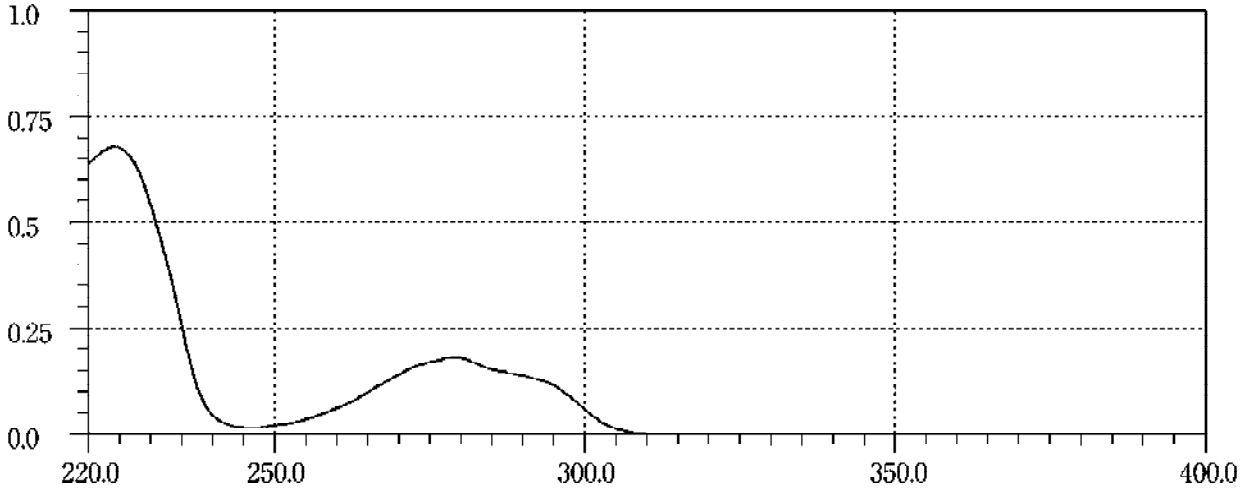
タカルシトール水和物



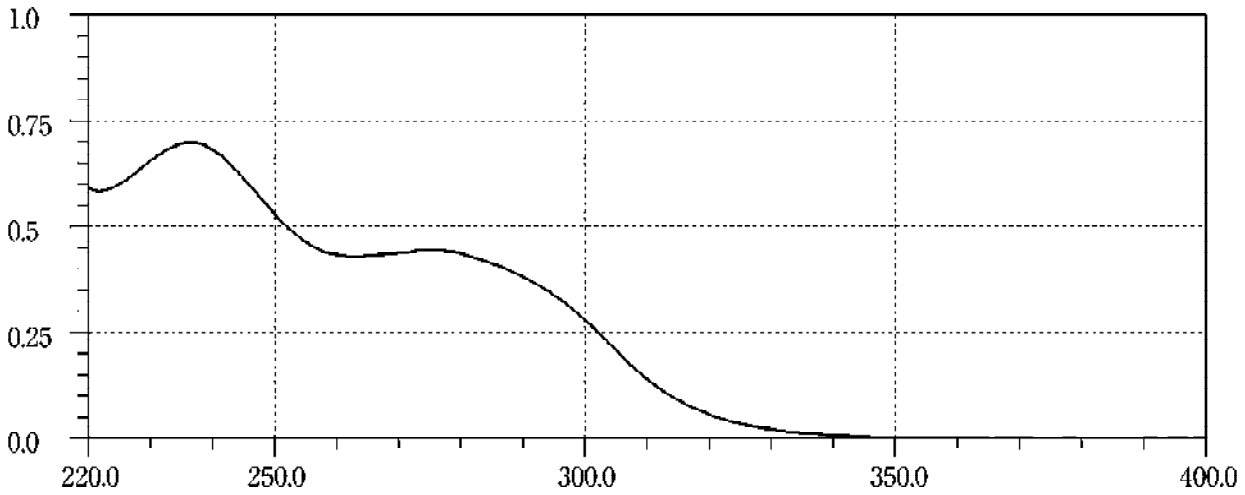
ダナゾール



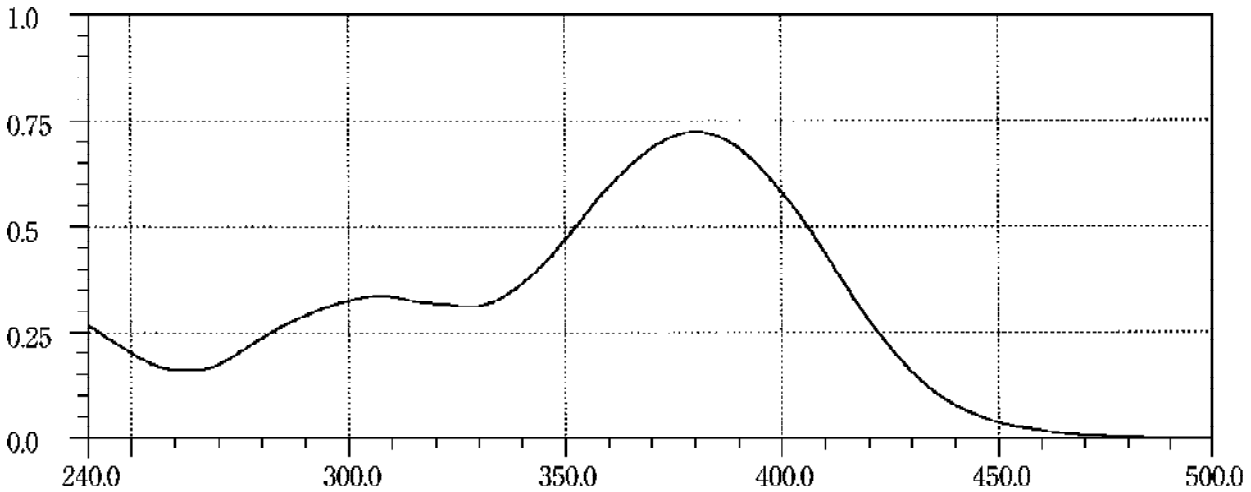
タムスロシン塩酸塩



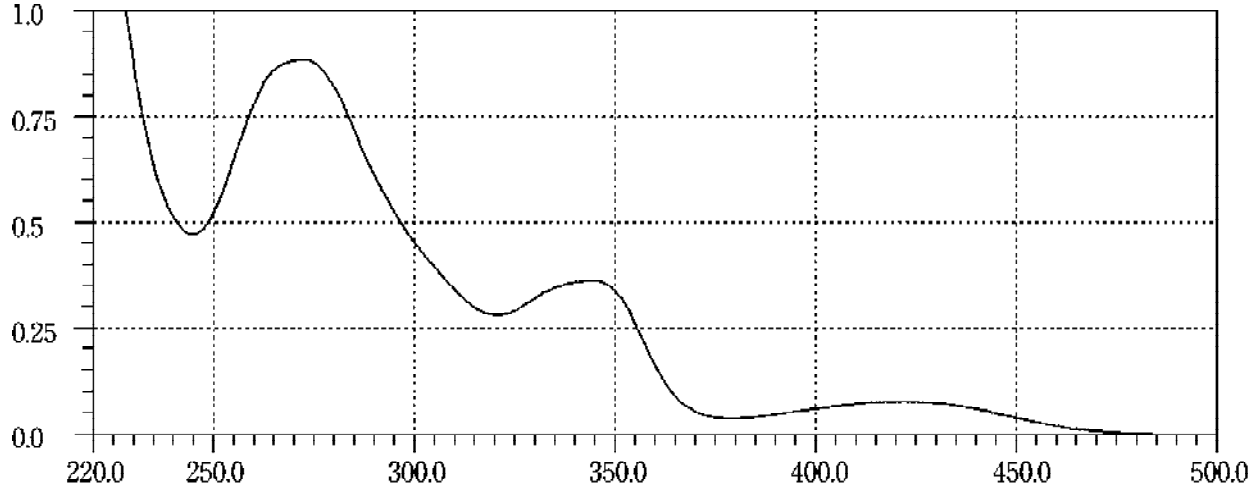
タモキシフェンクエン酸塩



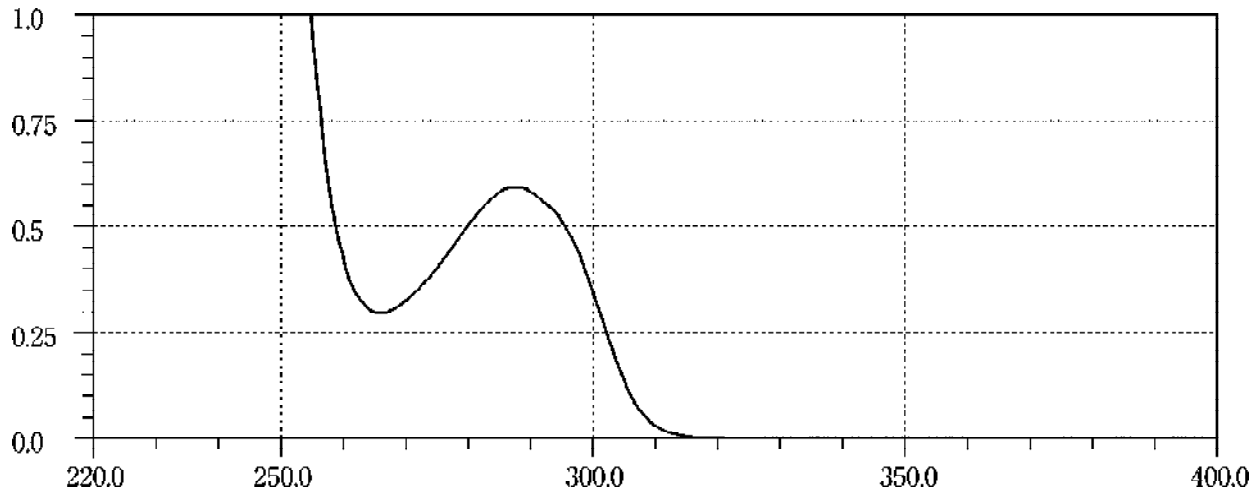
ダントロレンナトリウム水和物



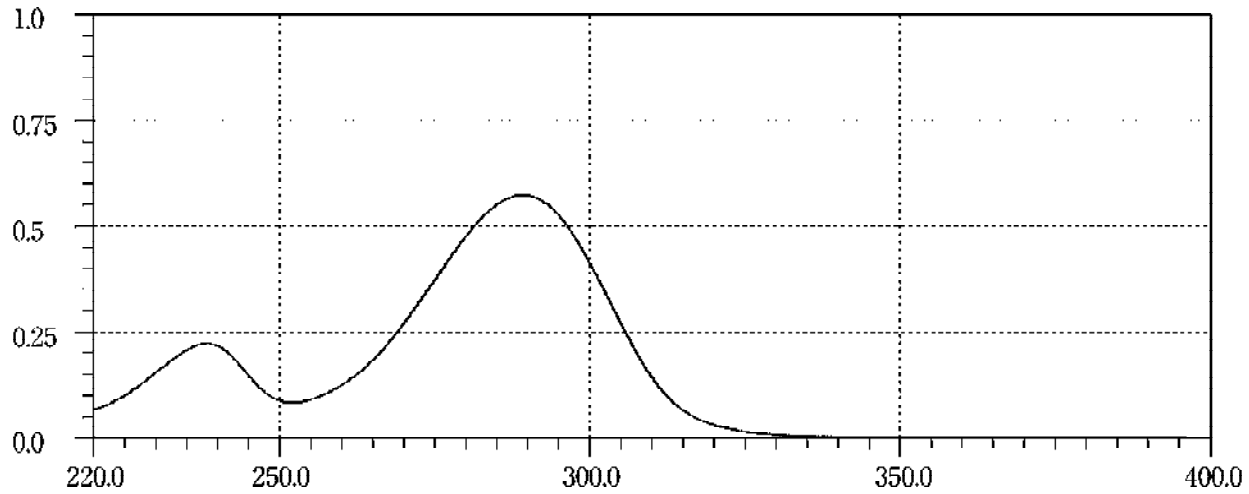
タンニン酸ベルベリン



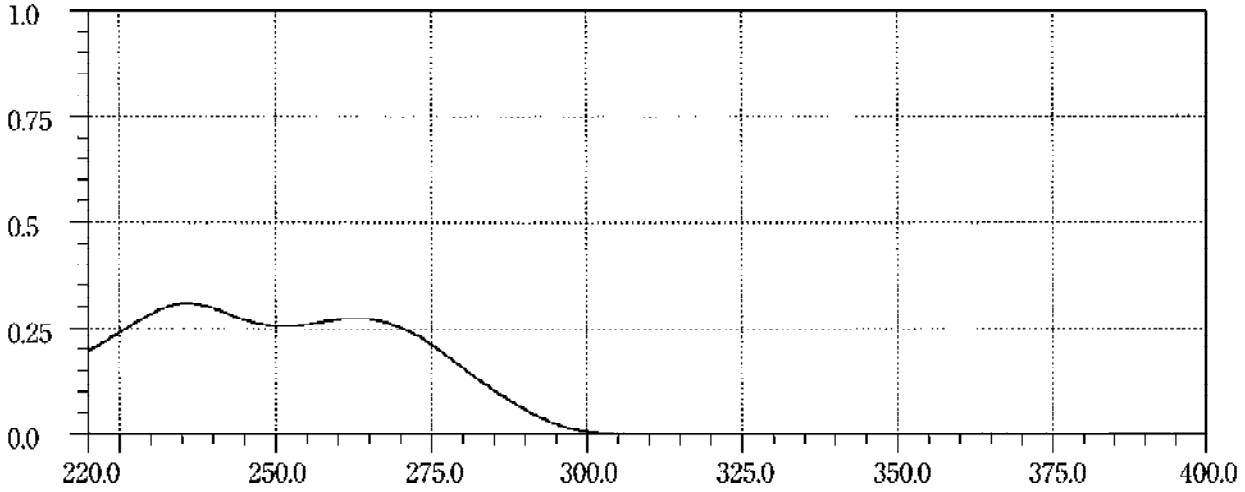
チアプリド塩酸塩



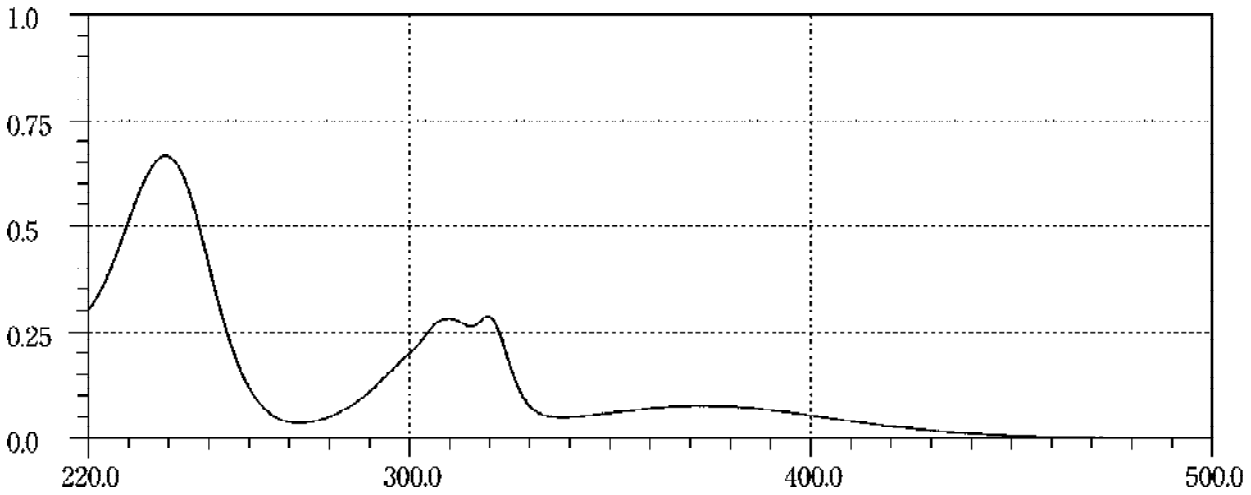
チアミラールナトリウム



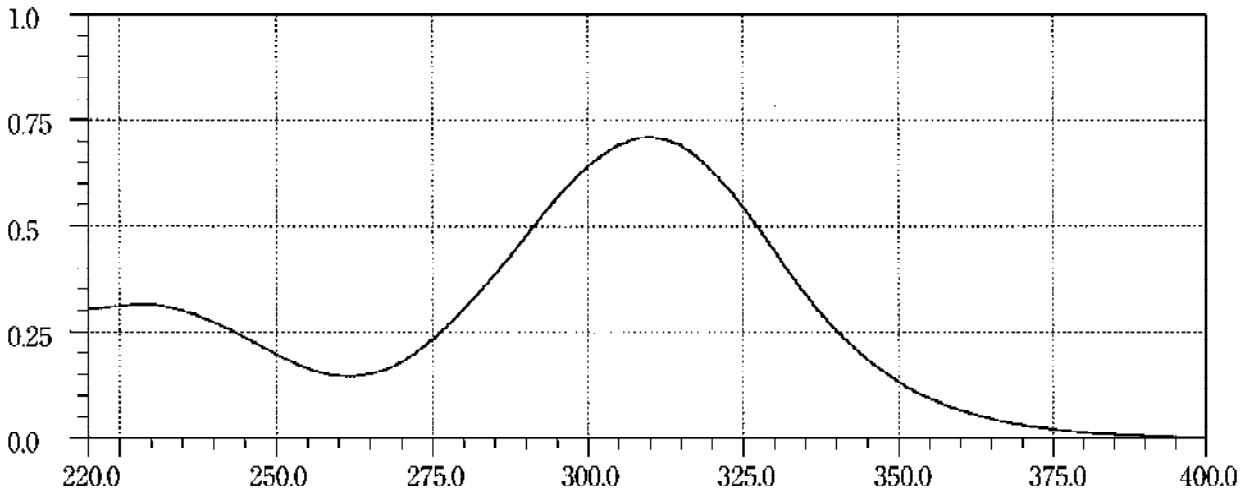
チアミン塩化物塩酸塩



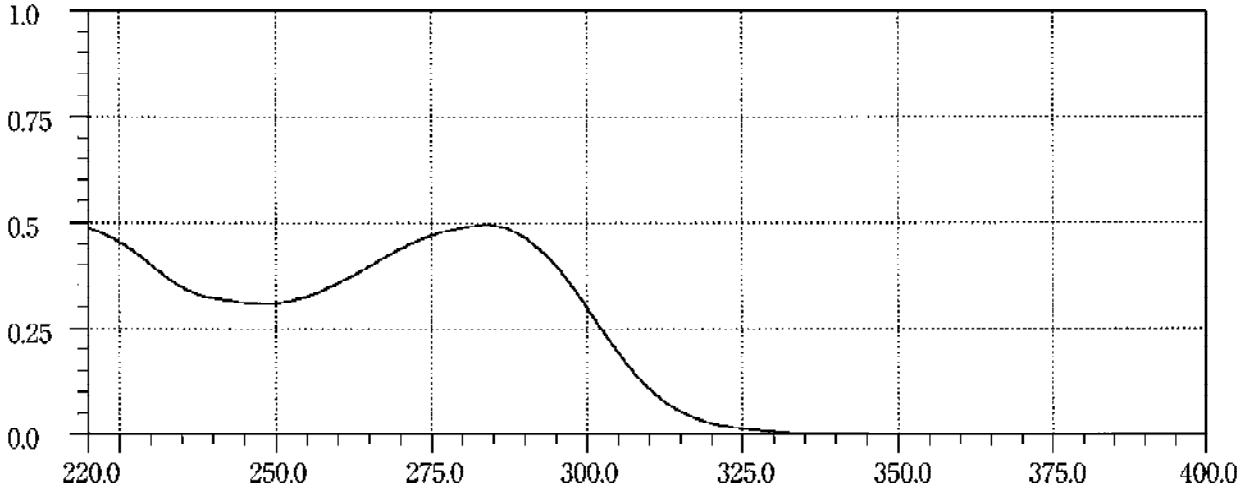
チザニジン塩酸塩



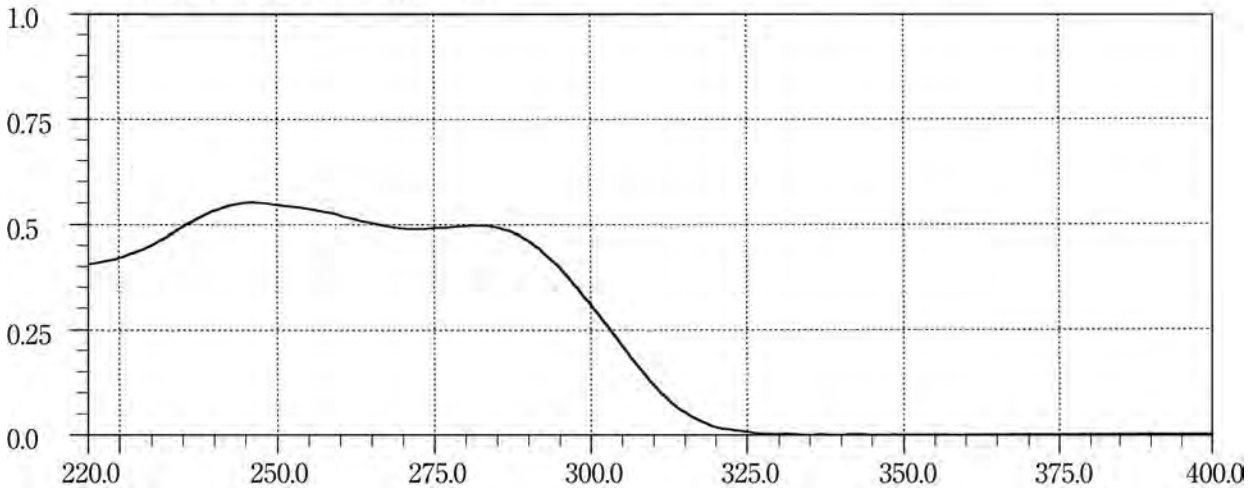
チニダゾール



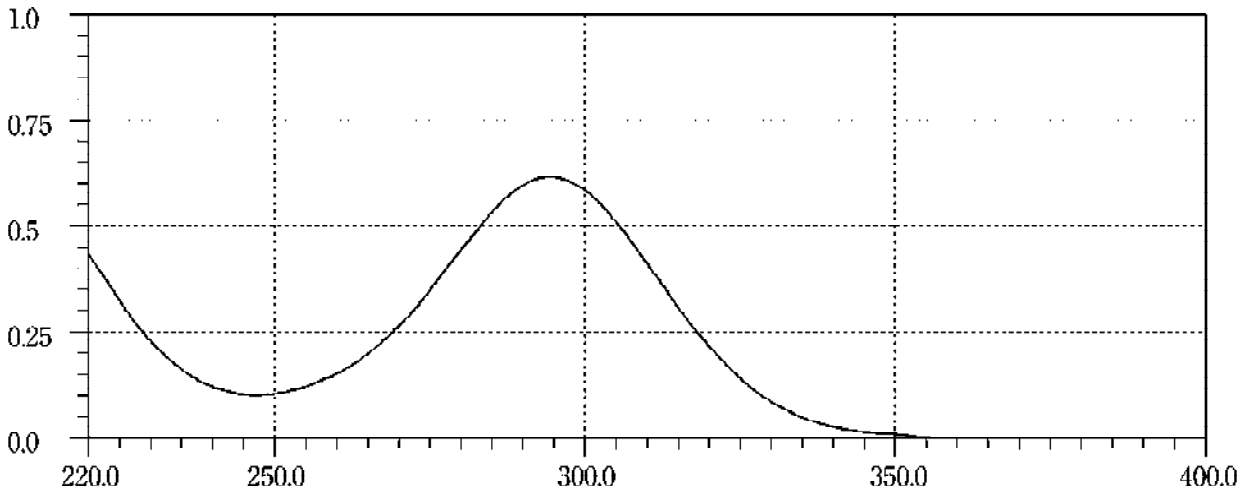
チペピジンヒベンズ酸塩



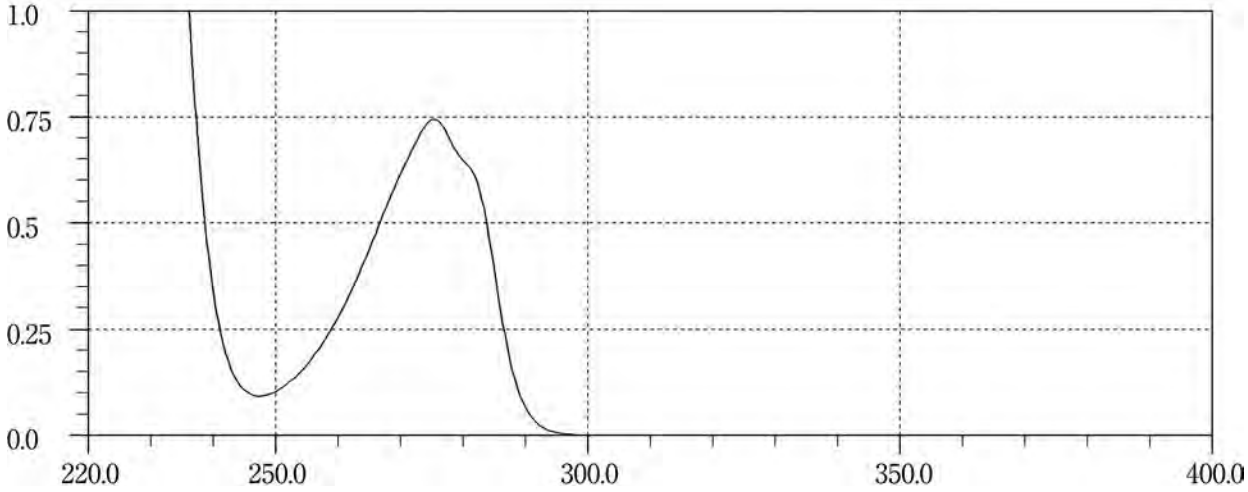
チメピジウム臭化物水和物



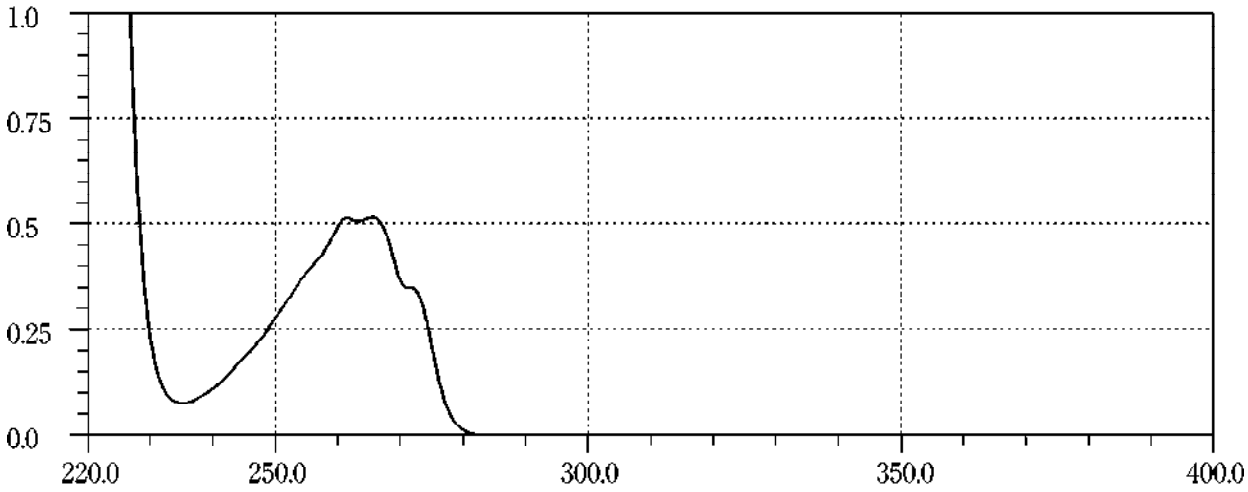
チモロールマレイン酸塩



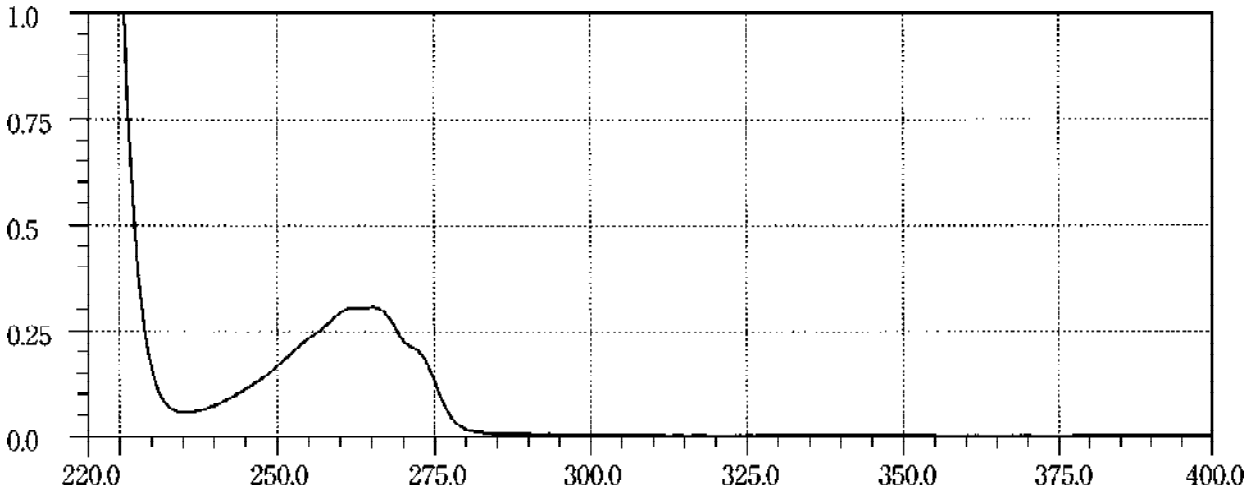
L－チロシン



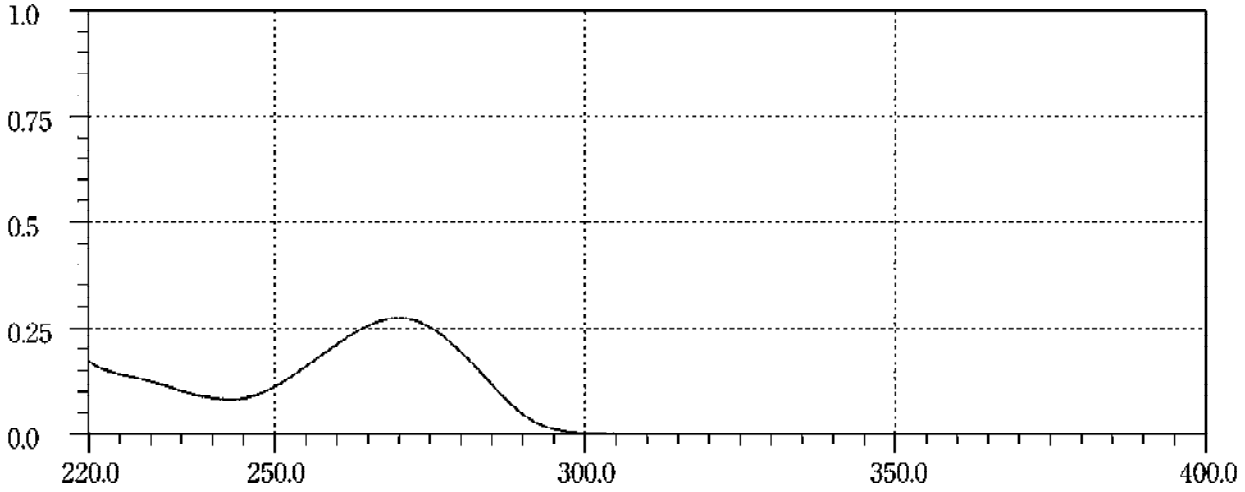
ツロブテロール



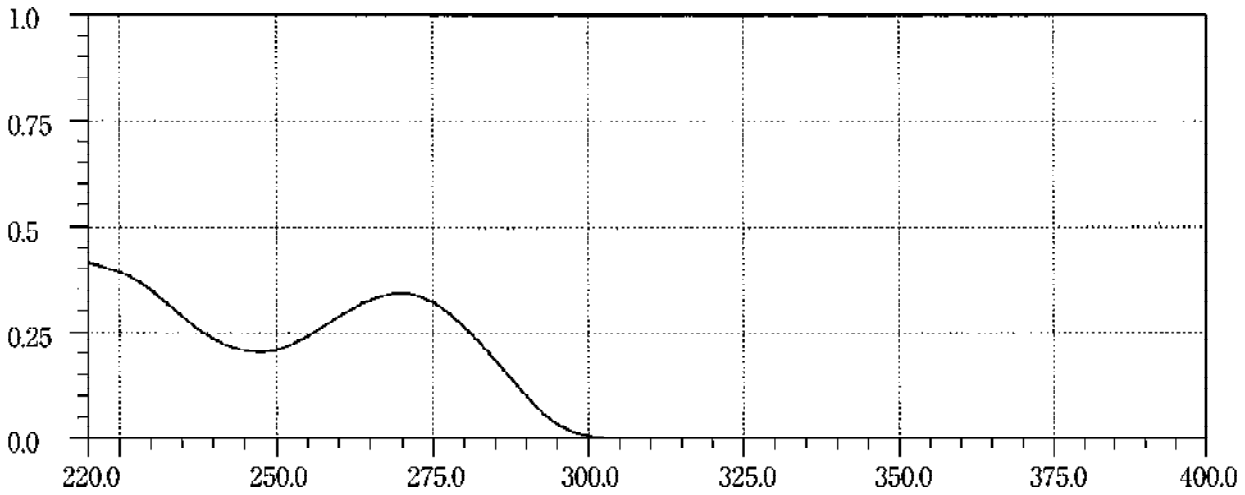
ツロブテロール塩酸塩



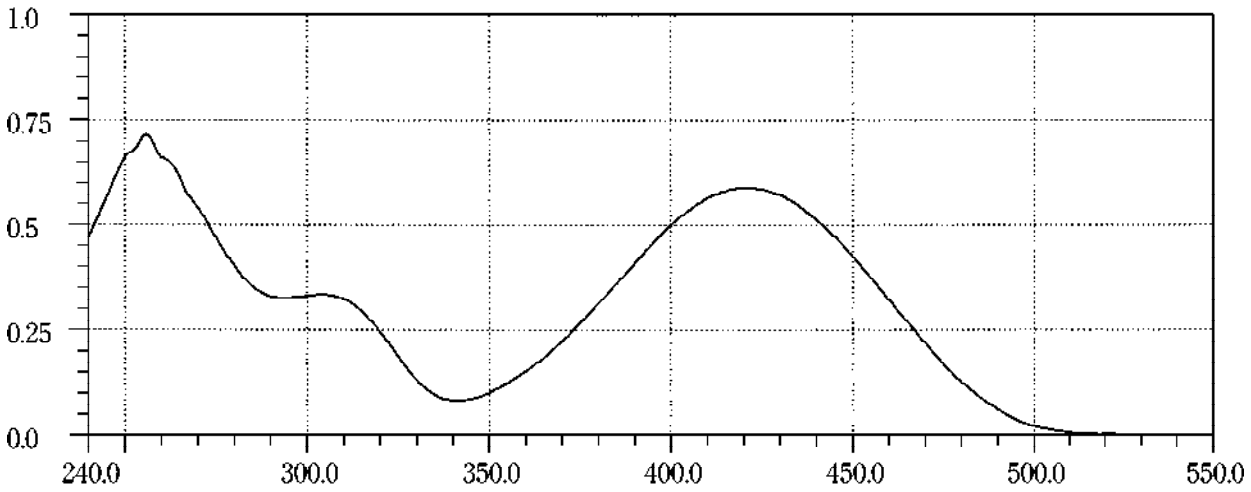
テオフィリン



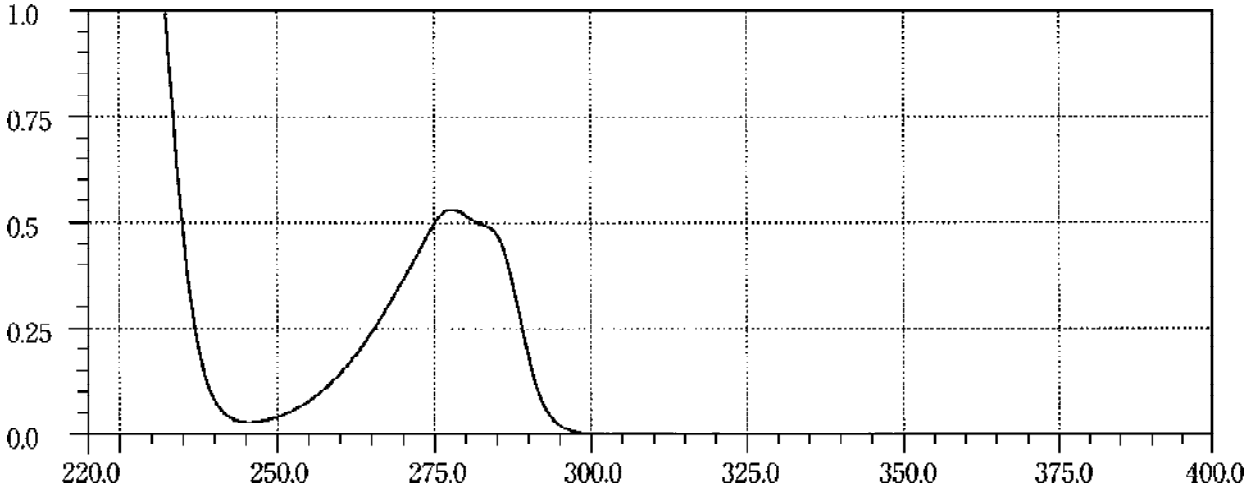
テガフール



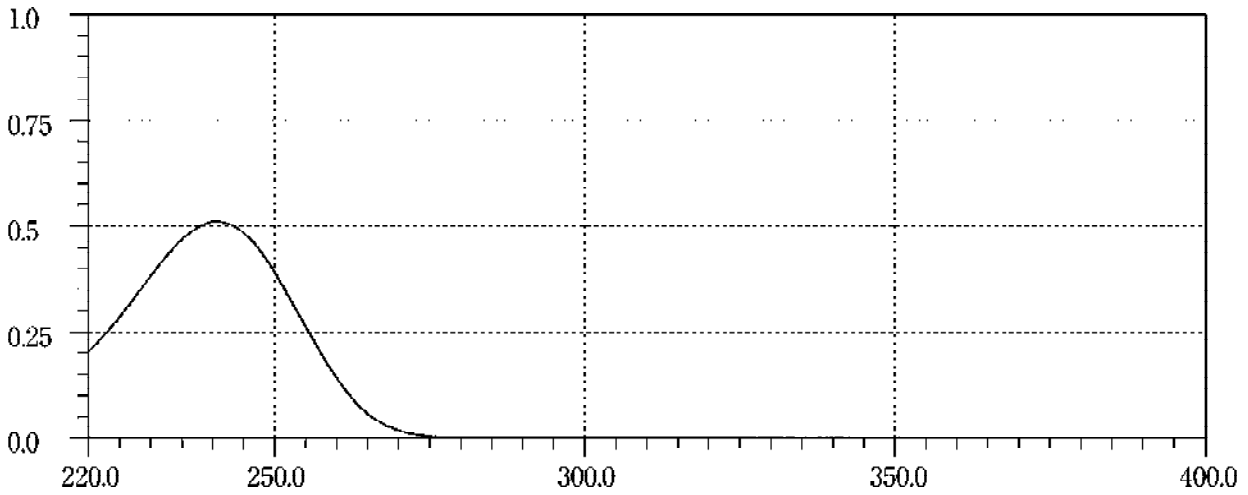
デキサメタゾン



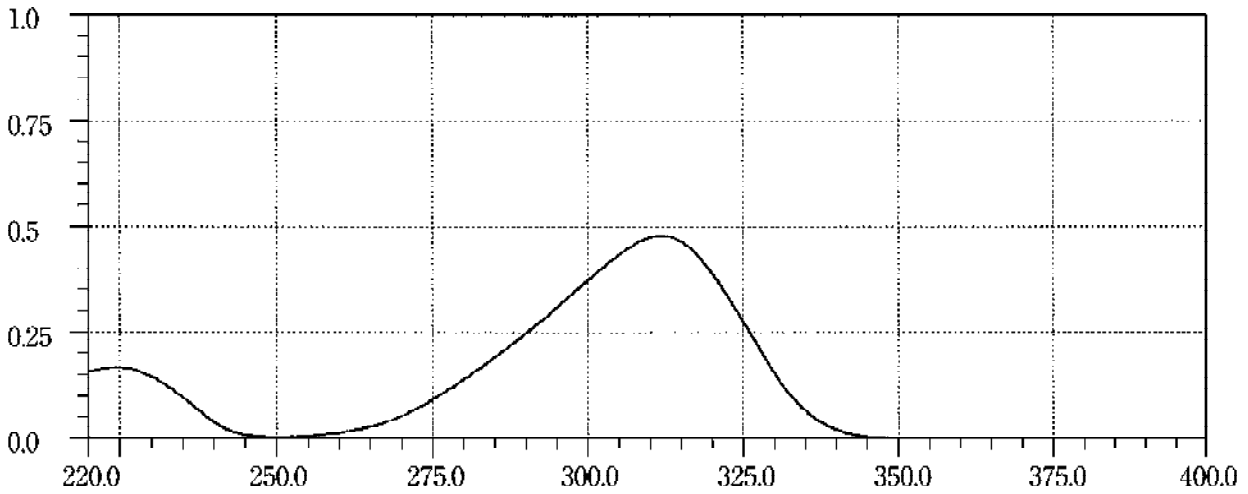
デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物



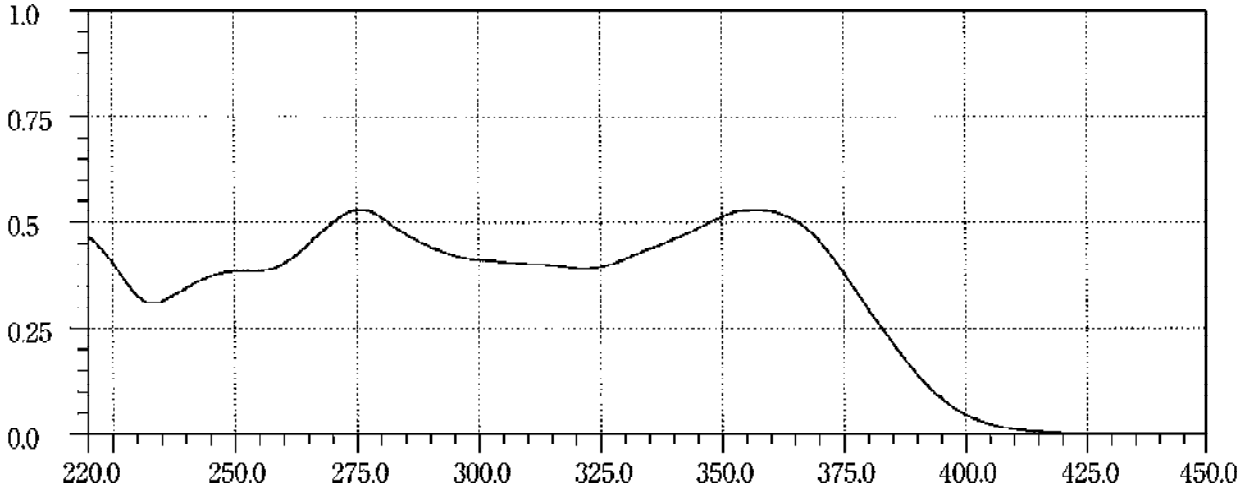
テストステロンプロピオン酸エステル



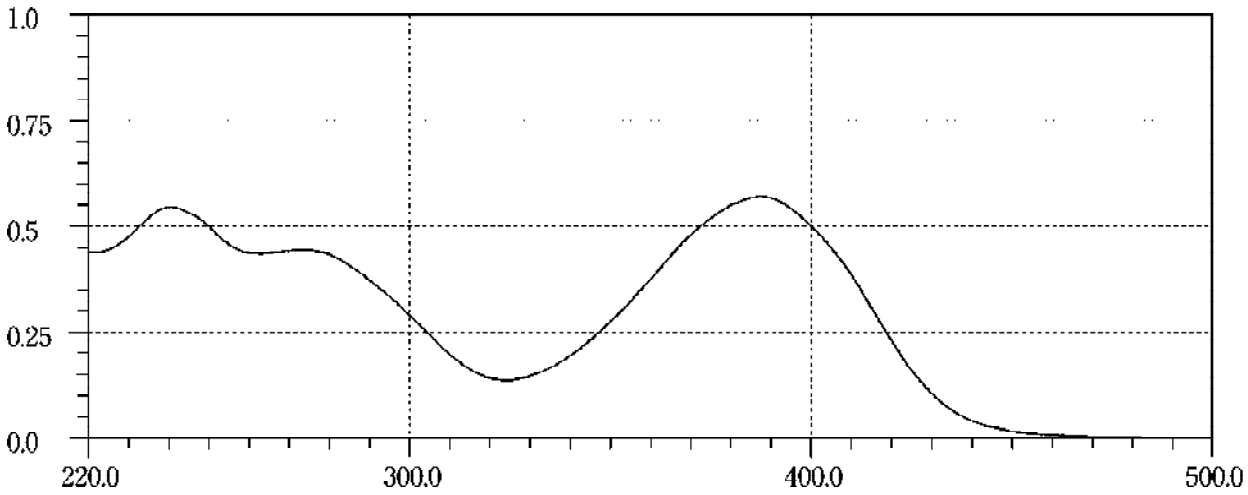
テトラカイン塩酸塩



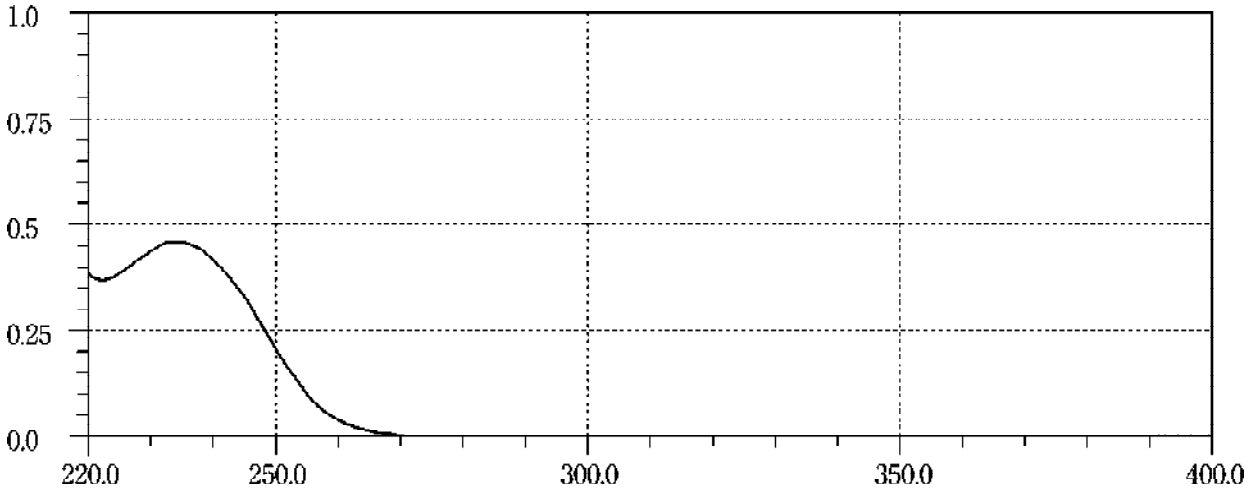
テトラサイクリン塩酸塩



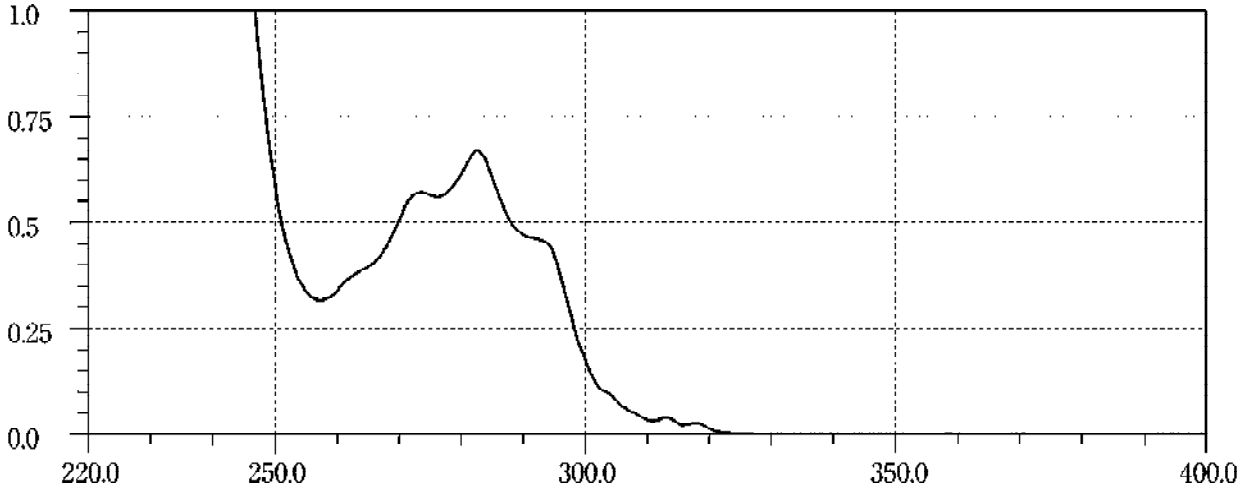
デメチルクロルテトラサイクリン塩酸塩



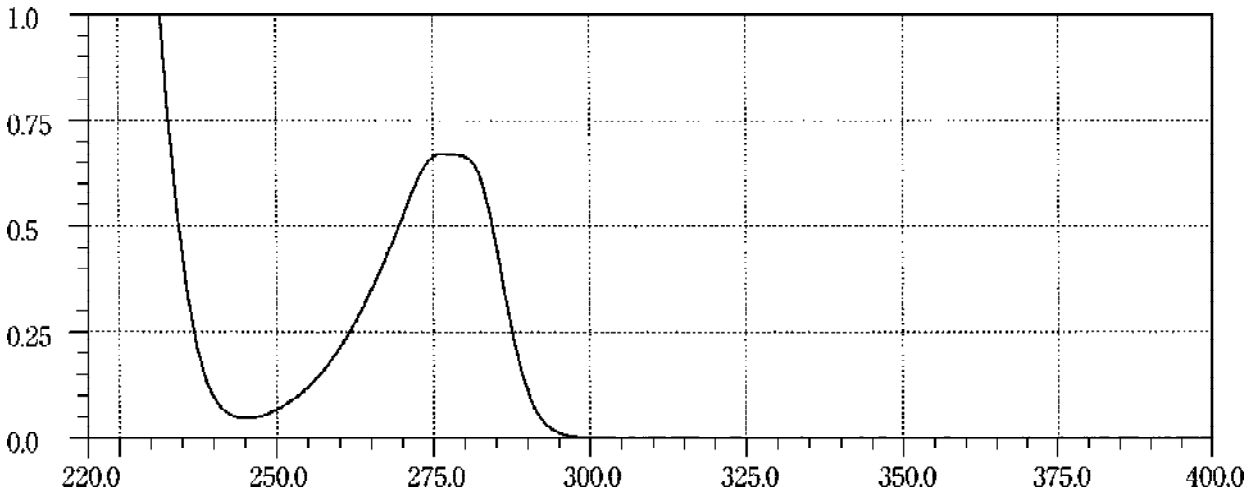
テモカプリル塩酸塩



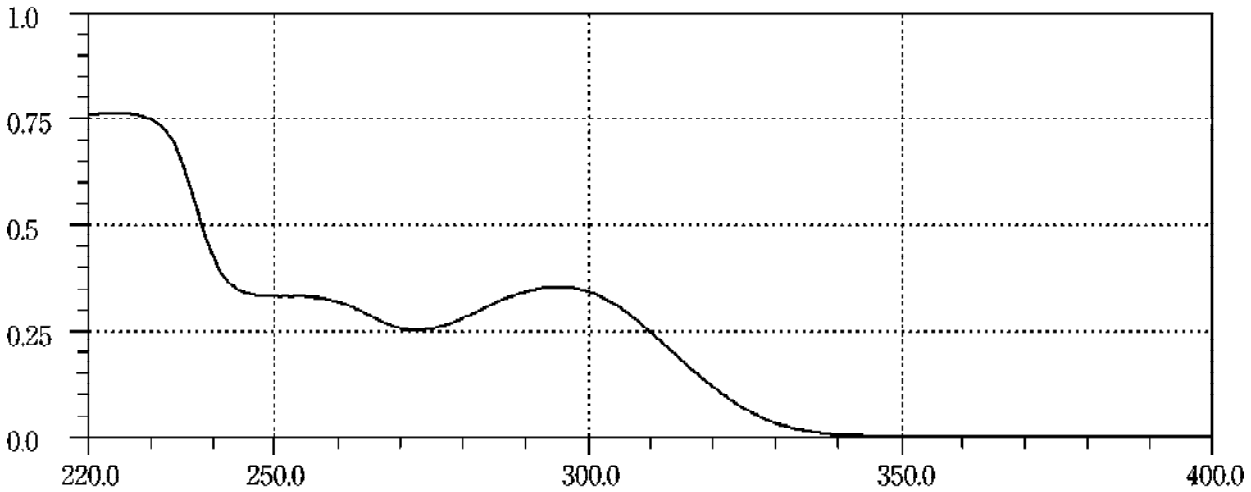
テルビナフィン塩酸塩



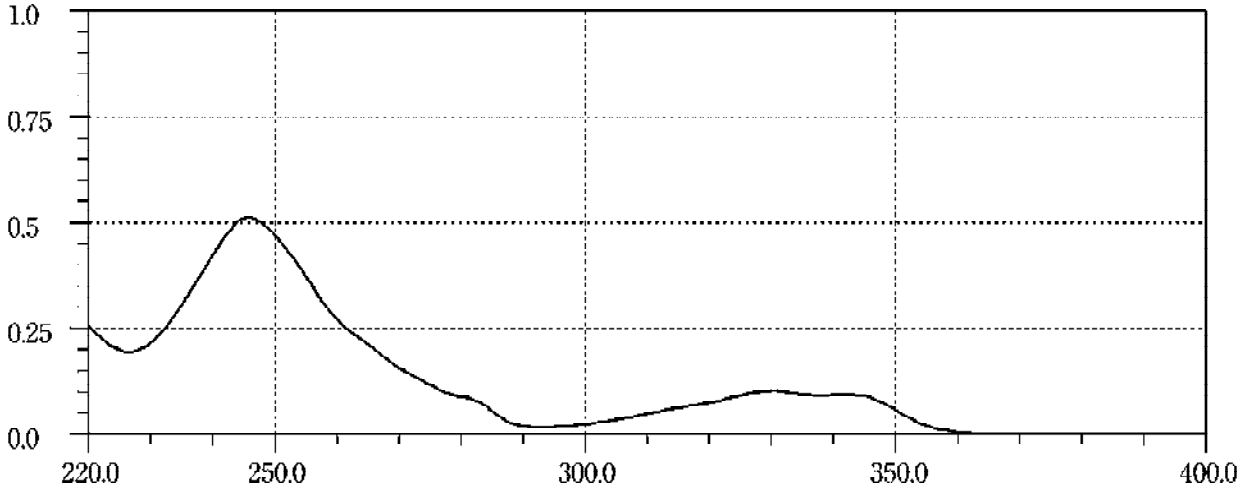
テルブタリン硫酸塩



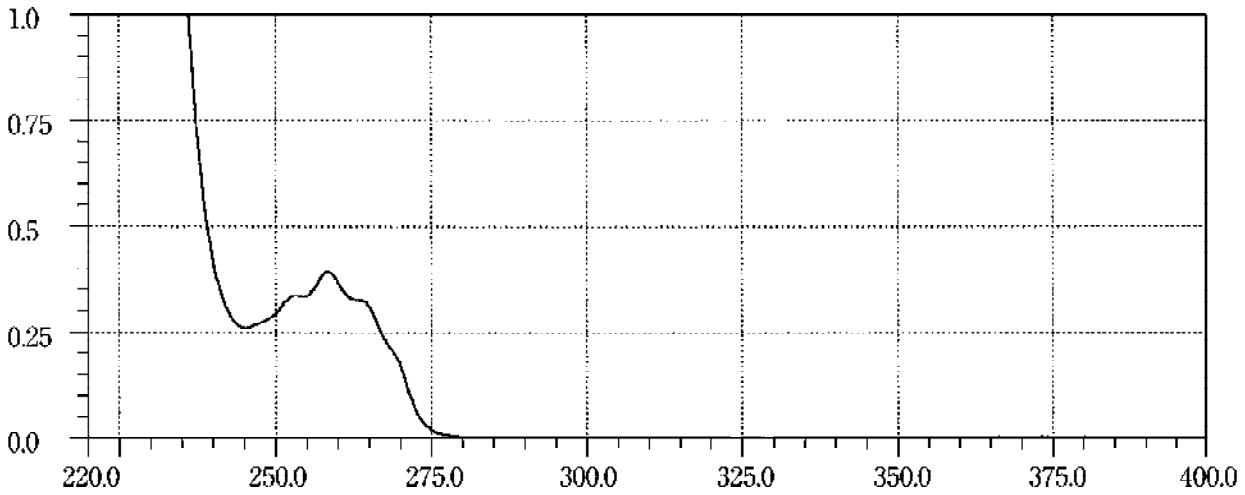
テルミサルタン



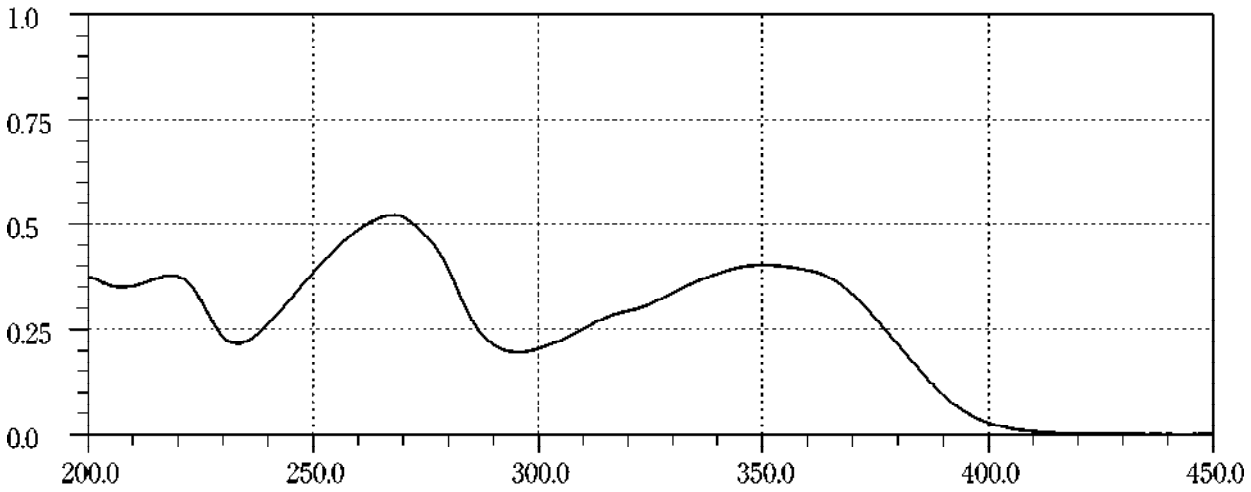
ドキサゾシンメシル酸塩



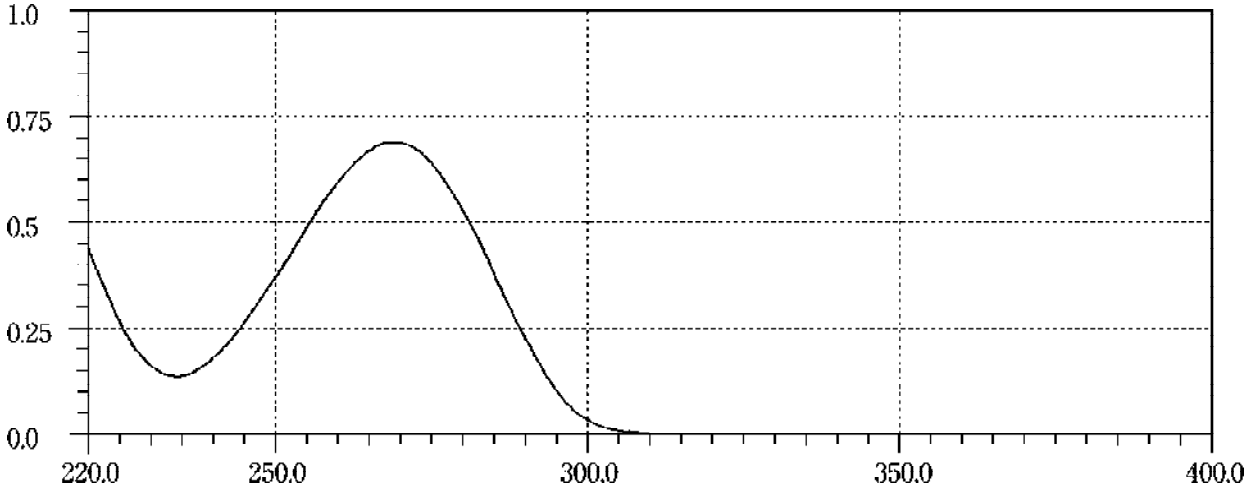
ドキサプラム塩酸塩水和物



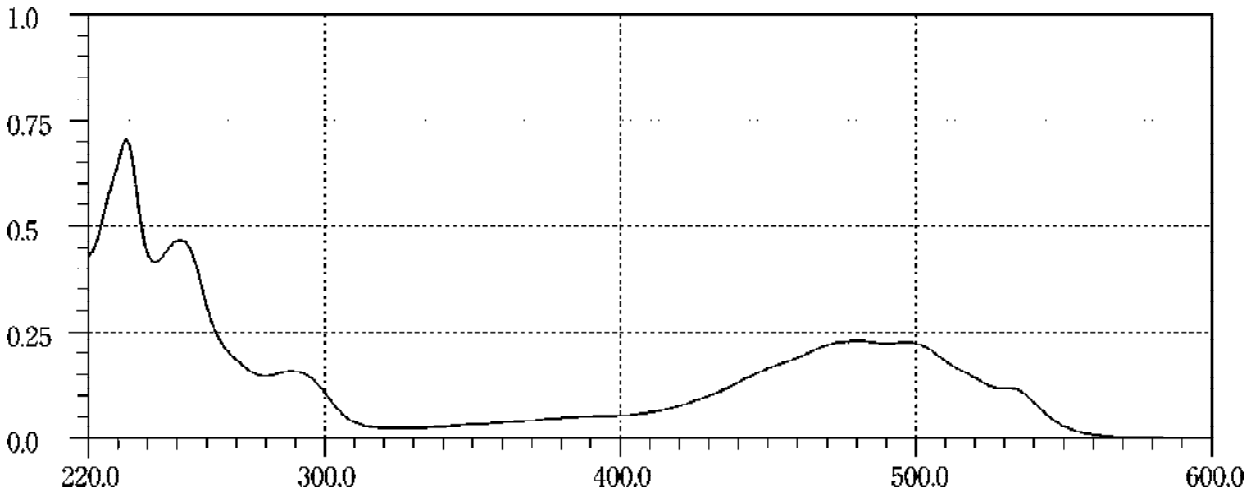
ドキシサイクリン塩酸塩水和物



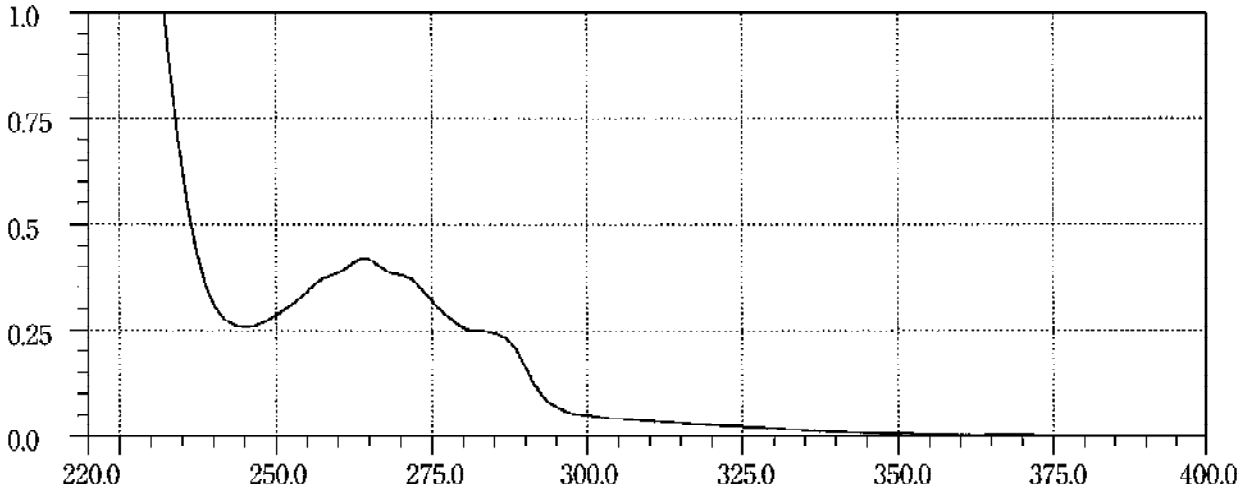
ドキシフルリジン



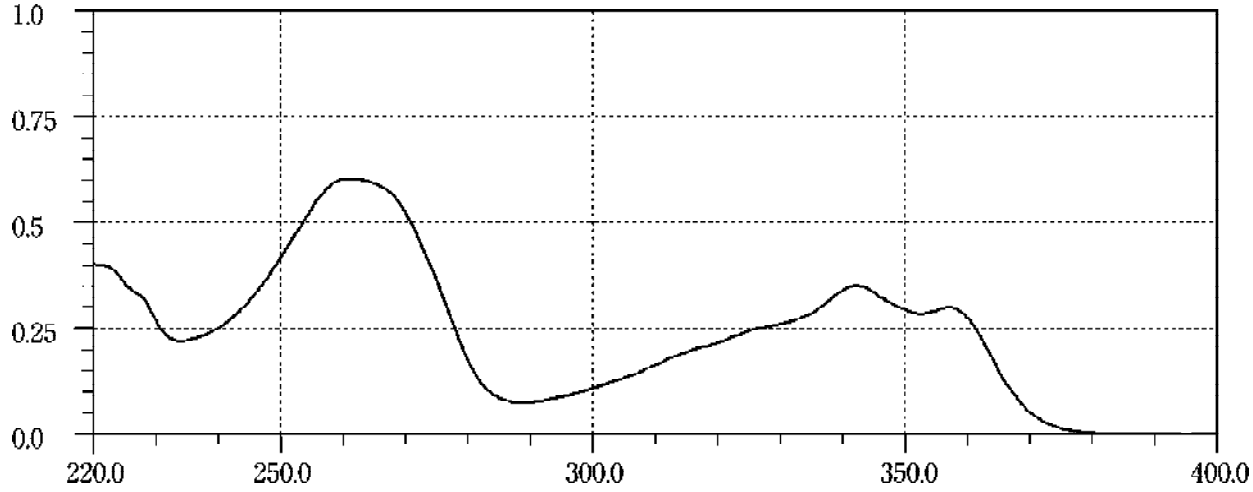
ドキソルビシン塩酸塩



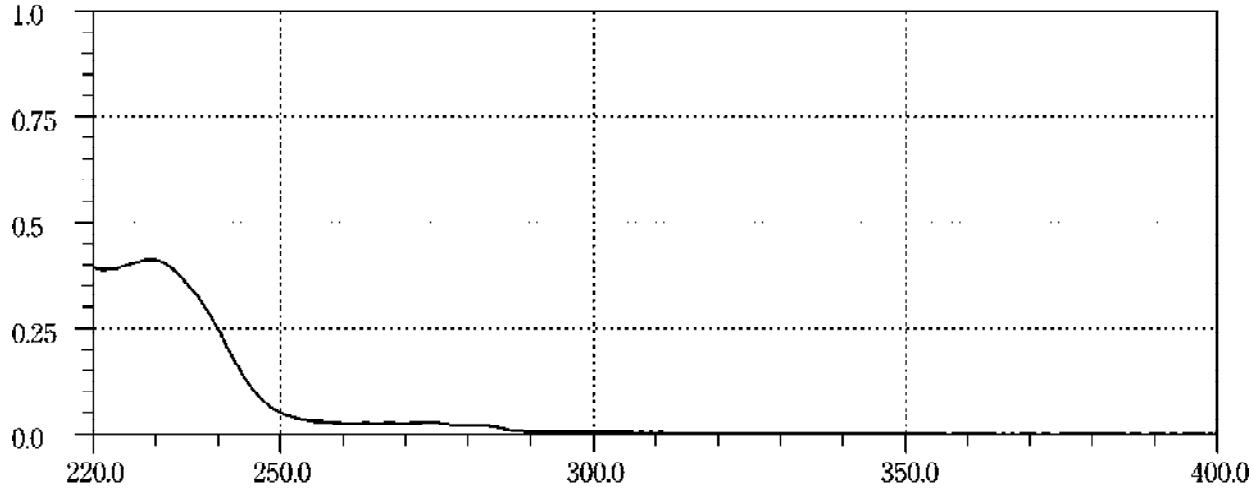
トコフェロールニコチン酸エステル



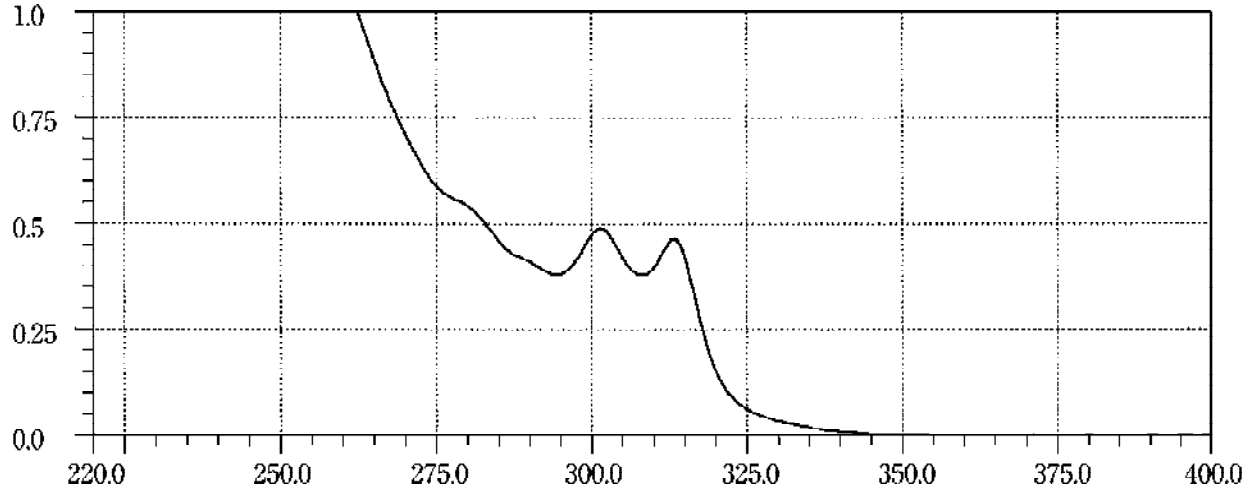
トスフロキサシントシル酸塩水和物



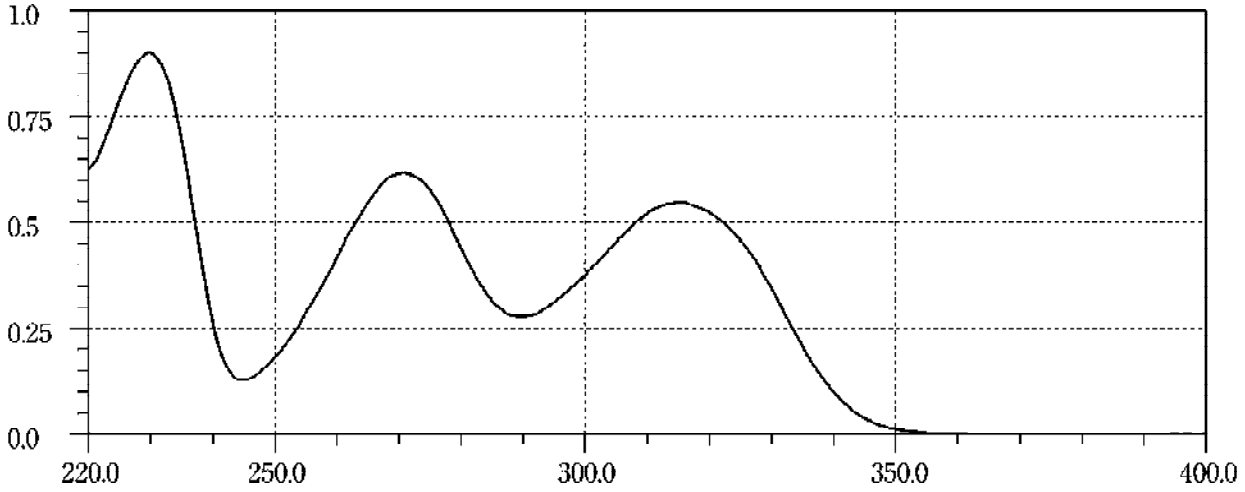
ドセタキセル水和物



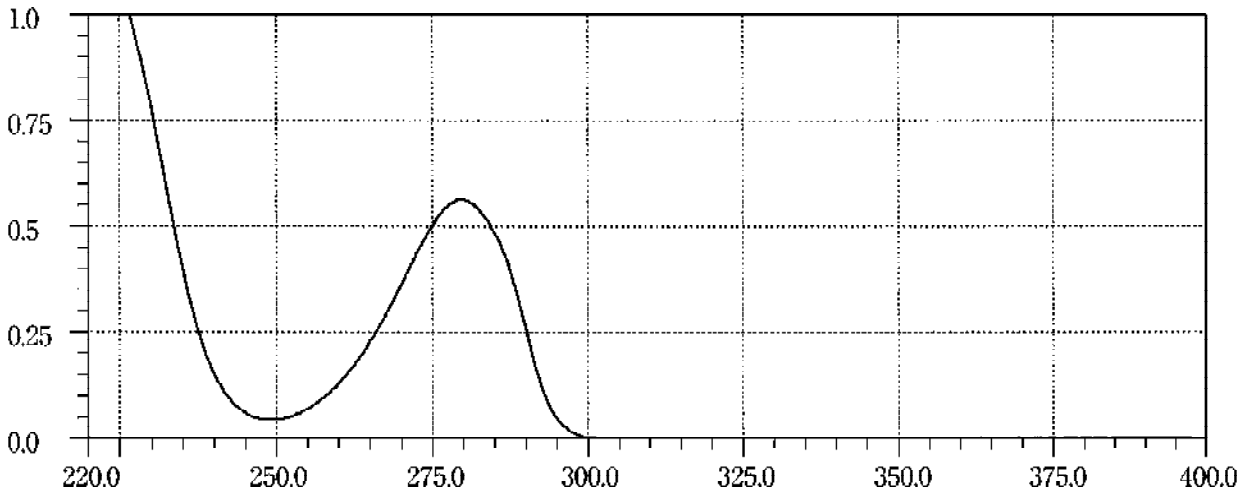
トドララジン塩酸塩水和物



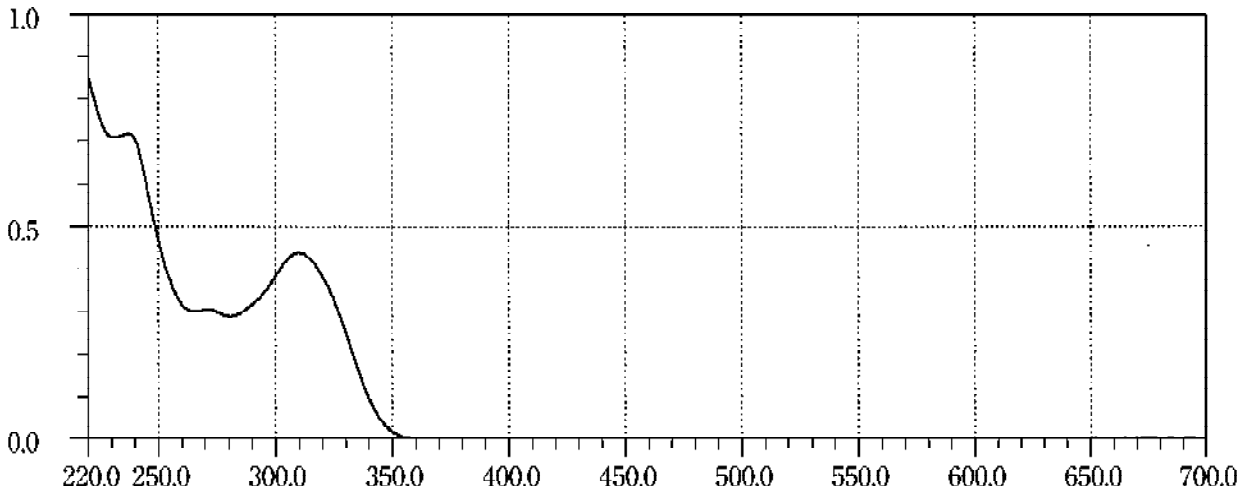
ドネペジル塩酸塩



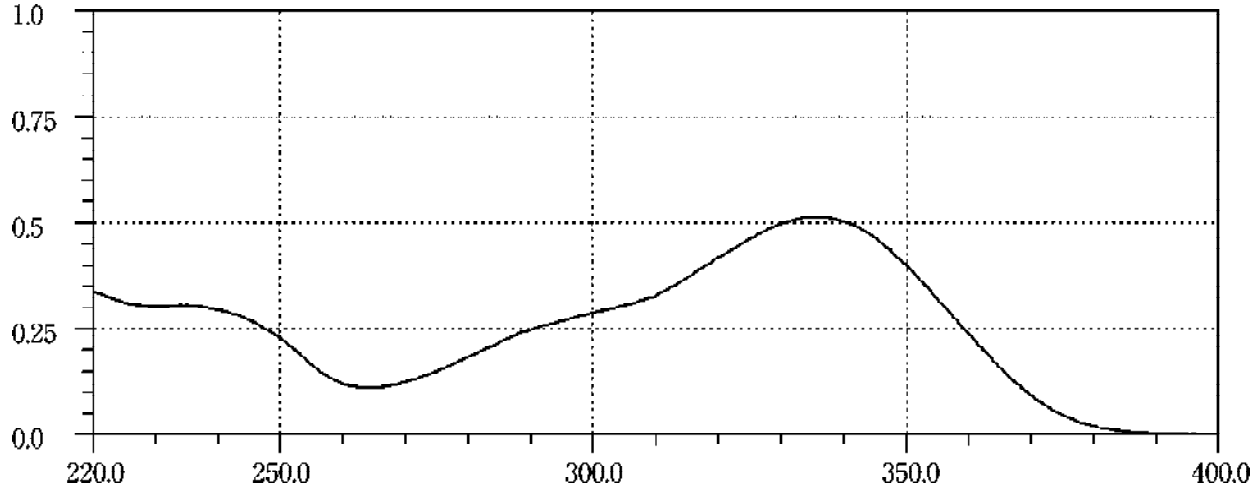
ドパミン塩酸塩



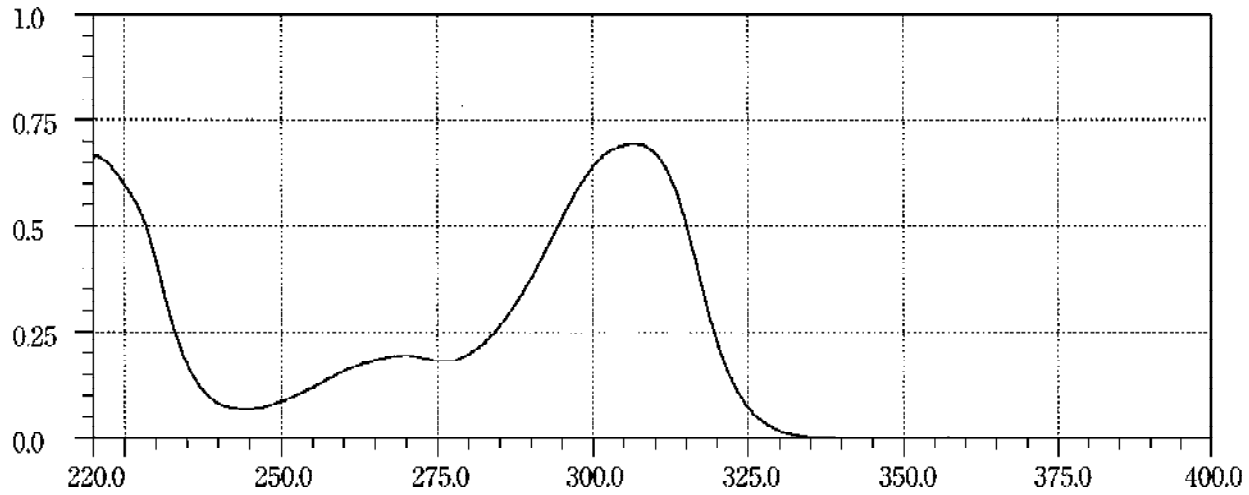
トフィソパム



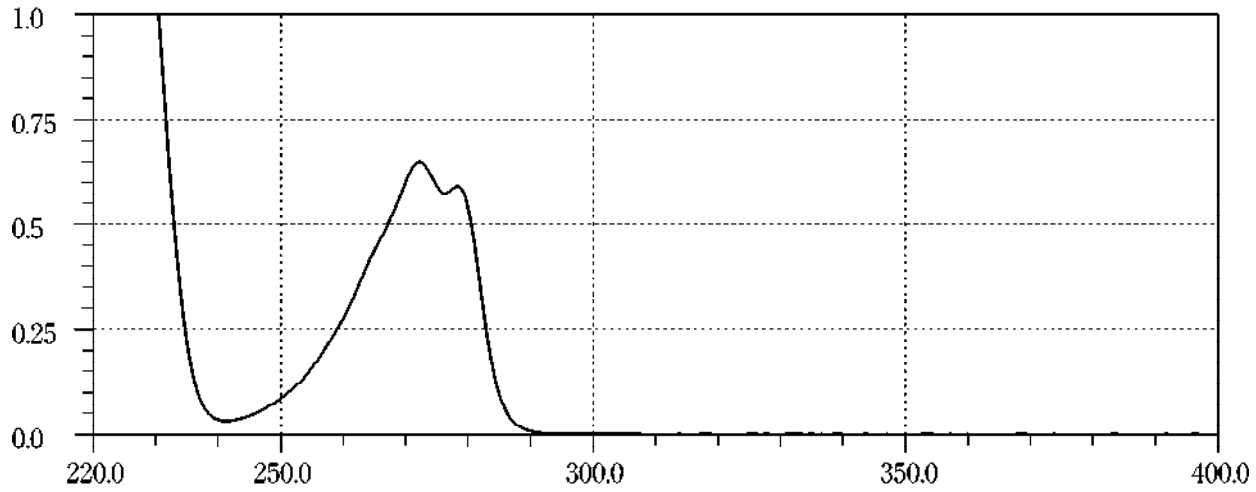
トラニラスト



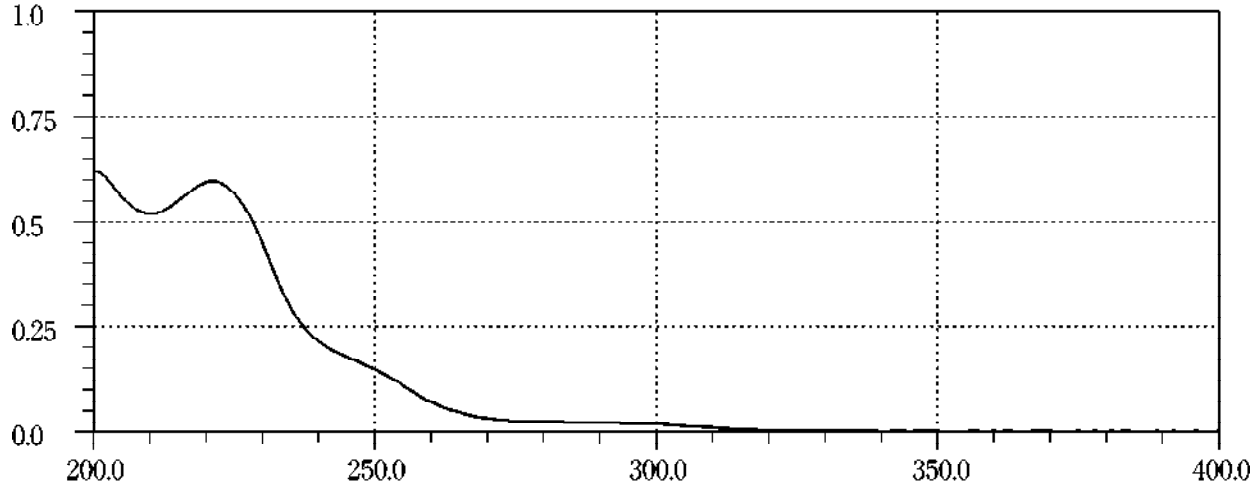
トラピジル



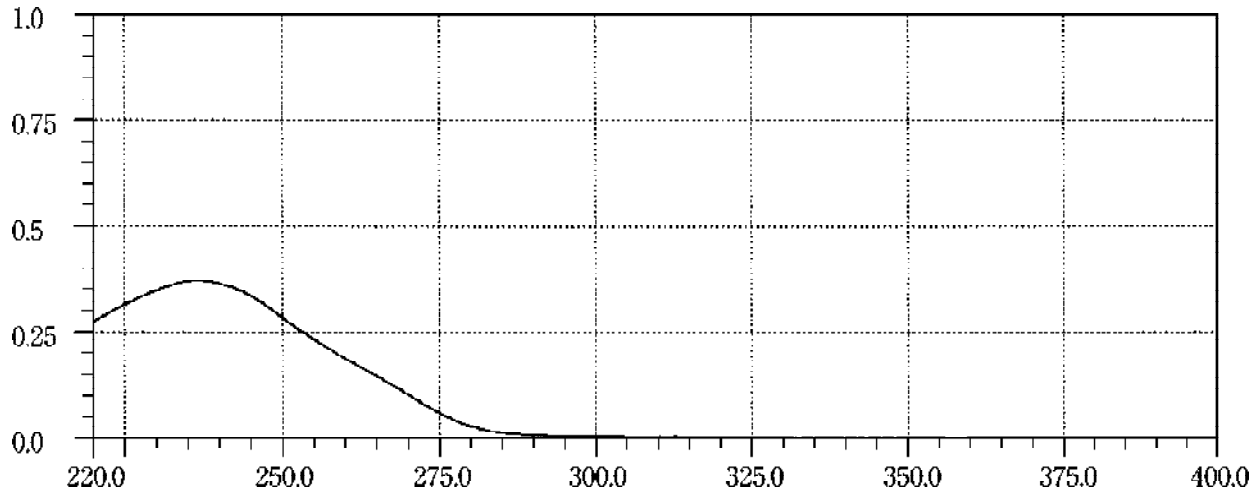
トラマドール塩酸塩



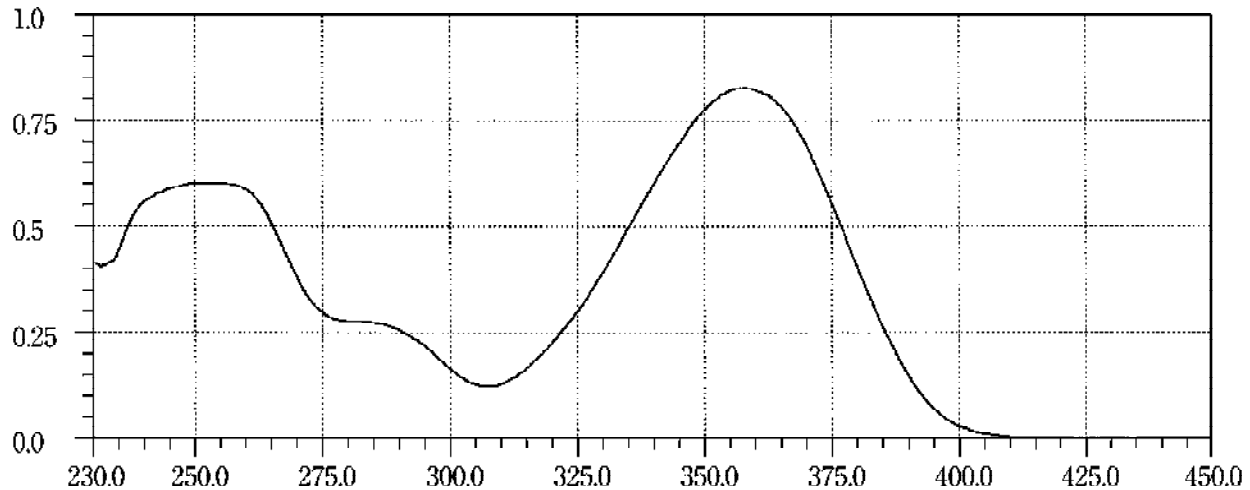
トリアゾラム



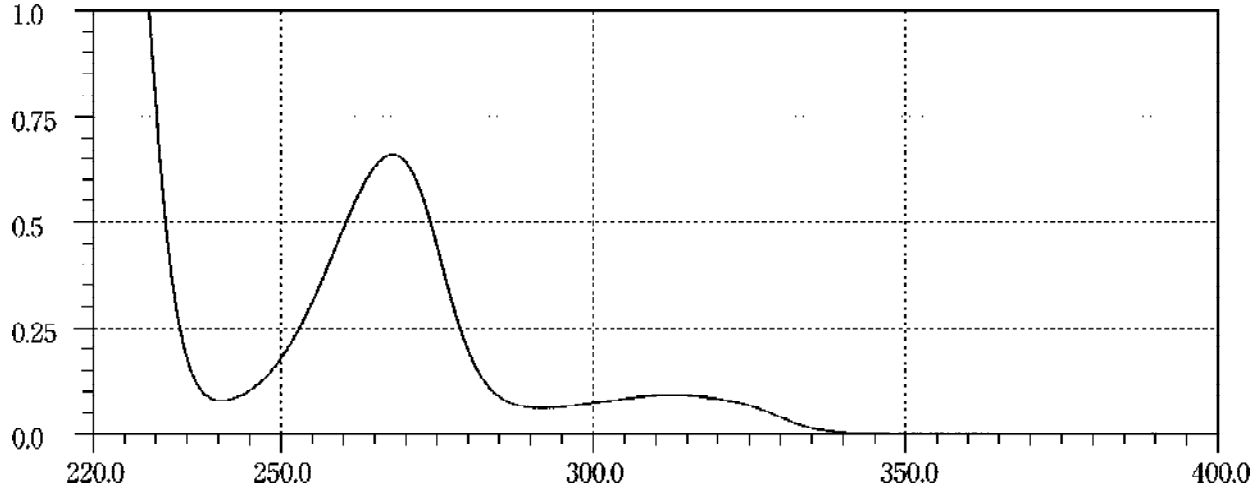
トリアムシノロンアセトニド



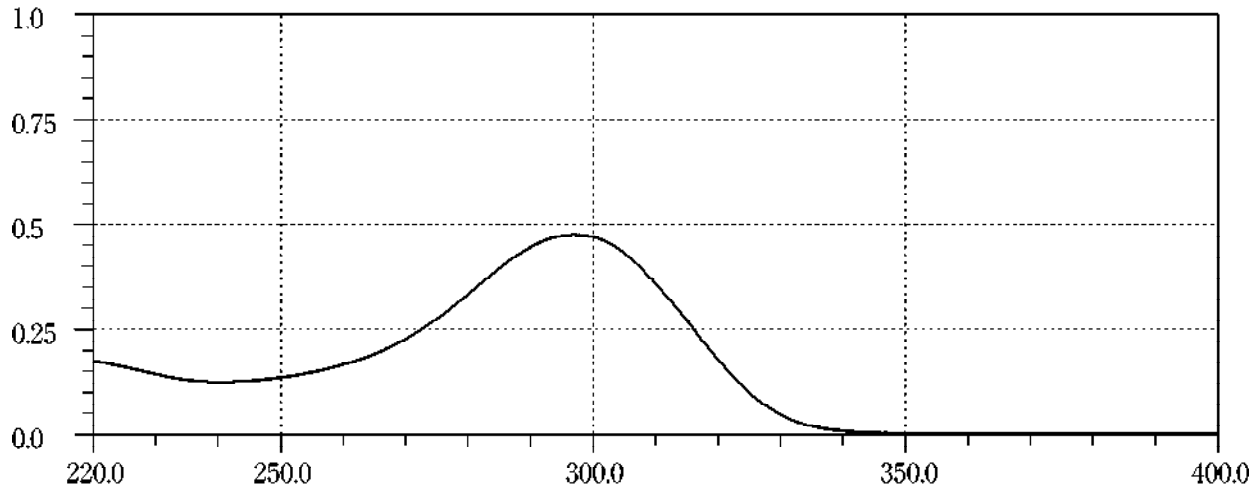
トリアムテレン



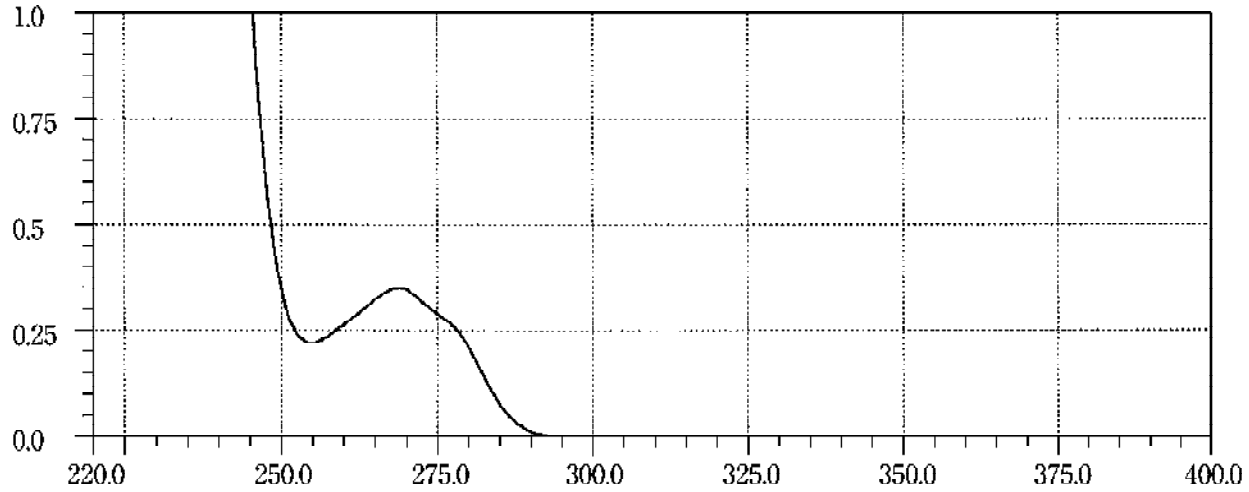
トリクロルメチアジド



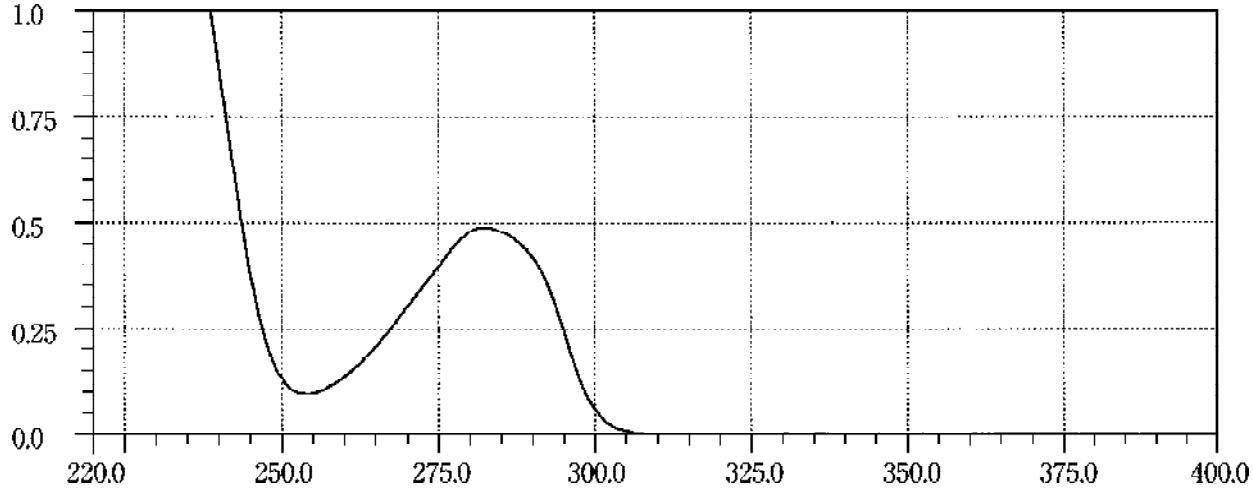
ドリペネム水和物



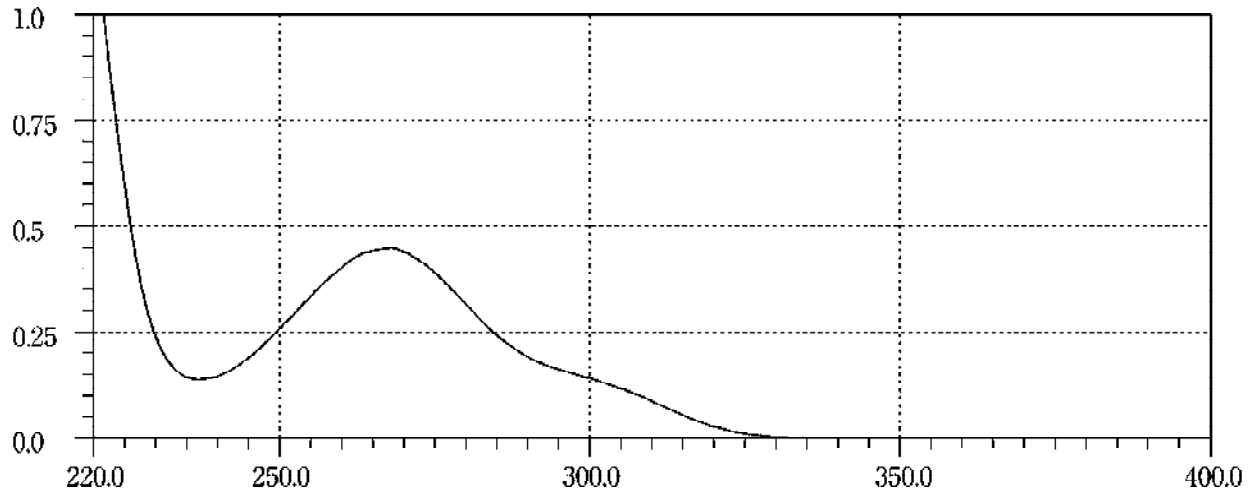
トリメタジジン塩酸塩



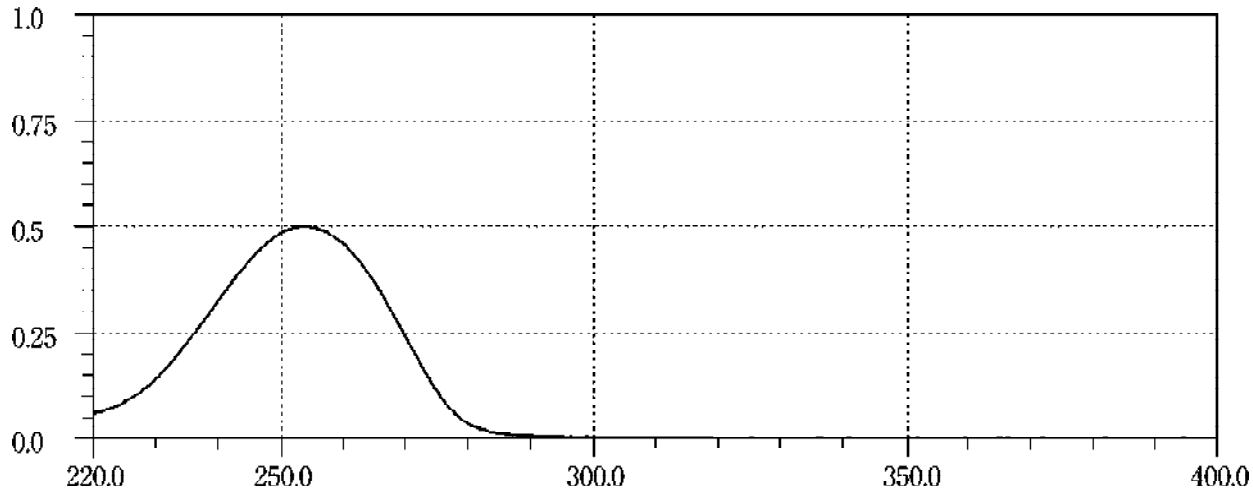
トリメトキノール塩酸塩水和物



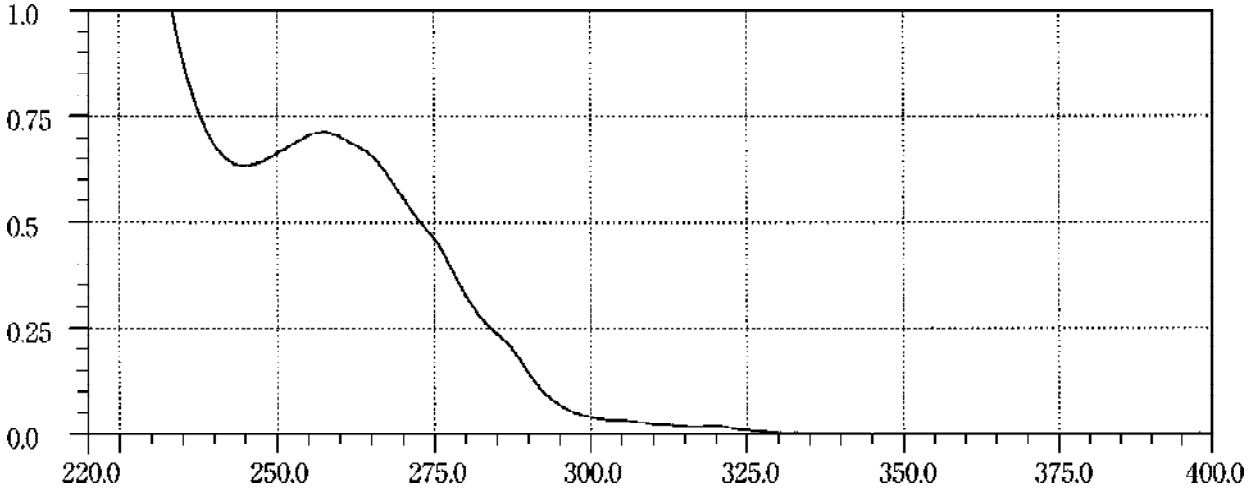
トリメブチンマレイン酸塩



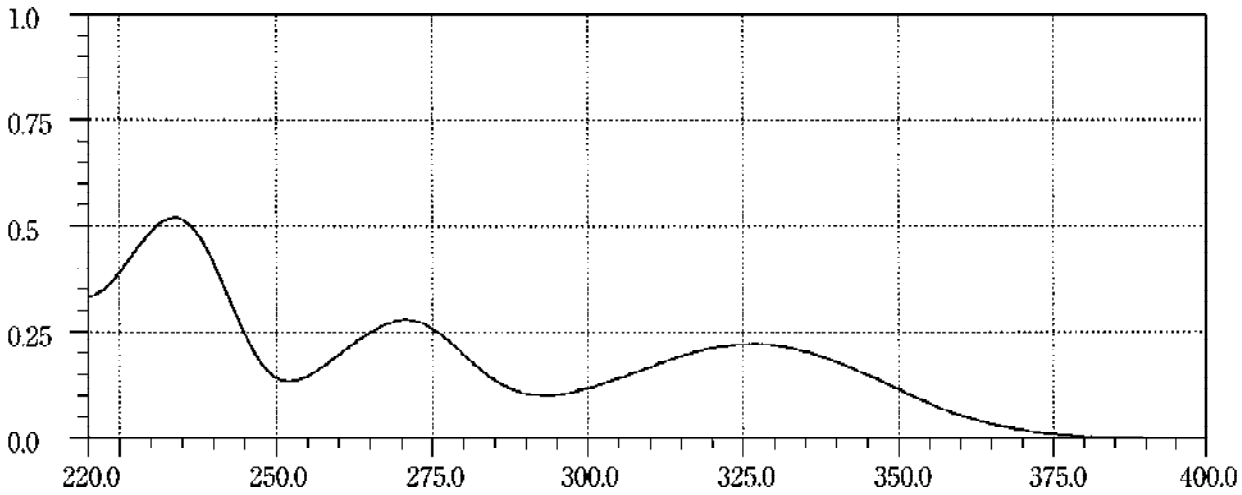
ドルゾラミド塩酸塩



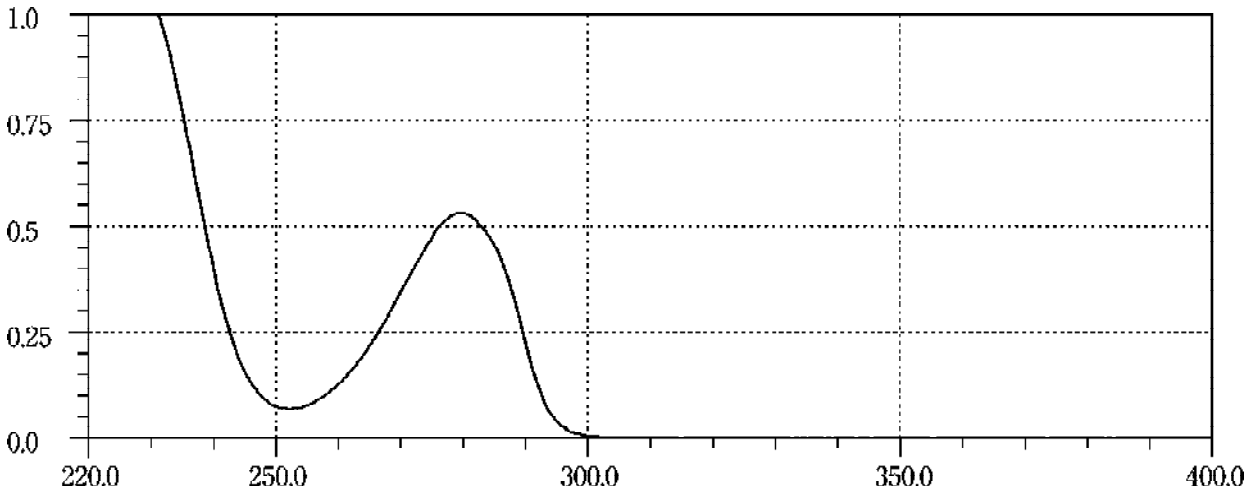
トルナフタート



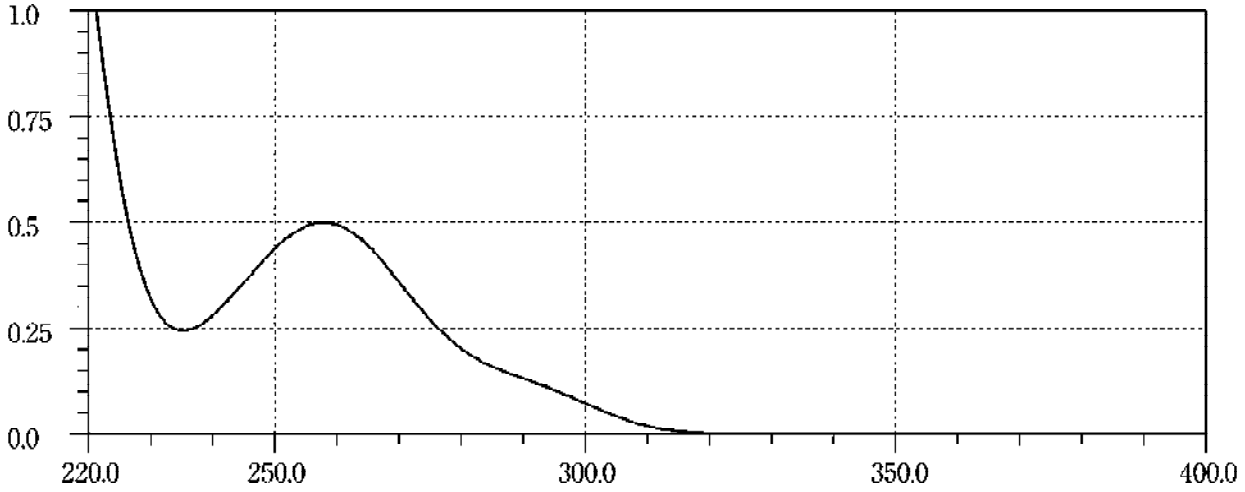
トレピブトン



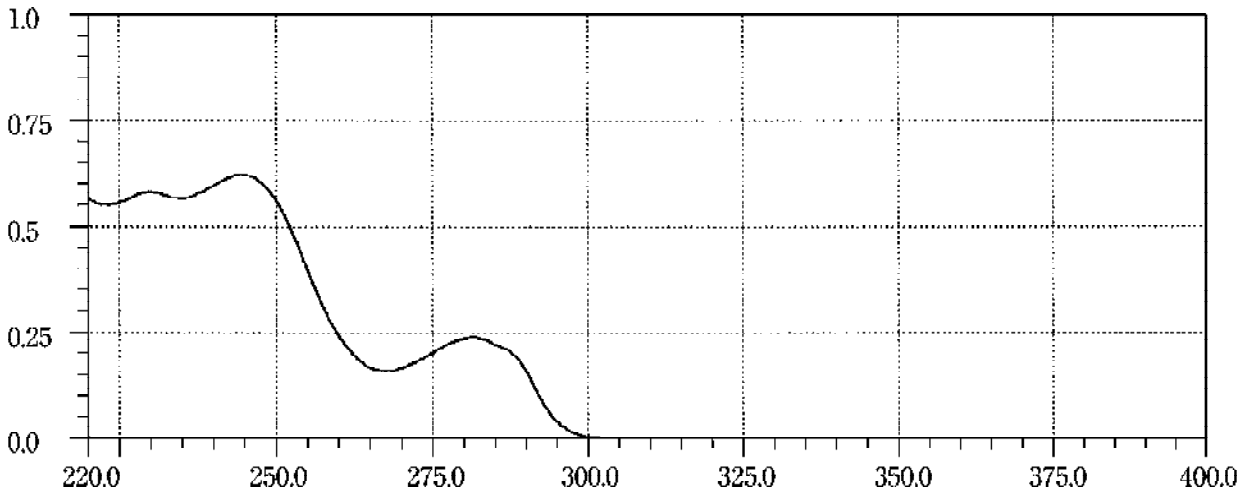
ドロキシドパ



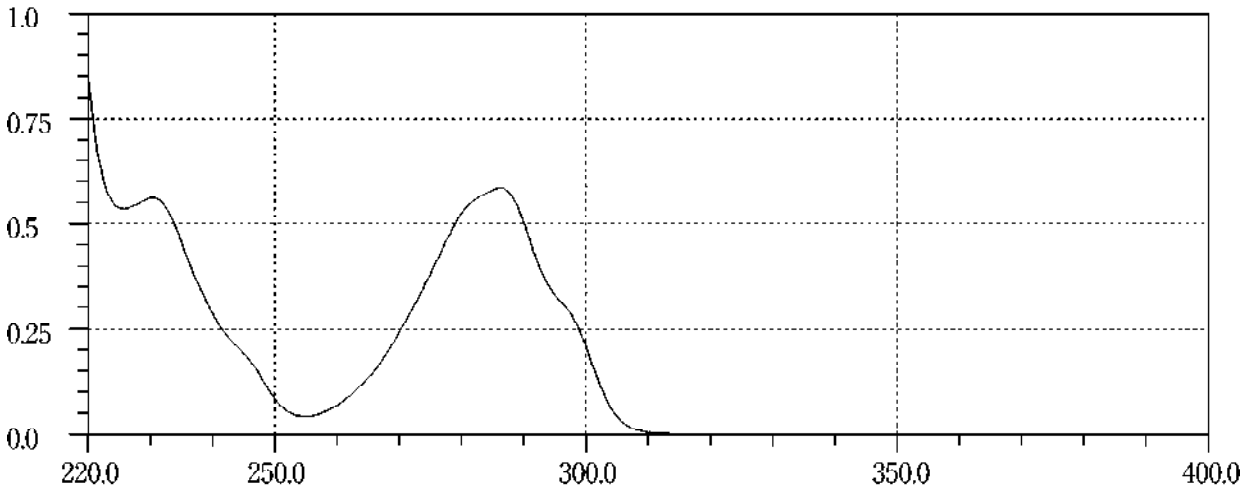
トロキシピド



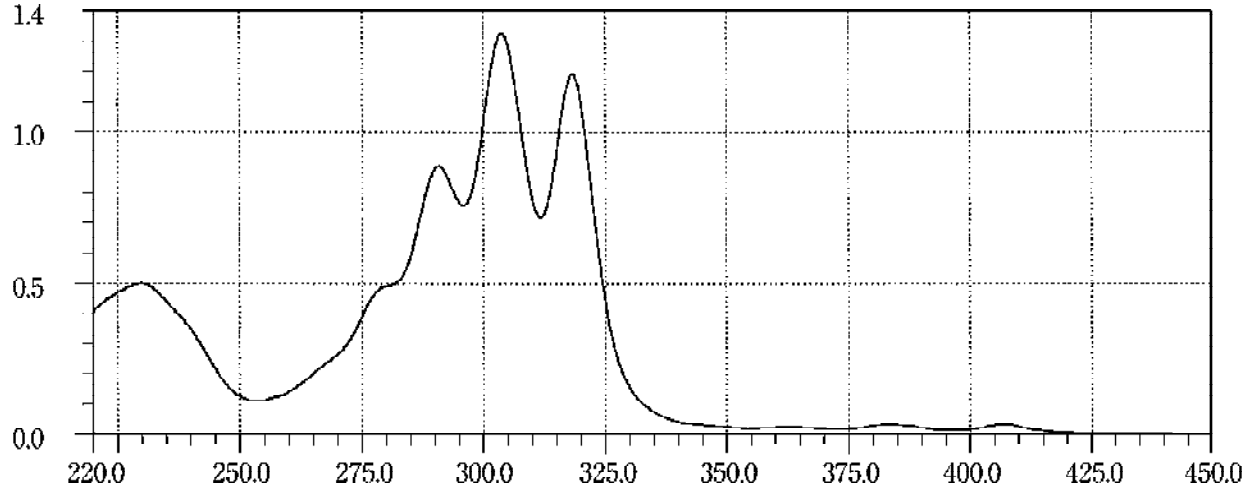
ドロペリドール



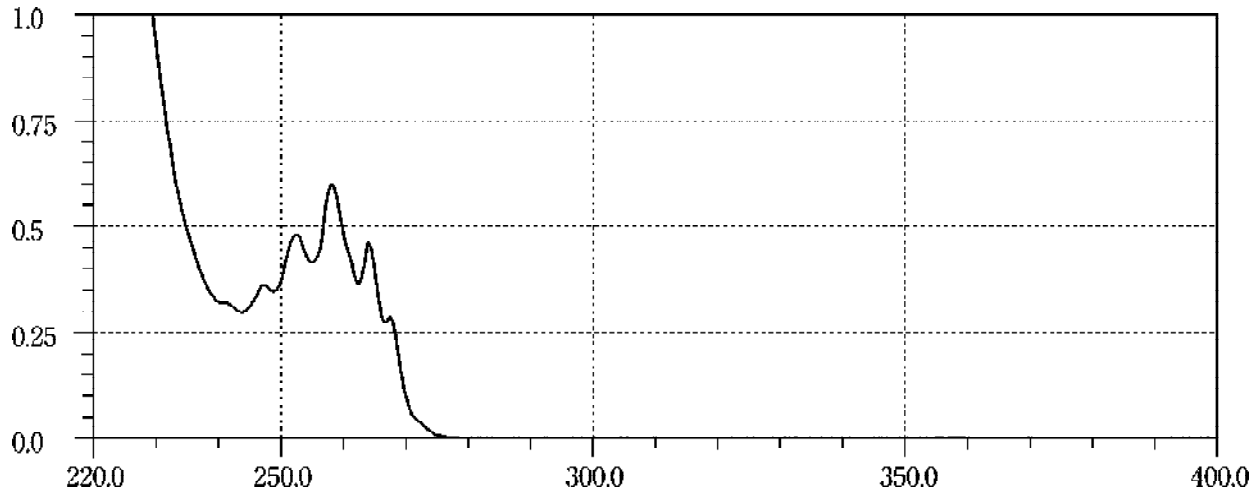
ドンペリドン



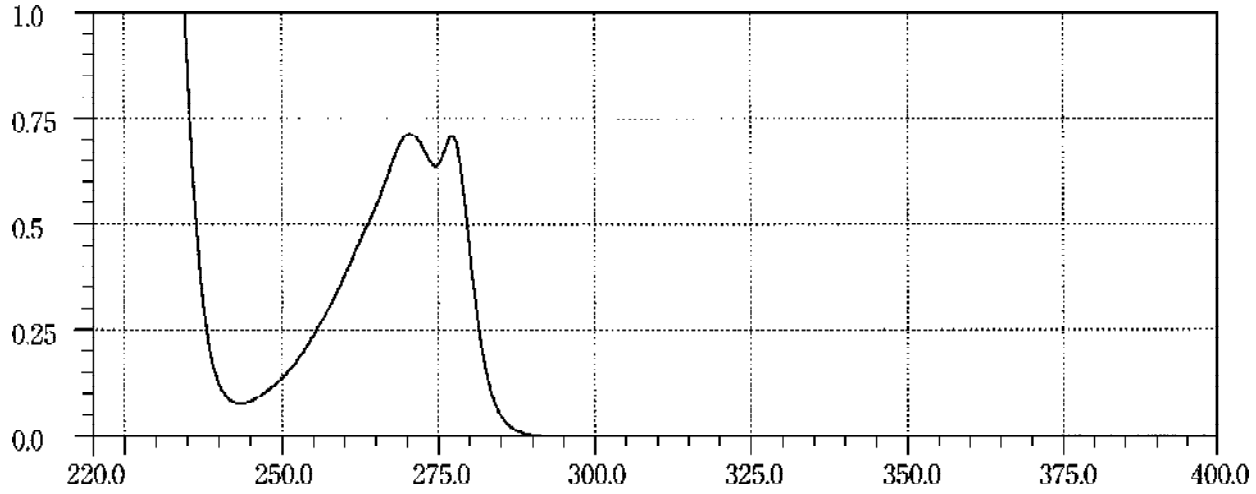
ナイスタチン



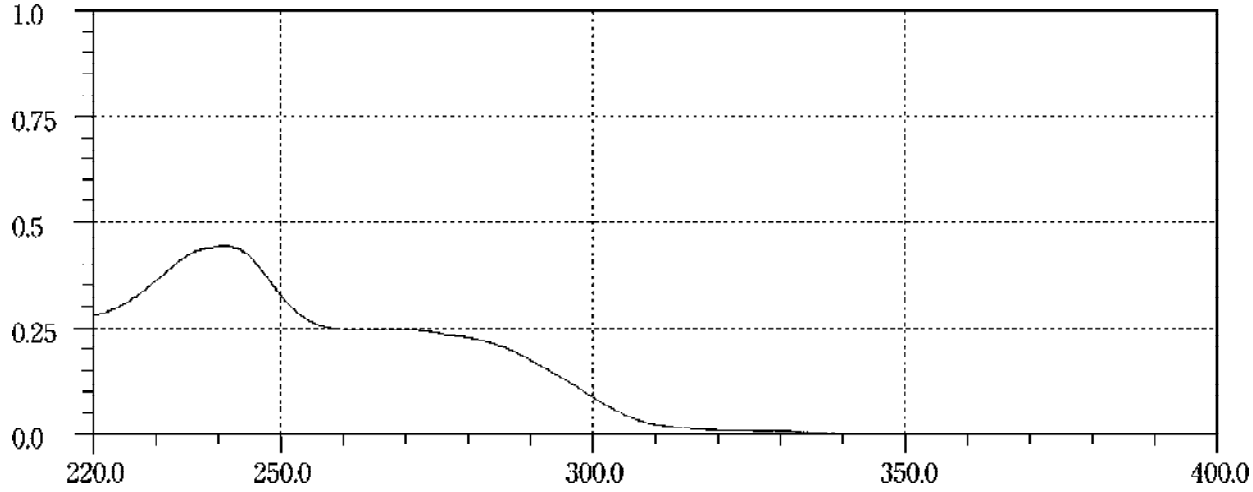
ナテグリニド



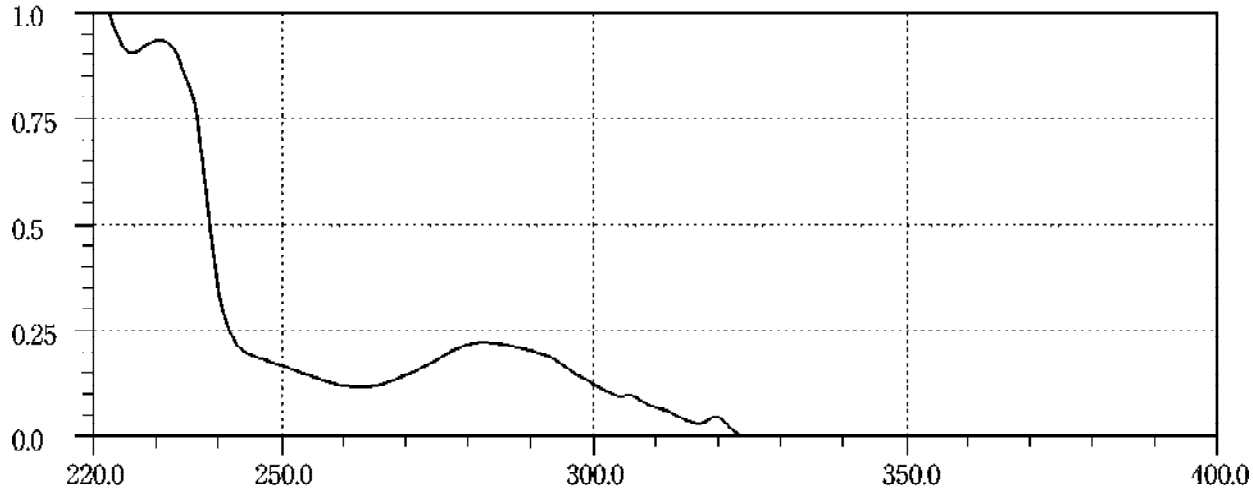
ナドロール



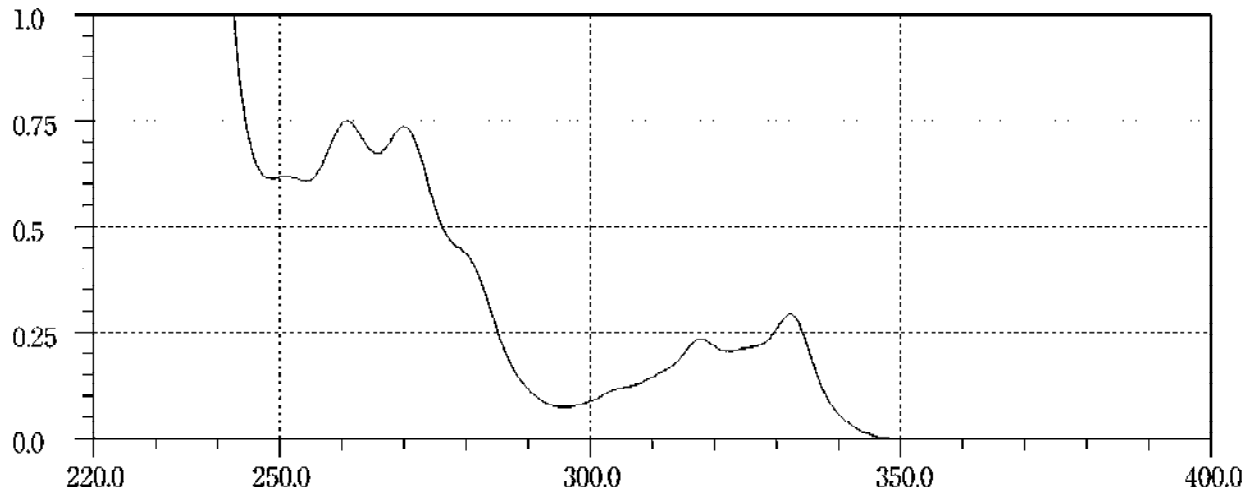
ナファモスタットメシル酸塩



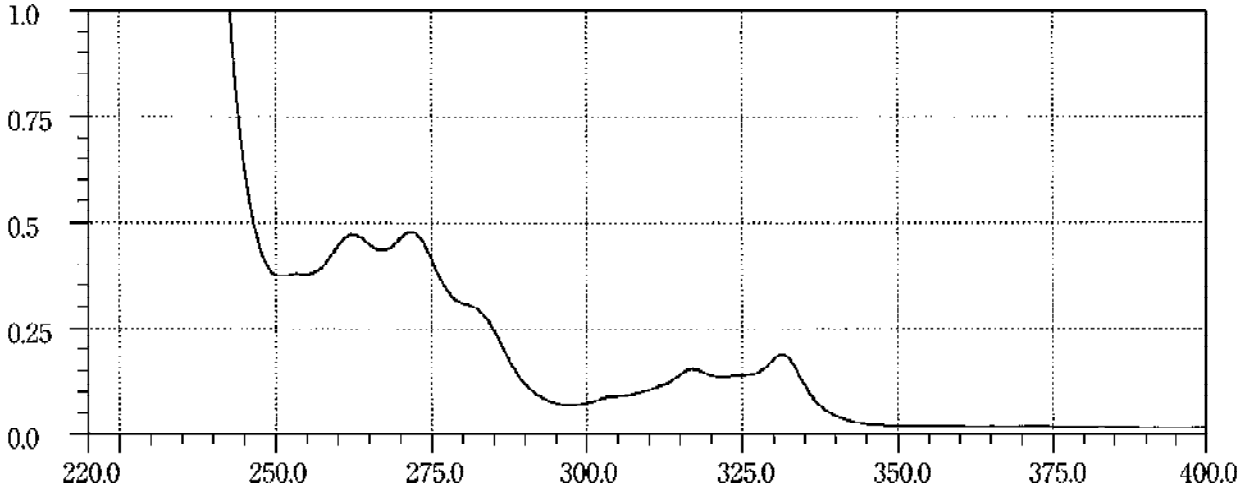
ナフトピジル



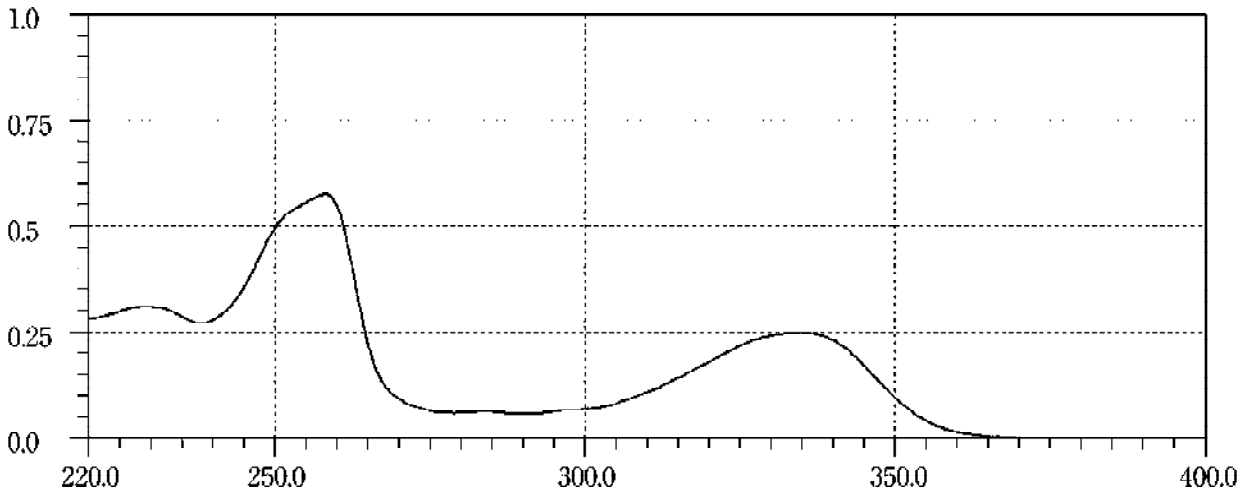
ナブメトン



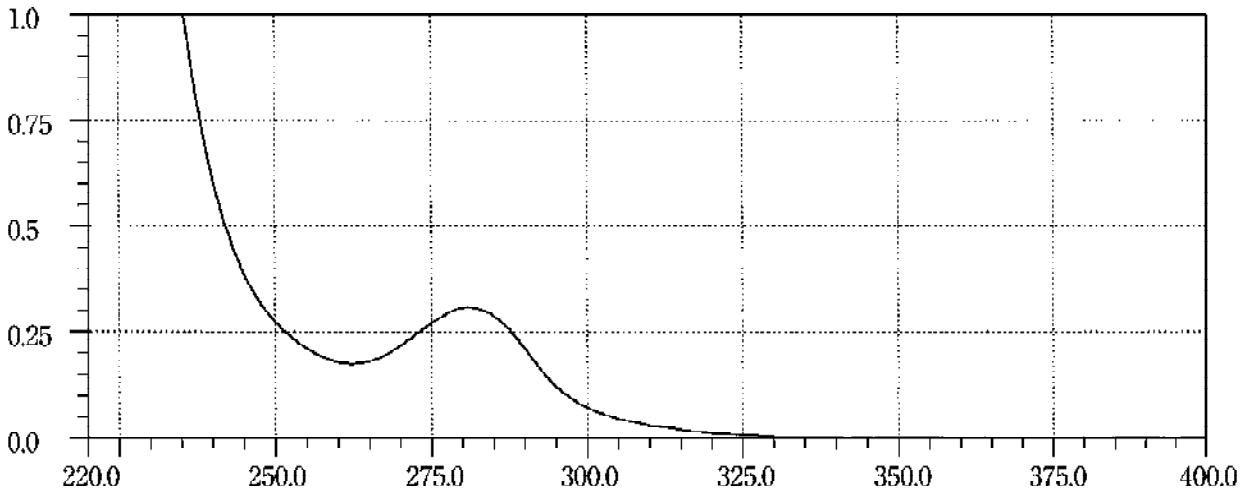
ナプロキセン



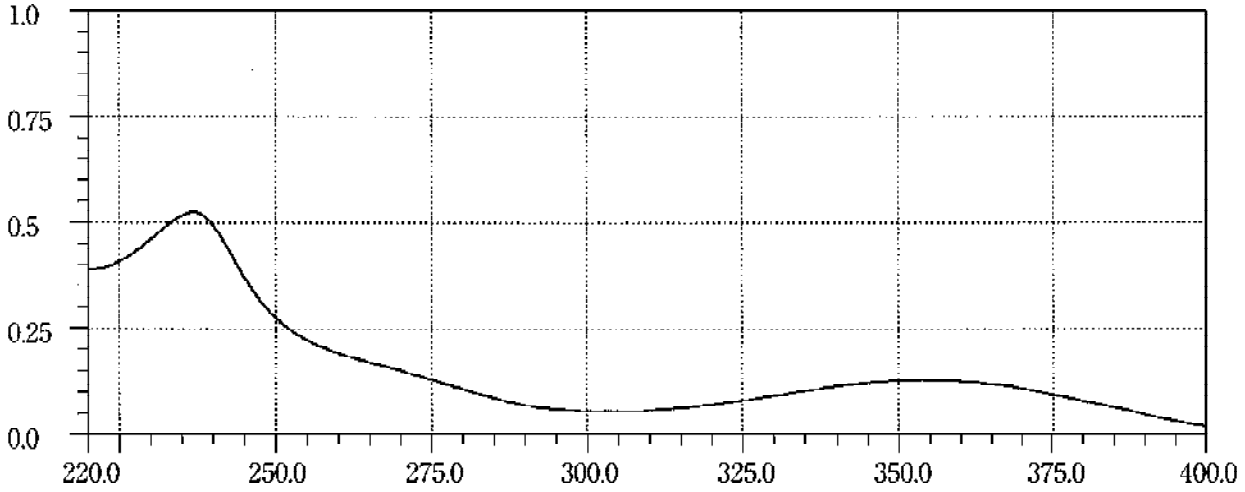
ナリジクス酸



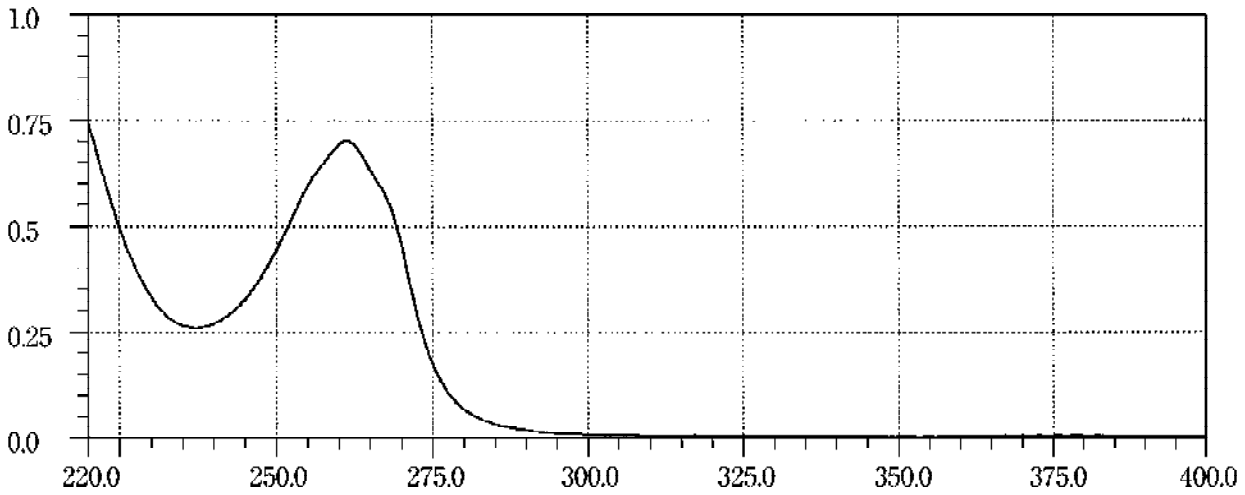
ナロキソン塩酸塩



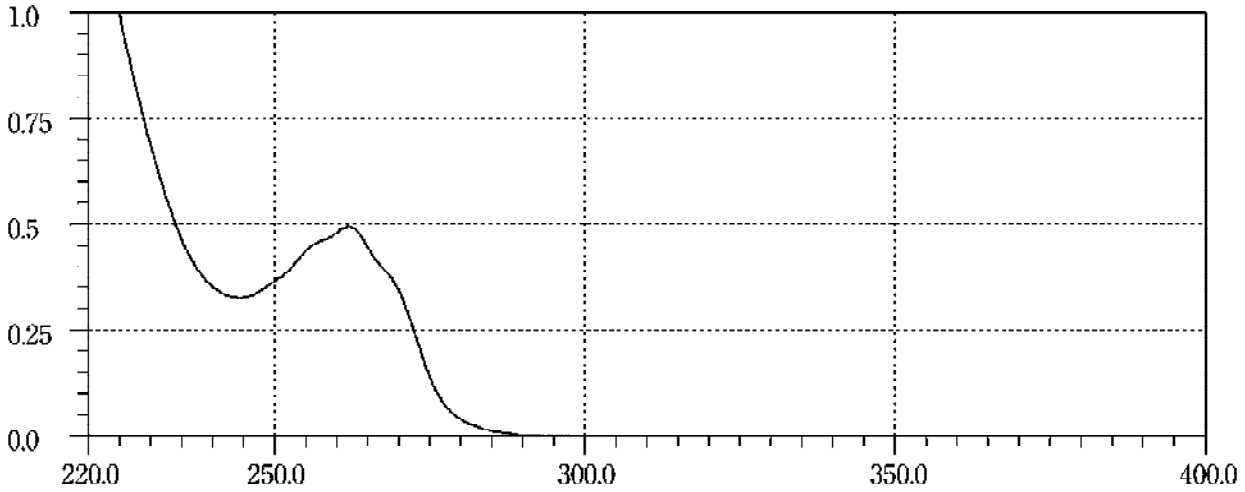
ニカルジピン塩酸塩



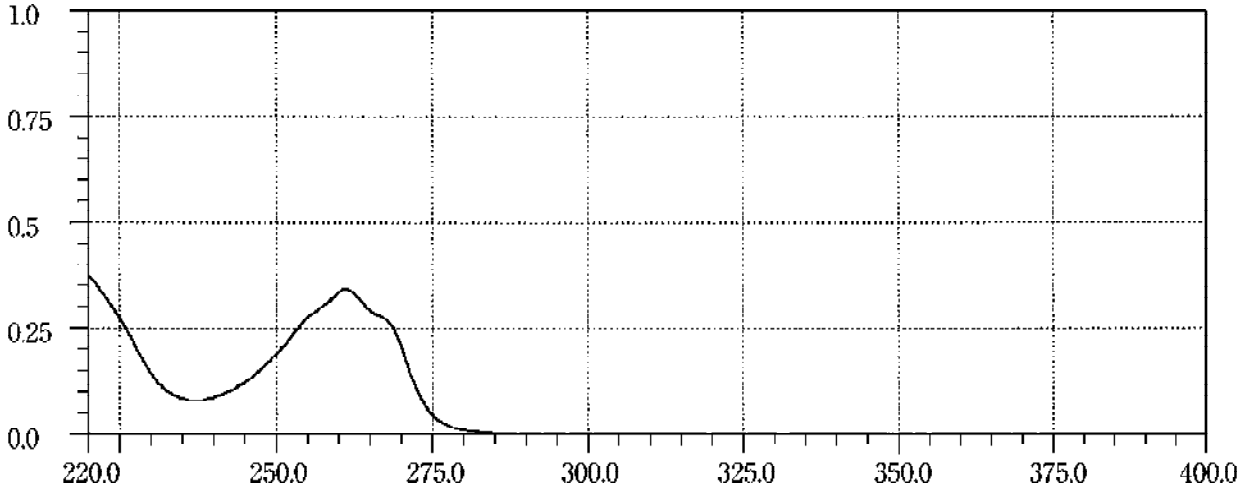
ニコチン酸



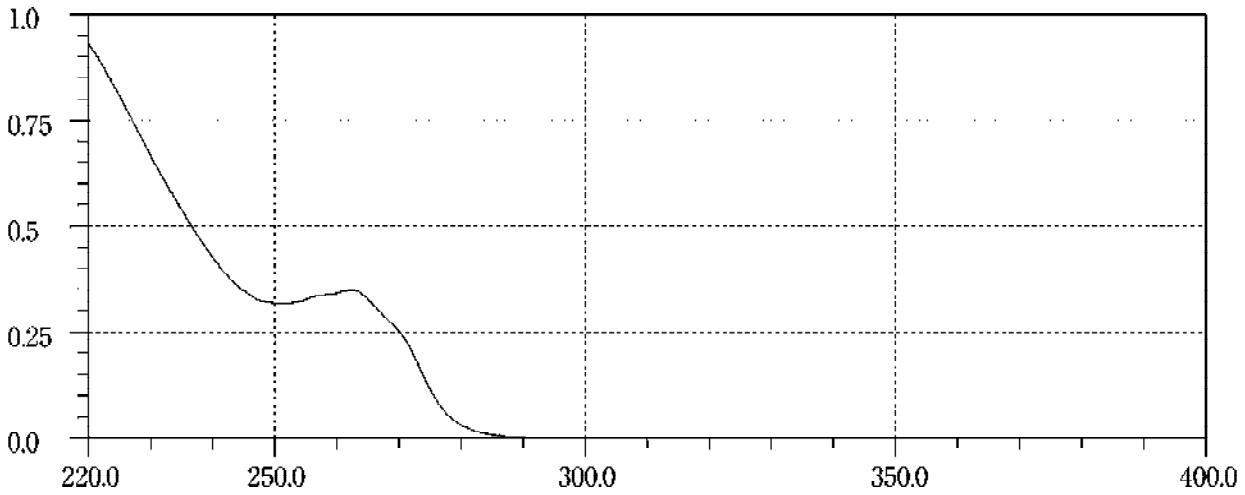
ニコチン酸アミド



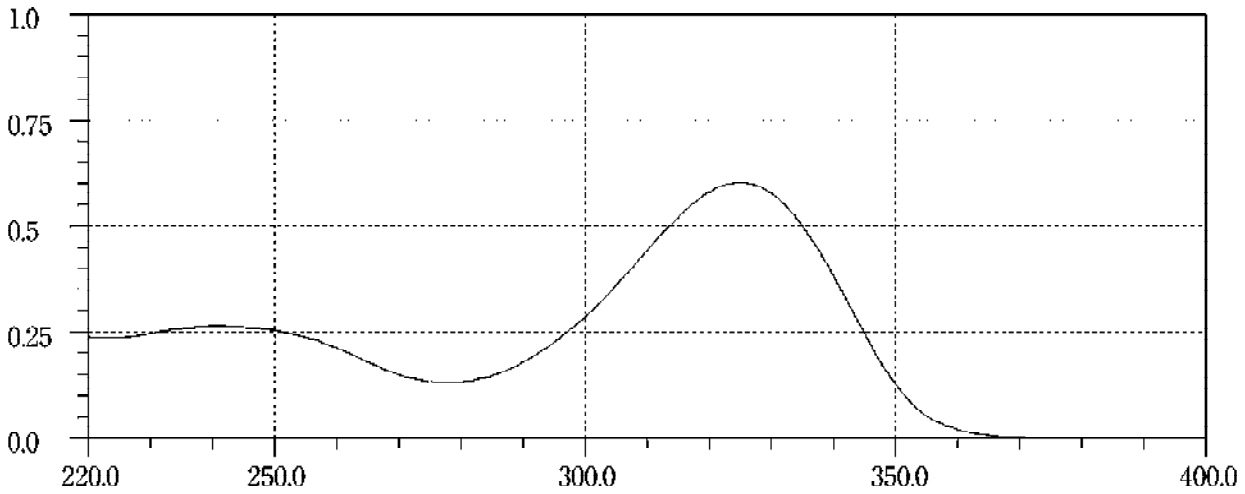
ニコモール



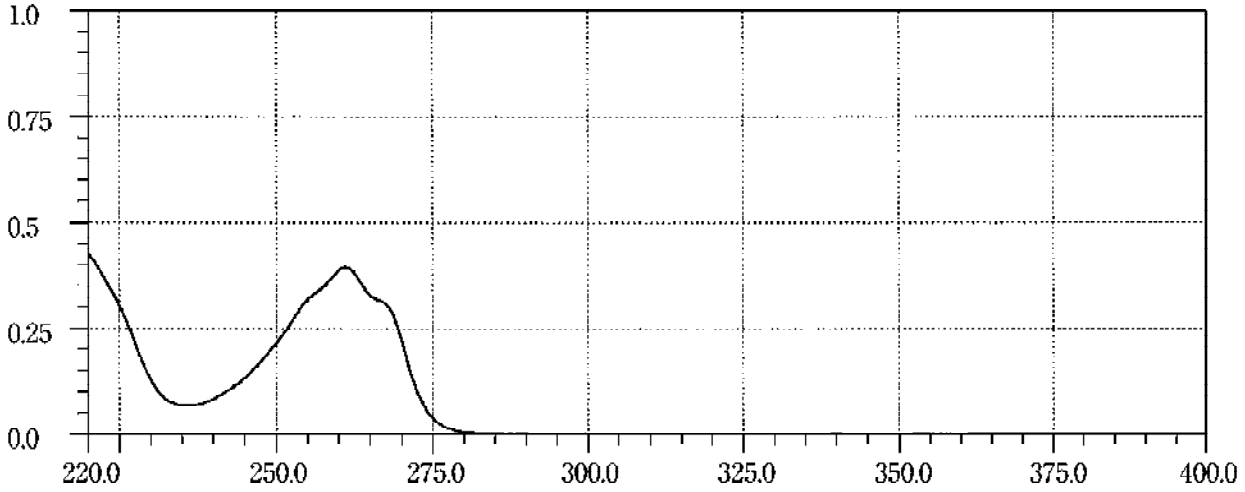
ニコランジル



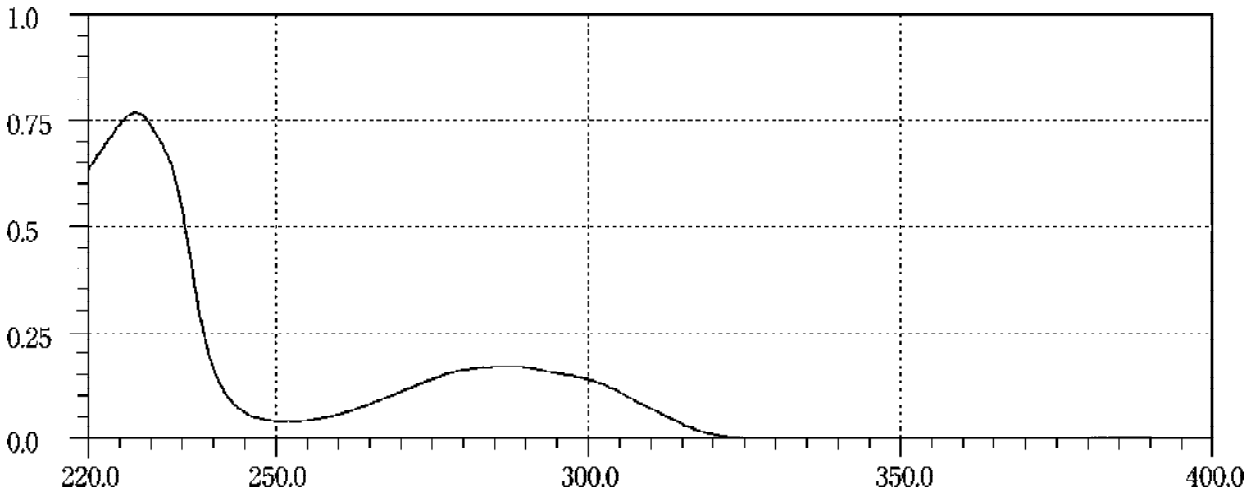
ニザチジン



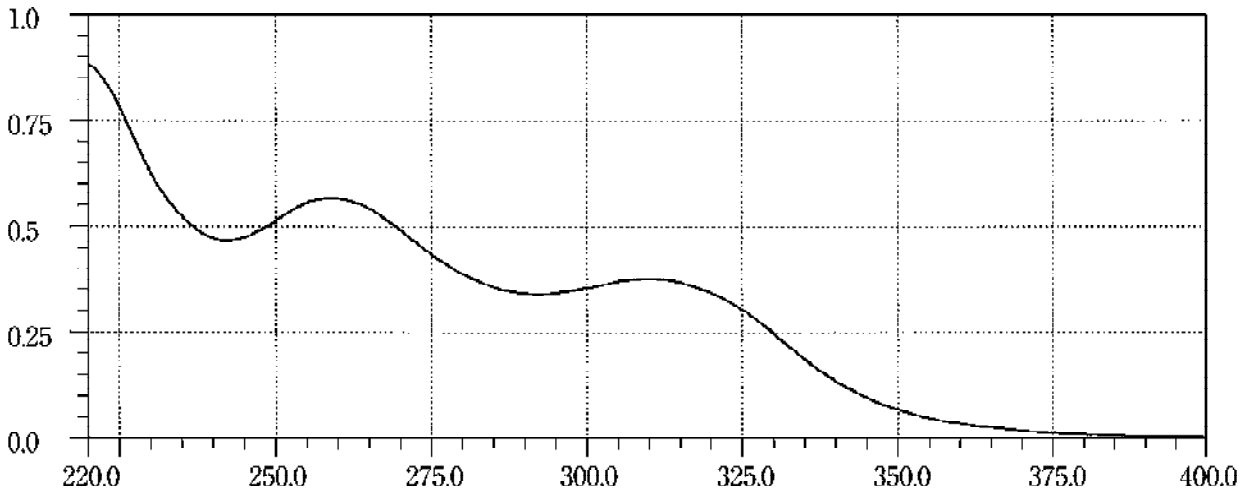
ニセリトロール



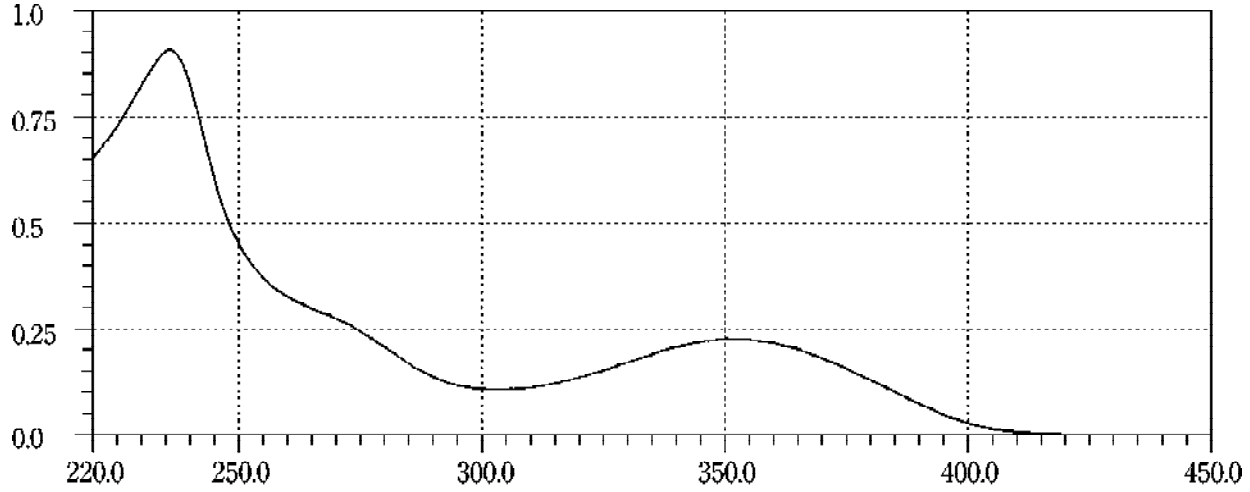
ニセルゴリン



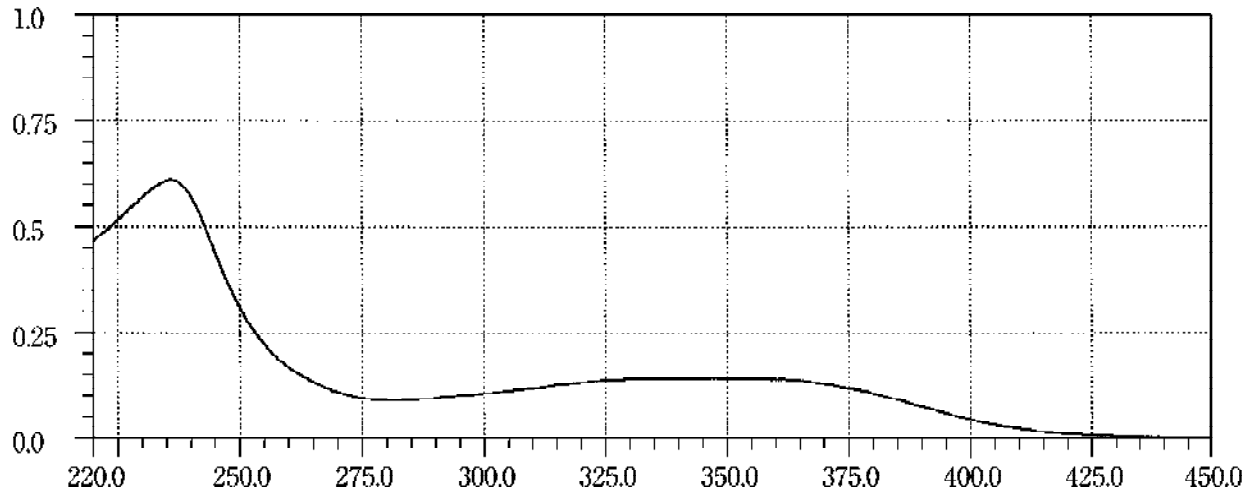
ニトラゼパム



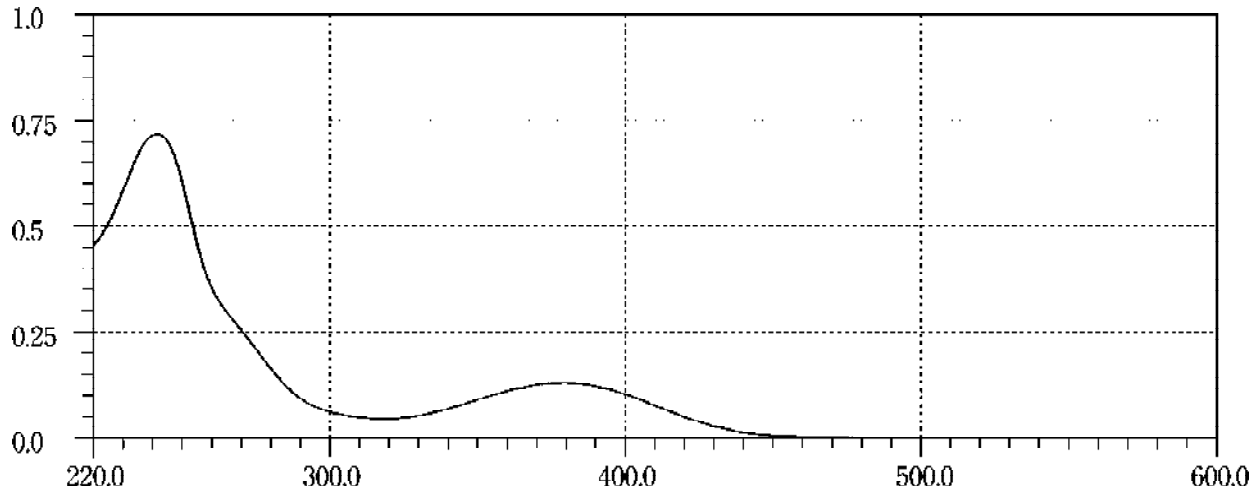
ニトレンジピン



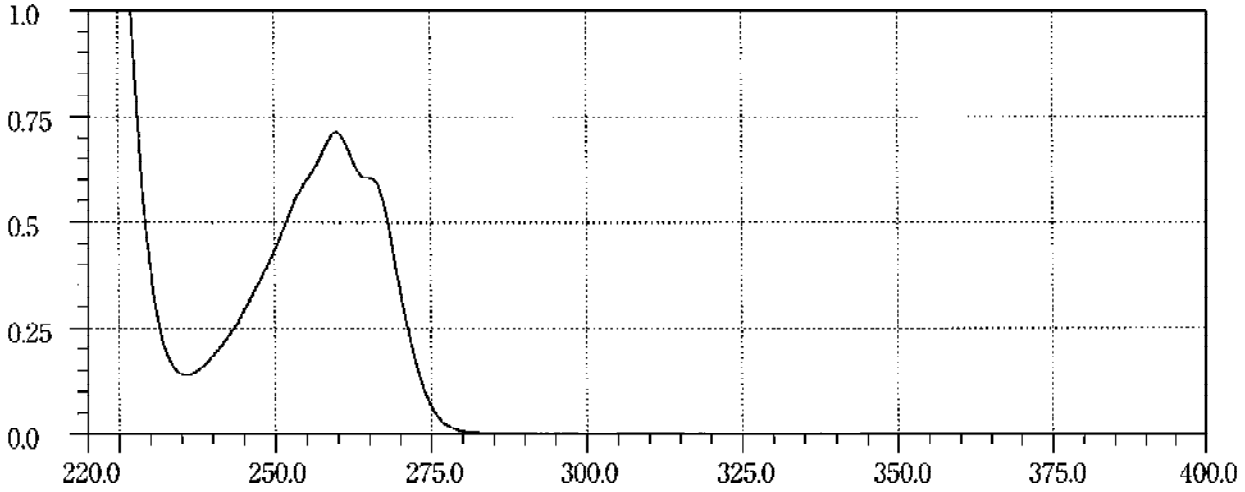
ニフェジピン



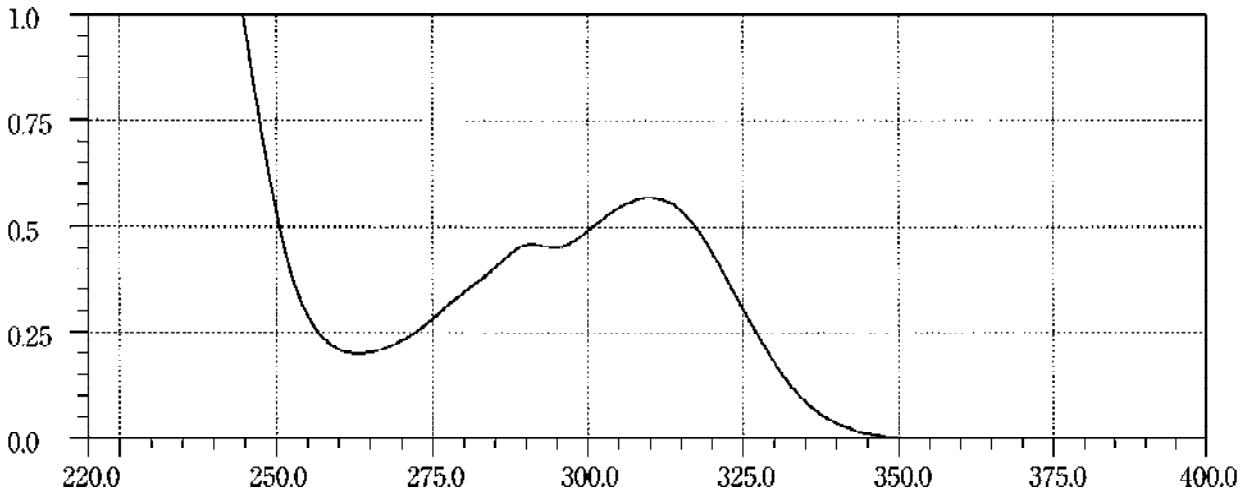
ニルバジピン



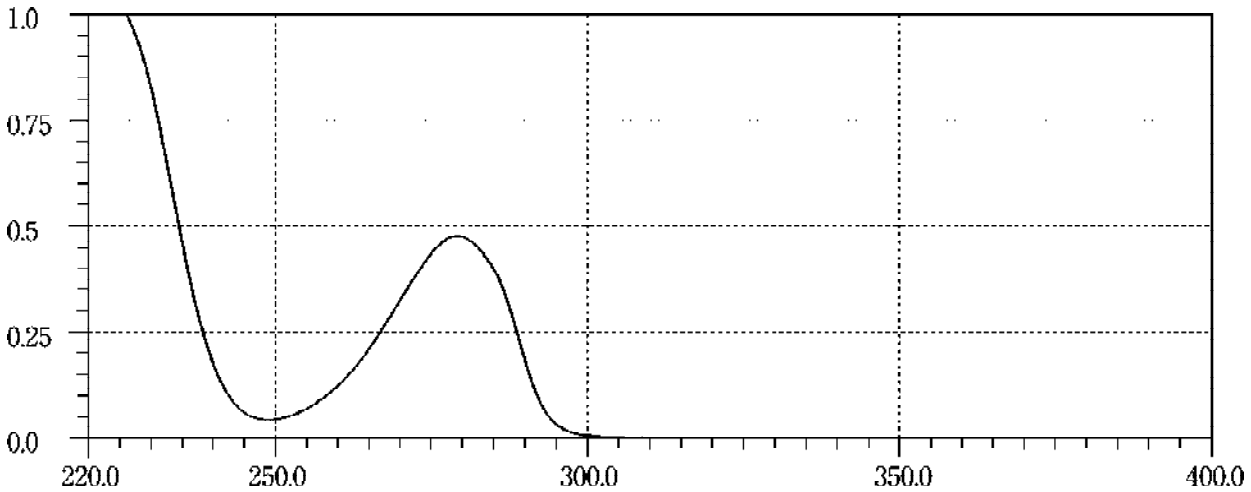
ネオスチグミンメチル硫酸塩



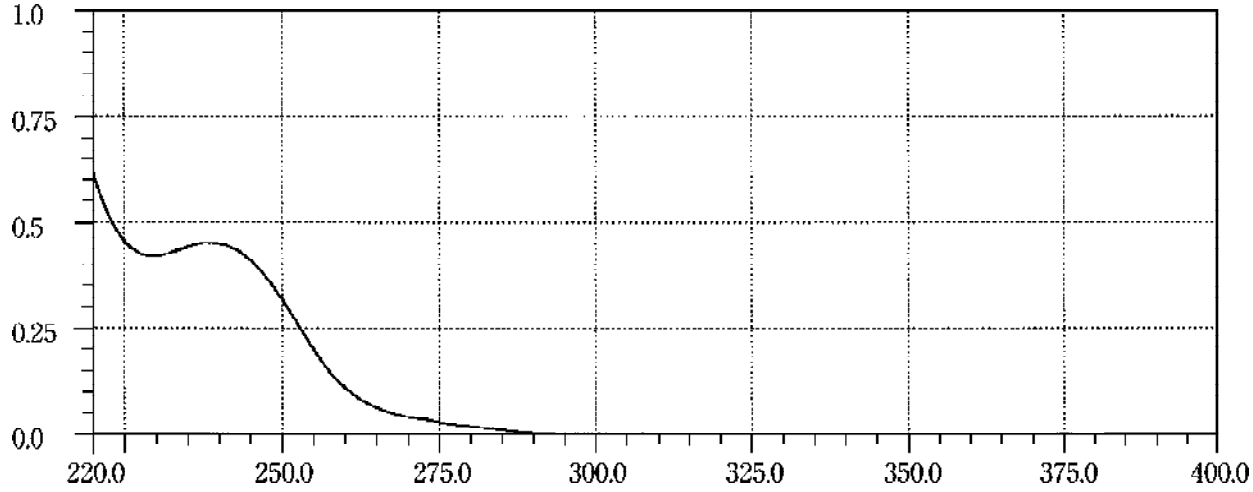
ノスカピン



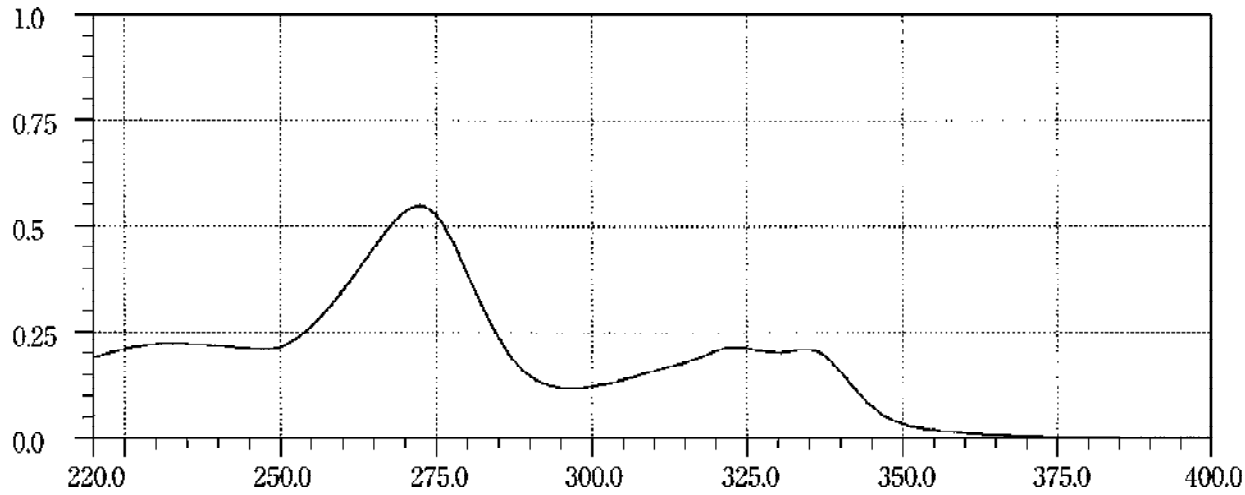
ノルアドレナリン



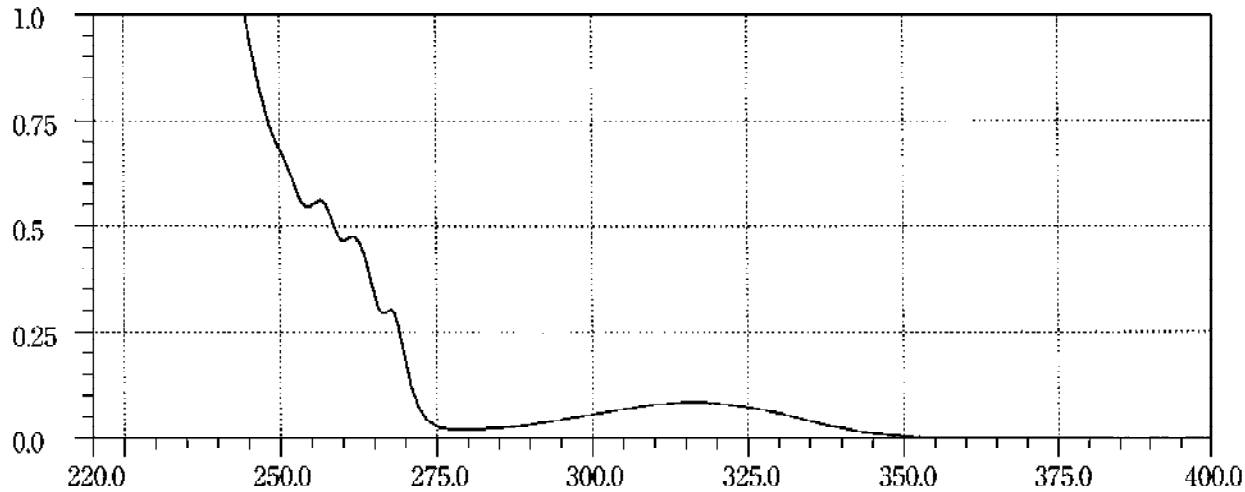
ノルトリプチリン塩酸塩



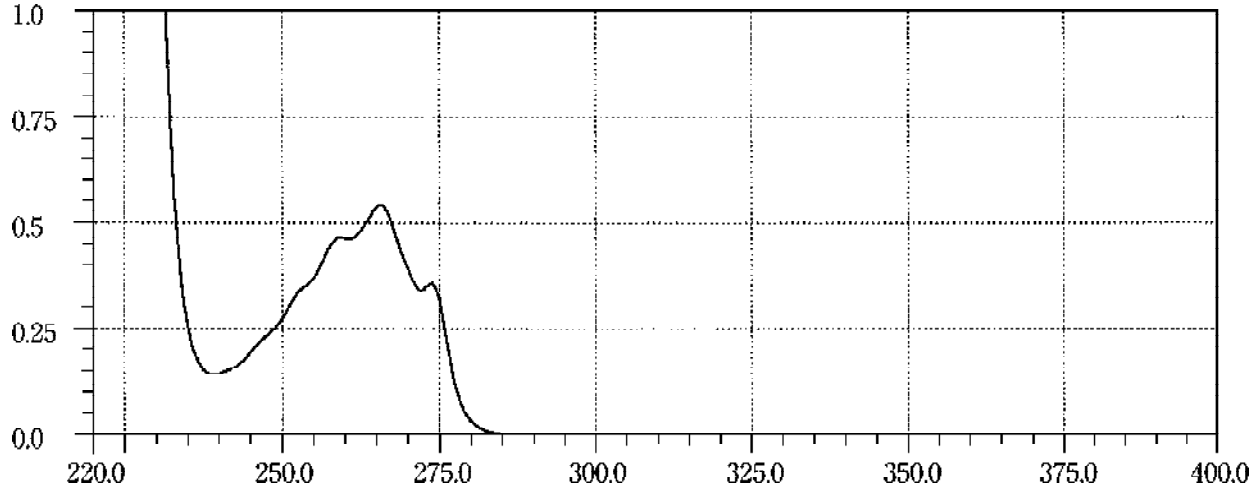
ノルフロキサシン



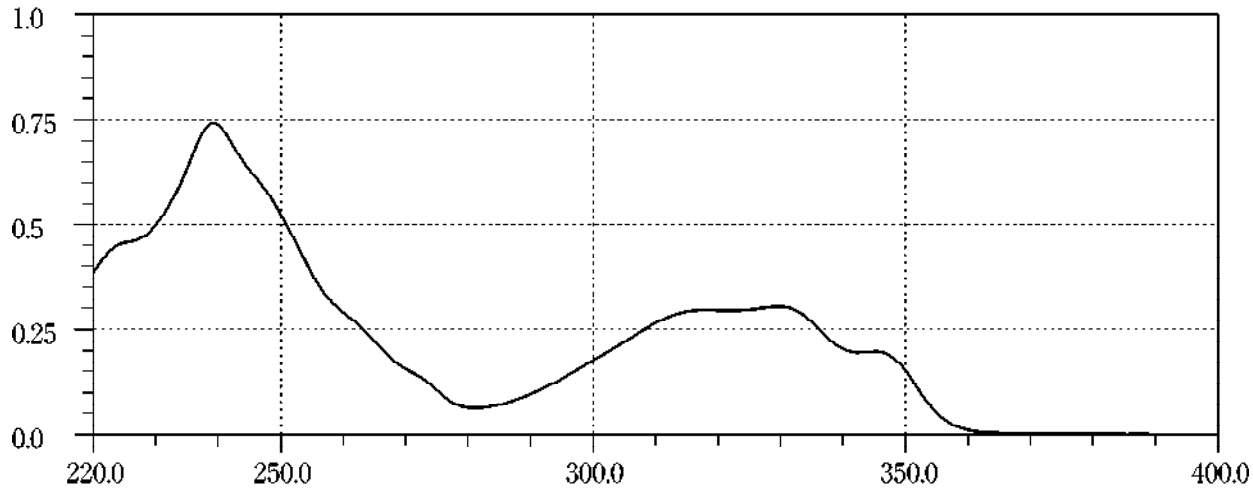
バカンピシリン塩酸塩



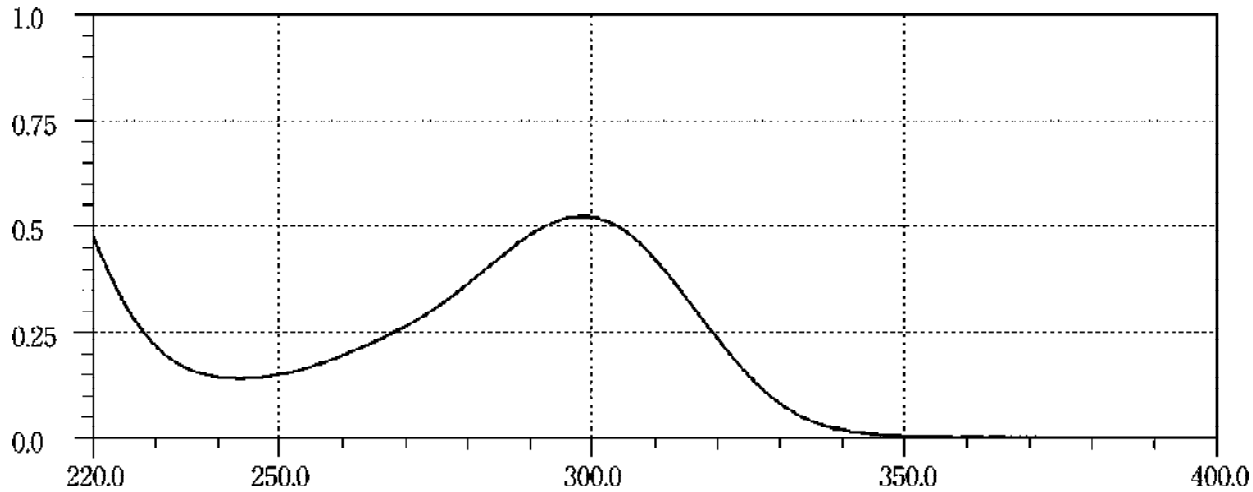
バクロフェン



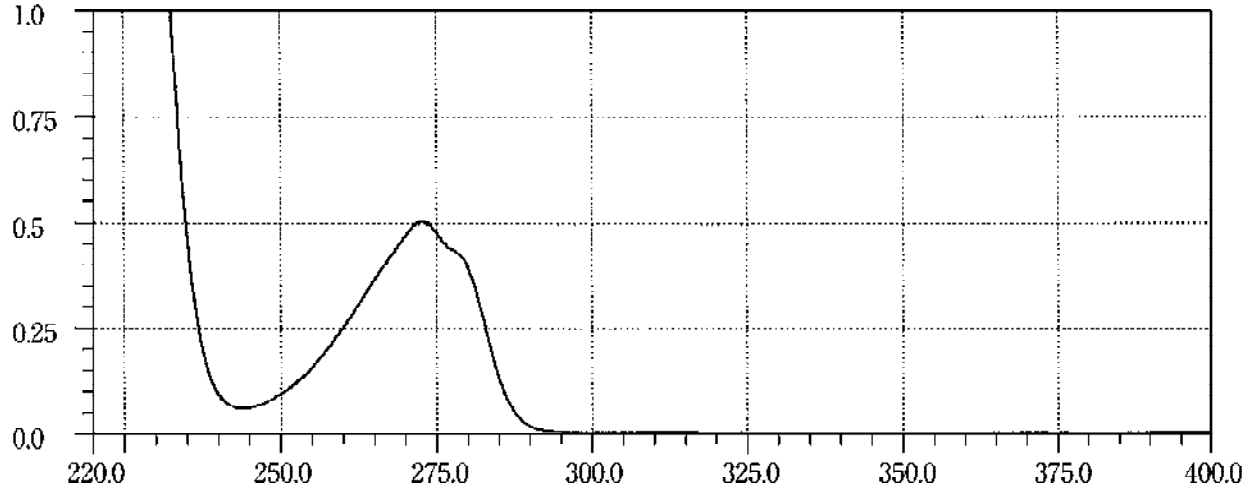
パズフロキサシンメシル酸塩



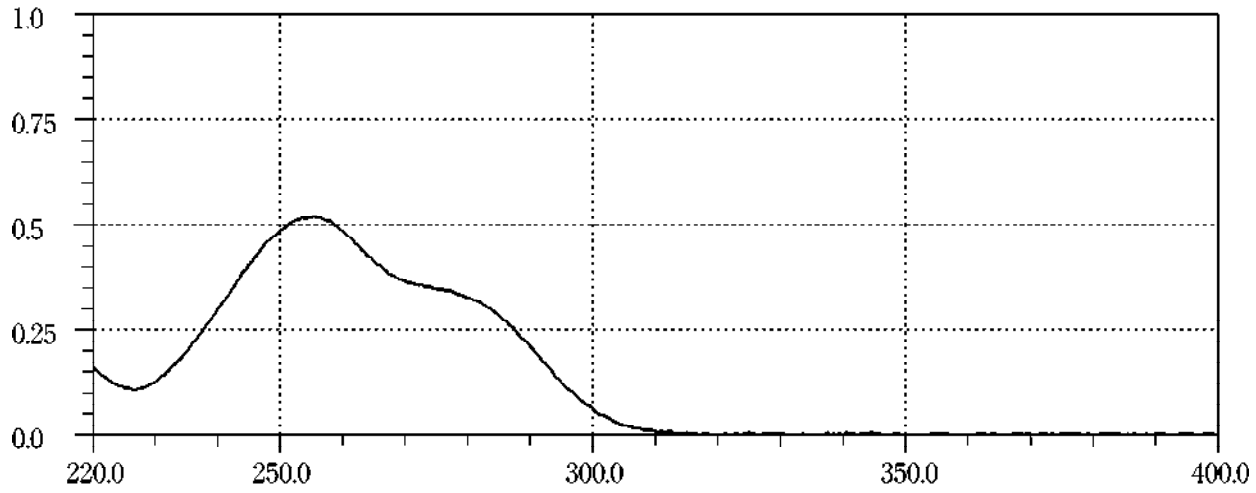
パニペネム



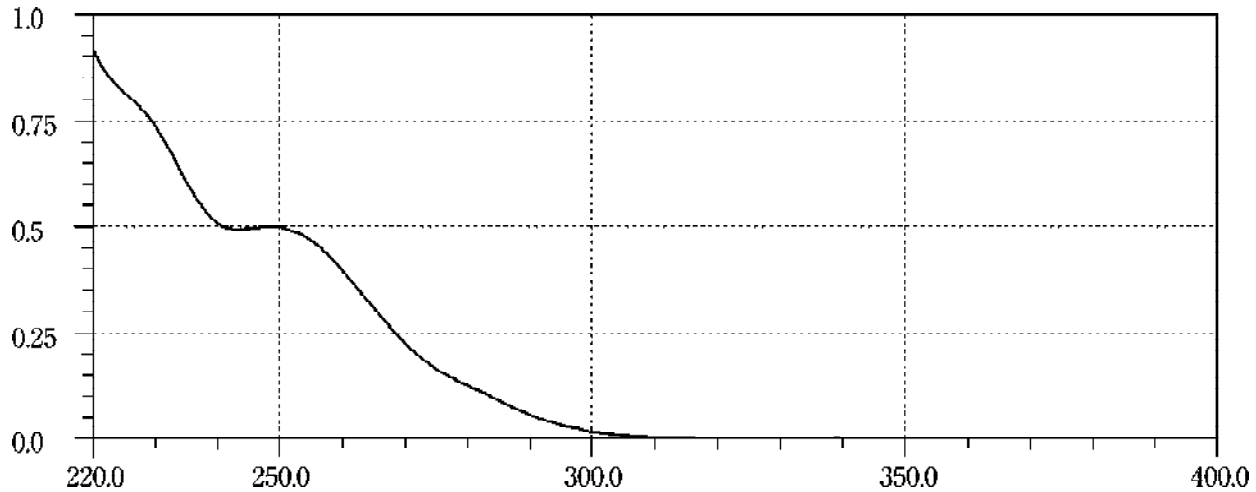
バメタン硫酸塩



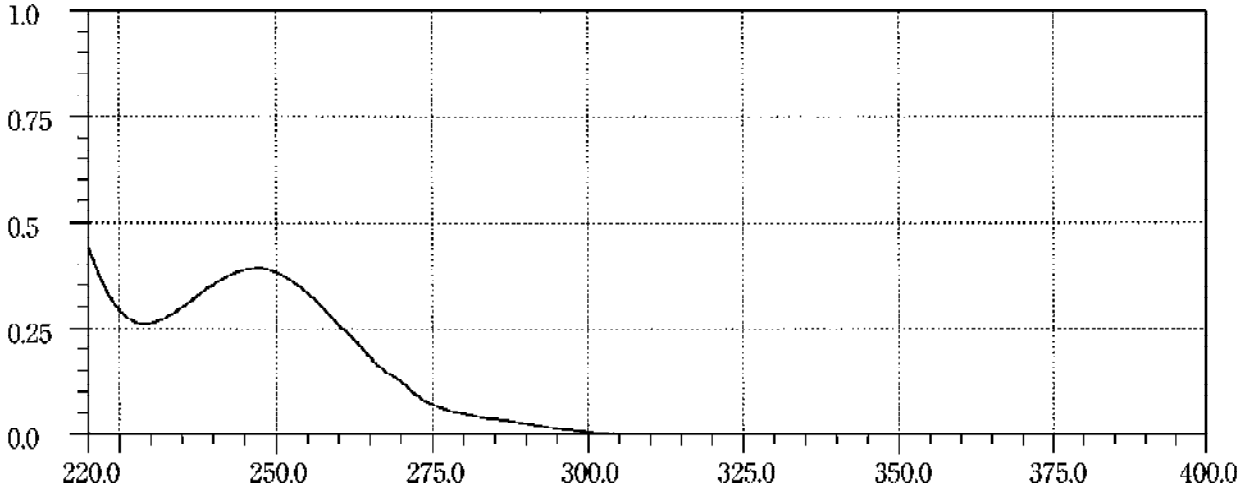
バラシクロビル塩酸塩



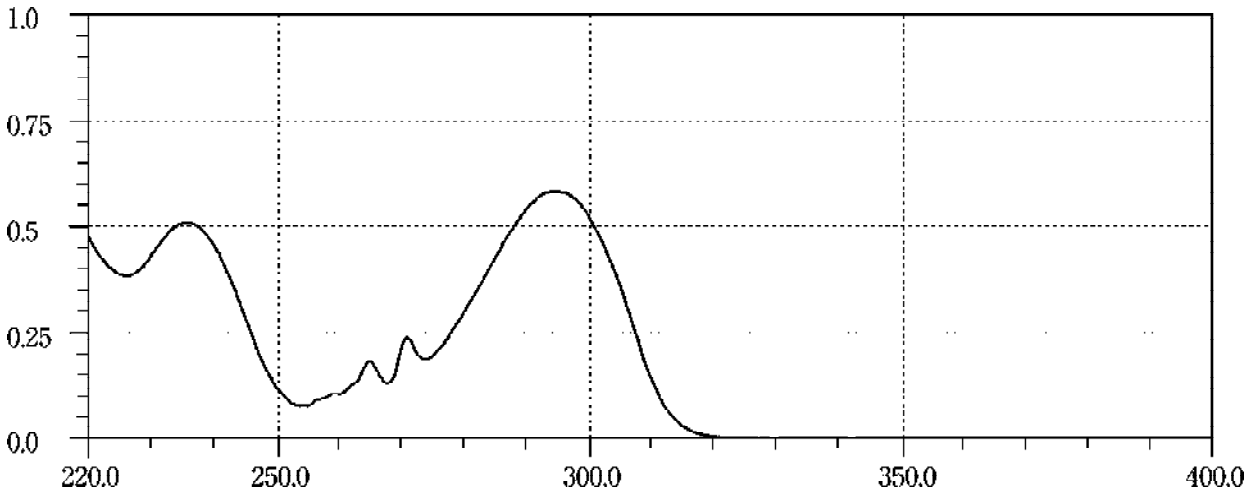
バルサルタン



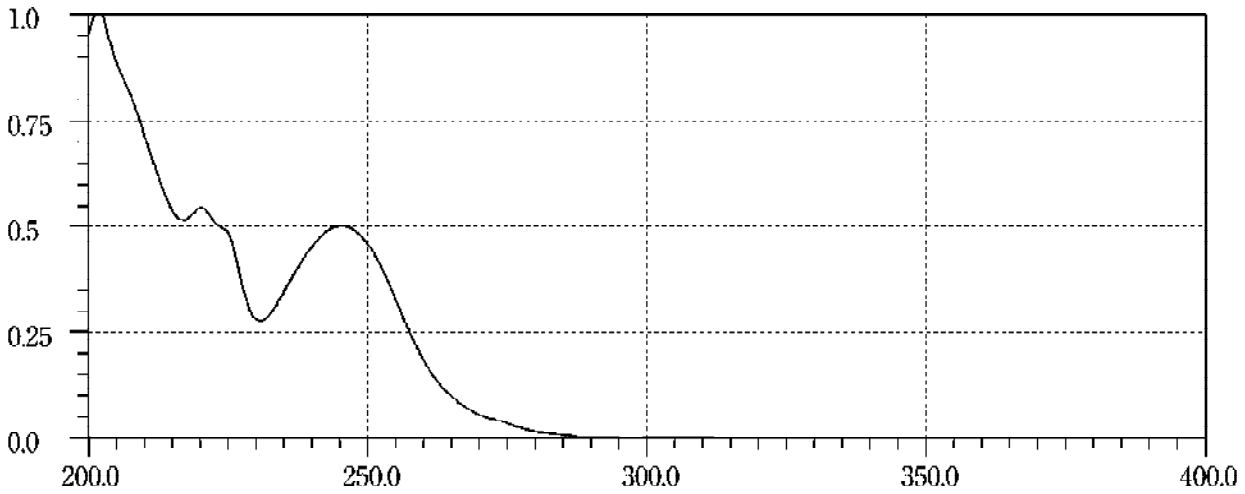
ハロキサゾラム



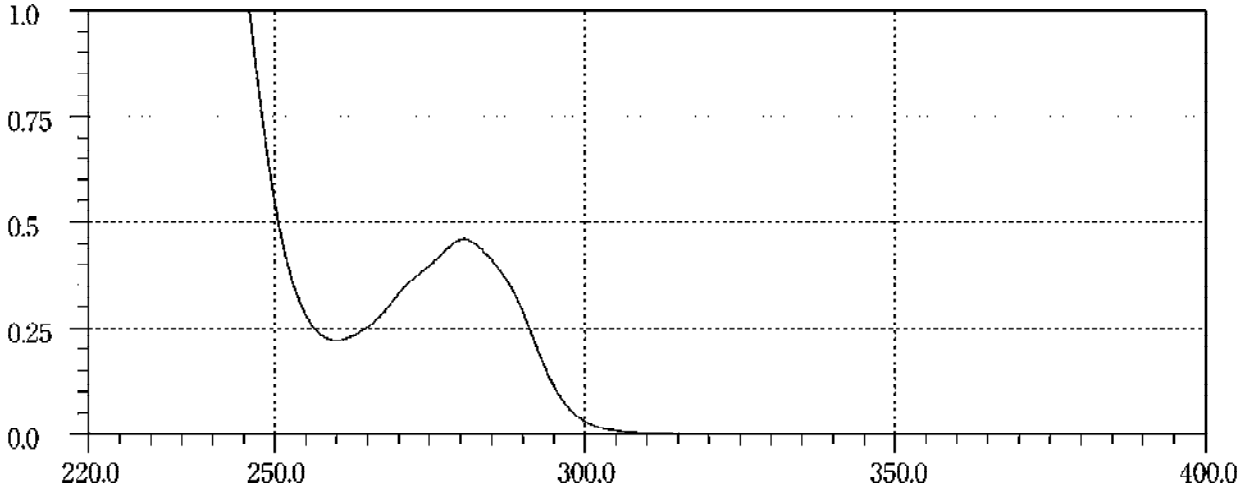
パロキセチン塩酸塩水和物



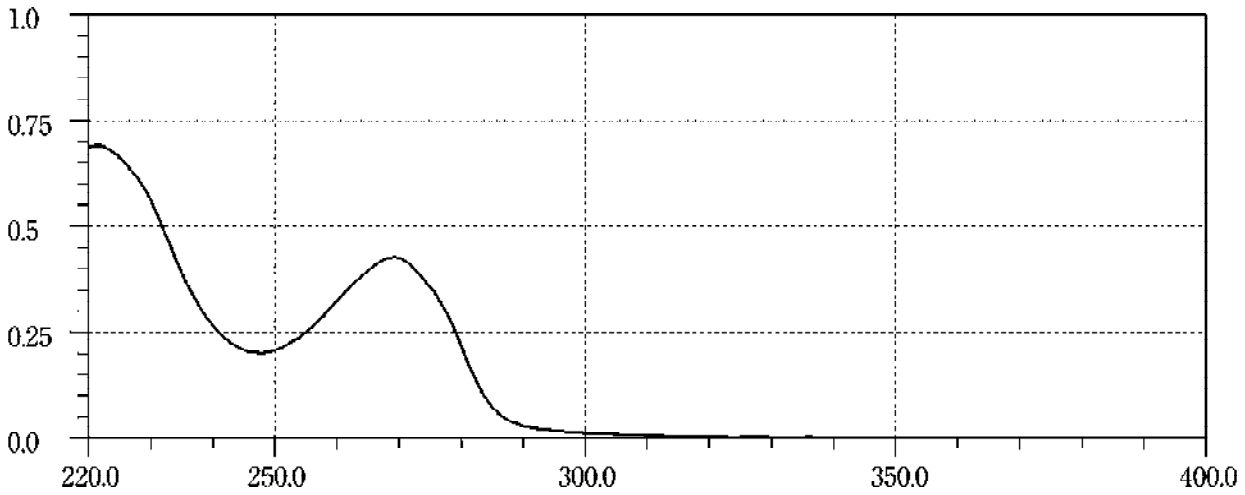
ハロペリドール



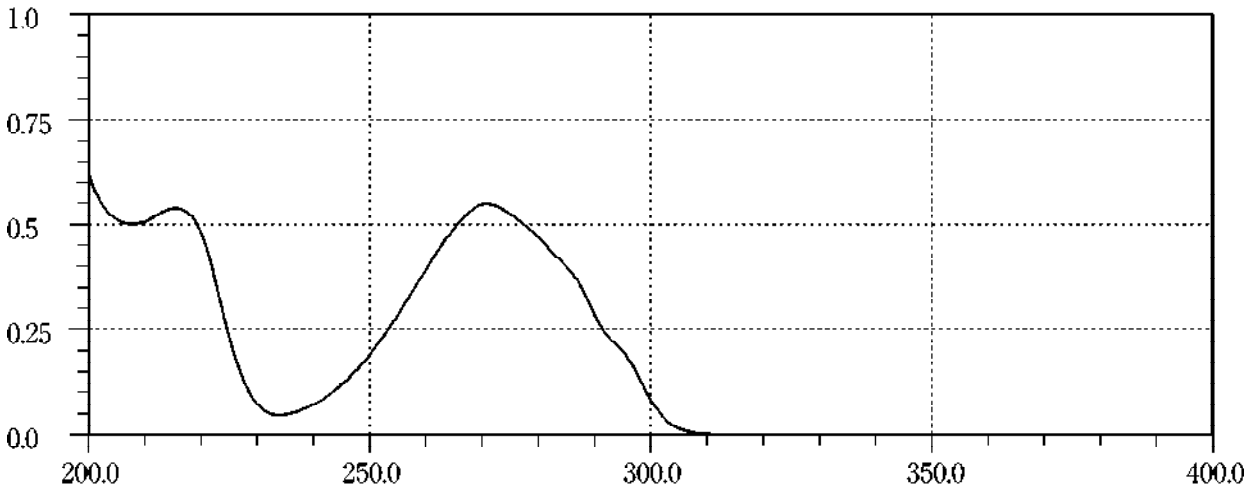
バンコマイシン塩酸塩



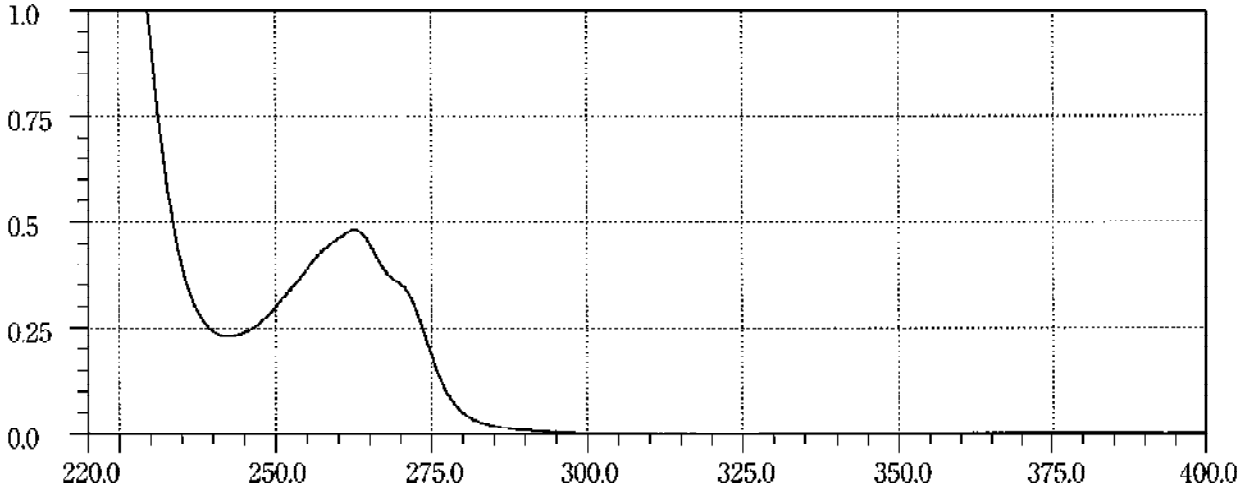
ピオグリタゾン塩酸塩



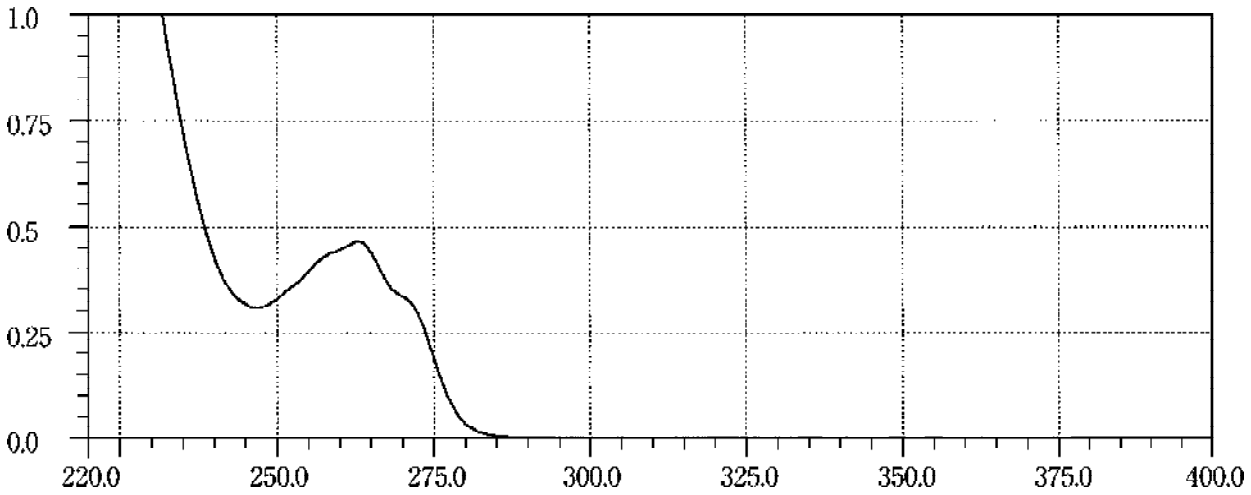
ビカルタミド



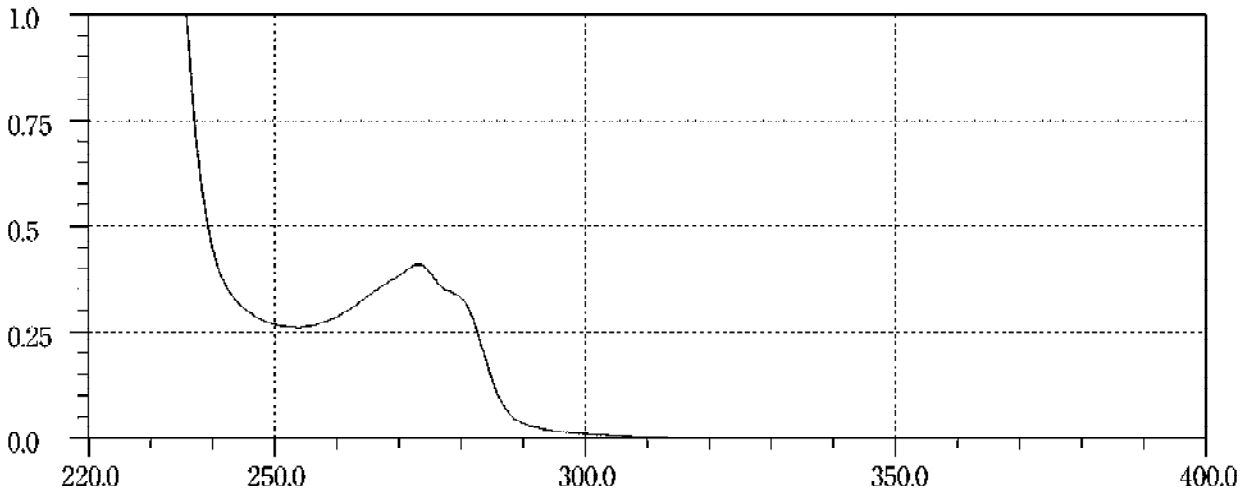
ピコスルファートナトリウム水和物



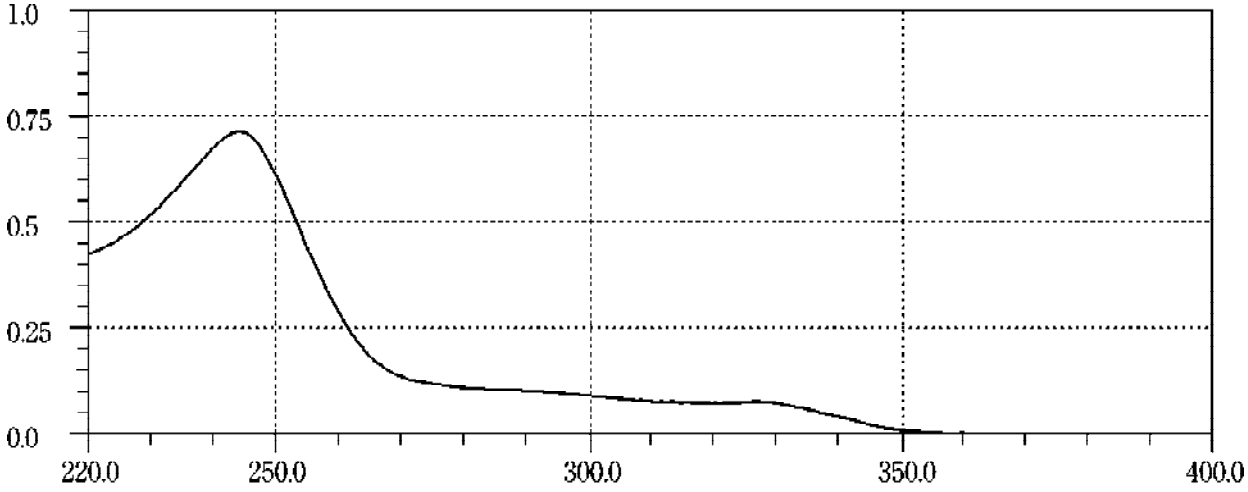
ビサコジル



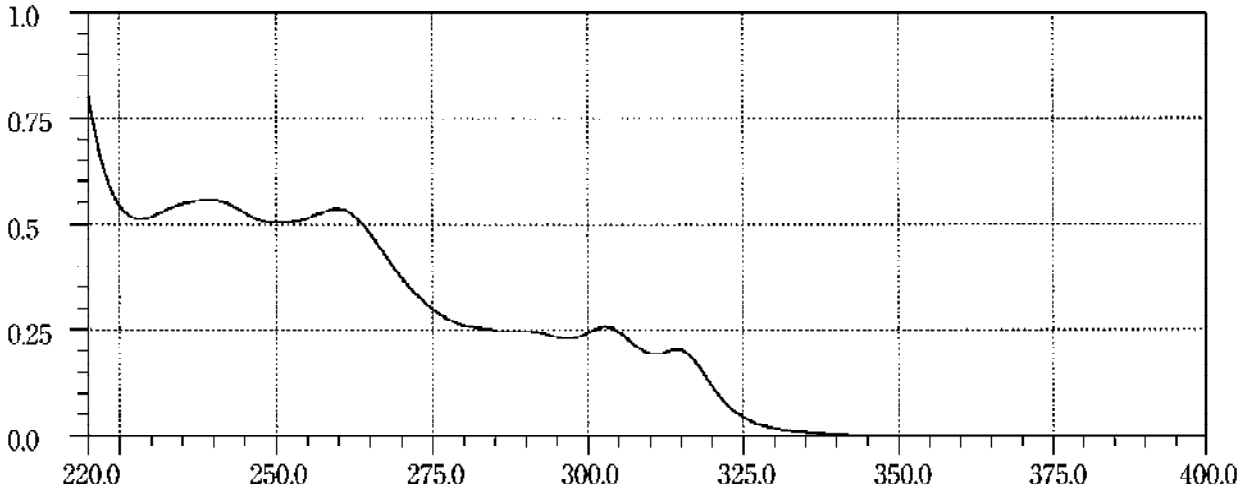
ビソプロロールフマル酸塩



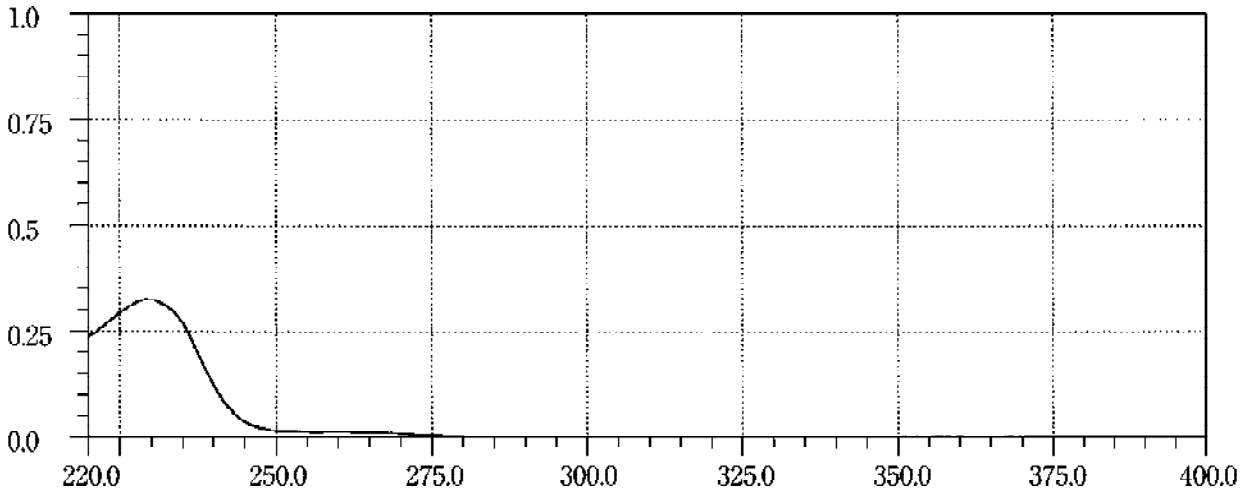
ピタバスタチンカルシウム水和物



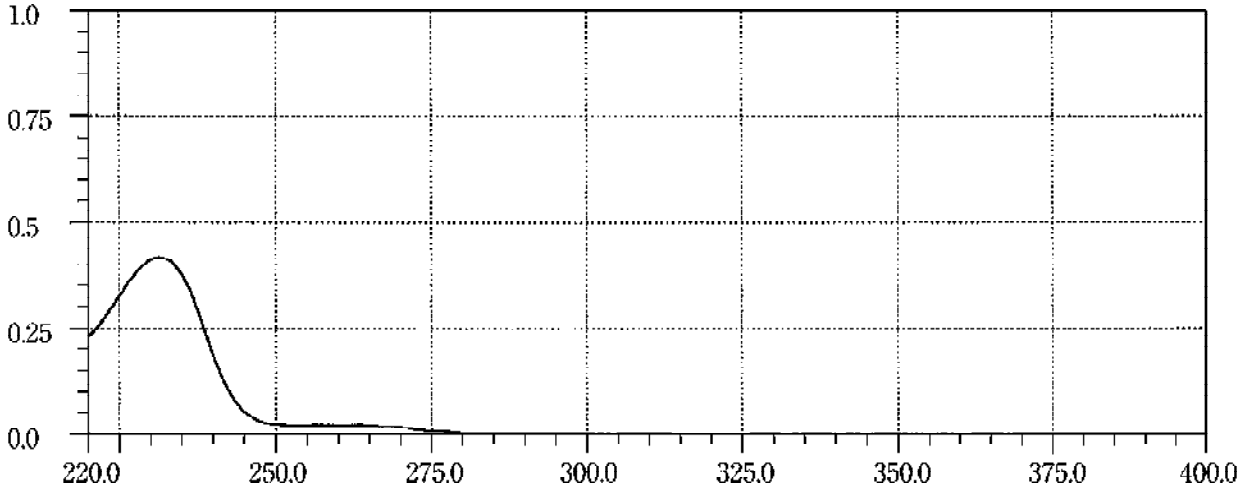
ヒドララジン塩酸塩



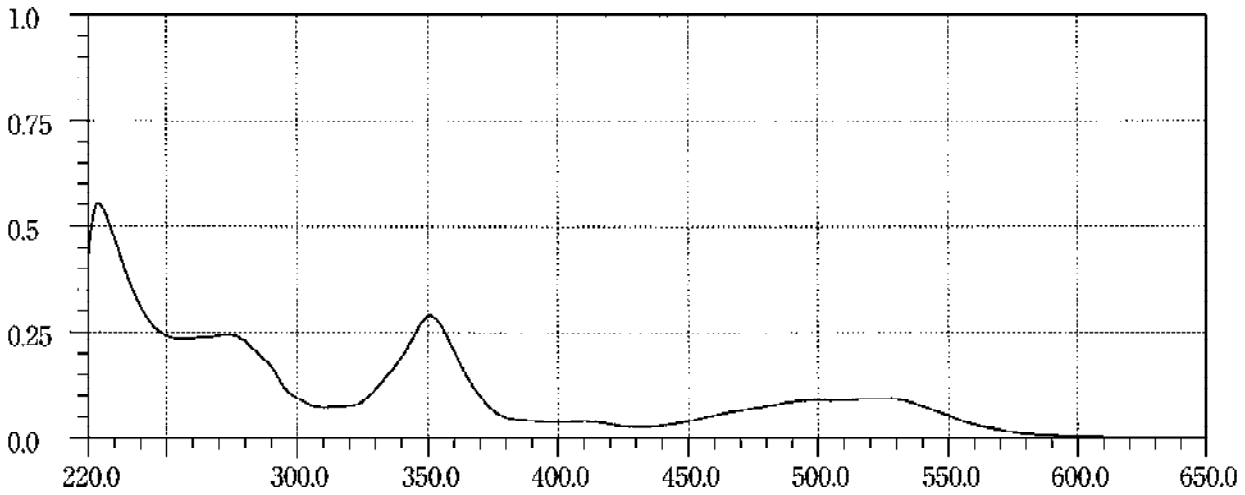
ヒドロキシジン塩酸塩



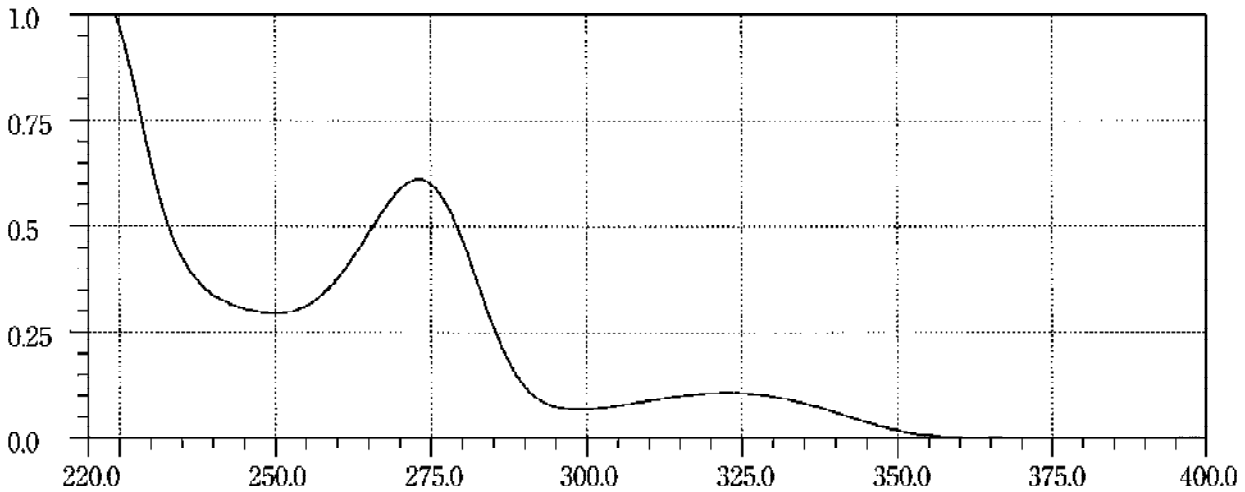
ヒドロキシジンパモ酸塩



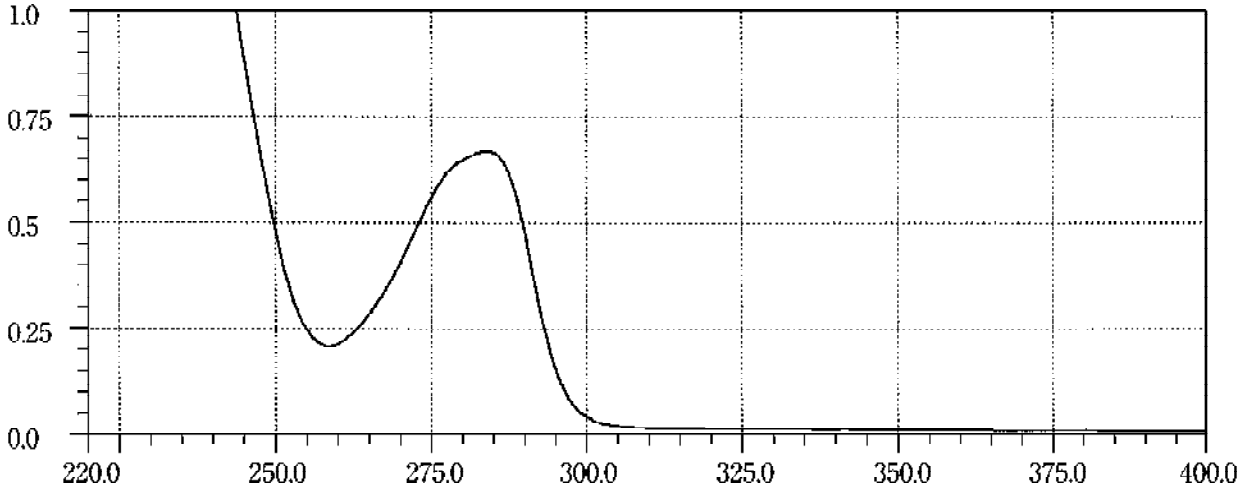
ヒドロキソコバラミン酢酸塩



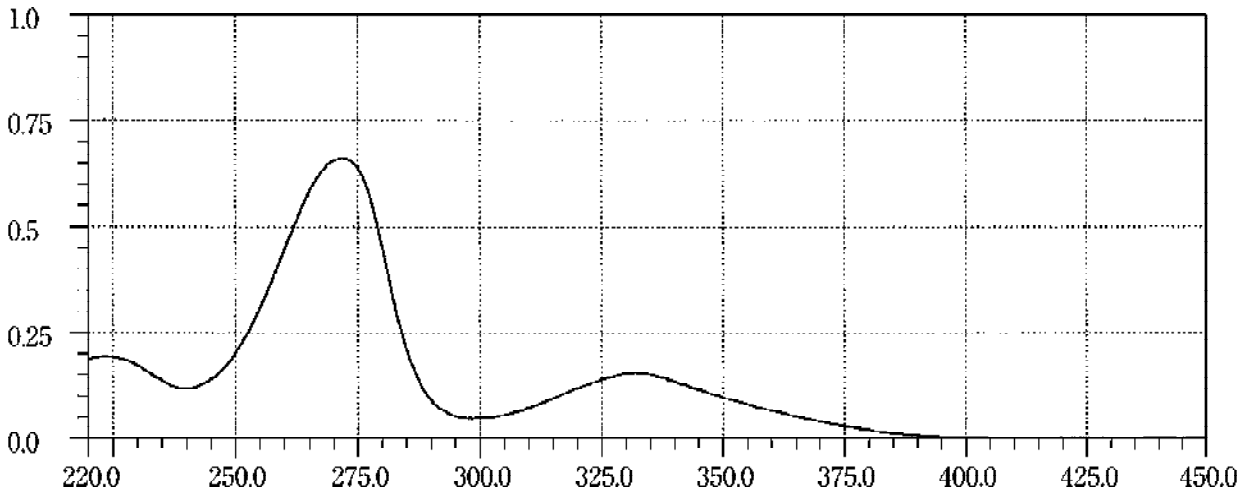
ヒドロクロロチアジド



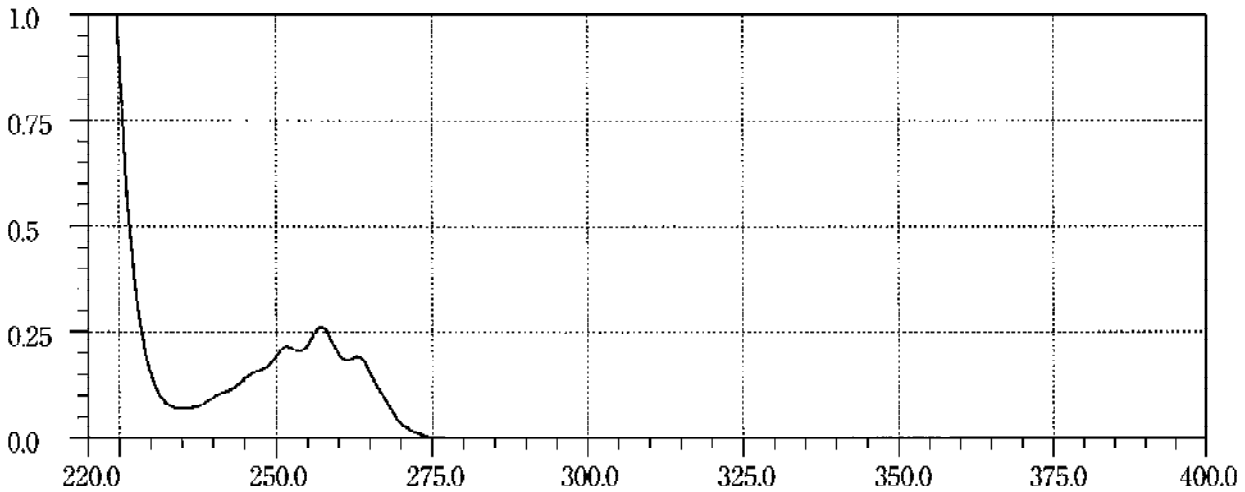
ヒドロコタルニン塩酸塩水和物



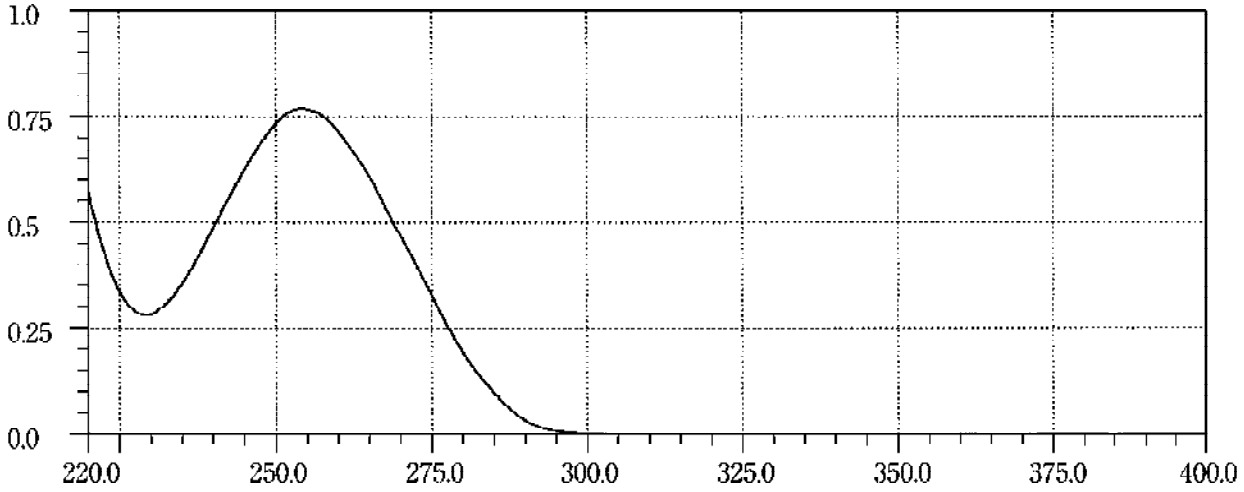
ピペミド酸水和物



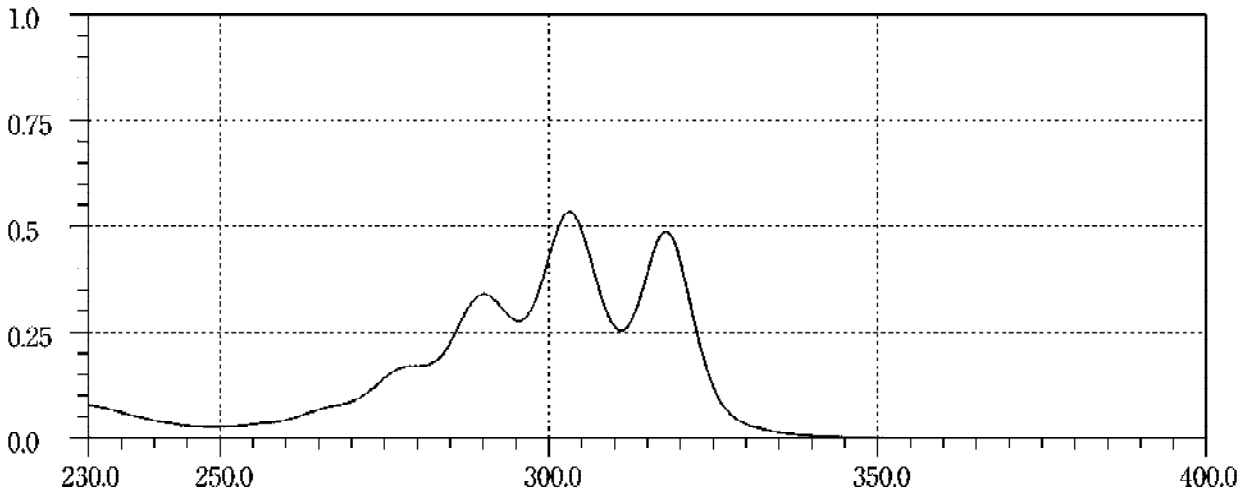
ピペリデン塩酸塩



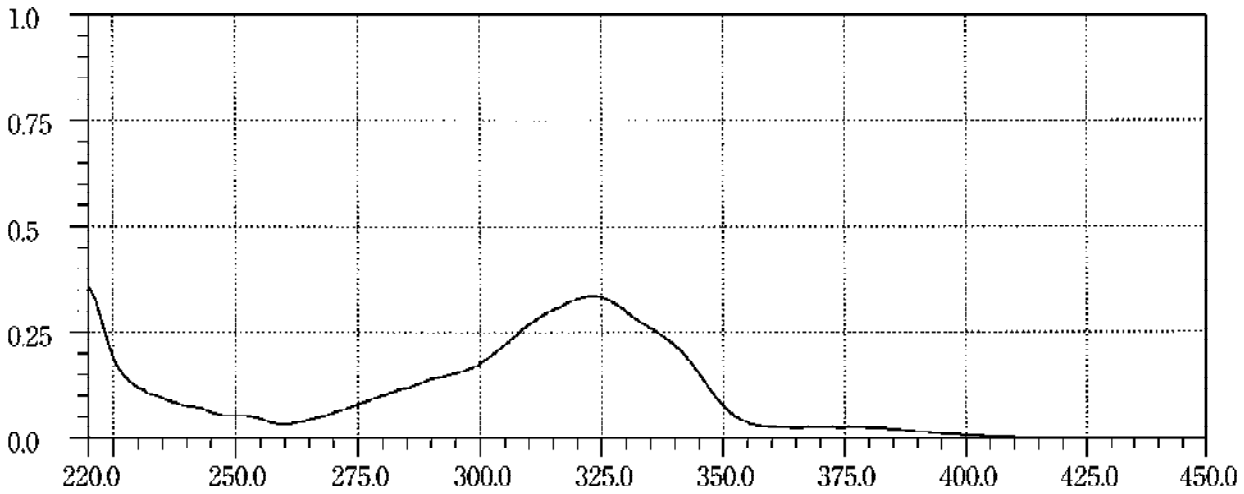
ビホナゾール



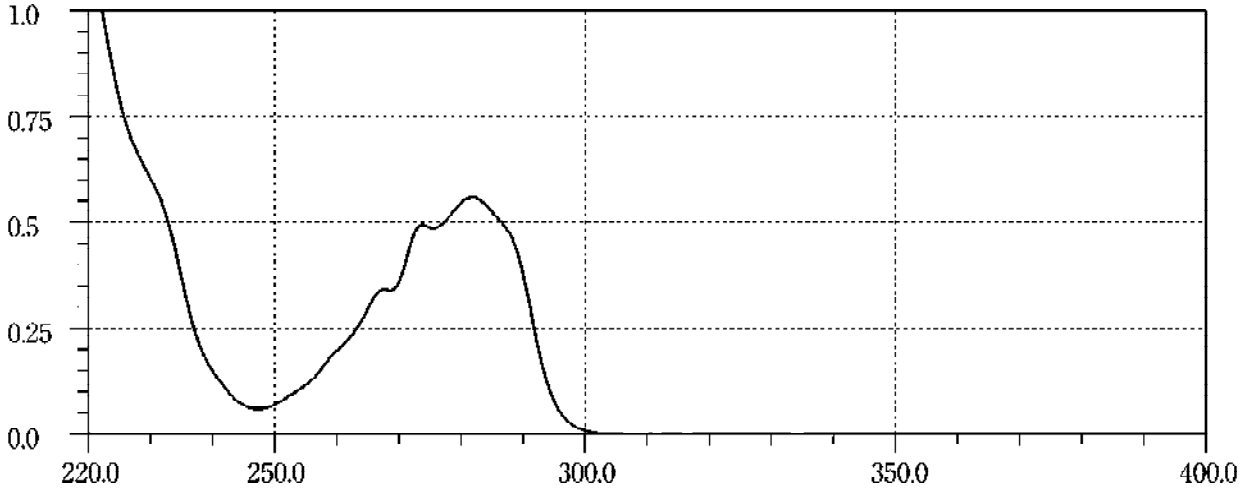
ピマリシン



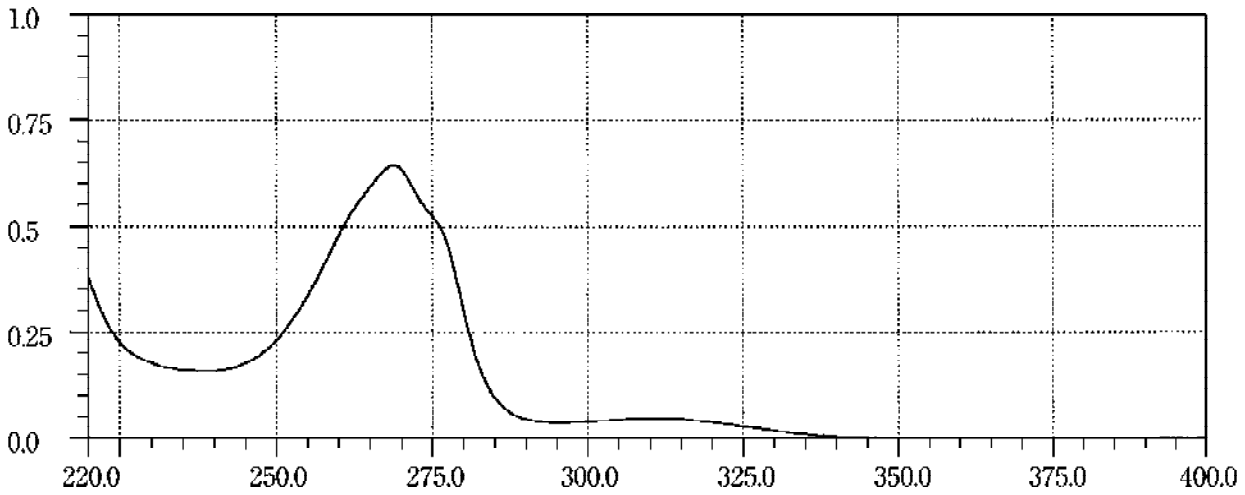
ヒメクロモン



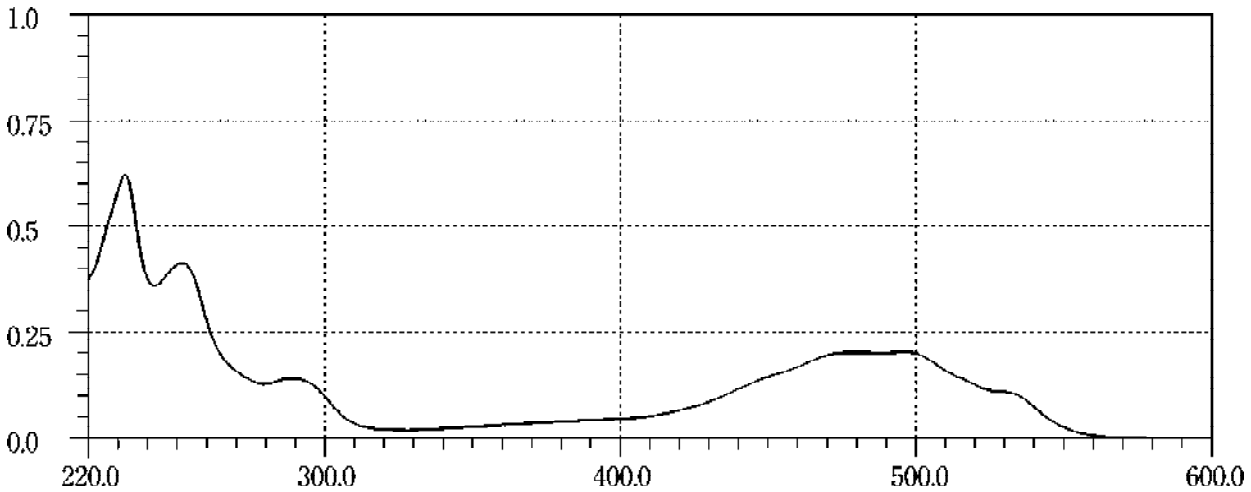
ピモジド



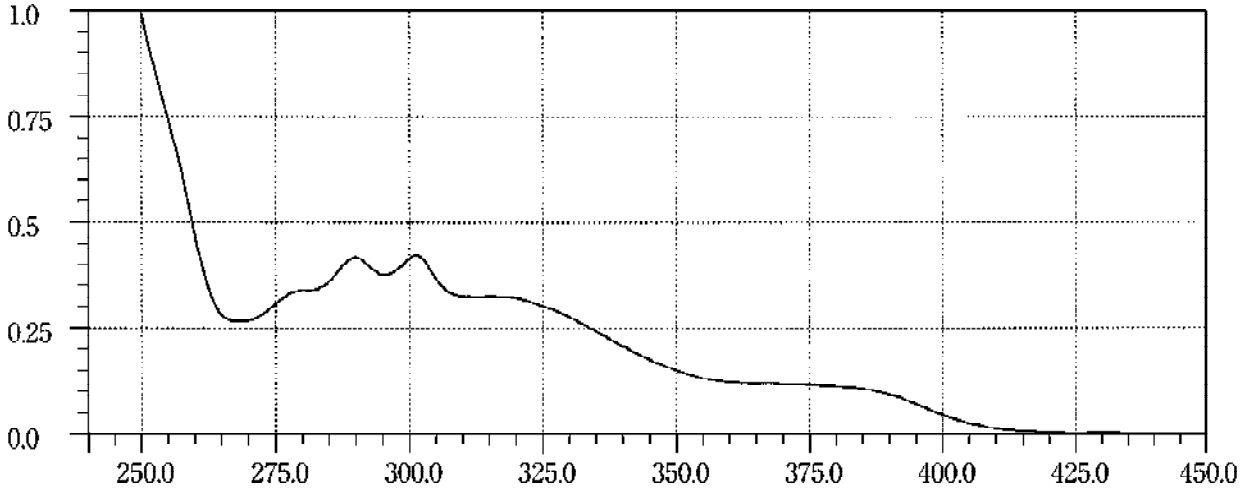
ピラジナミド



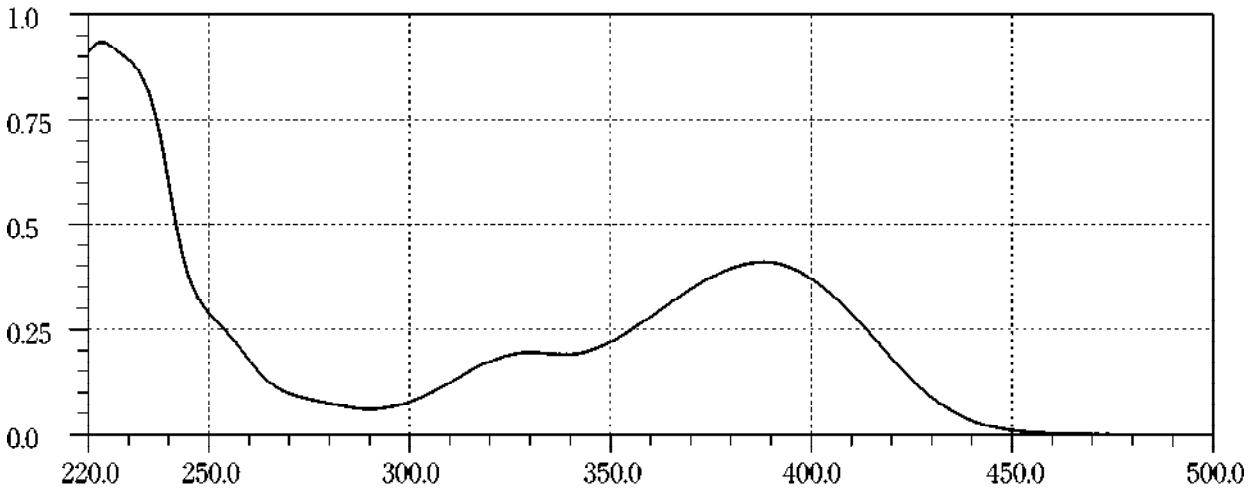
ピラルビシン



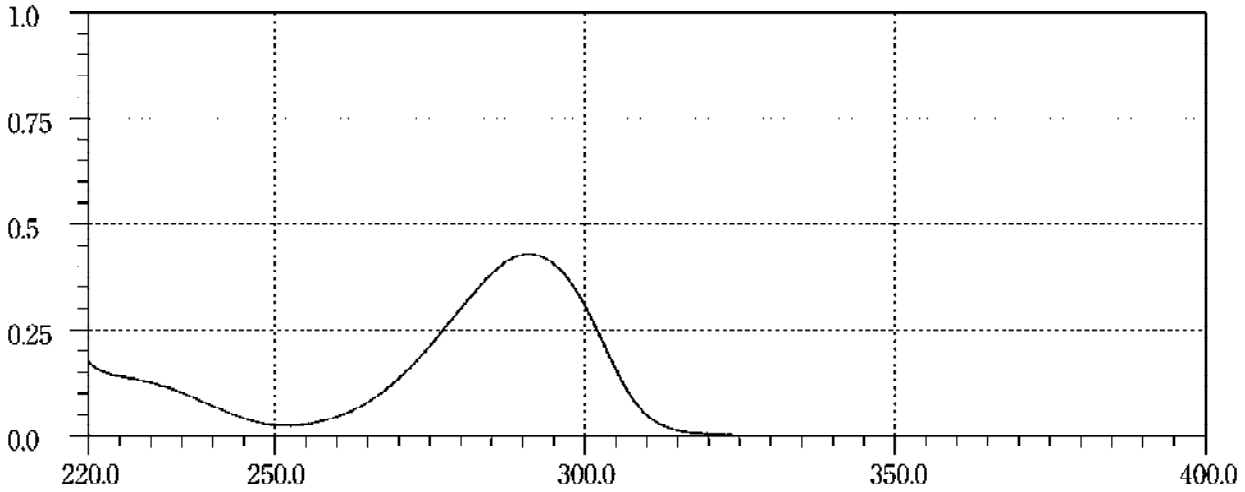
ピランテルパモ酸塩



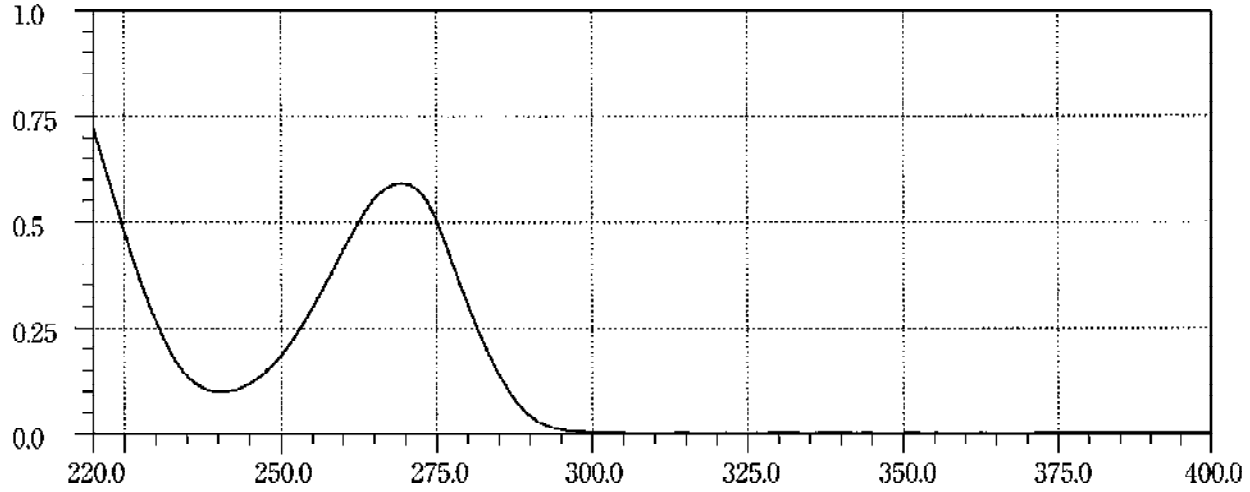
ピリドキサールリン酸エステル水和物



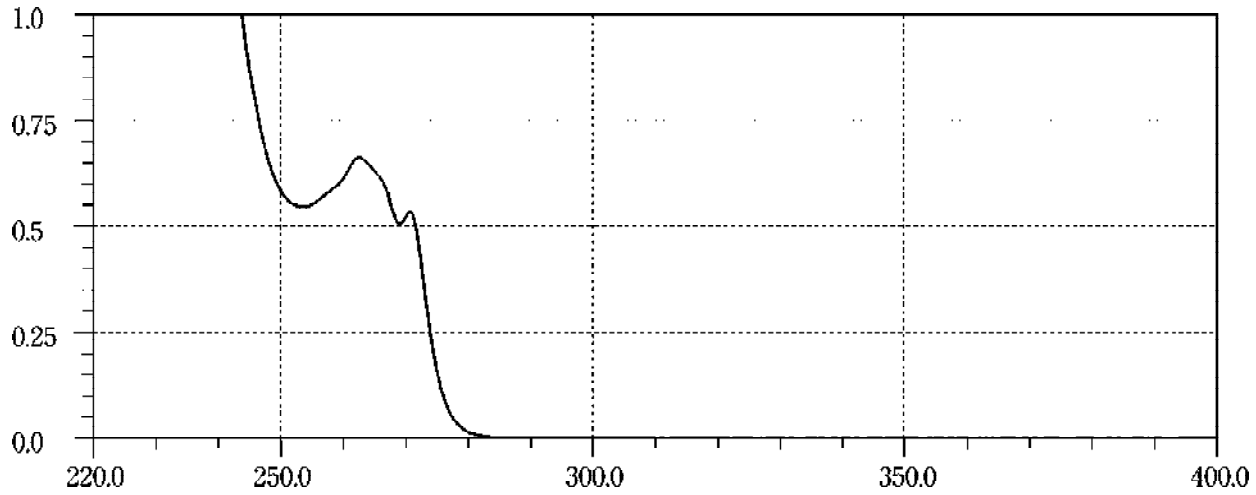
ピリドキシン塩酸塩



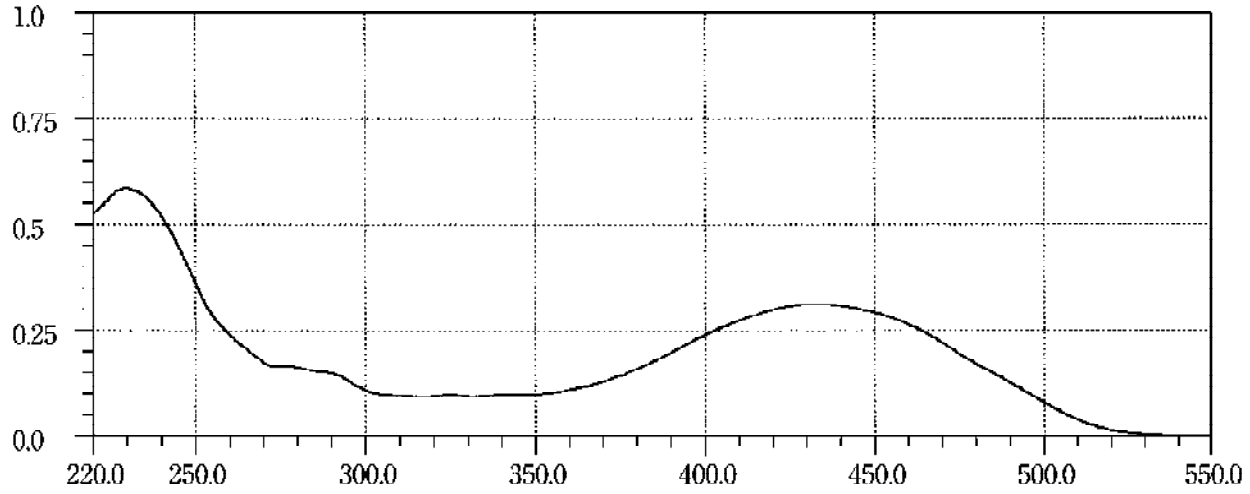
ピリドスチグミン臭化物



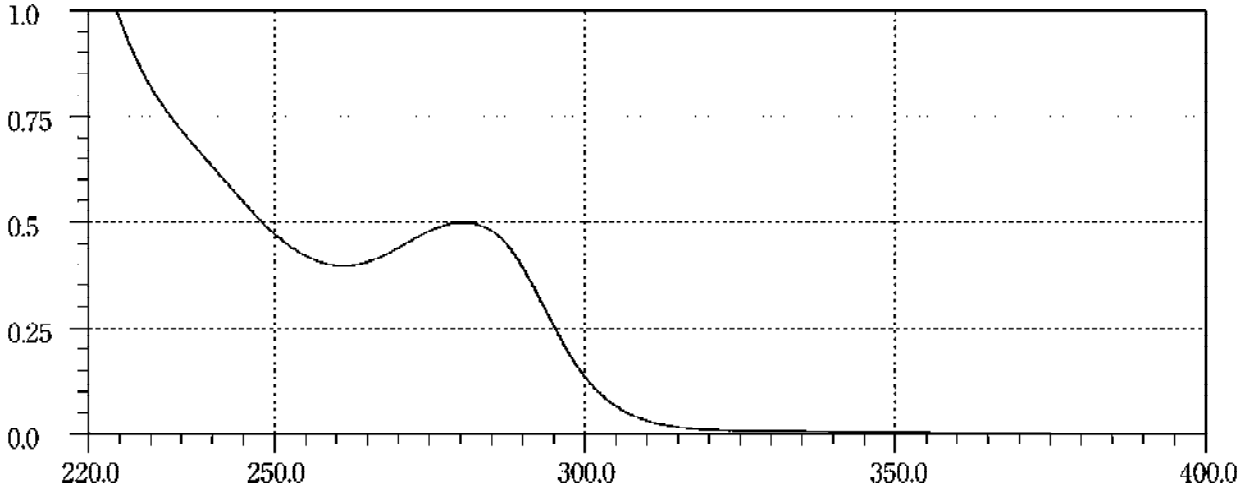
ピルシカイニド塩酸塩水和物



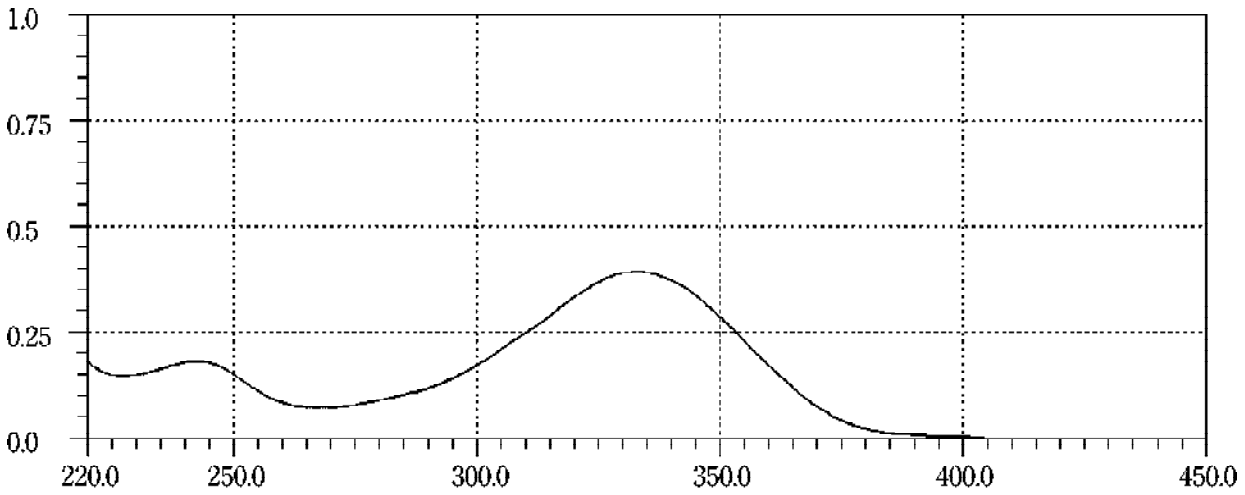
ピレノキシン



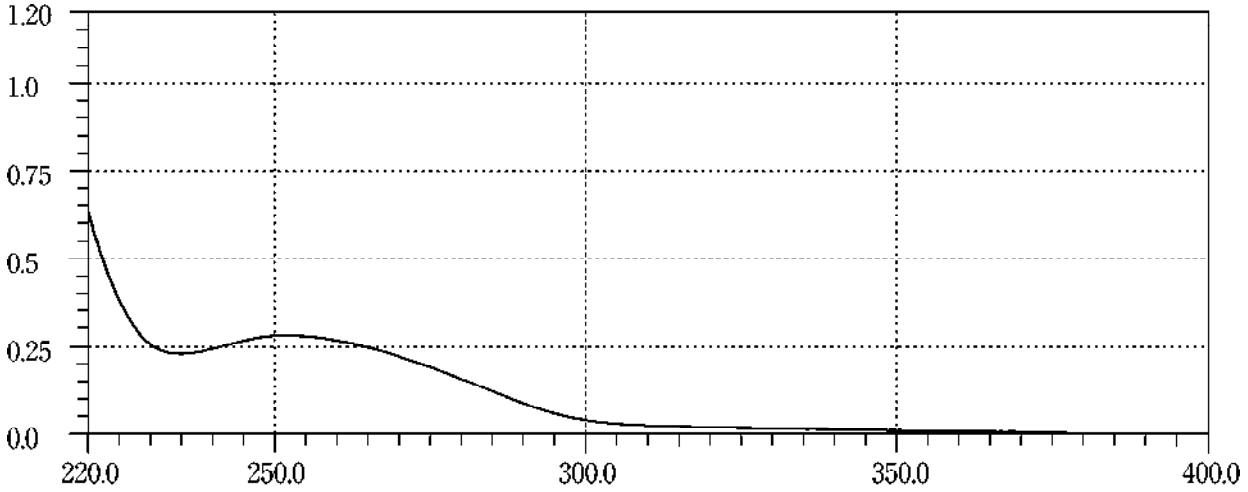
ピレンゼピン塩酸塩水和物



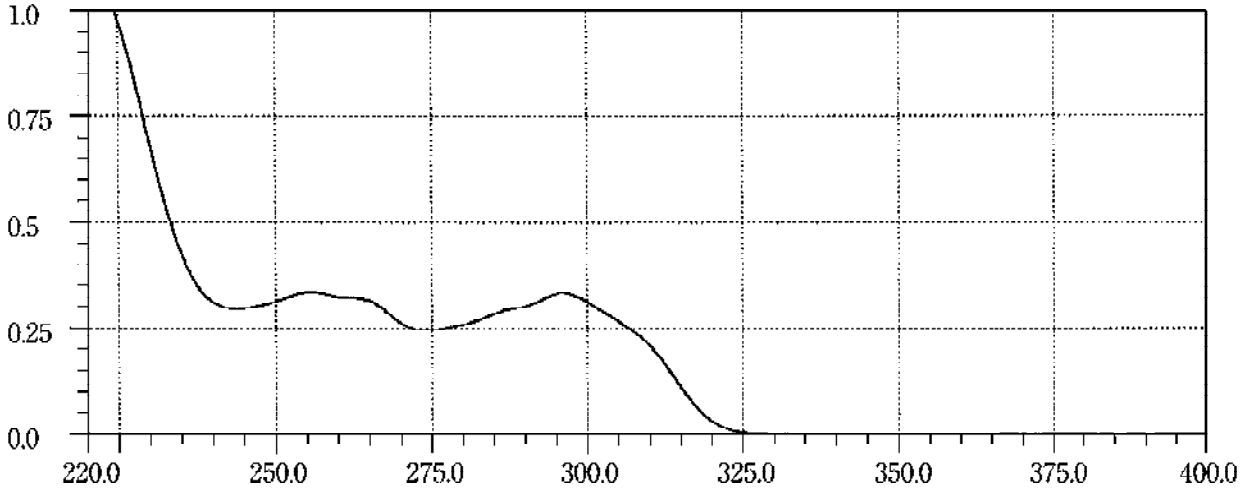
ピロキシカム



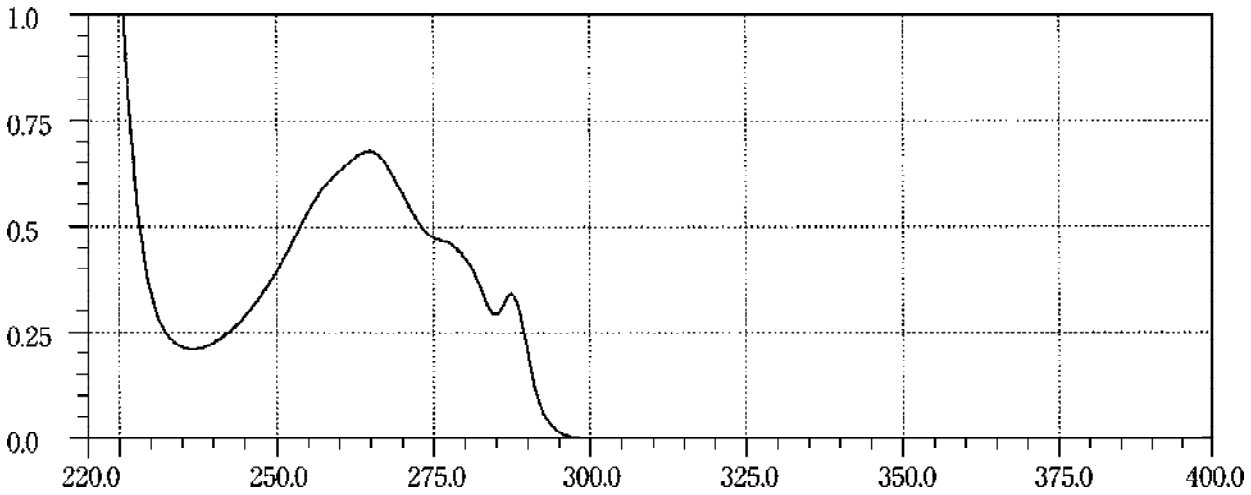
ピロールニトリン



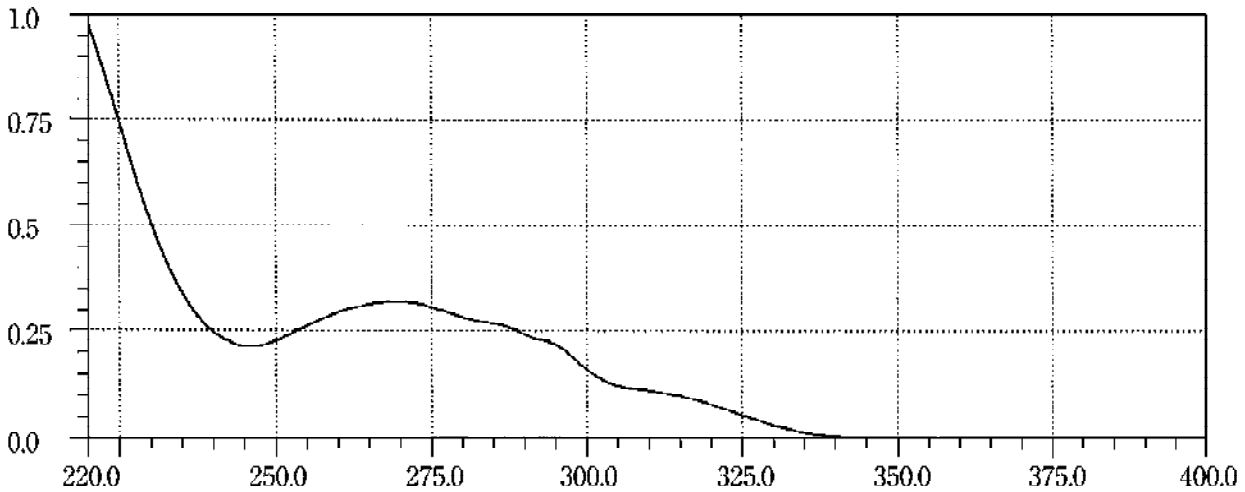
ビンクリスチン硫酸塩



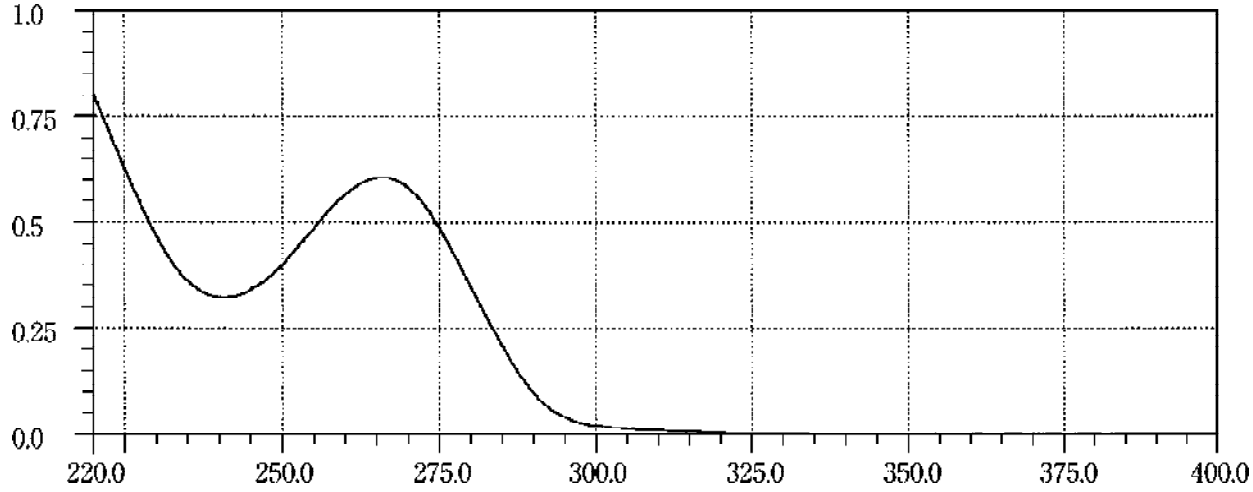
ビンドロール



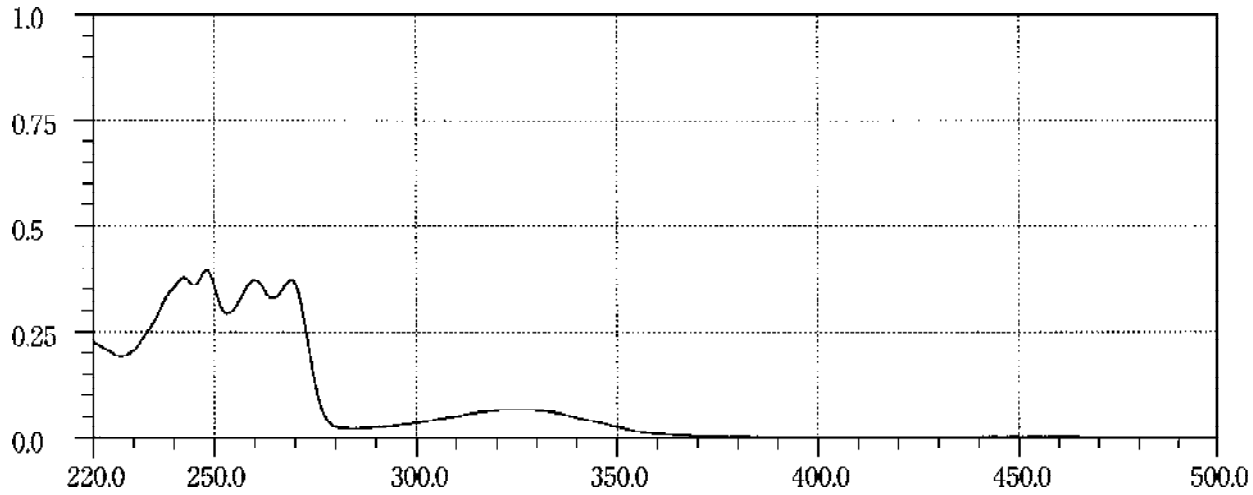
ビンブラスチン硫酸塩



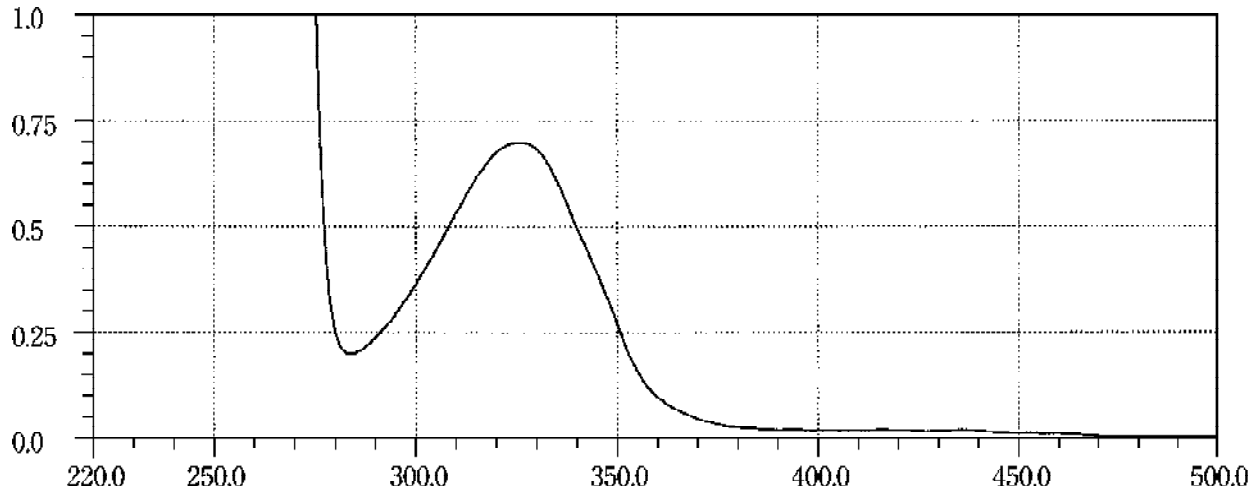
ファモチジン



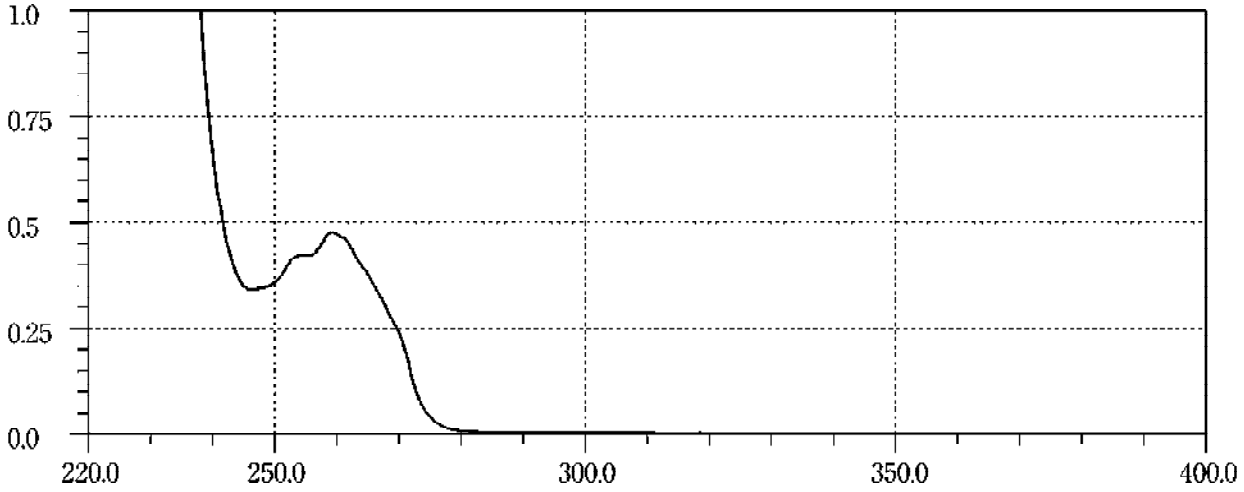
フィトナジオン 1



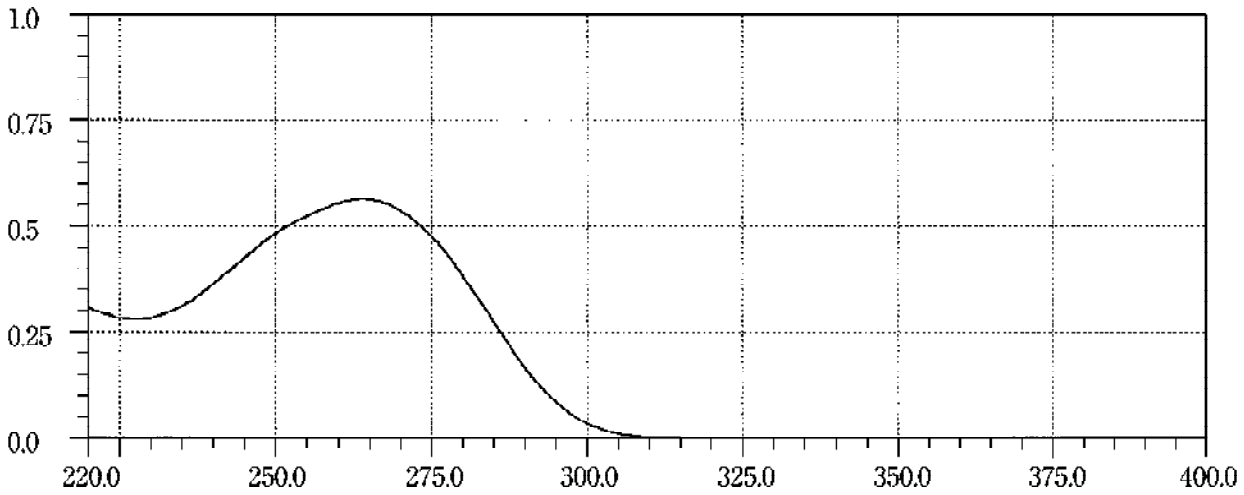
フィトナジオン 2



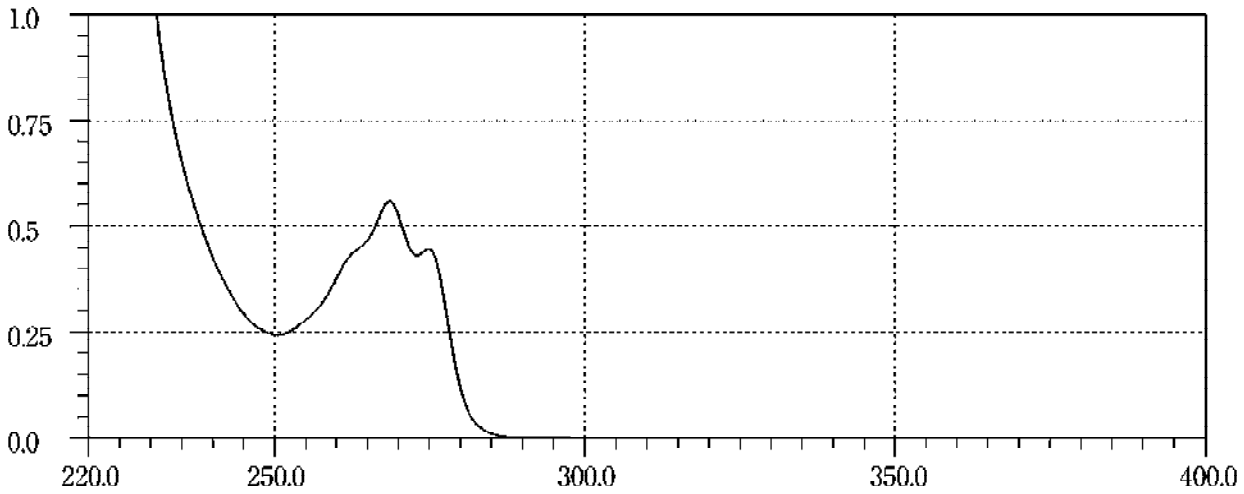
フェキソフェナジン塩酸塩



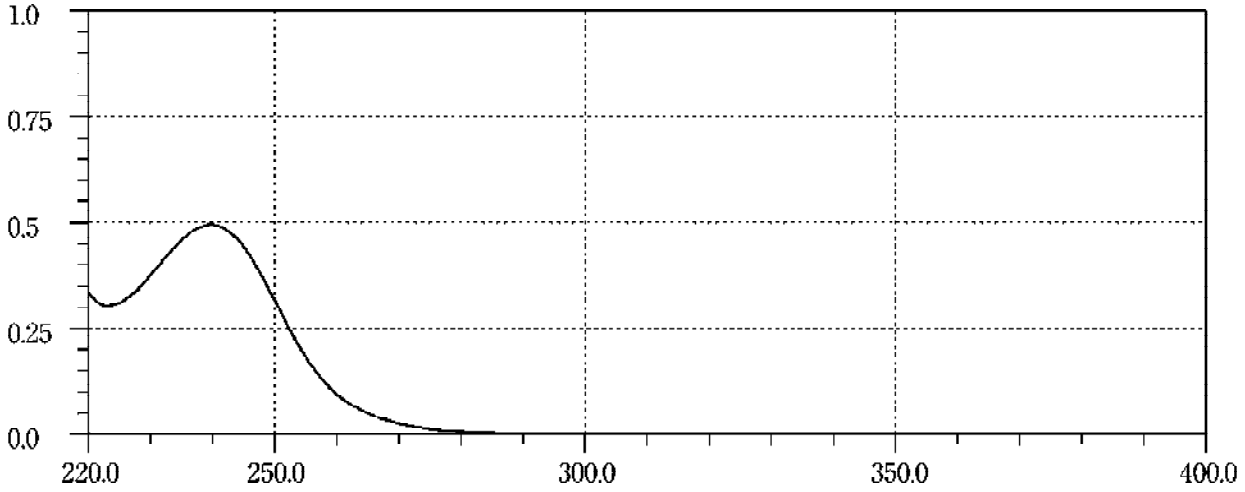
フェニルブタゾン



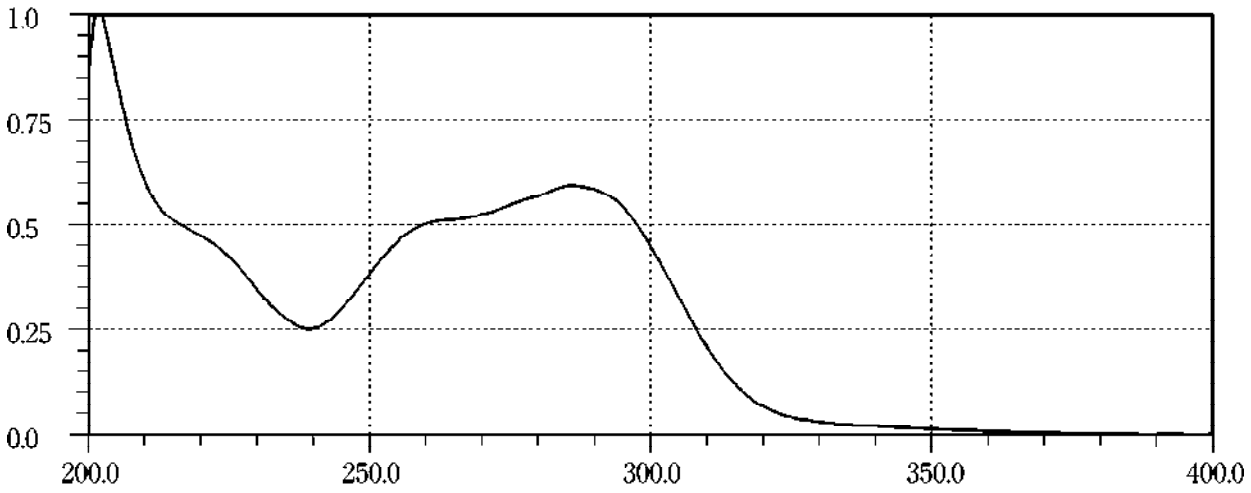
フェネチシリンカリウム



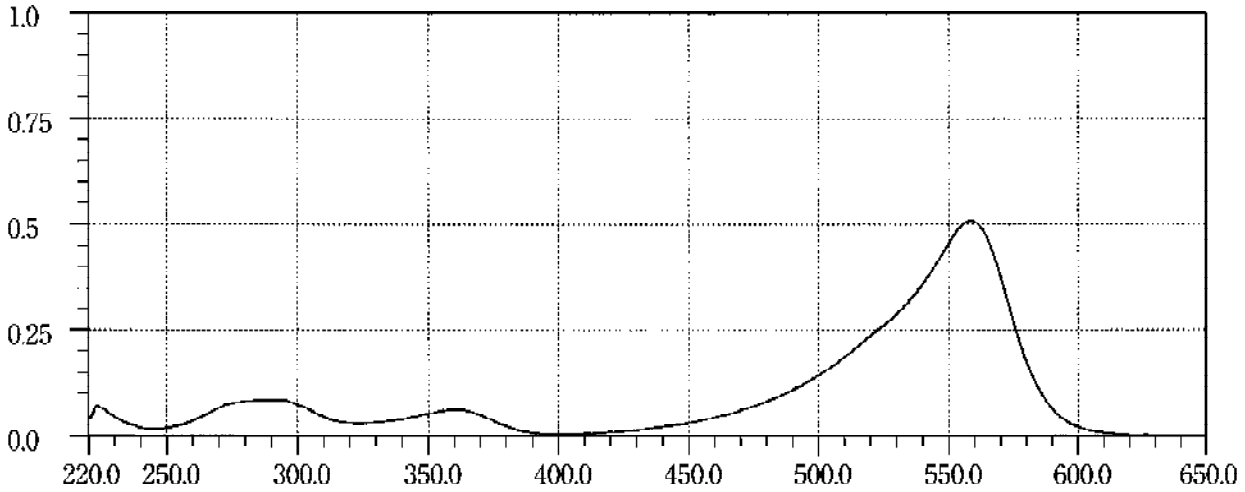
フェノバルビタール



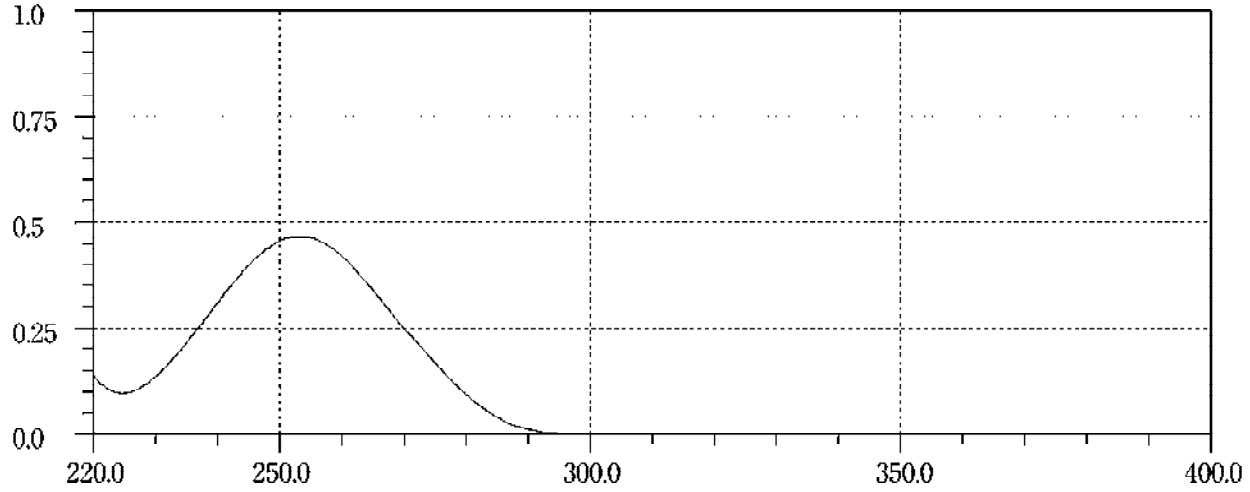
フェノフィブラート



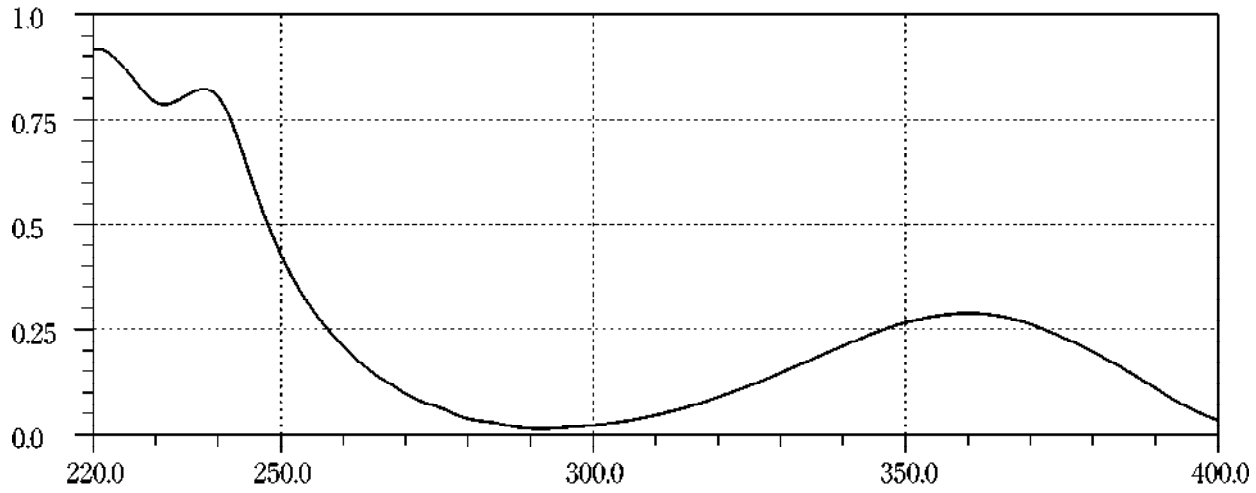
フェノールスルホンフタレイン



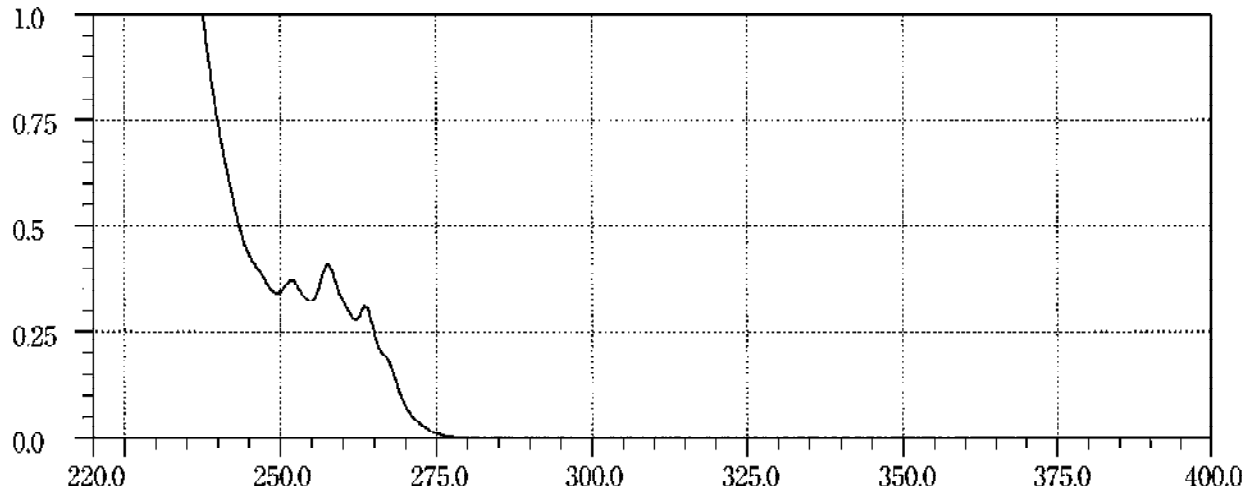
フェルビナク



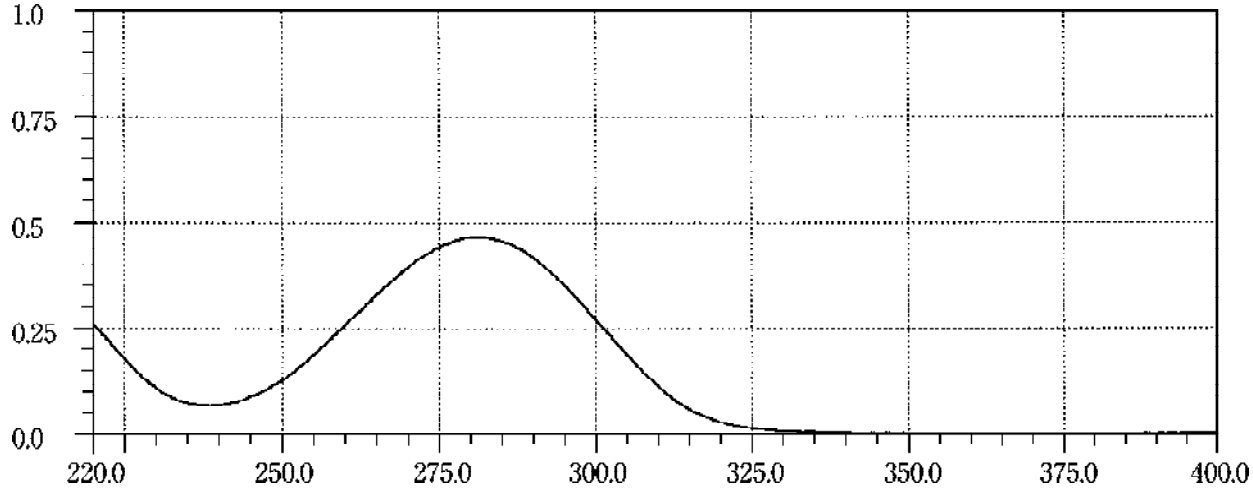
フェロジピン



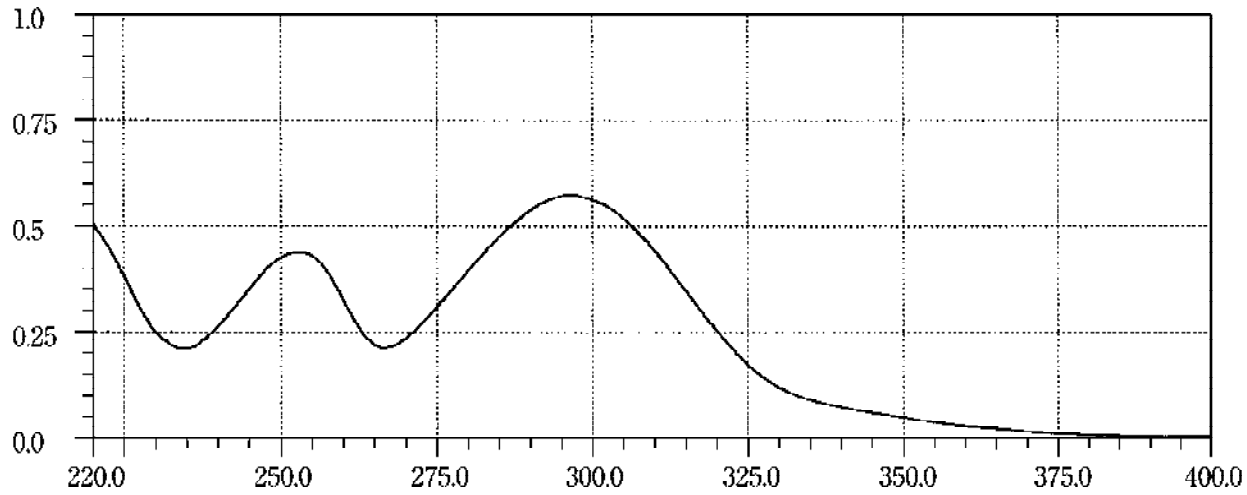
フェンタニルクエン酸塩



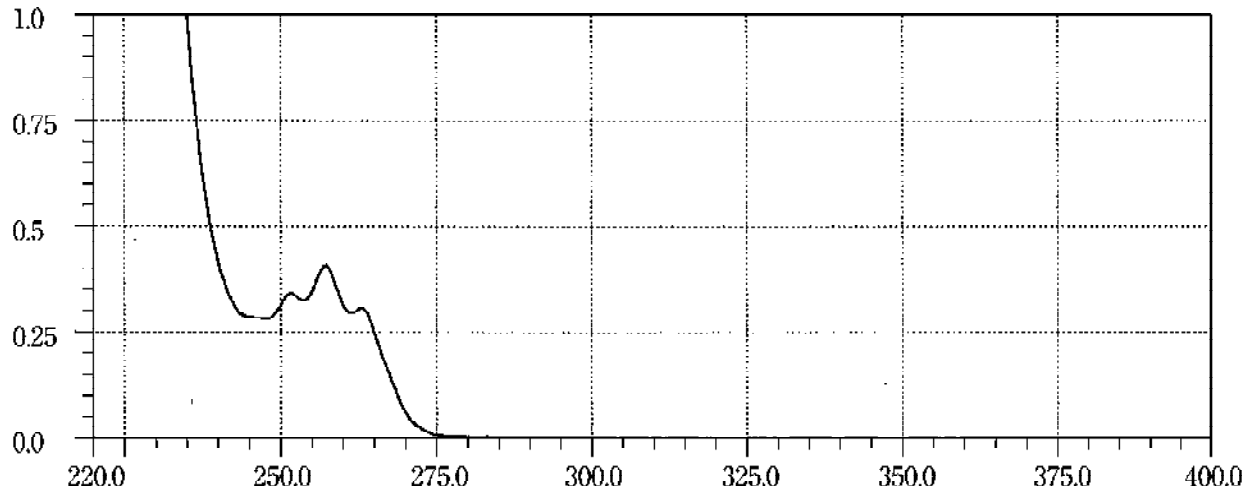
フェンブフェン



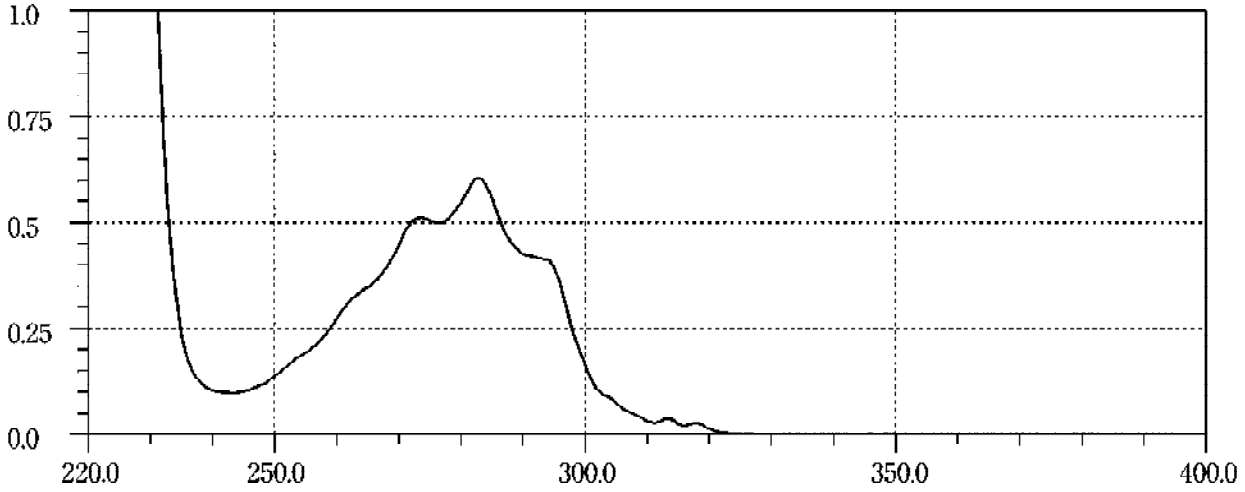
ブクモロール塩酸塩



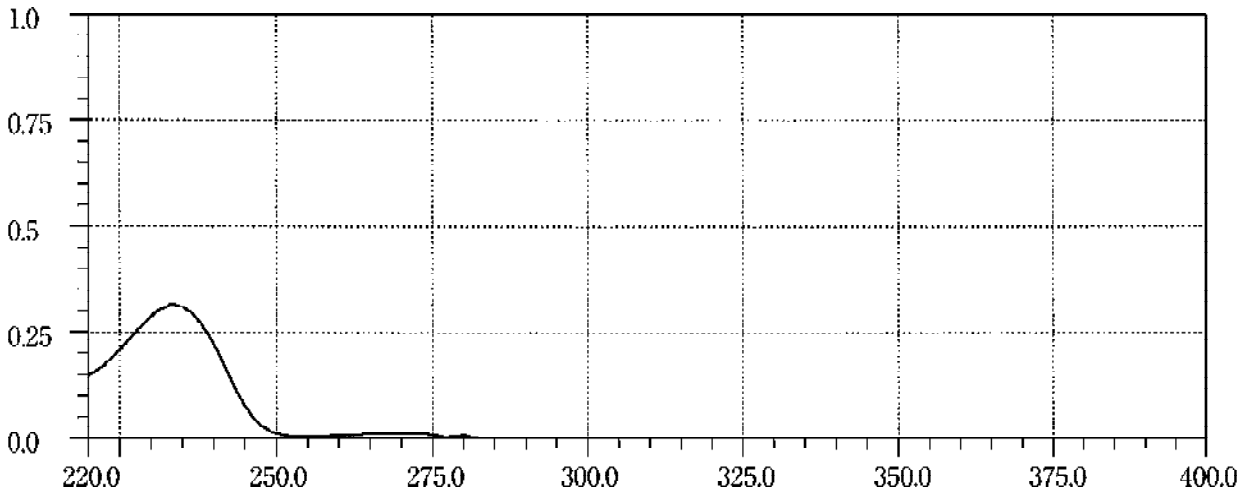
ブチルスコポラミン臭化物



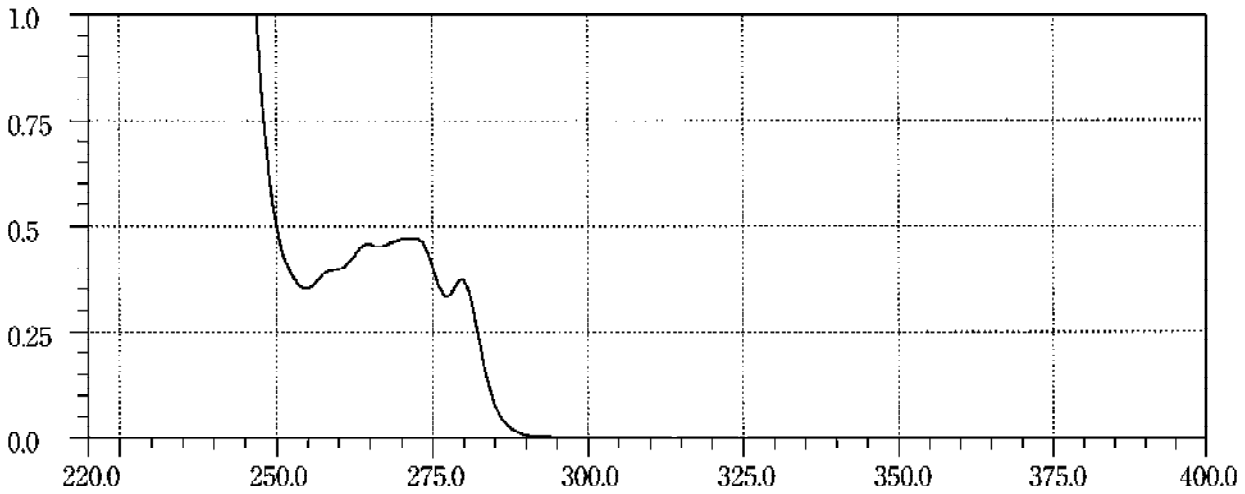
ブテナフィン塩酸塩



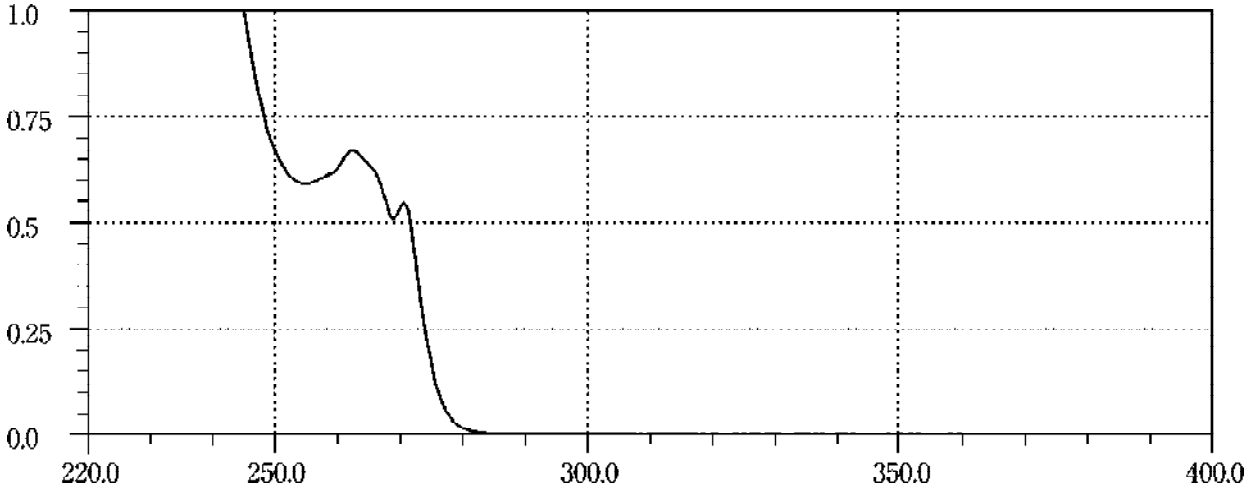
ブトロピウム臭化物 1



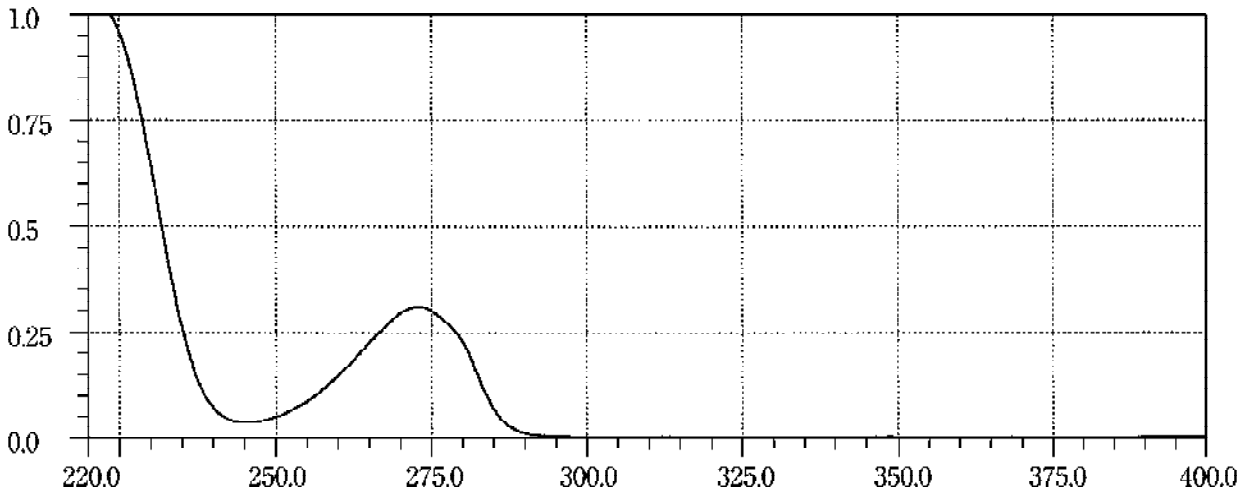
ブトロピウム臭化物 2



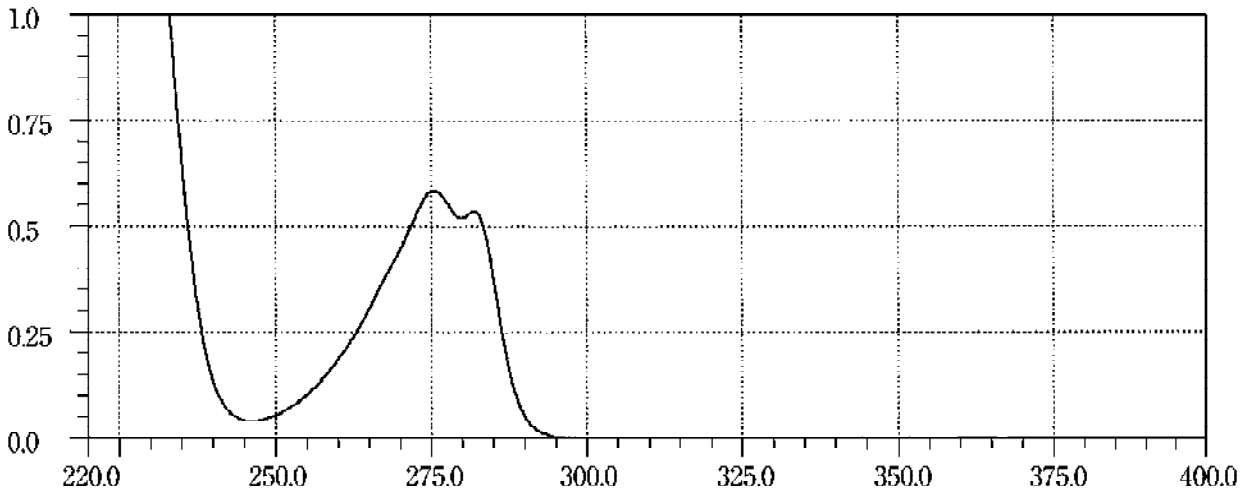
ブピバカイン塩酸塩水和物



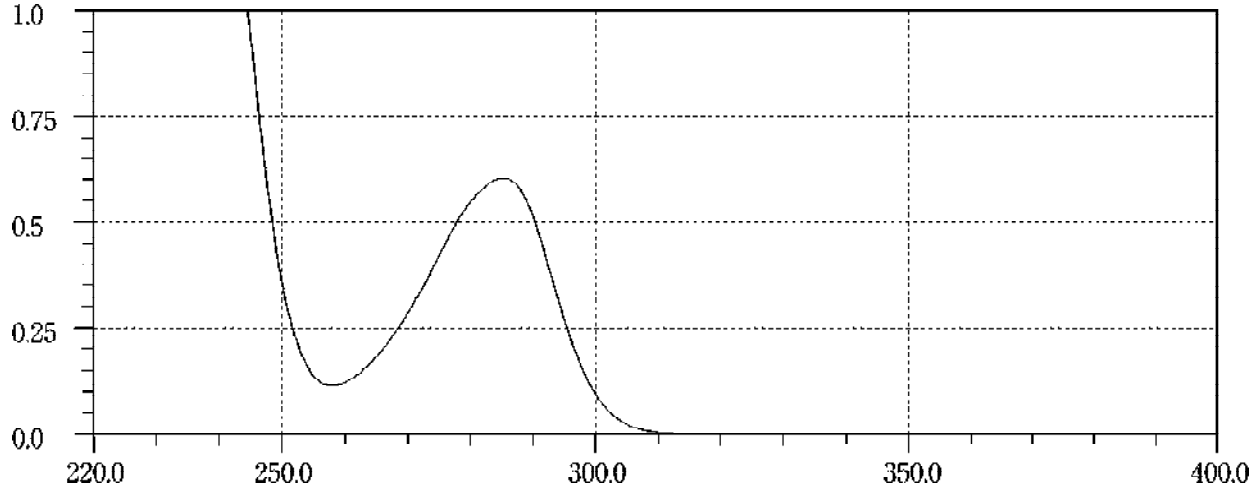
ブフェトロール塩酸塩



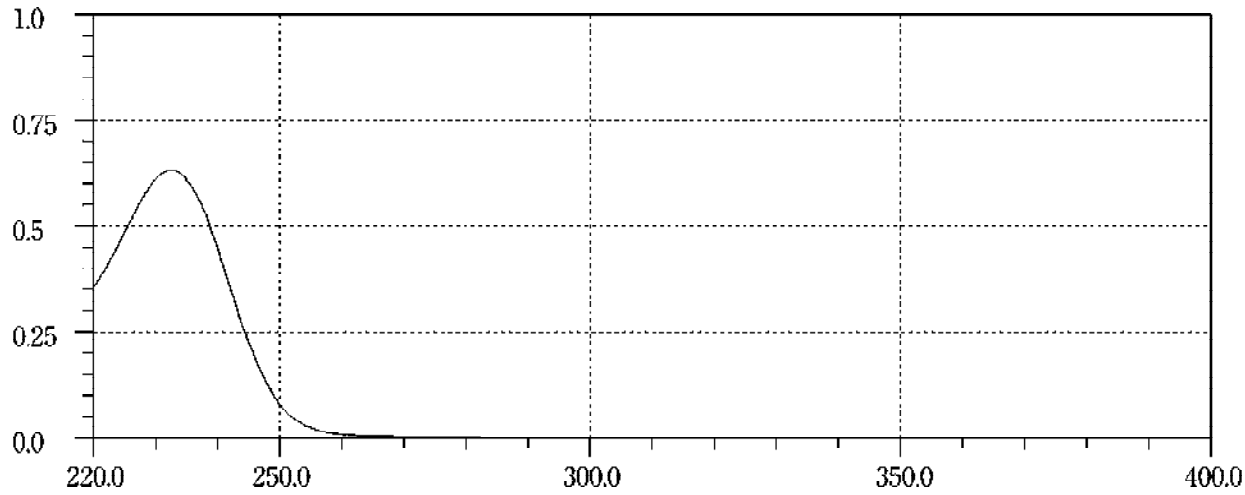
ブプラノロール塩酸塩



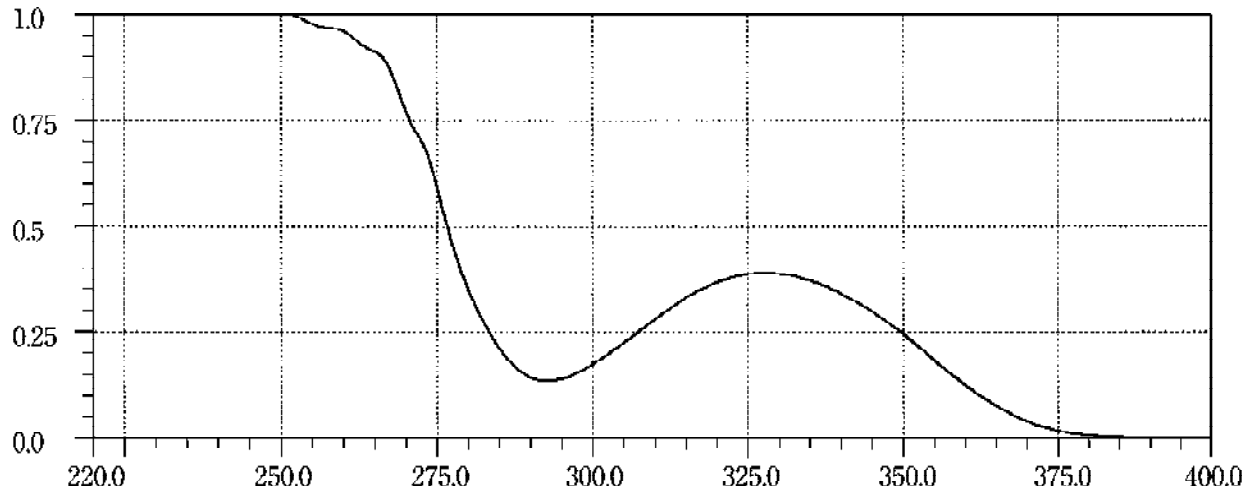
ブプレノルフィン塩酸塩



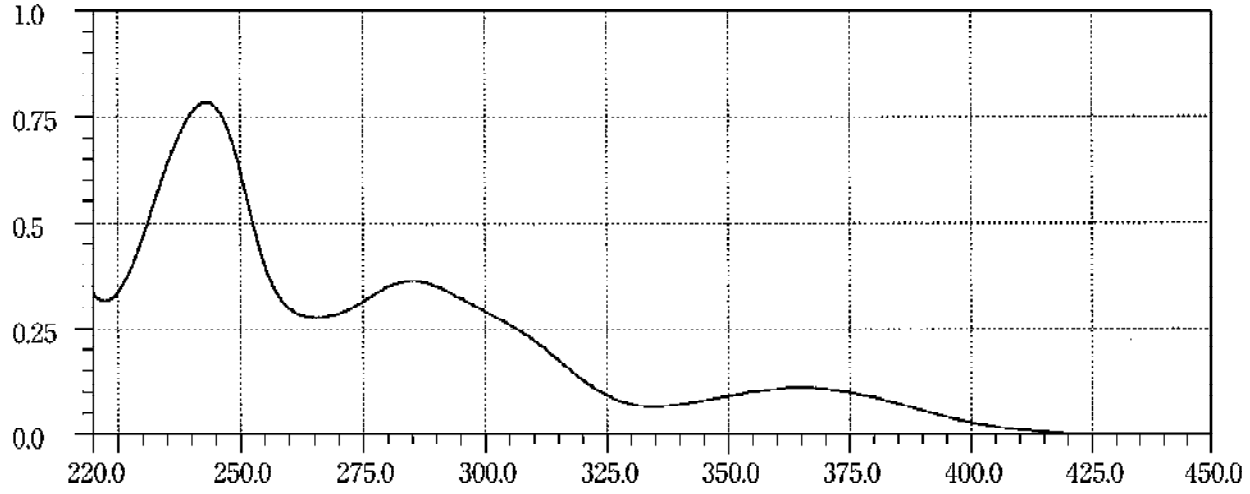
ブホルミン塩酸塩



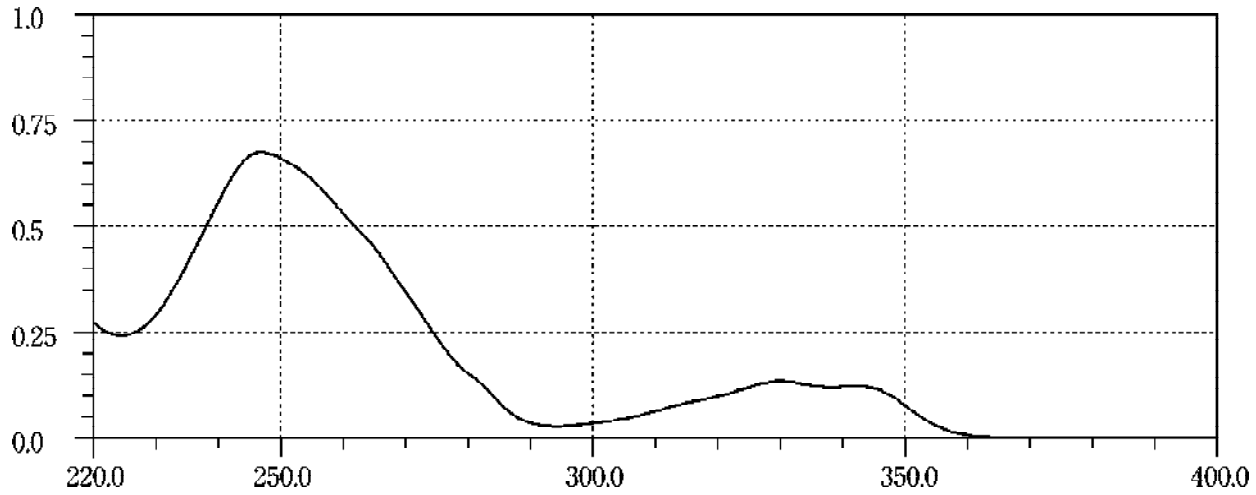
ブメタニド



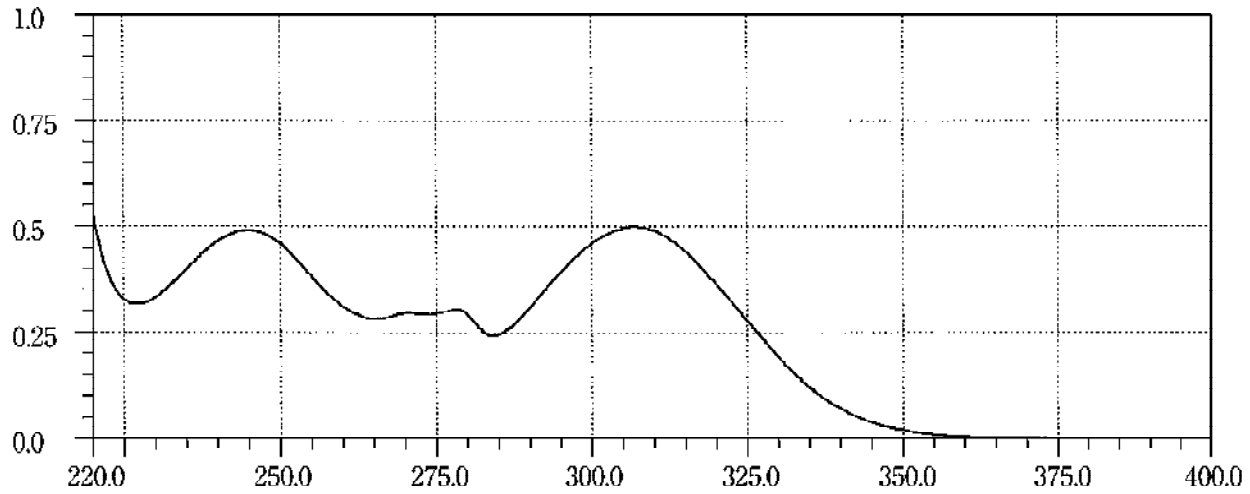
プラゼパム



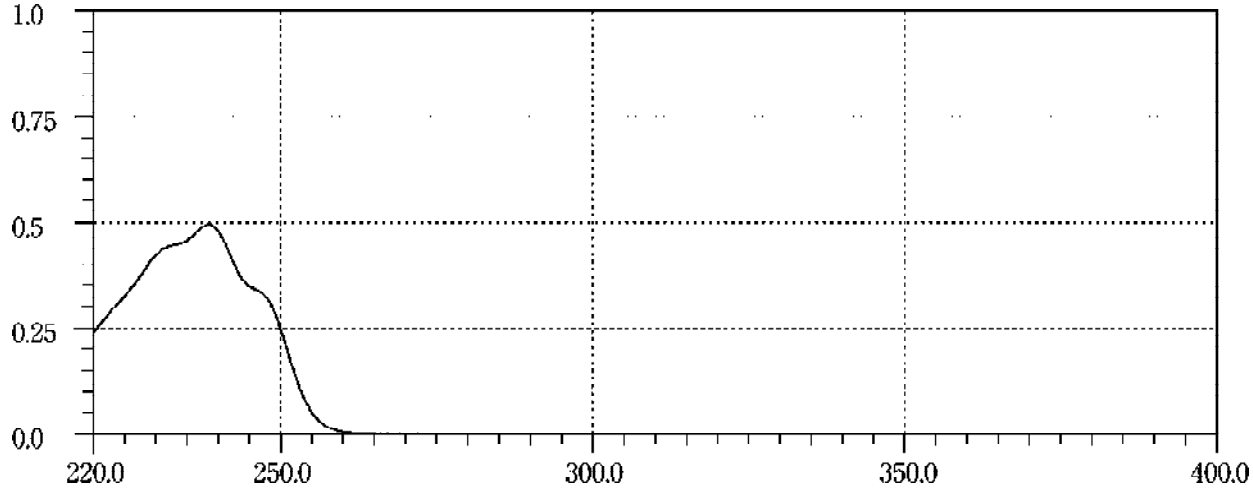
プラゾシン塩酸塩



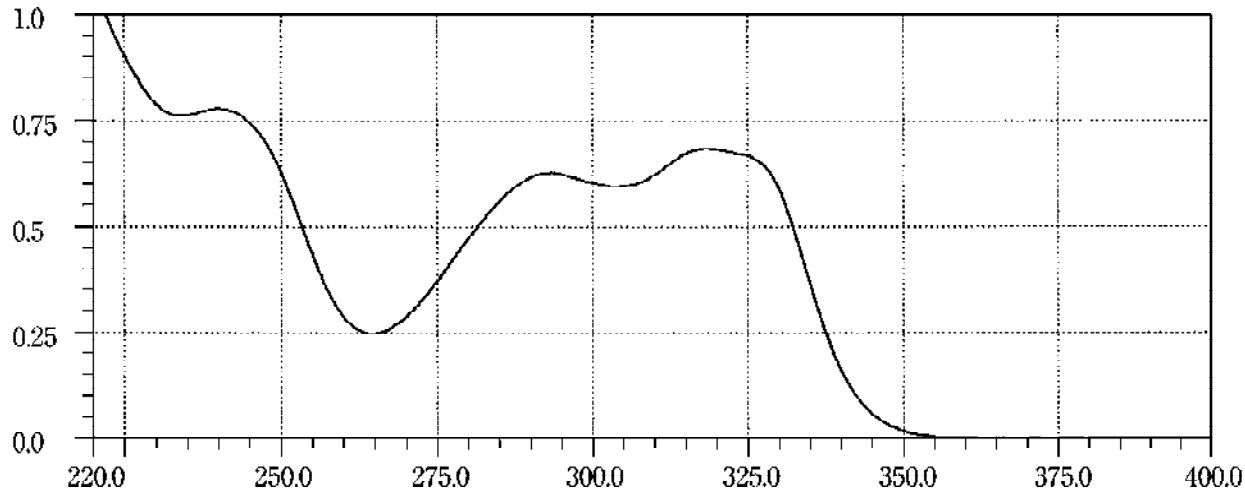
プラノプロフェン



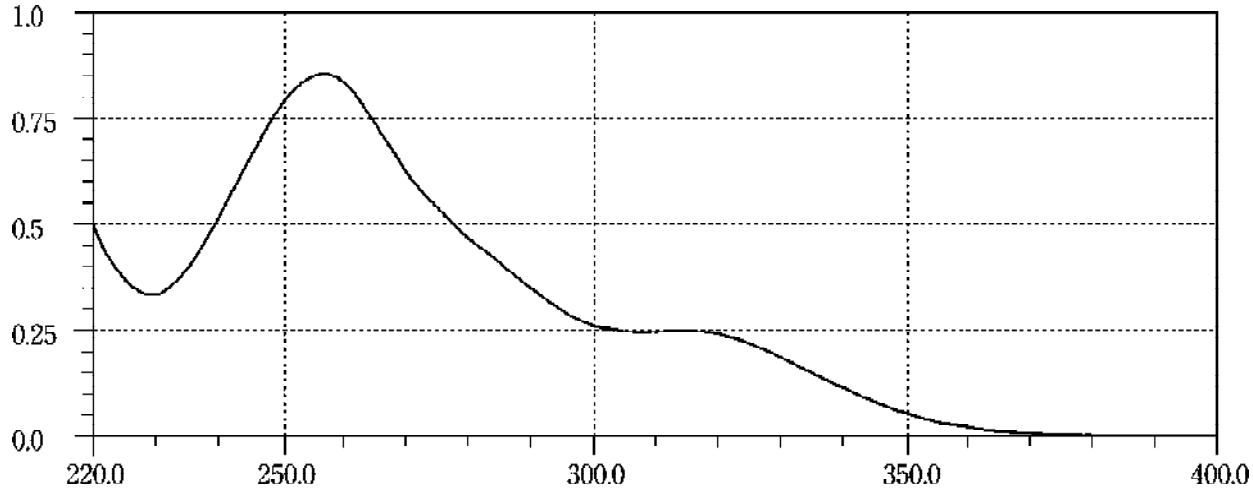
プラバスタチンナトリウム



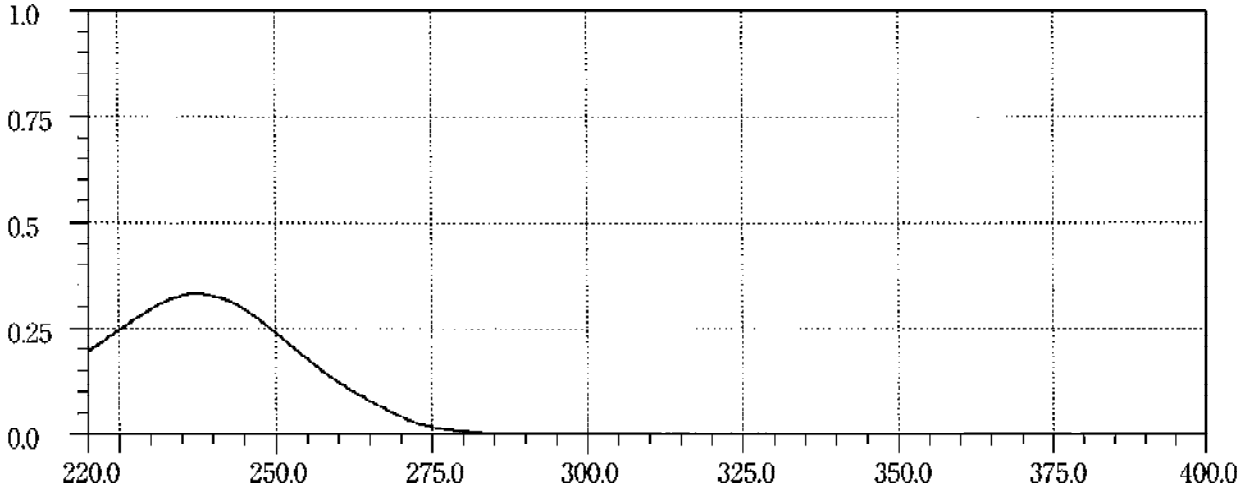
フラボキサート塩酸塩



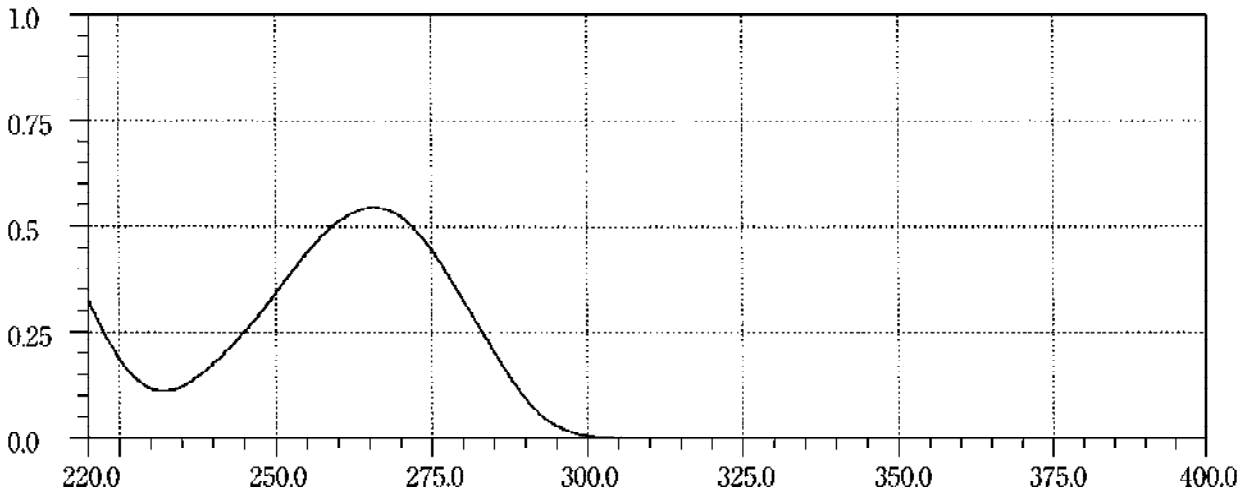
プランルカスト水和物



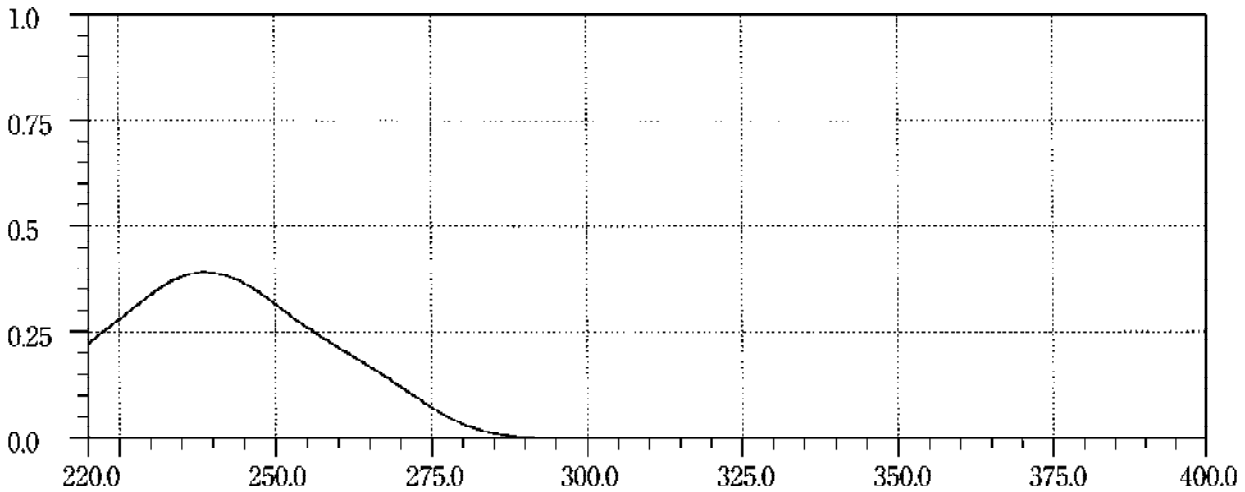
フルオシノニド



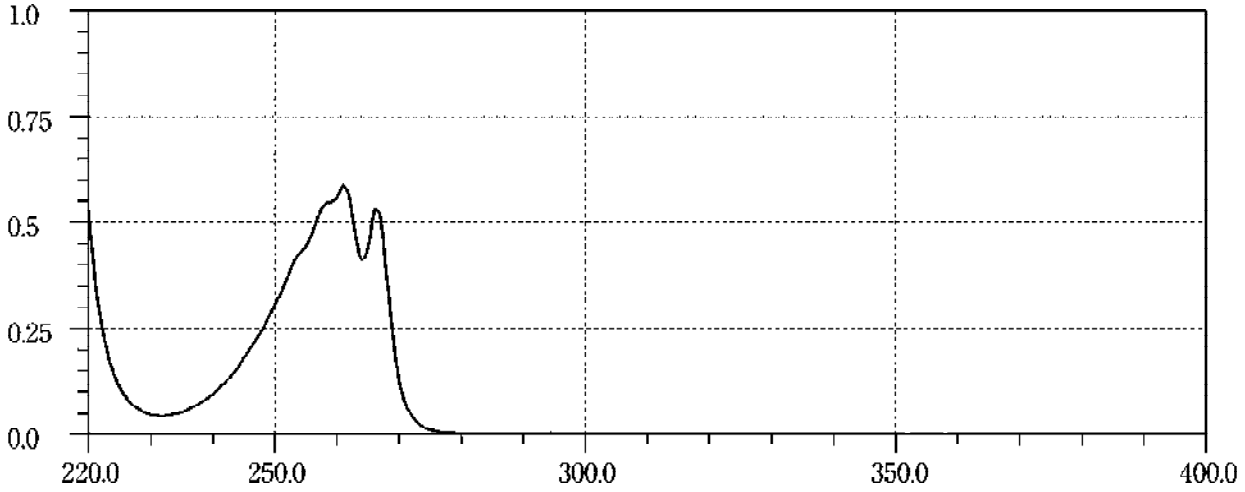
フルオロウラシル



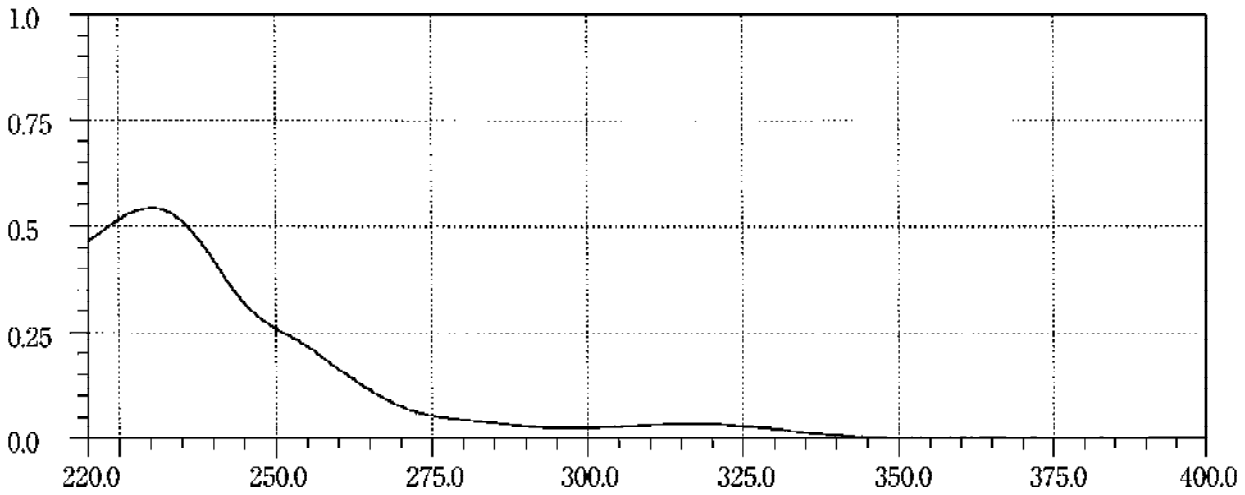
フルオロメトロン



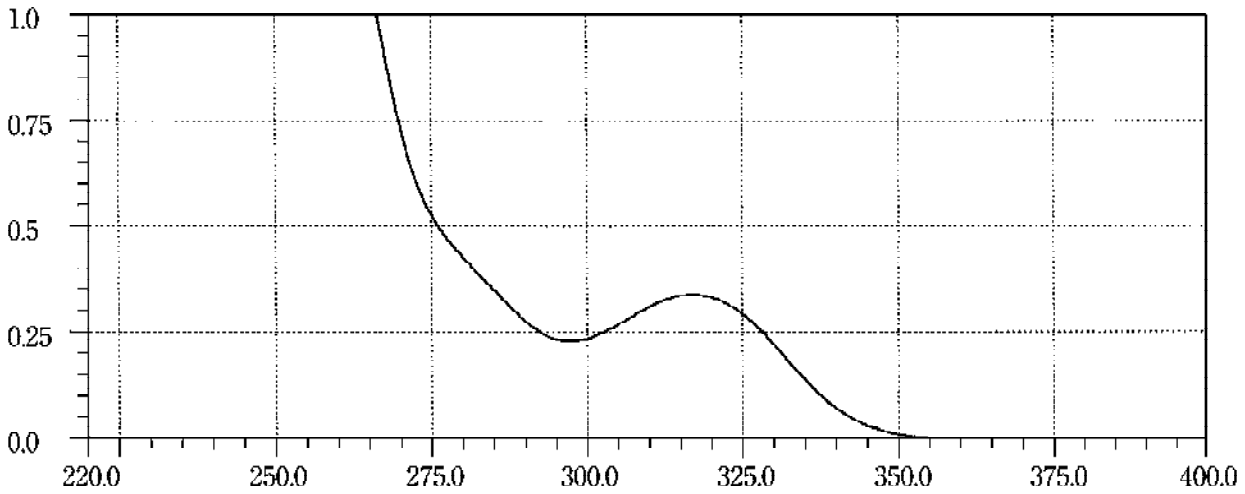
フルコナゾール



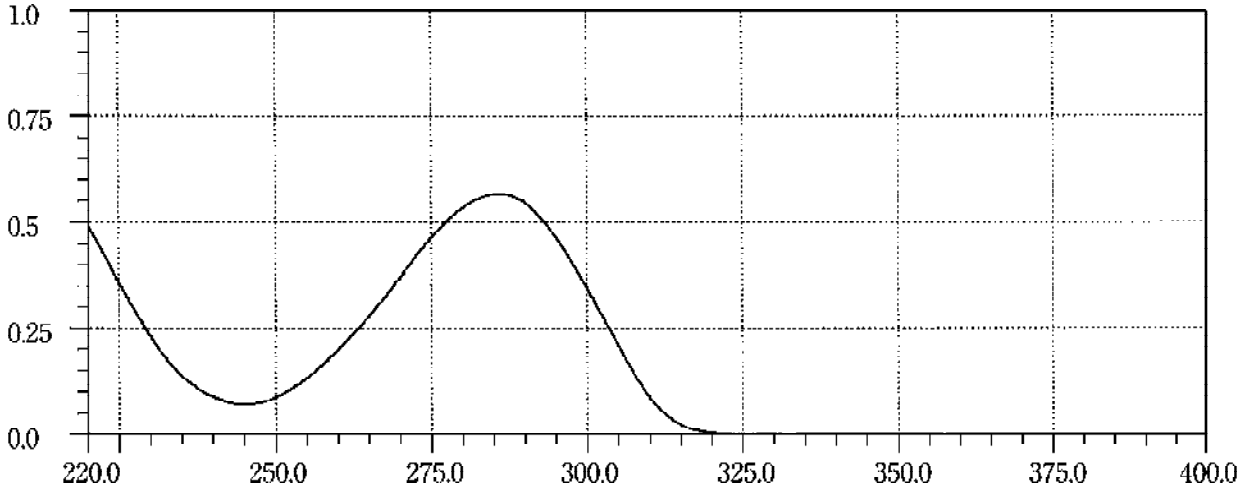
フルジアゼパム 1



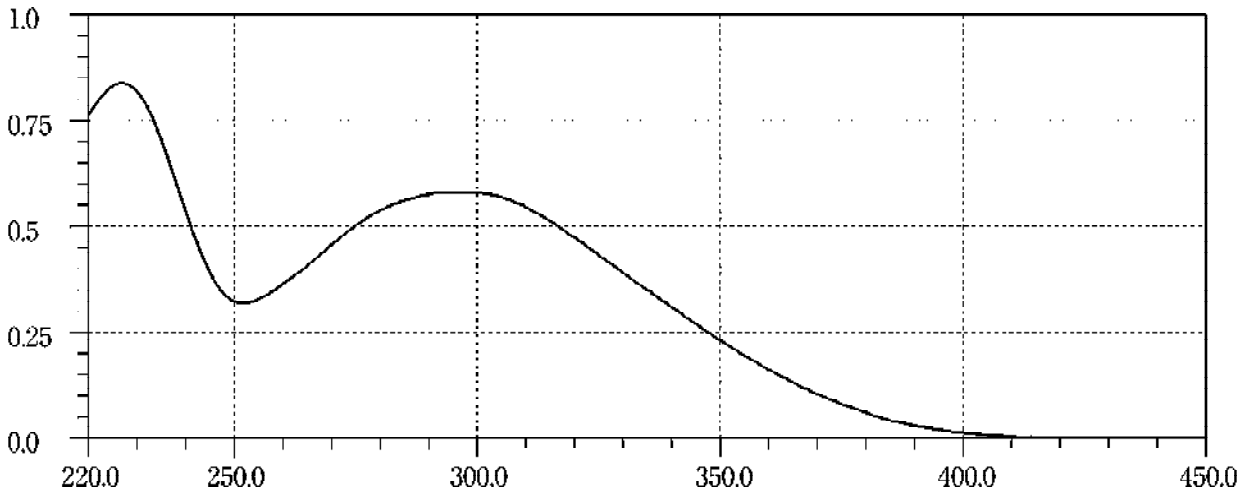
フルジアゼパム 2



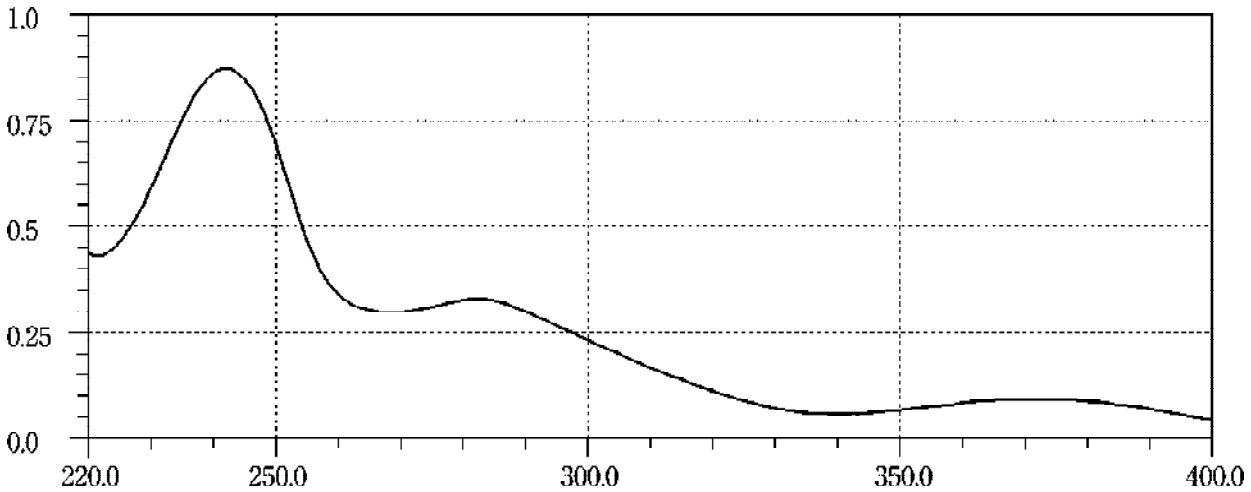
フルシトシン



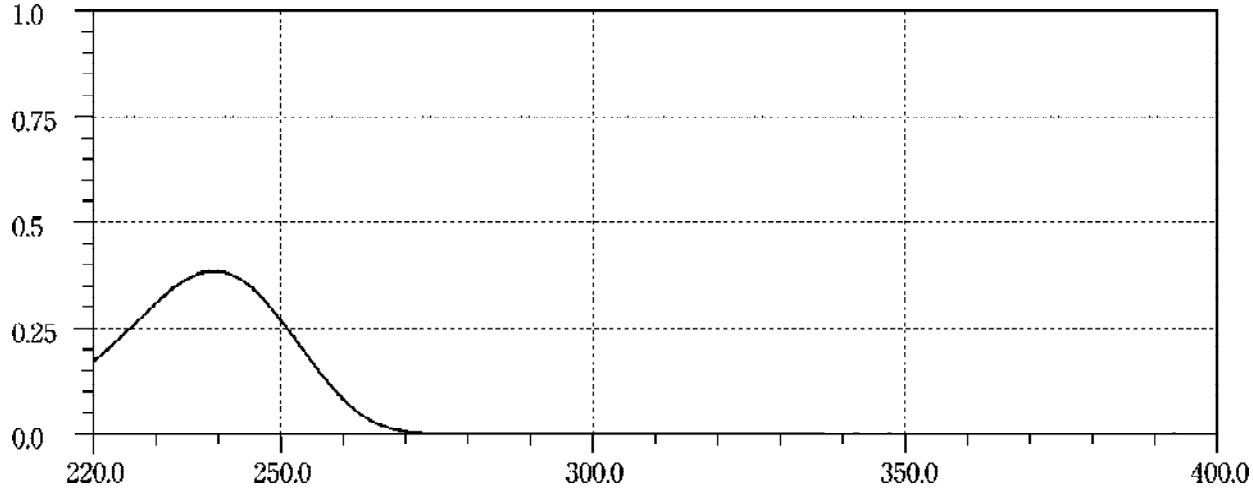
フルタミド



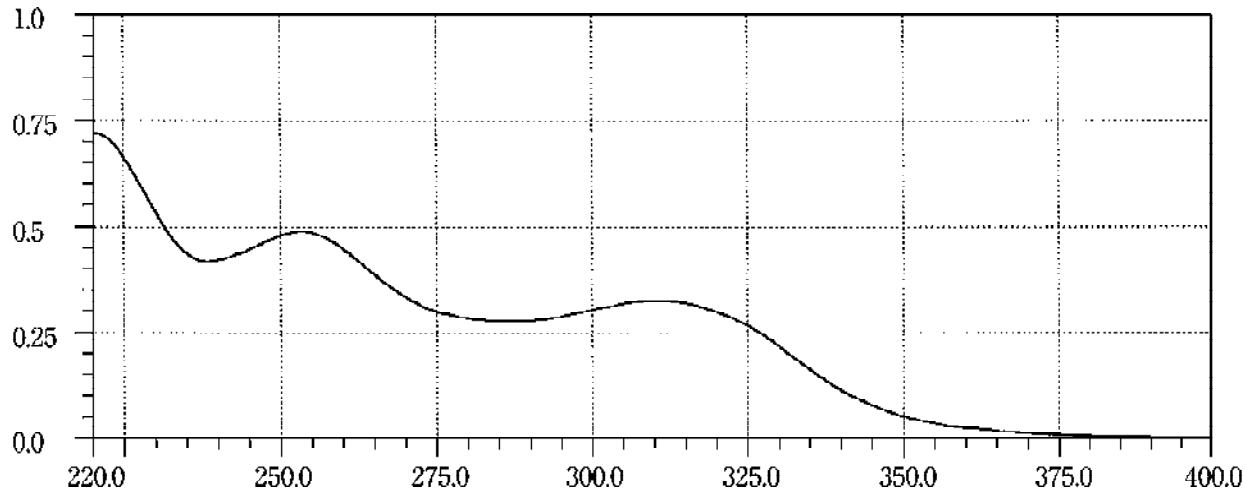
フルトプラゼパム



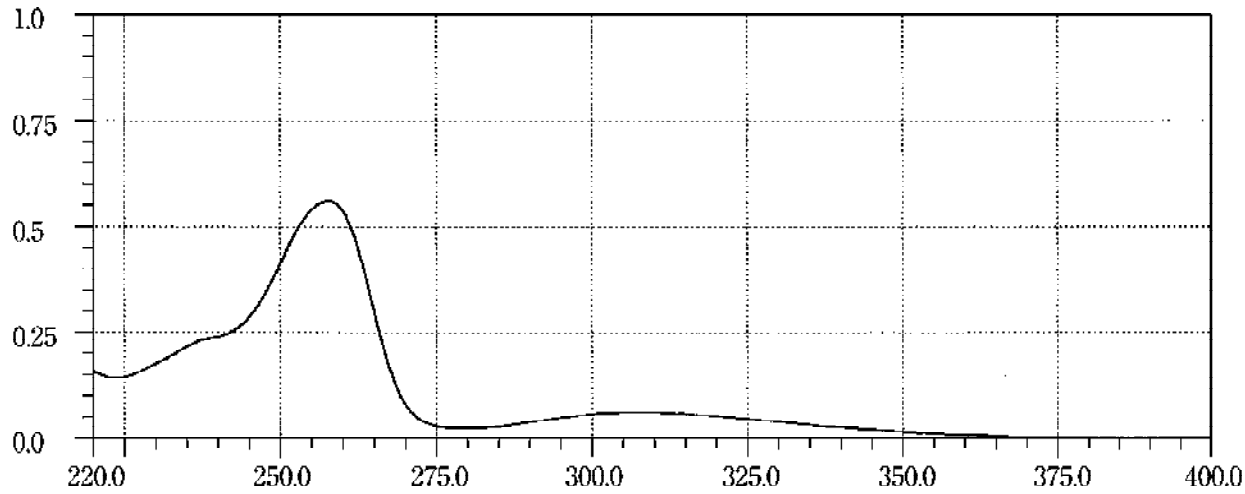
フルドロコルチゾン酢酸エステル



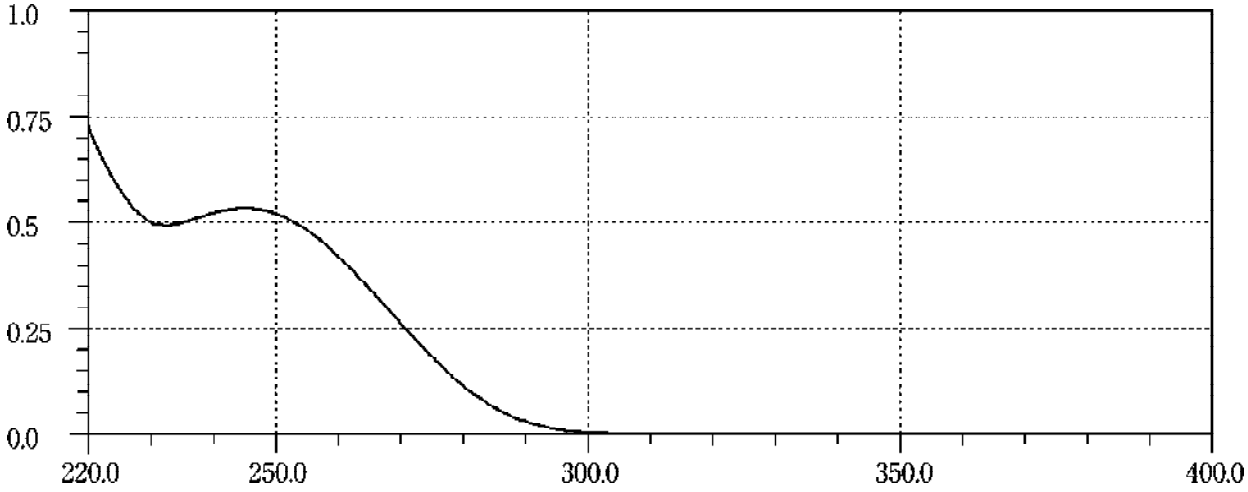
フルニトラゼパム



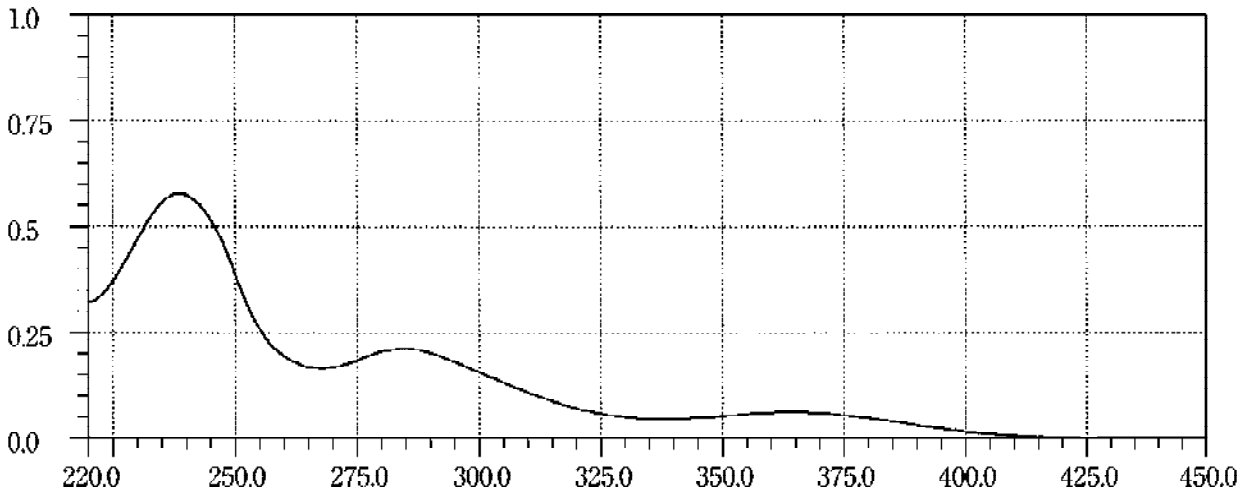
フルフェナジンエナント酸エステル



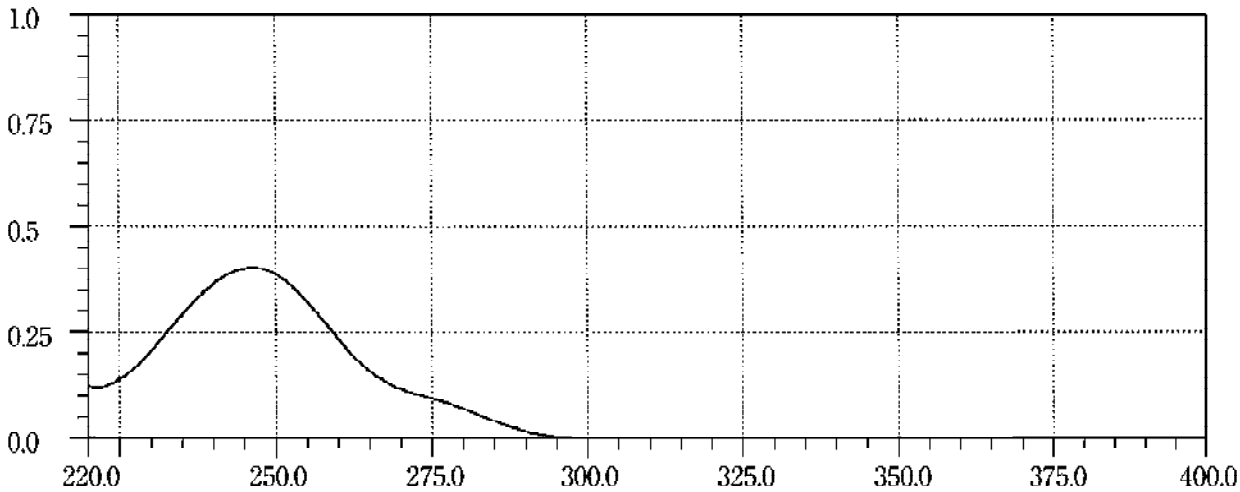
フルボキサミンマレイン酸塩



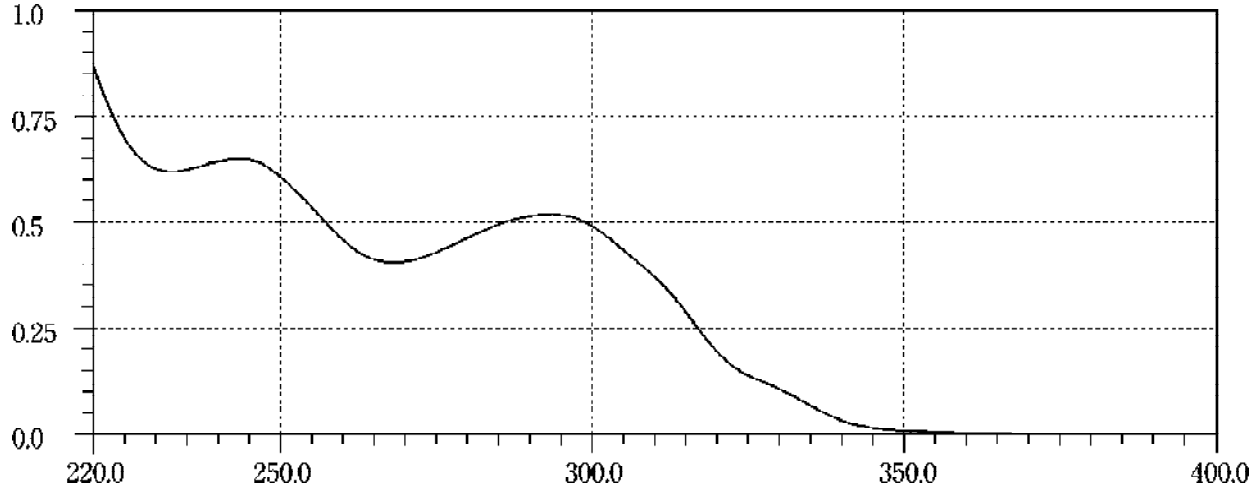
フルラゼパム塩酸塩



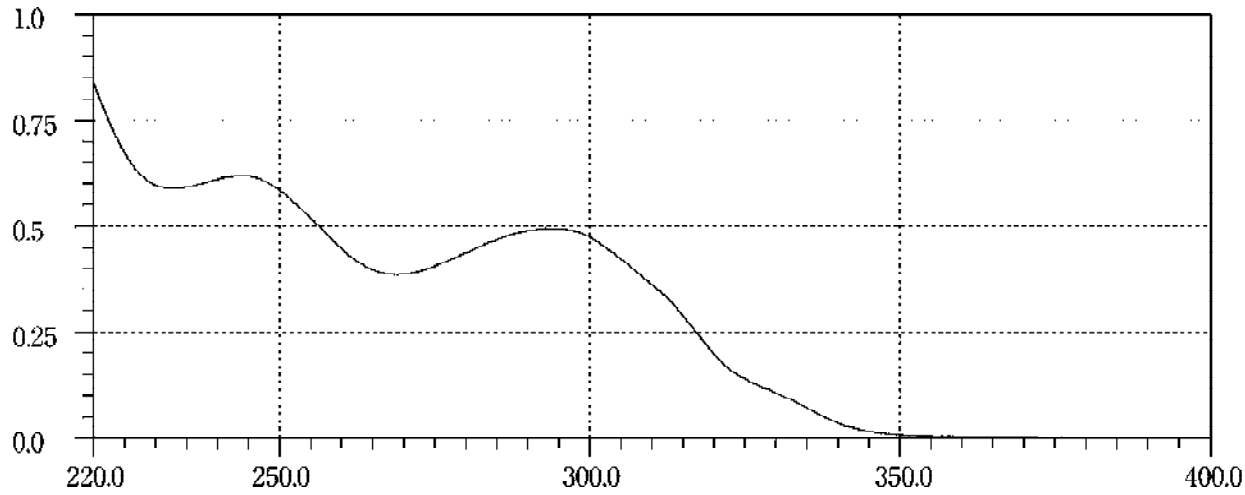
フルルビプロフェン



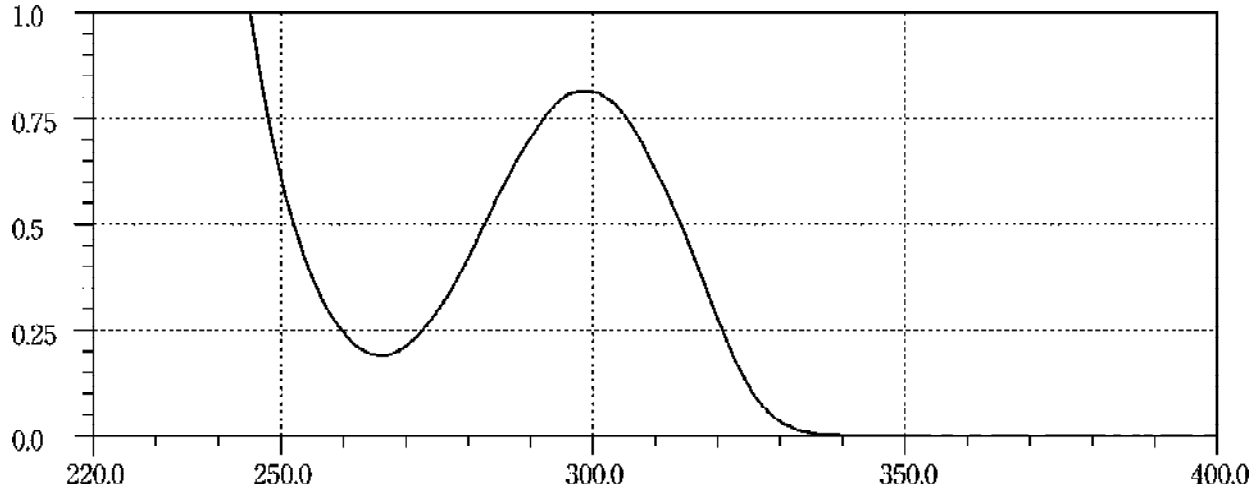
ブレオマイシン塩酸塩



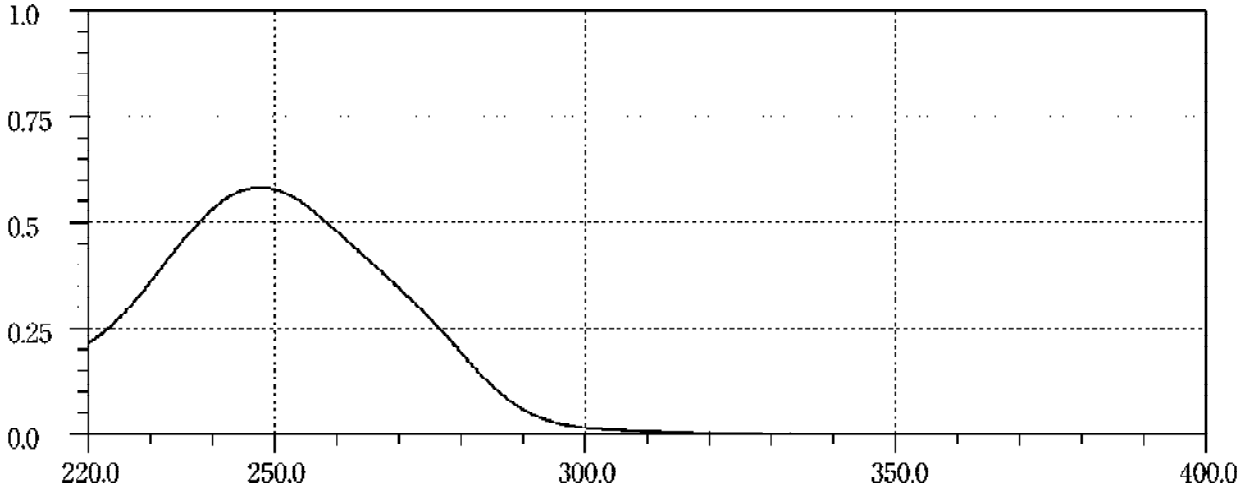
ブレオマイシン硫酸塩



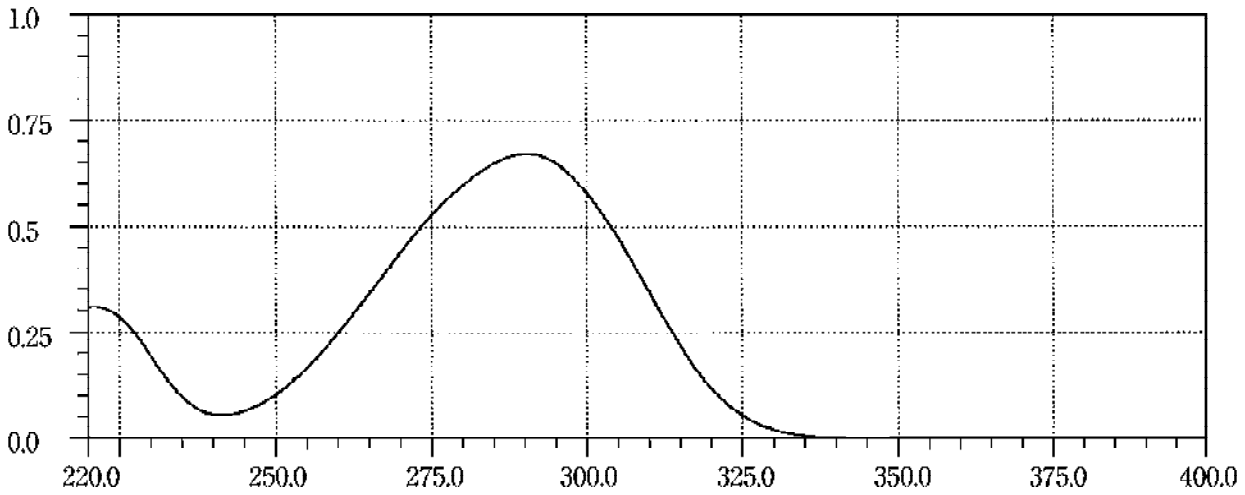
フレカイニド酢酸塩



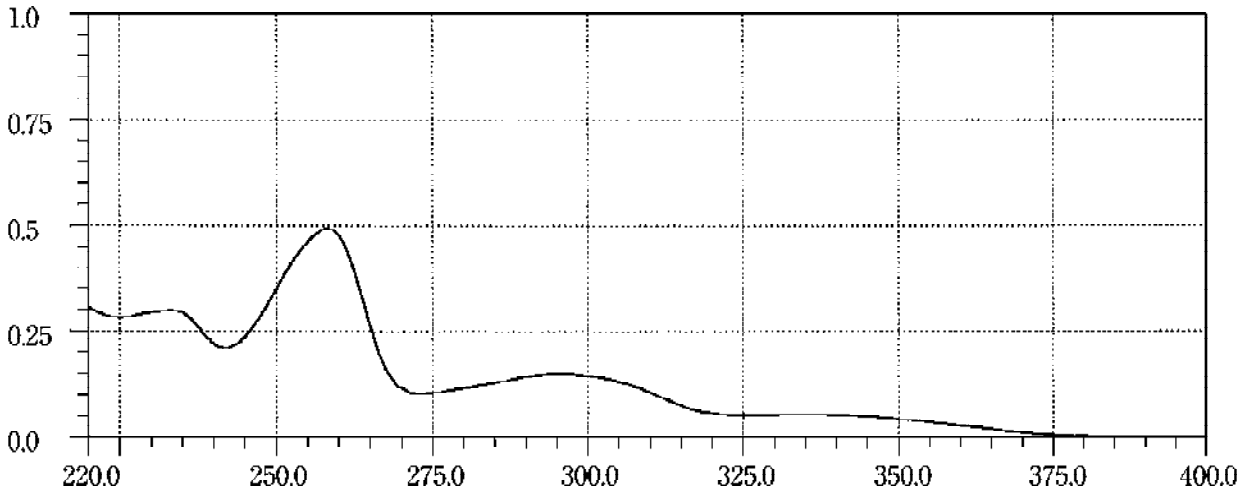
プレドニゾロンリン酸エステルナトリウム



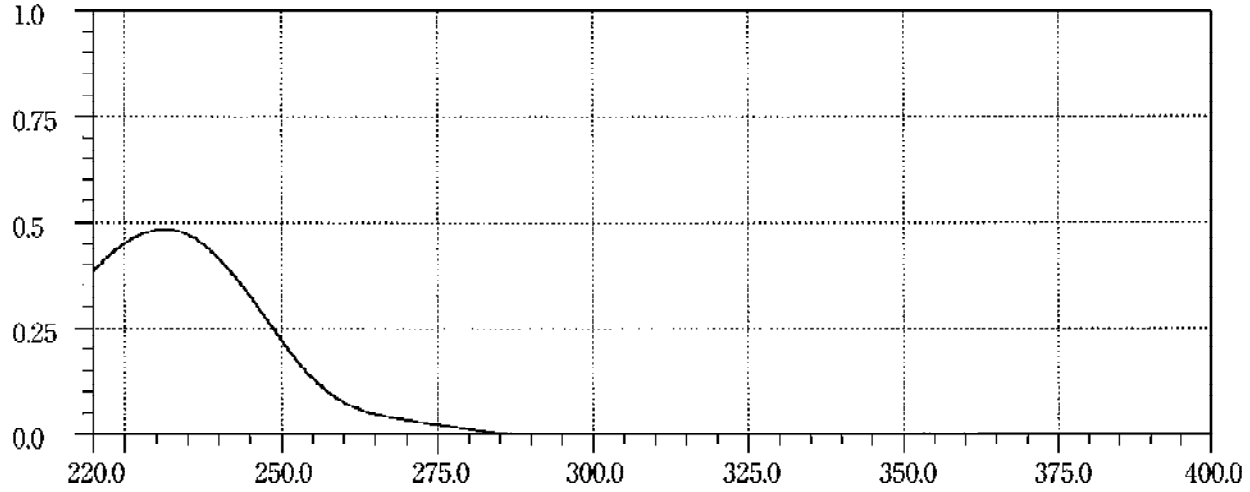
プロカイン塩酸塩



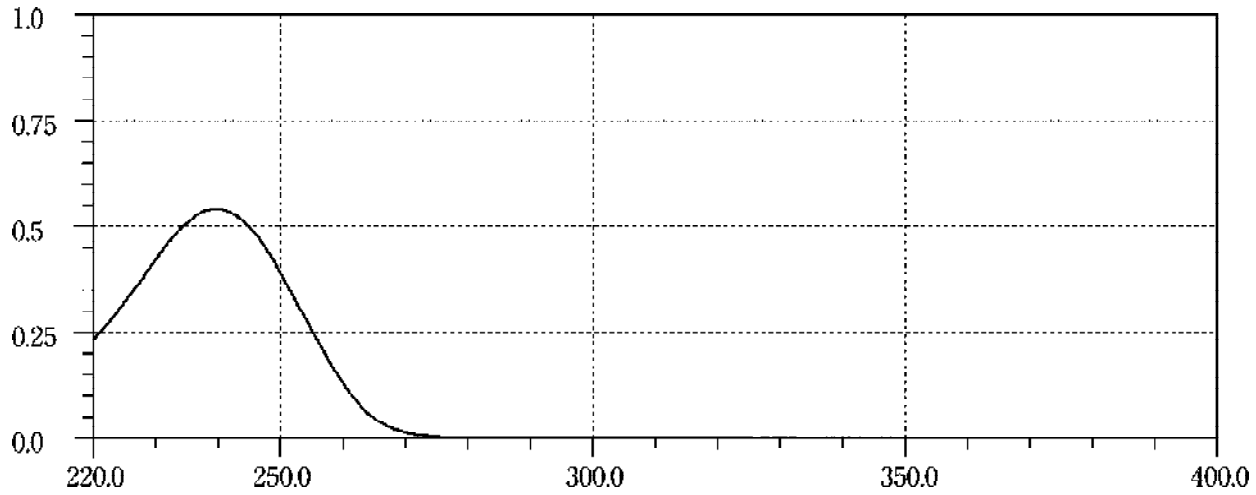
プロカテロール塩酸塩水和物



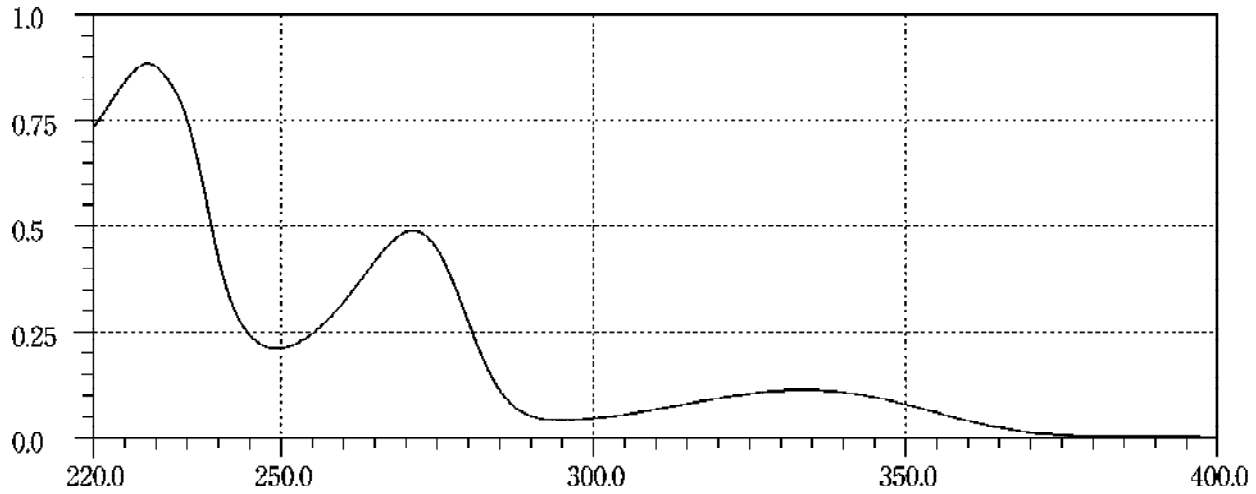
プロカルバジン塩酸塩



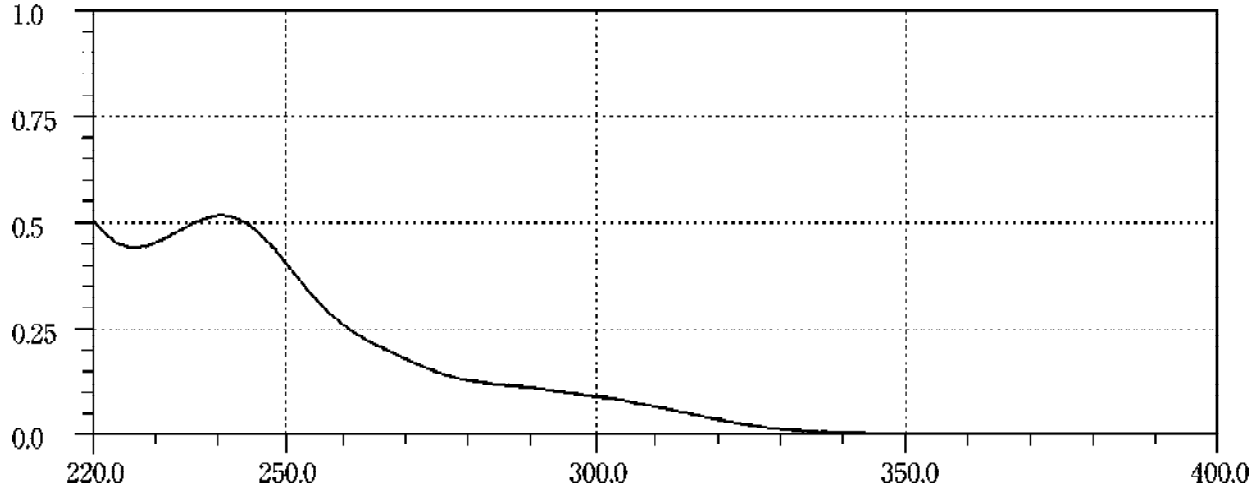
プロゲステロン



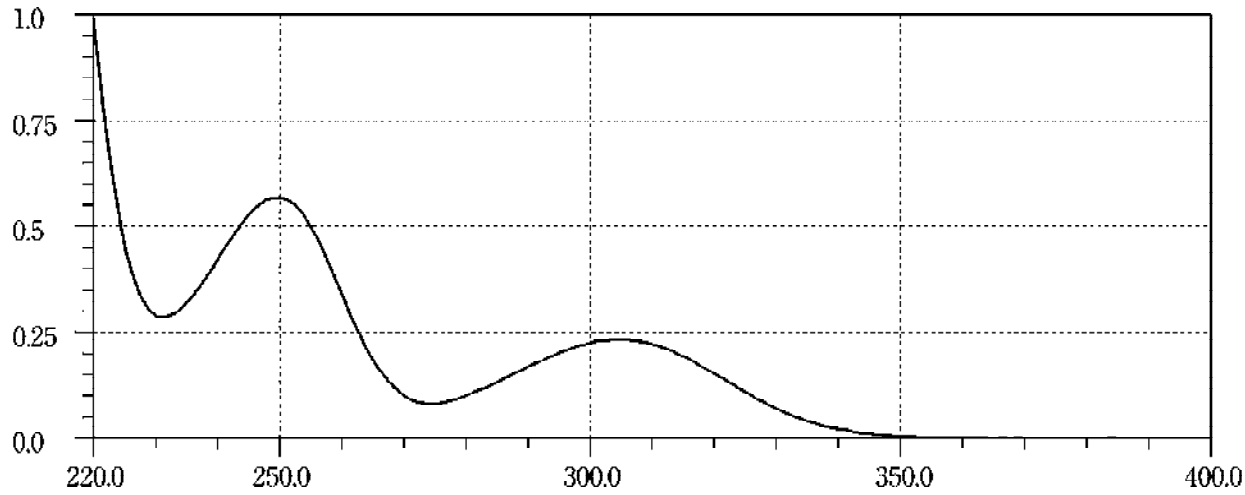
フロセミド



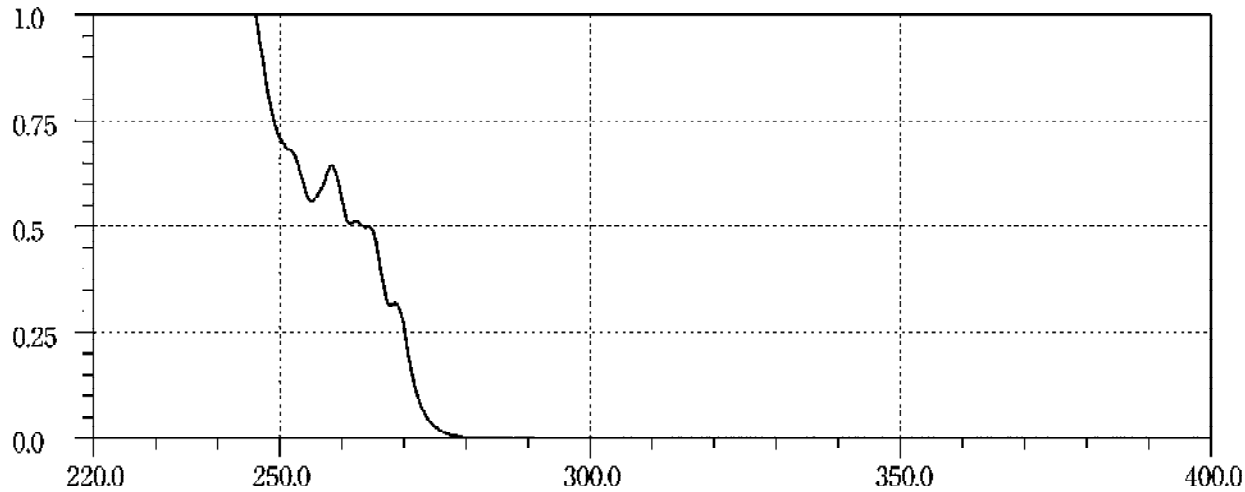
ブロチゾラム



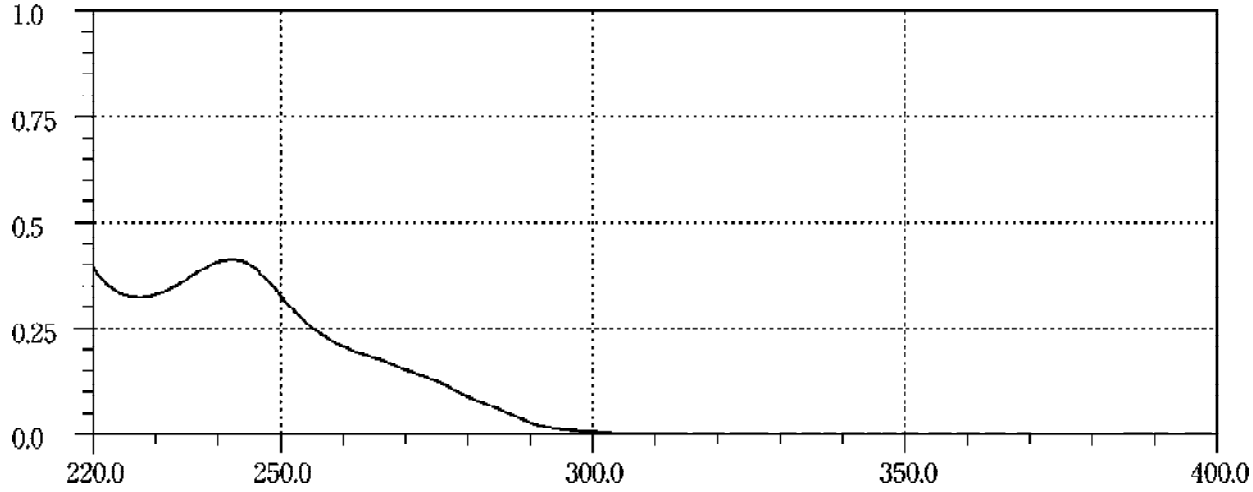
プロパフェノン塩酸塩



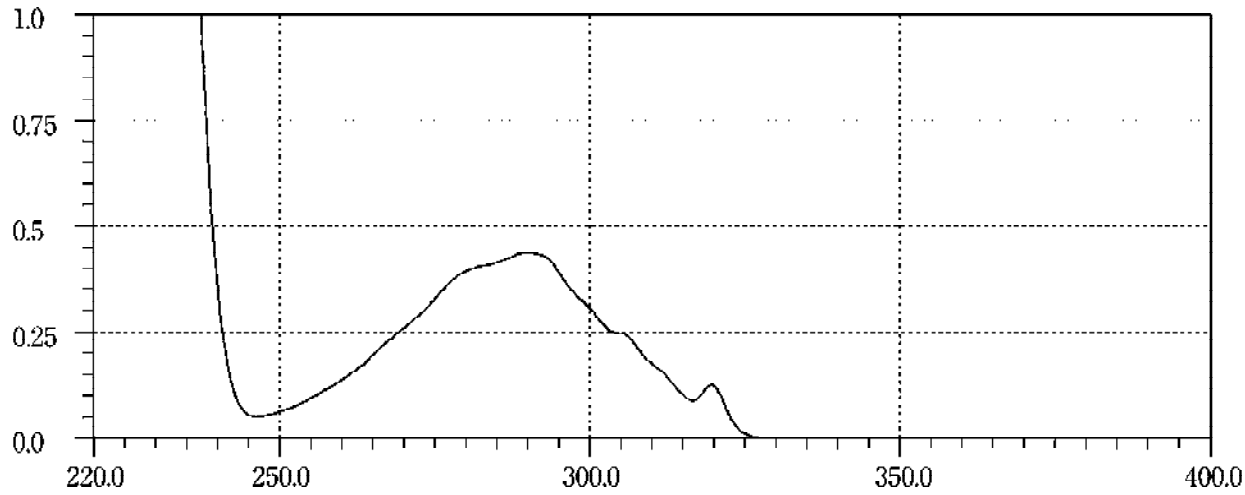
プロピベリン塩酸塩



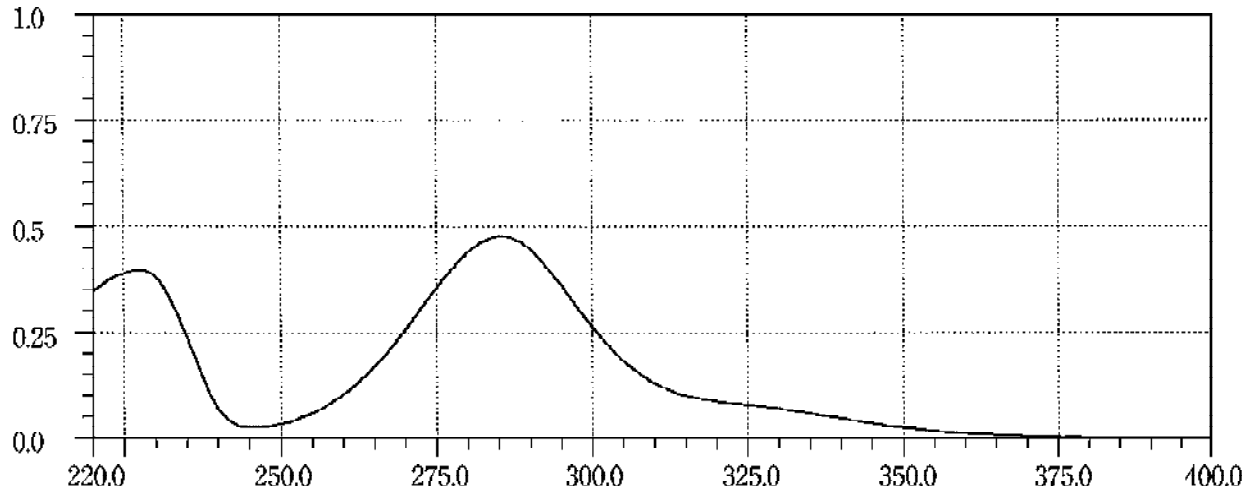
プロブコール



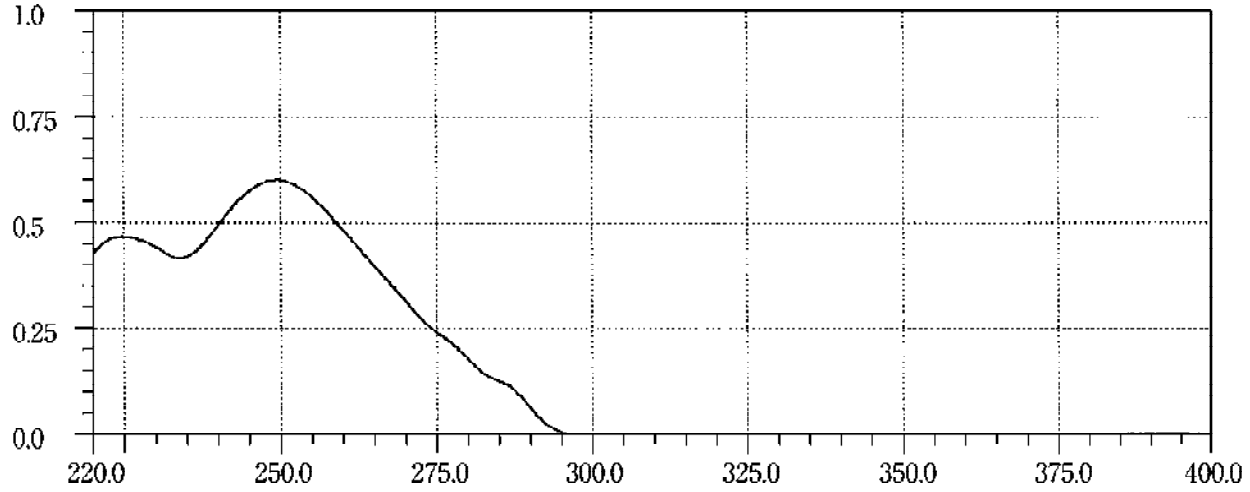
プロプラノロール塩酸塩



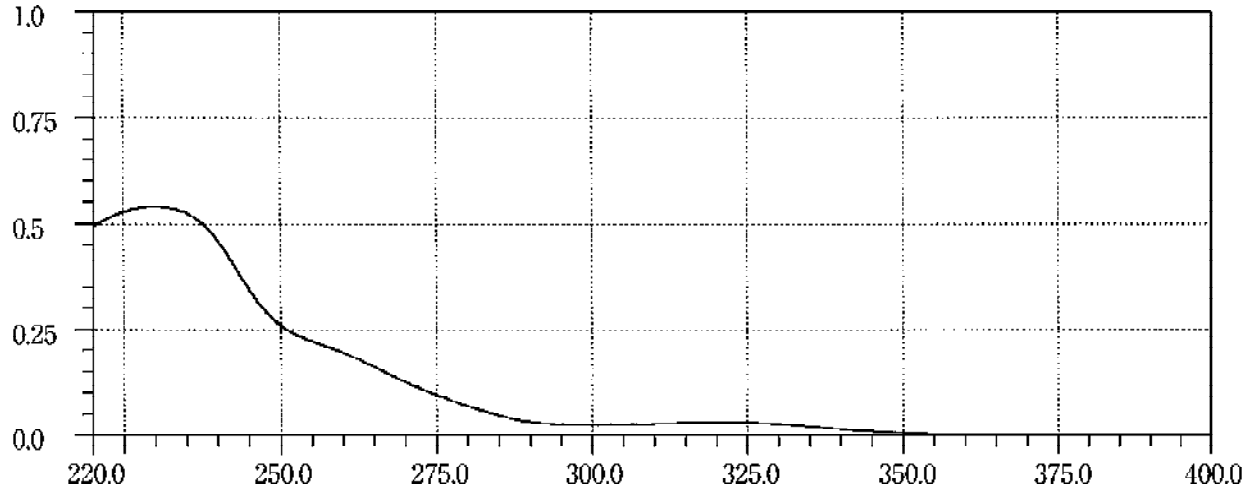
フロプロピオン



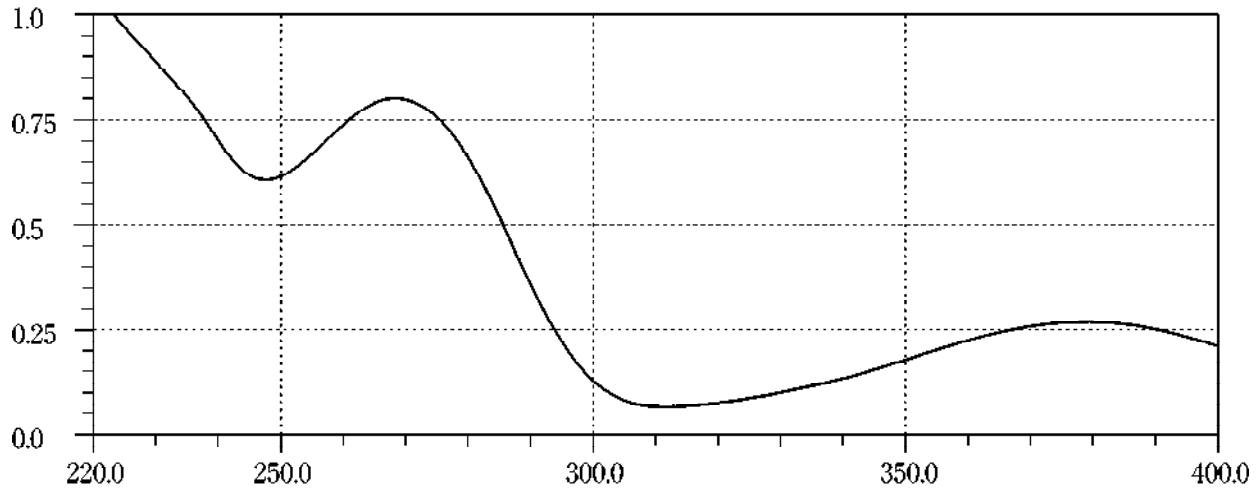
プロベネシド



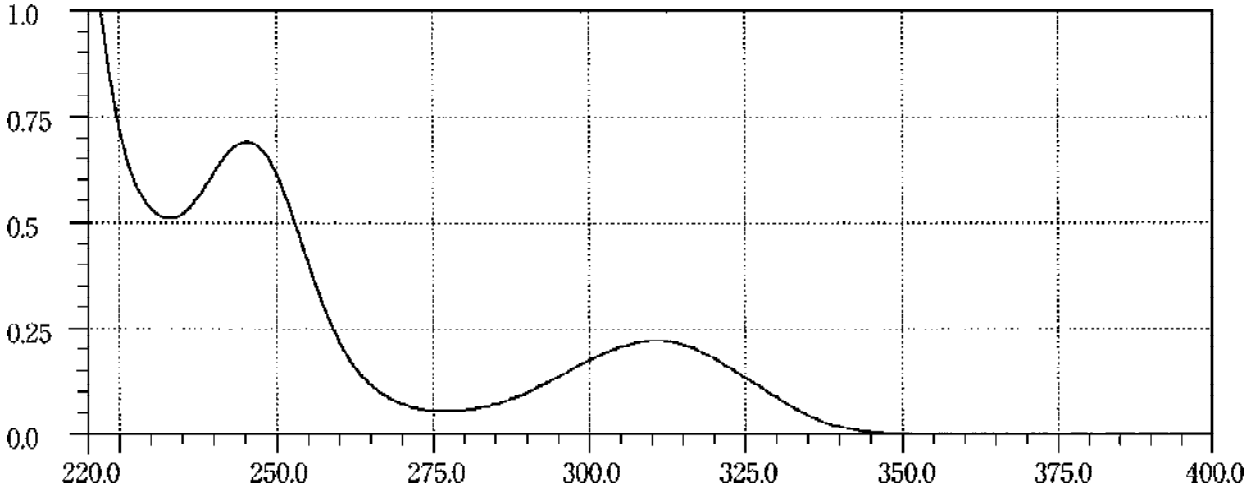
ブロマゼパム



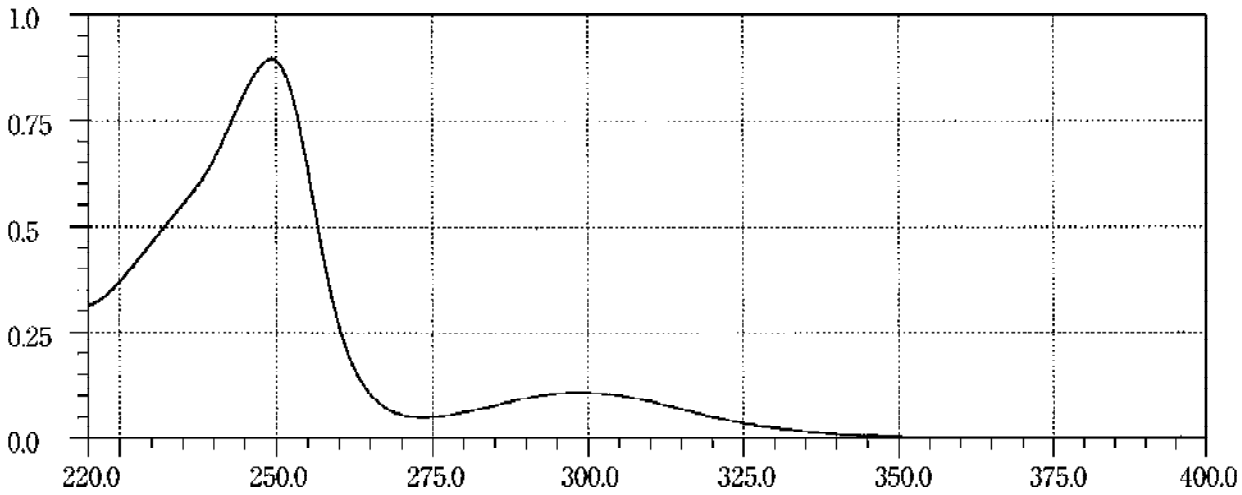
ブロムフェナクナトリウム水和物



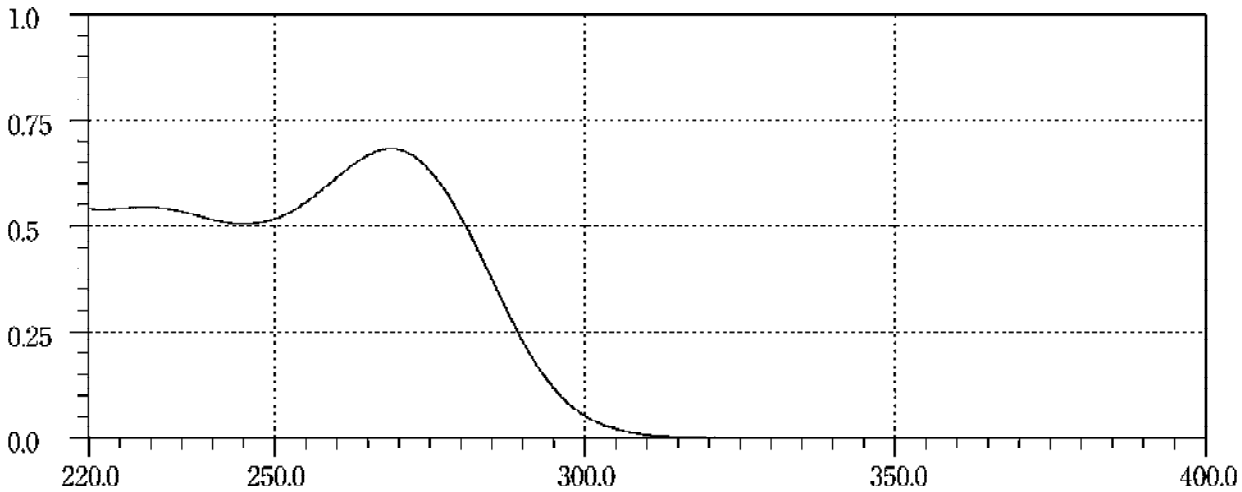
ブロムヘキシン塩酸塩



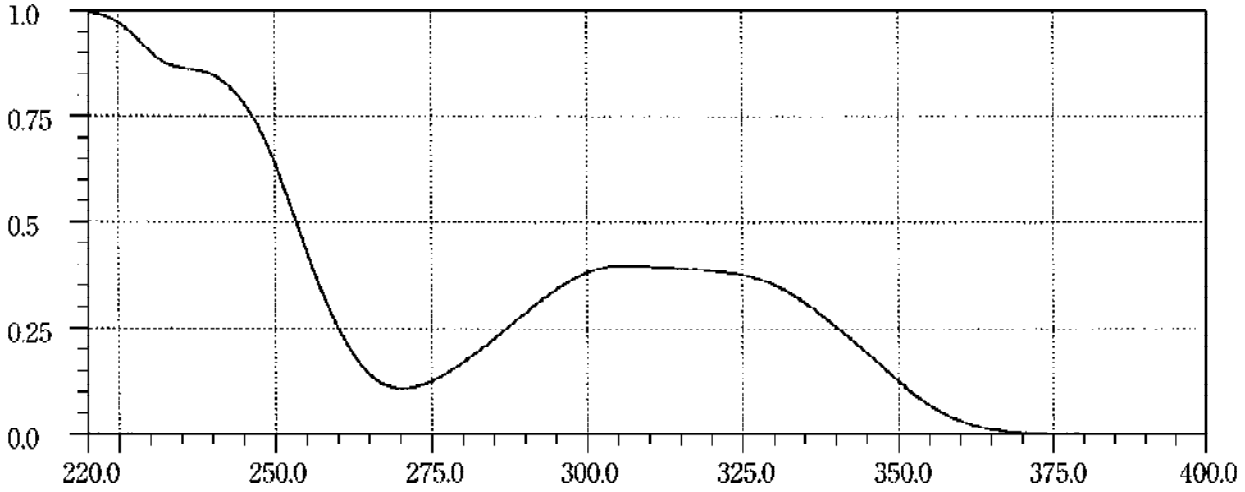
プロメタジン塩酸塩



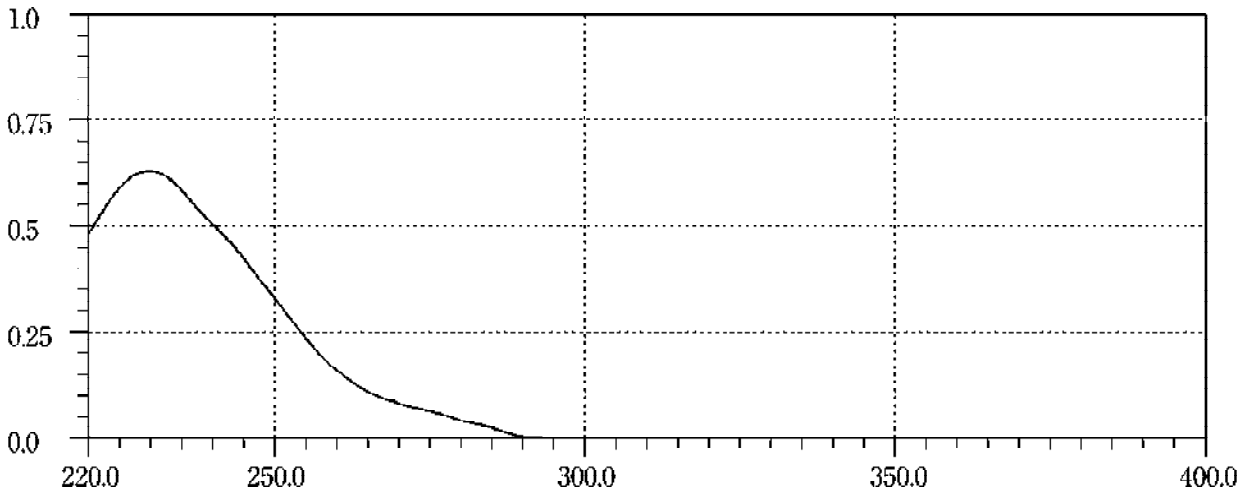
フロモキセフナトリウム



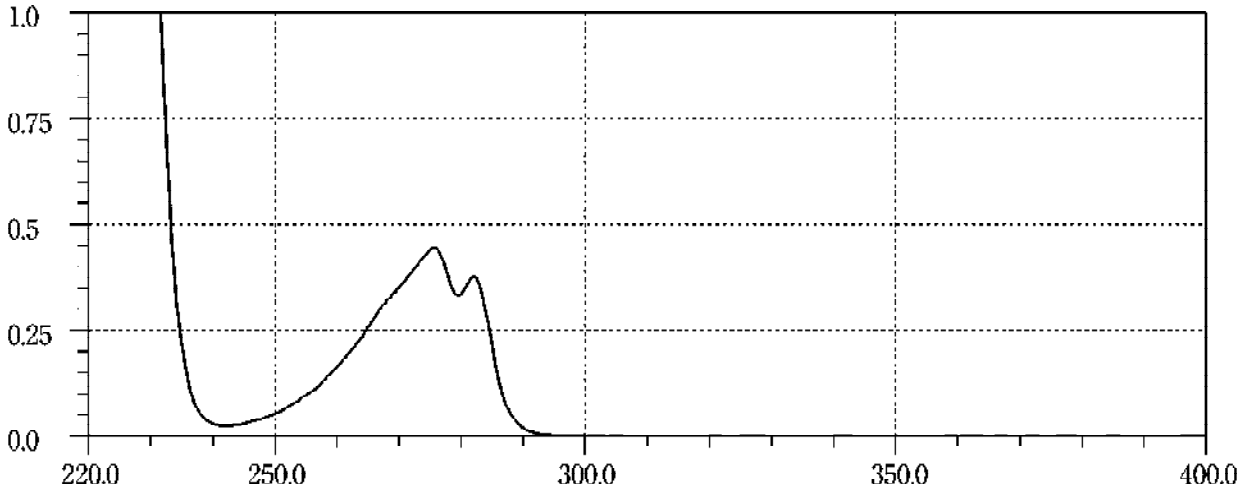
ブロモクリプチンメシル酸塩



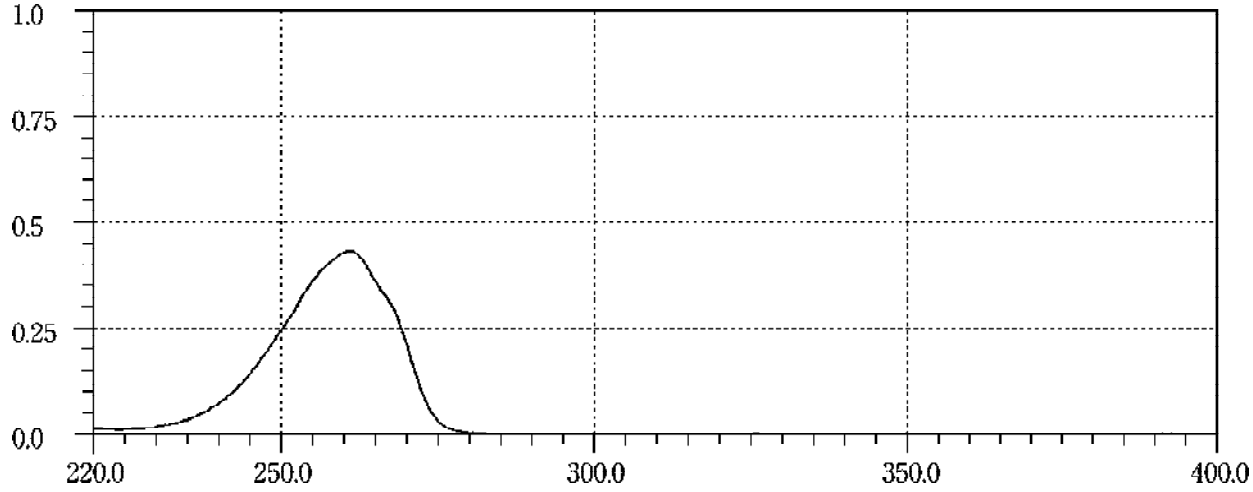
ベザフィブラート



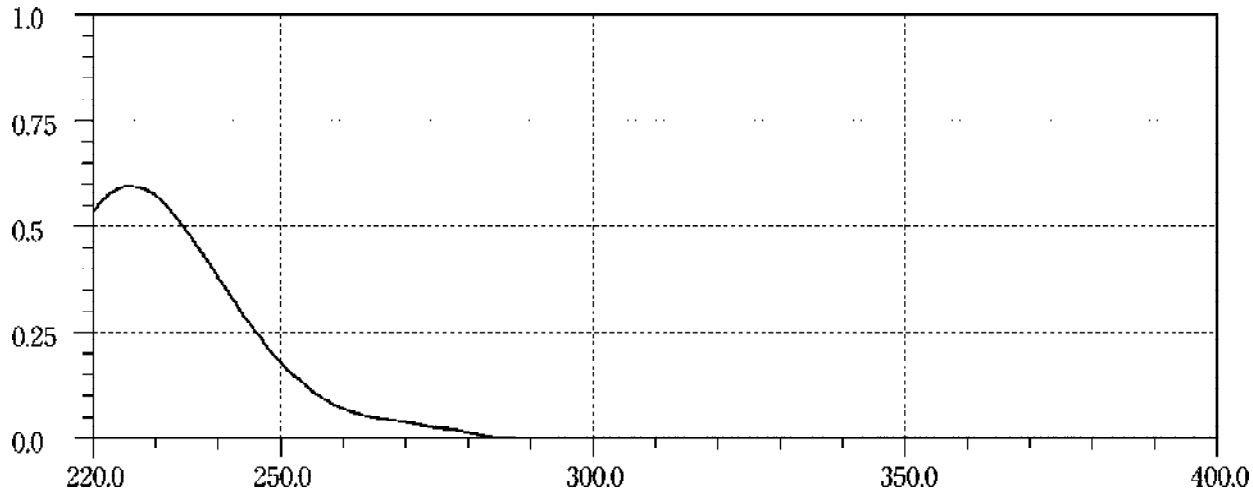
ベタキソロール塩酸塩



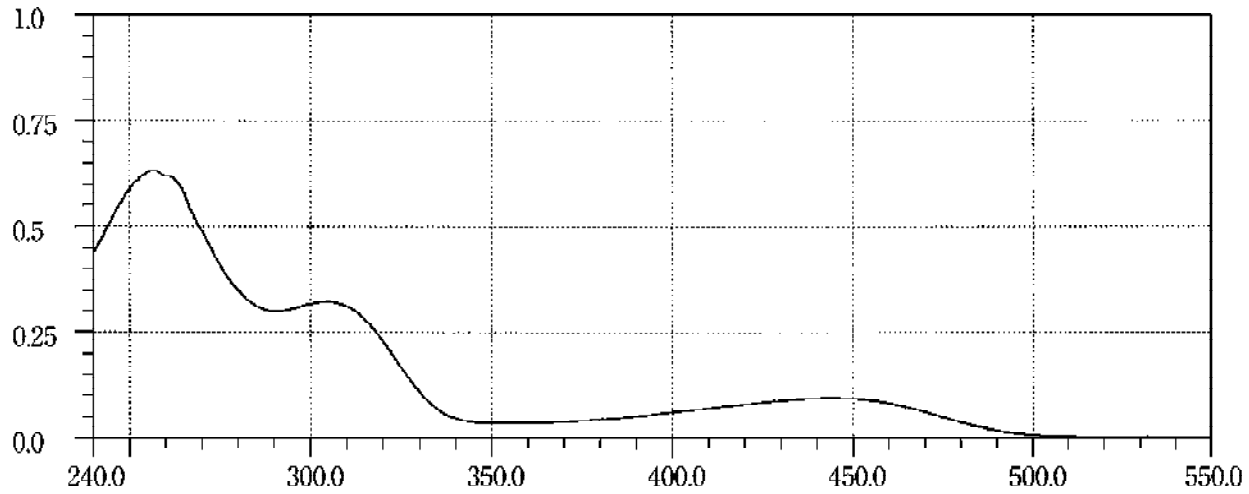
ベタヒスチンメシル酸塩



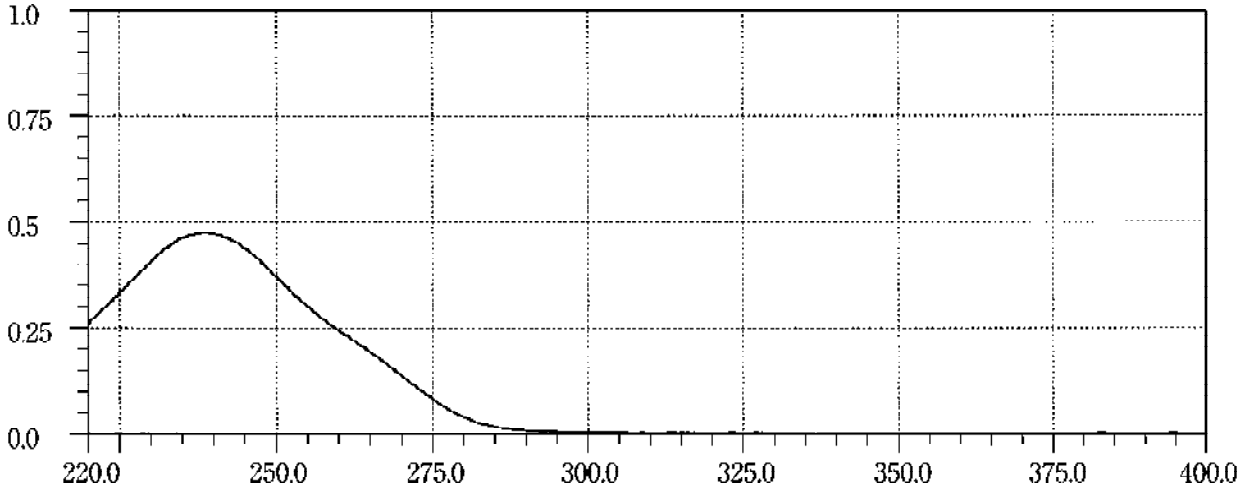
ベタミプロン



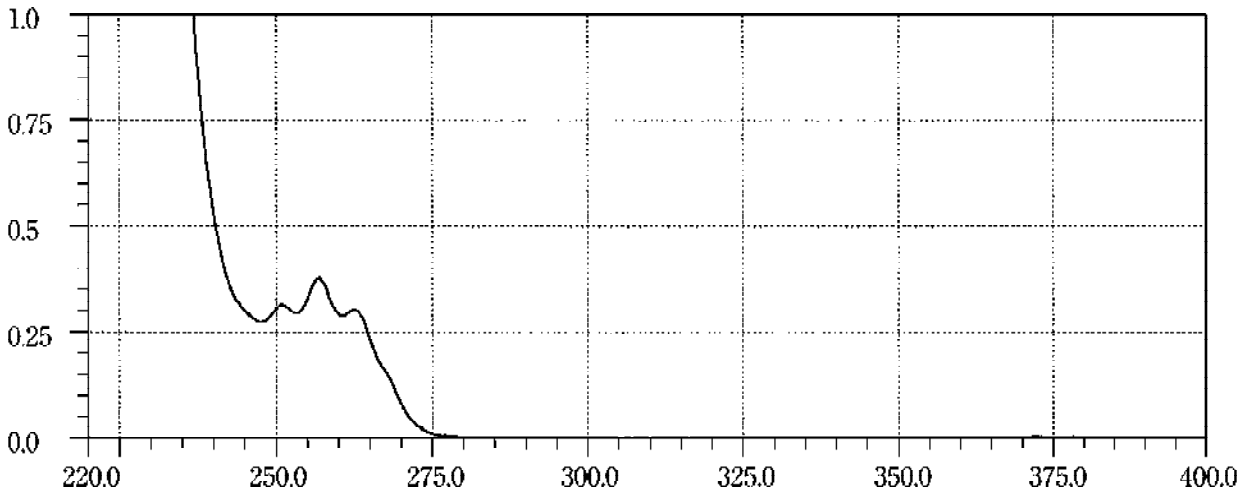
ベタメタゾン



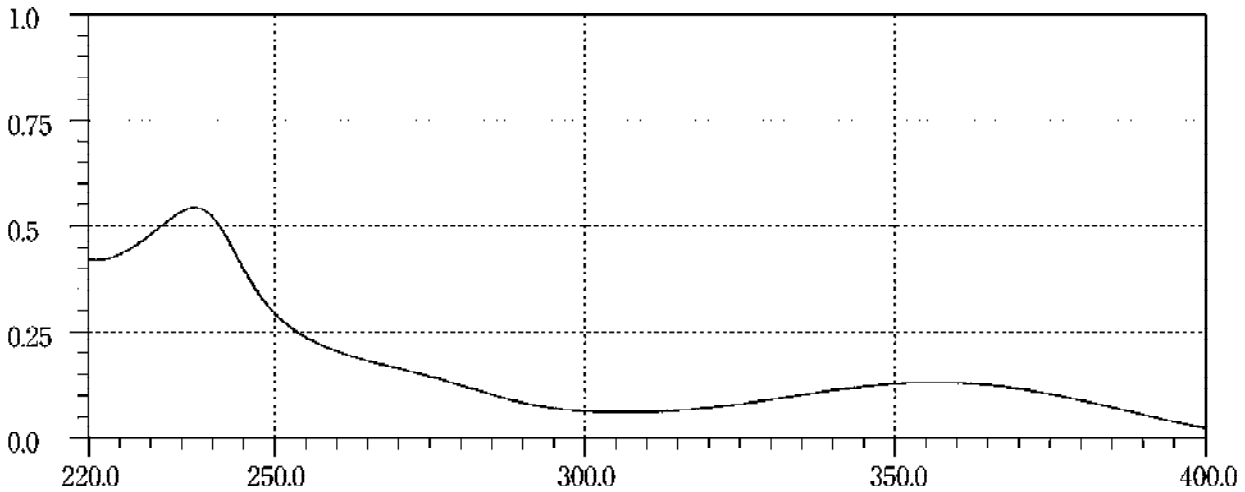
ベタメタゾンジプロピオン酸エステル



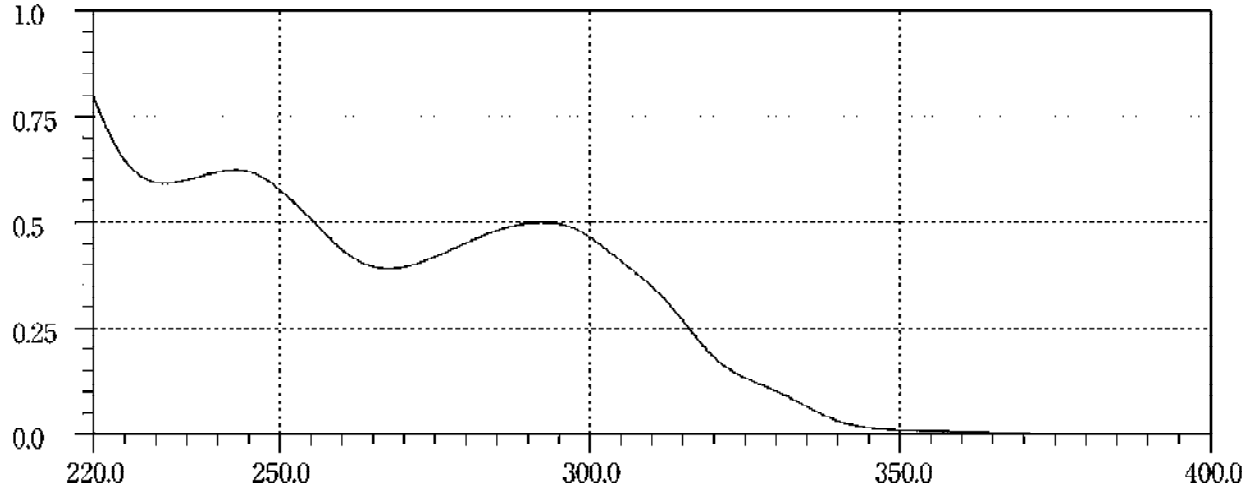
ペチジン塩酸塩



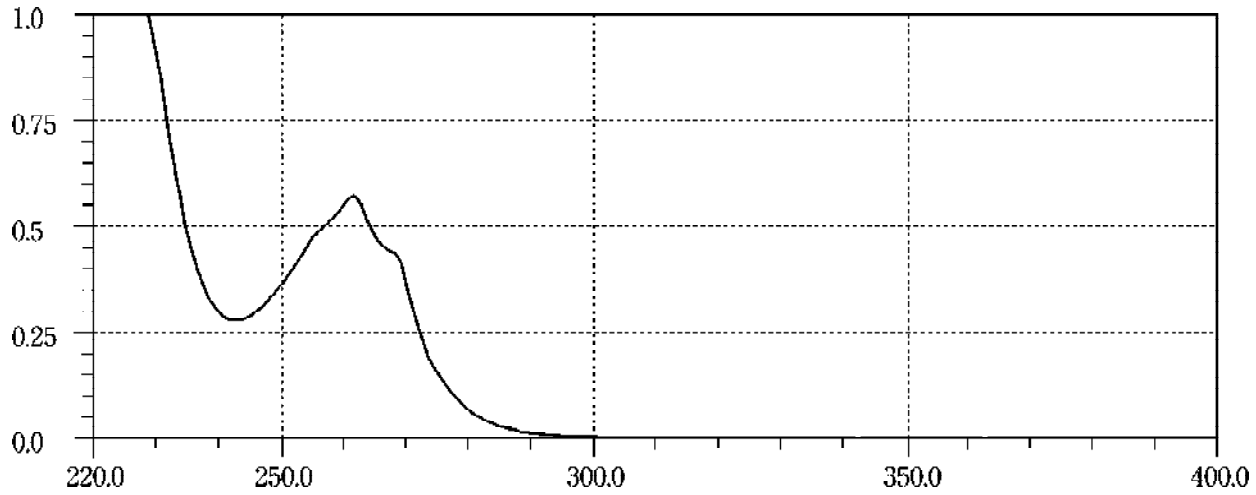
ベニジピン塩酸塩



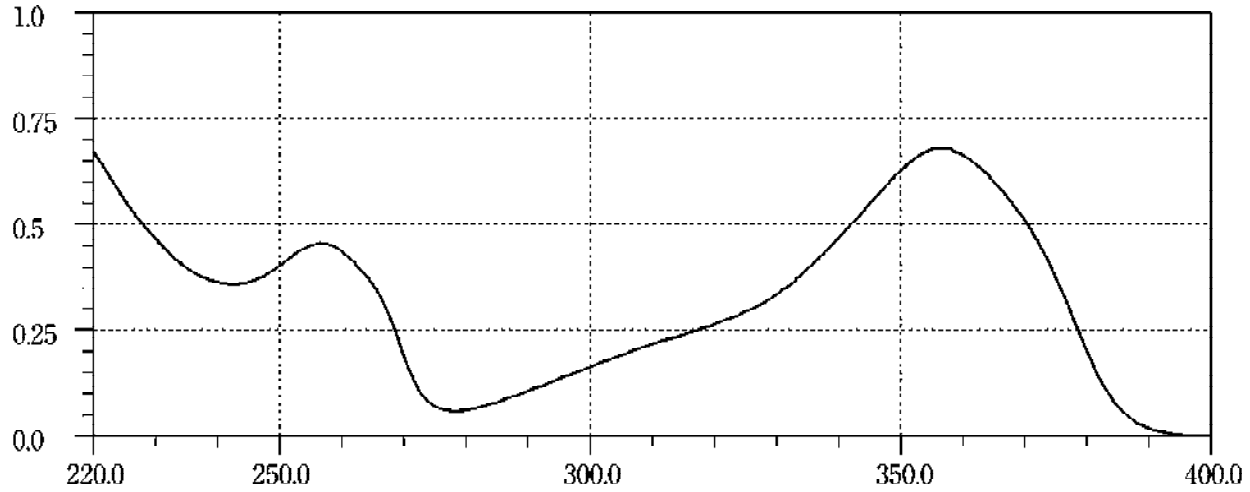
ペプロマイシン硫酸塩



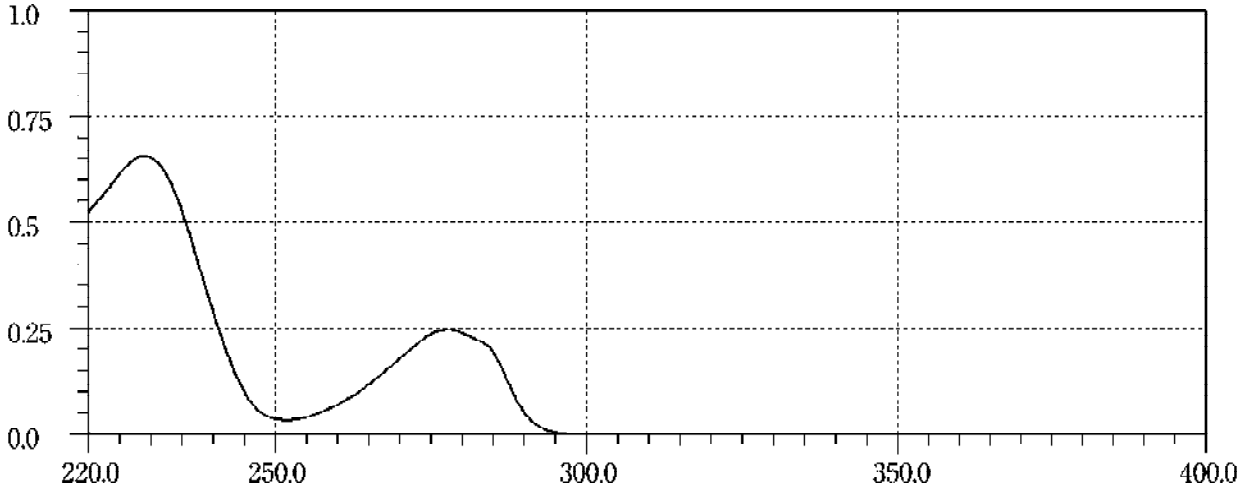
ベポタスチンベシル酸塩



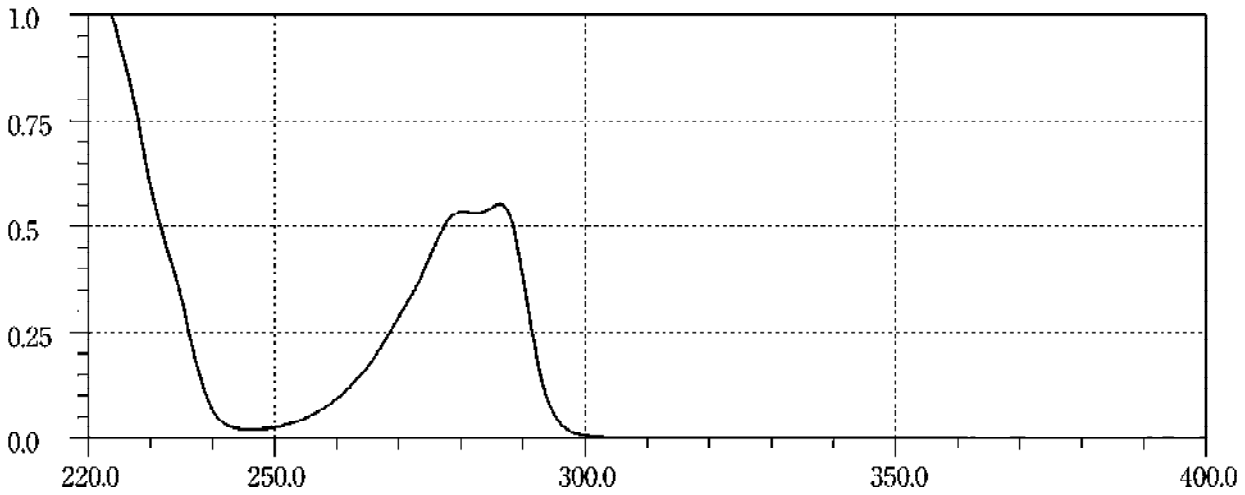
ペミロラストカリウム



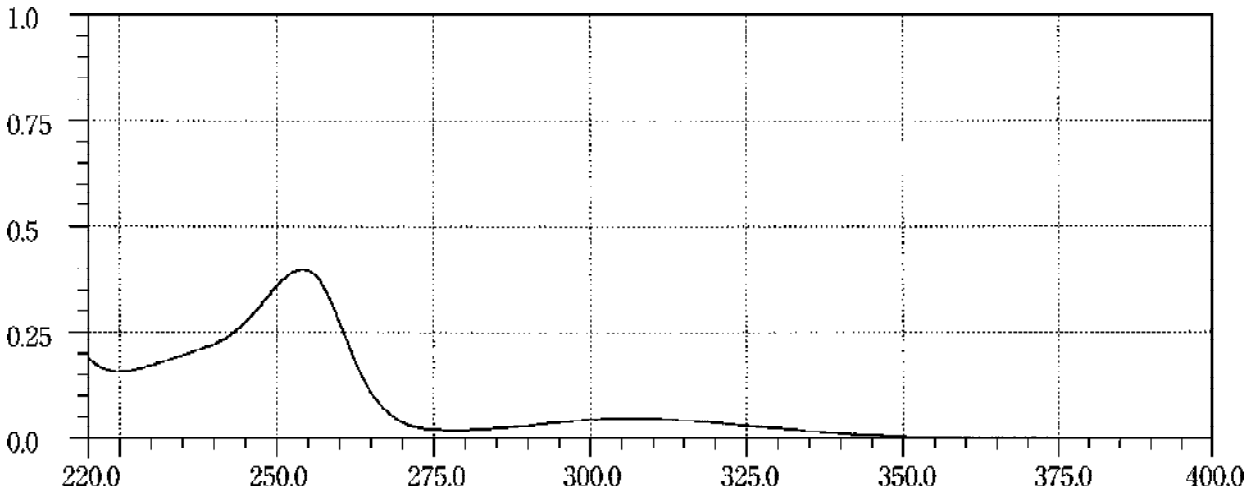
ベラパミル塩酸塩



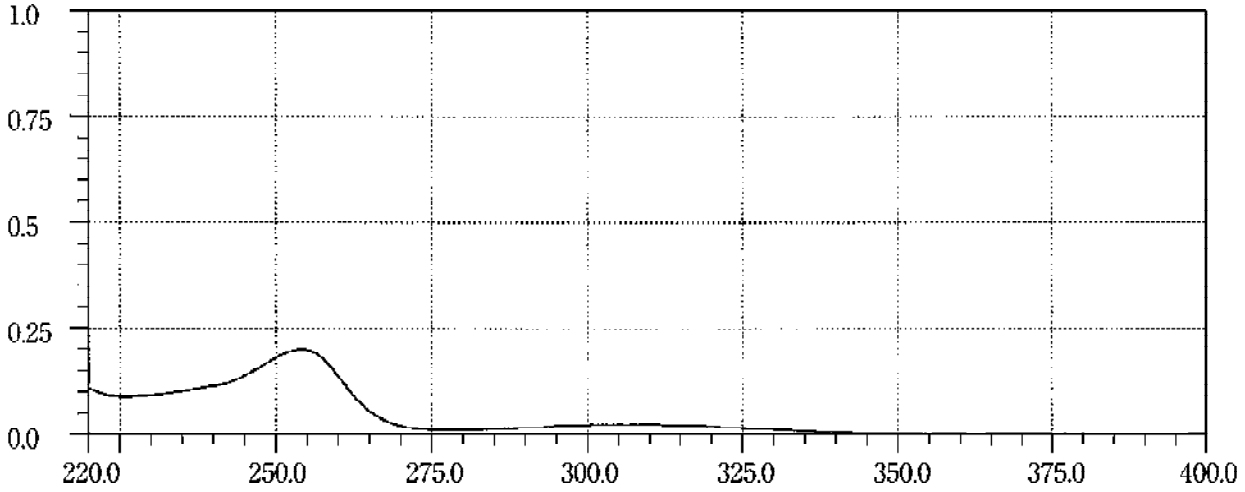
ベラプロストナトリウム



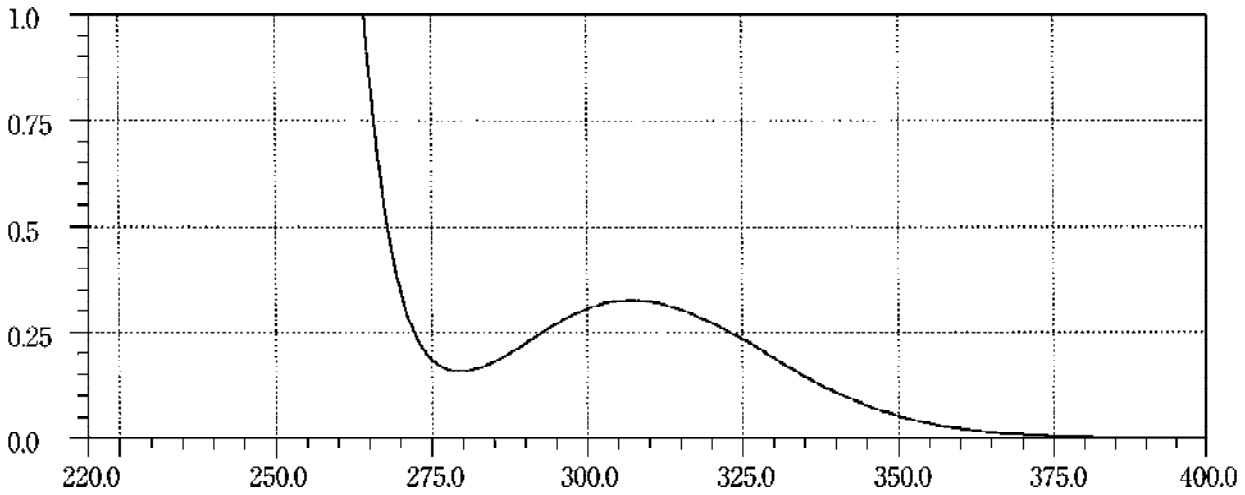
ペルフェナジン 1



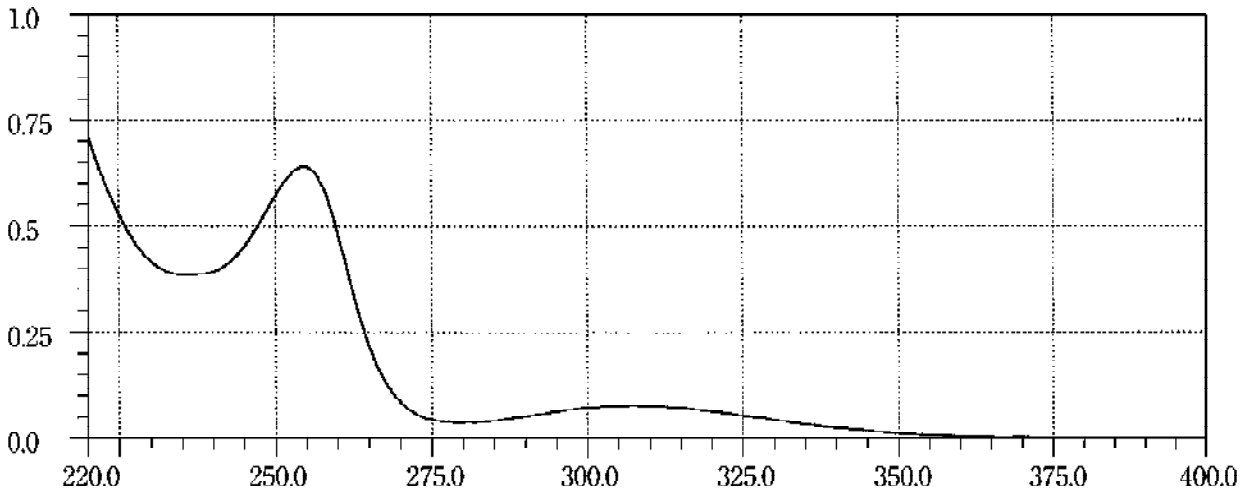
ペルフェナジン 2



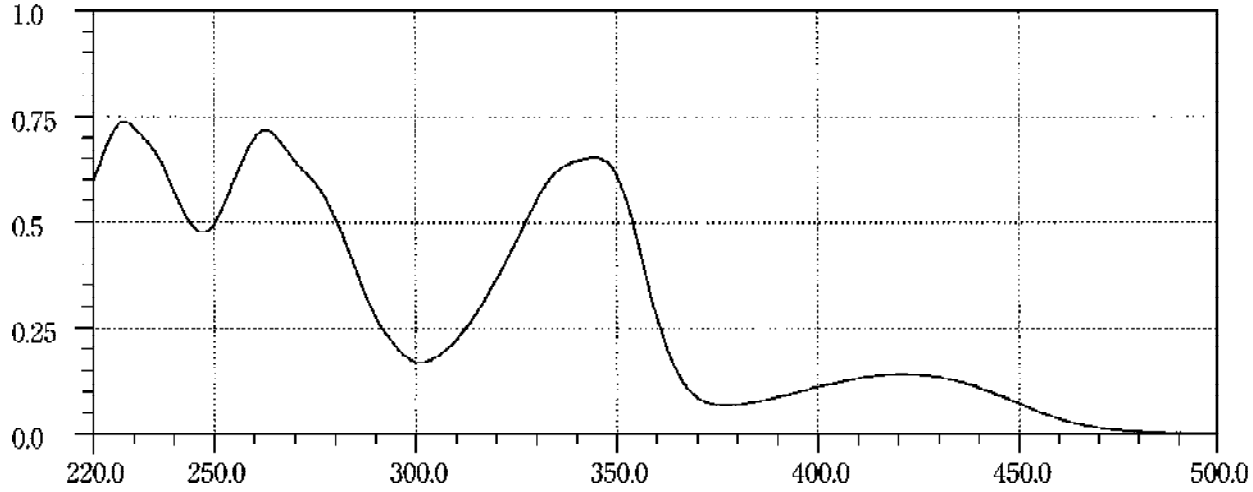
ペルフェナジンマレイン酸塩 1



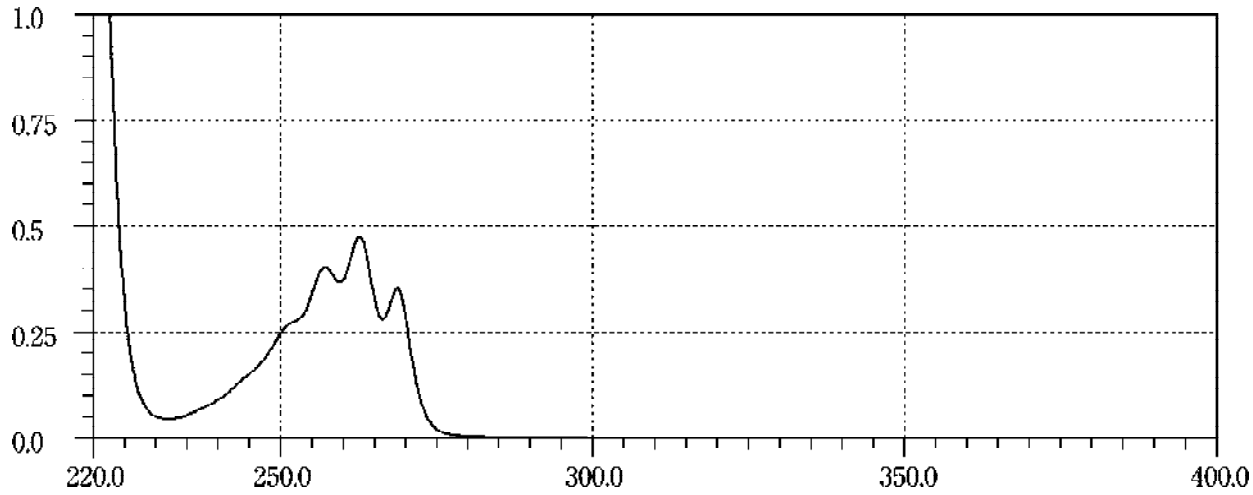
ペルフェナジンマレイン酸塩 2



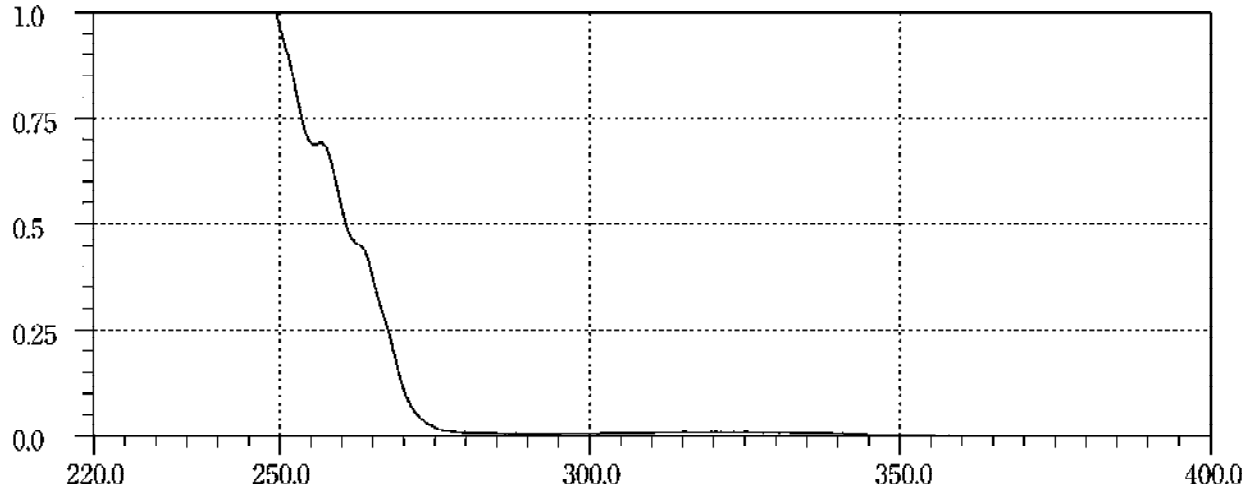
ベルベリン塩化物水和物



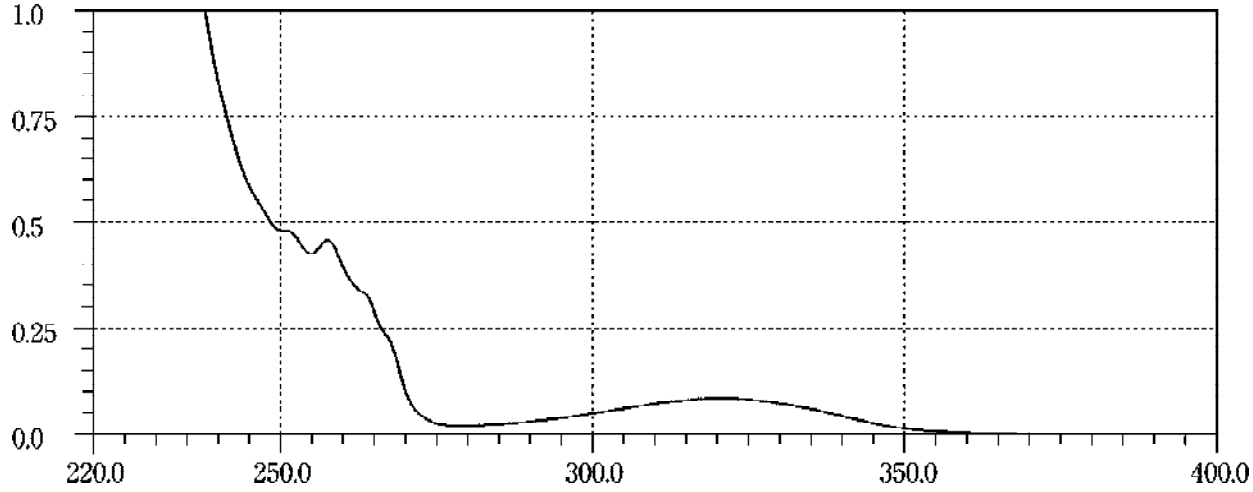
ベンザルコニウム塩化物



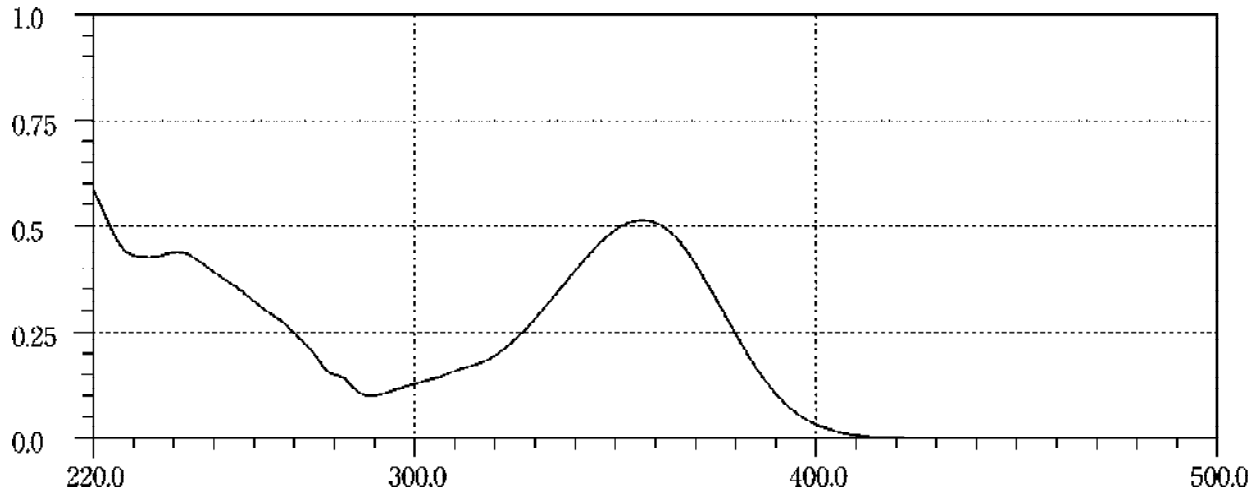
ベンジルペニシリンカリウム



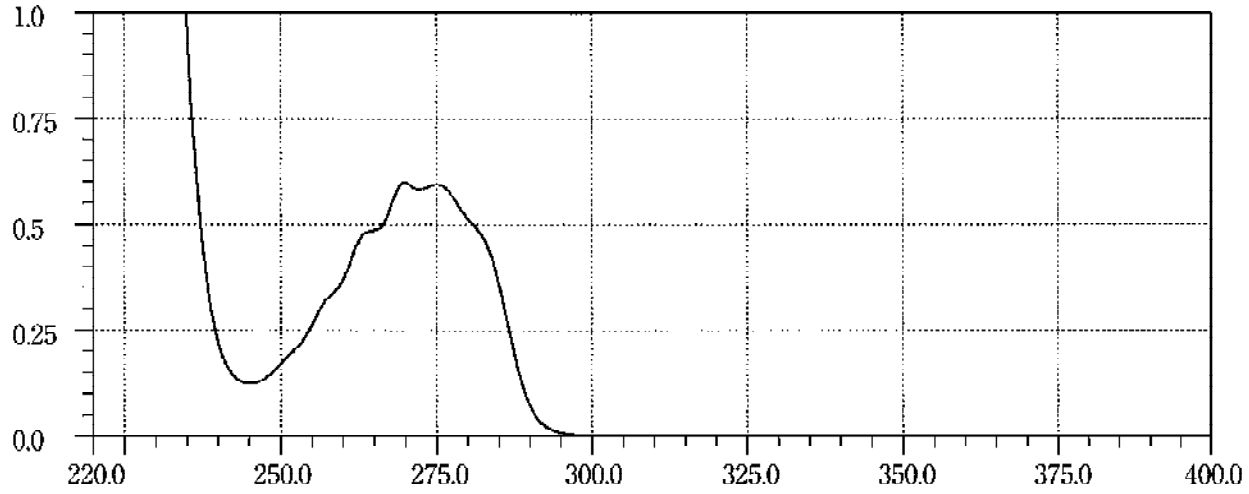
ベンジルペニシリンベンザチン水和物



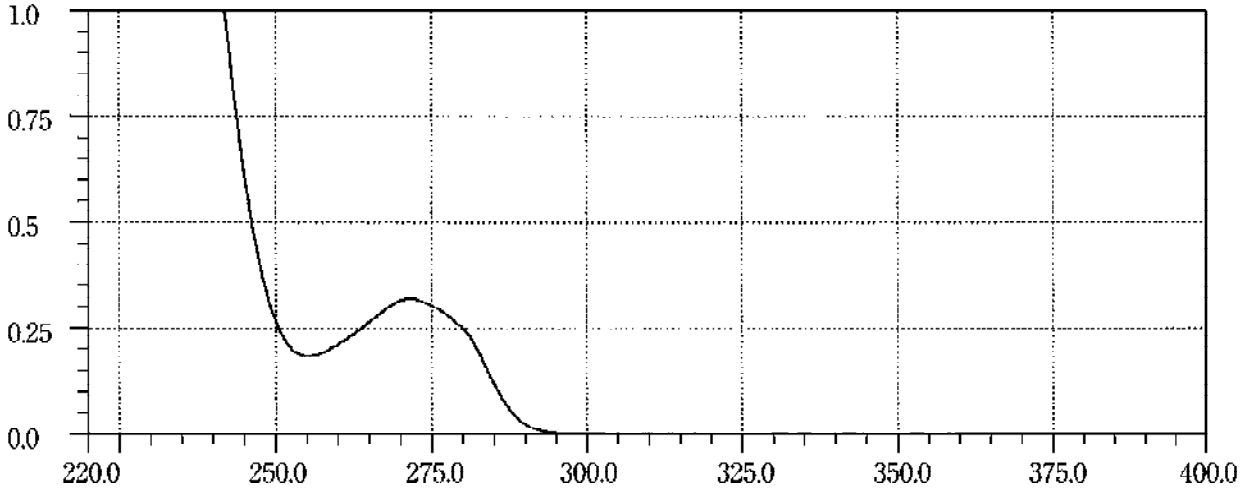
ベンズブロマロン



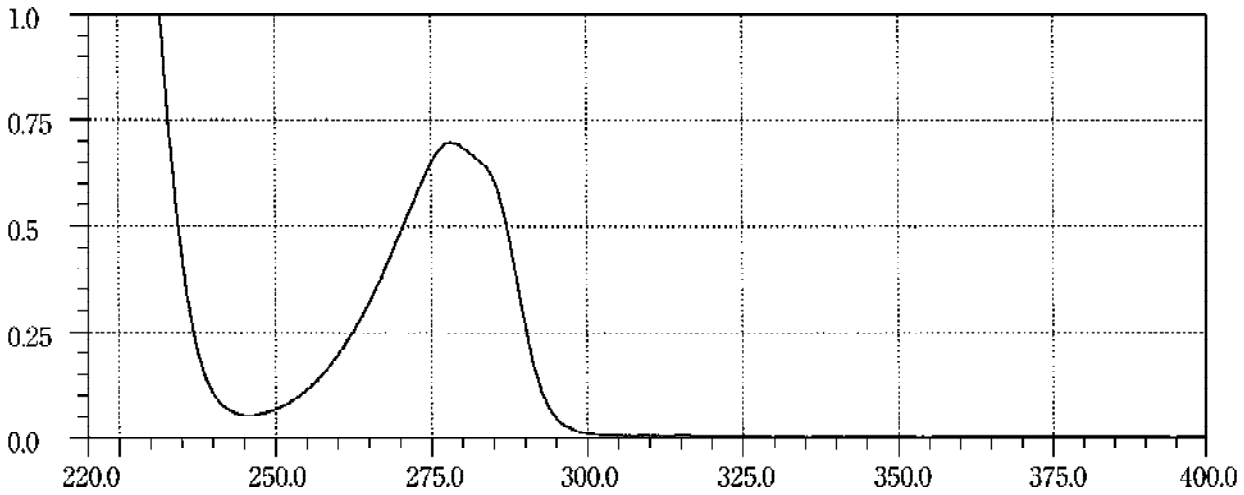
ベンゼトニウム塩化物



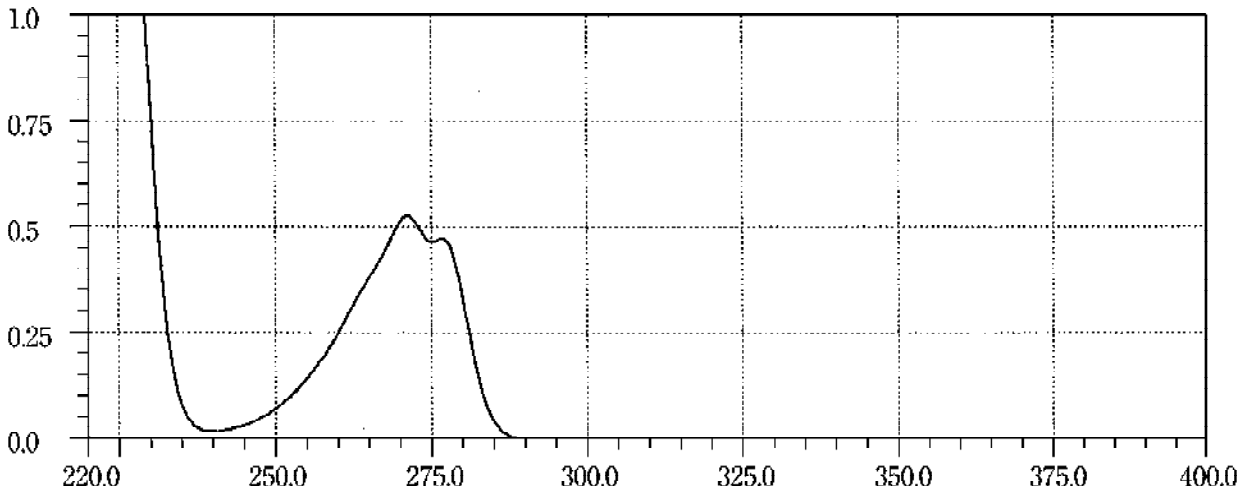
ベンセラジド塩酸塩



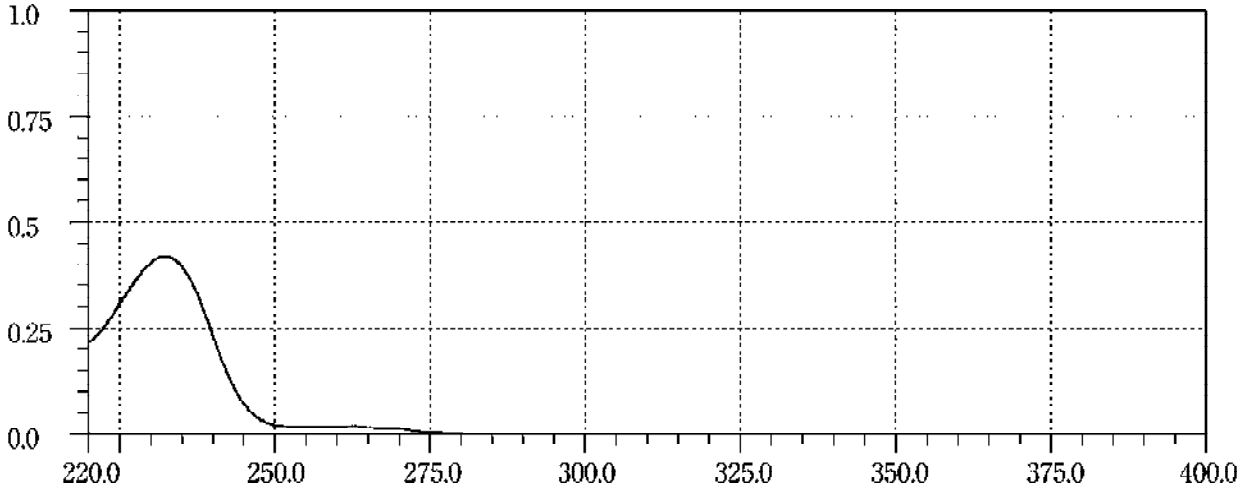
ペンタゾシン



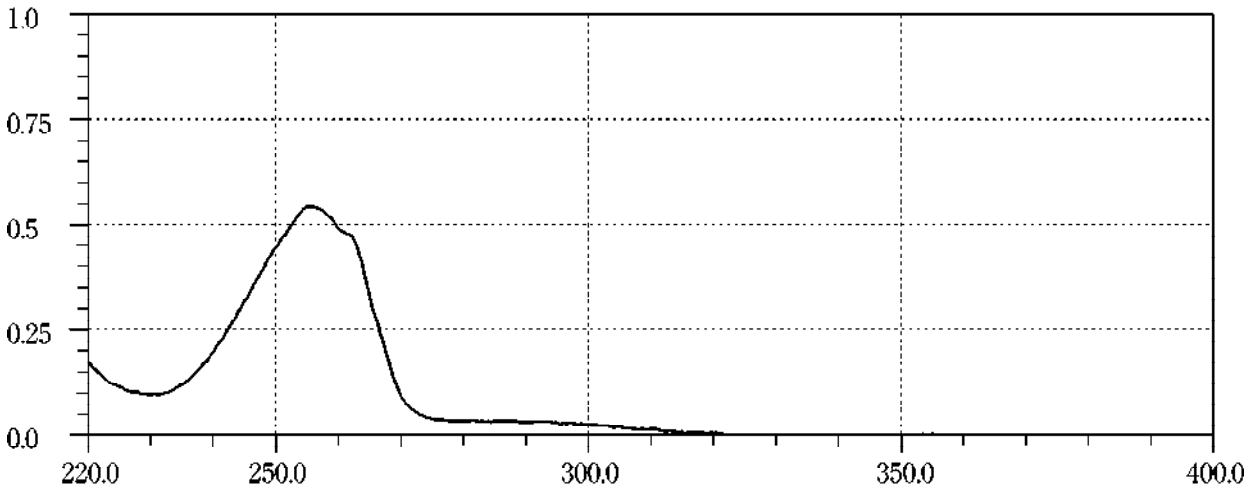
ペンブトロール硫酸塩



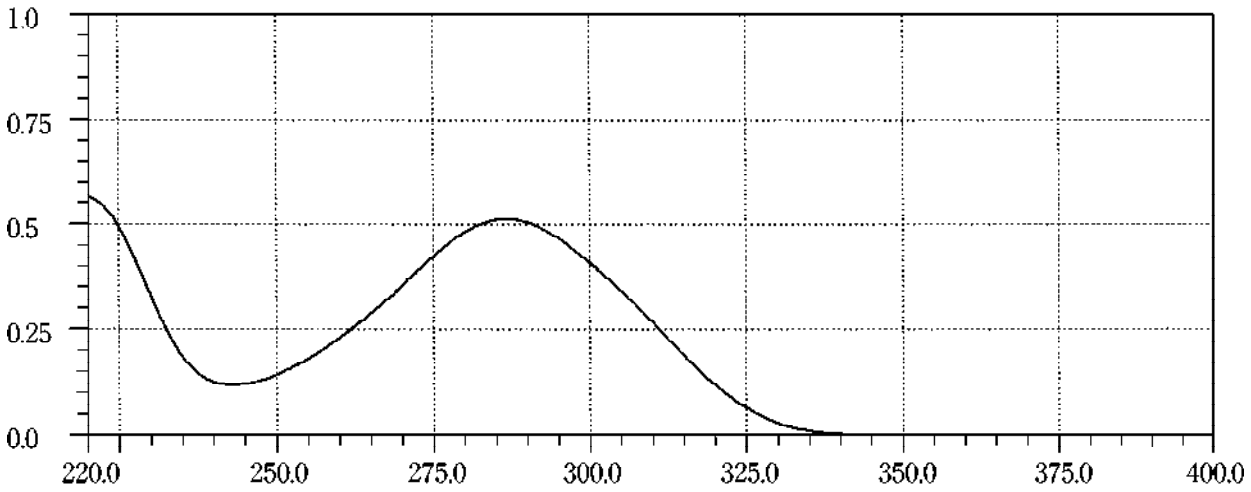
ホモクロルシクリジン塩酸塩



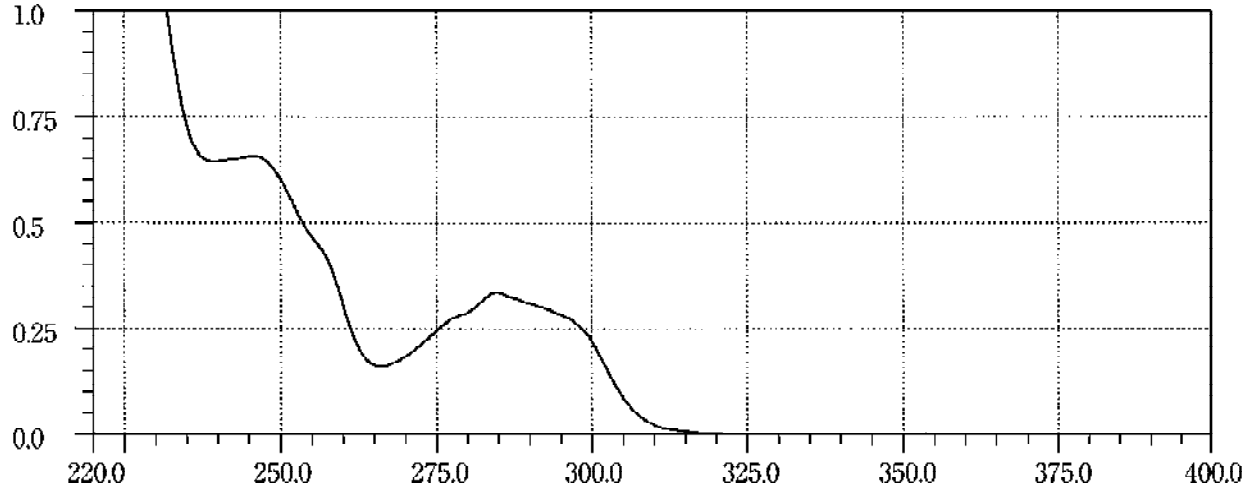
ボリコナゾール



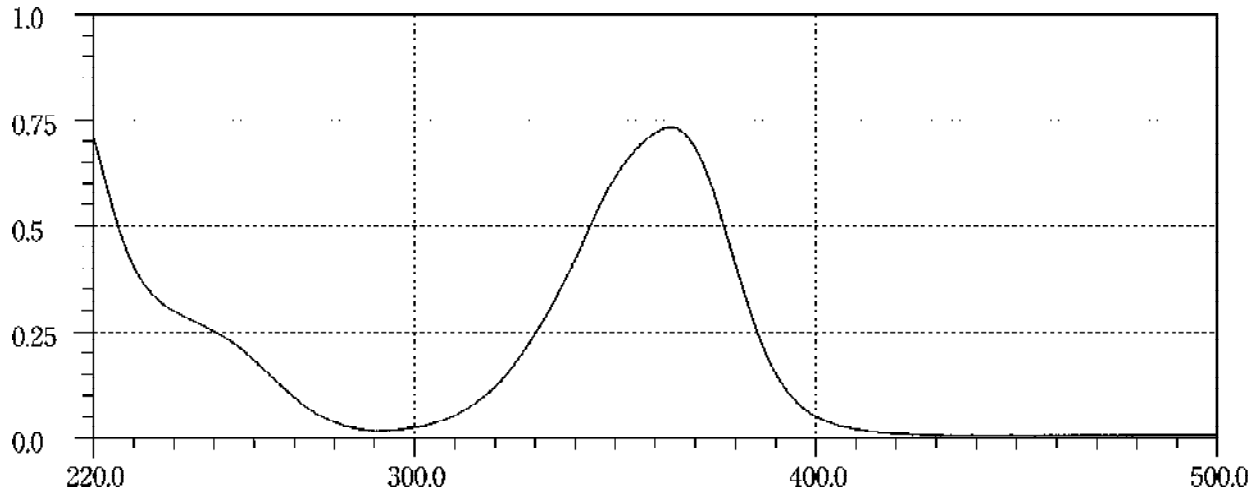
ホリナートカルシウム水和物



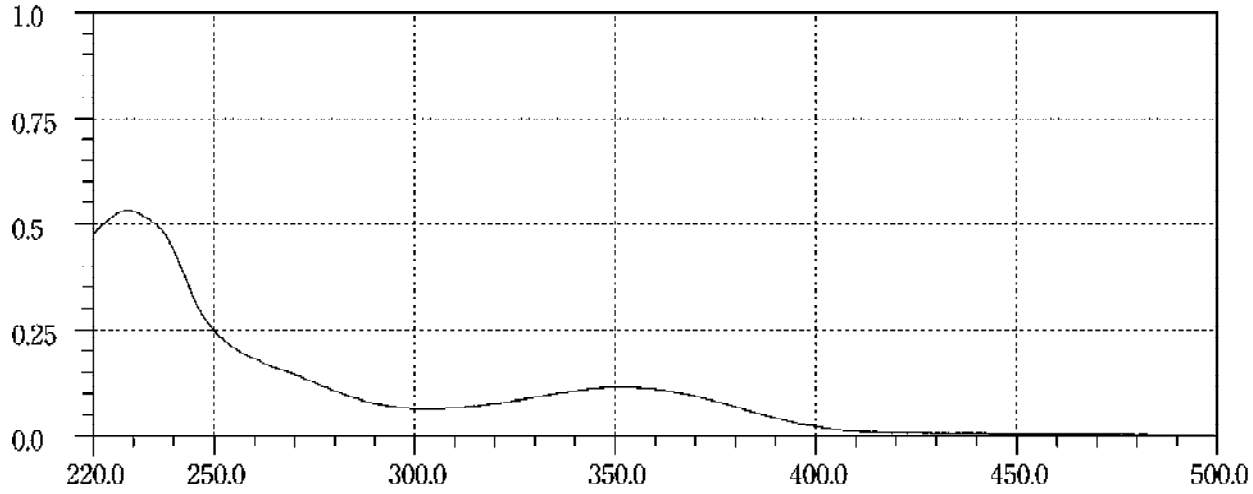
ホルモテロールフマル酸塩水和物



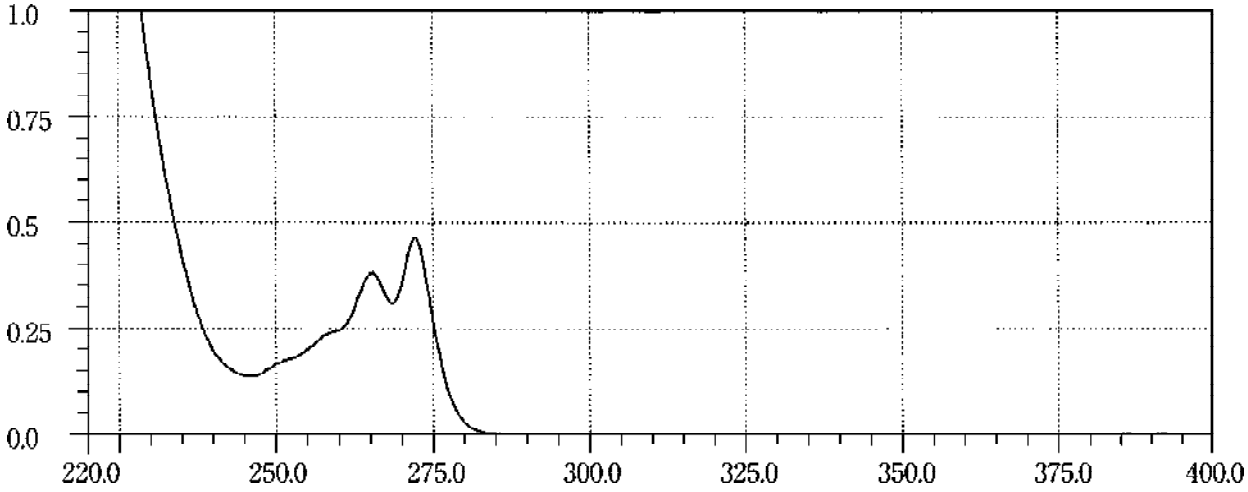
マイトマイシンC



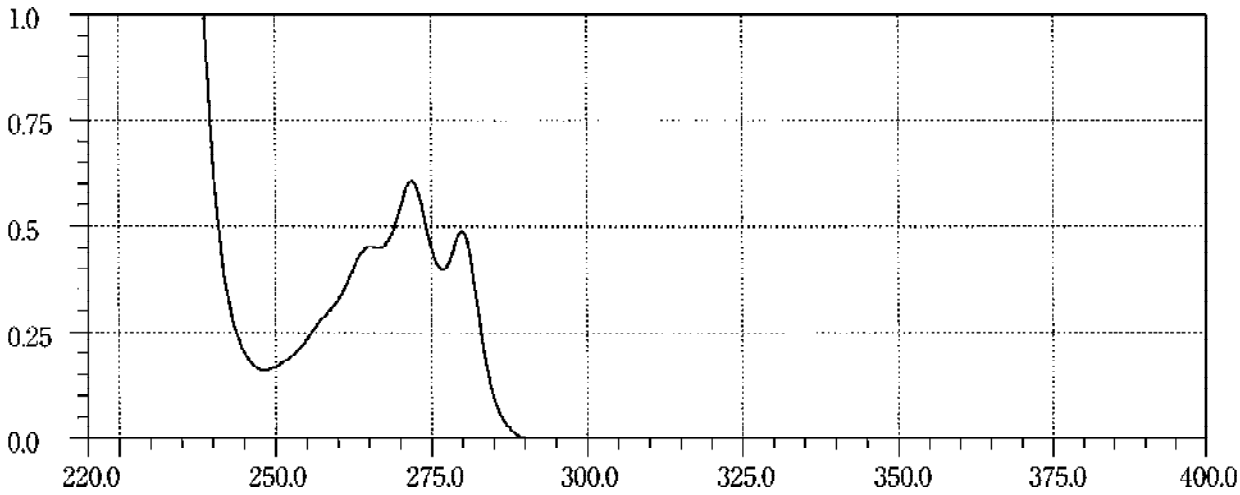
マニジピン塩酸塩



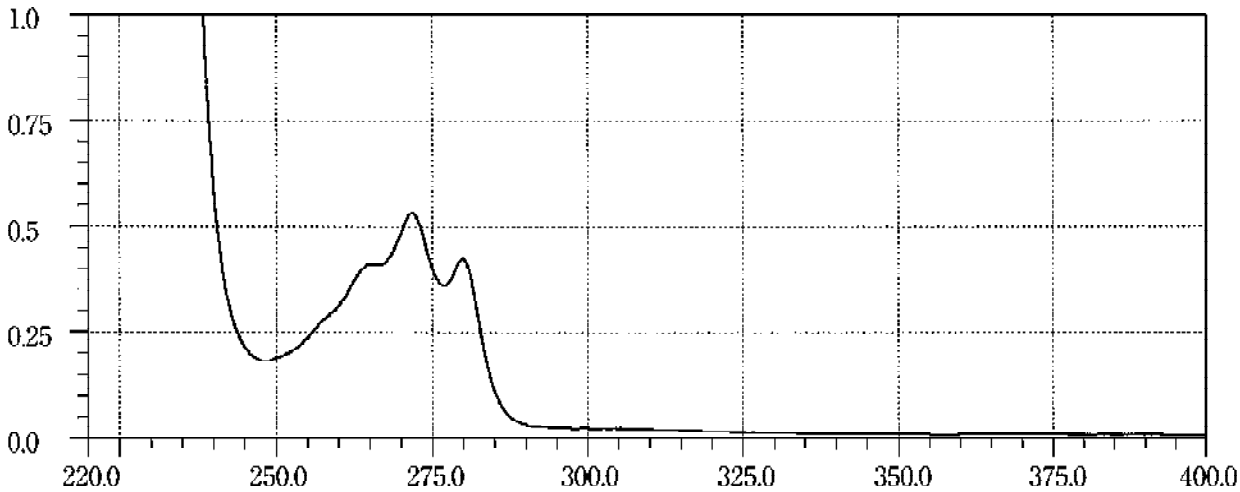
マプロチリン塩酸塩



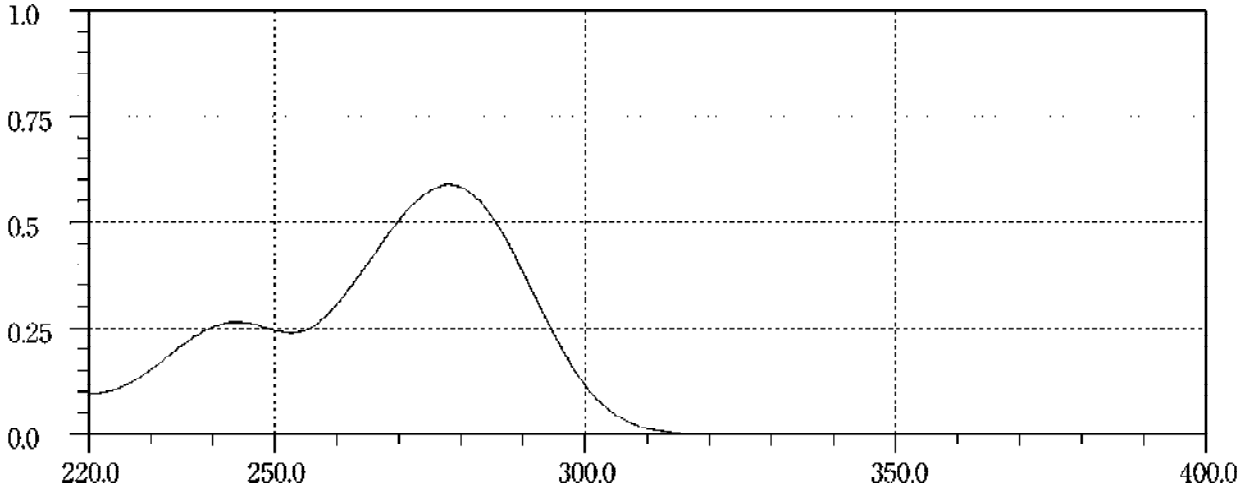
ミコナゾール



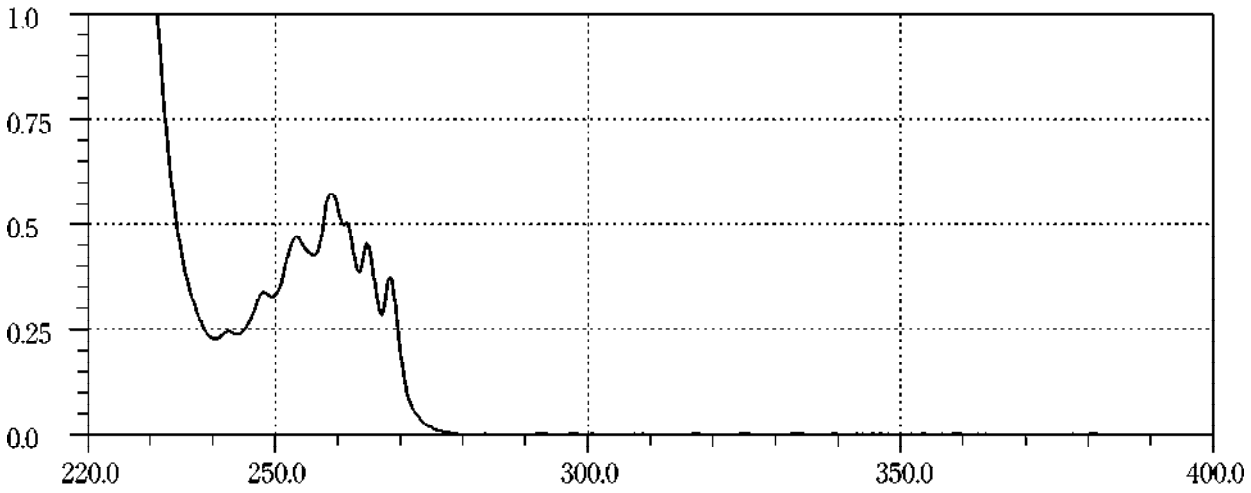
ミコナゾール硝酸塩



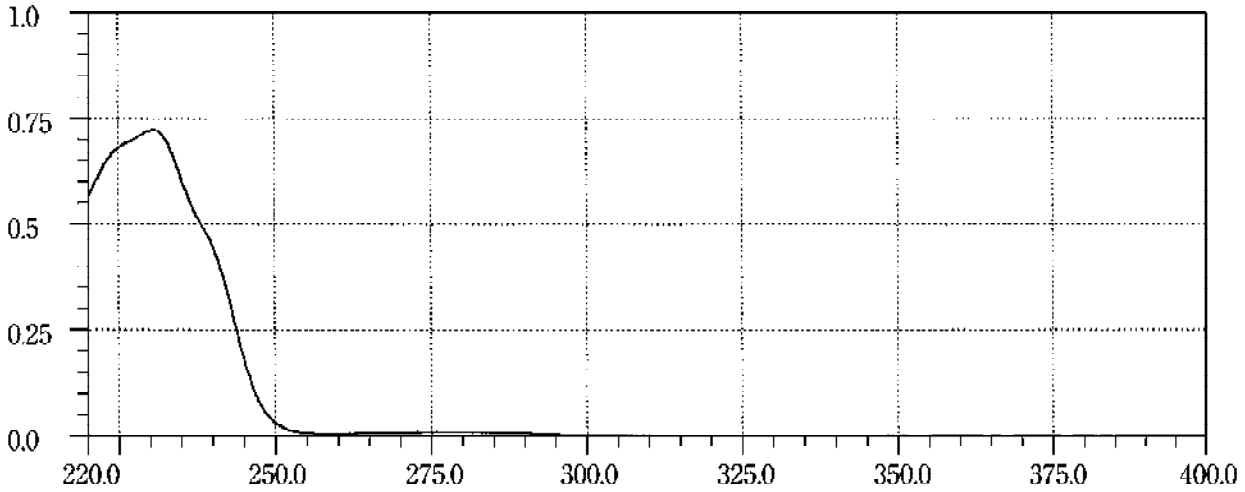
ミゾリビン



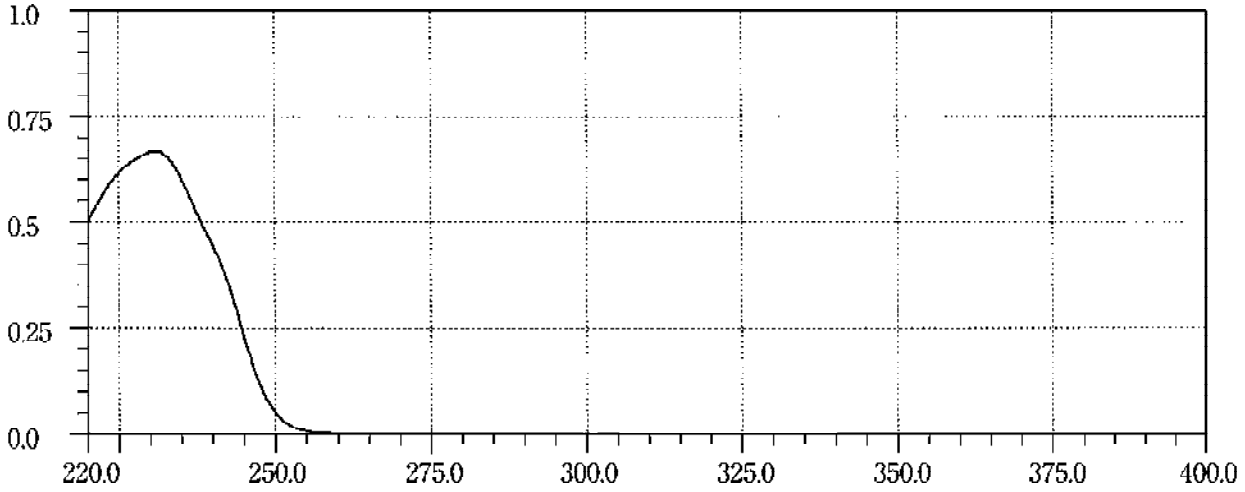
ミチグリニドカルシウム水和物



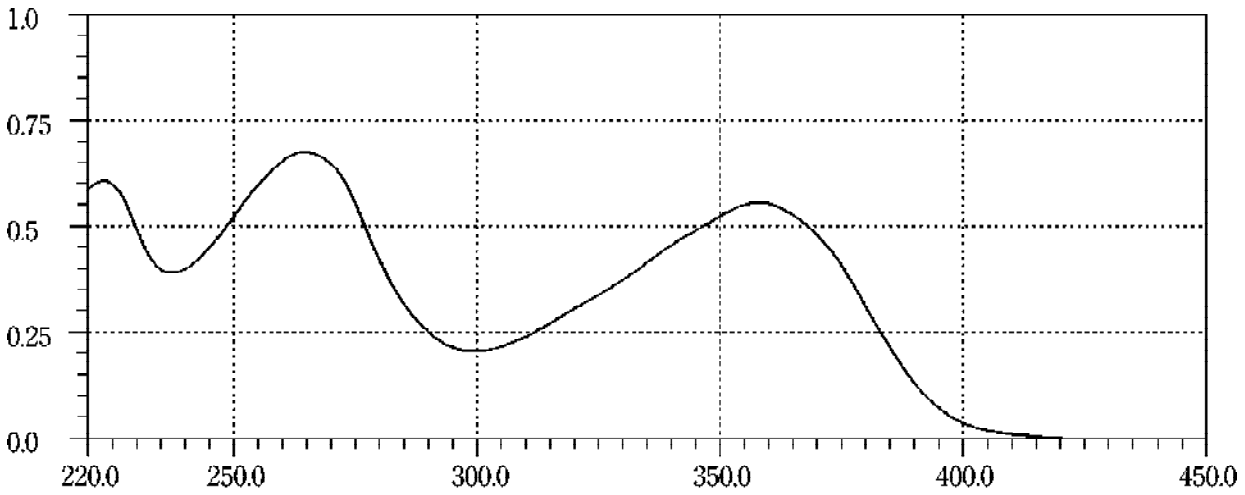
ミデカマイシン



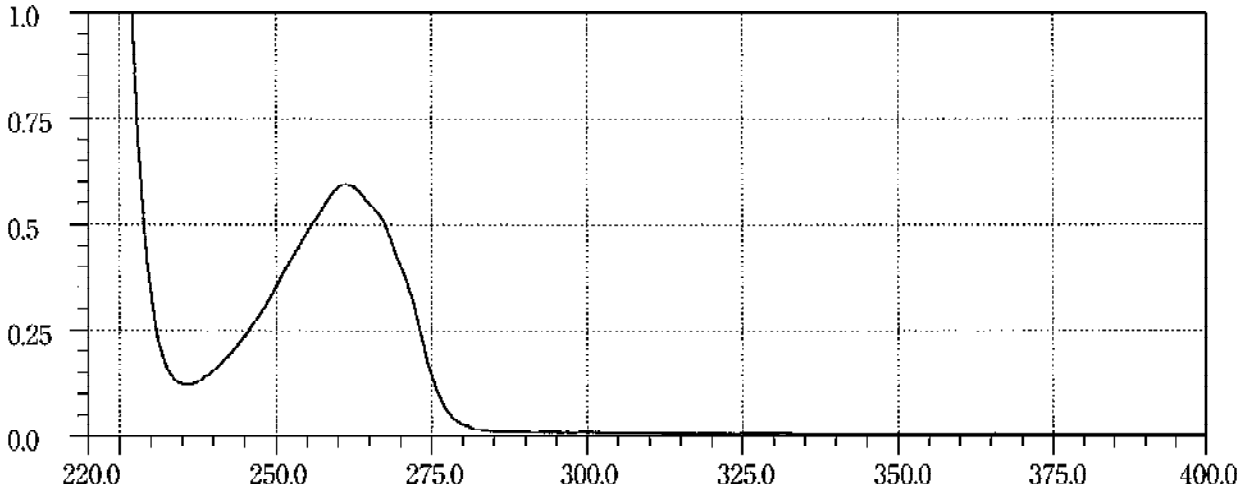
ミデカマイシン酢酸エステル



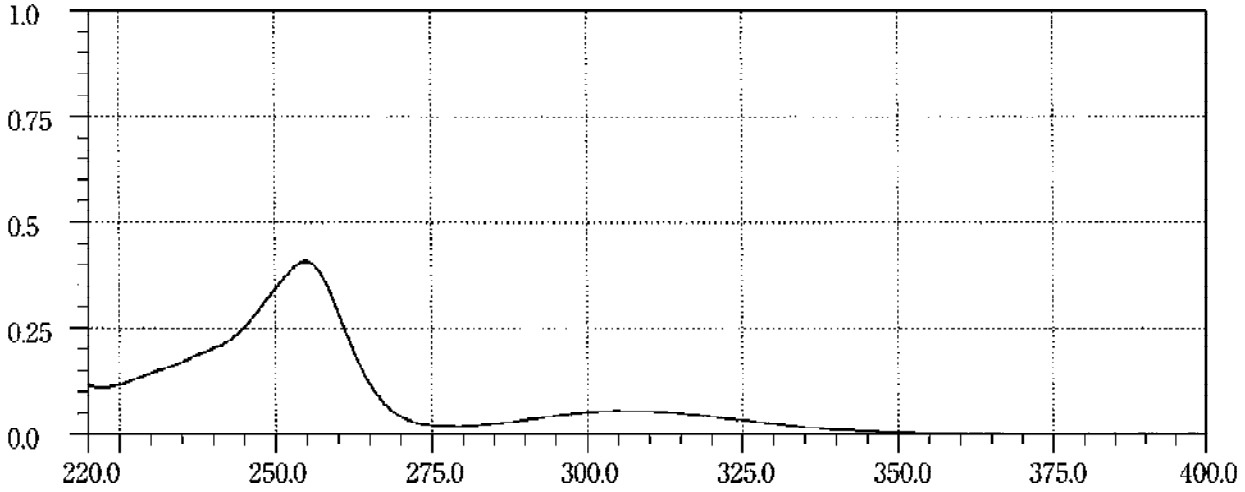
ミノサイクリン塩酸塩



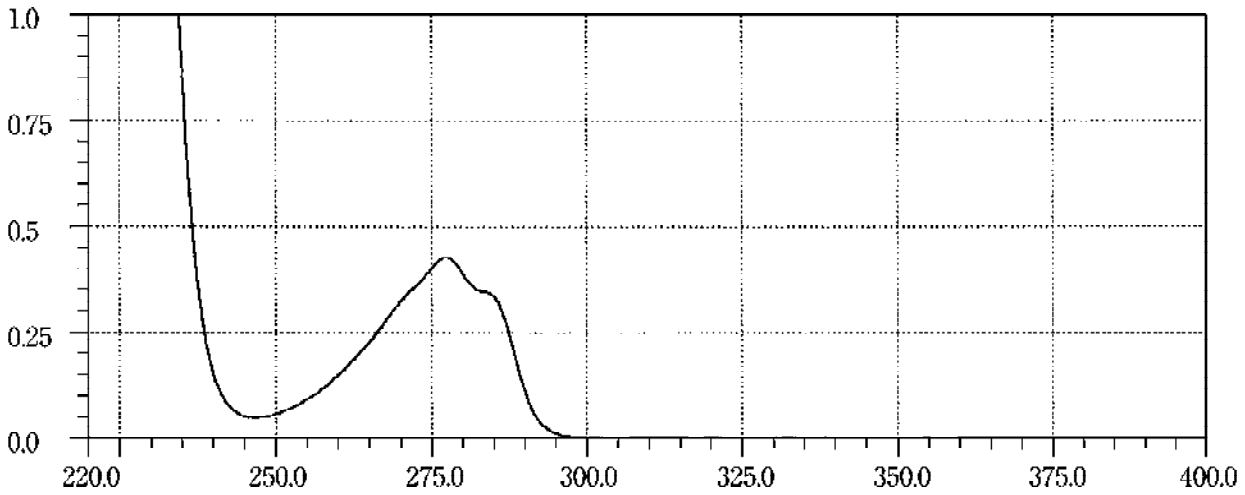
メキシレチン塩酸塩



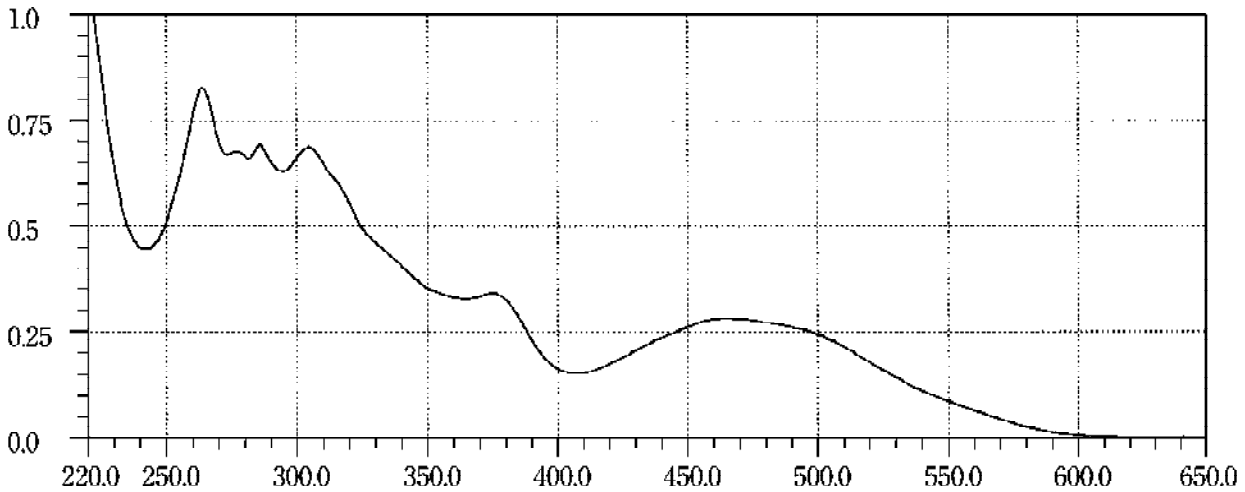
メキタジン



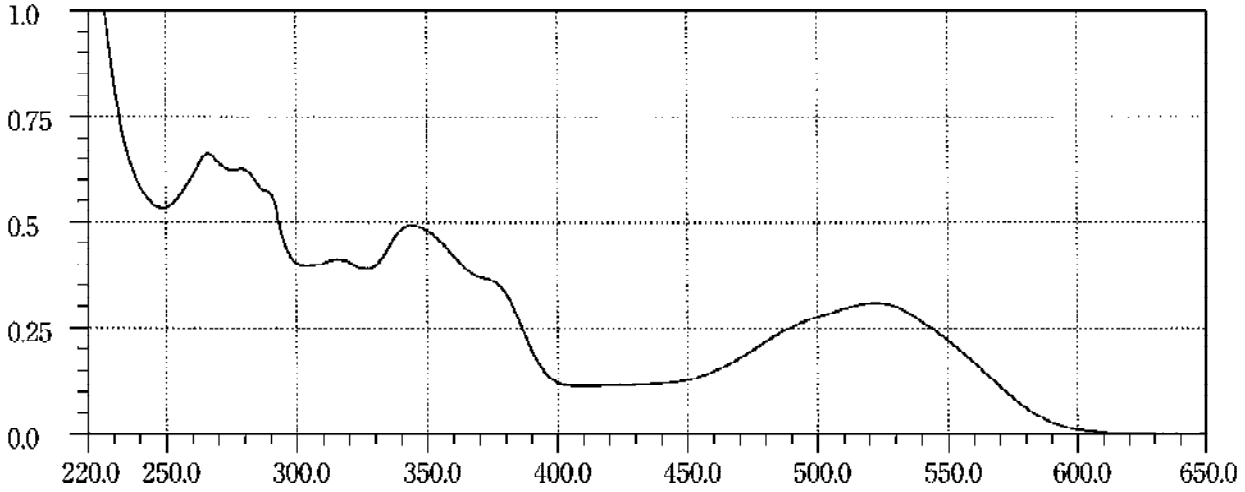
メクロフェノキサート塩酸塩



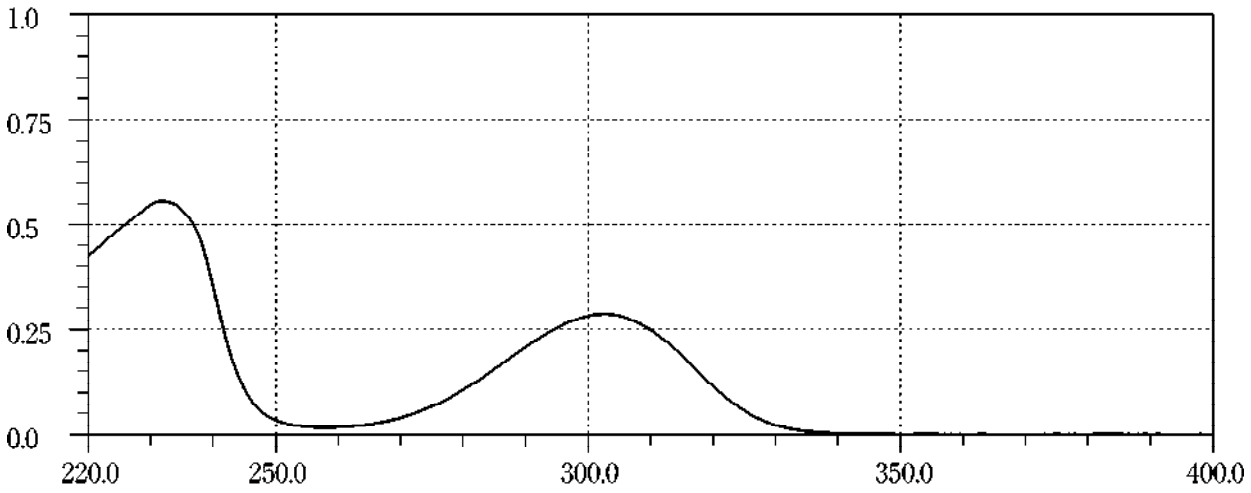
メコバラミン 1



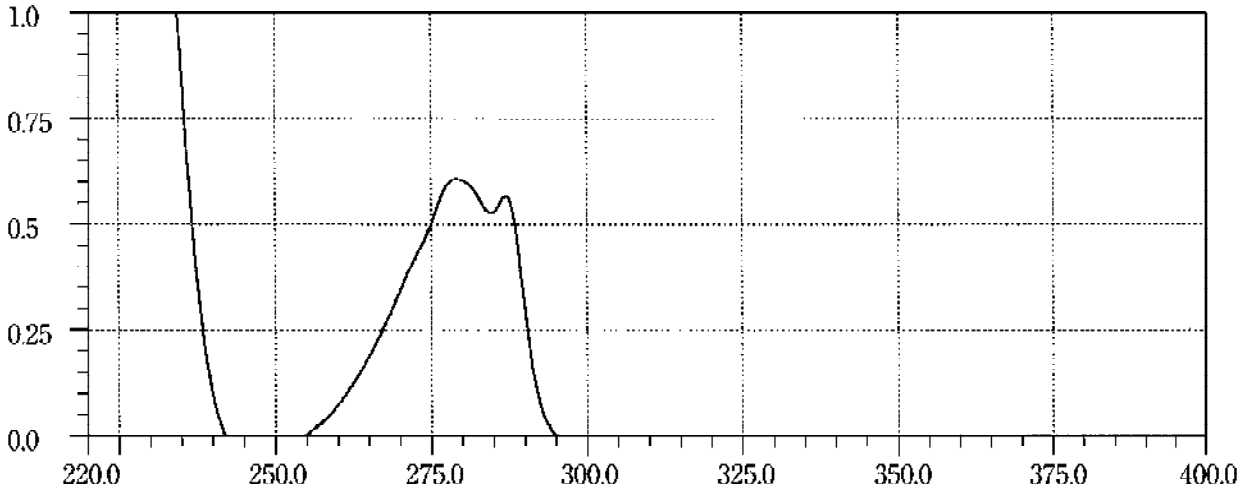
メコバラミン２



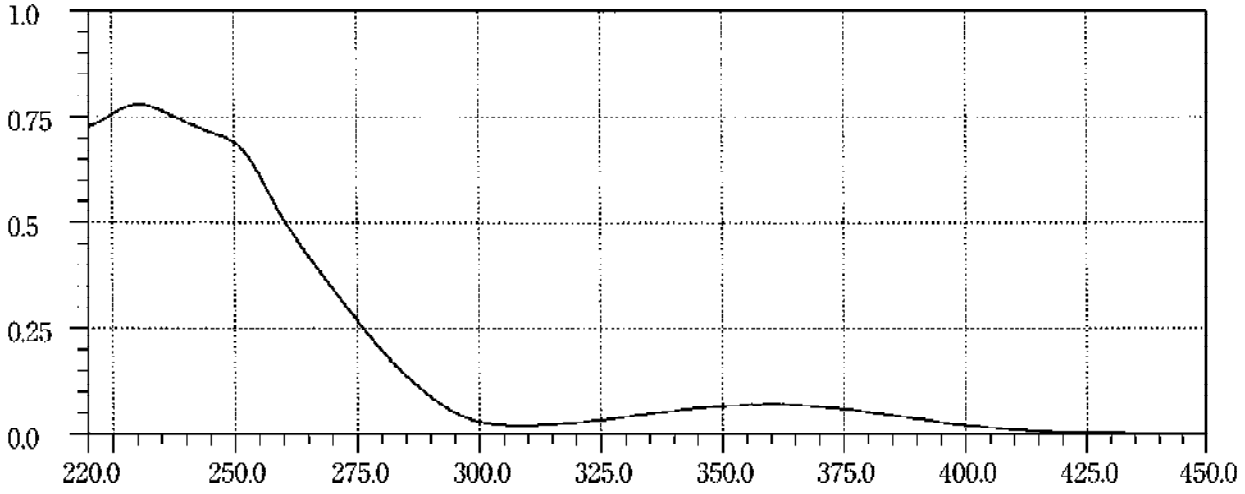
メサラジン



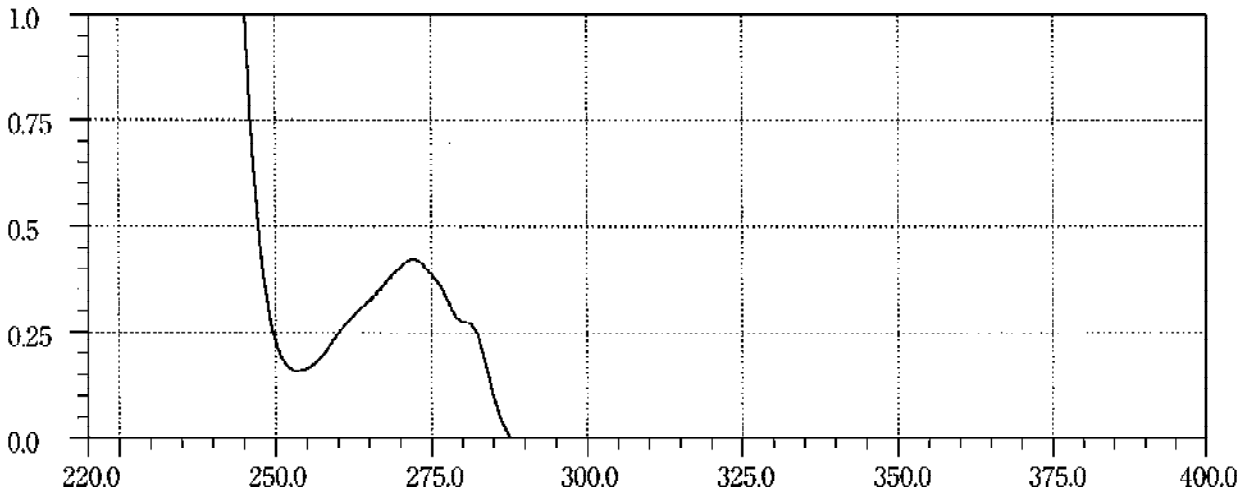
メストラノール



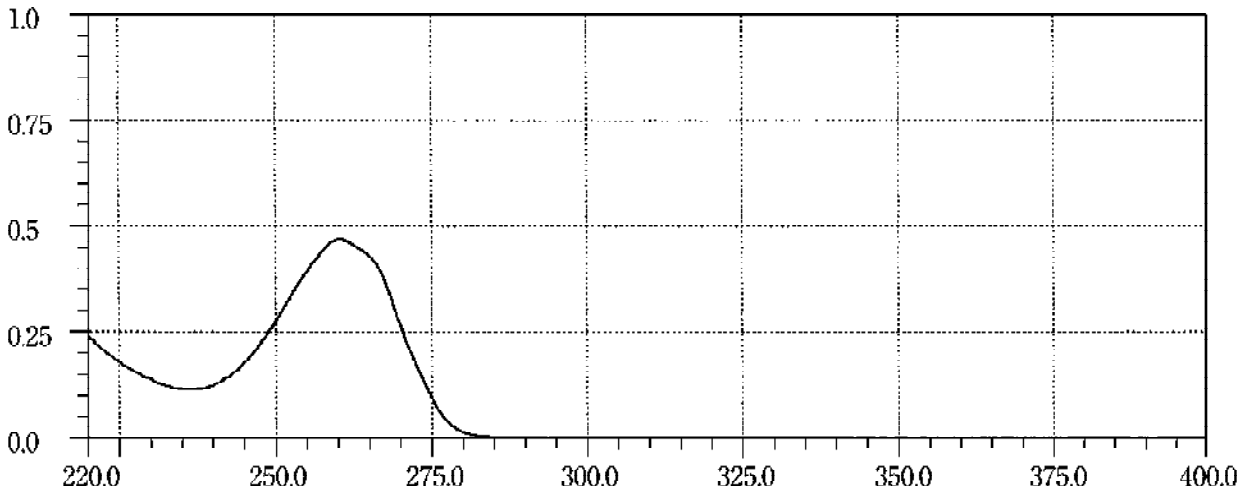
メダゼパム



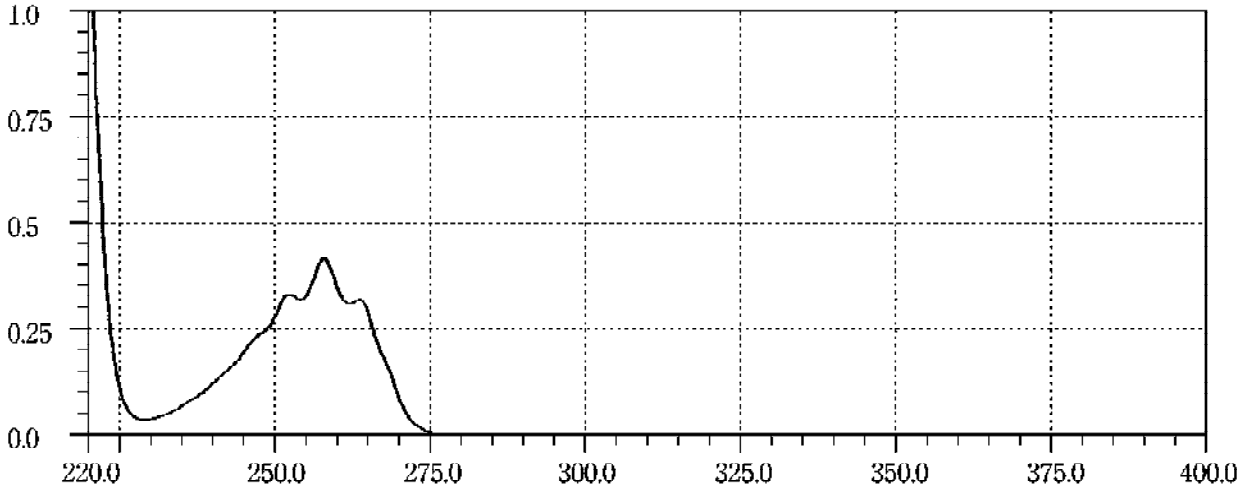
メチクラン



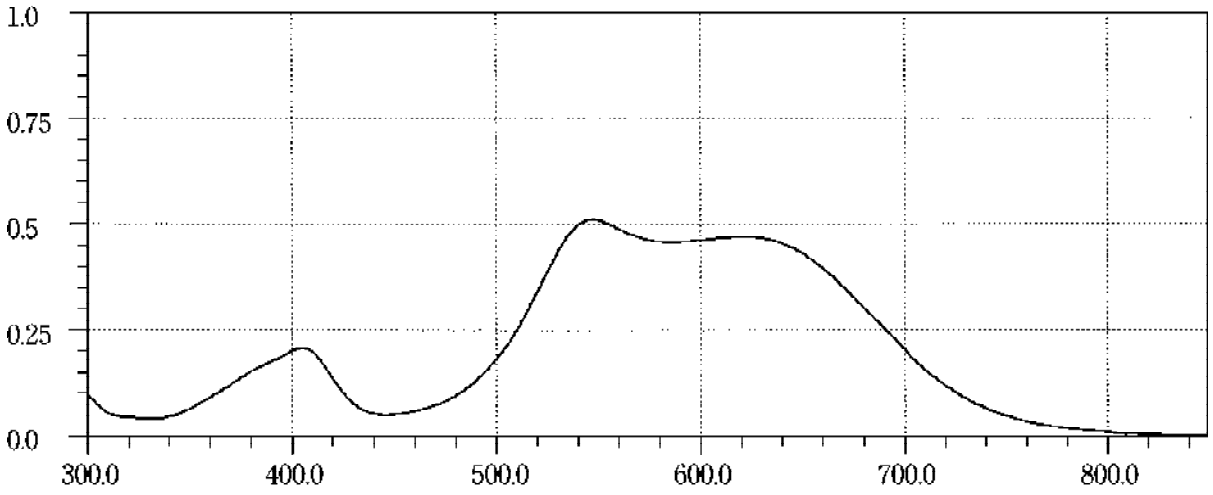
メチラポン



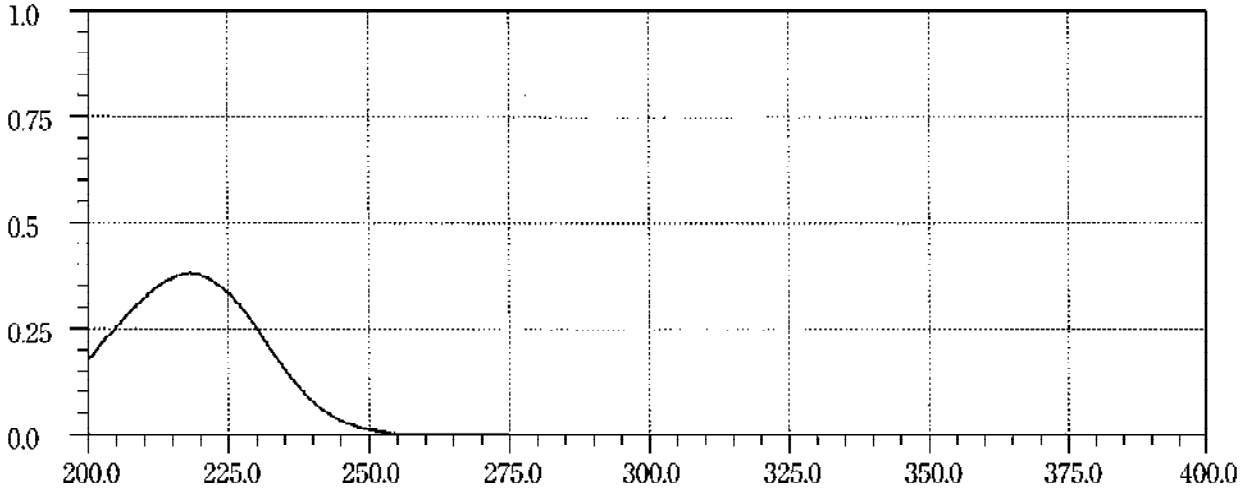
dl－メチルエフェドリン塩酸塩



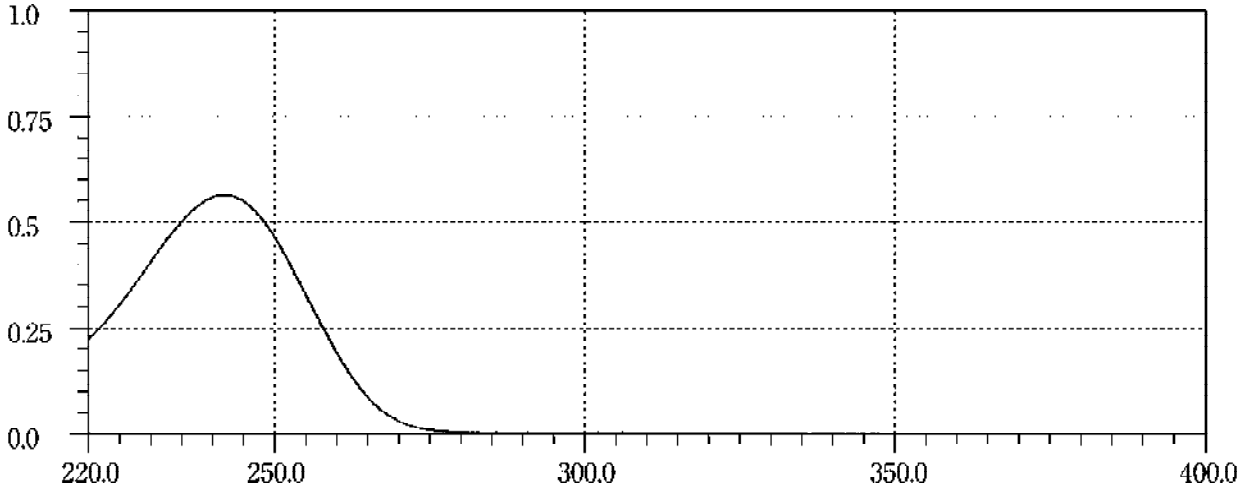
メチルエルゴメトリンマレイン酸塩



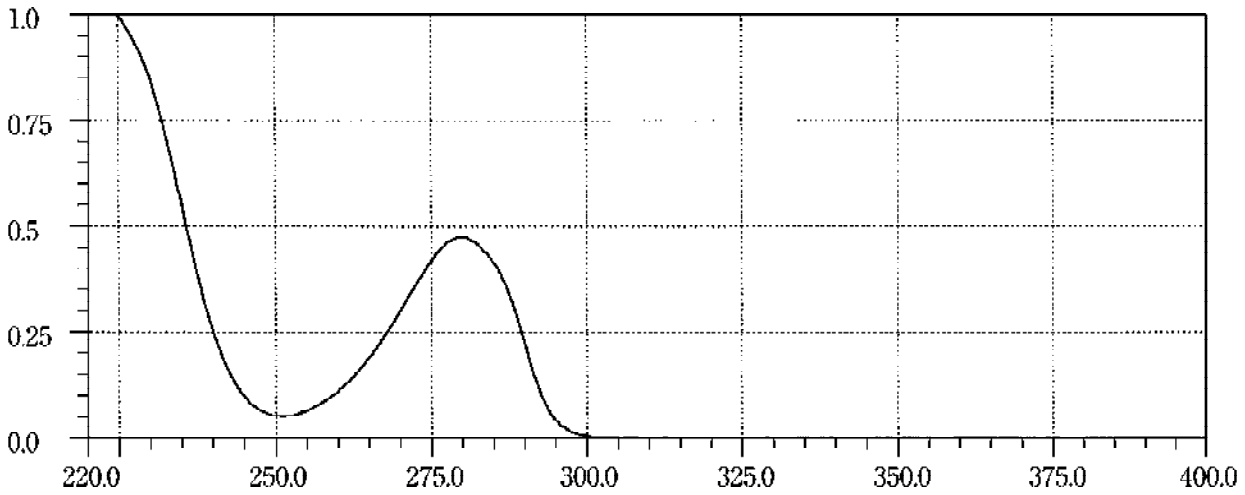
メチルジゴキシン



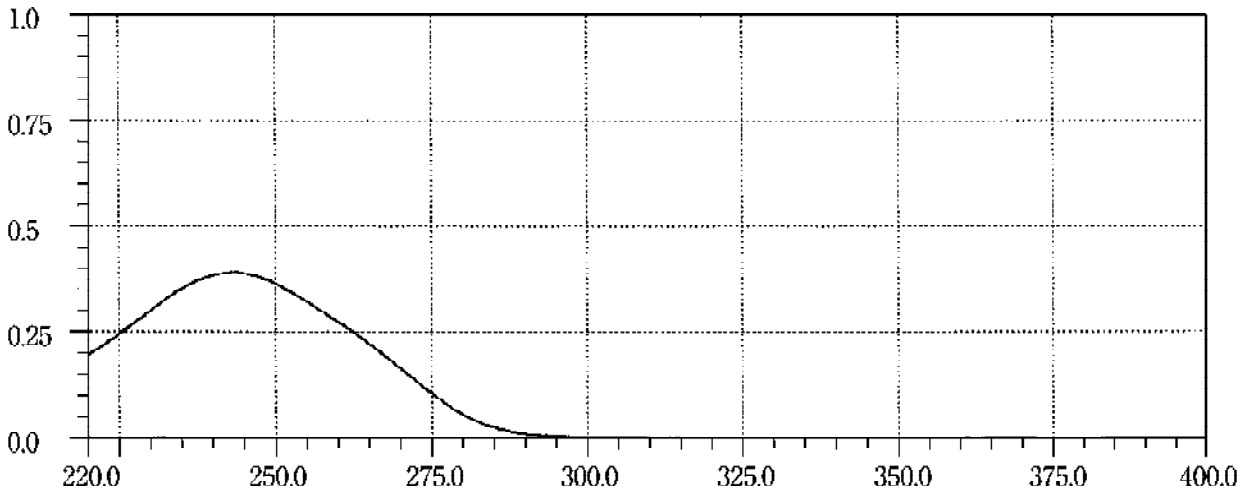
メチルテストステロン



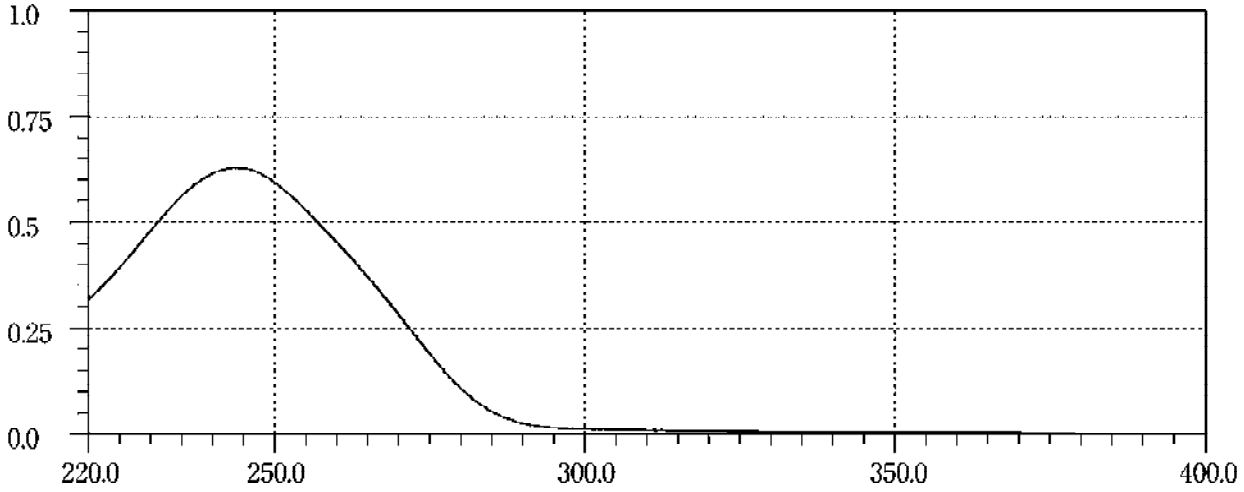
メチルドパ水和物



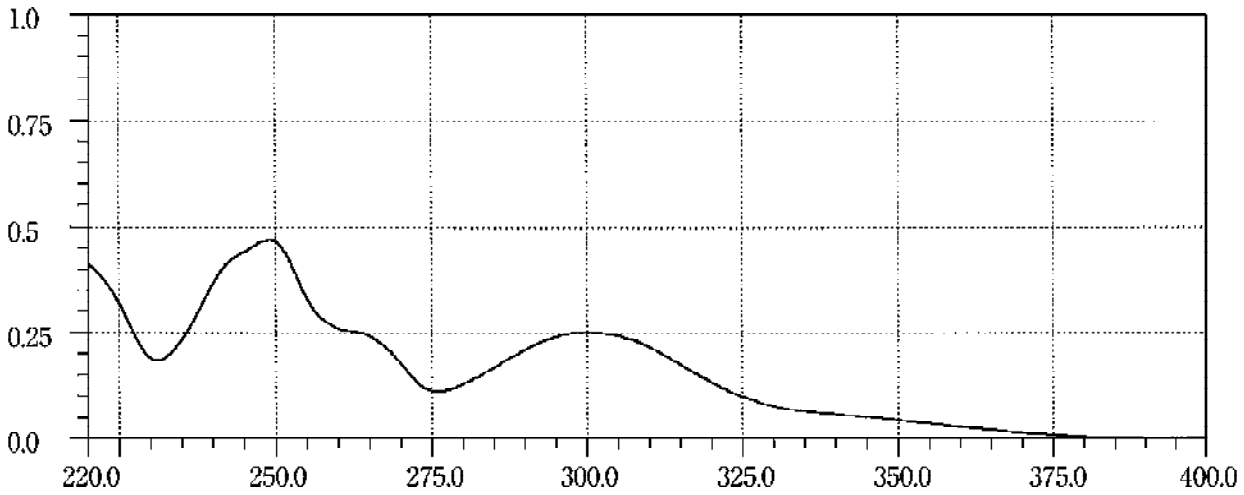
メチルプレドニゾロン



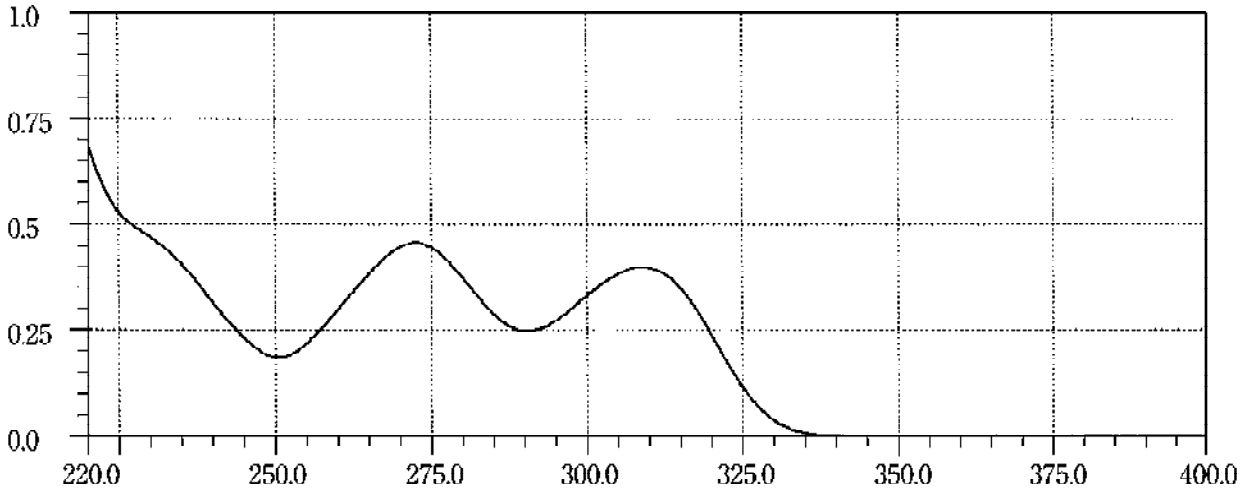
メチルプレドニゾロンコハク酸エステル



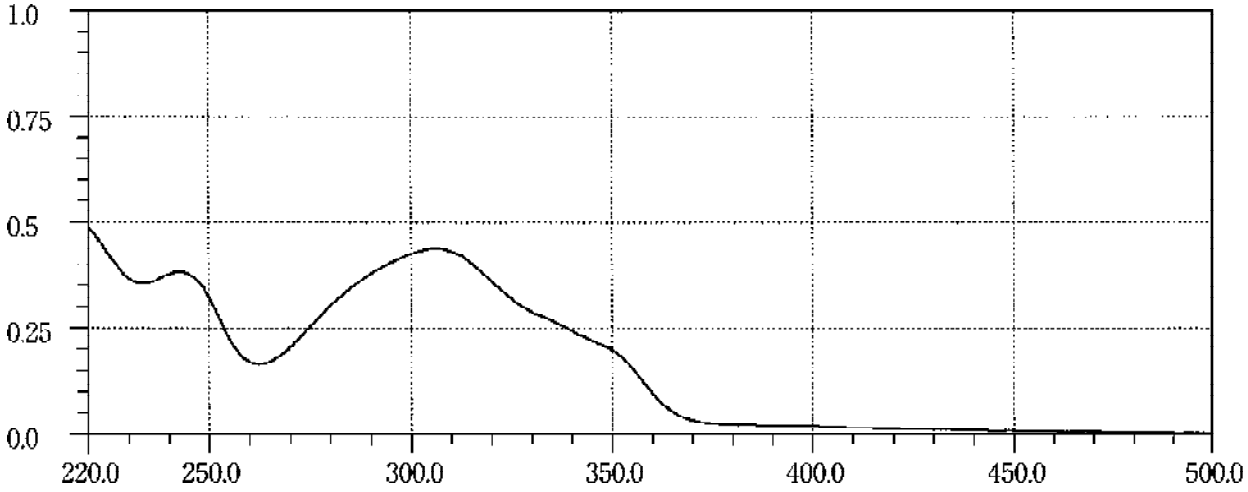
メトキサレン



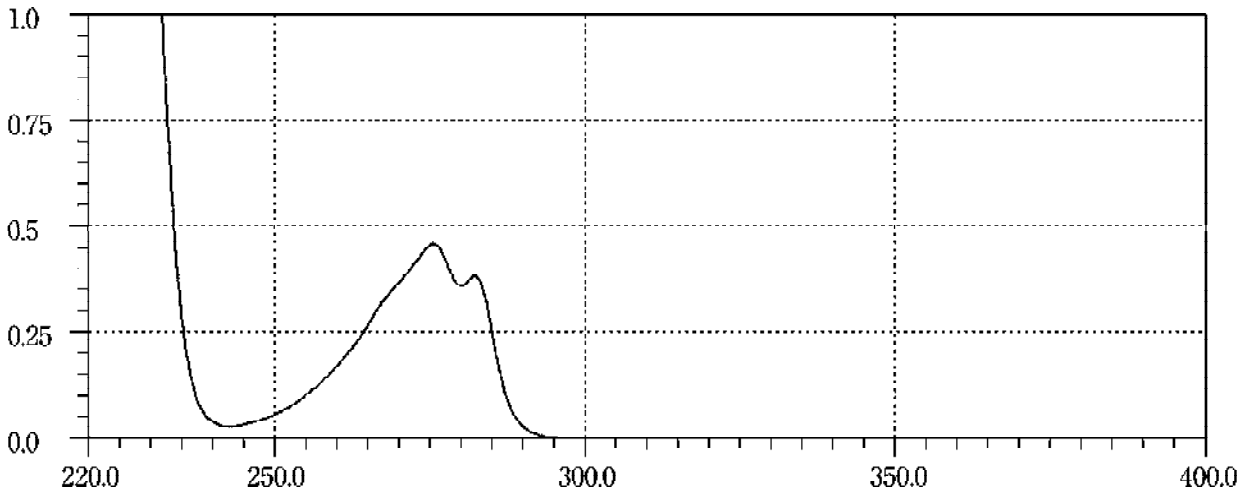
メトクロプラミド



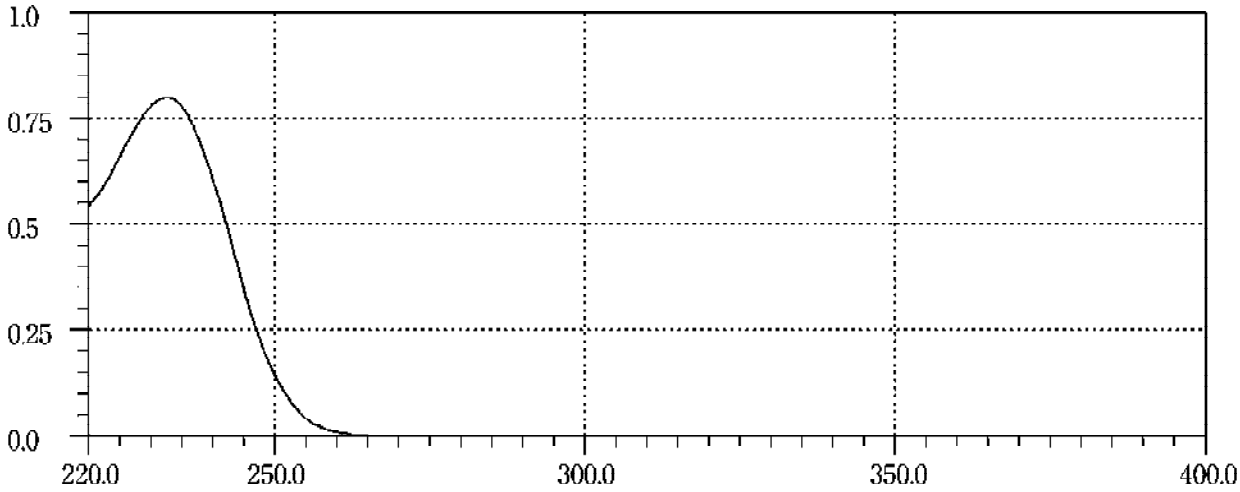
メトトレキサート



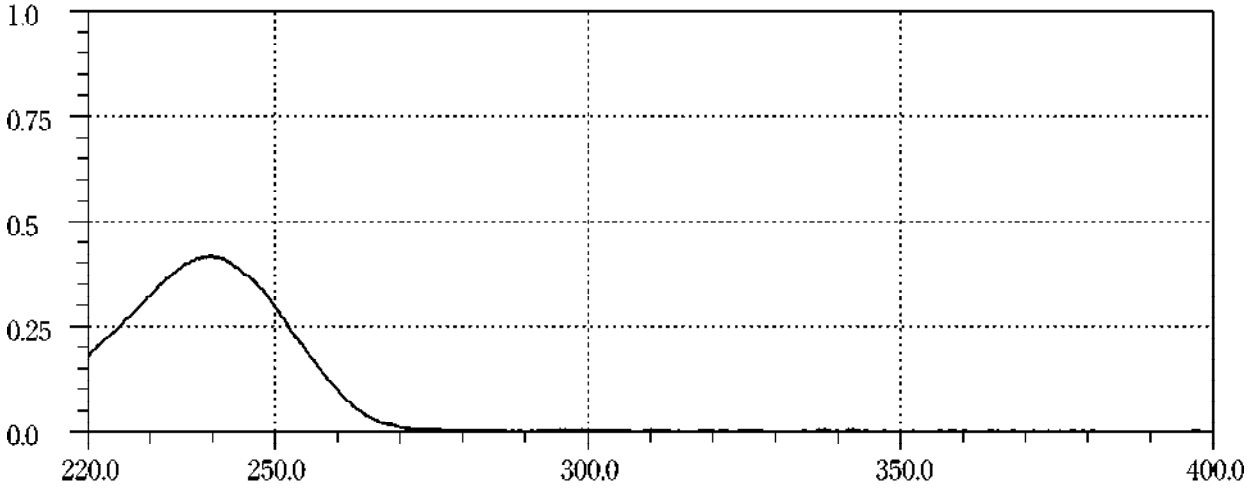
メトプロロール酒石酸塩



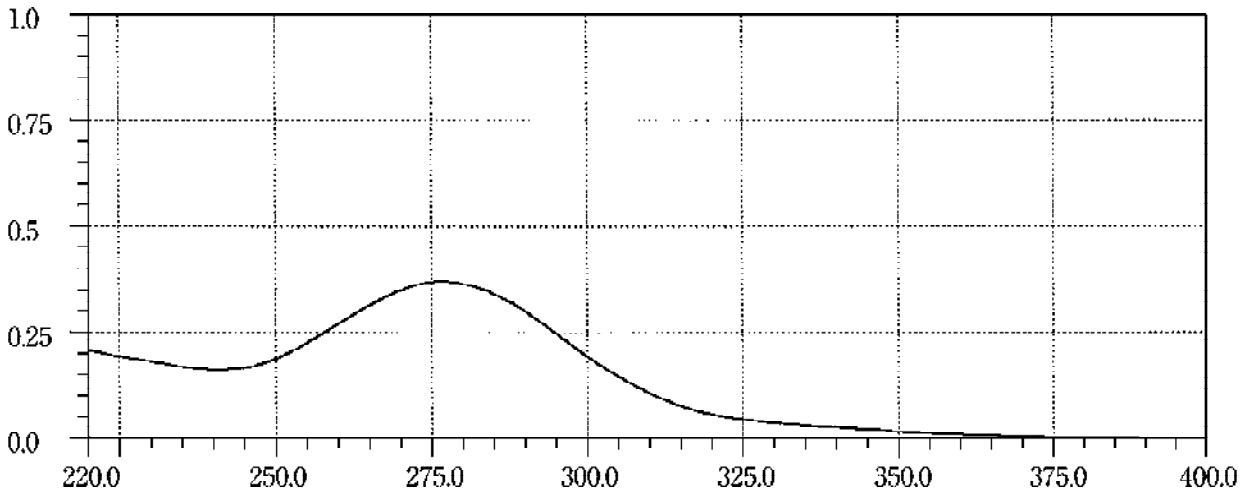
メトホルミン塩酸塩



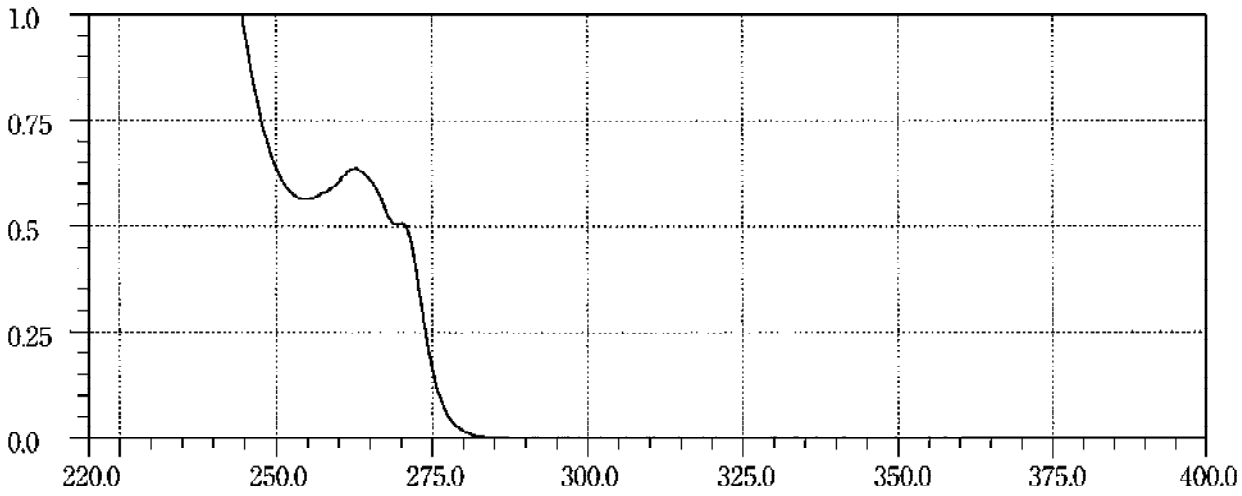
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル



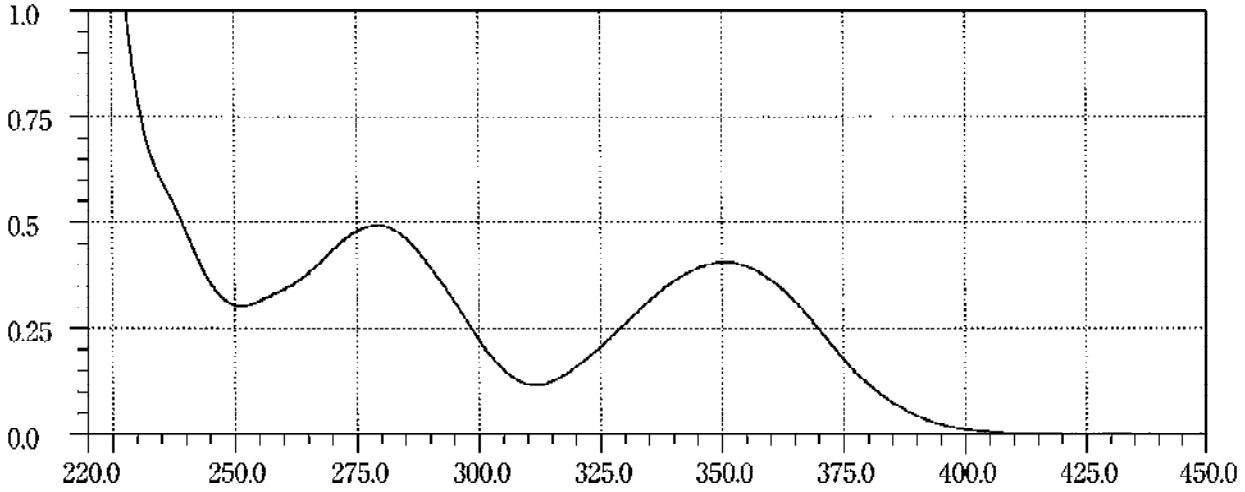
メトロニダゾール



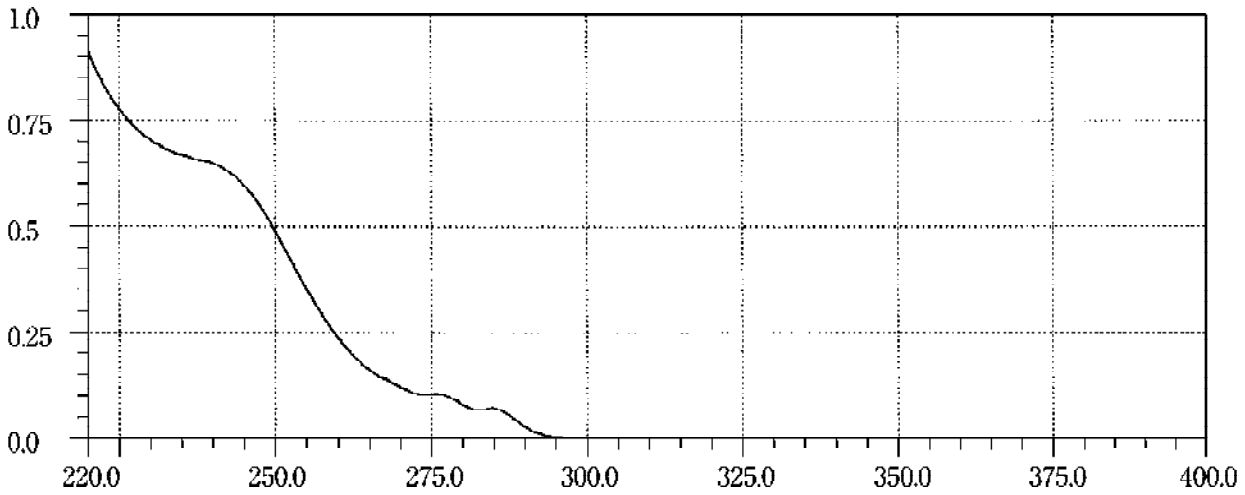
メピバカイン塩酸塩



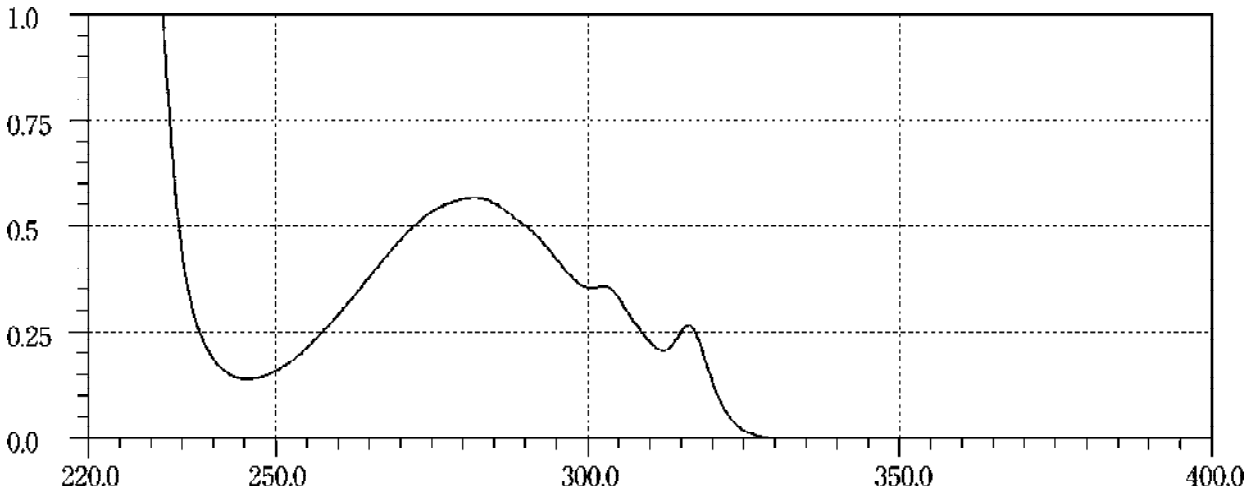
メフェナム酸



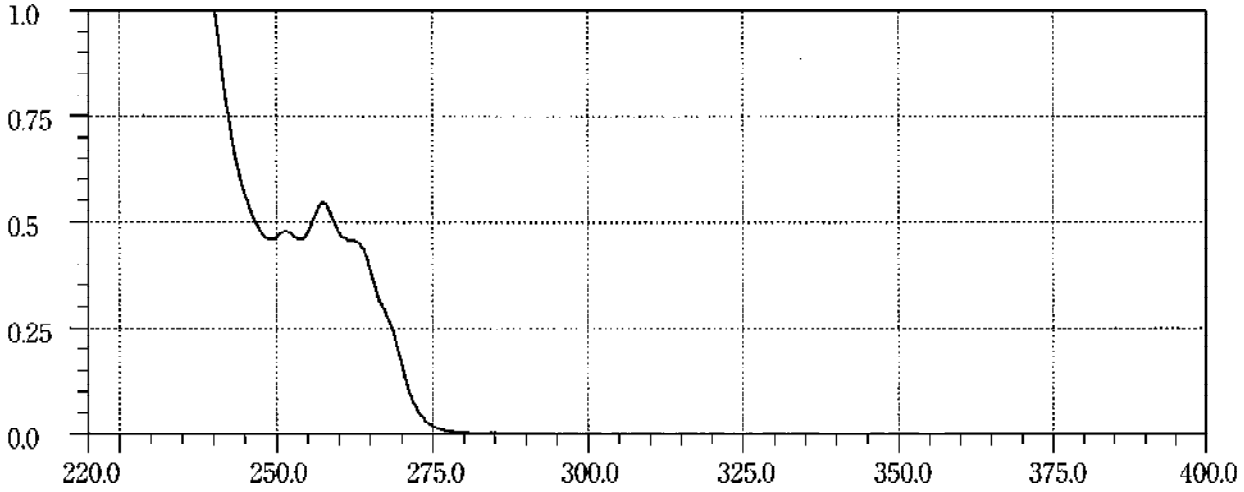
メフルシド



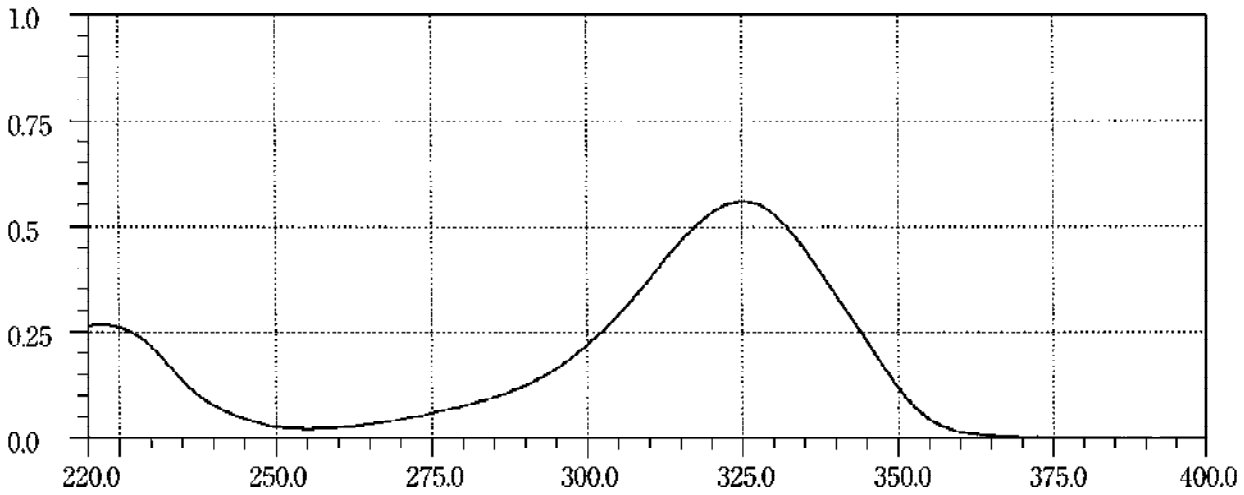
メフロキン塩酸塩



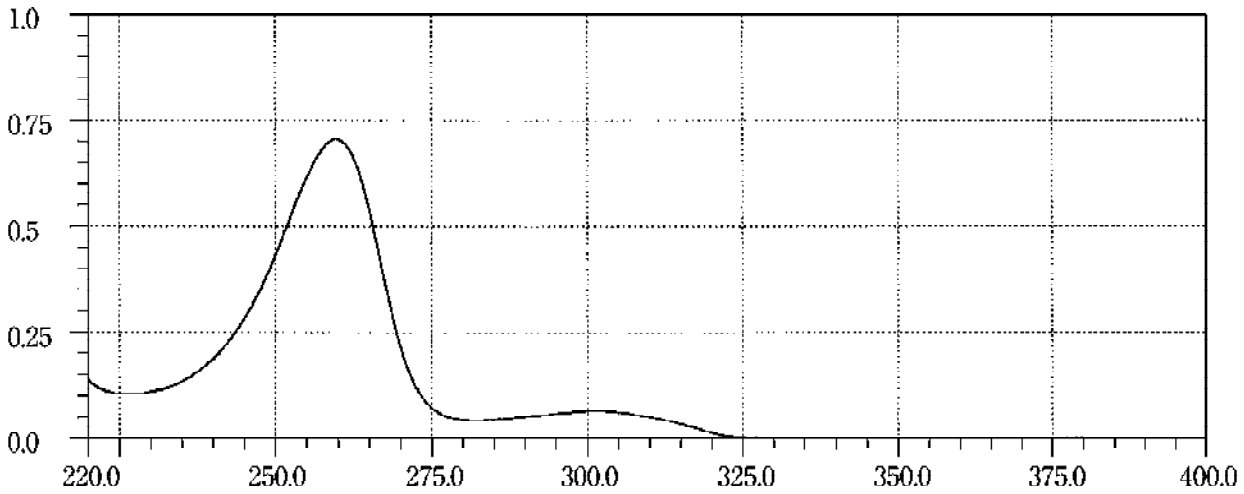
メペンゾラート臭化物



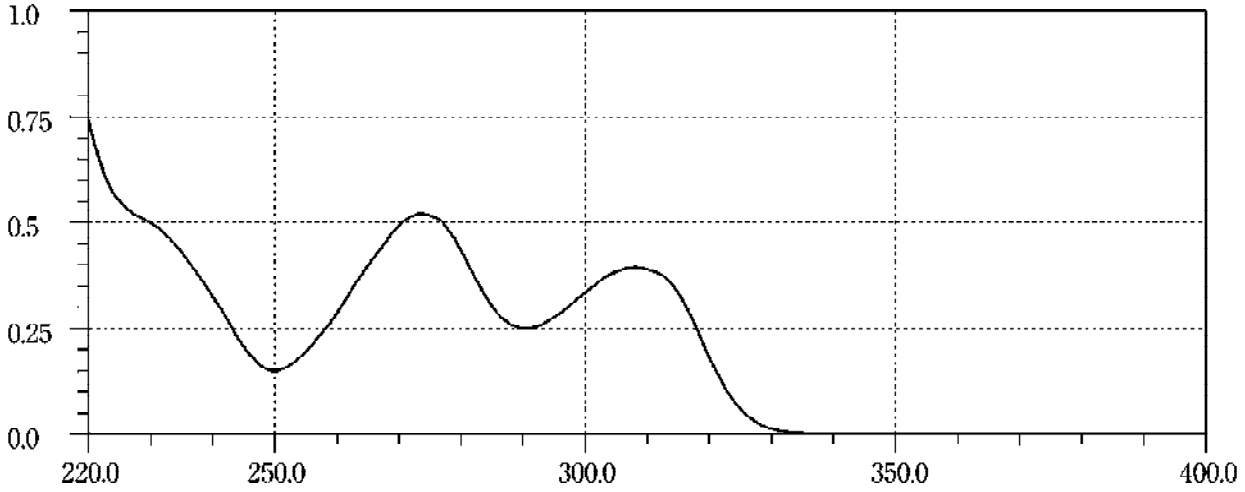
メルカプトプリン水和物



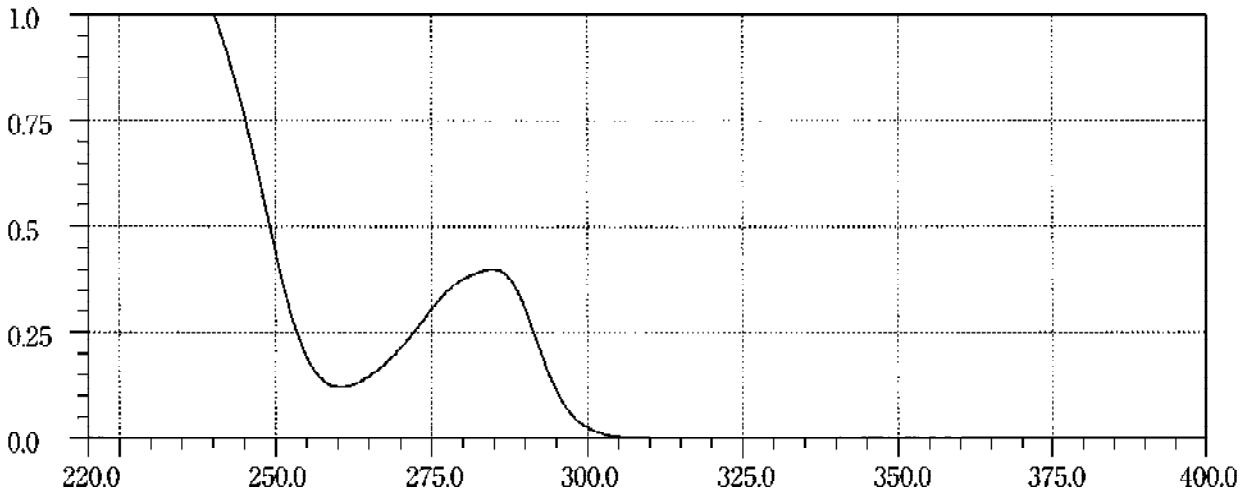
メルファラン



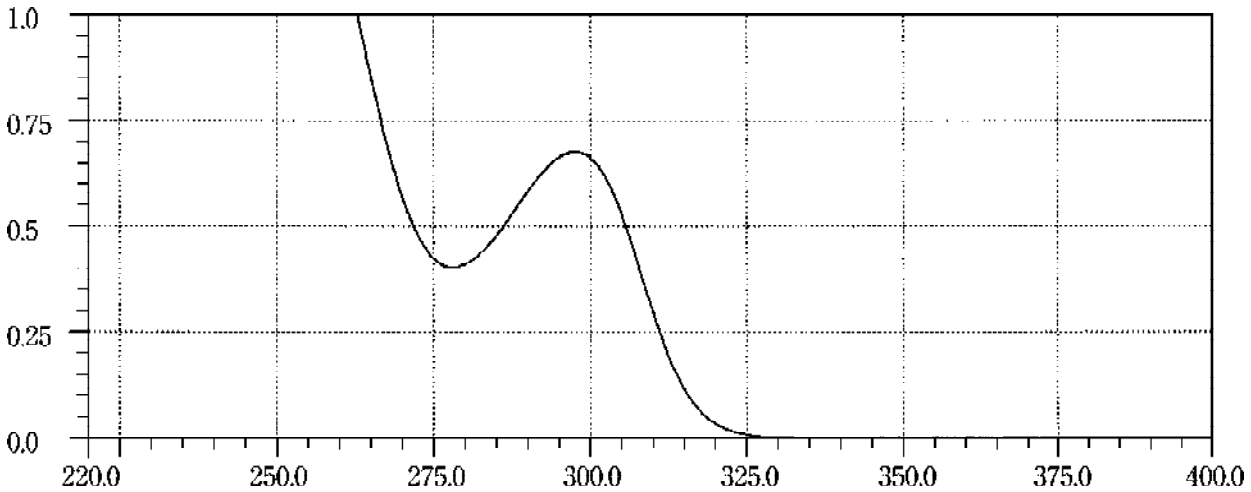
モサプリドクエン酸塩水和物



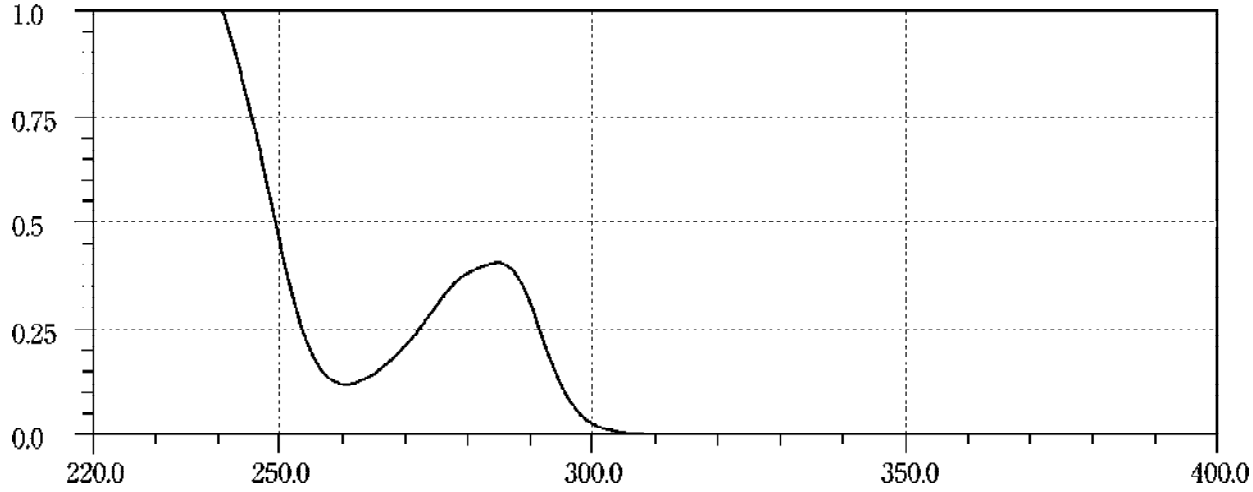
モルヒネ塩酸塩水和物 1



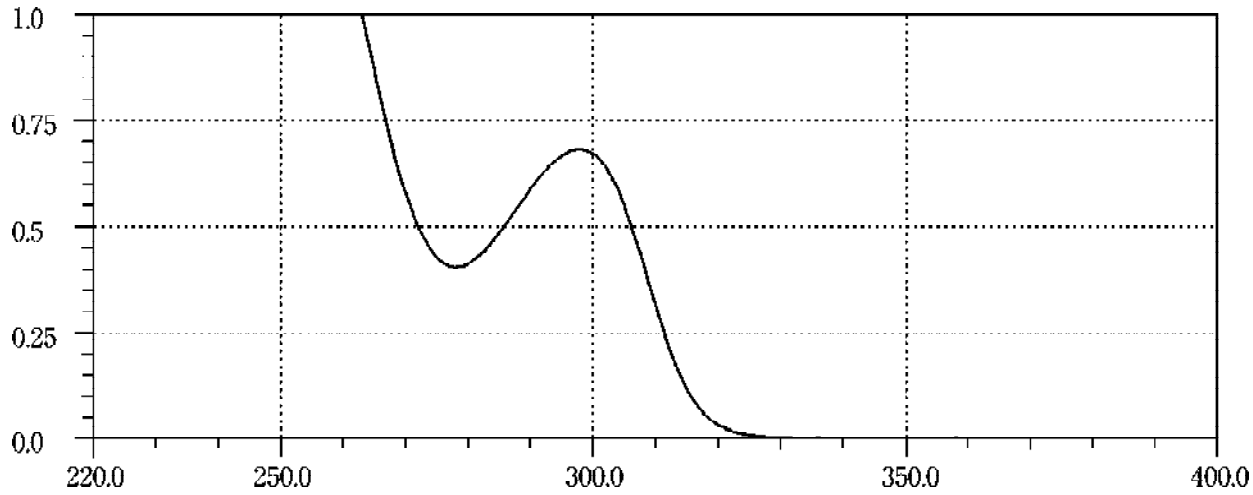
モルヒネ塩酸塩水和物 2



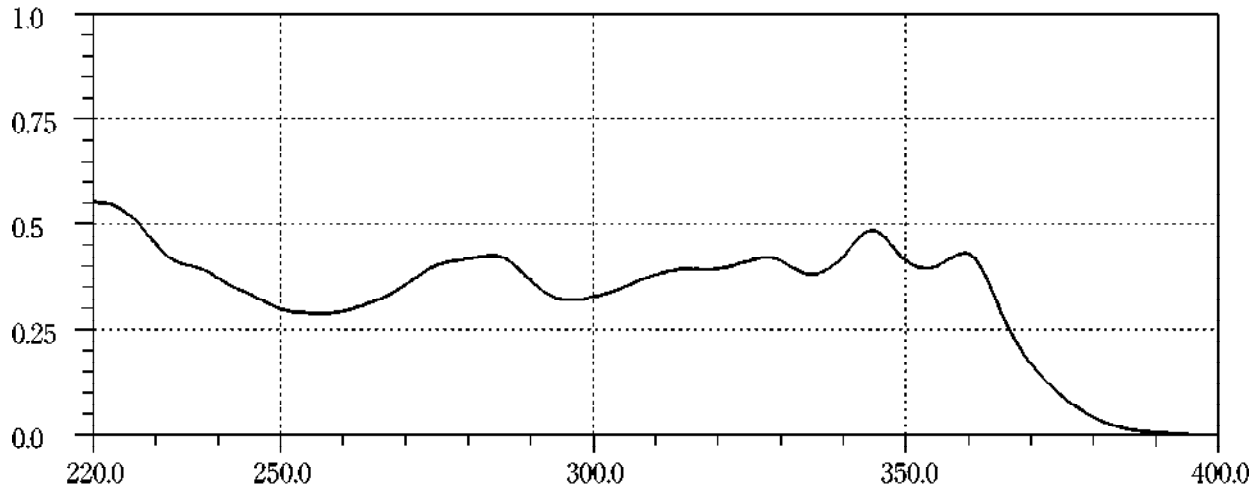
モルヒネ硫酸塩水和物 1



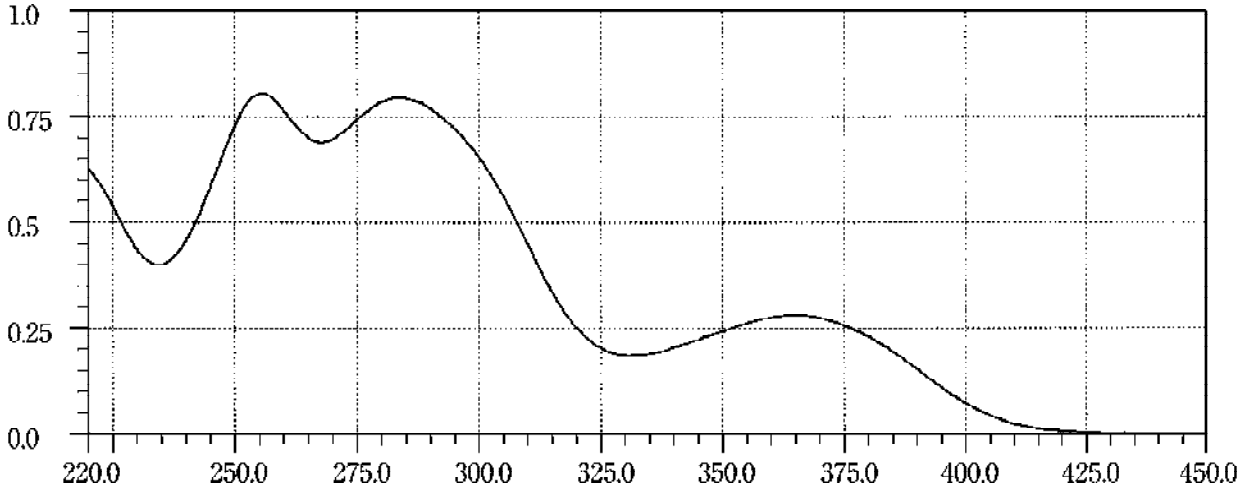
モルヒネ硫酸塩水和物 2



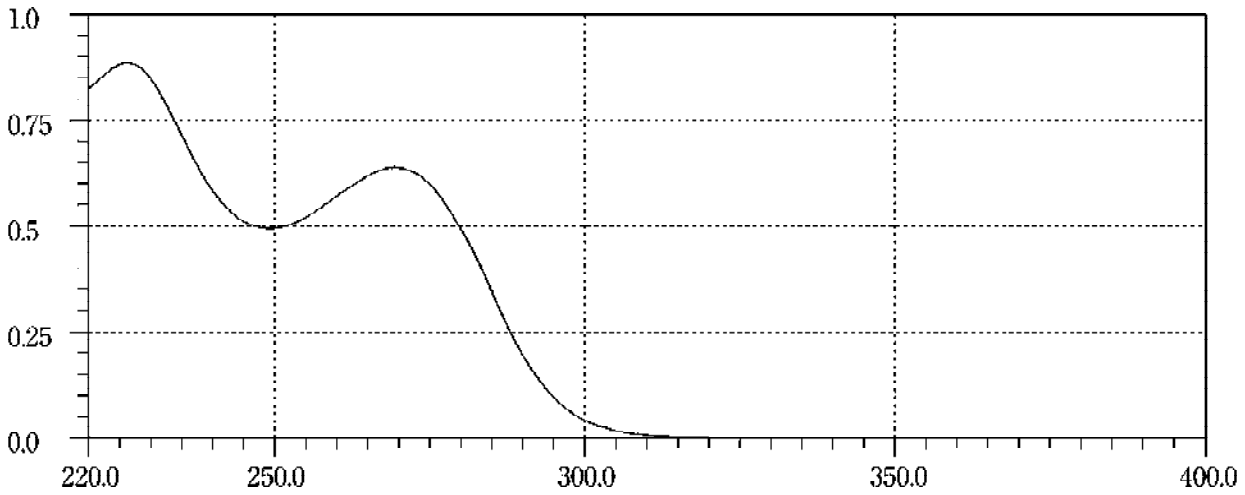
モンテルカストナトリウム



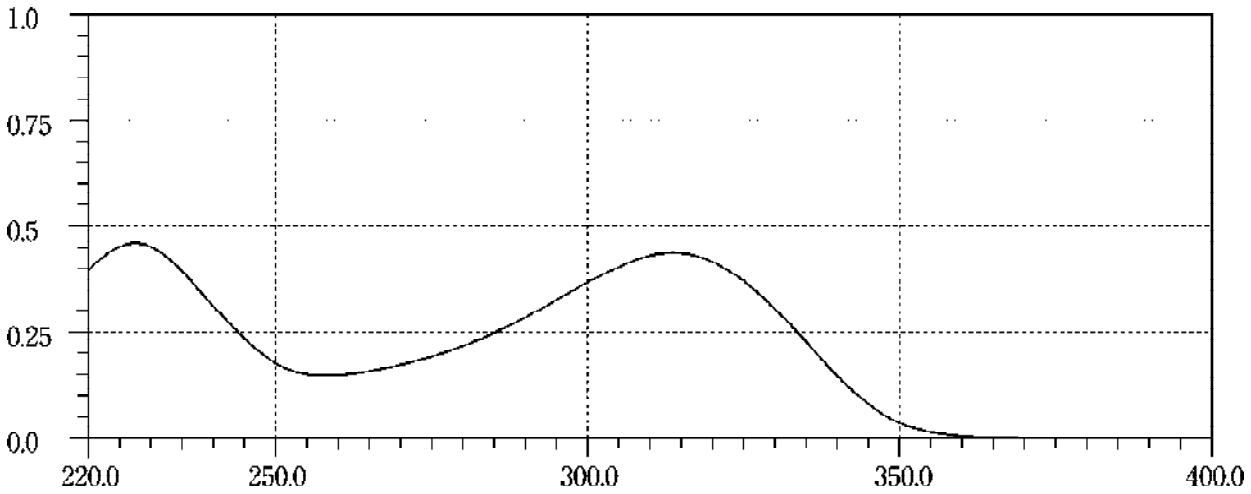
葉酸



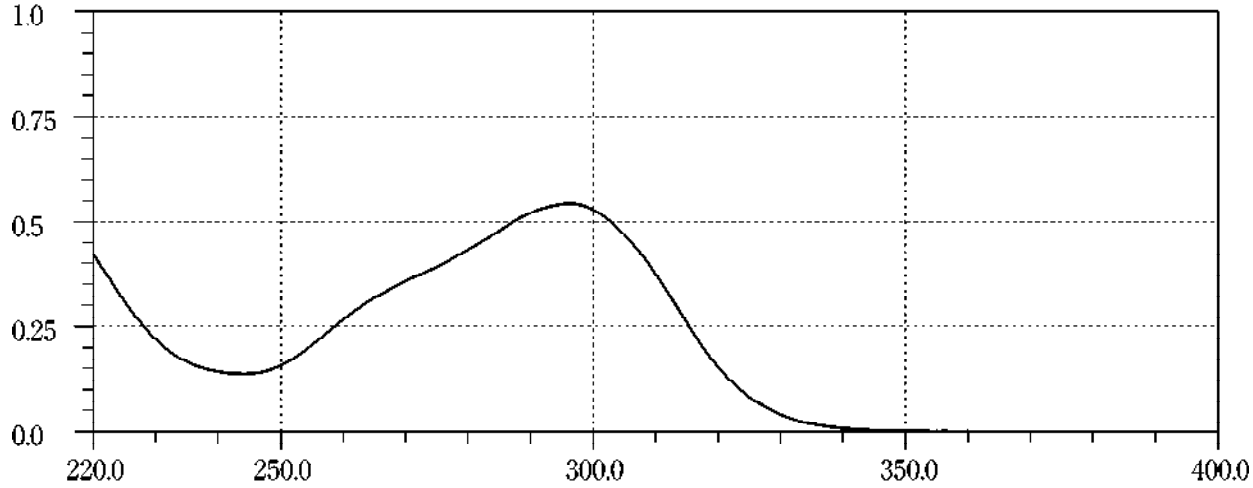
ラタモキセフナトリウム



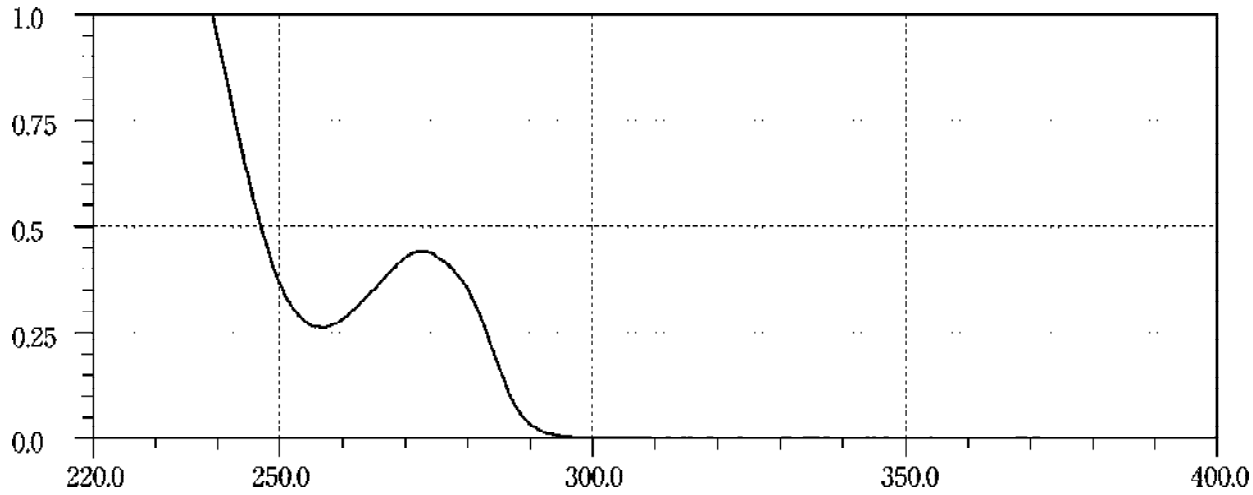
ラニチジン塩酸塩



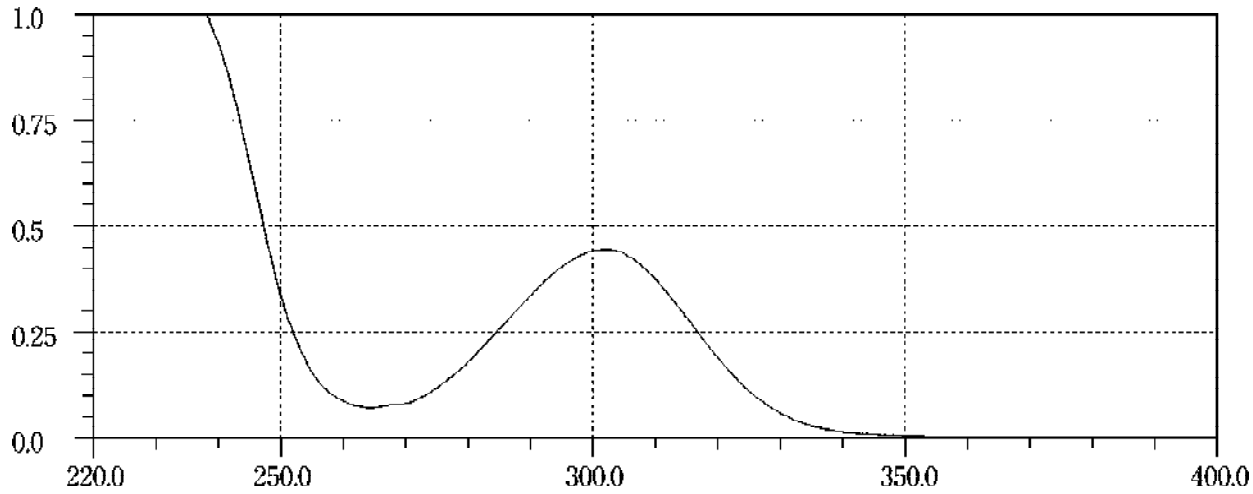
ラノコナゾール



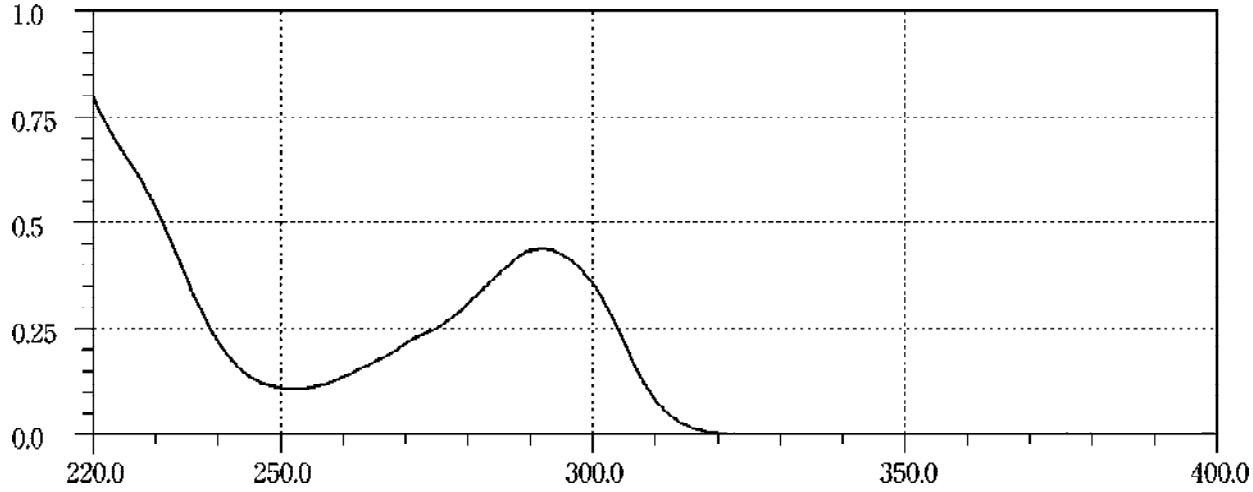
ラフチジン



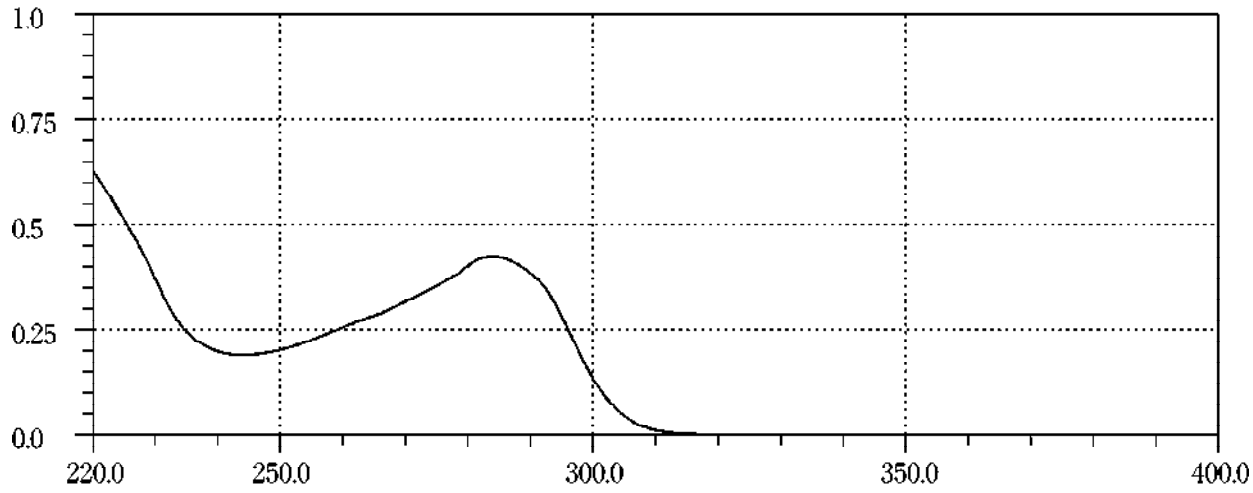
ラベタロール塩酸塩



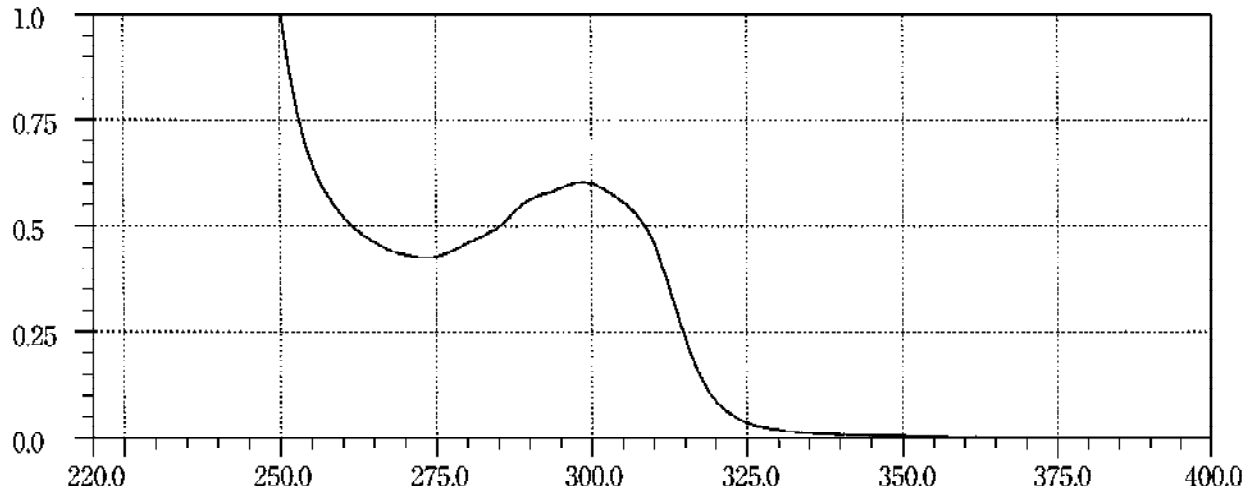
ラベプラゾールナトリウム



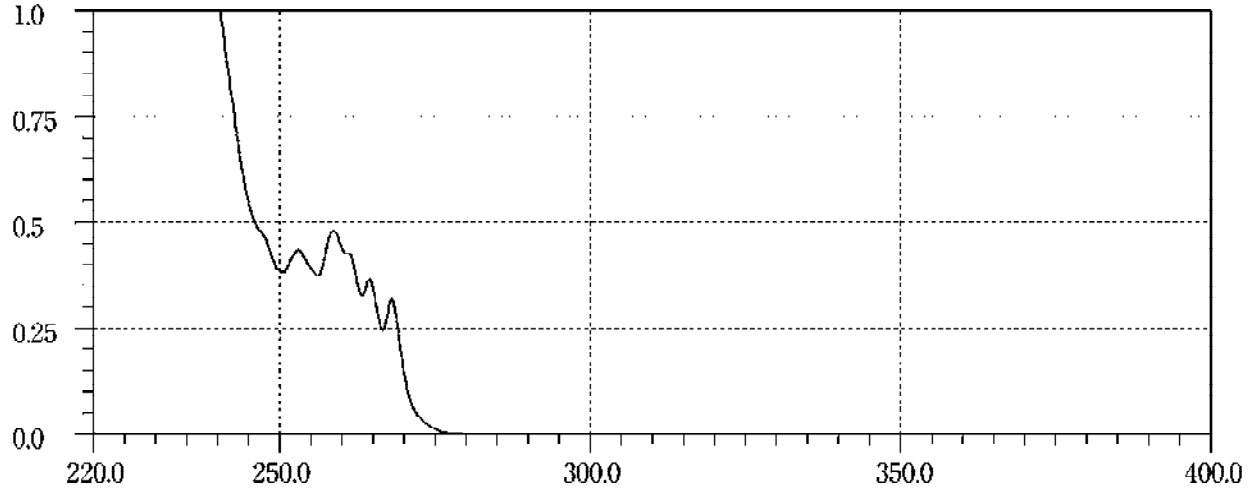
ランソプラゾール



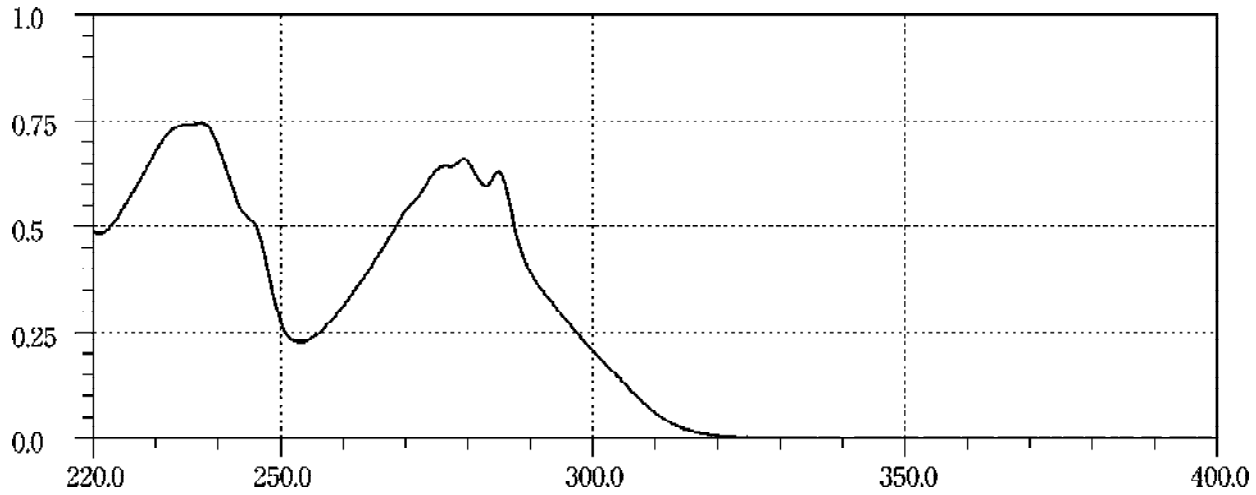
リオチロニンナトリウム



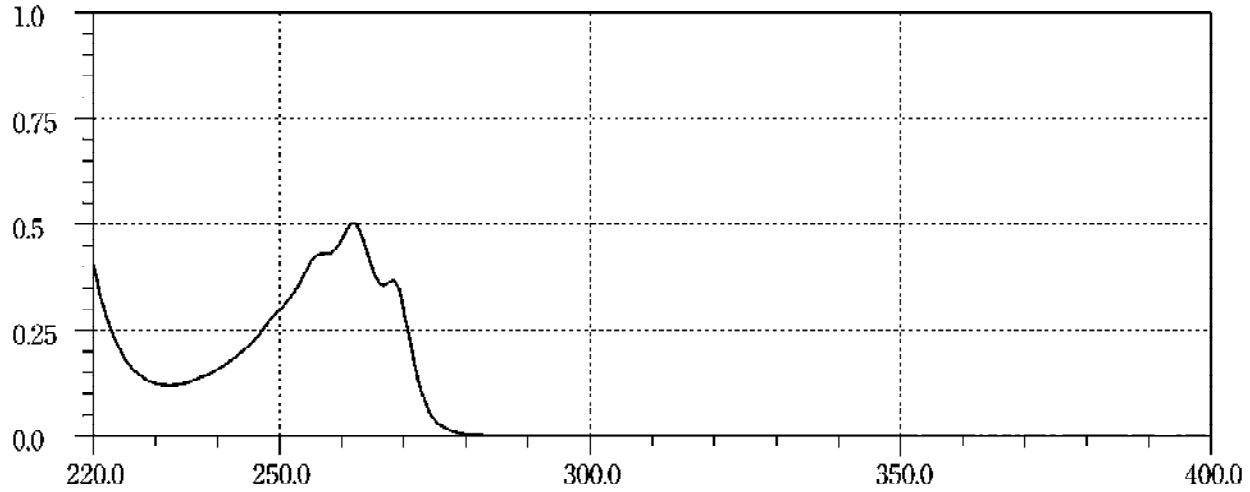
リシノプリル水和物



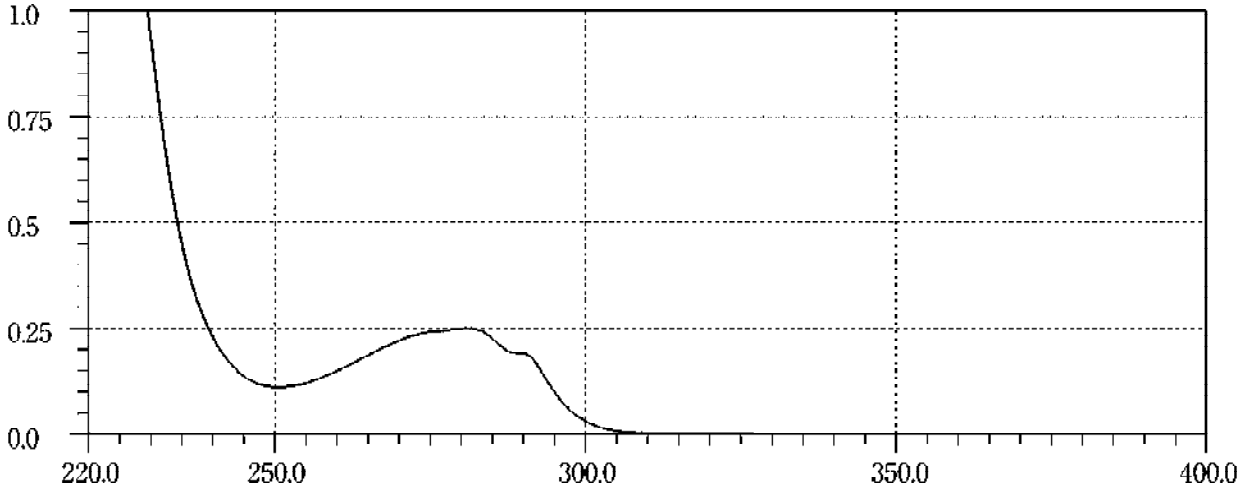
リスペリドン



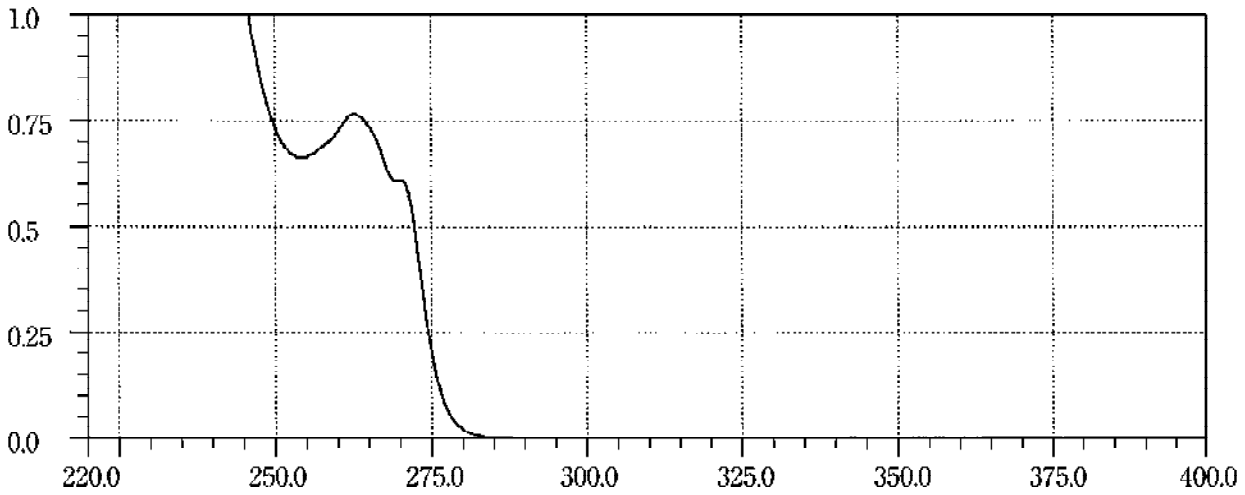
リセドロン酸ナトリウム水和物



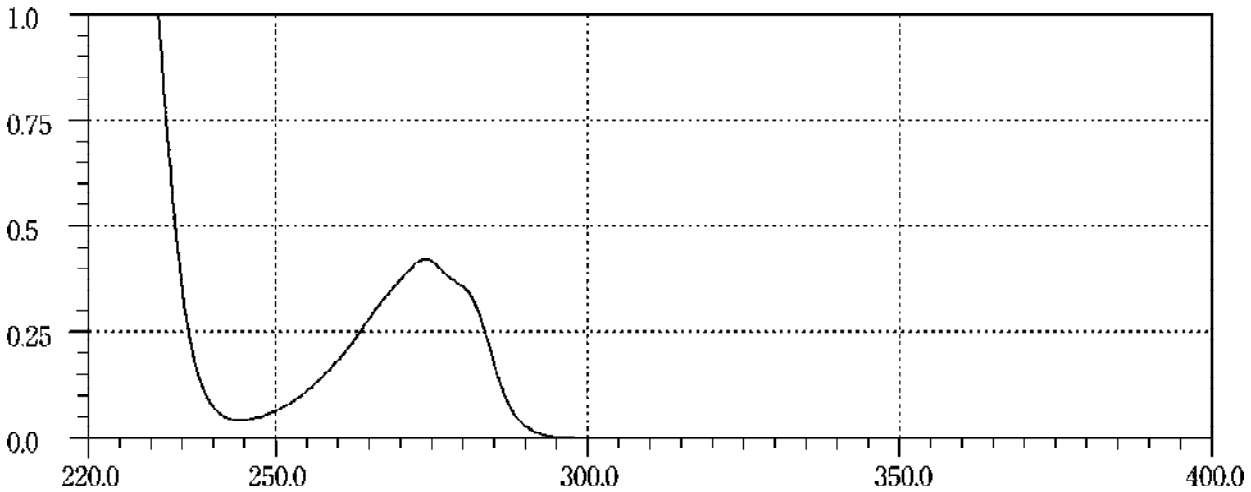
リゾチーム塩酸塩



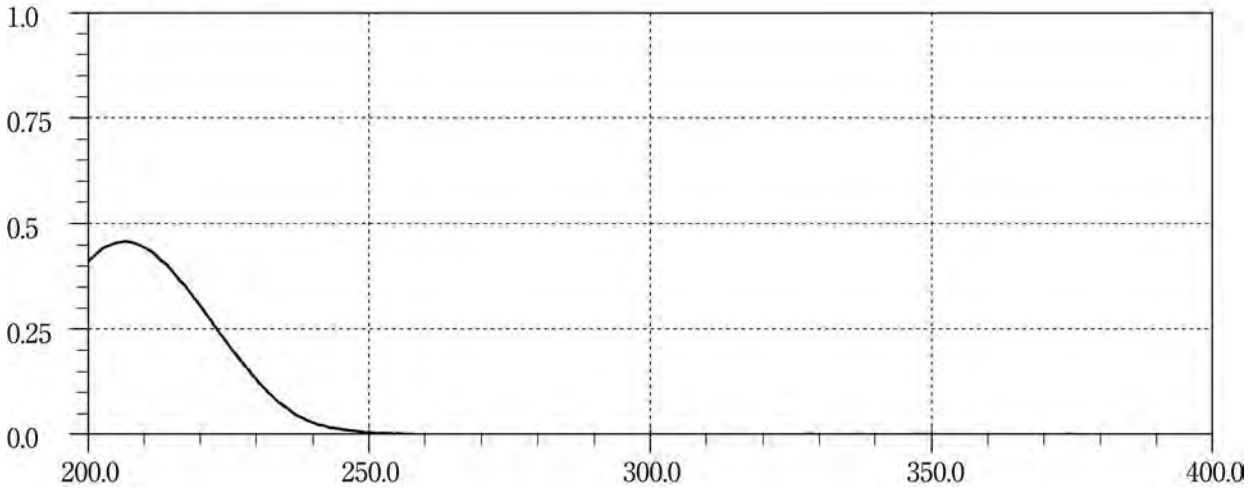
リドカイン



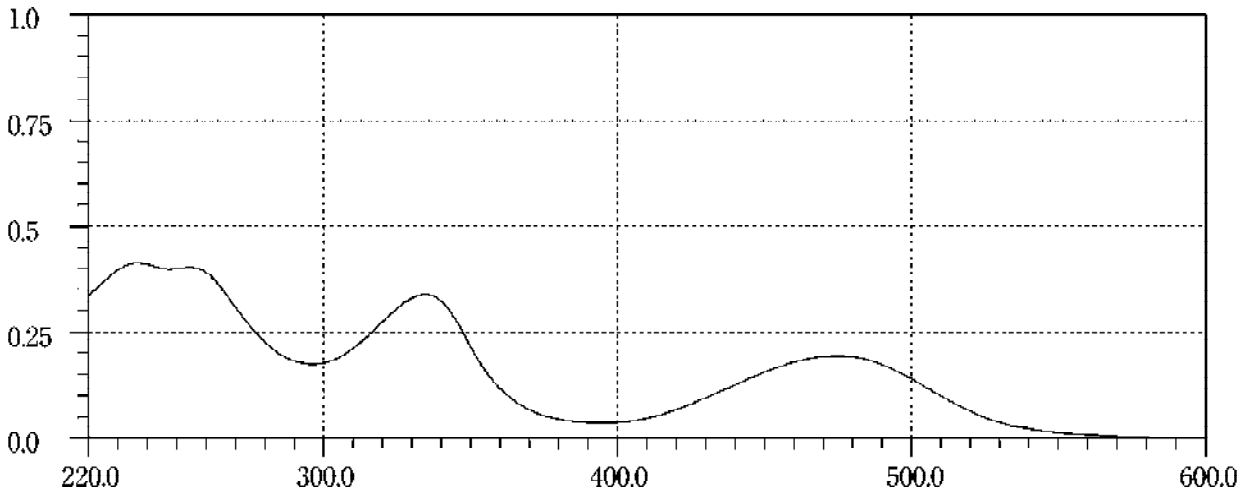
リトドリン塩酸塩



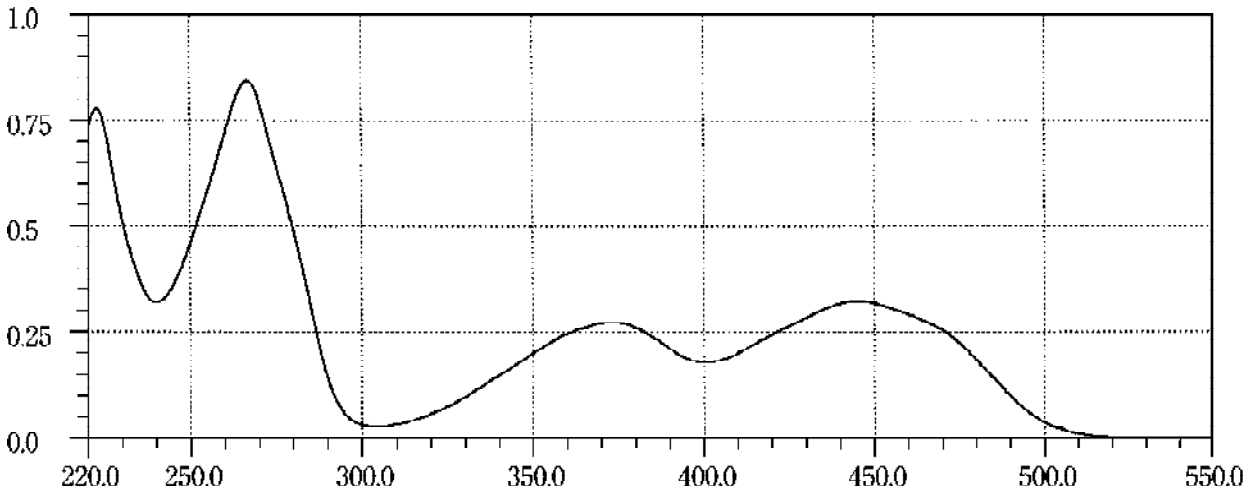
リバビリン



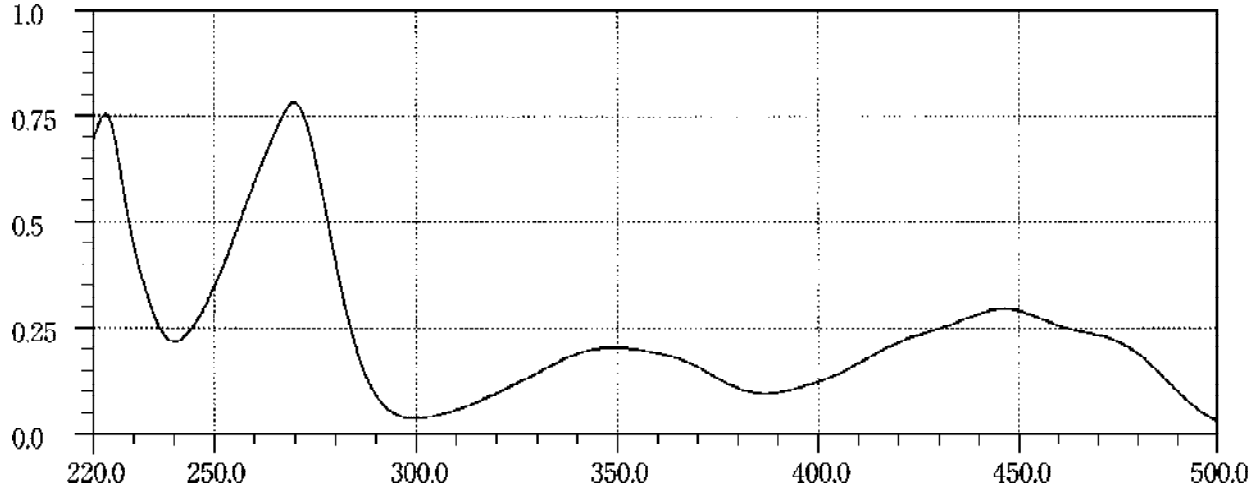
リファンピシン



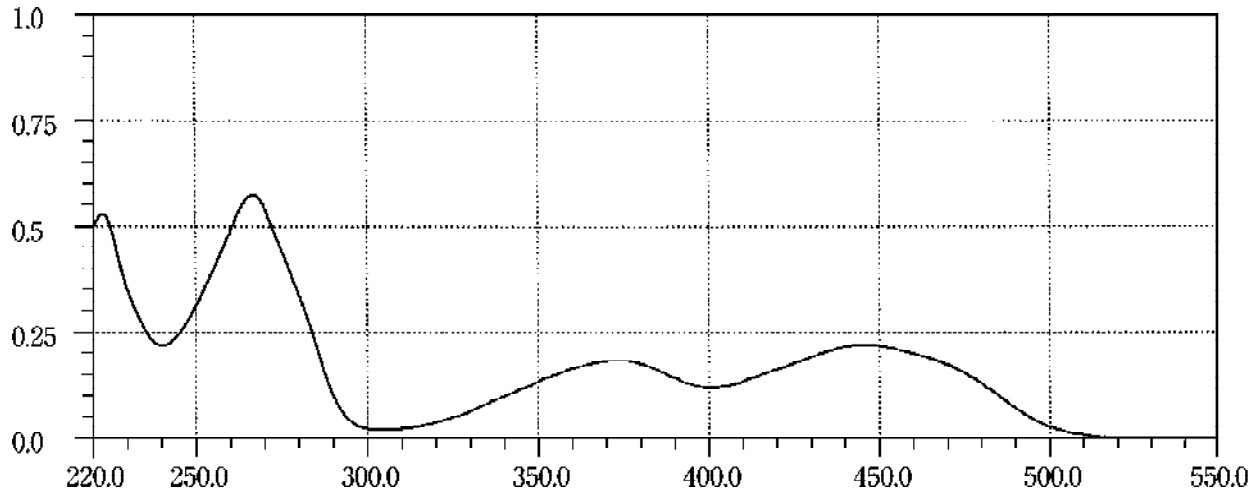
リボフラビン



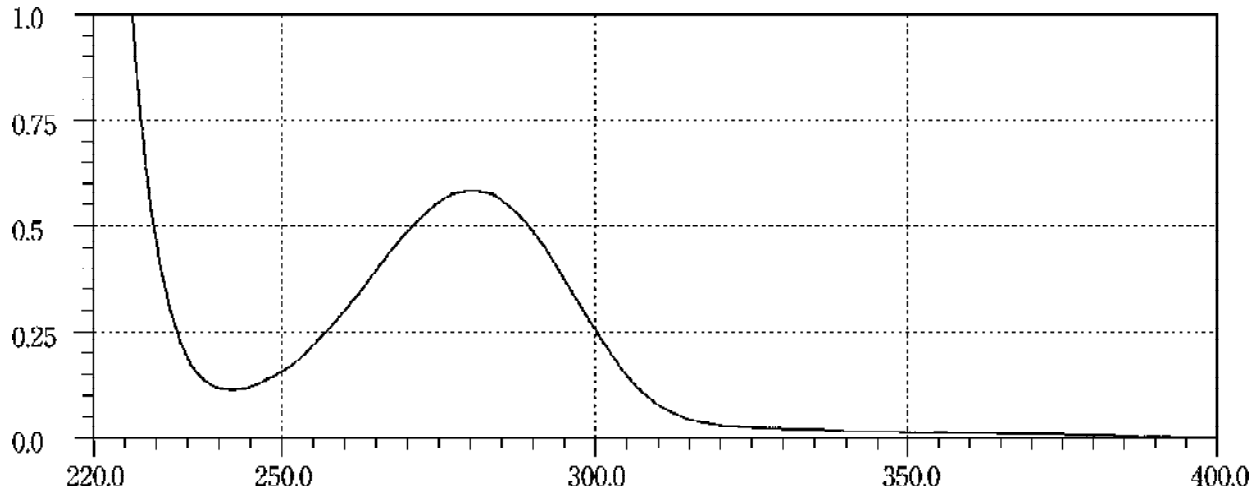
リボフラビン酪酸エステル



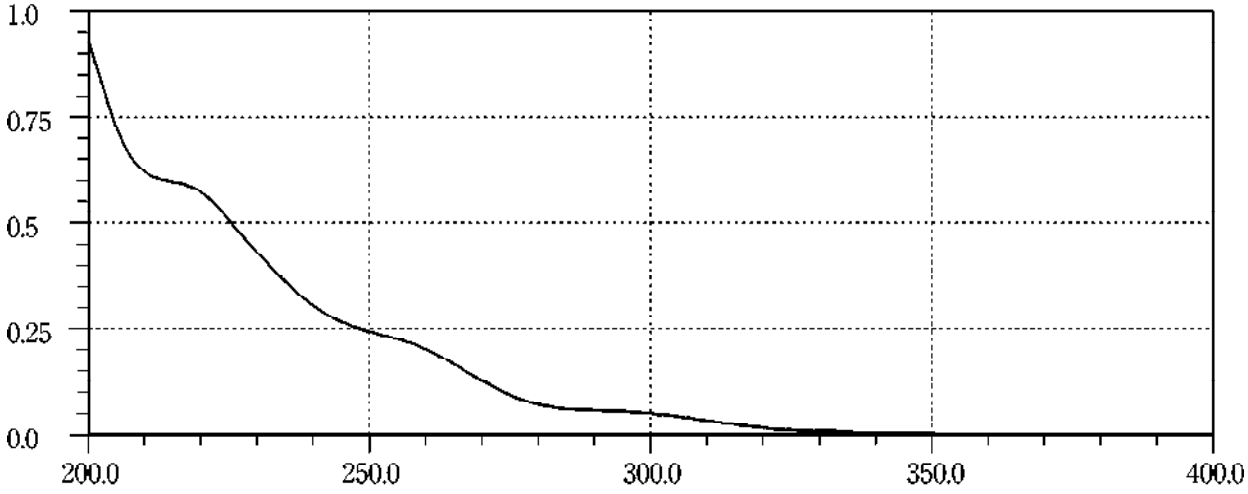
リボフラビンリン酸エステルナトリウム



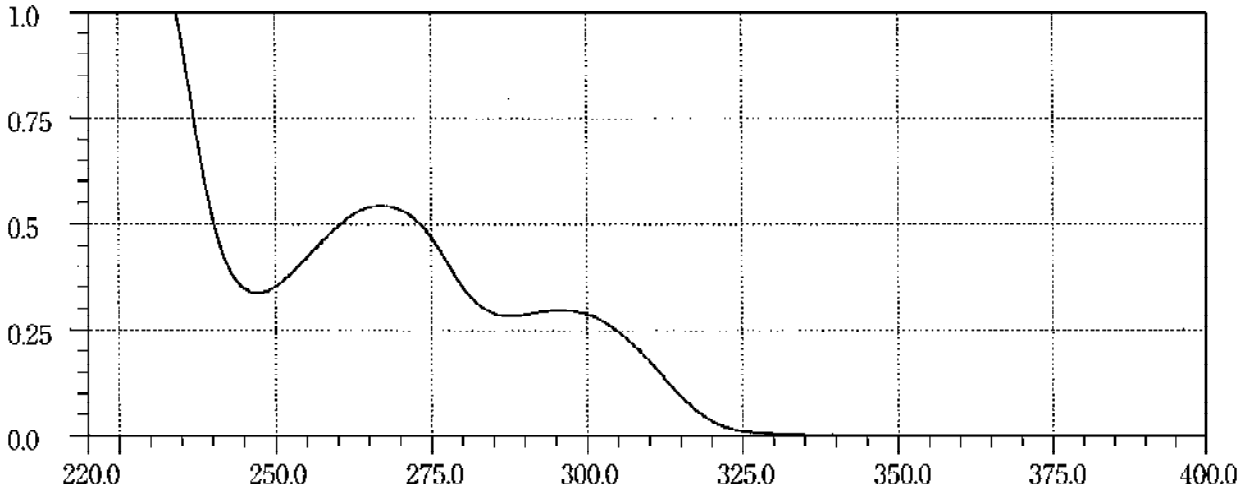
リマプロスト　アルファデクス



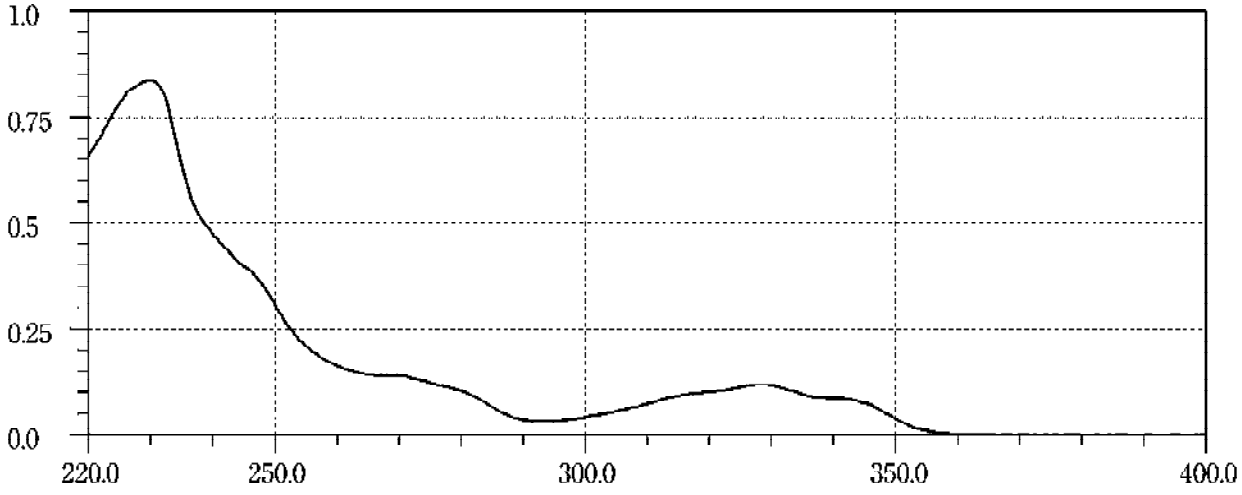
リルマザホン塩酸塩水和物



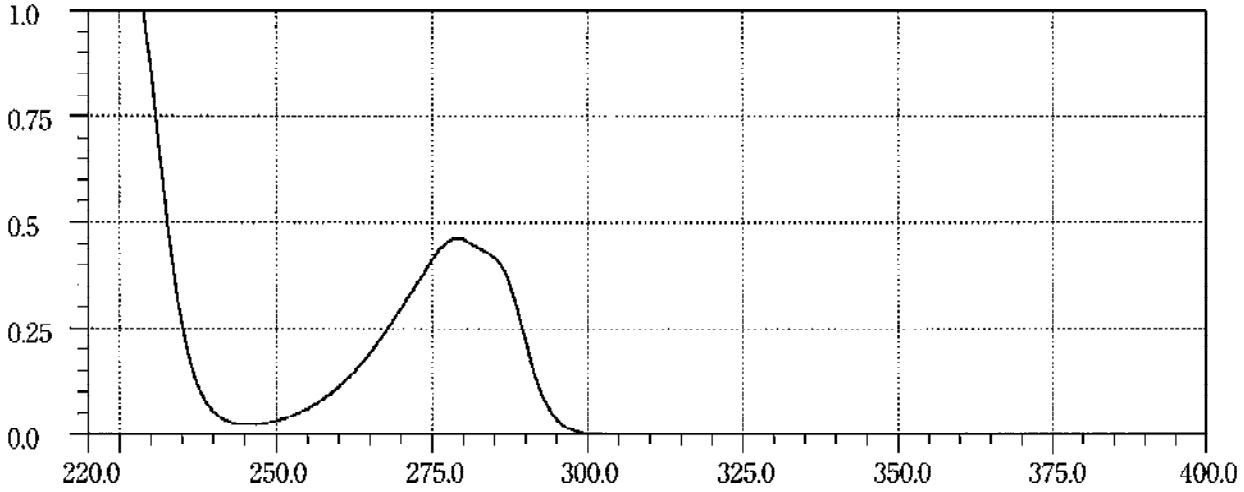
レセルピン



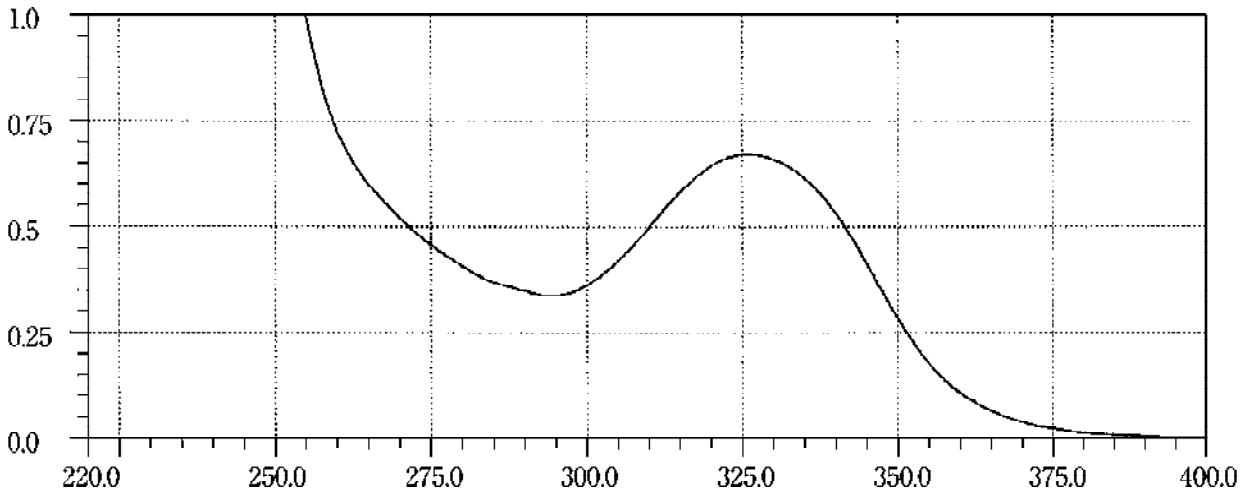
レバミピド



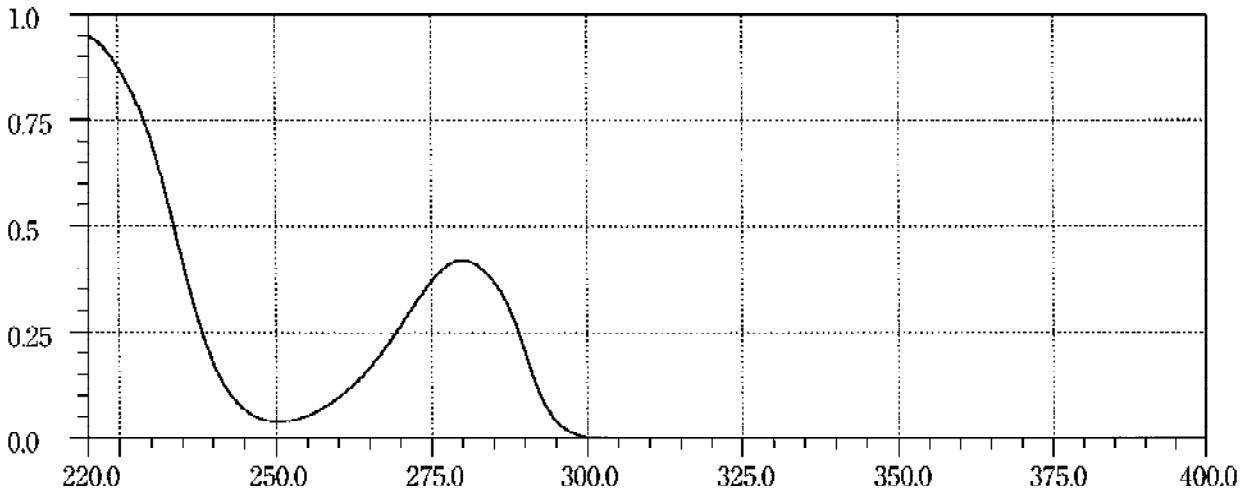
レバロルファン酒石酸塩



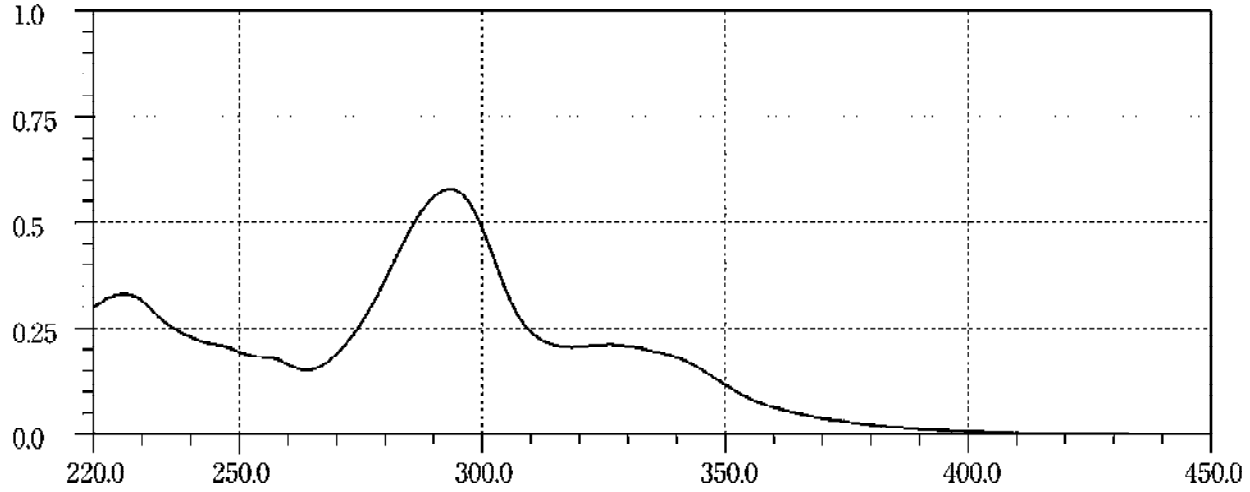
レボチロキシンナトリウム水和物



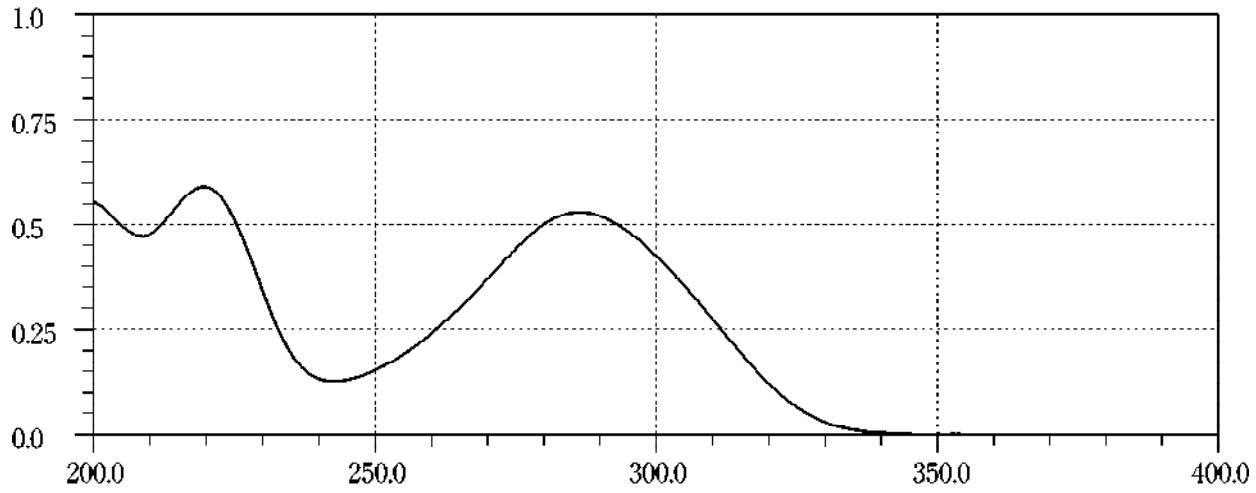
レボドパ



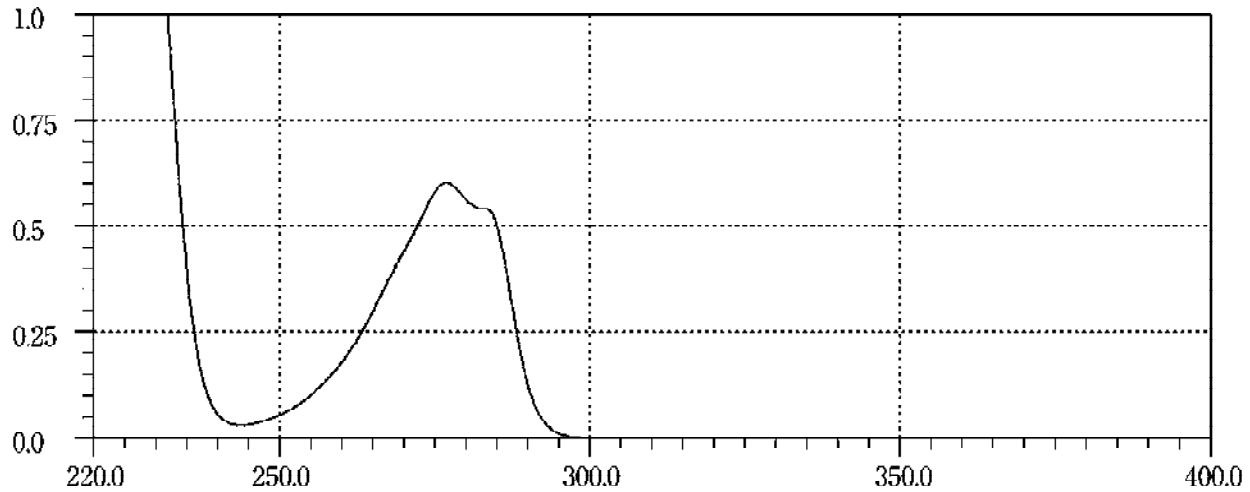
レボフロキサシン水和物



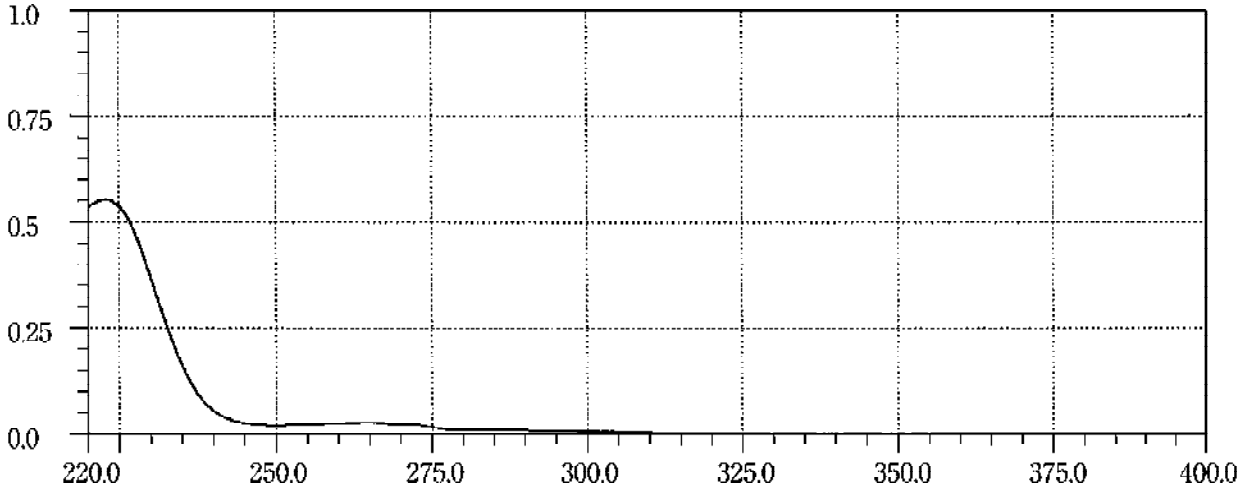
レボホリナートカルシウム水和物



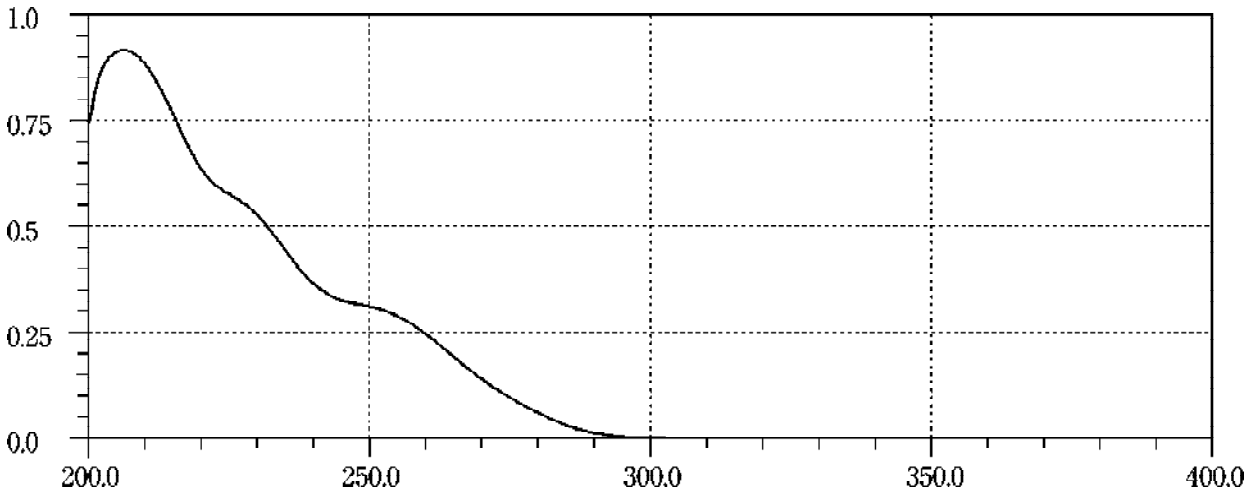
ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩



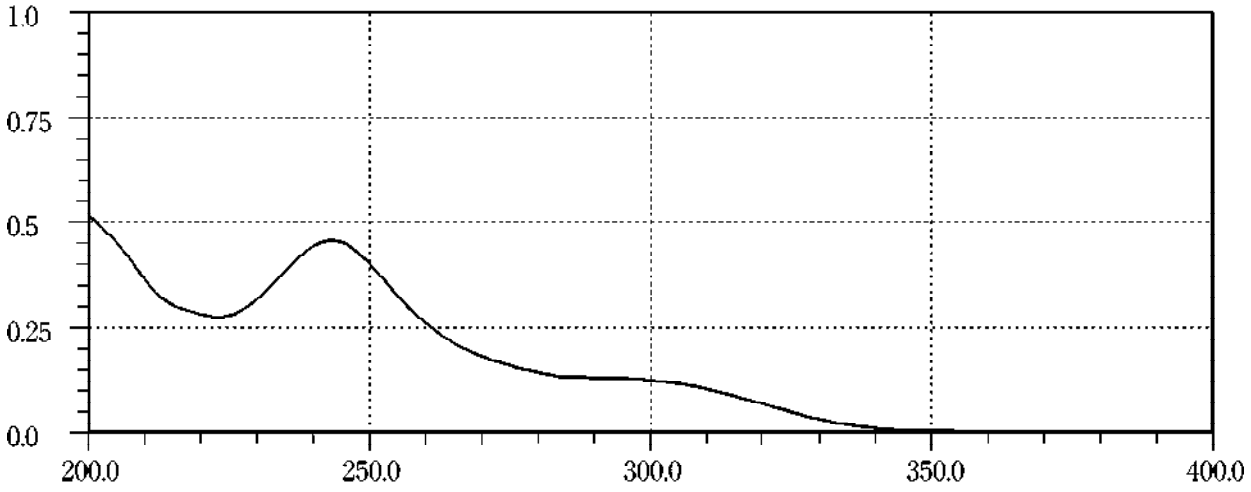
ロキソプロフェンナトリウム水和物



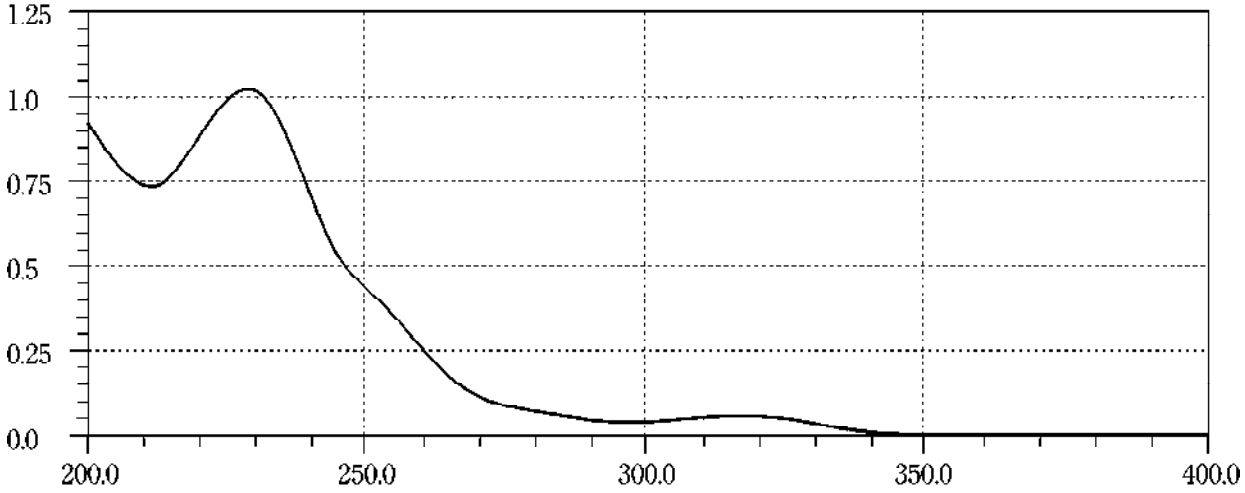
ロサルタンカリウム



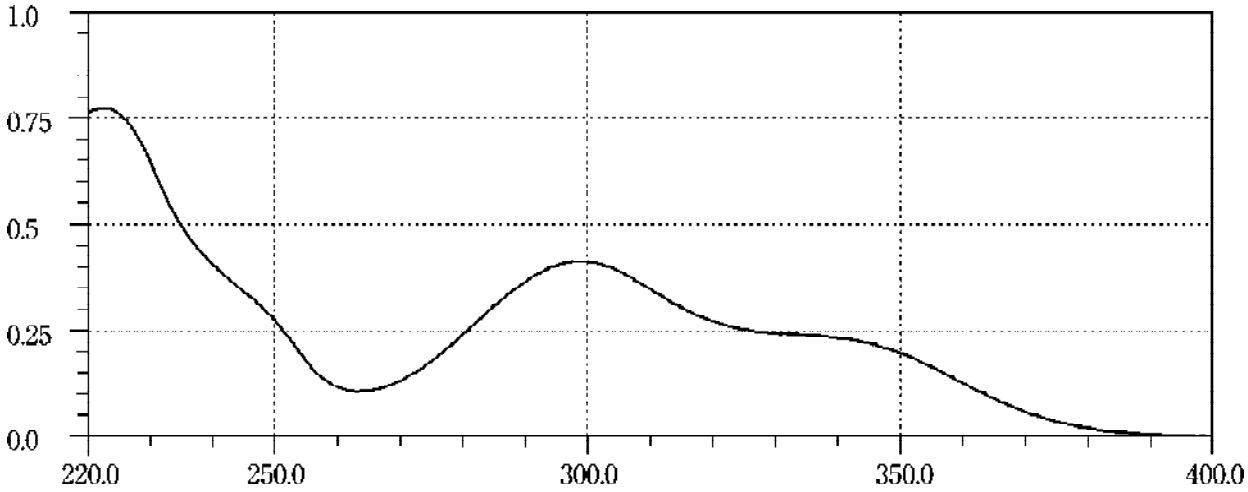
ロスバスタチンカルシウム



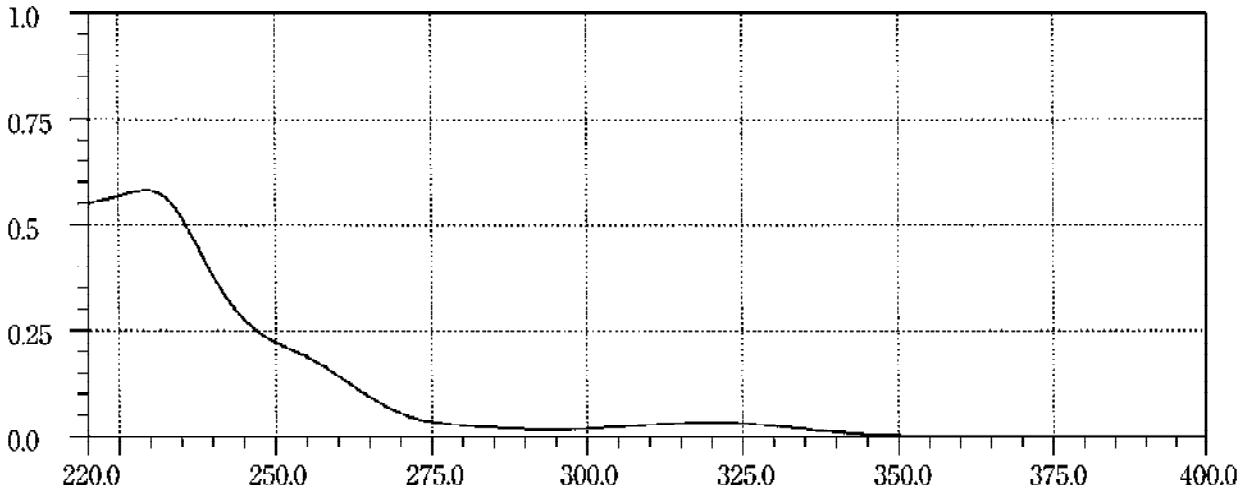
ロフラゼプ酸エチル

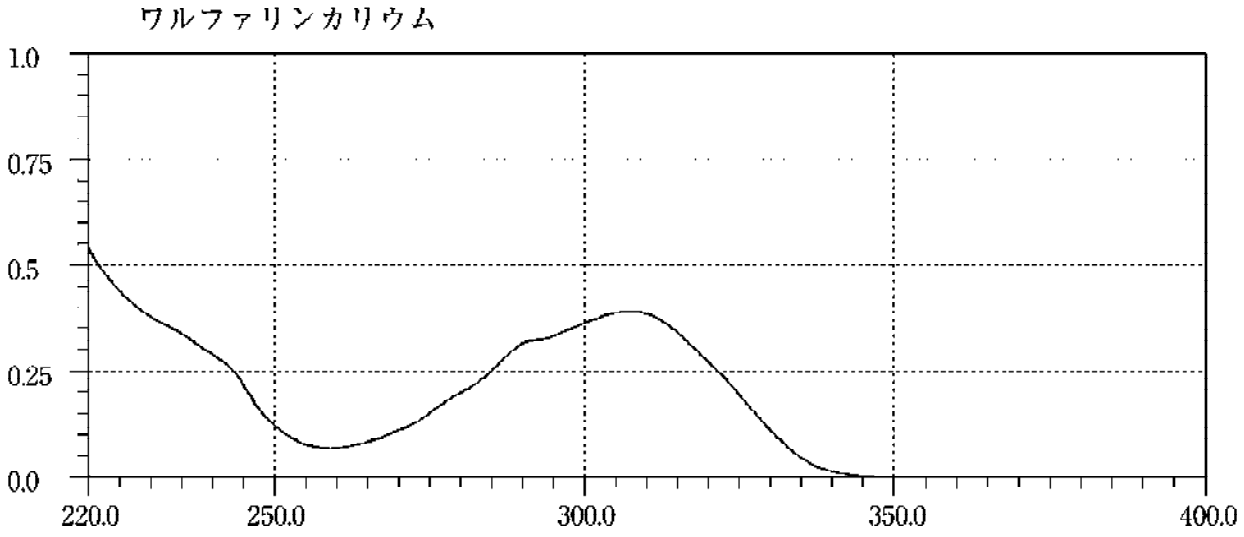


ロベンザリットナトリウム



ロラゼパム




ワルファリンカリウム
1.0
0.75
0.5
0.25
0.0
220.0
250.0
300.0
350.0
400.0

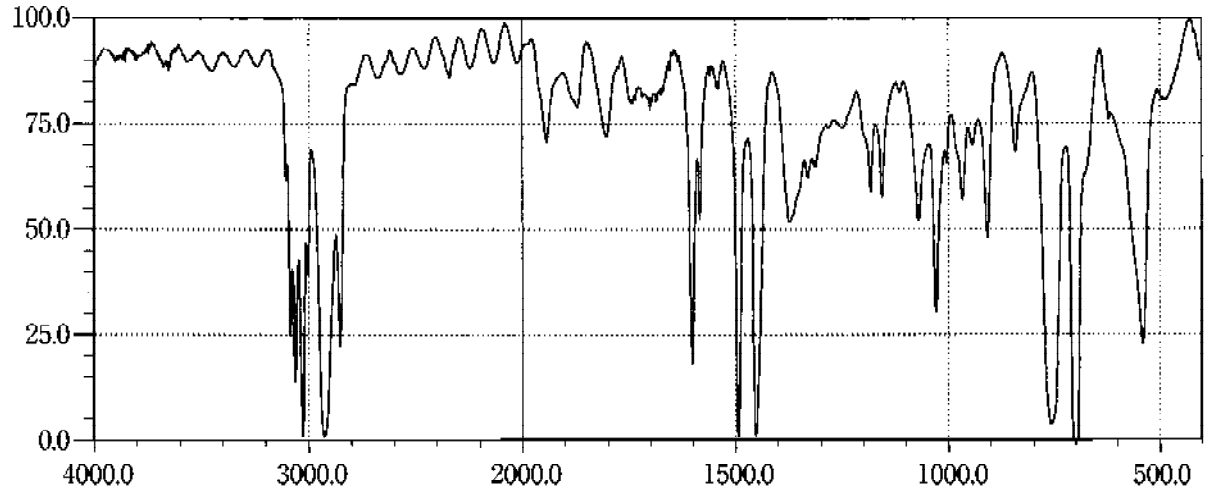
参照赤外吸収スペクトル

参照赤外吸収スペクトル

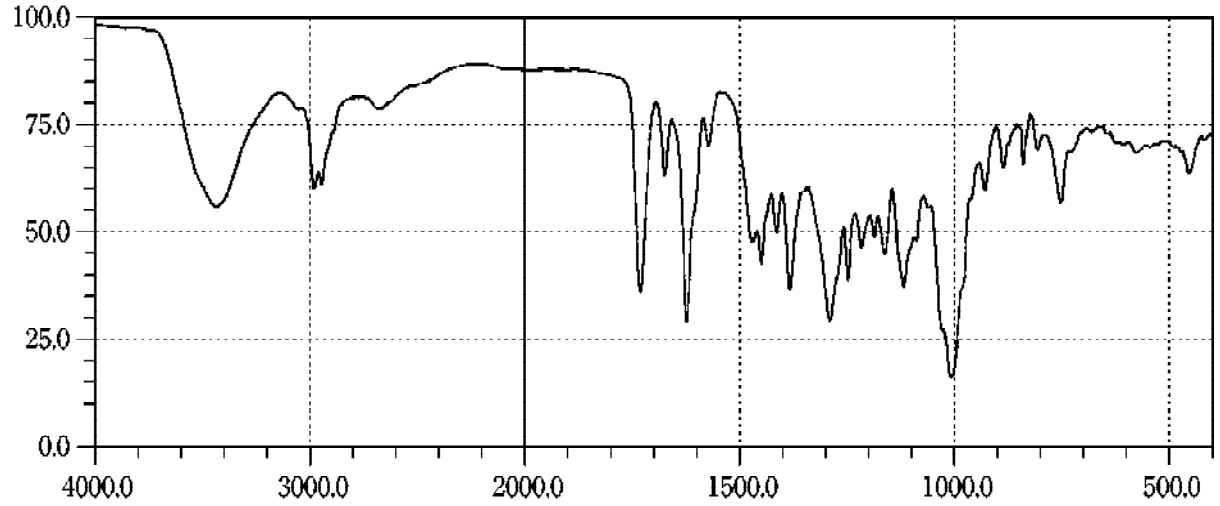
ここに掲げる参照スペクトルは，フーリエ変換赤外分光光度計を用い，医薬品各条に規定する方法により測定を行ったものである．

横軸に波数（cm^{-1}），縦軸に透過率（%）をとり図示する．なお，参考に試料と同様の条件で測定したポリスチレン膜のスペクトルを示す．

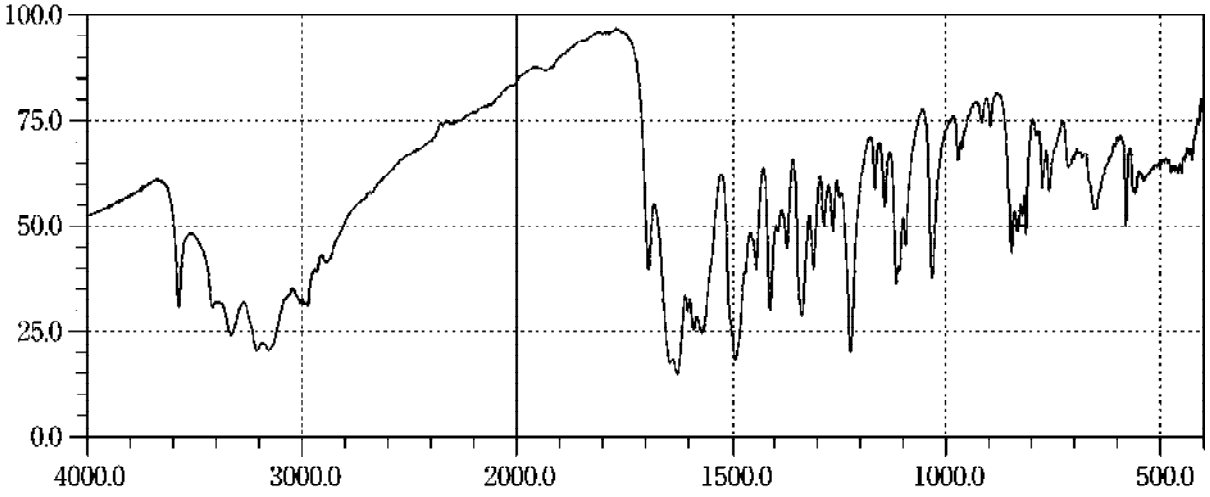
ポリスチレン



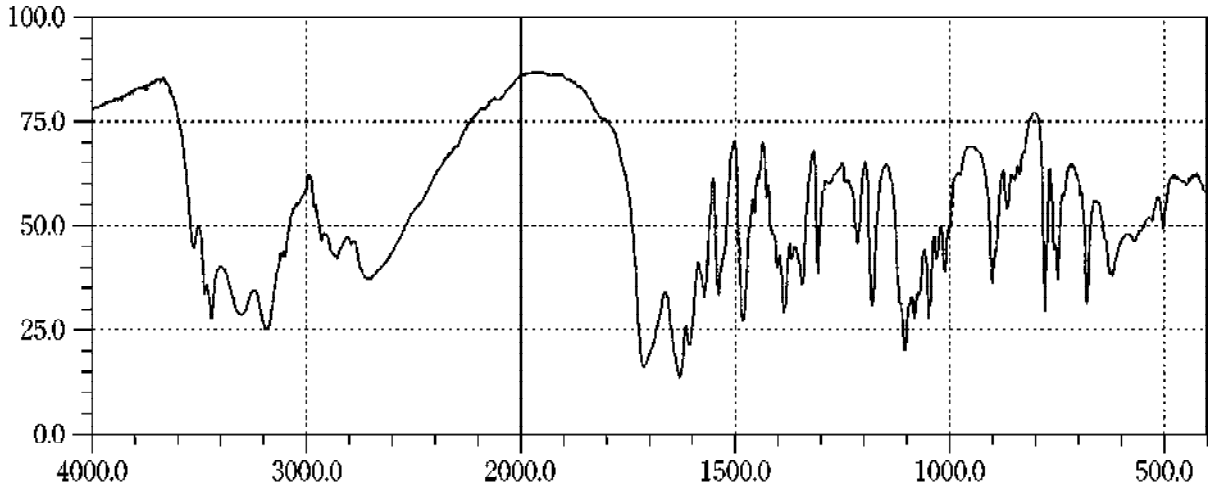
アクラルビシン塩酸塩



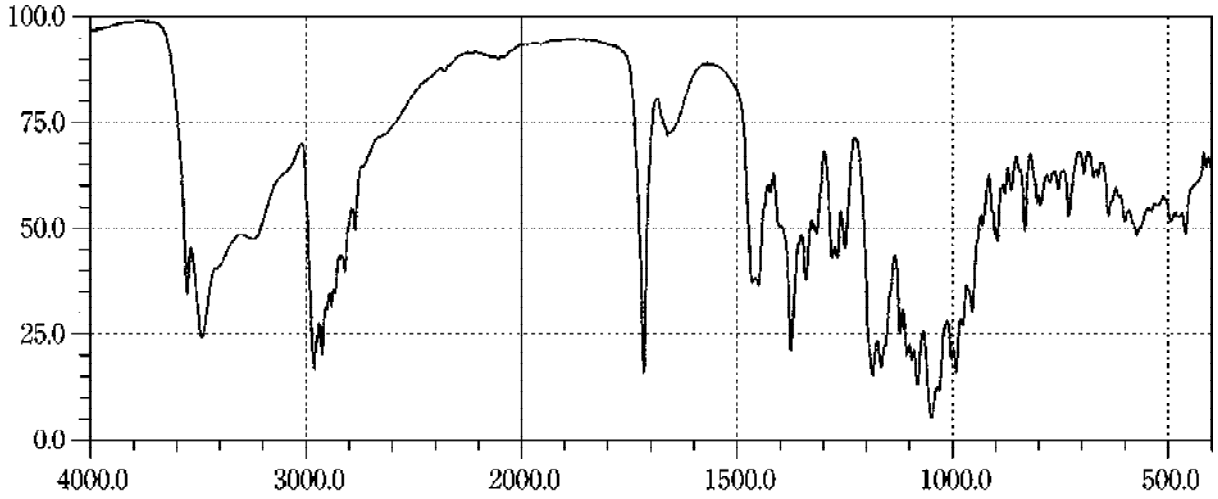
アクリノール水和物



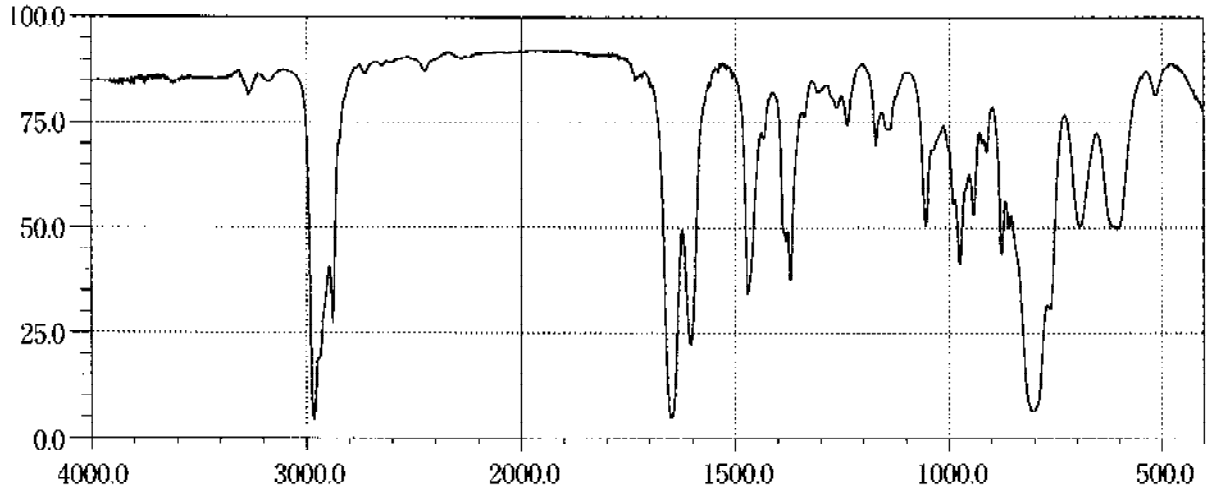
アシクロビル



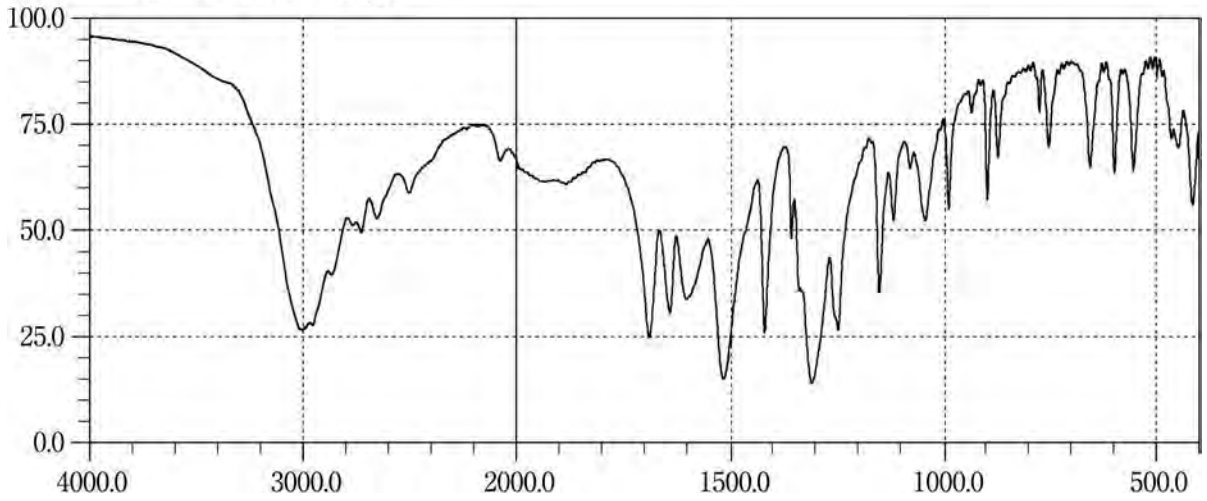
アジスロマイシン水和物



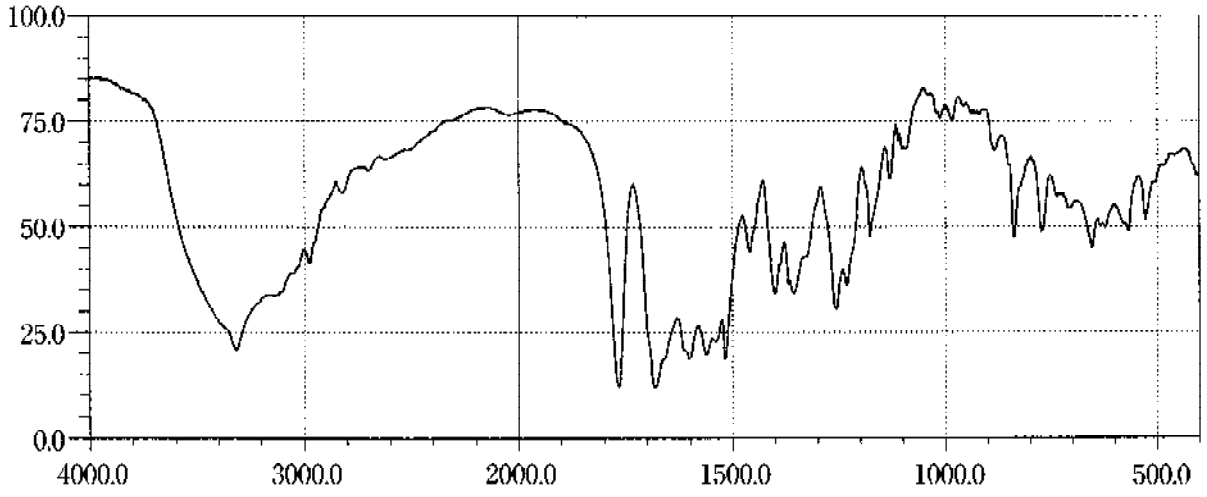
亜硝酸アミル



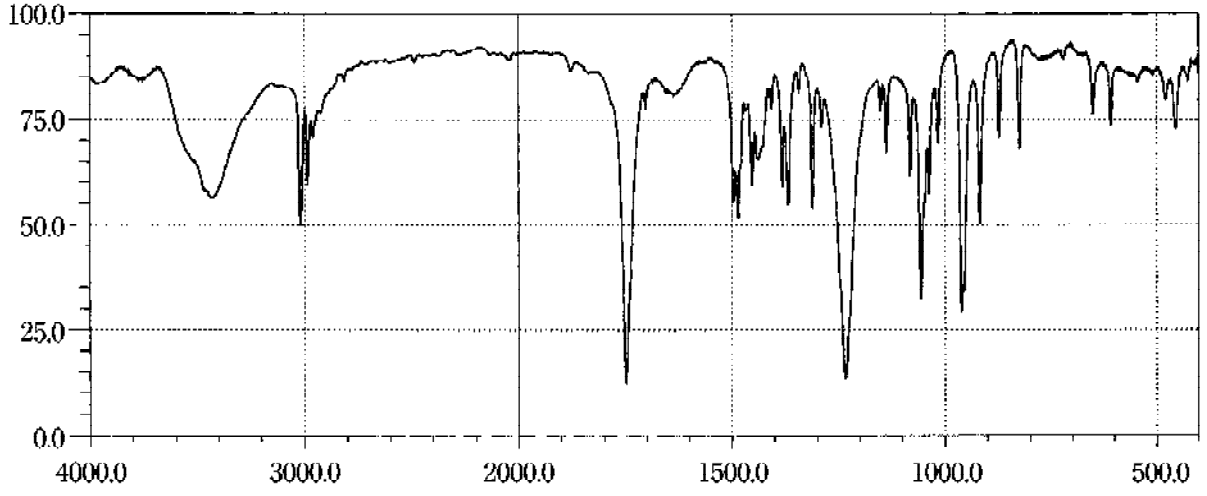
L－アスパラギン酸



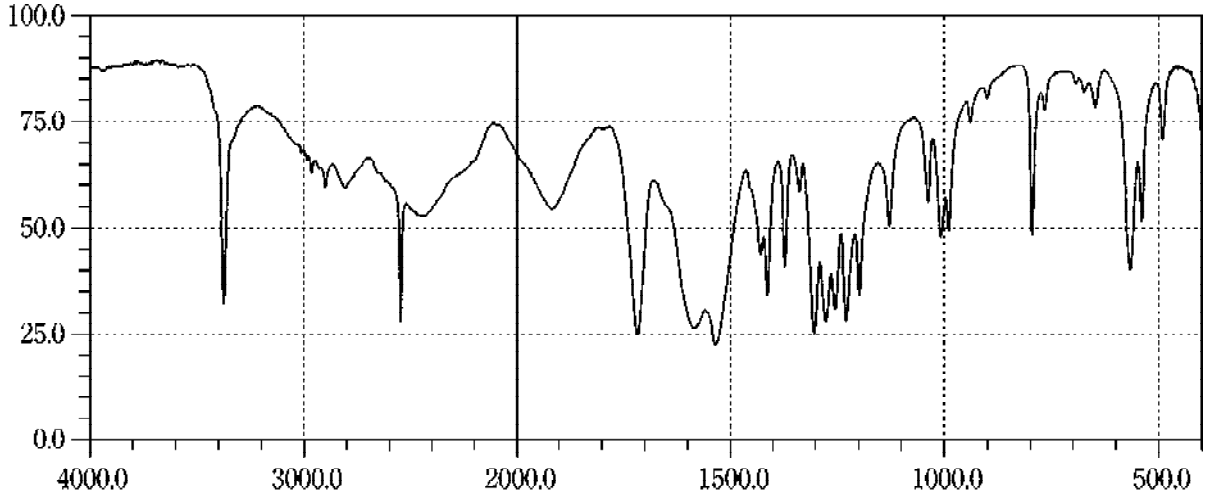
アスポキシシリン水和物



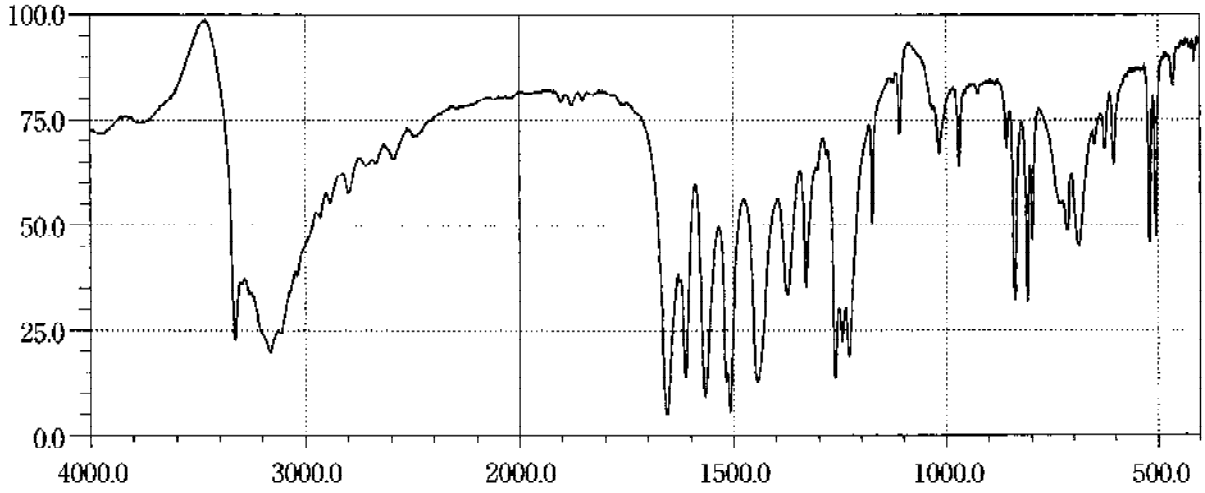
注射用アセチルコリン塩化物



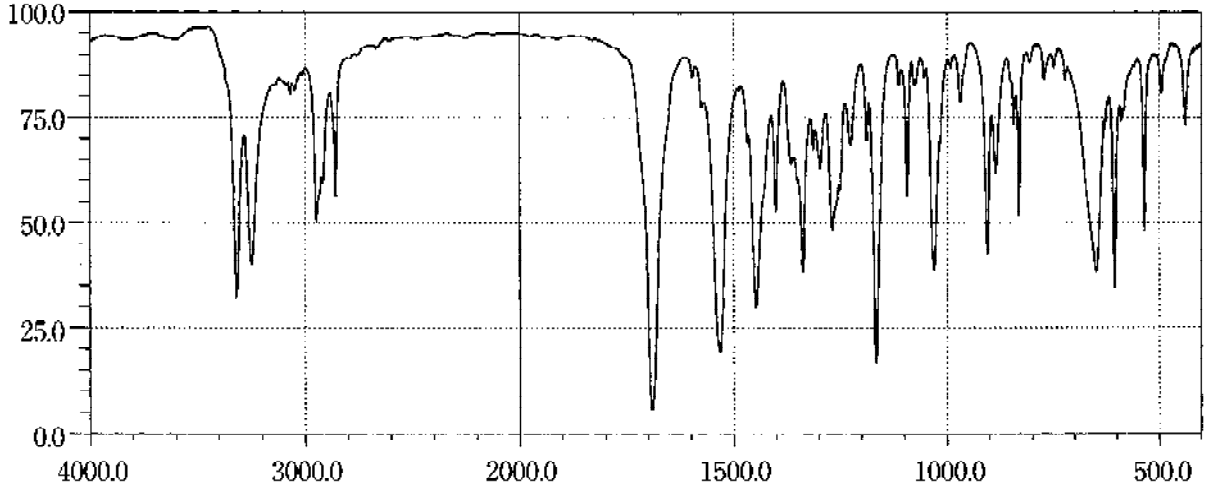
アセチルシステイン



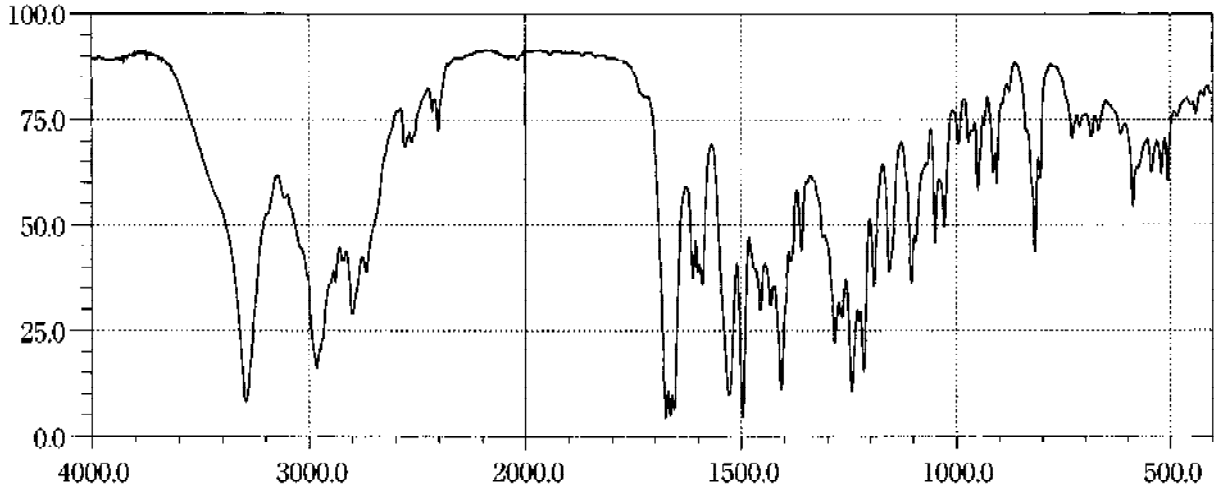
アセトアミノフェン



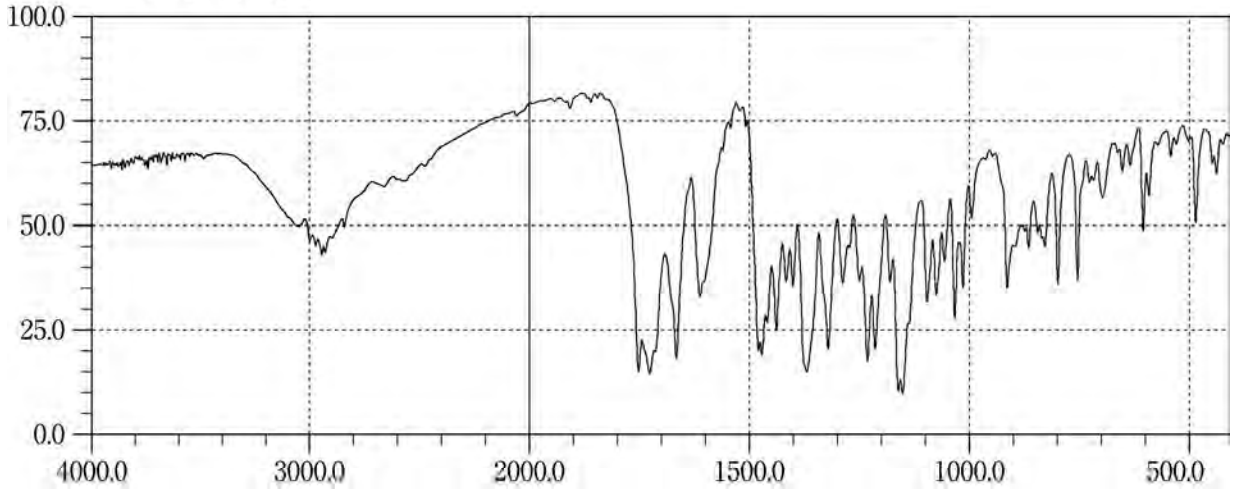
アセトヘキサミド



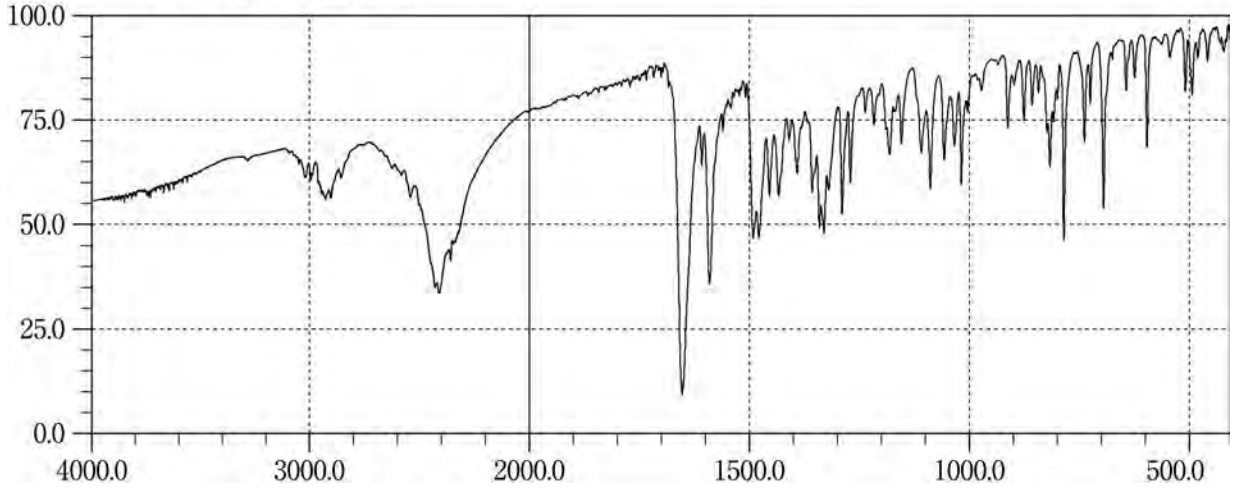
アセブトロール塩酸塩



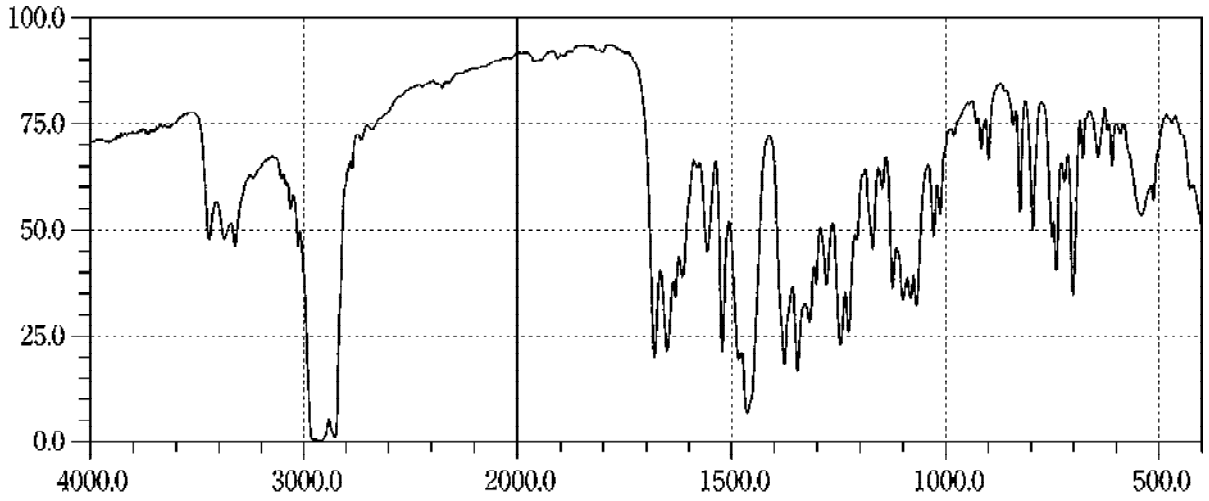
アセメタシン



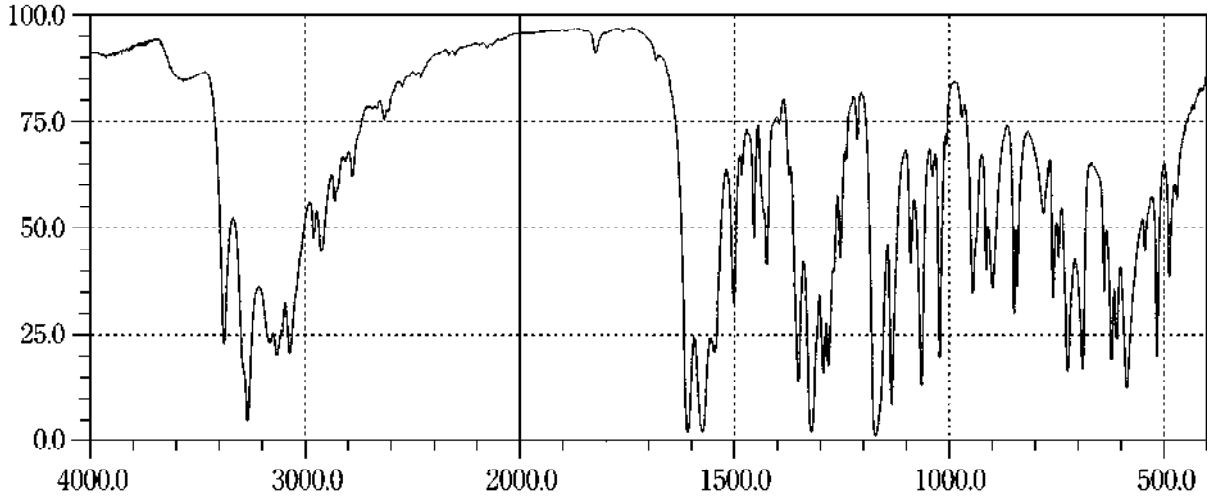
アゼラスチン塩酸塩



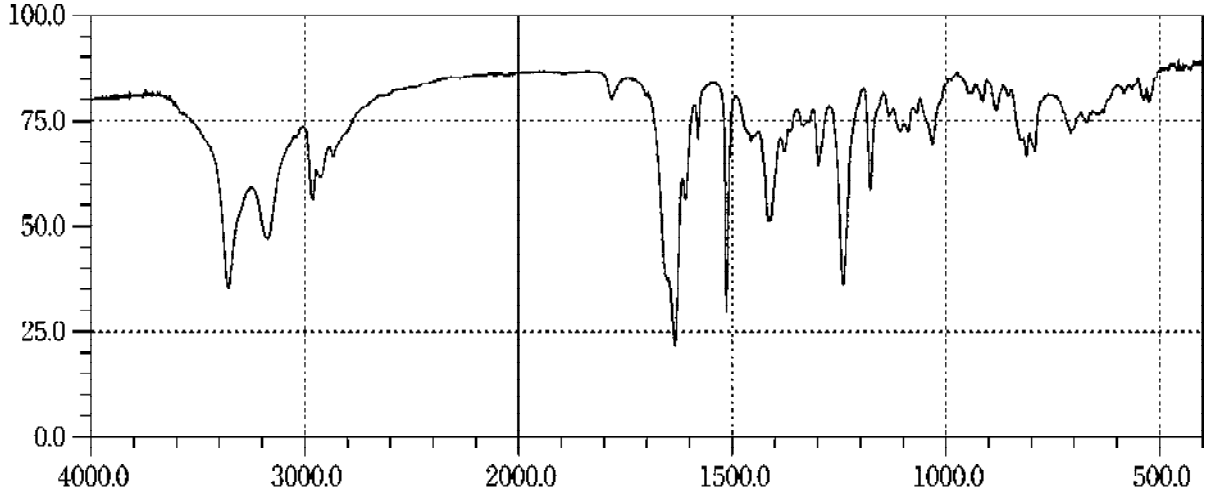
アゼルニジピン



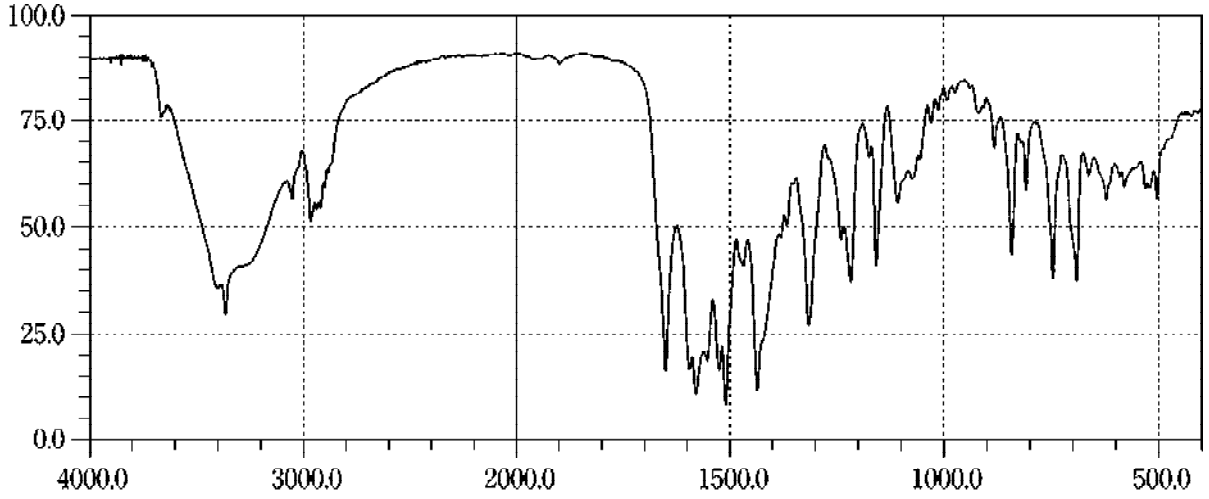
アゾセミド



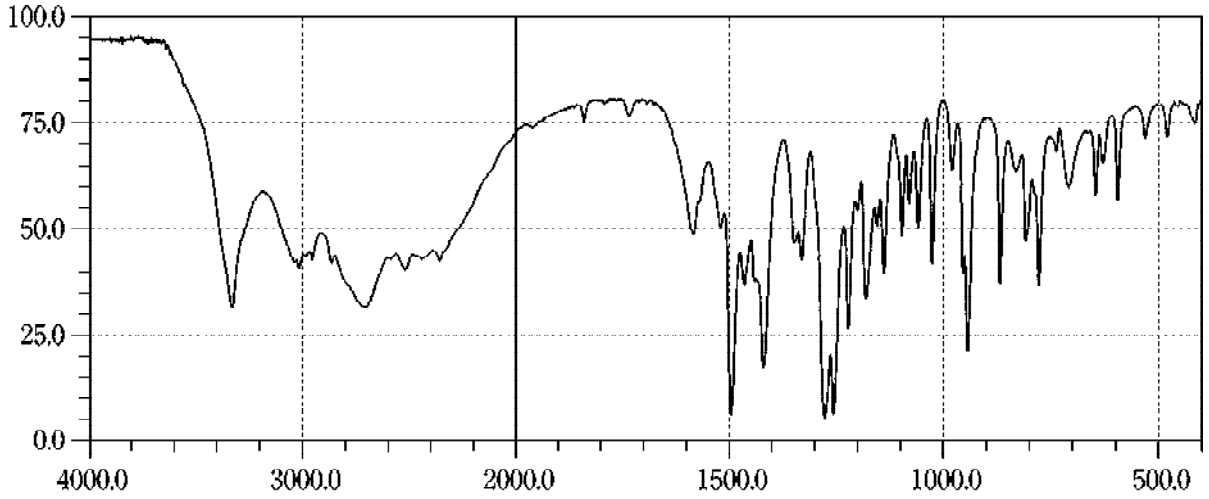
アテノロール



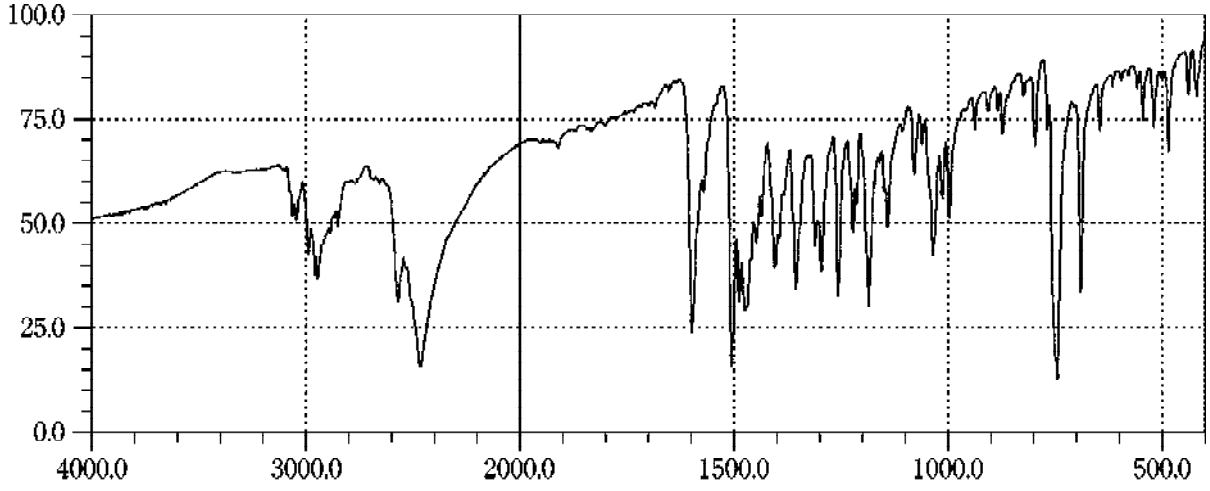
アトルバスタチンカルシウム水和物



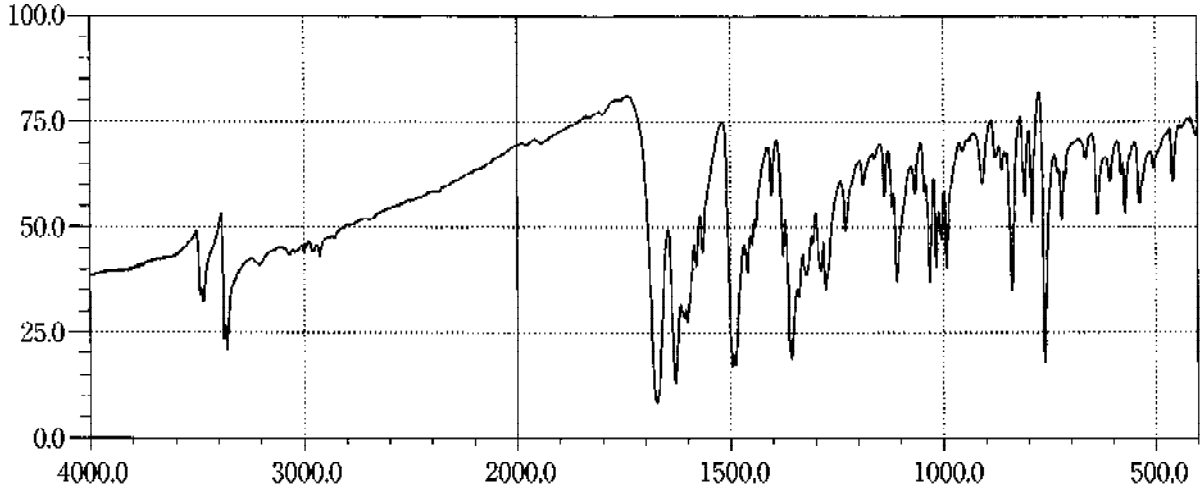
アドレナリン



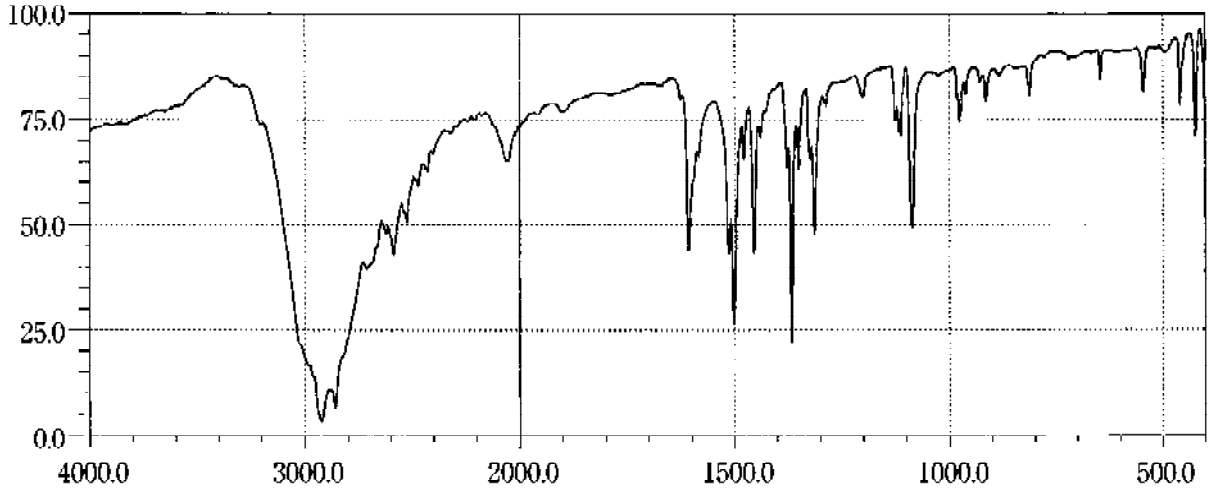
アプリンジン塩酸塩



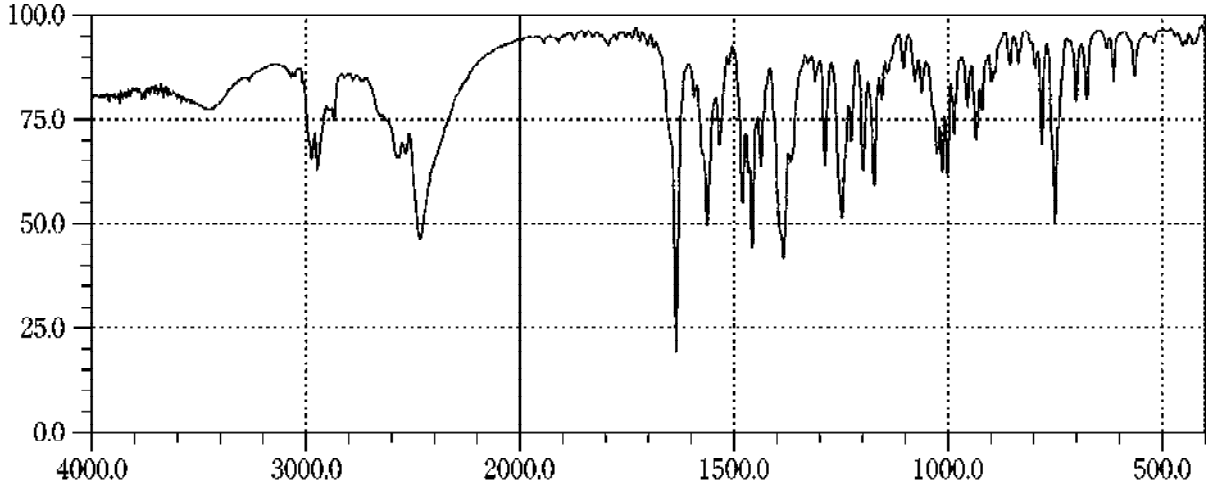
アフロクアロン



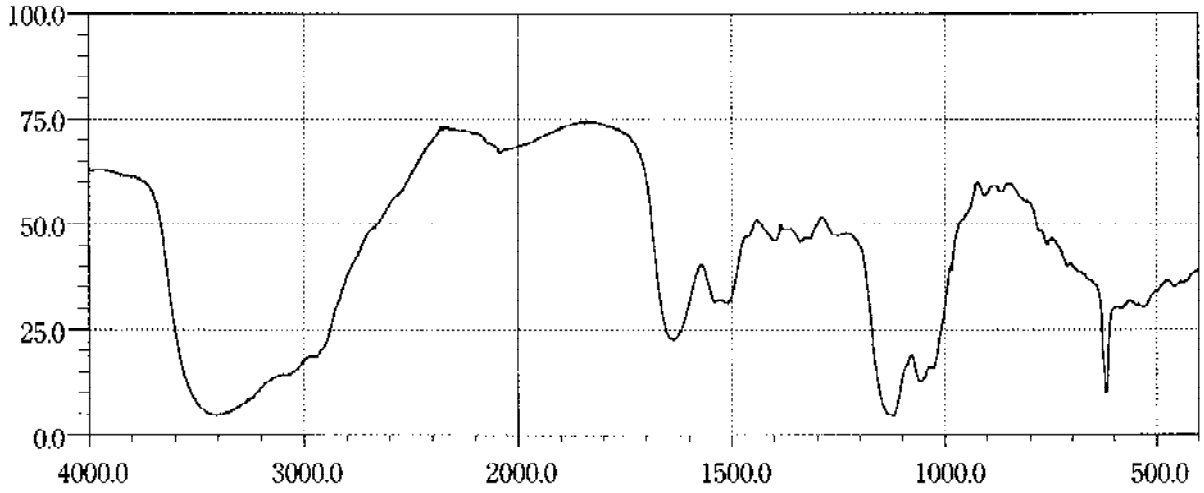
アマンタジン塩酸塩



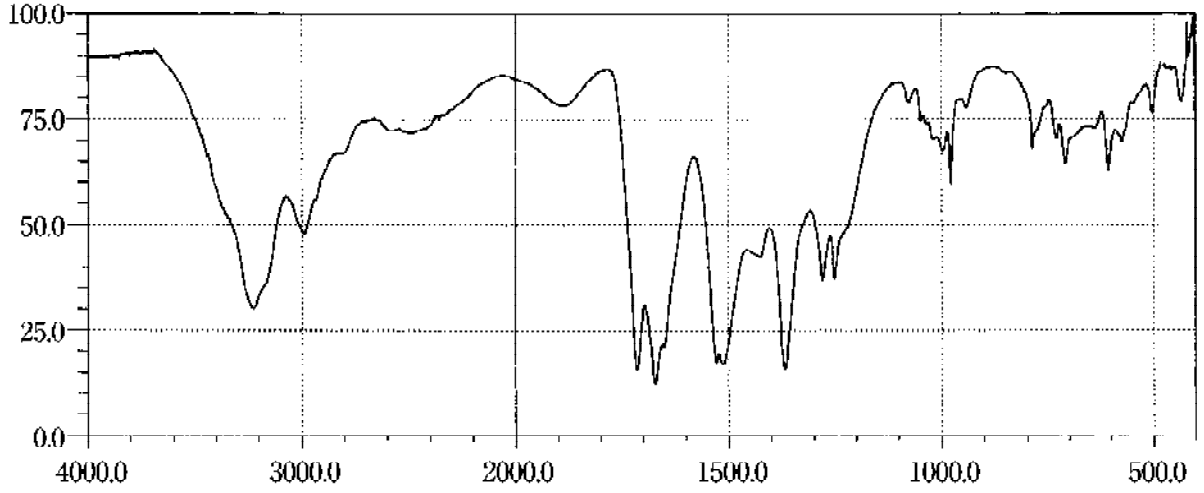
アミオダロン塩酸塩



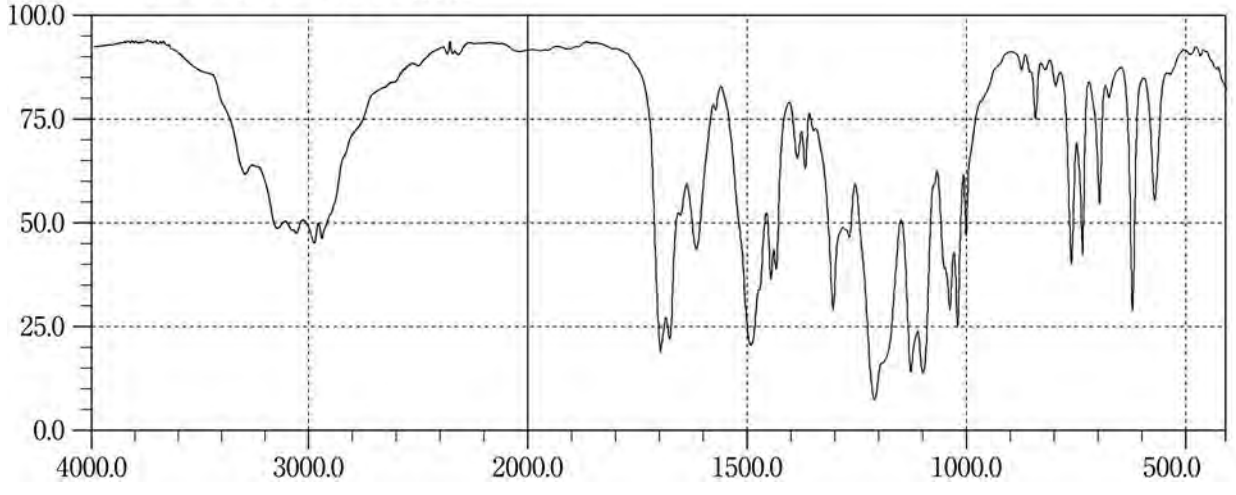
アミカシン硫酸塩



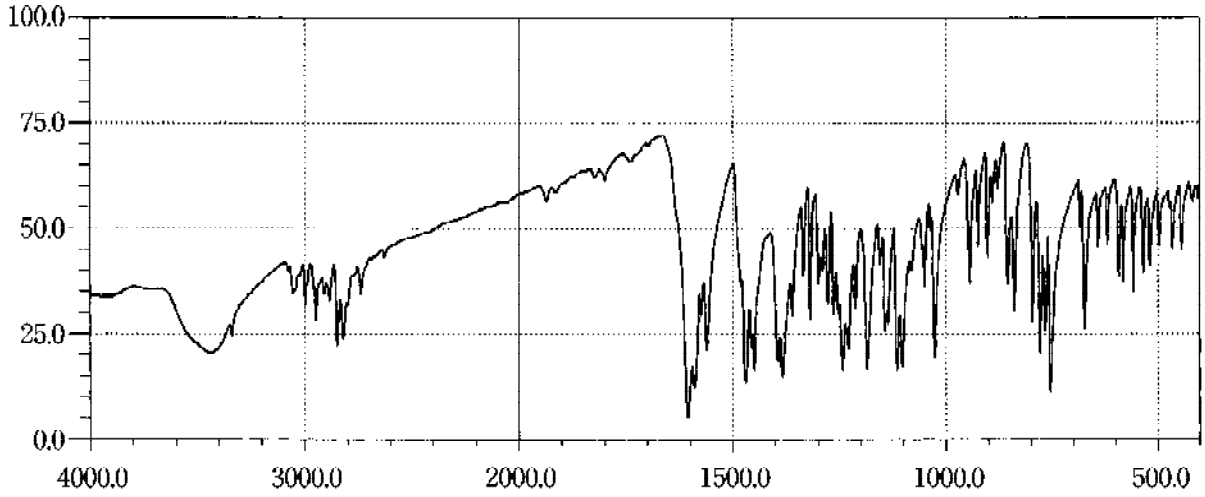
アミドトリゾ酸



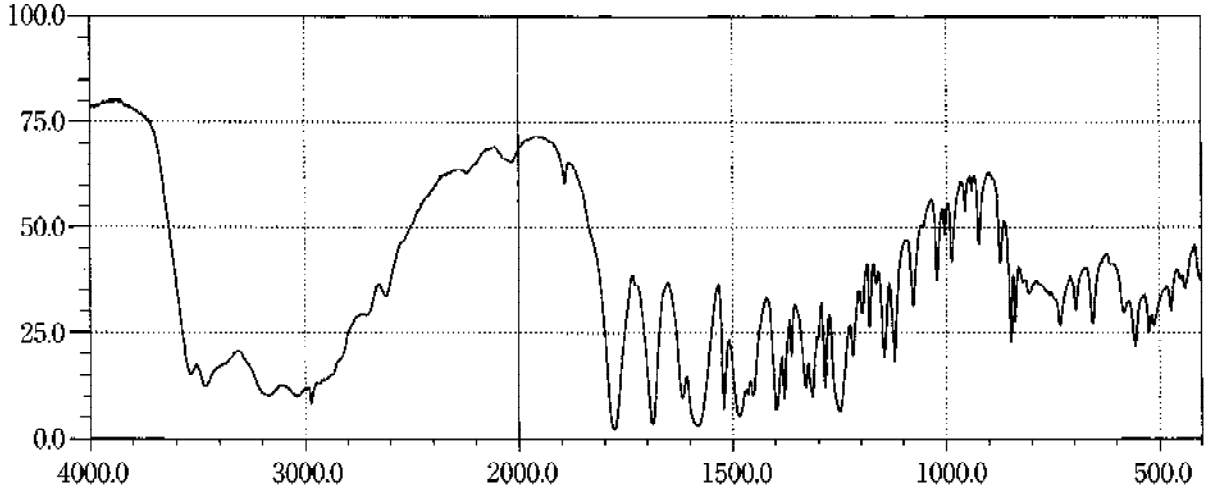
アムロジピンベシル酸塩



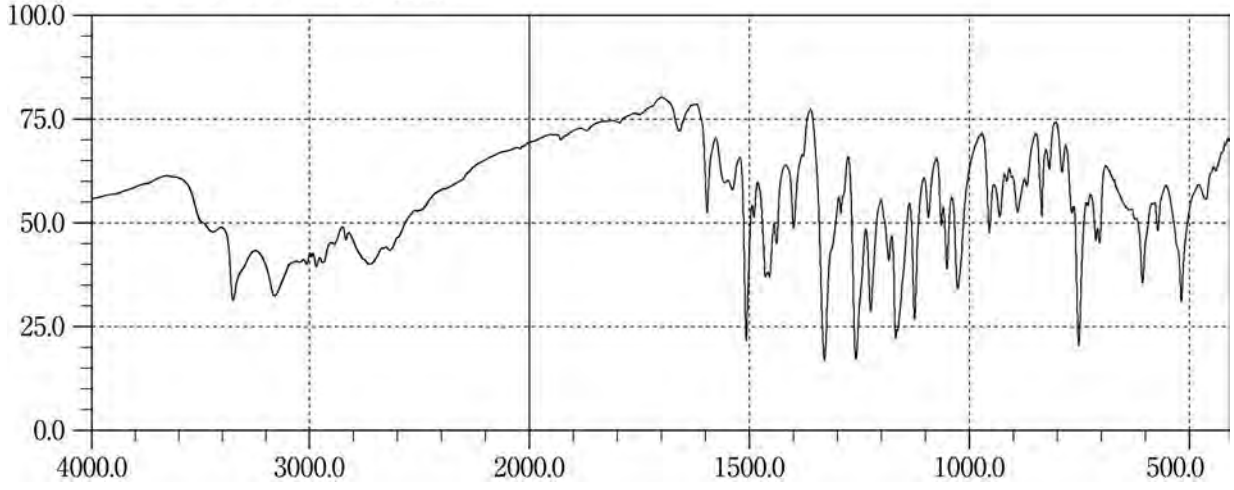
アモキサピン



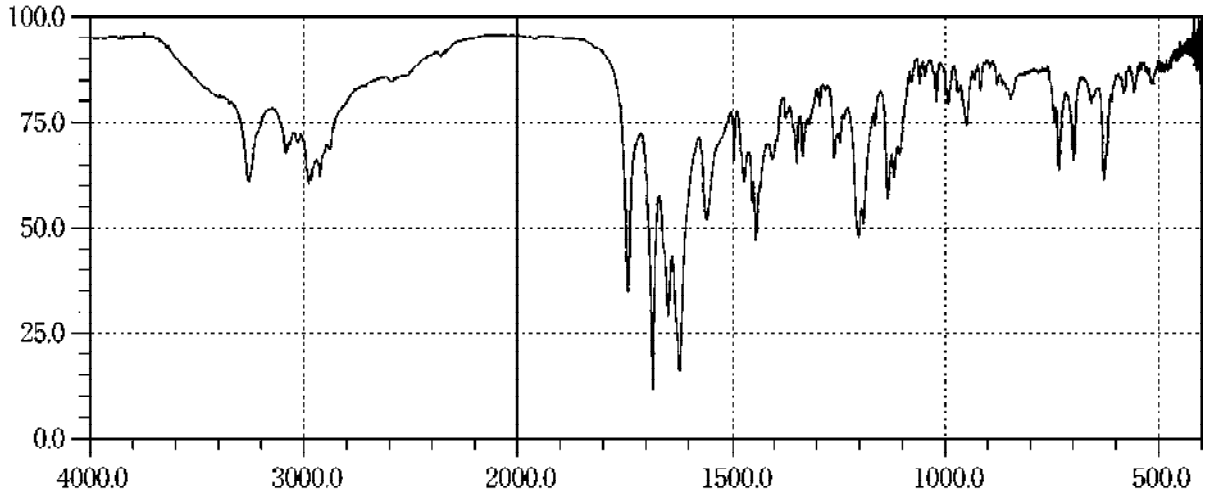
アモキシシリン水和物



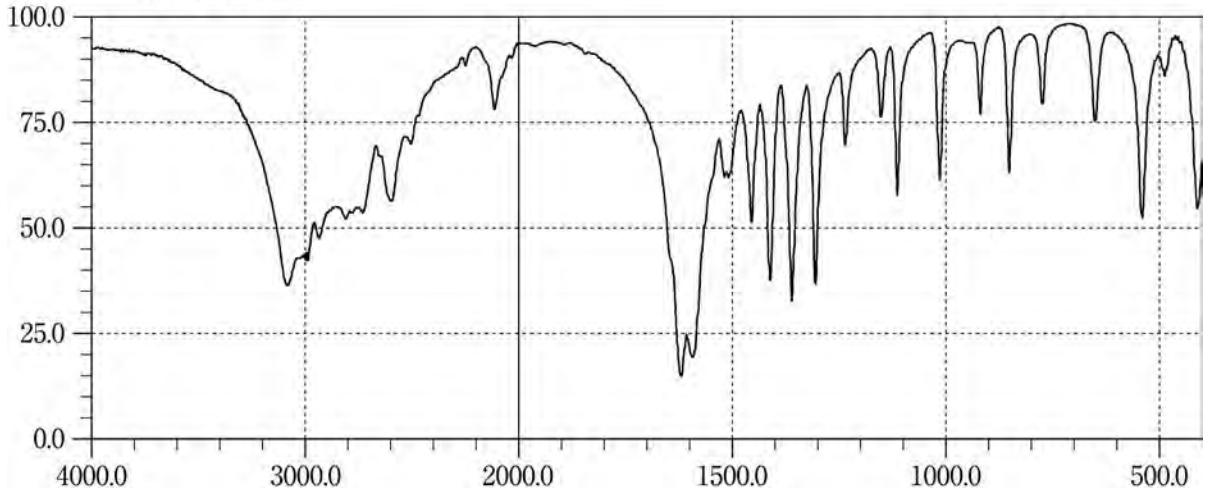
アモスラロール塩酸塩



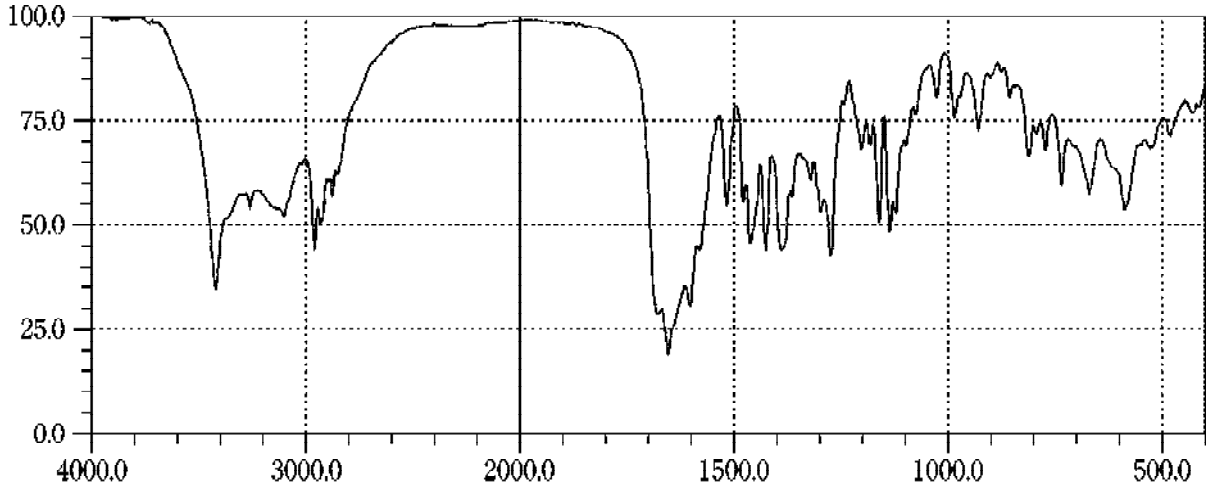
アラセプリル



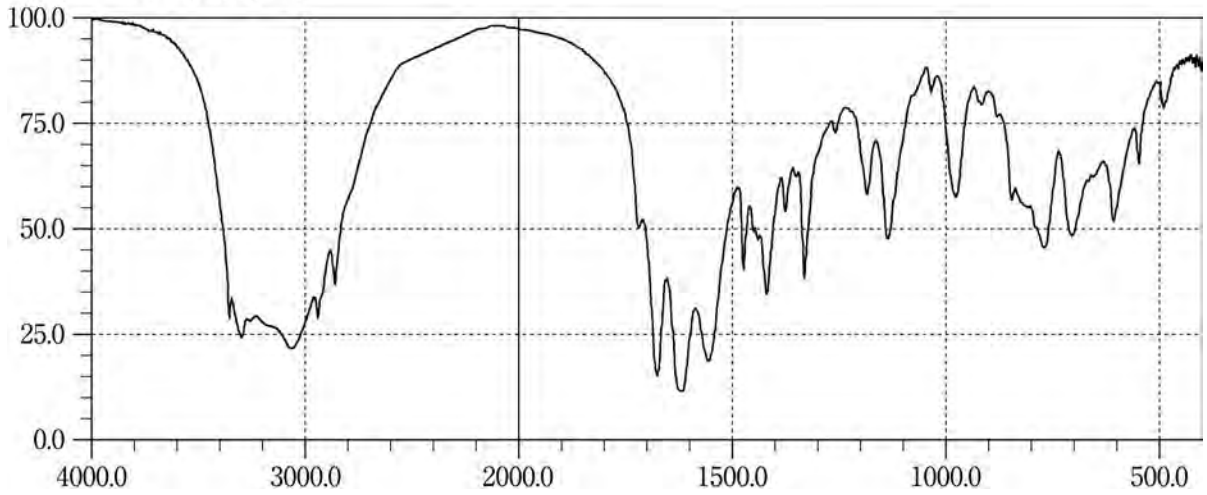
L－アラニン



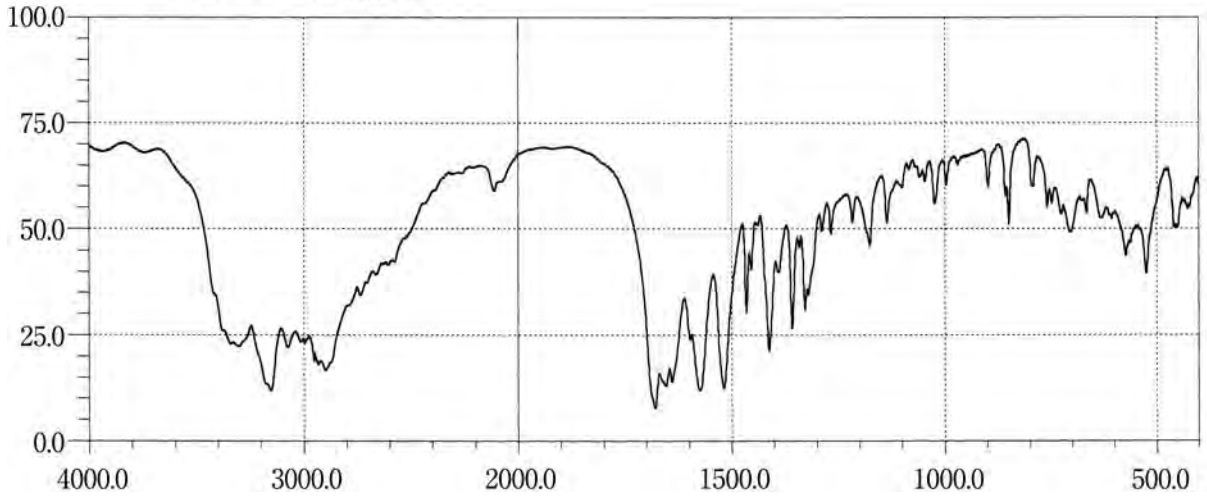
アルガトロバン水和物



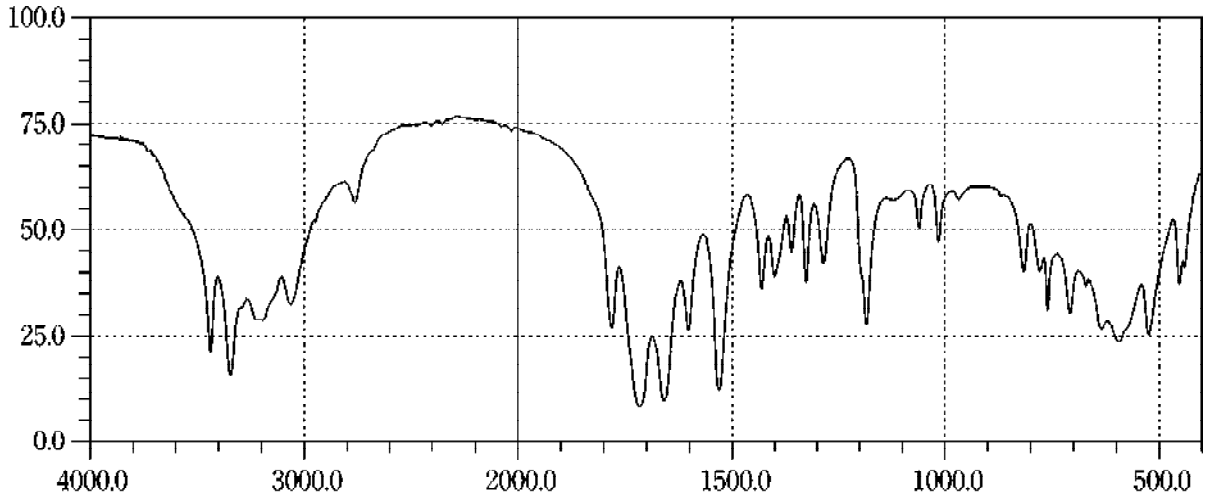
L－アルギニン



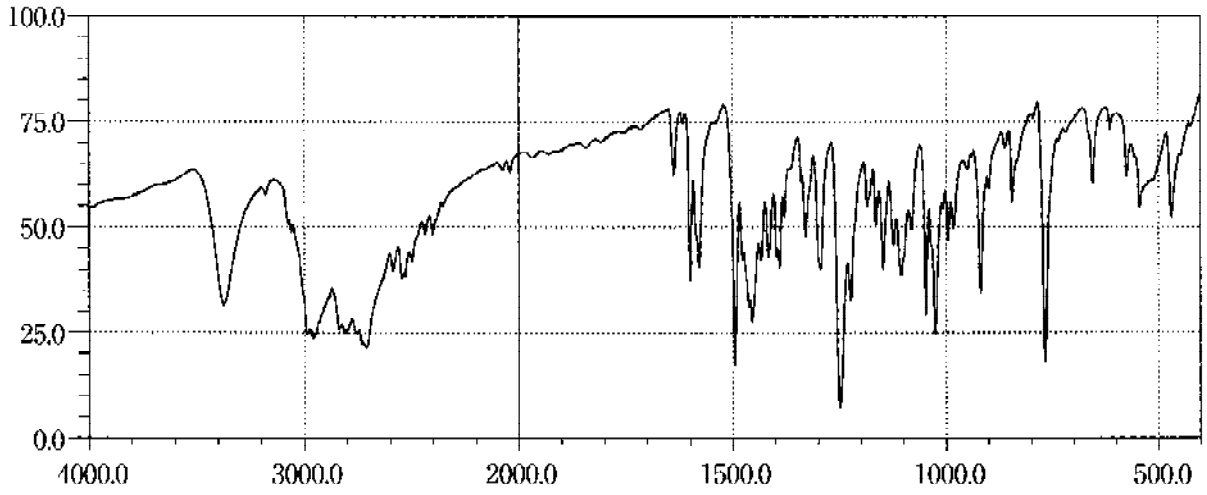
L－アルギニン塩酸塩



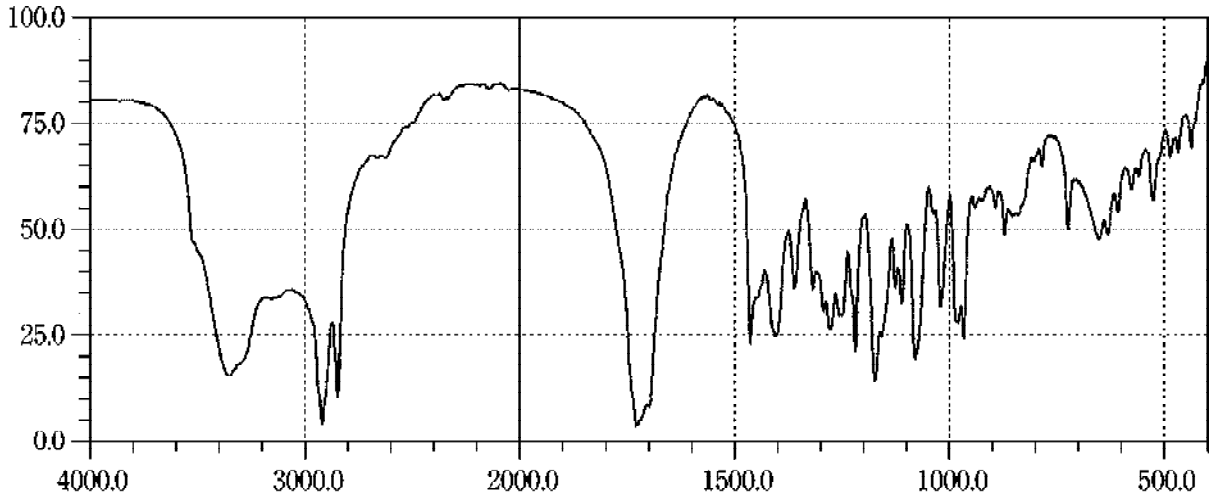
アルジオキサ



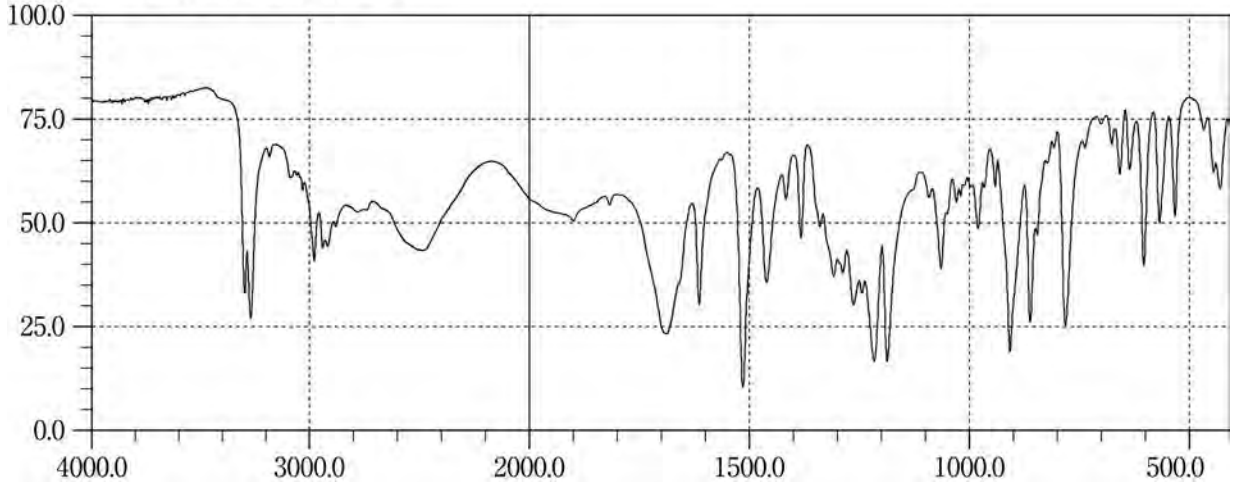
アルプレノロール塩酸塩



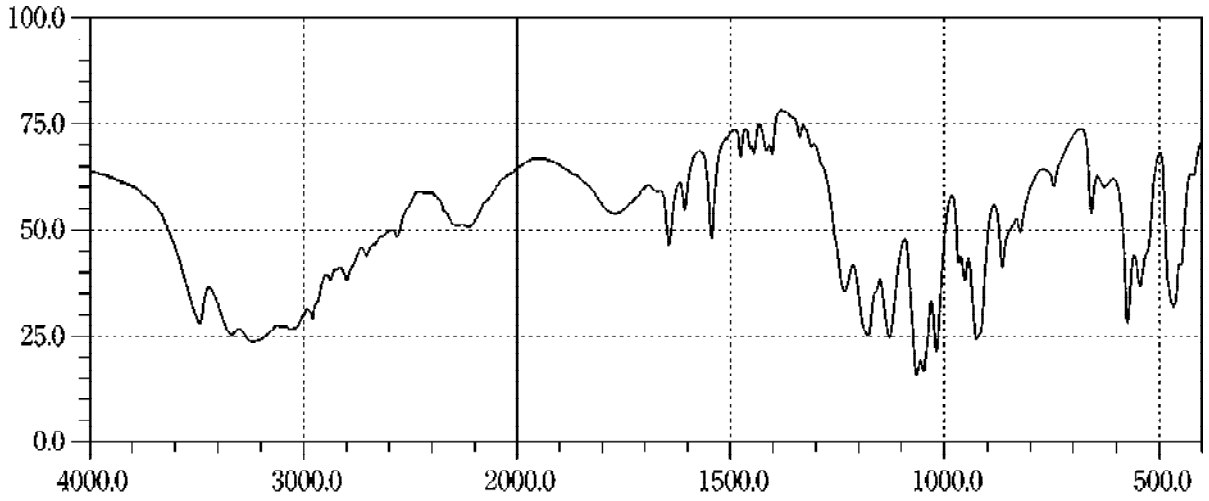
アルプロスタジル



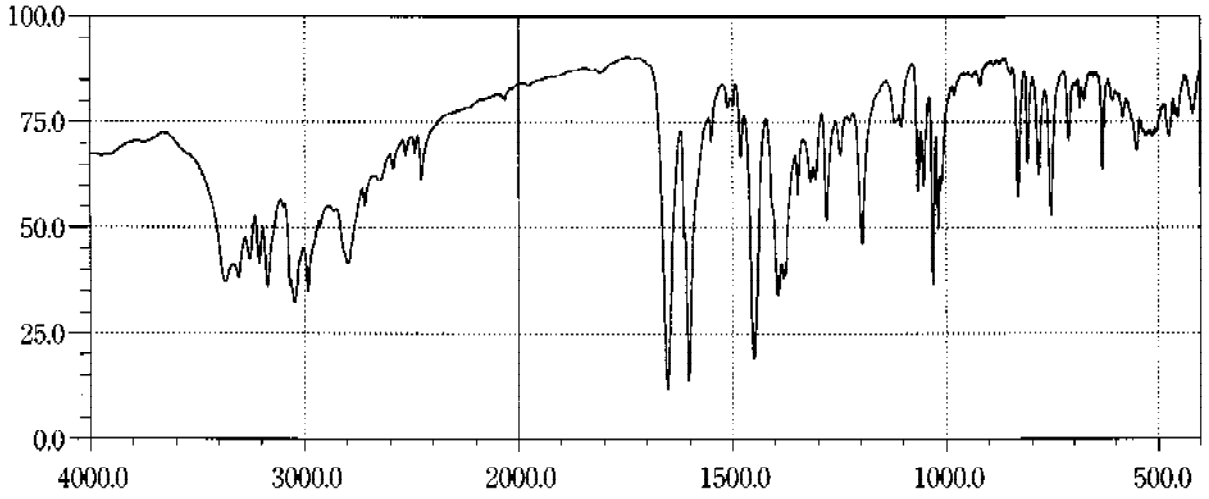
アルミノプロフェン



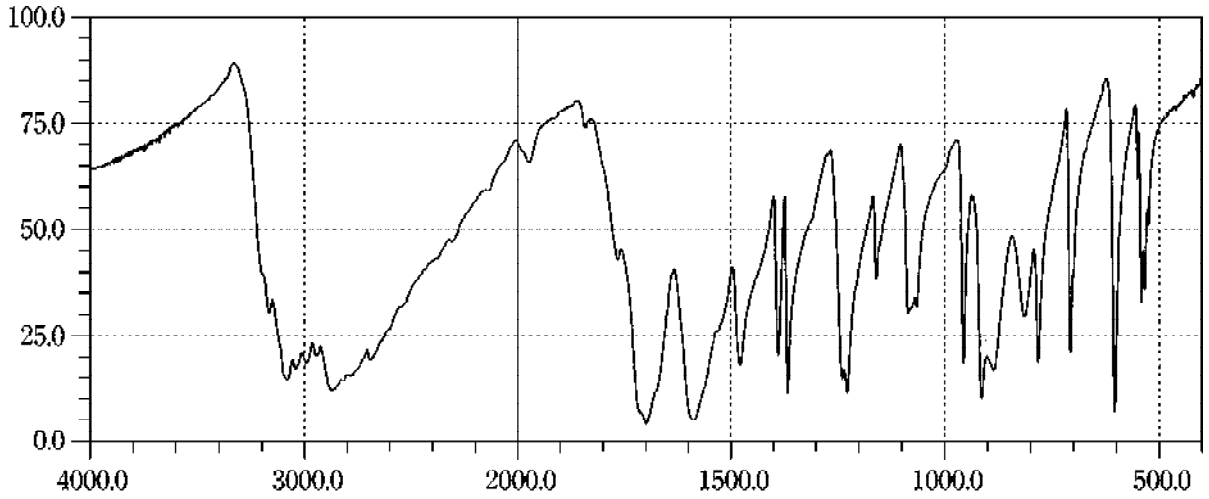
アレンドロン酸ナトリウム水和物



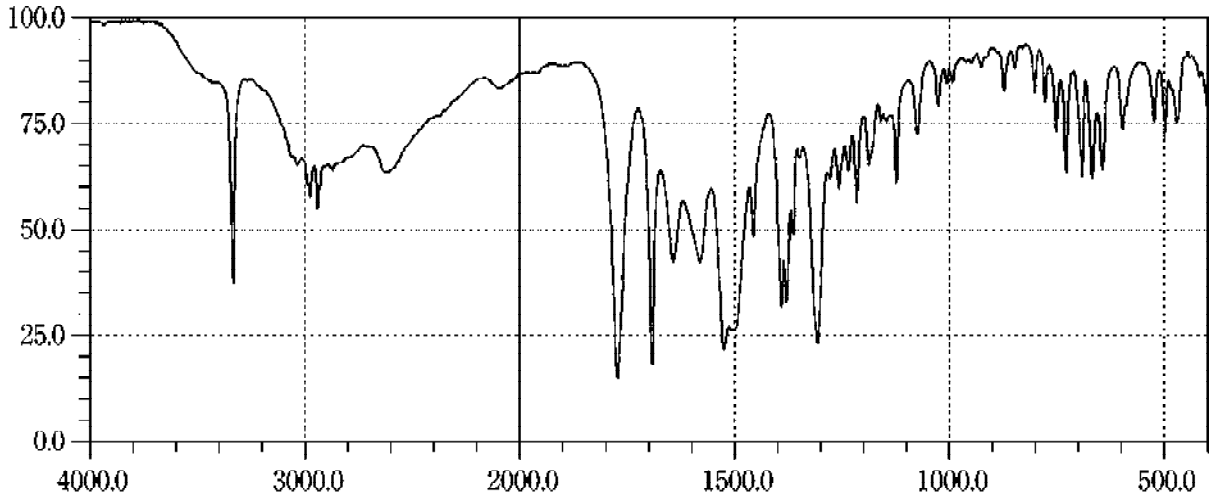
アロチノロール塩酸塩



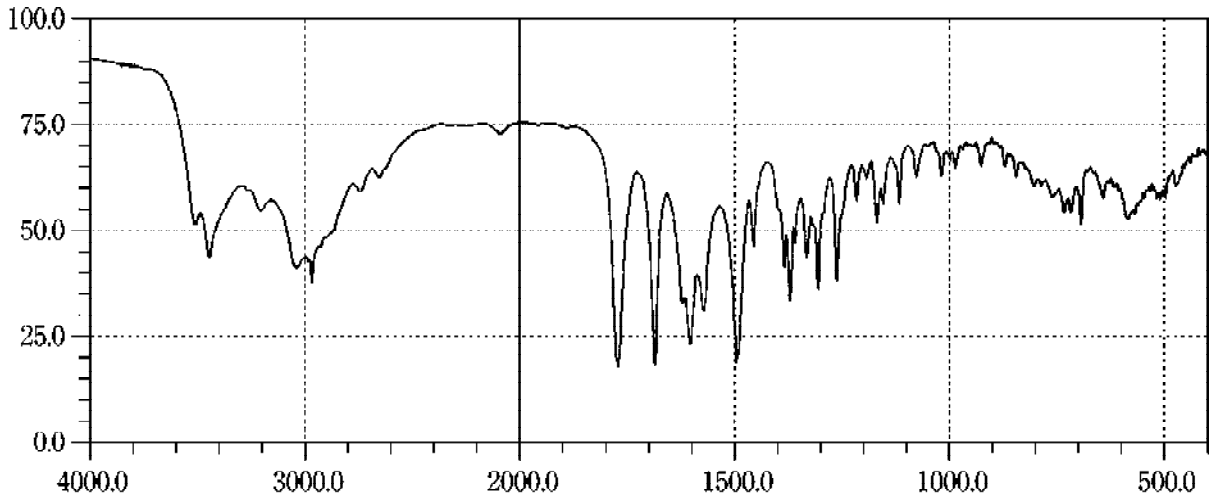
アロプリノール



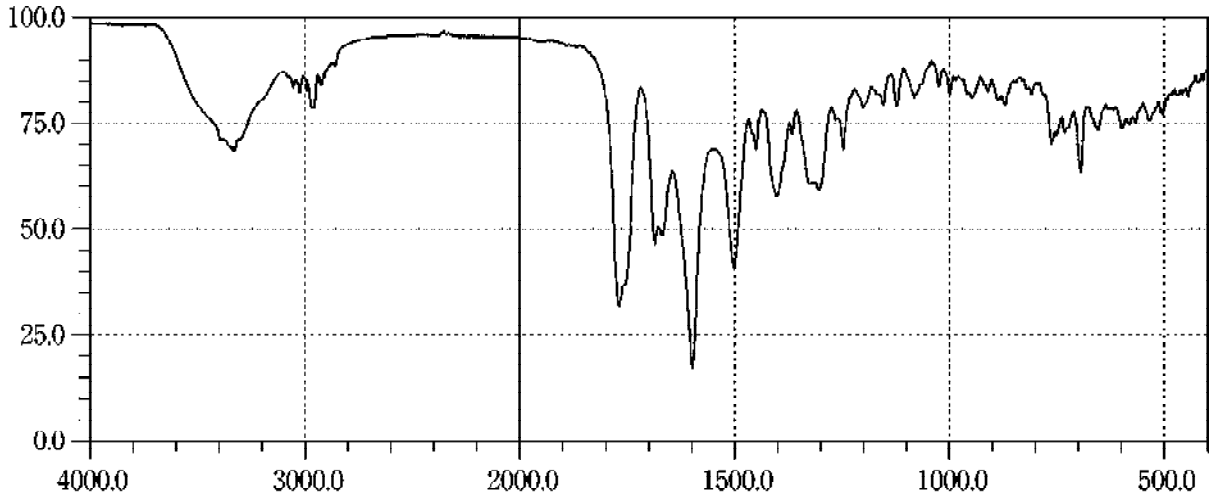
無水アンピシリン



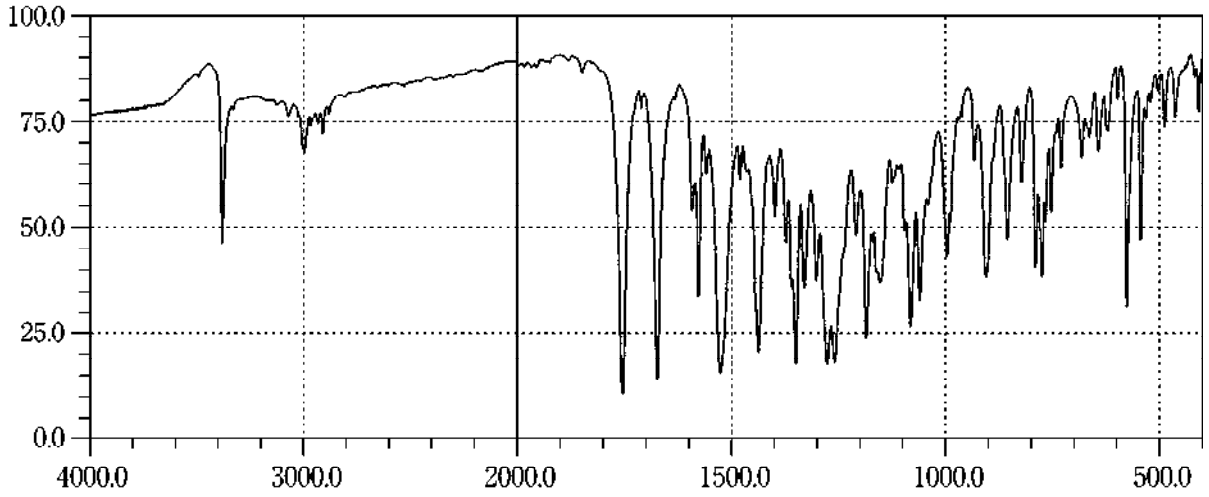
アンピシリン水和物



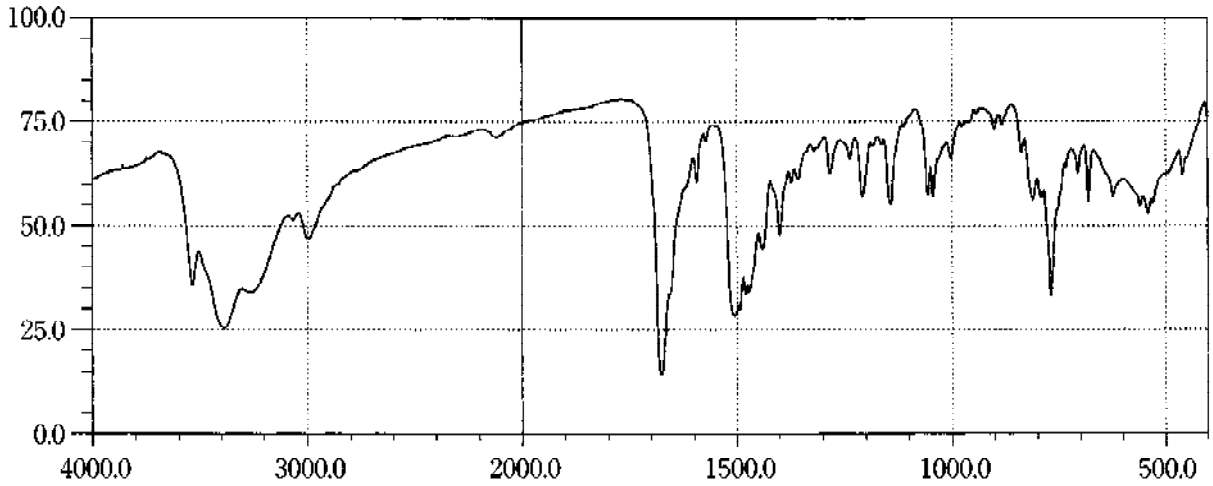
アンピシリンナトリウム



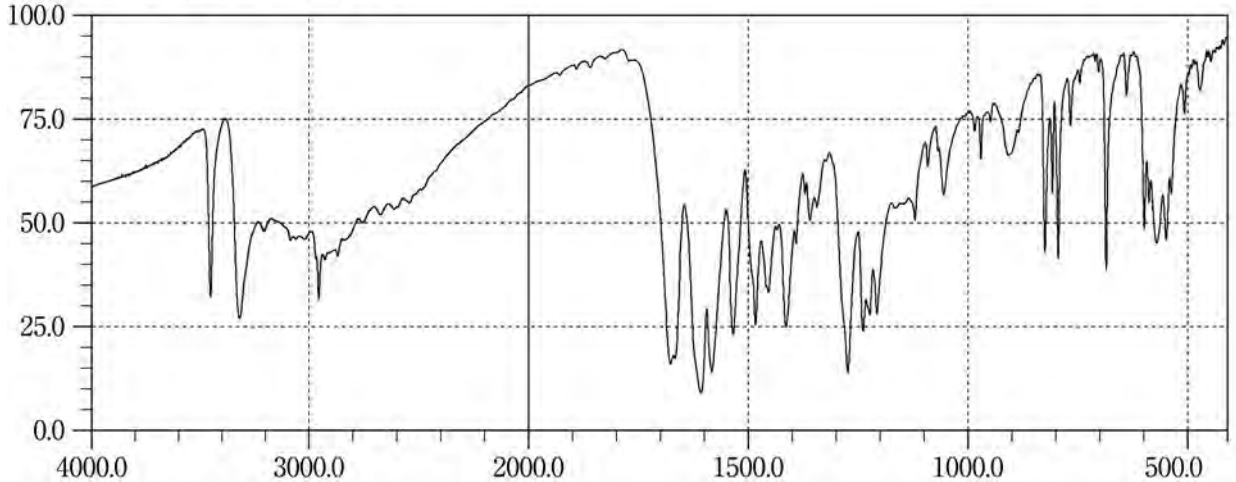
アンピロキシカム



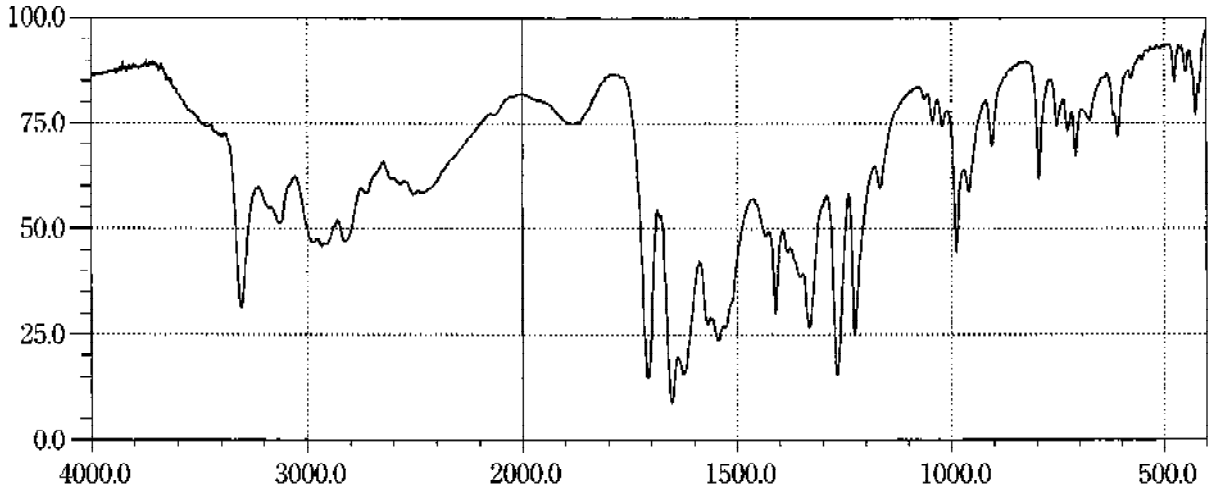
アンベノニウム塩化物



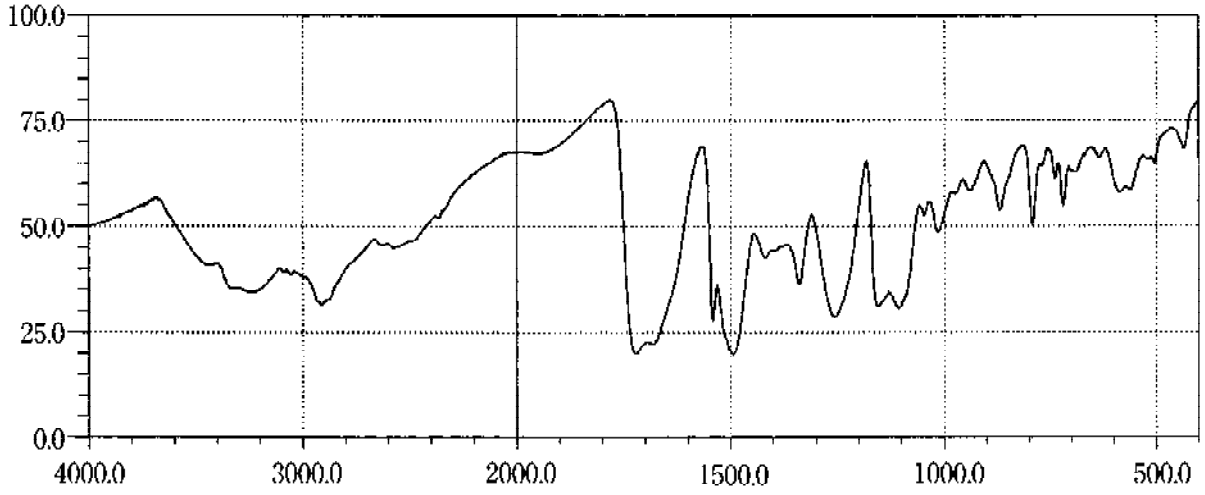
アンレキサノクス



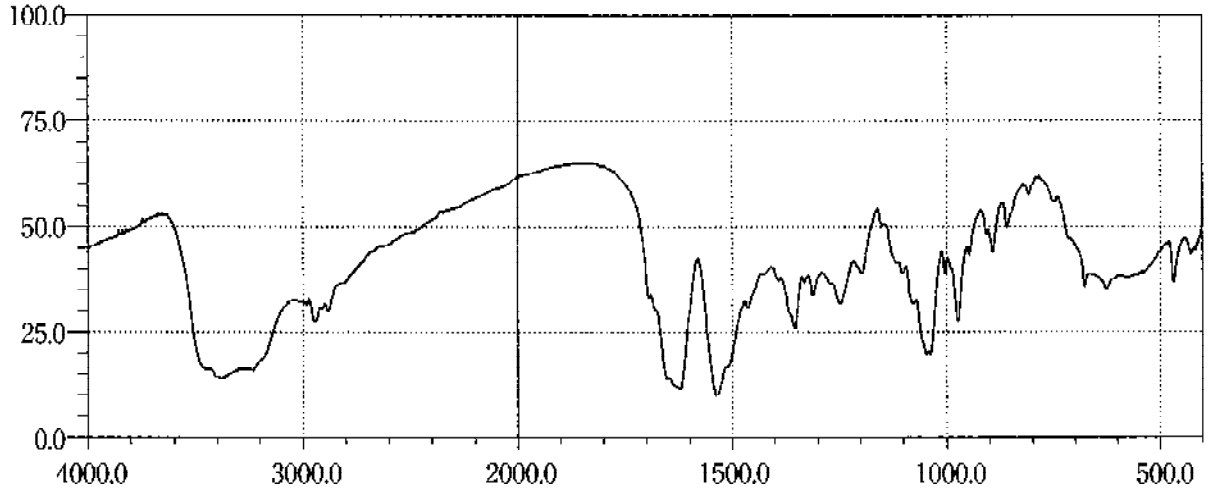
イオタラム酸



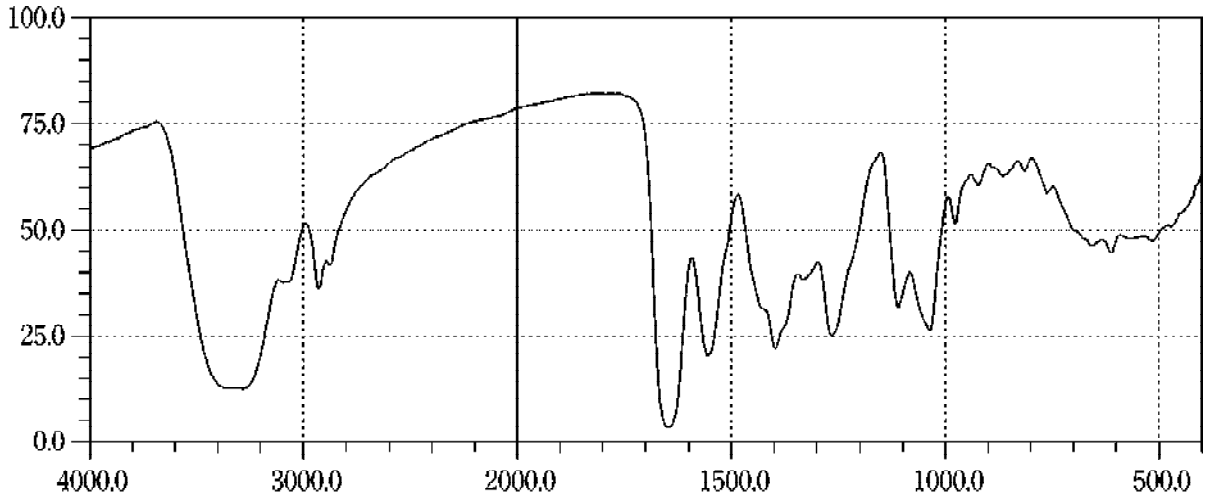
イオトロクス酸



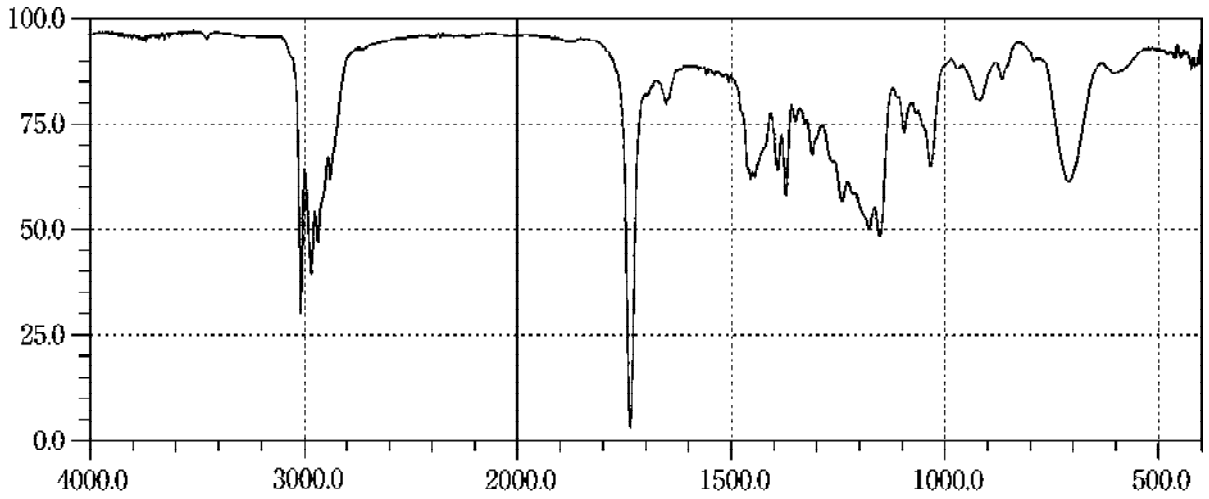
イオパミドール



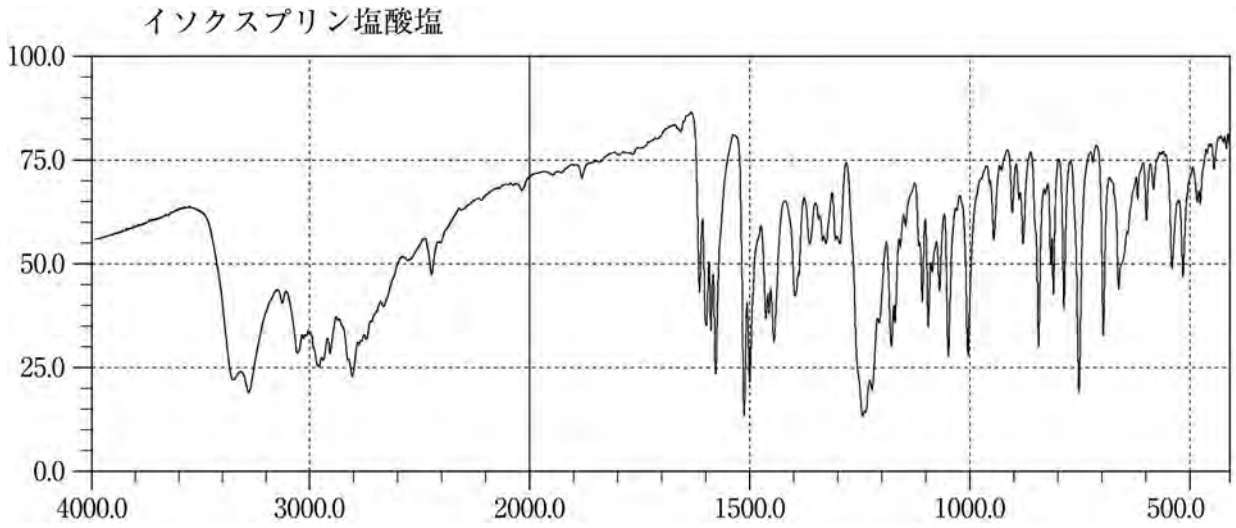
イオヘキソール



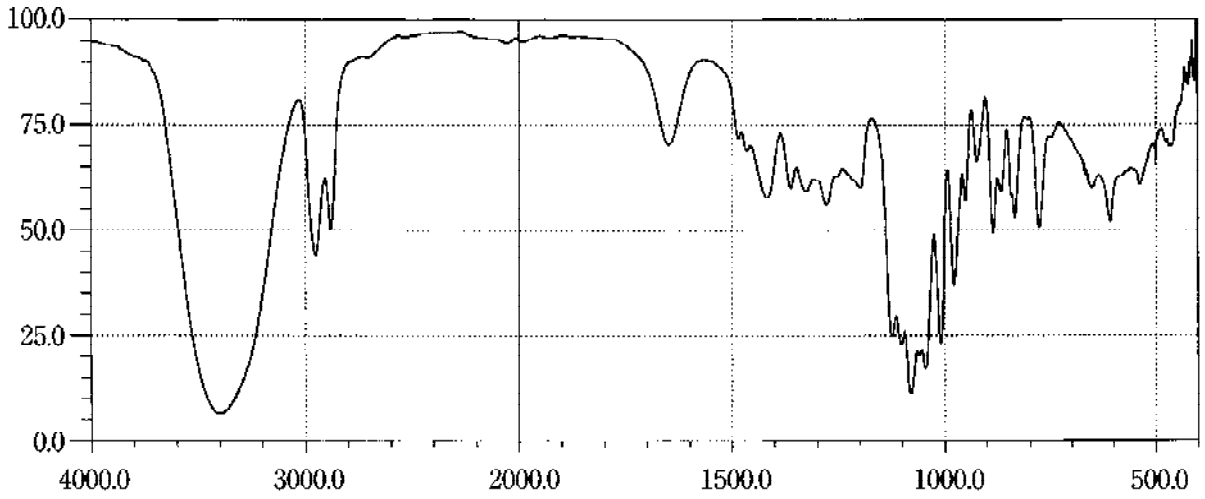
イコサペント酸エチル



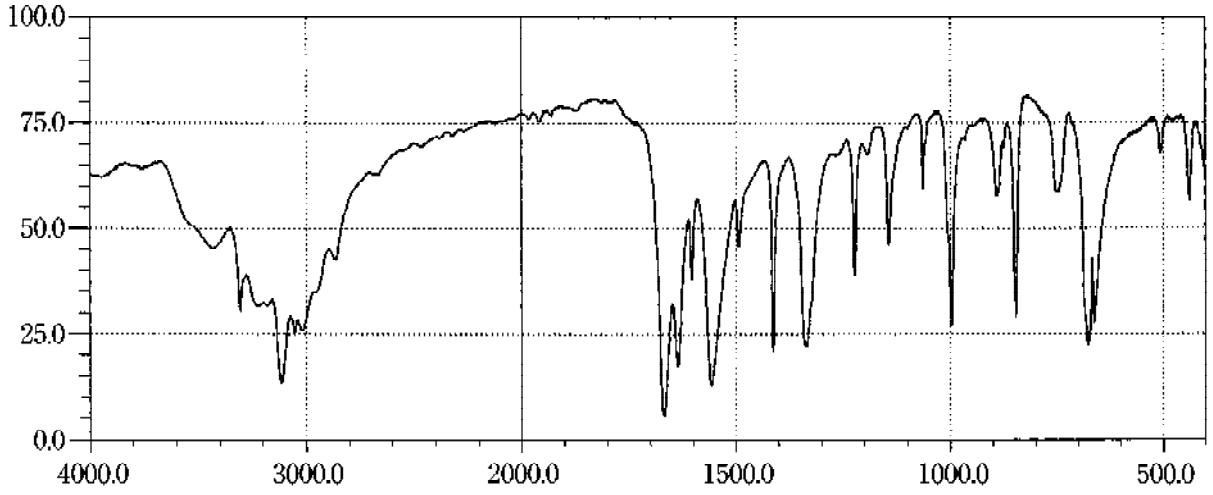
イソクスプリン塩酸塩



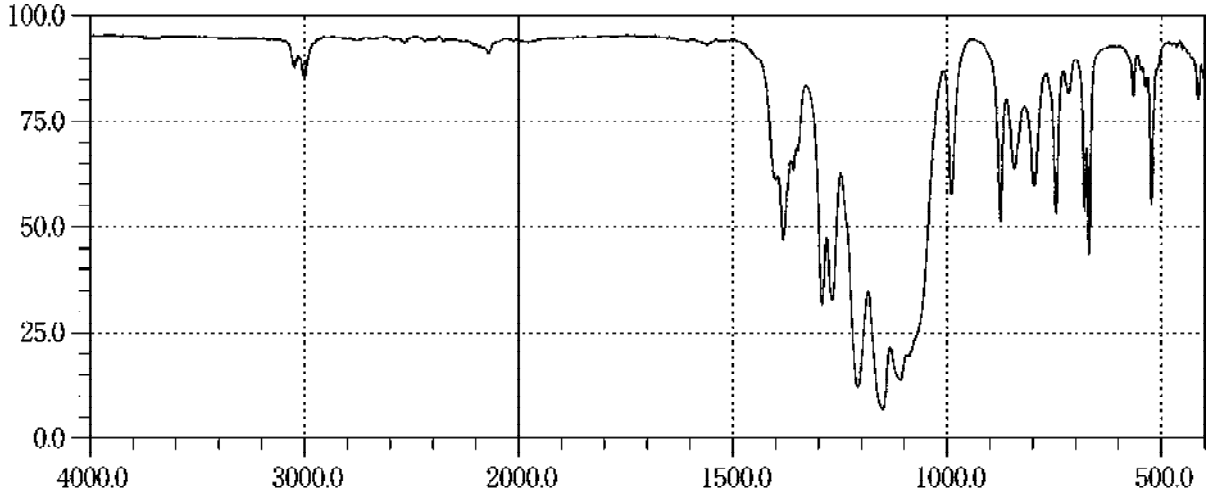
イソソルビド



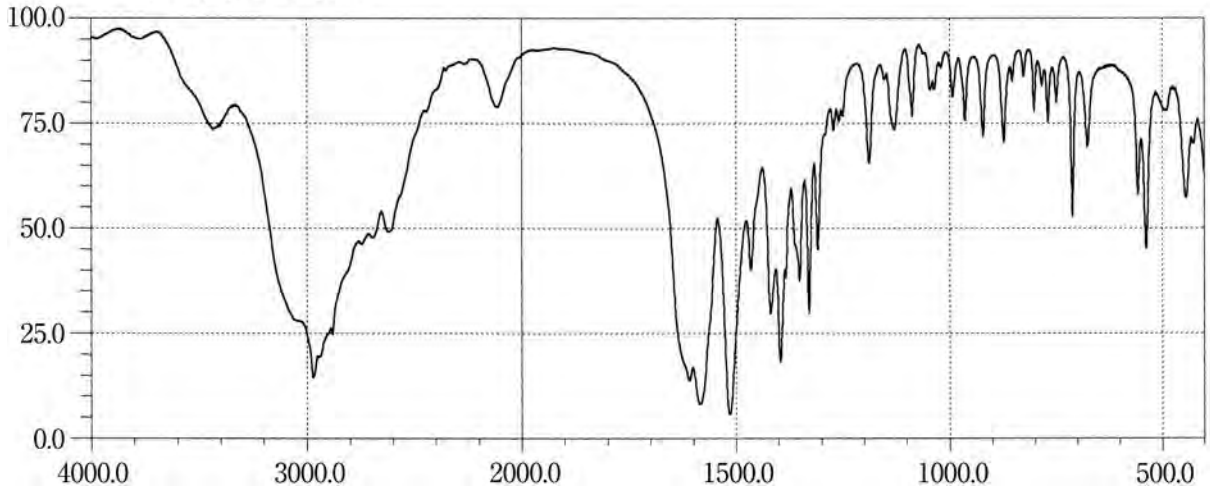
イソニアジド



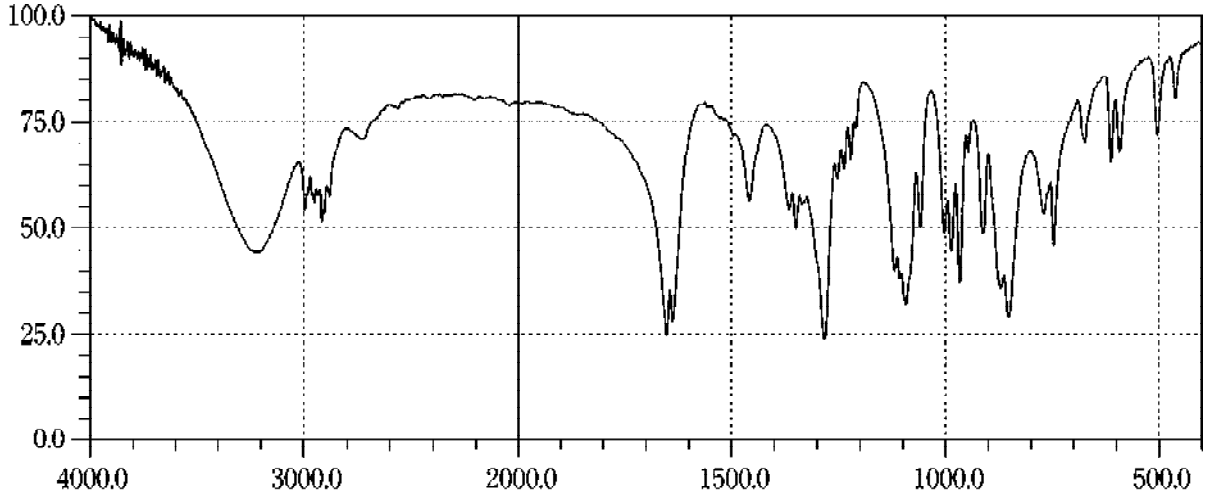
イソフルラン



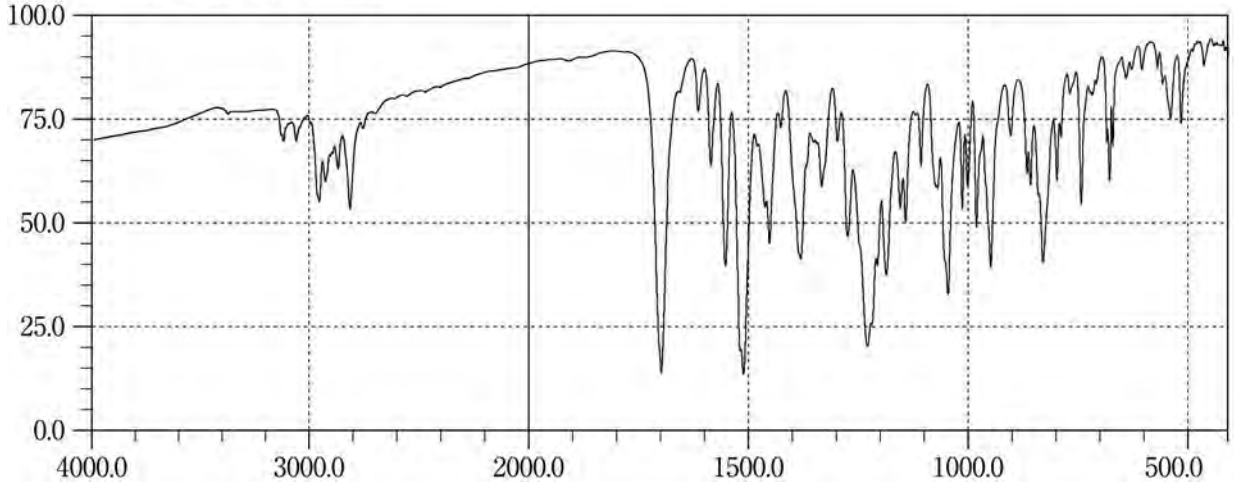
L－イソロイシン



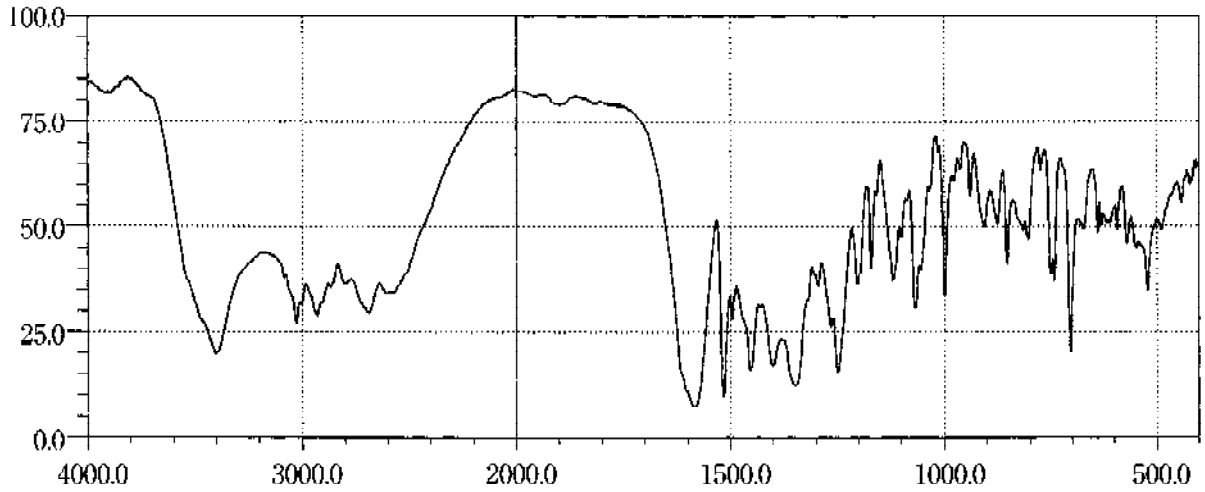
一硝酸イソソルビド



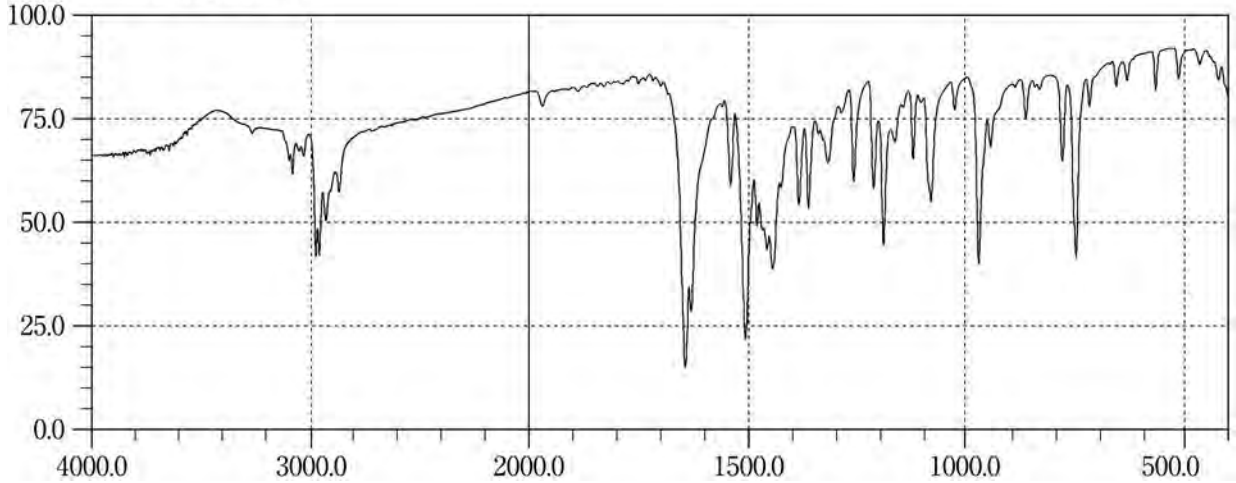
イトラコナゾール



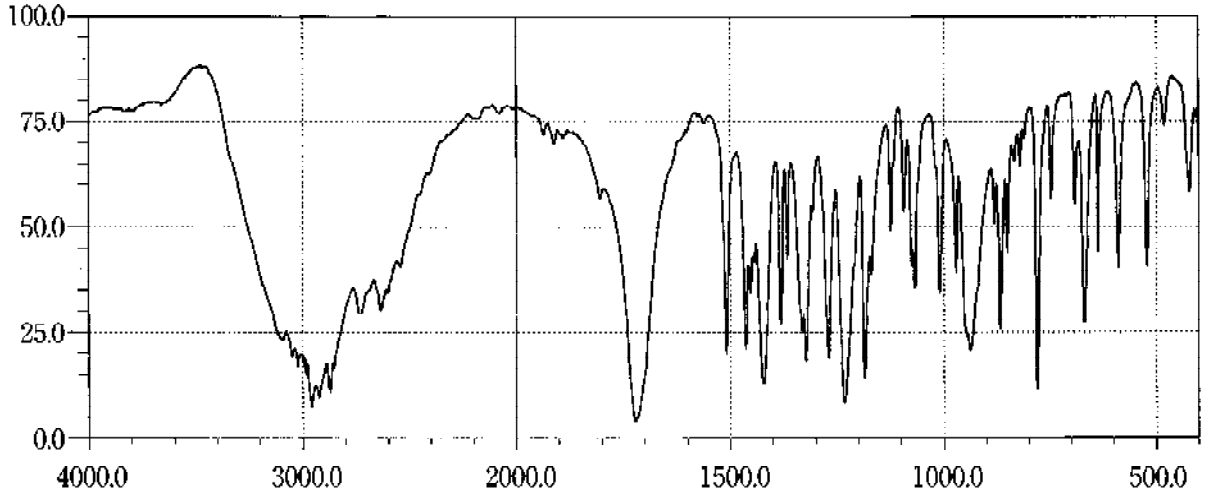
イフェンプロジル酒石酸塩



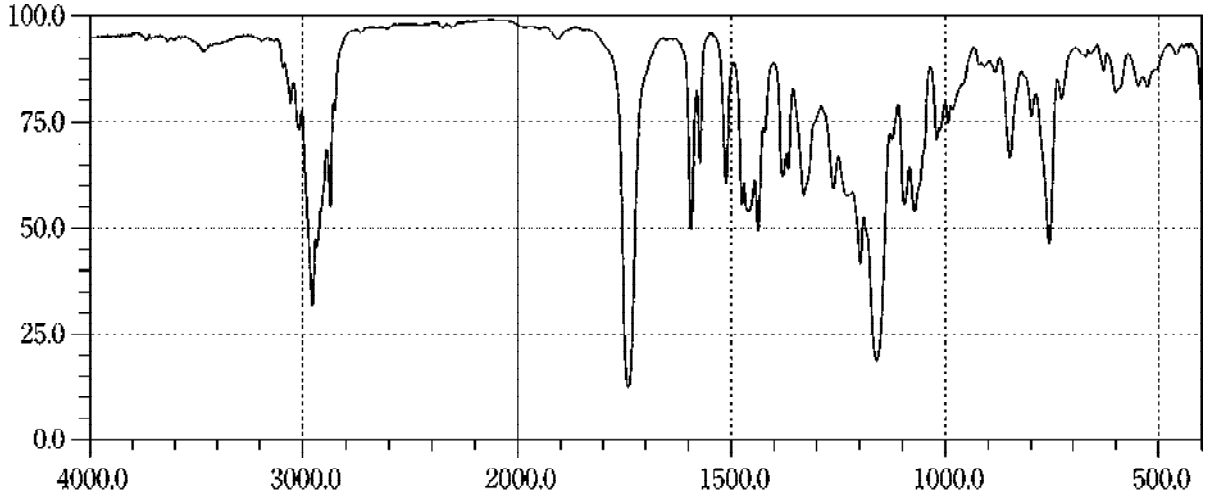
イブジラスト



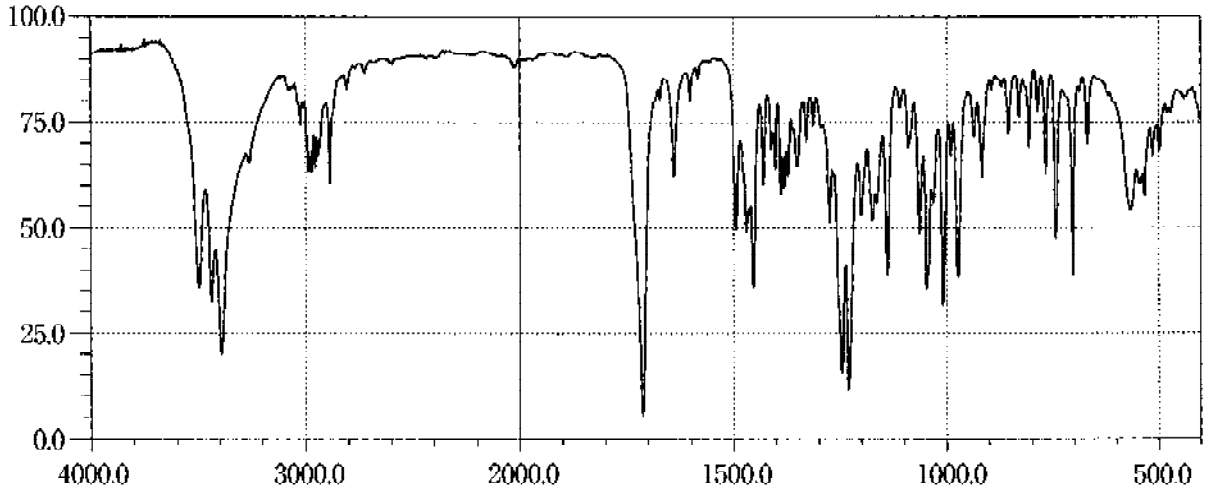
イブプロフェン



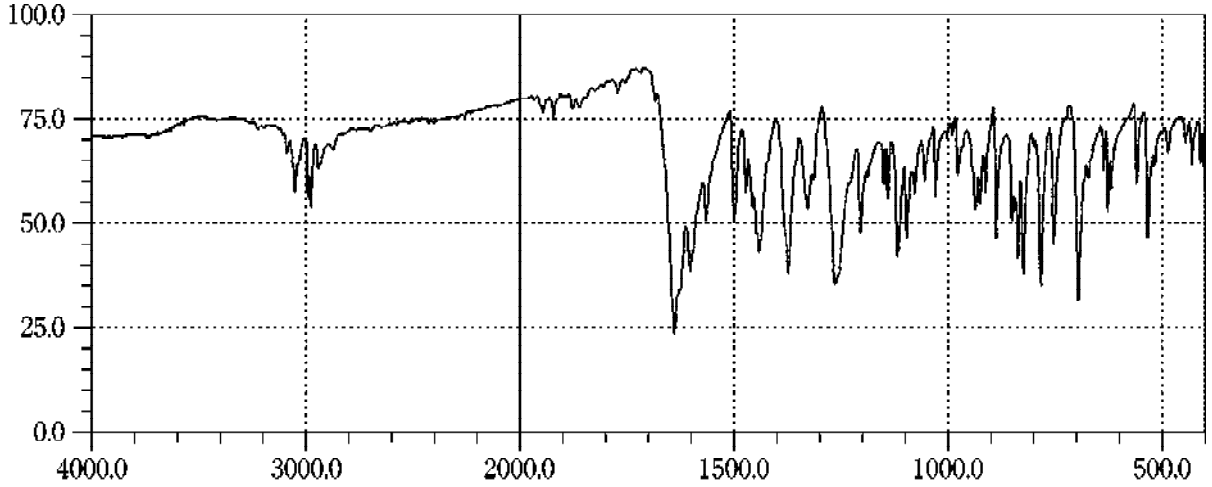
イブプロフェンピコノール



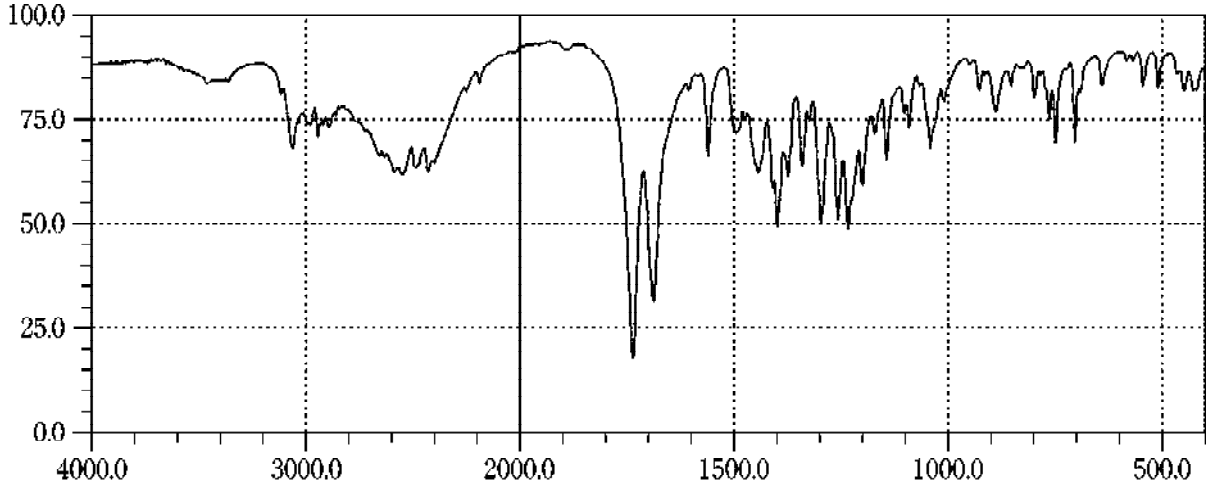
イプラトロピウム臭化物水和物



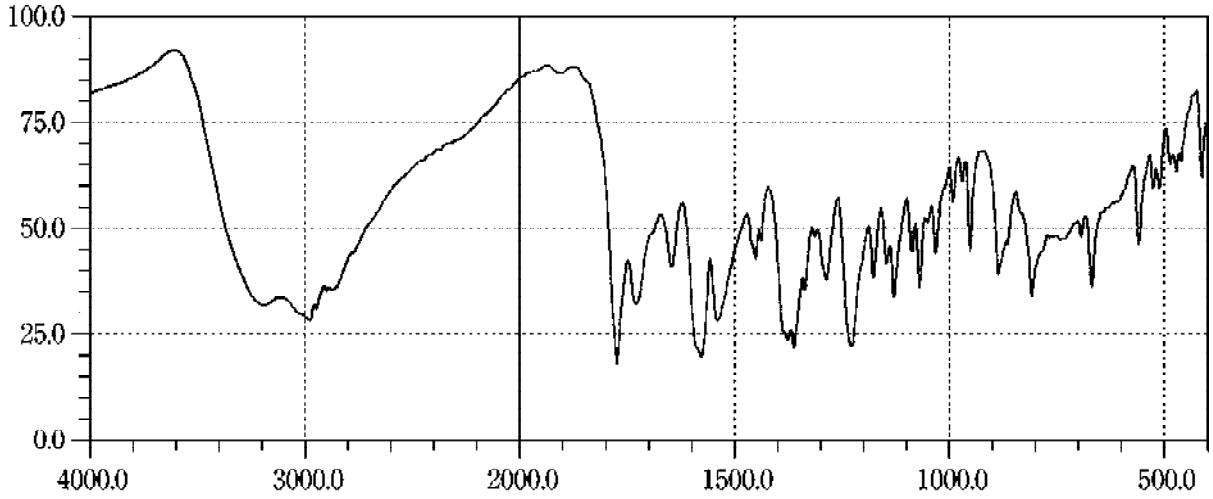
イプリフラボン



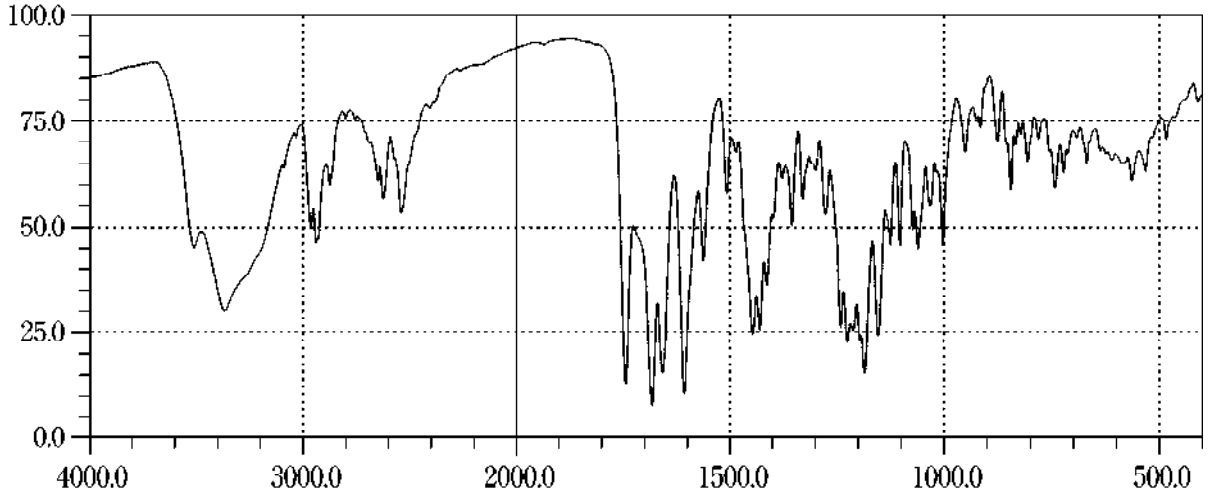
イミダプリル塩酸塩



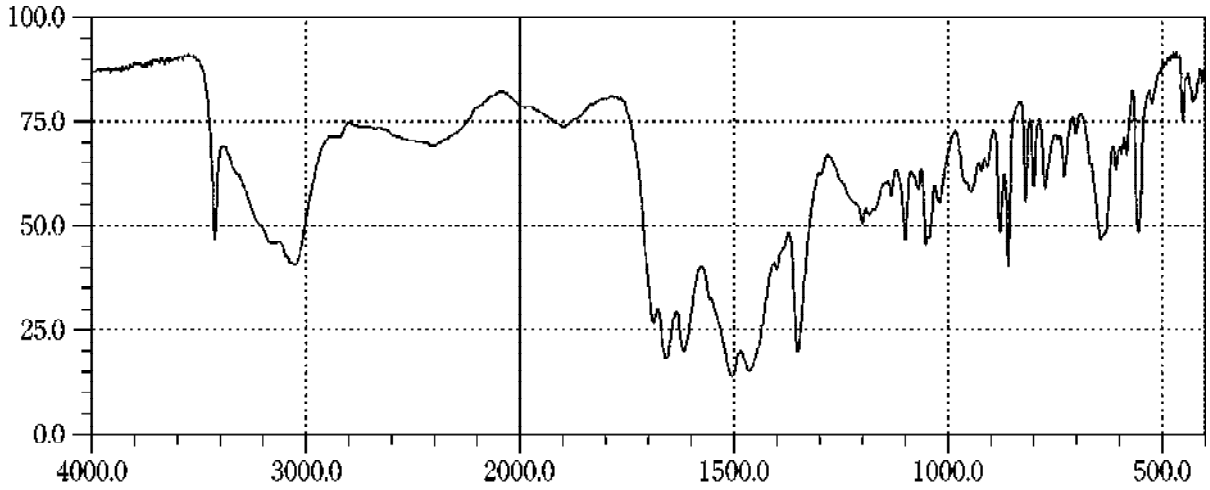
イミペネム水和物



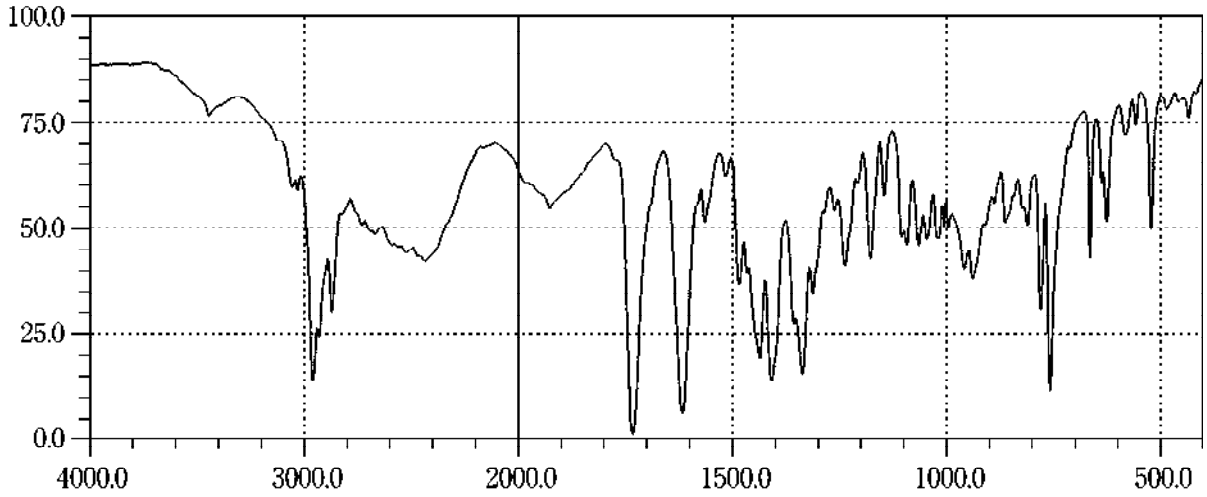
イリノテカン塩酸塩水和物



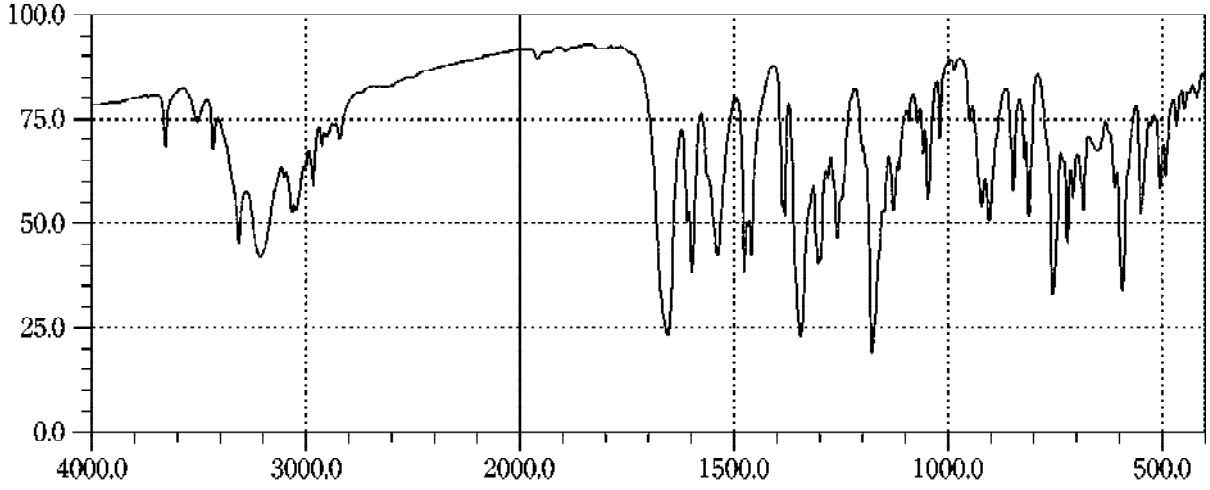
イルソグラジンマレイン酸塩



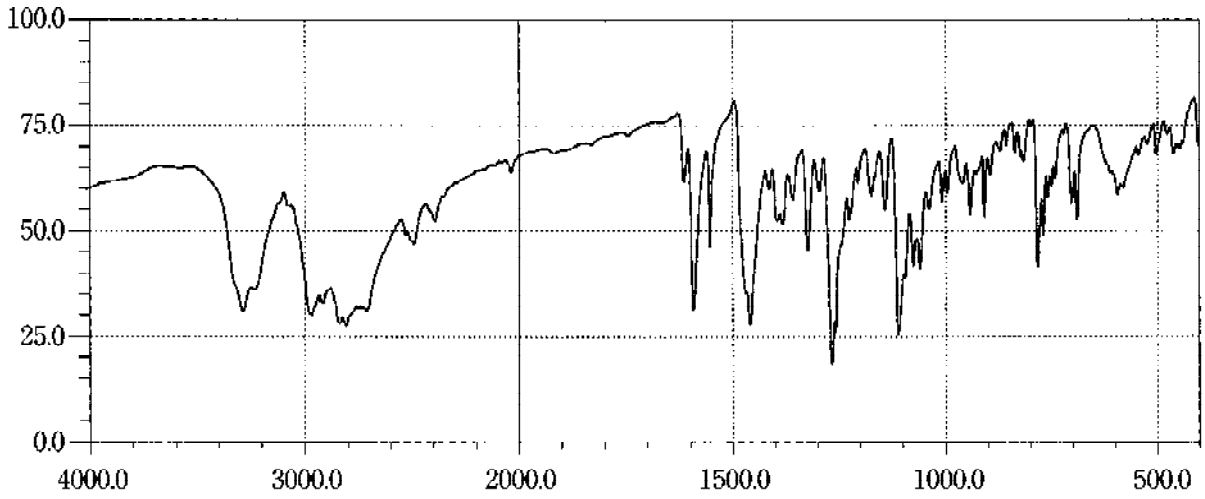
イルベサルタン



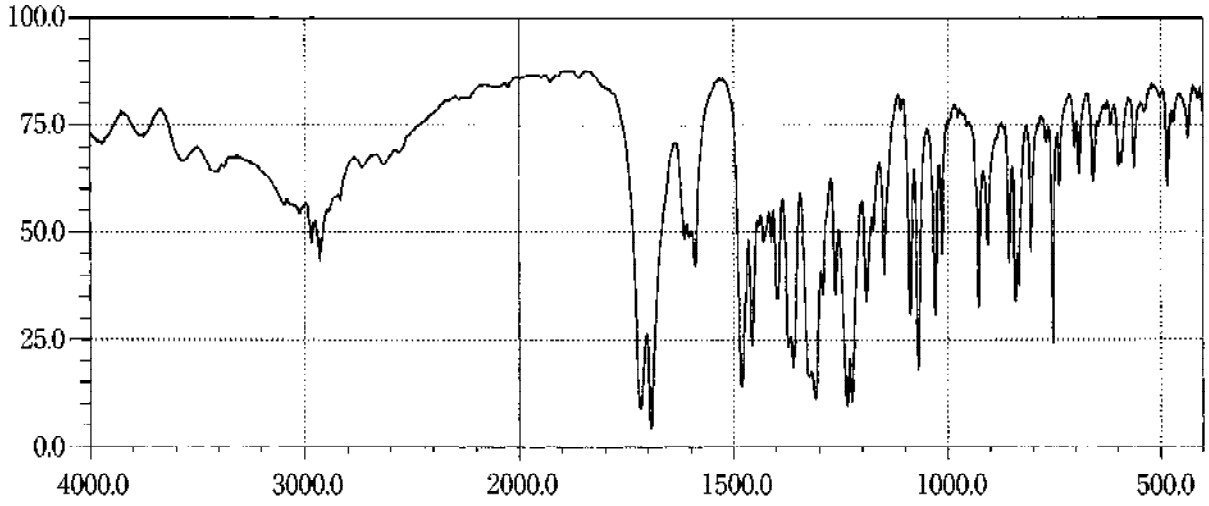
インダパミド



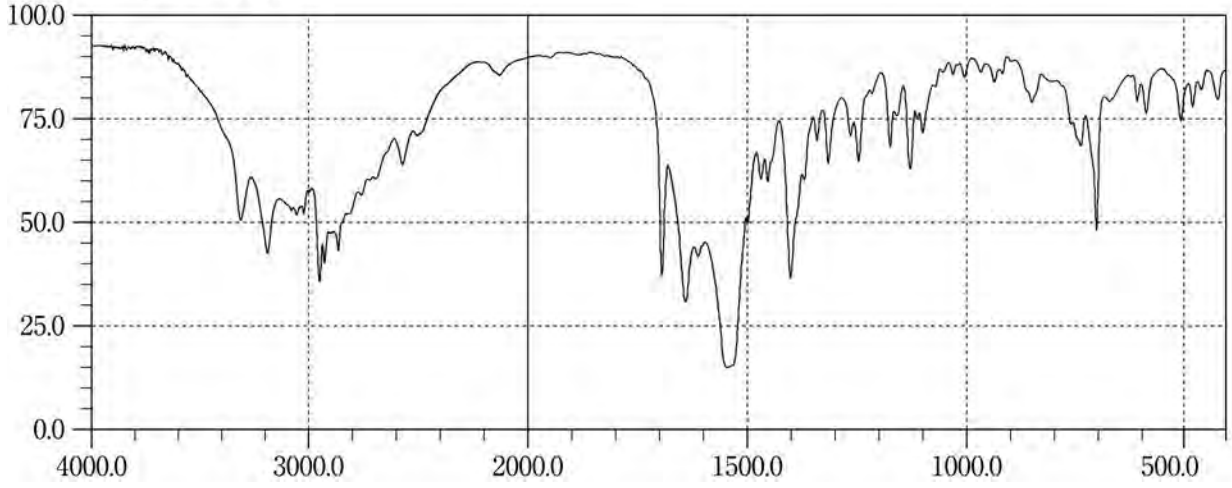
インデノロール塩酸塩



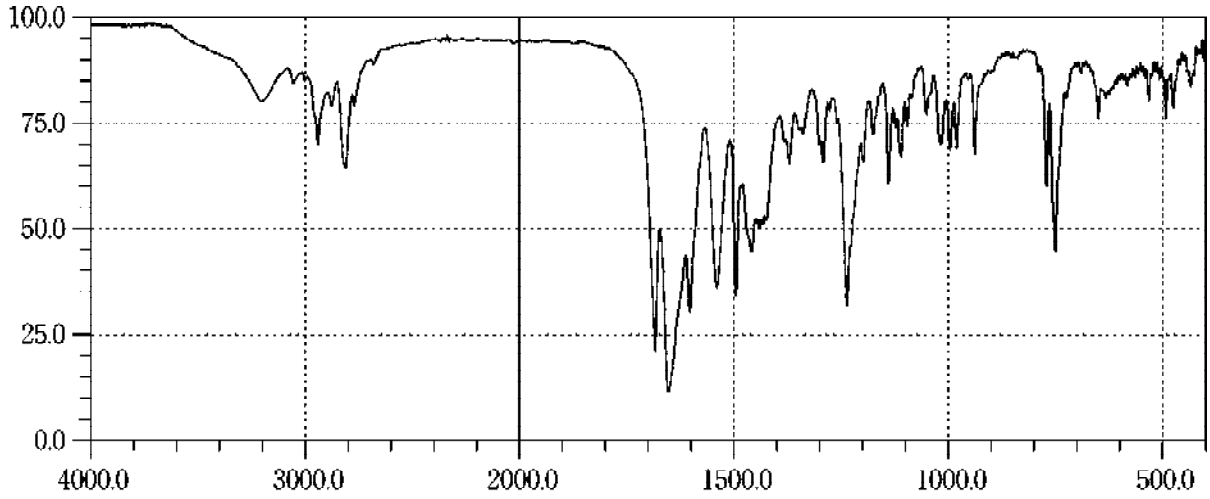
インドメタシン



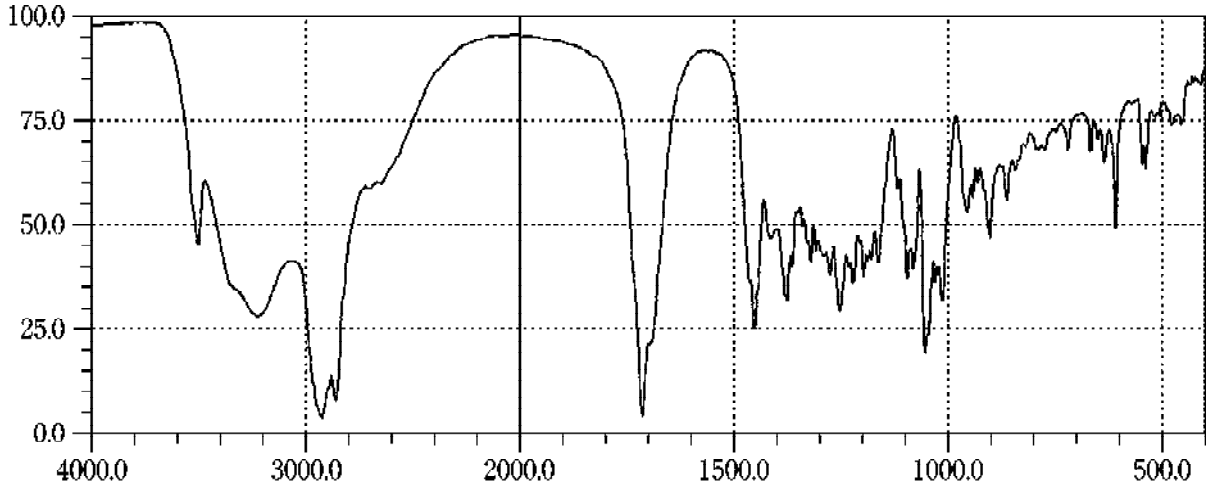
ウベニメクス



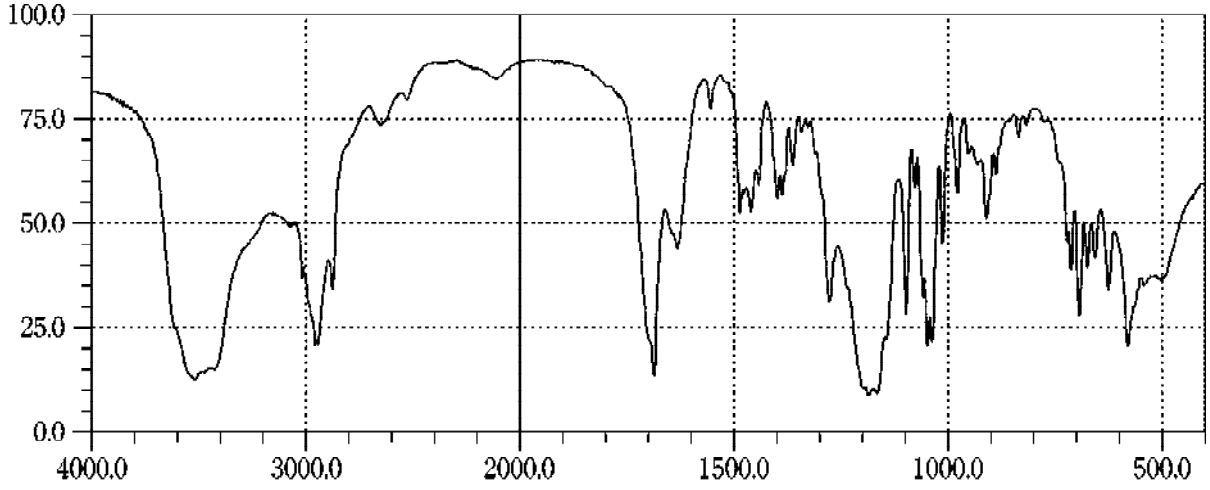
ウラピジル



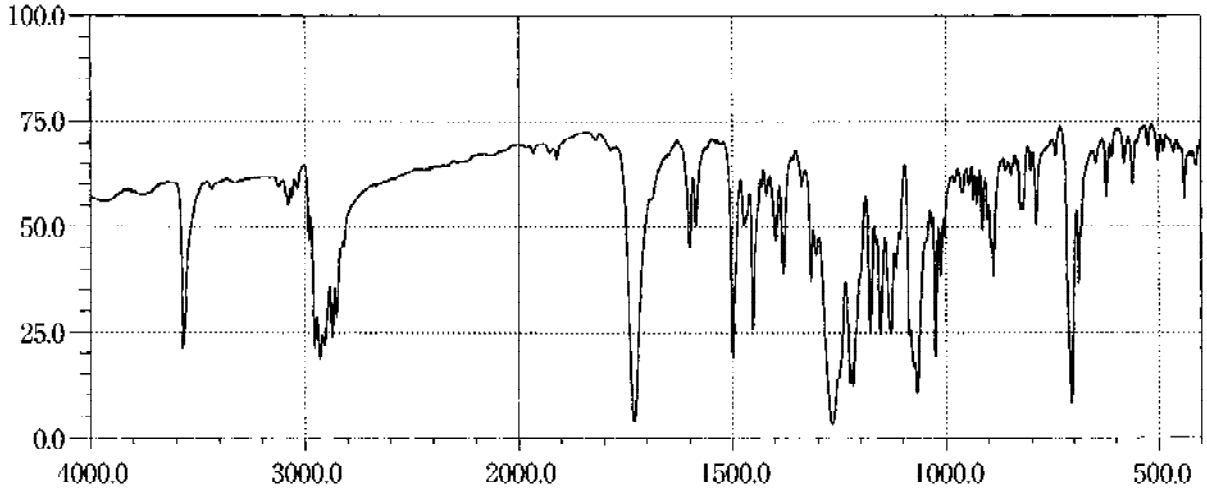
ウルソデオキシコール酸



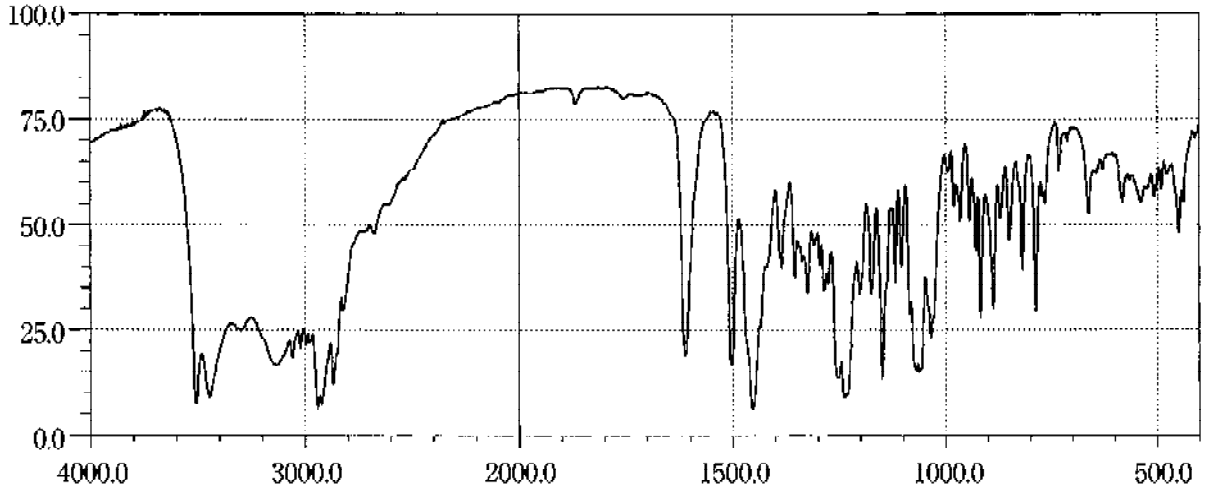
エカベトナトリウム水和物



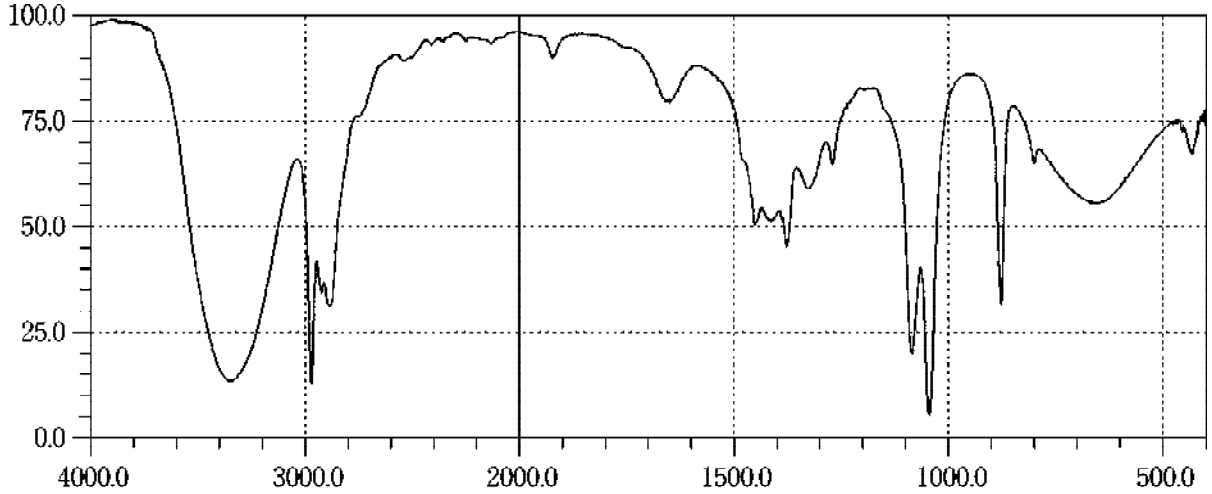
エストラジオール安息香酸エステル



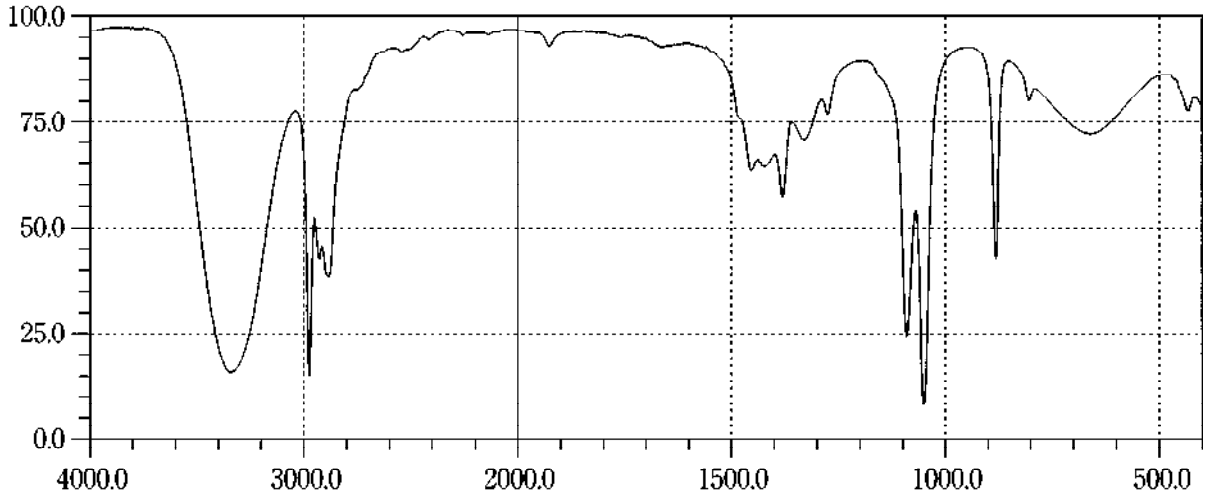
エストリオール



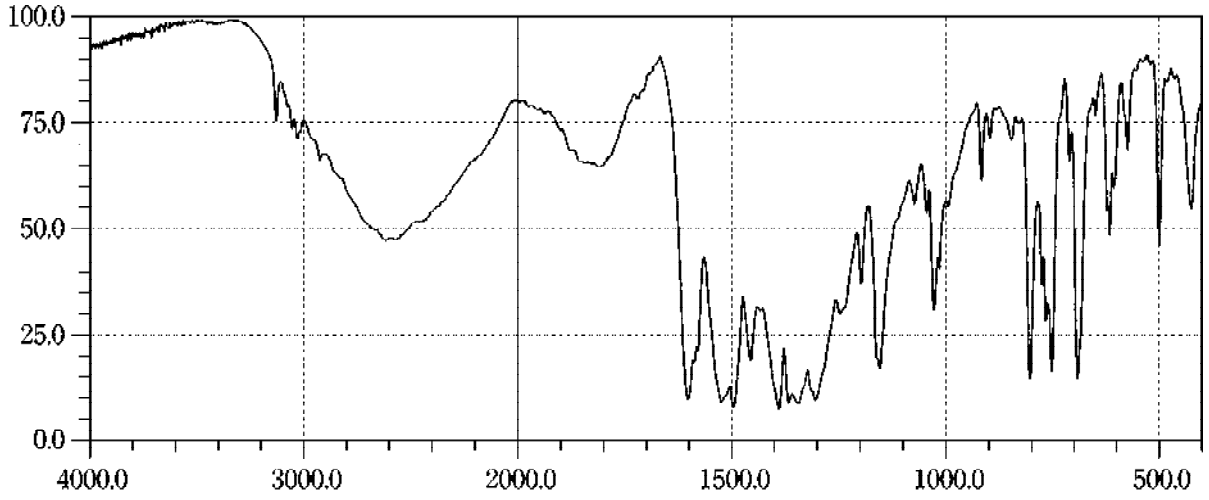
エタノール



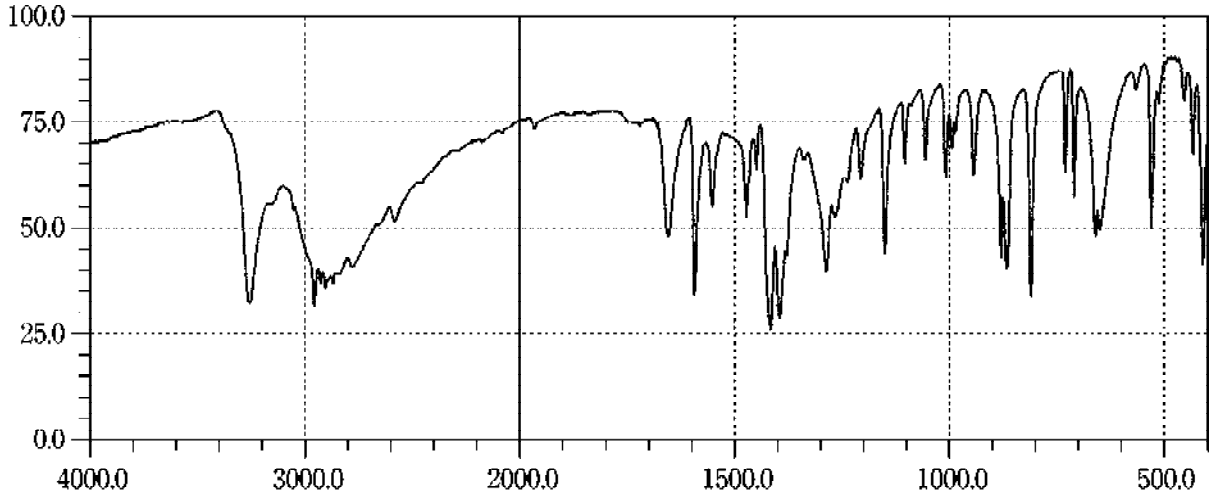
無水エタノール



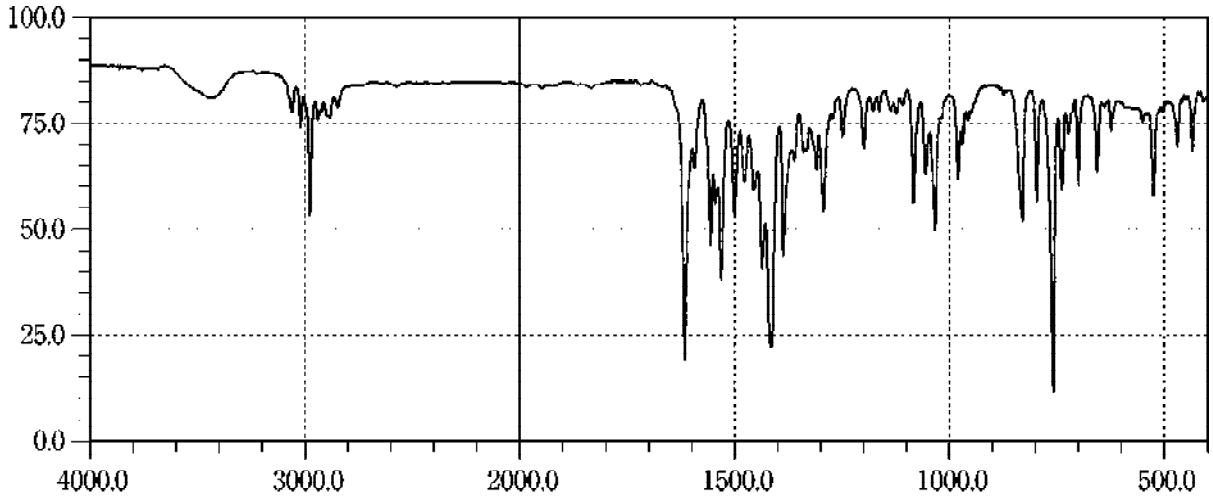
エダラボン



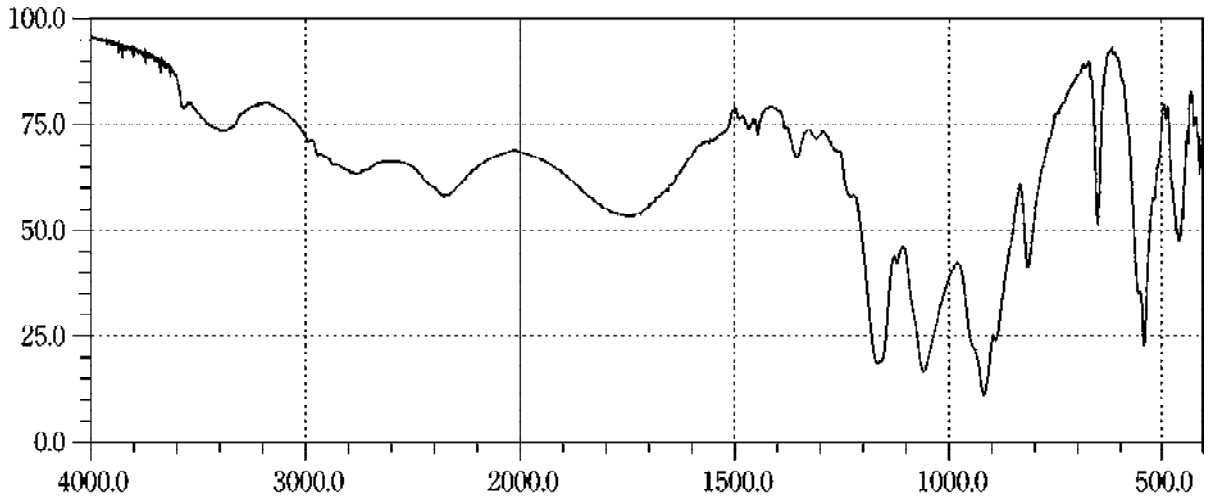
エチオナミド



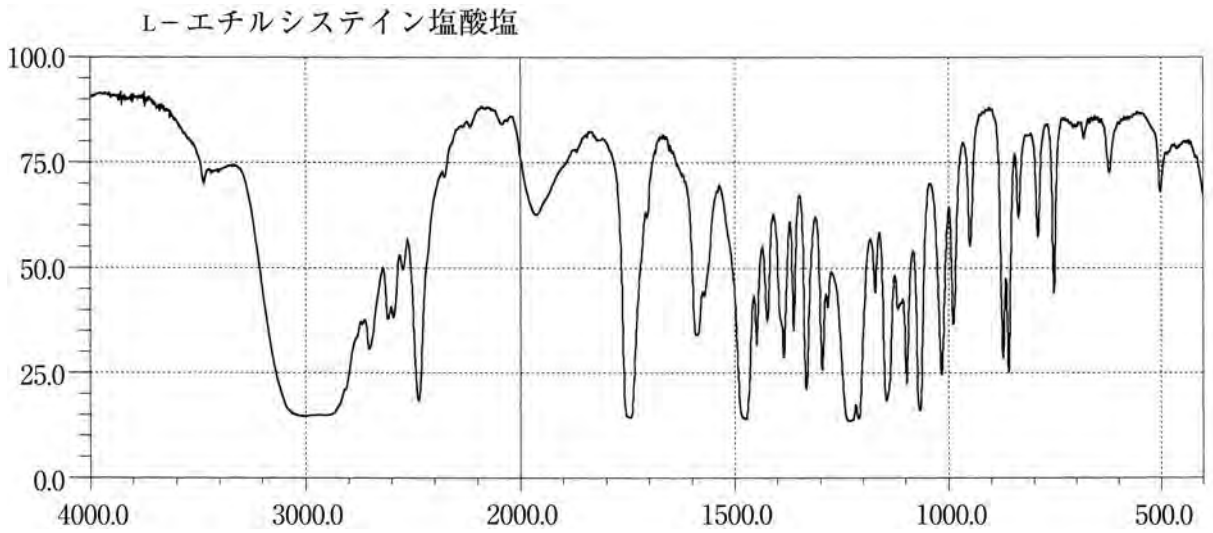
エチゾラム



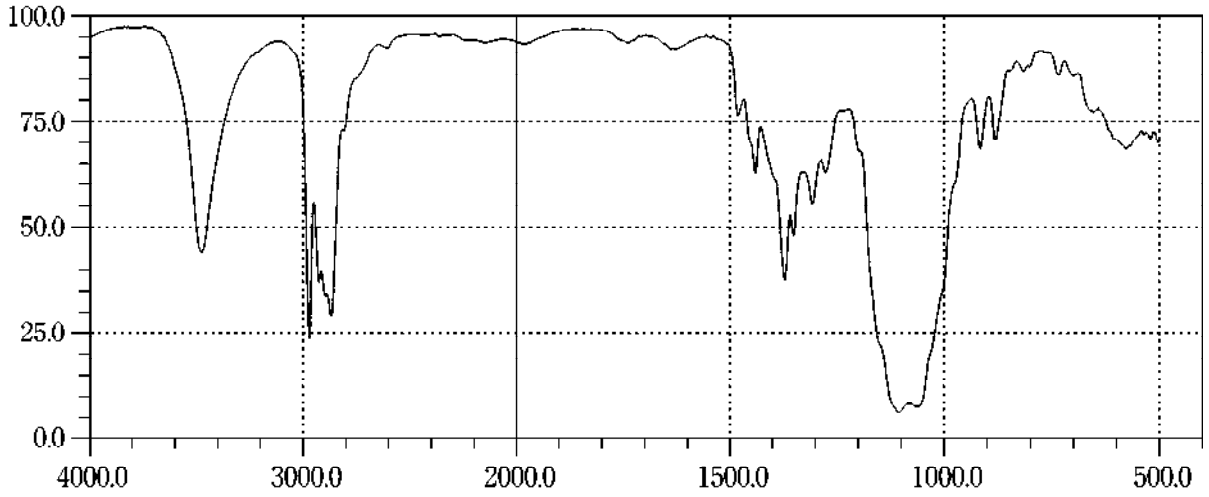
エチドロン酸二ナトリウム



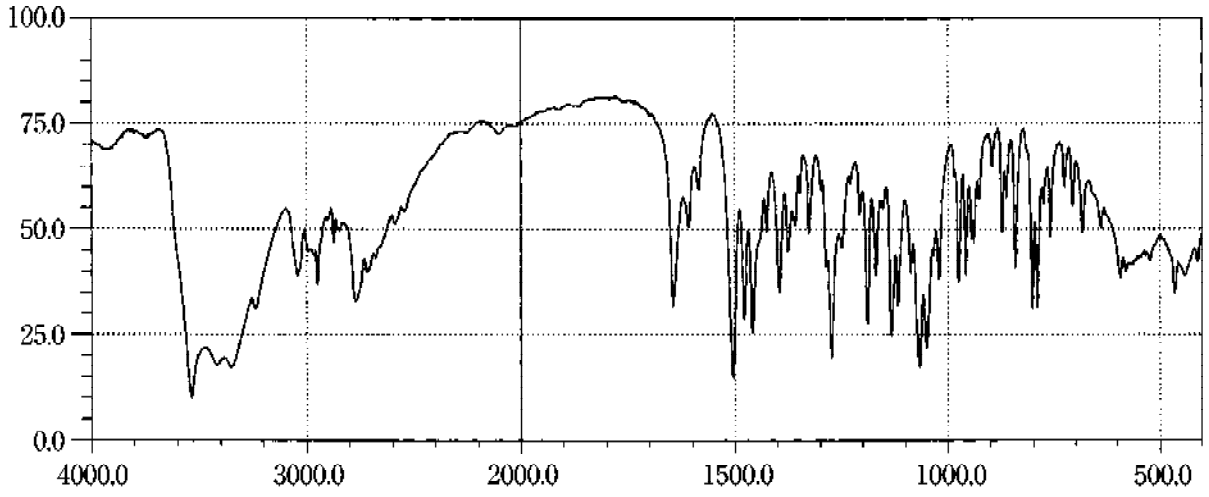
L－エチルシステイン塩酸塩



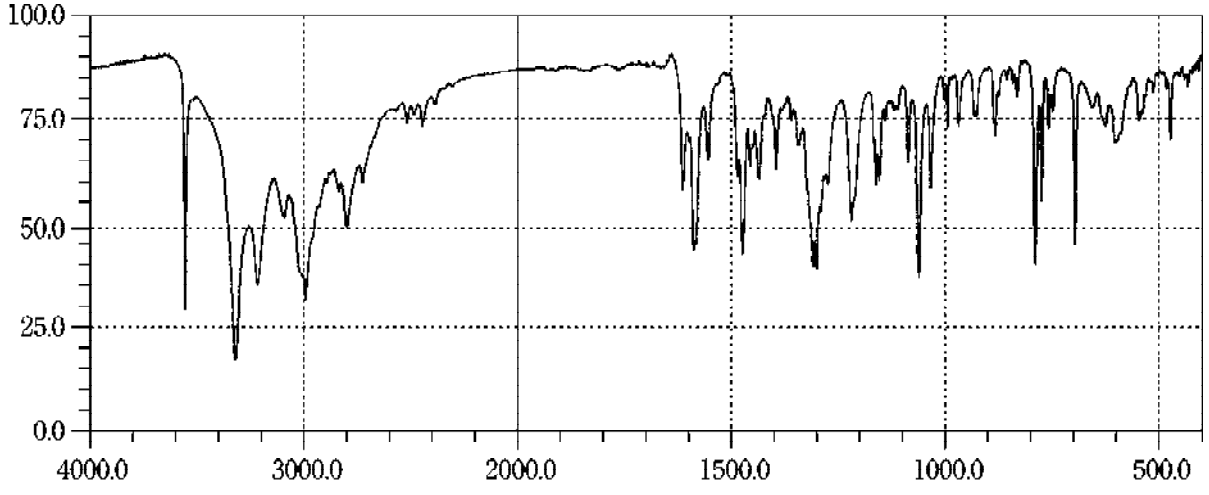
エチルセルロース



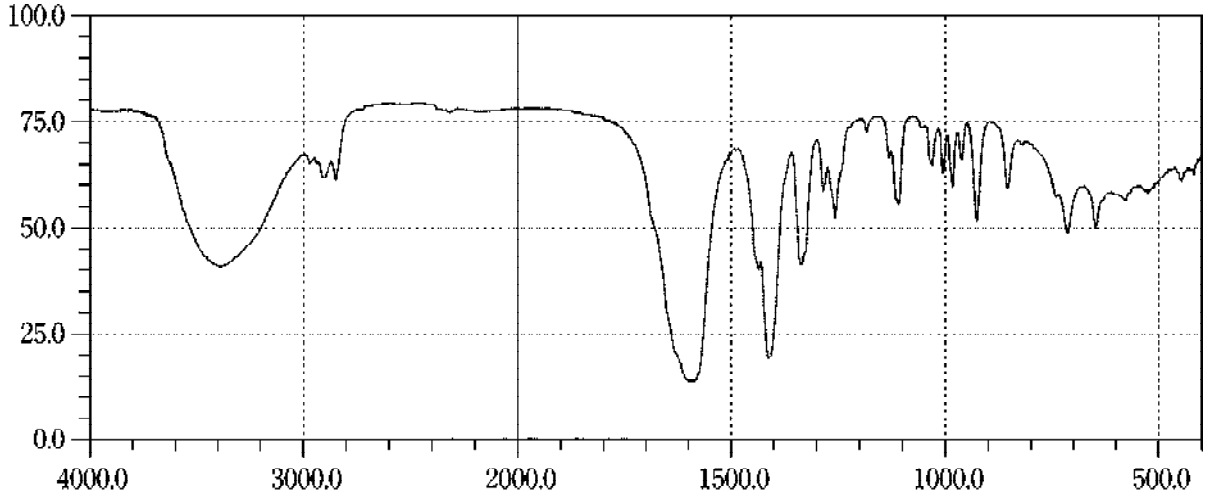
エチルモルヒネ塩酸塩水和物



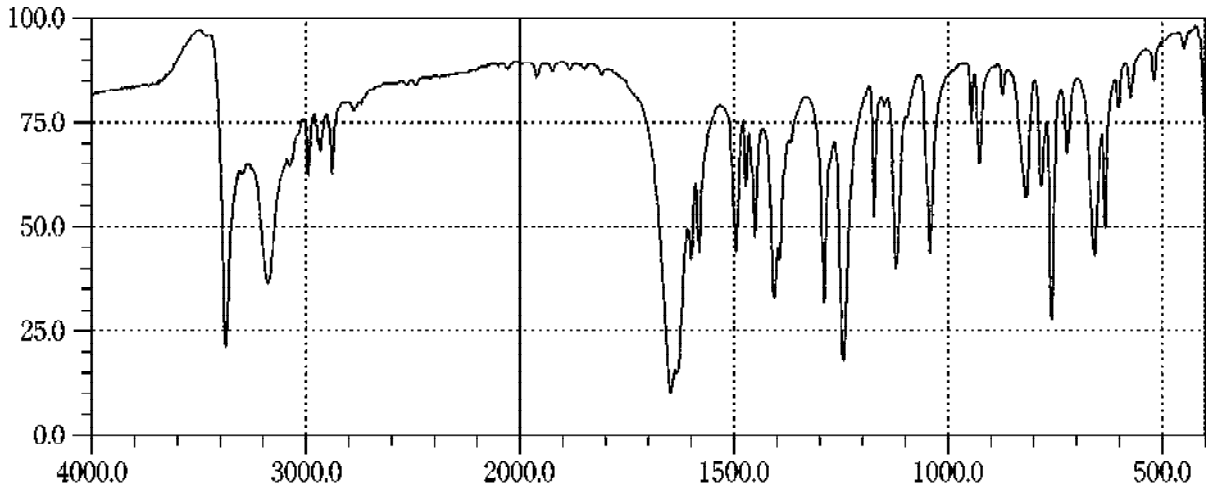
エチレフリン塩酸塩



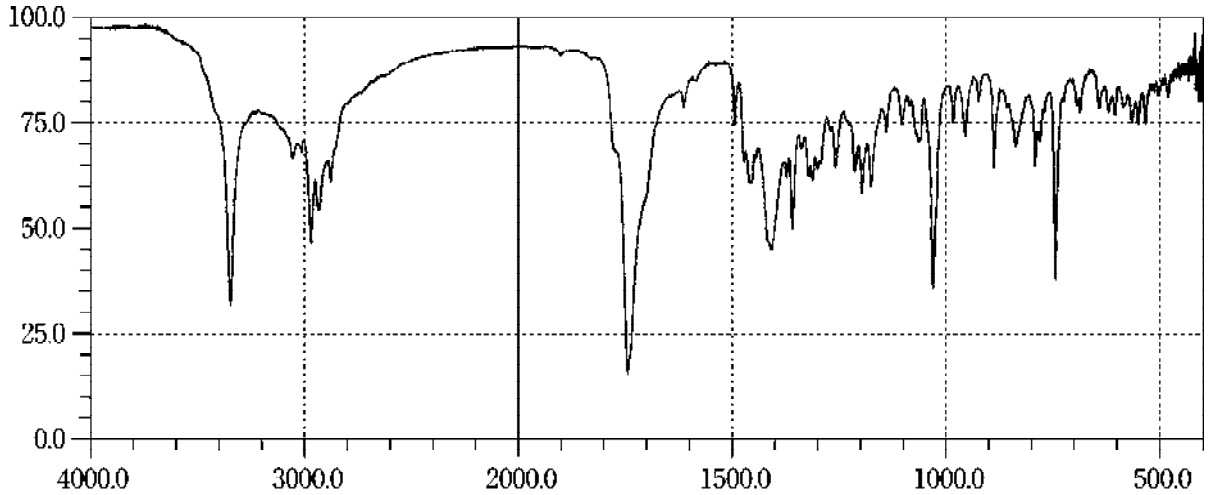
エデト酸カルシウムナトリウム水和物



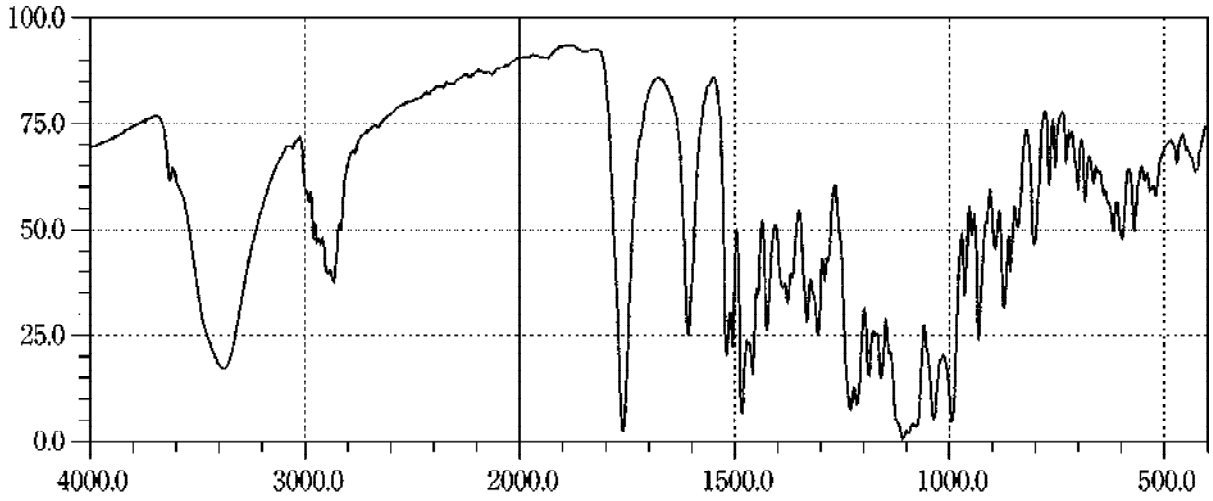
エテンザミド



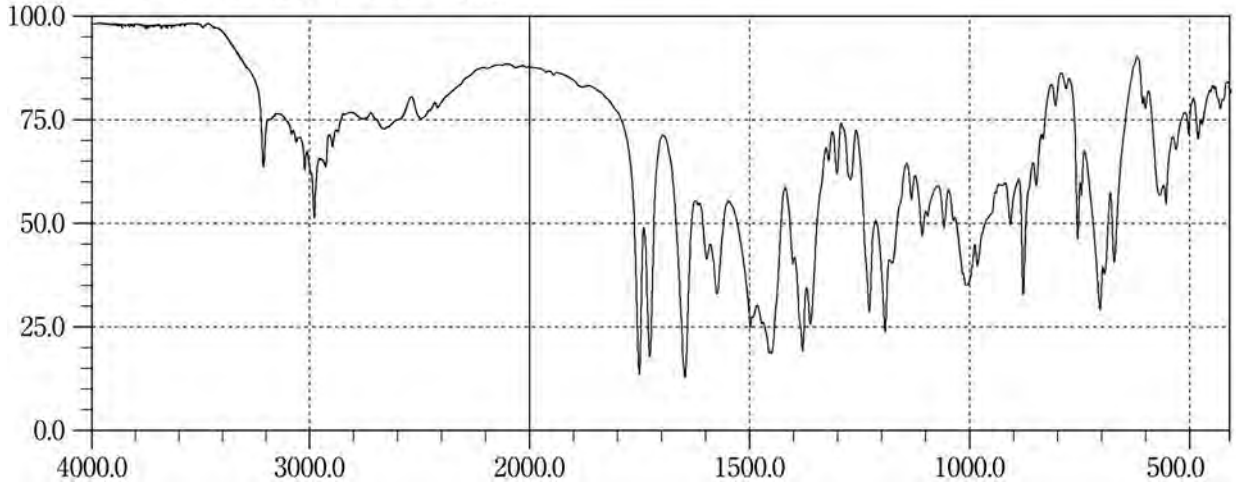
エトドラク



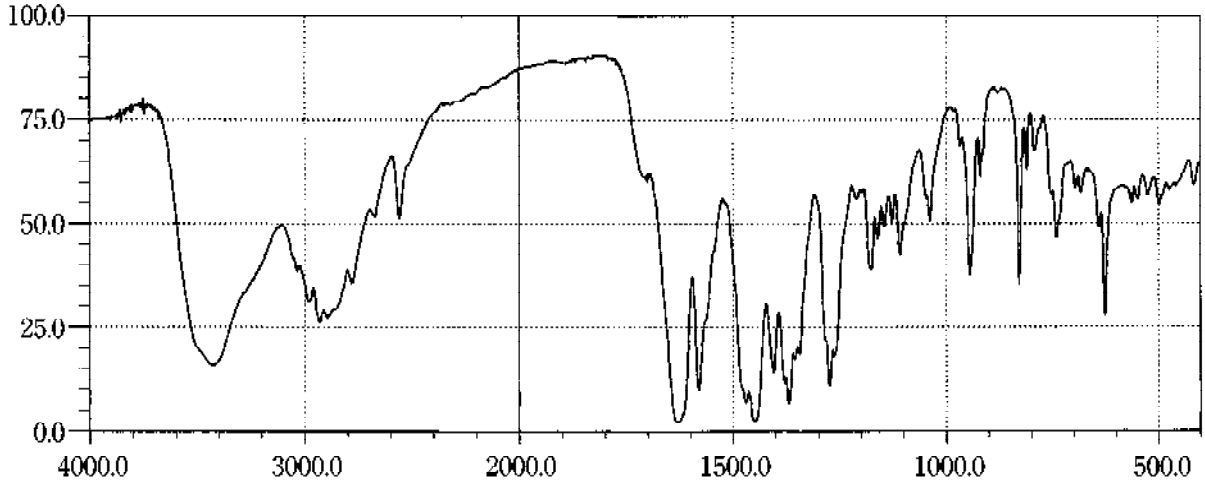
エトポシド



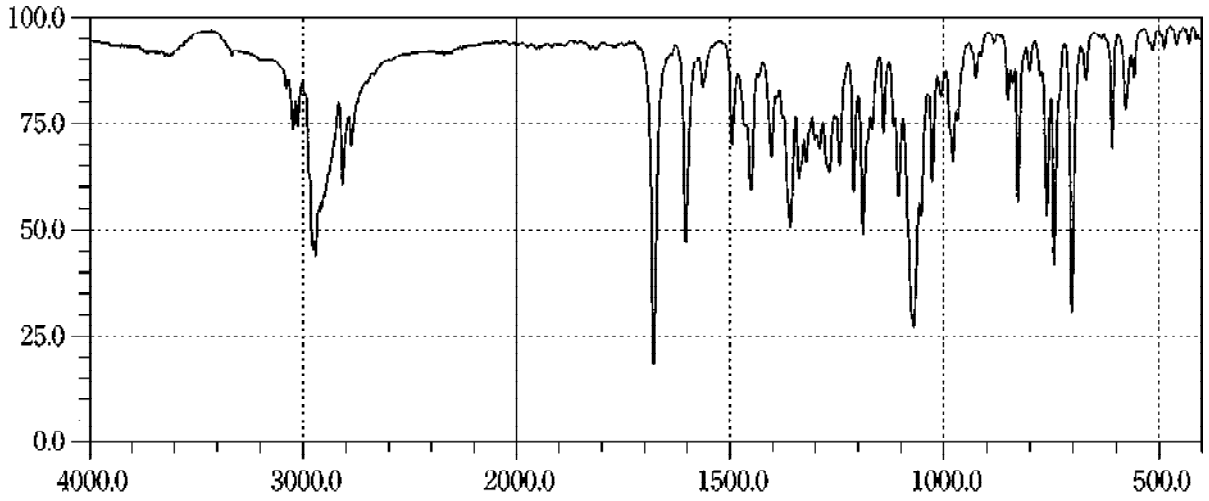
エナラプリルマレイン酸塩



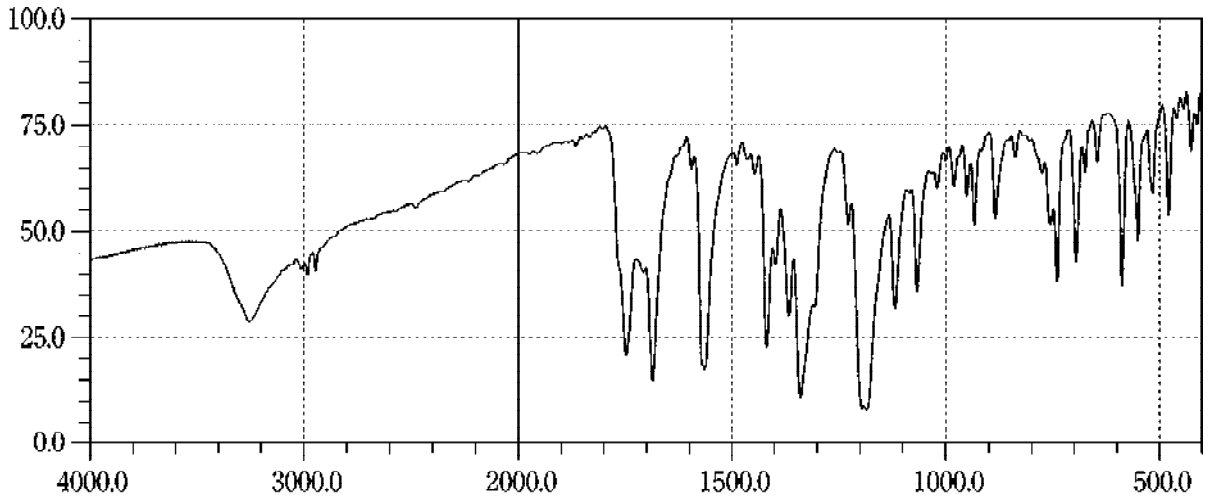
エノキサシン水和物



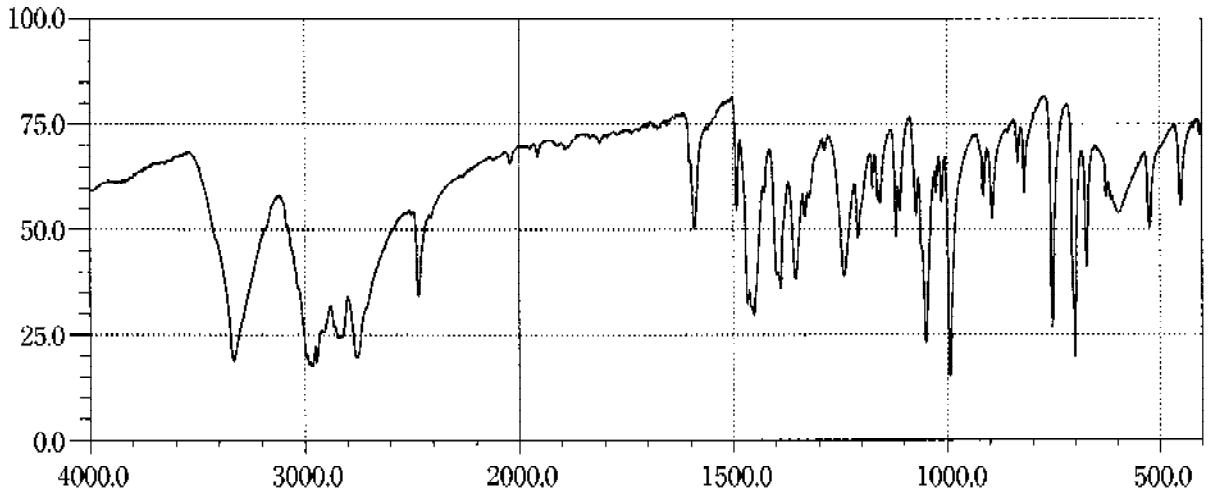
エバスチン



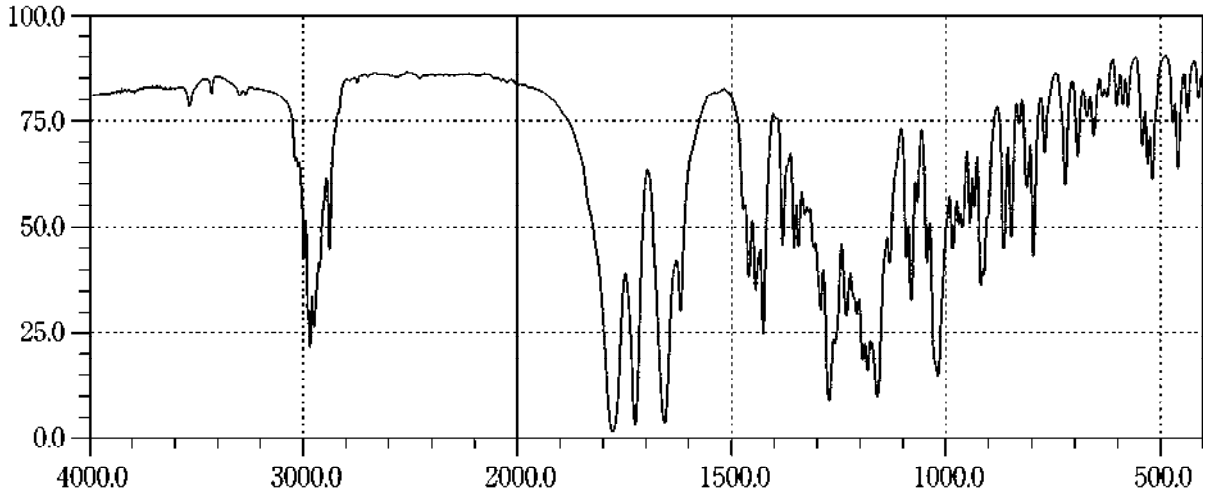
エパルレスタット



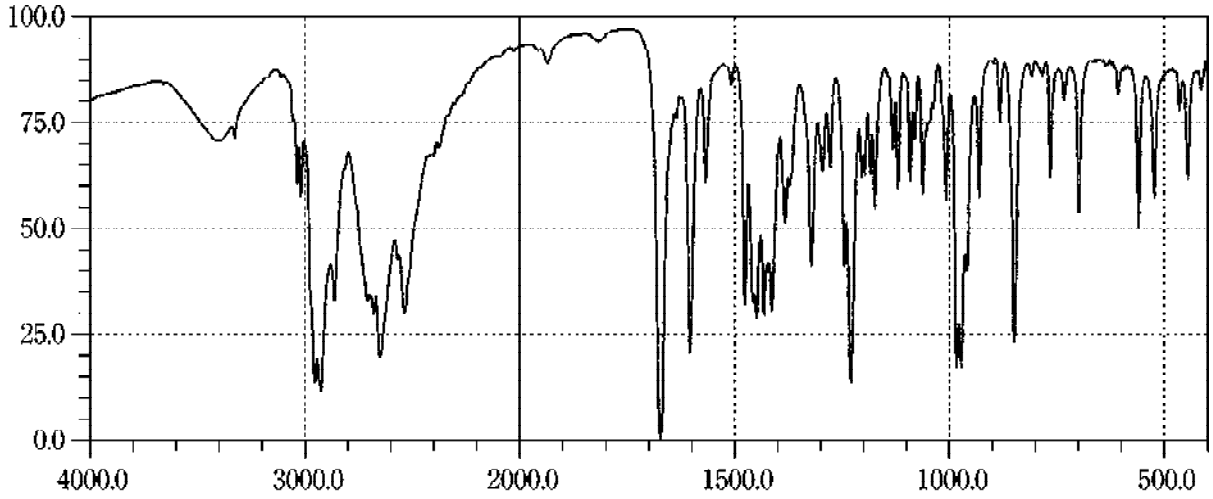
エフェドリン塩酸塩



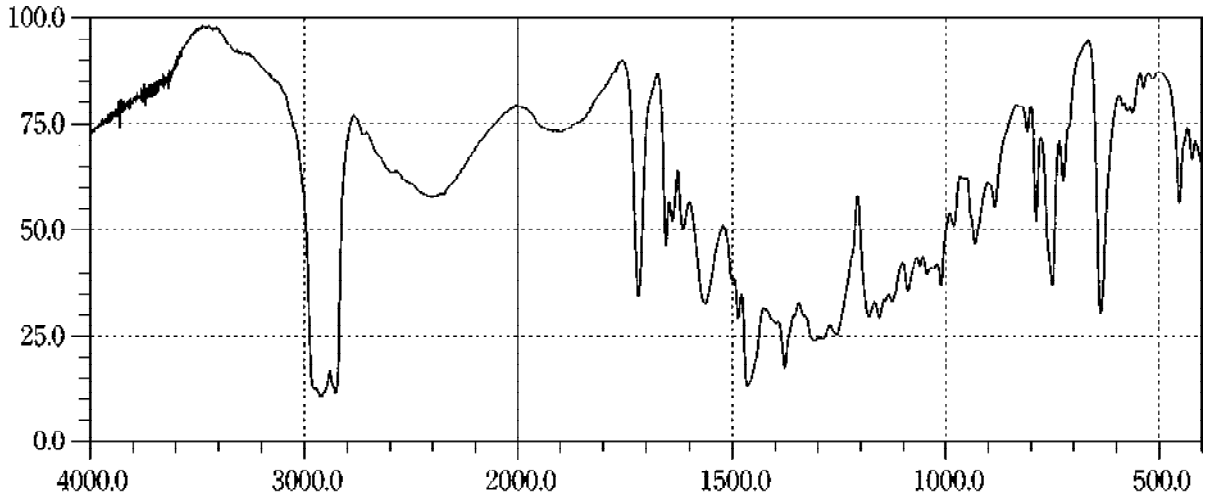
エプレレノン



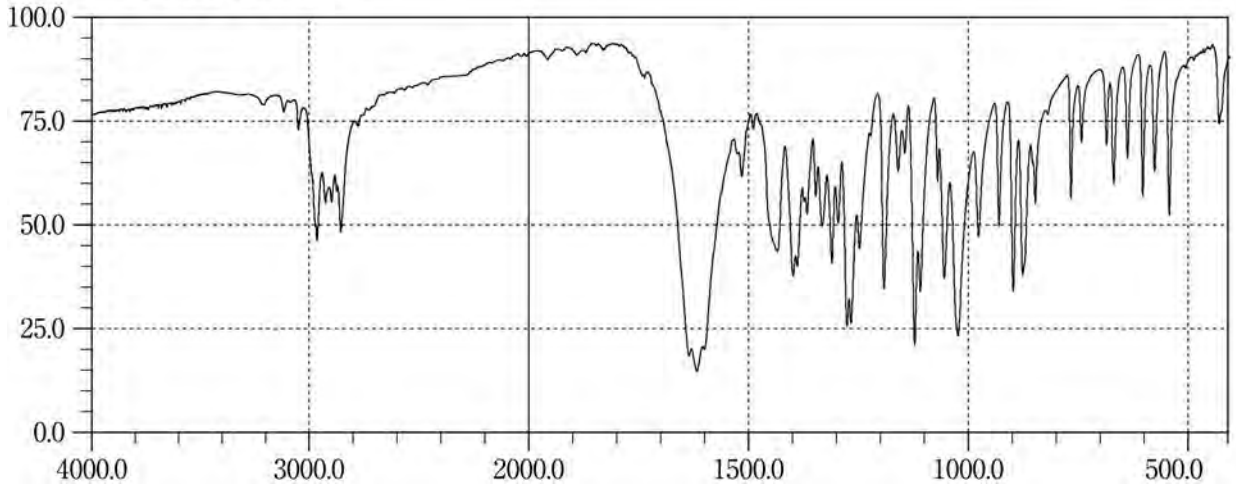
エペリゾン塩酸塩



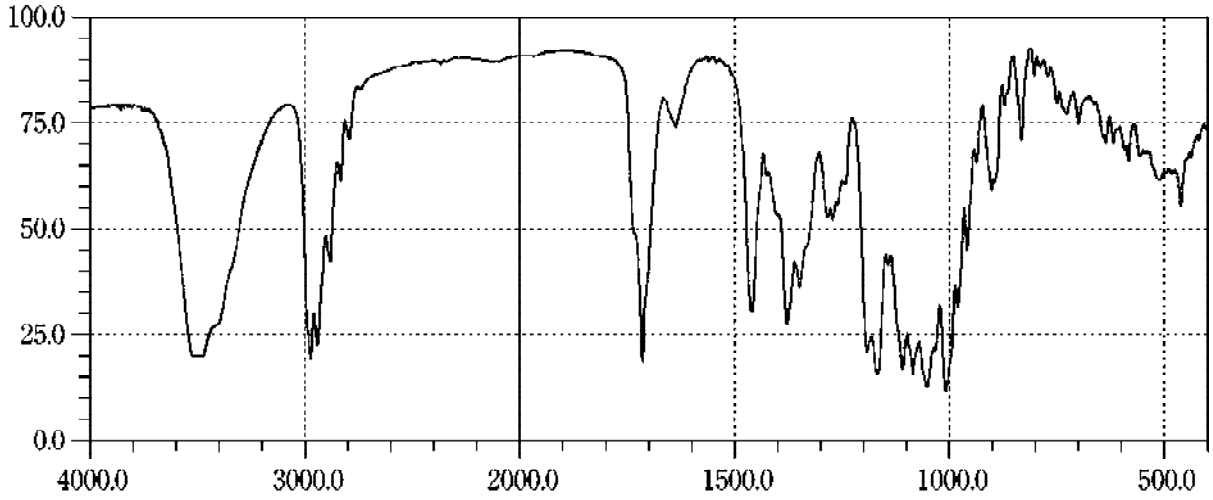
エメダスチンフマル酸塩



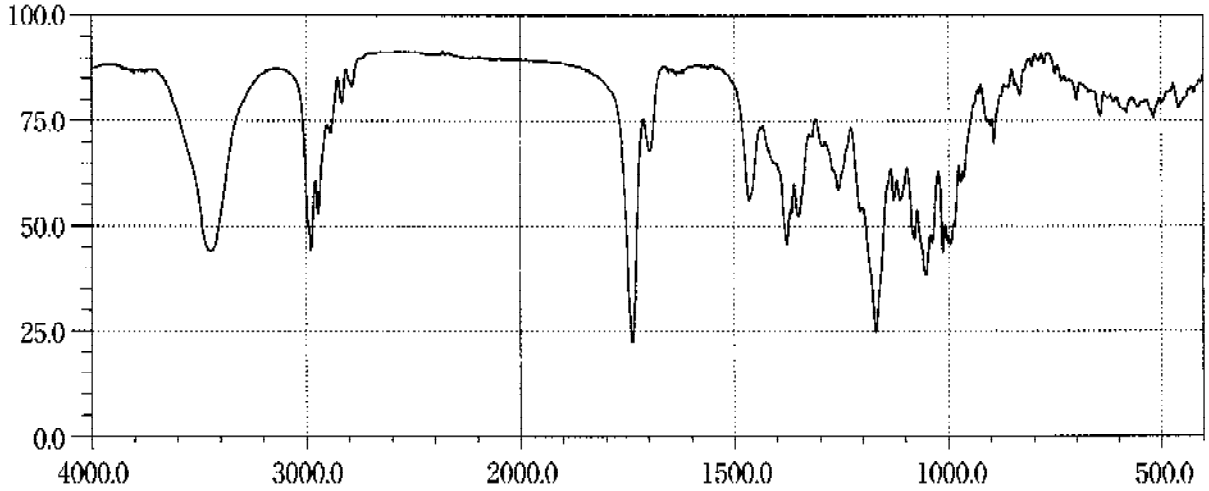
エモルファゾン



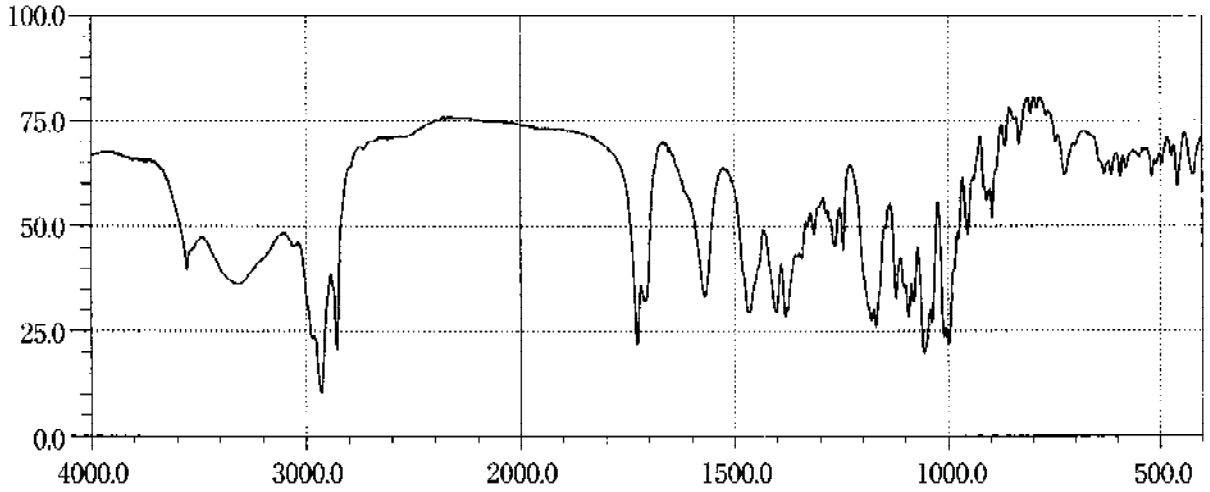
エリスロマイシン



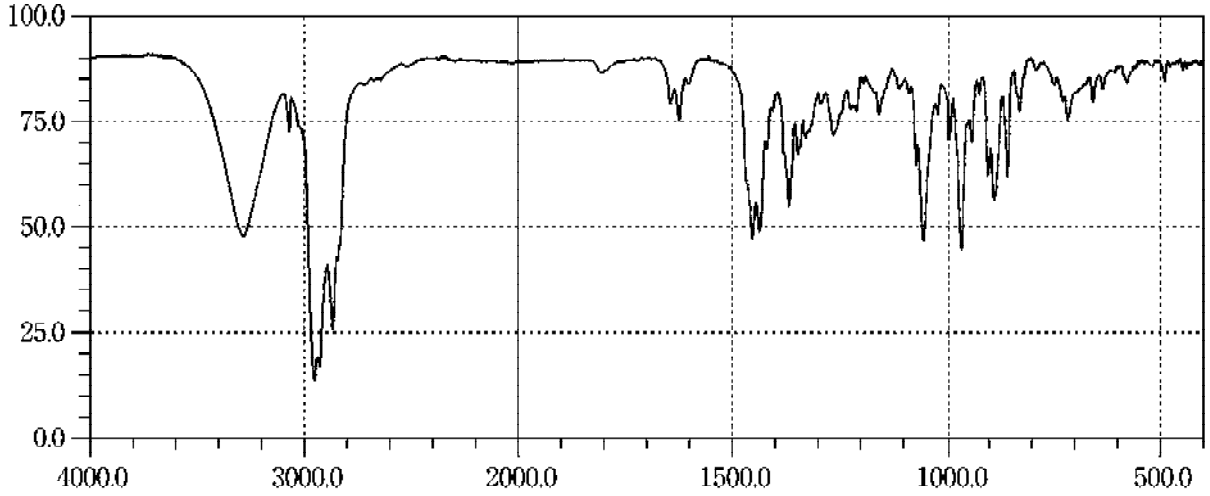
エリスロマイシンエチルコハク酸エステル



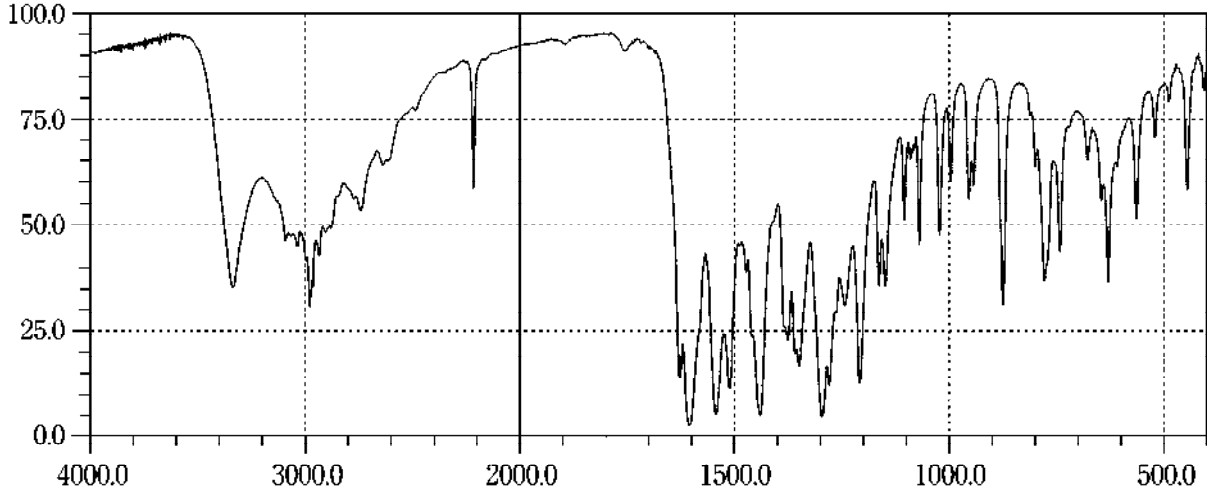
エリスロマイシンステアリン酸塩



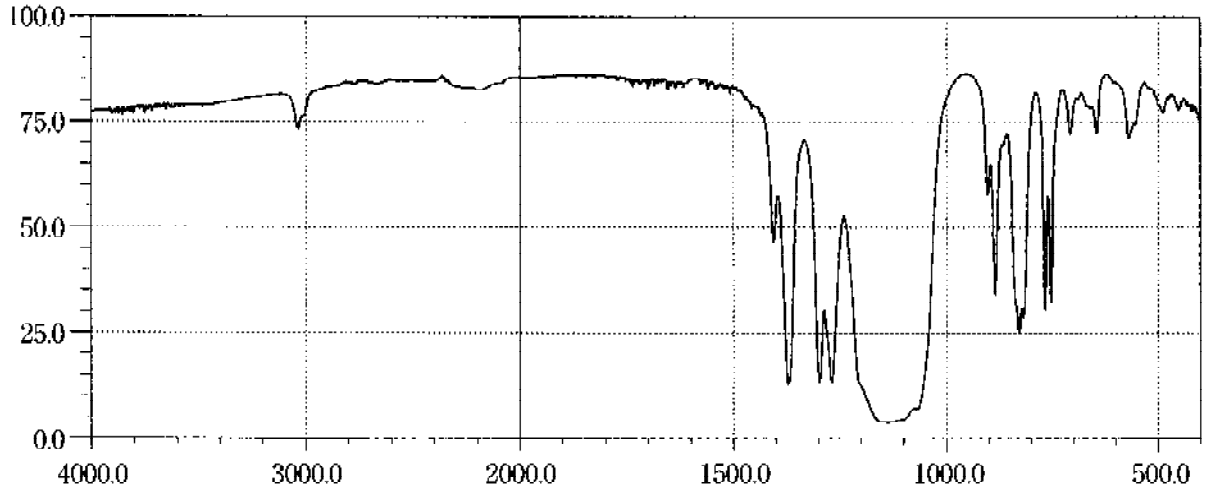
エルゴカルシフェロール



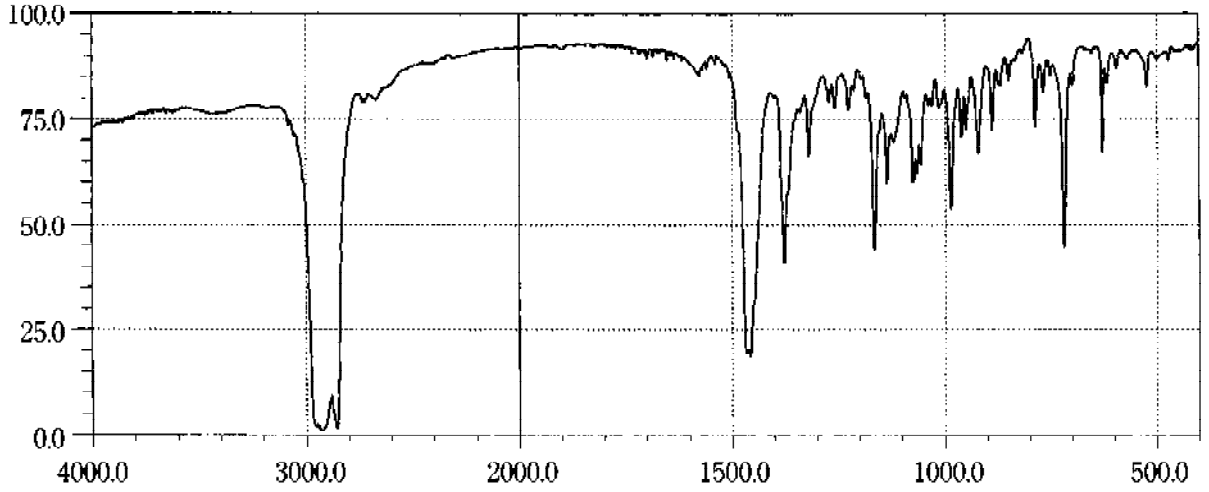
エンタカポン



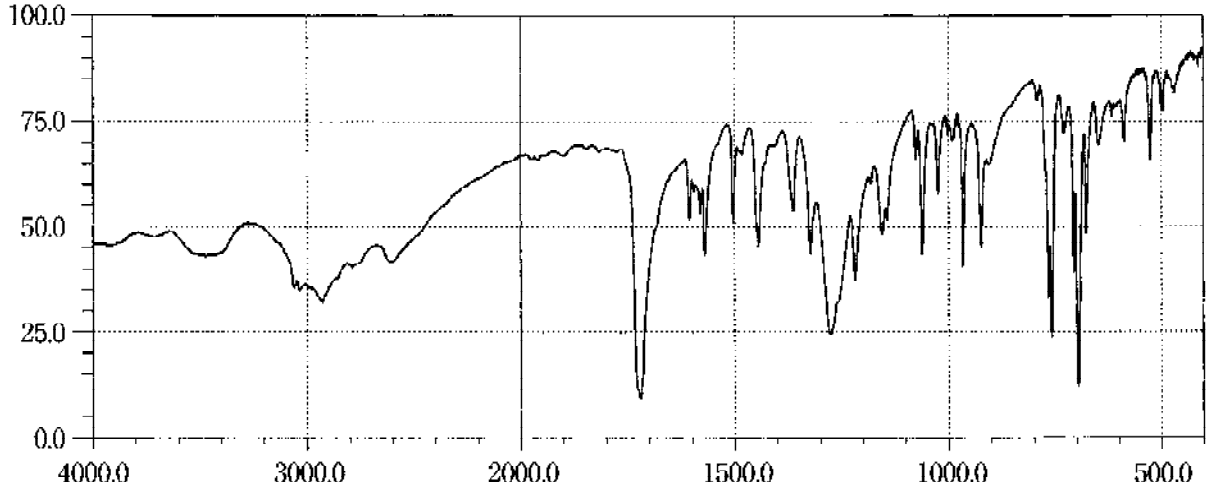
エンフルラン



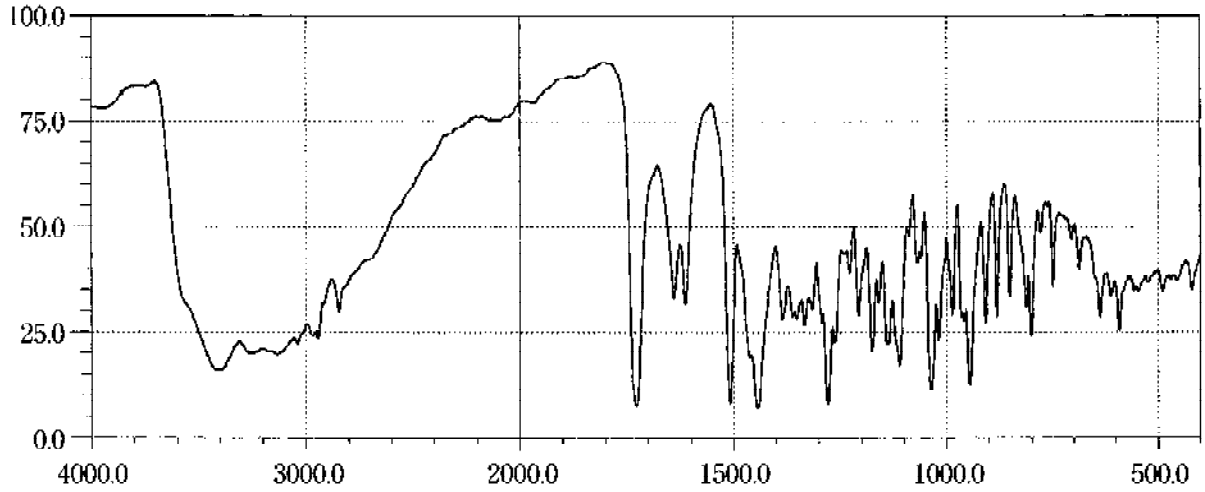
オキサピウムヨウ化物



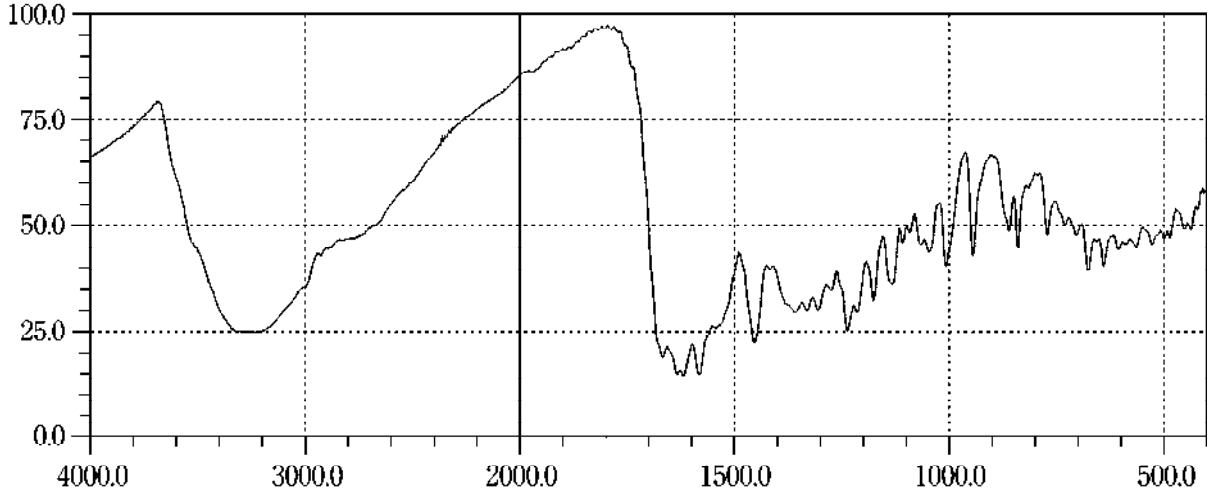
オキサプロジン



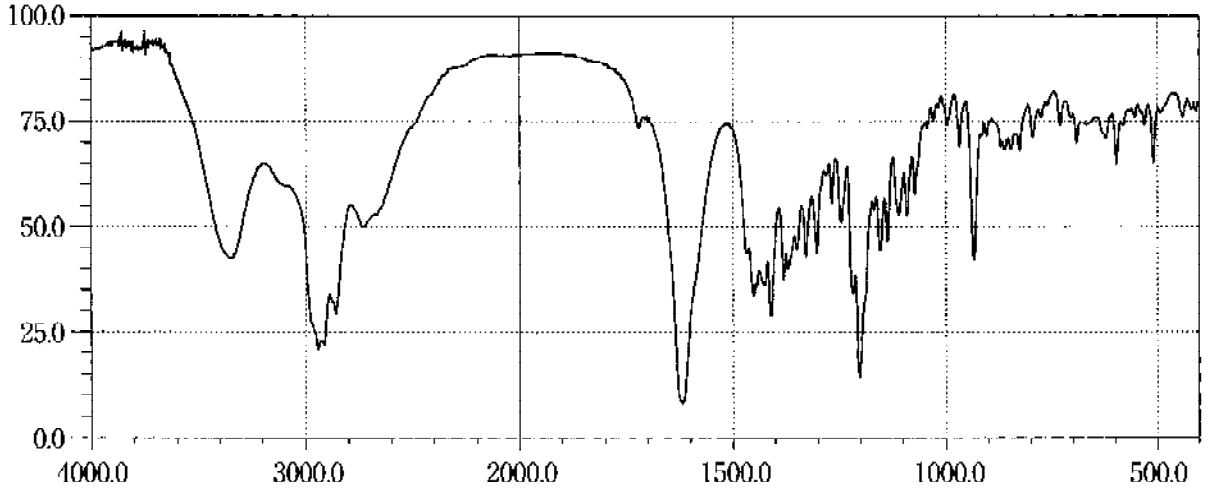
オキシコドン塩酸塩水和物



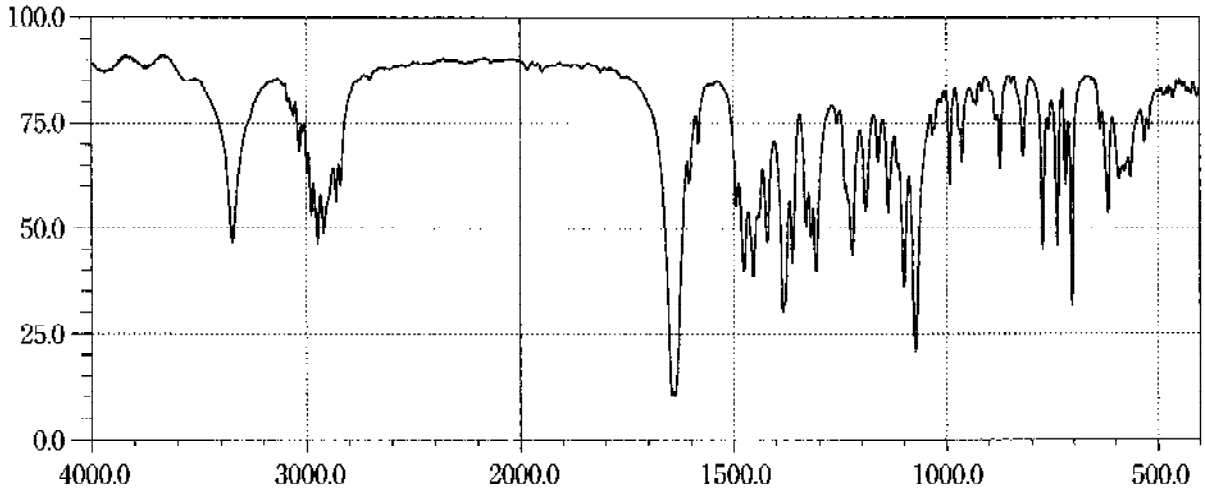
オキシテトラサイクリン塩酸塩



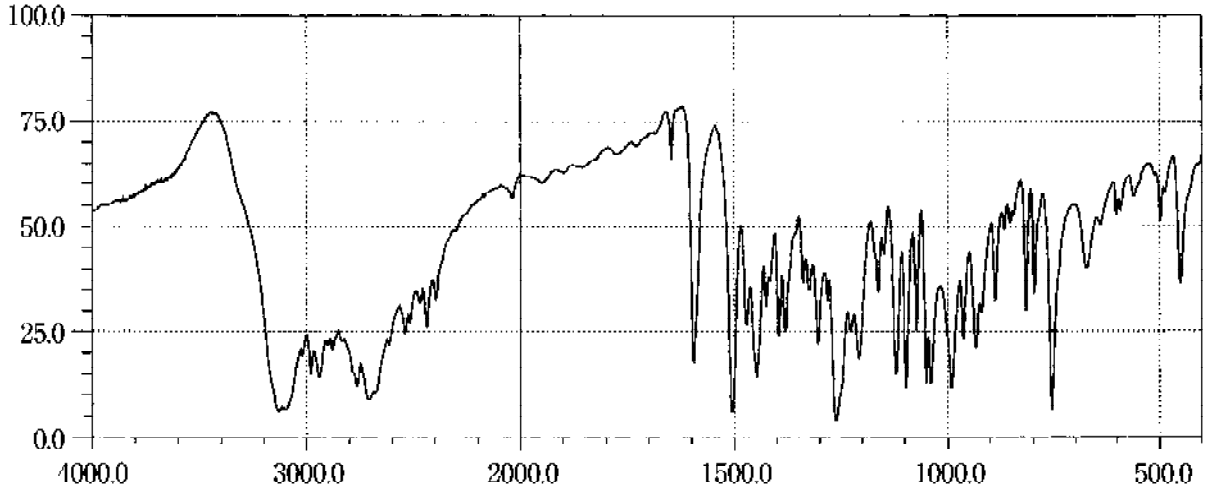
オキシメトロン



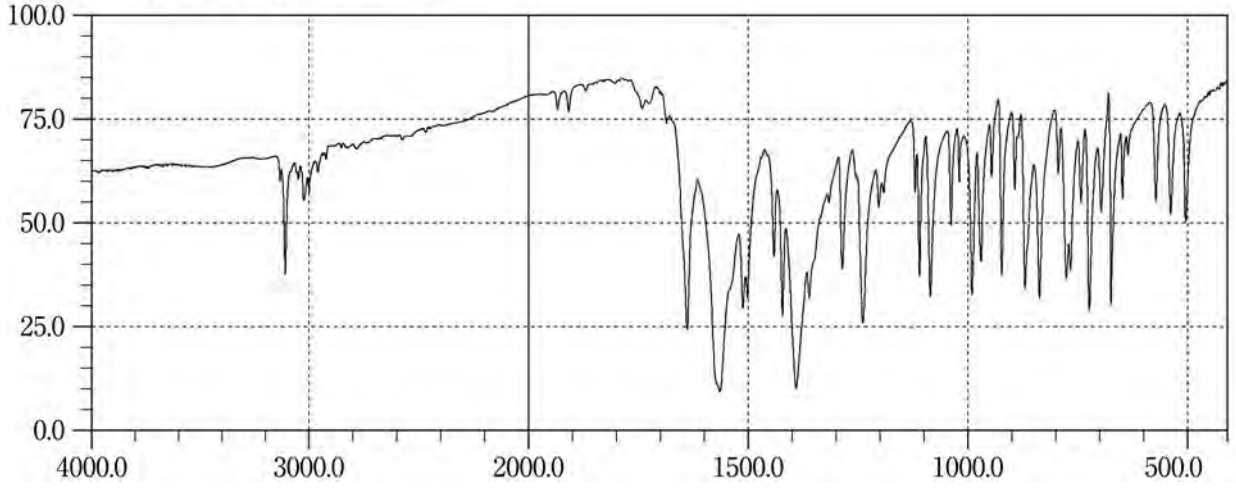
オキセサゼイン



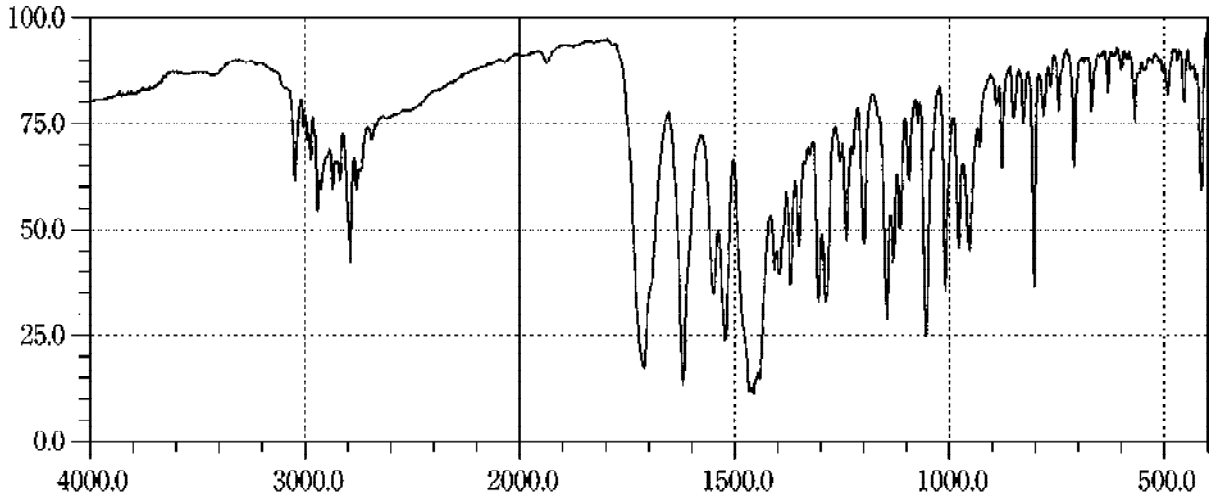
オクスプレノロール塩酸塩



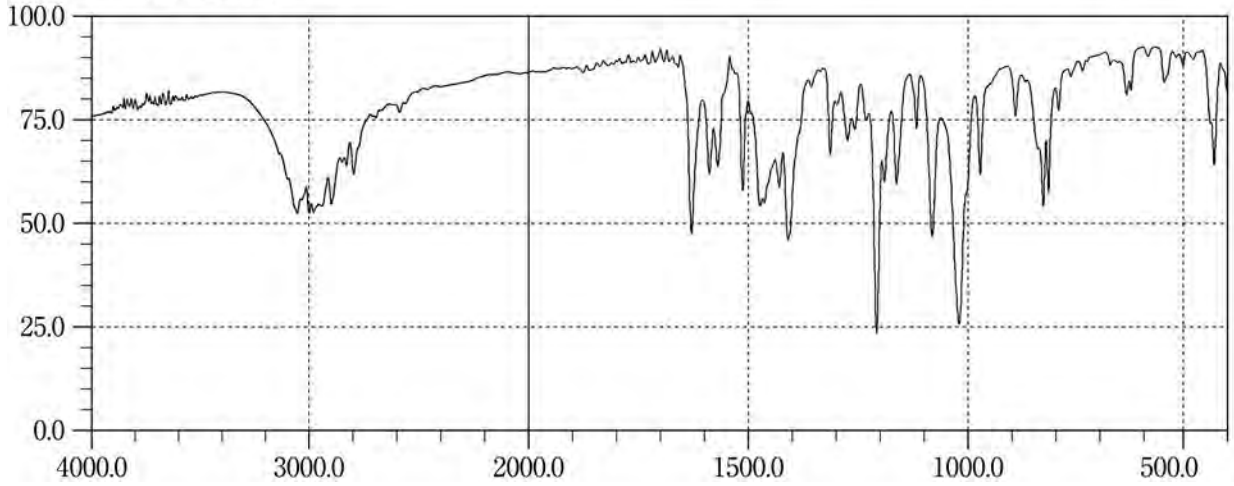
オザグレルナトリウム



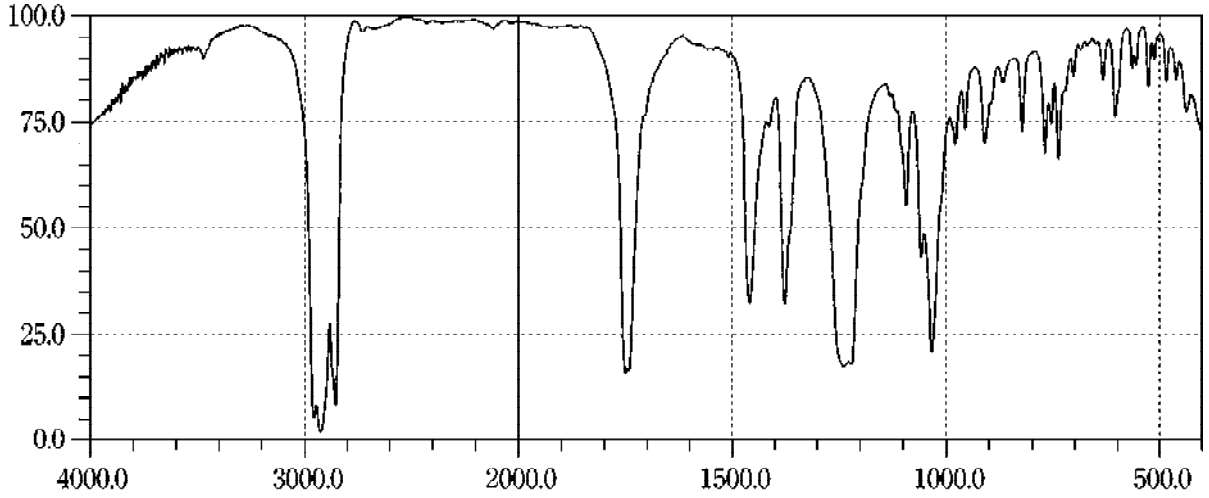
オフロキサシン



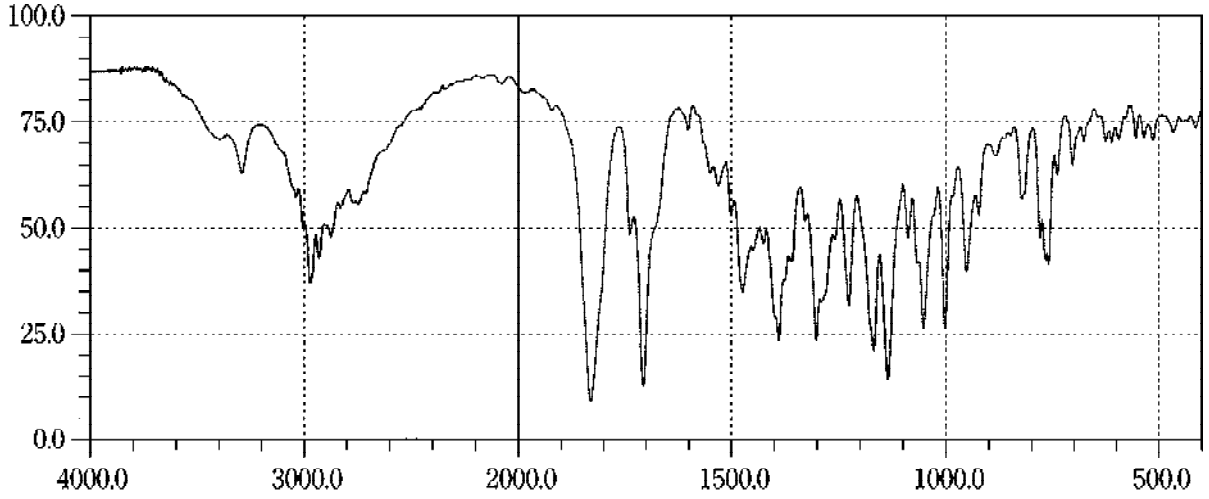
オメプラゾール



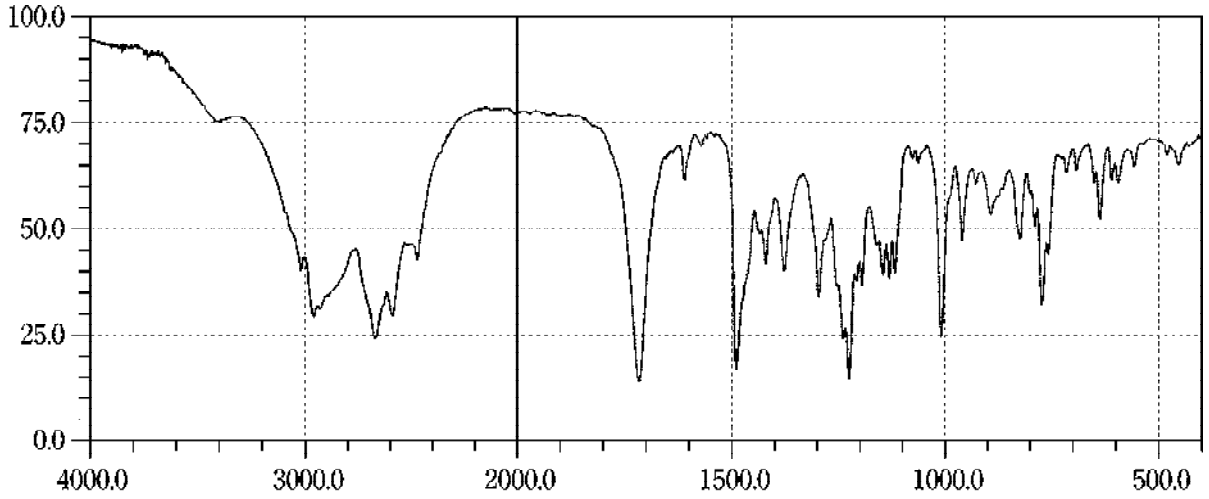
オーラノフィン



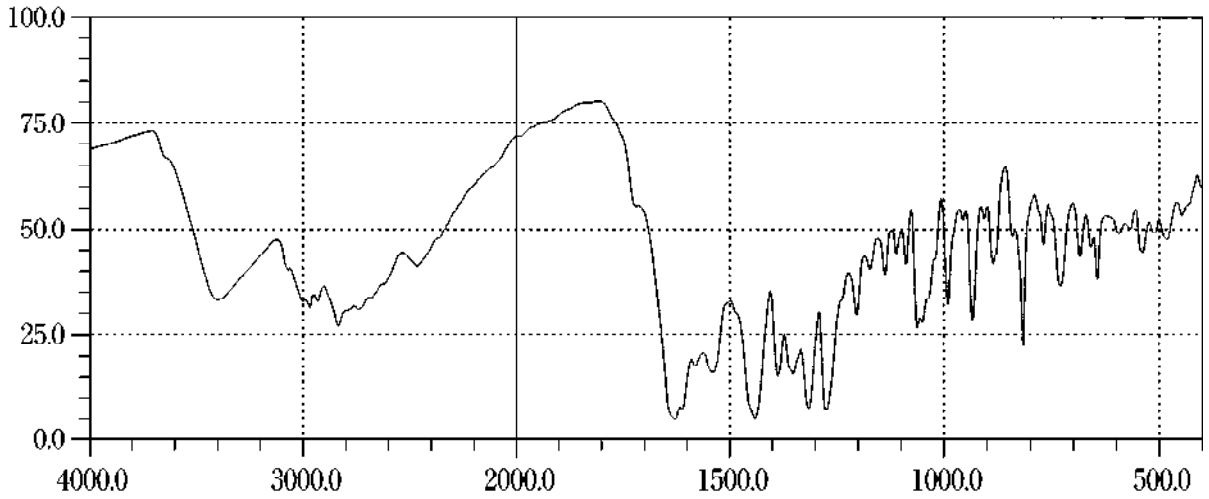
オルメサルタン　メドキソミル



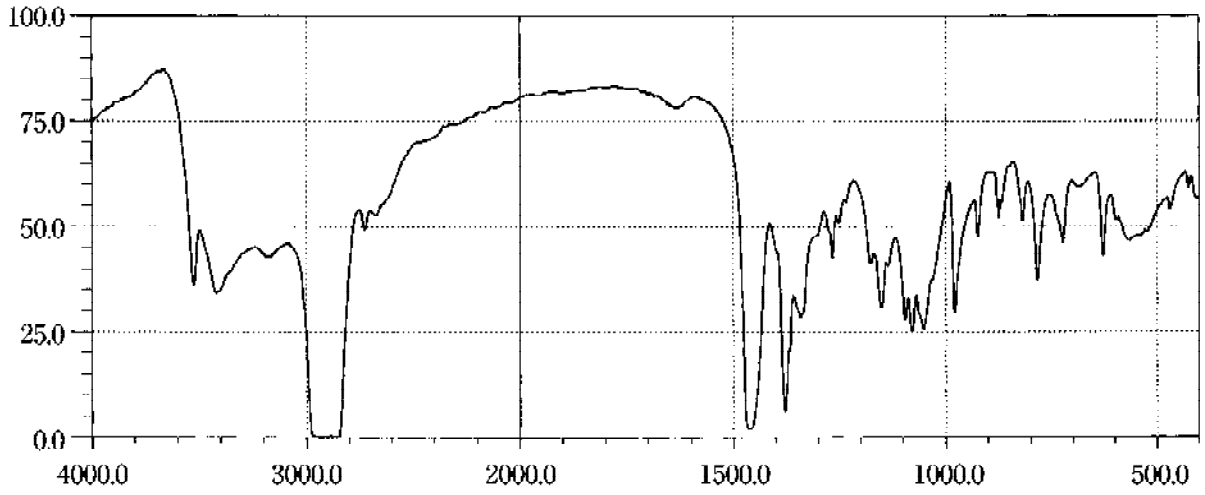
オロパタジン塩酸塩



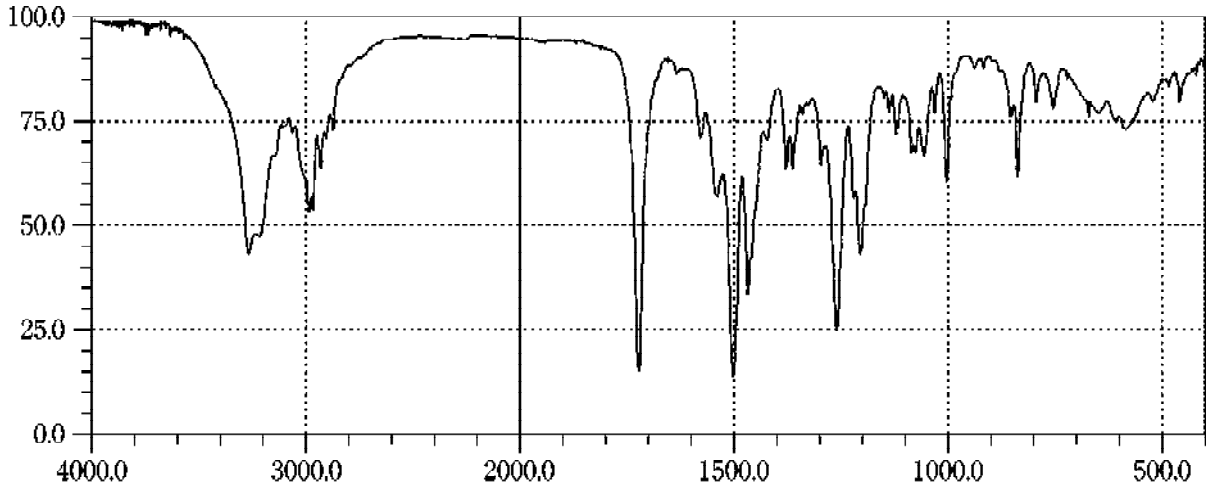
ガチフロキサシン水和物



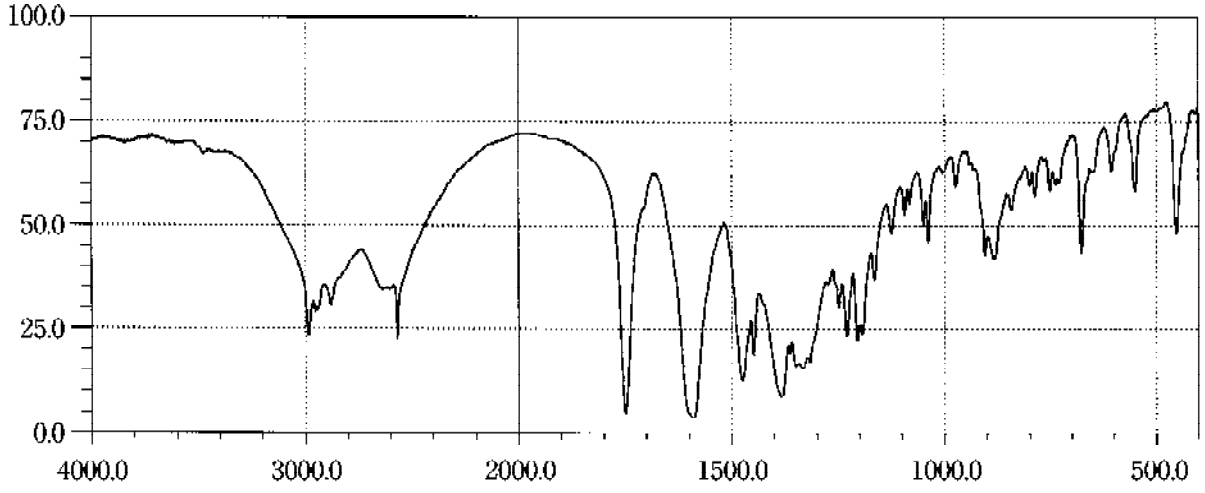
果糖



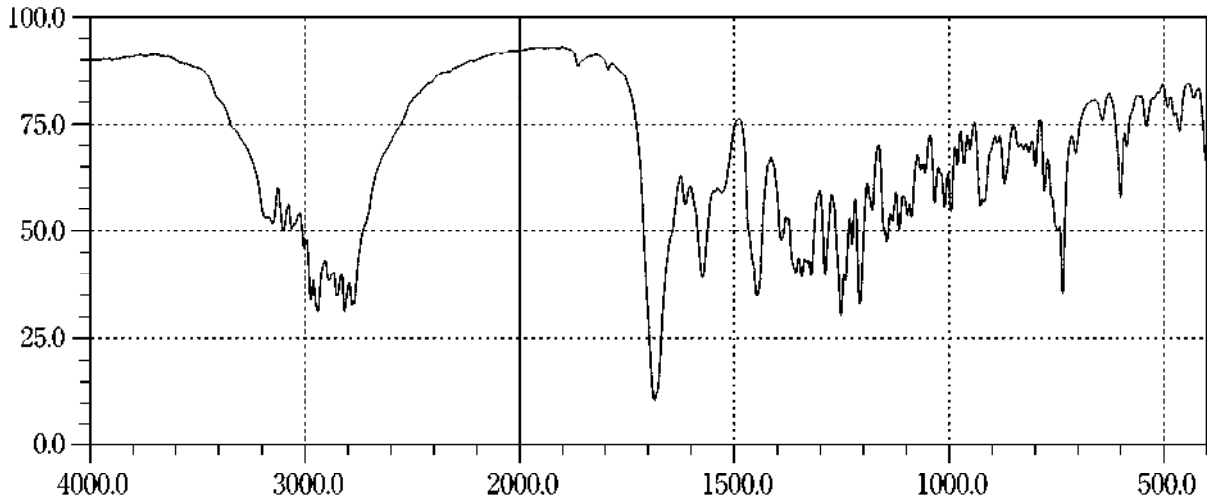
カドララジン



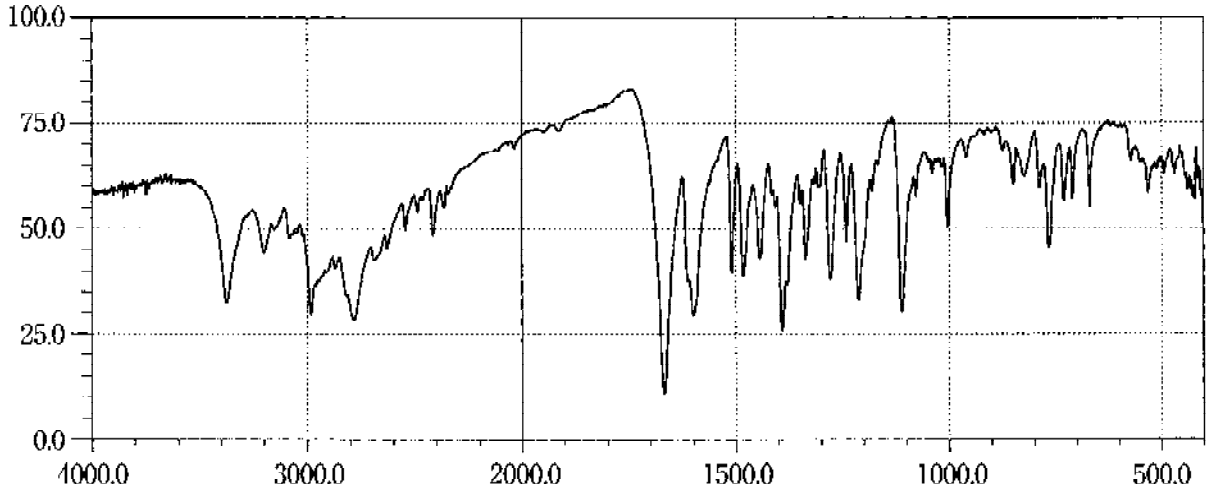
カプトプリル



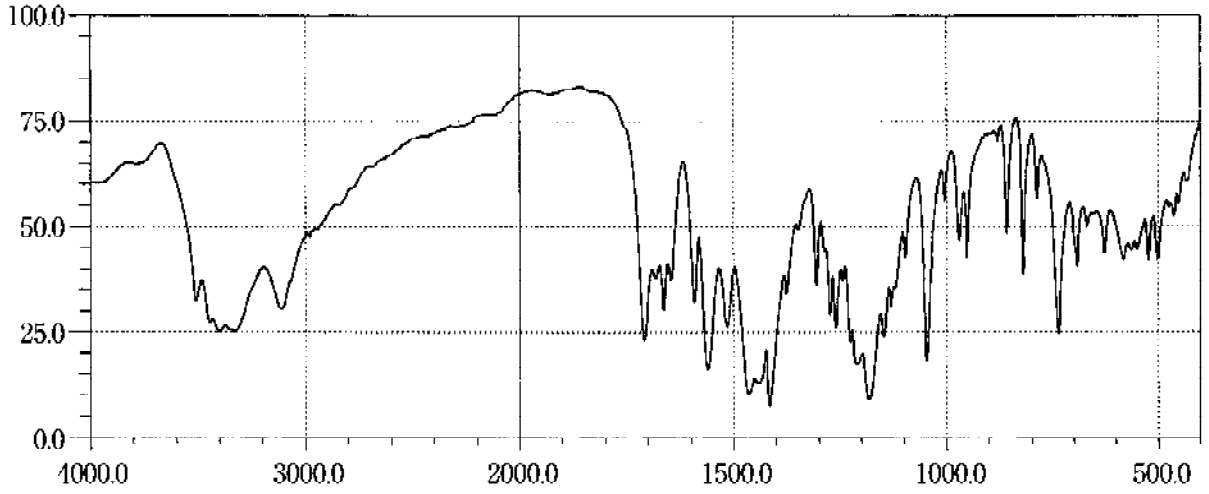
カベルゴリン



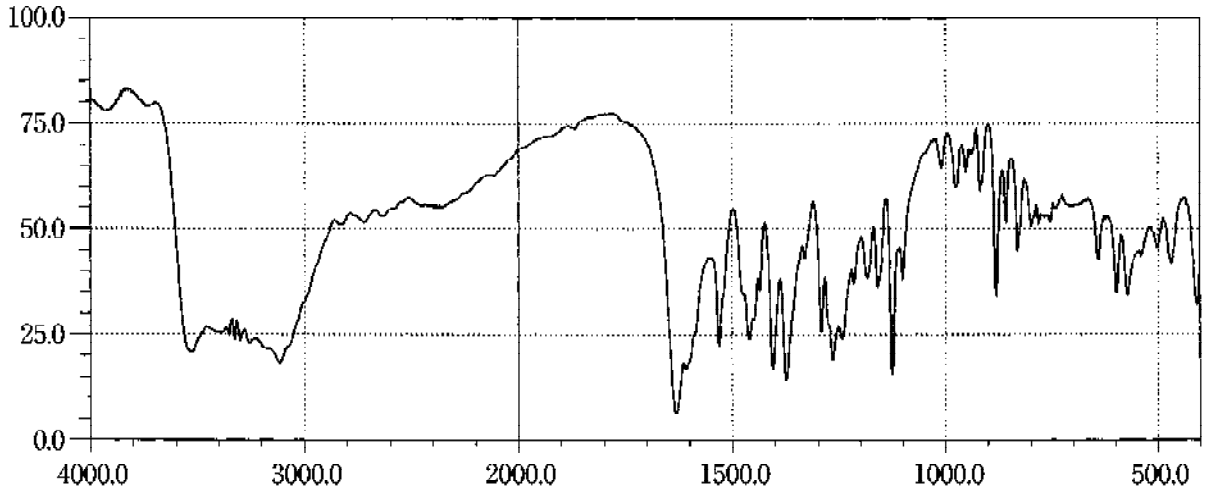
カルテオロール塩酸塩



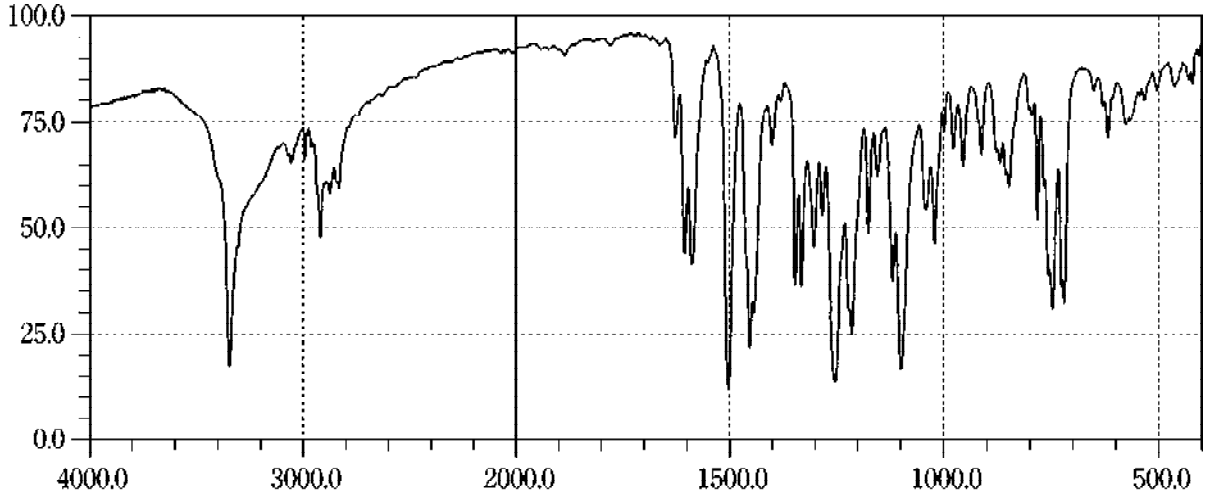
カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物



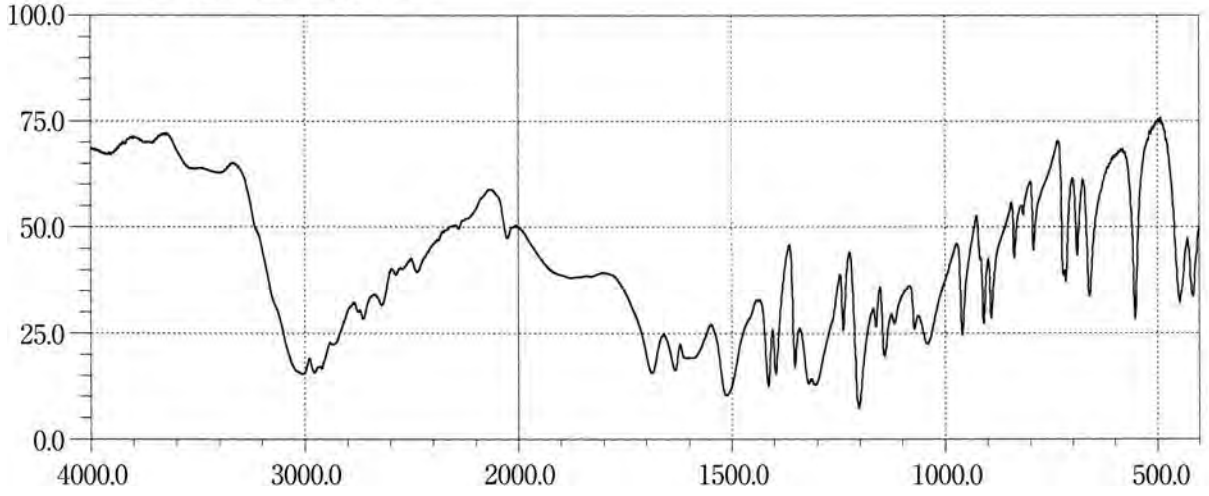
カルビドパ水和物



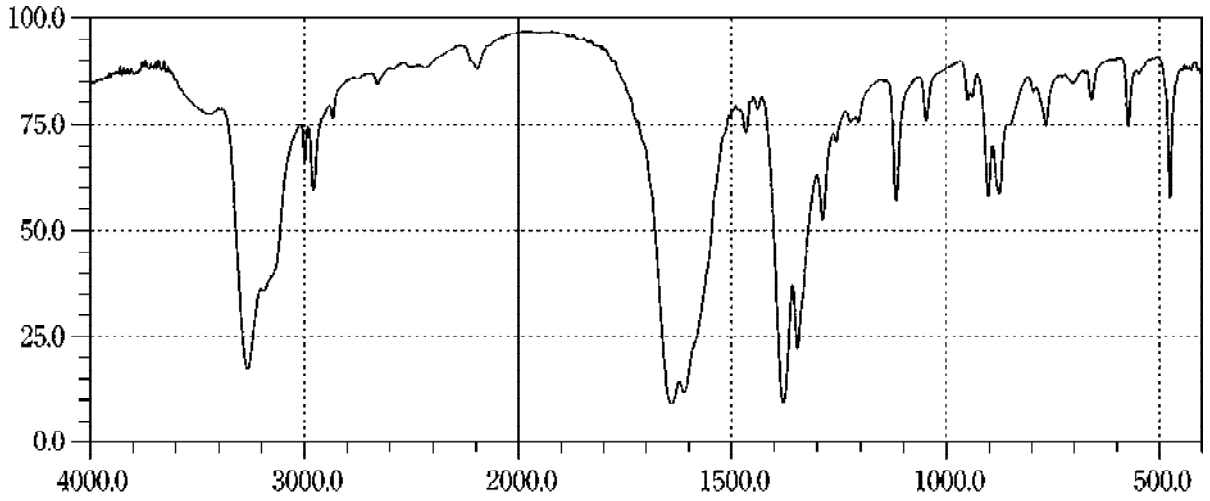
カルベジロール



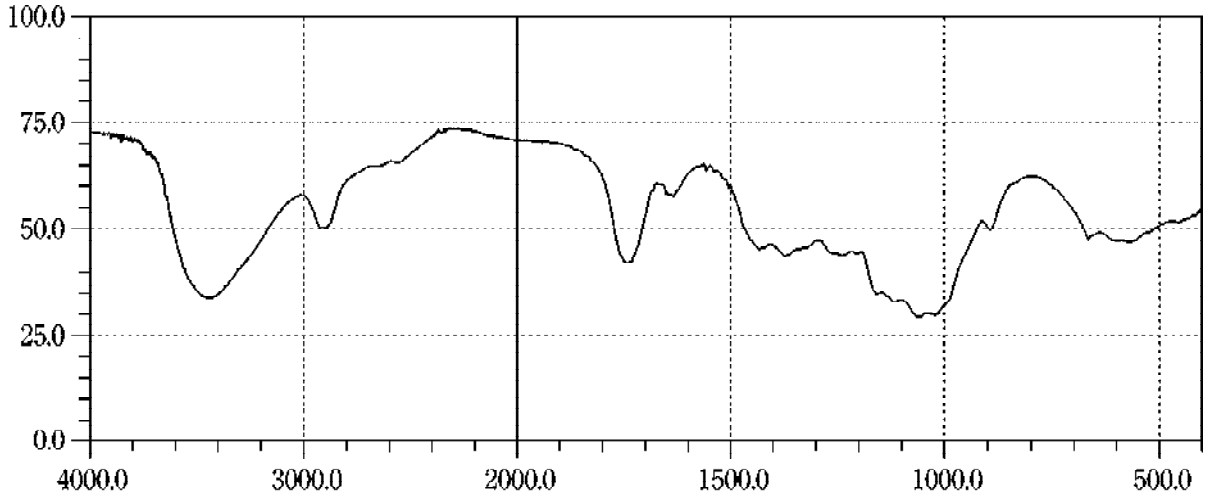
L－カルボシステイン



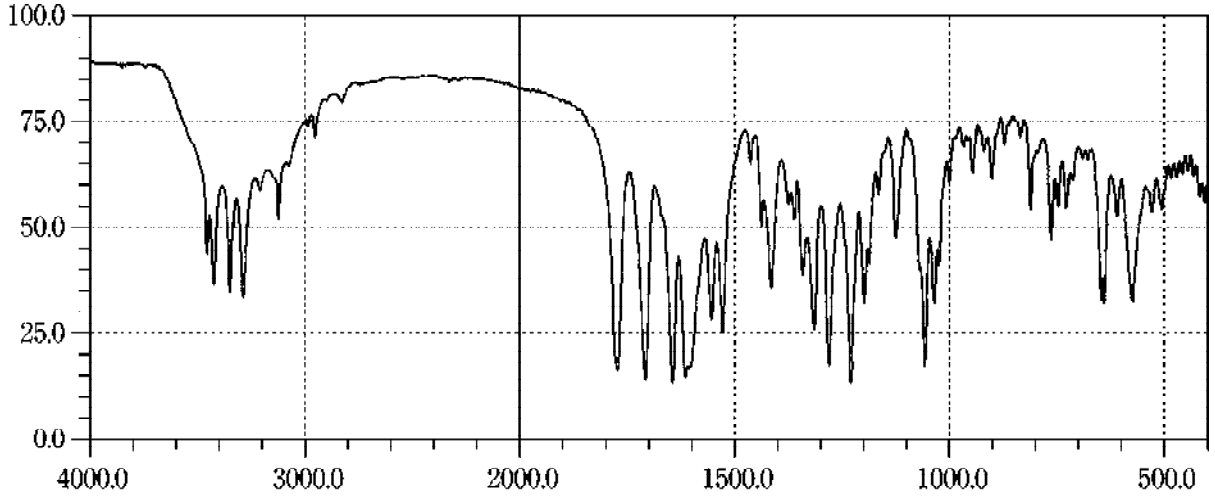
カルボプラチン



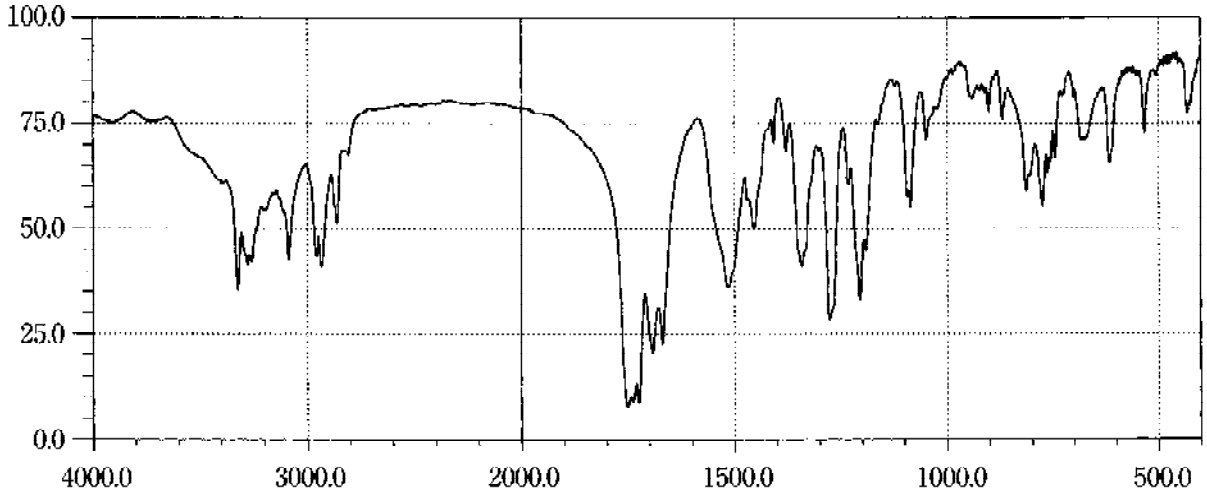
カルメロース



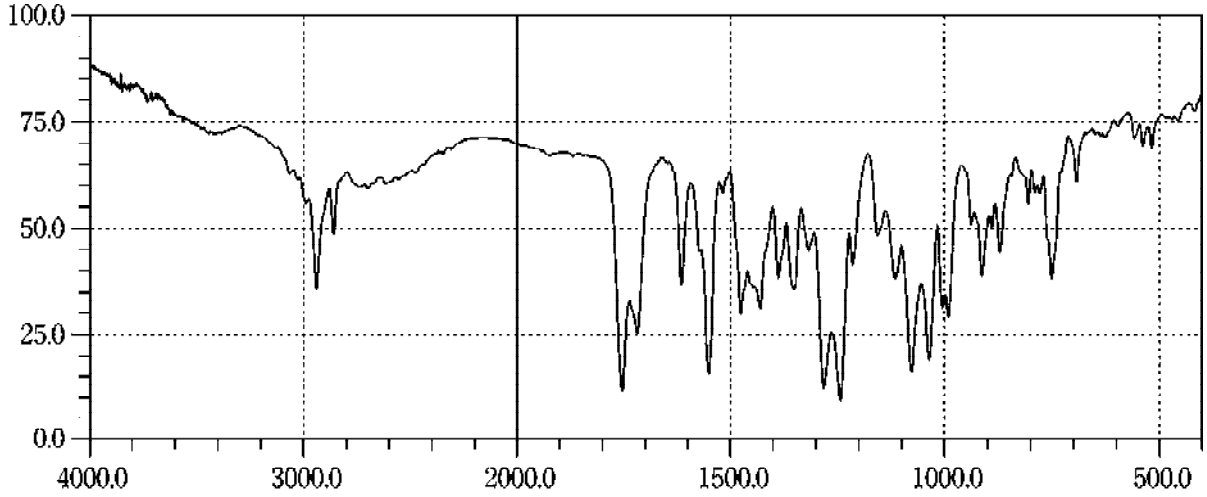
カルモナムナトリウム



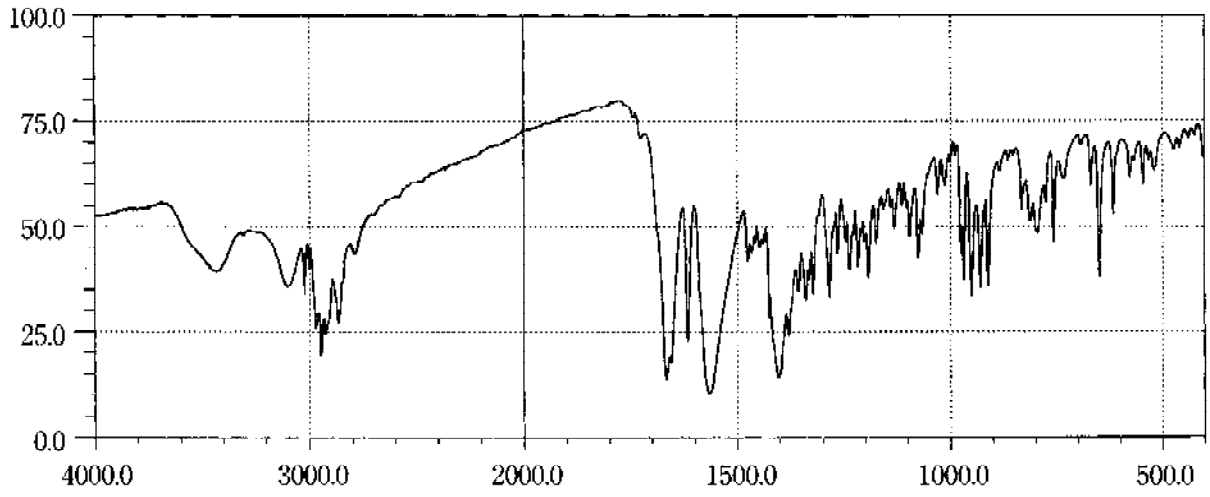
カルモフール



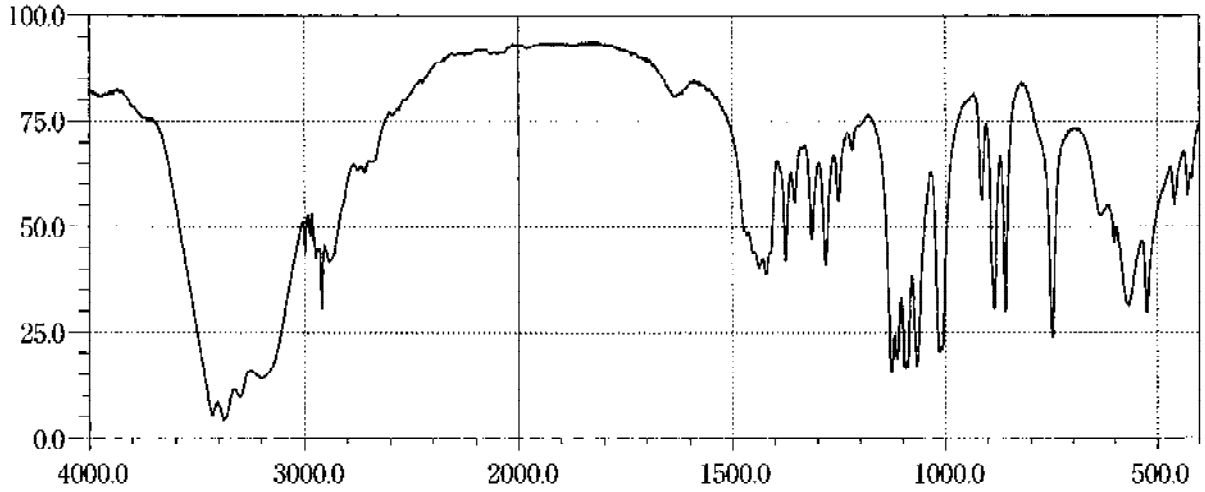
カンデサルタン　シレキセチル



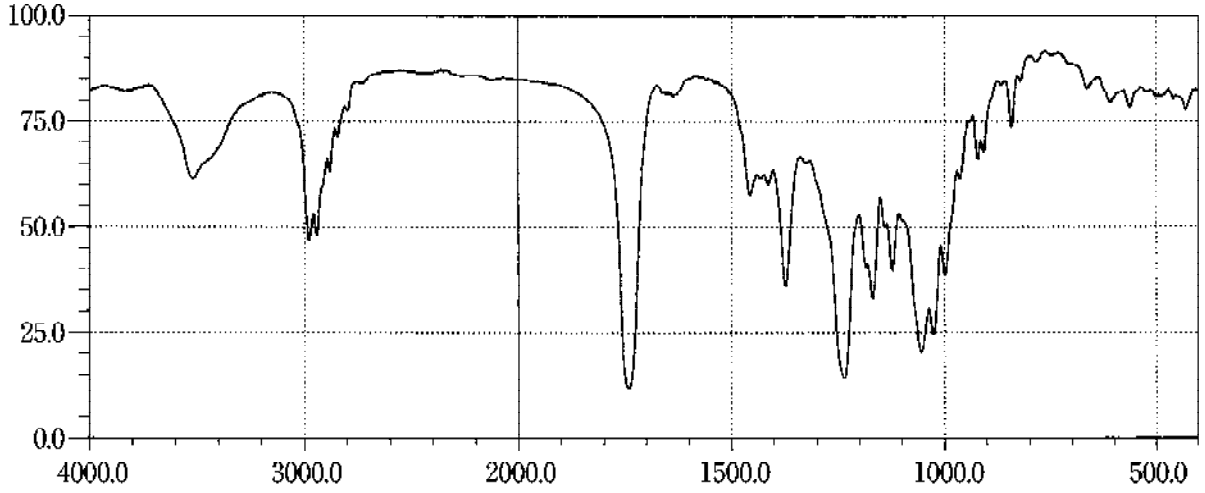
カンレノ酸カリウム



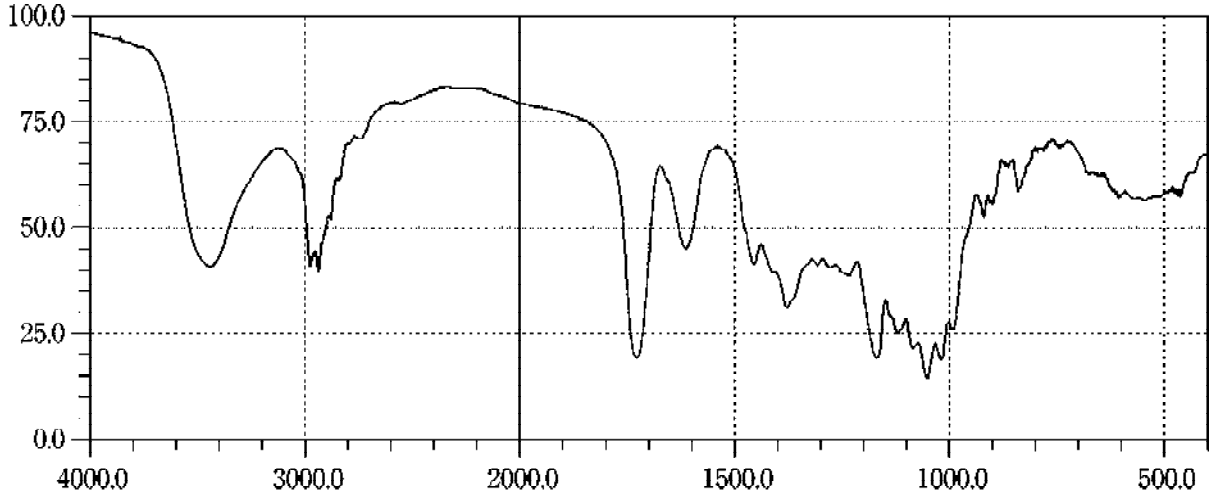
キシリトール



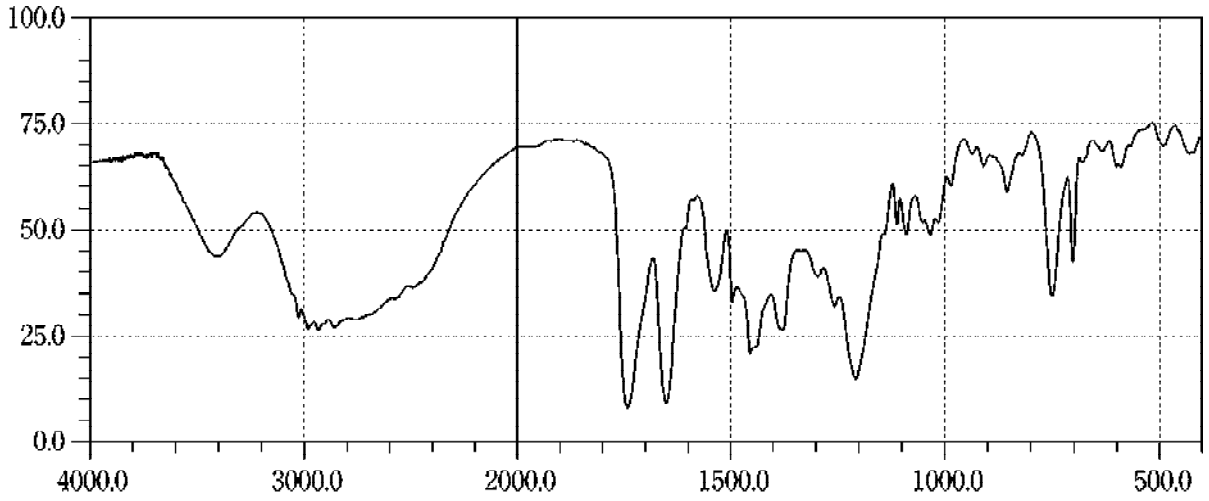
キタサマイシン酢酸エステル



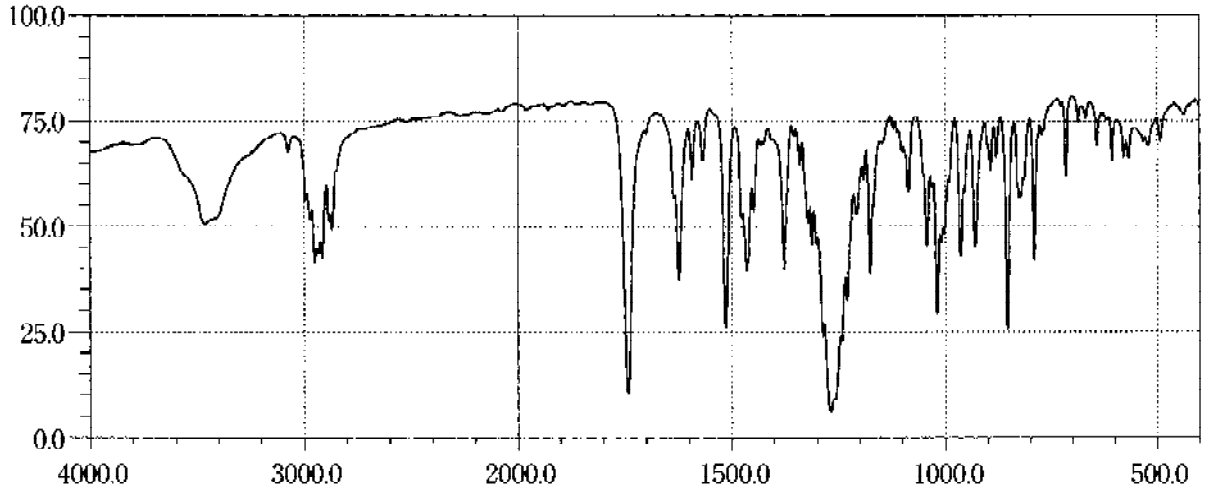
キタサマイシン酒石酸塩



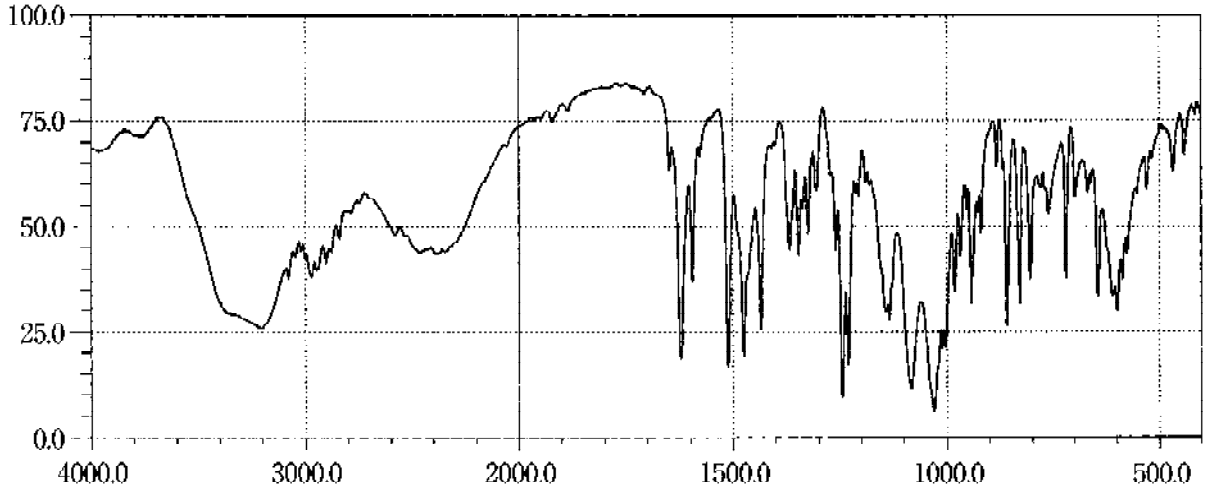
キナプリル塩酸塩



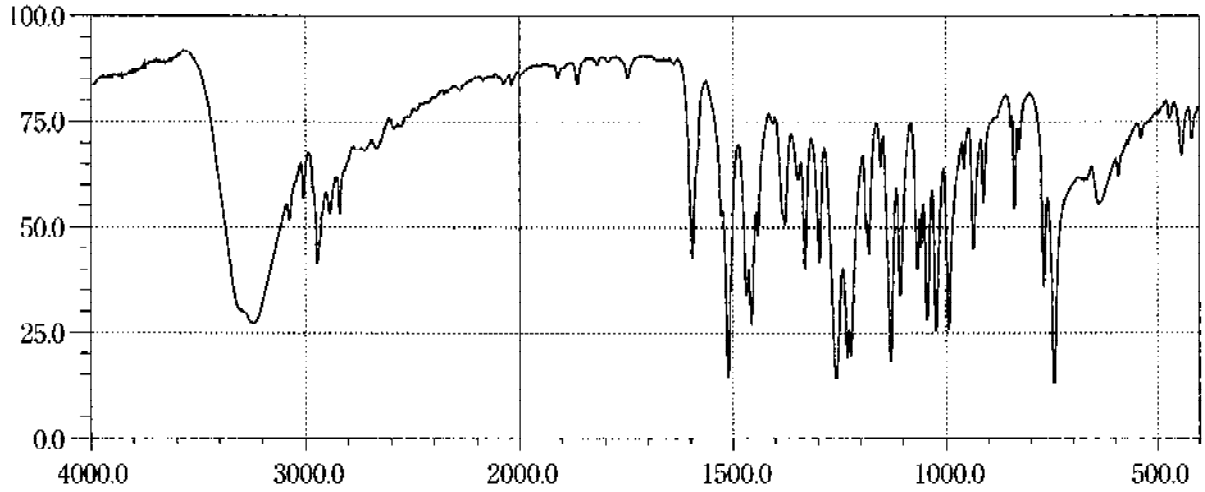
キニーネエチル炭酸エステル



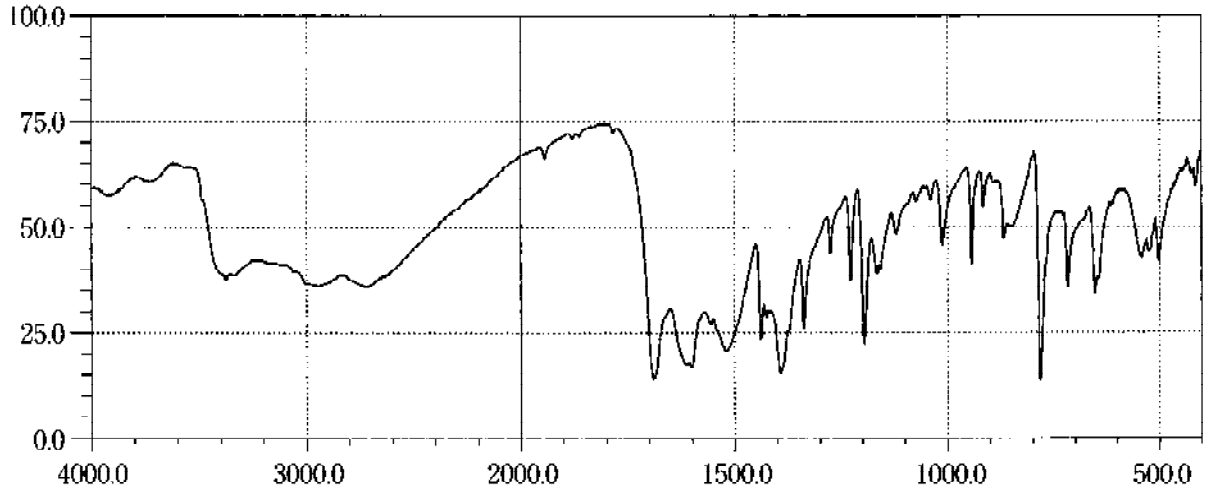
キニーネ硫酸塩水和物



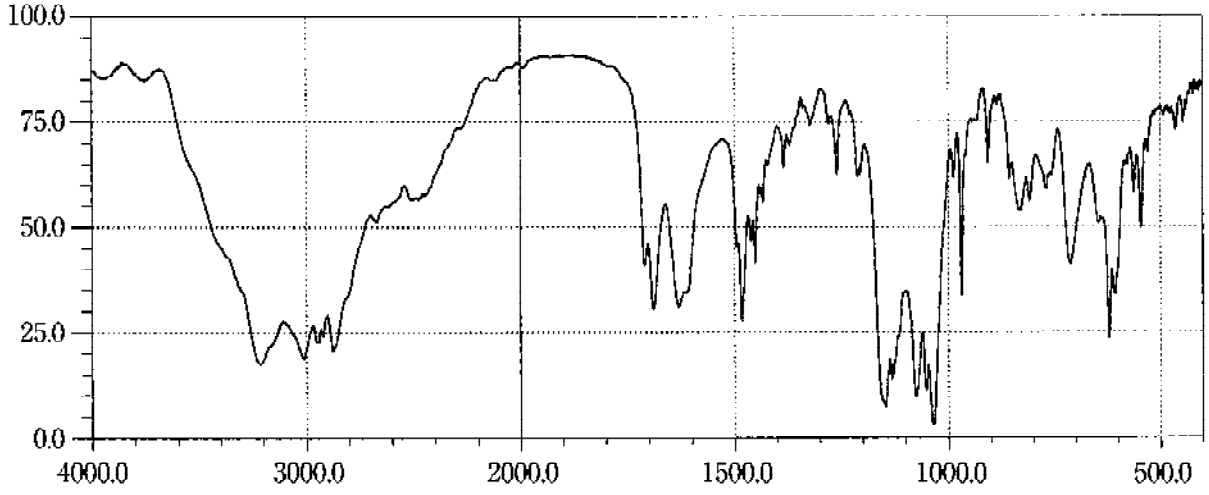
グアイフェネシン



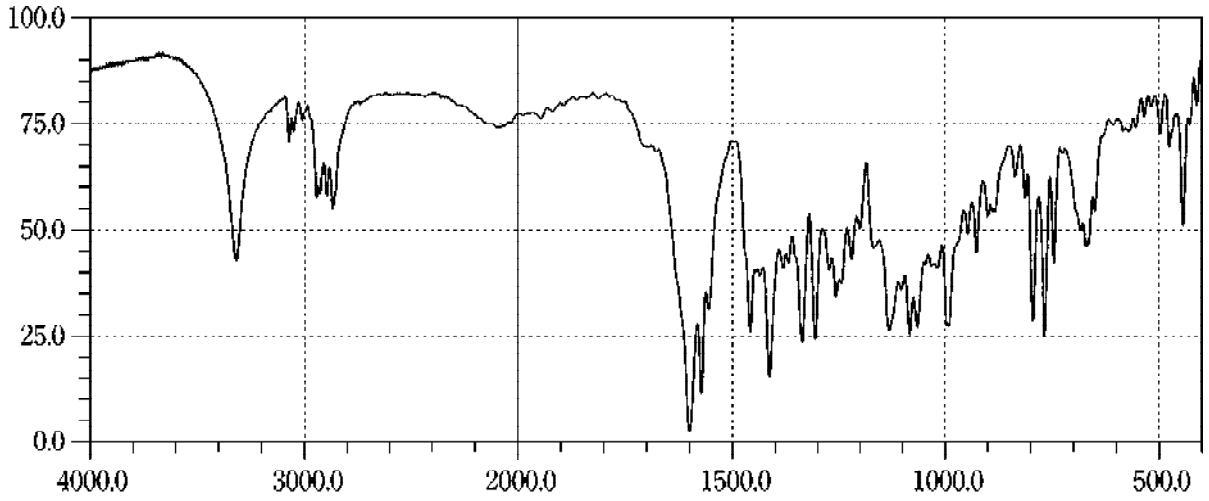
グアナベンズ酢酸塩



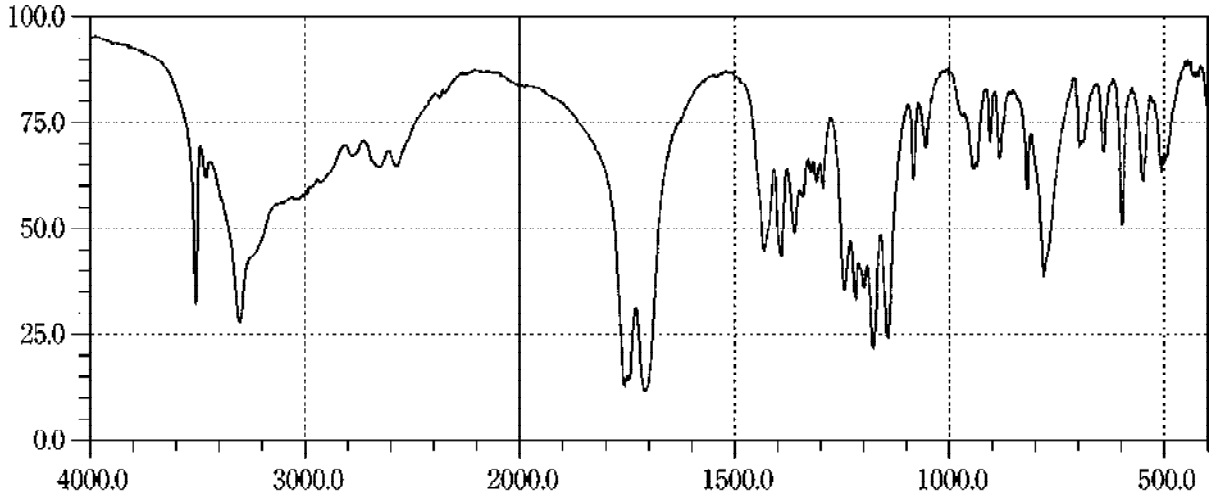
グアネチジン硫酸塩



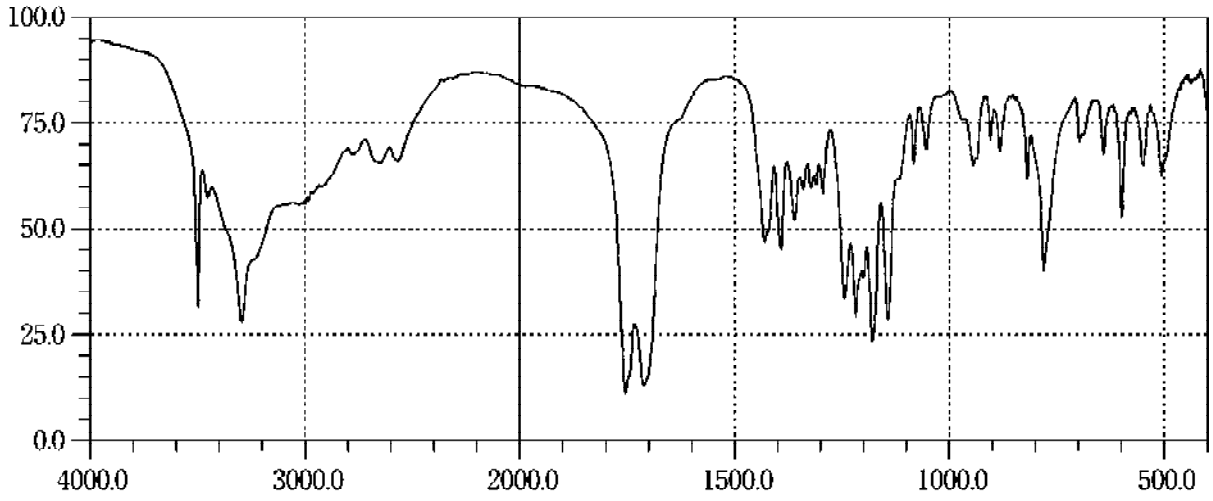
クエチアピンフマル酸塩



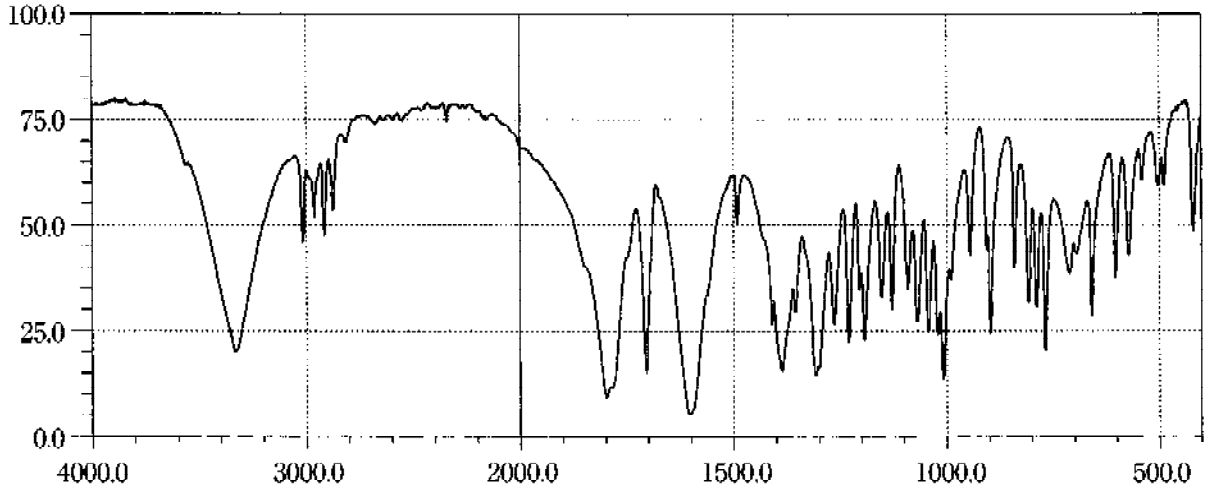
無水クエン酸



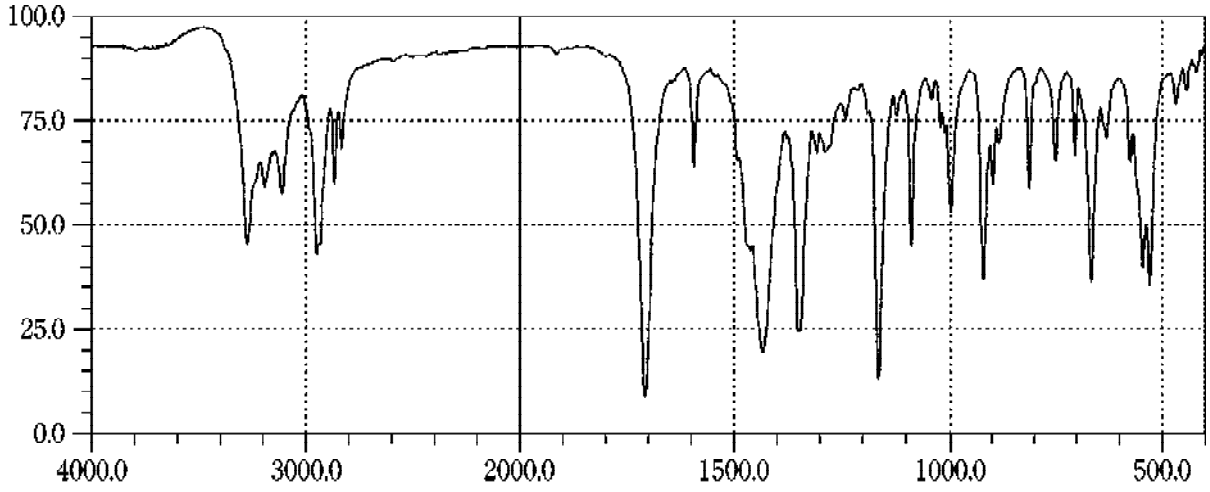
クエン酸水和物



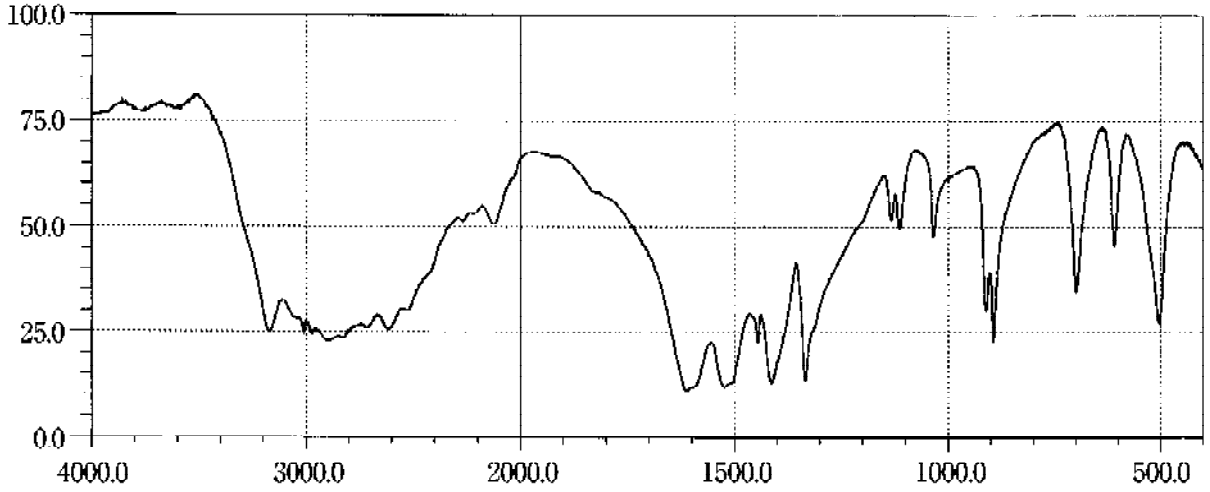
クラブラン酸カリウム



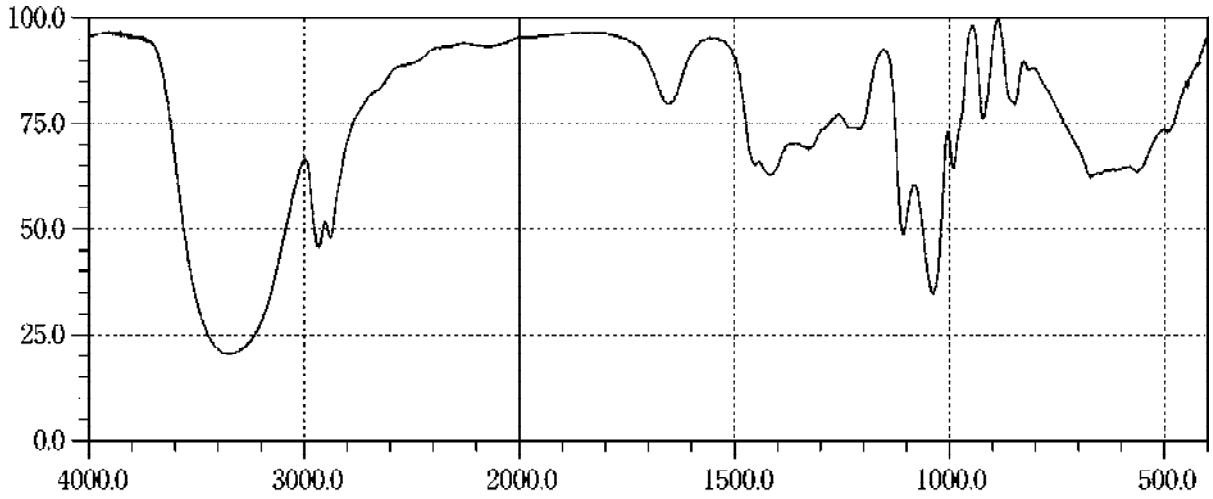
グリクラジド



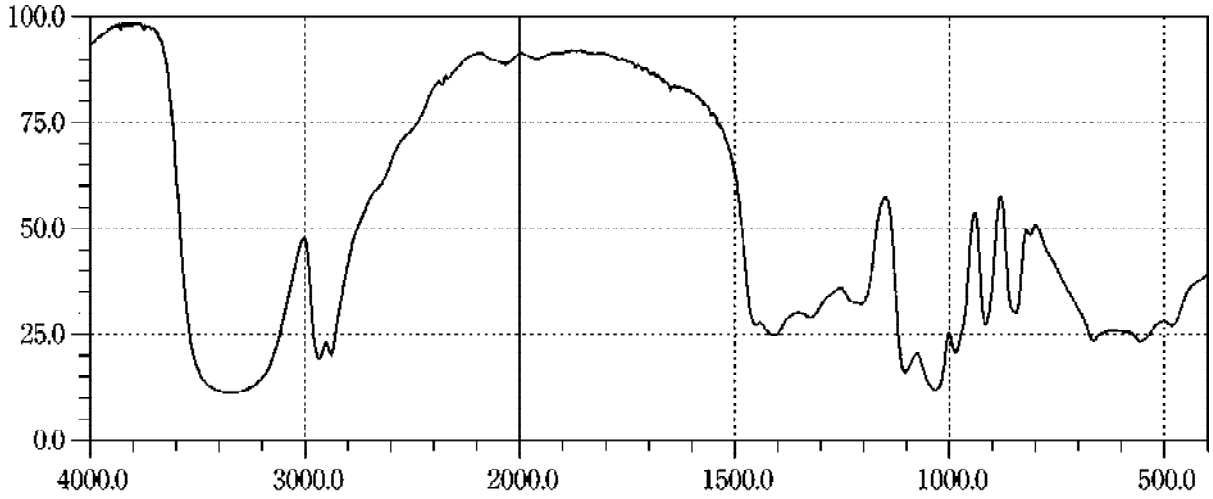
グリシン



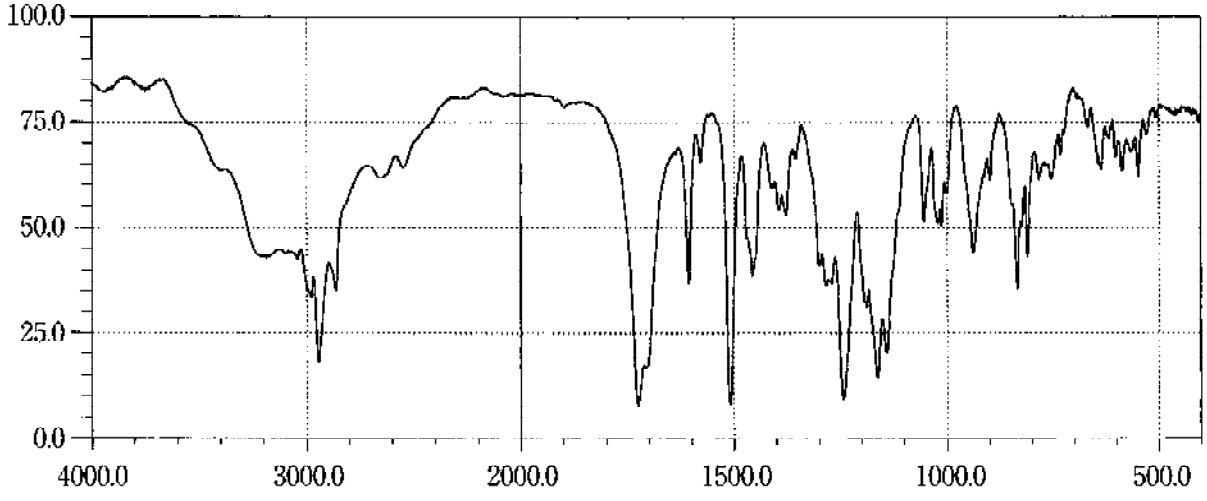
グリセリン



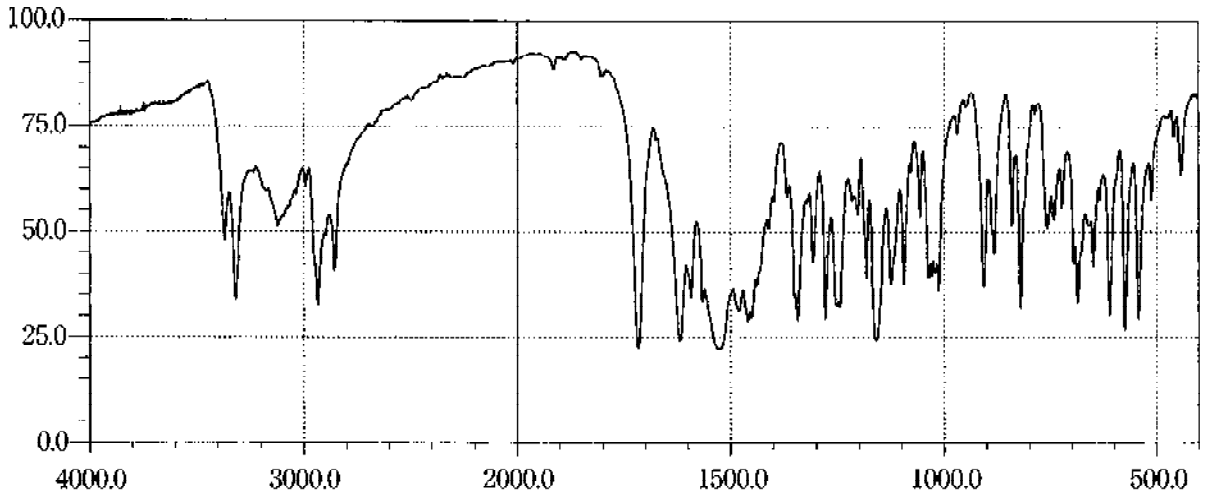
濃グリセリン



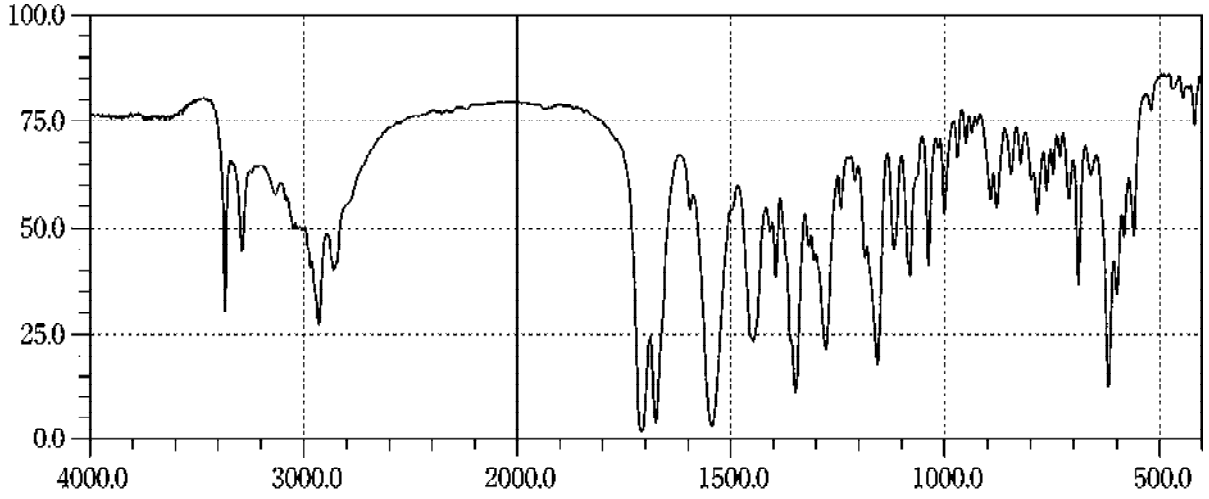
クリノフィブラート



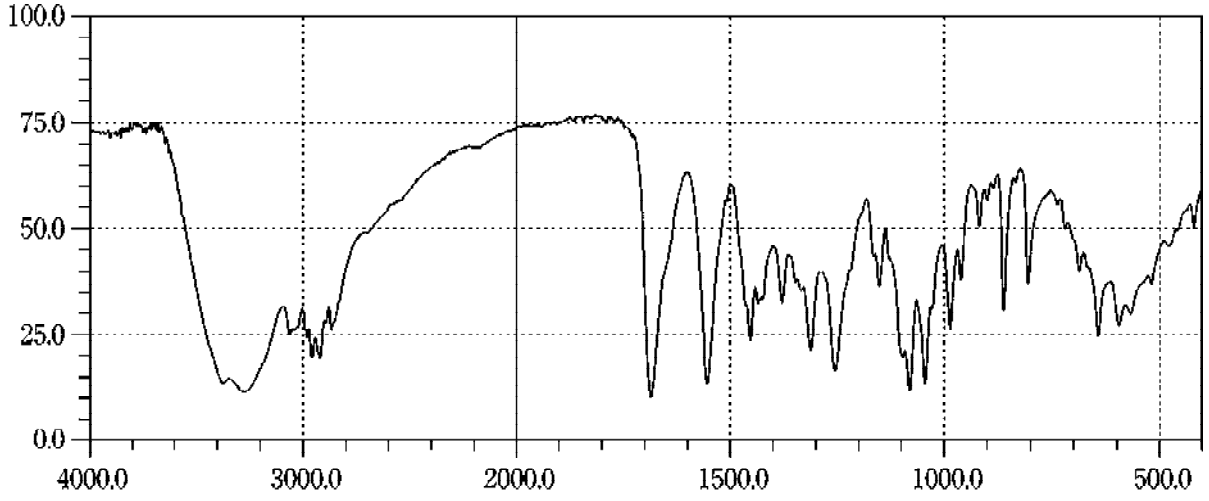
グリベンクラミド



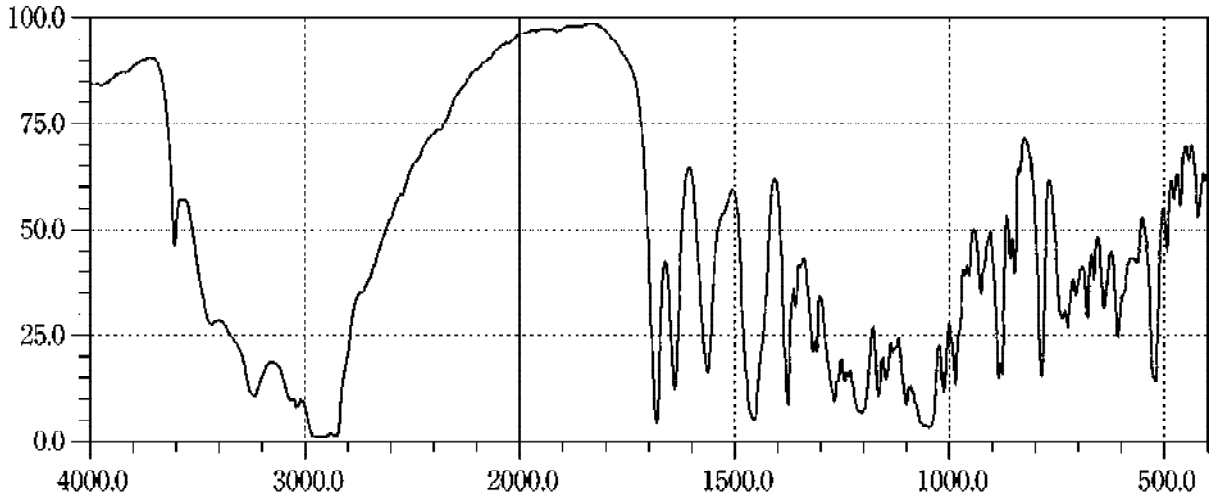
グリメピリド



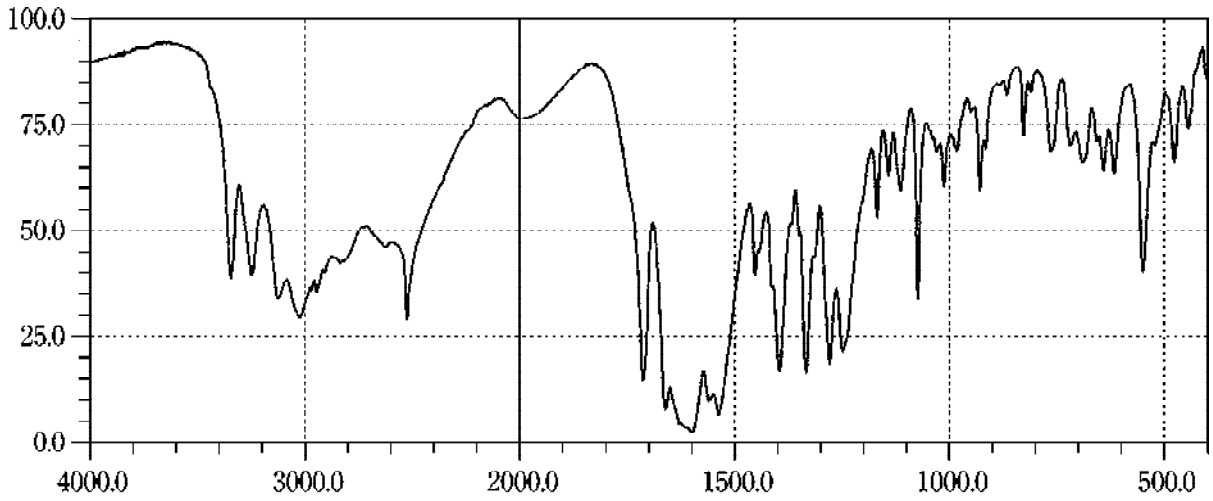
クリンダマイシン塩酸塩



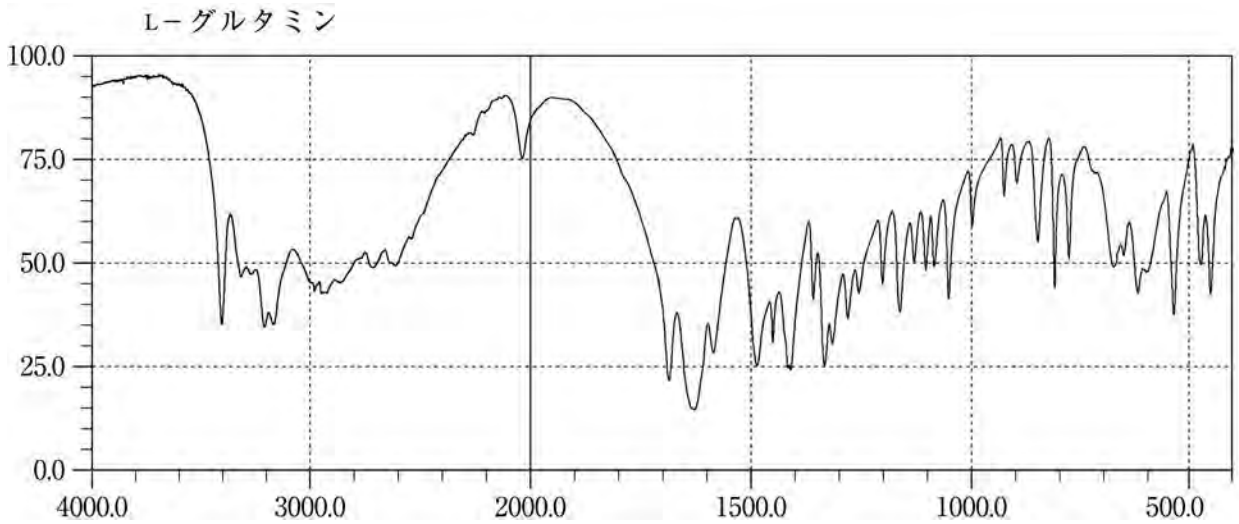
クリンダマイシンリン酸エステル



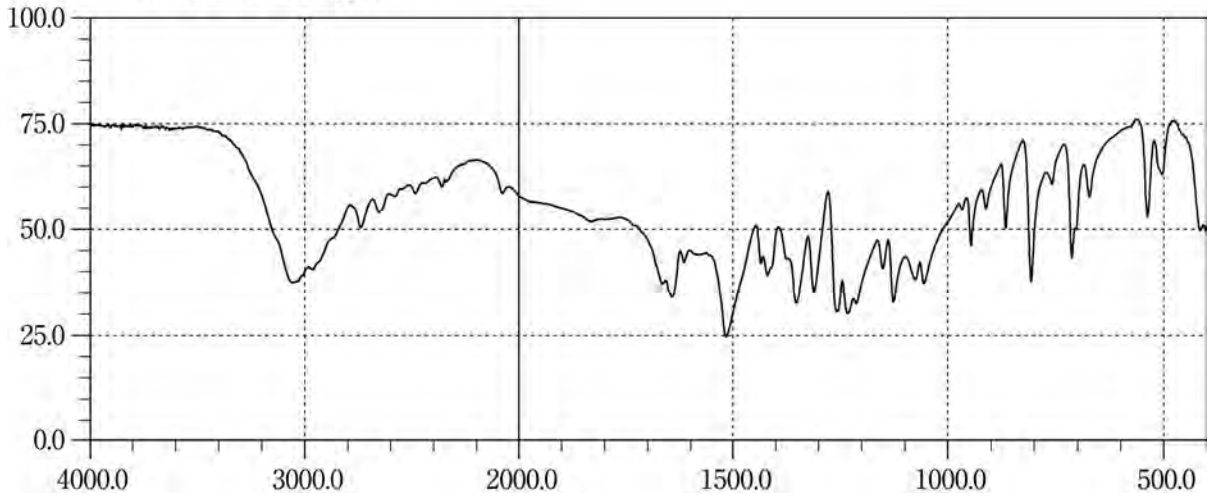
グルタチオン



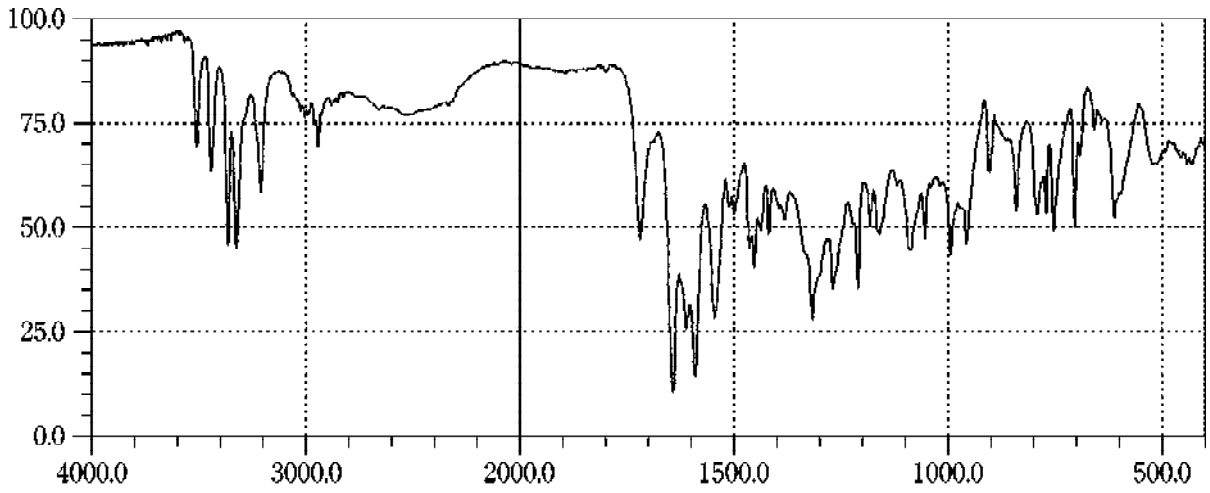
L－グルタミン



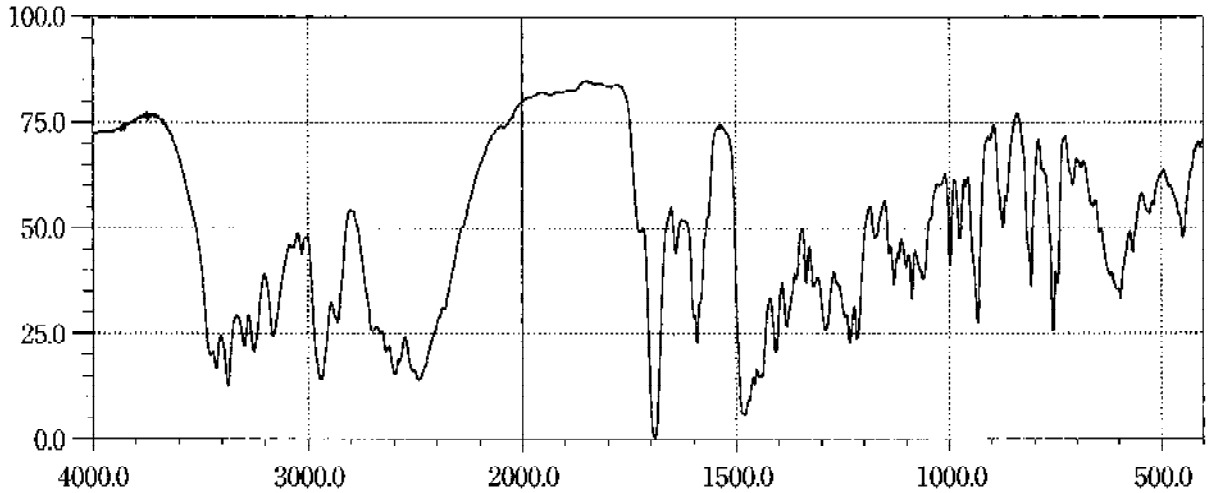
L－グルタミン酸



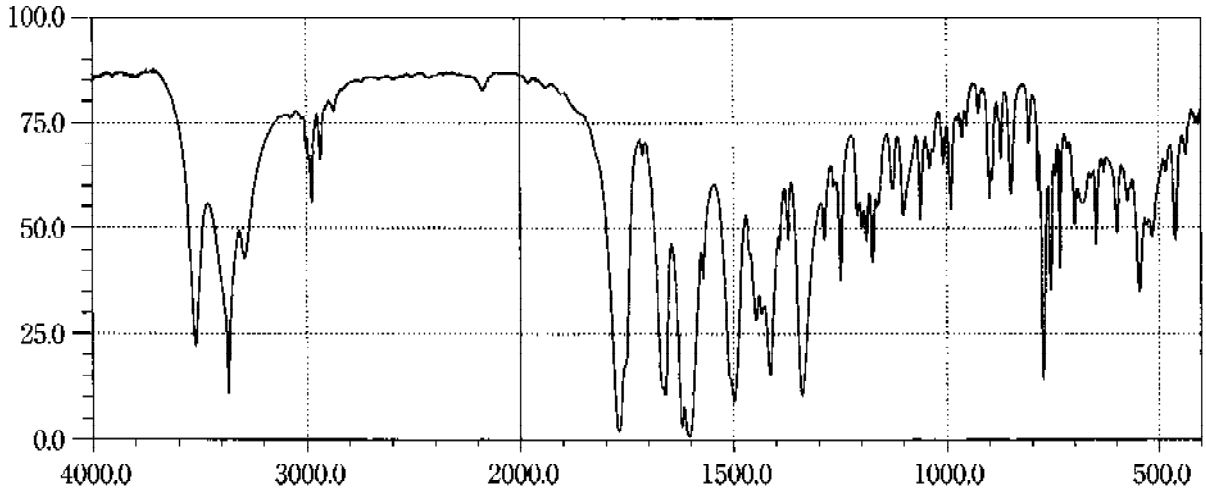
クレボプリドリンゴ酸塩



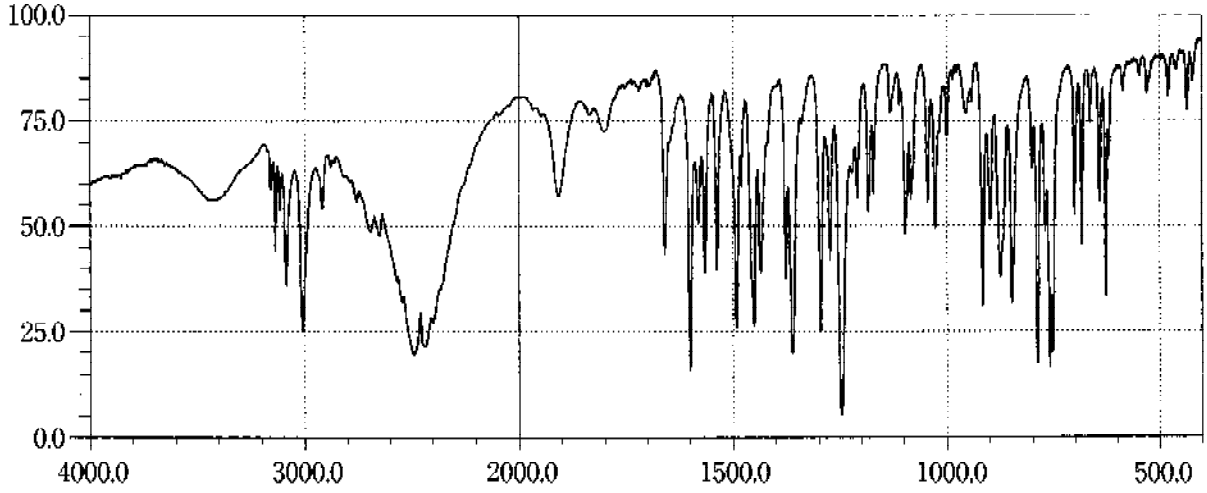
クロカプラミン塩酸塩水和物



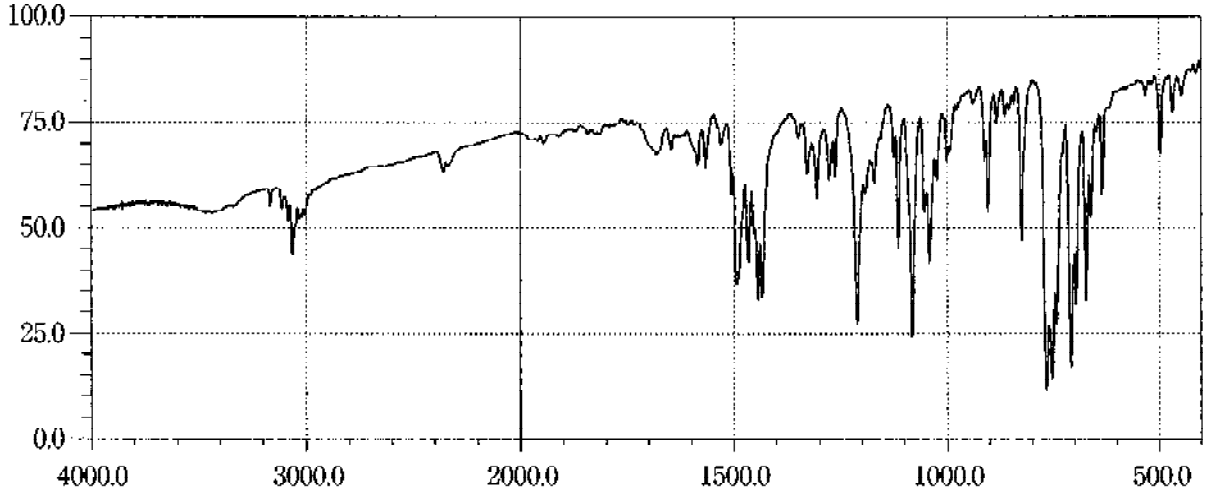
クロキサシリンナトリウム水和物



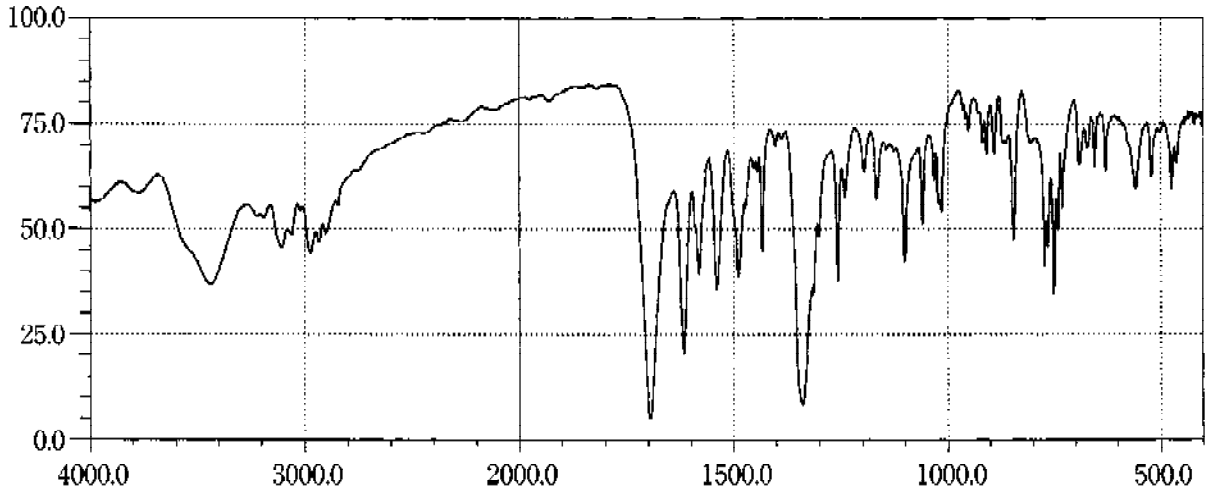
クロコナゾール塩酸塩



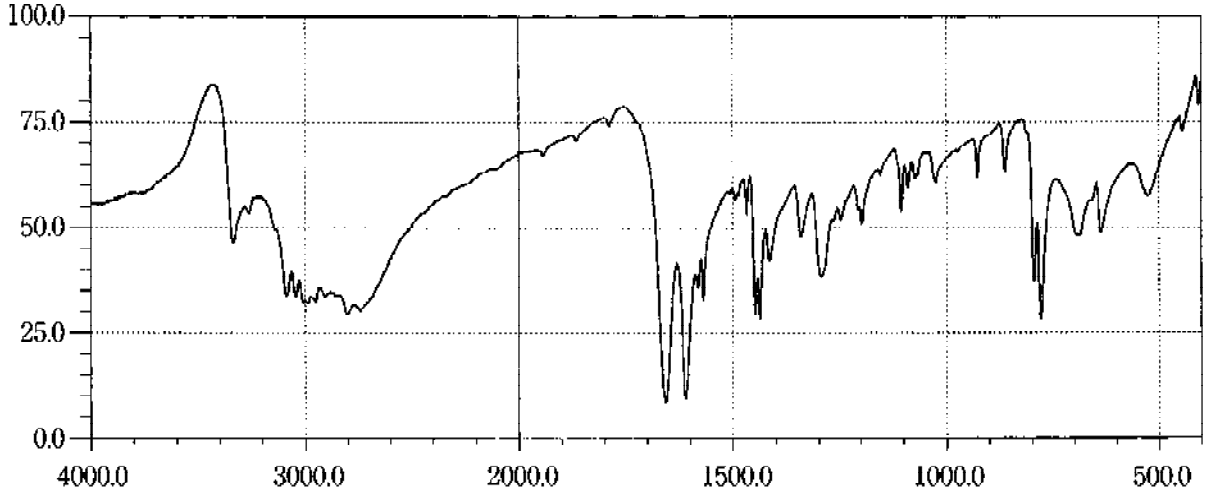
クロトリマゾール



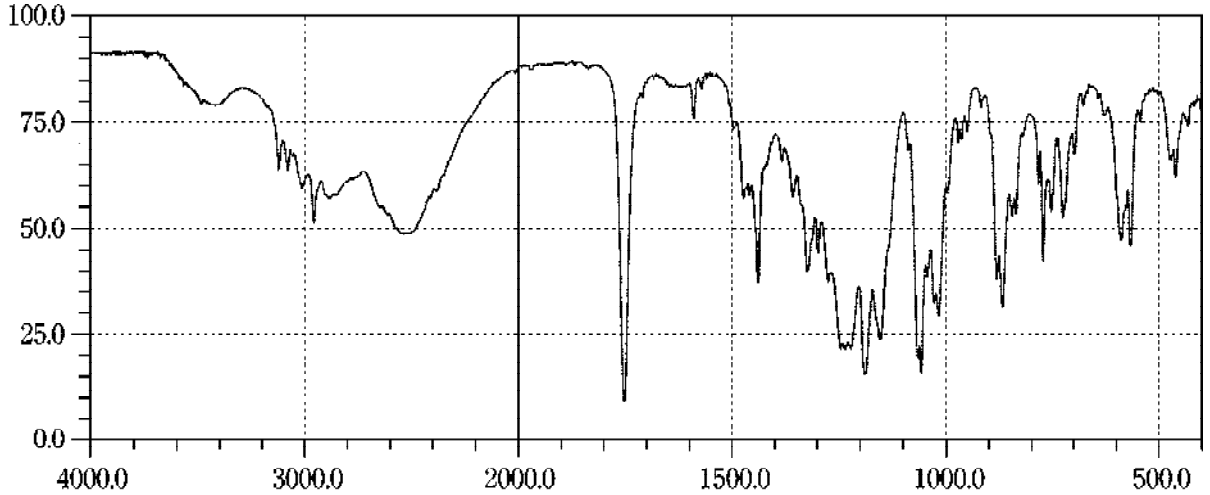
クロナゼパム



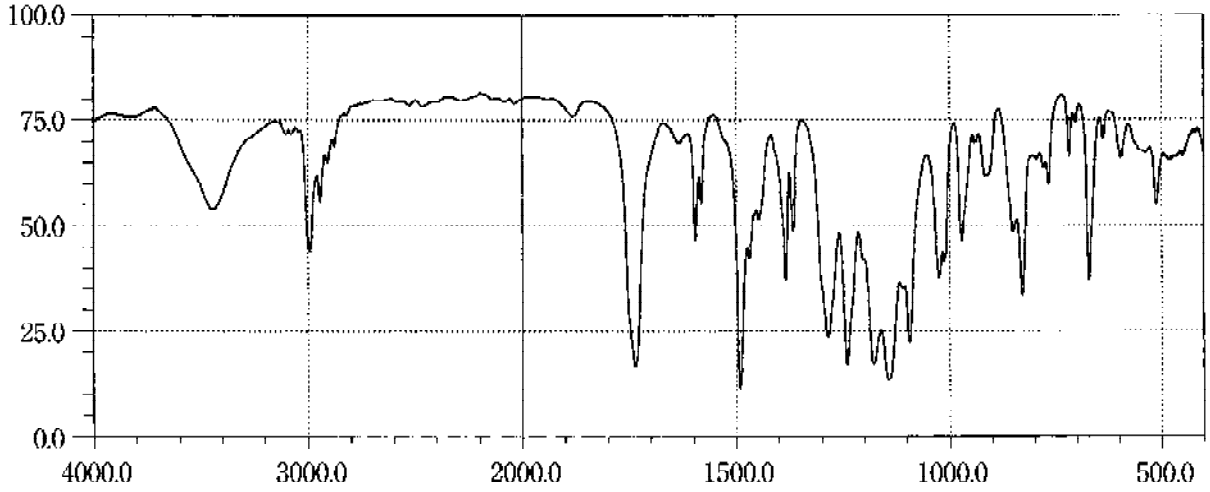
クロニジン塩酸塩



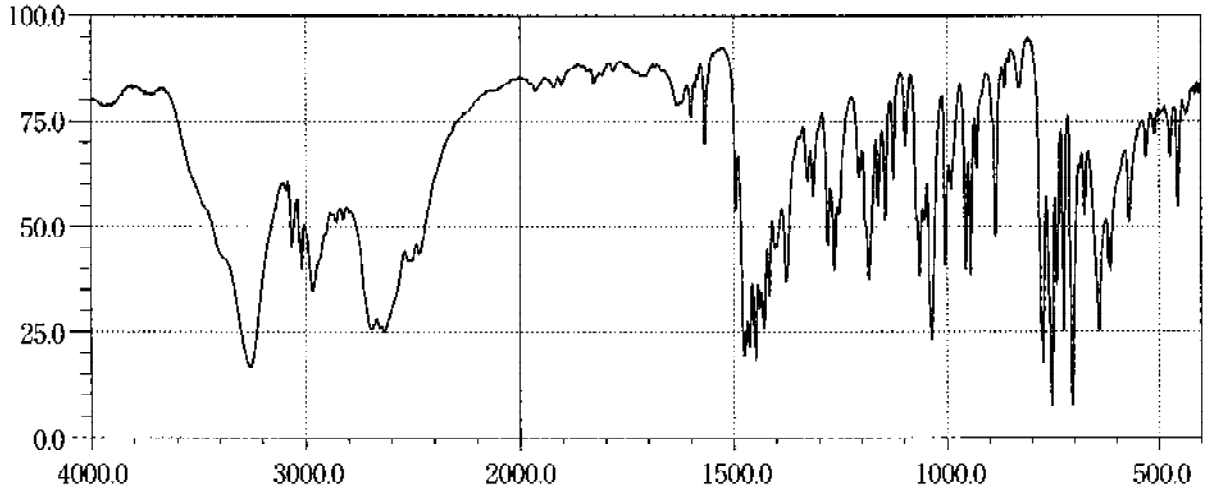
クロピドグレル硫酸塩



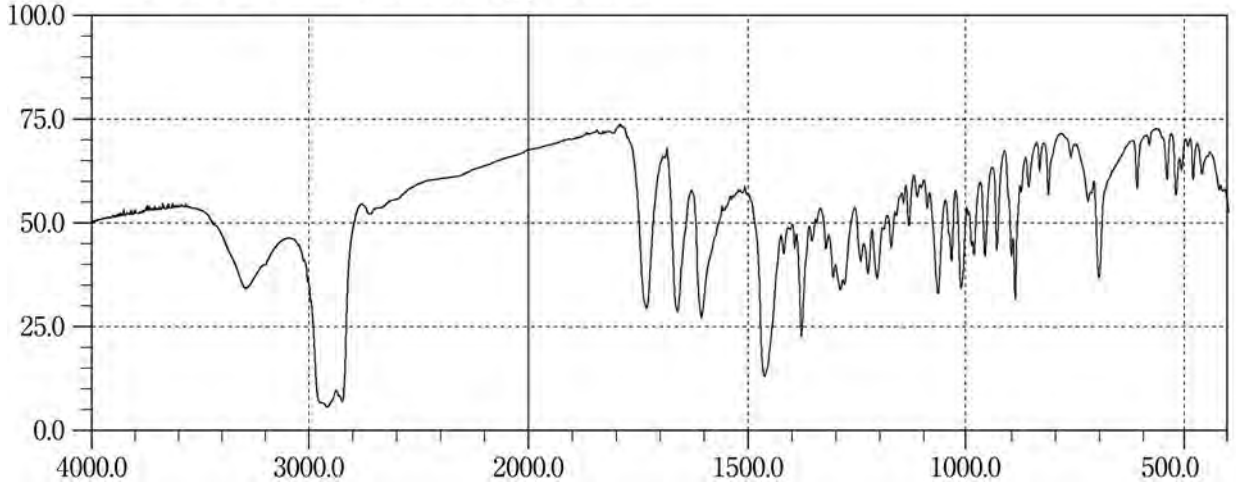
クロフィブラート



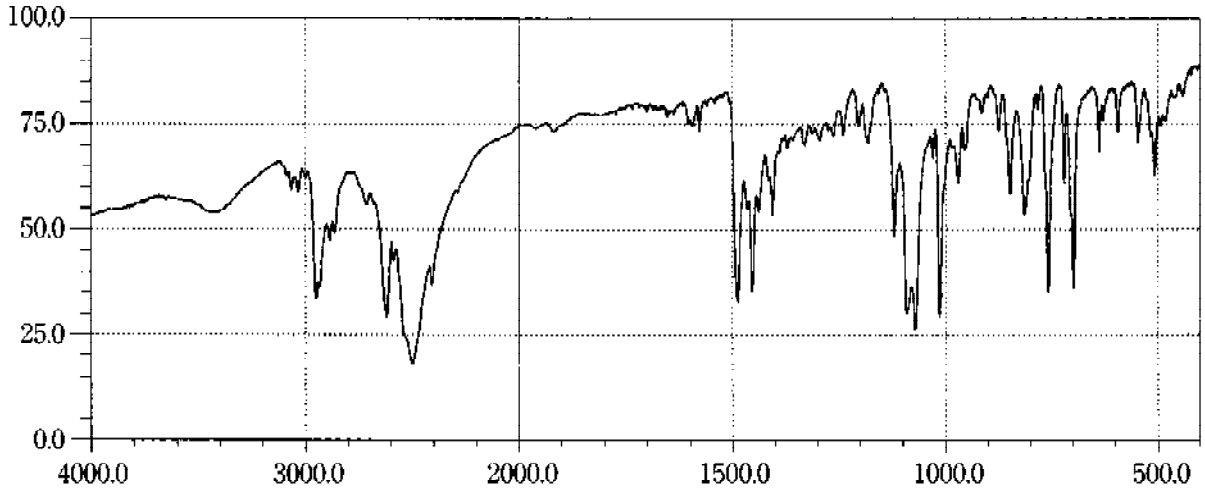
クロフェダノール塩酸塩



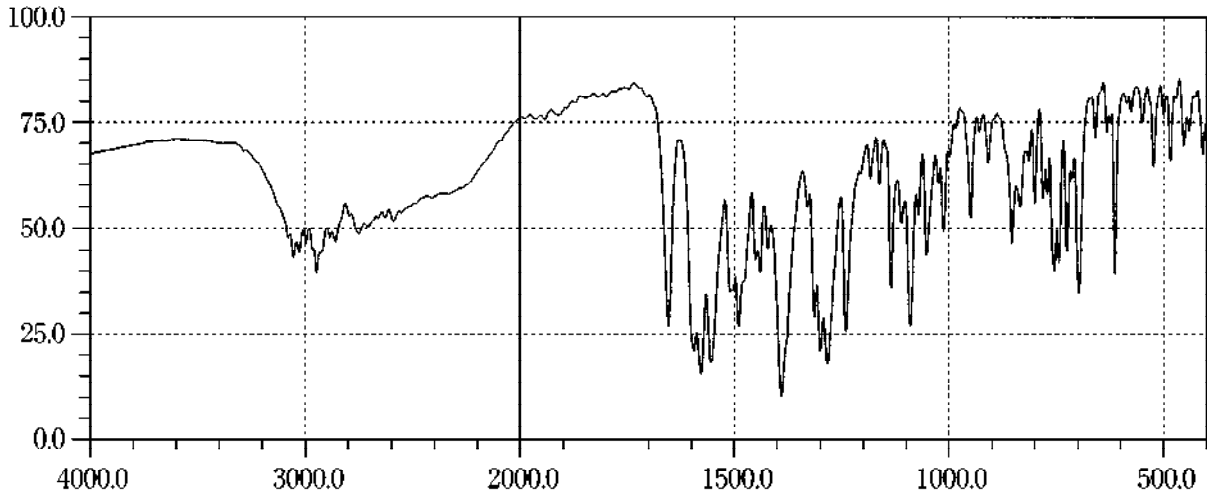
クロベタゾールプロピオン酸エステル



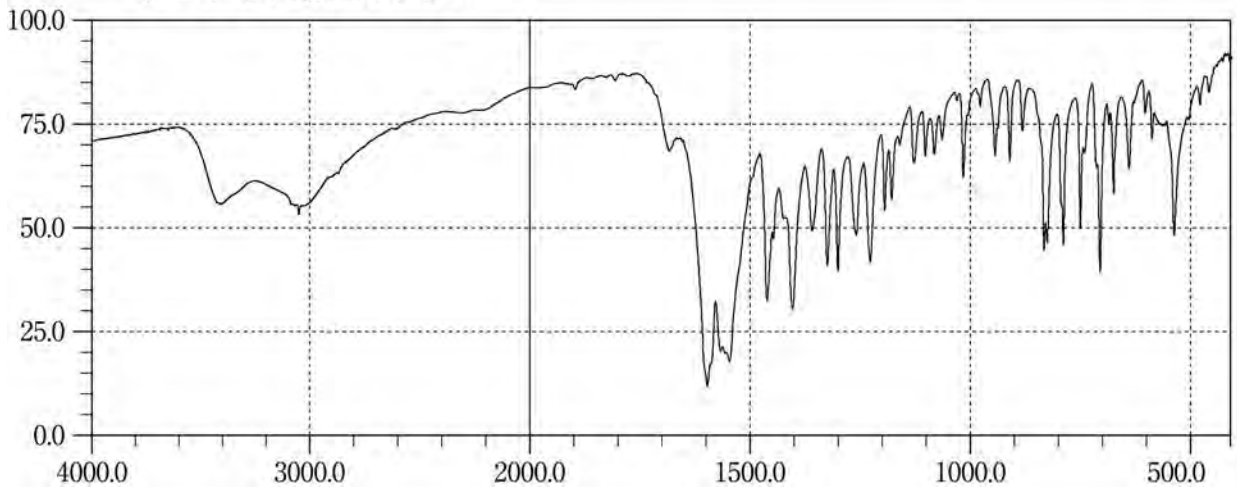
クロペラスチン塩酸塩



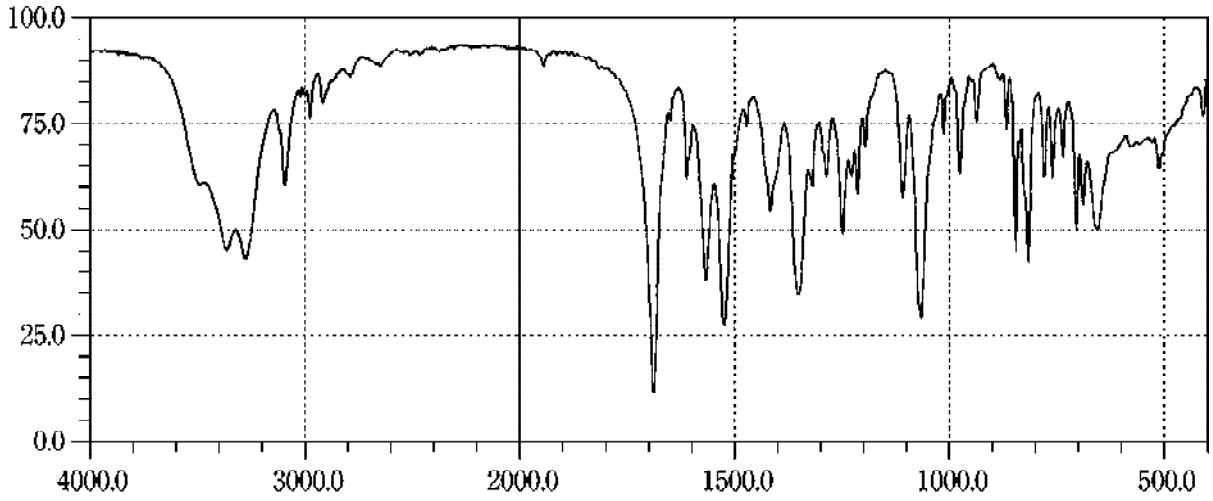
クロペラスチンフェンジゾ酸塩



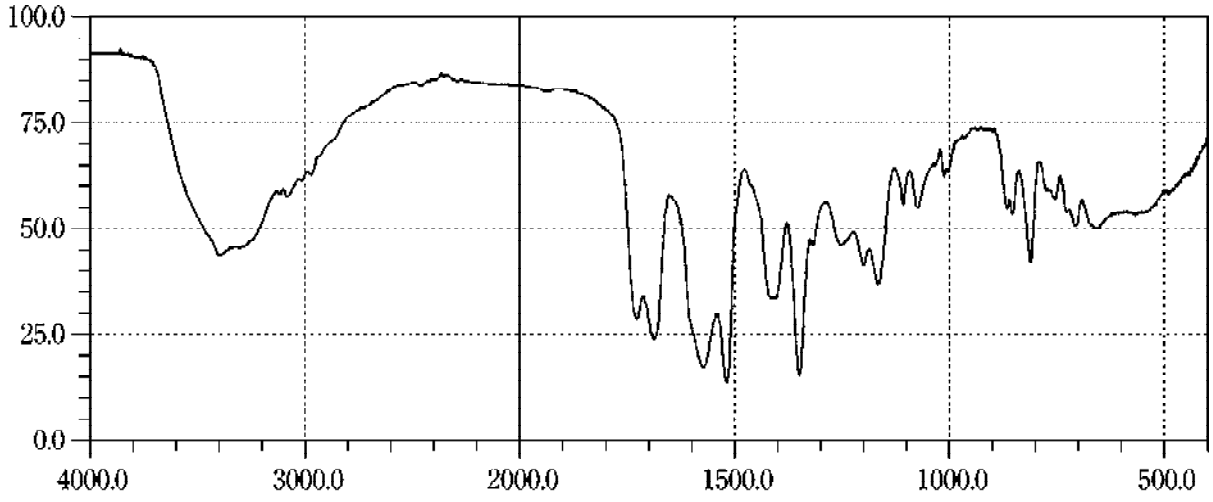
クロラゼプ酸二カリウム



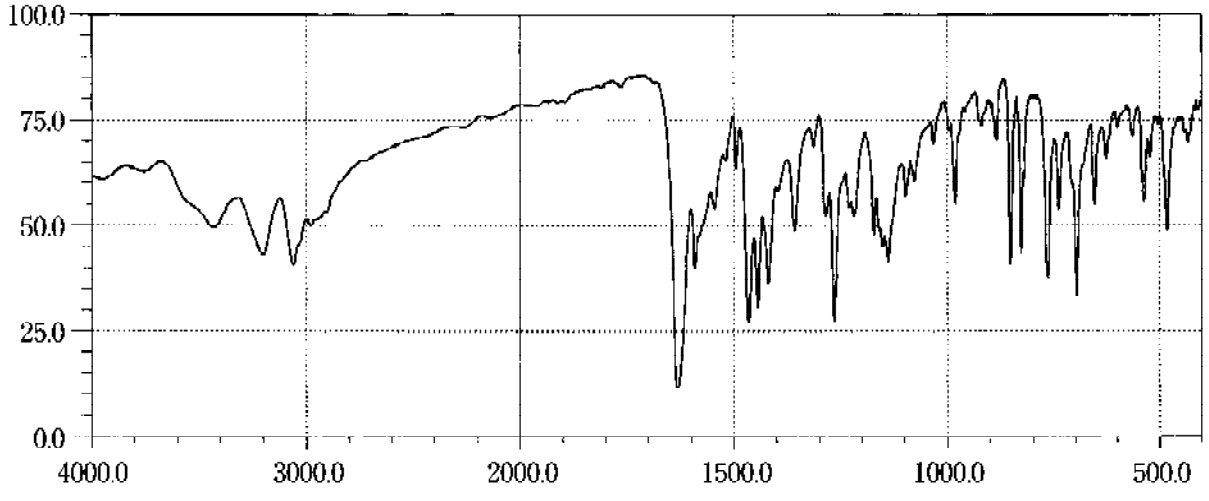
クロラムフェニコール



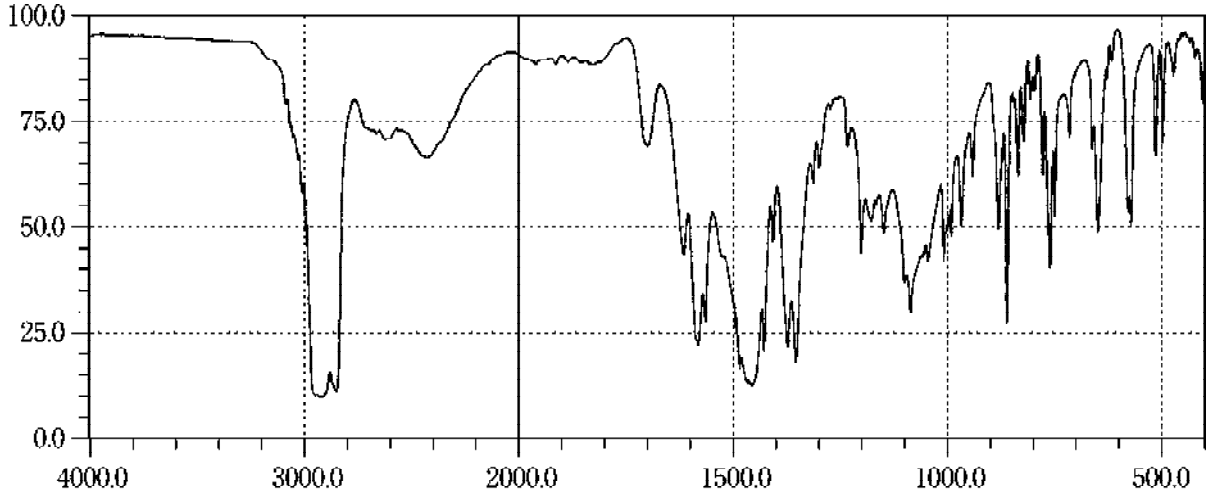
クロラムフェニコールコハク酸エステルナトリウム



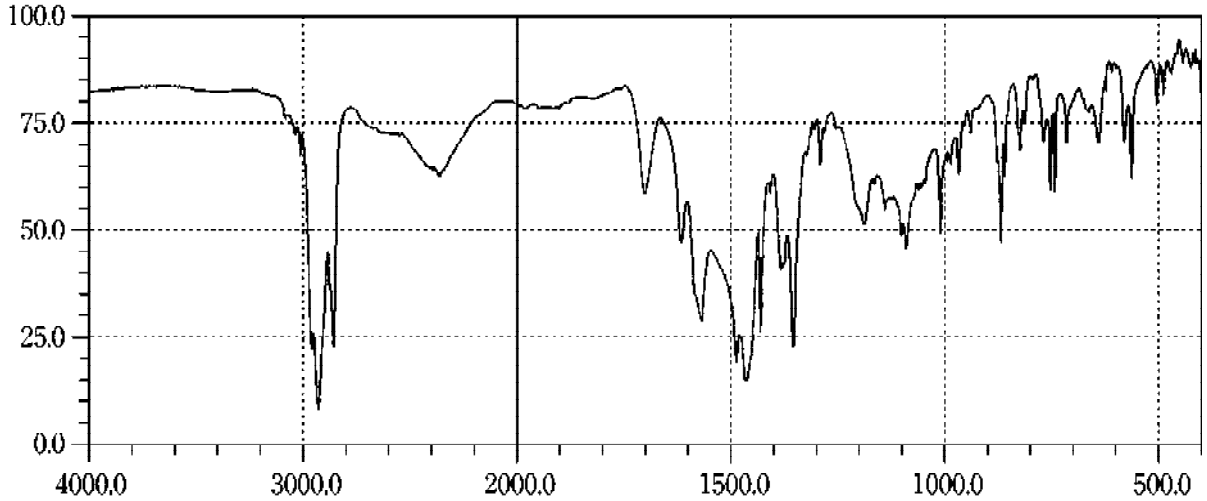
クロルジアゼポキシド



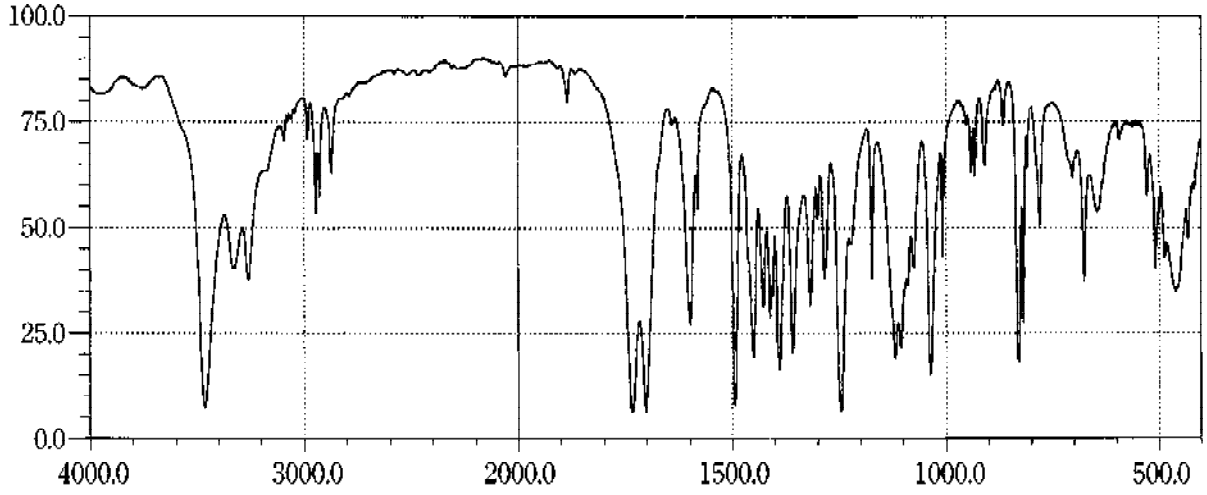
クロルフェニラミンマレイン酸塩



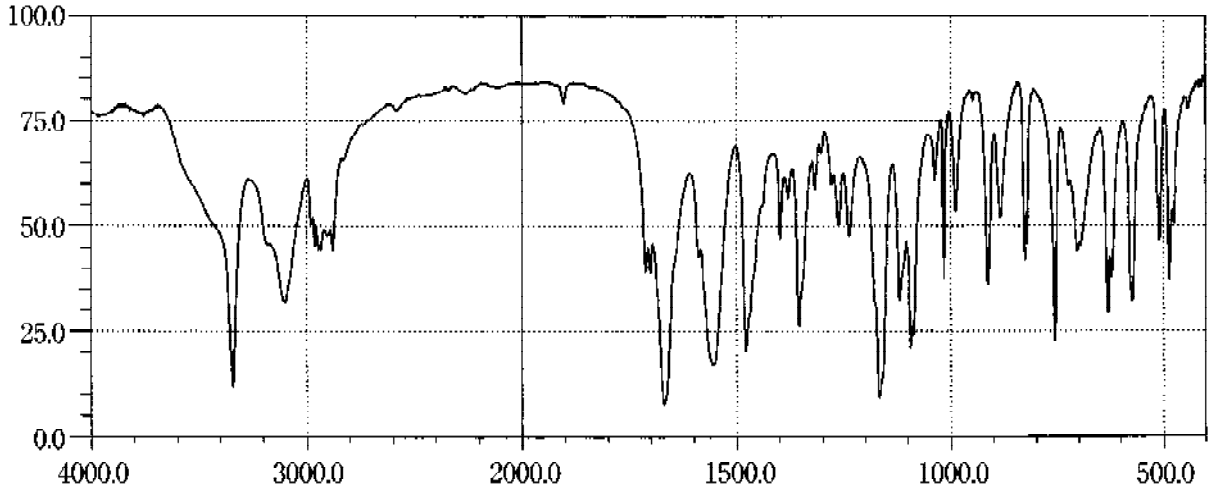
d－クロルフェニラミンマレイン酸塩



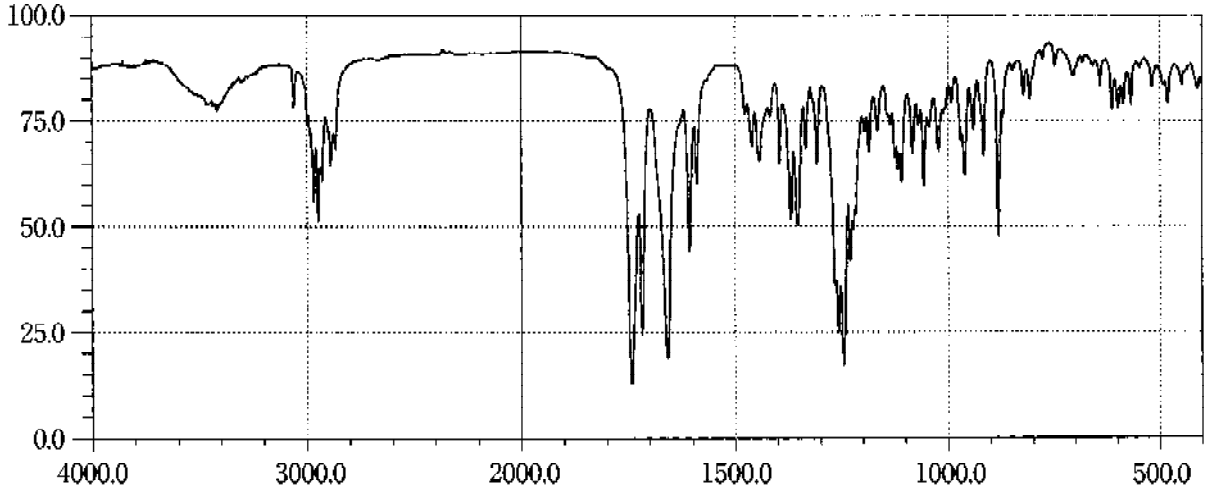
クロルフェネシンカルバミン酸エステル



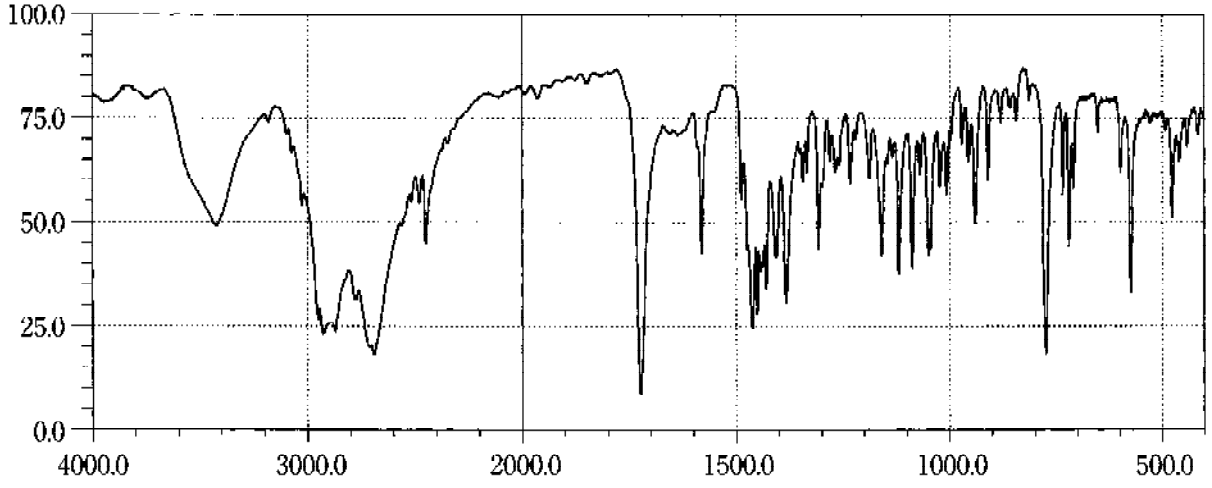
クロルプロパミド



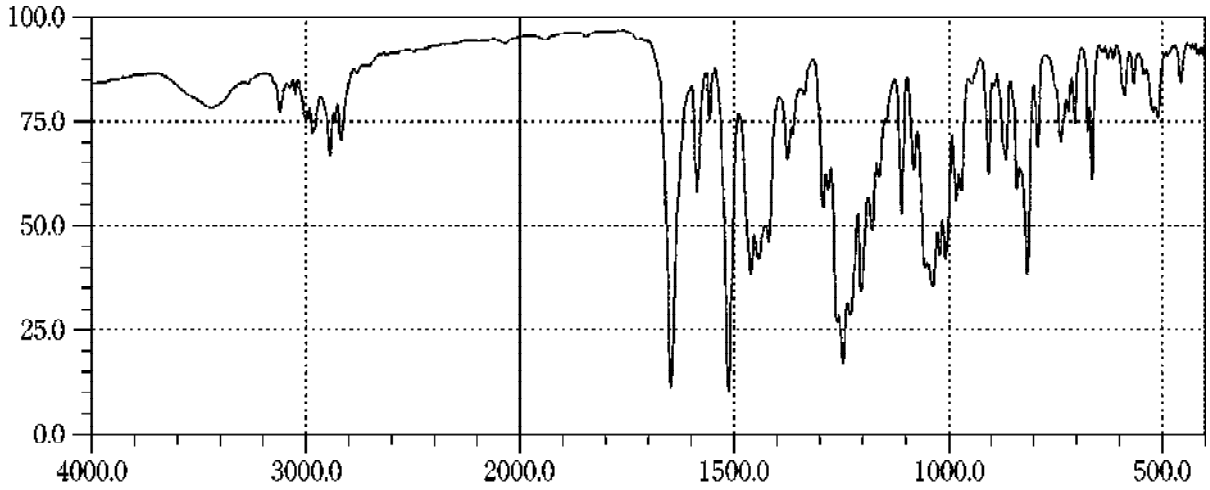
クロルマジノン酢酸エステル



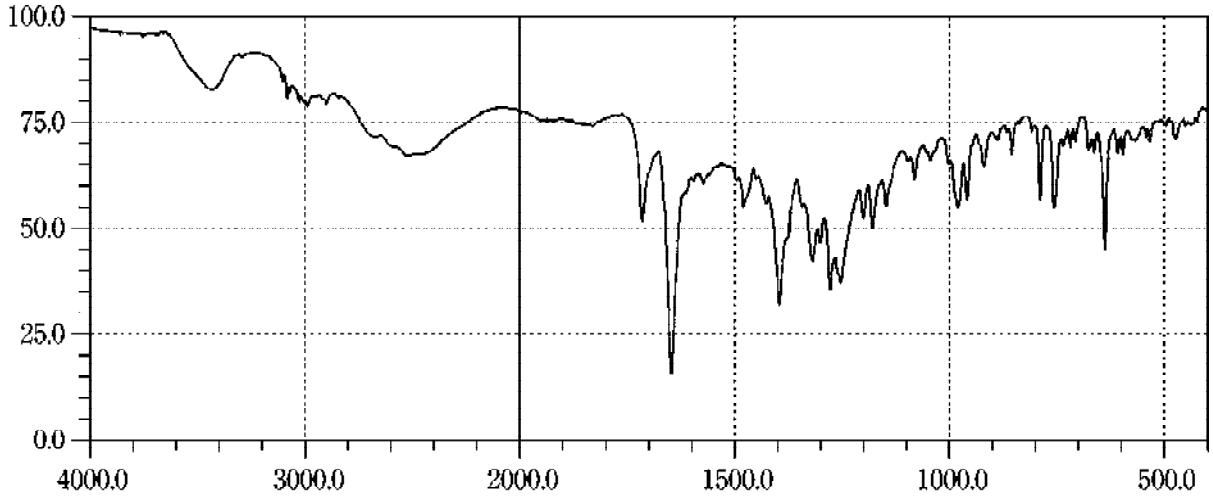
ケタミン塩酸塩



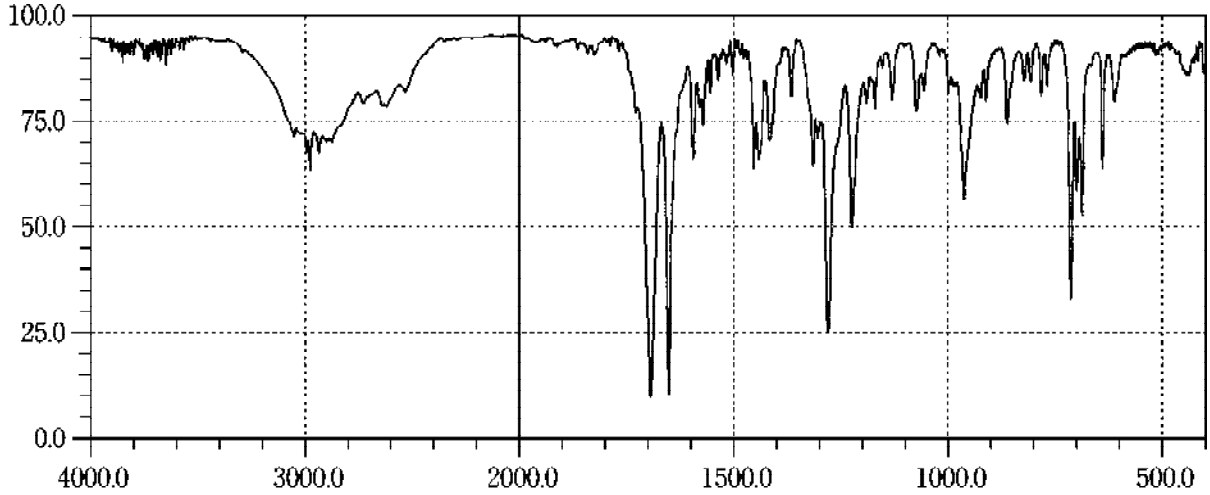
ケトコナゾール



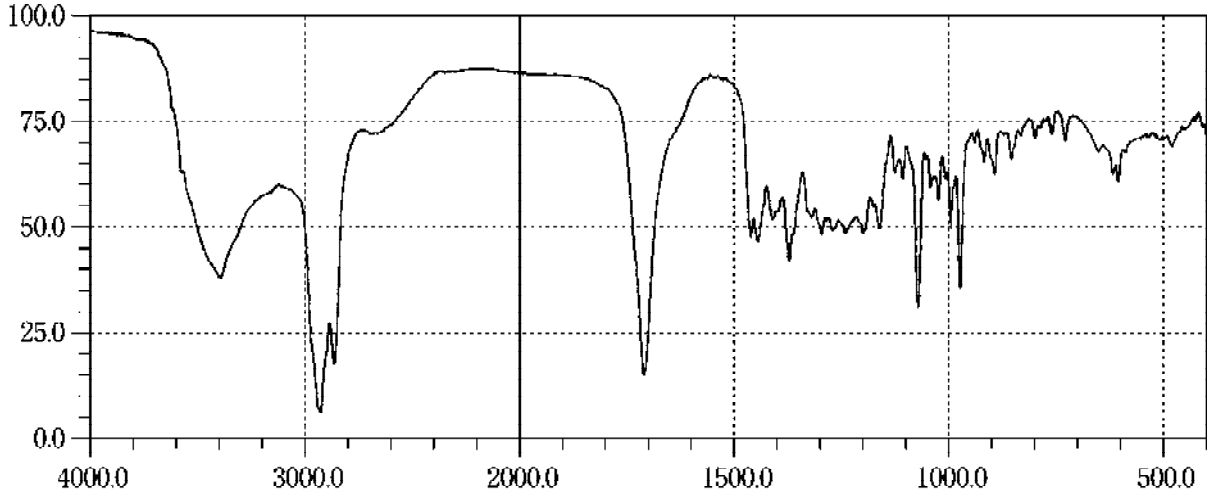
ケトチフェンフマル酸塩



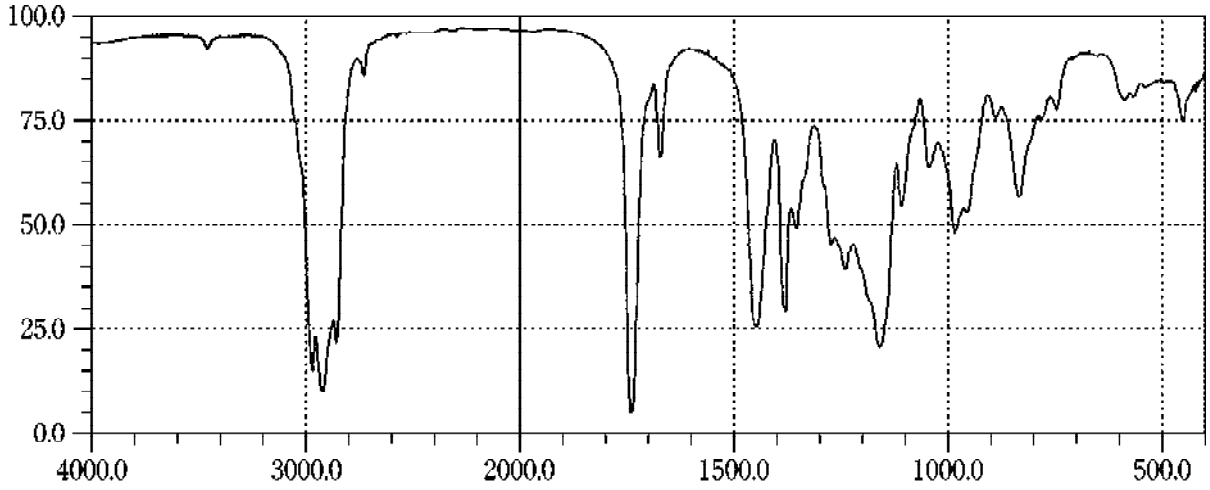
ケトプロフェン



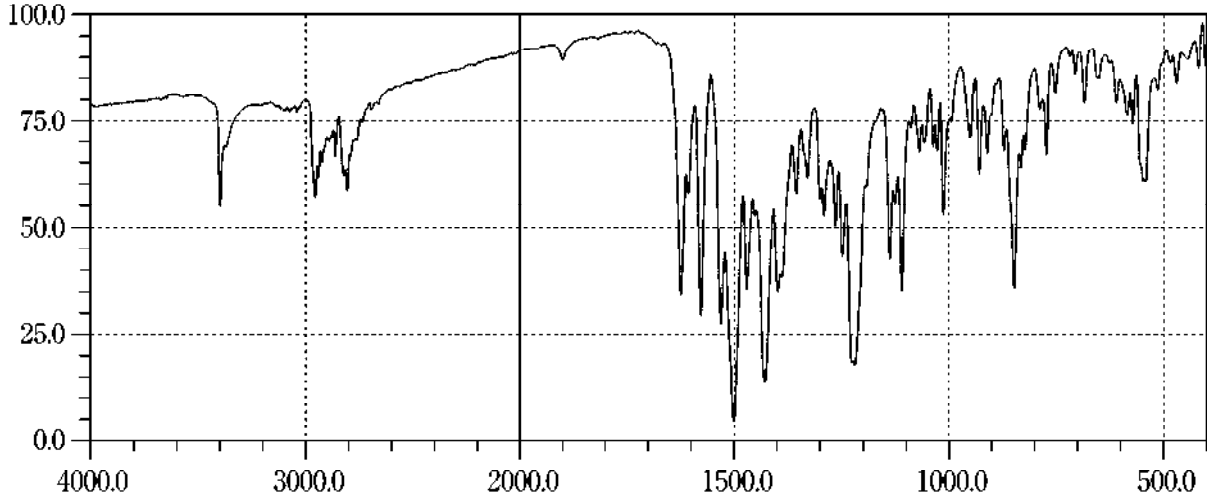
ケノデオキシコール酸



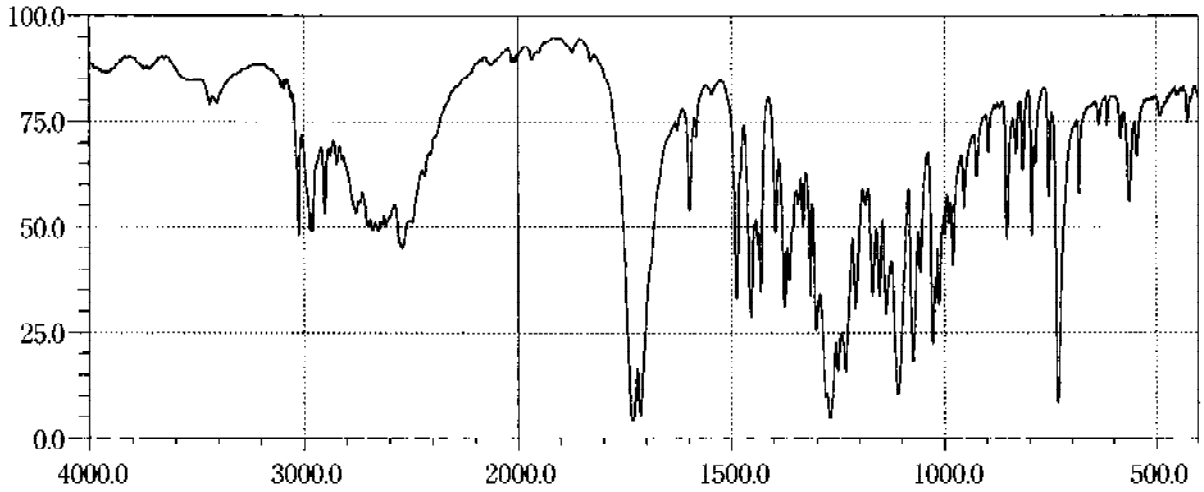
ゲファルナート



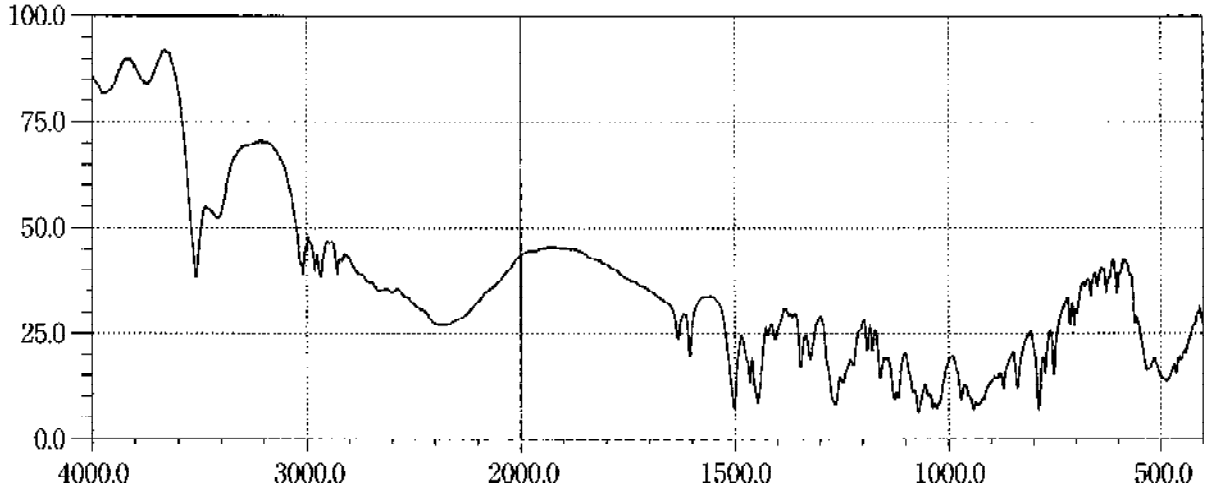
ゲフィチニブ



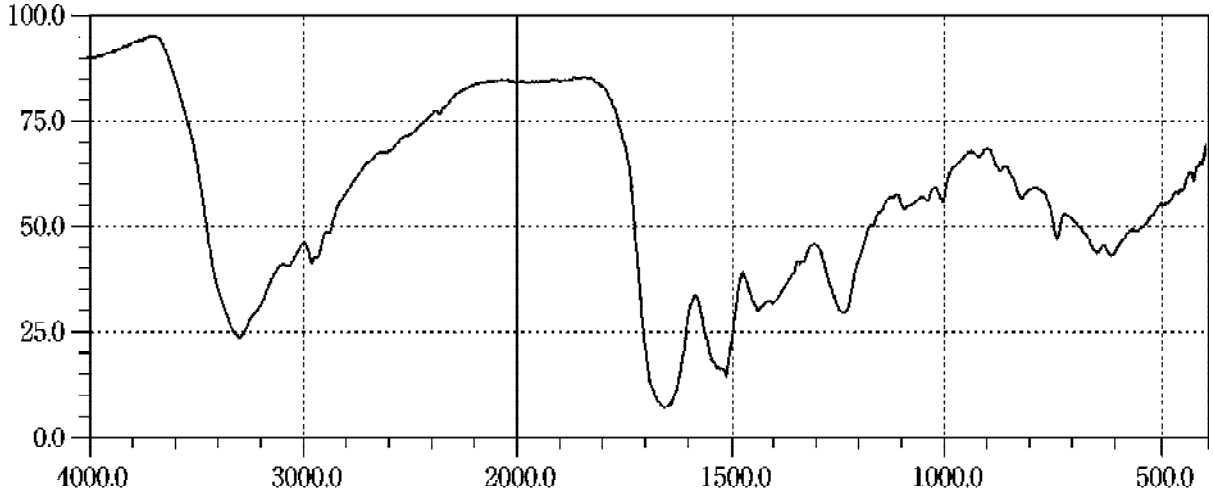
コカイン塩酸塩



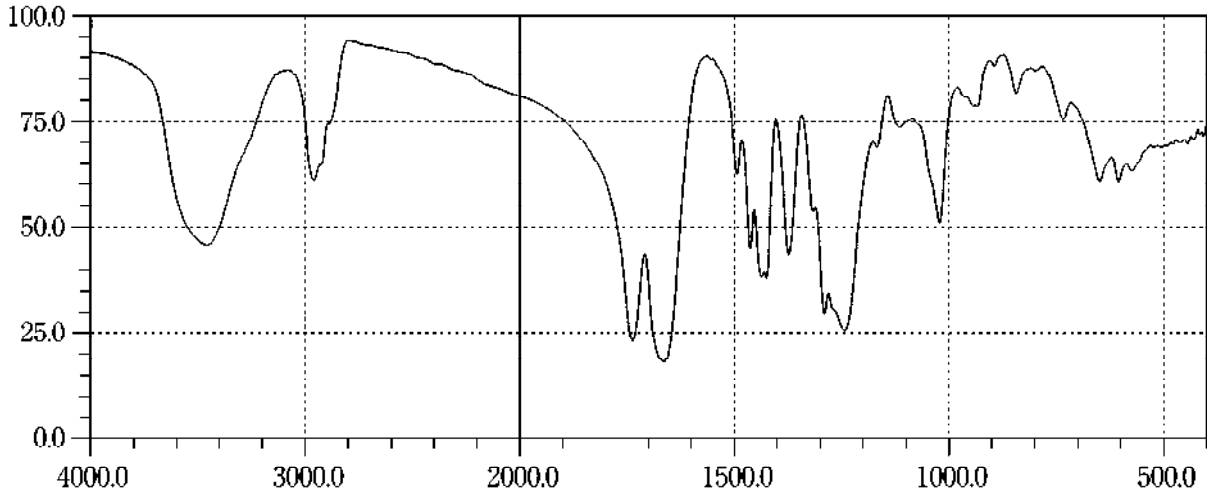
コデインリン酸塩水和物



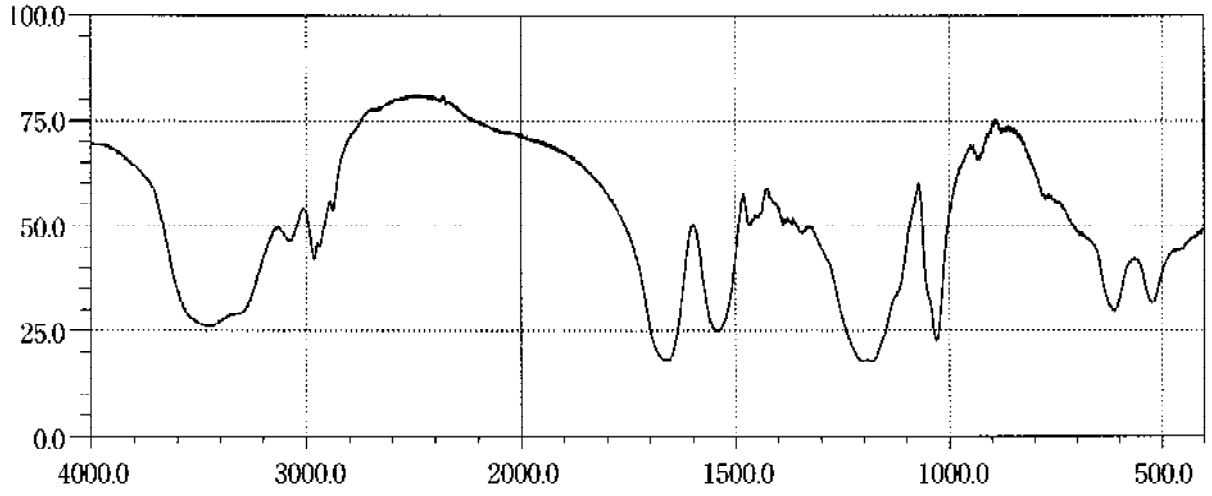
ゴナドレリン酢酸塩



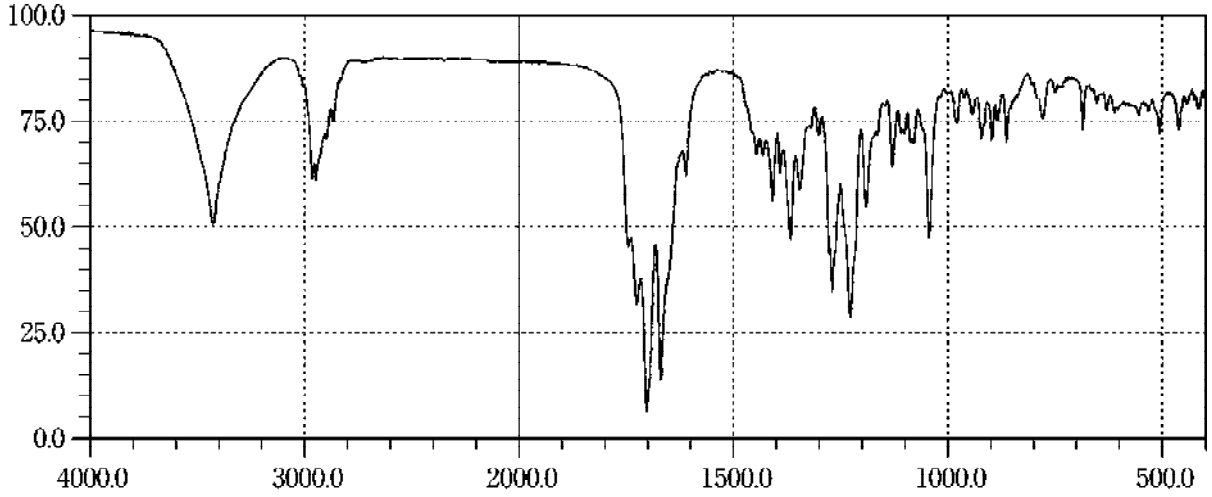
コポビドン



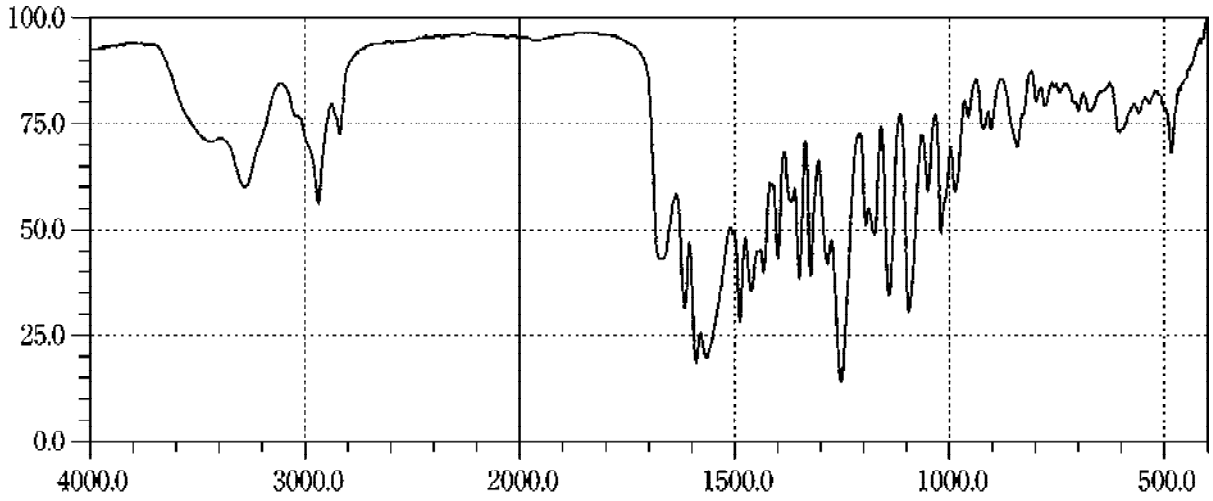
コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム



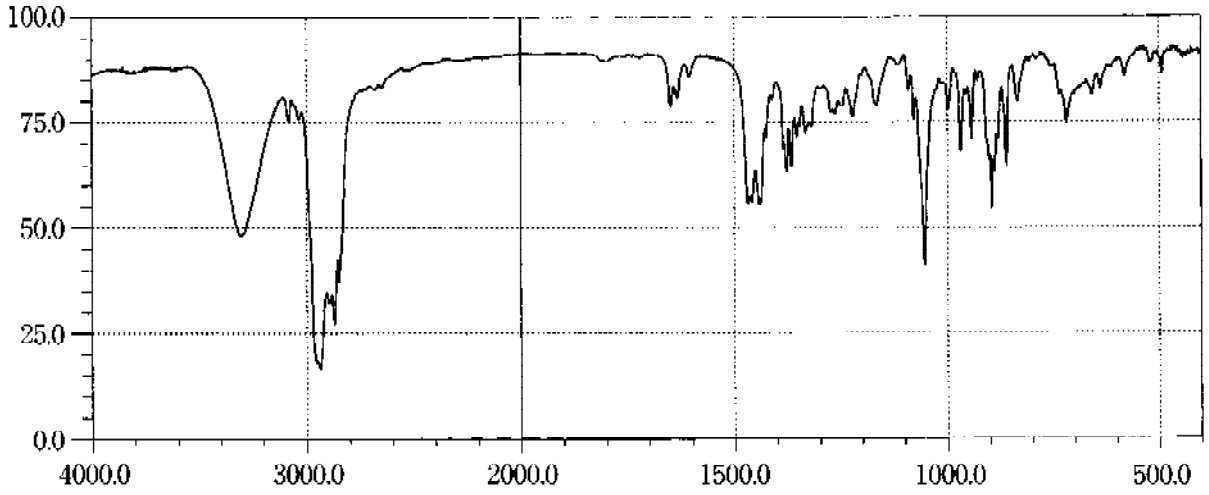
コルチゾン酢酸エステル



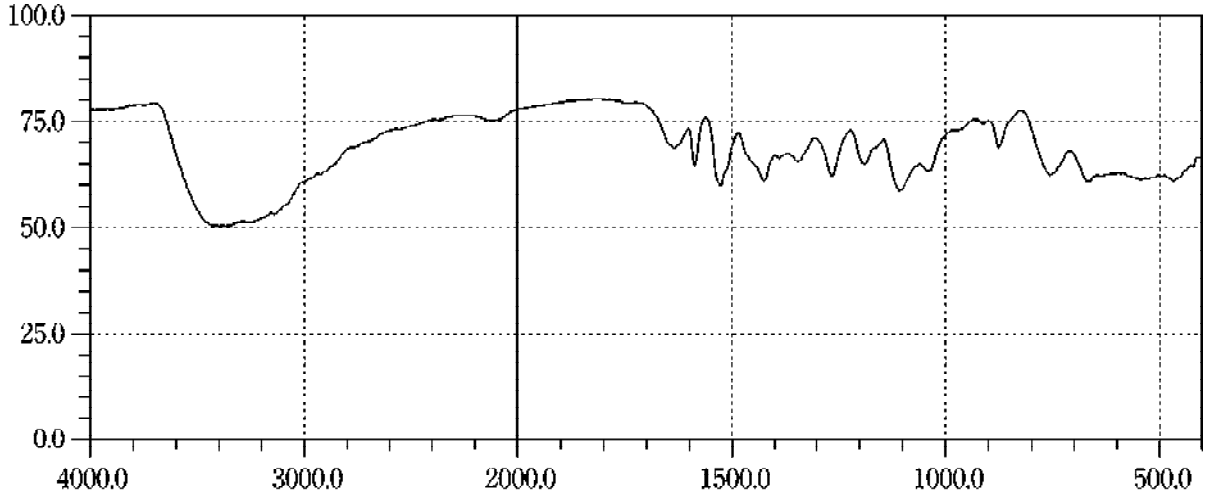
コルヒチン



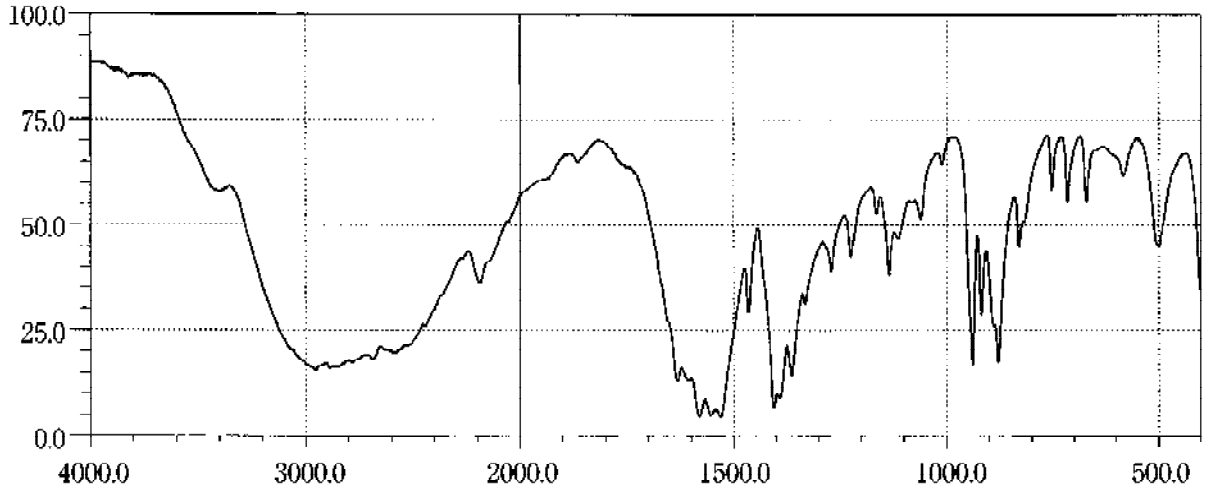
コレカルシフェロール



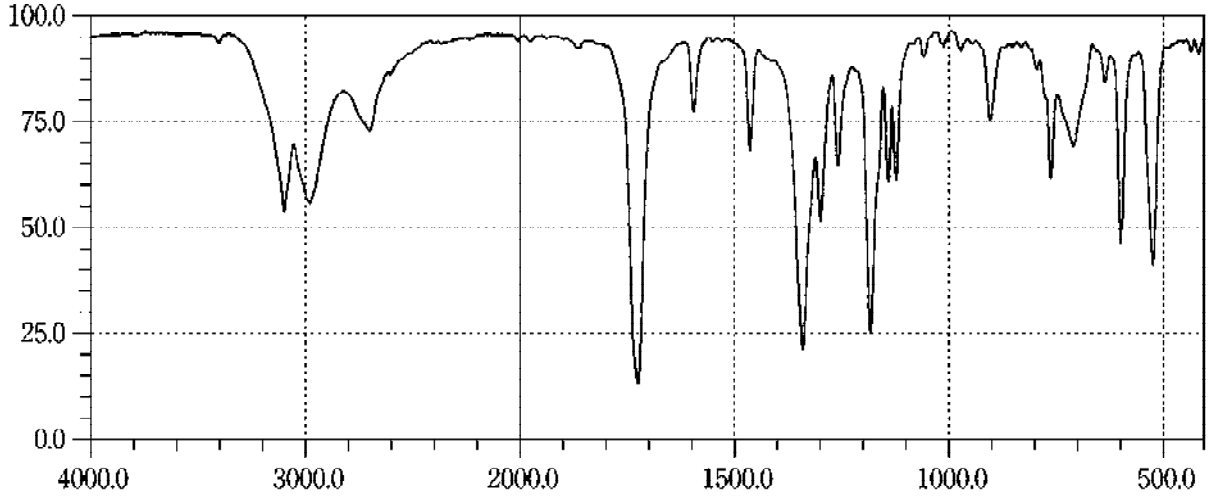
コレスチミド



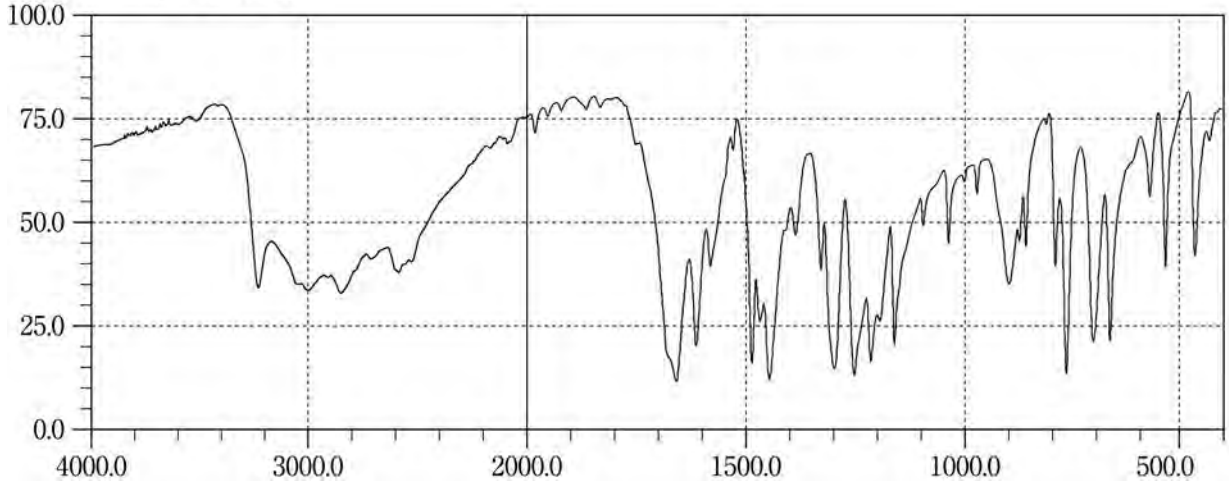
サイクロセリン



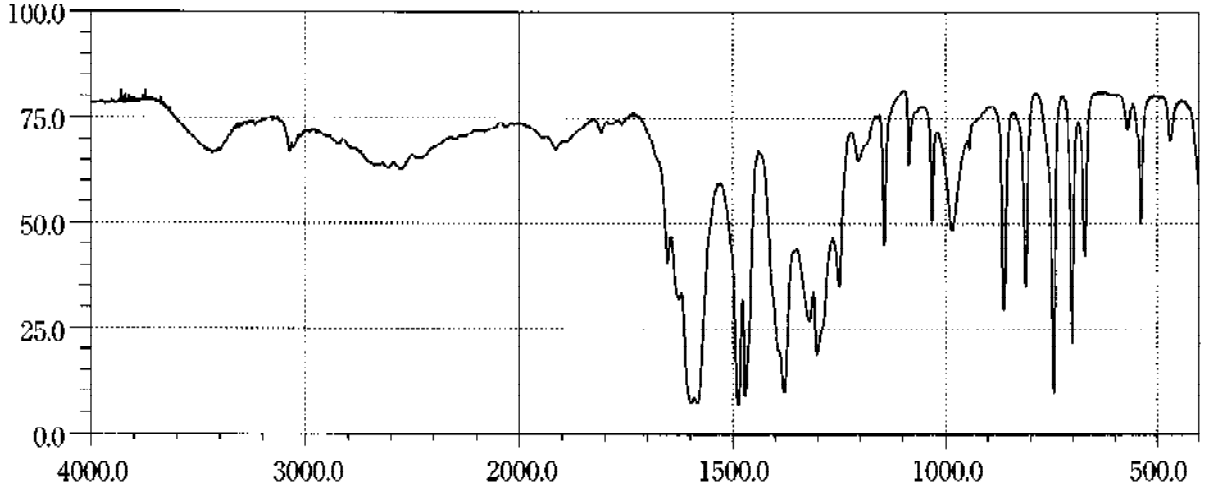
サッカリン



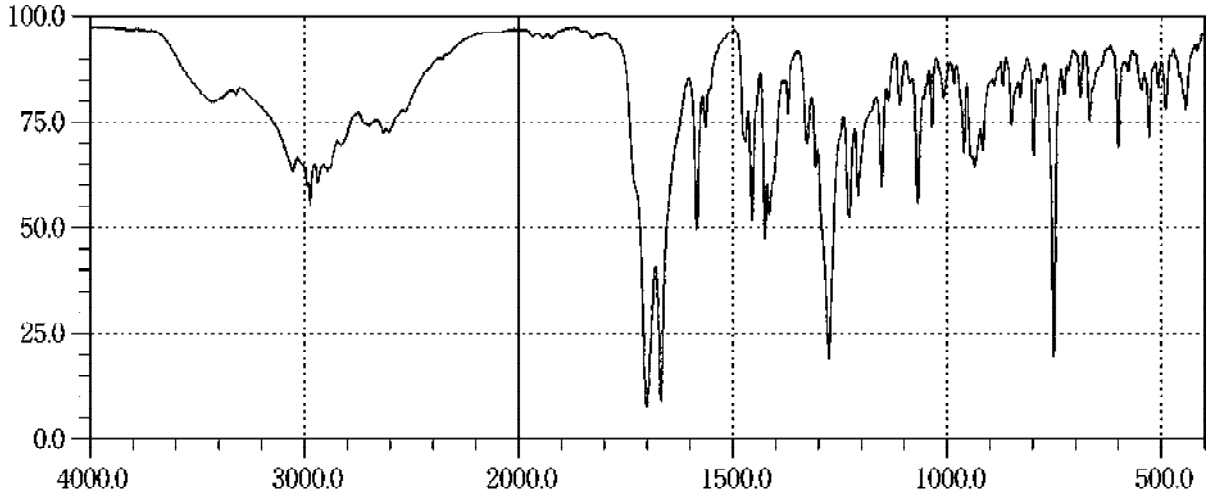
サリチル酸



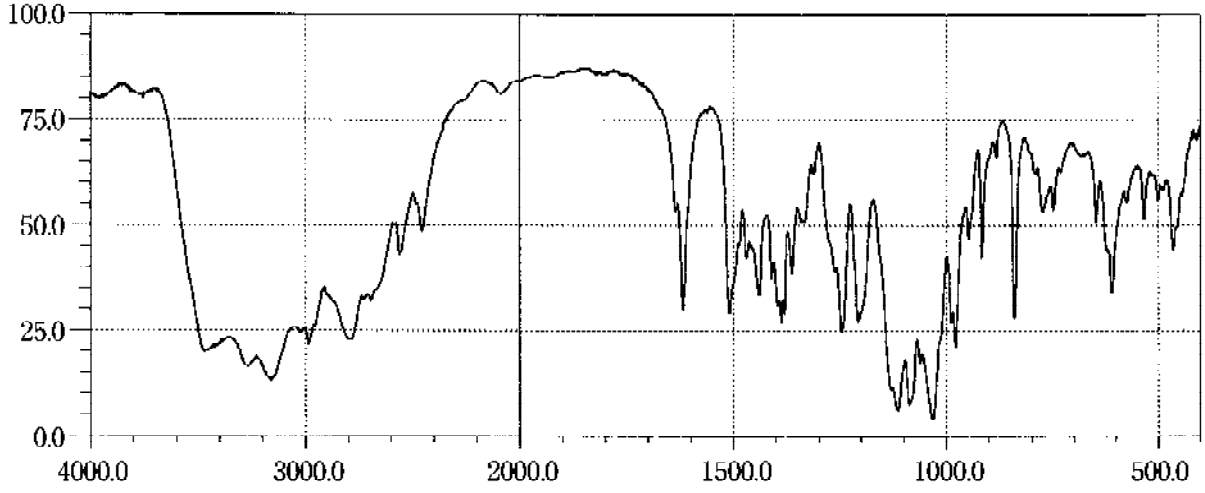
サリチル酸ナトリウム



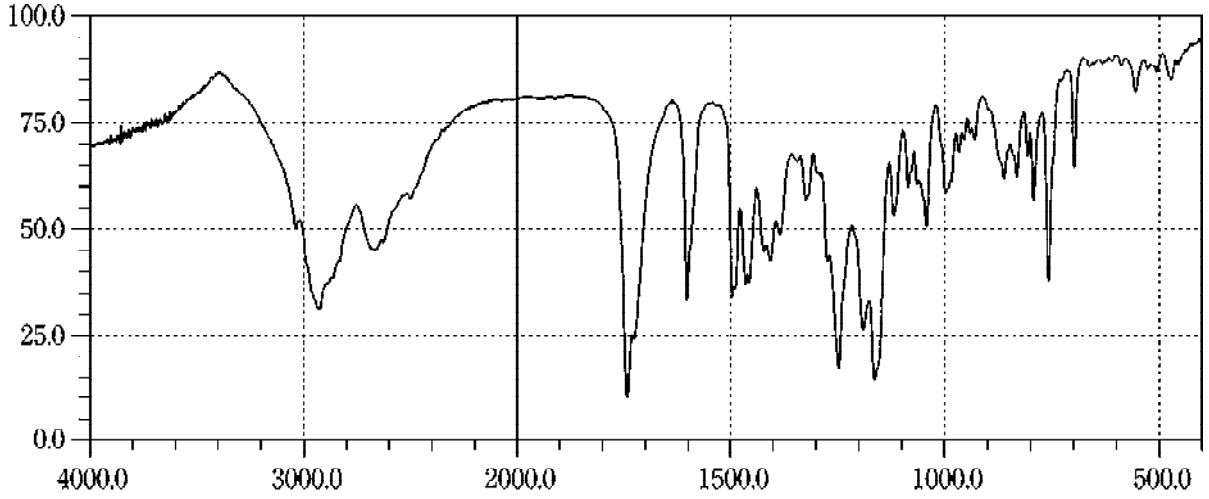
ザルトプロフェン



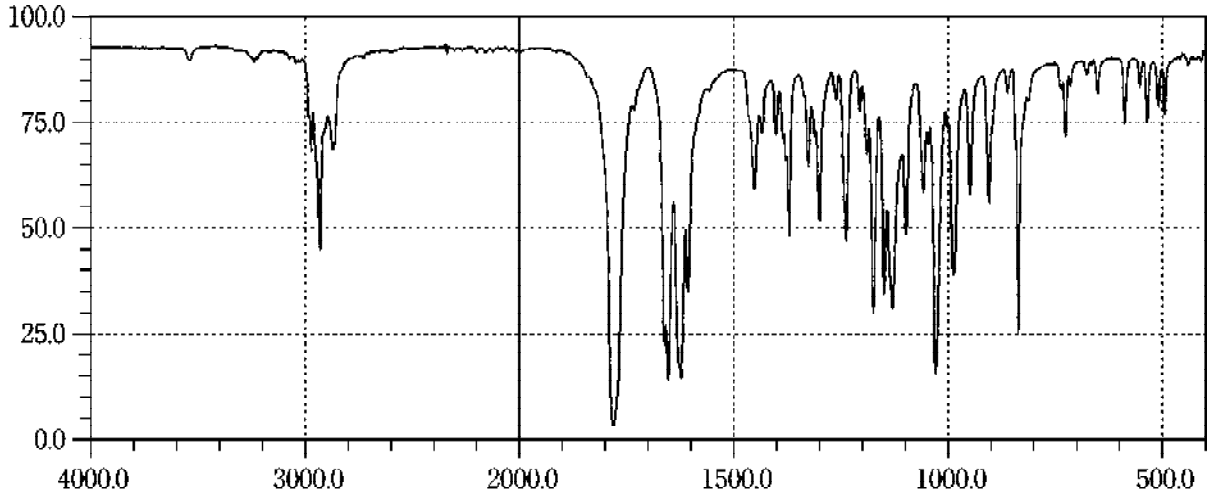
サルブタモール硫酸塩



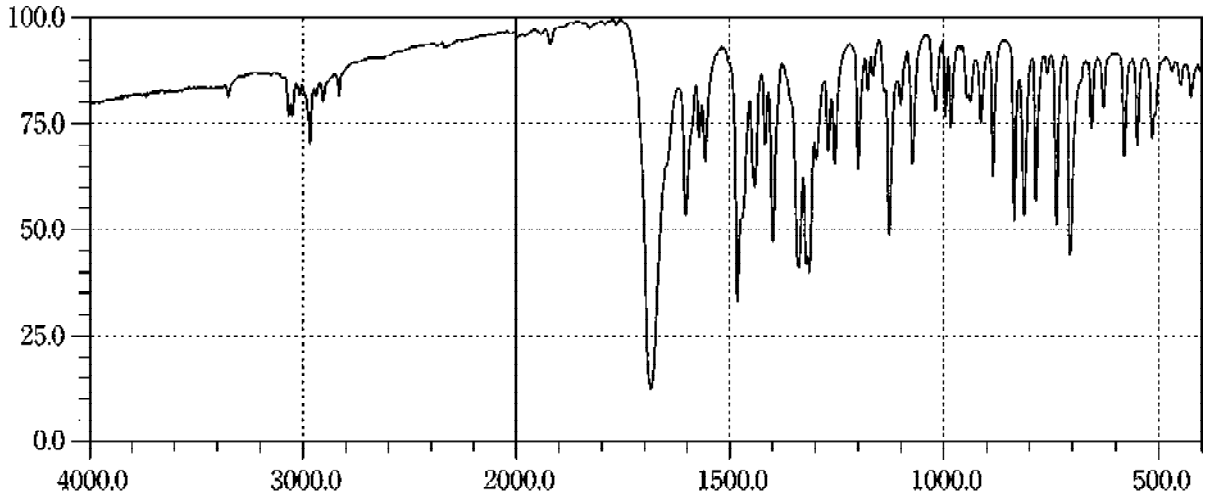
サルポグレラート塩酸塩



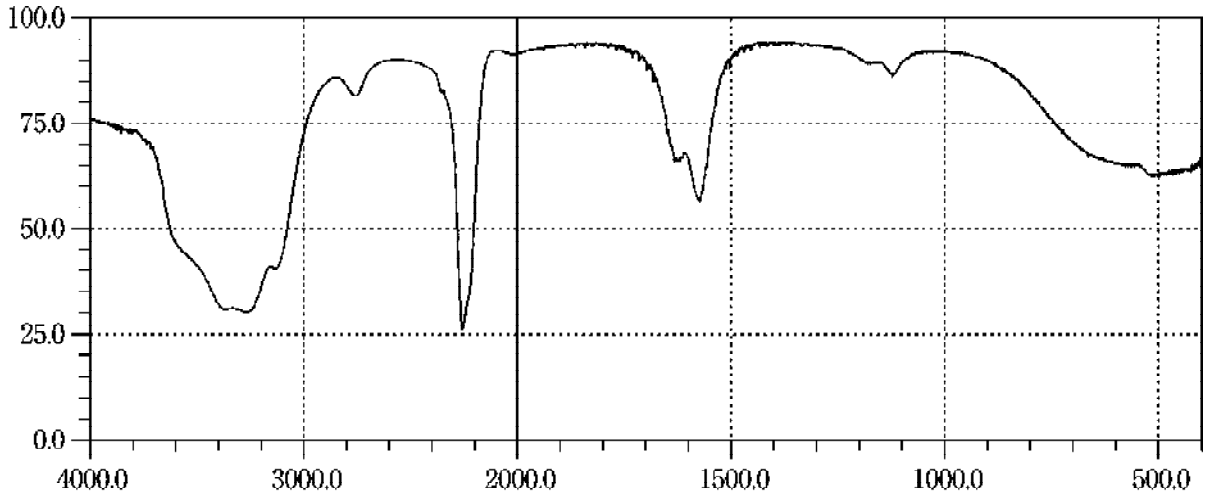
サントニン



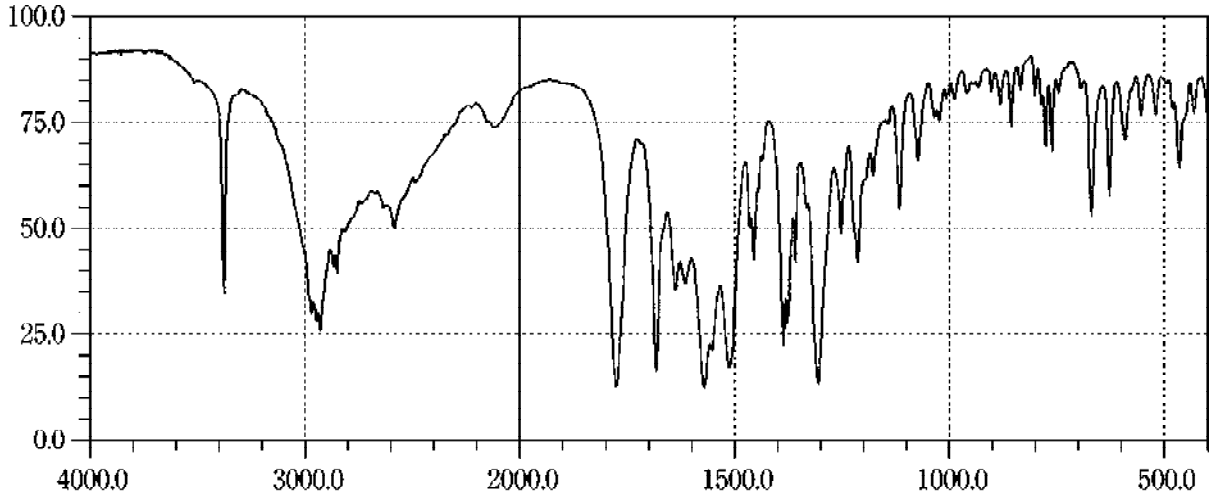
ジアゼパム



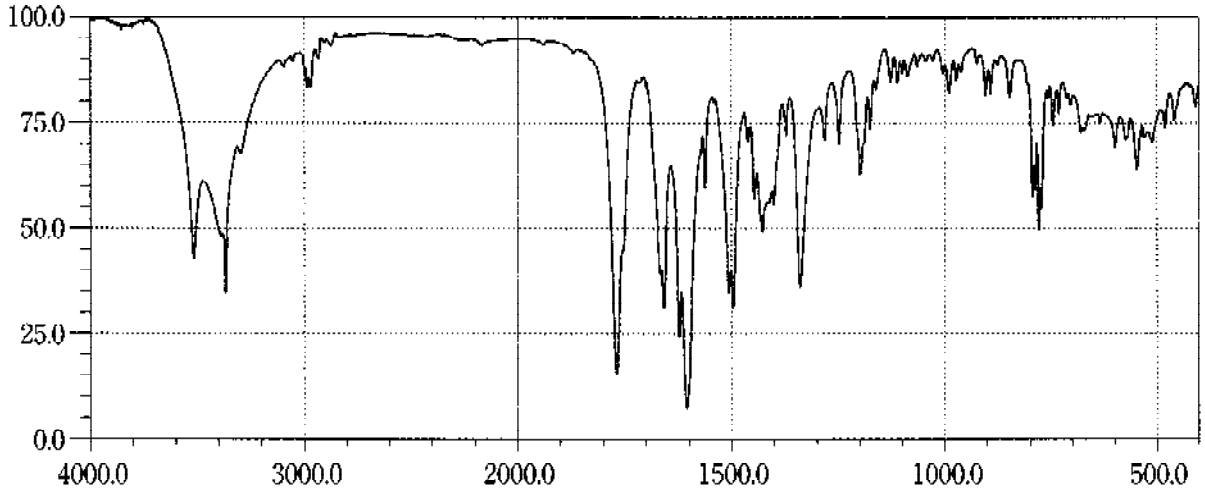
シアナミド



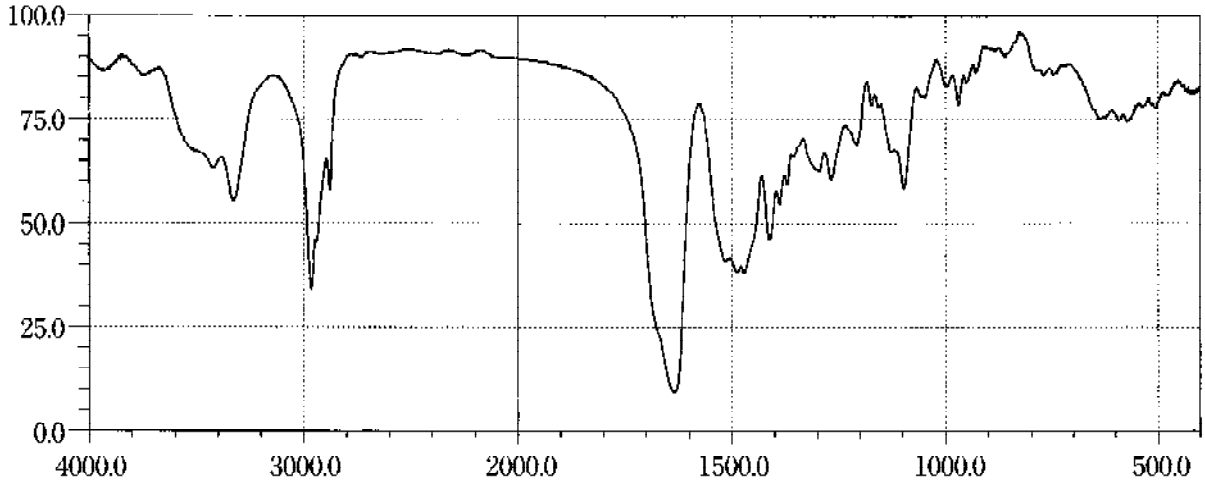
シクラシリン



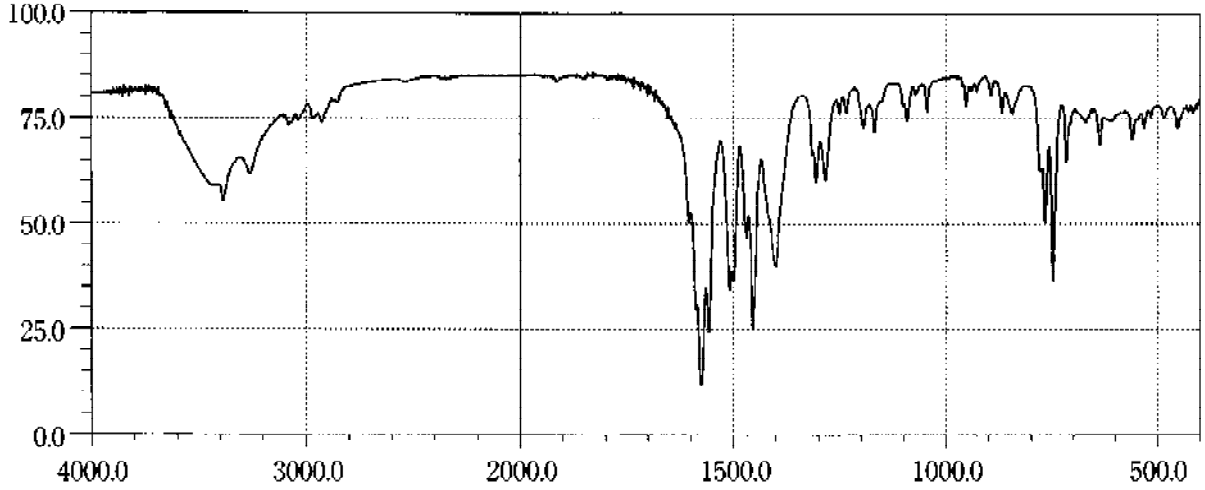
ジクロキサシリンナトリウム水和物



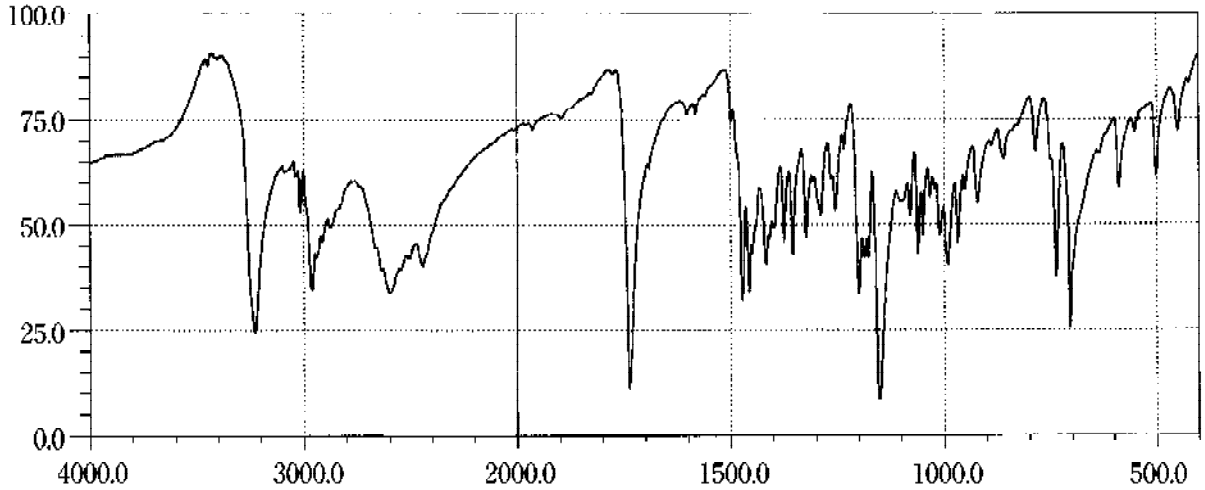
シクロスポリン



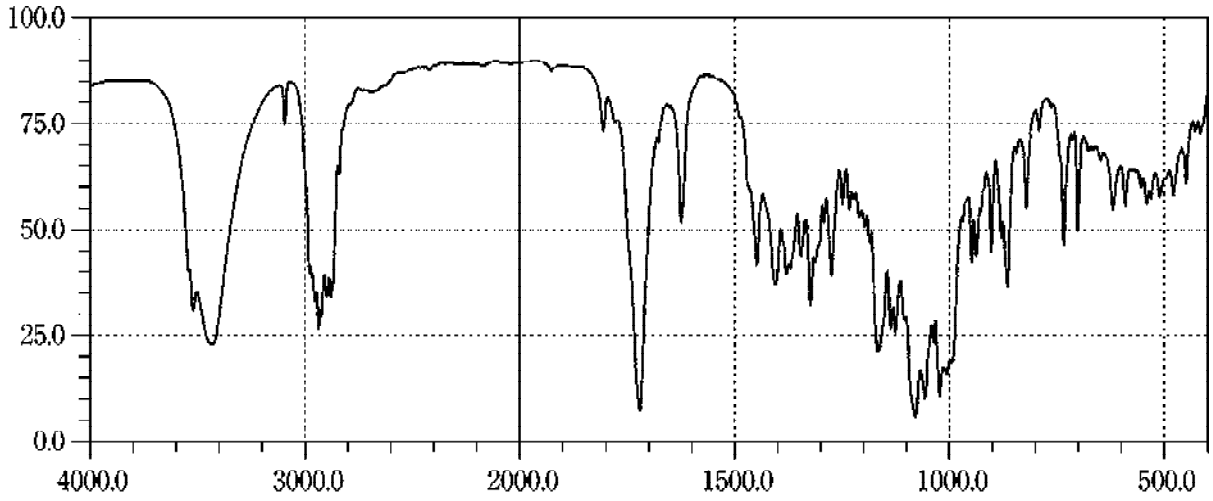
ジクロフェナクナトリウム



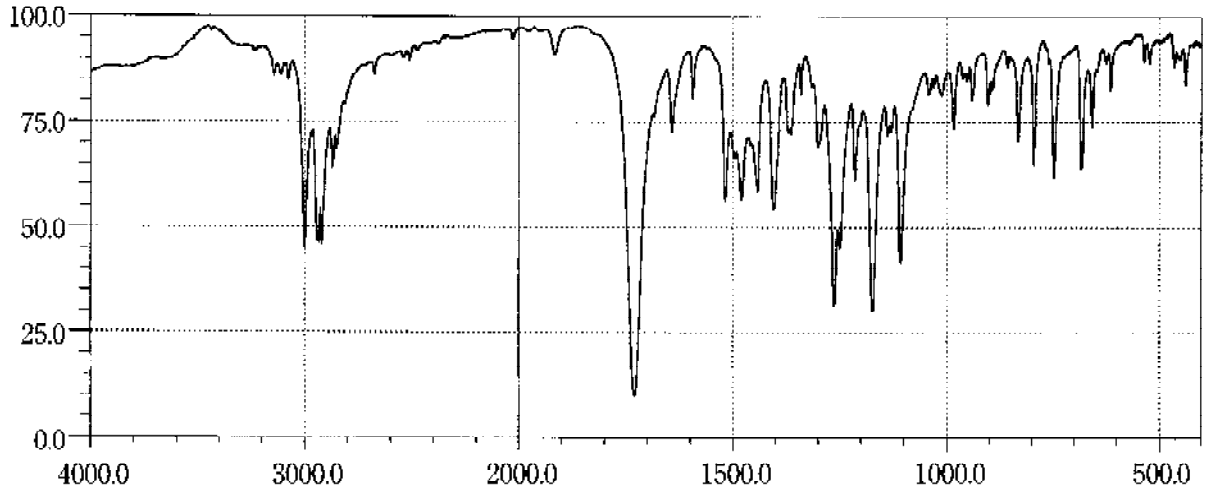
シクロペントラート塩酸塩



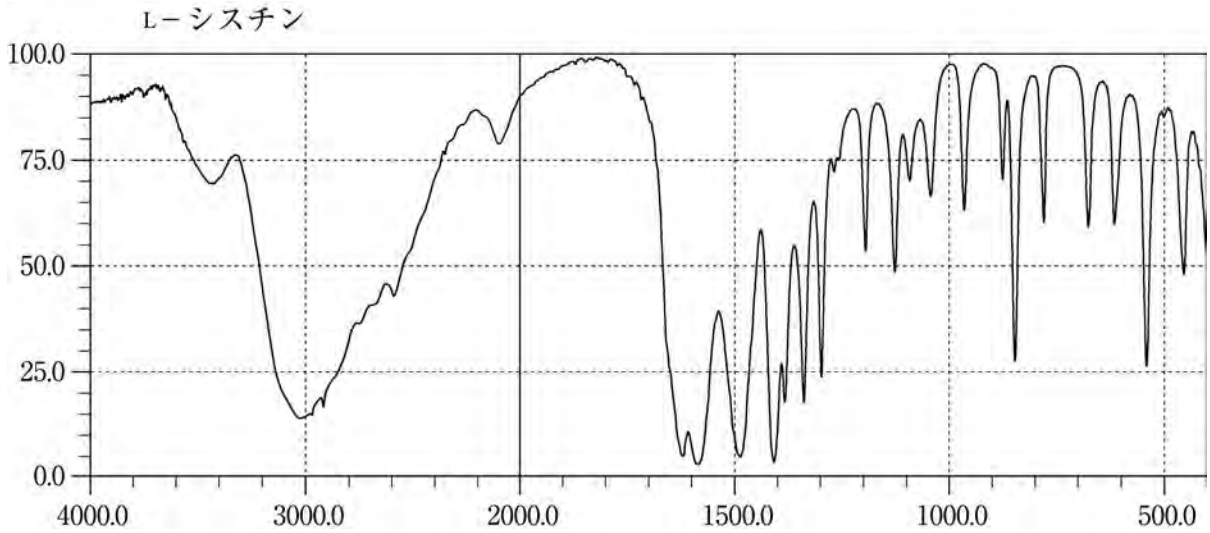
ジゴキシン



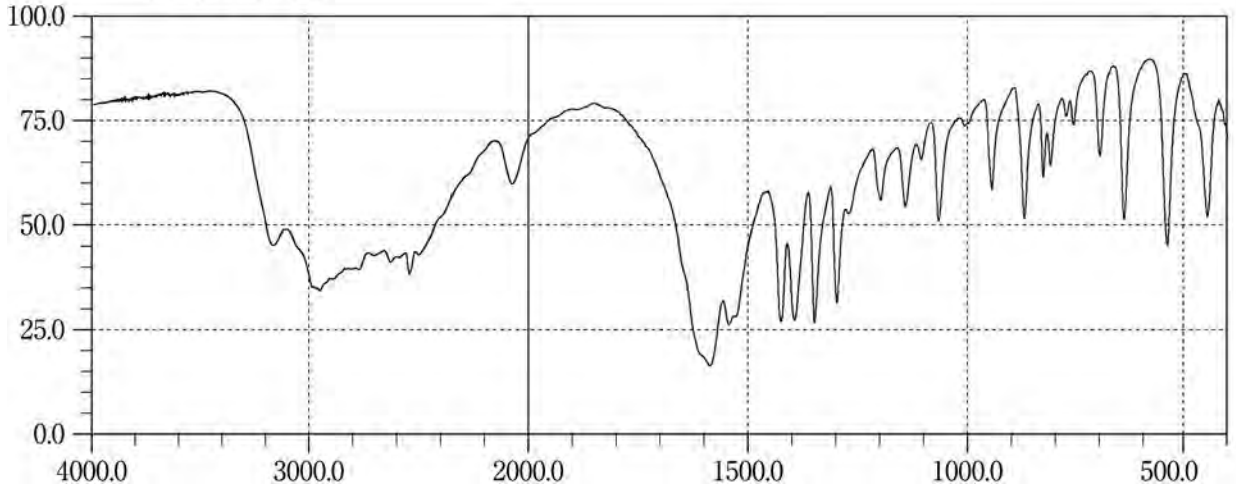
ジスチグミン臭化物



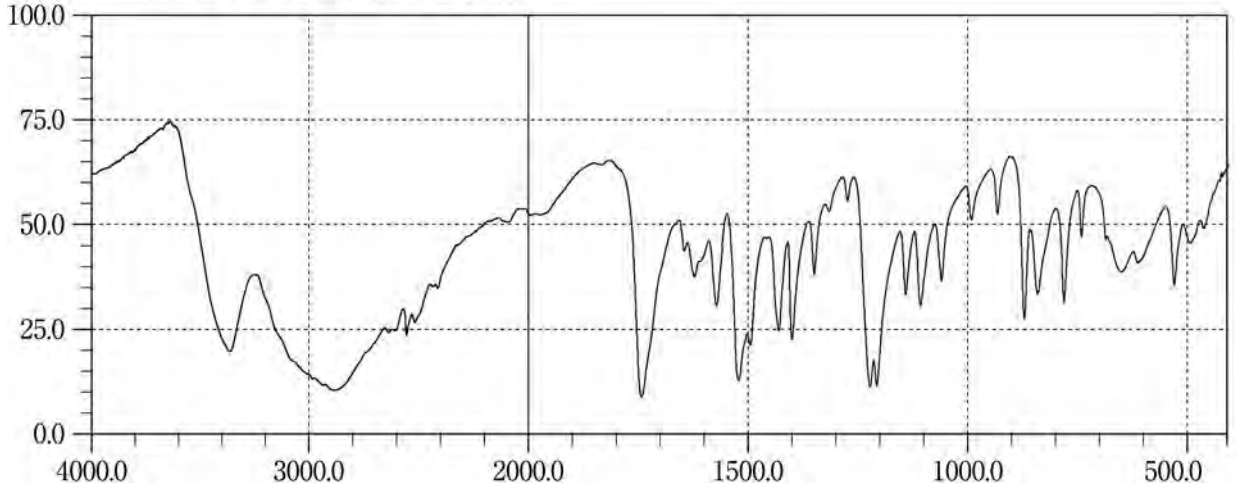
L－システチン



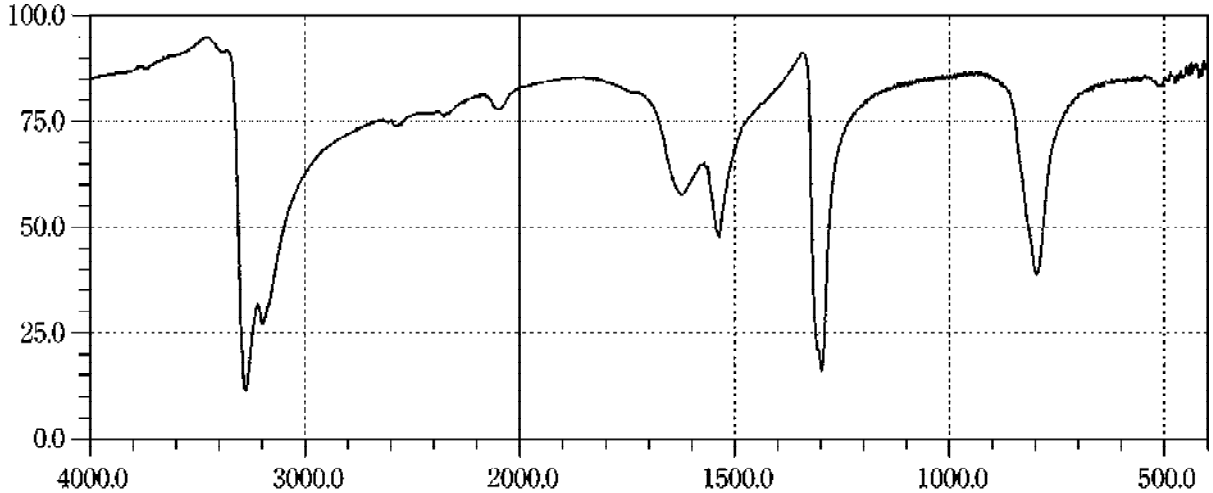
L－システイン



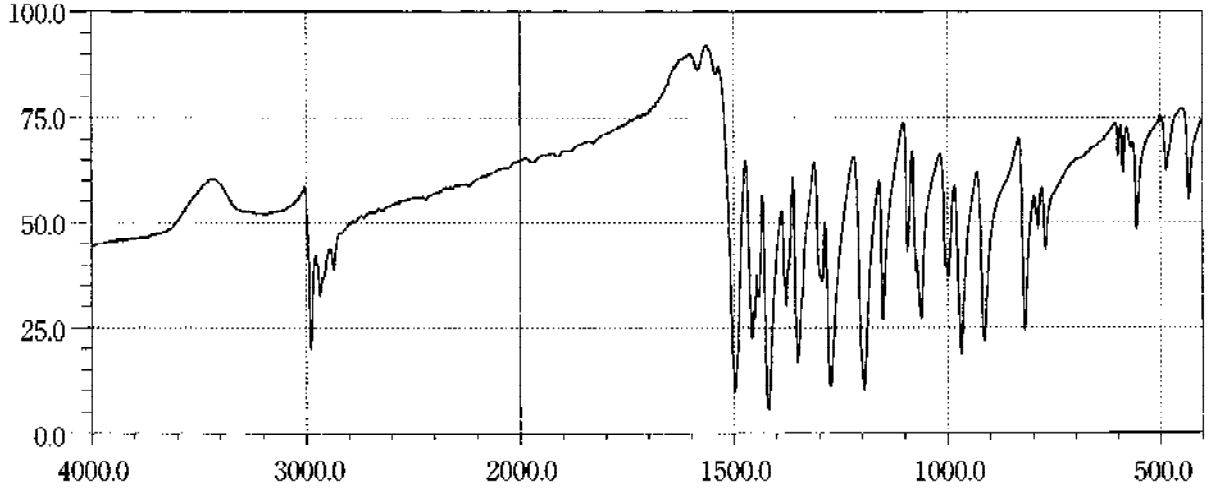
L－システイン塩酸塩水和物



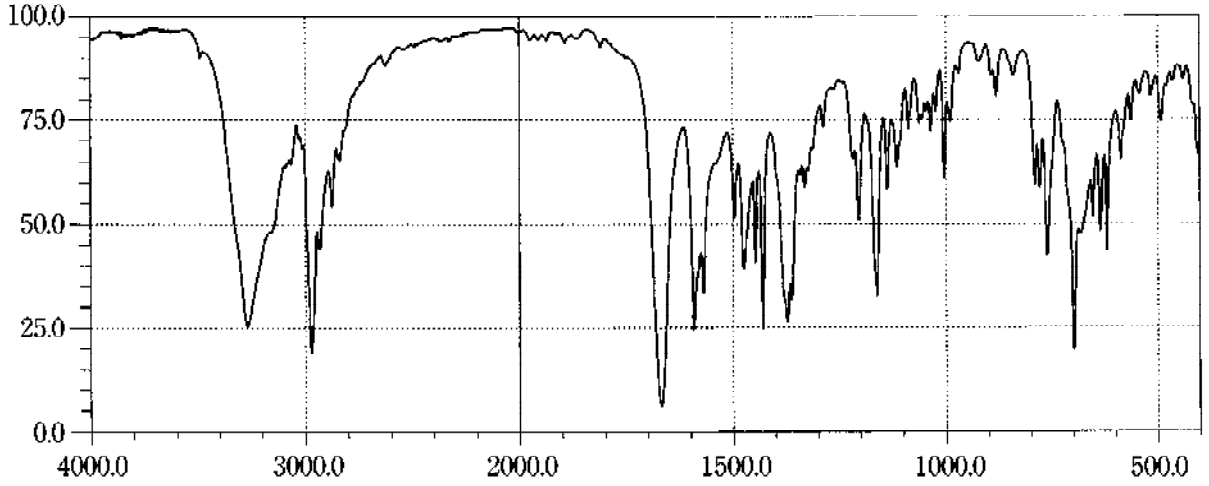
シスプラチン



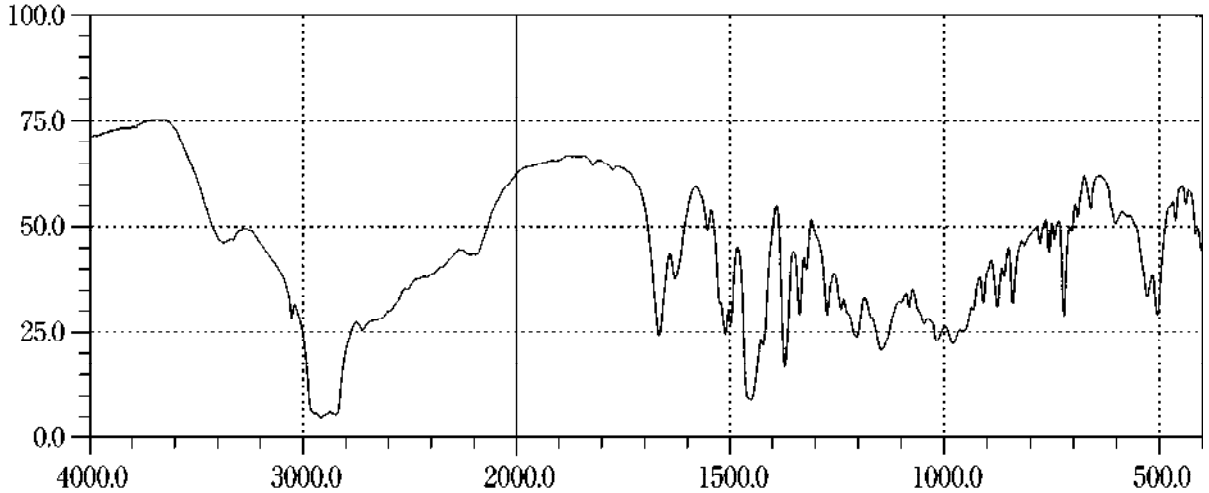
ジスルフィラム



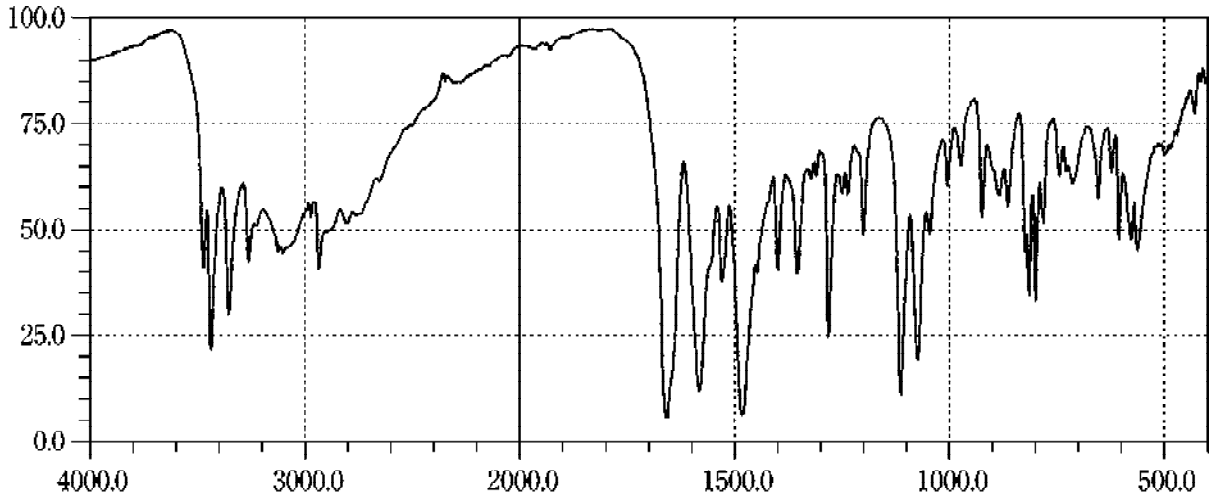
ジソピラミド



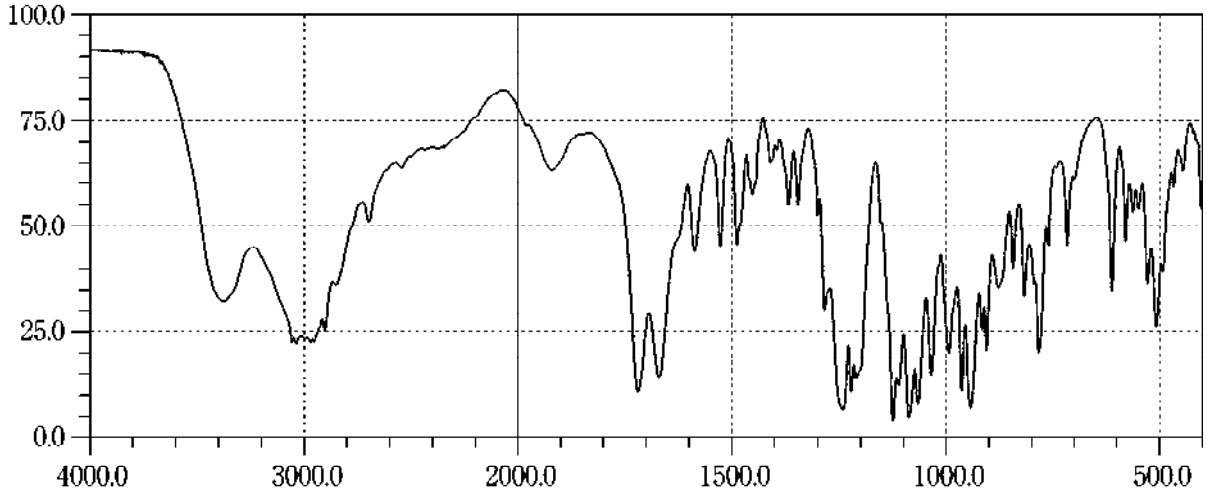
シタグリプチンリン酸塩水和物



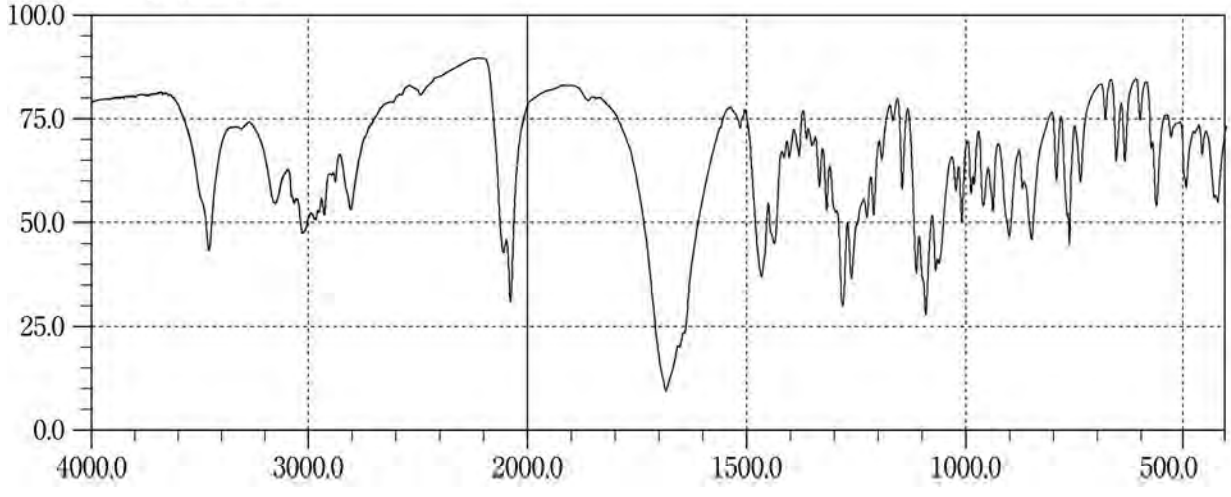
シタラビン



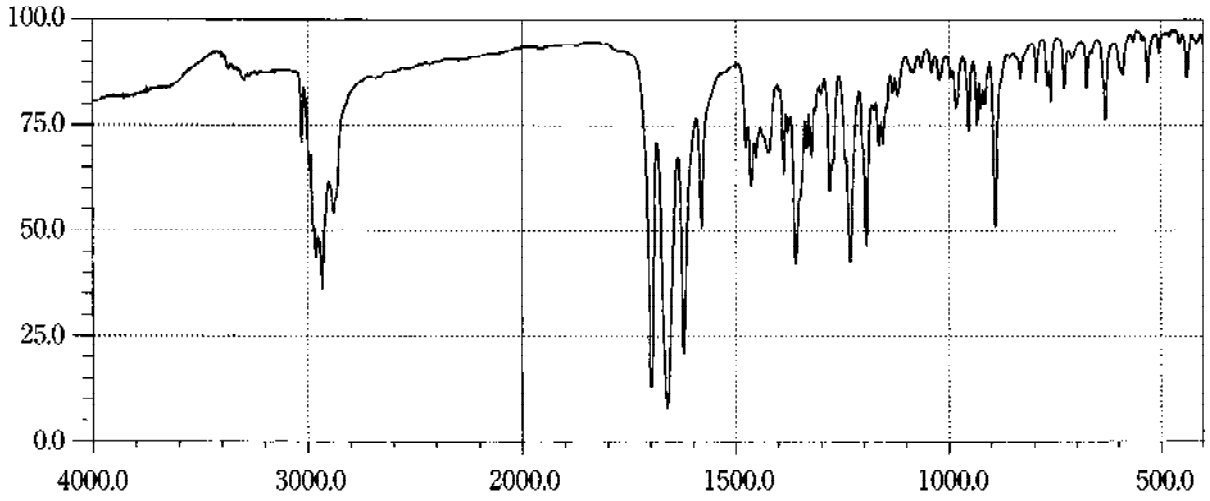
シチコリン



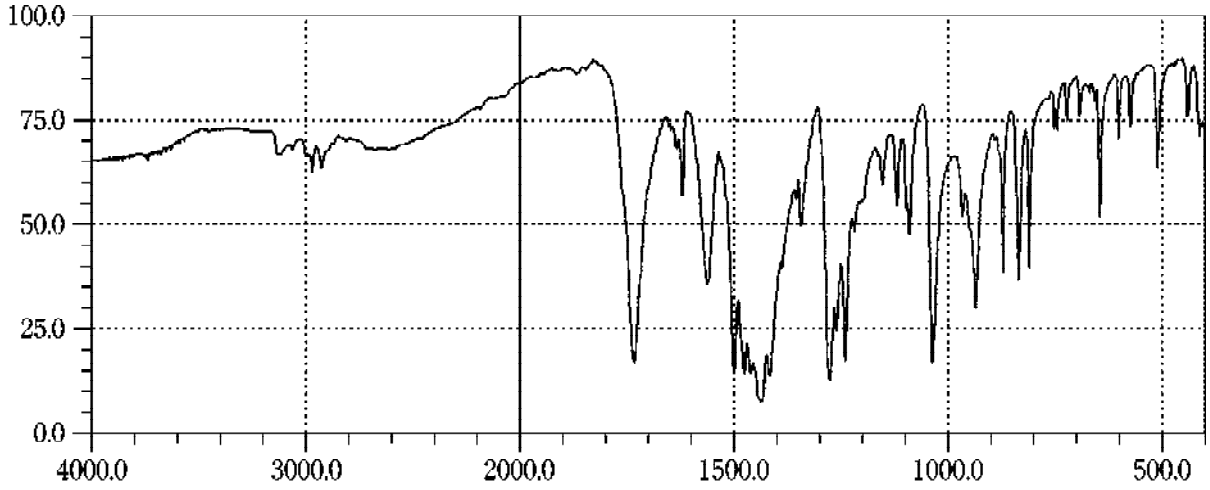
ジドブジン



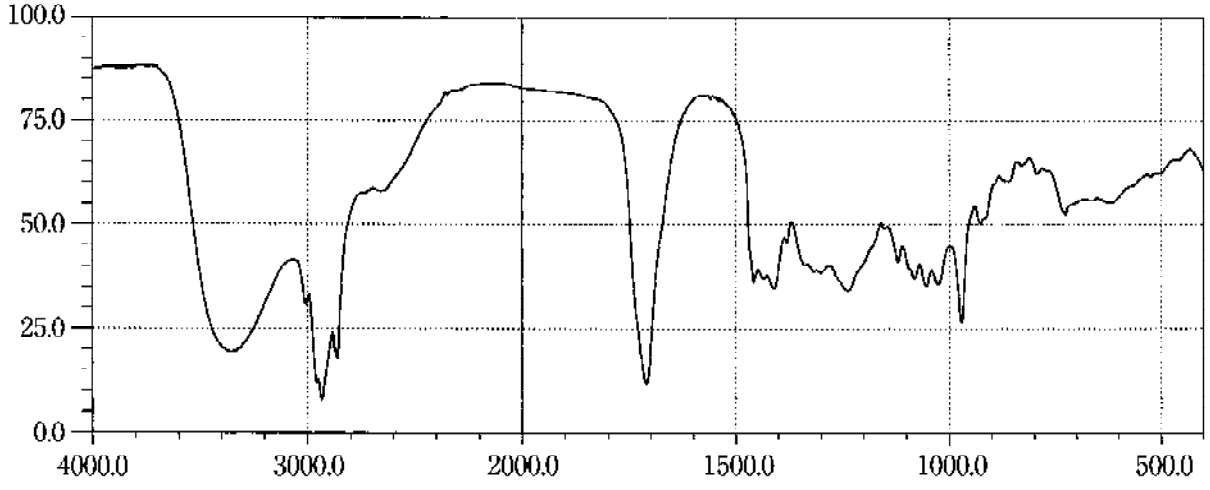
ジドロゲステロン



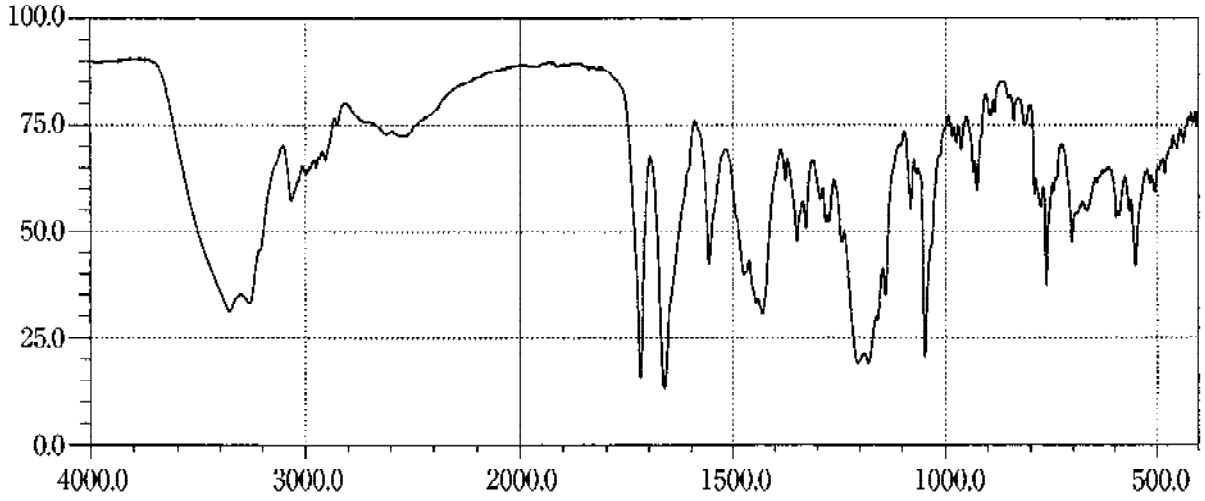
シノキサシン



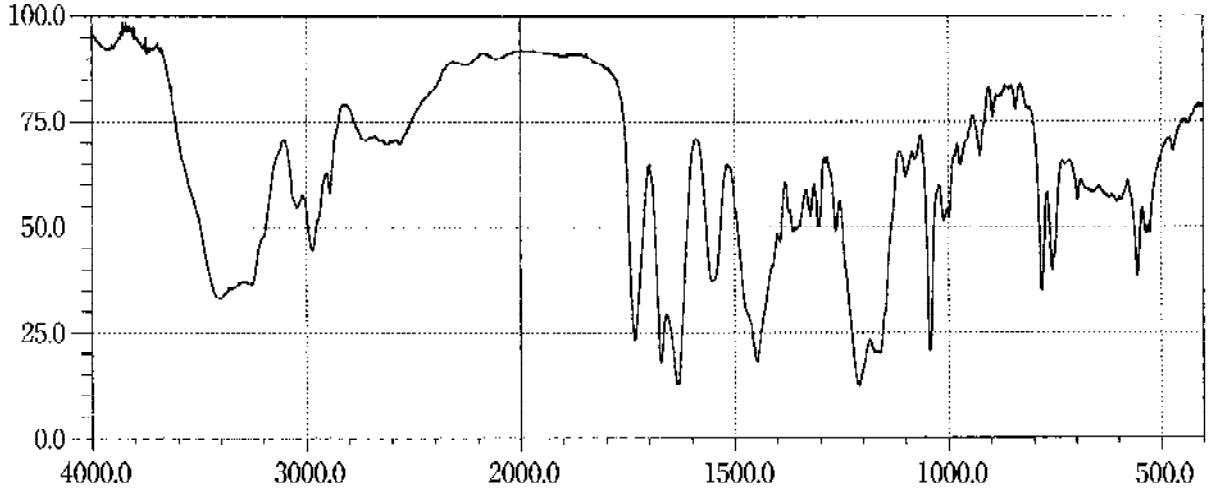
ジノプロスト



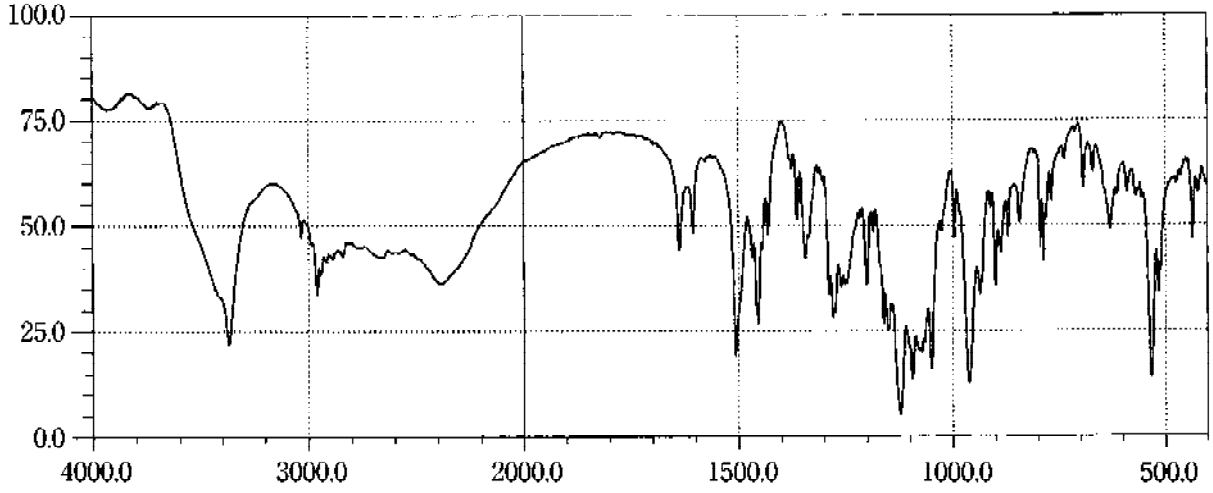
ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩



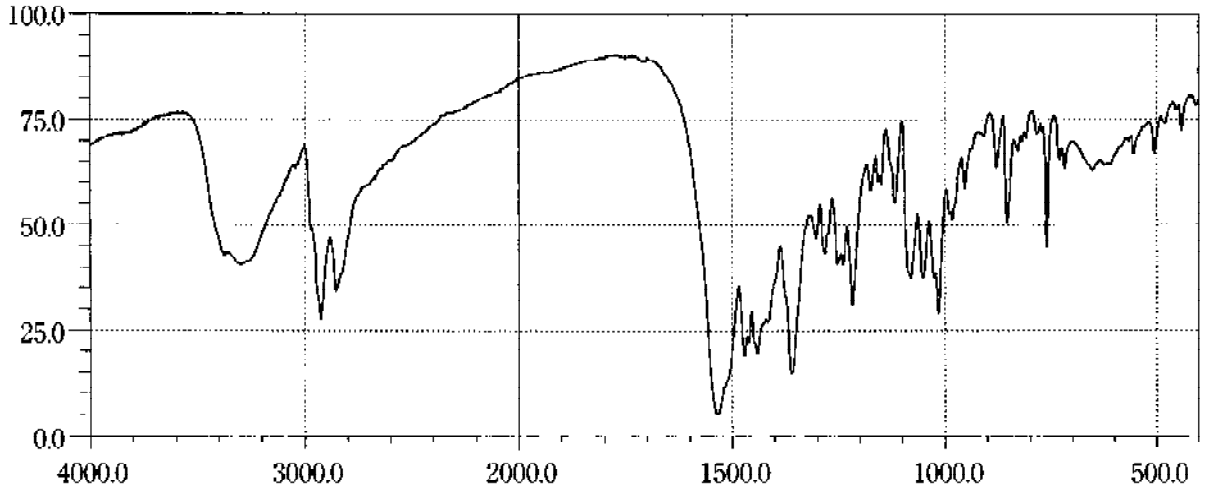
ジヒドロエルゴトキシンメシル酸塩



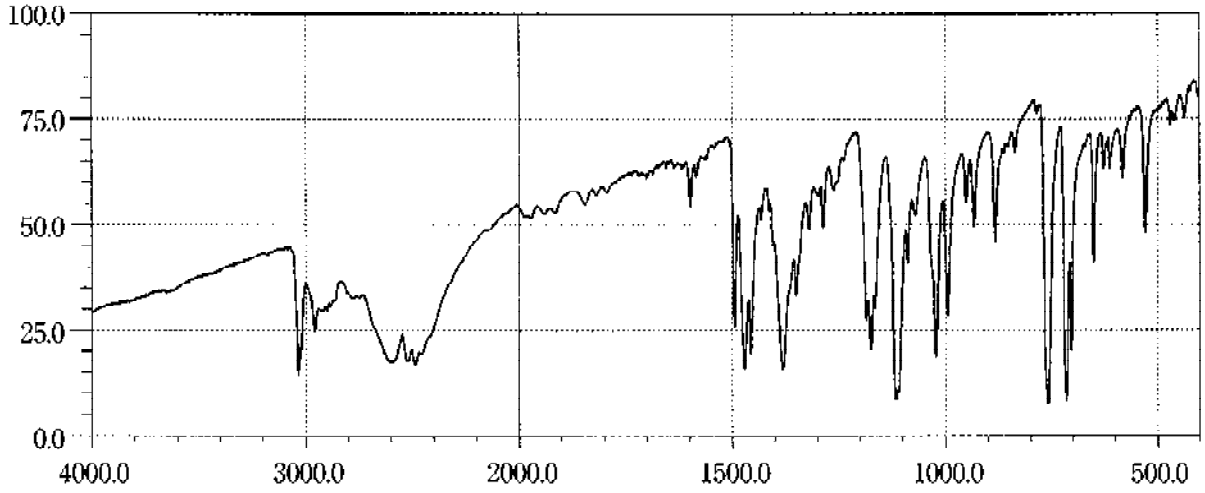
ジヒドロコデインリン酸塩



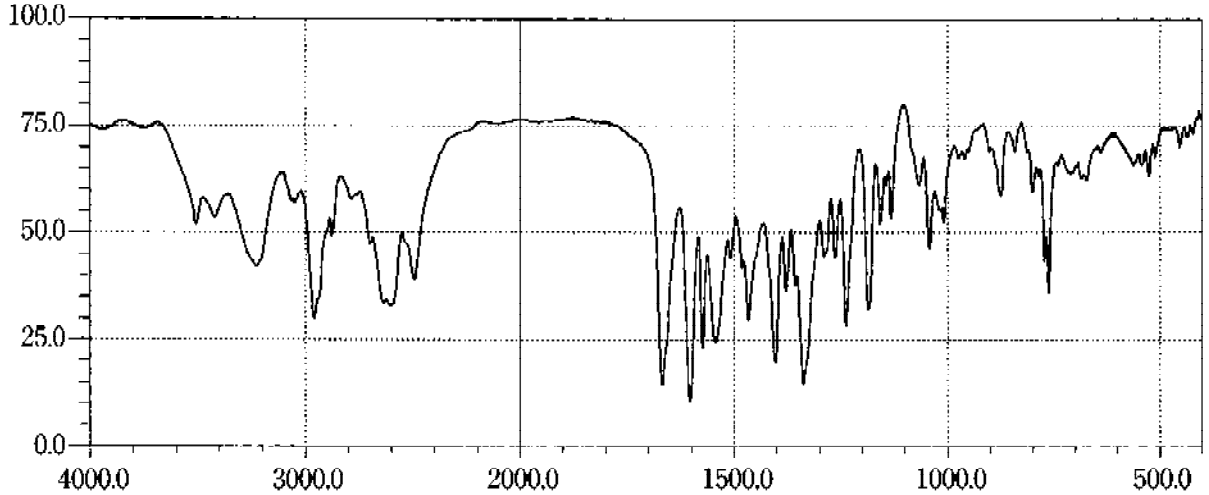
ジピリダモール



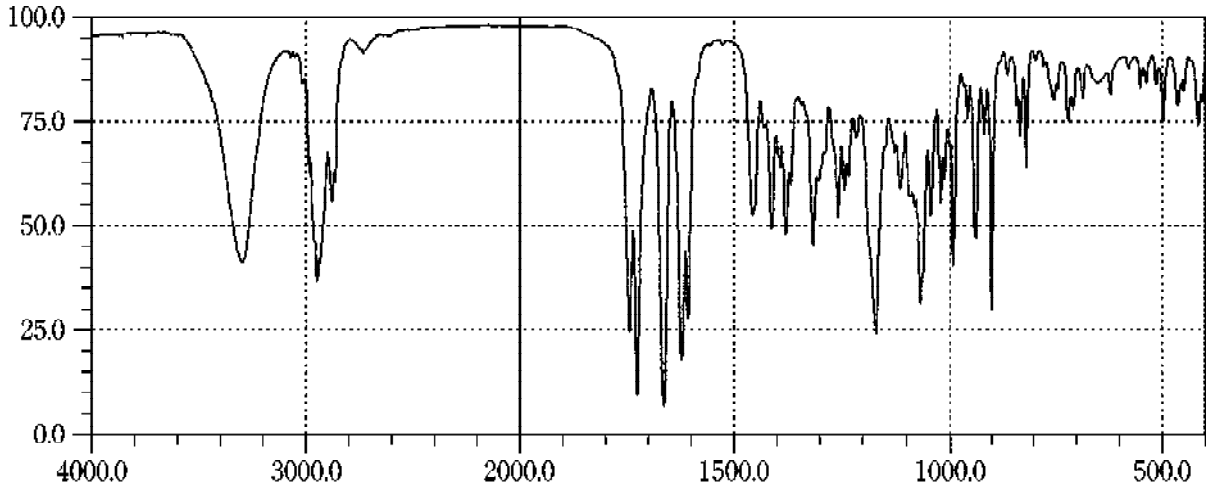
ジフェンヒドラミン塩酸塩



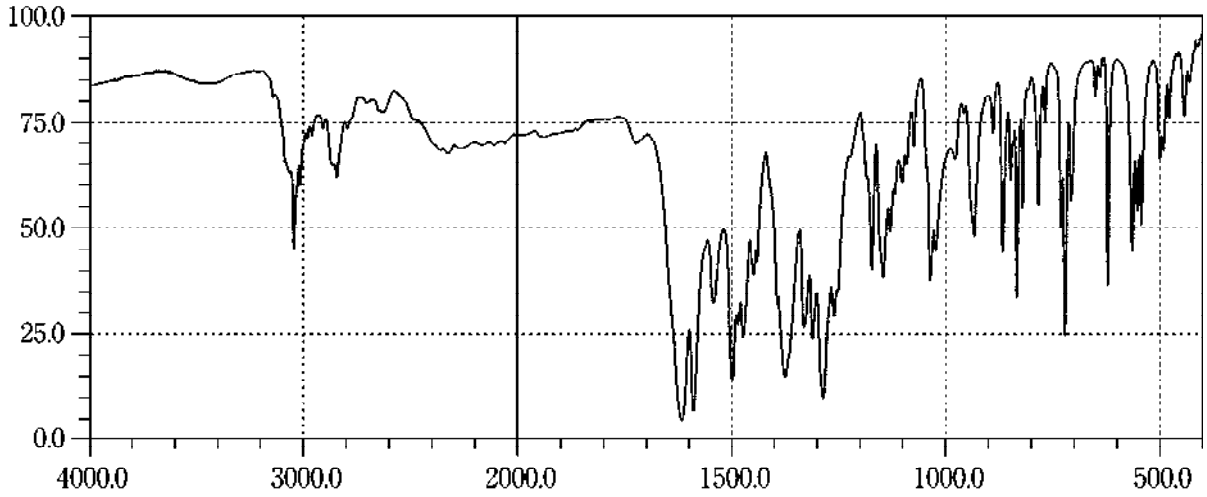
ジブカイン塩酸塩



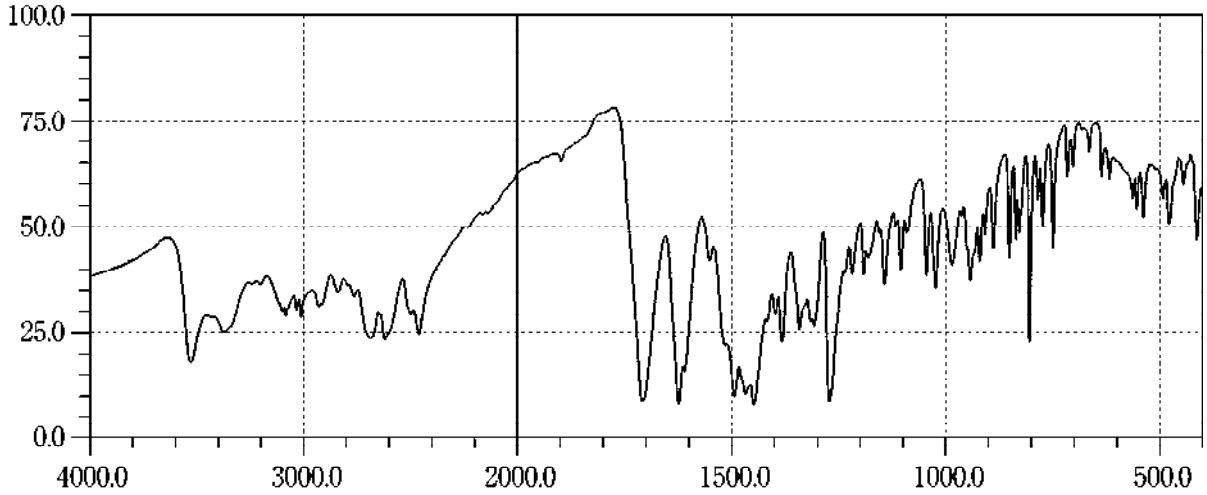
ジフルコルトロン吉草酸エステル



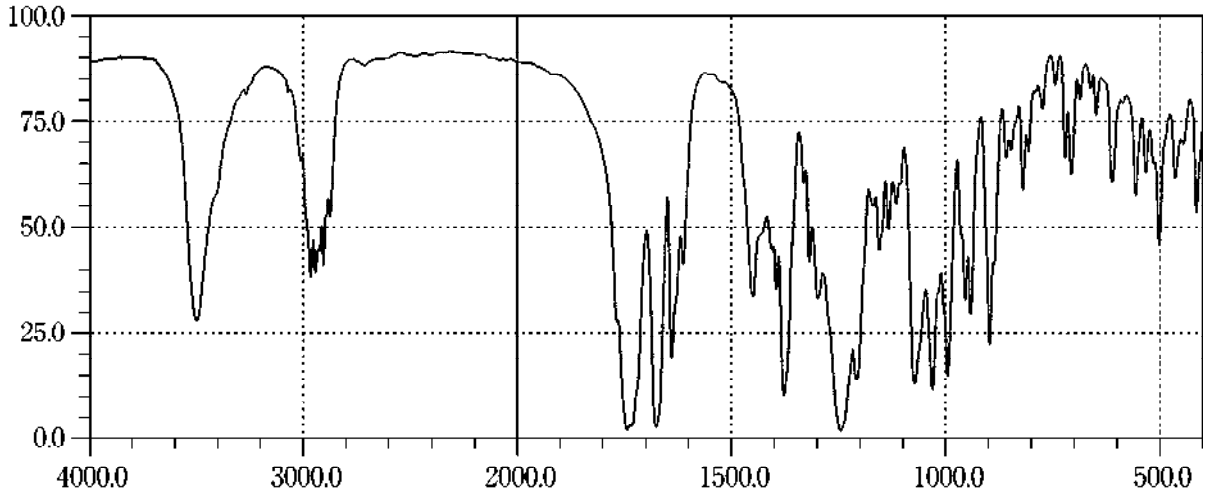
シプロフロキサシン



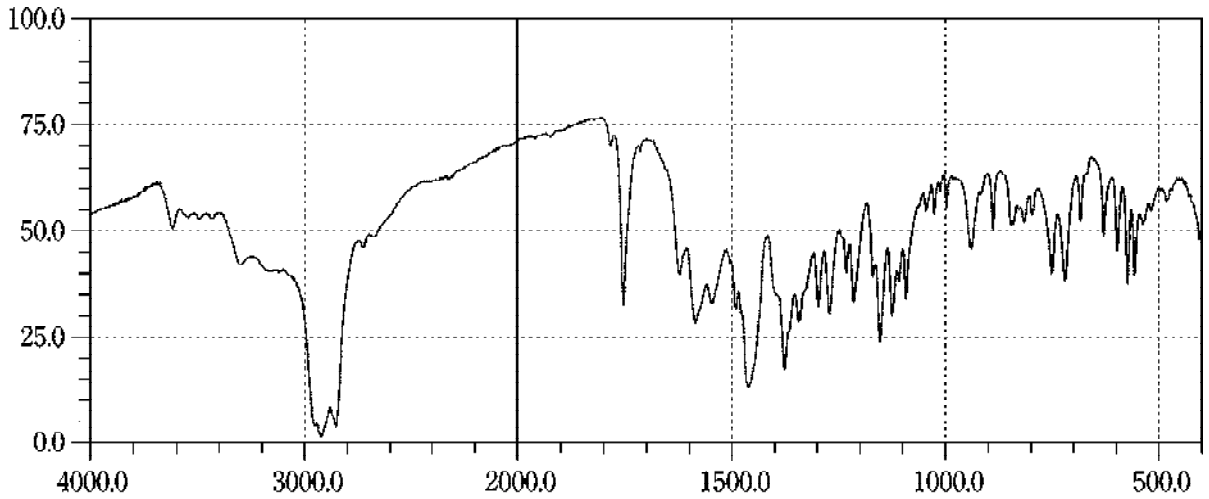
シプロフロキサシン塩酸塩水和物



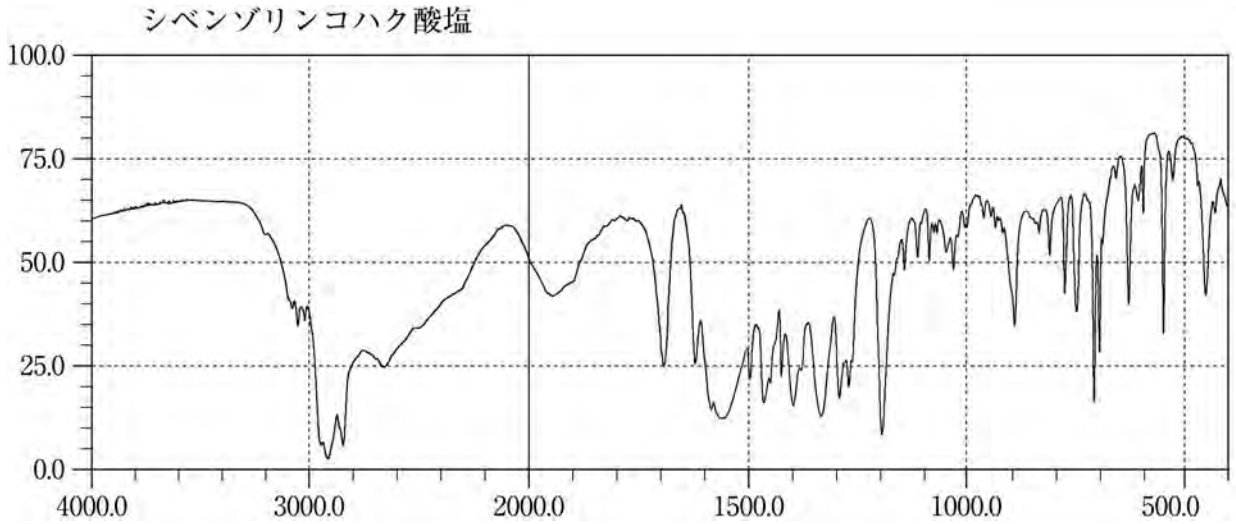
ジフロラゾン酢酸エステル



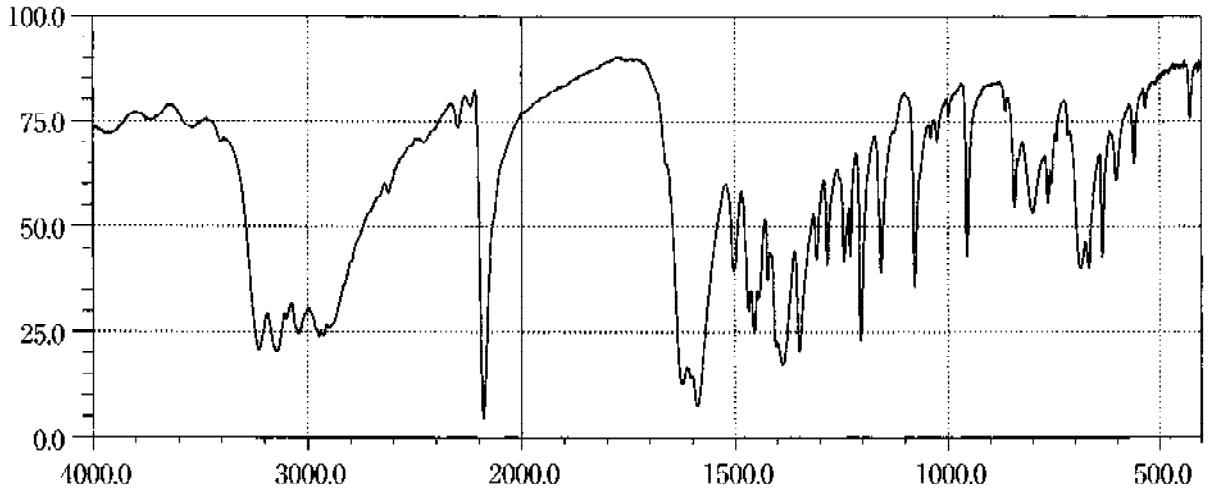
シベレスタットナトリウム水和物



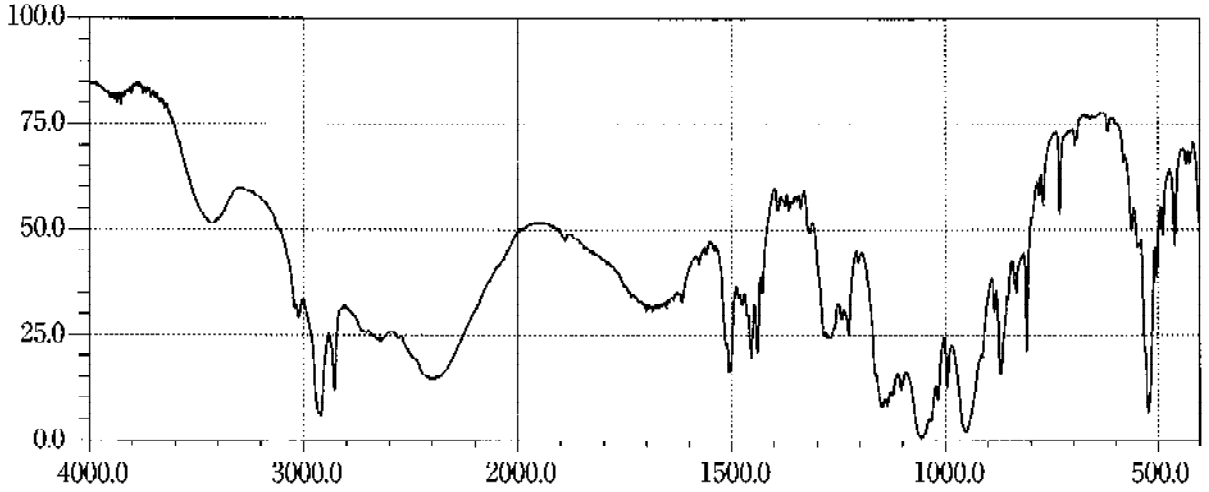
シベンゾリンコハク酸塩



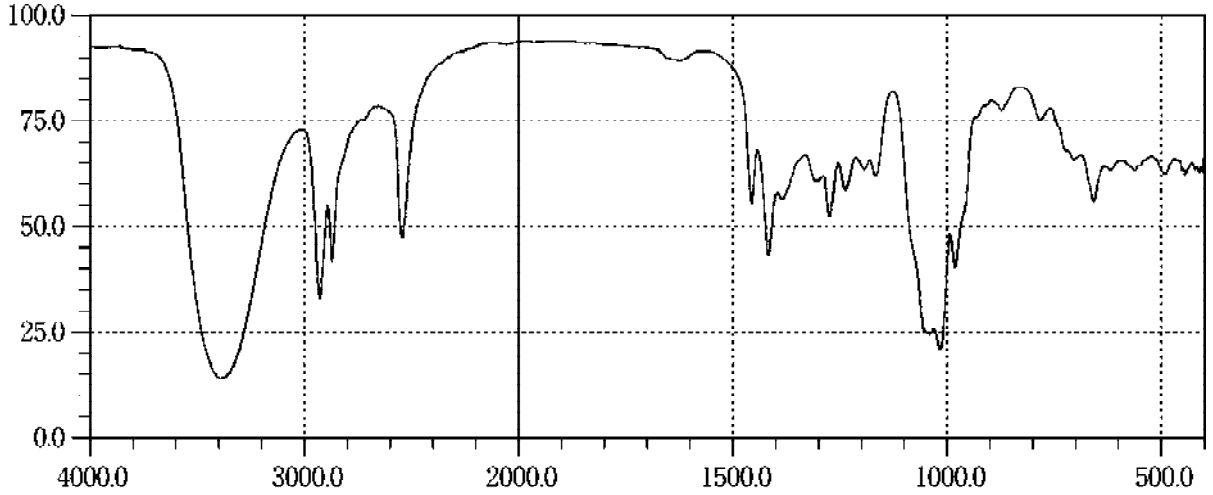
シメチジン



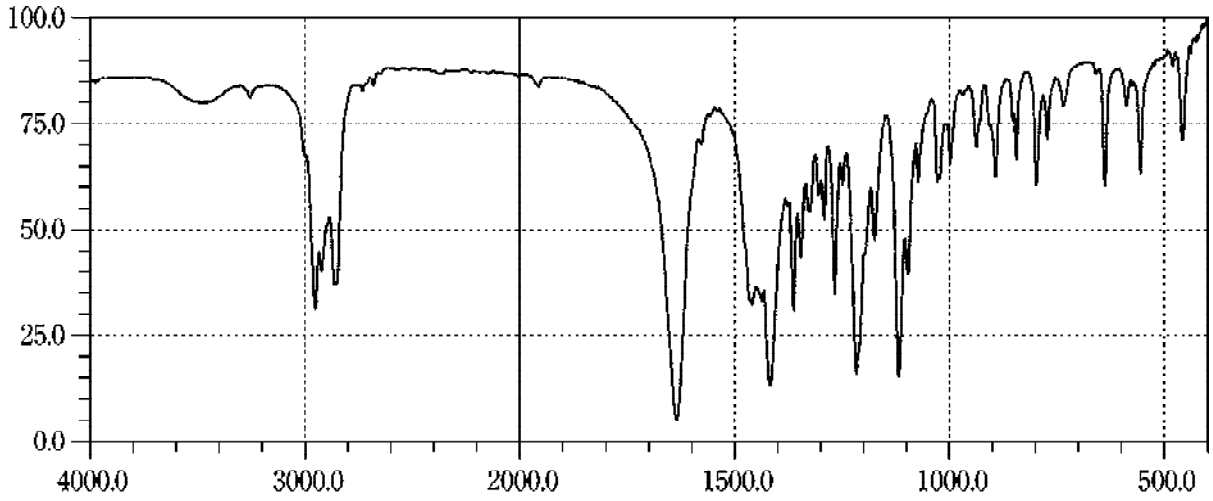
ジメモルファンリン酸塩



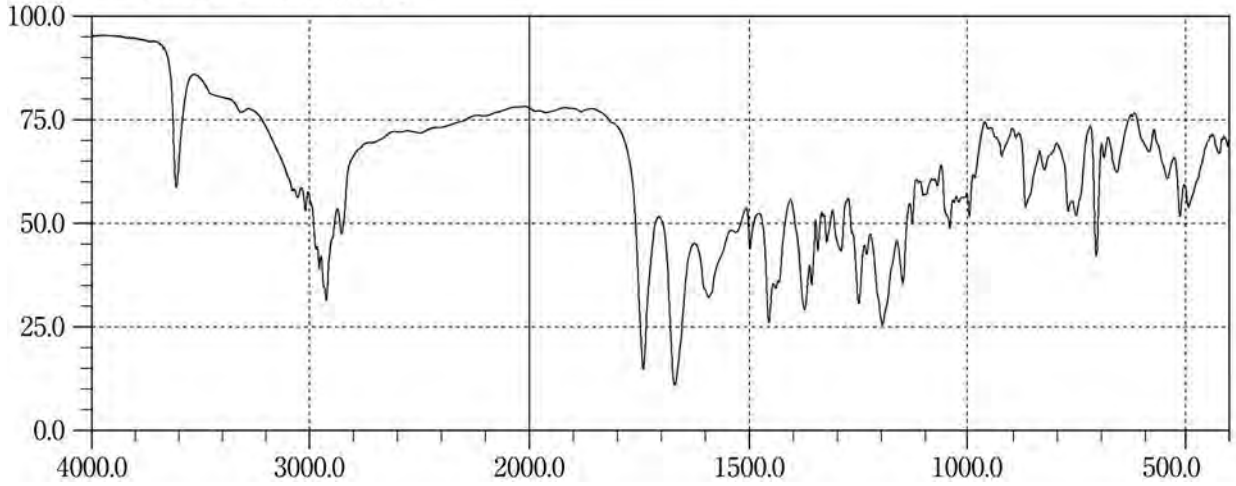
ジメルカプロール



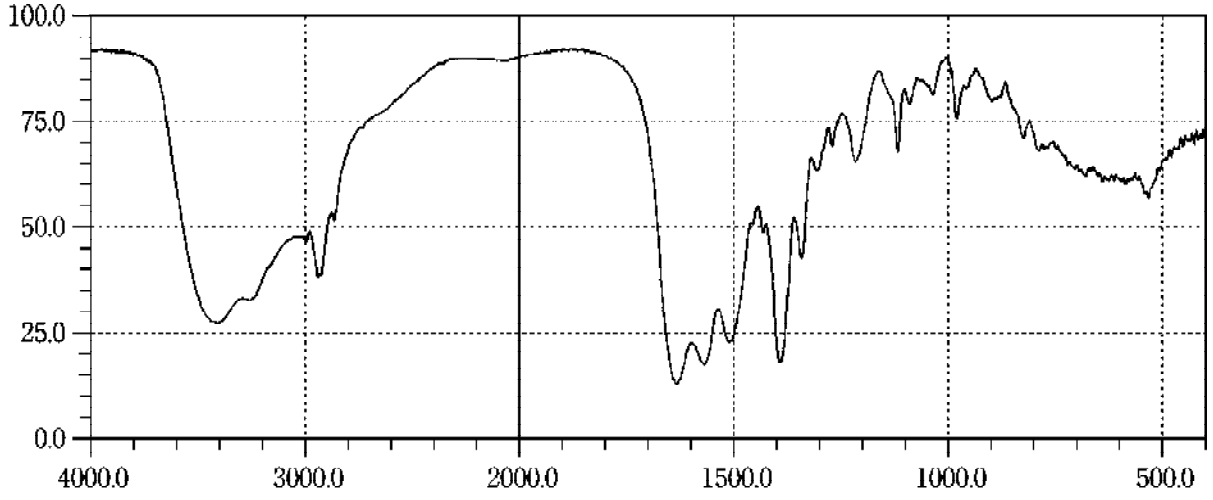
ジモルホラミン



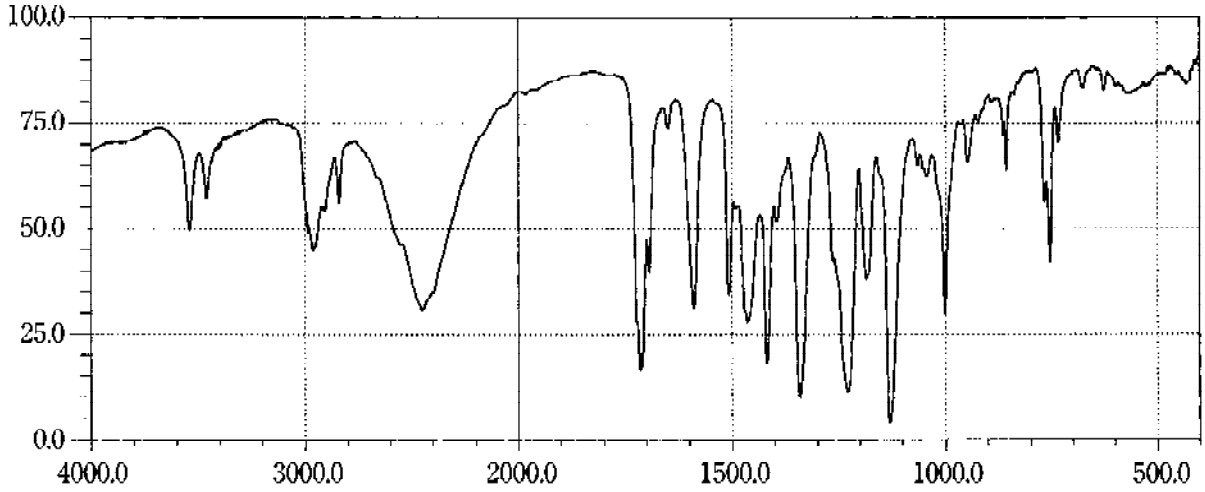
シラザプリル水和物



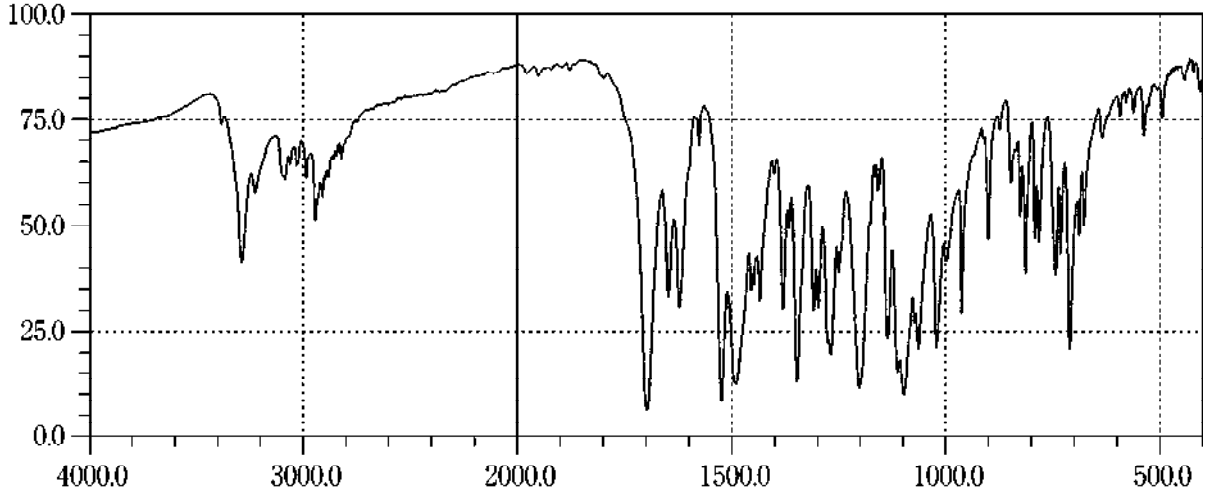
シラスタチンナトリウム



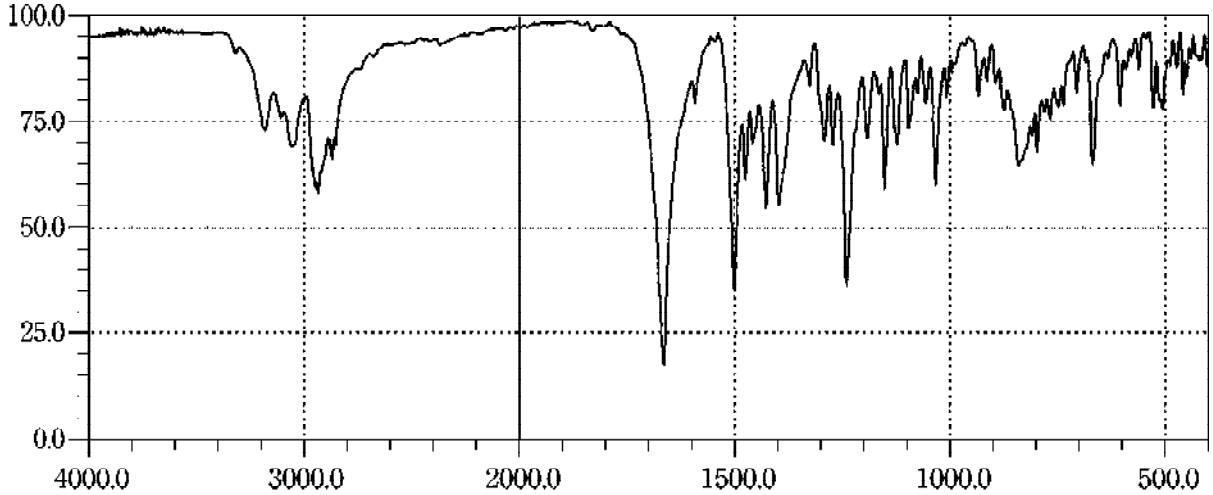
ジラゼプ塩酸塩水和物



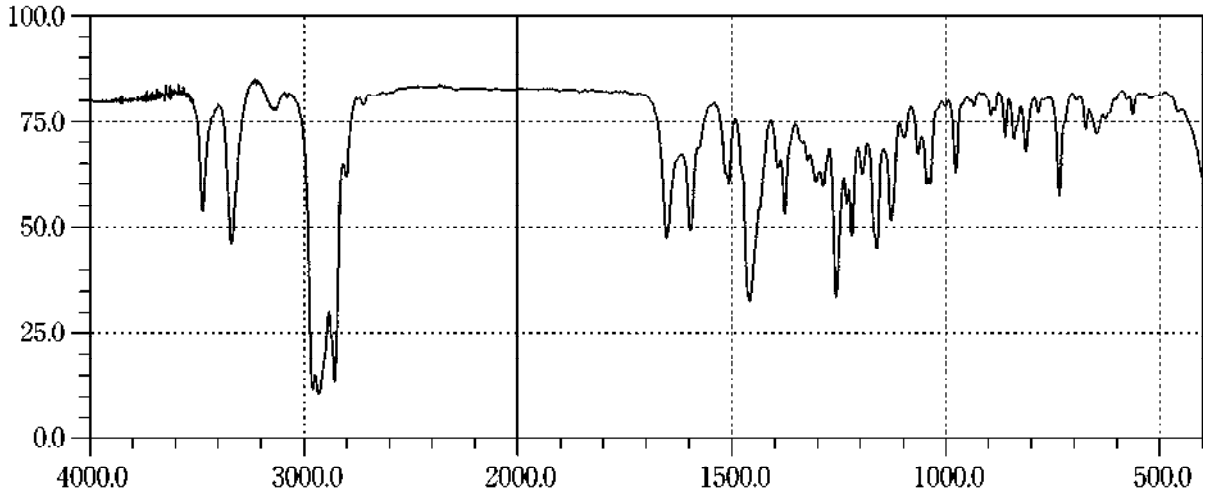
シルニジピン



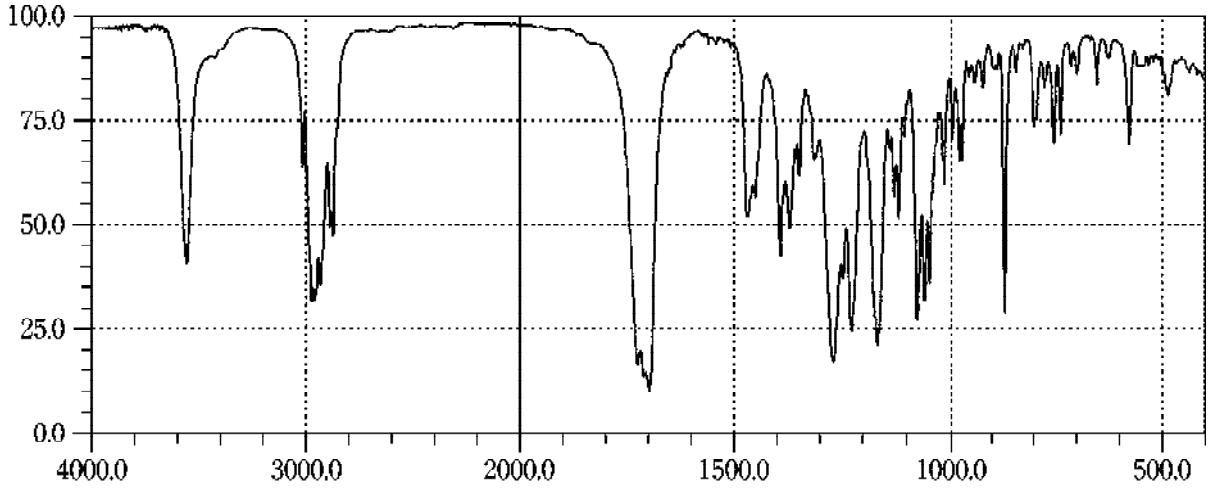
シロスタゾール



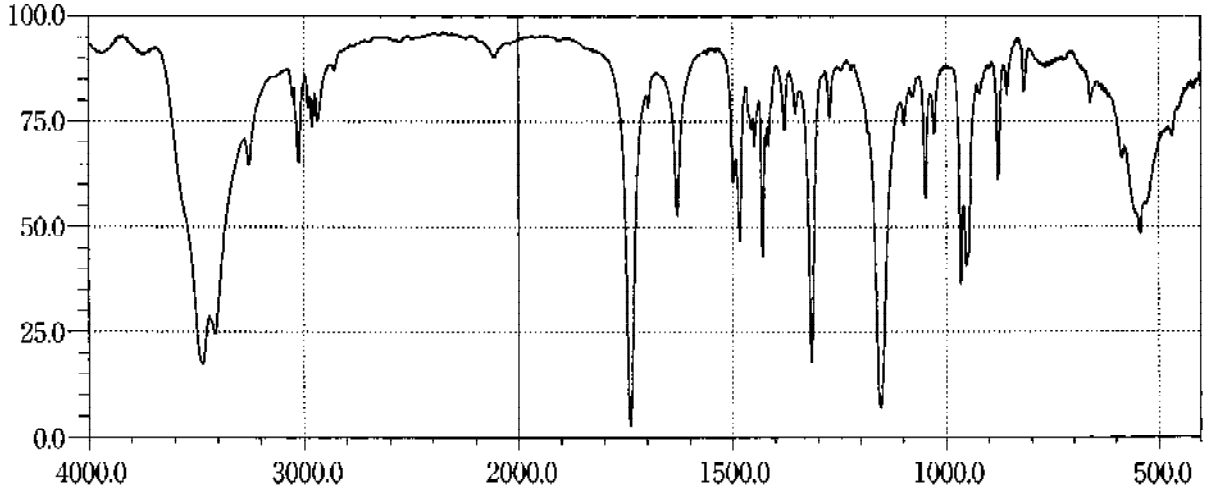
シロドシン



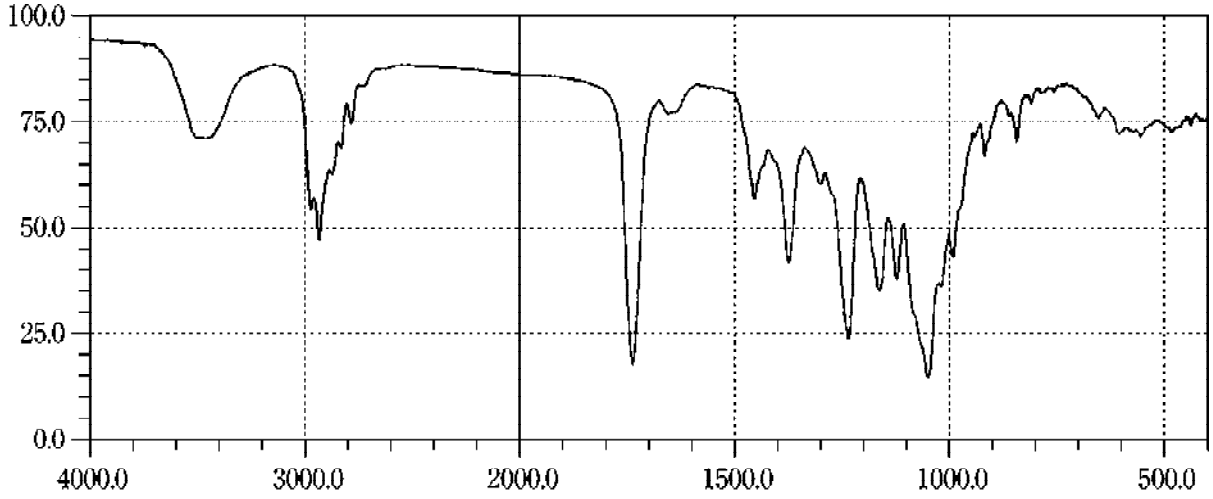
シンバスタチン



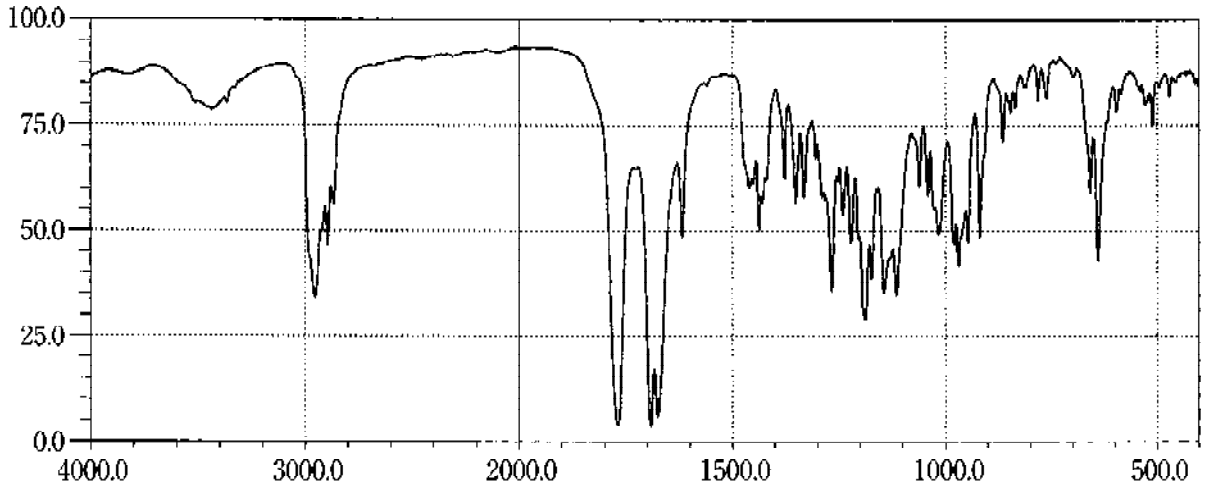
スキサメトニウム塩化物水和物



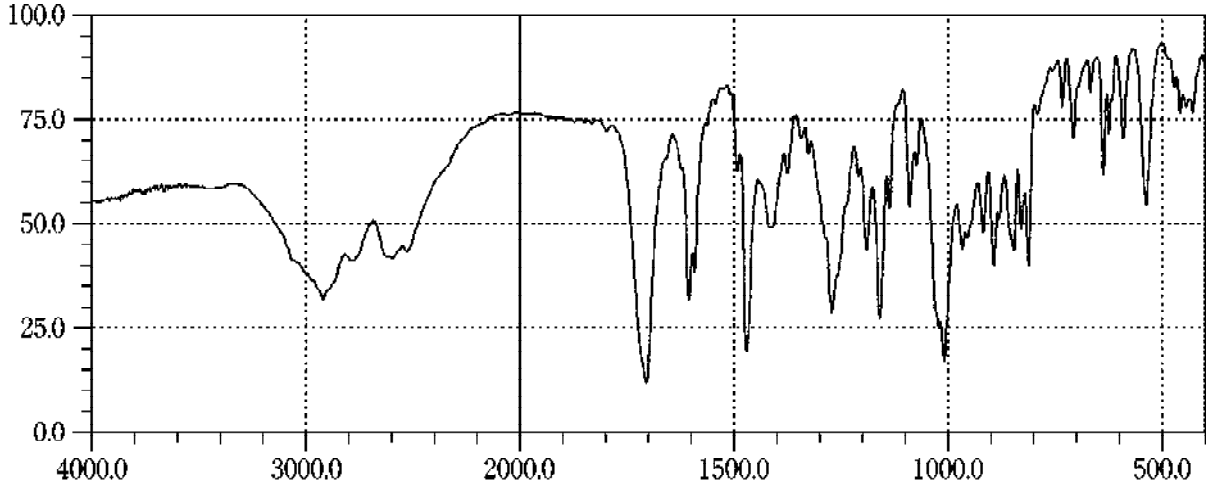
スピラマイシン酢酸エステル



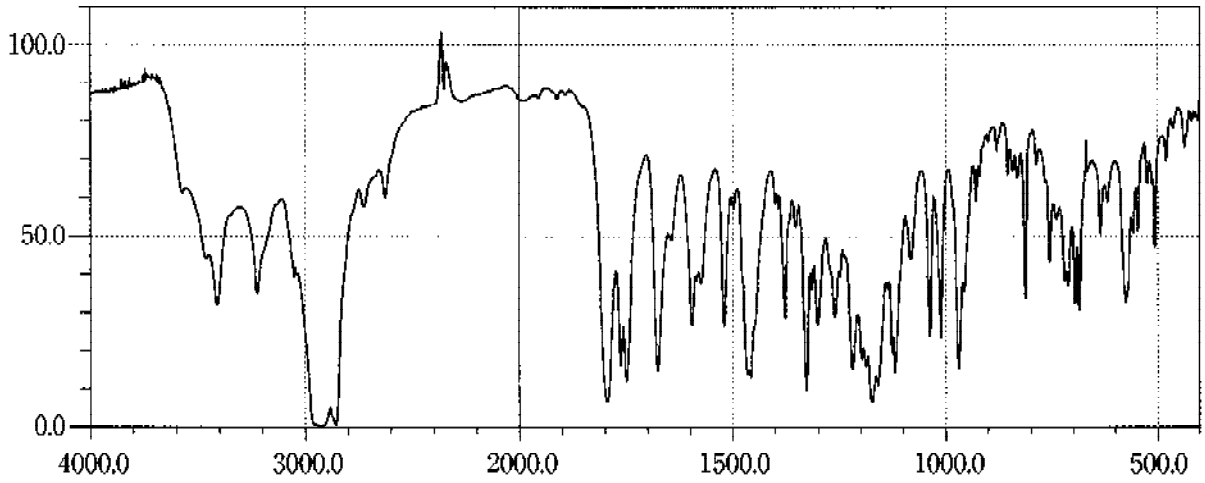
スピロノラクトン



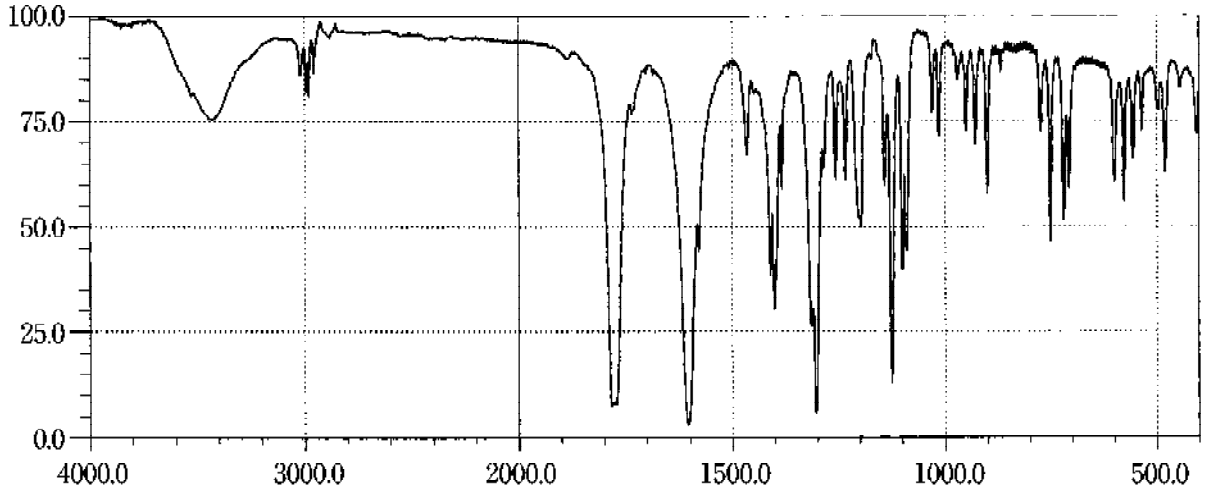
スリンダク



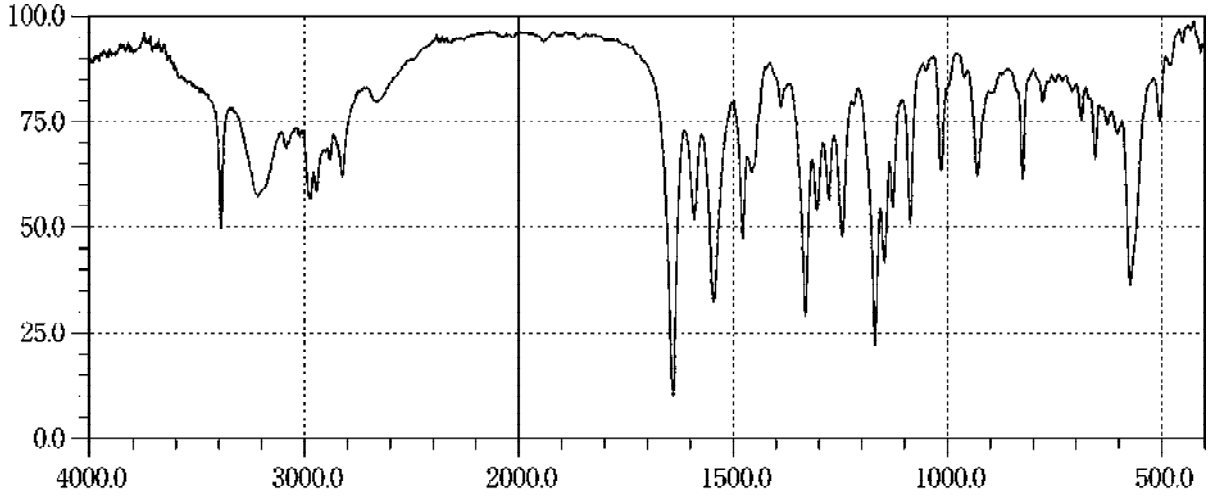
スルタミシリントシル酸塩水和物



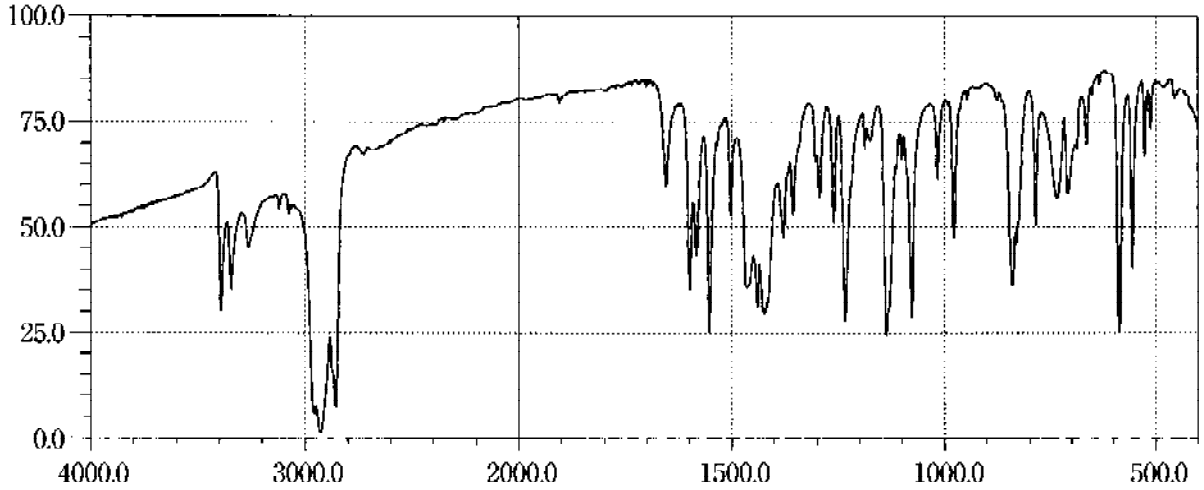
スルバクタムナトリウム



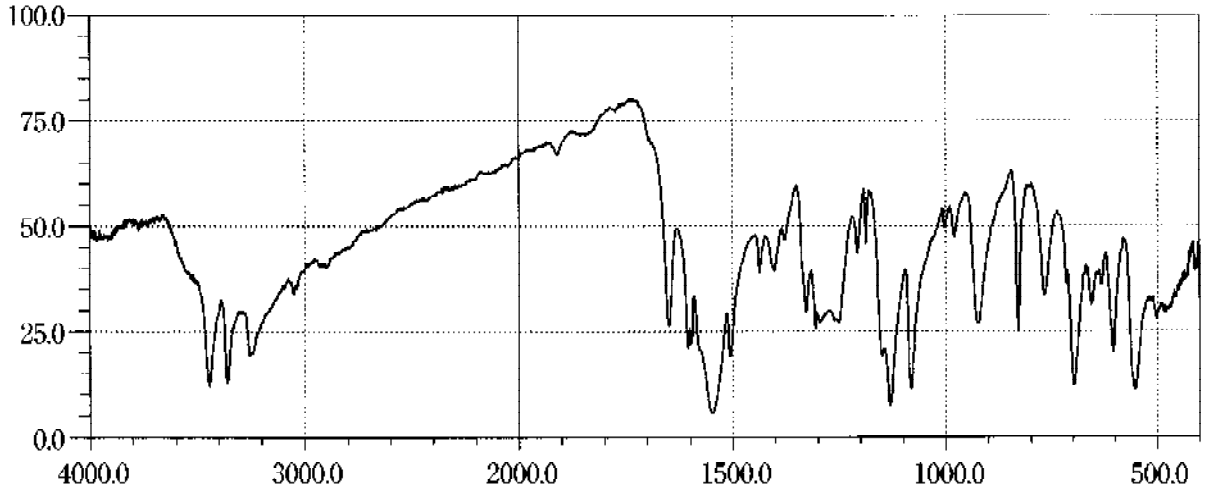
スルピリド



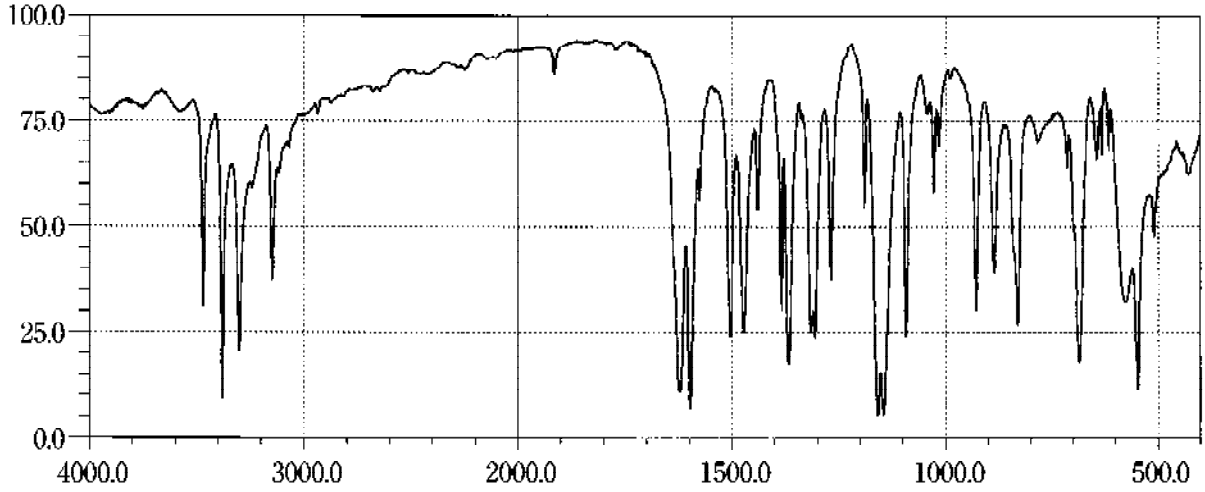
スルファジアジン銀



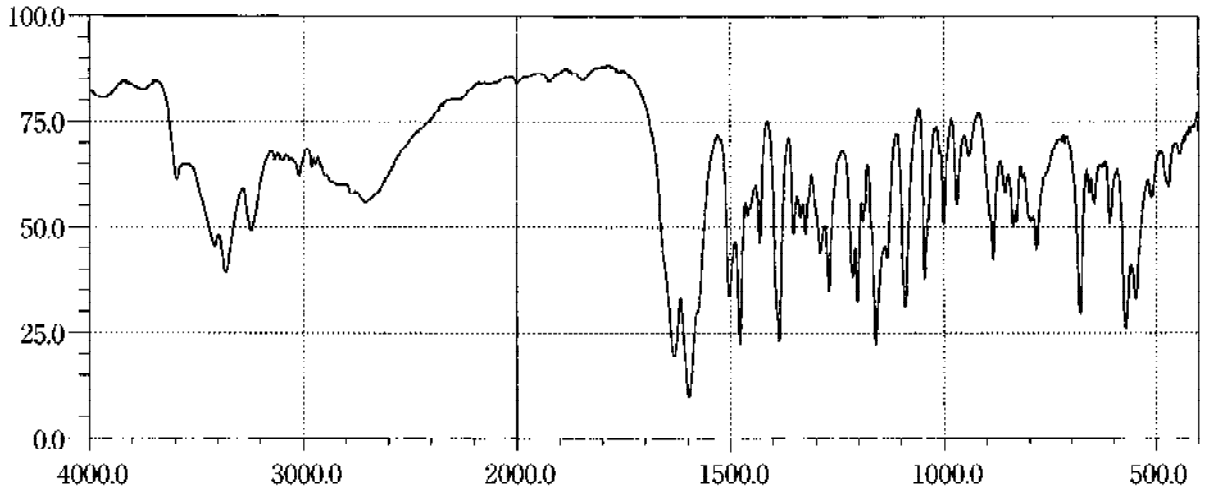
スルファメチゾール



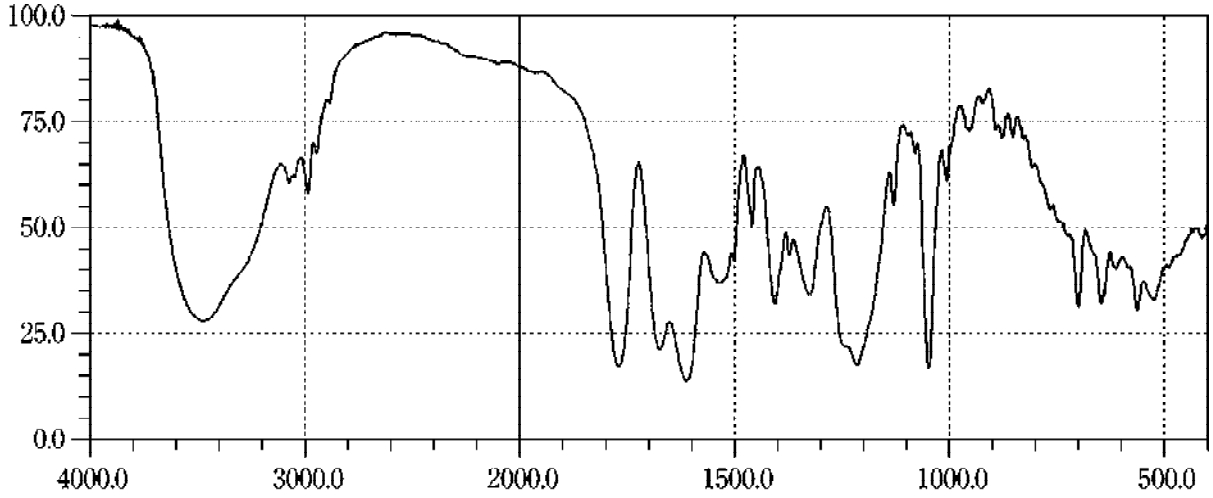
スルファメトキサゾール



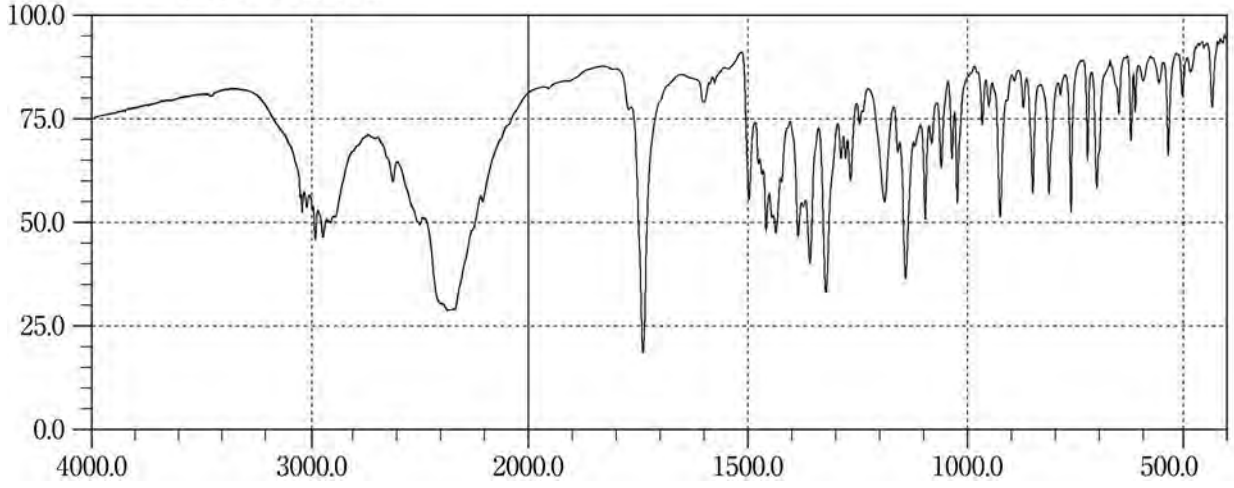
スルファモノメトキシン水和物



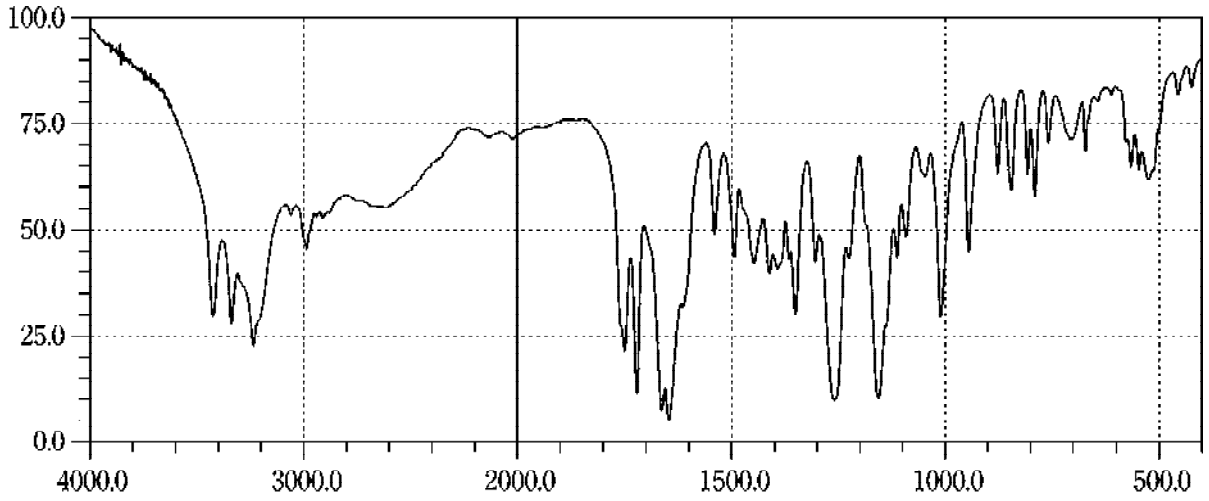
スルベニシリンナトリウム



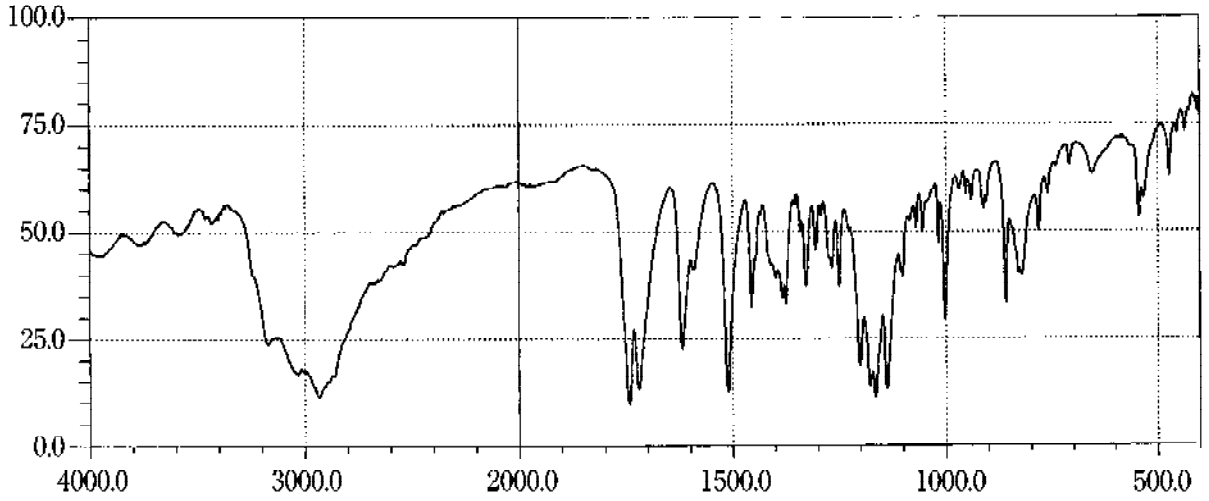
セチリジン塩酸塩



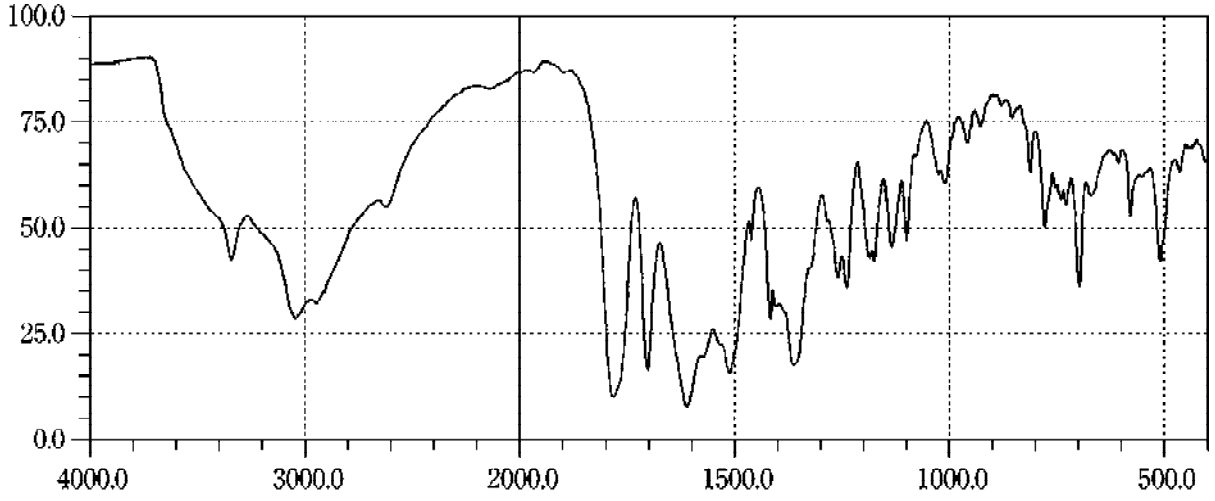
セトチアミン塩酸塩水和物



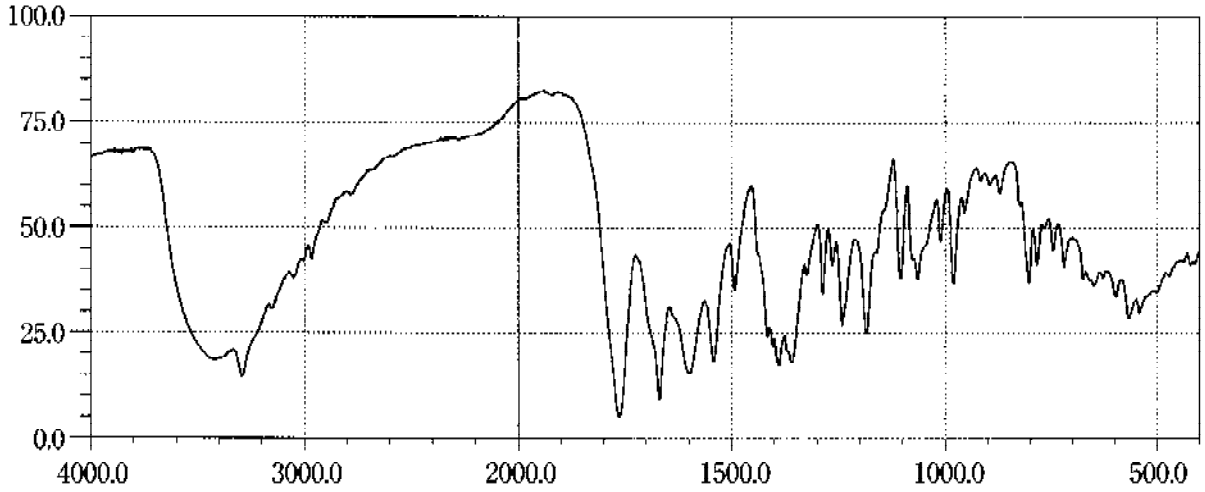
セトラキサート塩酸塩



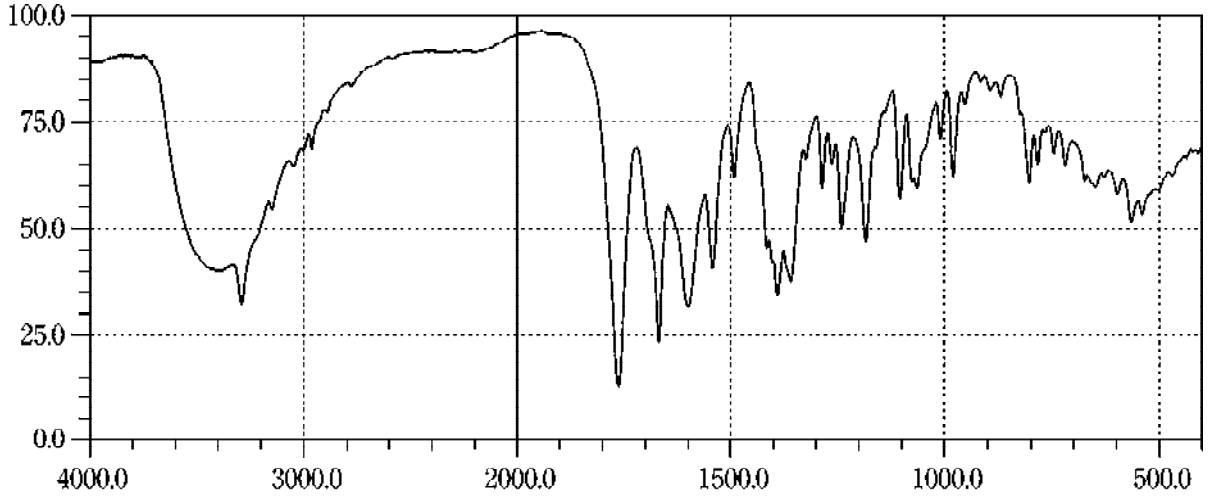
セファクロル



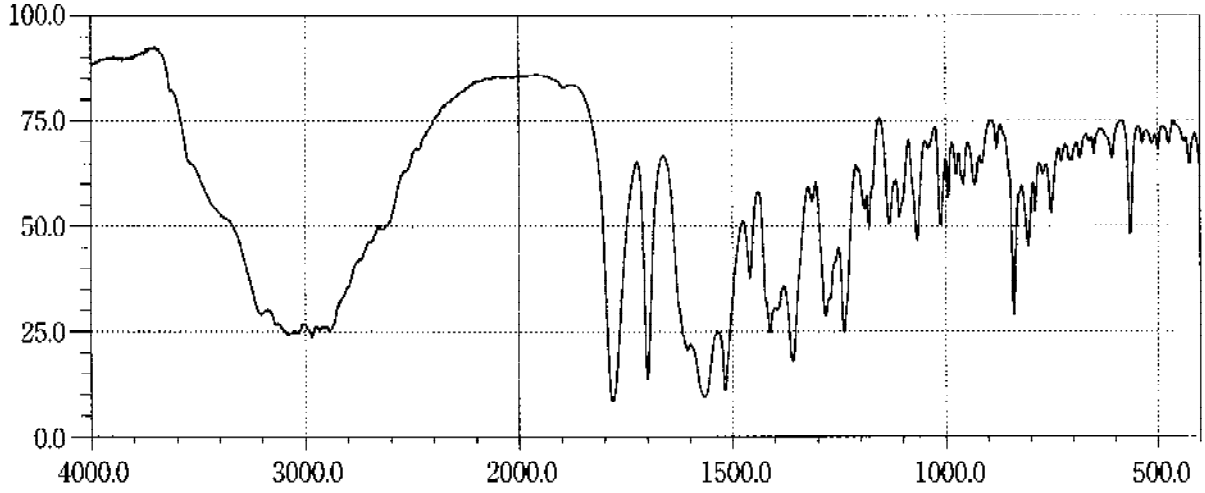
セファゾリンナトリウム



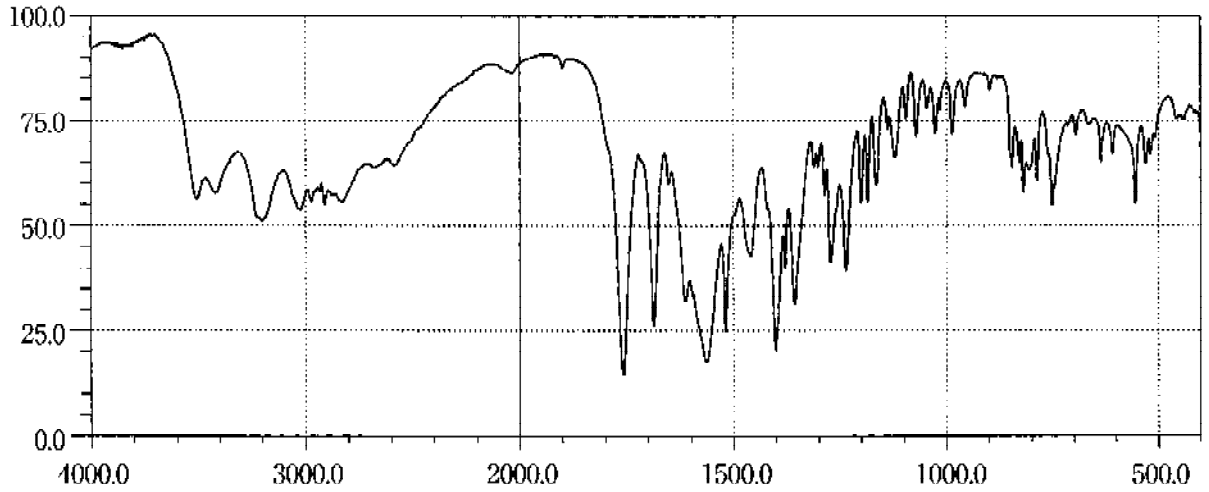
セファゾリンナトリウム水和物



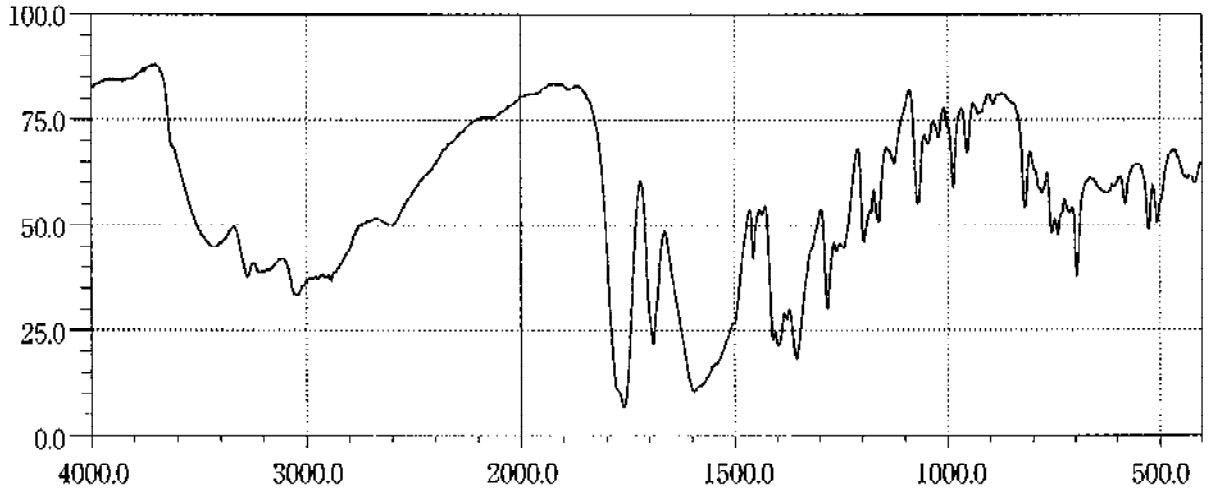
セファトリジンプロピレングリコール



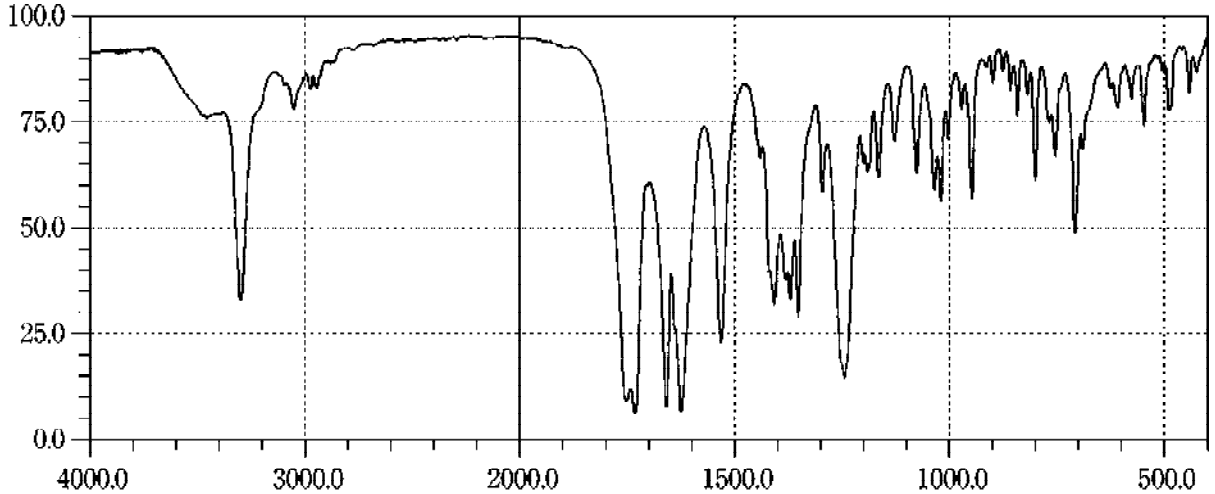
セファドロキシル



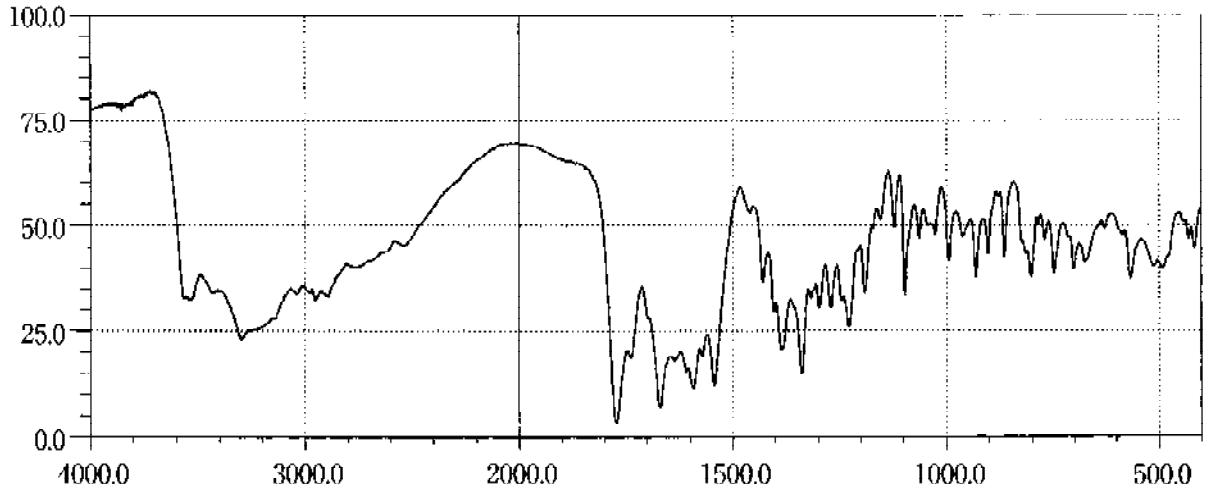
セファレキシン



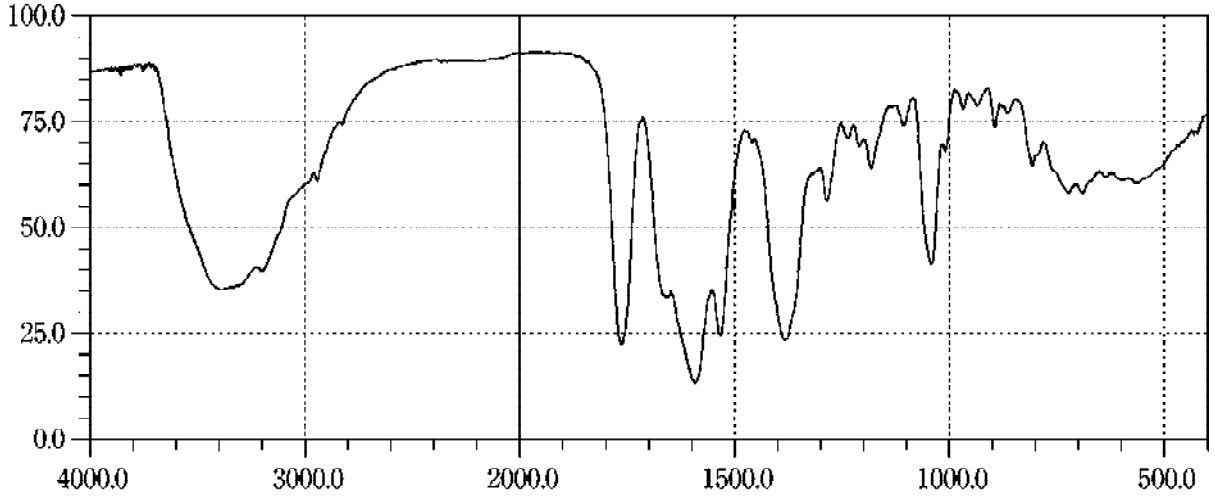
セファロチンナトリウム



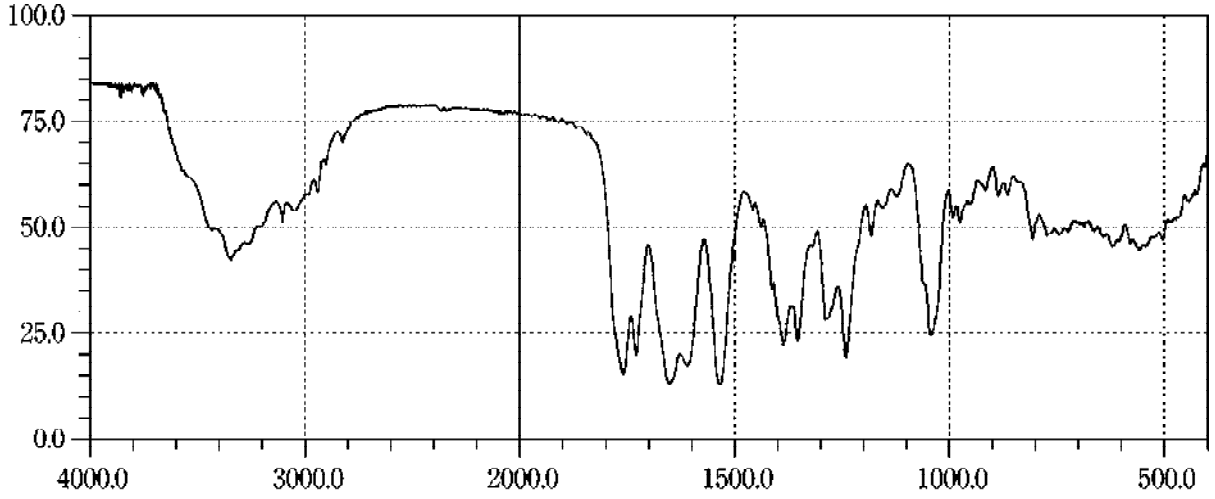
セフィキシム水和物



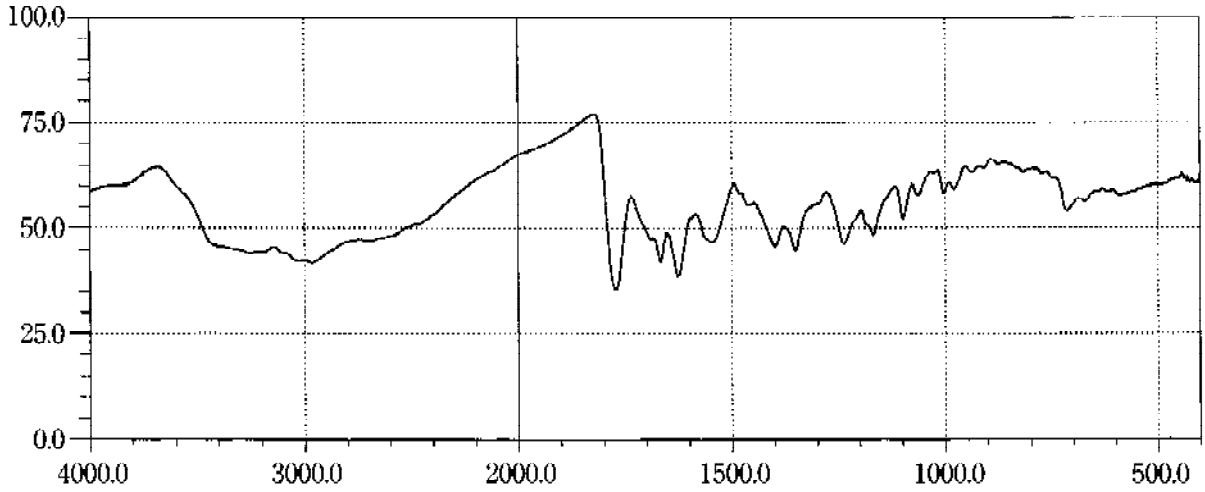
セフォジジムナトリウム



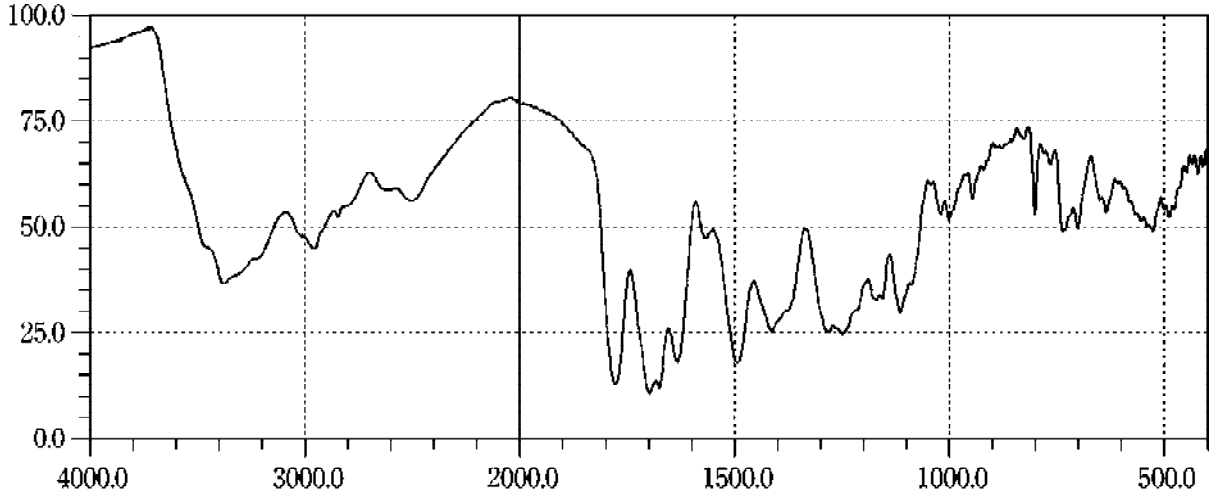
セフォタキシムナトリウム



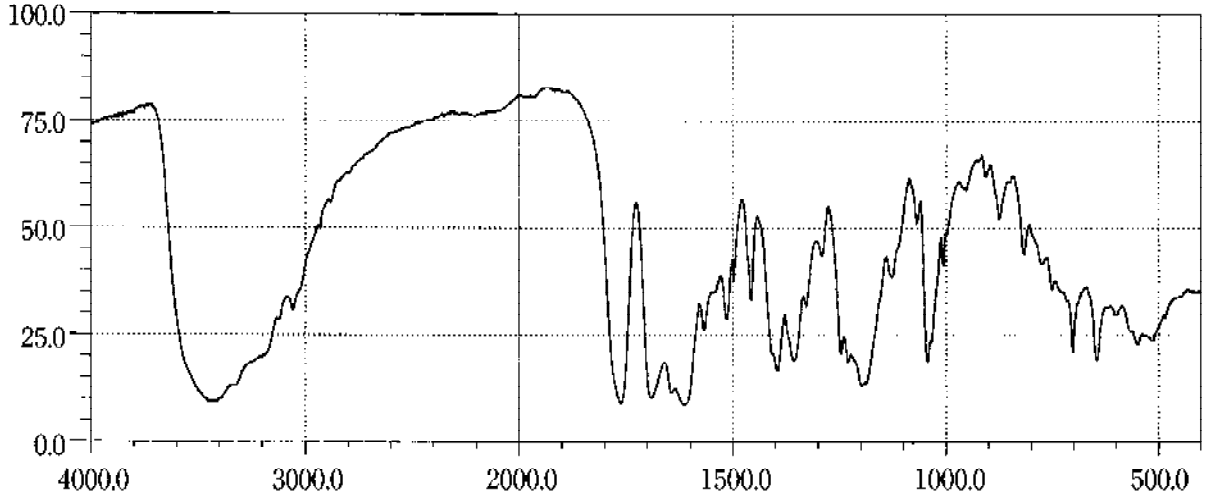
セフォチアム塩酸塩



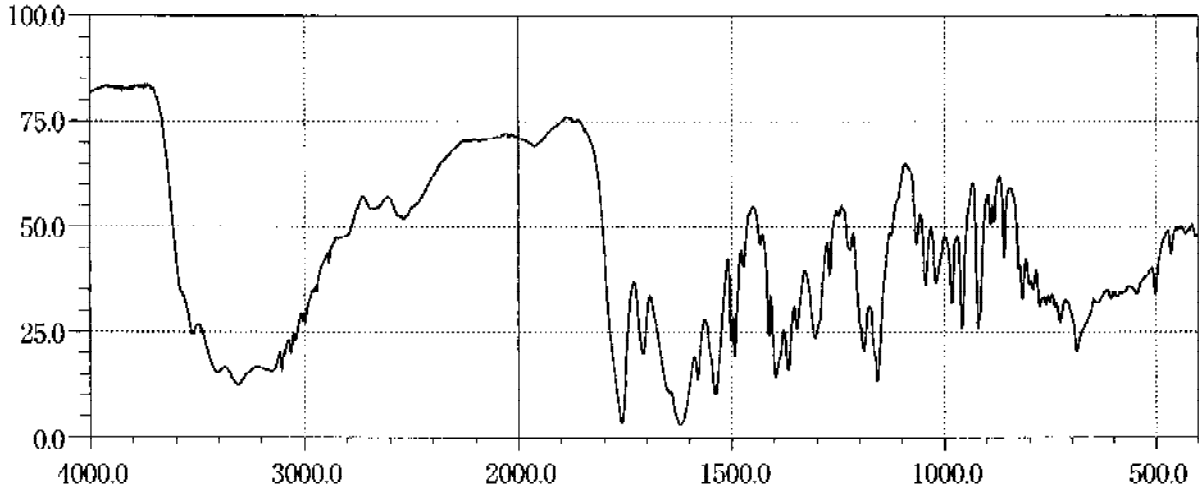
セフォテタン



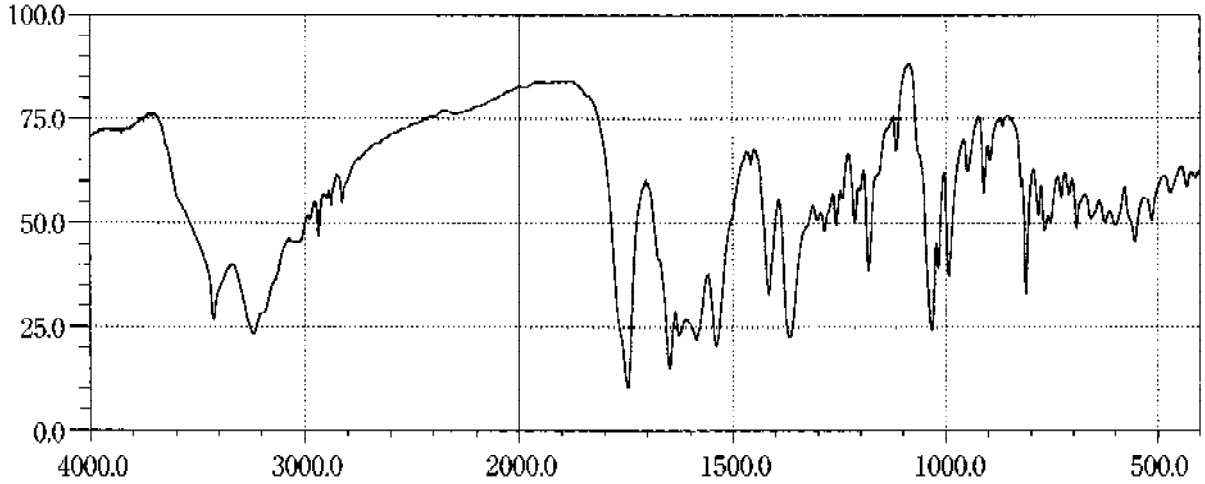
セフスロジンナトリウム



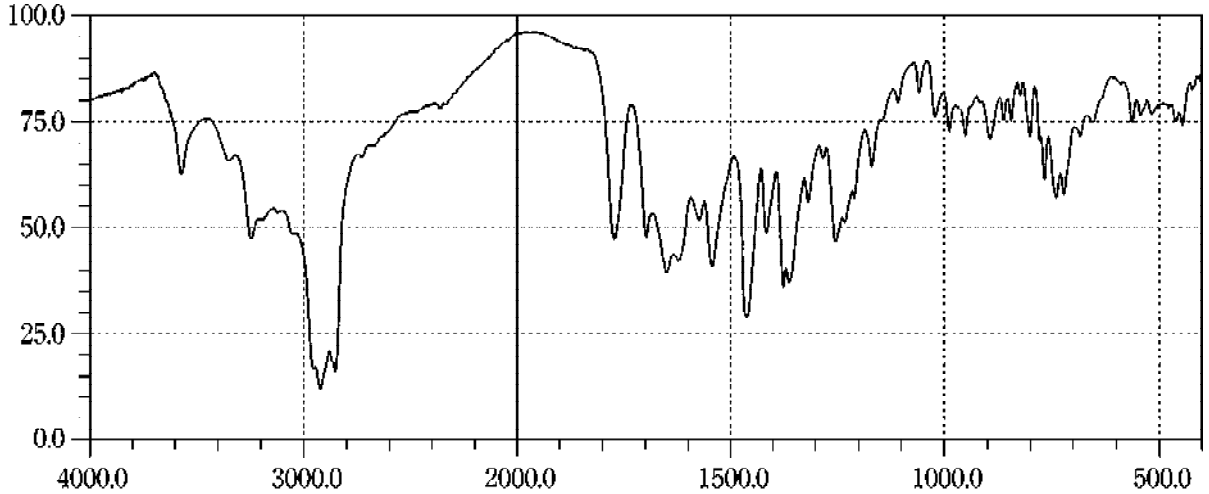
セフタジジム水和物



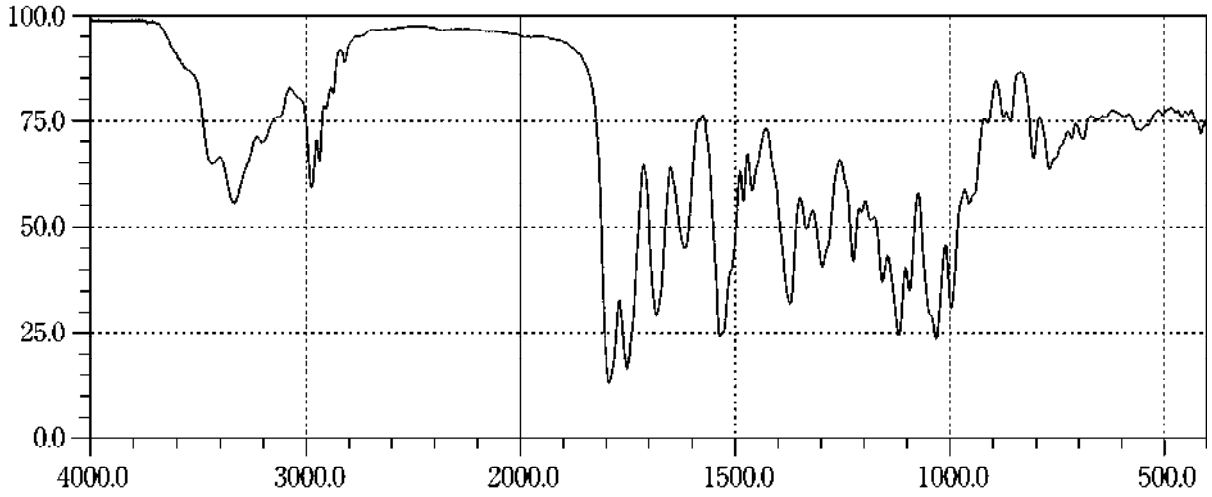
セフチゾキシムナトリウム



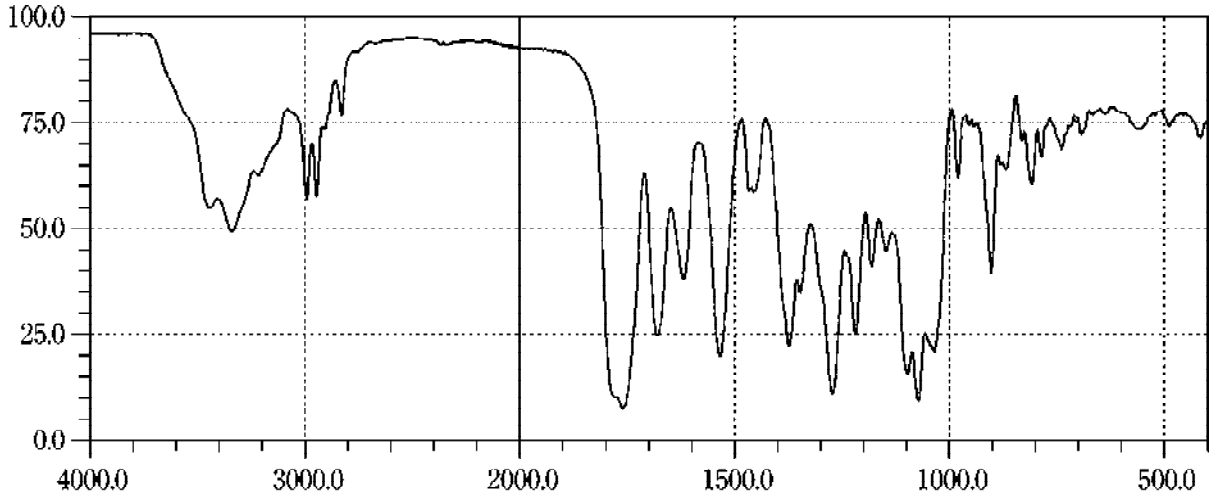
セフチブテン水和物



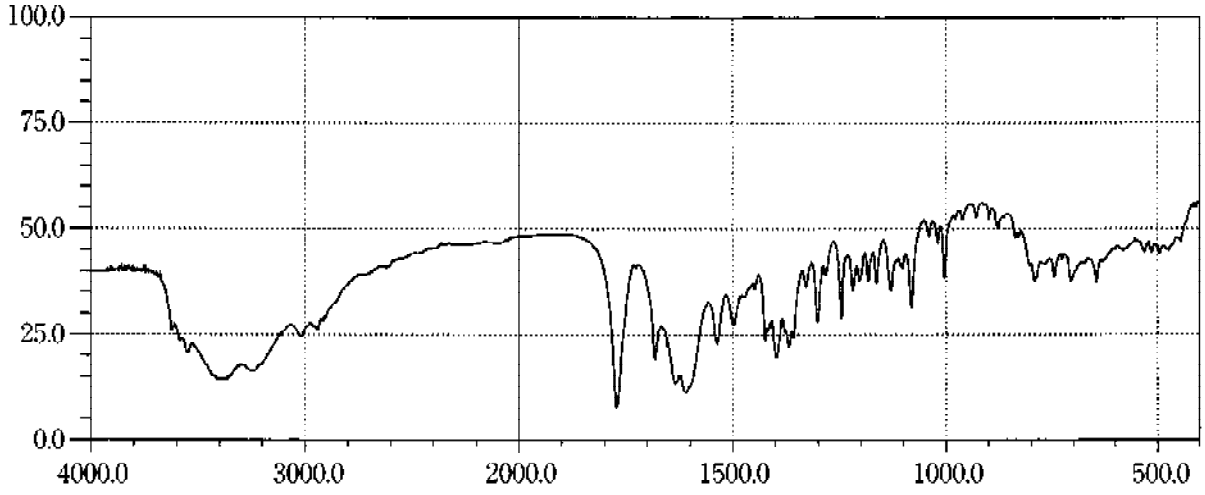
セフテラム　ピボキシル



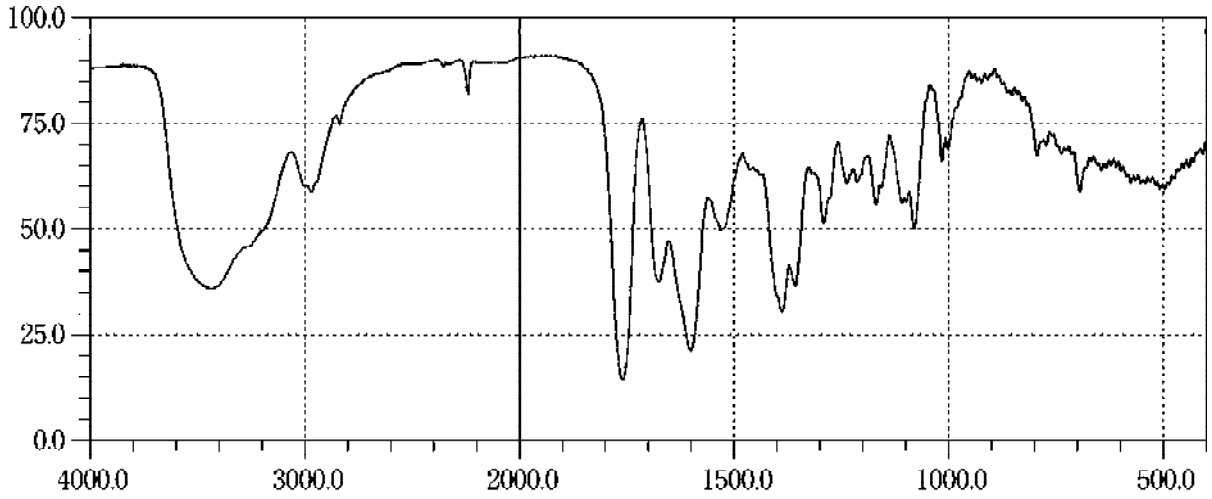
セフポドキシム　プロキセチル



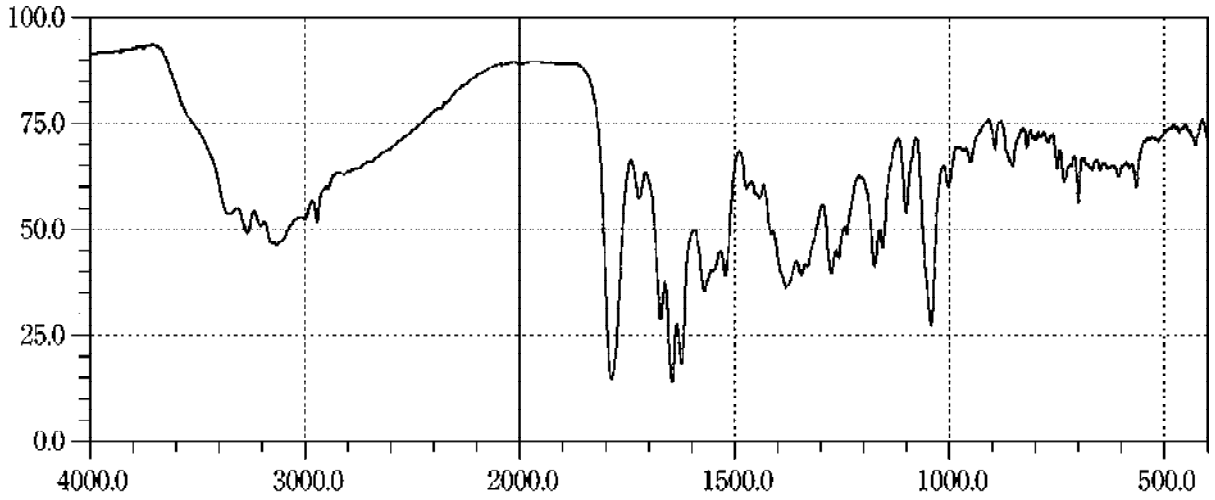
セフミノクスナトリウム水和物



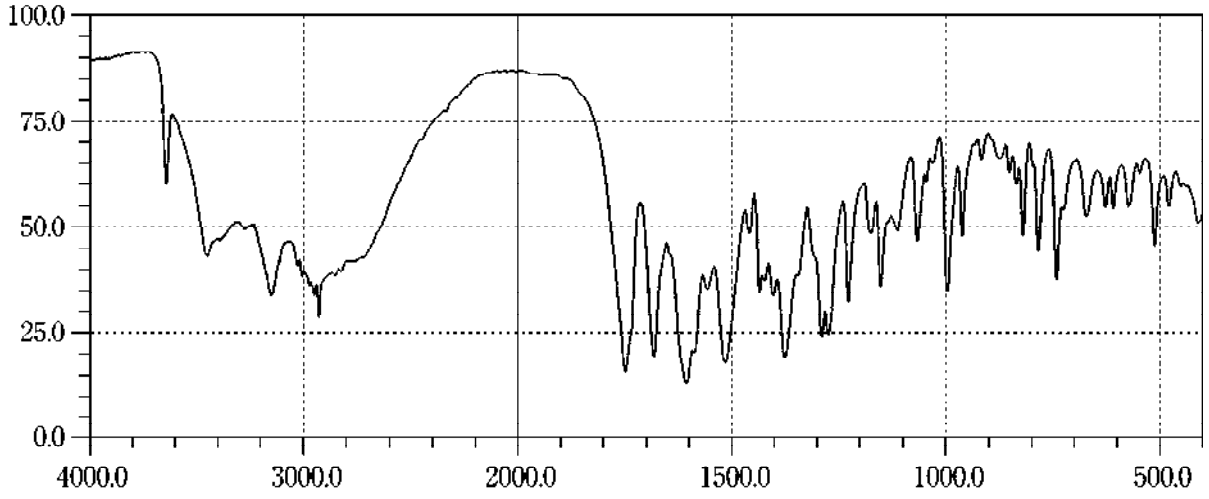
セフメタゾールナトリウム



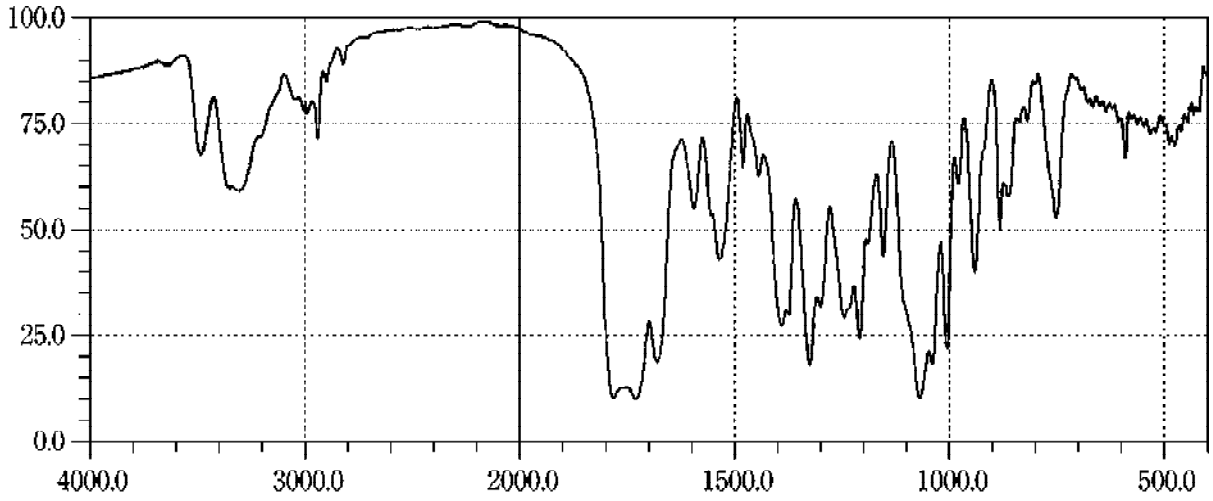
セフメノキシム塩酸塩



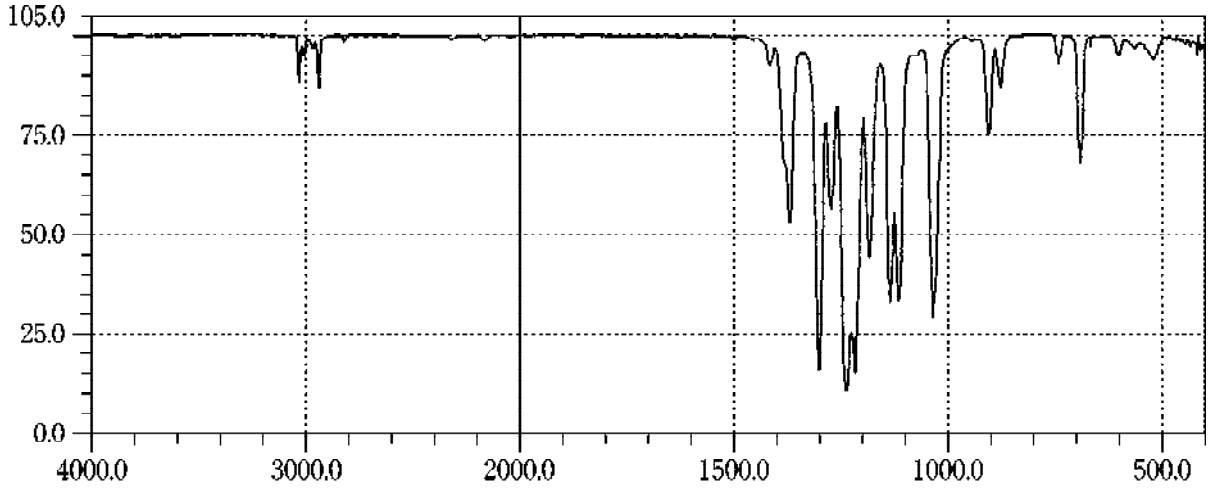
セフロキサジン水和物



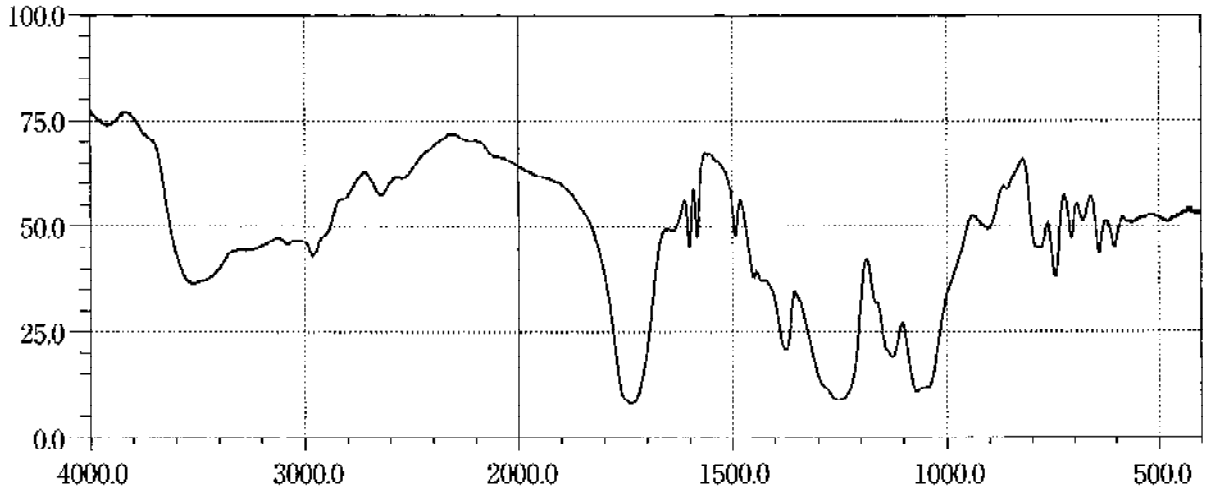
セフロキシム アキセチル



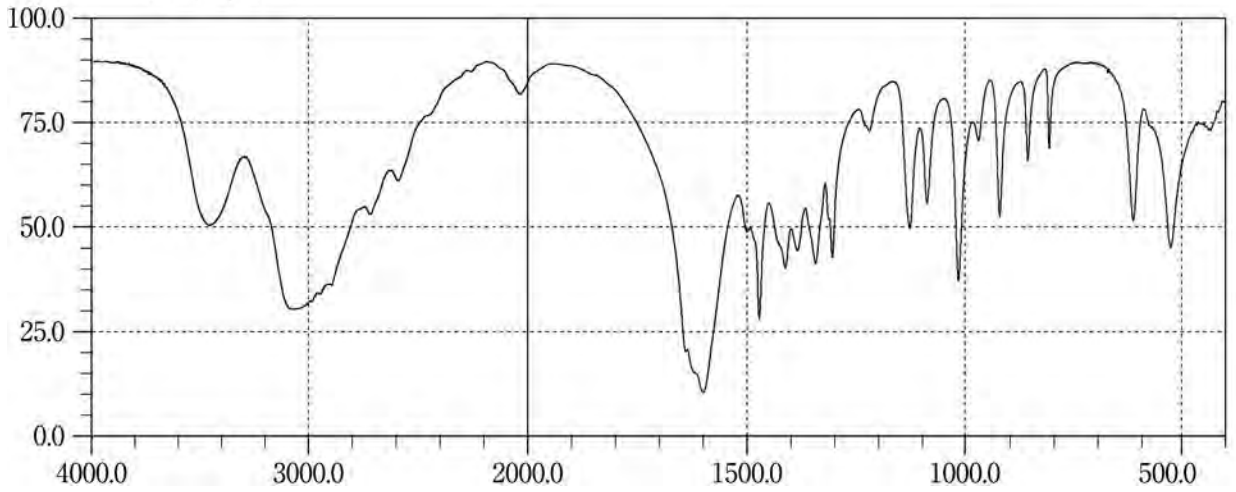
セボフルラン



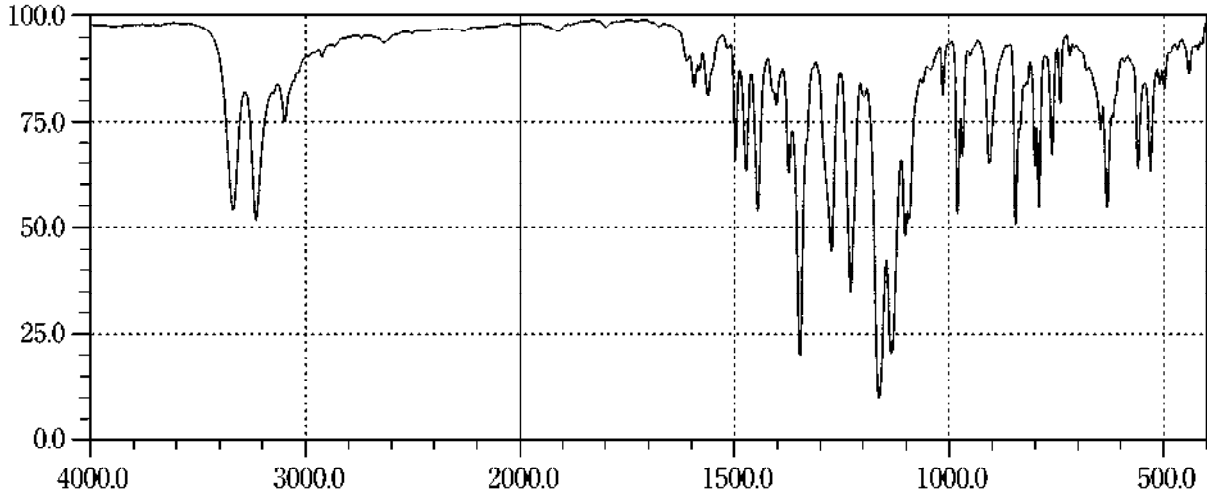
セラセフェート



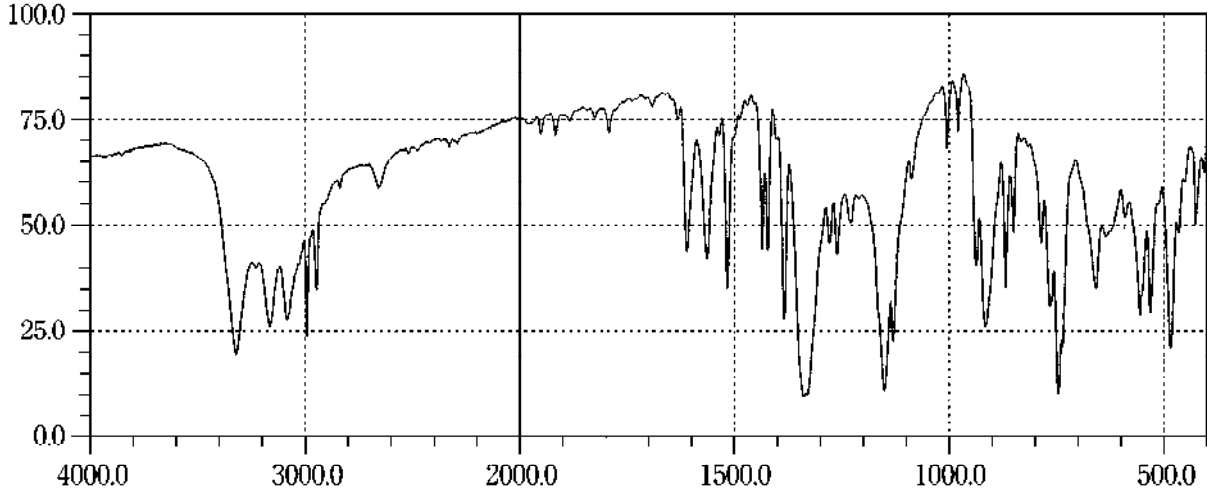
L－セリン



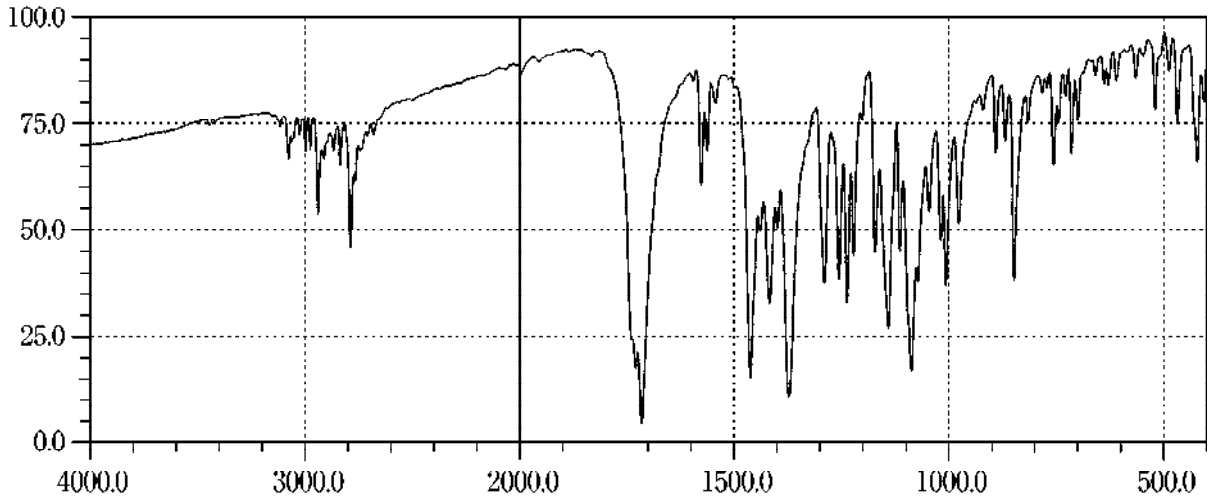
セレコキシブ



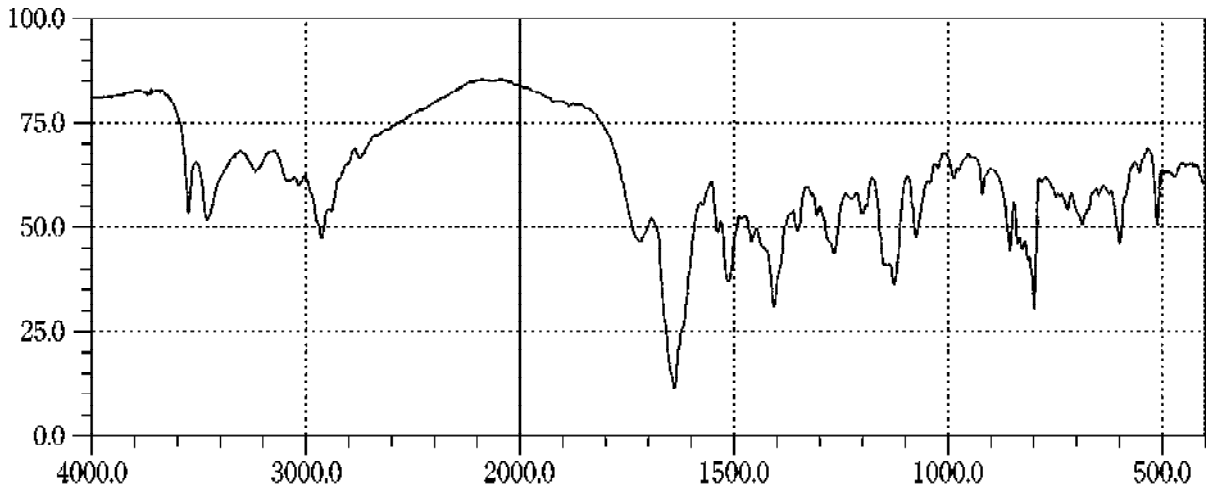
ゾニサミド



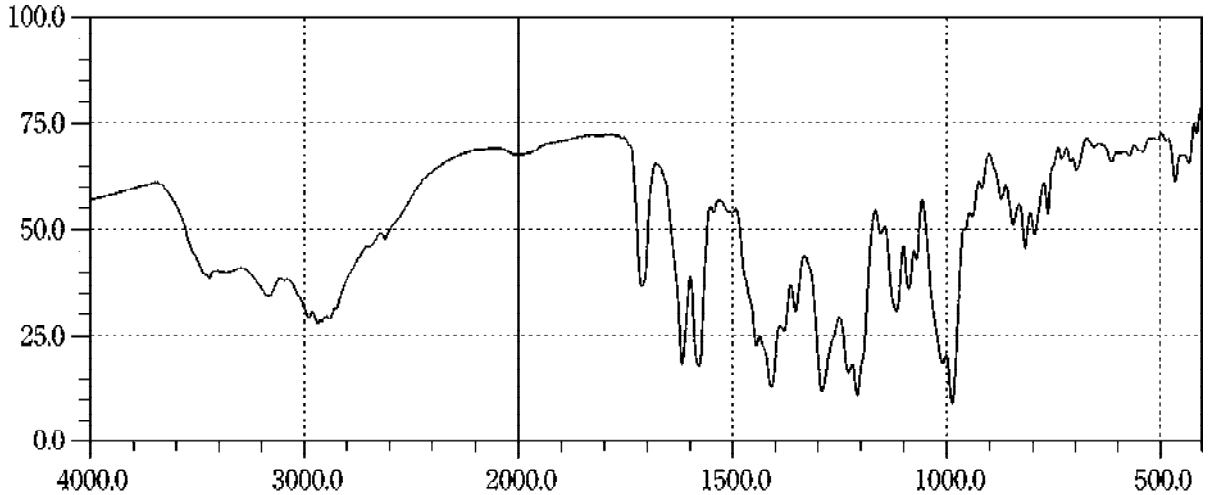
ゾピクロン



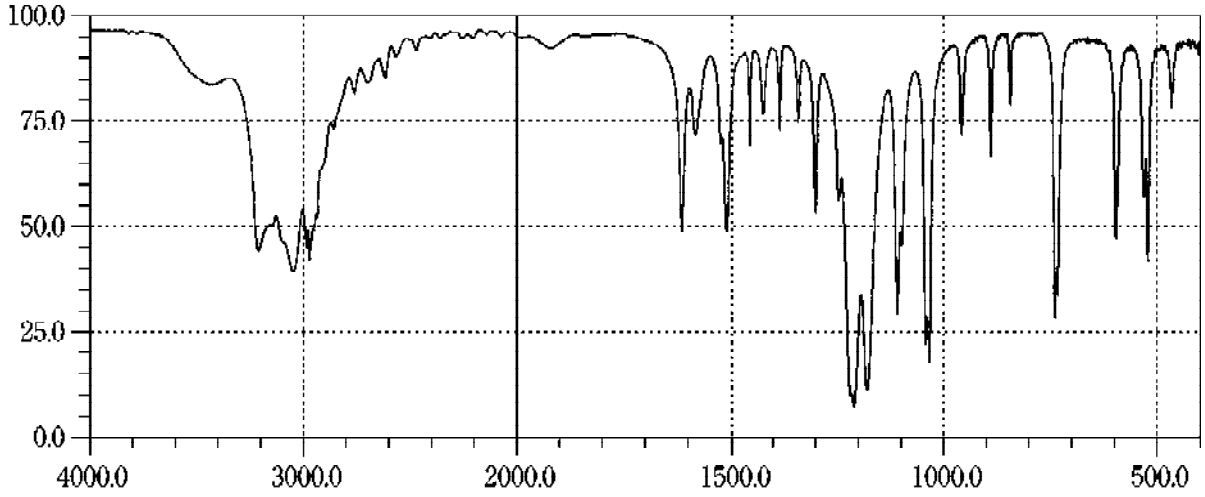
ゾルピデム酒石酸塩



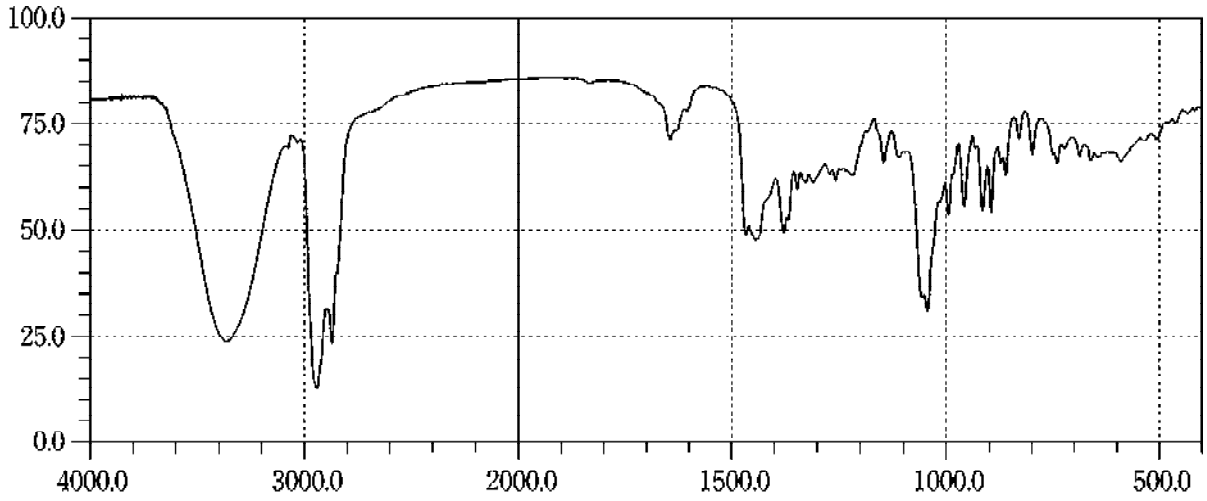
ダウノルビシン塩酸塩



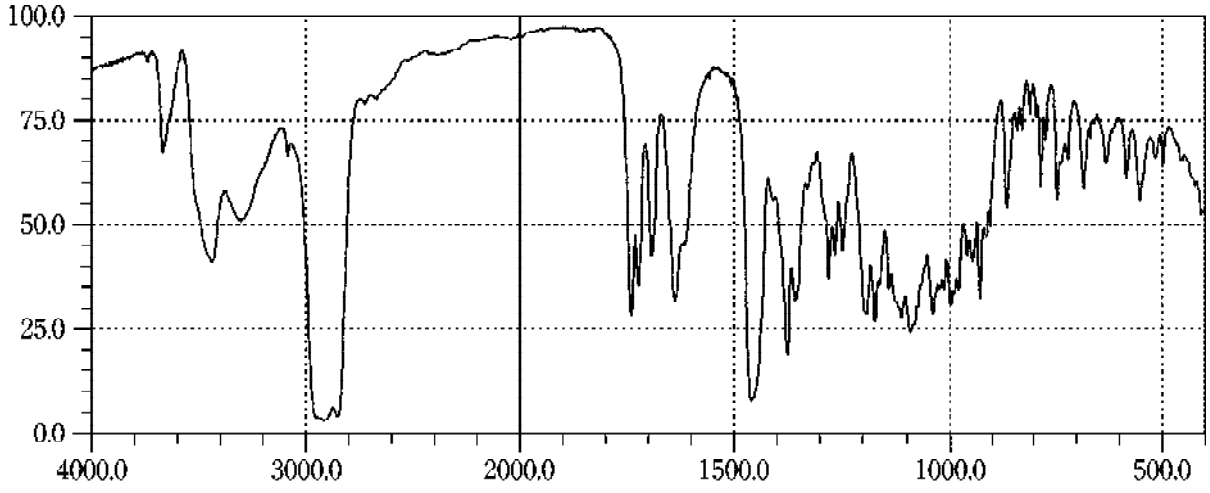
タウリン



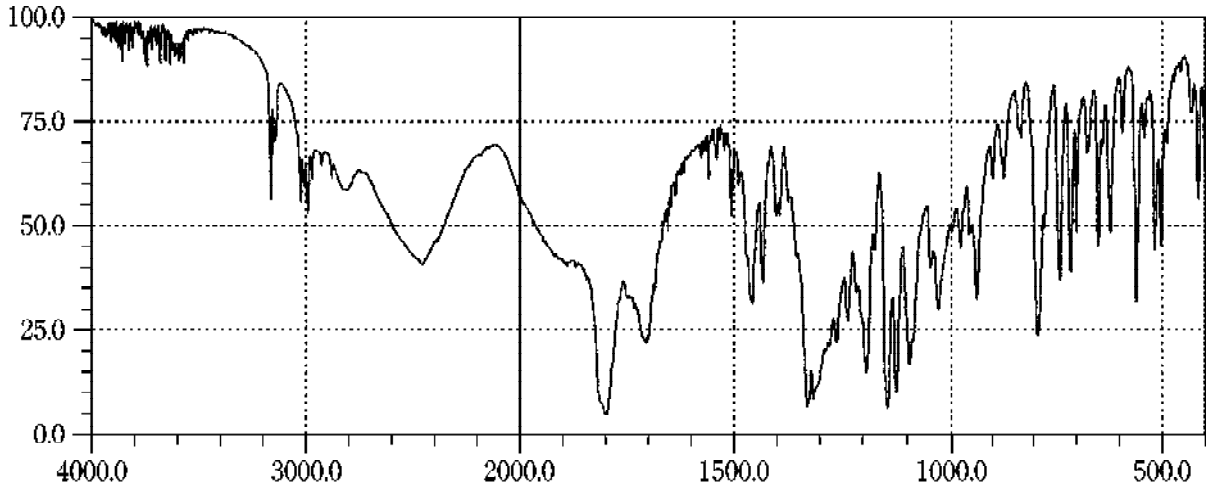
タカルシトール水和物



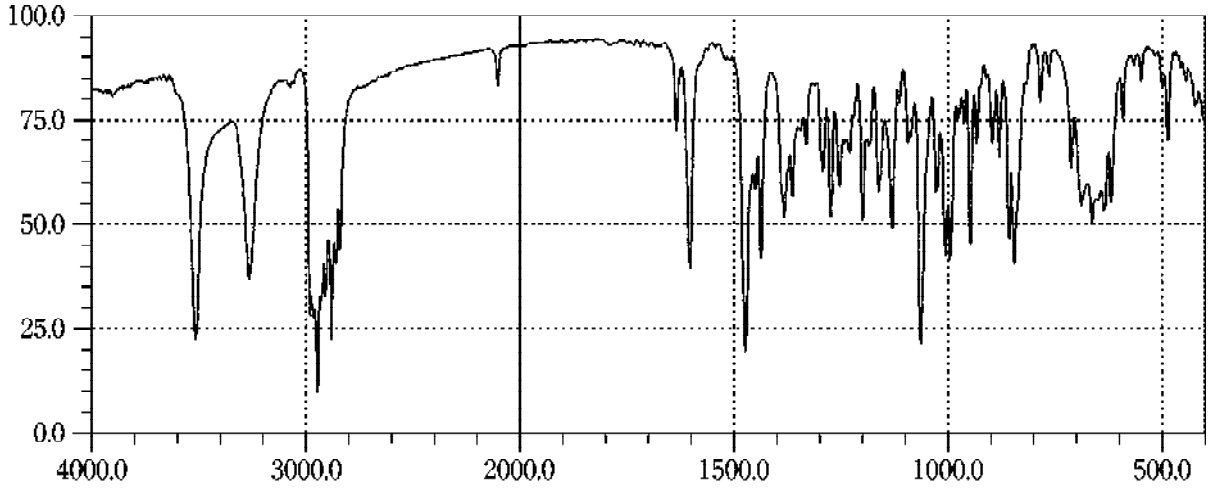
タクロリムス水和物



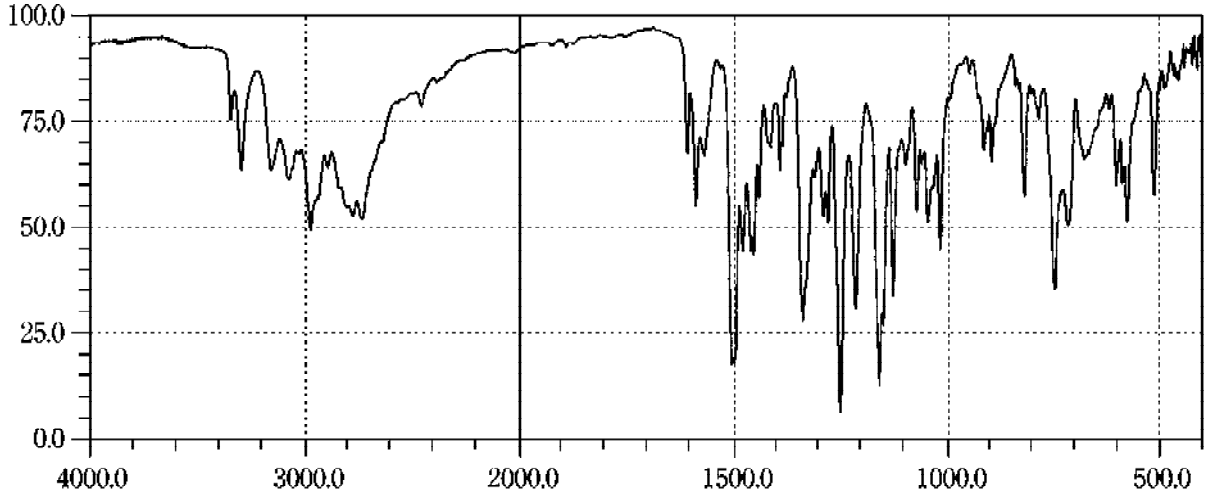
タゾバクタム



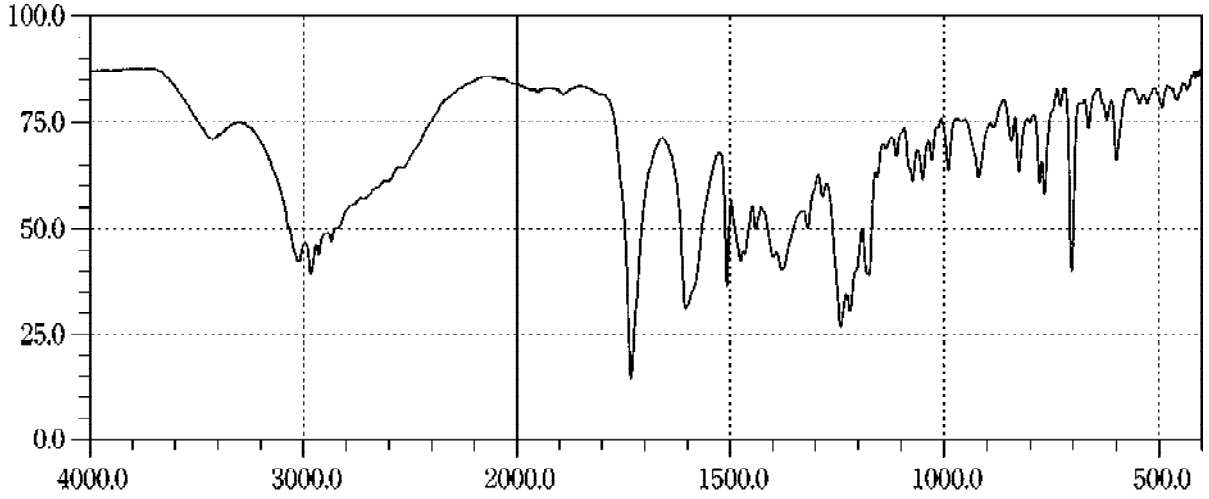
ダナゾール



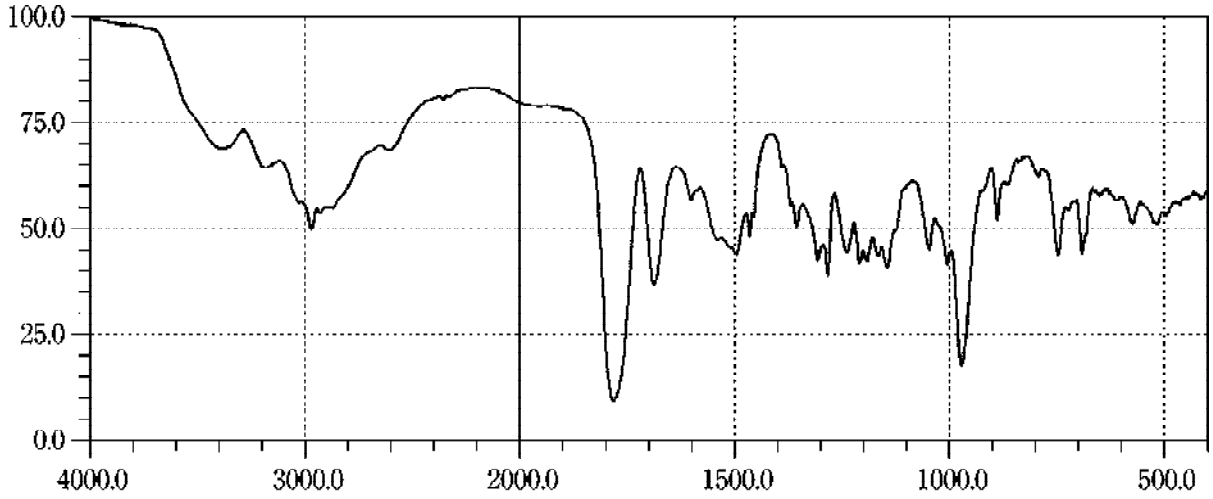
タムスロシン塩酸塩



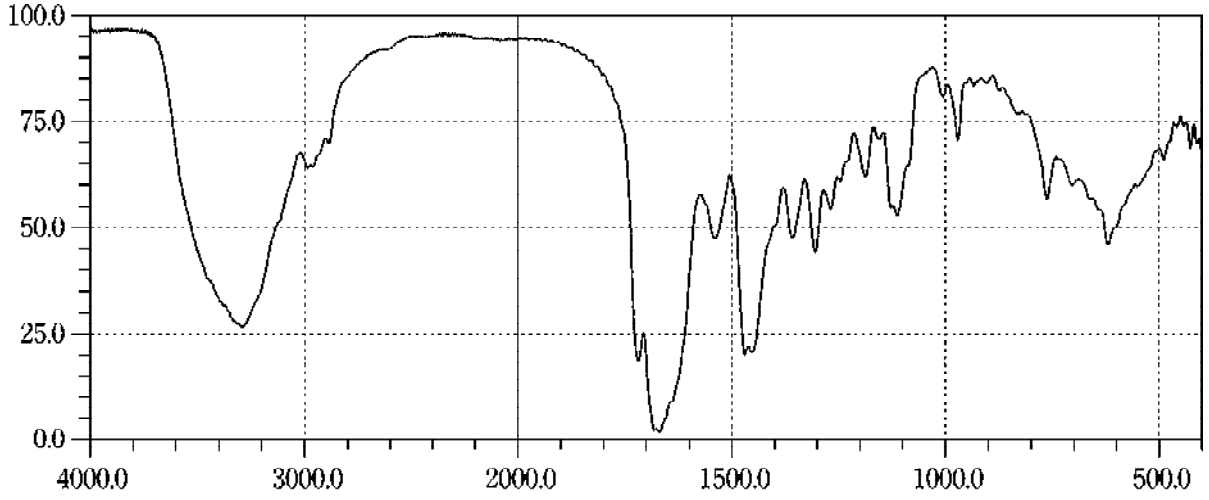
タモキシフェンクエン酸塩



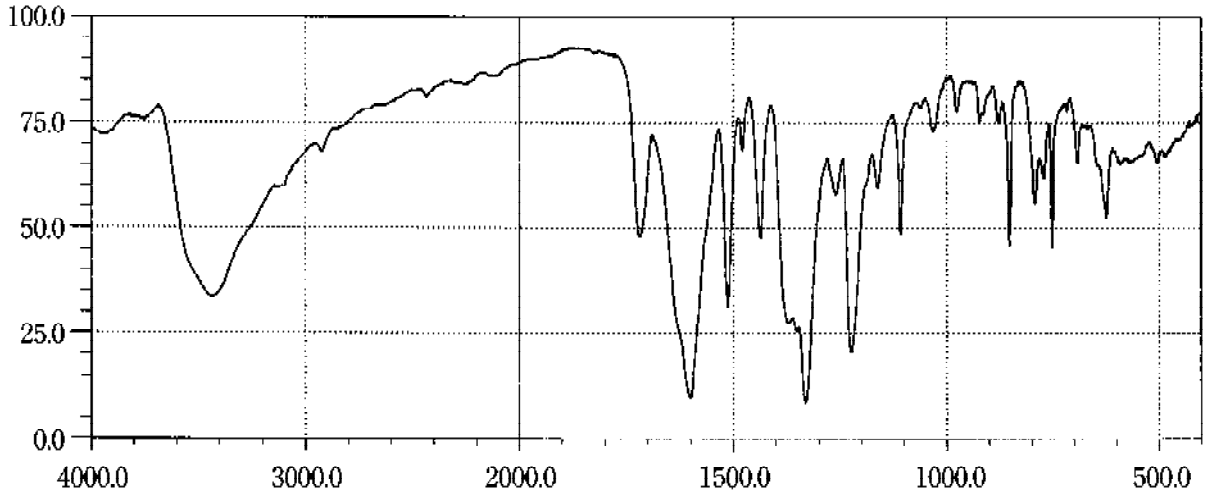
タランピシリン塩酸塩



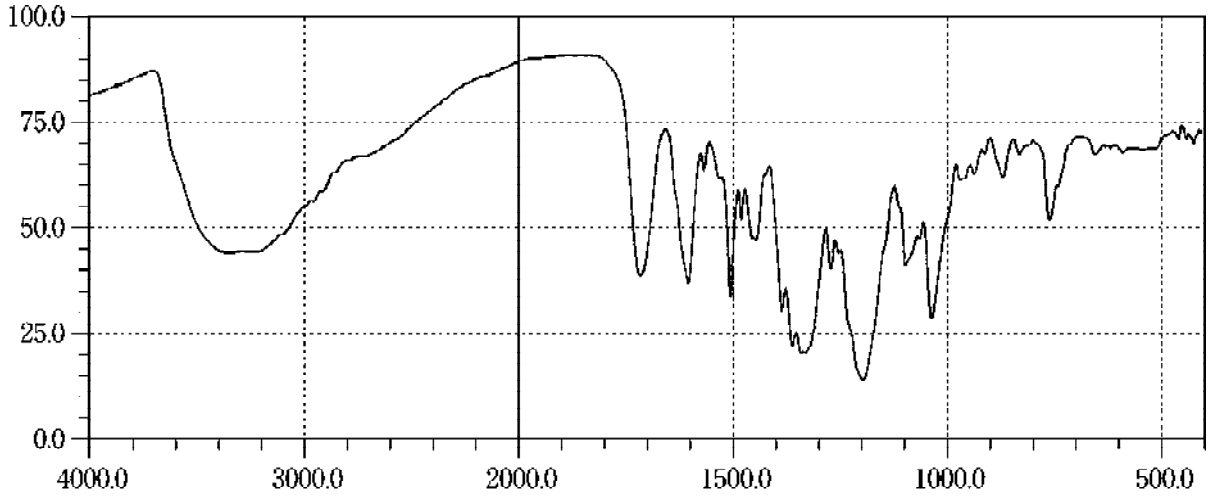
タルチレリン水和物



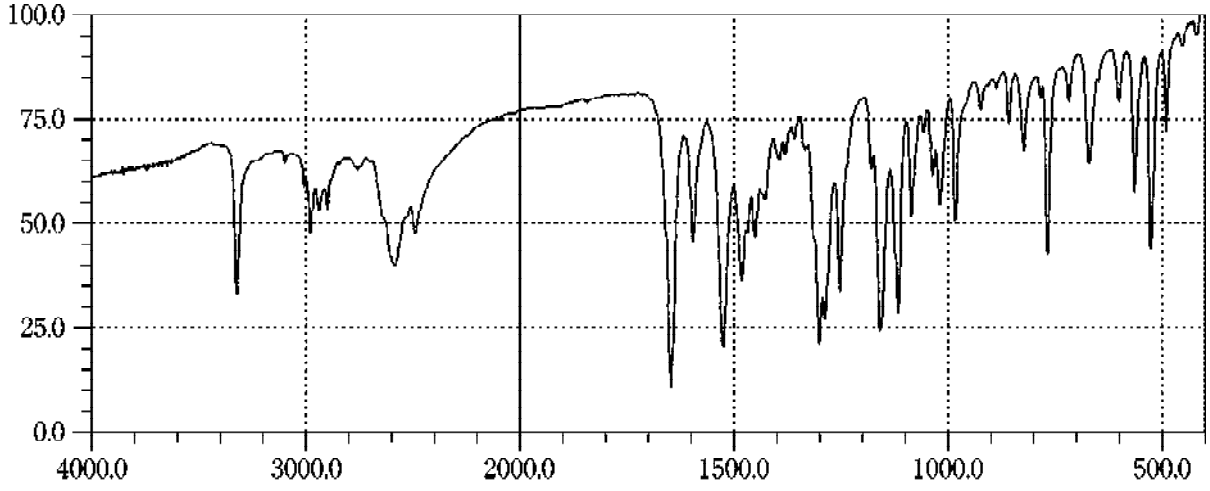
ダントロレンナトリウム水和物



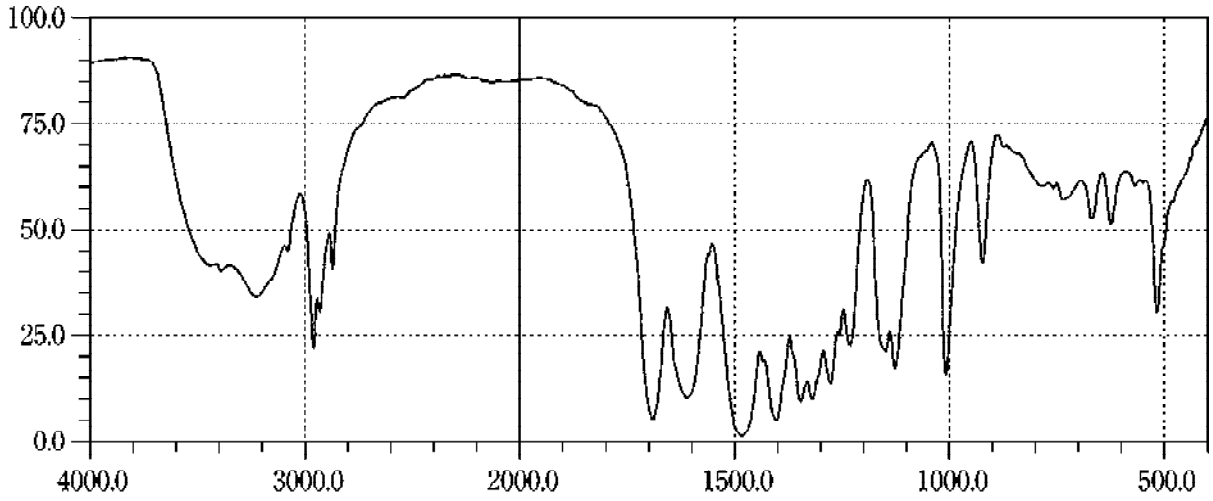
タンニン酸ベルベリン



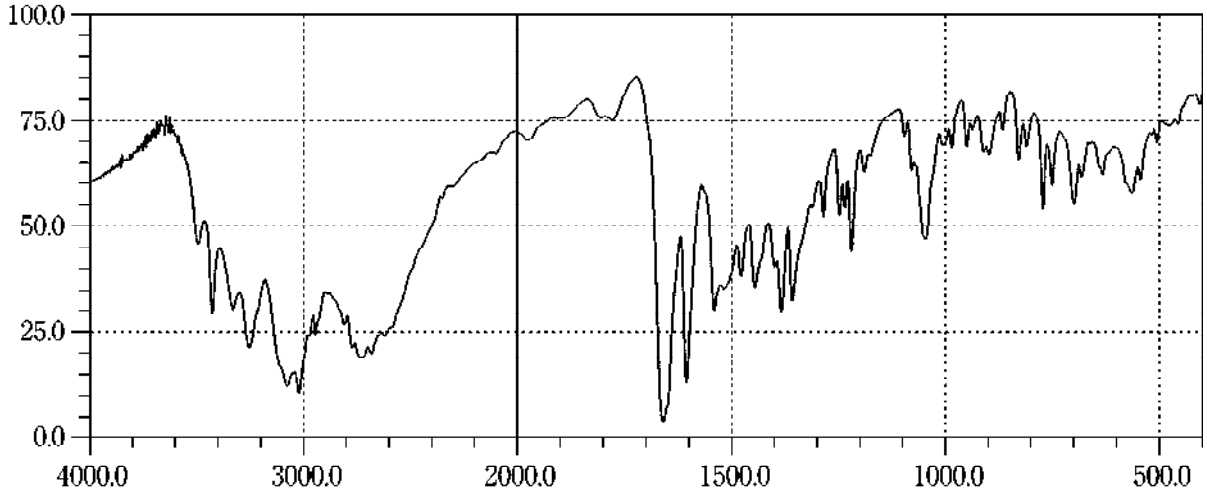
チアプリド塩酸塩



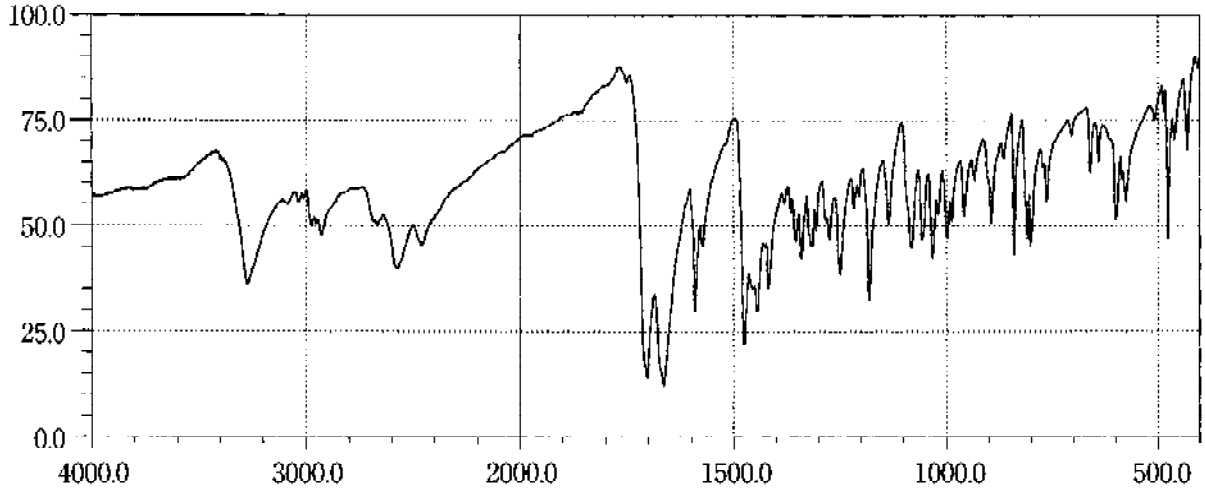
チアミラールナトリウム



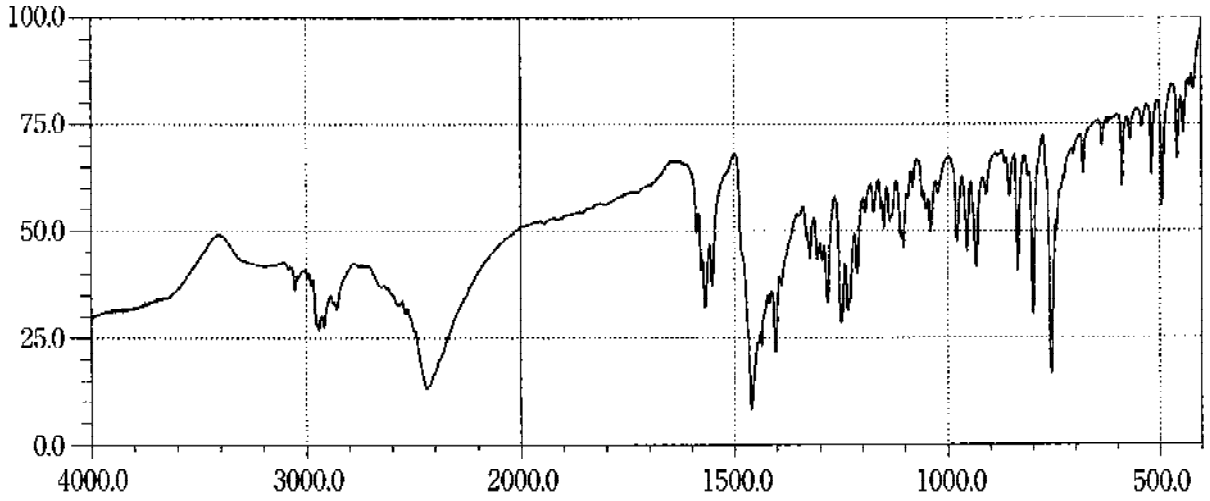
チアミン塩化物塩酸塩



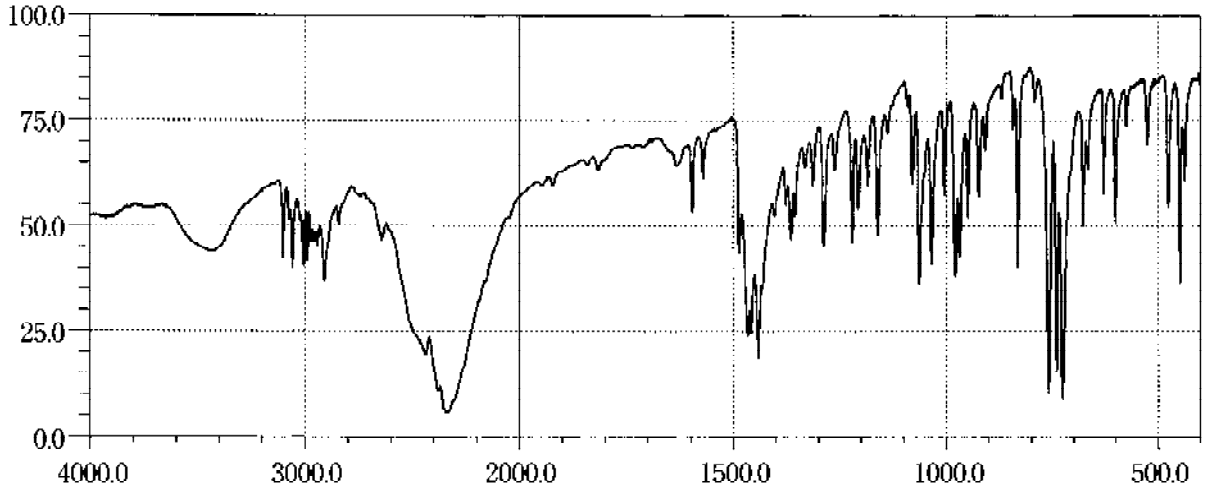
チアラミド塩酸塩



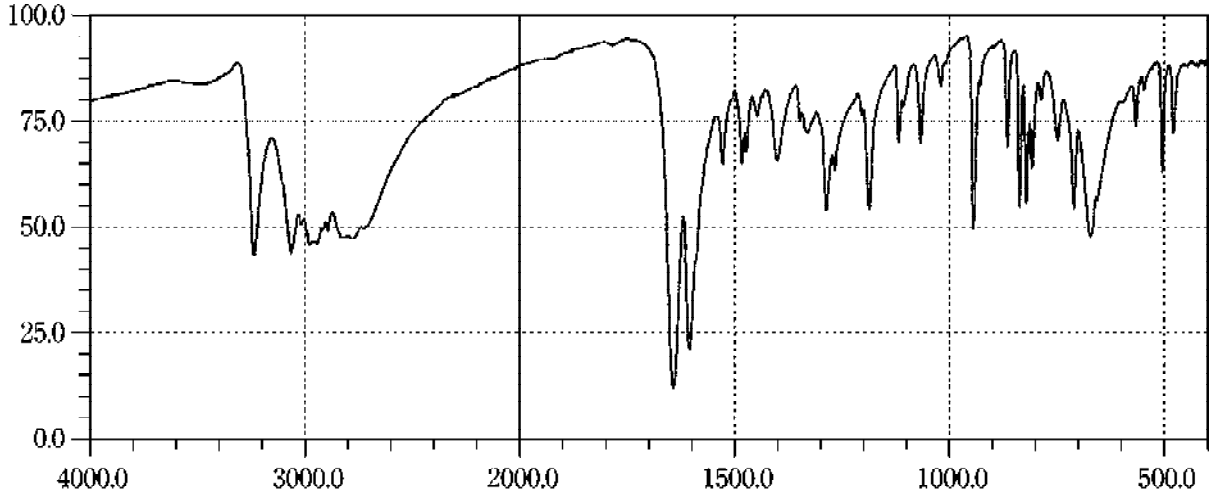
チオリダジン塩酸塩



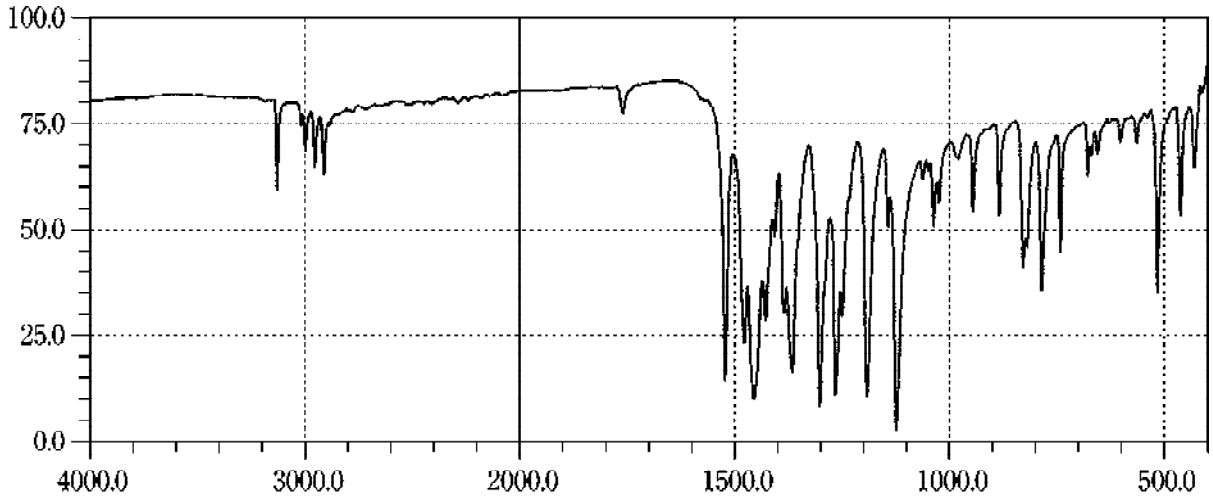
チクロピジン塩酸塩



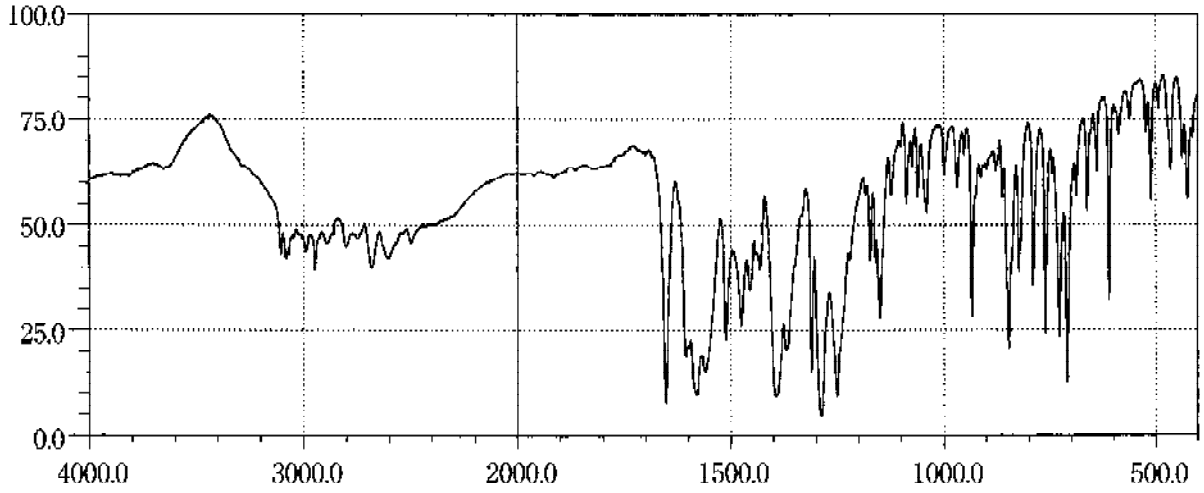
チザニジン塩酸塩



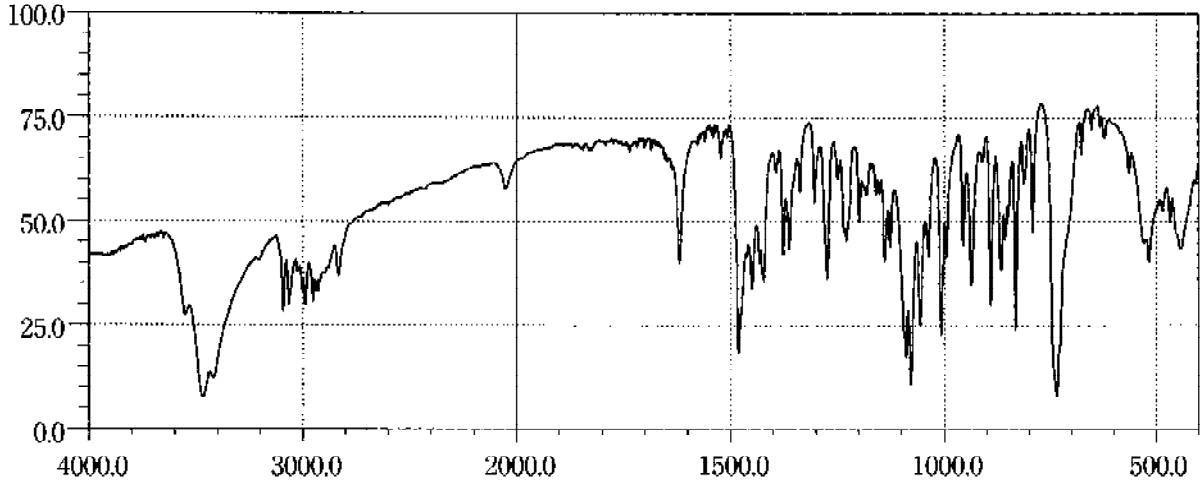
チニダゾール



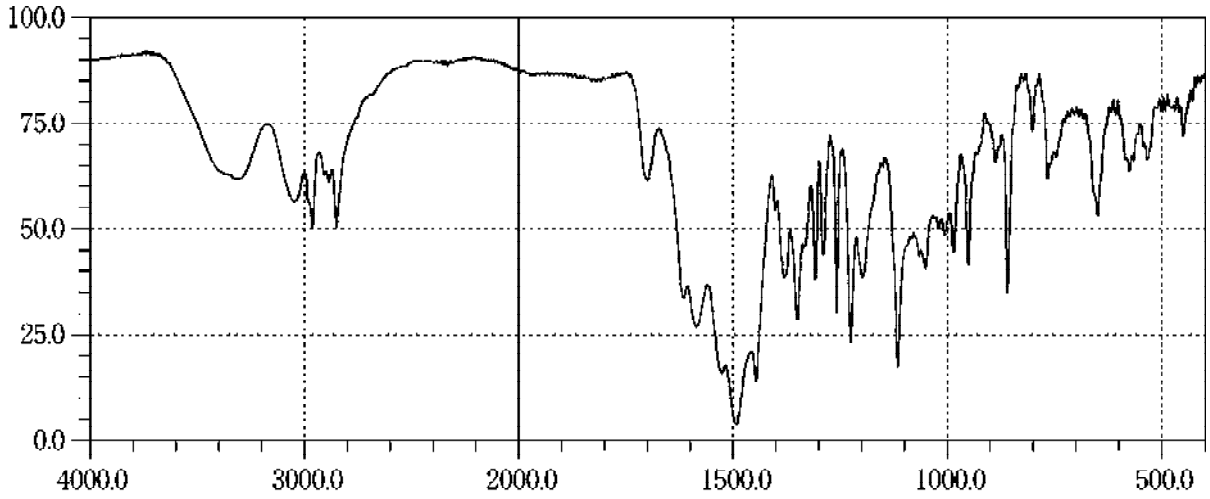
チペピジンヒベンズ酸塩



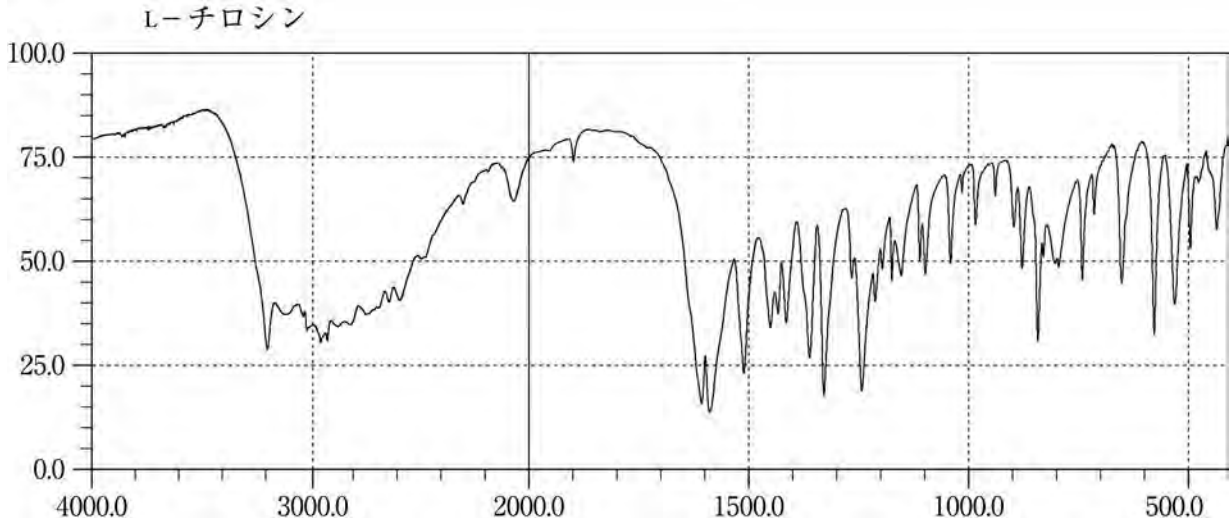
チメピジウム臭化物水和物



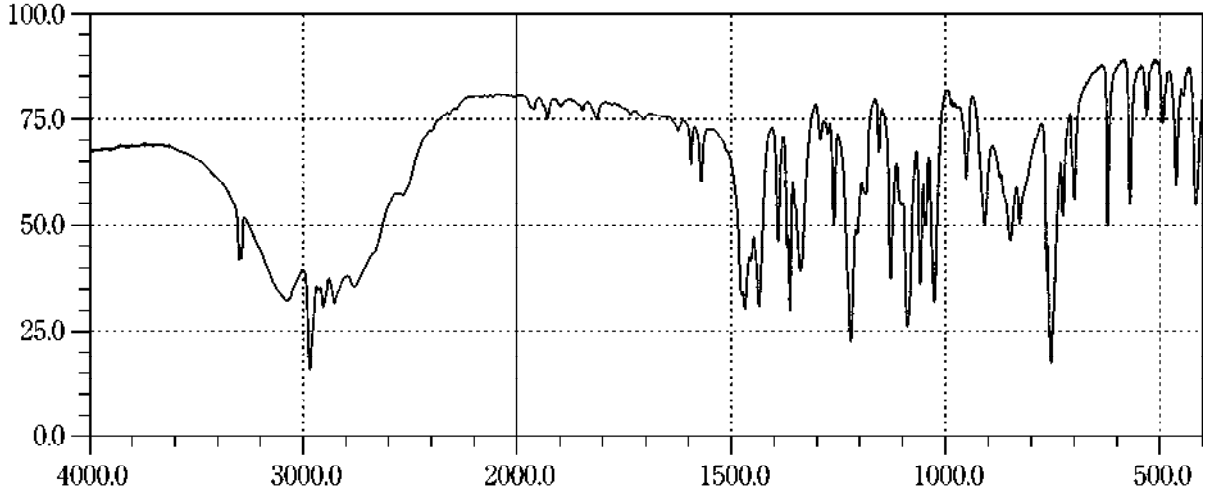
チモロールマレイン酸塩



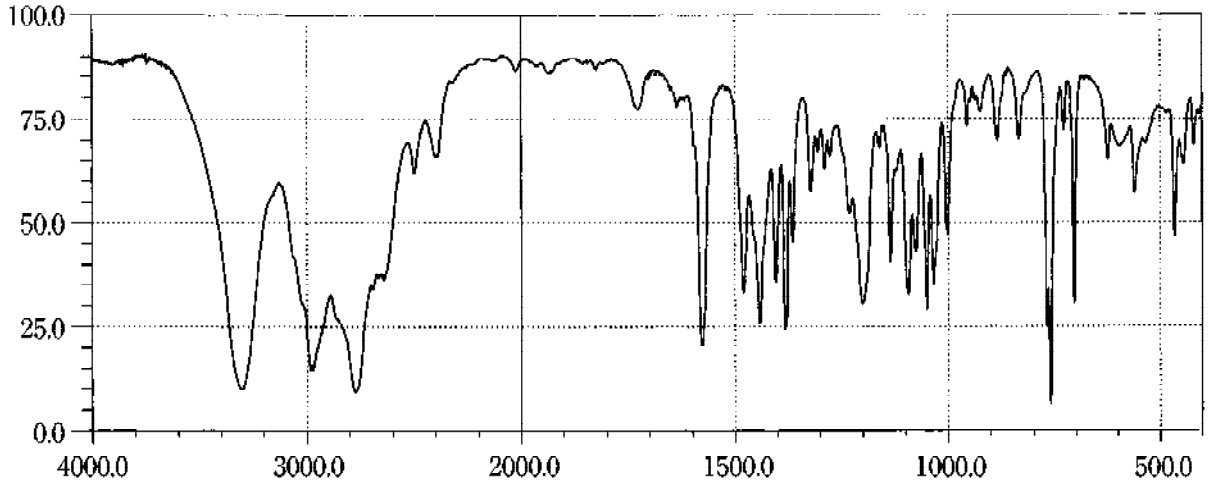
L－チロシン



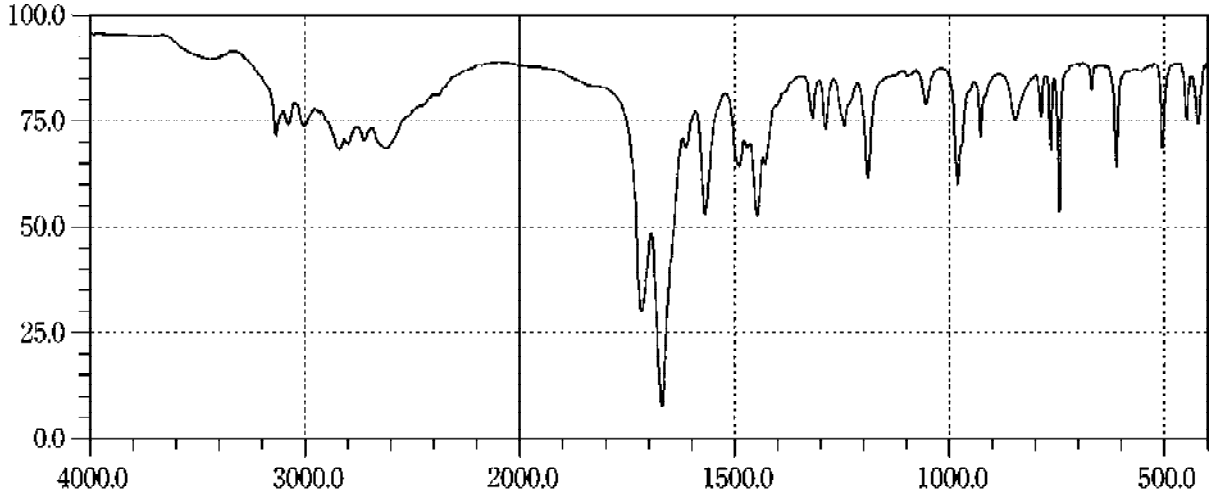
ツロブテロール



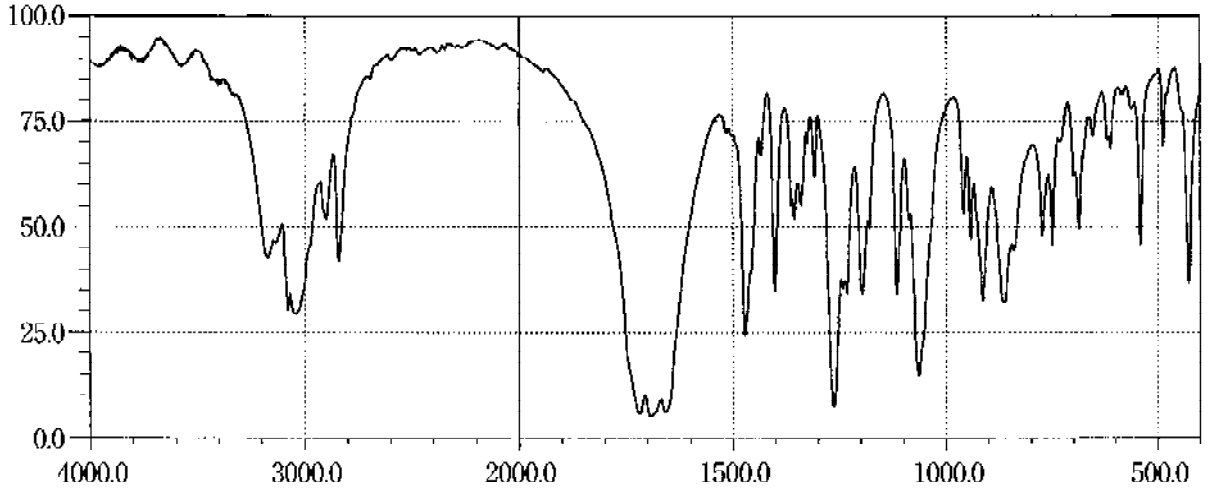
ツロブテロール塩酸塩



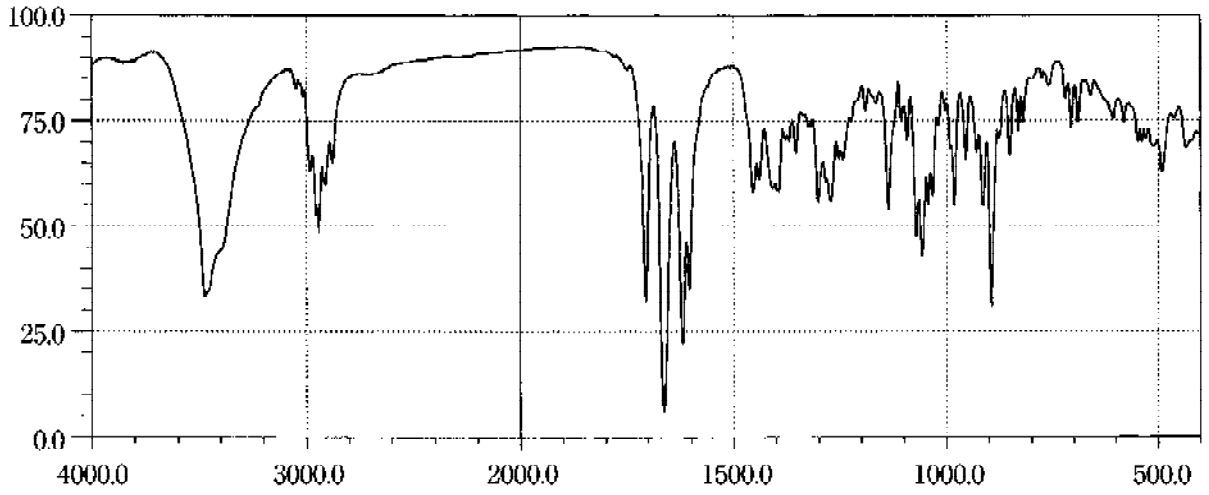
テオフィリン



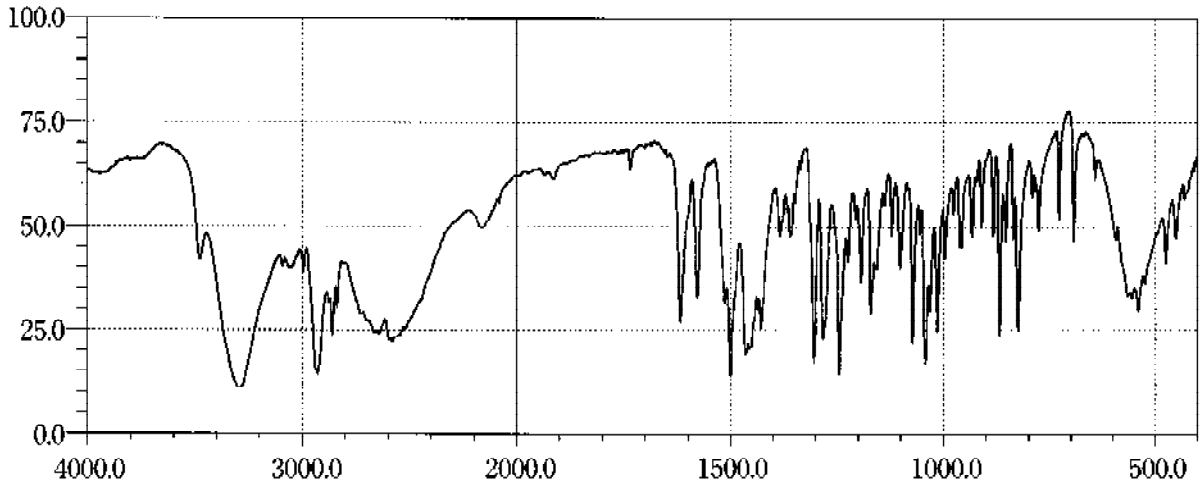
テガフール



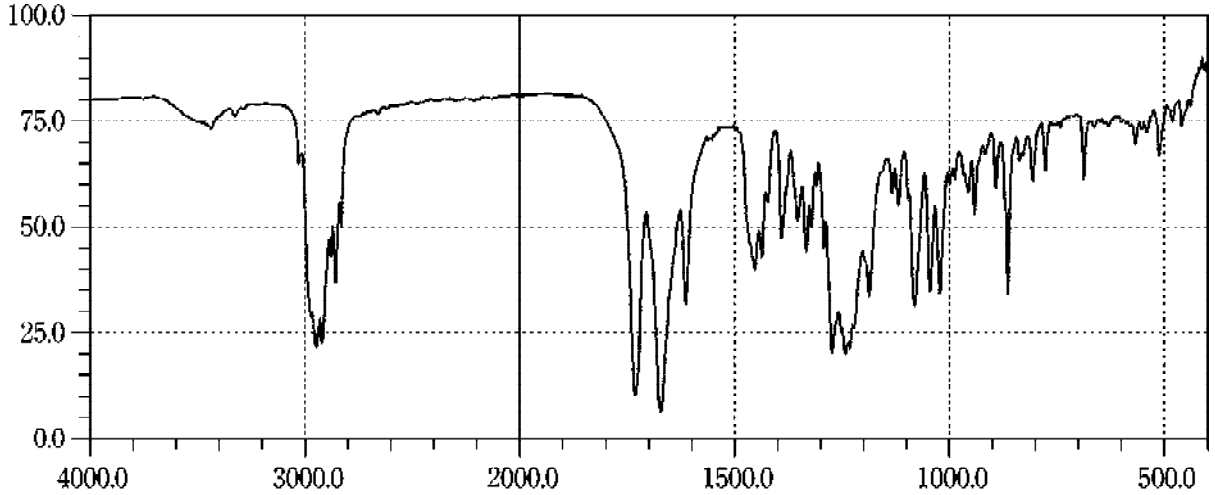
デキサメタゾン



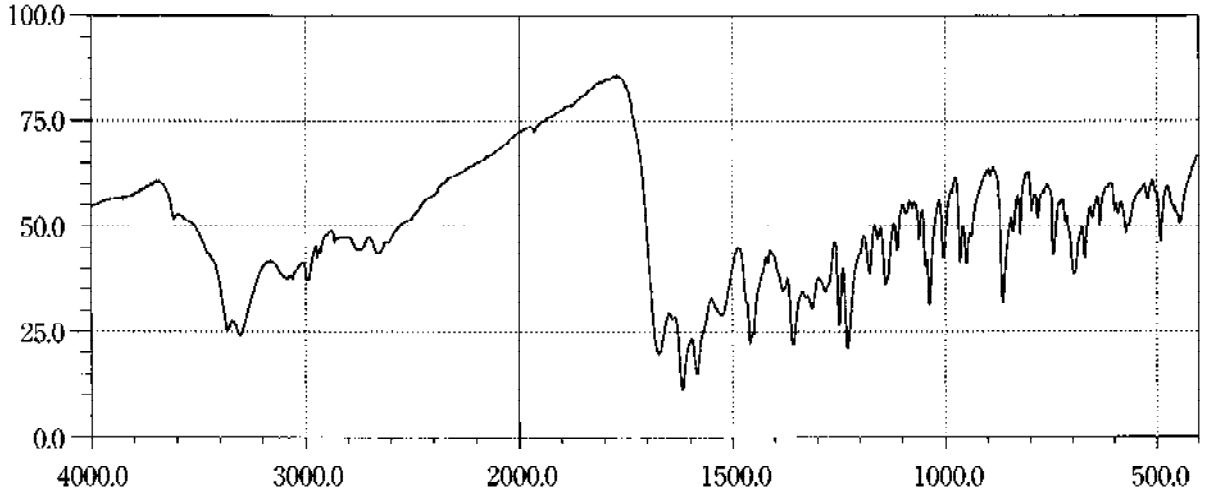
デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物



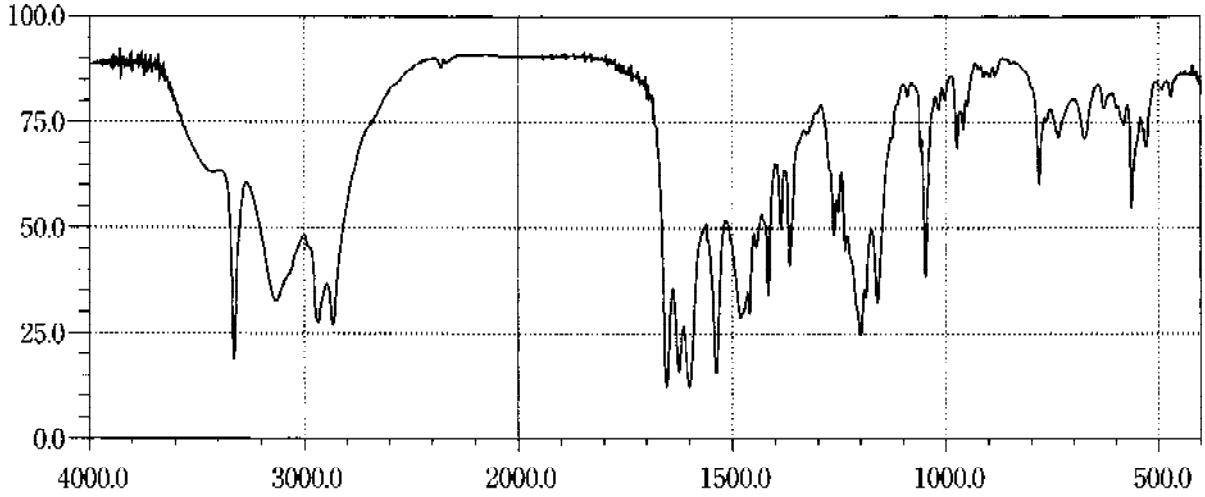
テストステロンプロピオン酸エステル



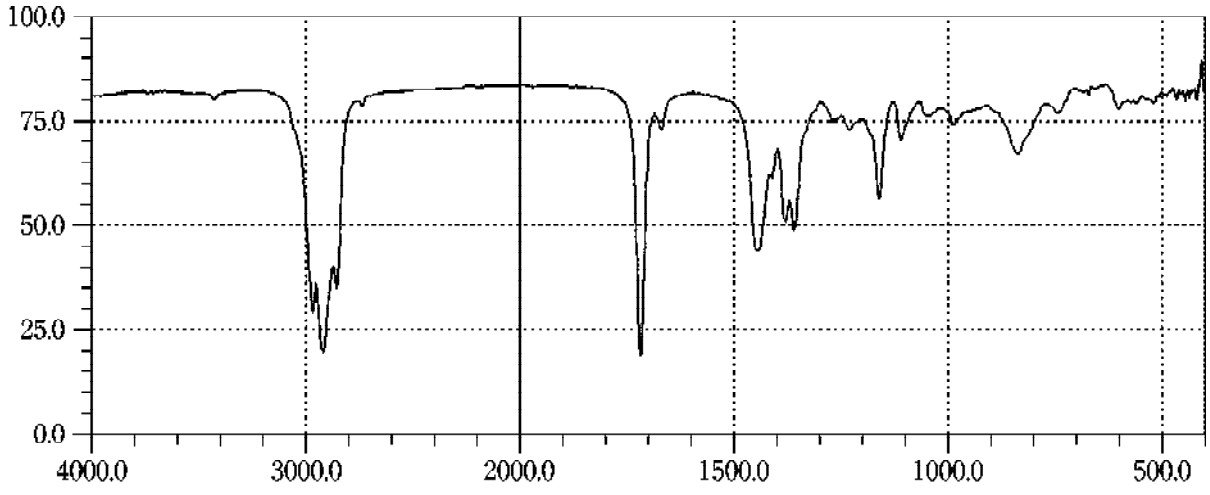
テトラサイクリン塩酸塩



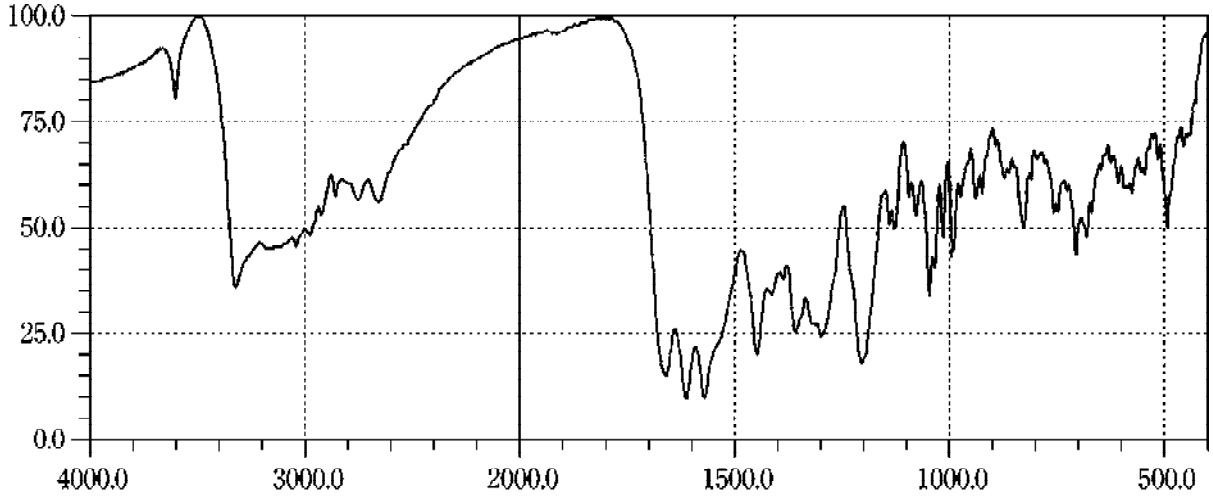
デフェロキサミンメシル酸塩



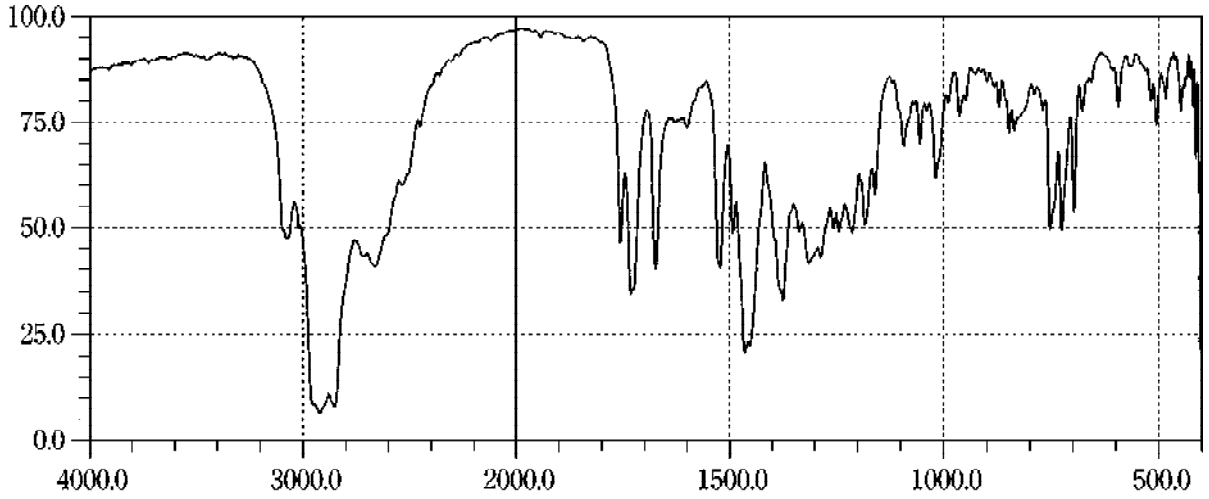
テプレノン



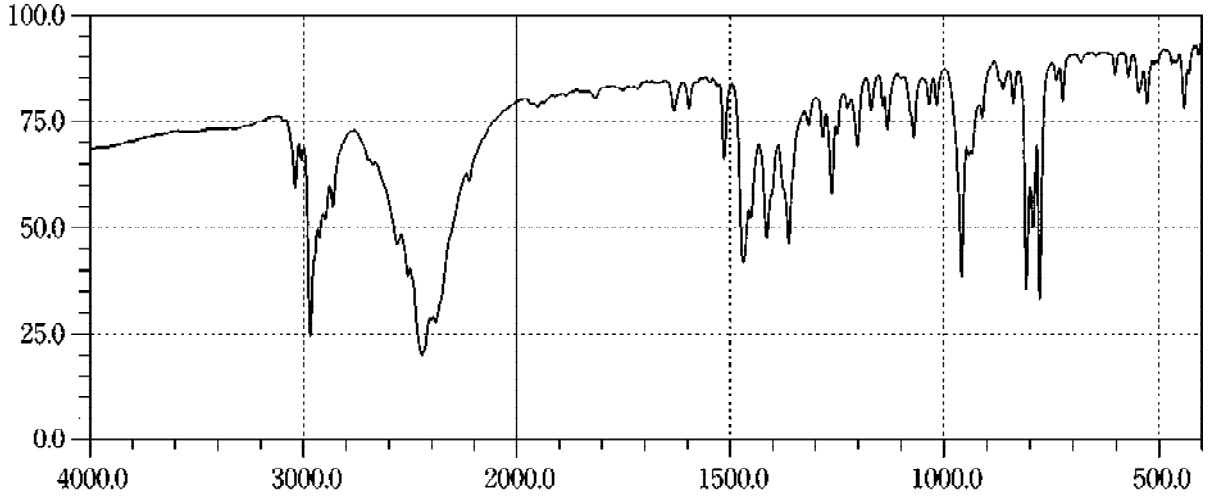
デメチルクロルテトラサイクリン塩酸塩



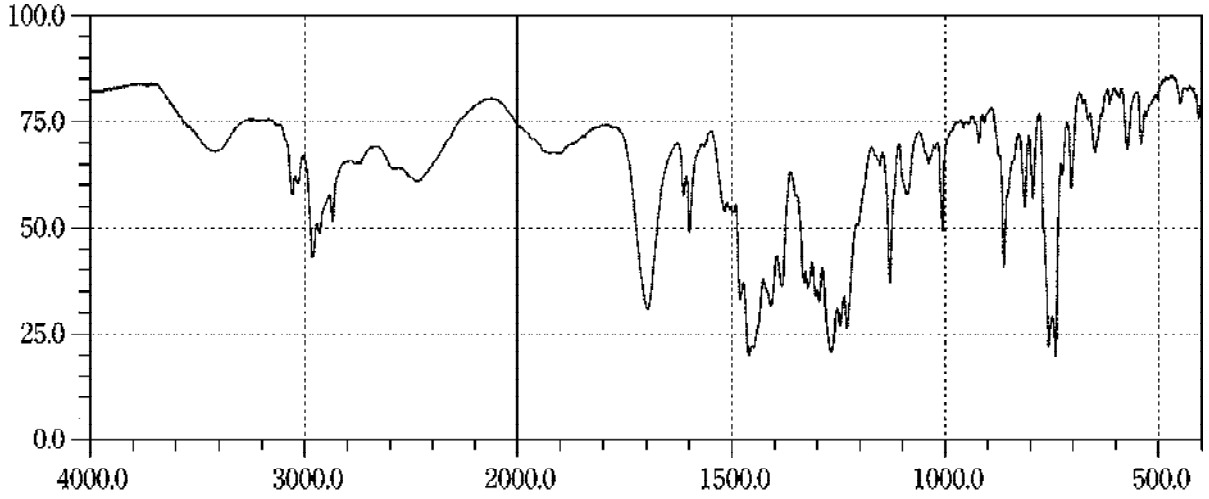
テモカプリル塩酸塩



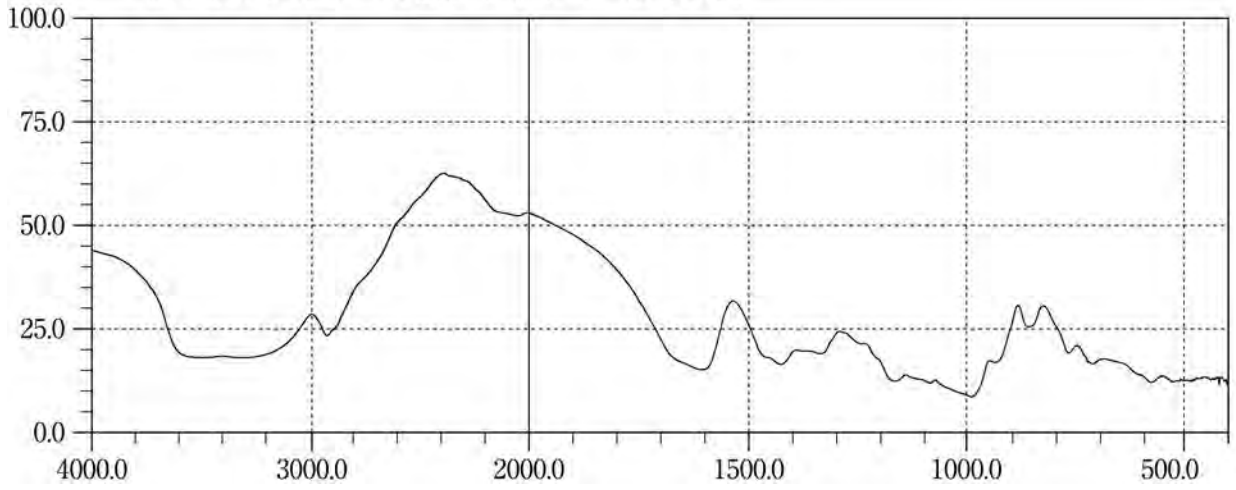
テルビナフィン塩酸塩



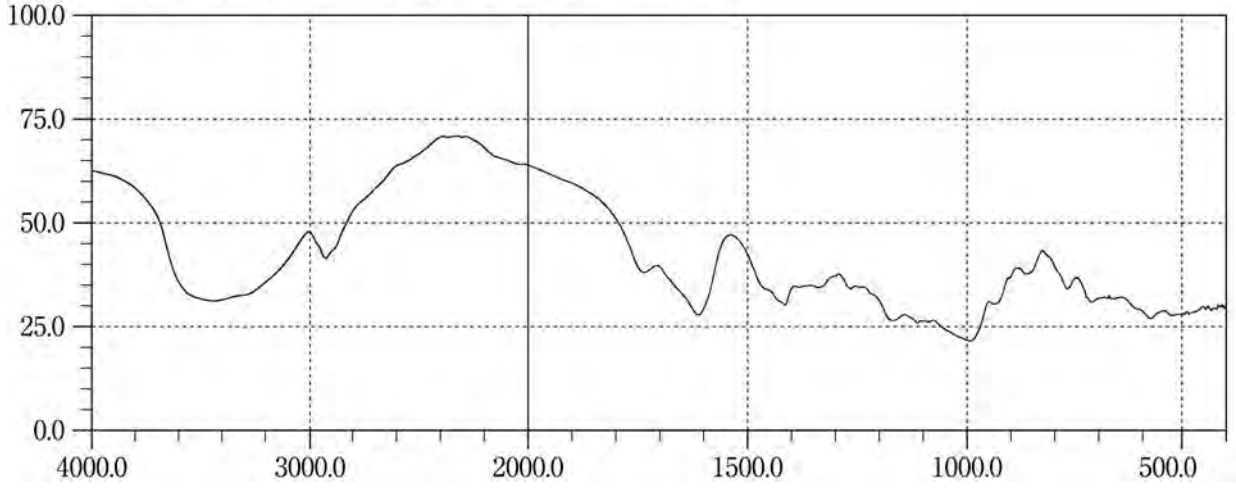
テルミサルタン



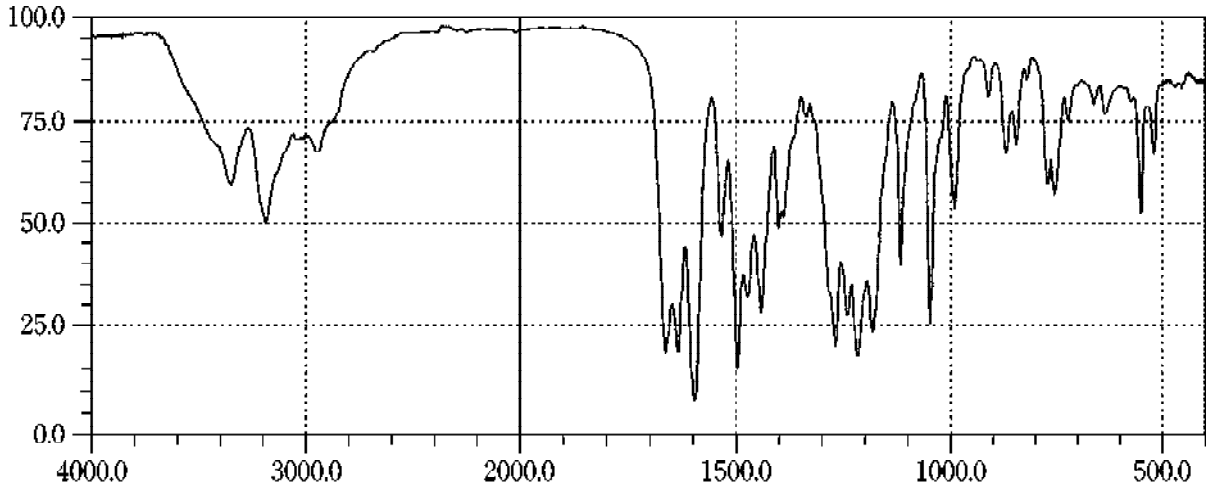
デンプングリコール酸ナトリウム　タイプA



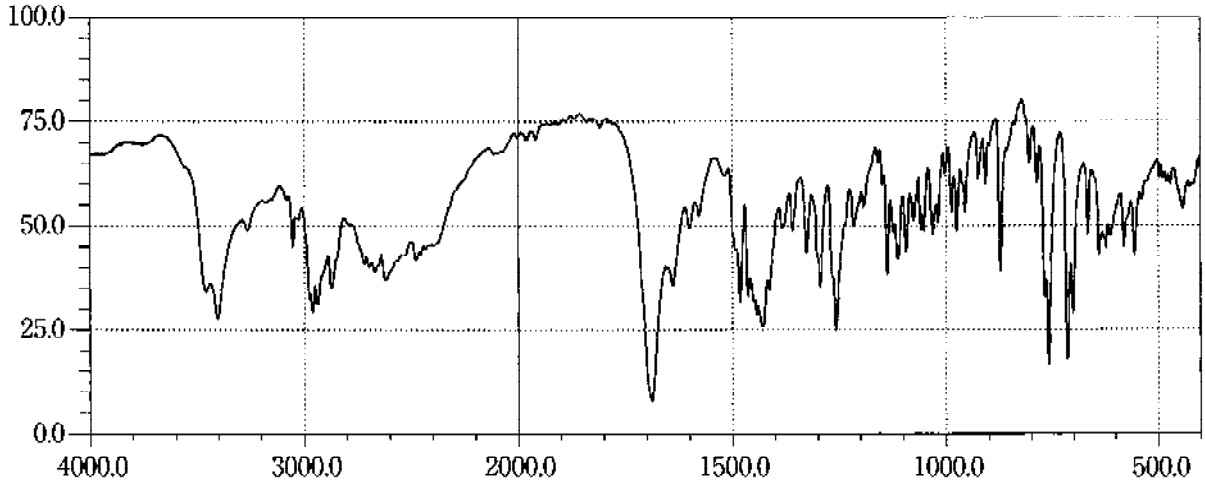
デンプングリコール酸ナトリウム　タイプB



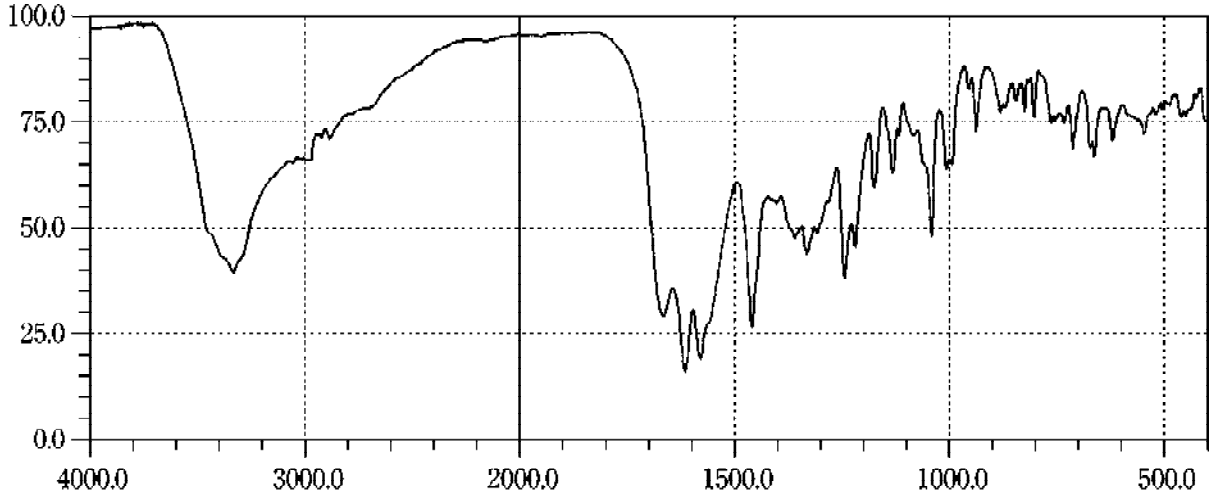
ドキサゾシンメシル酸塩



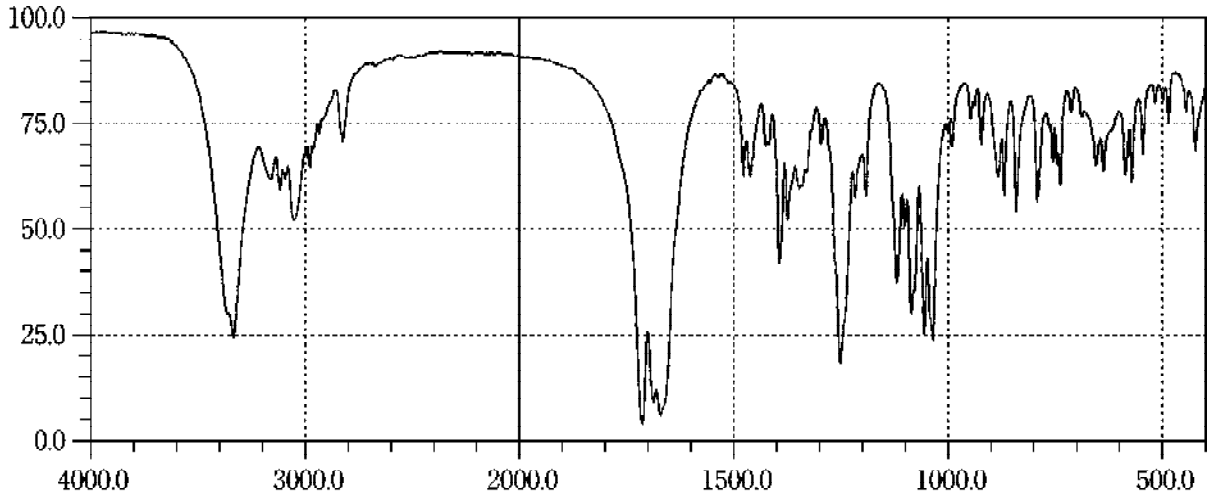
ドキサプラム塩酸塩水和物



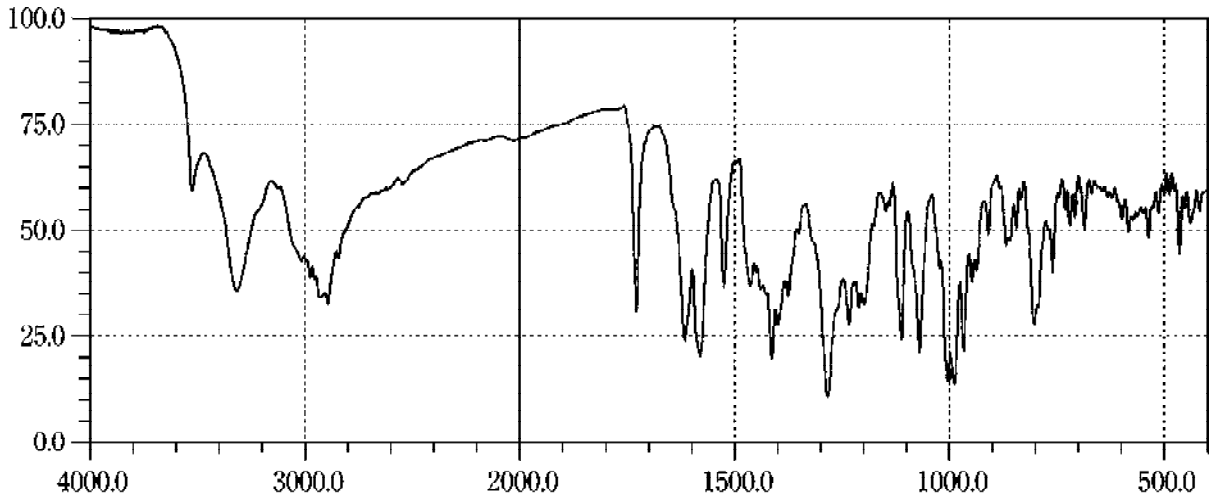
ドキシサイクリン塩酸塩水和物



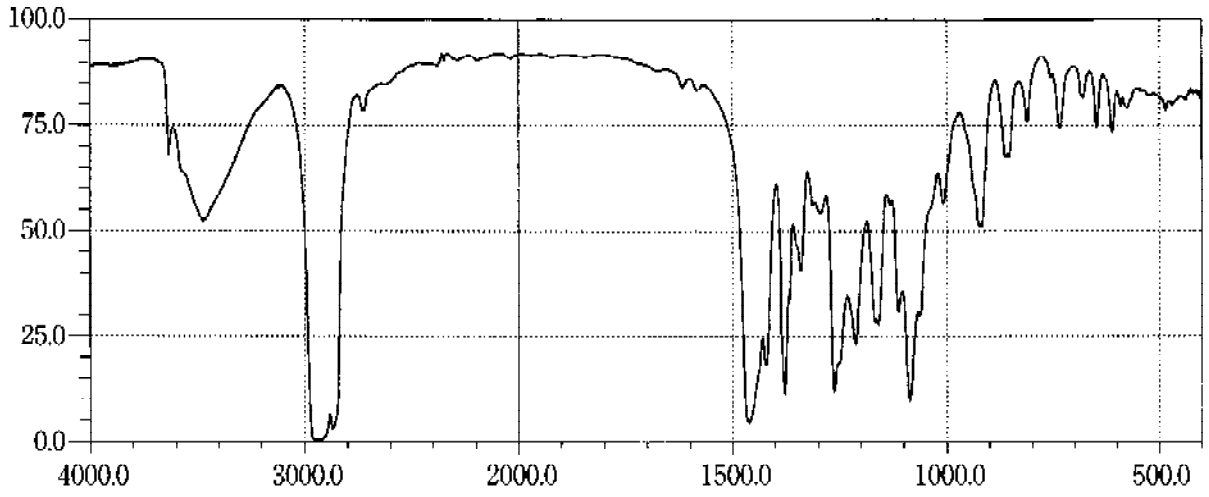
ドキシフルリジン



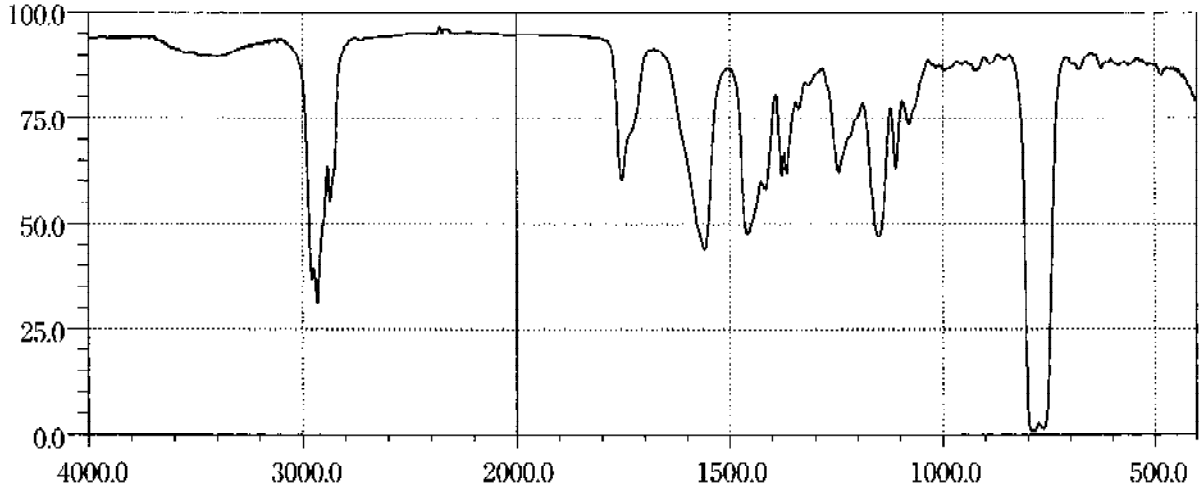
ドキソルビシン塩酸塩



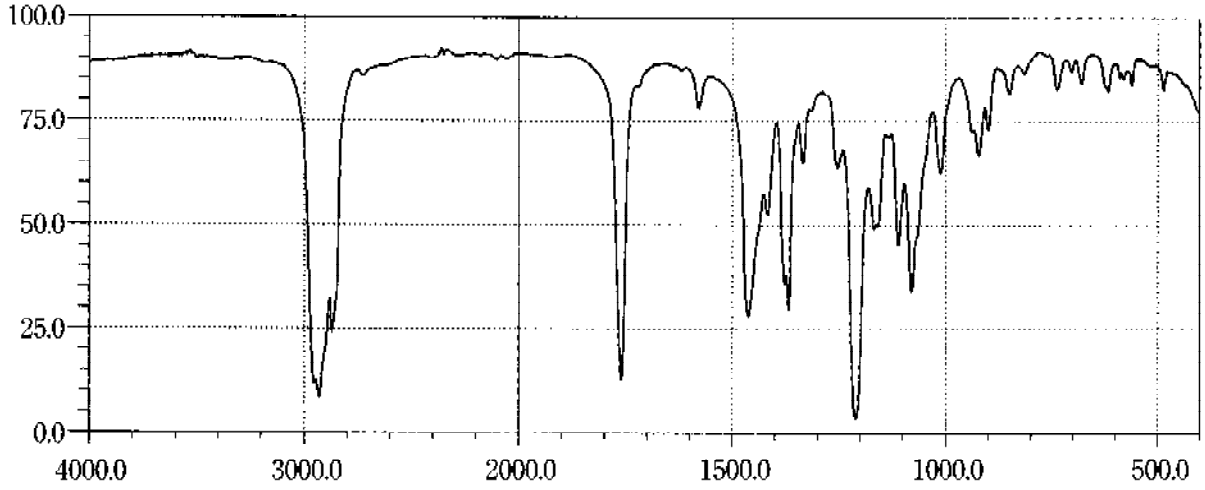
トコフェロール



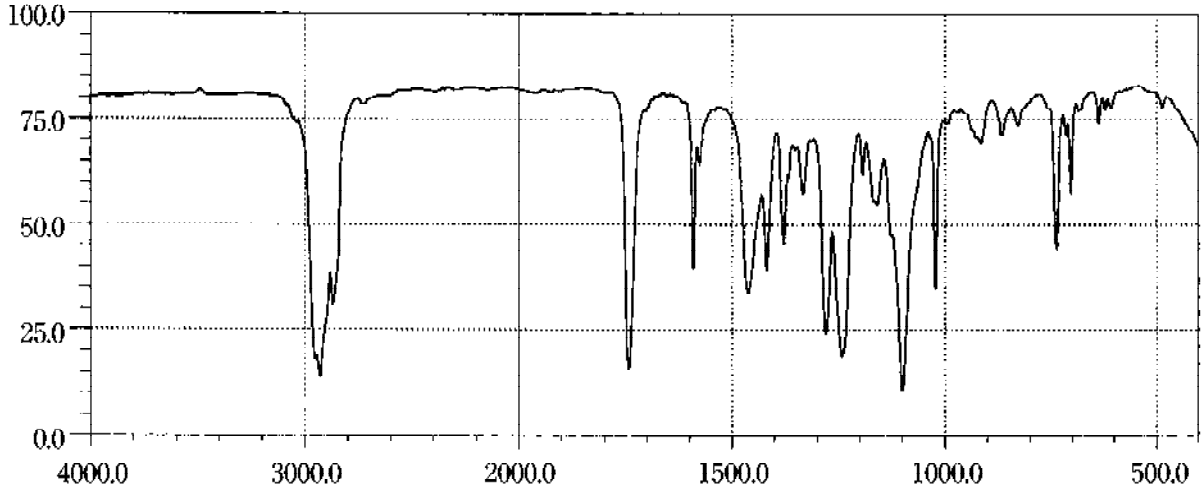
トコフェロールコハク酸エステルカルシウム



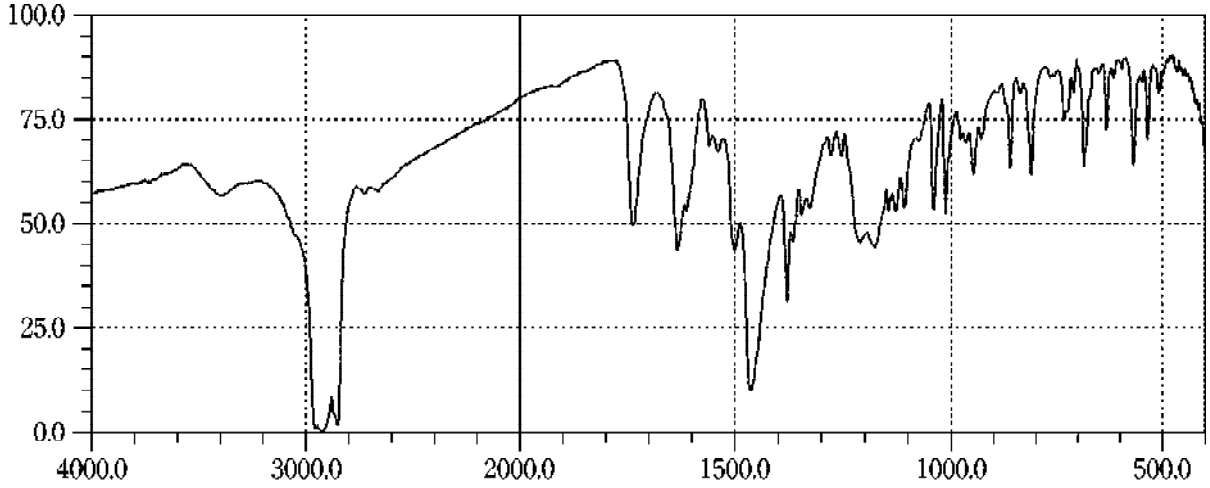
トコフェロール酢酸エステル



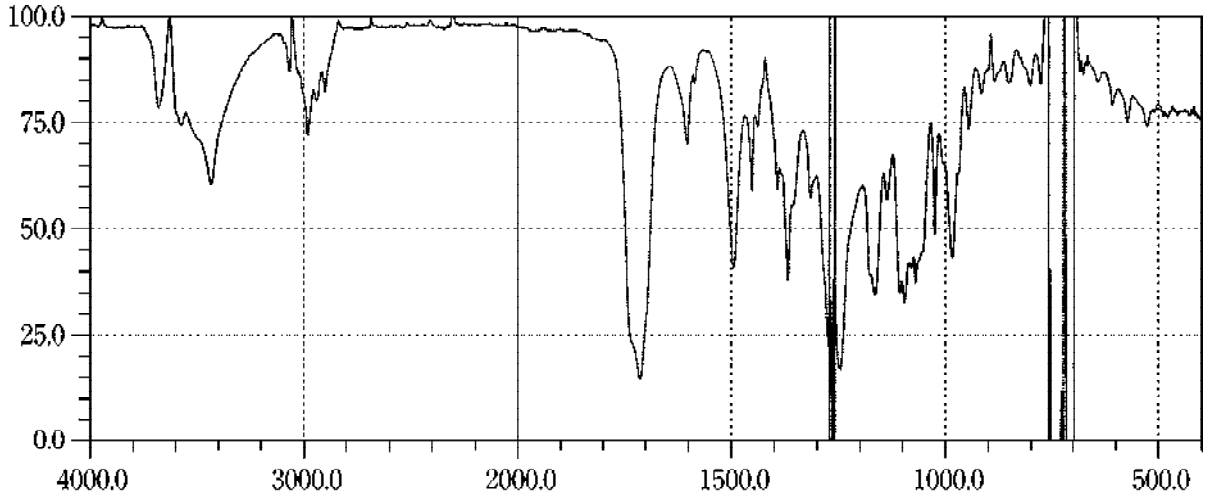
トコフェロールニコチン酸エステル



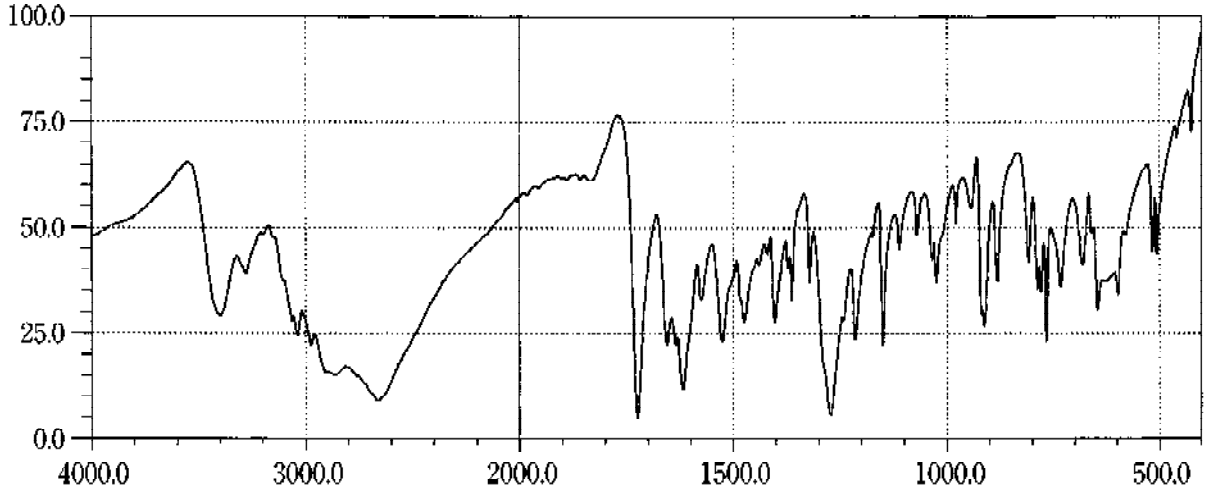
トスフロキサシントシル酸塩水和物



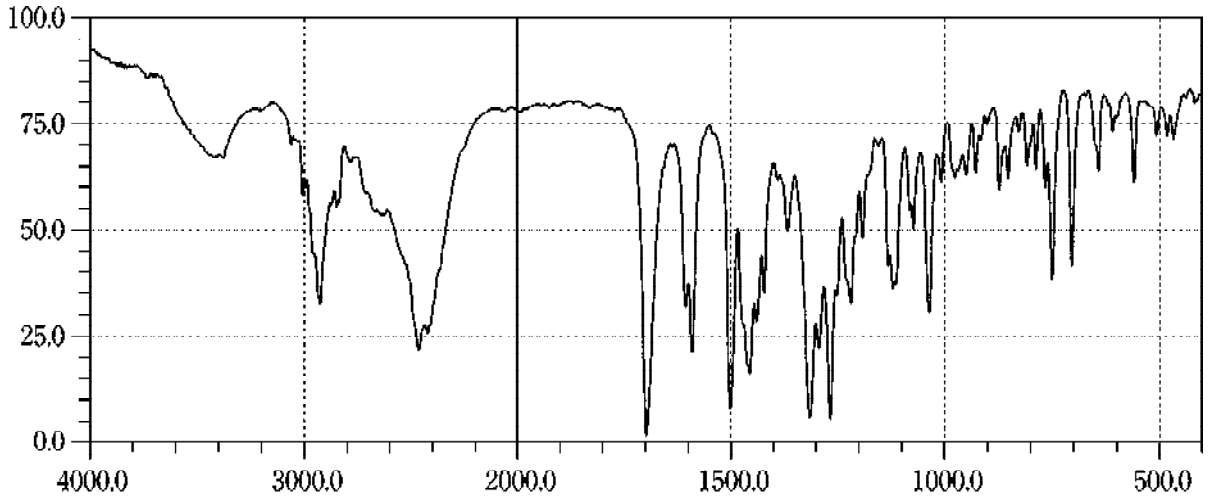
ドセタキセル水和物



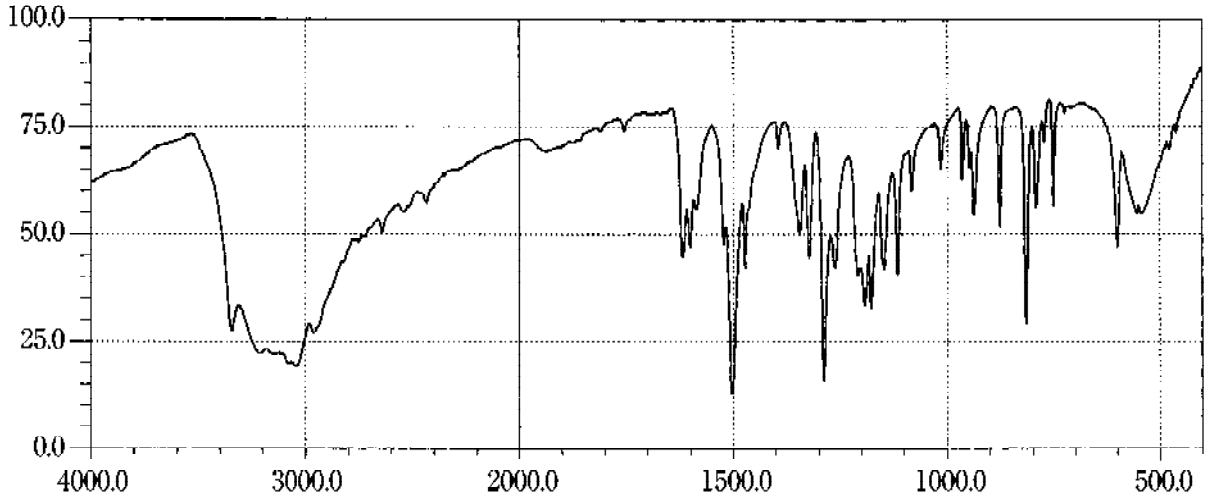
トドララジン塩酸塩水和物



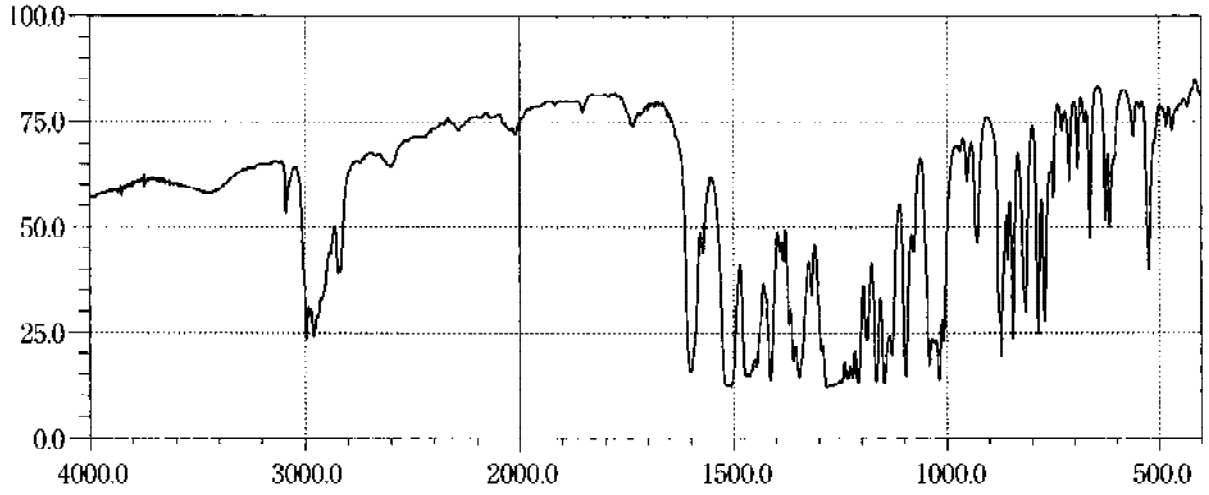
ドネペジル塩酸塩



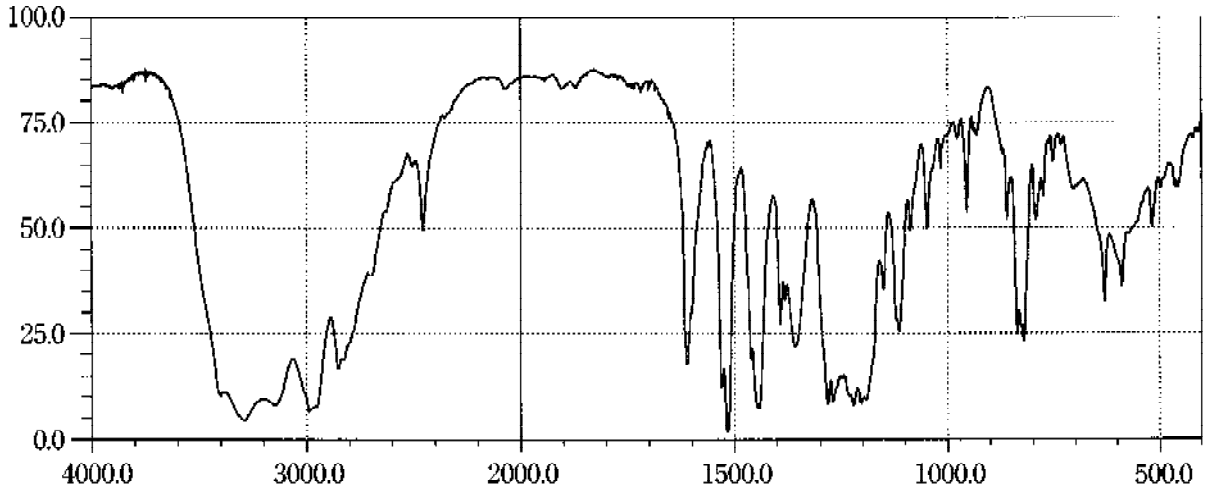
ドパミン塩酸塩



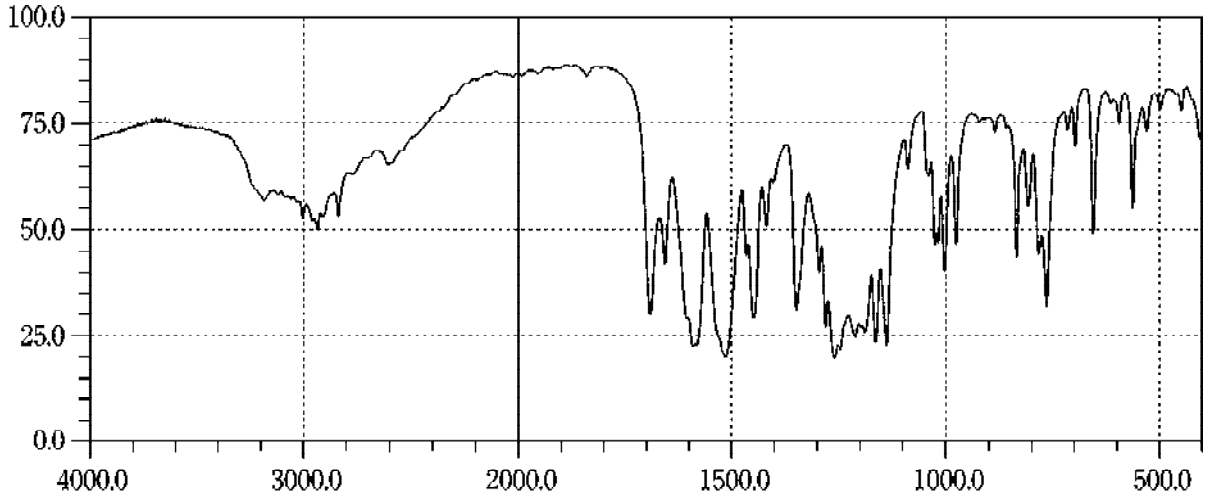
トフィソパム



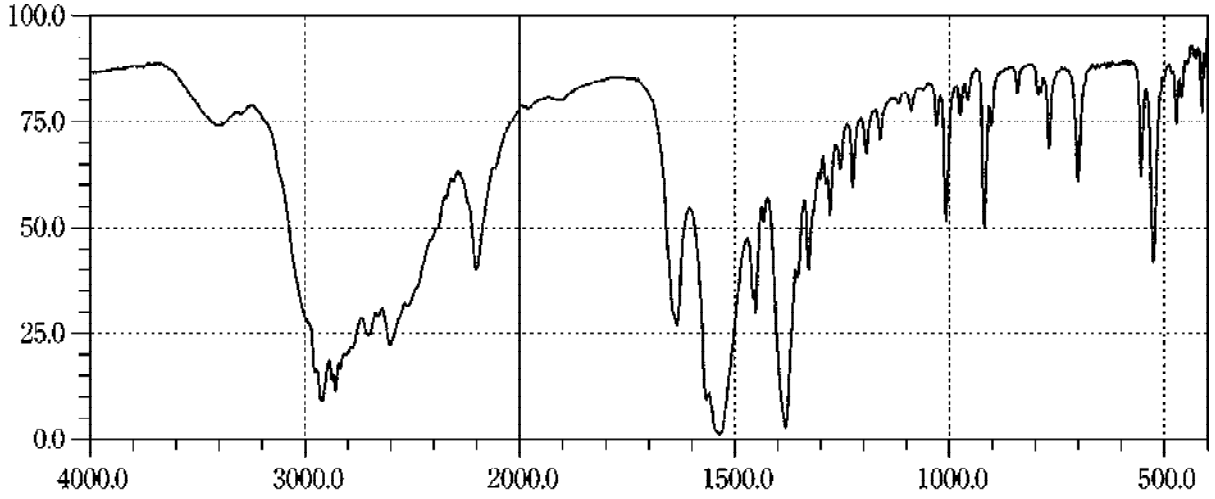
ドブタミン塩酸塩



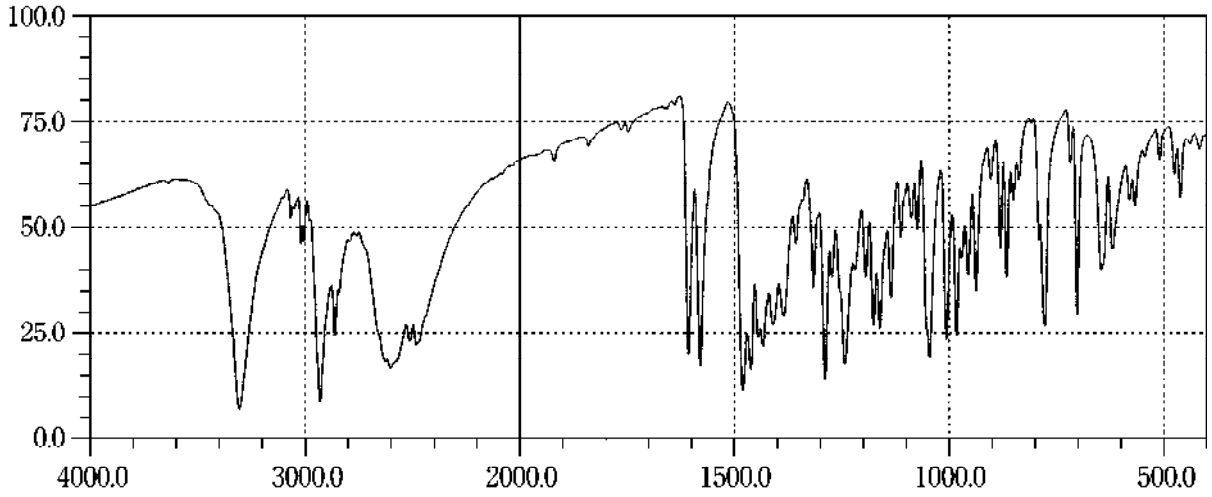
トラニラスト



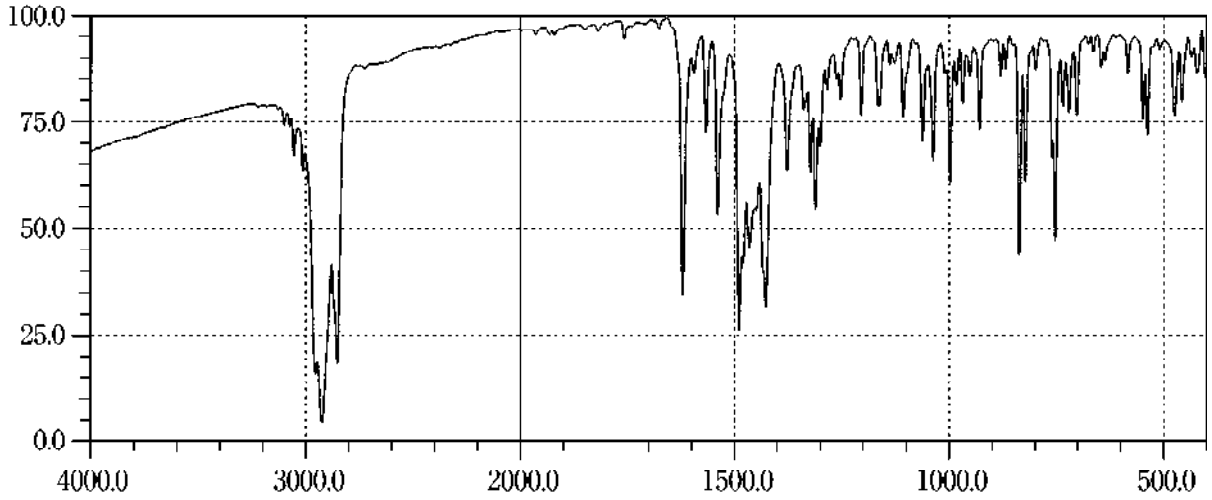
トラネキサム酸



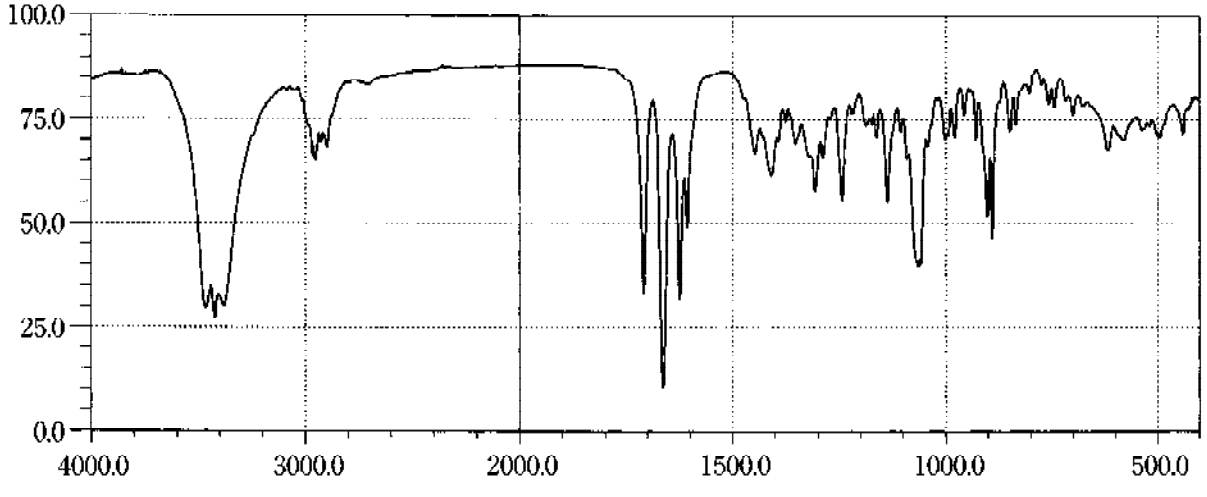
トラマドール塩酸塩



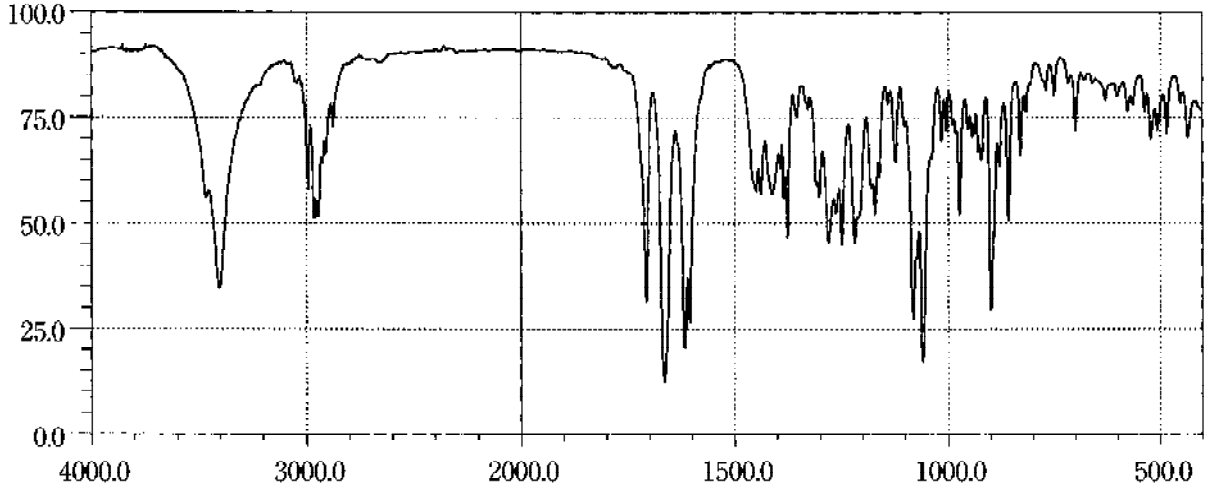
トリアゾラム



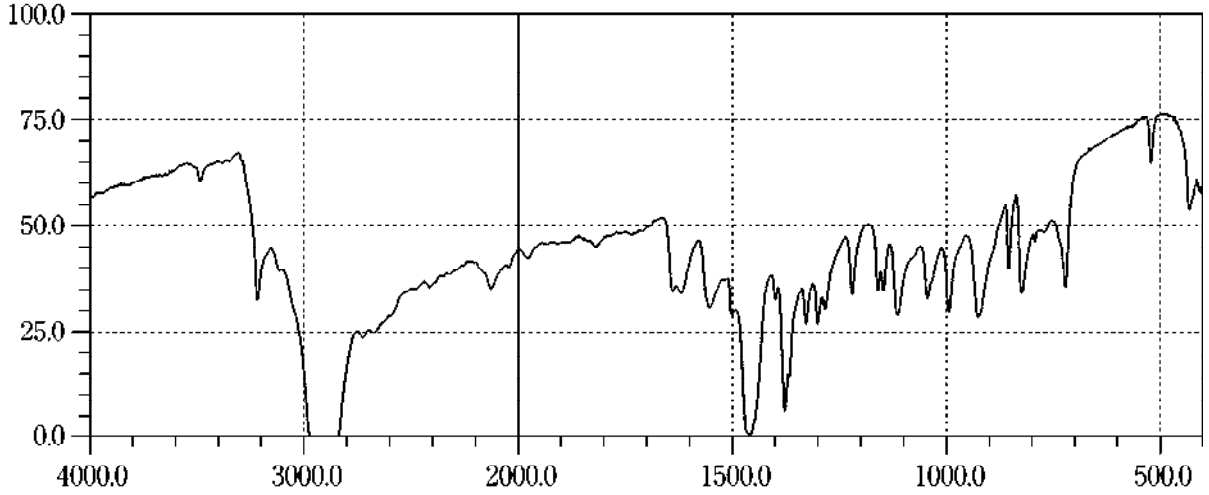
トリアムシノロン



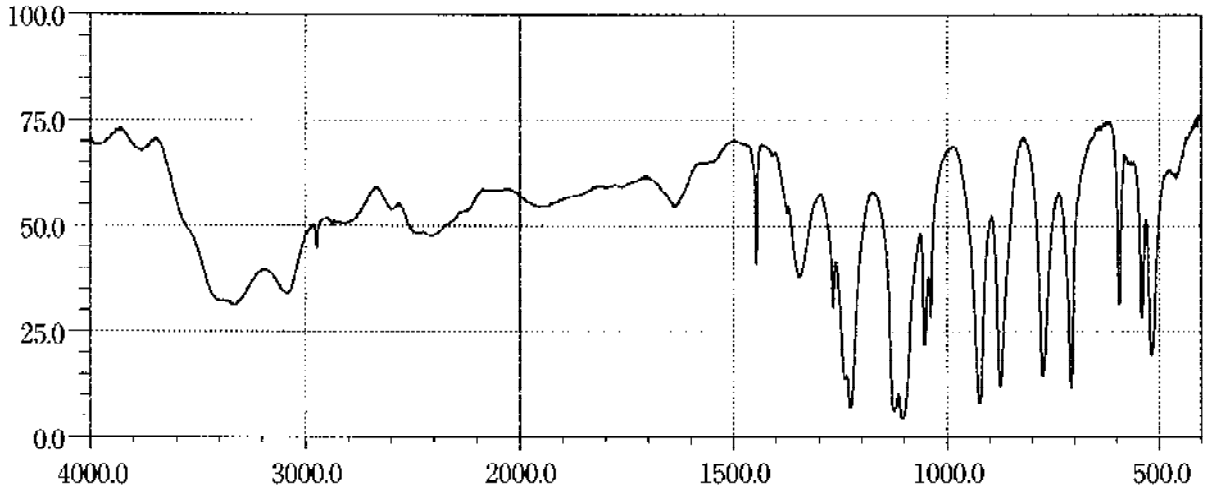
トリアムシノロンアセトニド



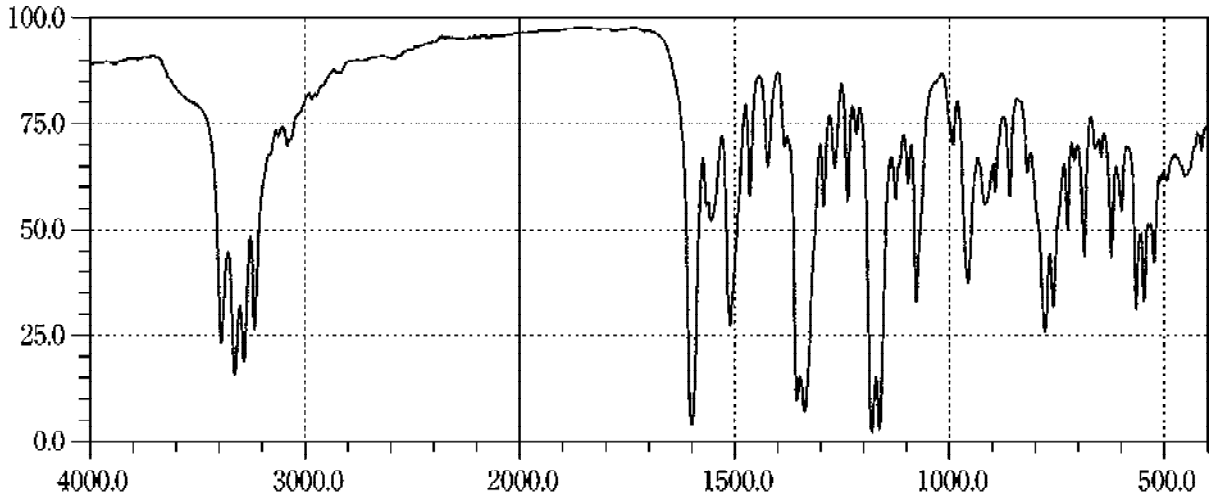
トリエンチン塩酸塩



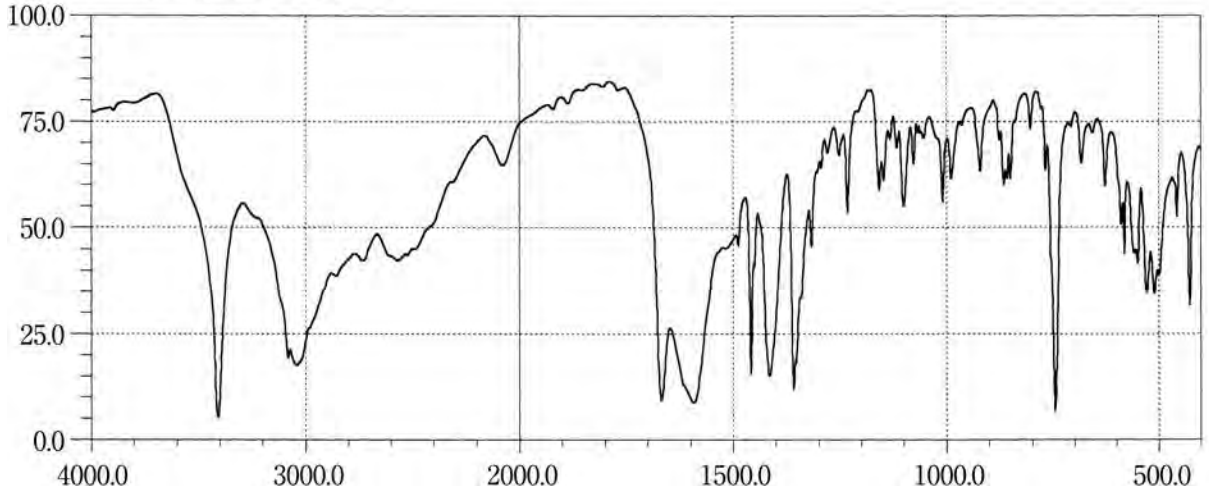
トリクロホスナトリウム



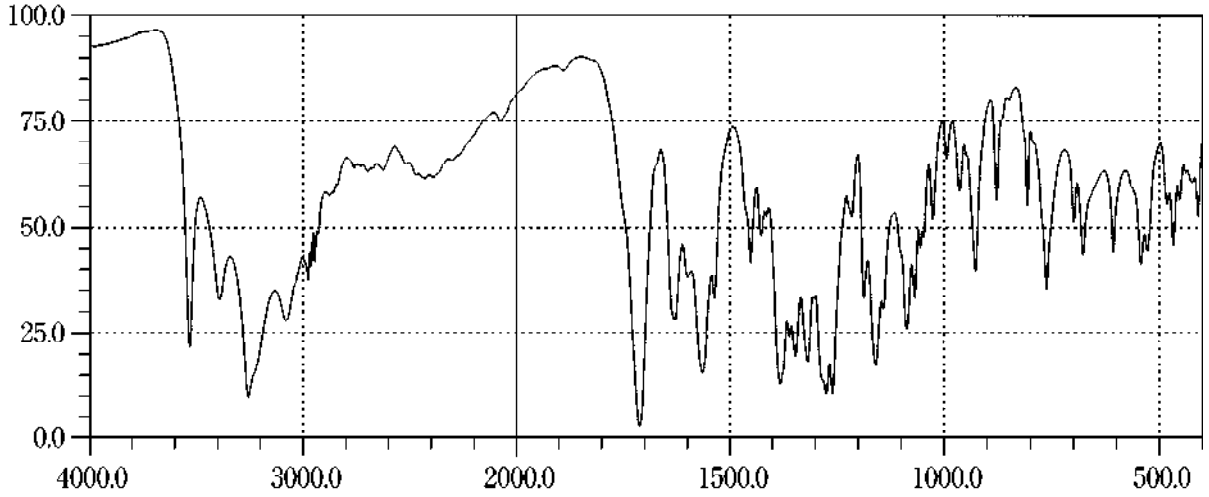
トリクロルメチアジド



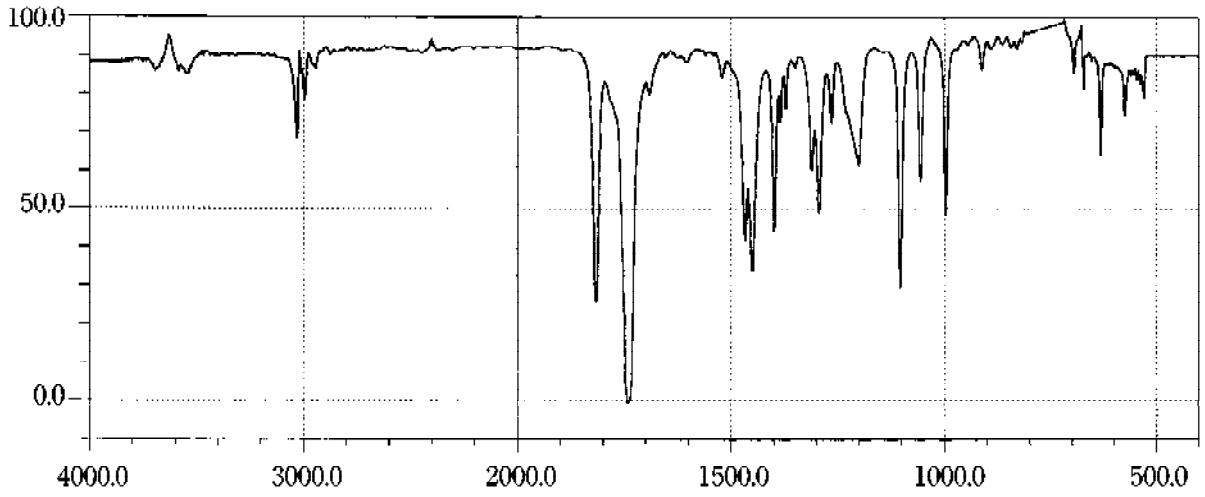
L－トリプトファン



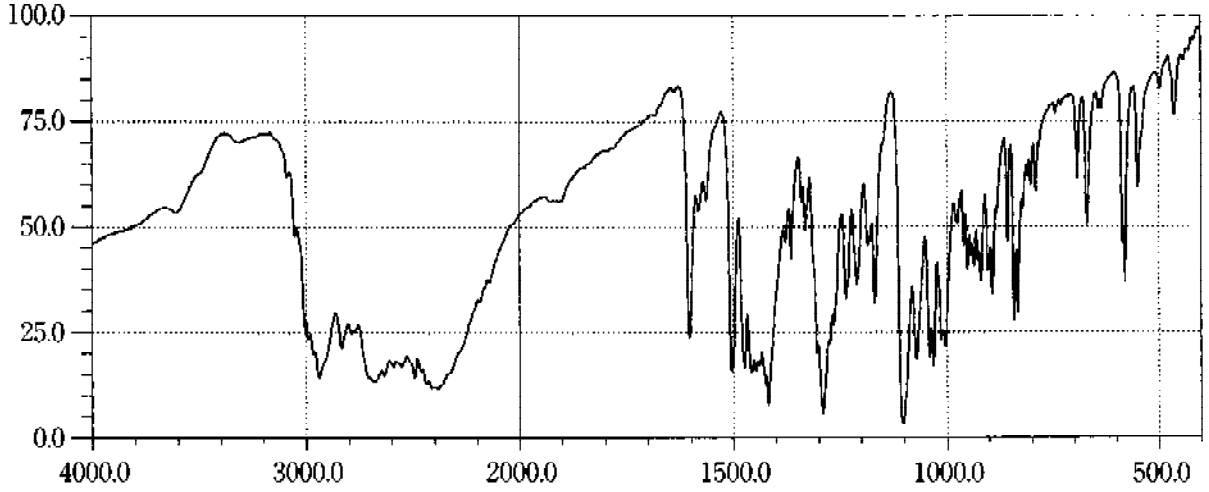
ドリペネム水和物



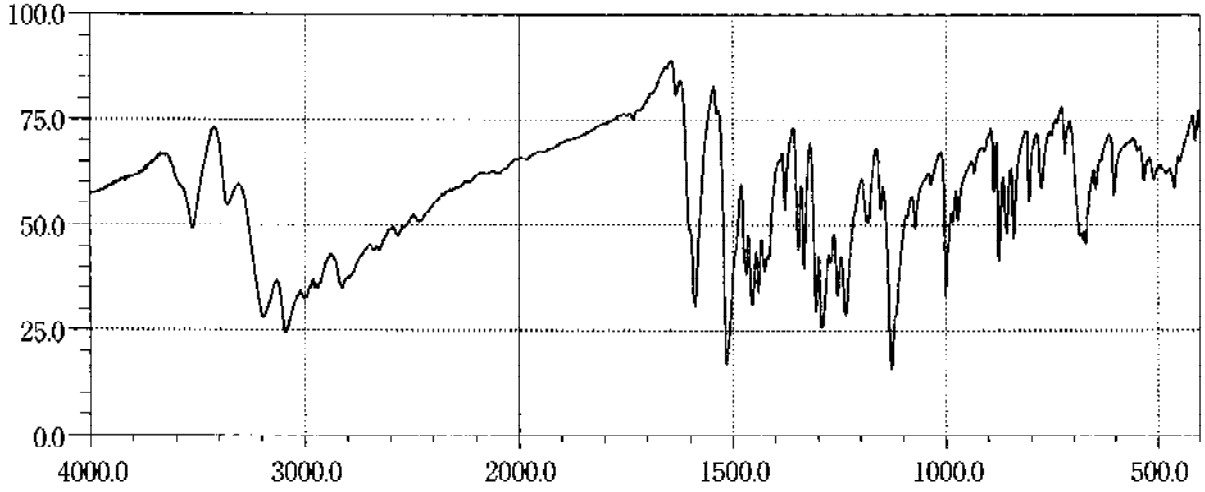
トリメタジオン



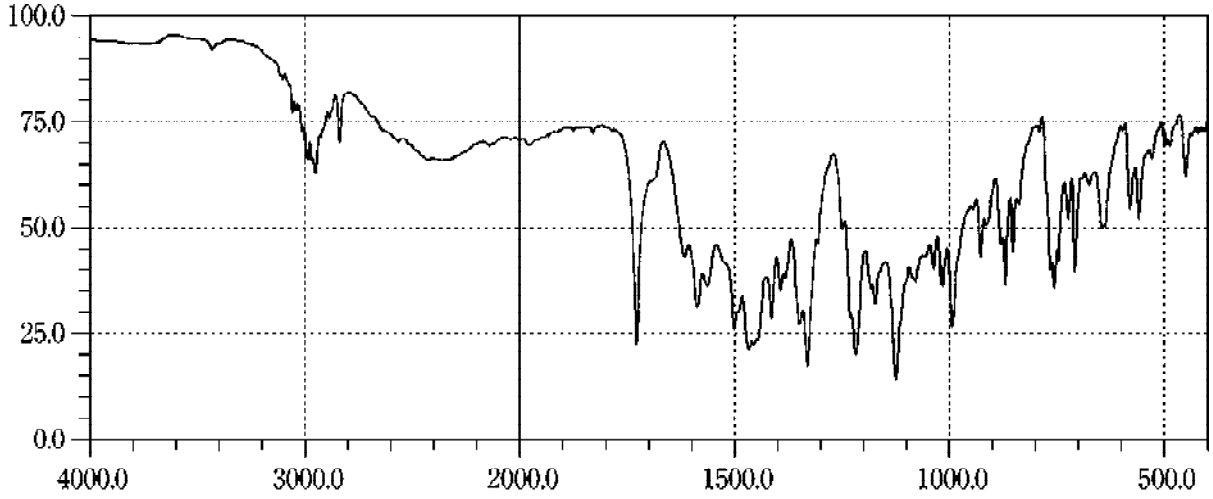
トリメタジジン塩酸塩



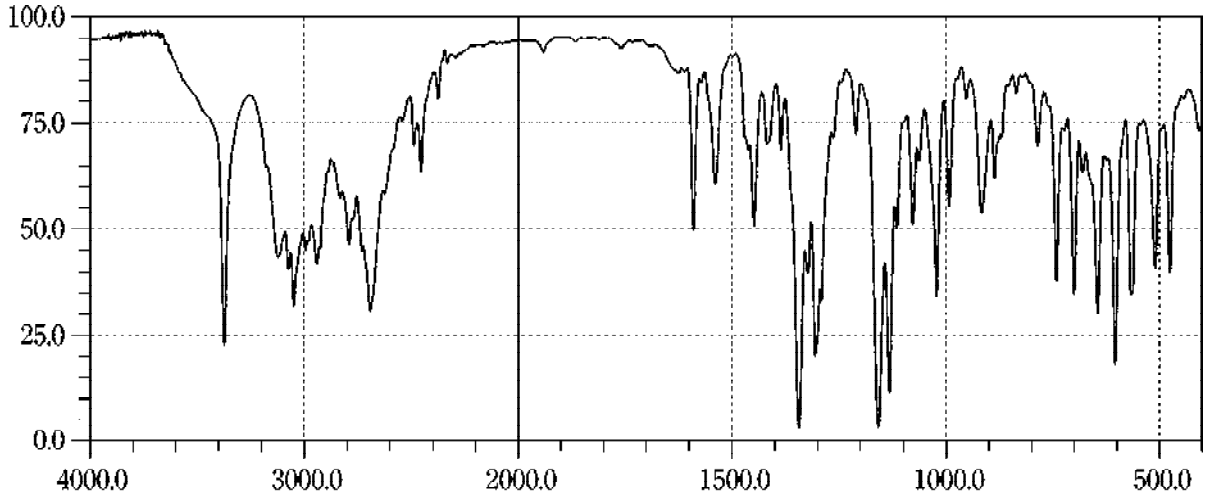
トリメトキノール塩酸塩水和物



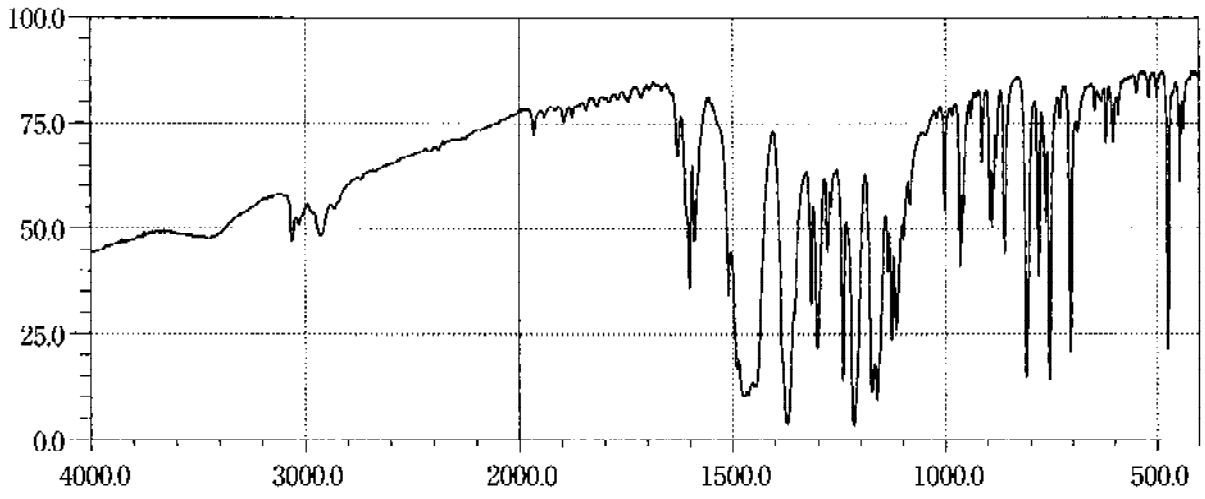
トリメブチンマレイン酸塩



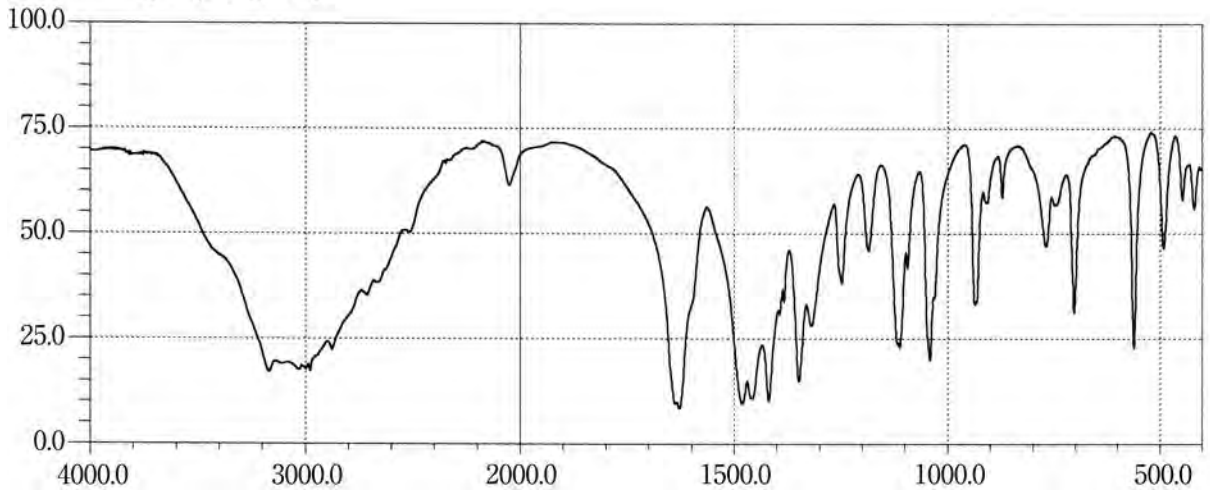
ドルゾラミド塩酸塩



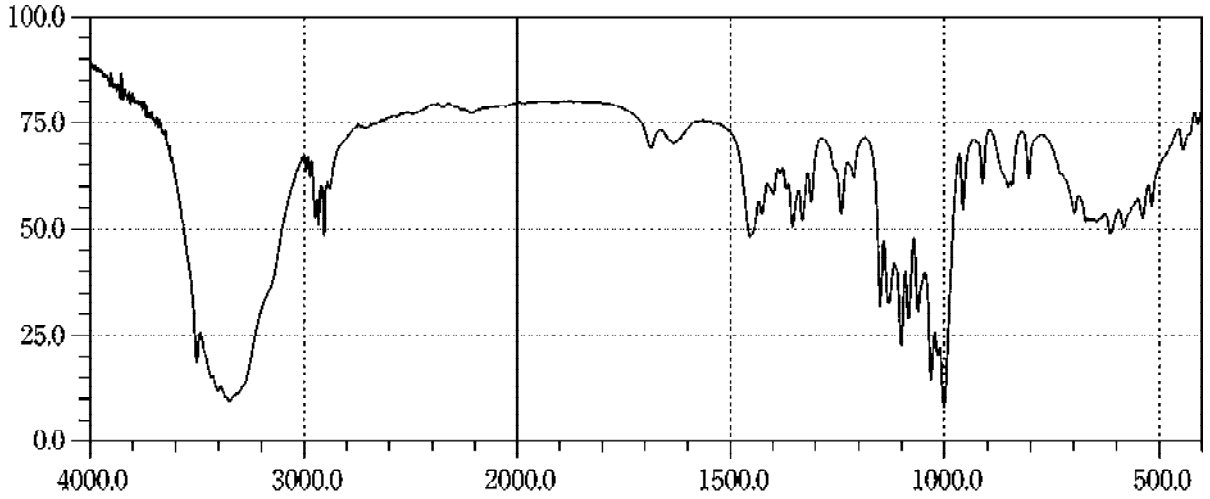
トルナフタート



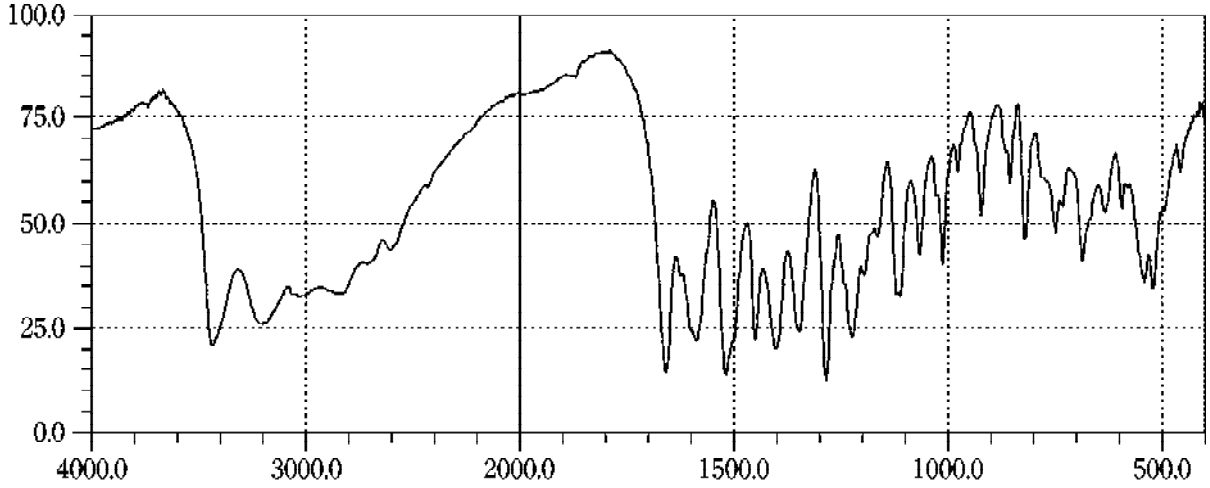
L－トレオニン



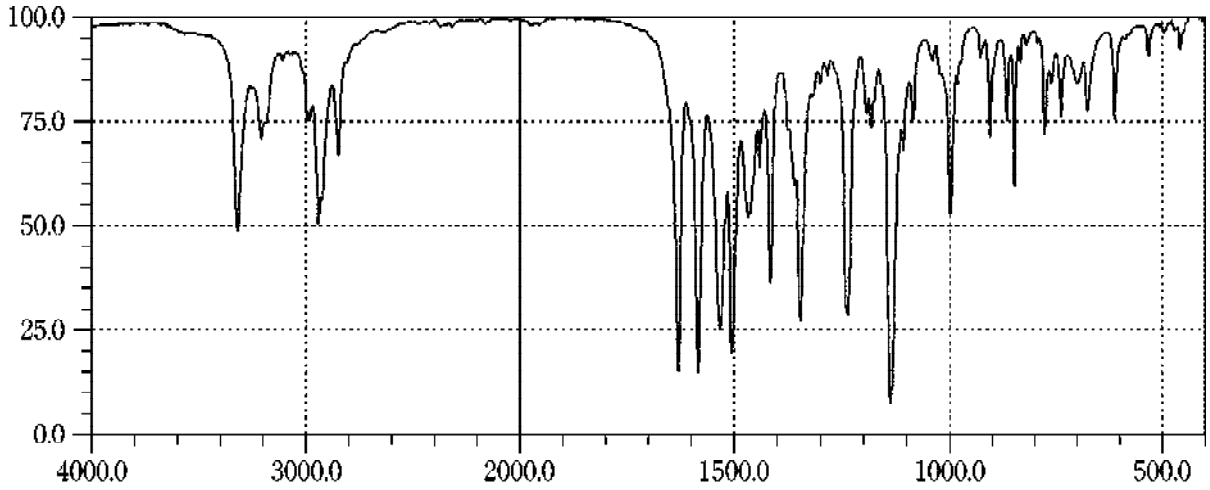
トレハロース水和物



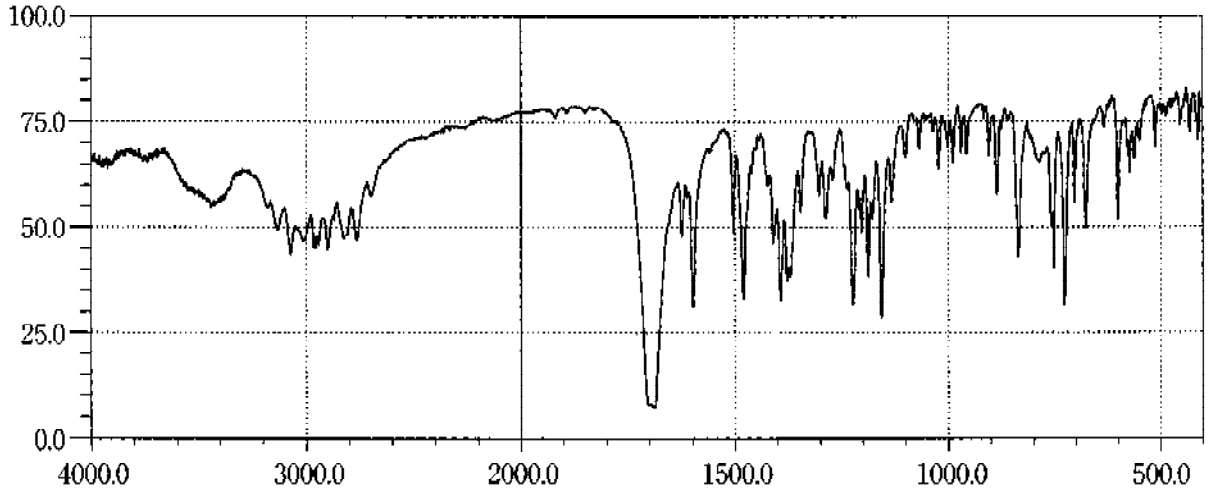
ドロキシドパ



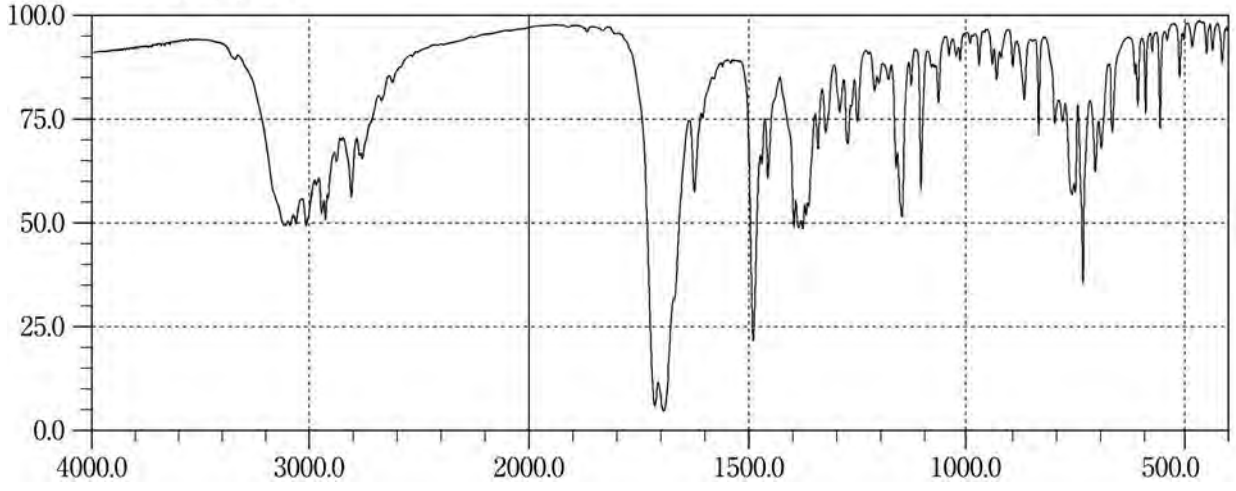
トロキシピド



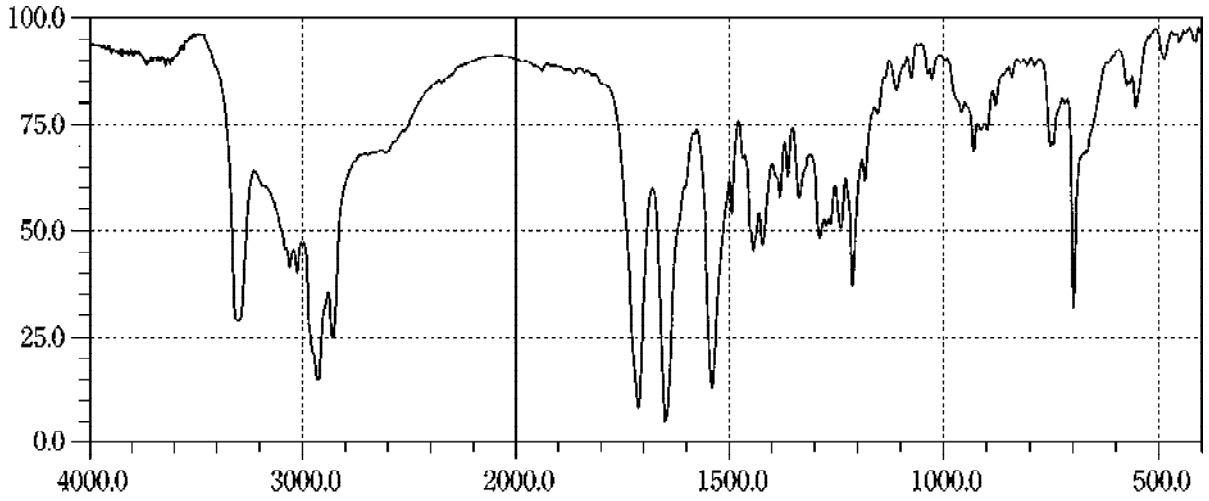
ドロペリドール



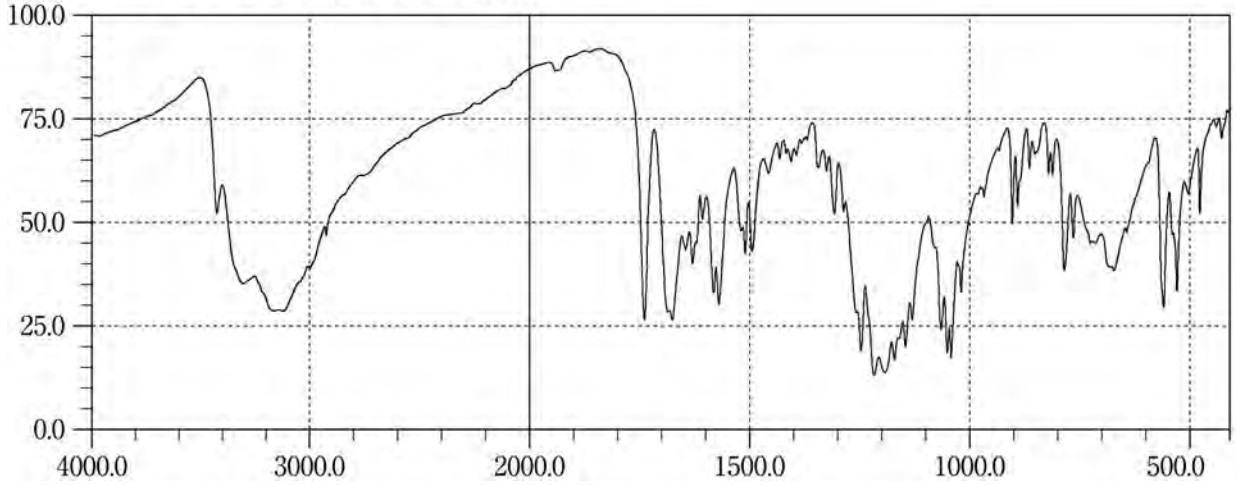
ドンペリドン



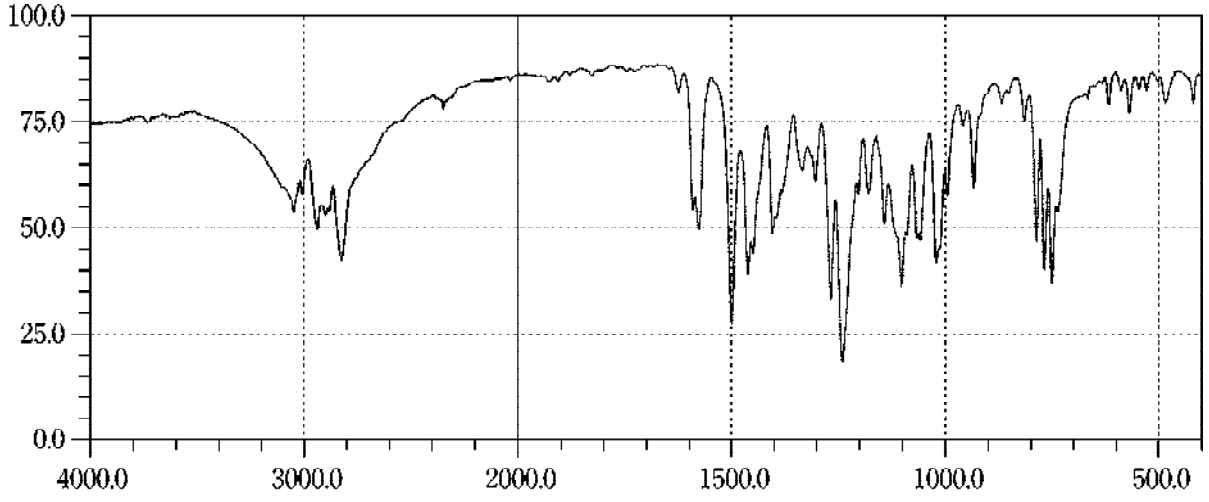
ナテグリニド



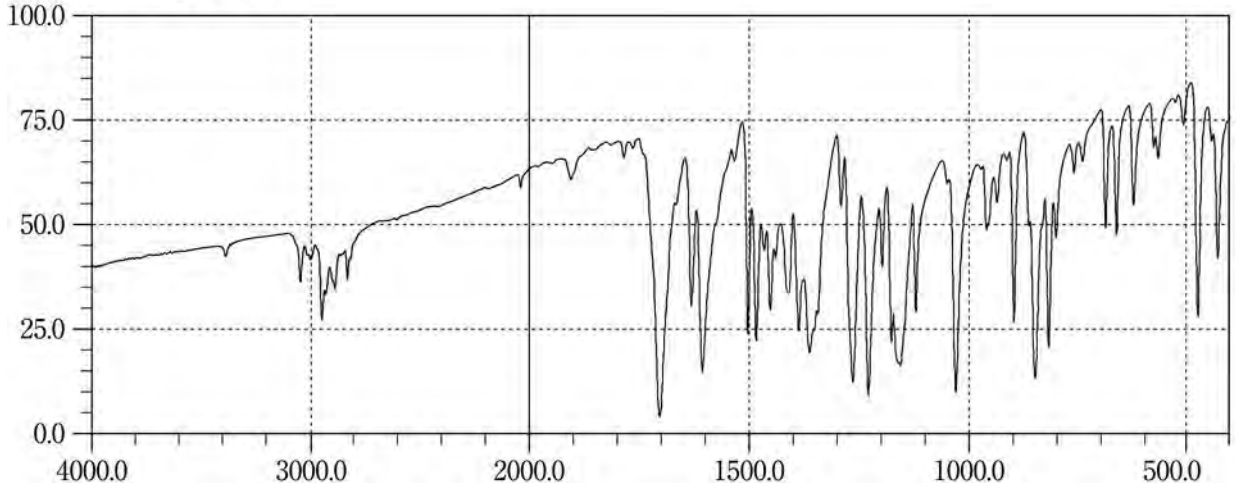
ナファモスタットメシル酸塩



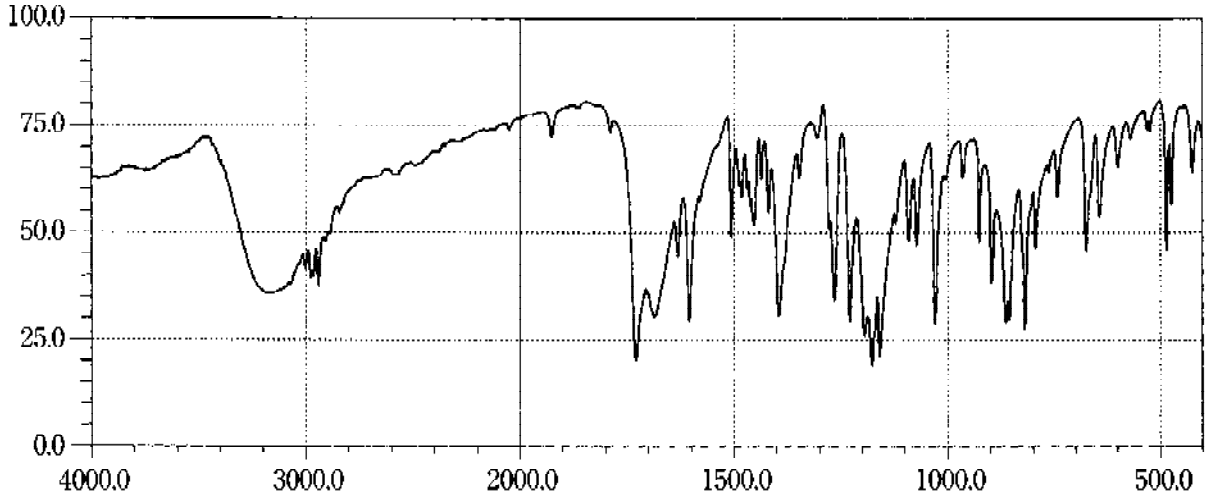
ナフトピジル



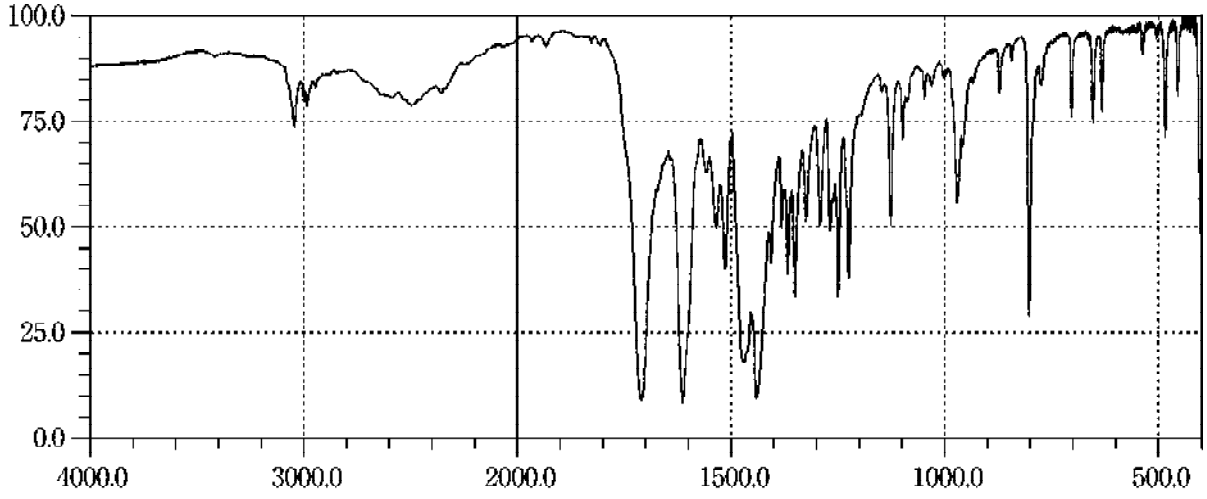
ナブメトン



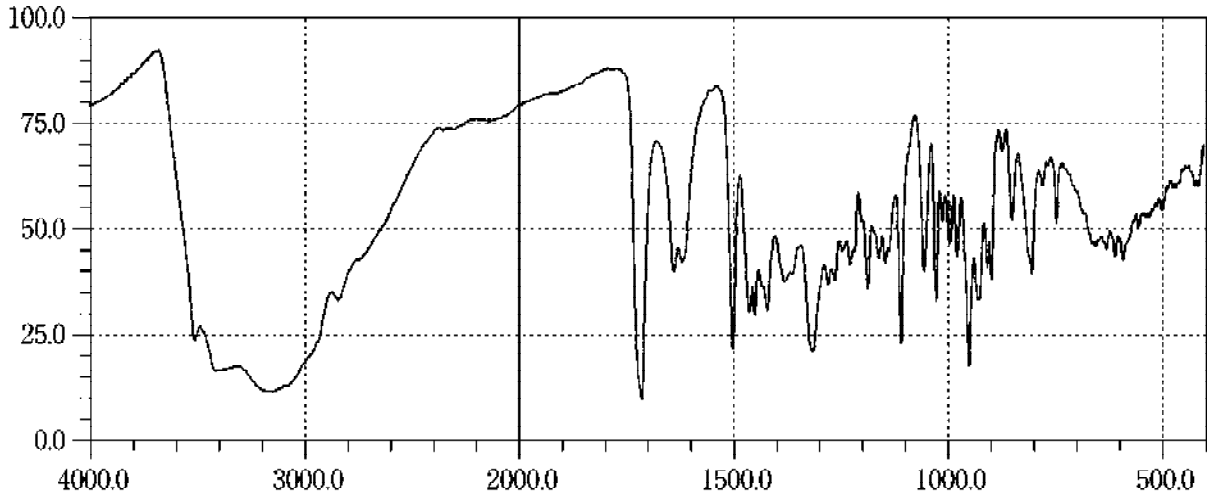
ナプロキセン



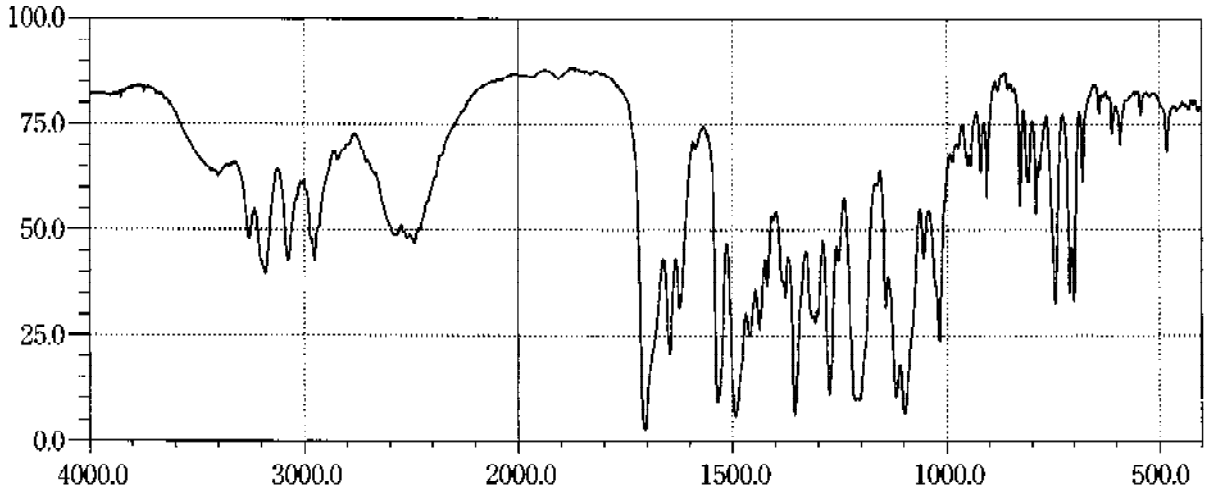
ナリジクス酸



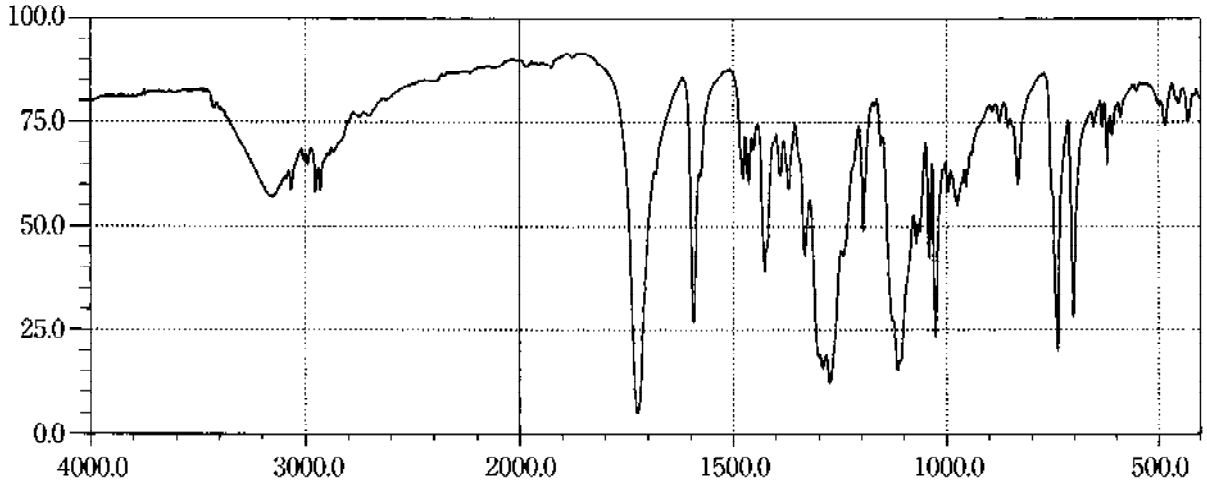
ナロキソン塩酸塩



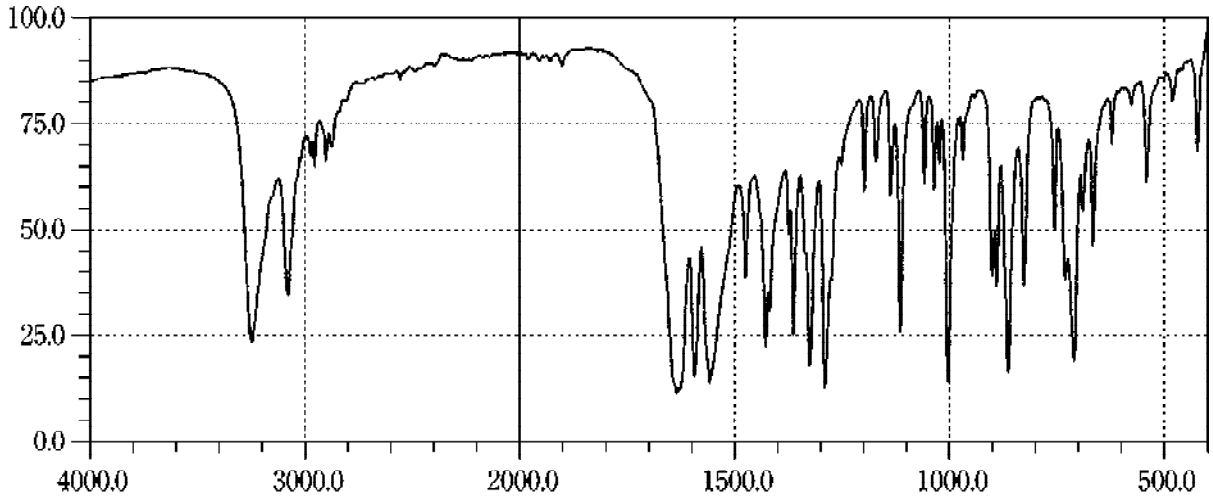
ニカルジピン塩酸塩



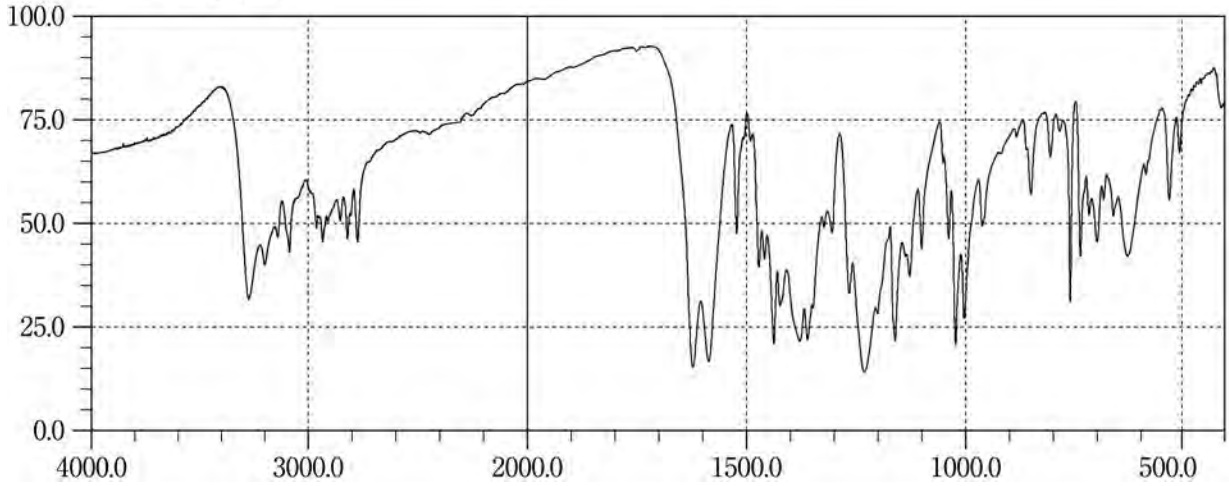
ニコモール



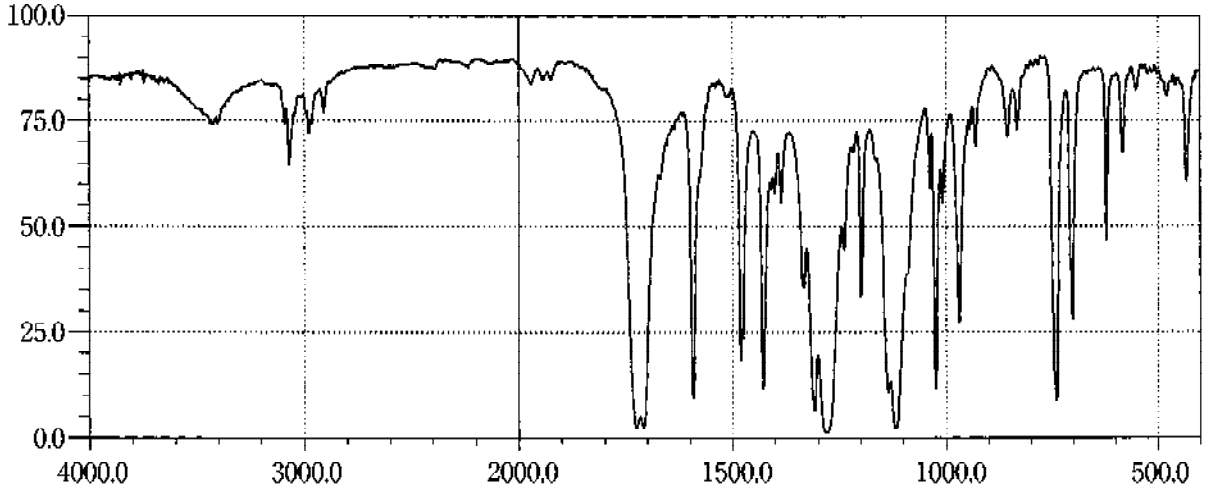
ニコランジル



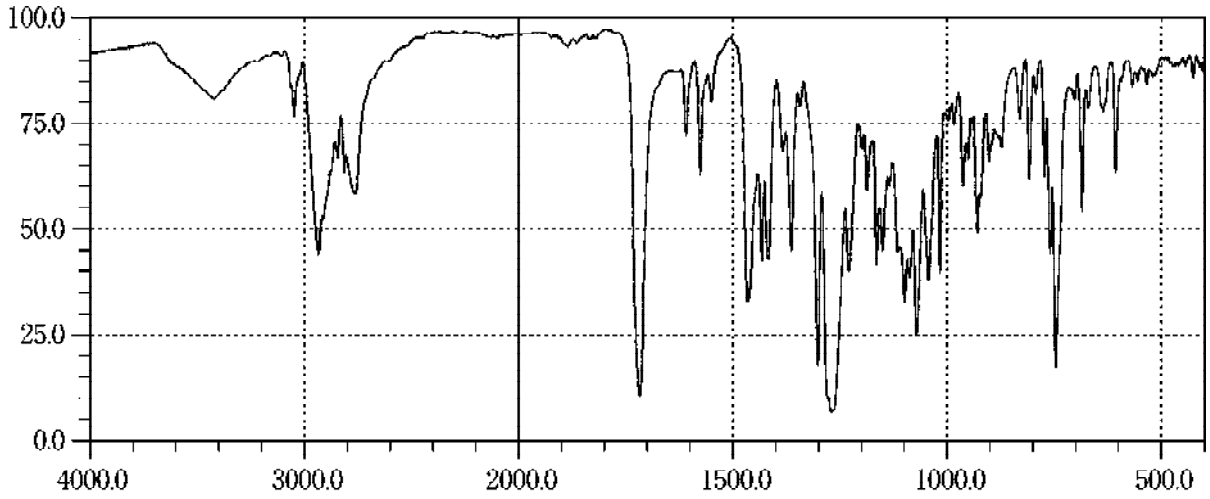
ニザチジン



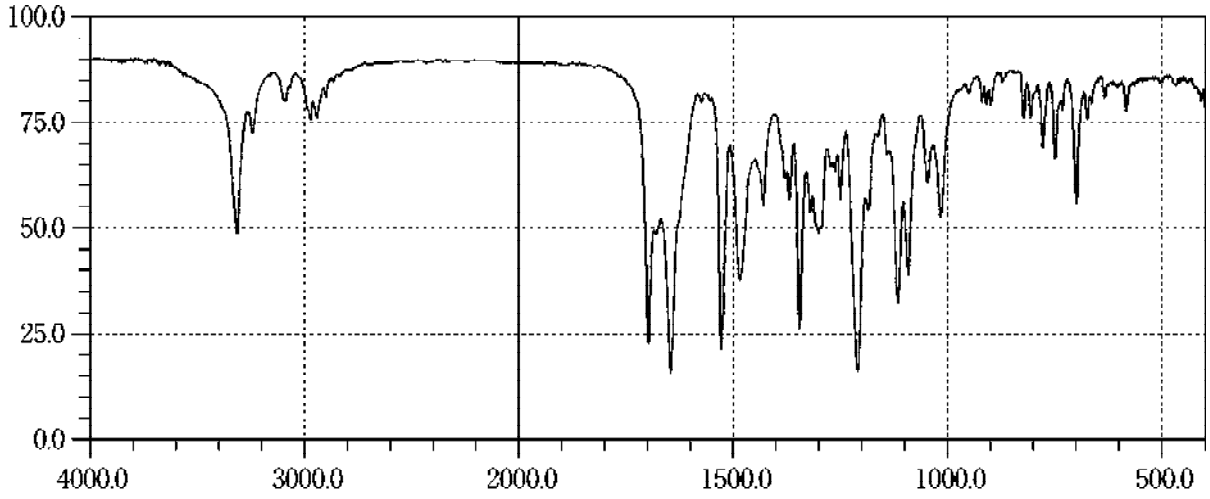
ニセリトロール



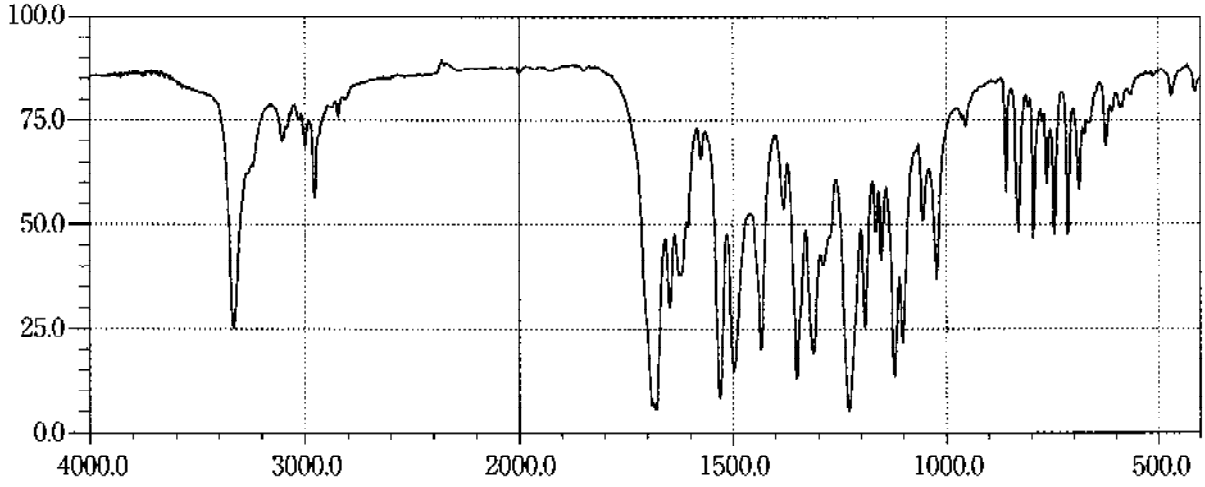
ニセルゴリン



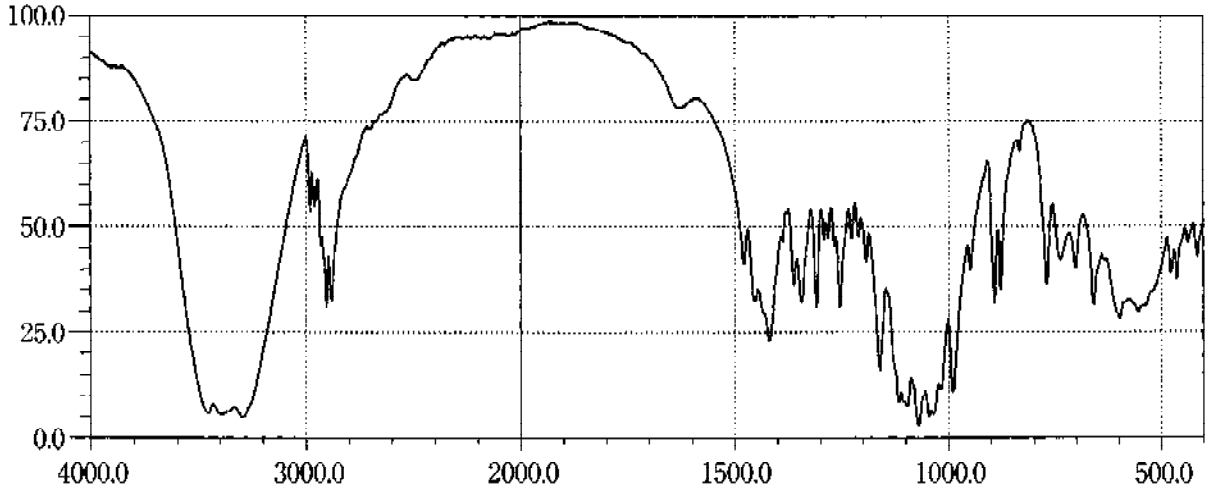
ニトレンジピン



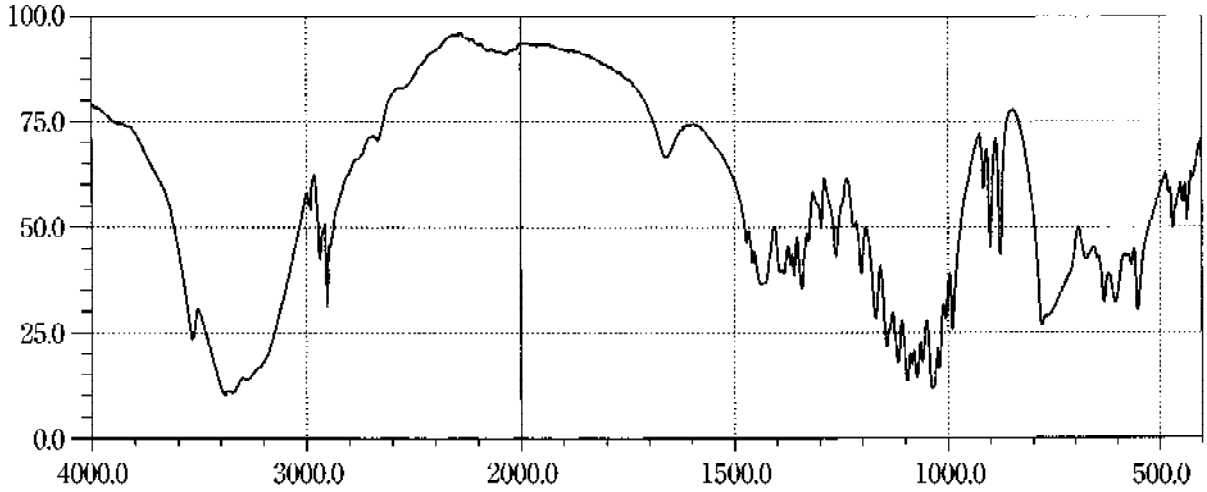
ニフェジピン



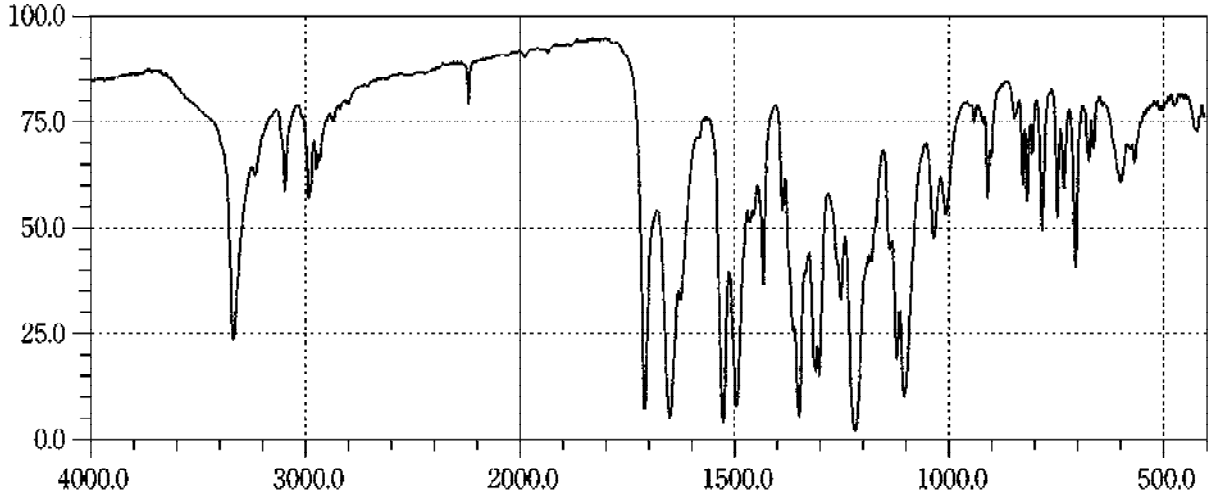
無水乳糖



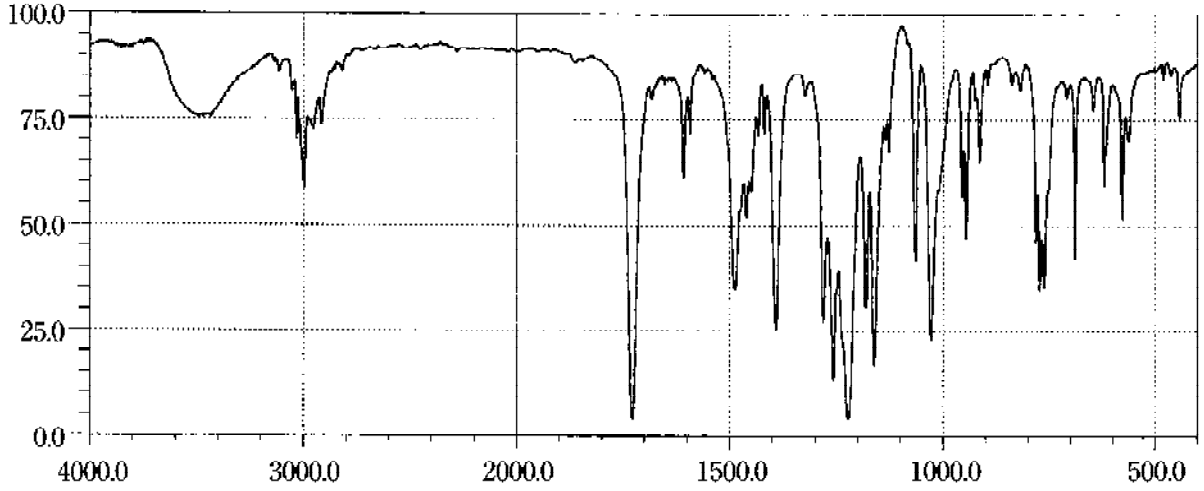
乳糖水和物



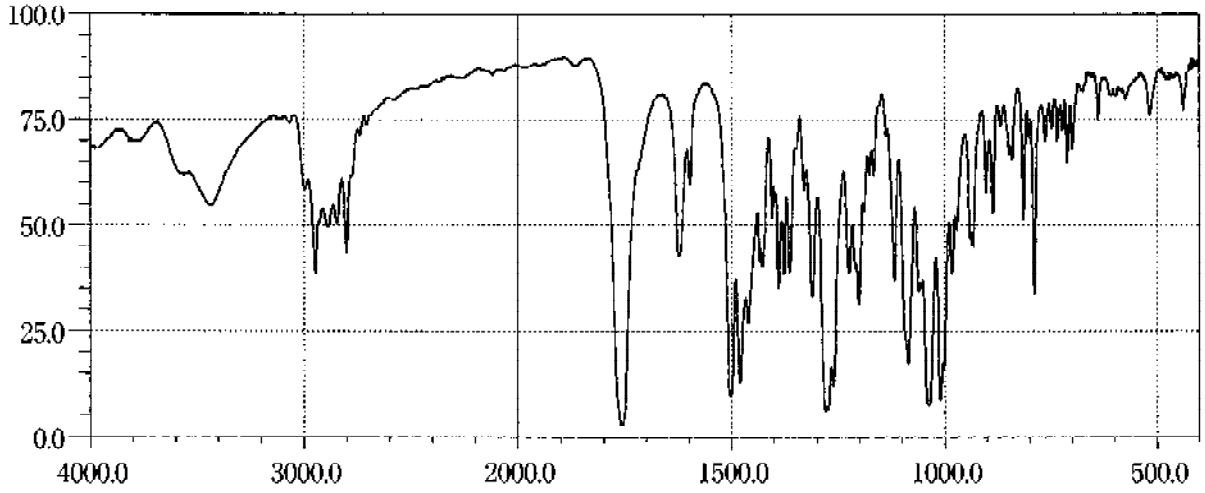
ニルバジピン



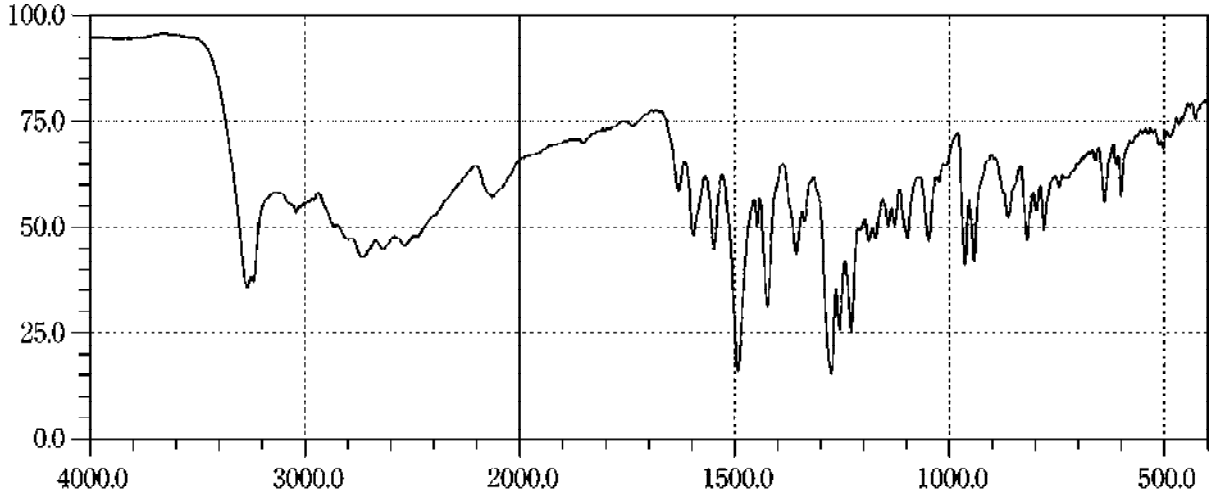
ネオスチグミンメチル硫酸塩



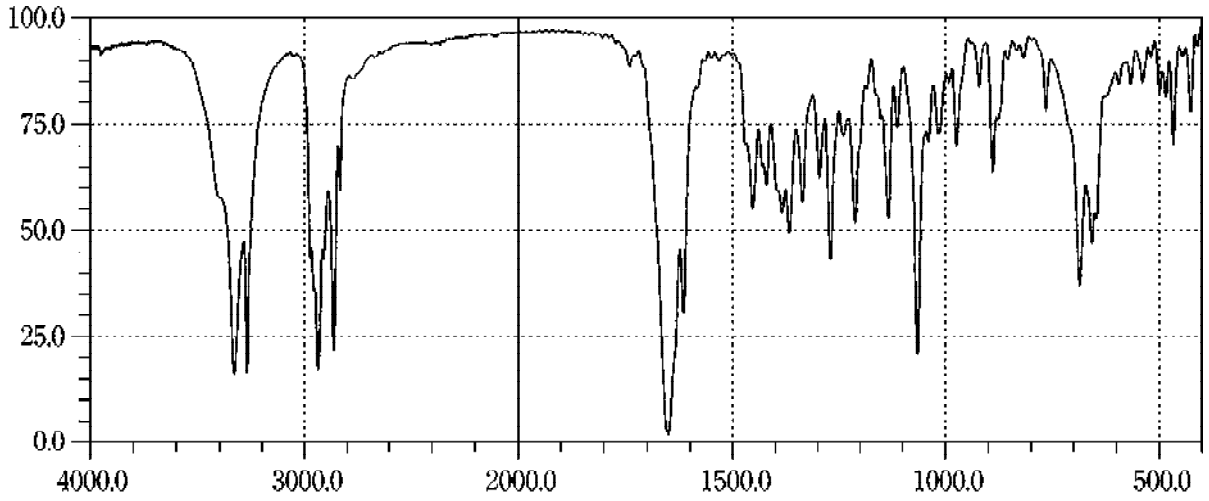
ノスカピン



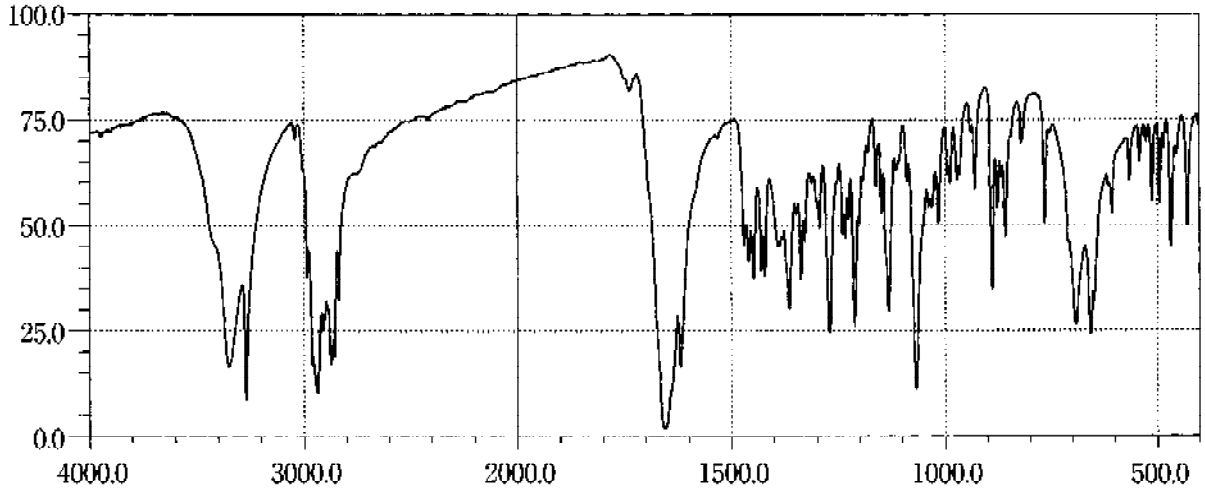
ノルアドレナリン



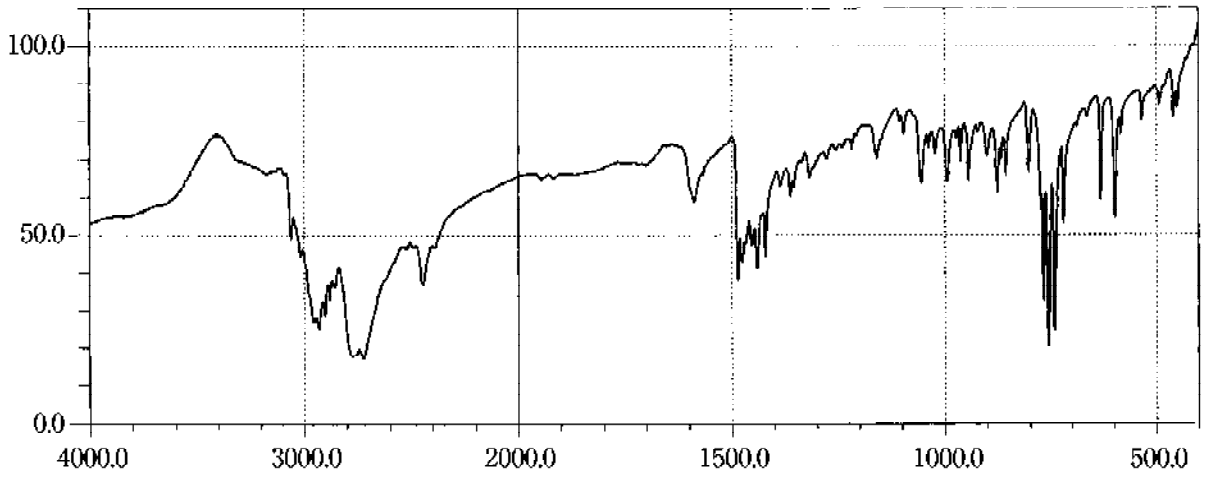
ノルエチステロン



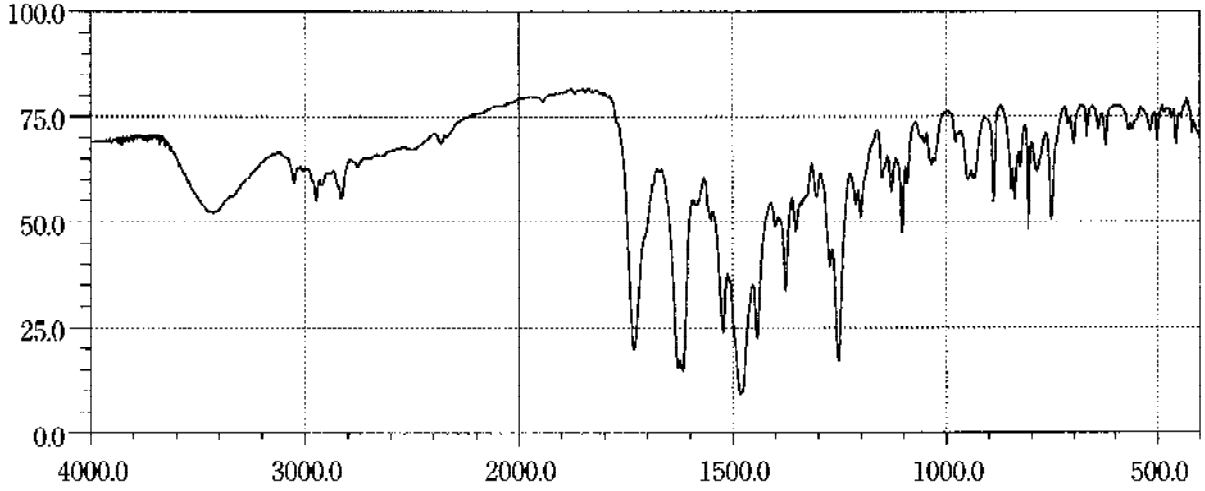
ノルゲストレル



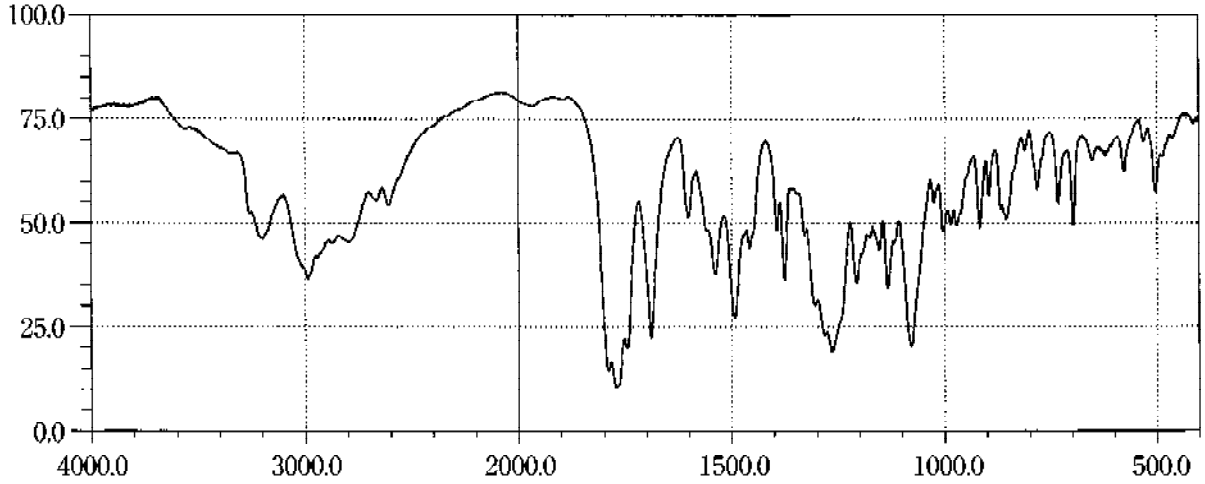
ノルトリプチリン塩酸塩



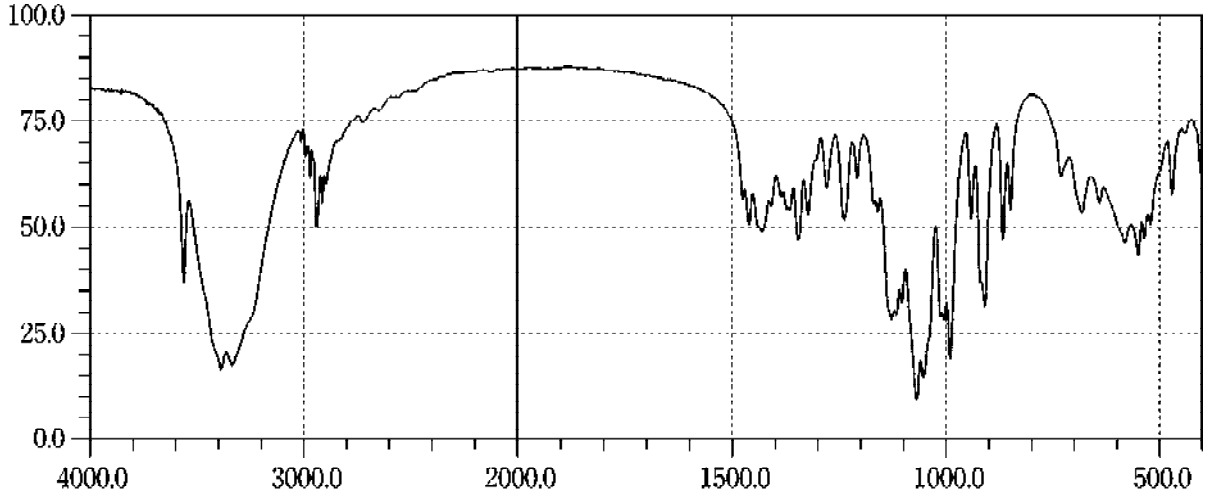
ノルフロキサシン



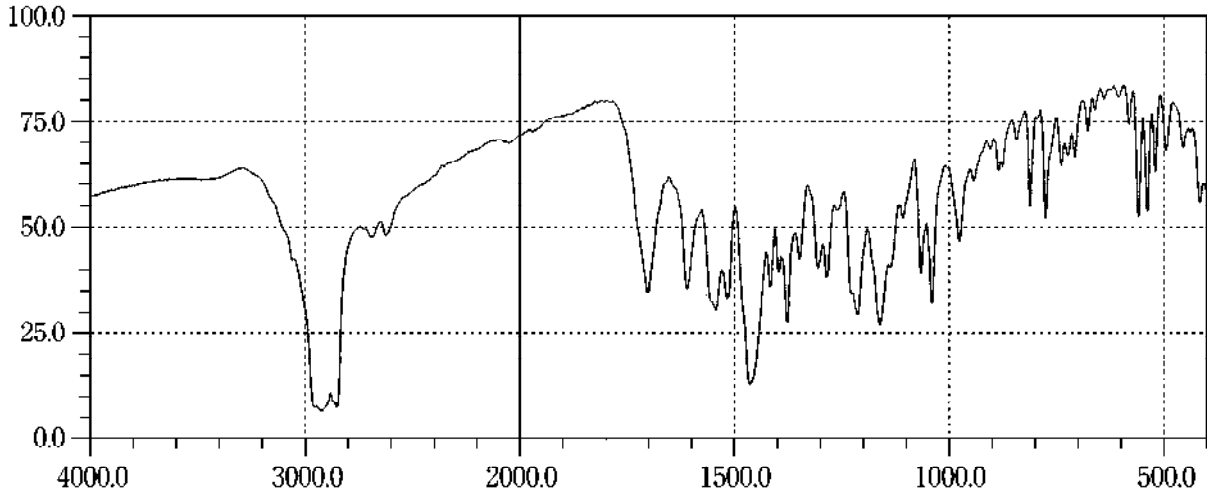
バカンピシリン塩酸塩



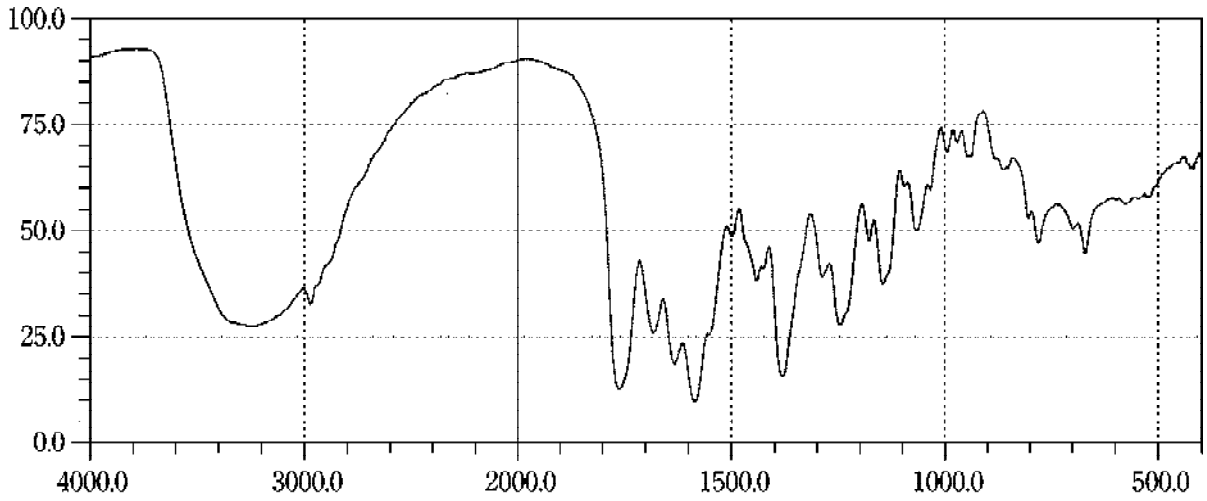
精製白糖



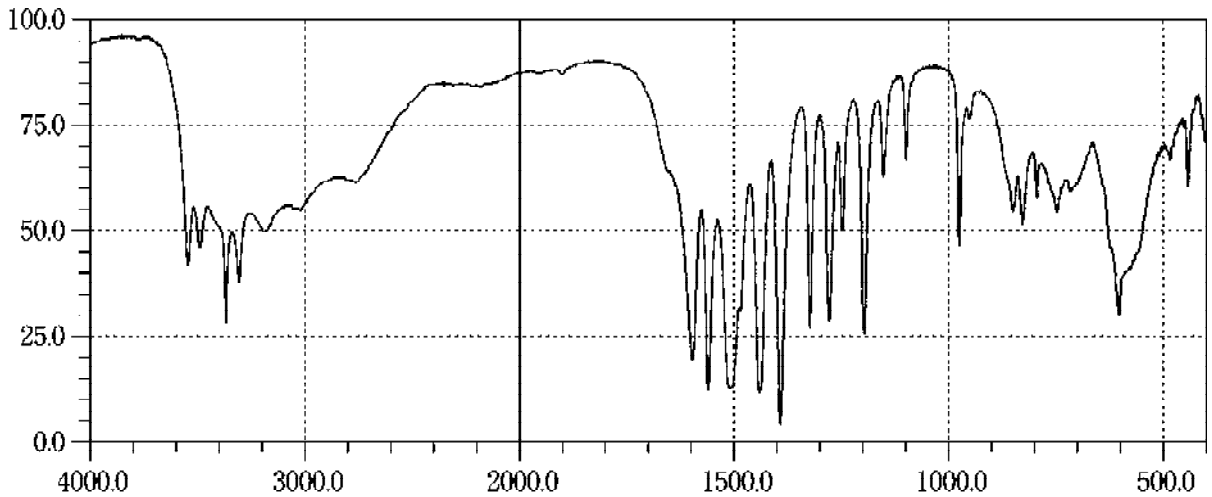
パズフロキサシンメシル酸塩



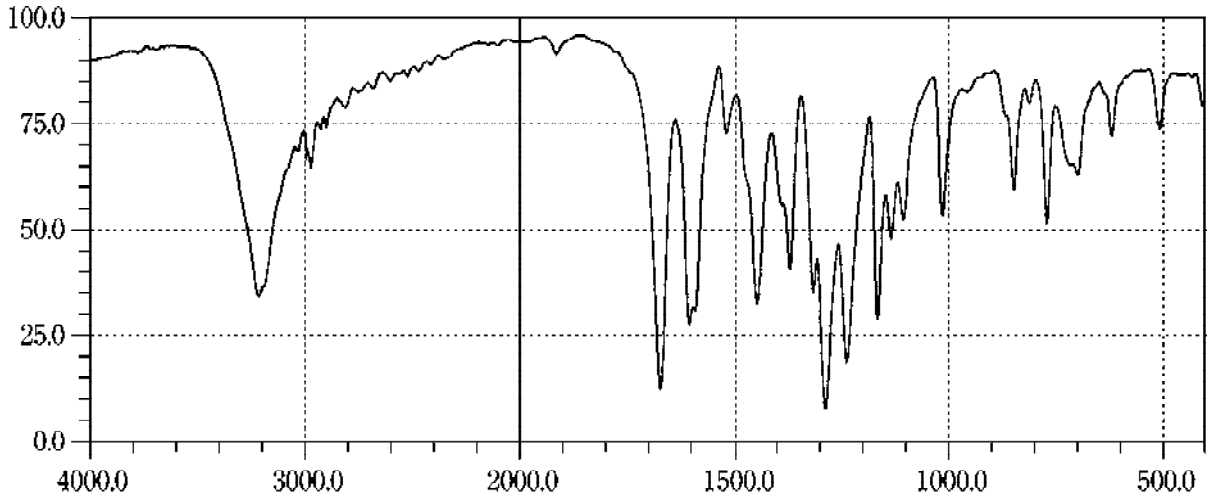
パニペネム



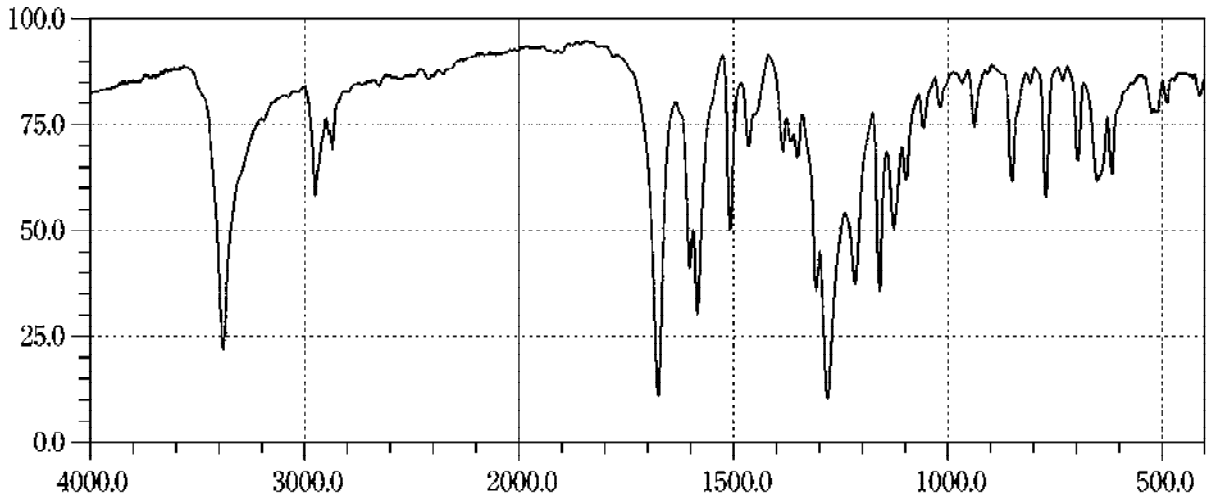
パラアミノサリチル酸カルシウム水和物



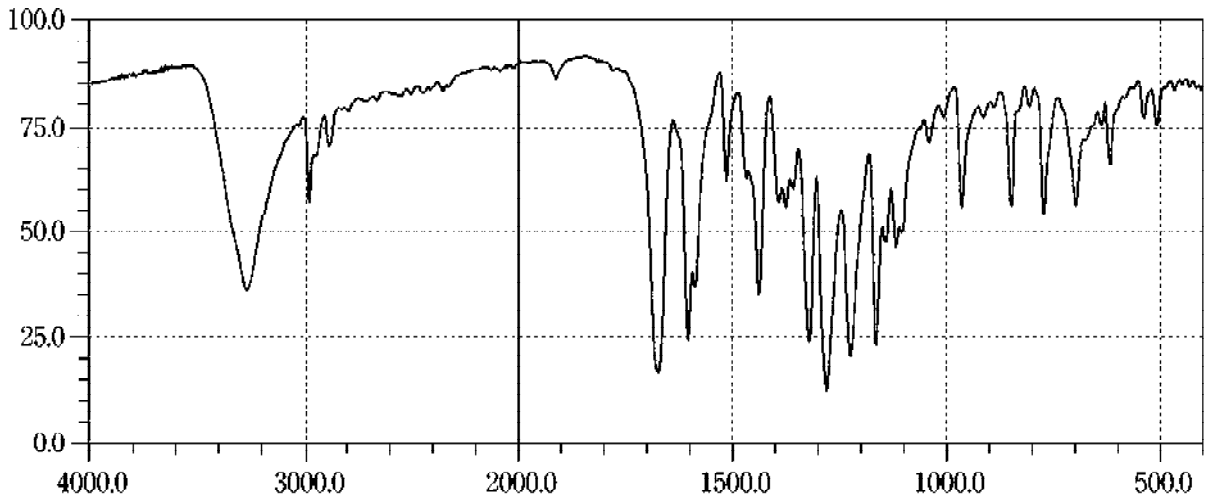
パラオキシ安息香酸エチル



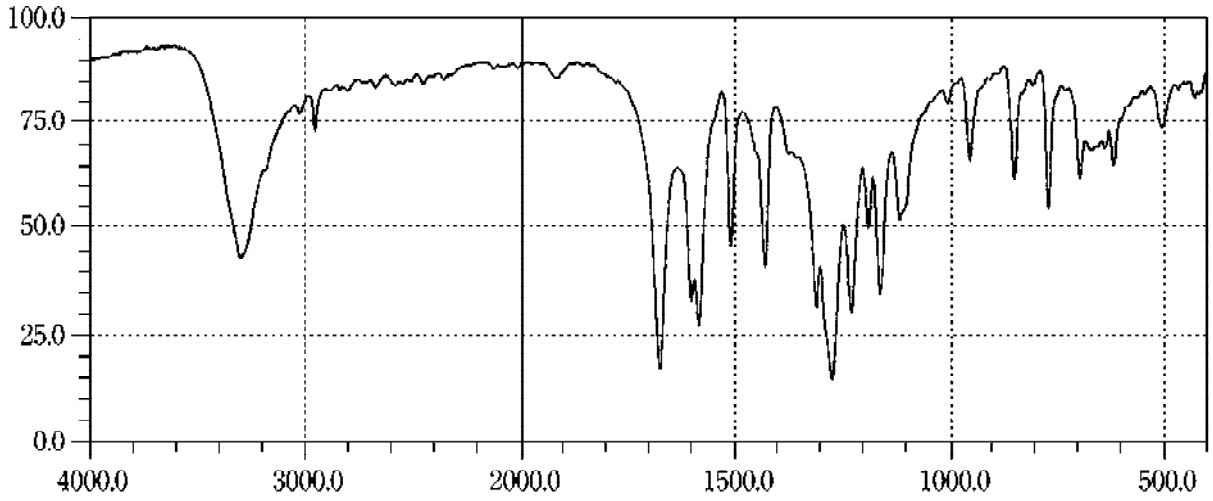
パラオキシ安息香酸ブチル



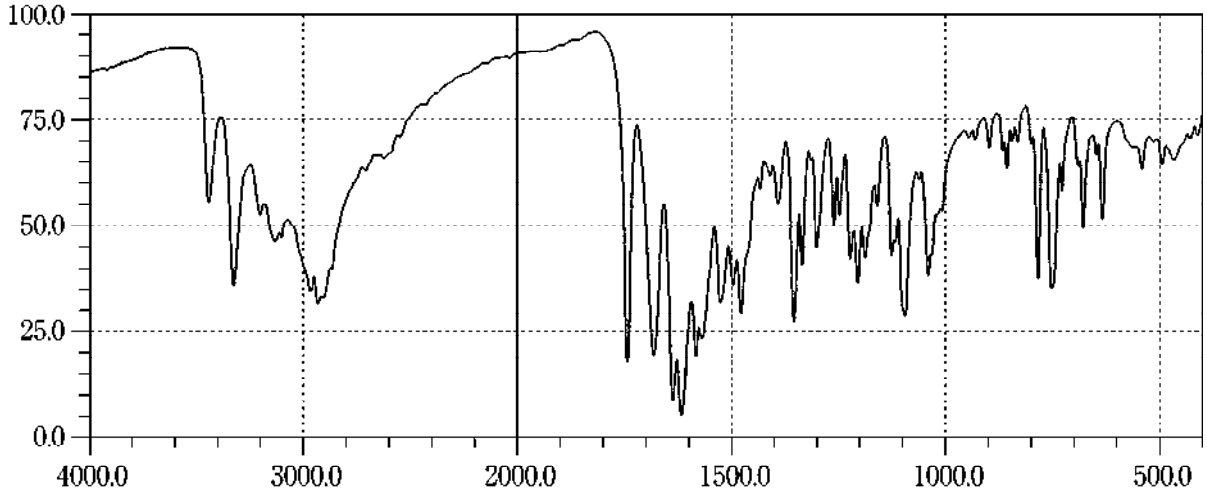
パラオキシ安息香酸プロピル



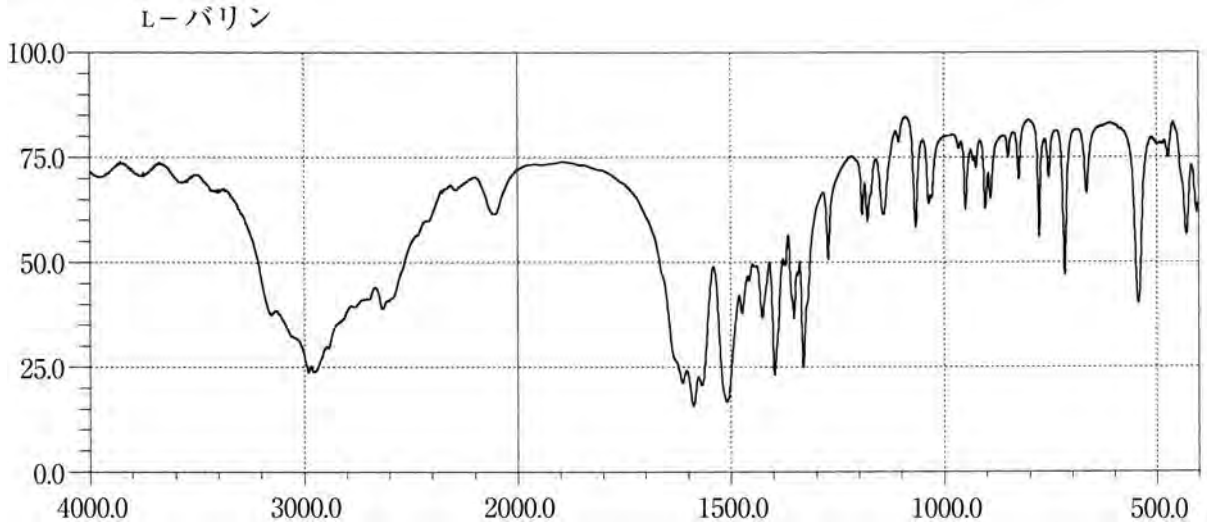
パラオキシ安息香酸メチル



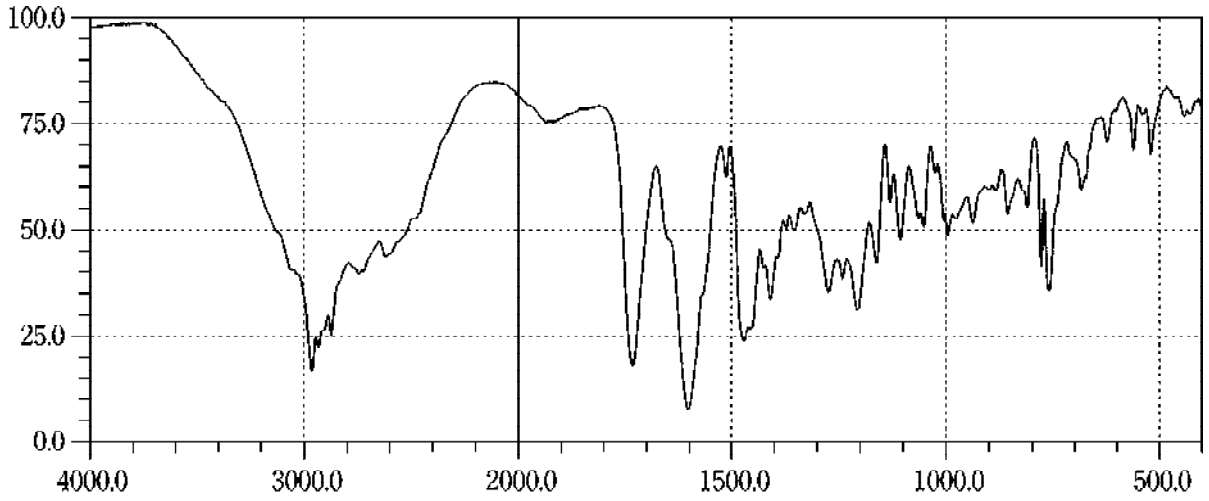
バラシクロビル塩酸塩



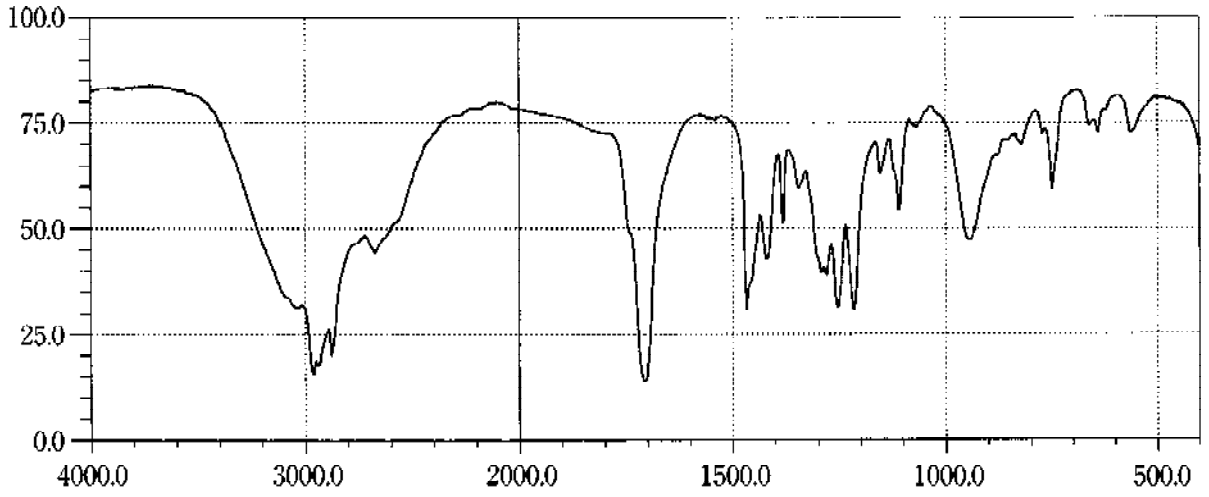
L－バリン



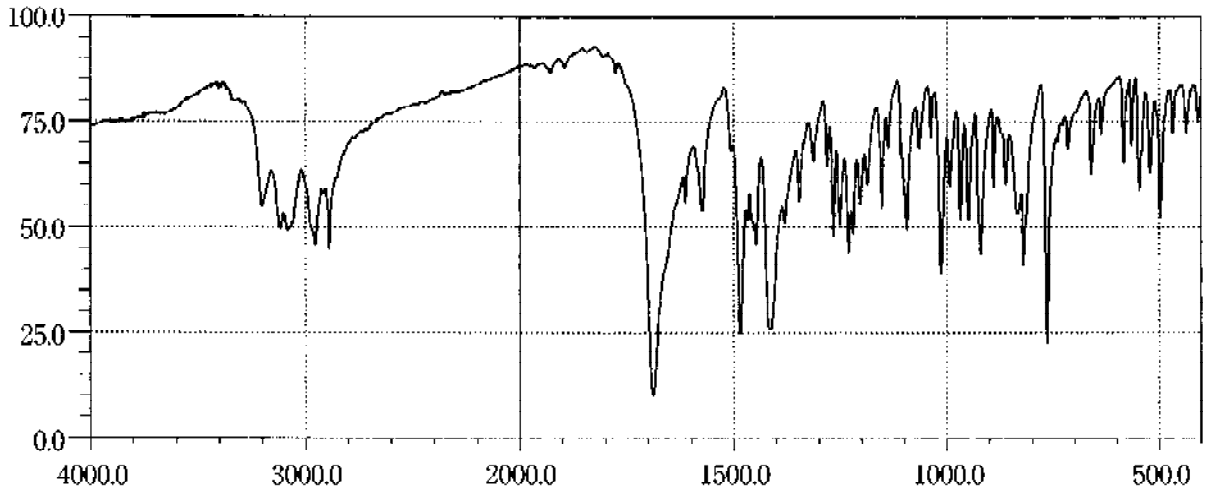
バルサルタン



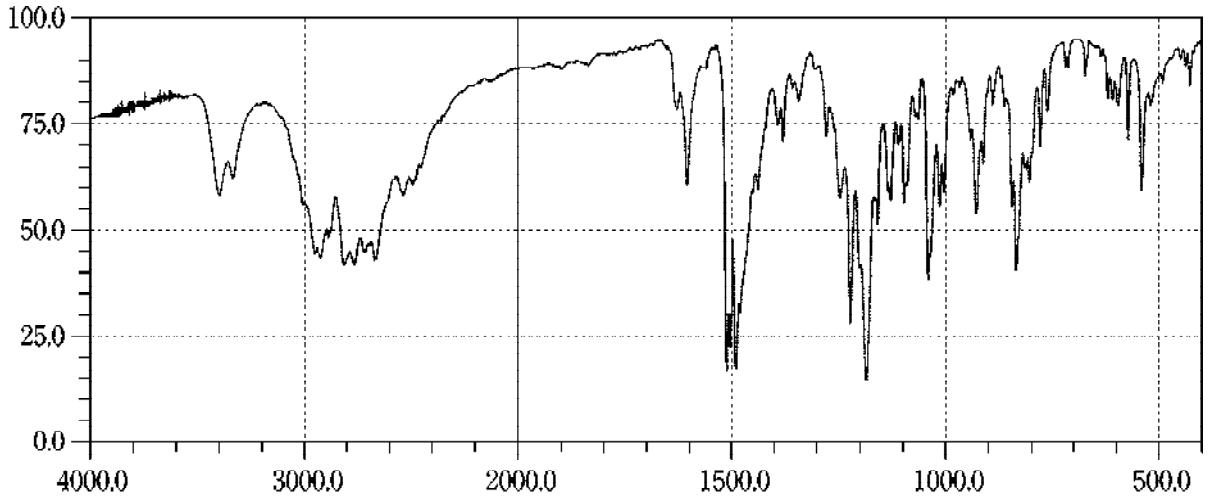
バルプロ酸ナトリウム



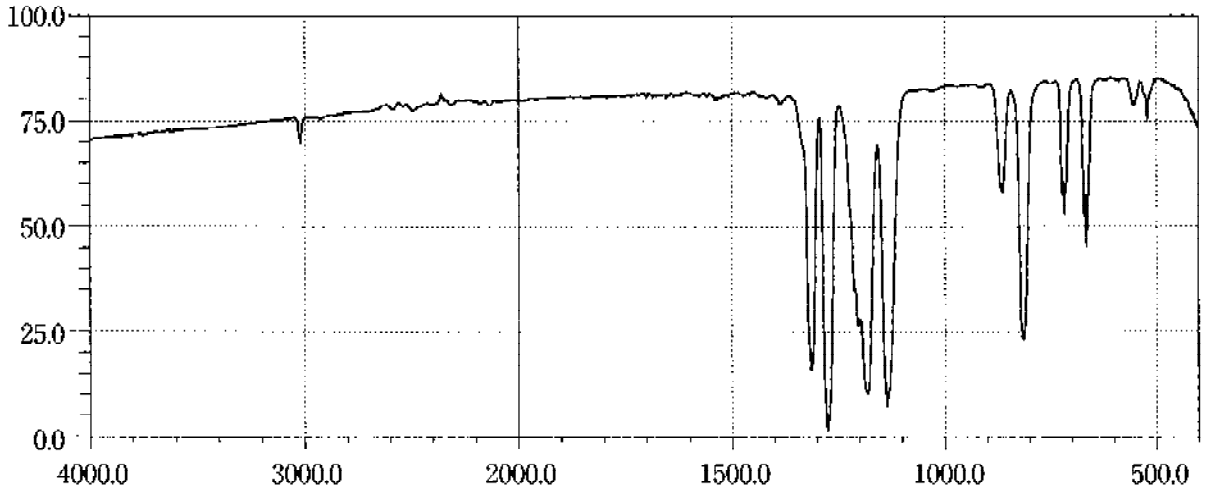
ハロキサゾラム



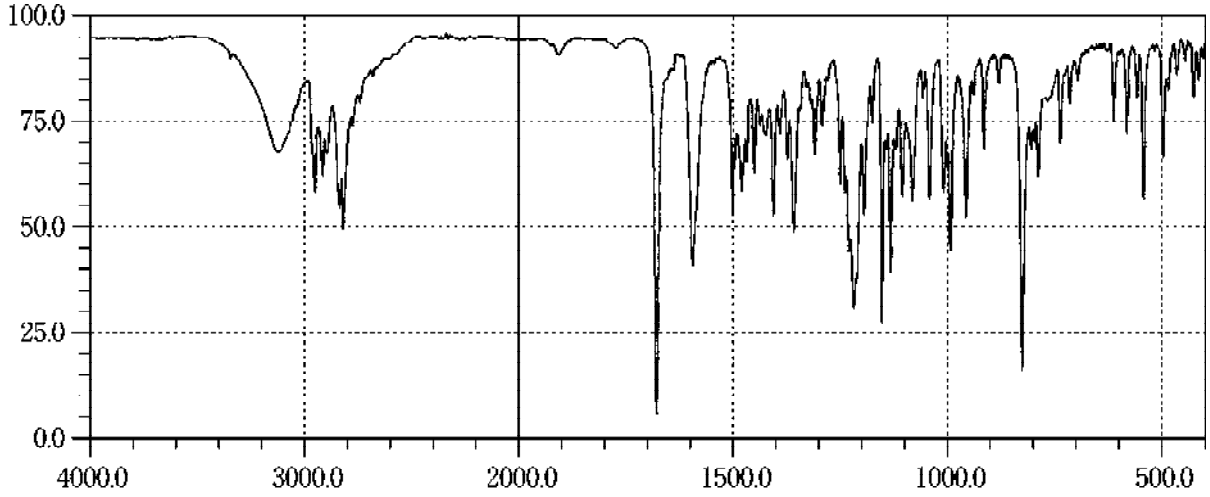
パロキセチン塩酸塩水和物



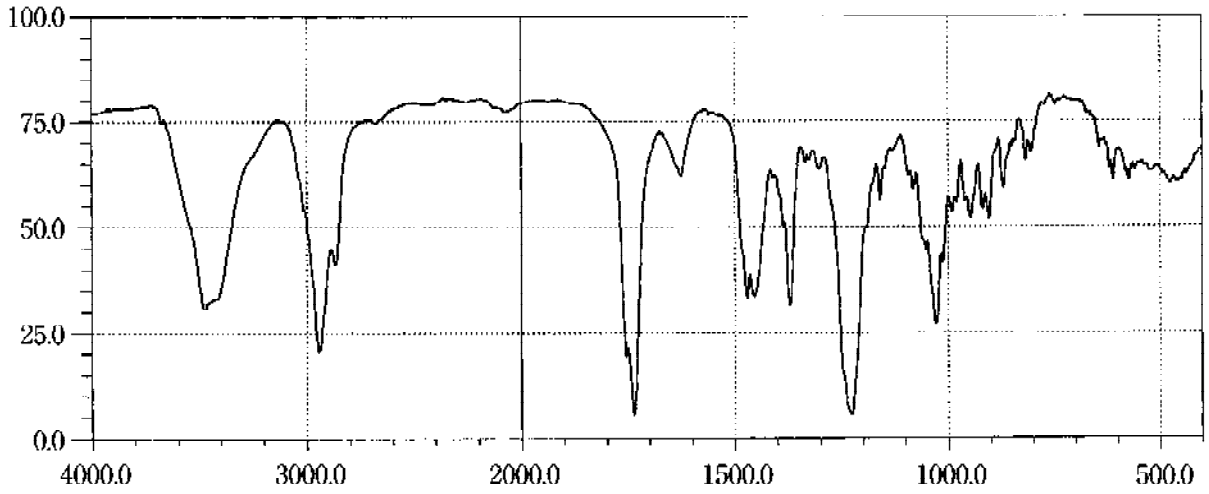
ハロタン



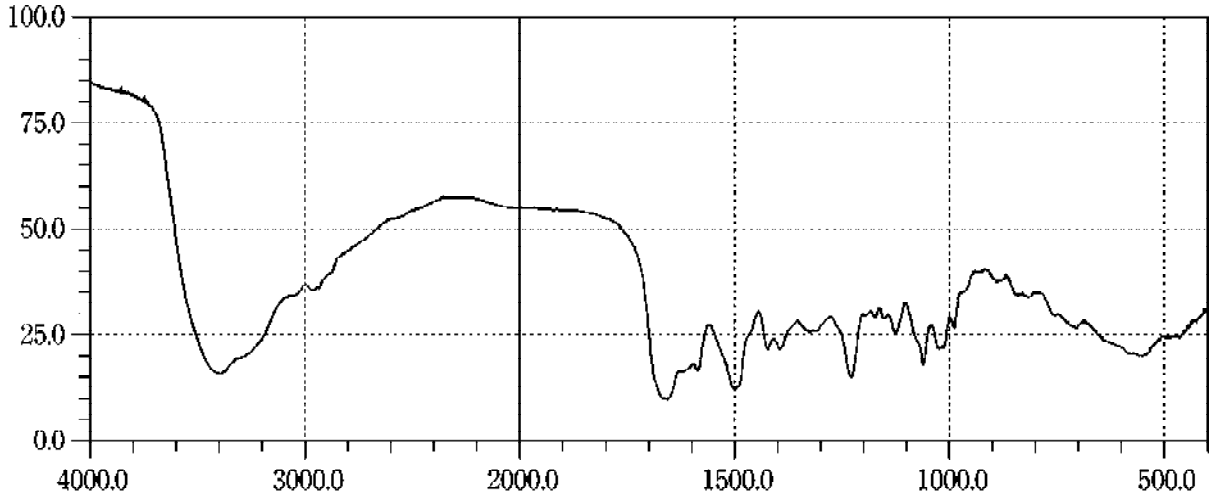
ハロペリドール



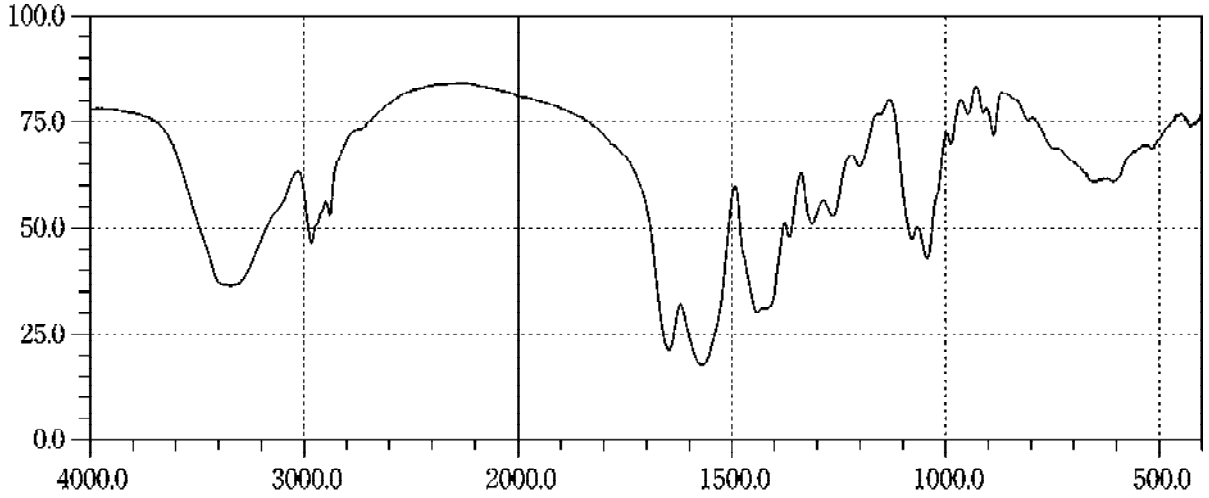
パンクロニウム臭化物



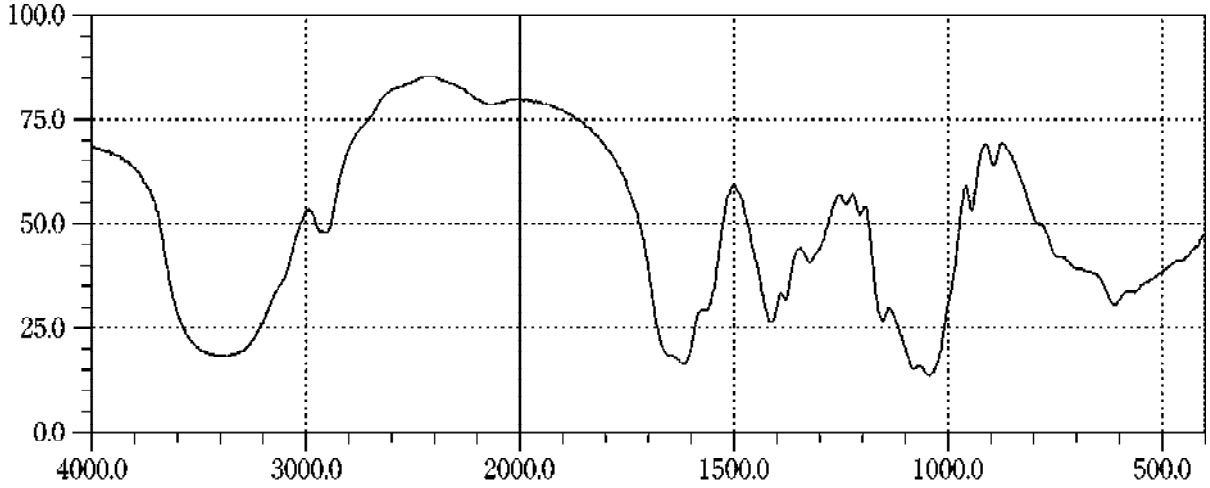
バンコマイシン塩酸塩



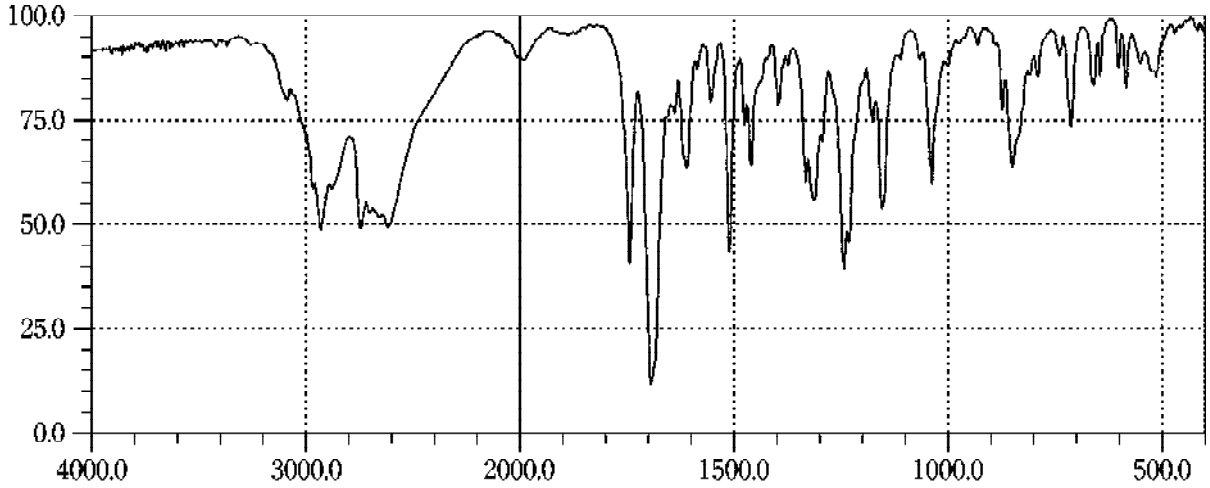
パントテン酸カルシウム



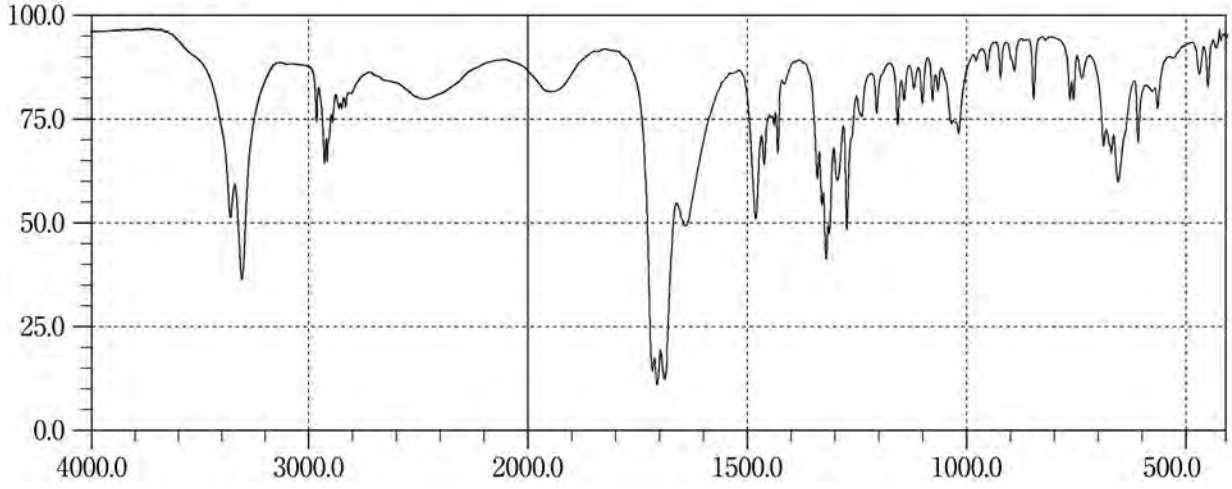
精製ヒアルロン酸ナトリウム



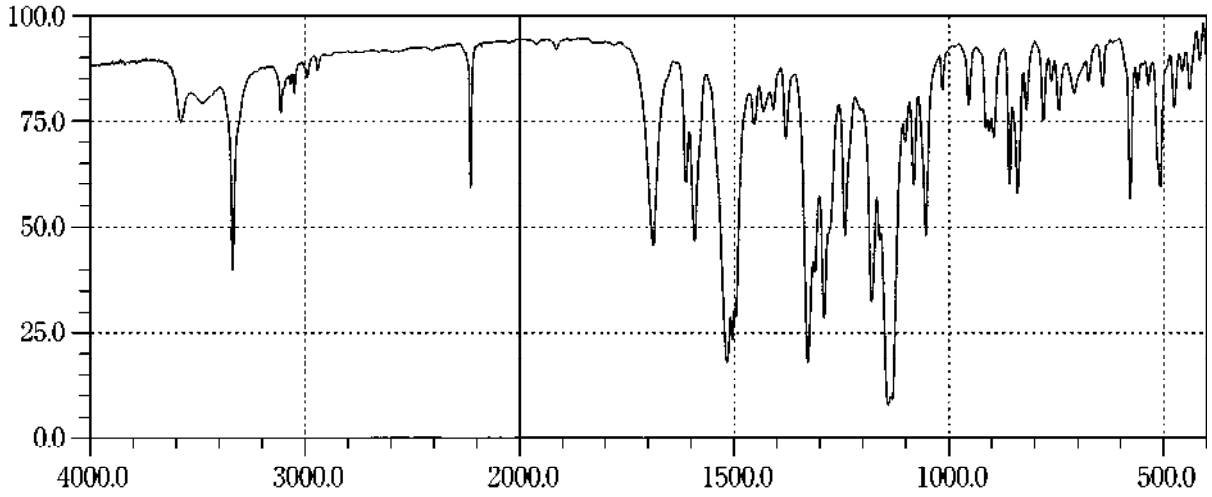
ピオグリタゾン塩酸塩



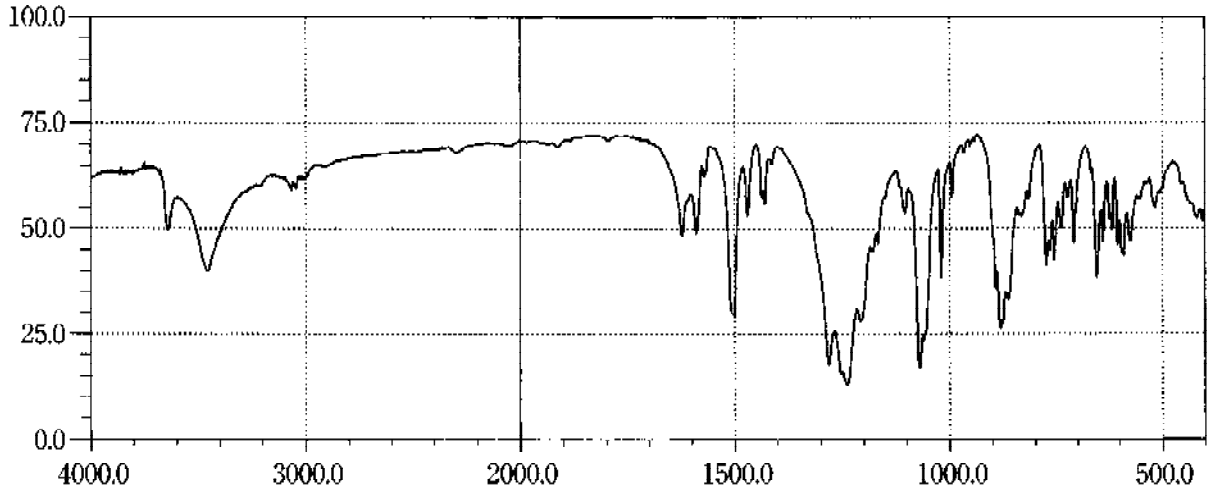
ビオチン



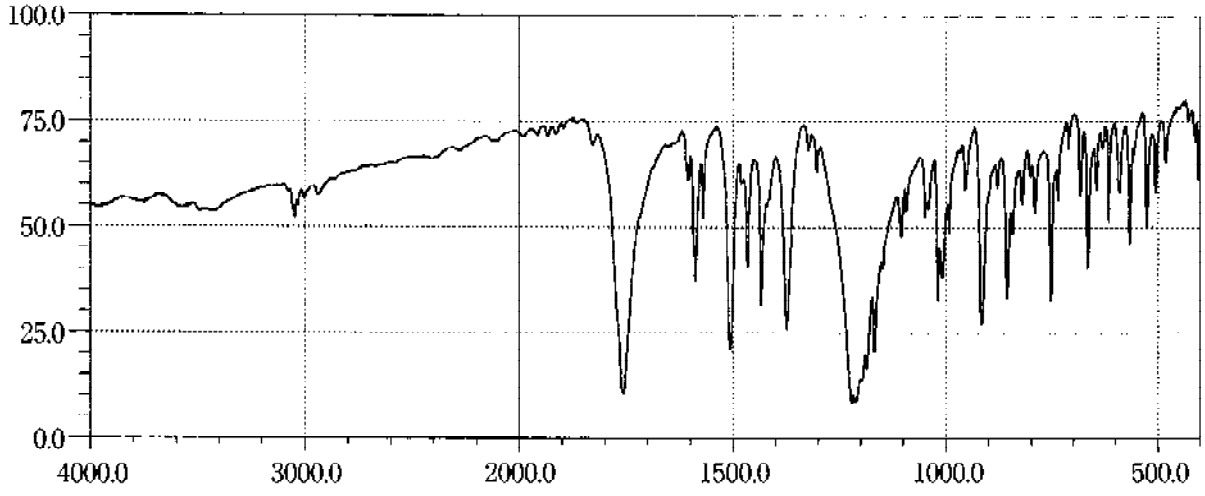
ビカルタミド



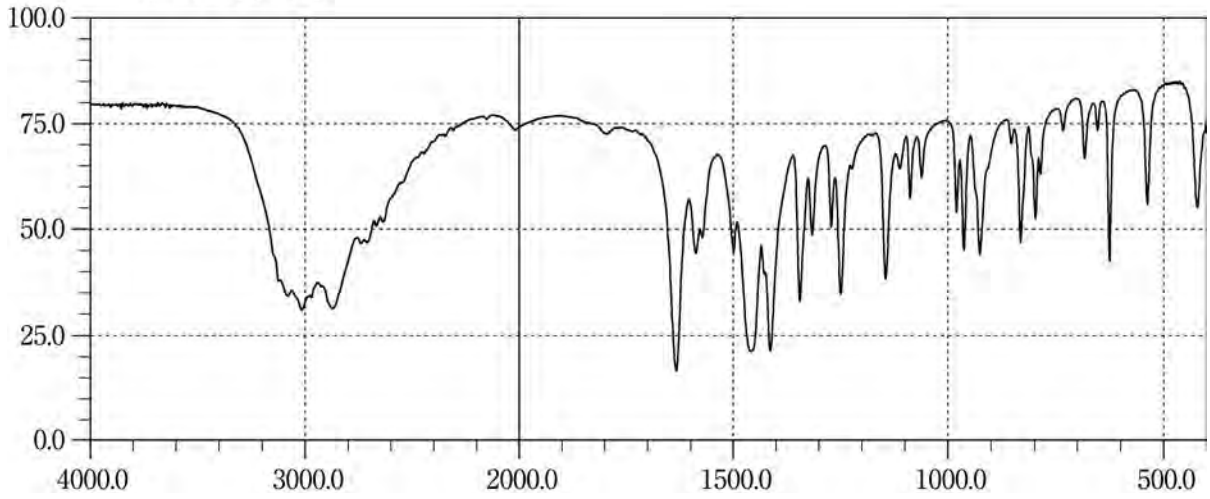
ピコスルファートナトリウム水和物



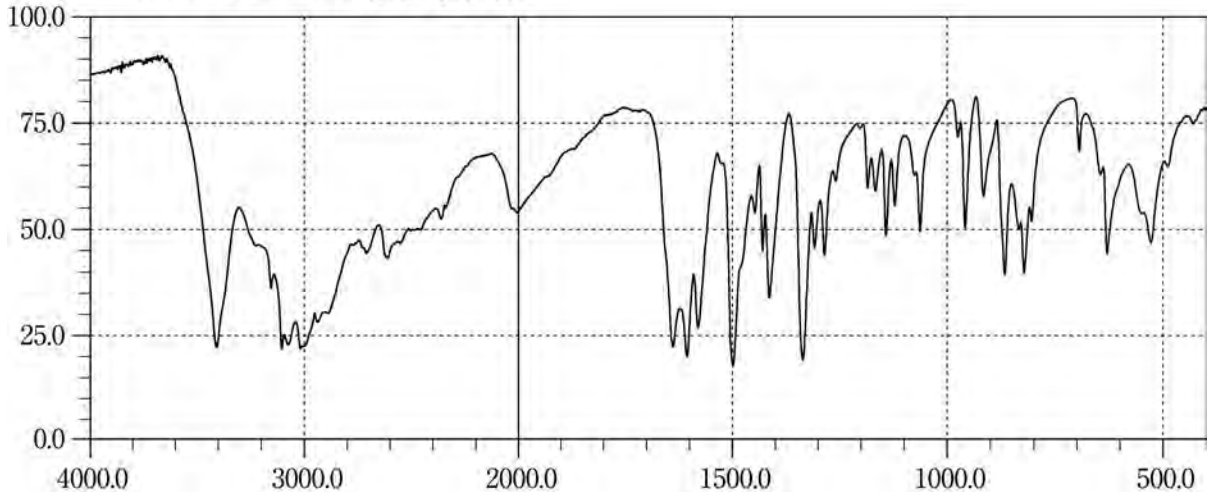
ビサコジル



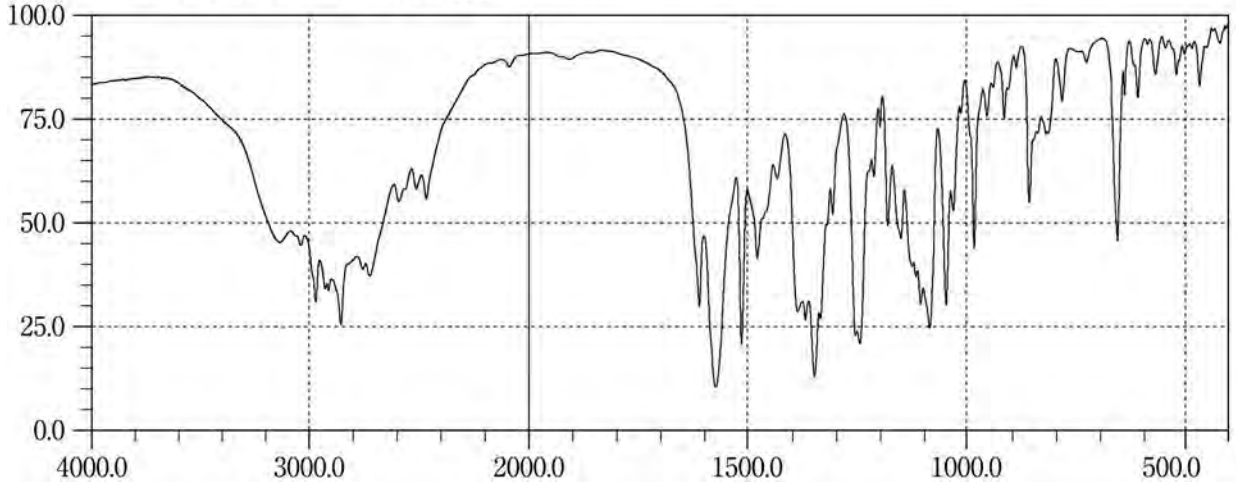
L－ヒスチジン



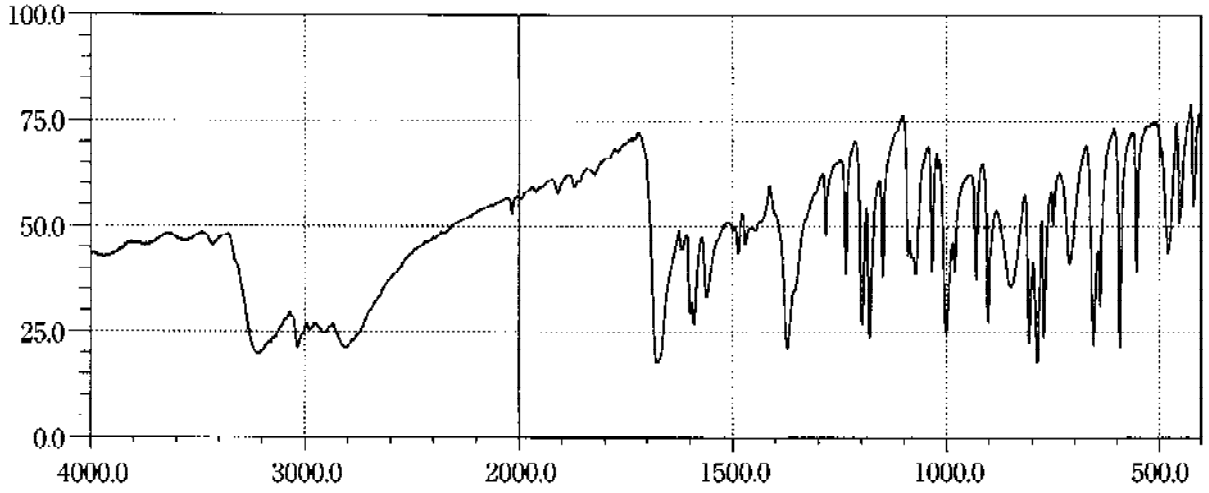
L－ヒスチジン塩酸塩水和物



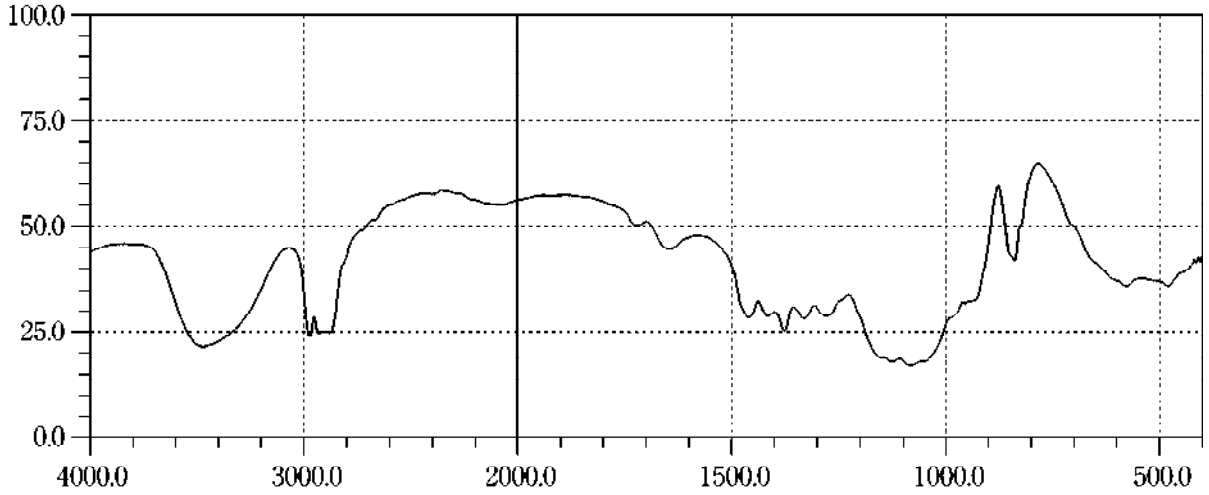
ビソプロロールフマル酸塩



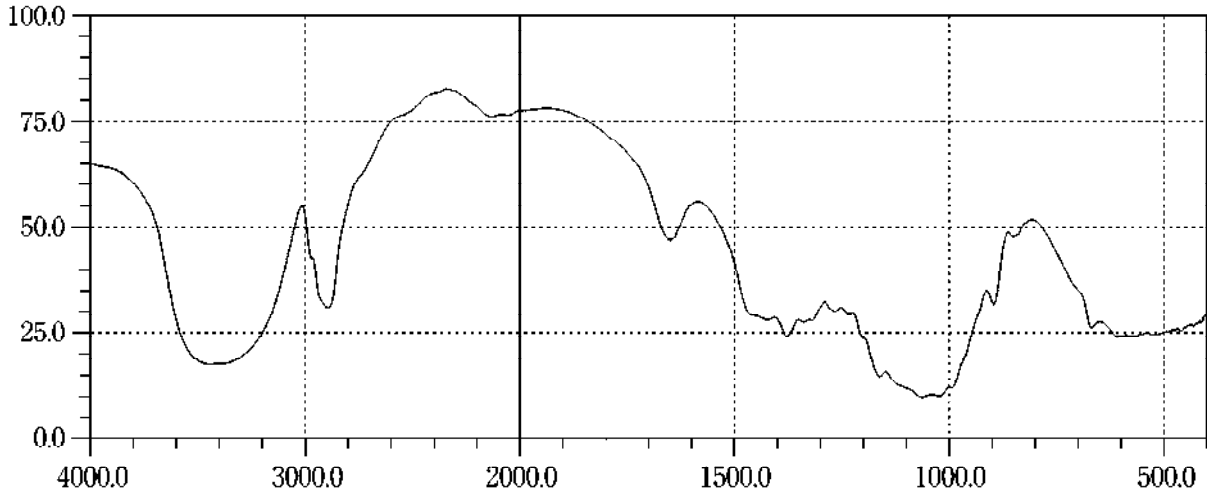
ヒドララジン塩酸塩



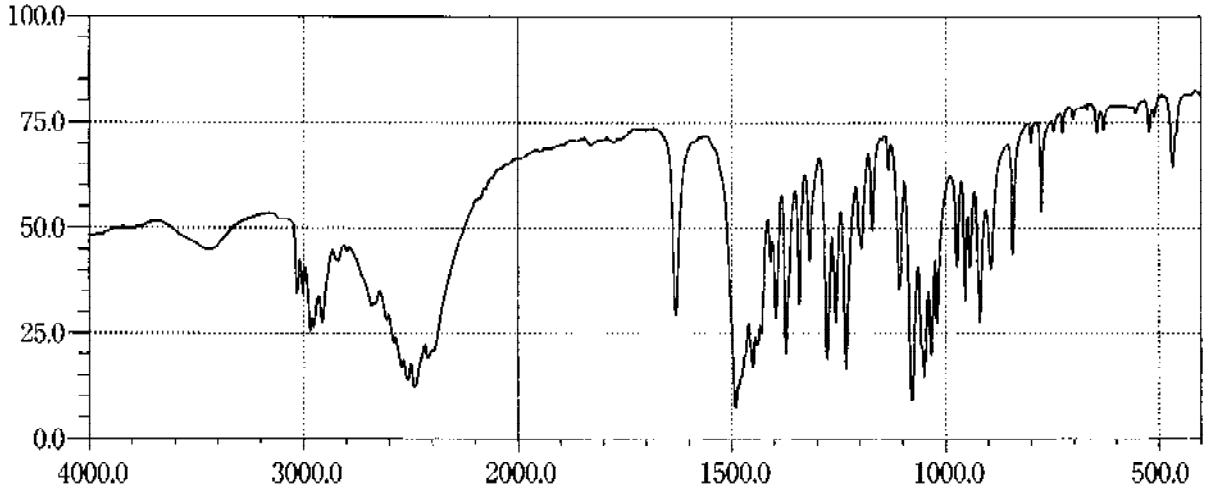
ヒドロキシプロピルセルロース



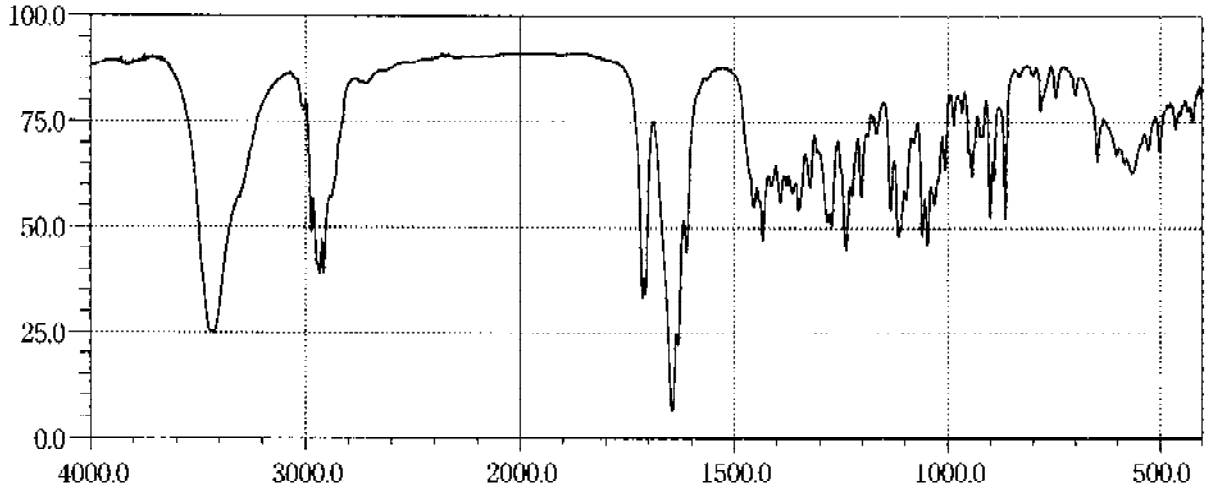
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース



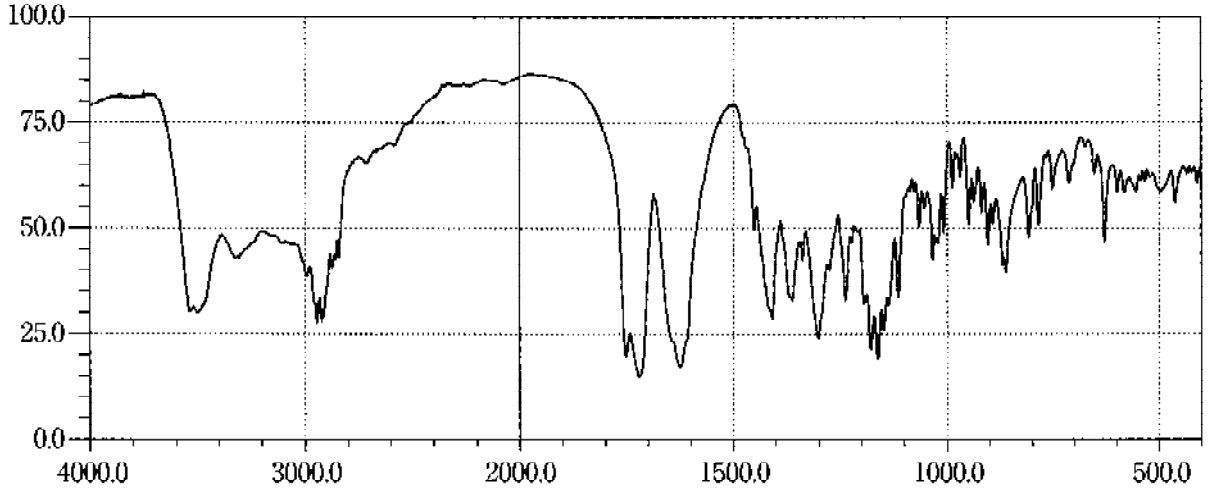
ヒドロコタルニン塩酸塩水和物



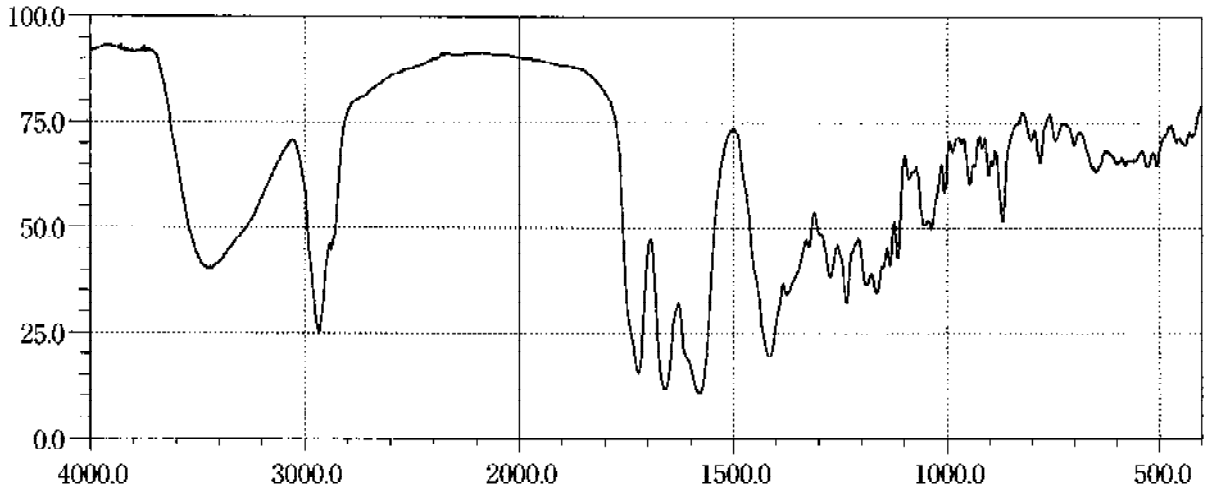
ヒドロコルチゾン



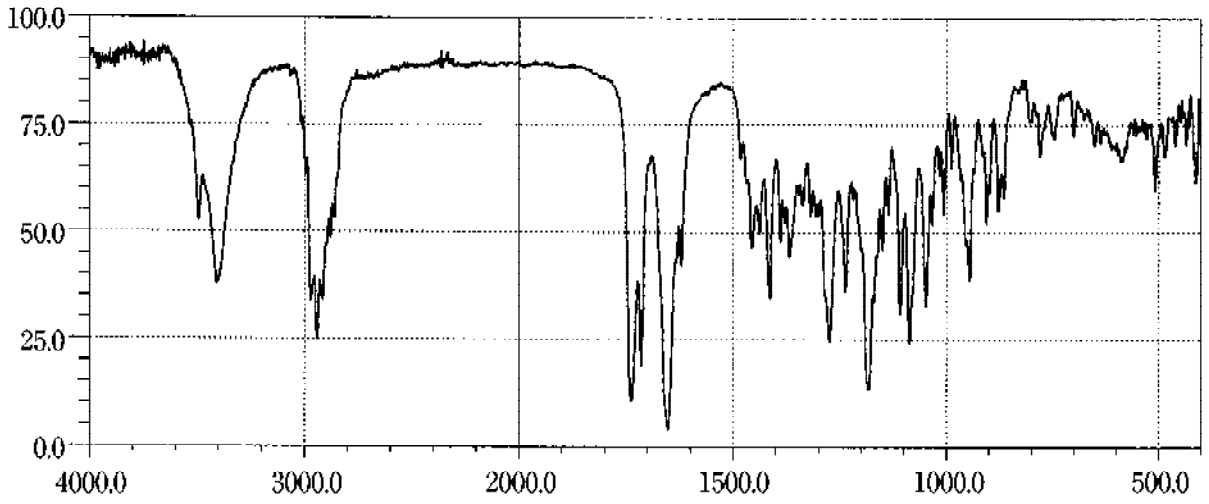
ヒドロコルチゾンコハク酸エステル



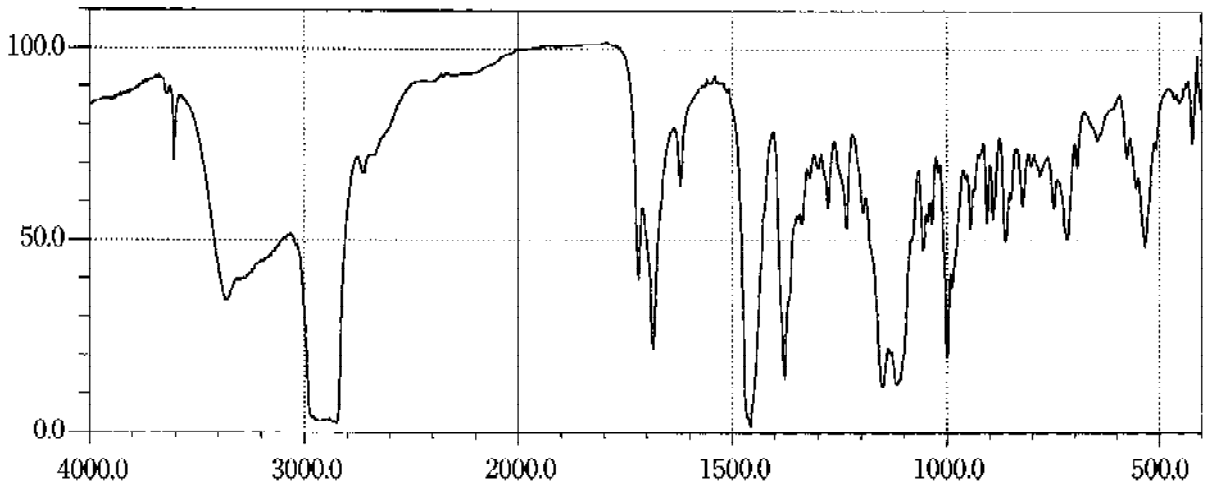
ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム



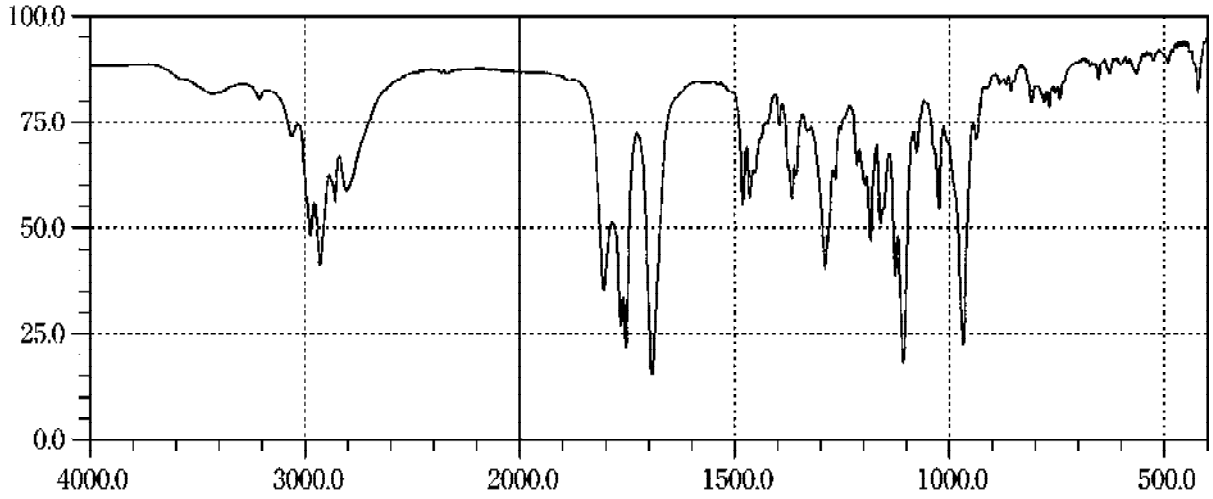
ヒドロコルチゾン酪酸エステル



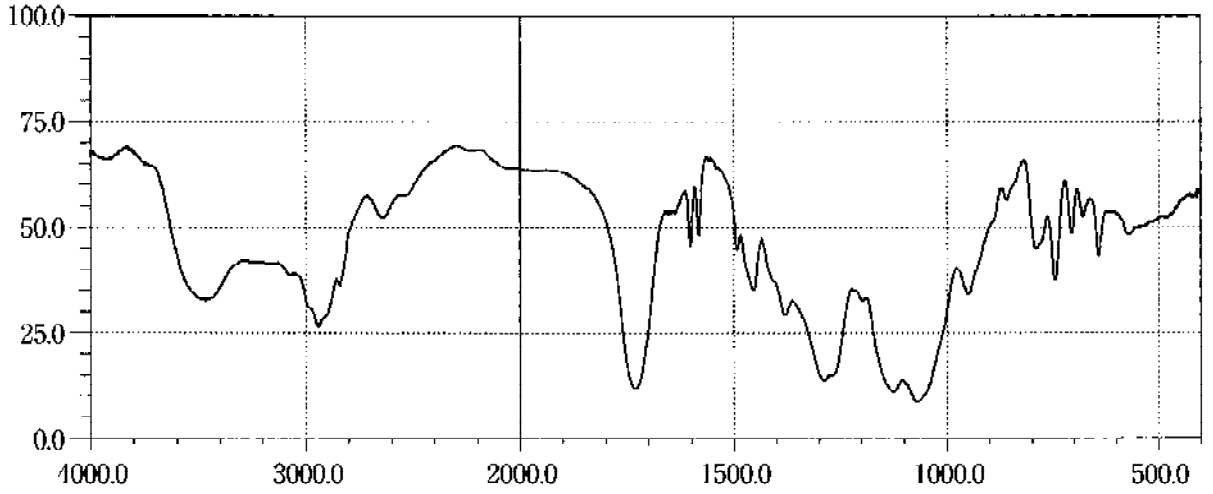
ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム



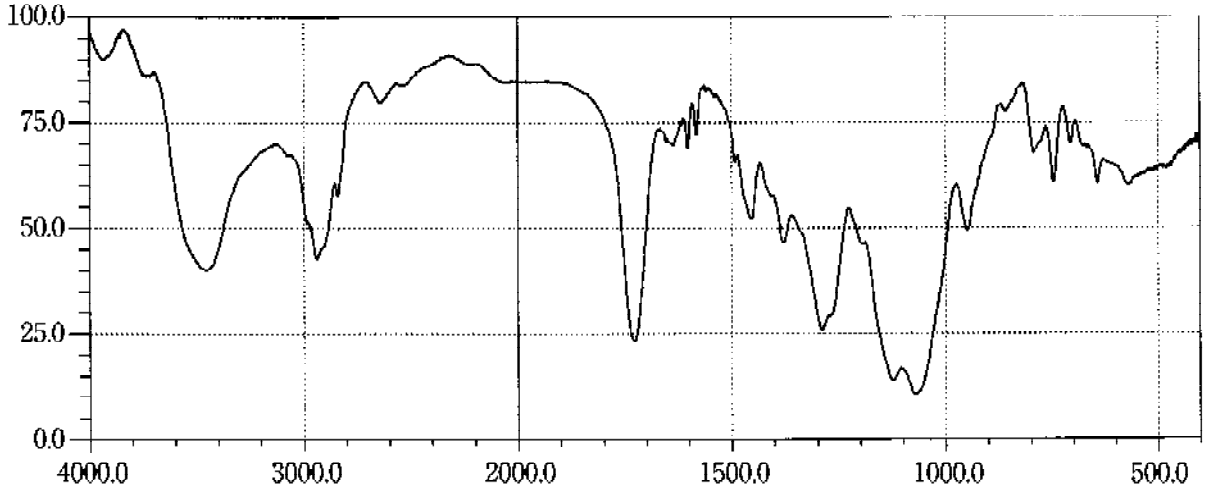
ピブメシリナム塩酸塩



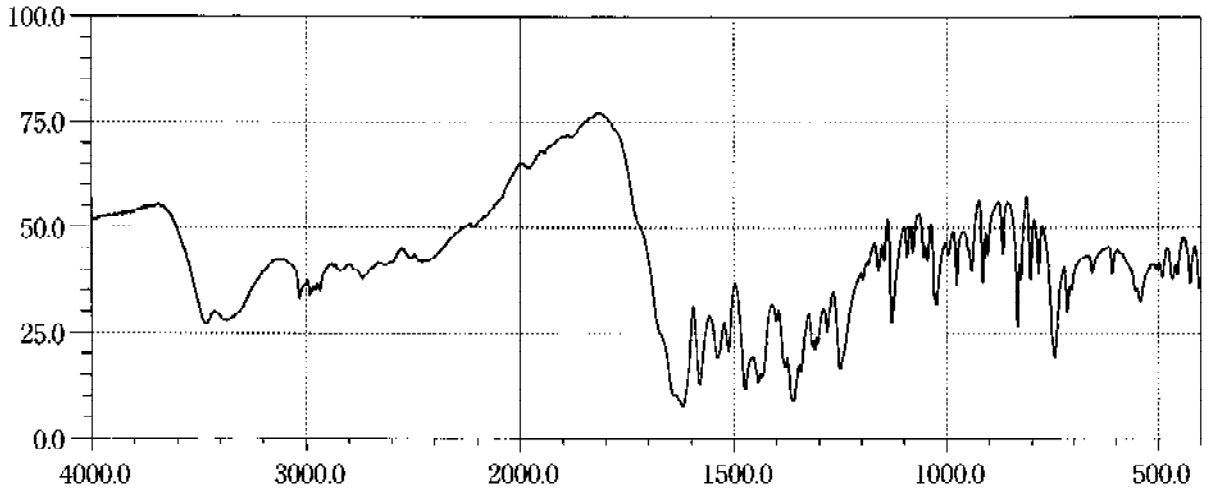
ヒプロメロースフタル酸エステル　置換度タイプ　200731



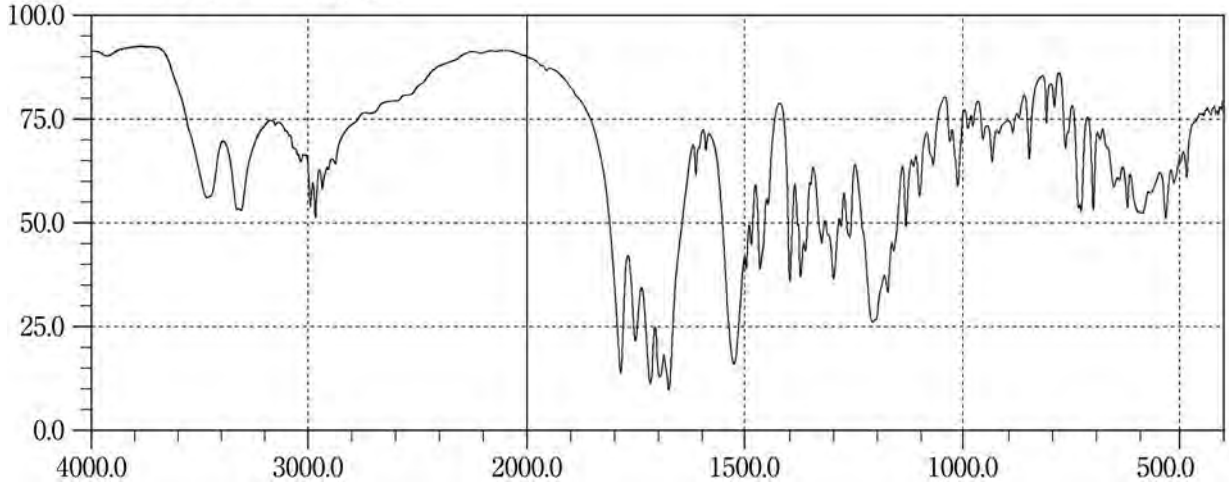
ヒプロメロースフタル酸エステル　置換度タイプ　220824



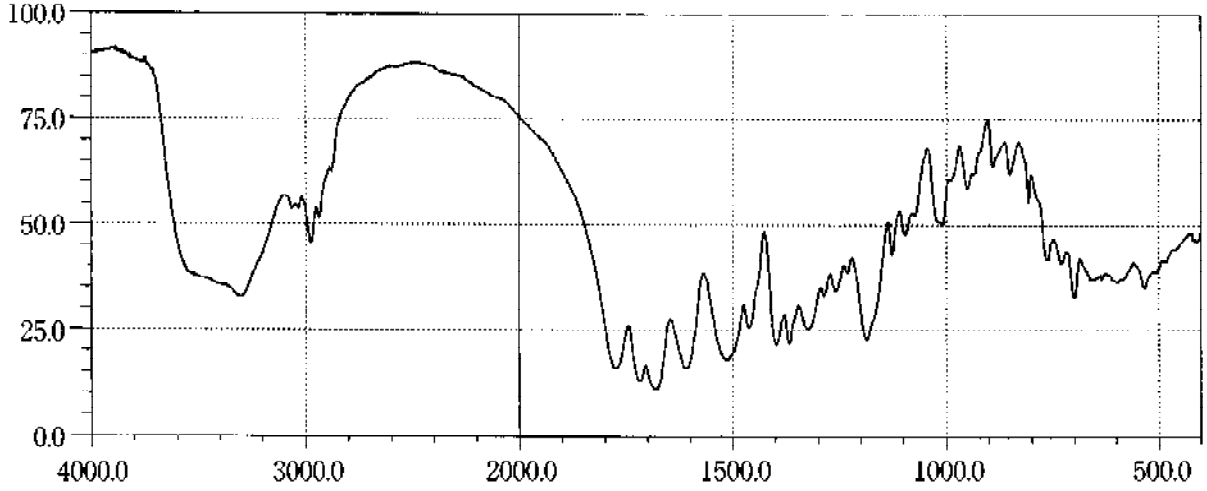
ピペミド酸水和物



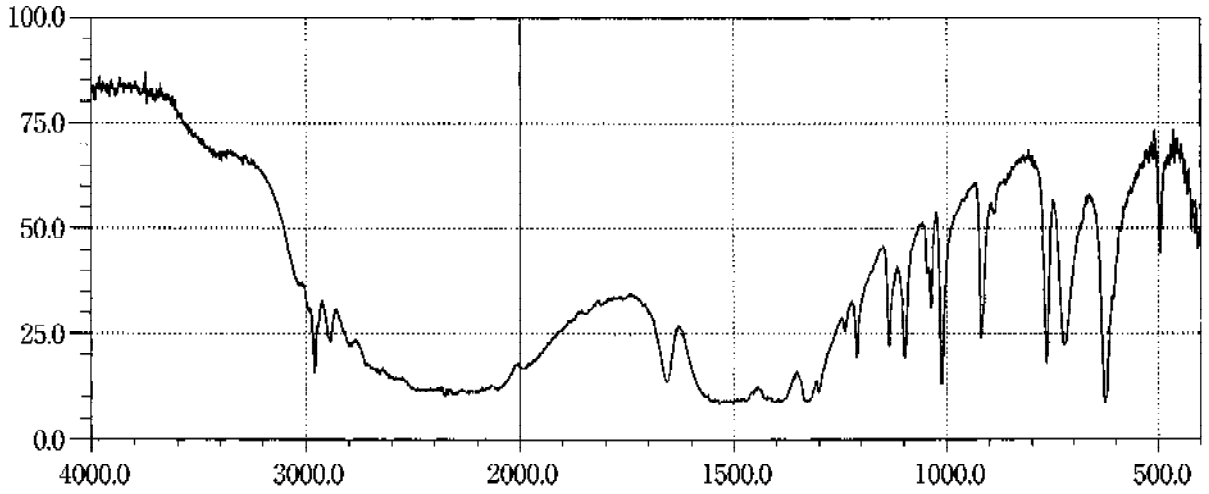
ピペラシリン水和物



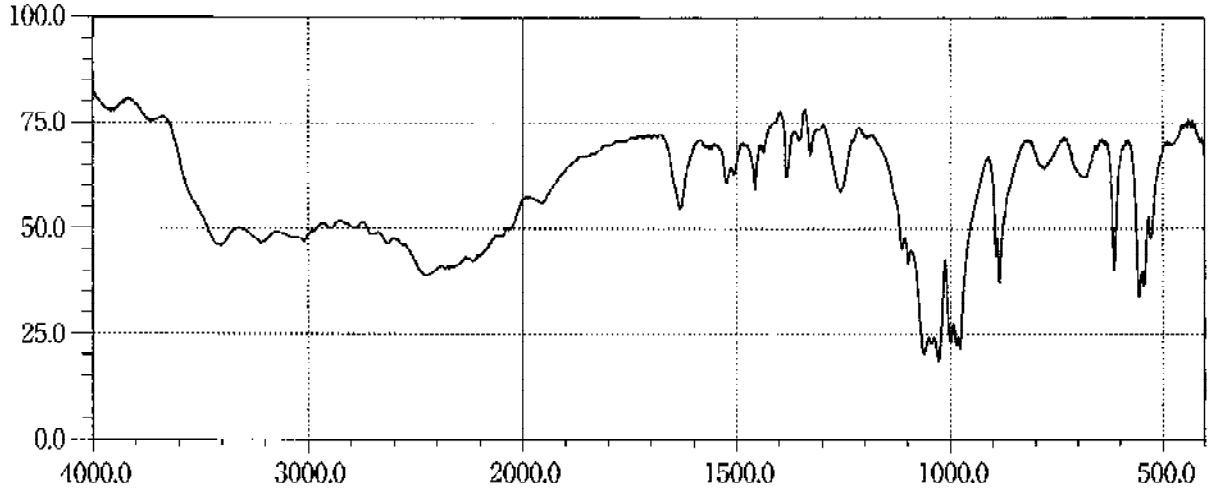
ピペラシリンナトリウム



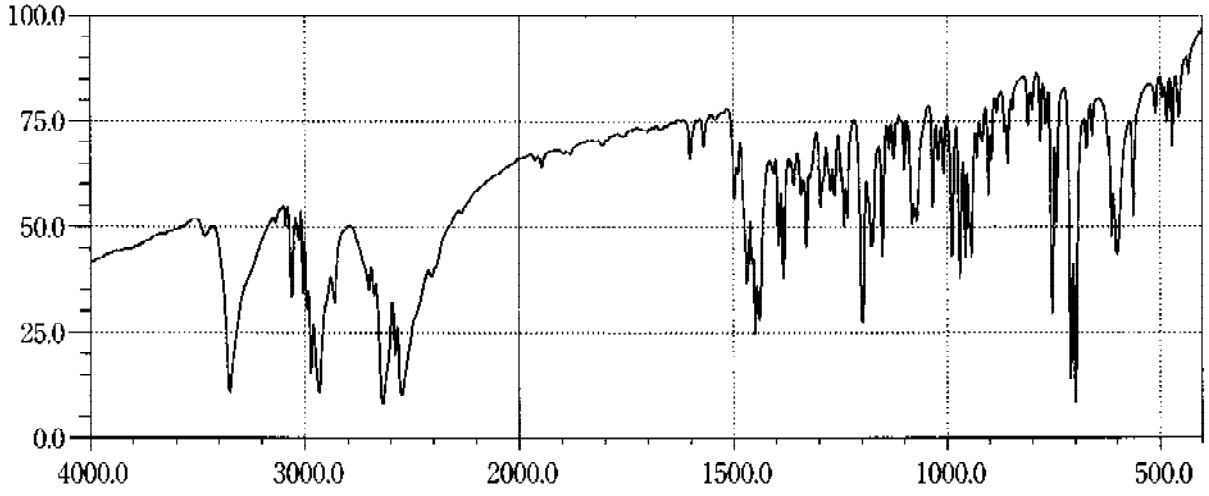
ピペラジンアジピン酸塩



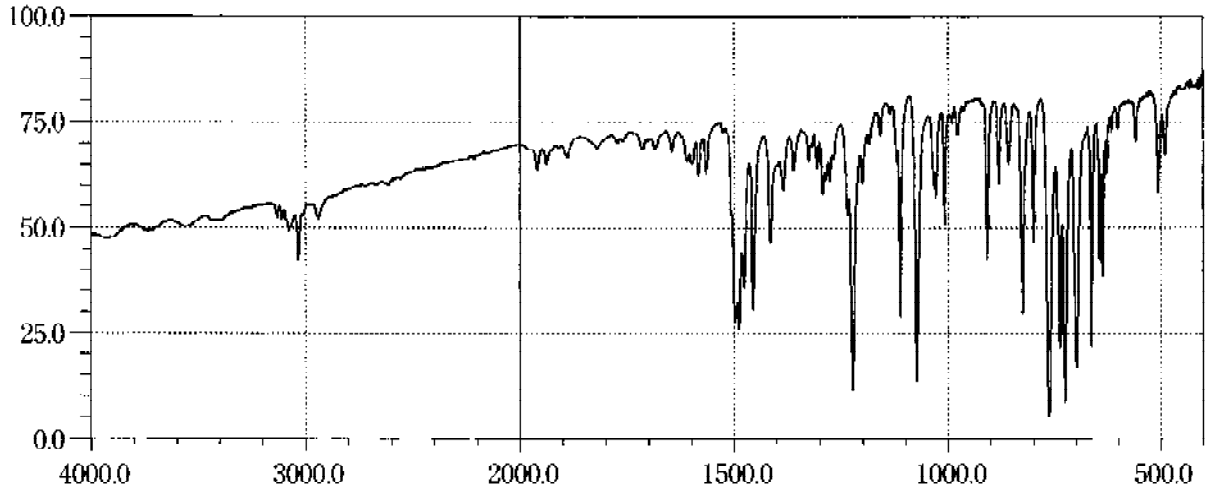
ピペラジンリン酸塩水和物



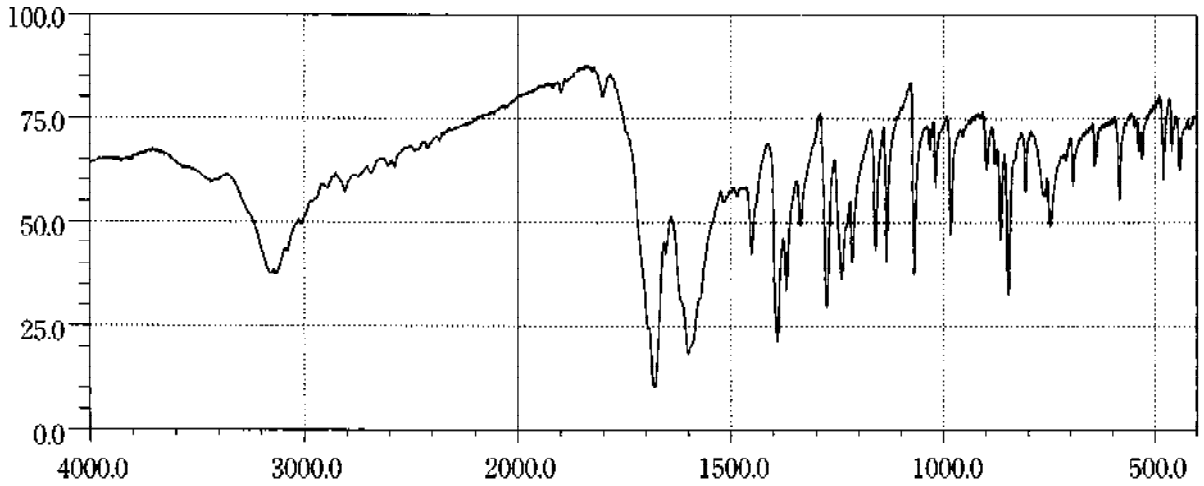
ピペリデン塩酸塩



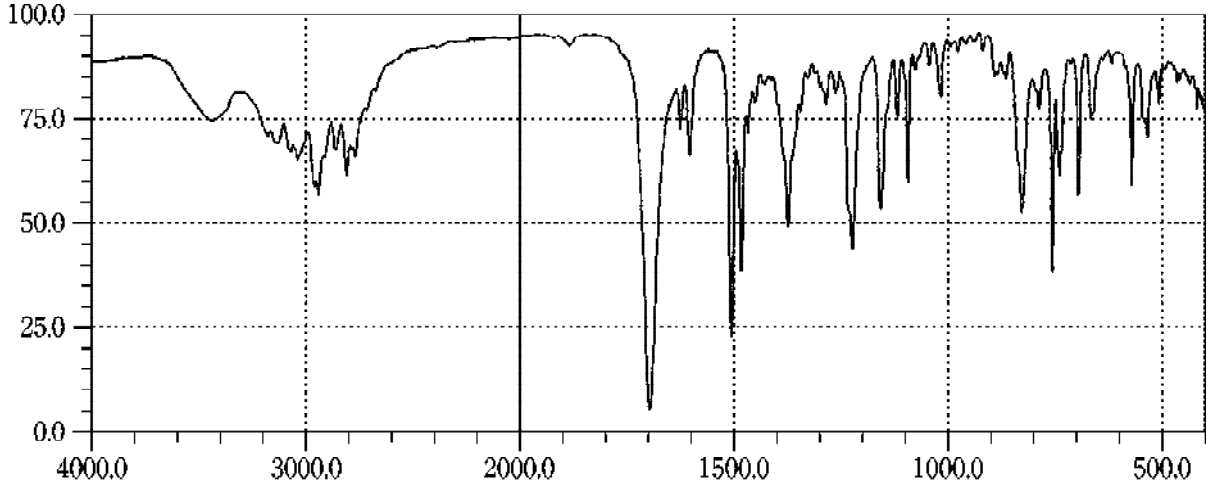
ビホナゾール



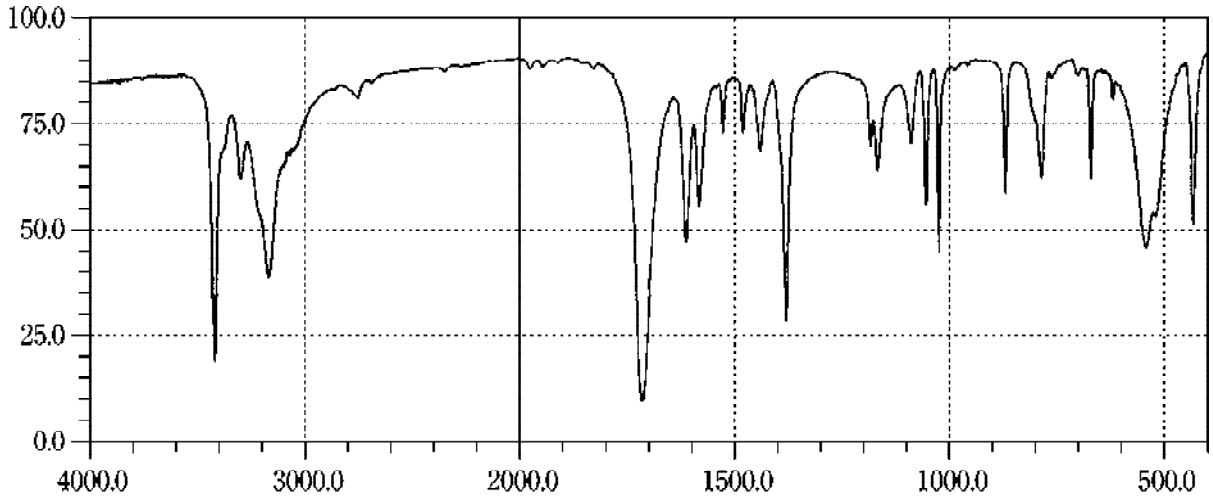
ヒメクロモン



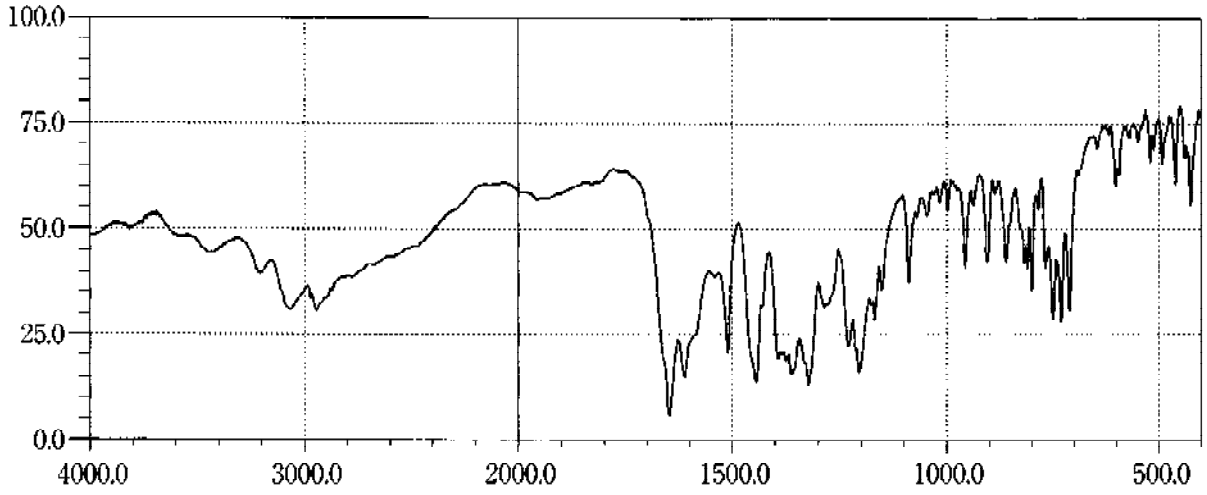
ピモジド



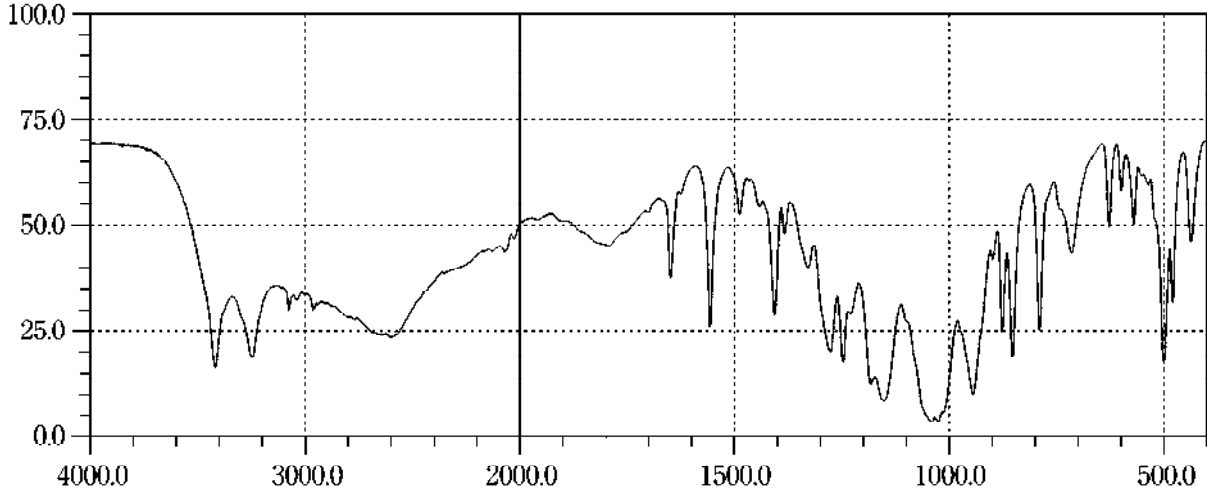
ピラジナミド



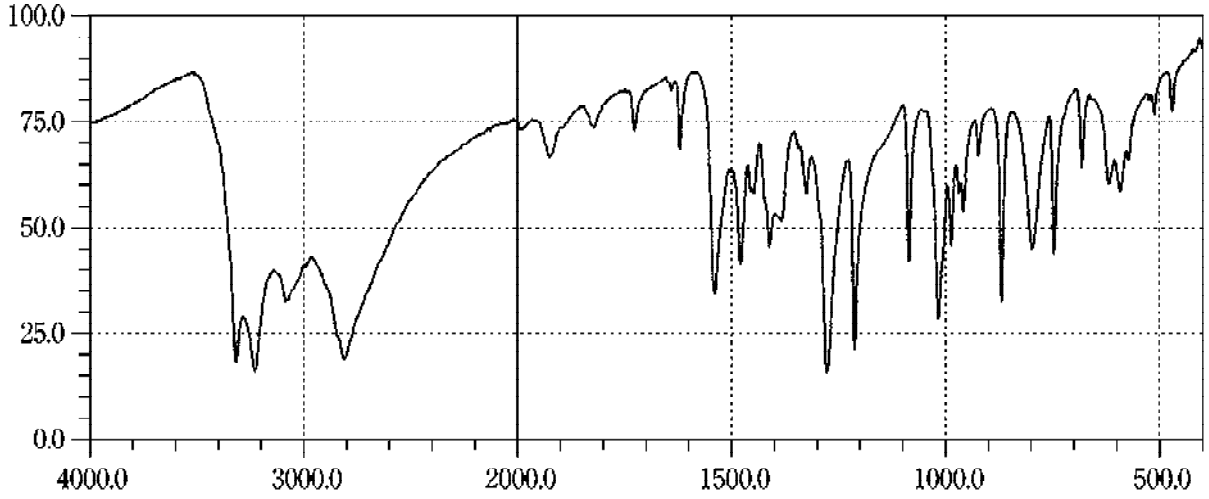
ピランテルパモ酸塩



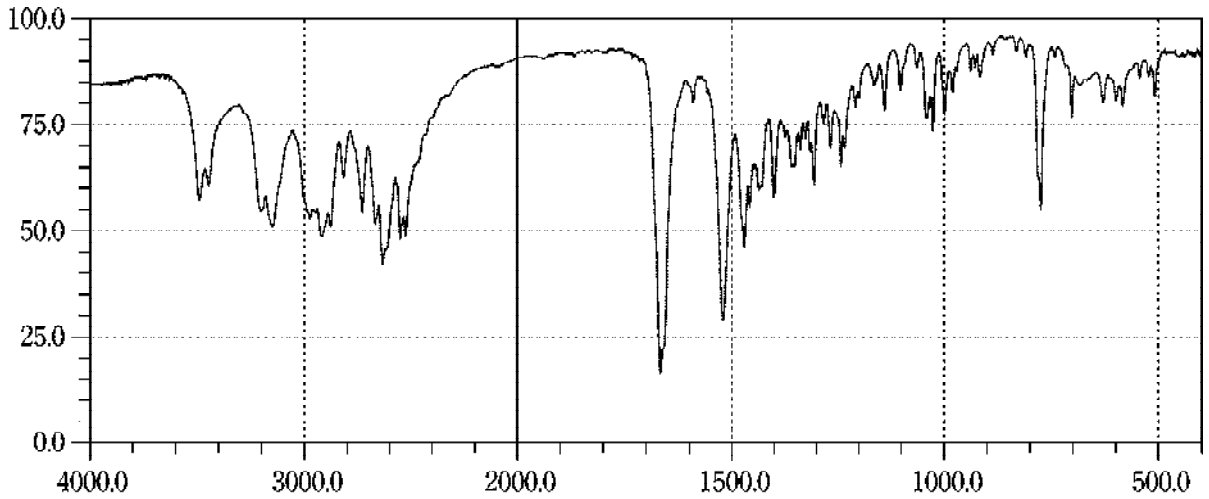
ピリドキサールリン酸エステル水和物



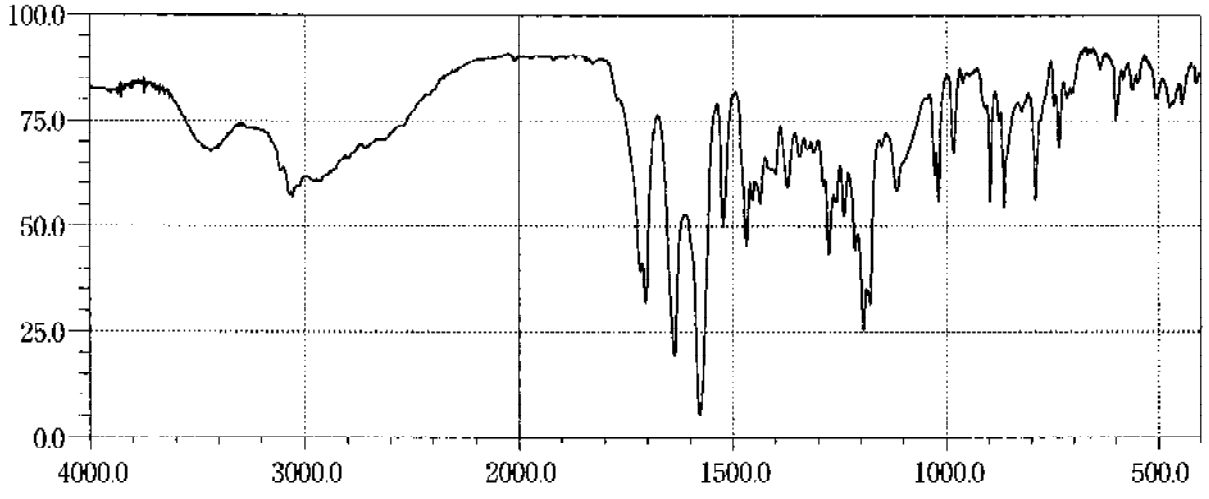
ピリドキシン塩酸塩



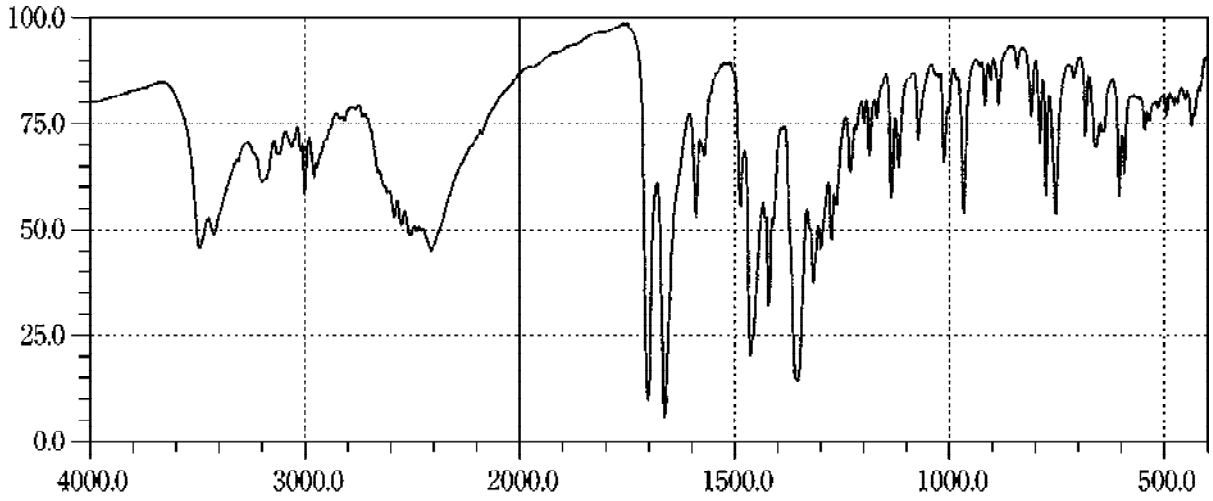
ピルシカイニド塩酸塩水和物



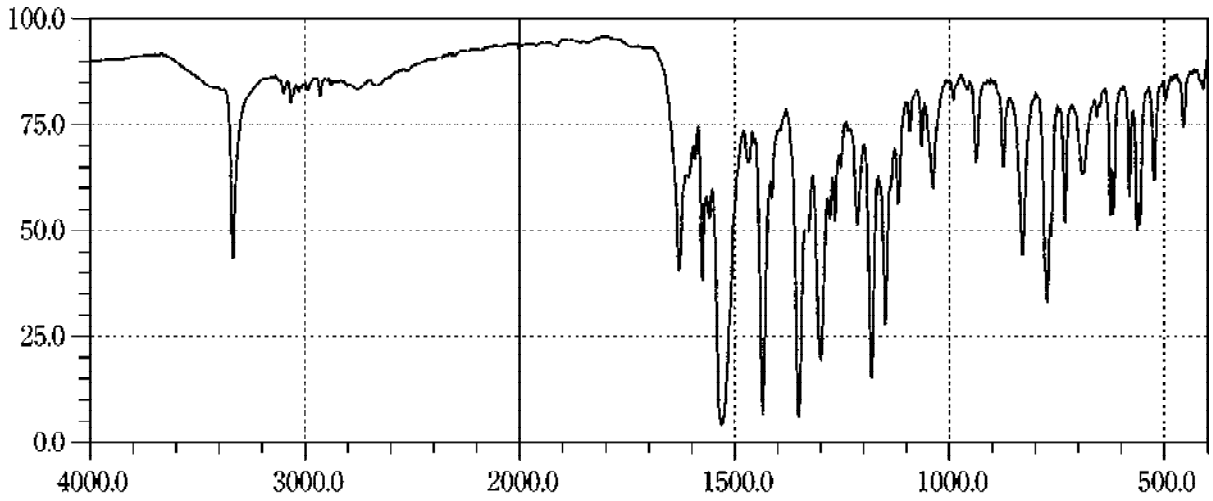
ピレノキシン



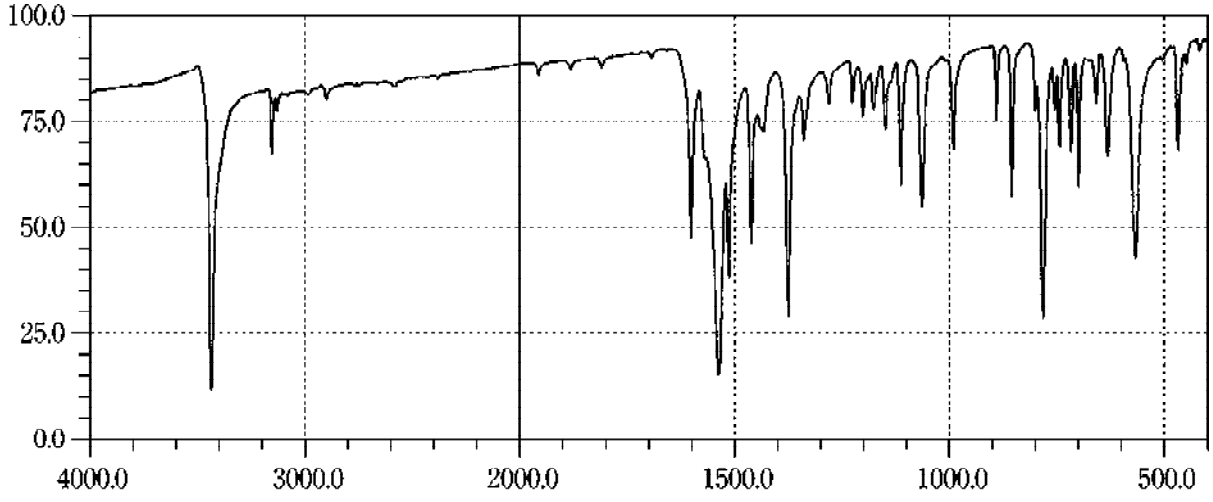
ピレンゼピン塩酸塩水和物



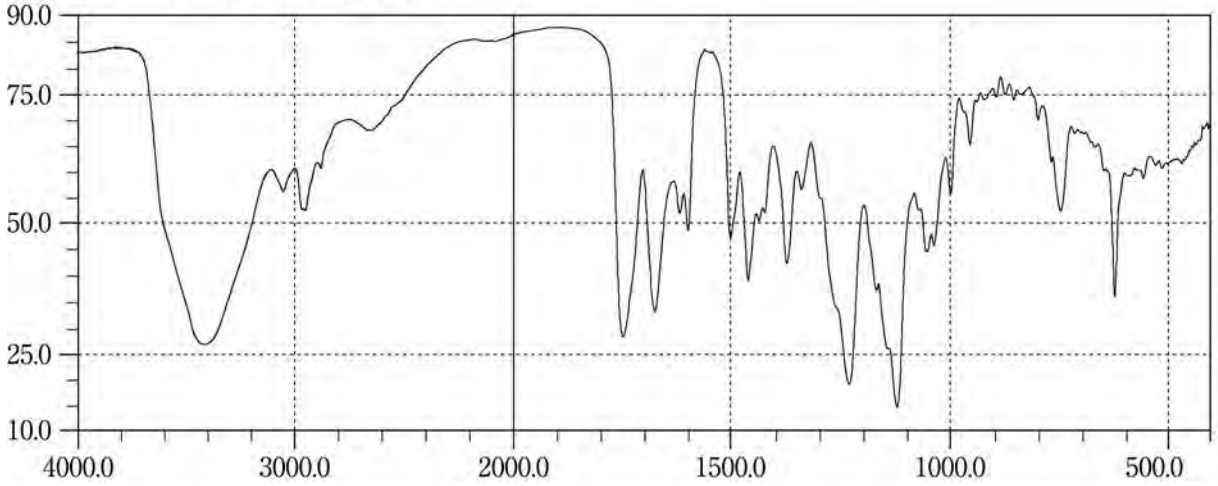
ピロキシカム



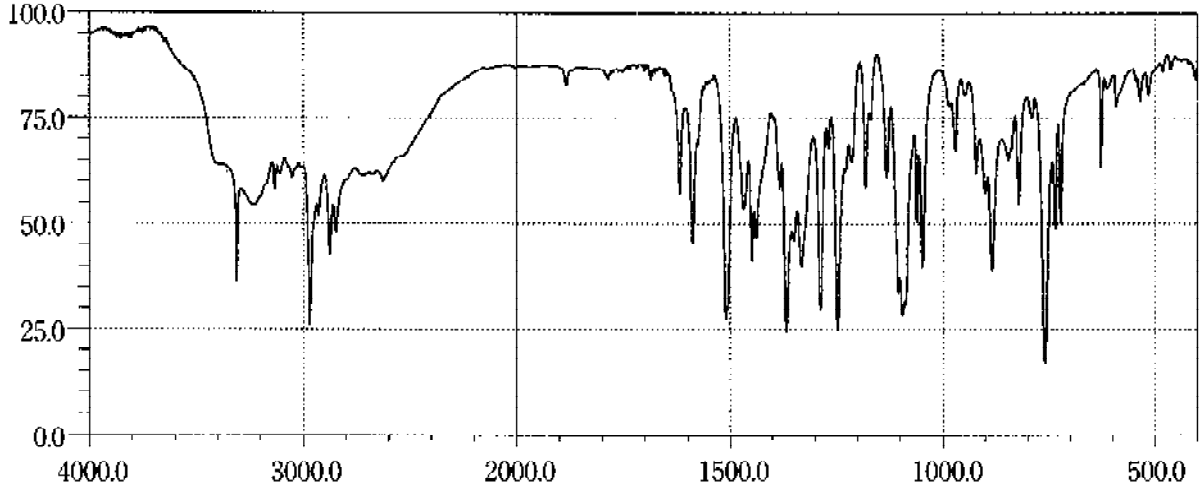
ピロールニトリン



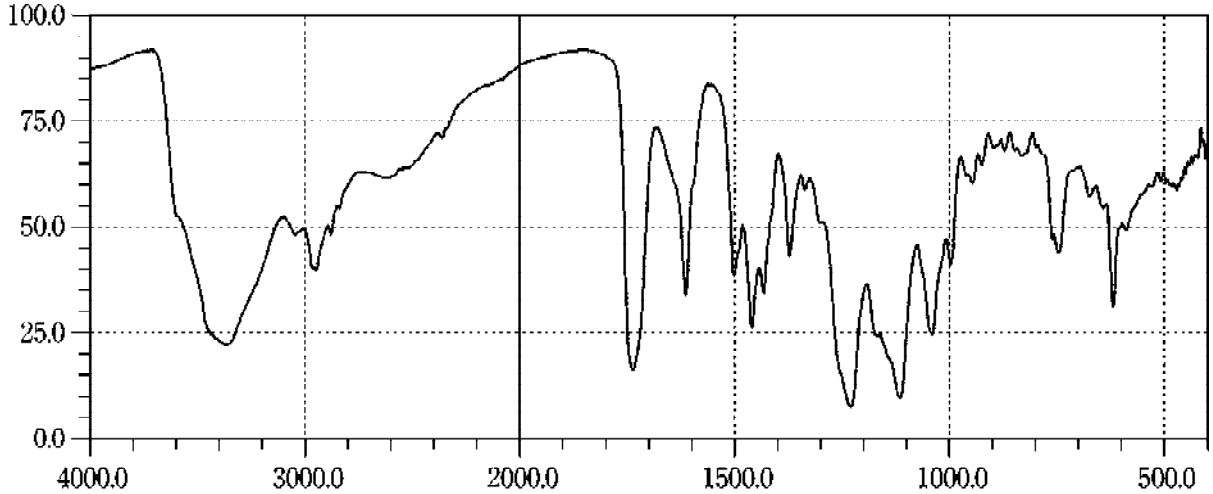
ビンクリスチン硫酸塩



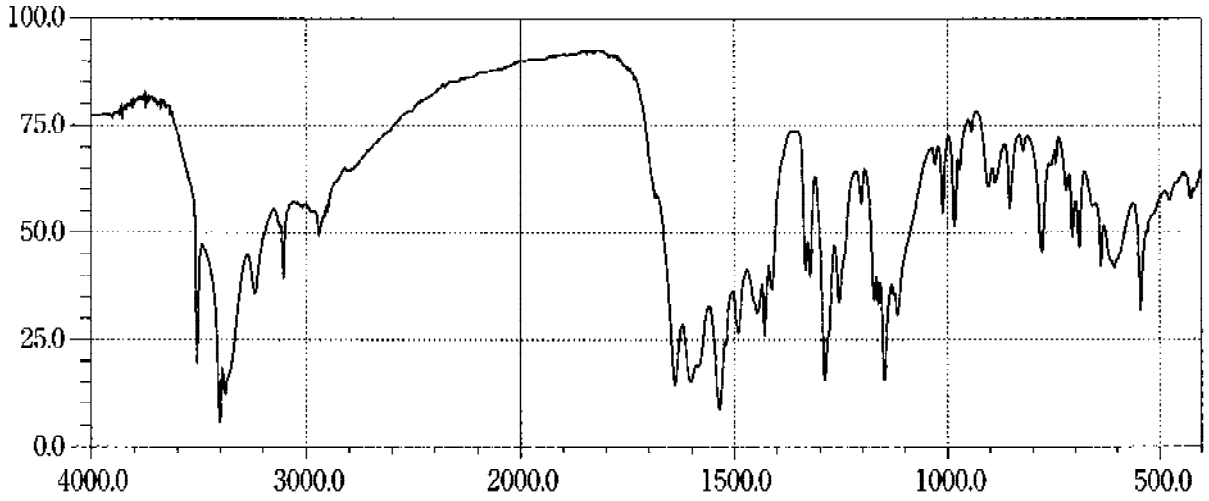
ピンドロール



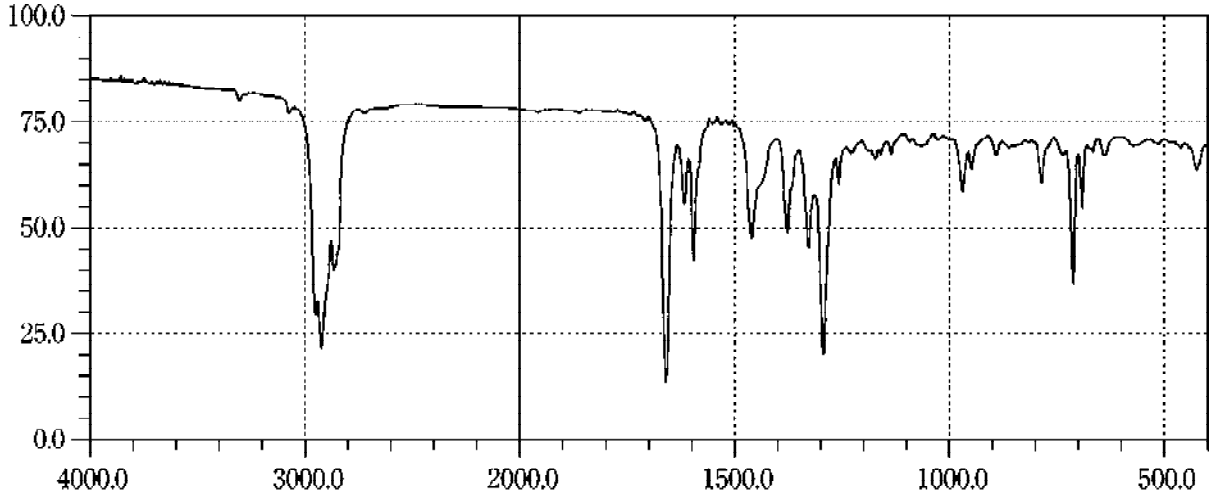
ビンブラスチン硫酸塩



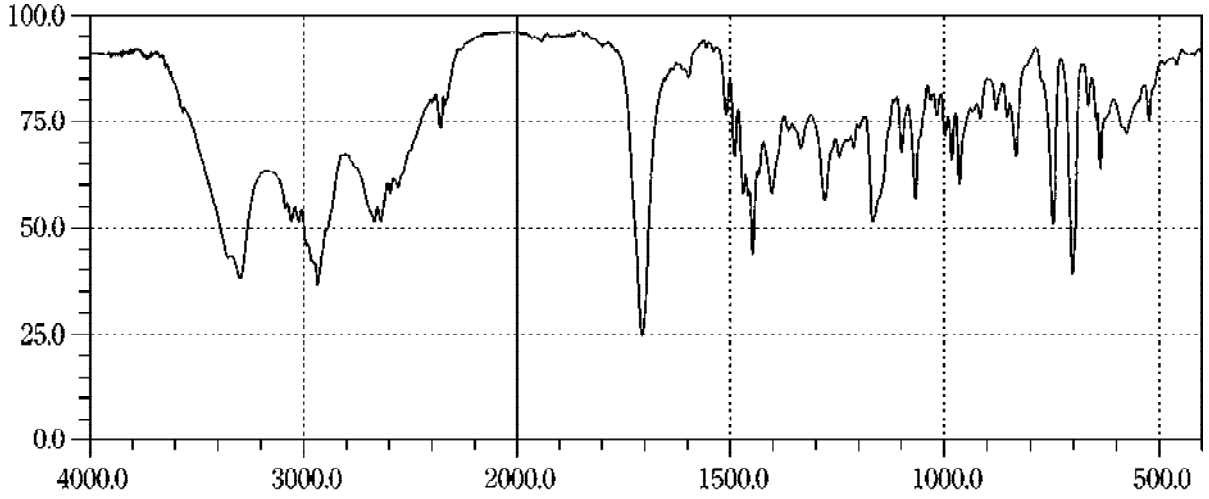
ファモチジン



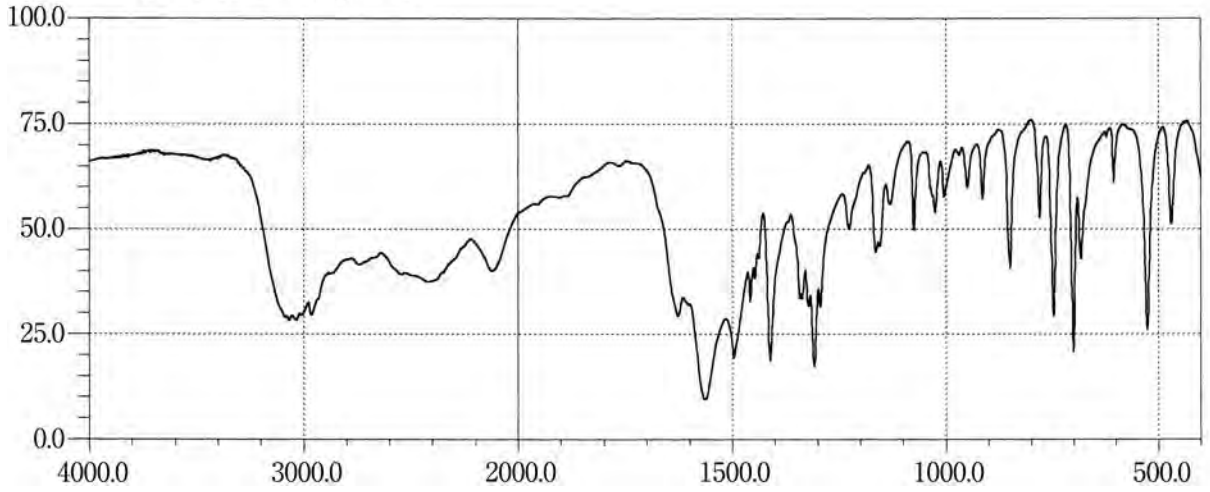
フィトナジオン



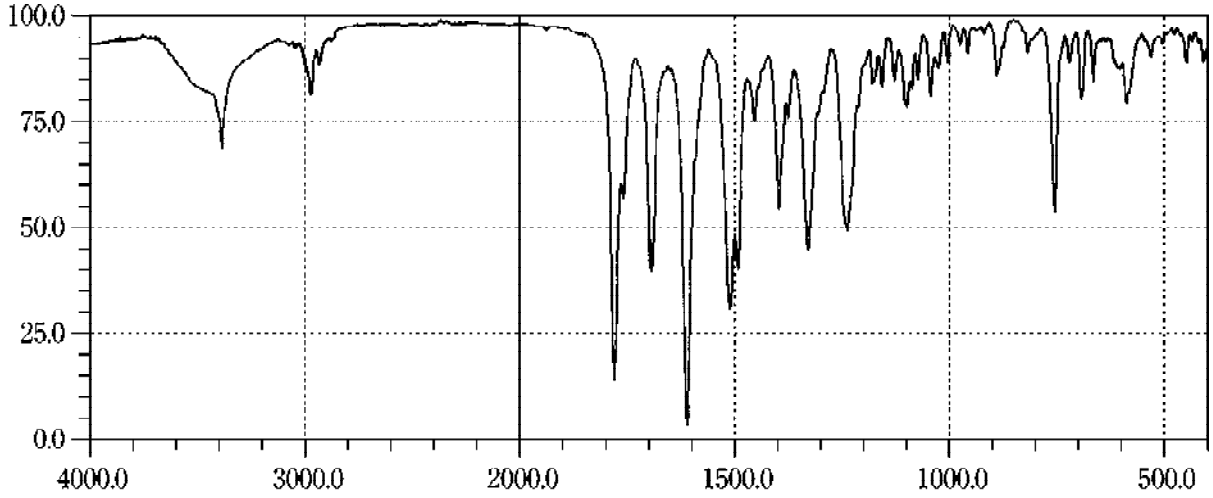
フェキソフェナジン塩酸塩



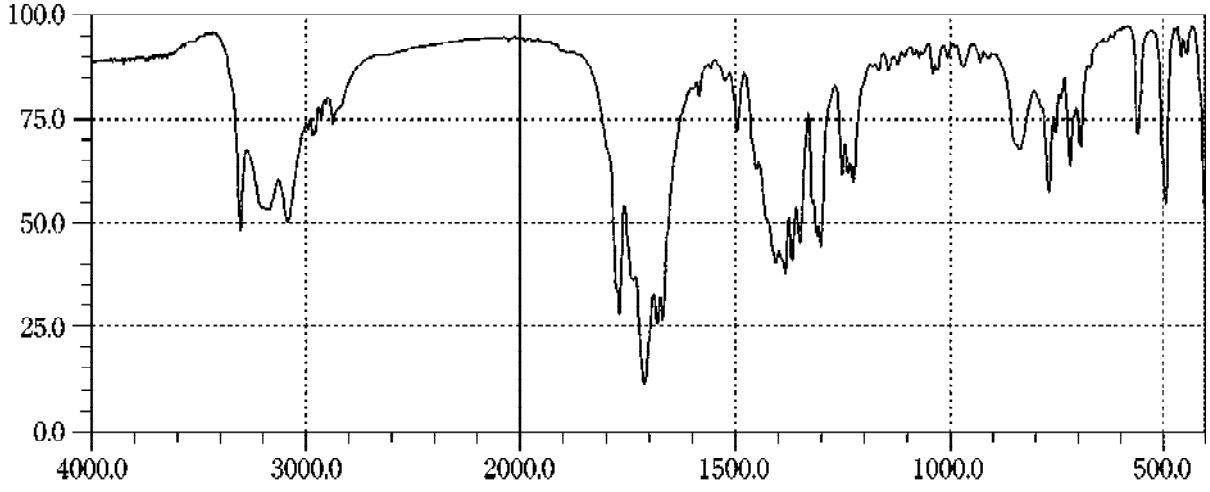
L－フェニルアラニン



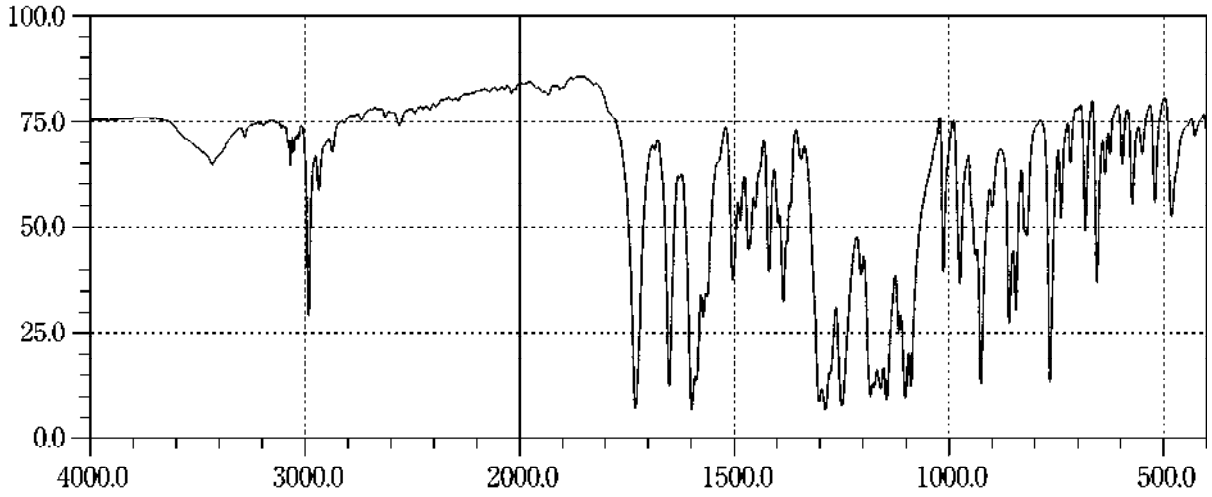
フェネチシリンカリウム



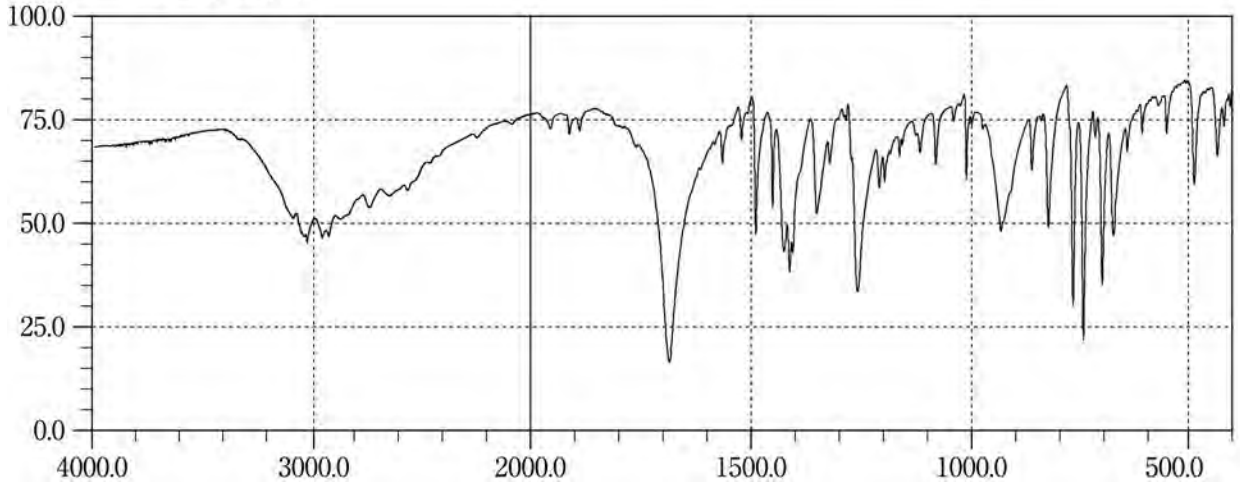
フェノバルビタール



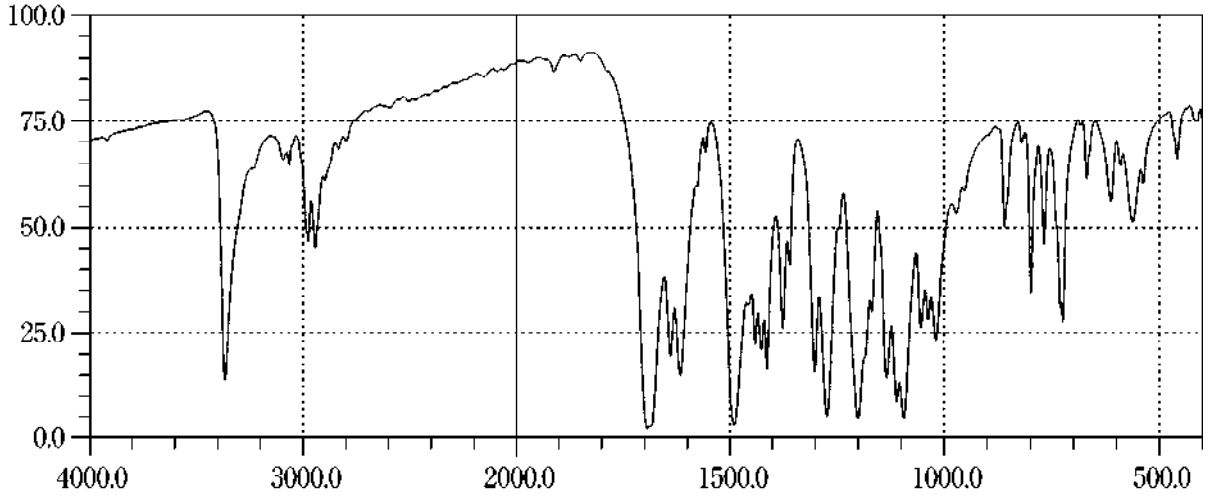
フェノフィブラート



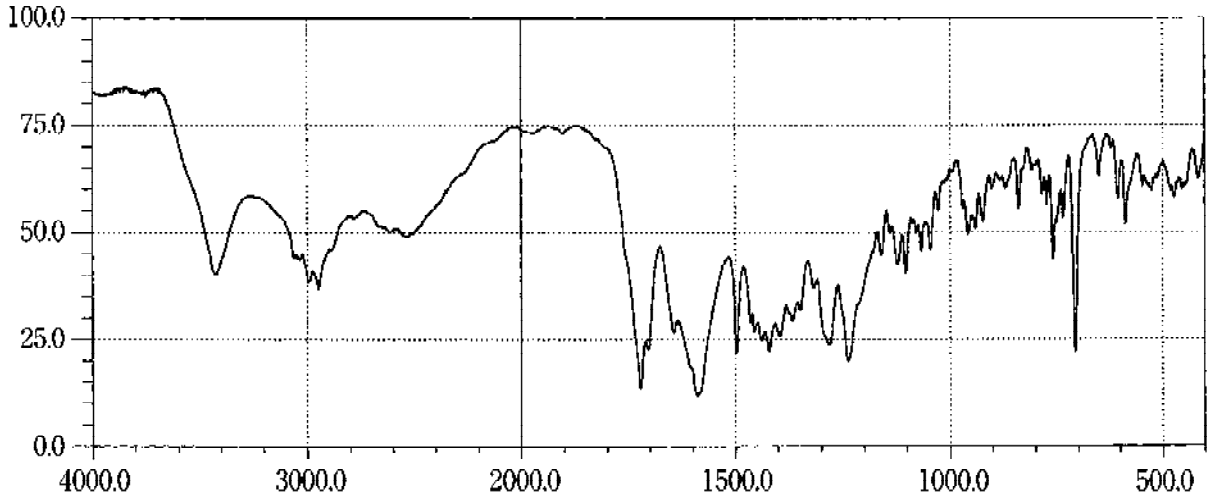
フェルビナク



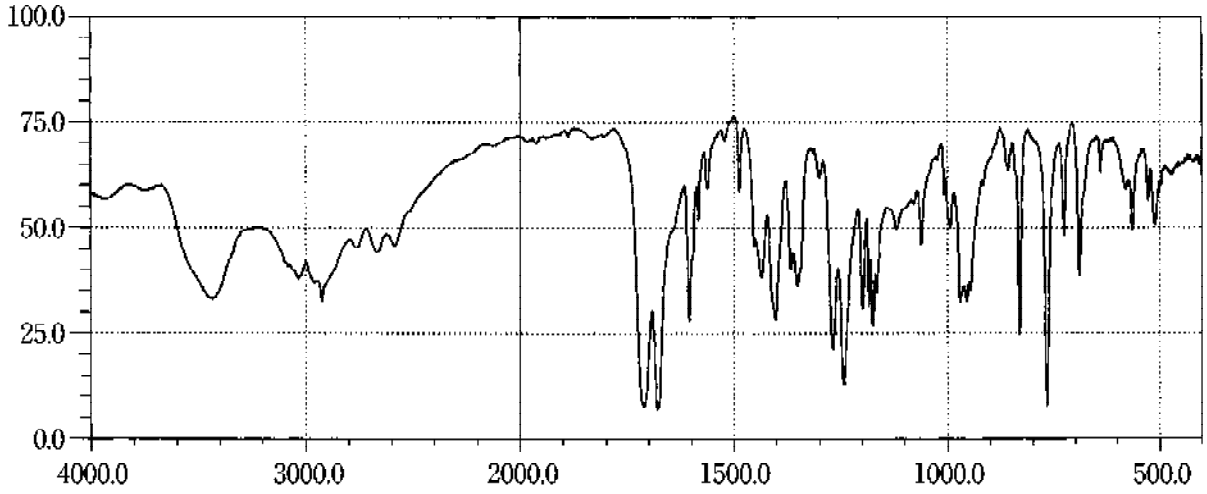
フェロジピン



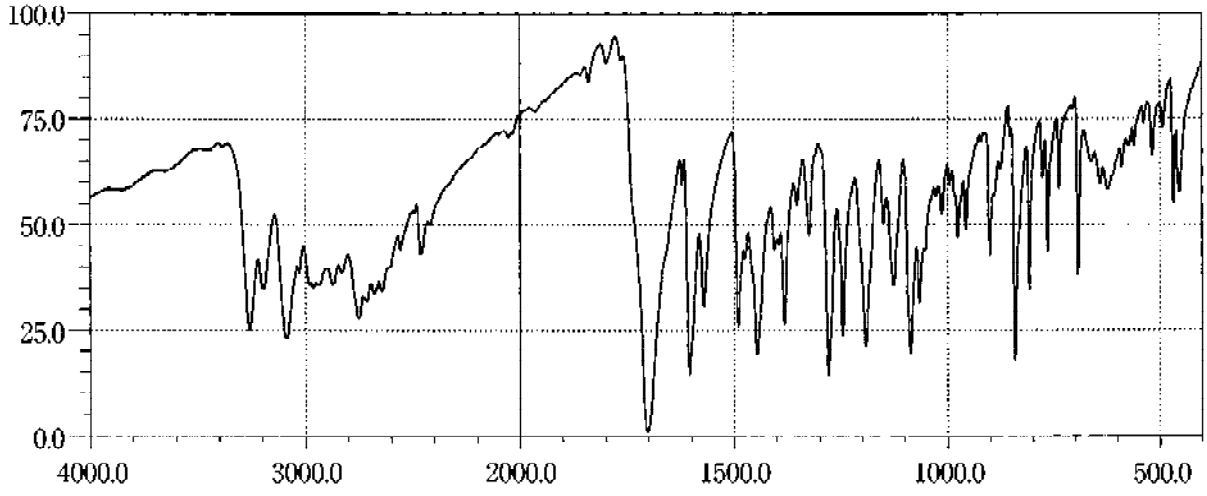
フェンタニルクエン酸塩



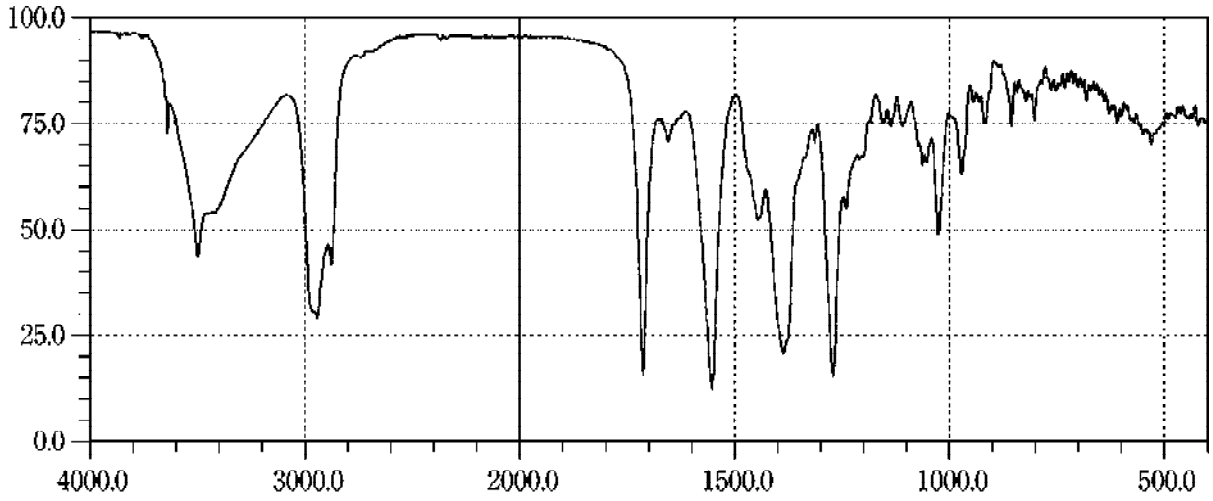
フェンブフェン



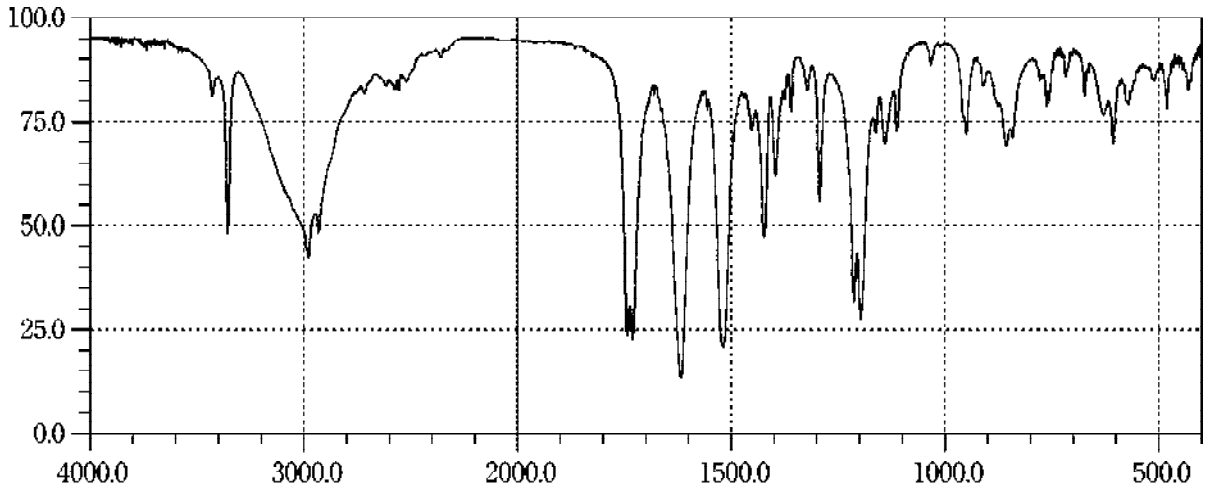
ブクモロール塩酸塩



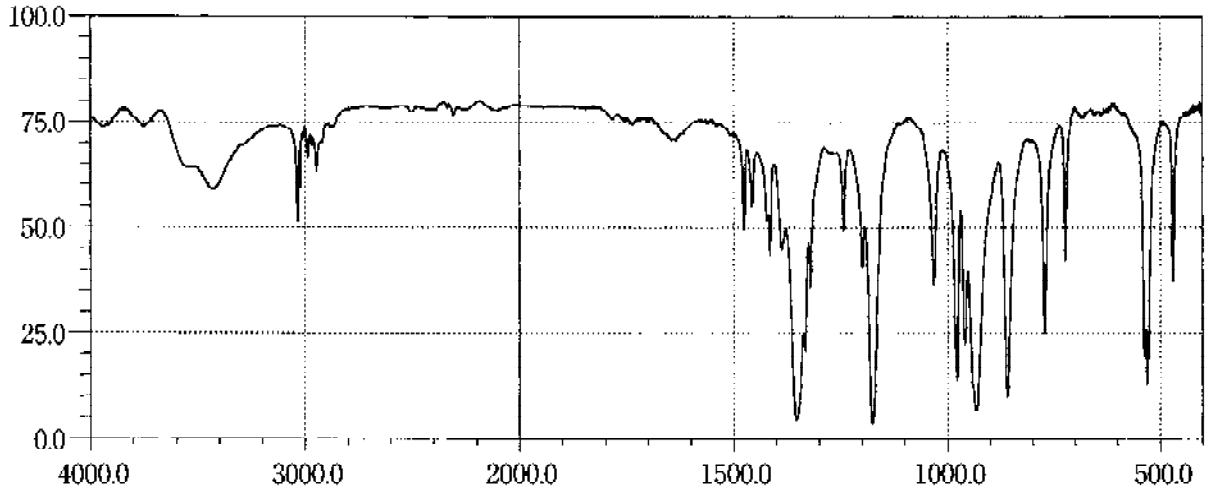
フシジン酸ナトリウム



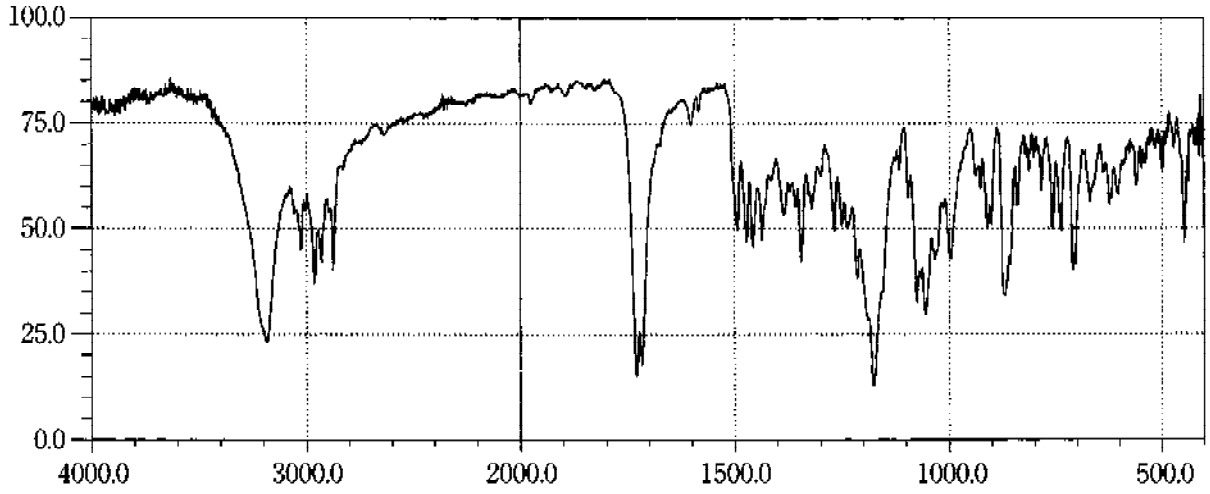
ブシラミン



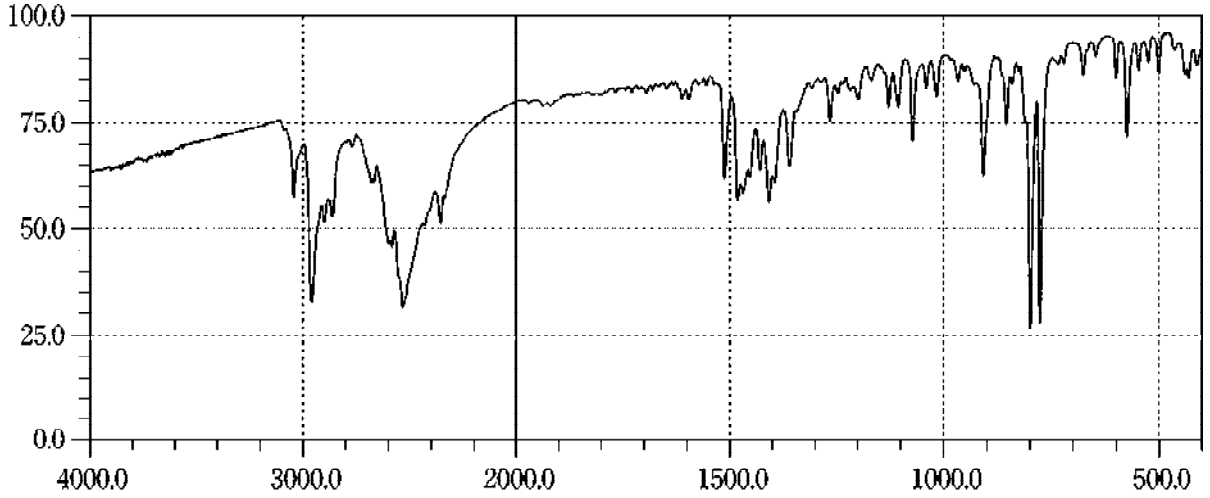
ブスルファン



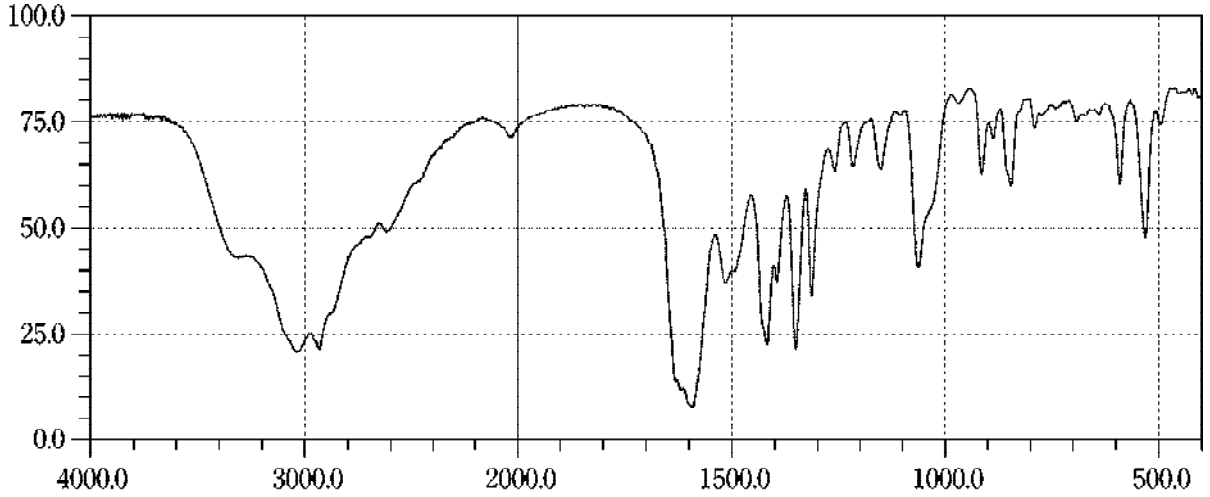
ブチルスコポラミン臭化物



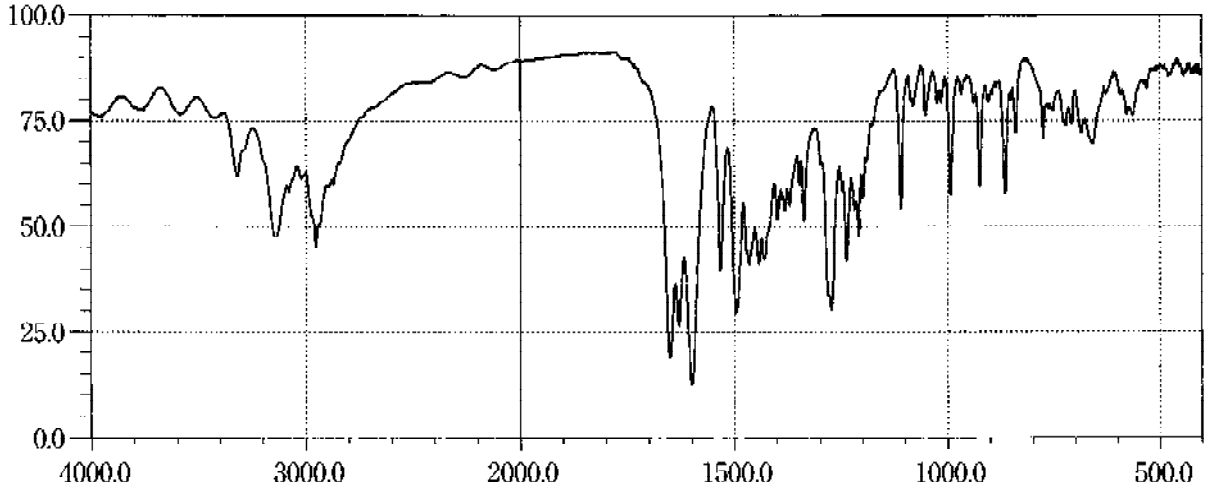
ブテナフィン塩酸塩



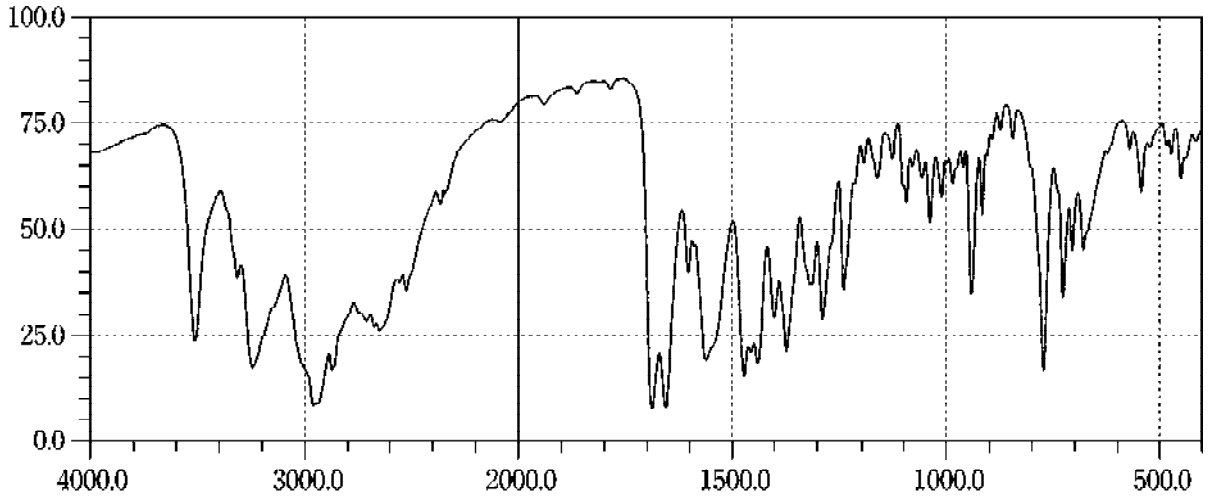
フドステイン



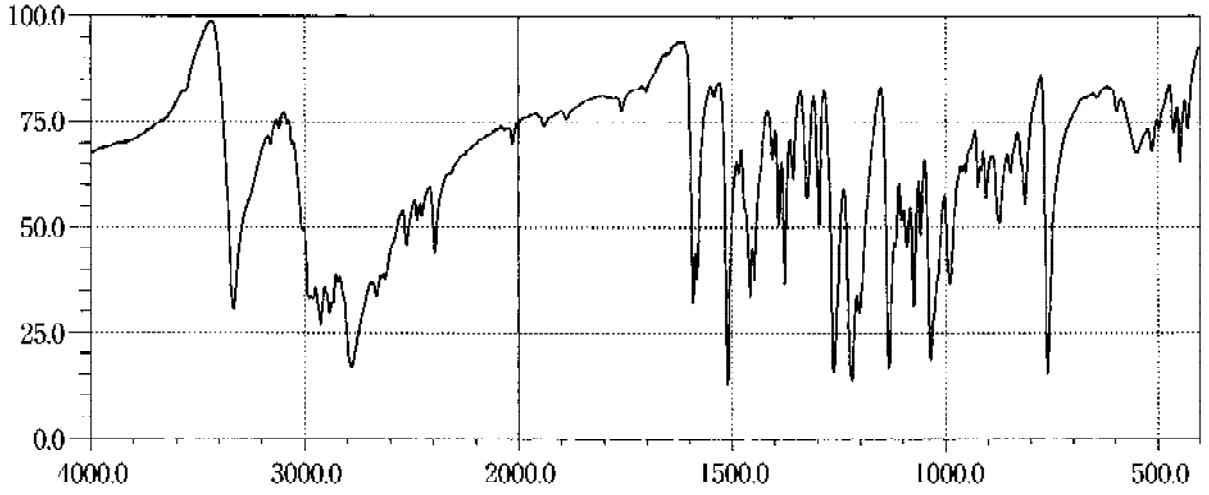
ブナゾシン塩酸塩



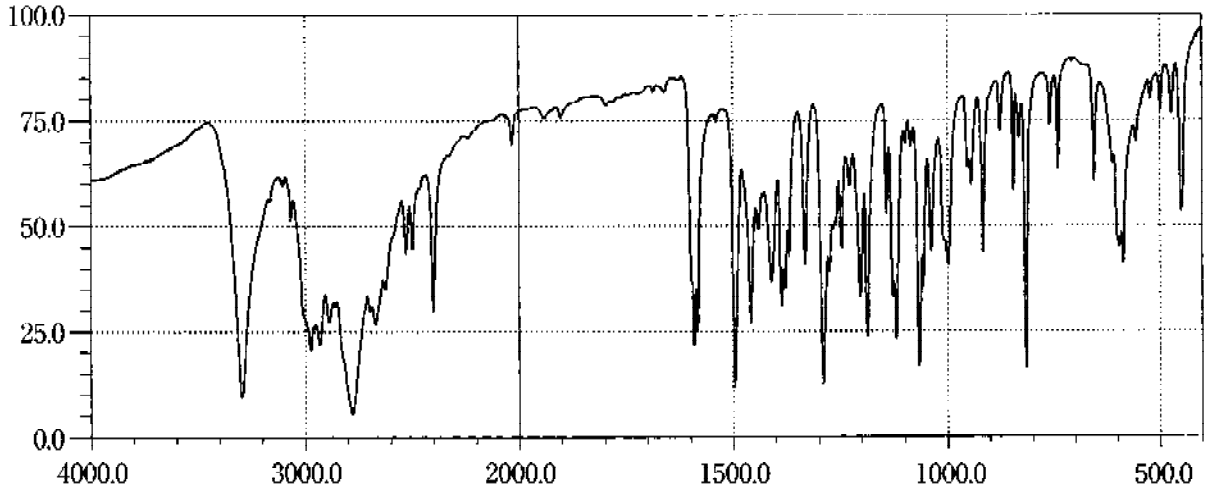
ブピバカイン塩酸塩水和物



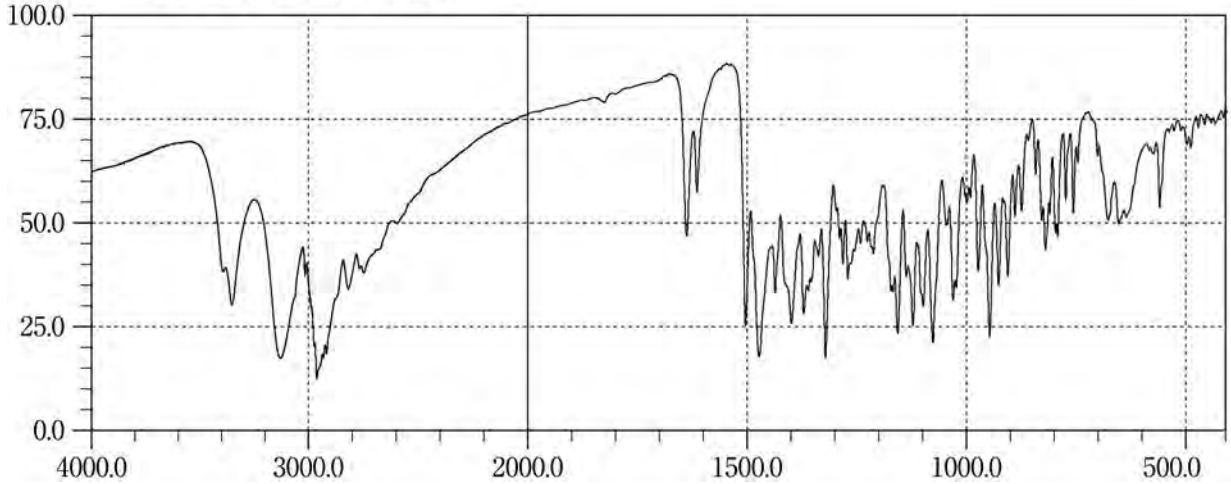
ブフェトロール塩酸塩



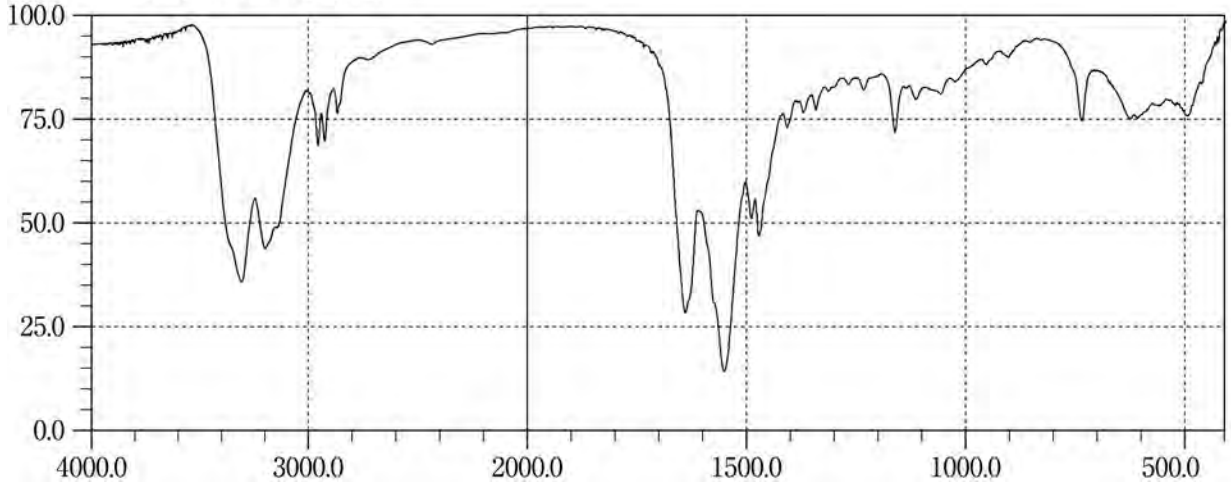
ブプラノロール塩酸塩



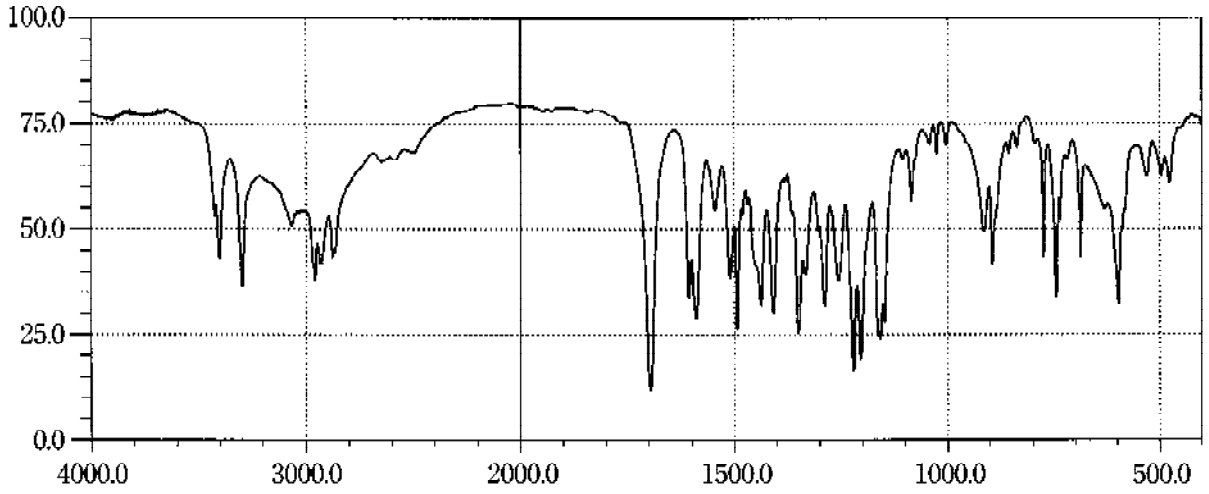
ブプレノルフィン塩酸塩



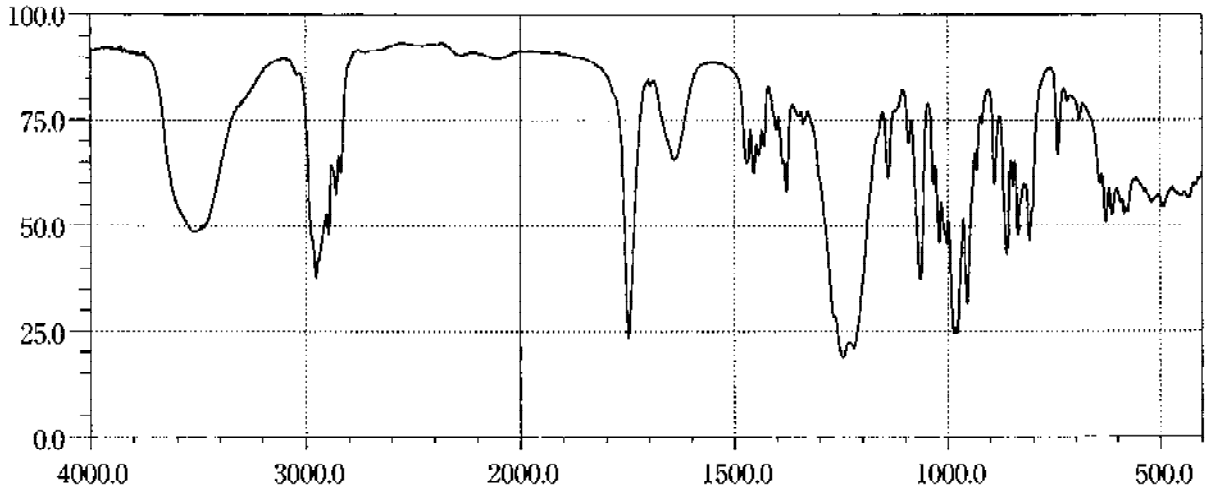
ブホルミン塩酸塩



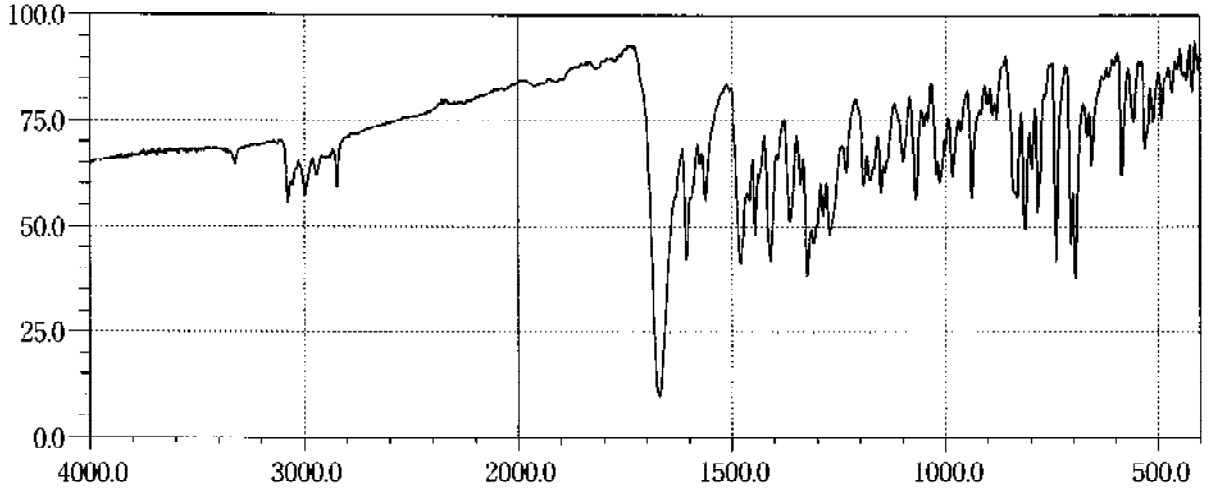
ブメタニド



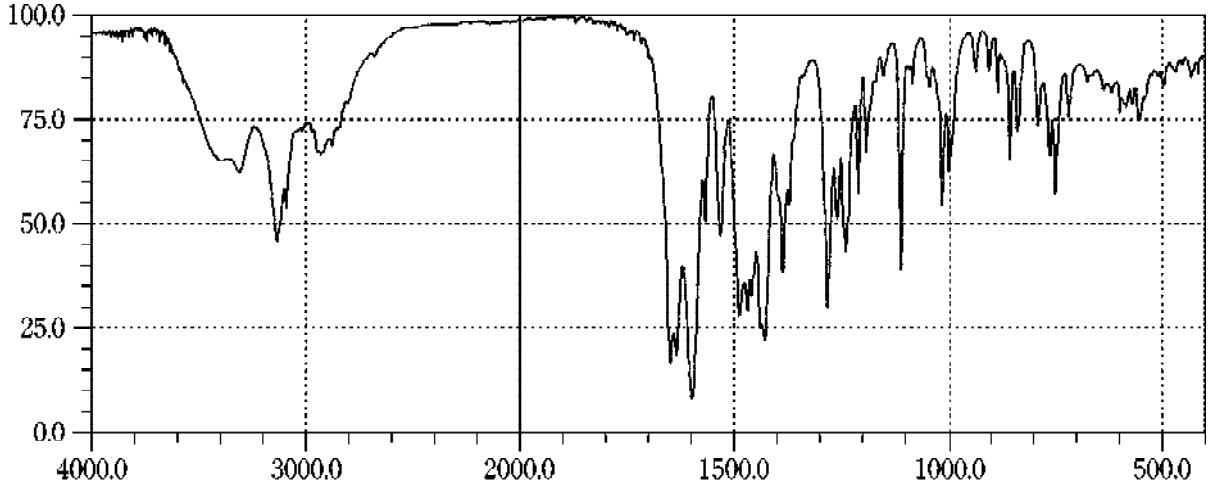
プラステロン硫酸エステルナトリウム水和物



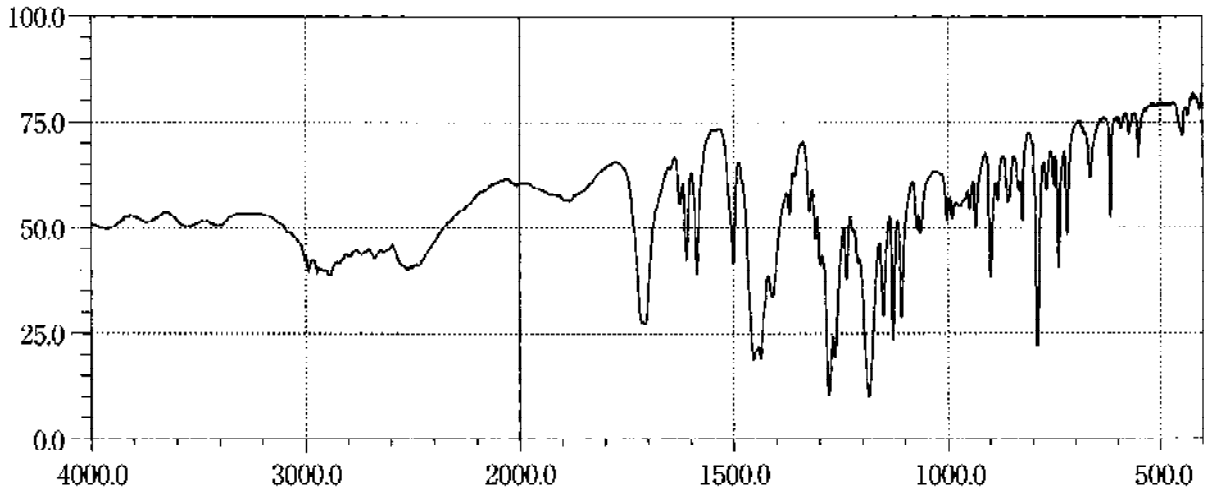
プラゼパム



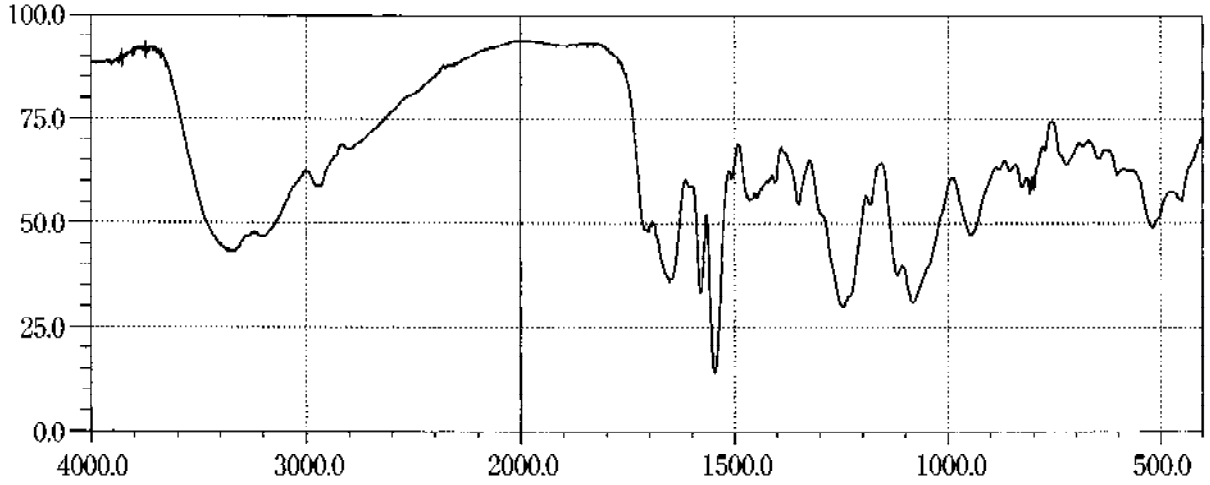
プラゾシン塩酸塩



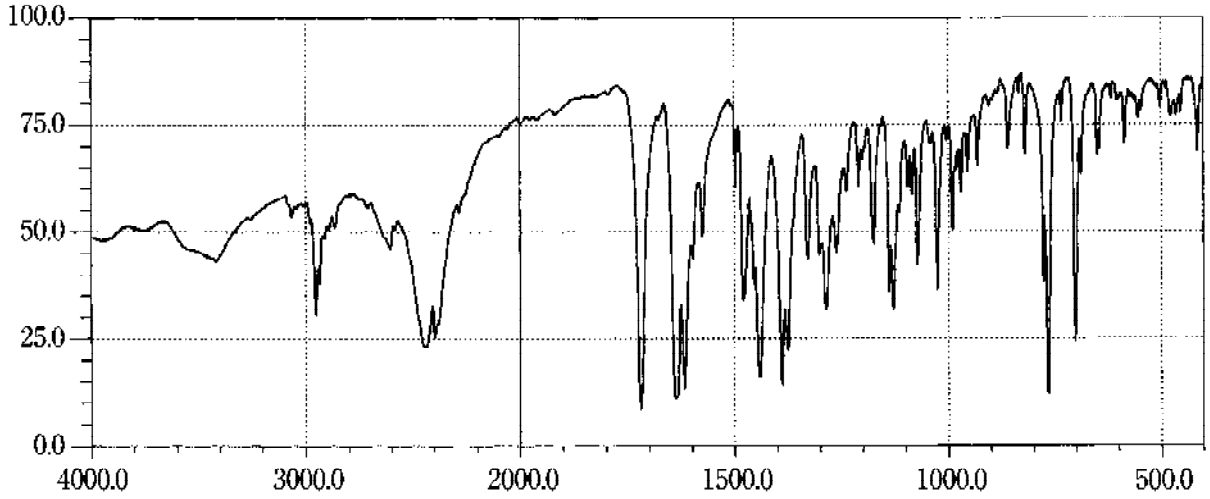
プラノプロフェン



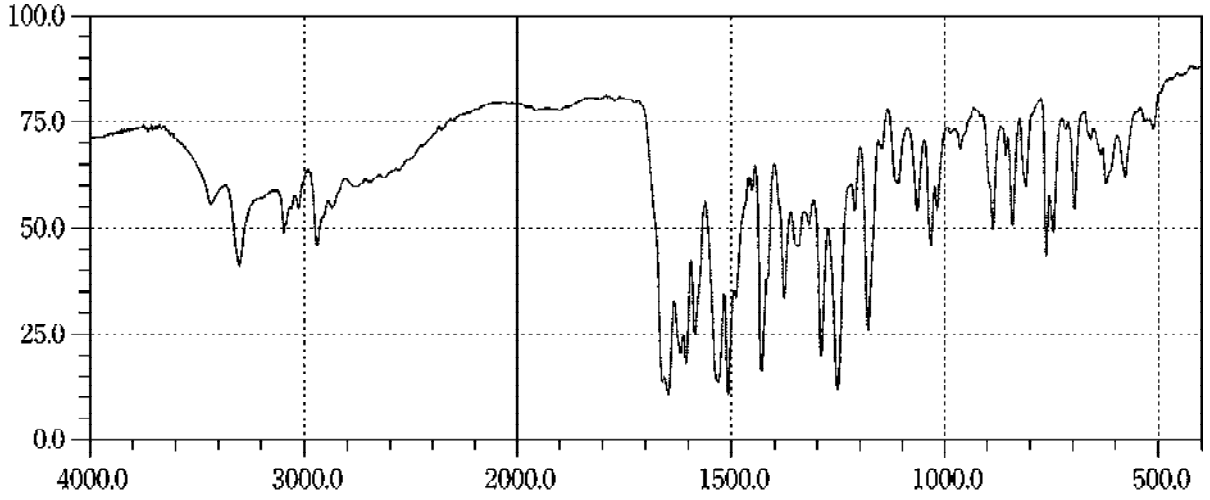
フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム



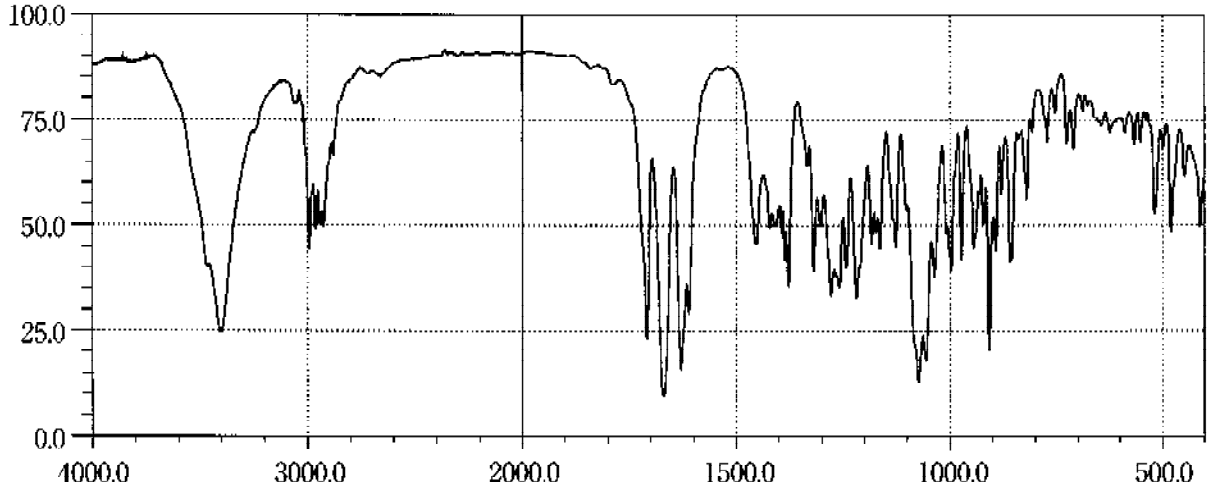
フラボキサート塩酸塩



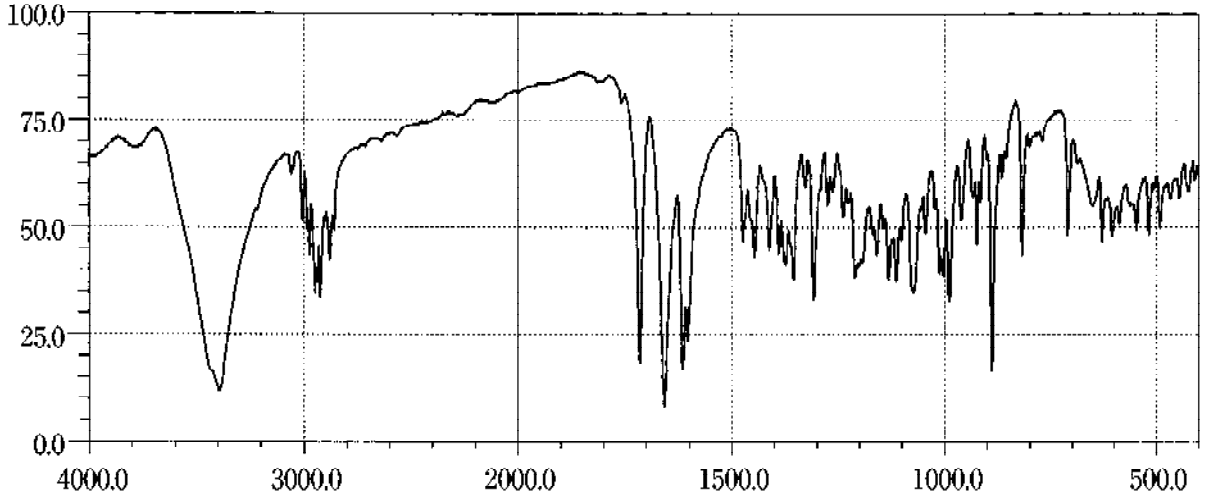
プランルカスト水和物



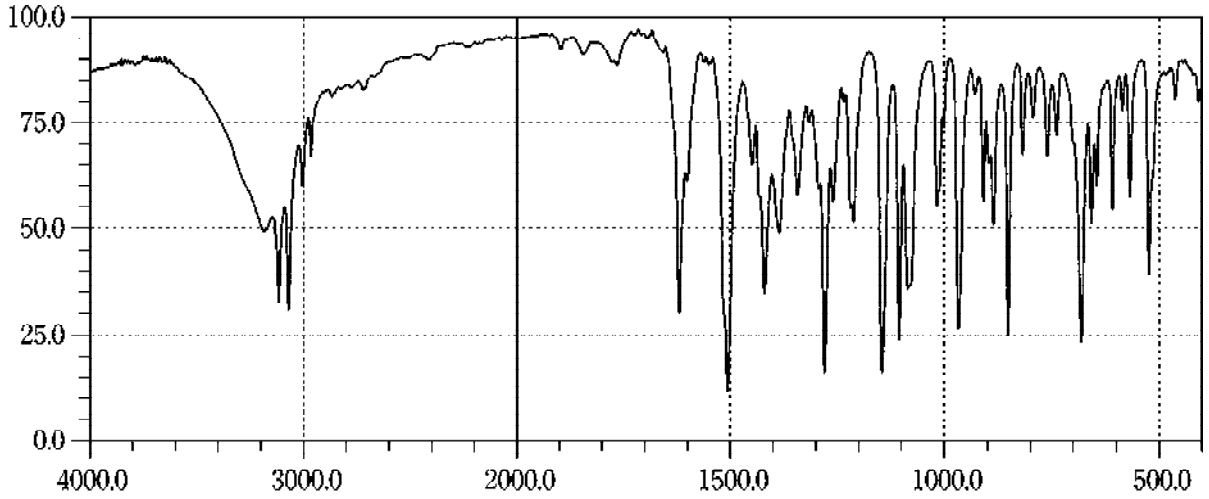
フルオシノロンアセトニド



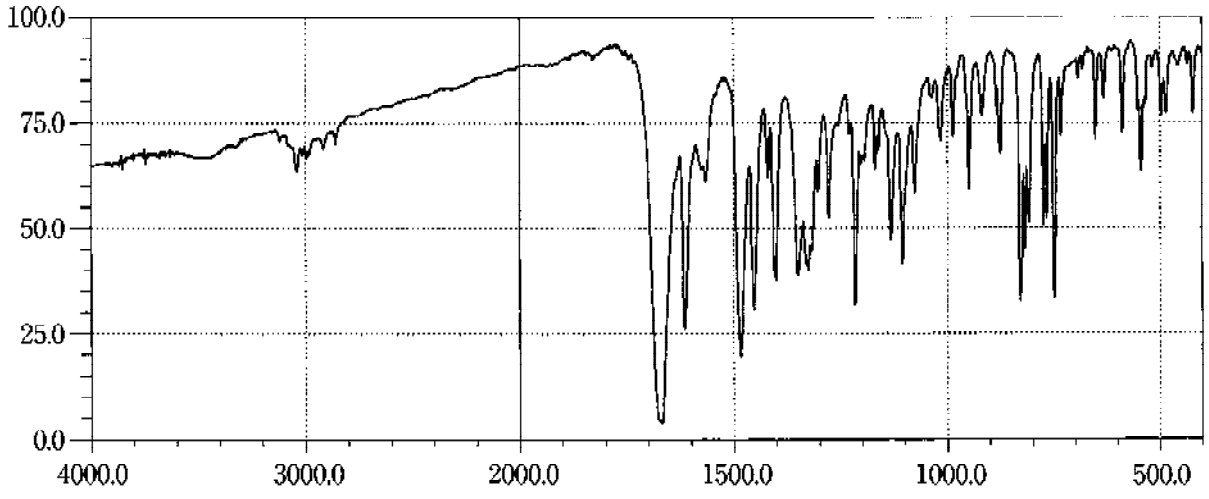
フルオロメトロン



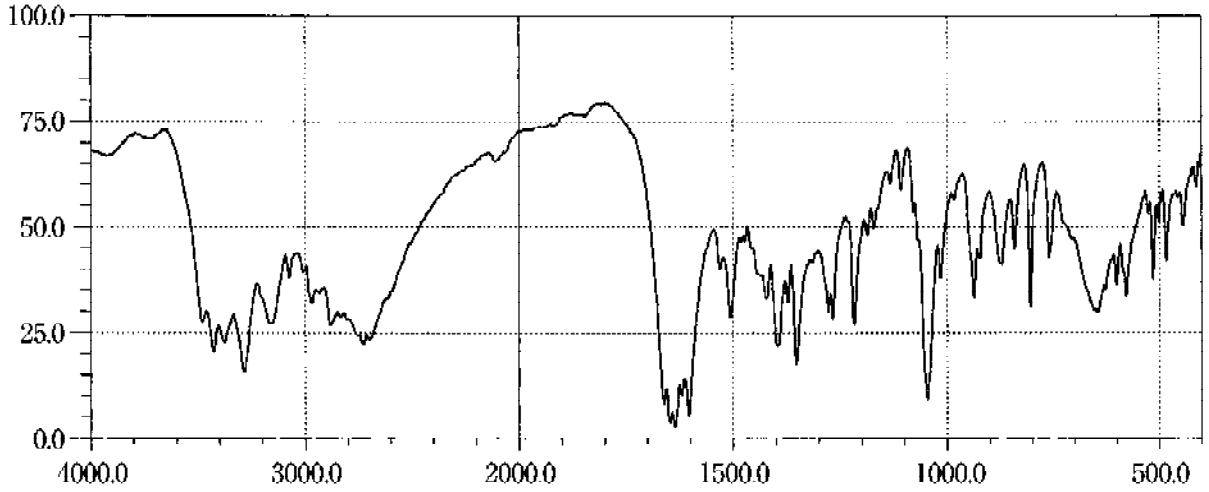
フルコナゾール



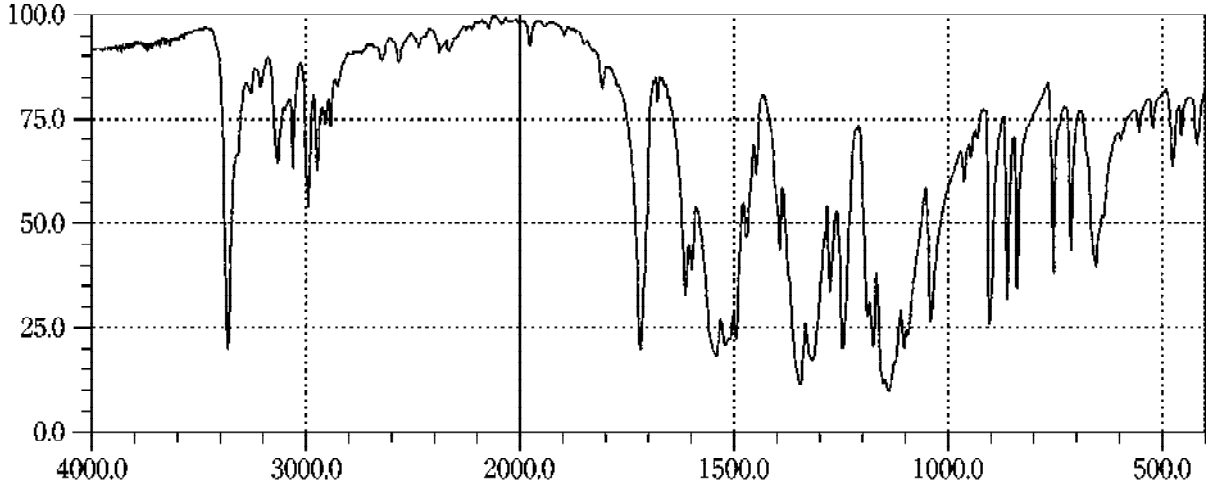
フルジアゼパム



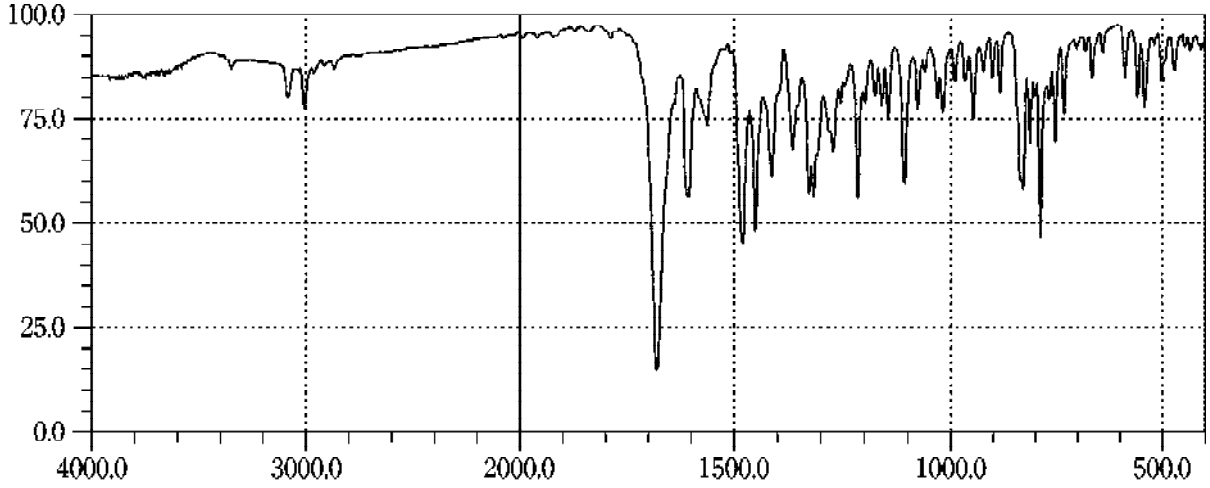
フルスルチアミン塩酸塩



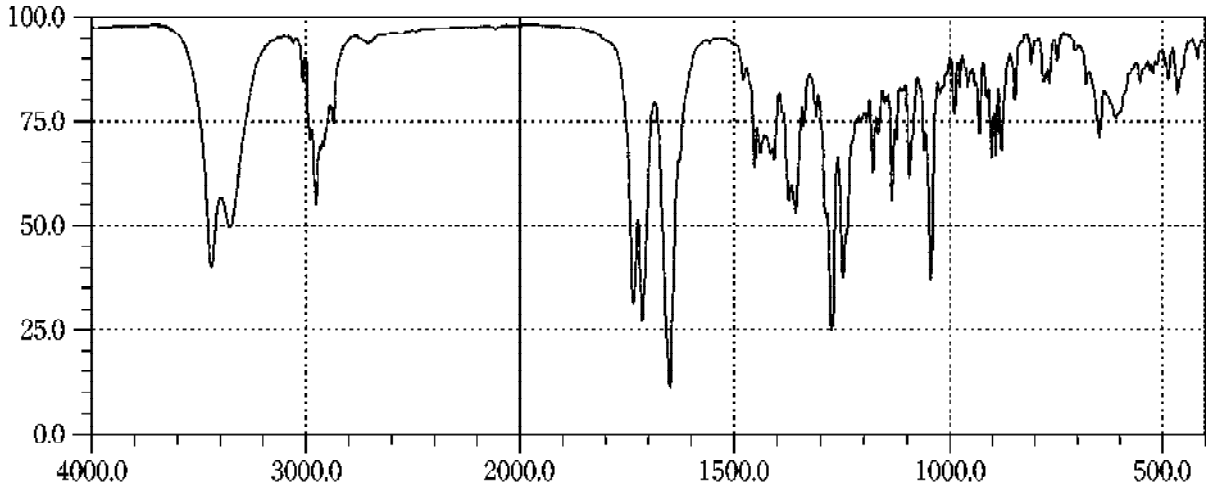
フルタミド



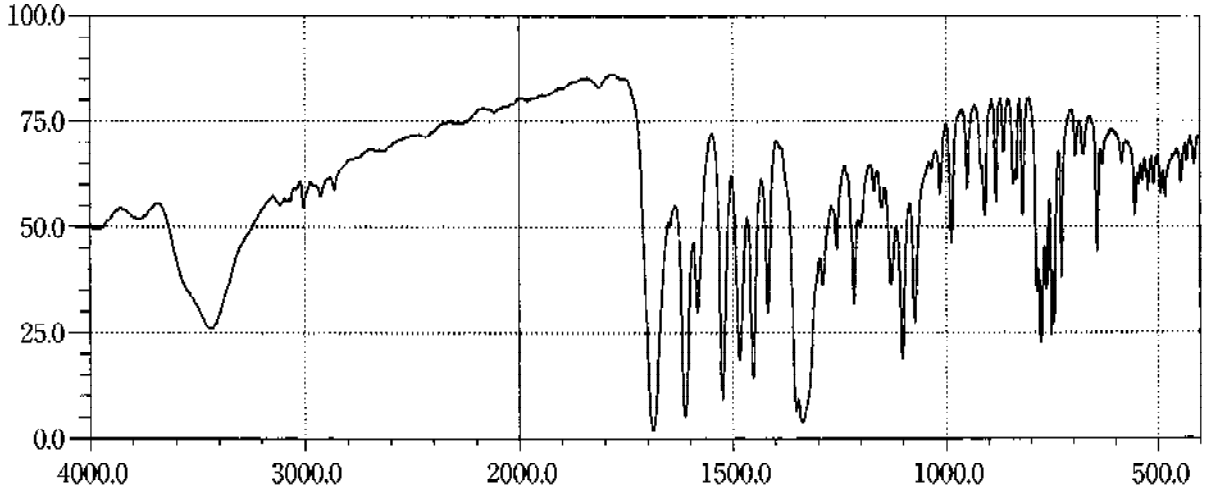
フルトプラゼパム



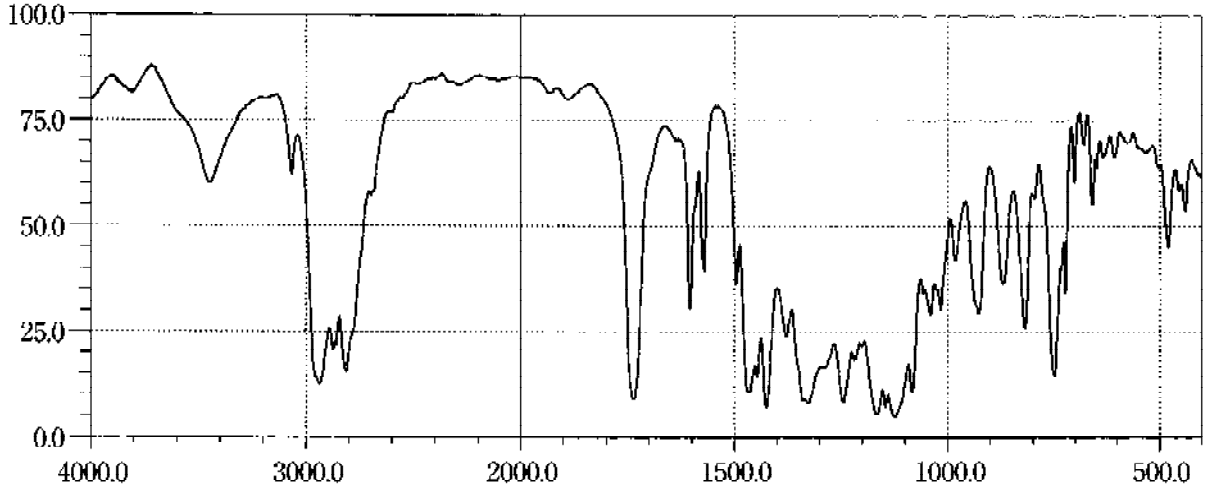
フルドロコルチゾン酢酸エステル



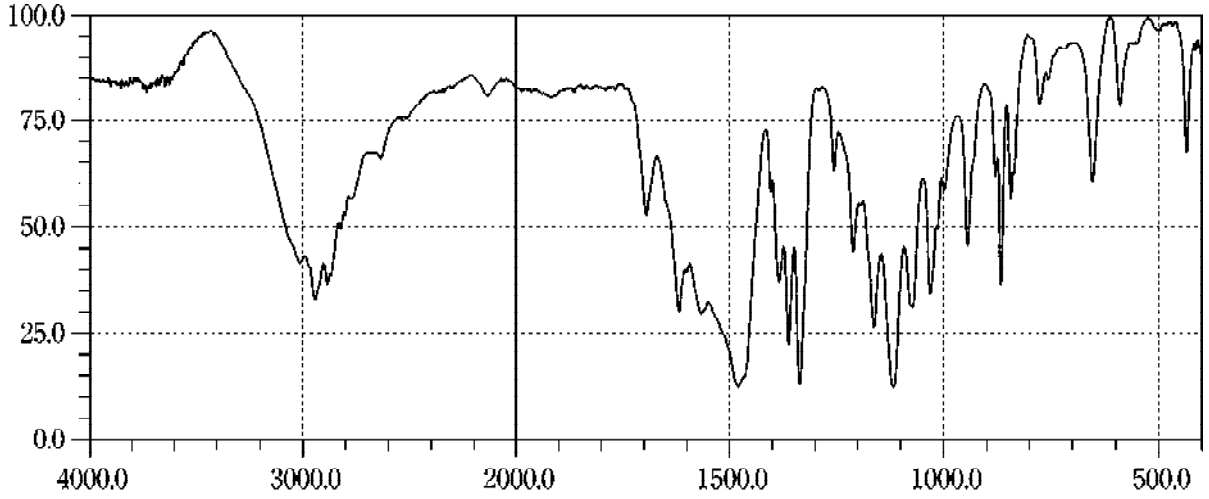
フルニトラゼパム



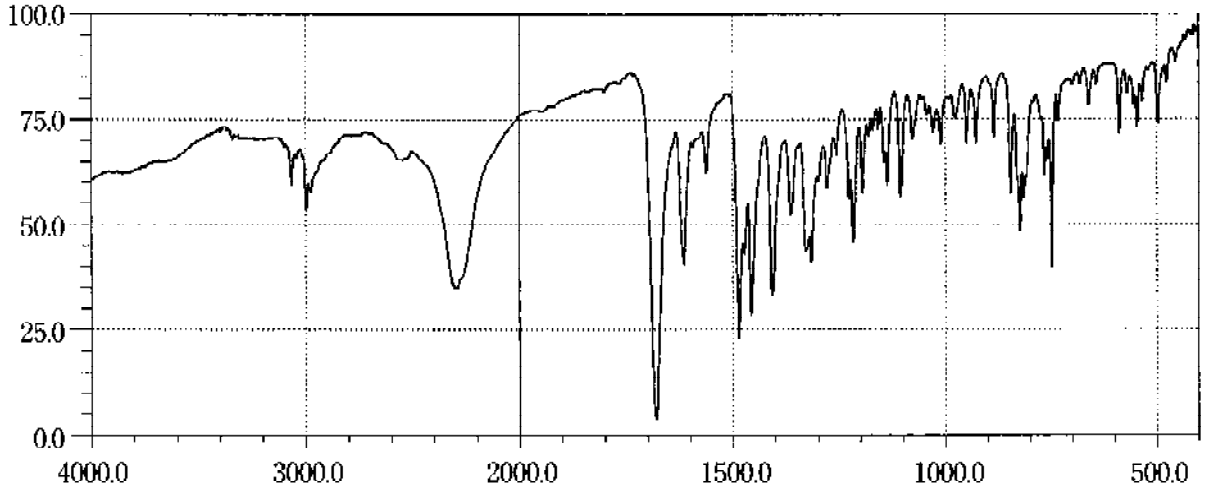
フルフェナジンエナント酸エステル



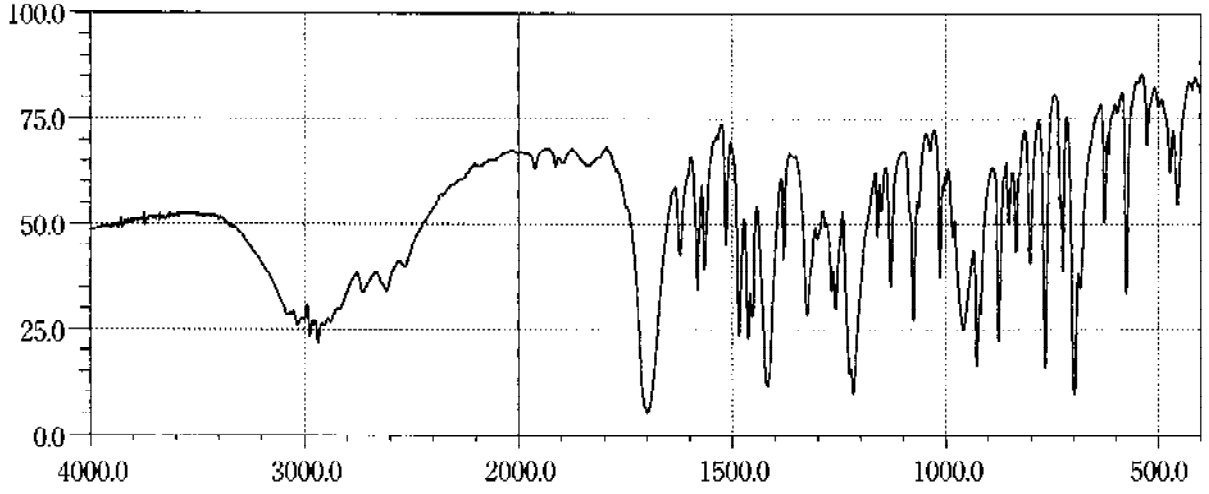
フルボキサミンマレイン酸塩



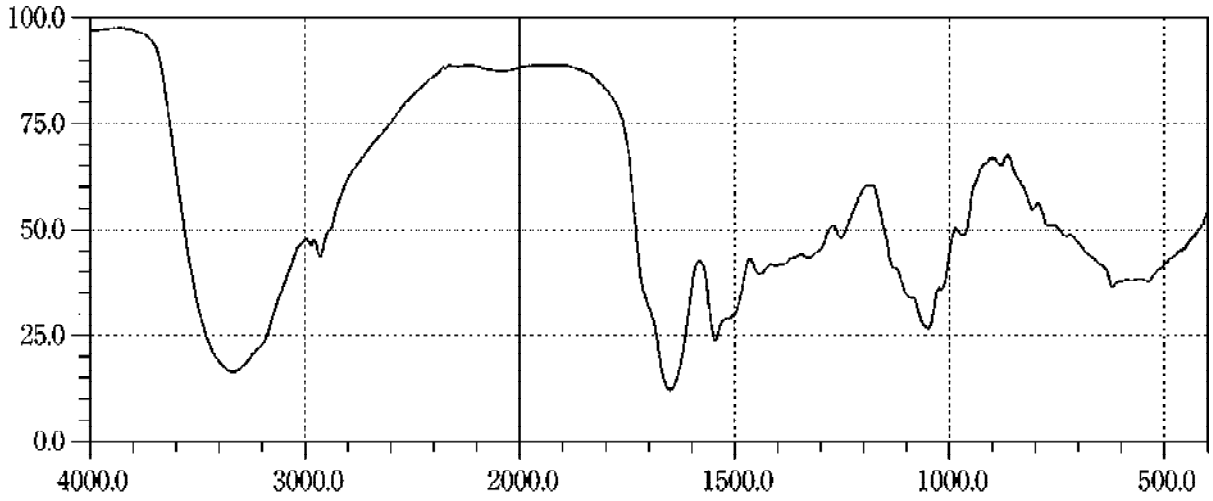
フルラゼパム塩酸塩



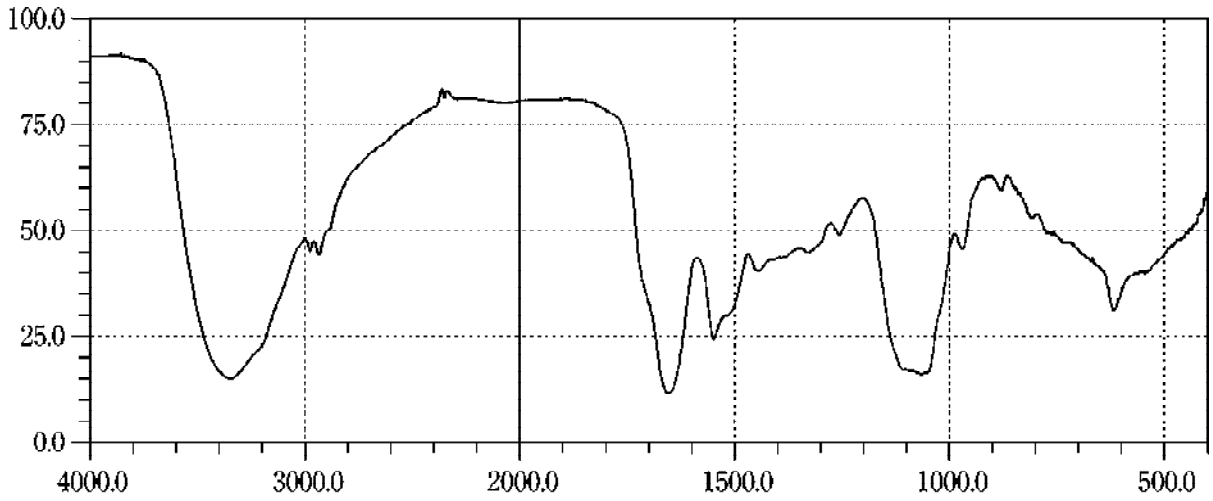
フルルビプロフェン



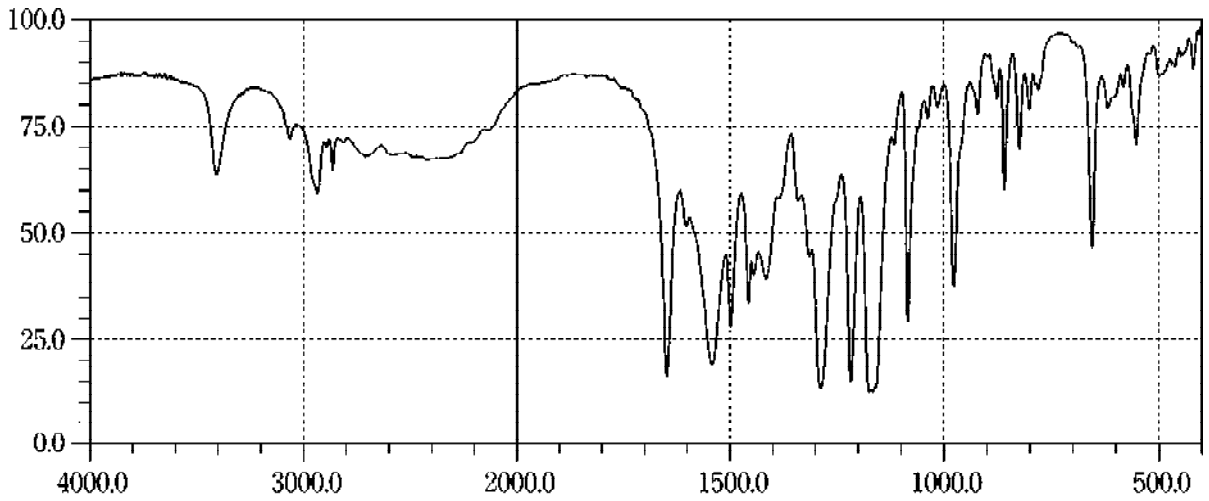
ブレオマイシン塩酸塩



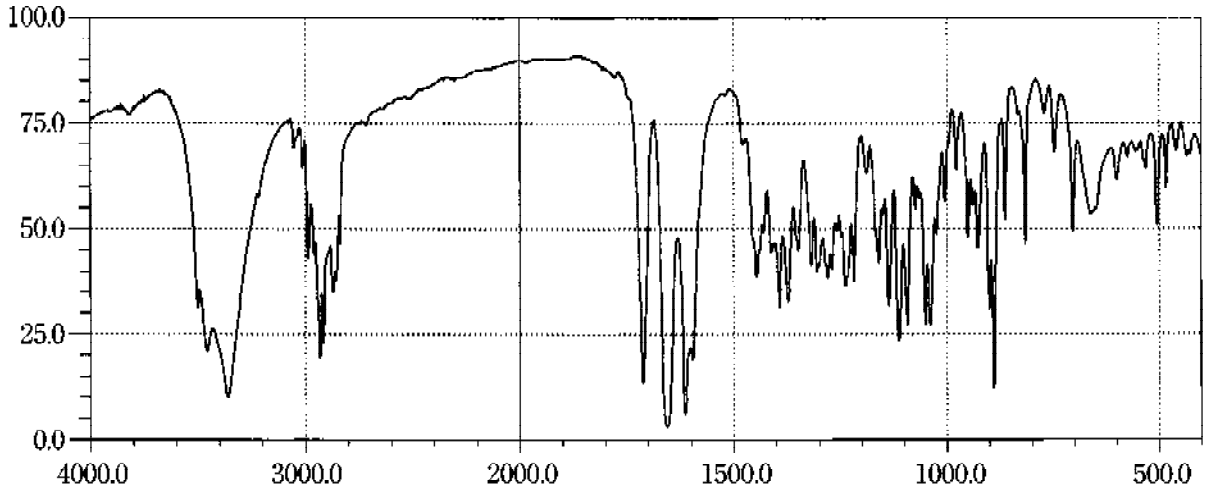
ブレオマイシン硫酸塩



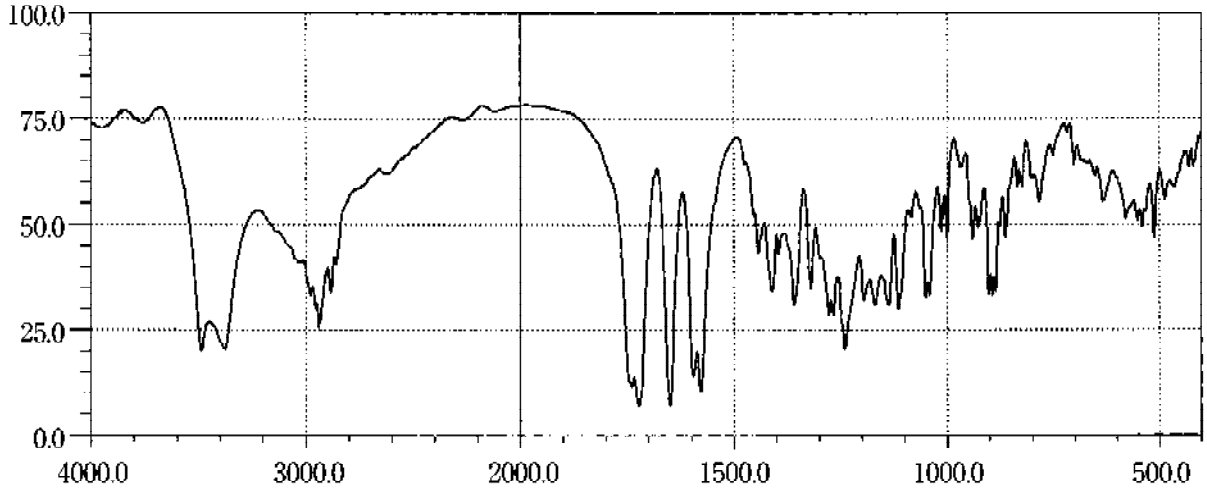
フレカイニド酢酸塩



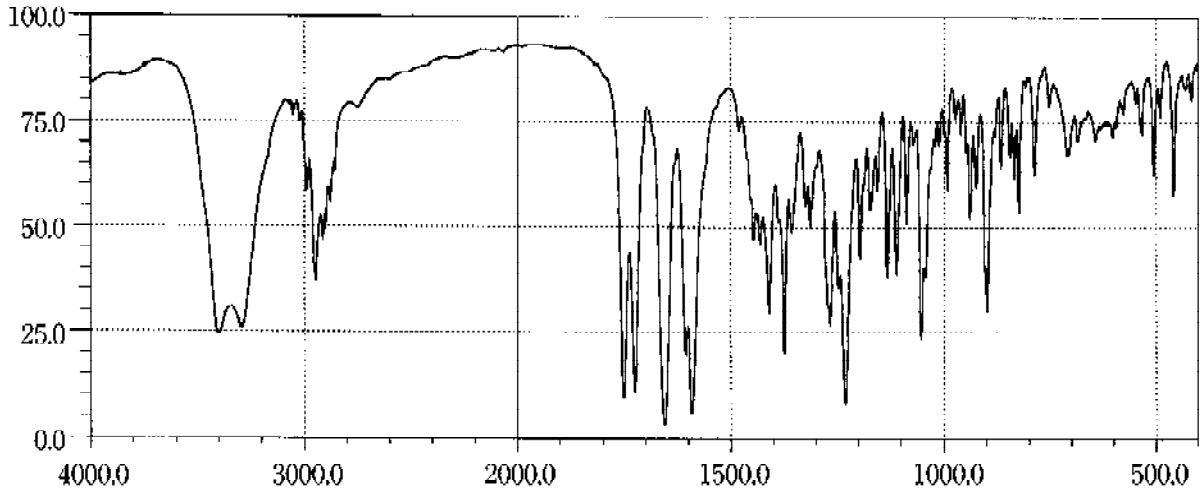
プレドニゾロン



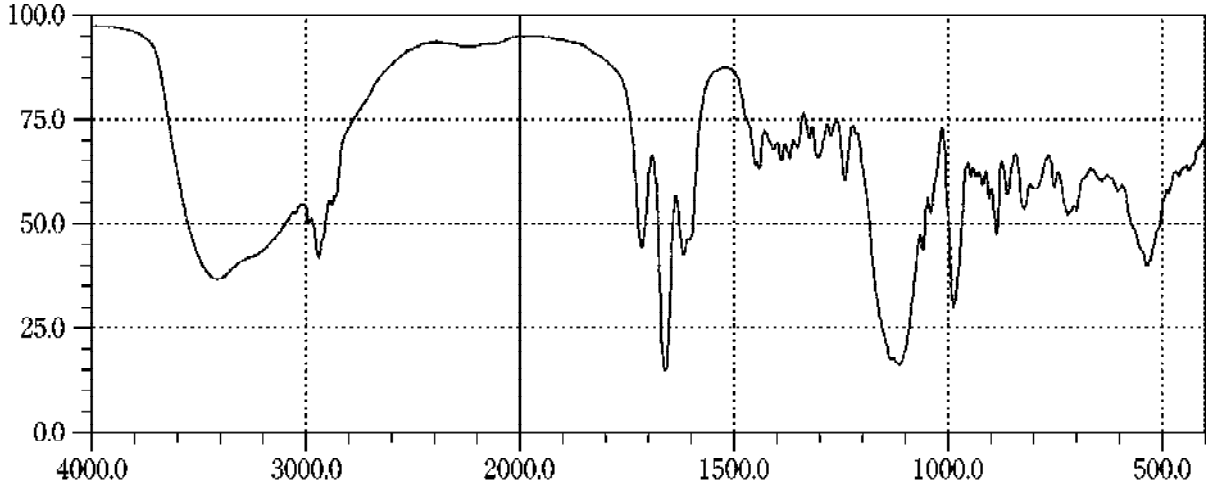
プレドニゾロンコハク酸エステル



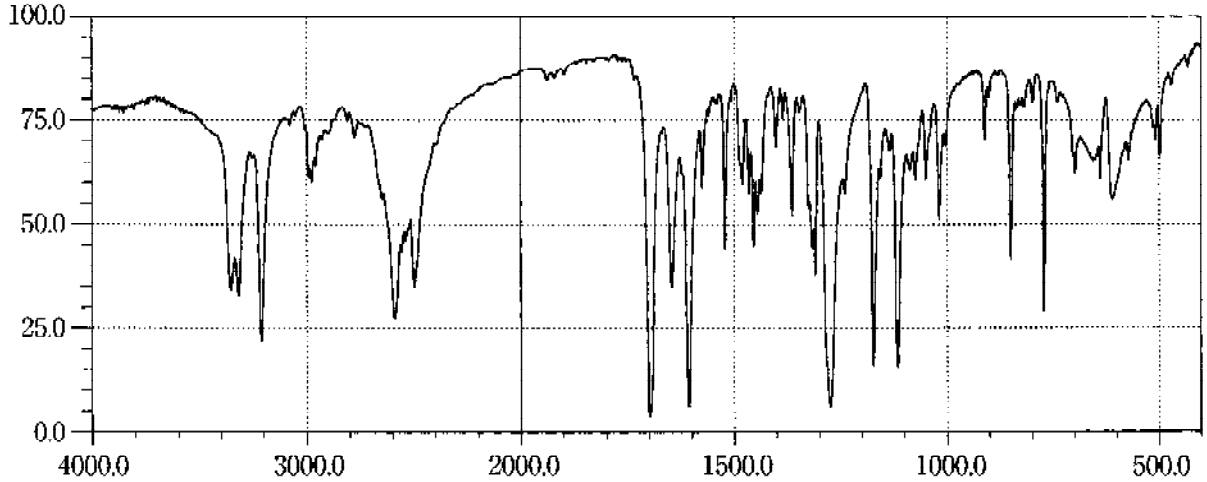
プレドニゾロン酢酸エステル



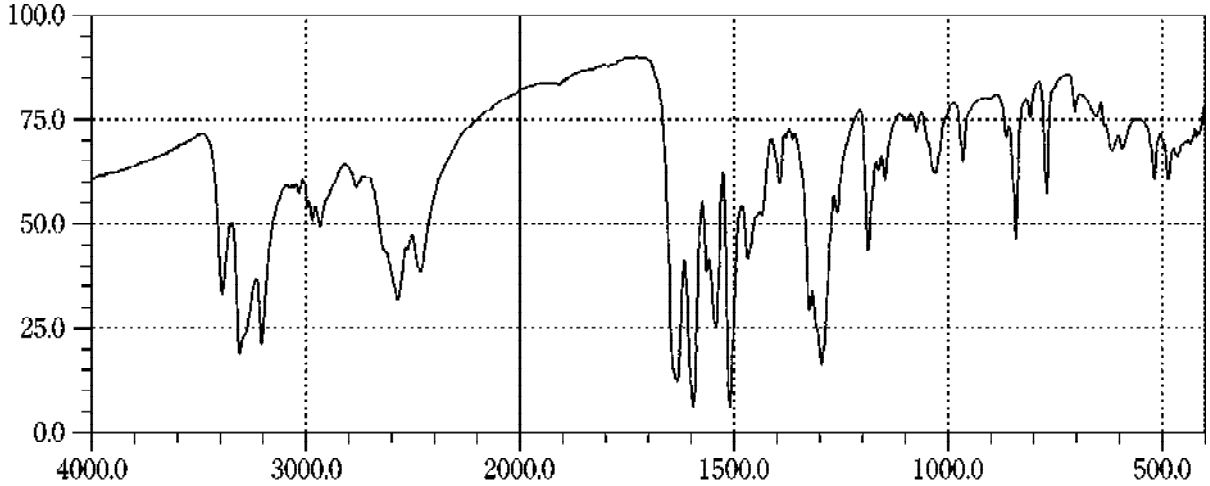
プレドニゾロンリン酸エステルナトリウム



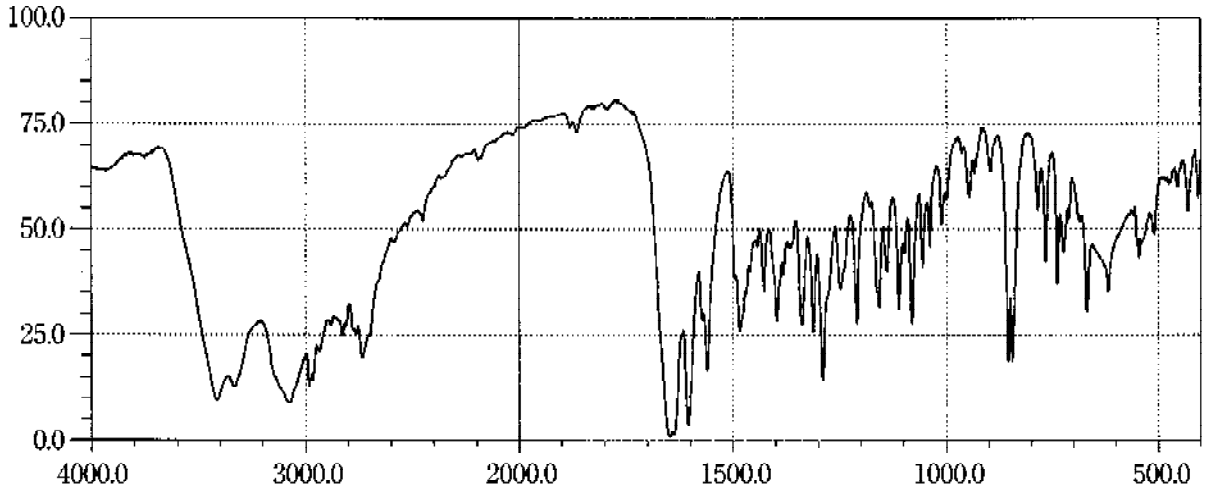
プロカイン塩酸塩



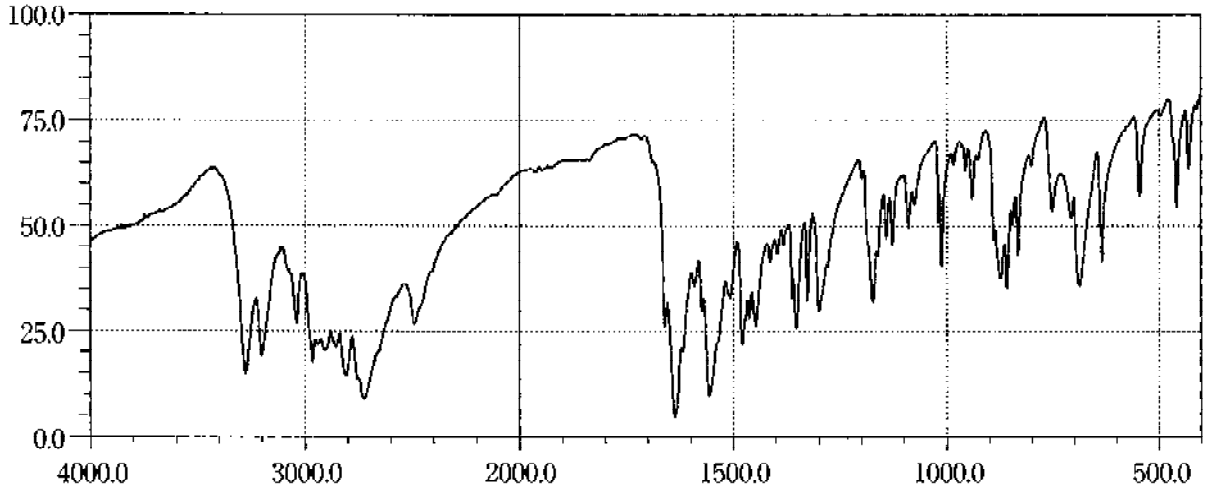
プロカインアミド塩酸塩



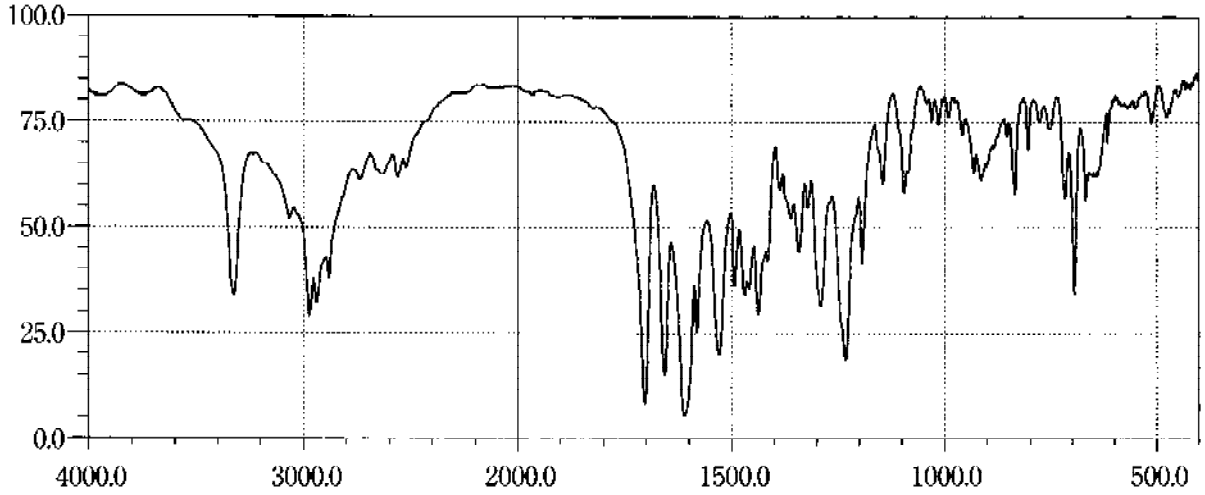
プロカテロール塩酸塩水和物



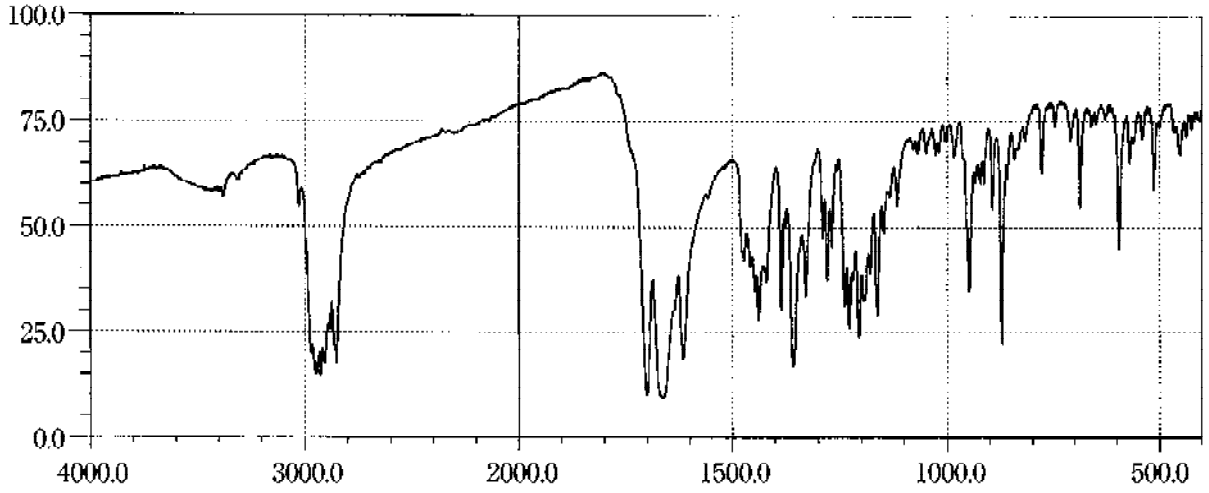
プロカルバジン塩酸塩



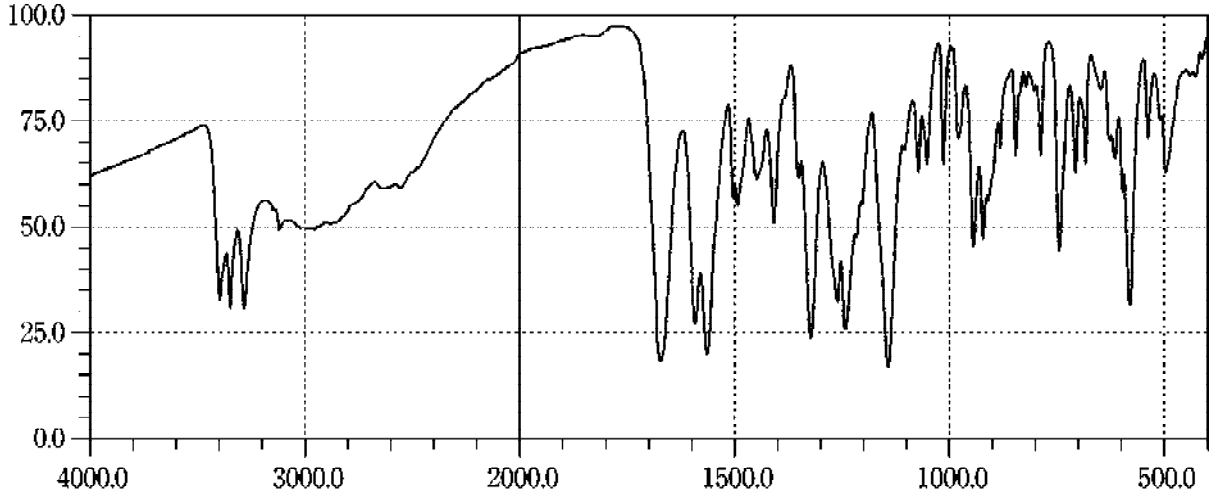
プログルミド



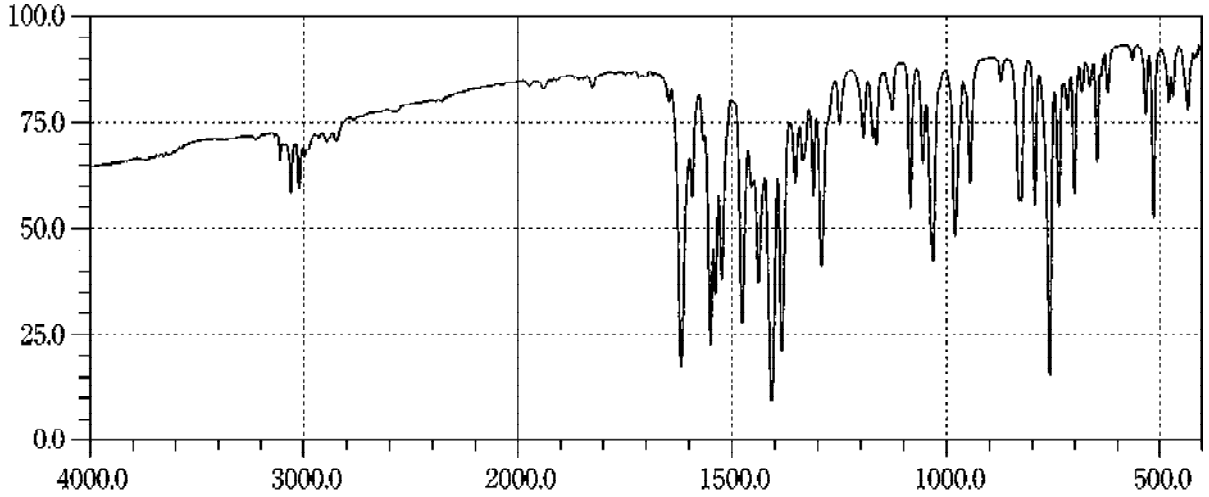
プロゲステロン



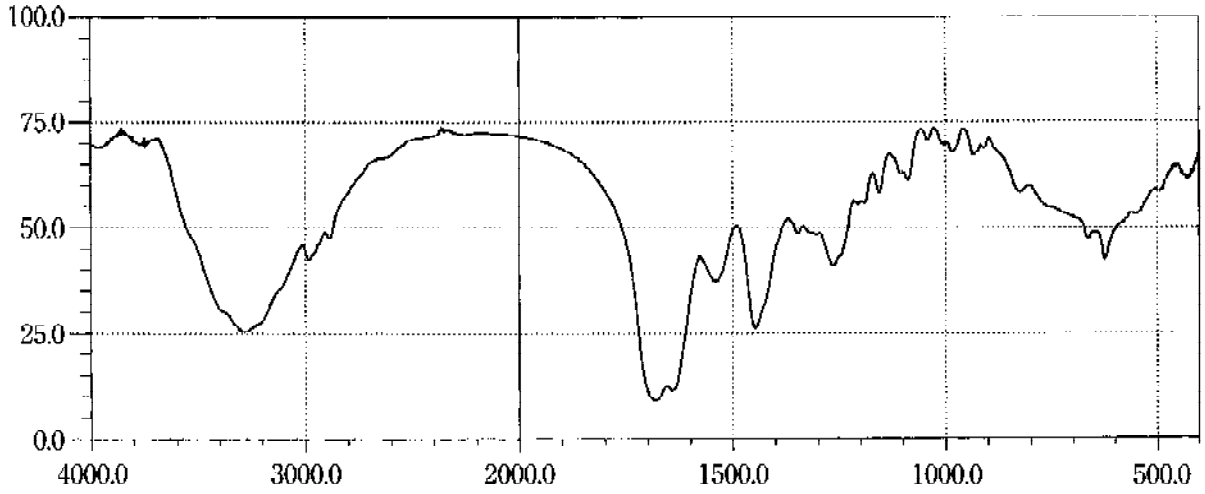
フロセミド



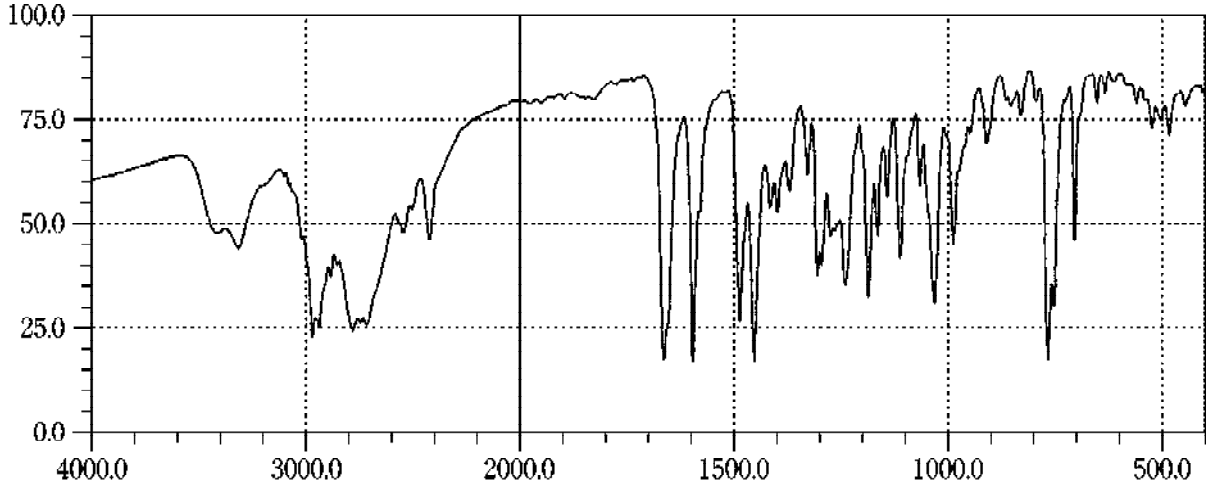
ブロチゾラム



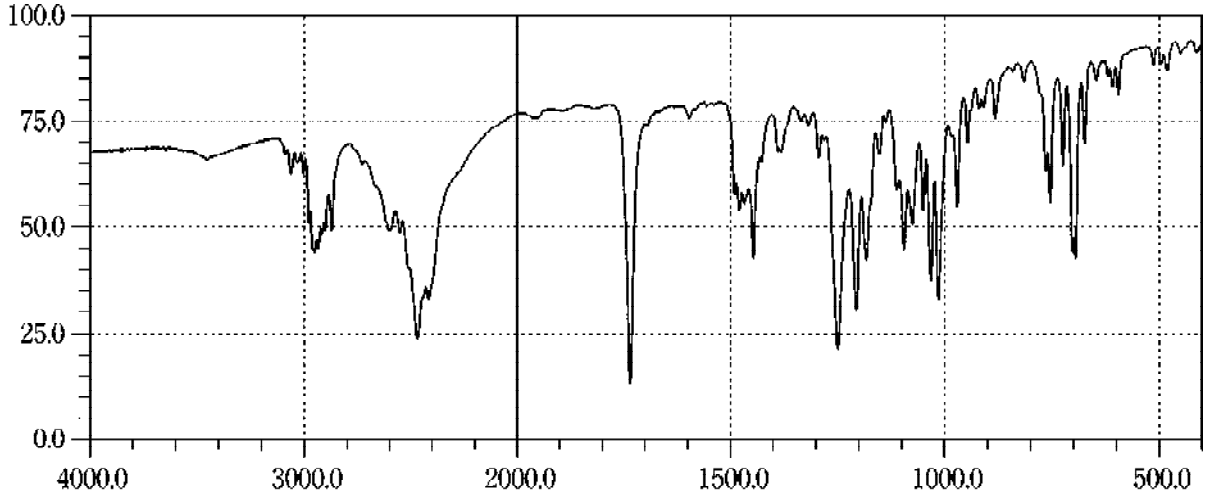
プロチレリン



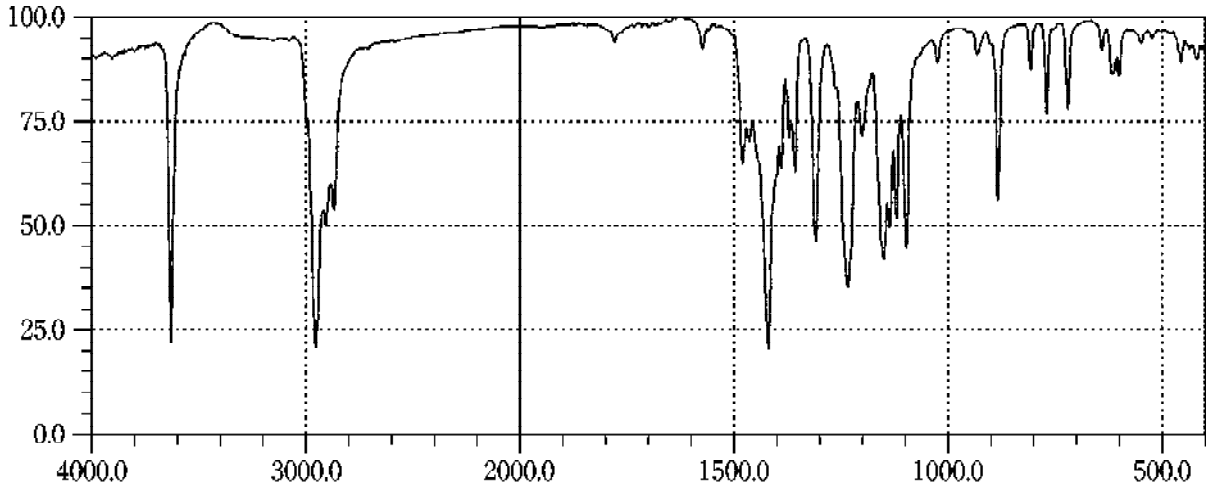
プロパフェノン塩酸塩



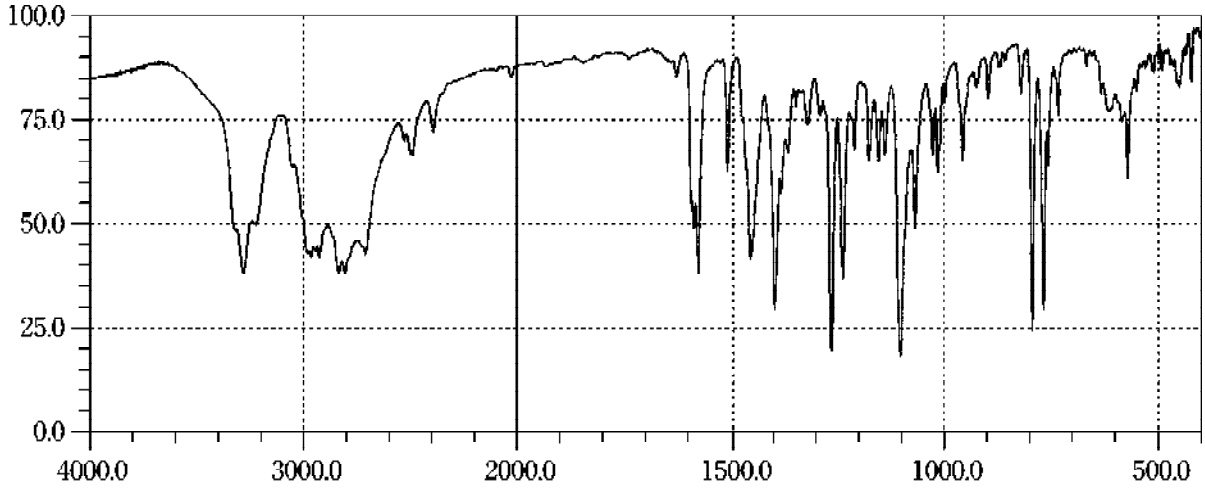
プロピベリン塩酸塩



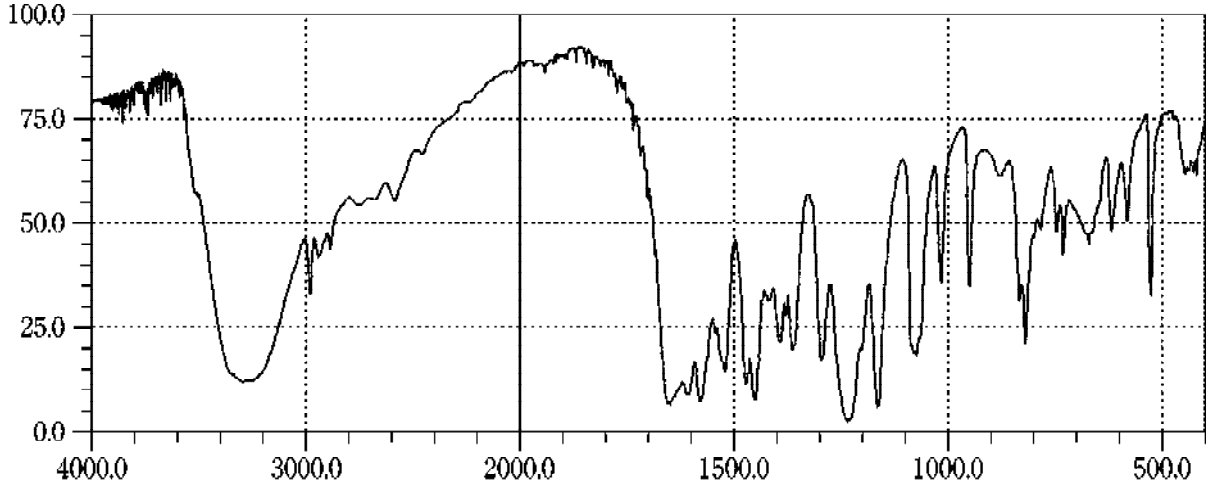
プロプコール



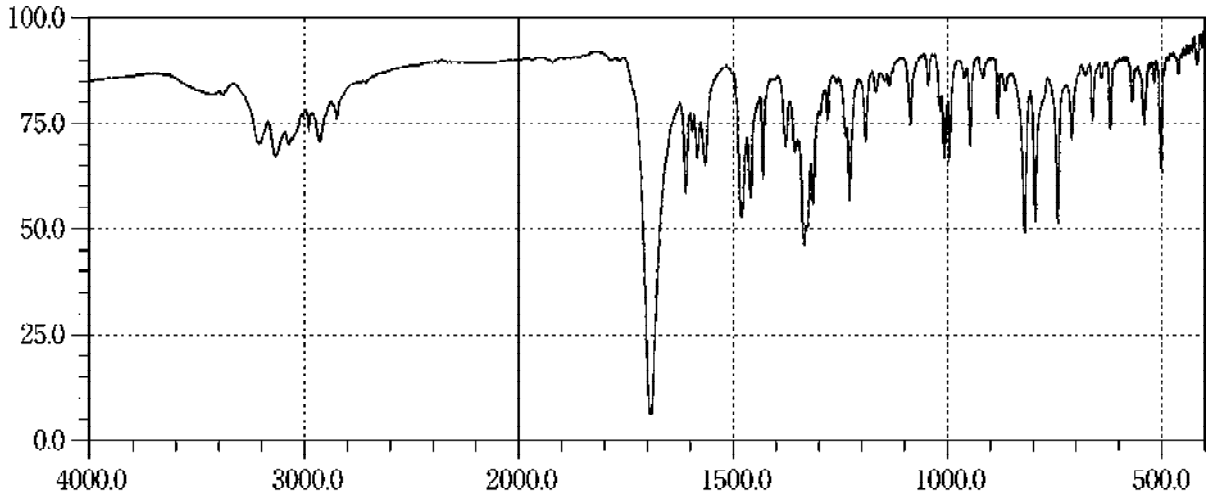
プロプラノロール塩酸塩



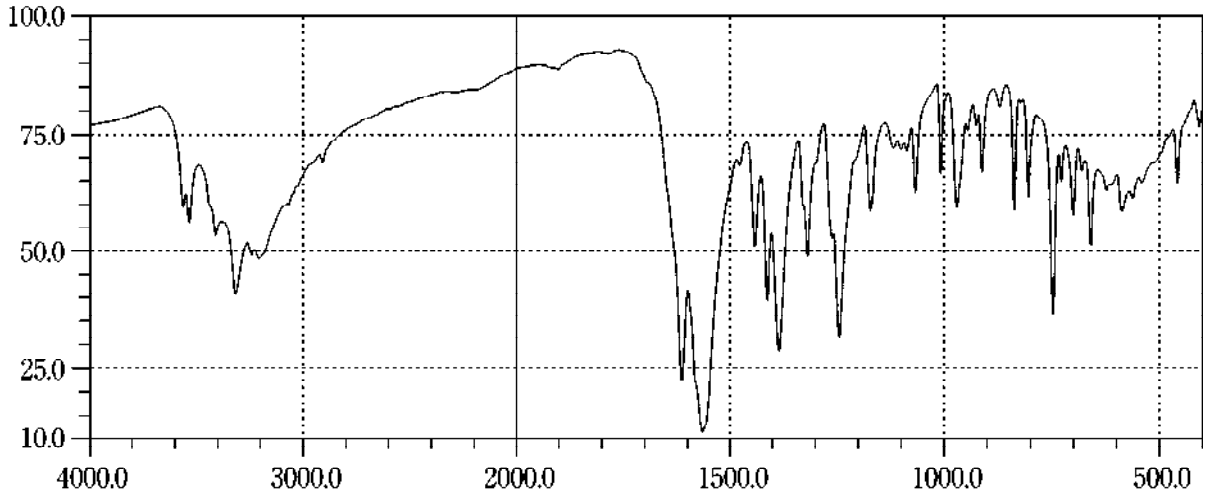
フロプロピオン



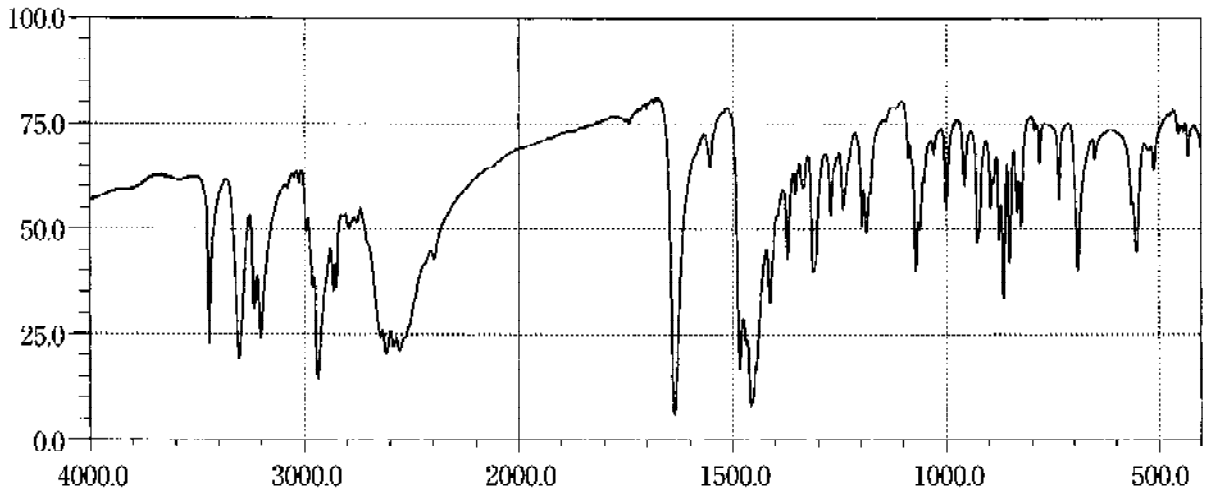
ブロマゼパム



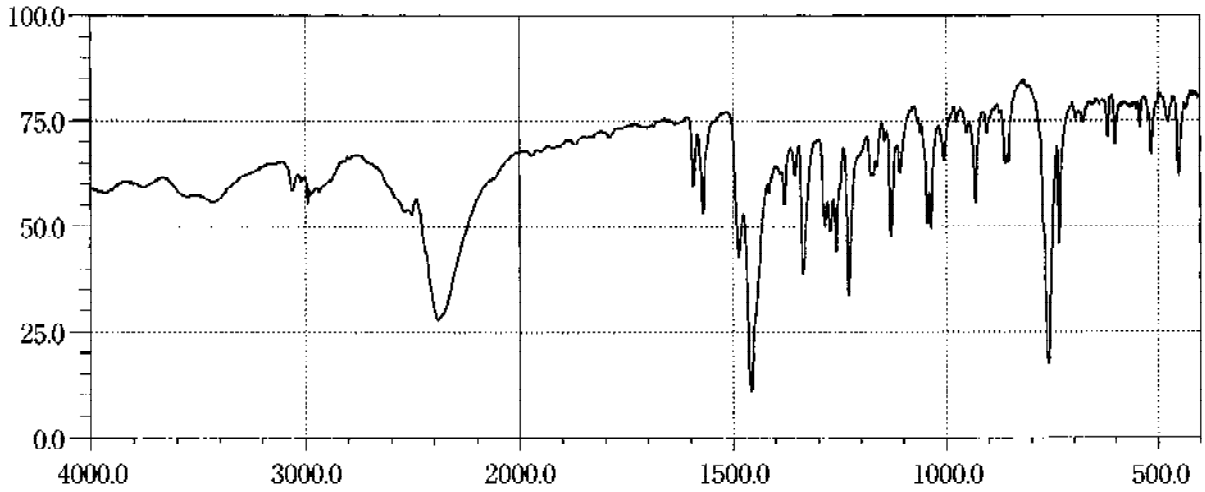
ブロムフェナクナトリウム水和物



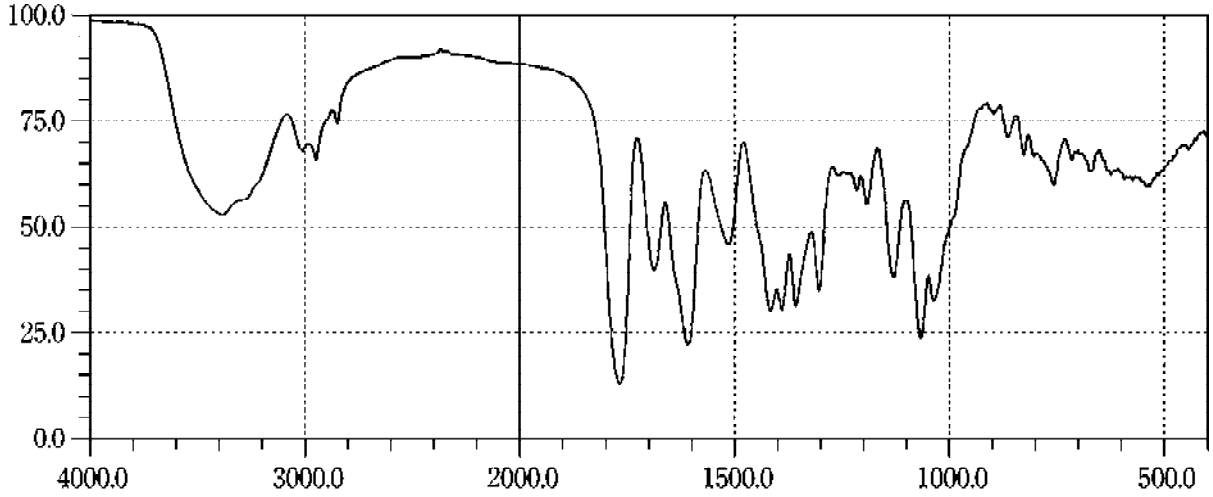
ブロムヘキシン塩酸塩



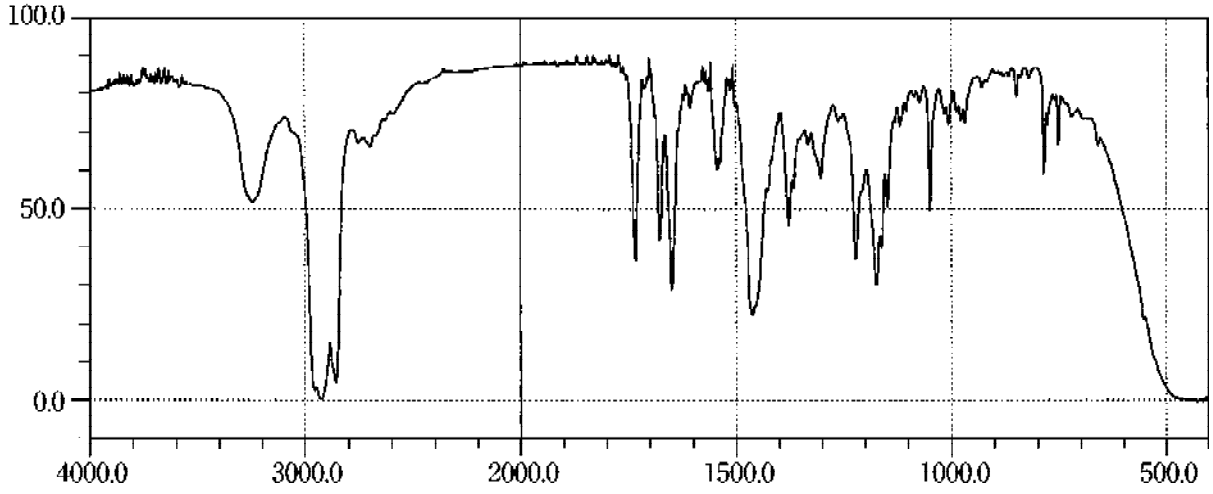
プロメタジン塩酸塩



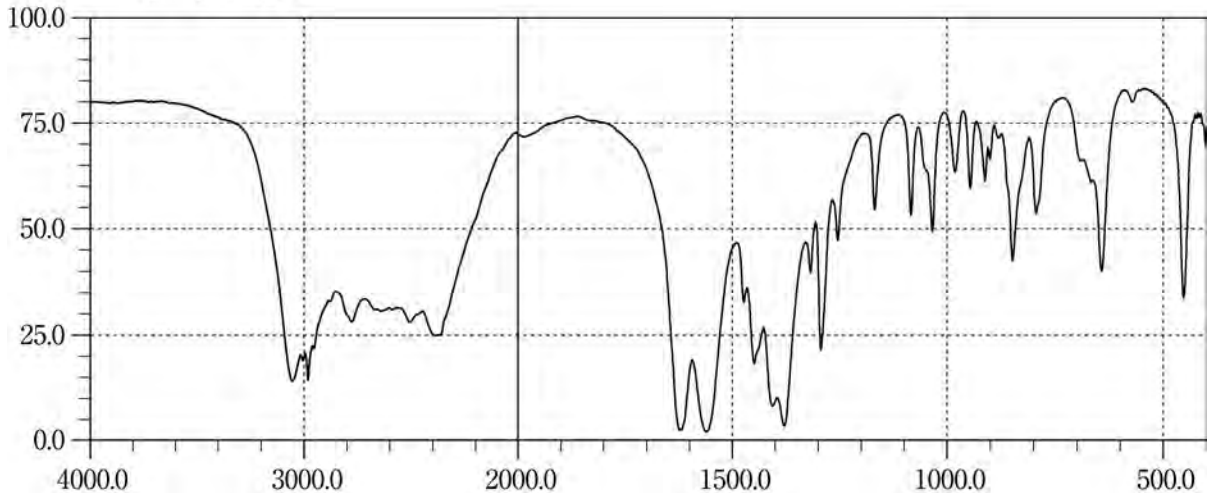
フロモキセフナトリウム



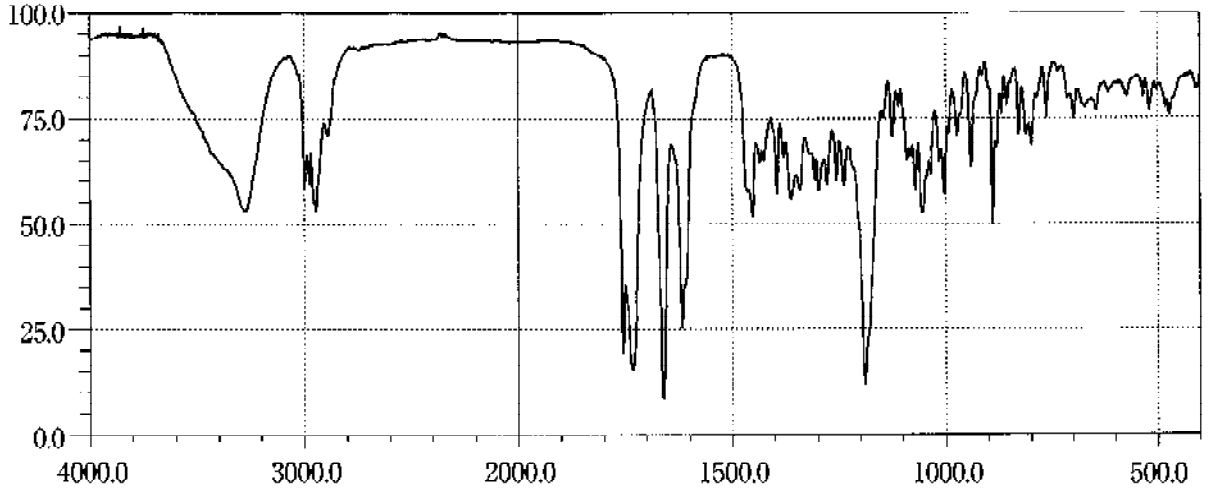
ブロモクリプチンメシル酸塩



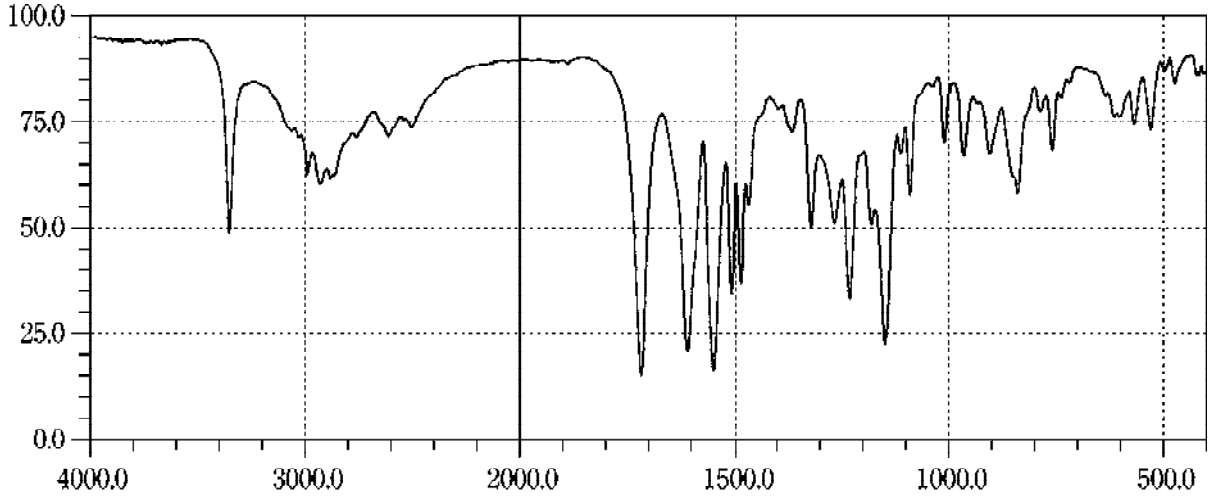
L－プロリン



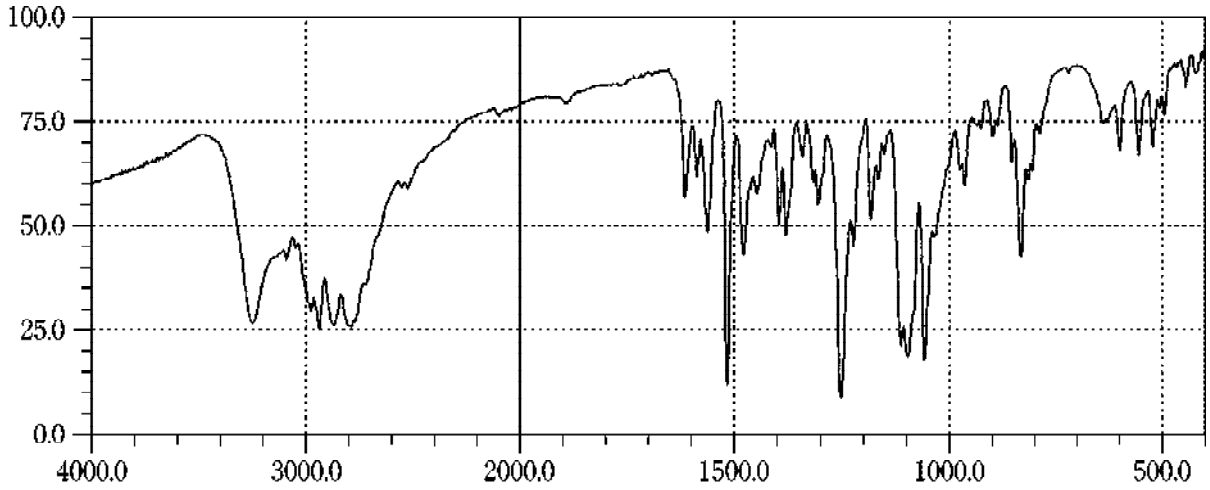
ベクロメタゾンプロピオン酸エステル



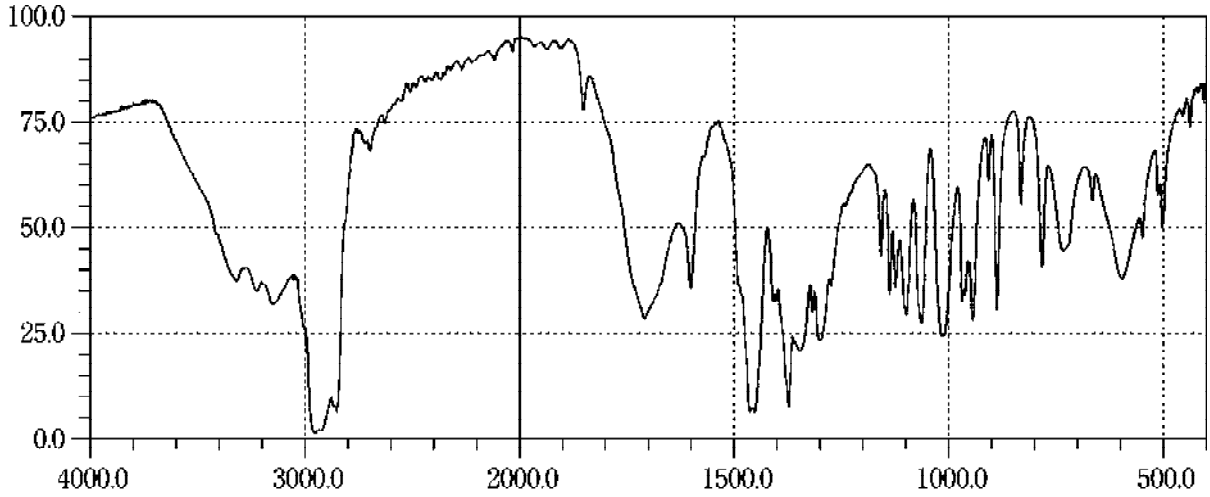
ベザフィブラート



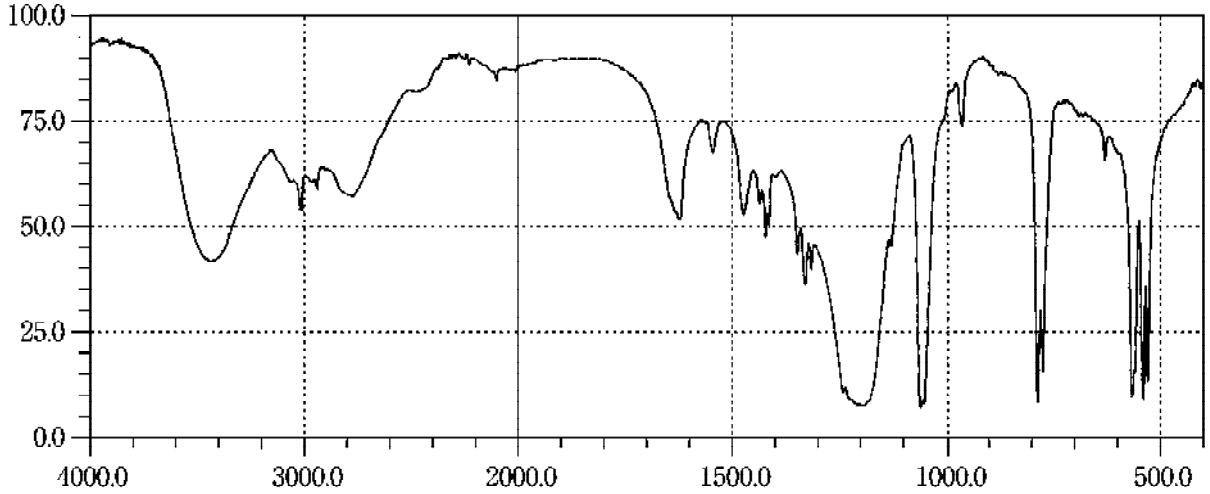
ベタキソロール塩酸塩



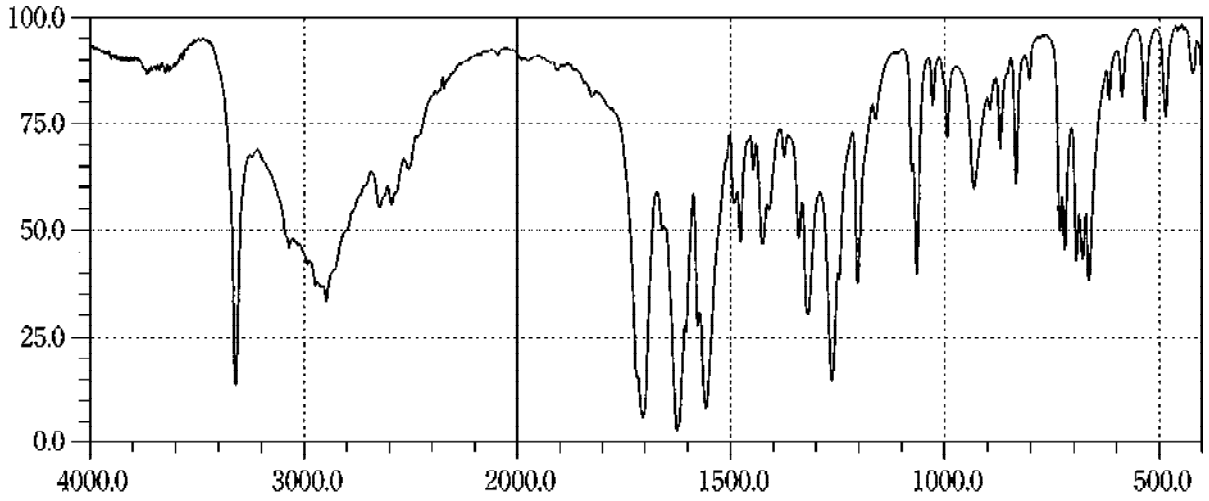
ベタネコール塩化物



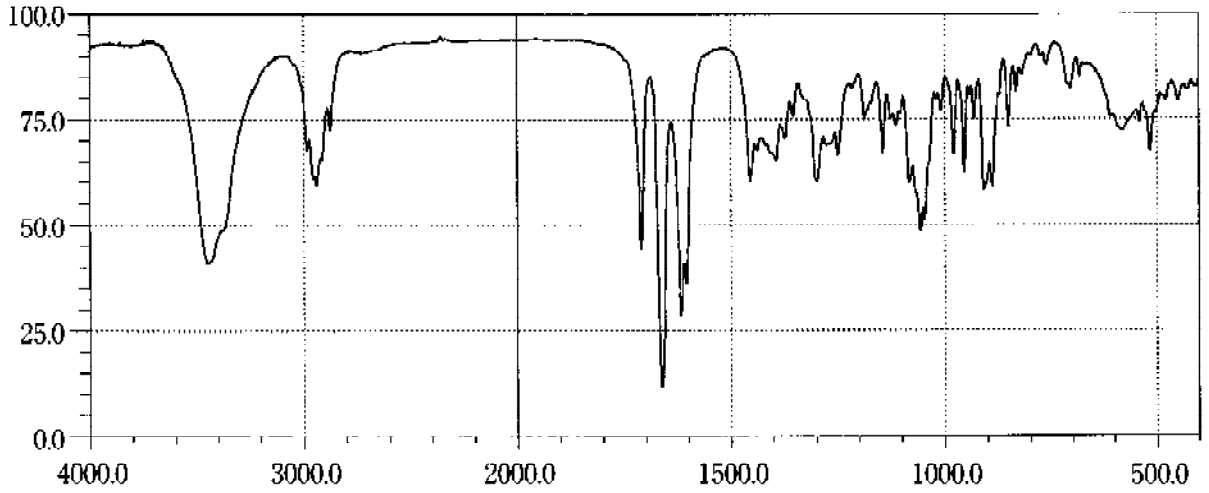
ベタヒスチンメシル酸塩



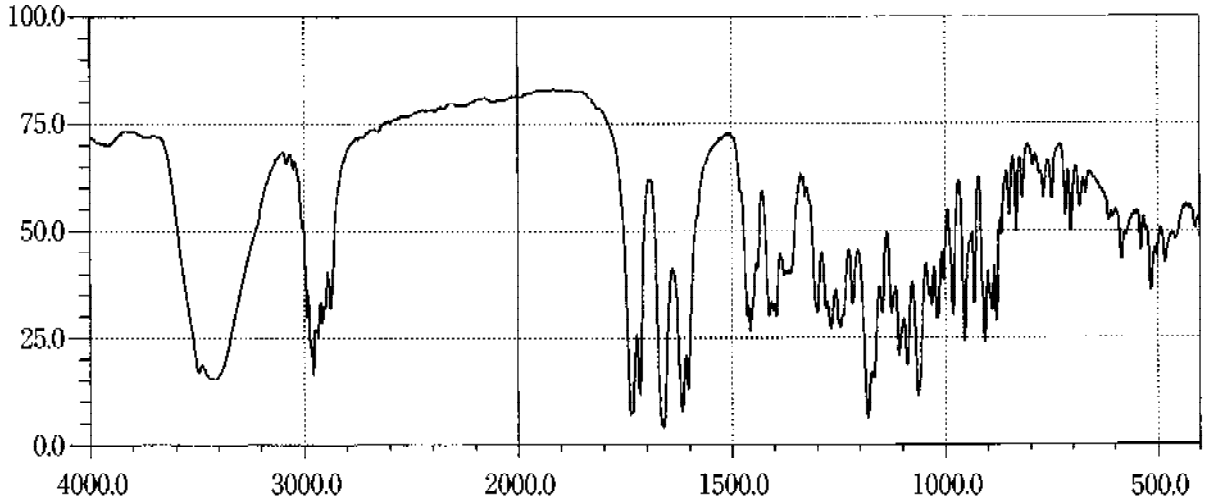
ベタミプロン



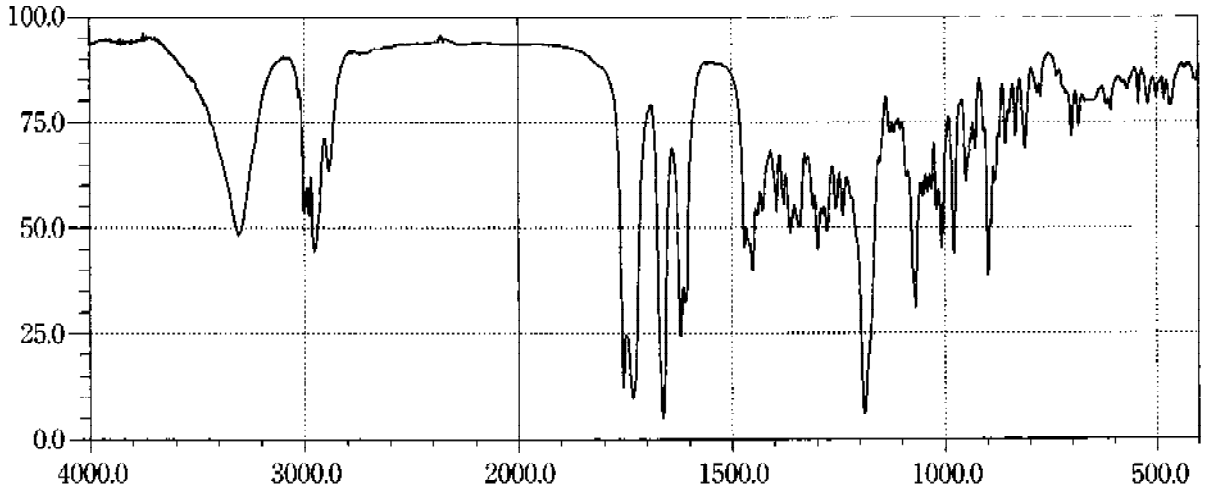
ベタメタゾン



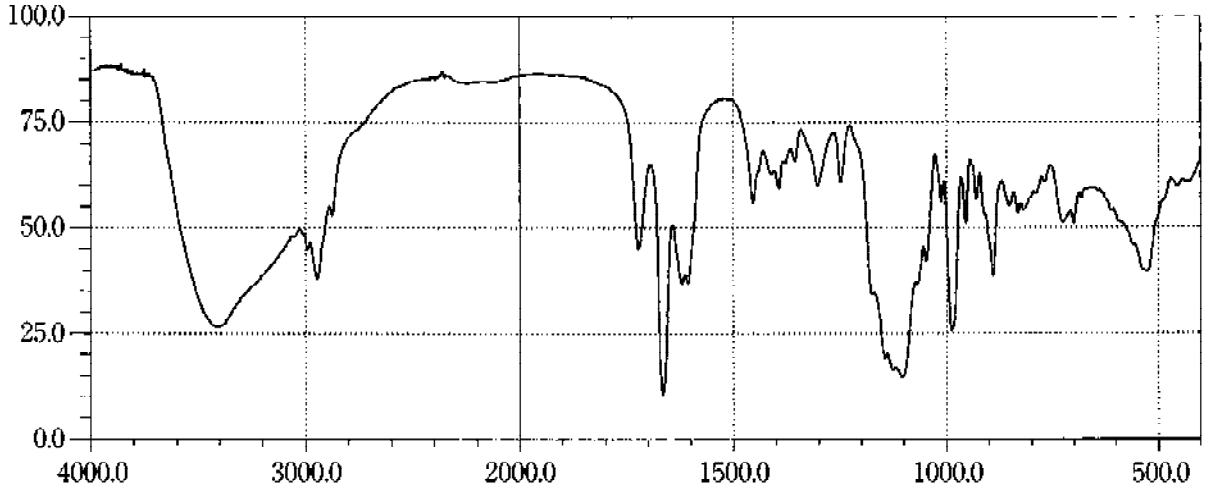
ベタメタゾン吉草酸エステル



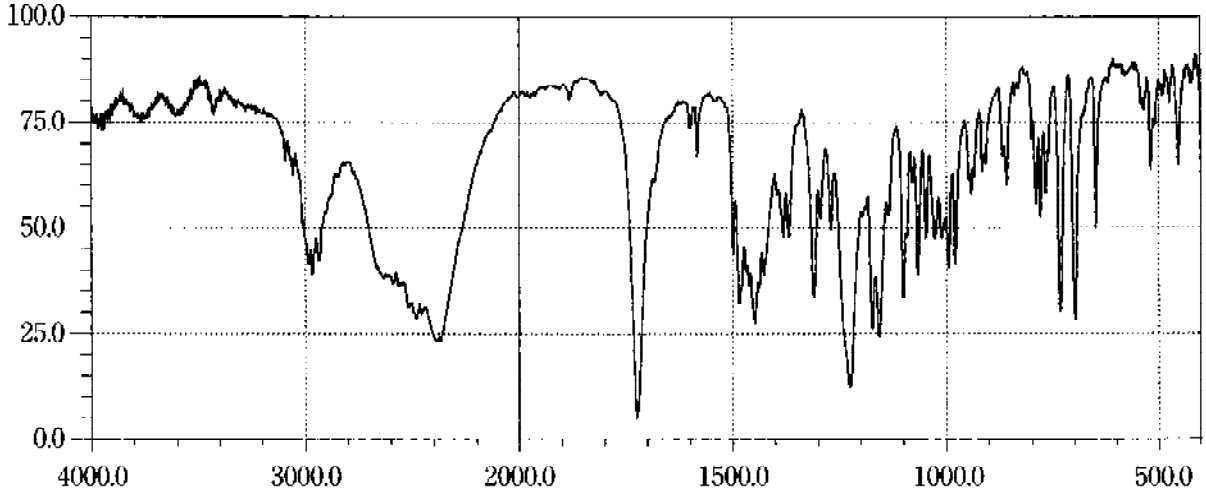
ベタメタゾンジプロピオン酸エステル



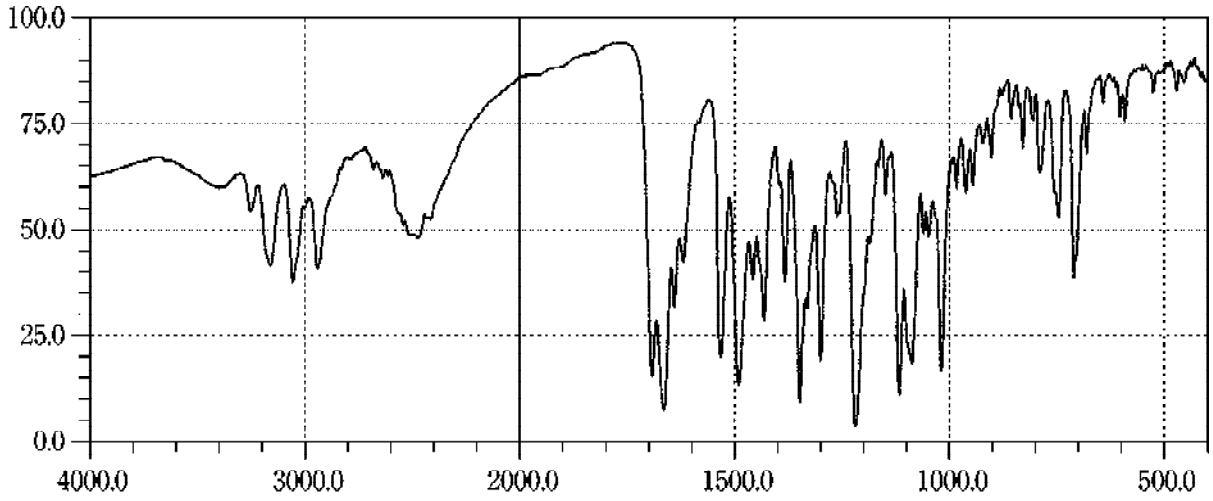
ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム



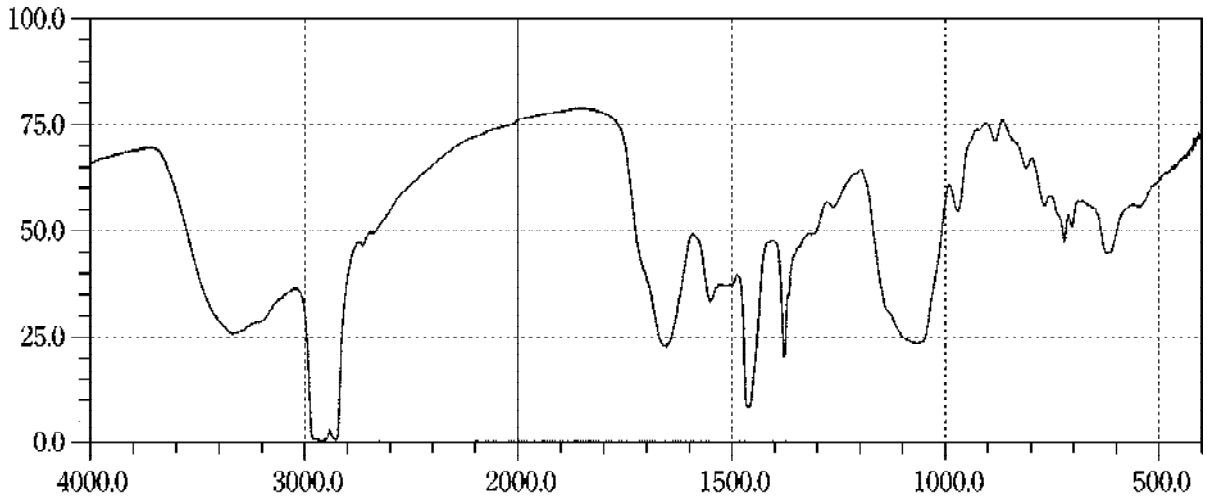
ペチジン塩酸塩



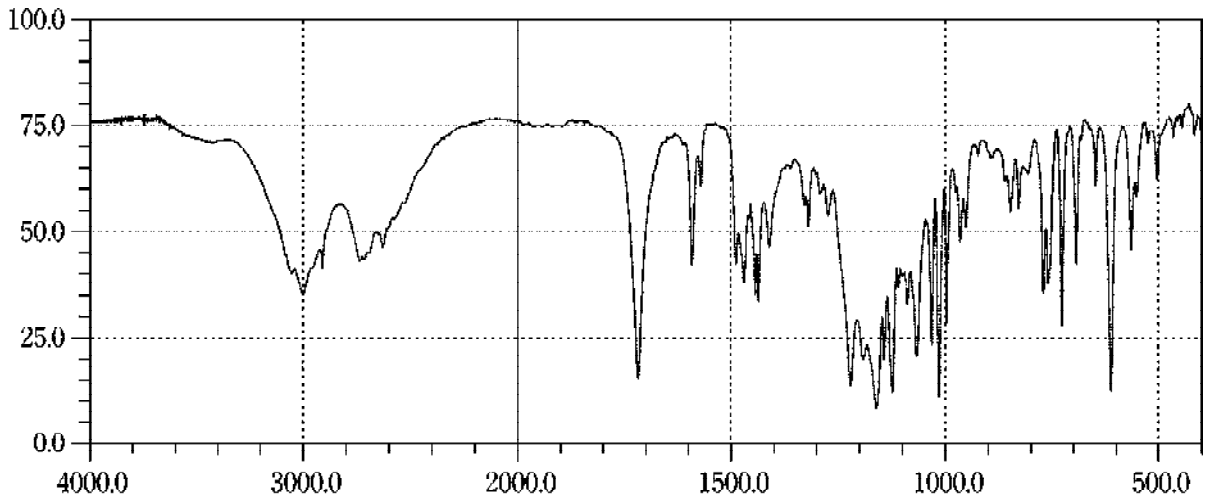
ベニジピン塩酸塩



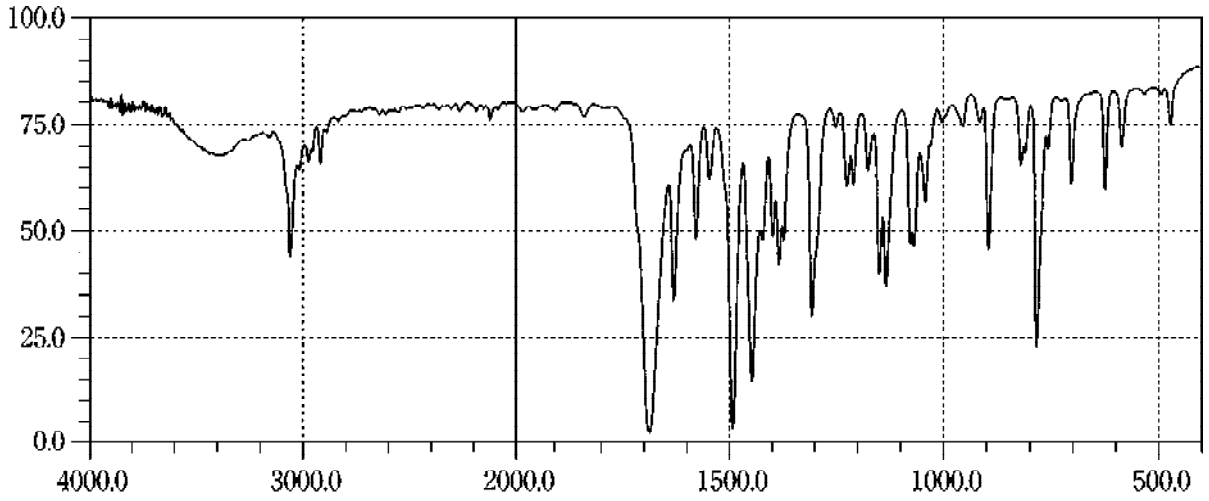
ペプロマイシン硫酸塩



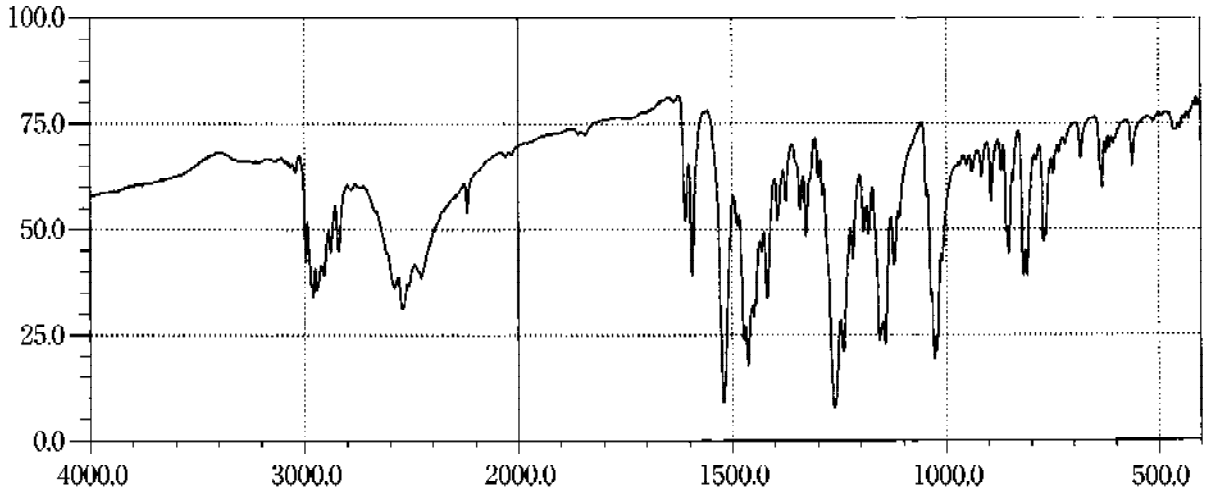
ベポタスチンベシル酸塩



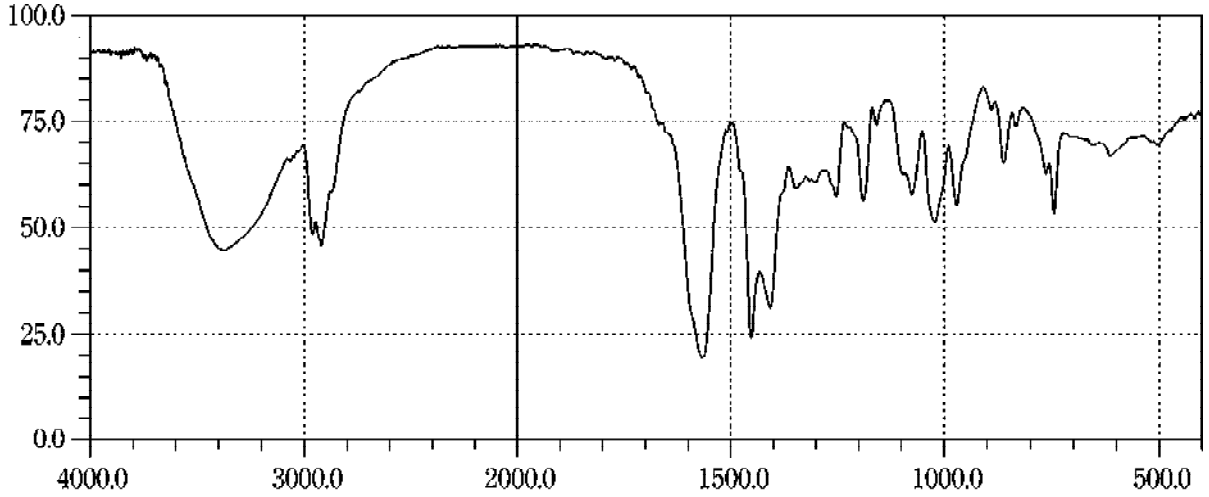
ペミロラストカリウム



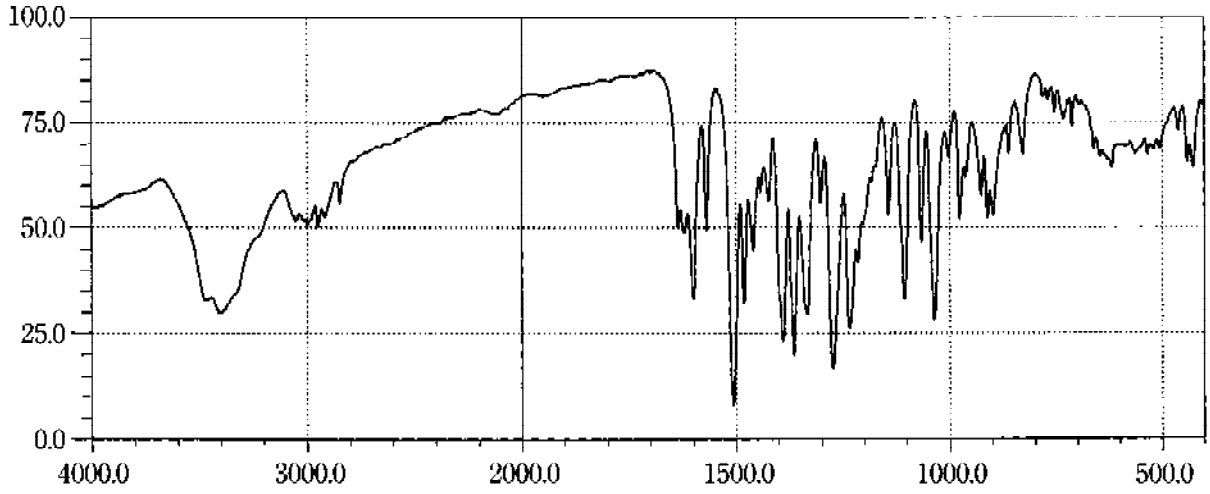
ベラパミル塩酸塩



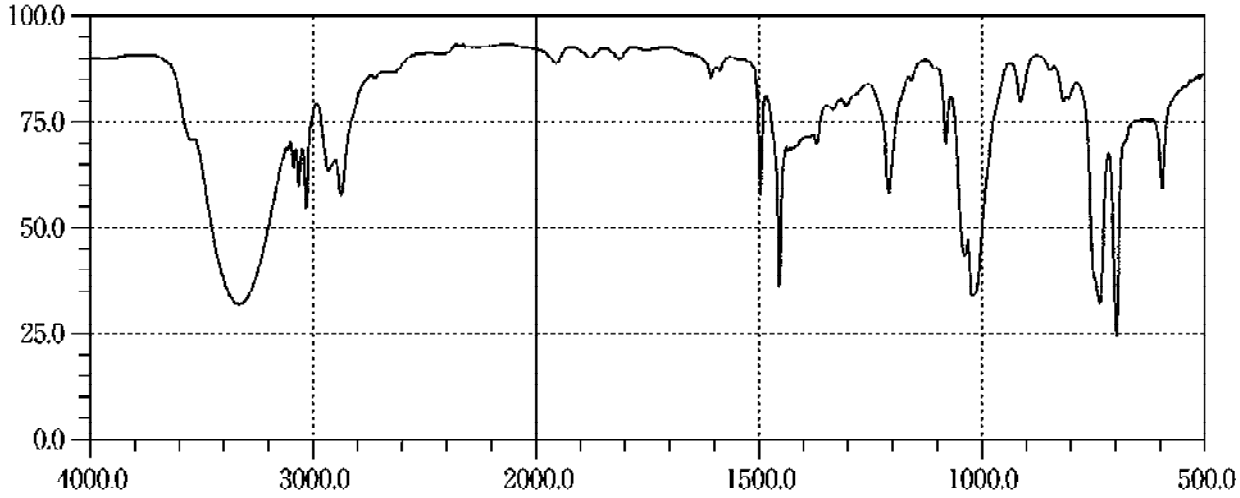
ベラプロストナトリウム



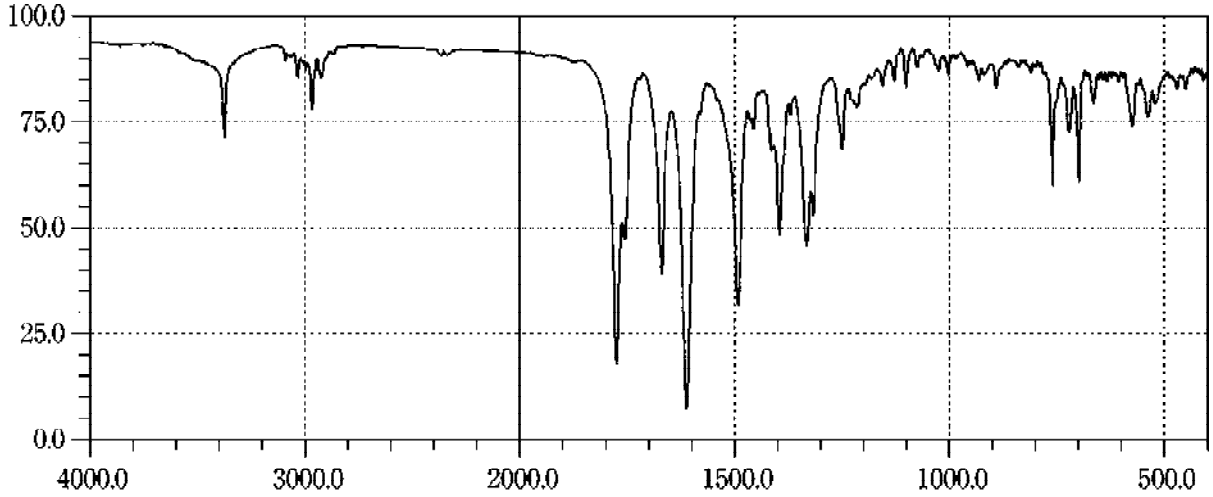
ベルベリン塩化物水和物



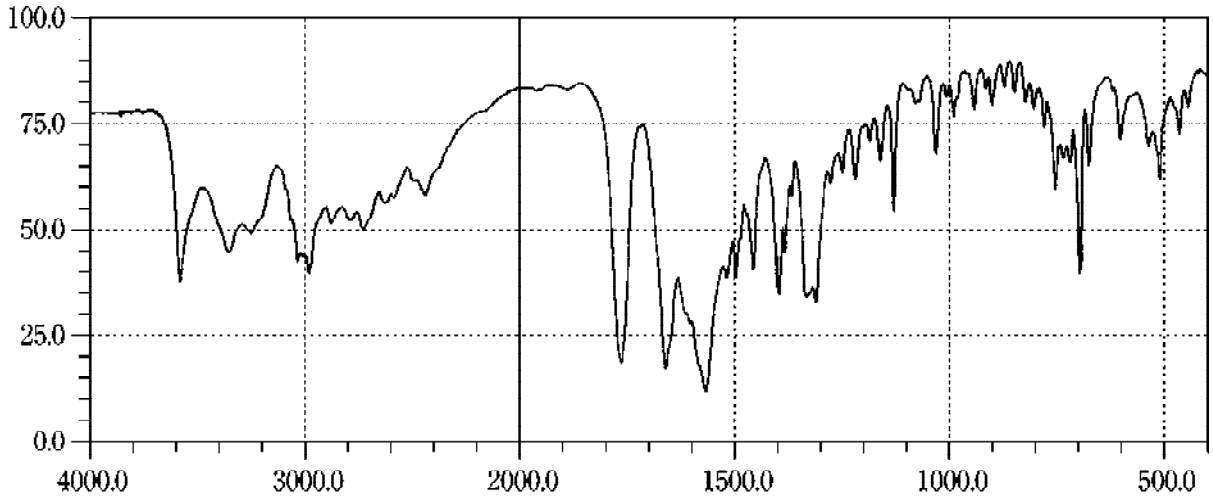
ベンジルアルコール



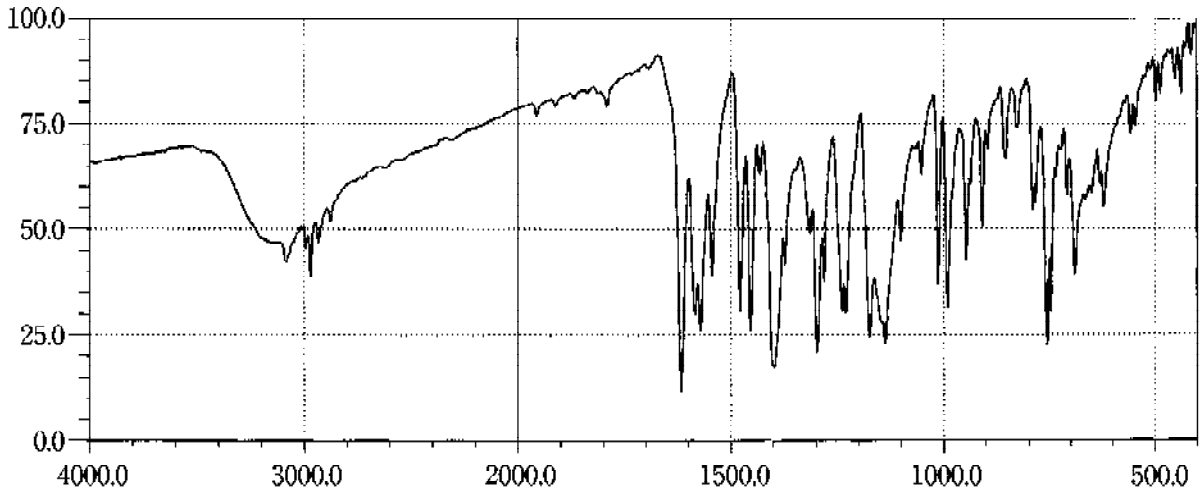
ベンジルペニシリンカリウム



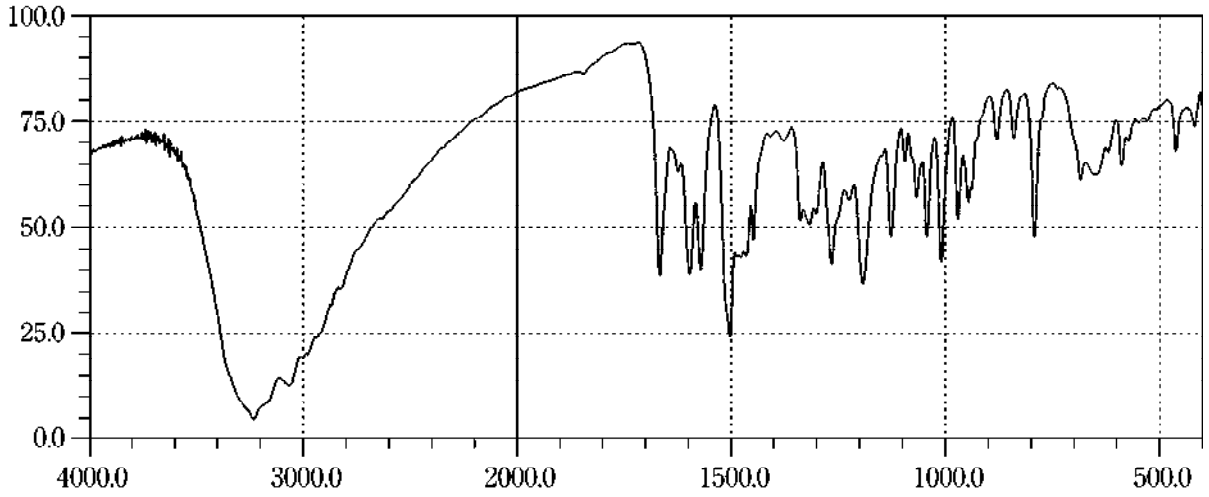
ベンジルペニシリンベンザチン水和物



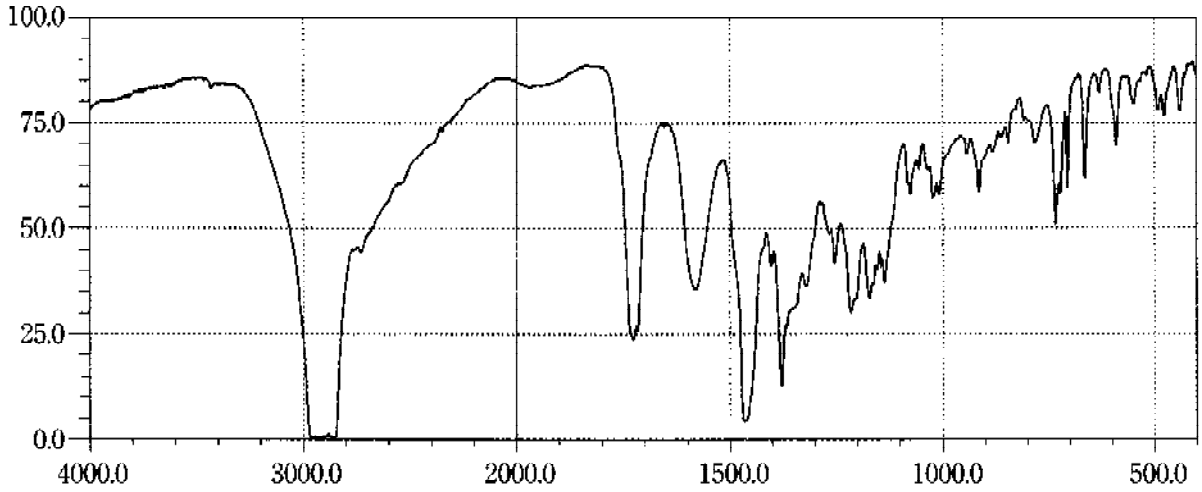
ベンズブロマロン



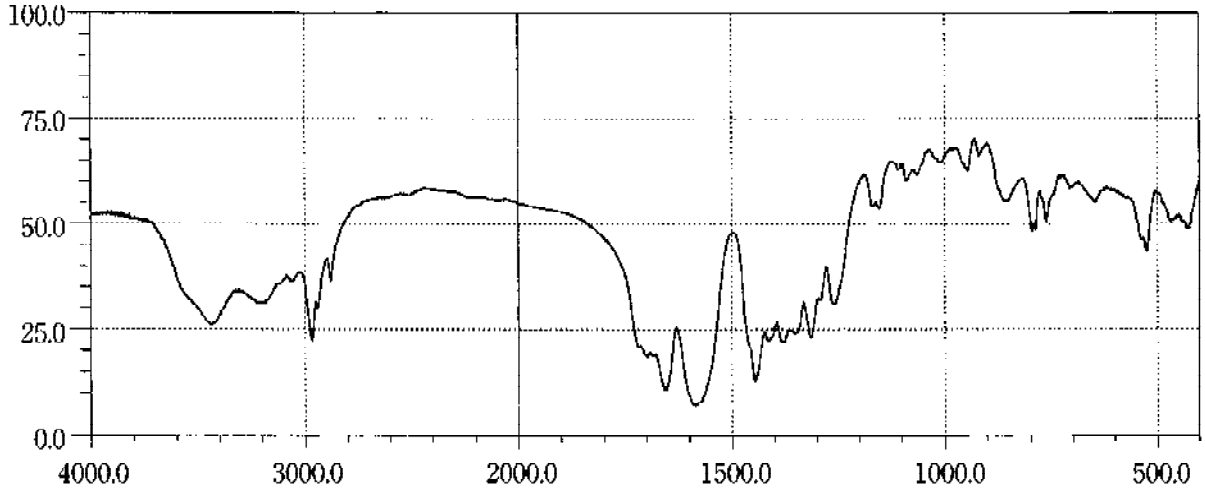
ベンセラジド塩酸塩



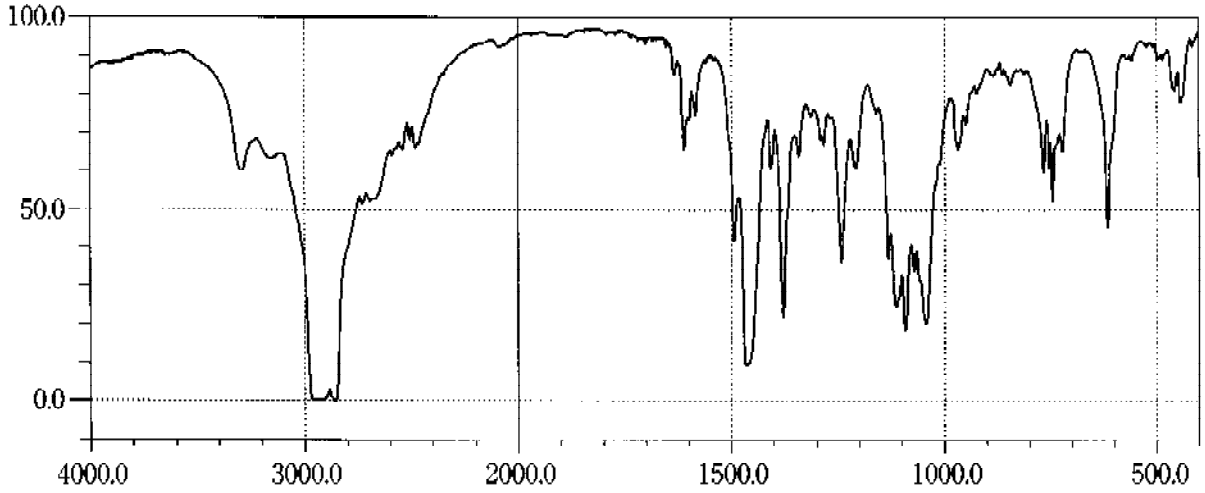
ペントキシベリンクエン酸塩



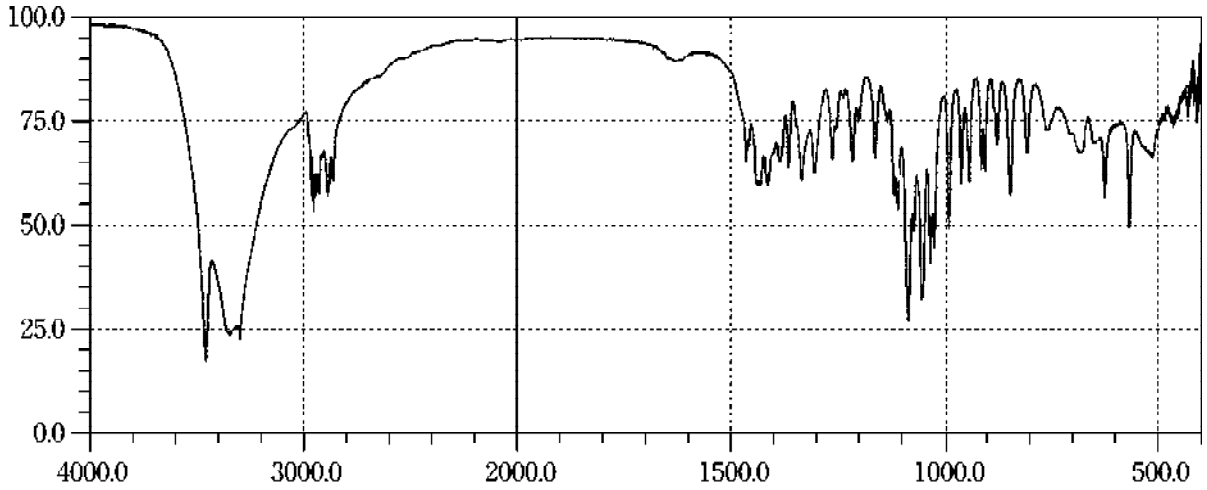
ペントバルビタールカルシウム



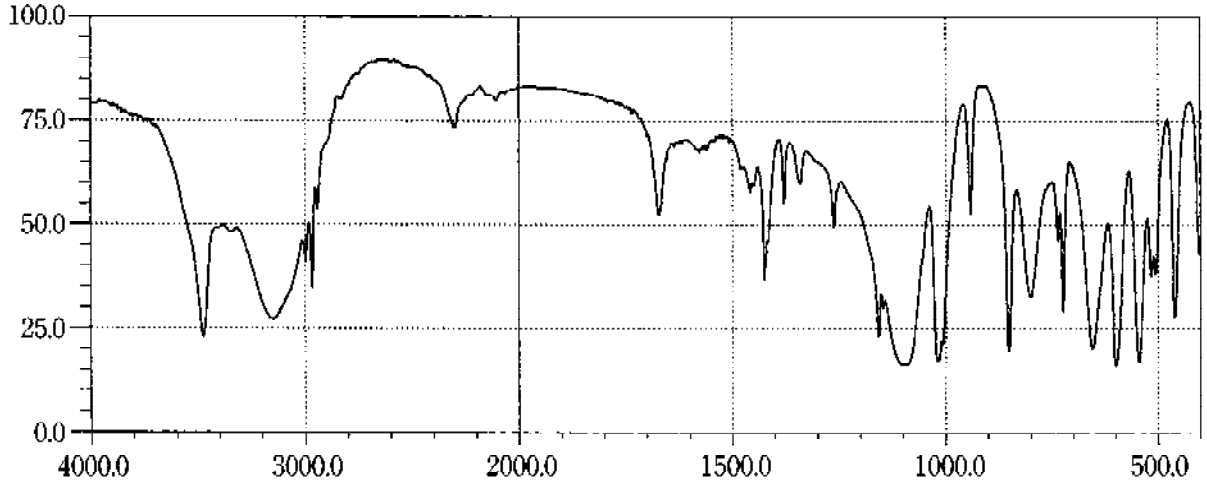
ペンブトロール硫酸塩



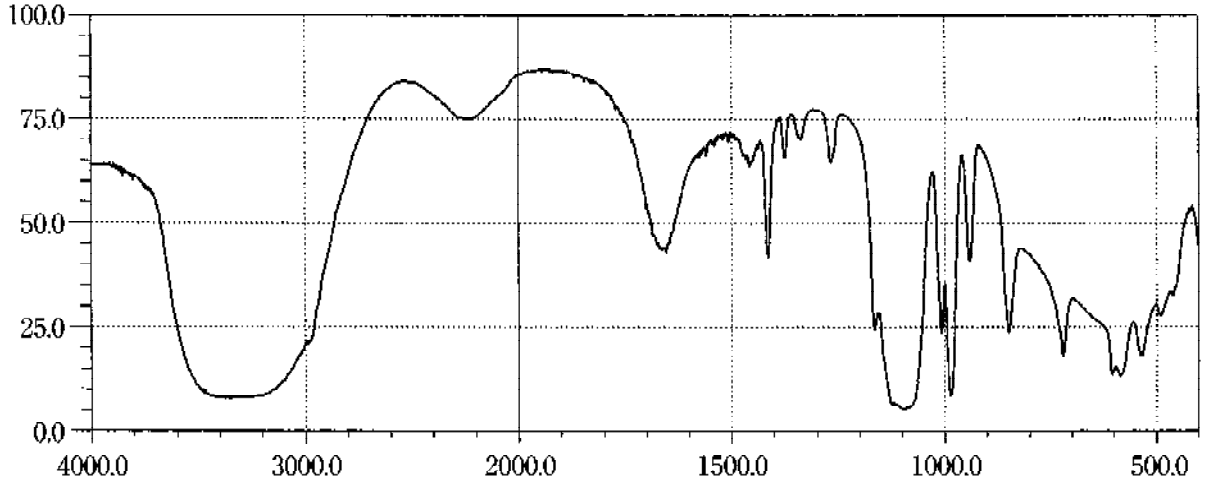
ボグリボース



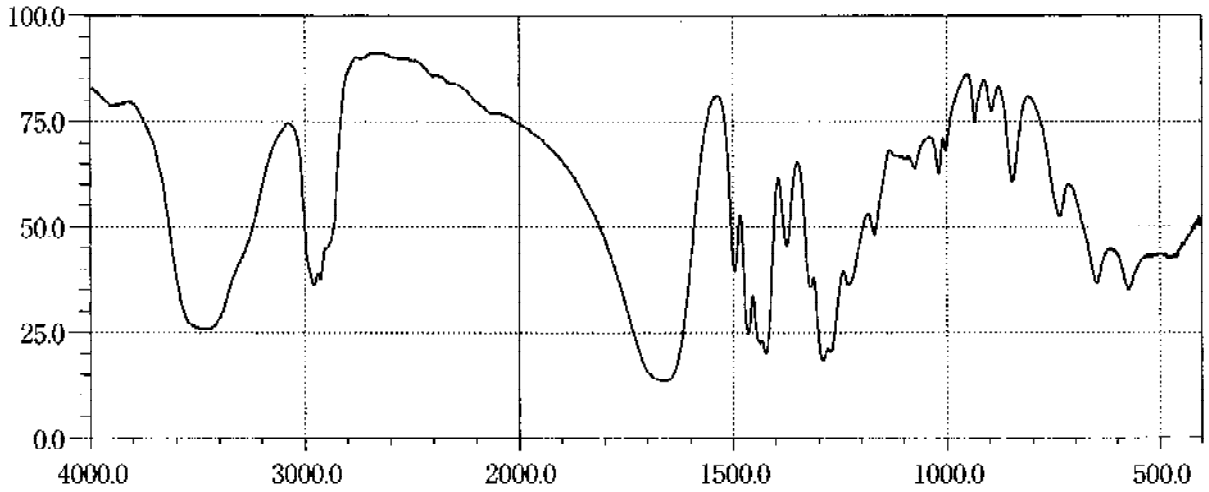
ホスホマイシンカルシウム水和物



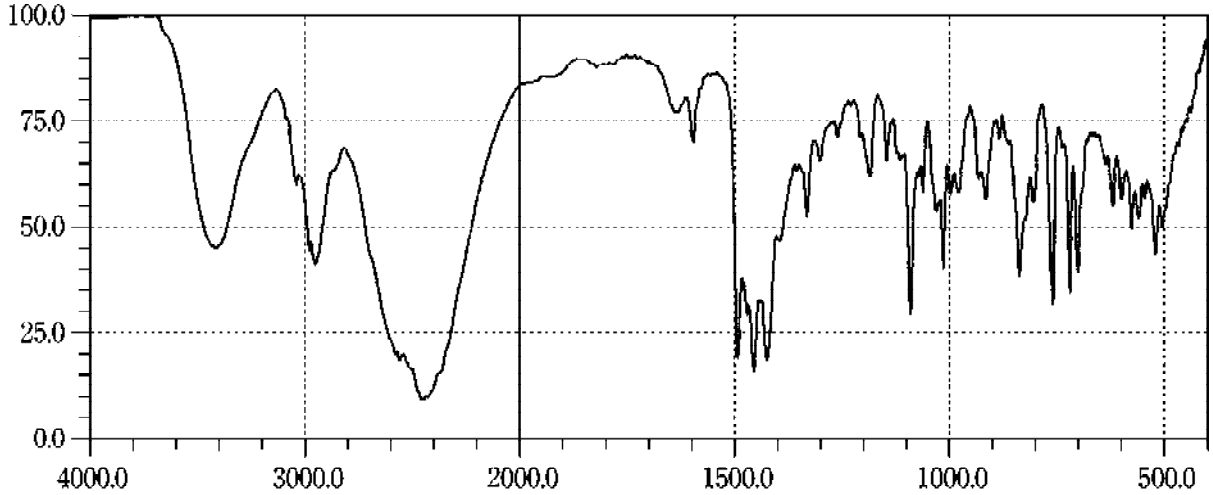
ホスホマイシンナトリウム



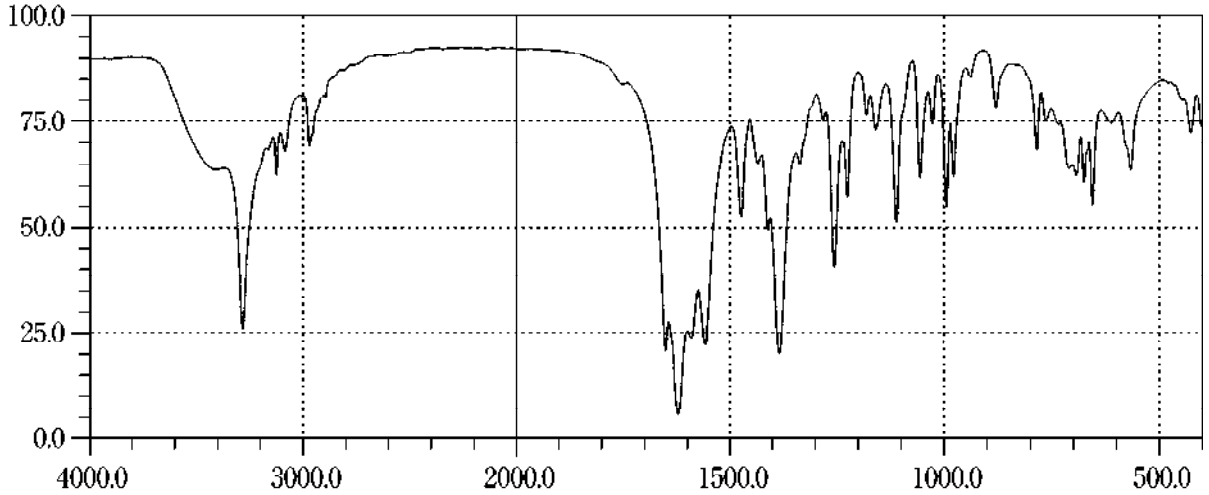
ポビドン



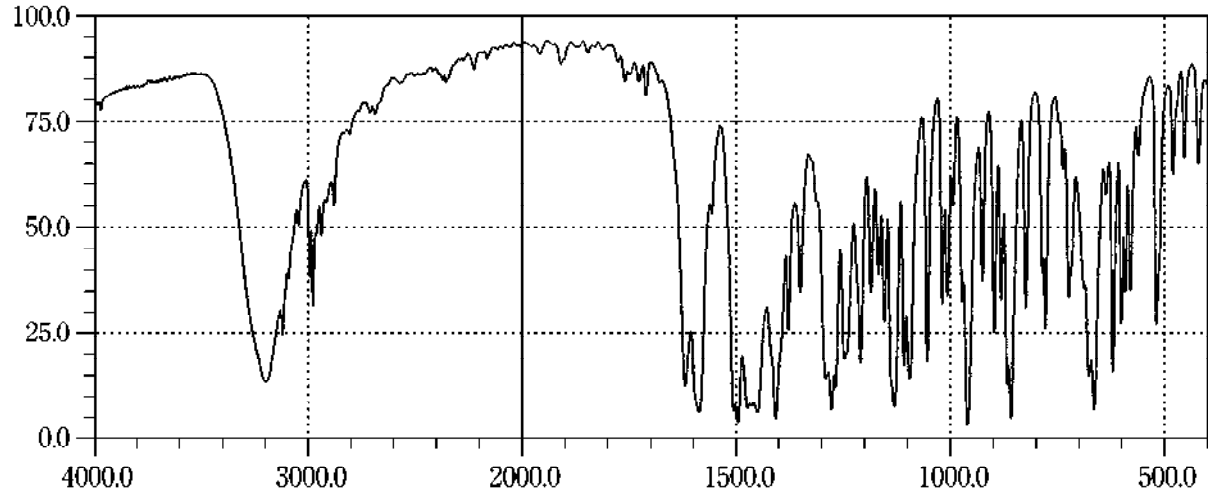
ホモクロルシクリジン塩酸塩



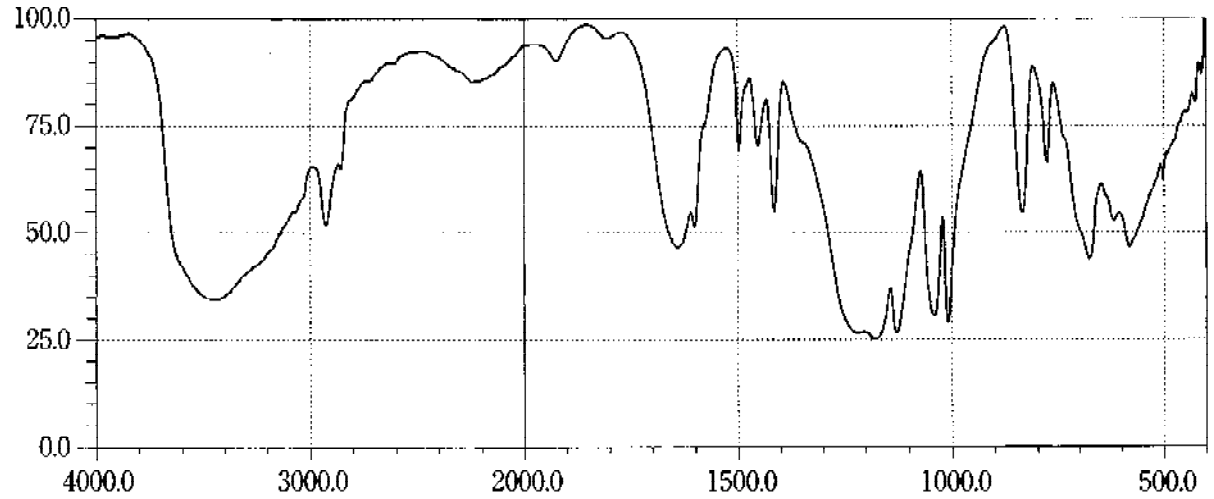
ポラプレジンク



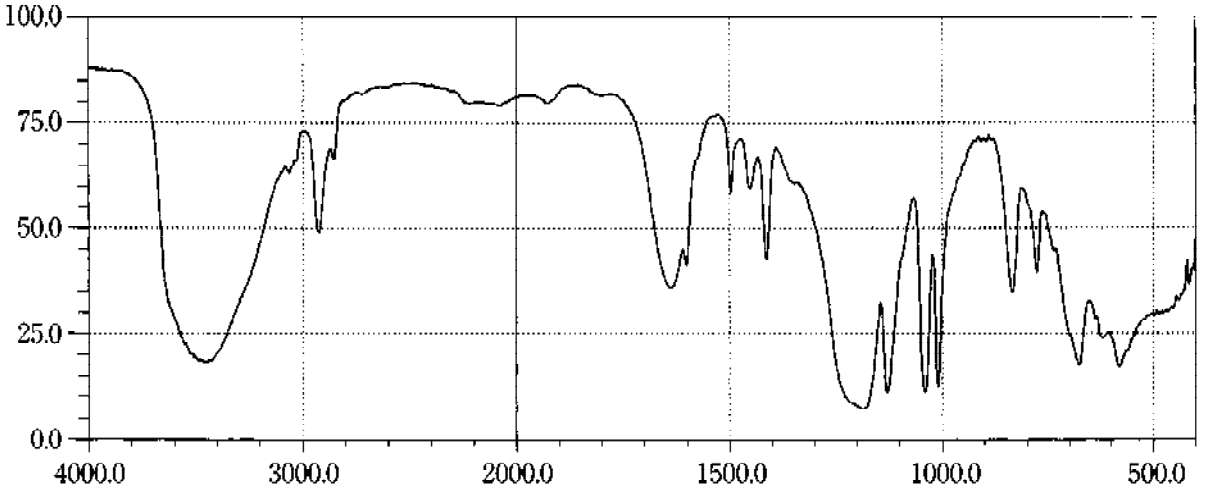
ポリコナゾール



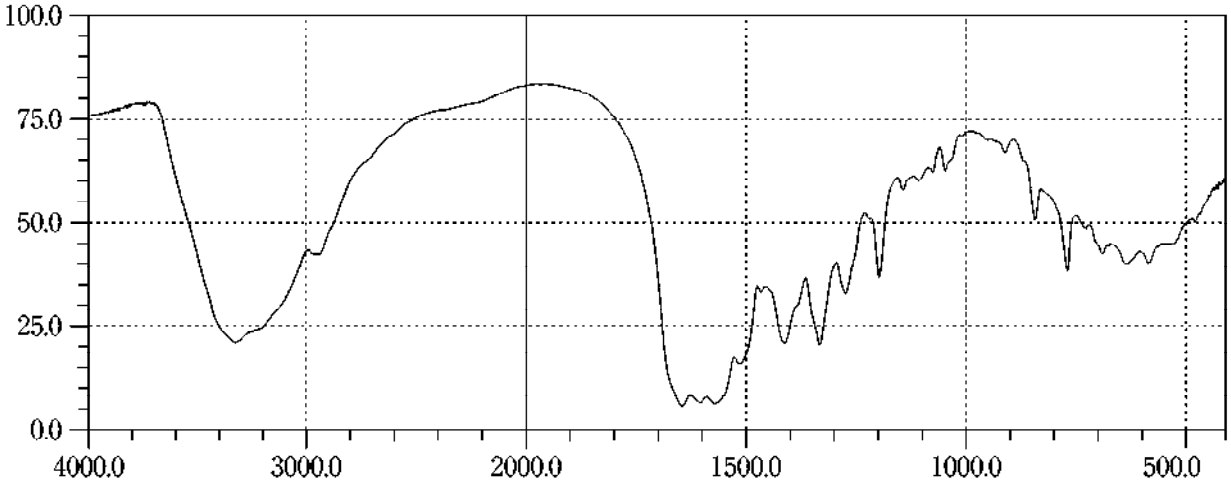
ポリスチレンスルホン酸カルシウム



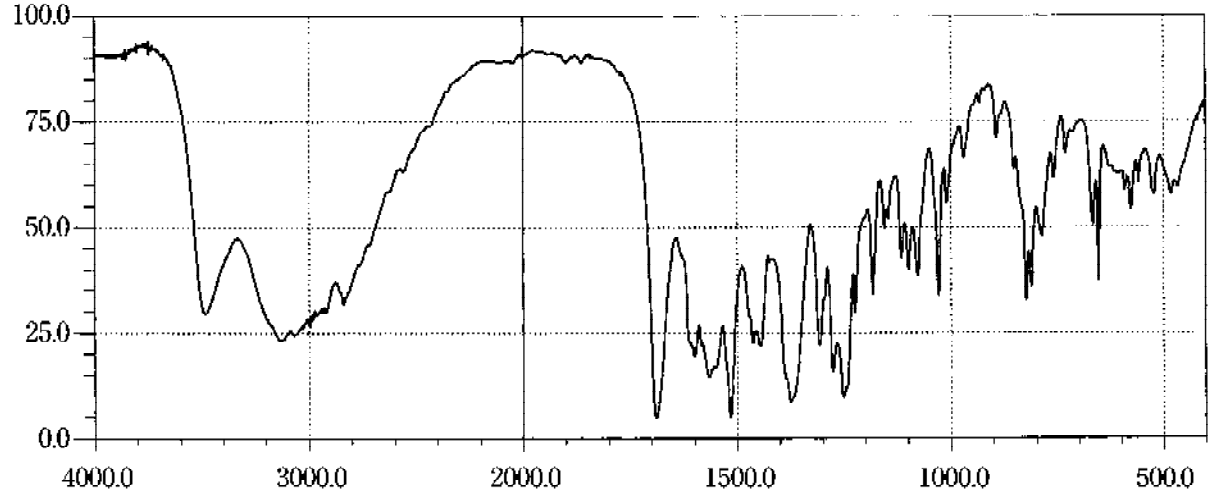
ポリスチレンスルホン酸ナトリウム



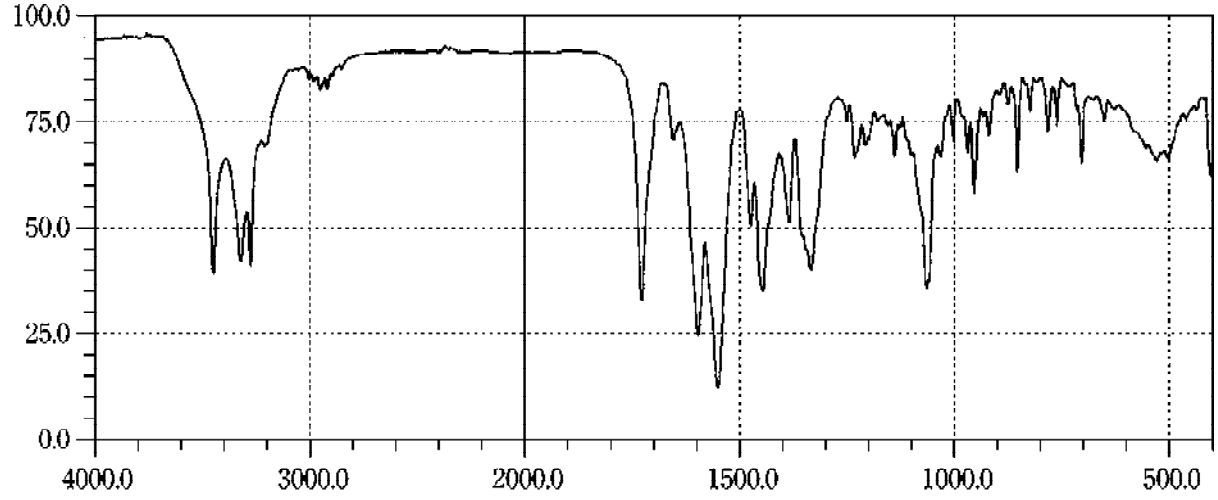
ホリナートカルシウム水和物



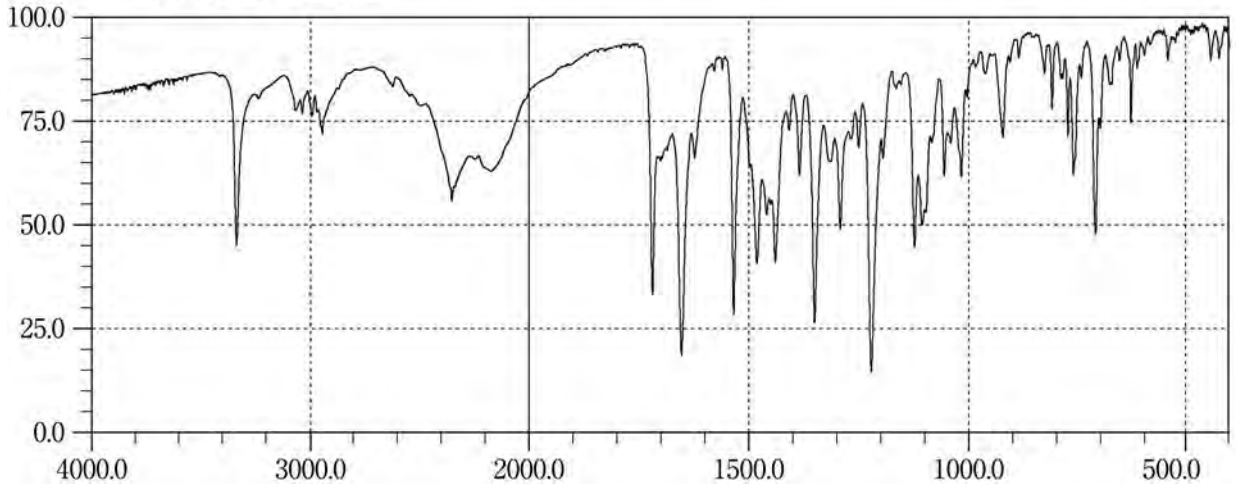
ホルモテロールフマル酸塩水和物



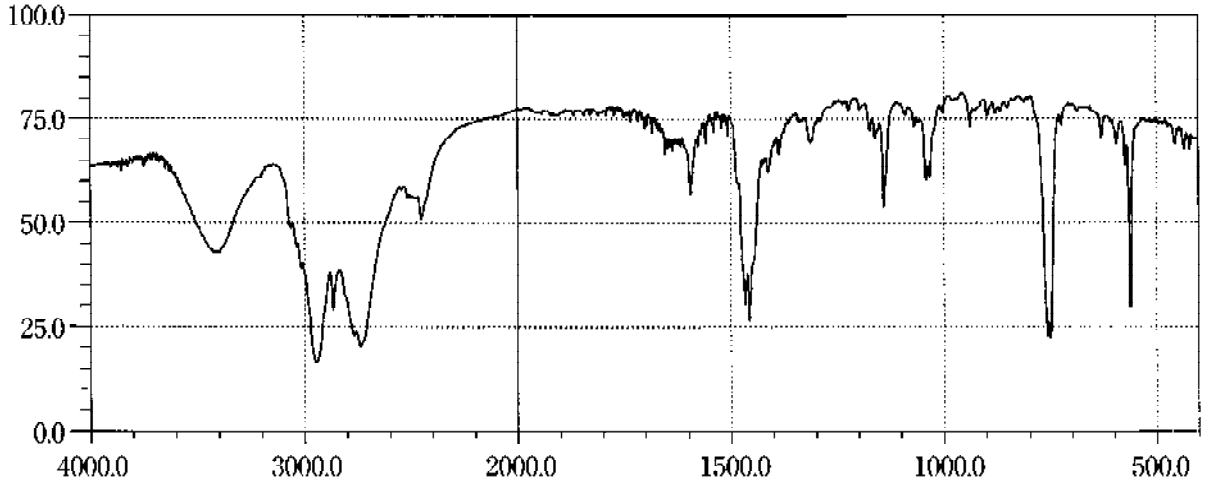
マイトマイシンC



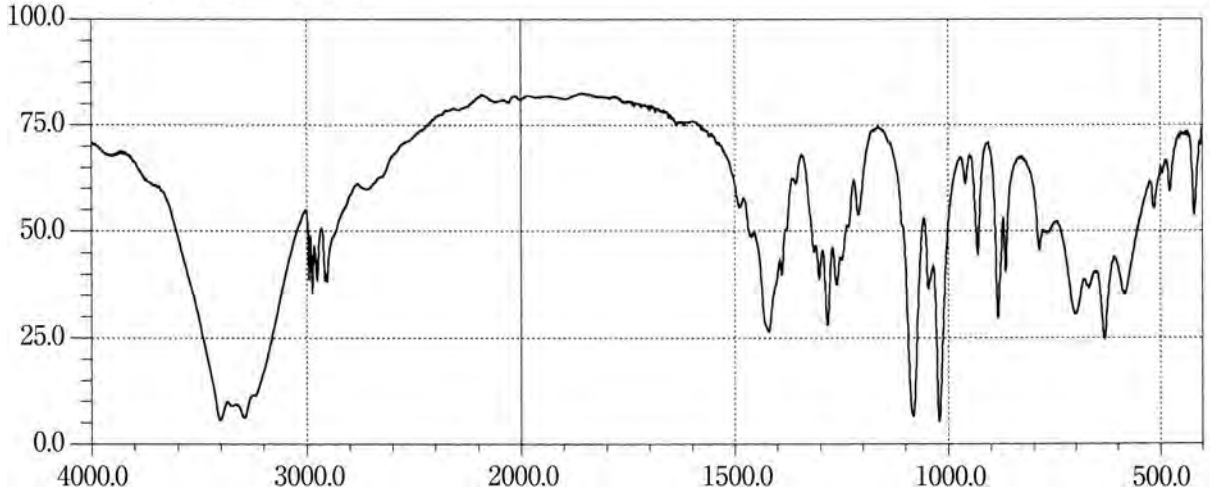
マニジピン塩酸塩



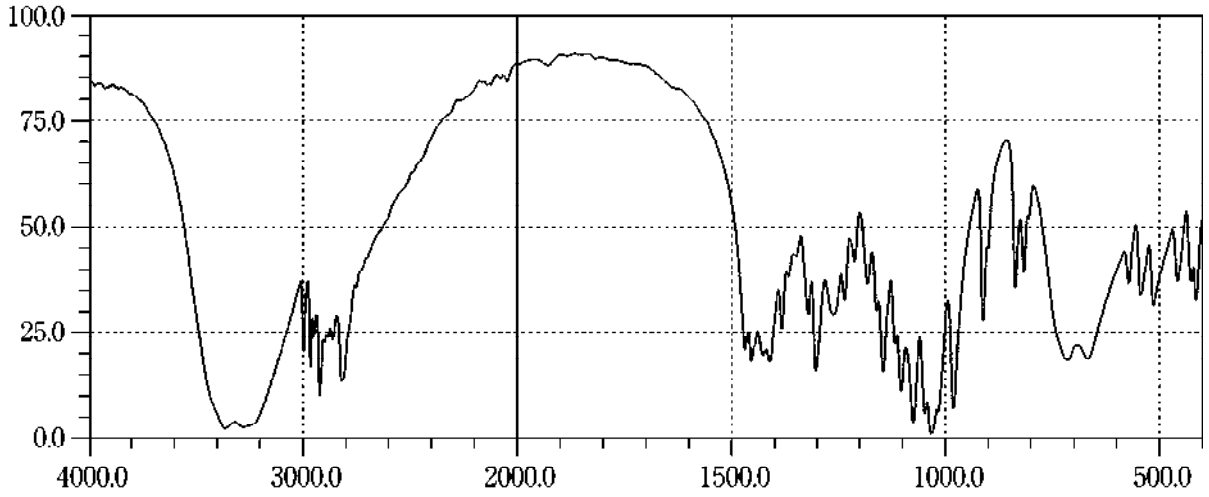
マプロチリン塩酸塩



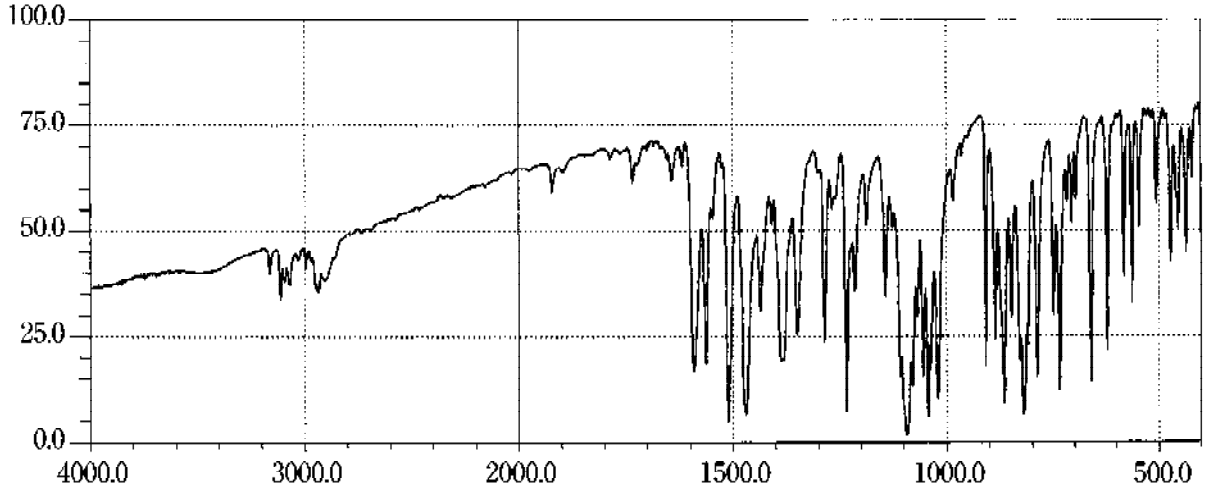
D－マンニトール



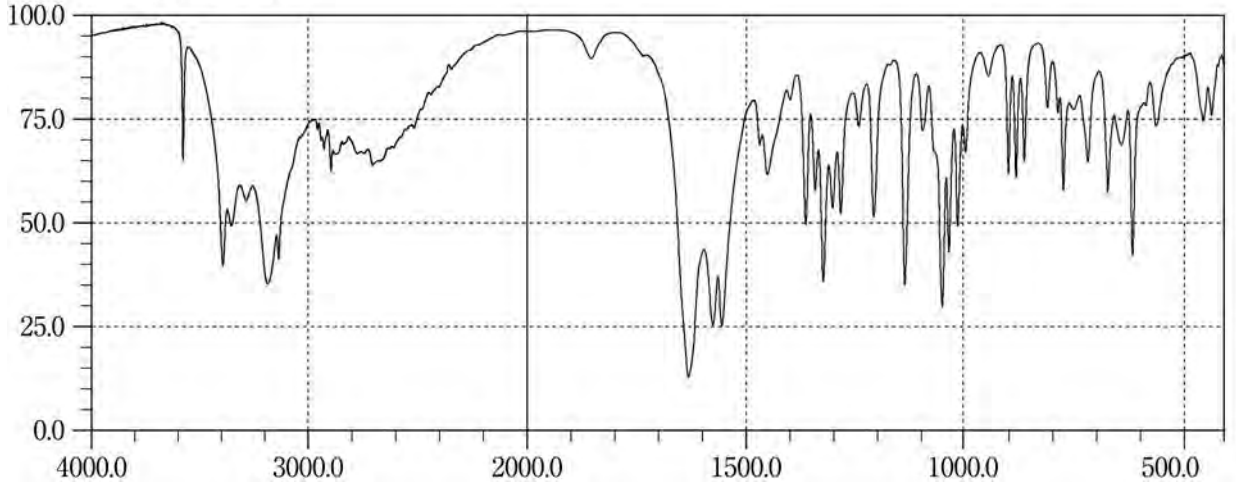
ミグリトール



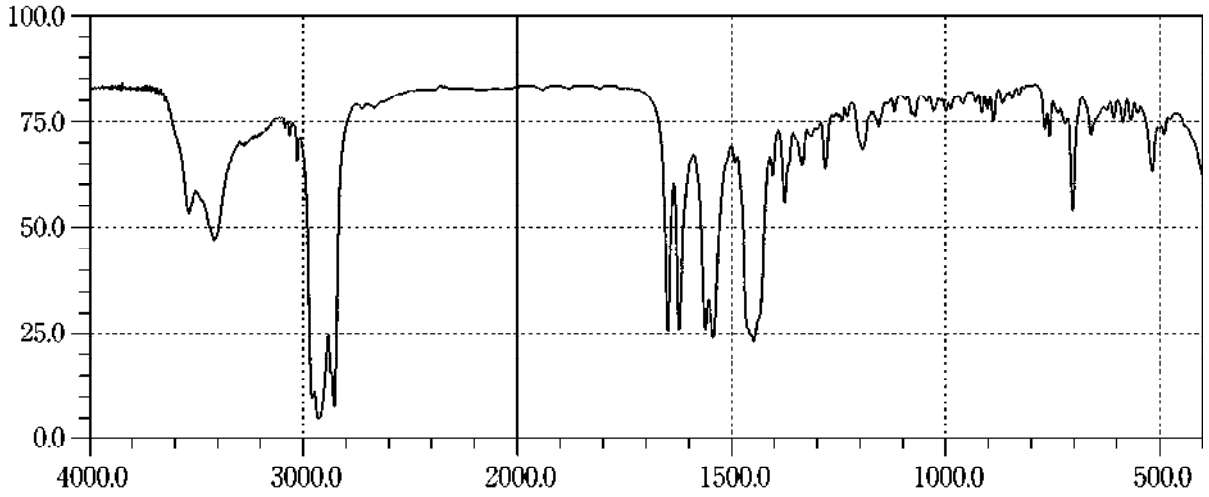
ミコナゾール



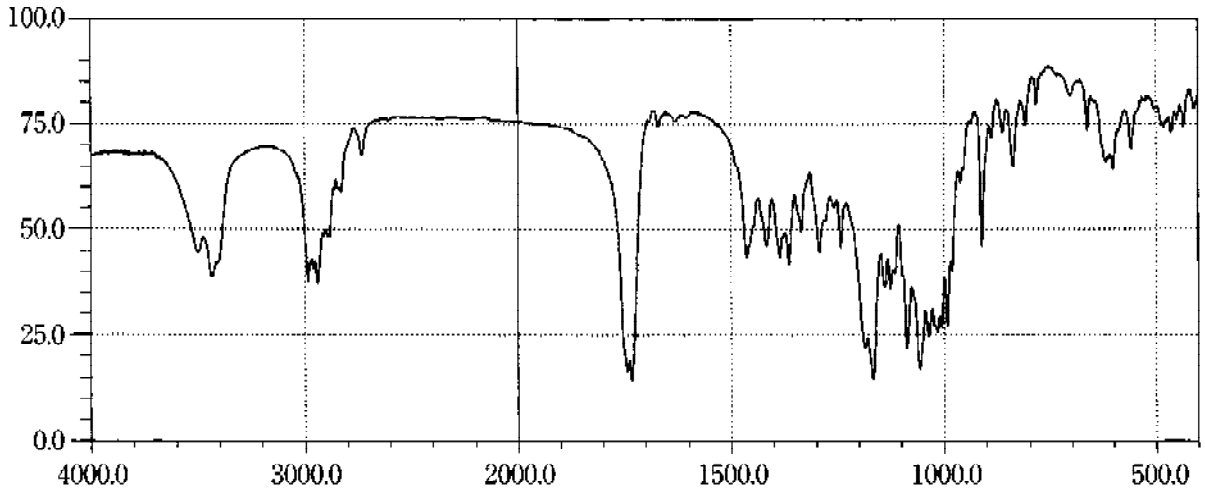
ミゾリビン



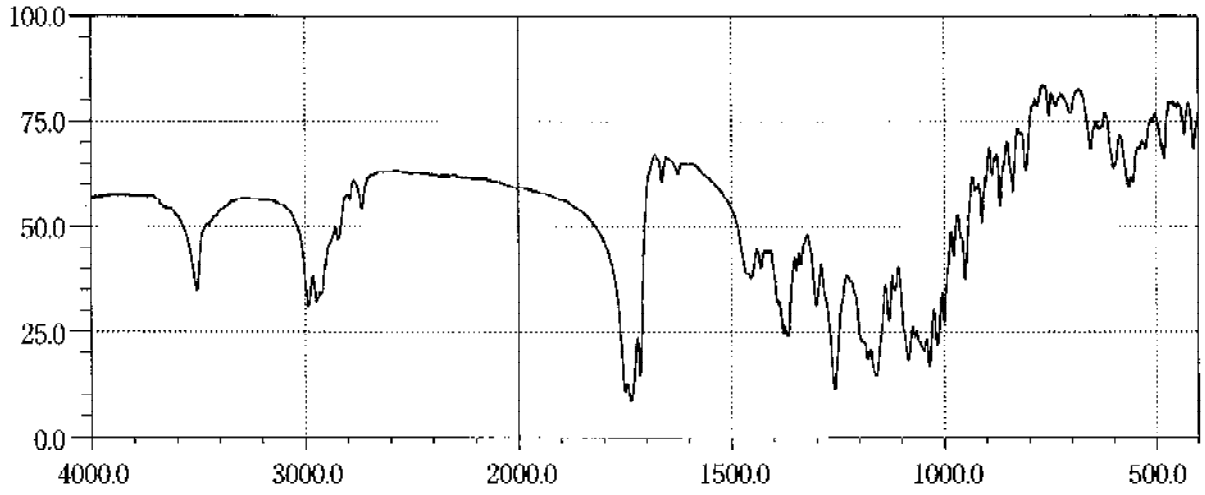
ミチグリニドカルシウム水和物



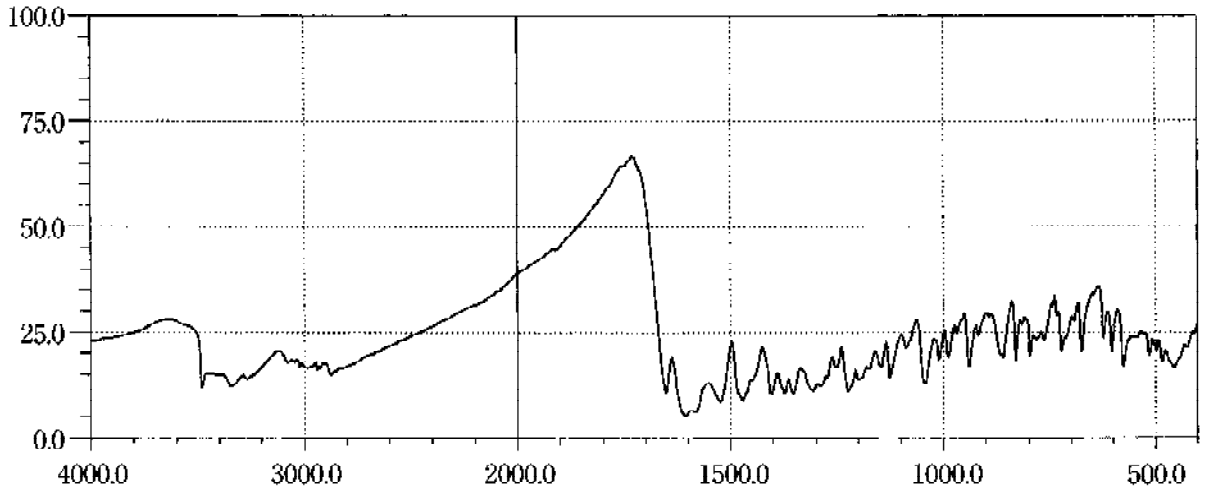
ミデカマイシン



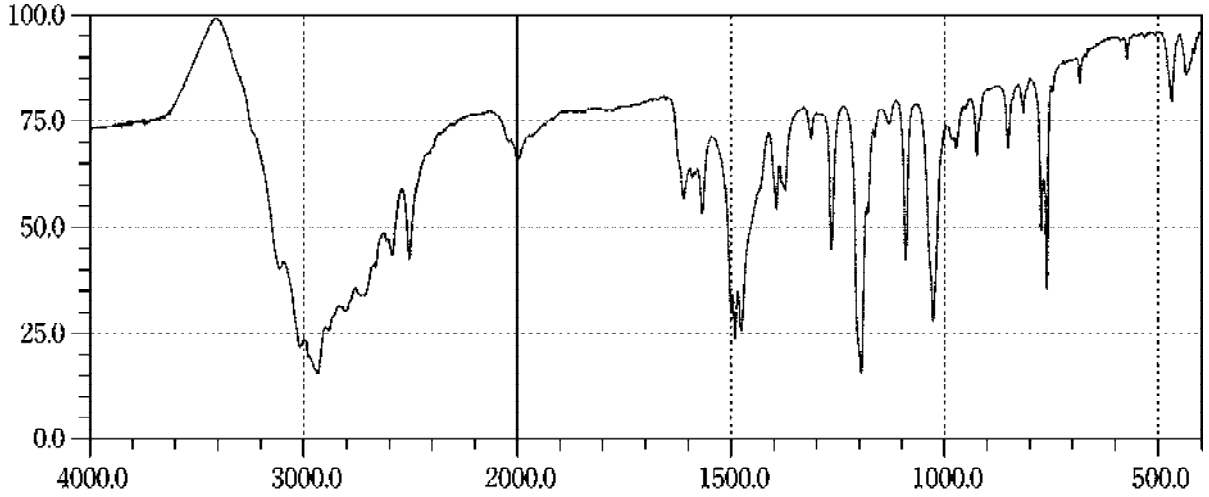
ミデカマイシン酢酸エステル



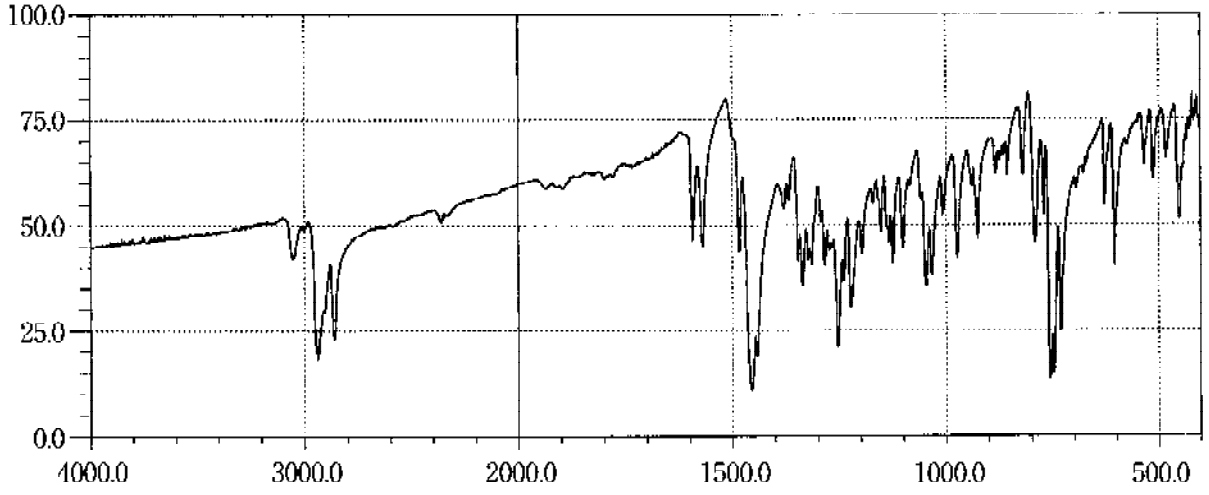
ミノサイクリン塩酸塩



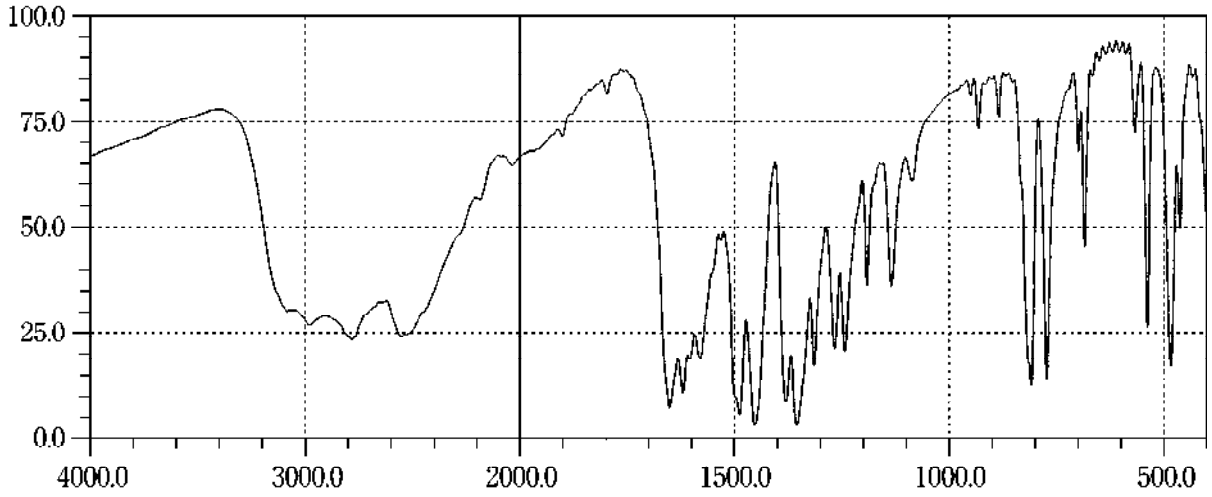
メキシレチン塩酸塩



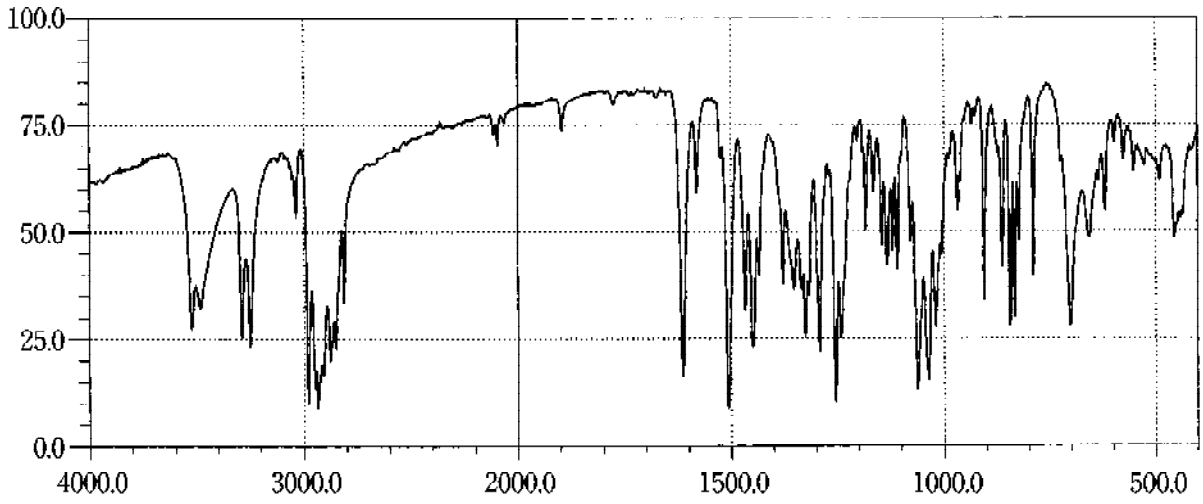
メキタジン



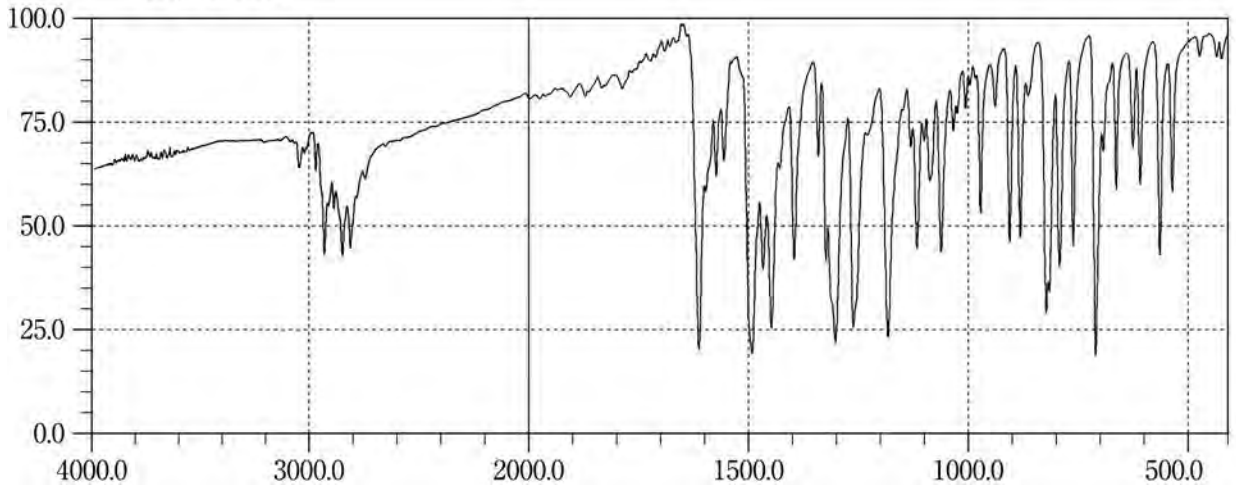
メサラジン



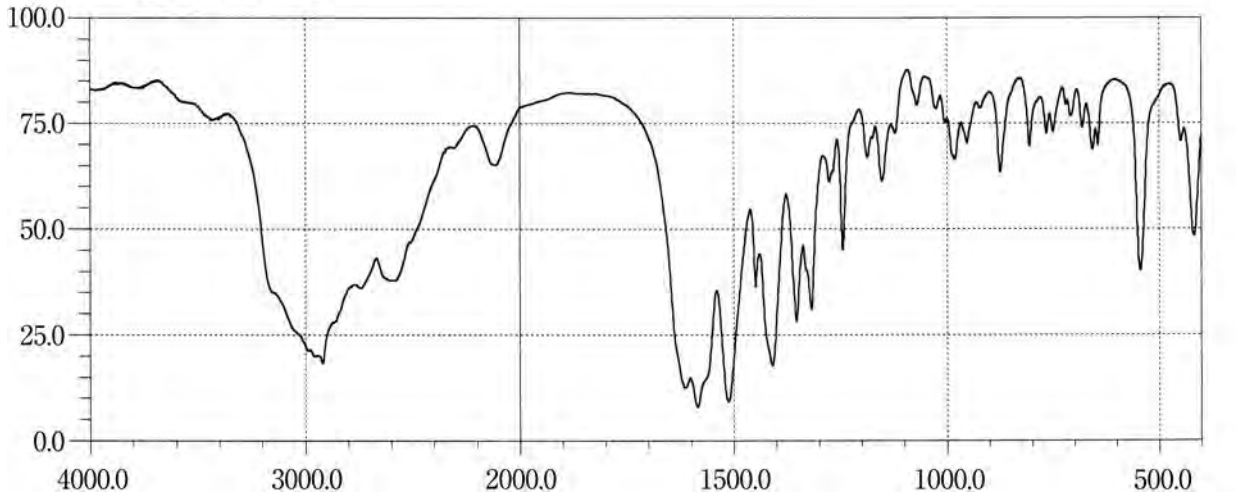
メストラノール



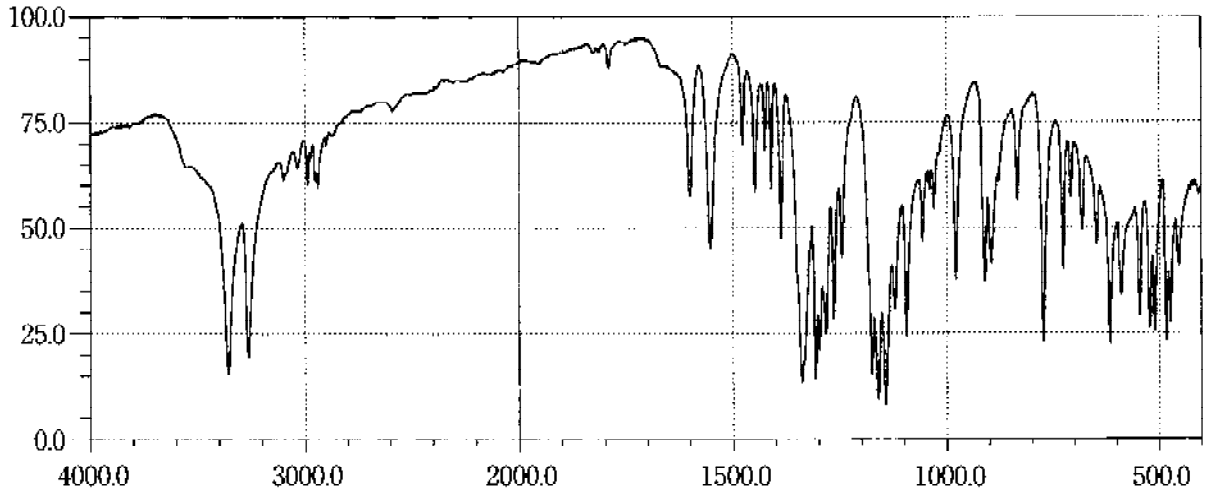
メダゼパム



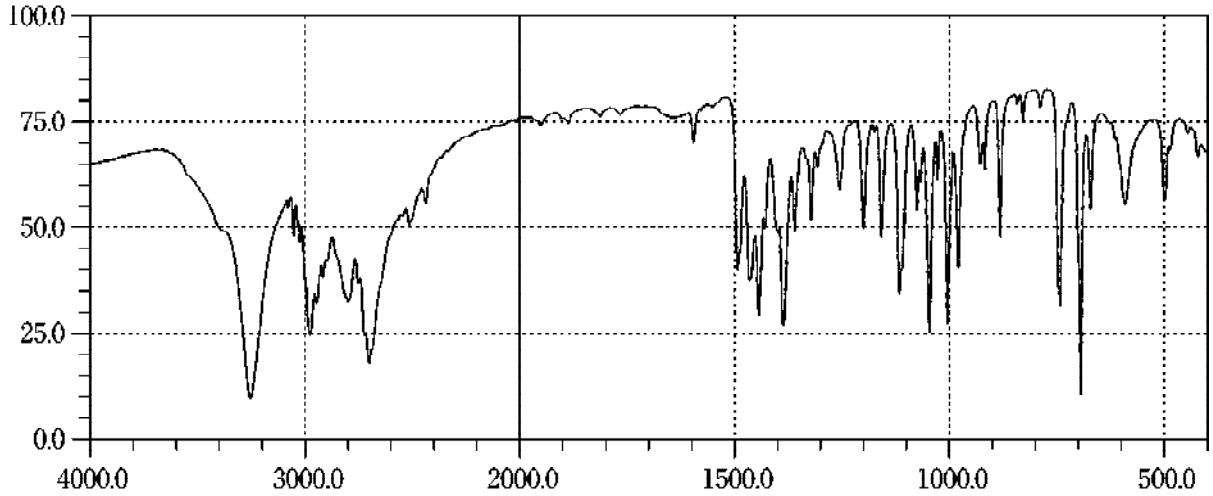
L－メチオニン



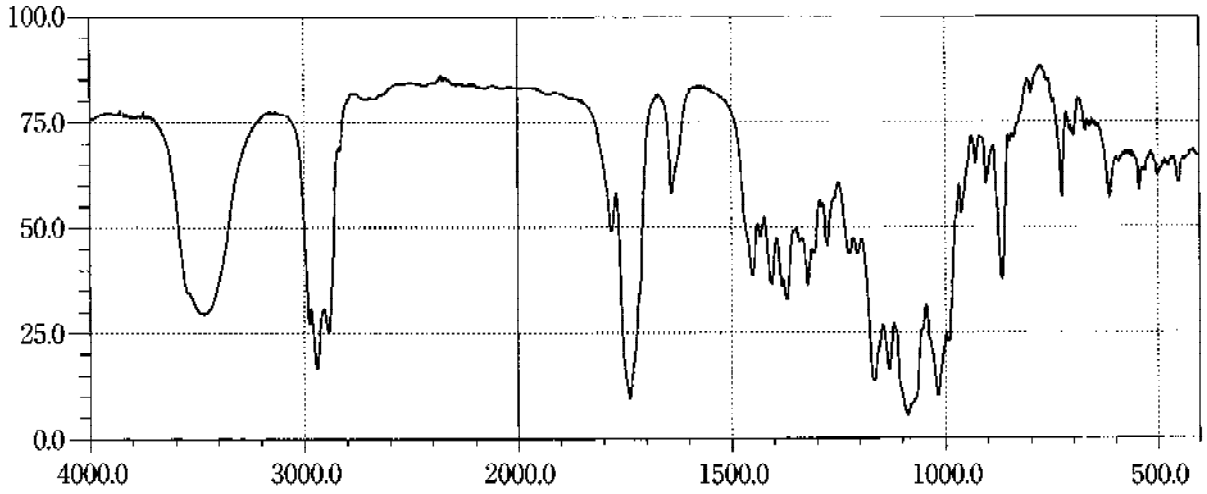
メチクラン



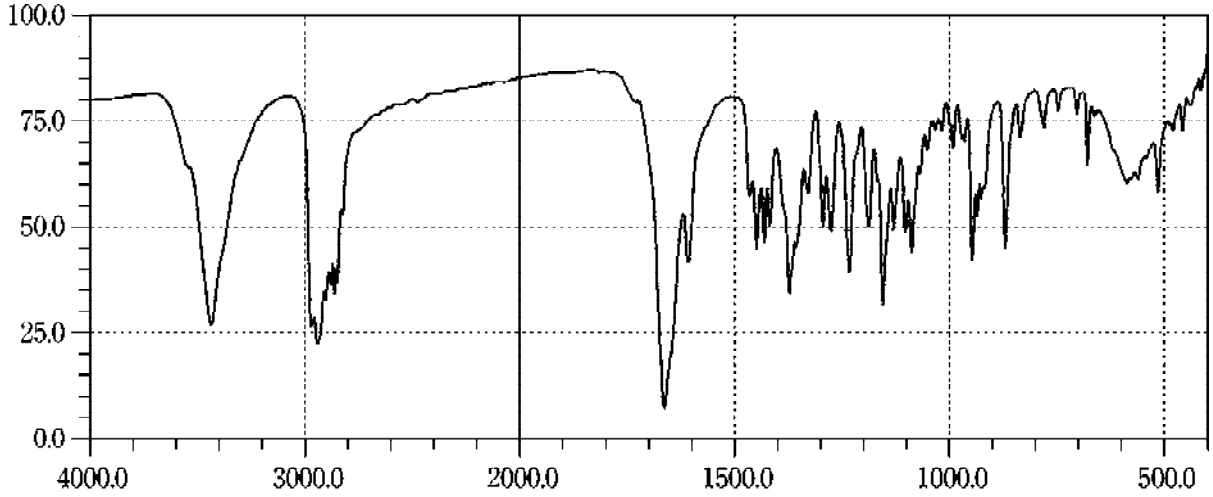
dl－メチルエフェドリン塩酸塩



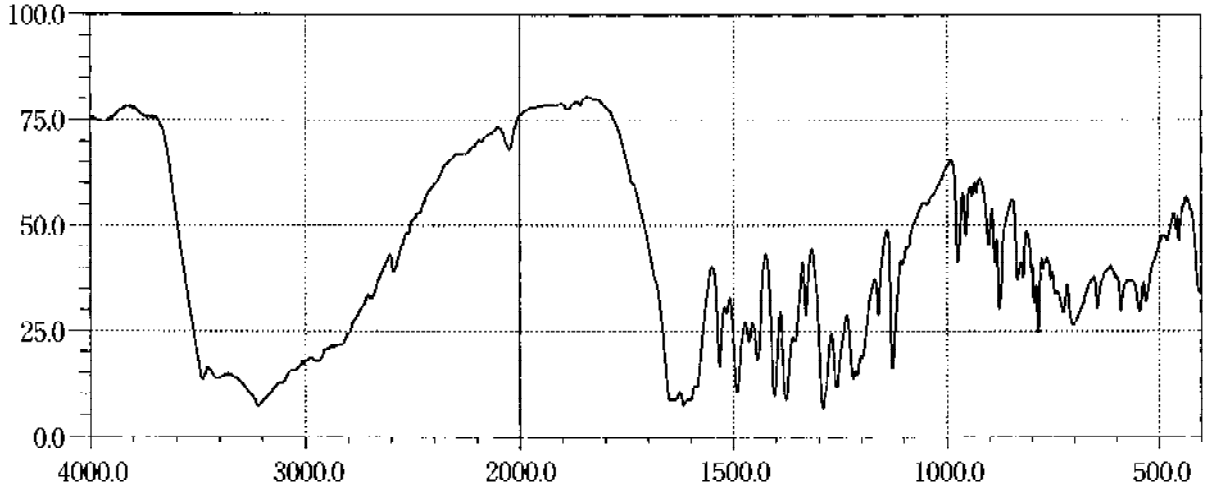
メチルジゴキシン



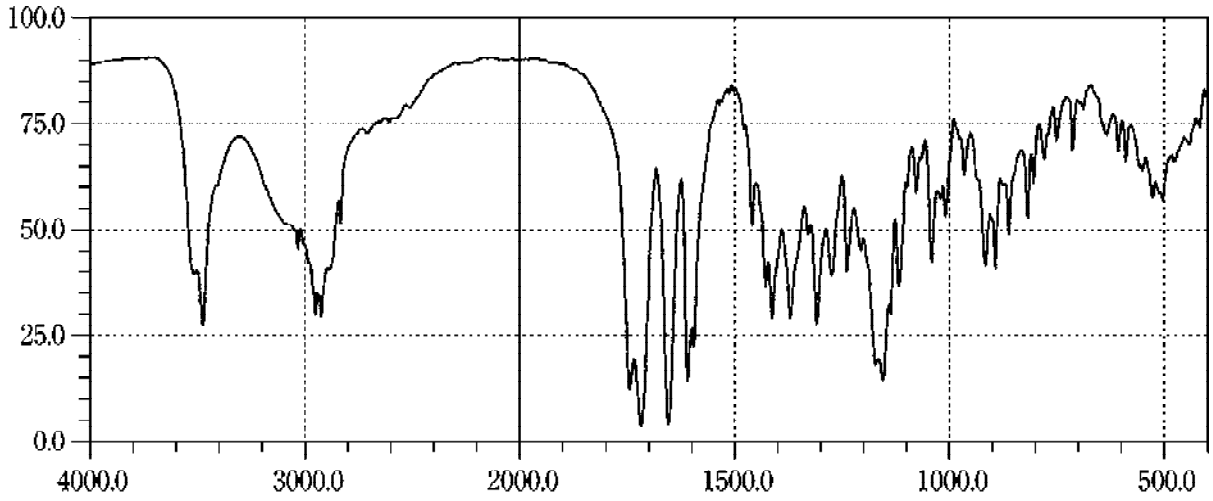
メチルテストステロン



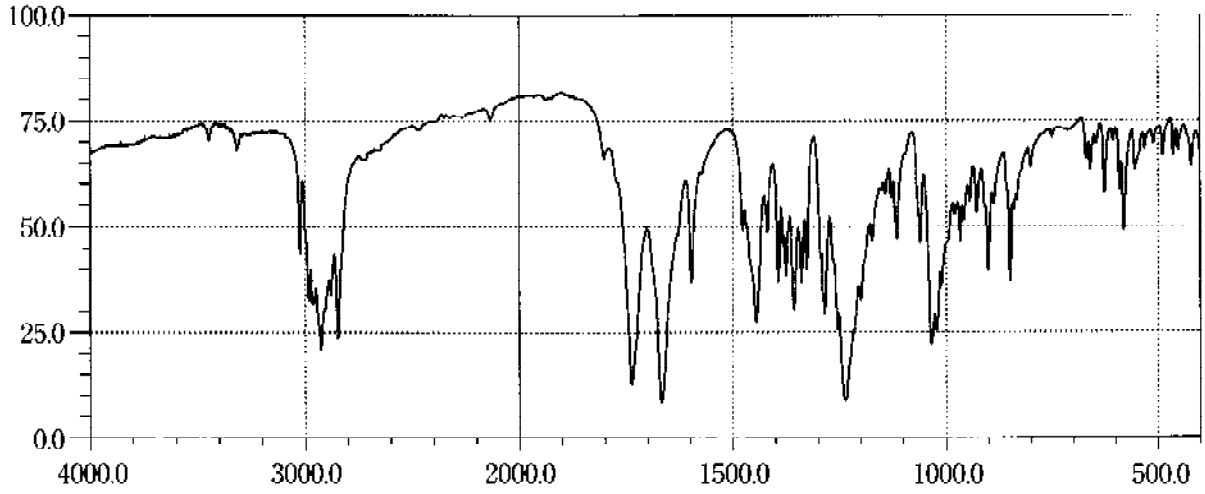
メチルドパ水和物



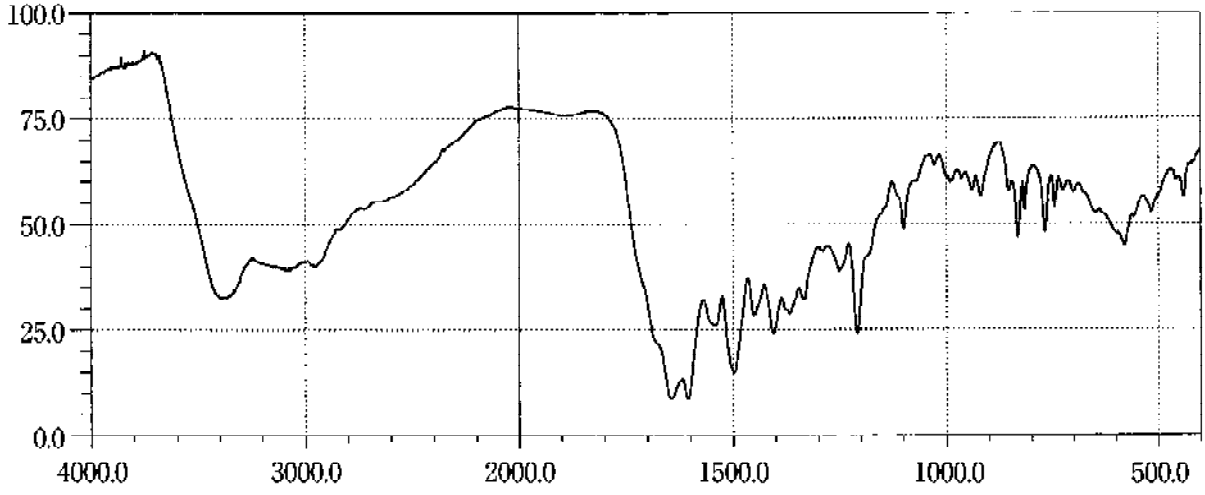
メチルプレドニゾロンコハク酸エステル



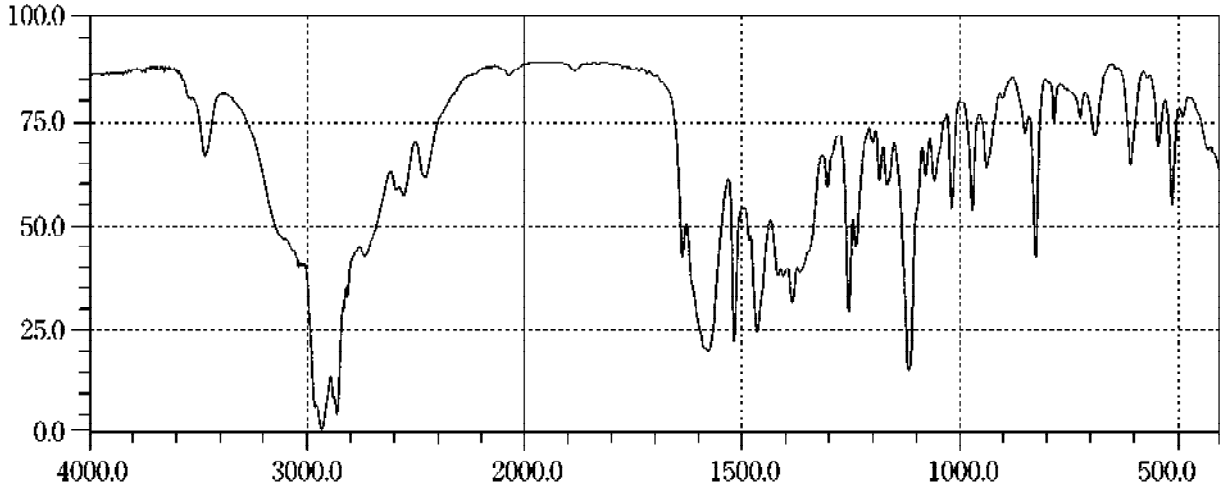
メテノロン酢酸エステル



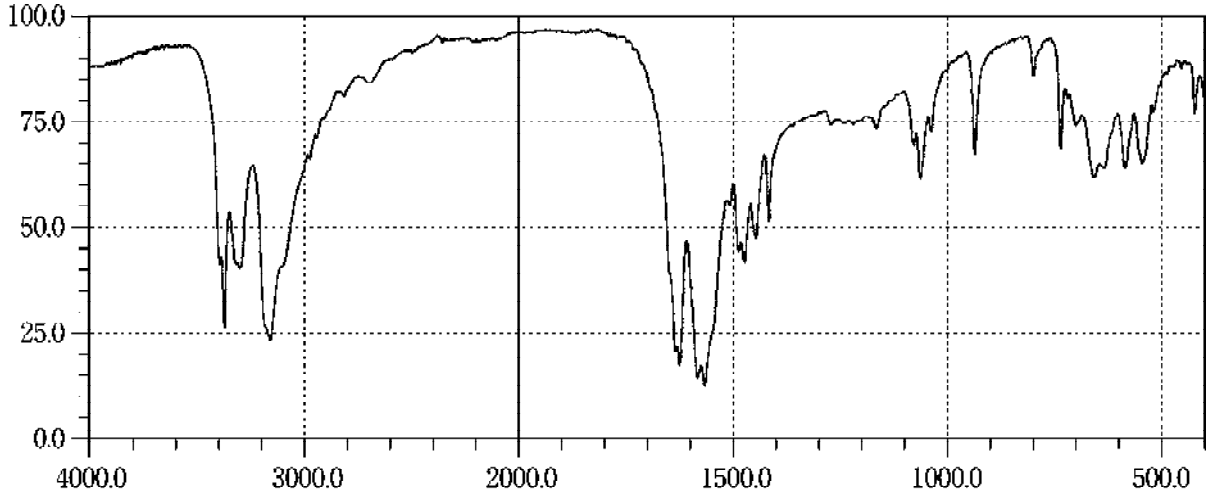
メトトレキサート



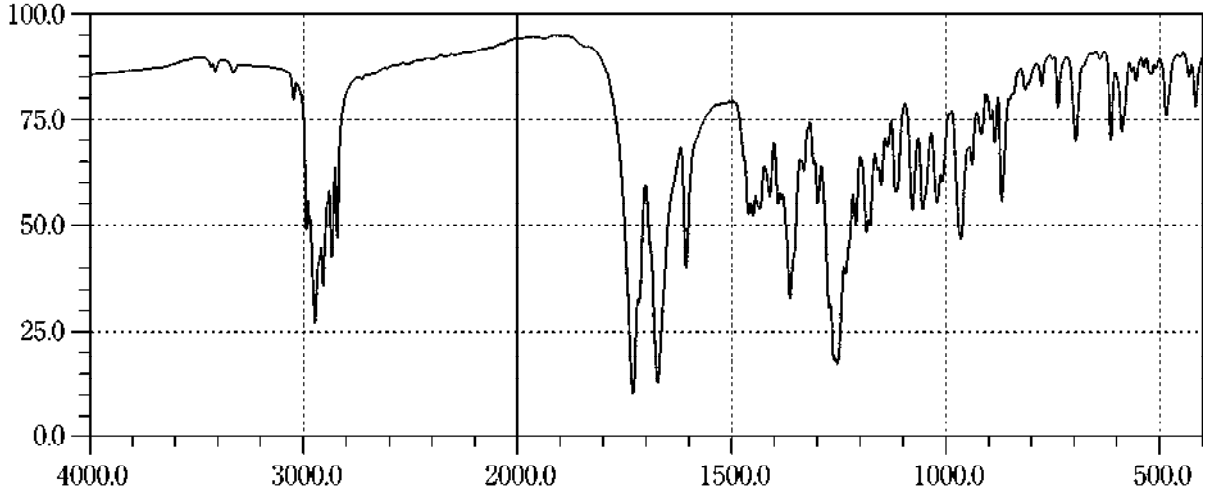
メトプロロール酒石酸塩



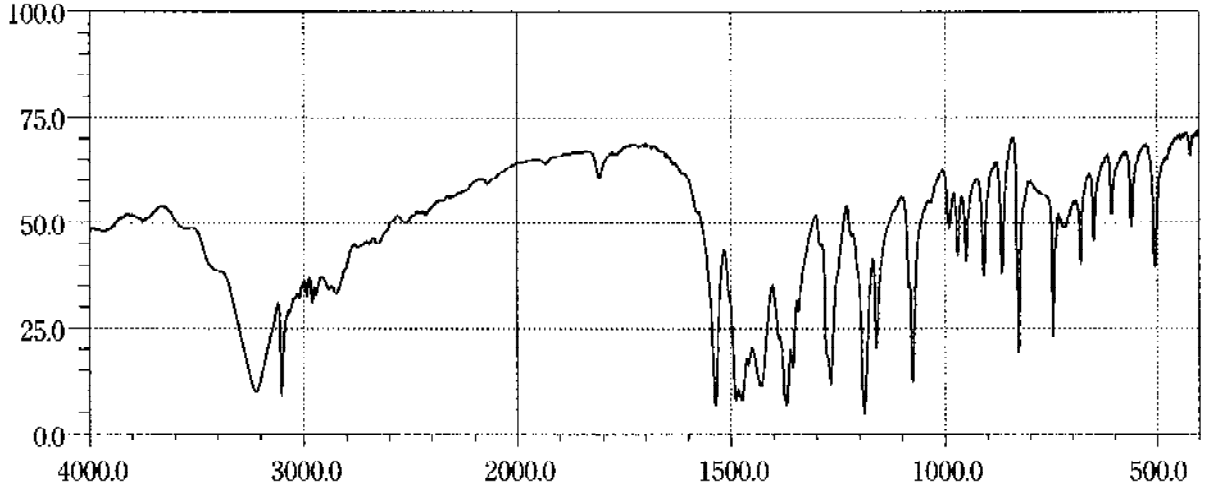
メトホルミン塩酸塩



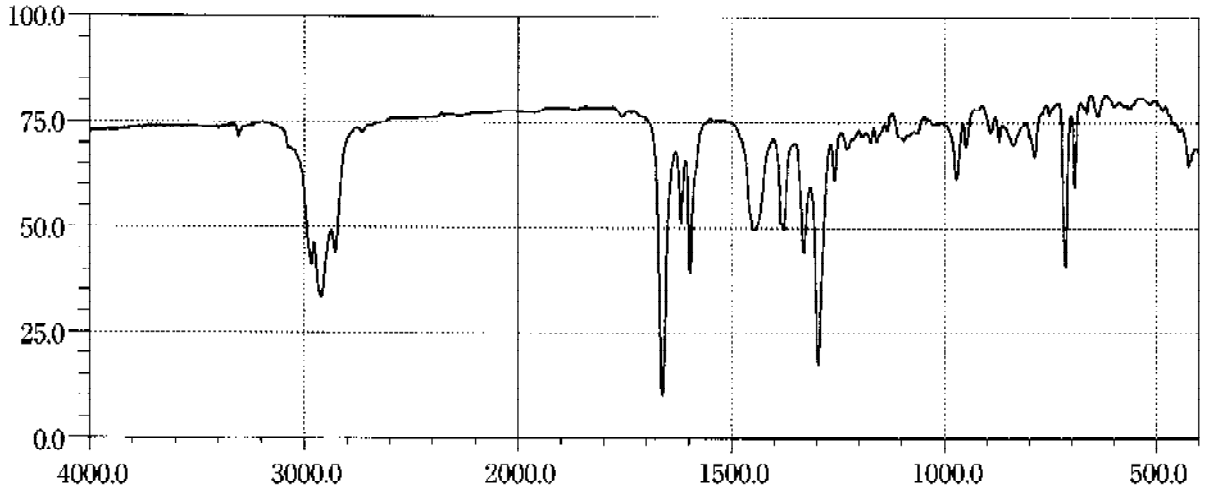
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル



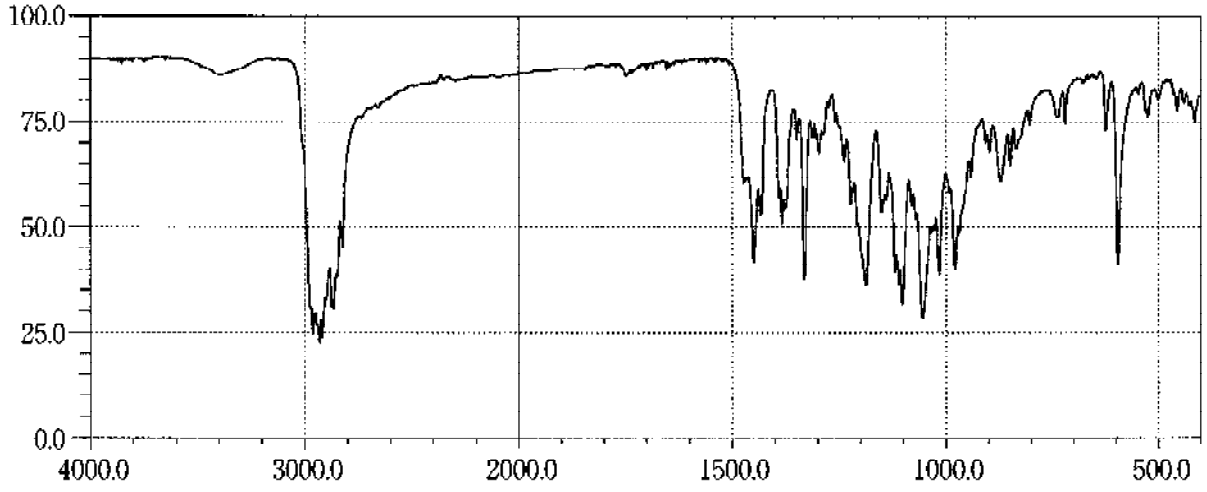
メトロニダゾール



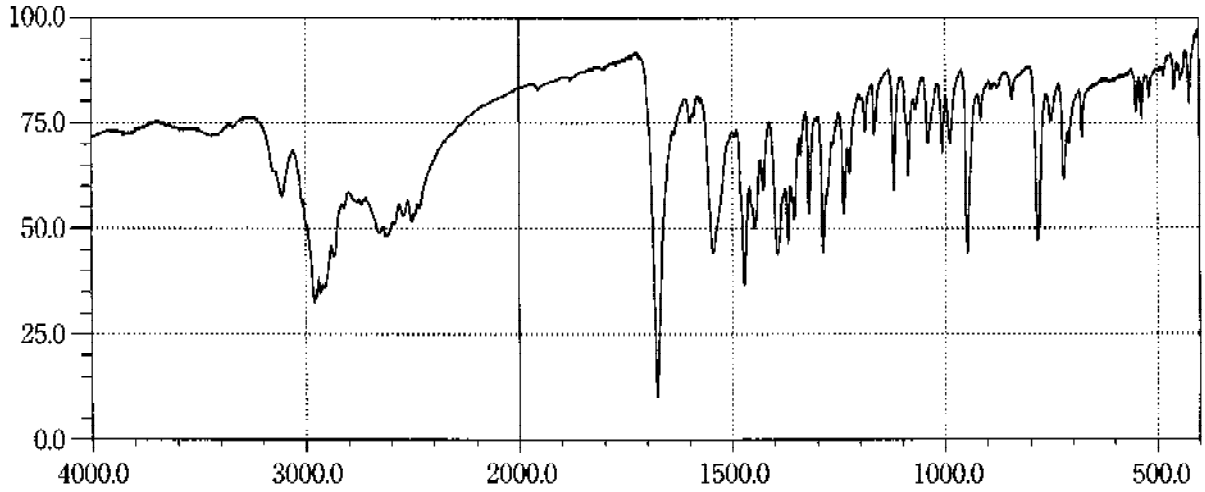
メナテトレノン



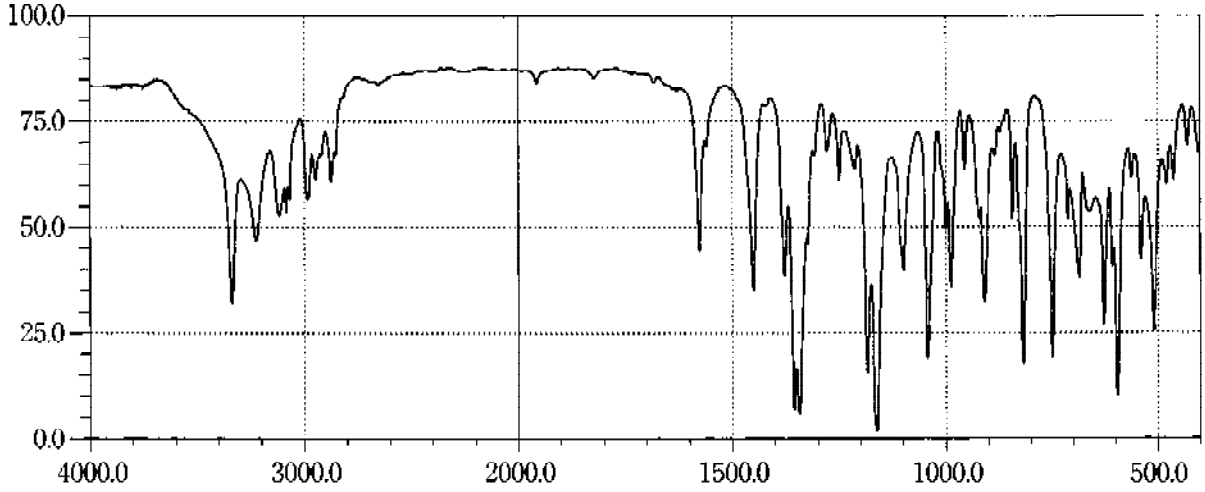
メピチオスタン



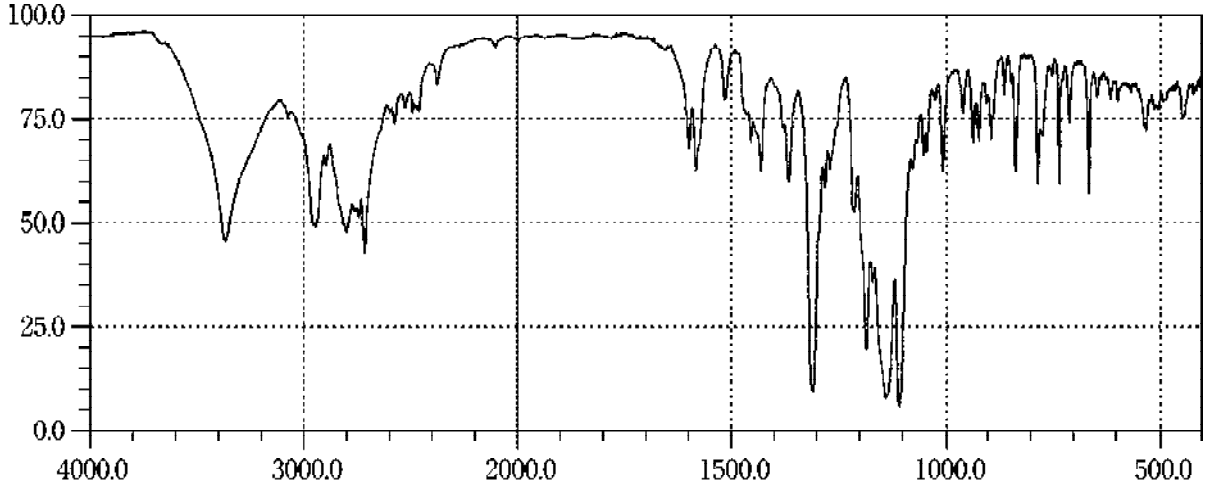
メピバカイン塩酸塩



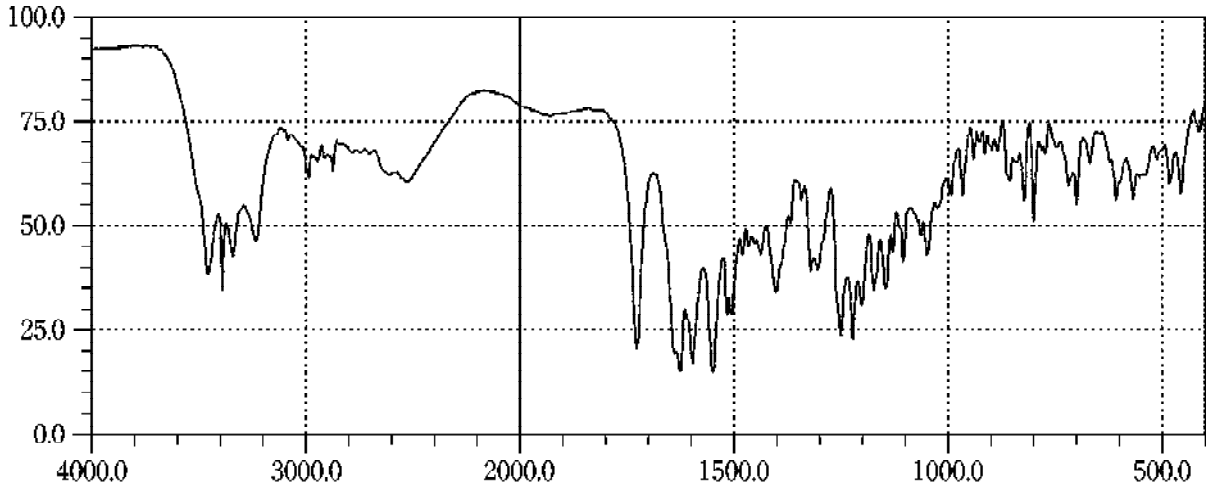
メフルシド



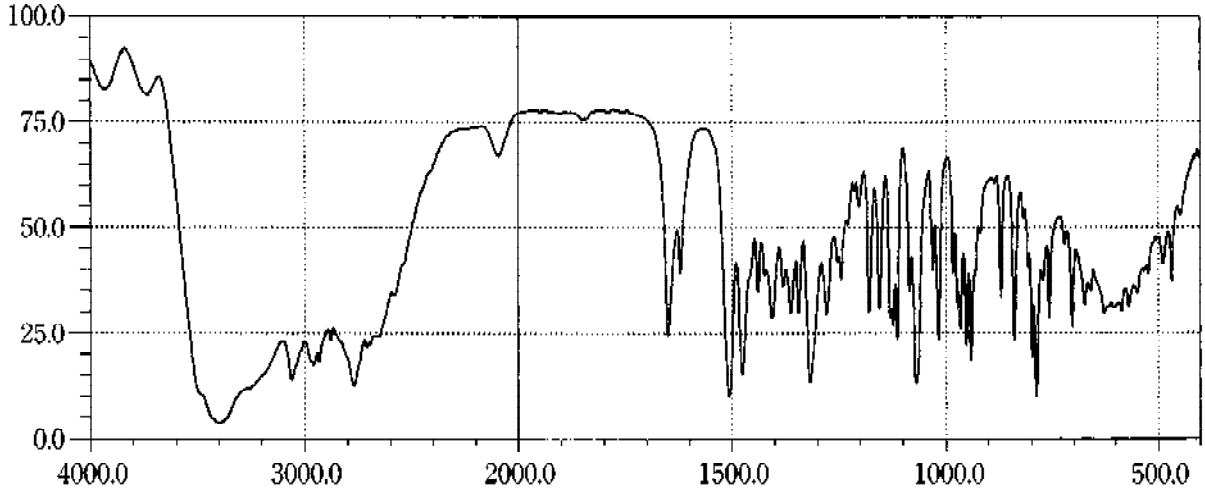
メフロキン塩酸塩



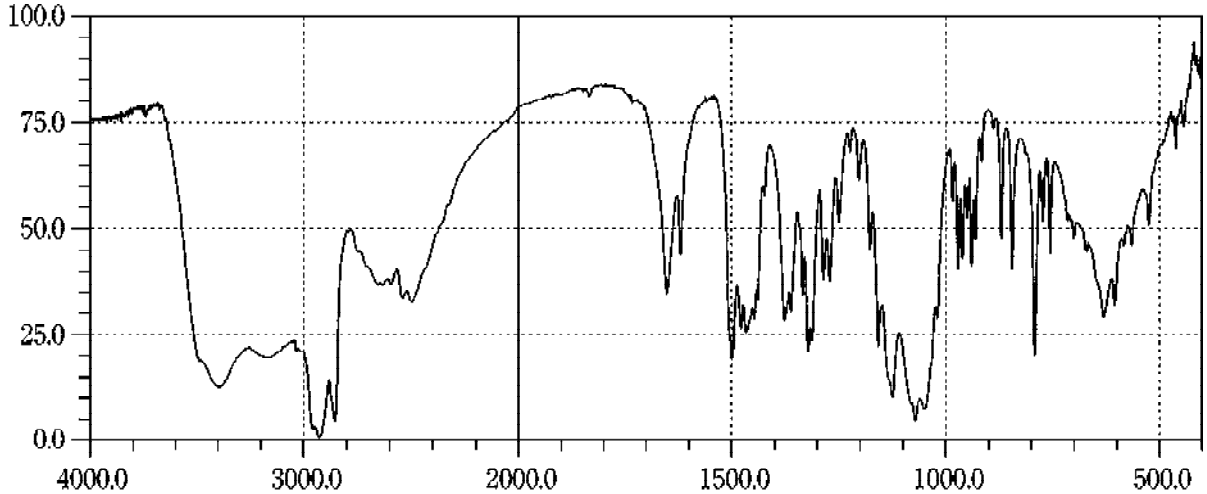
モサプリドクエン酸塩水和物



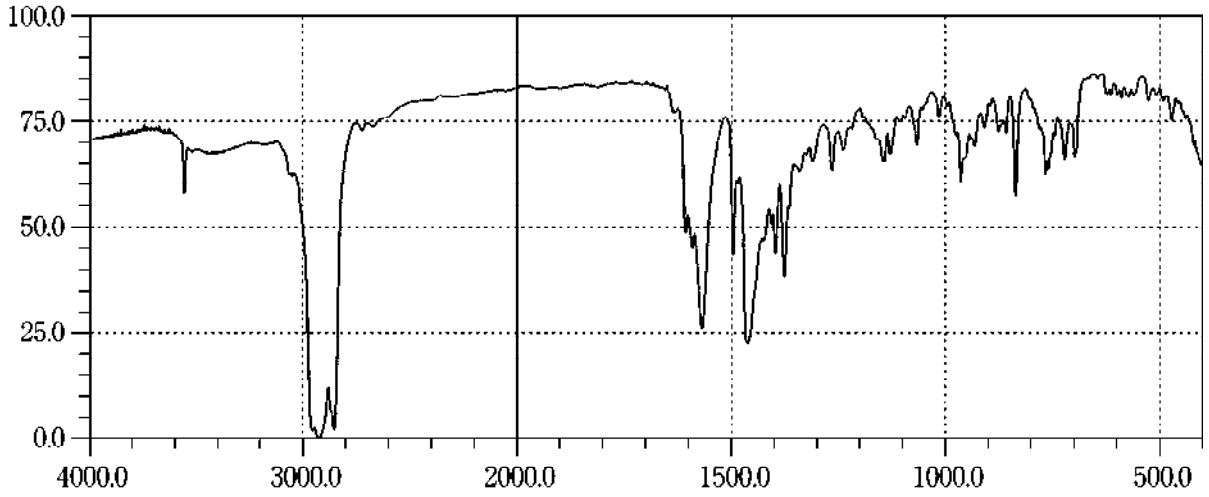
モルヒネ塩酸塩水和物



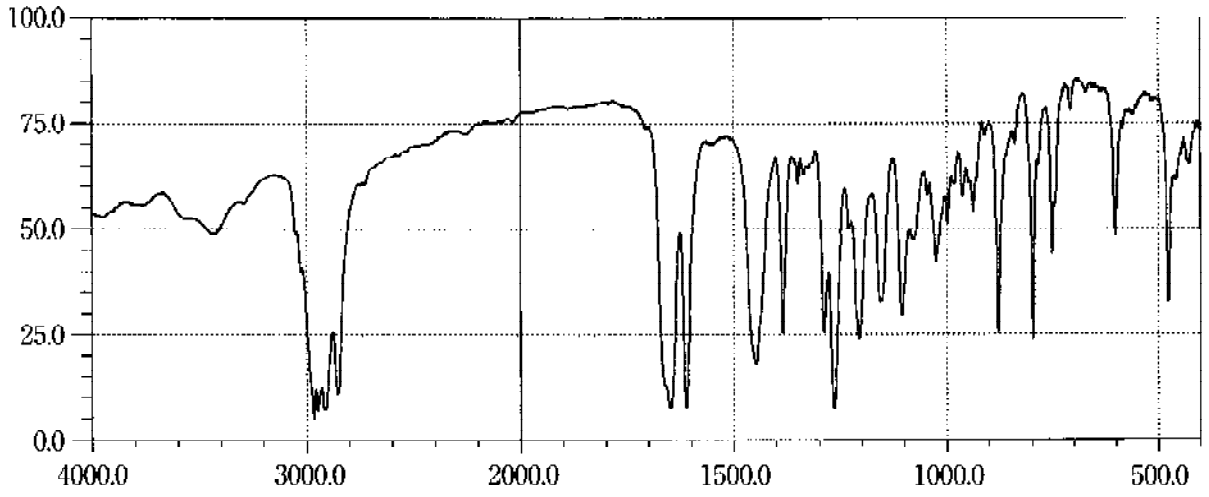
モルヒネ硫酸塩水和物



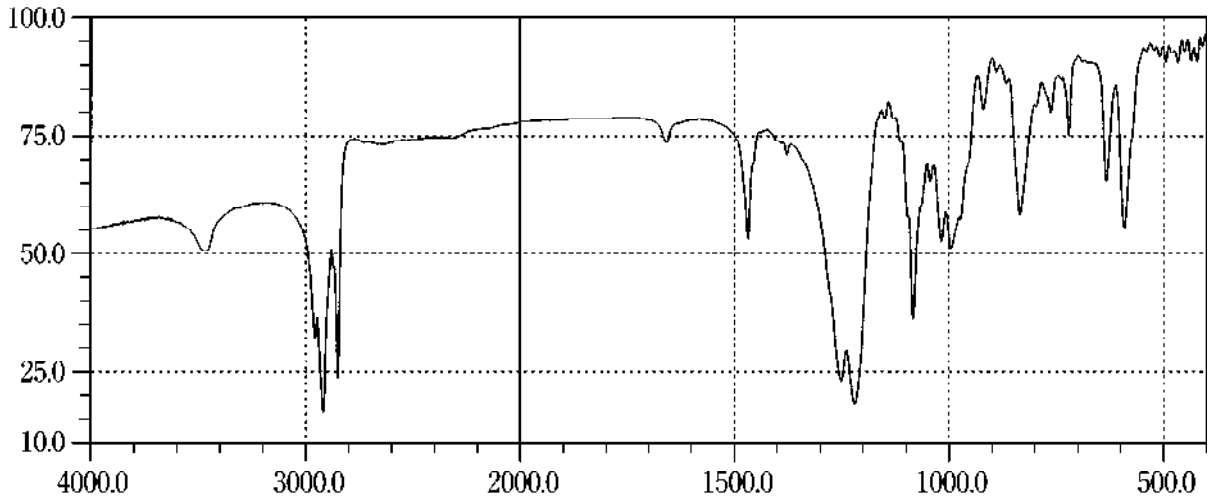
モンテルカストナトリウム



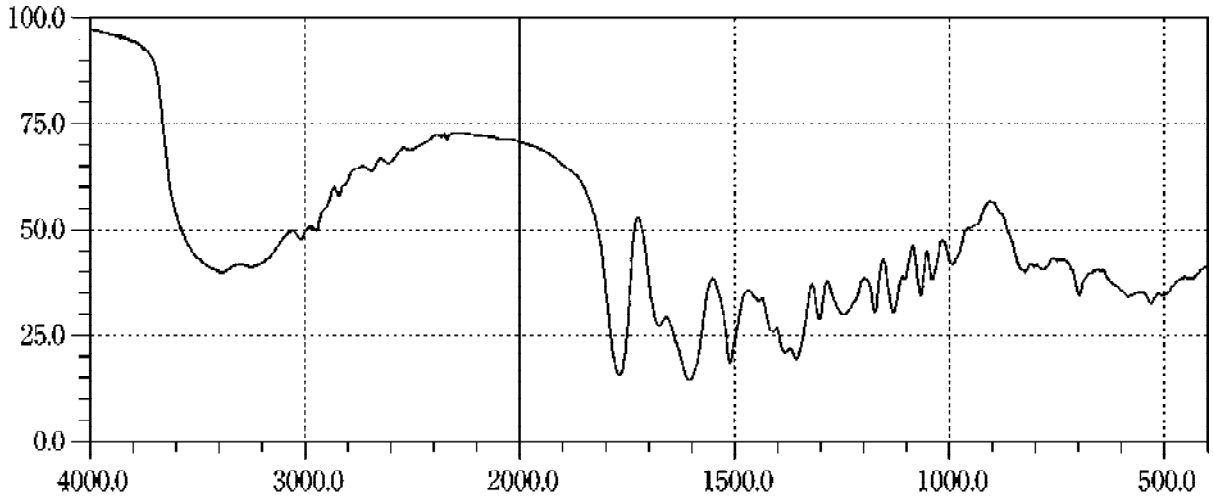
ユビデカレノン



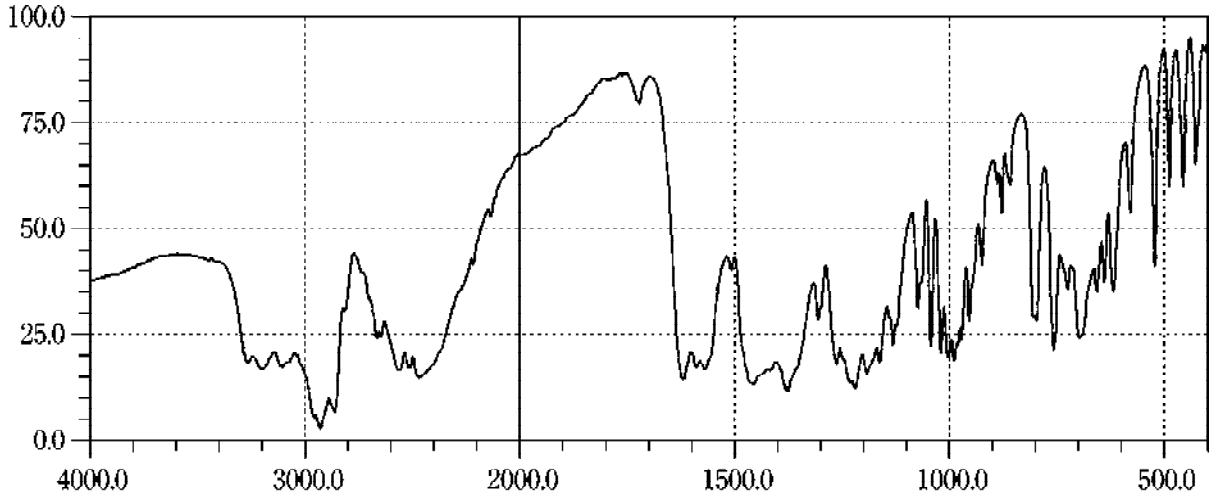
ラウリル硫酸ナトリウム



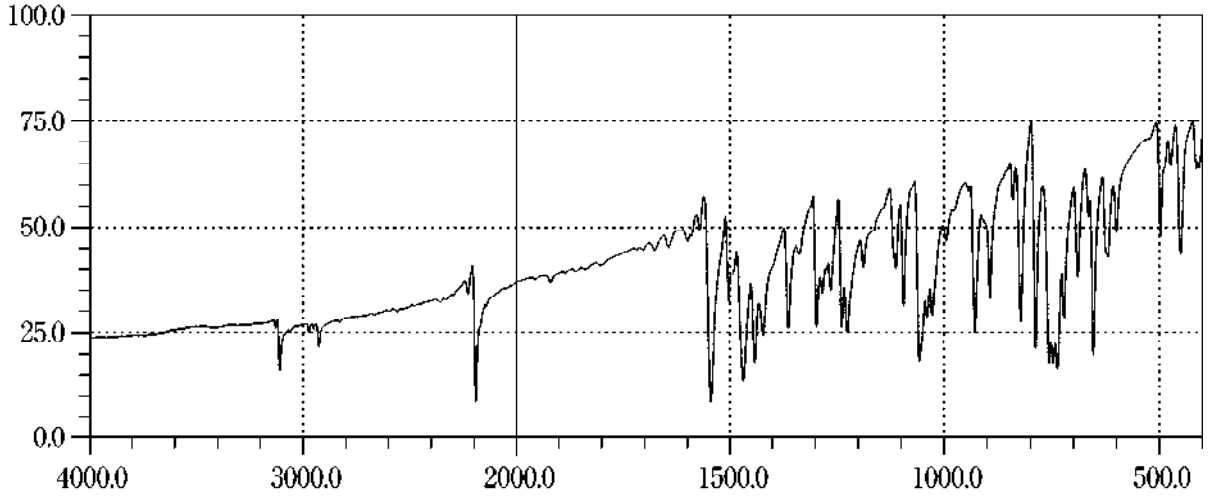
ラタモキセフナトリウム



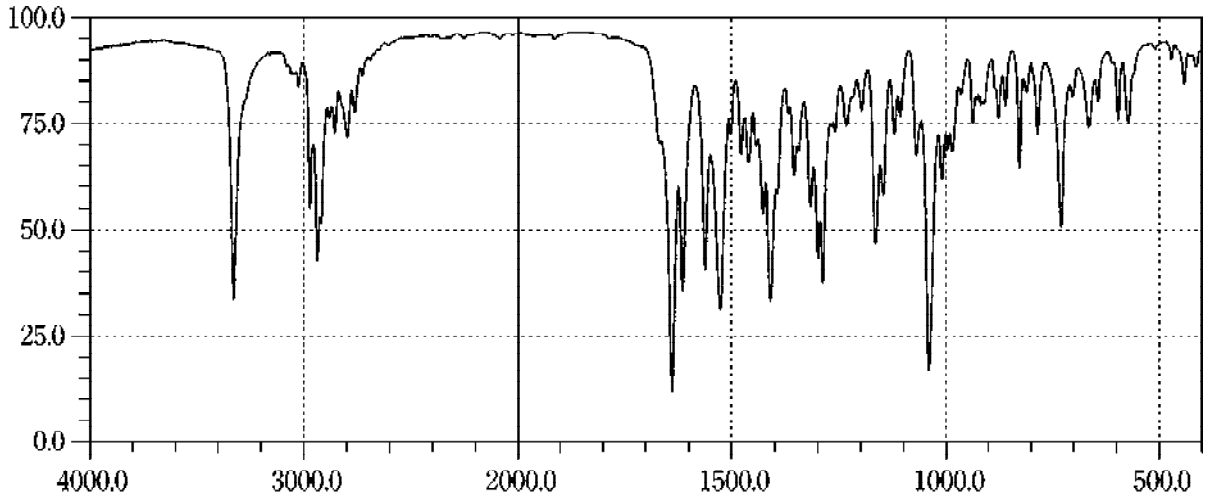
ラニチジン塩酸塩



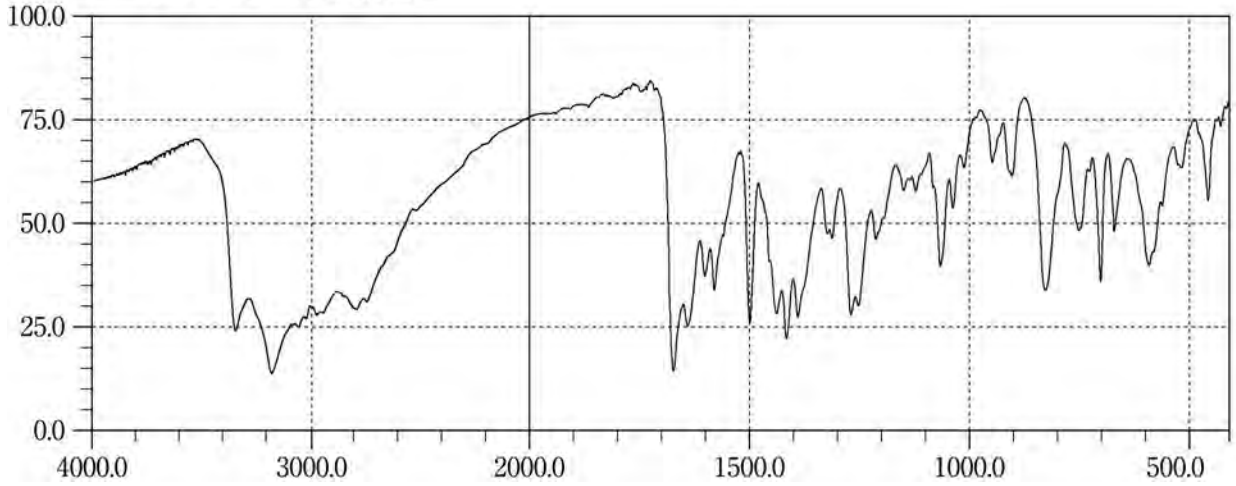
ラノコナゾール



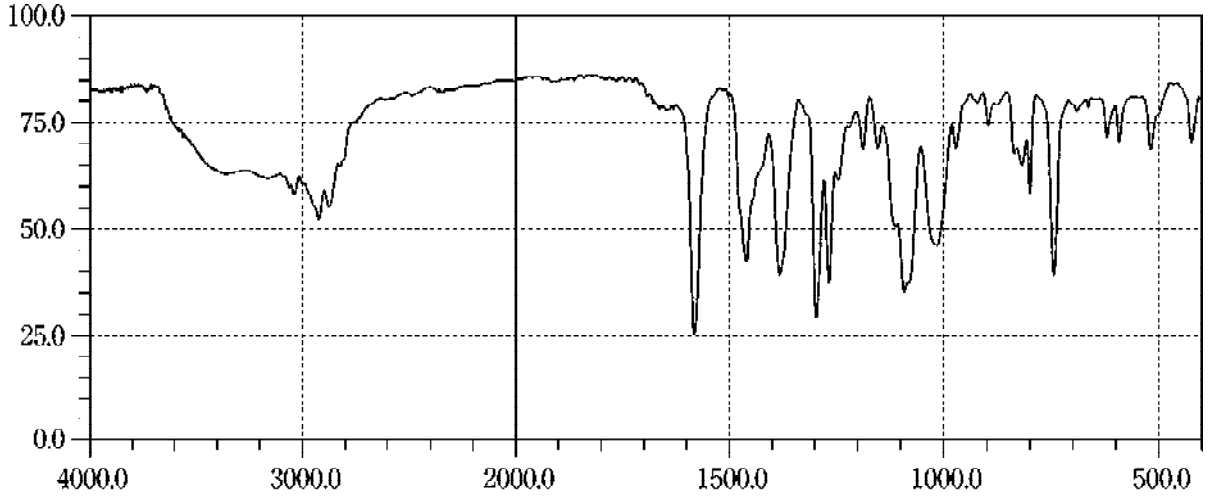
ラフチジン



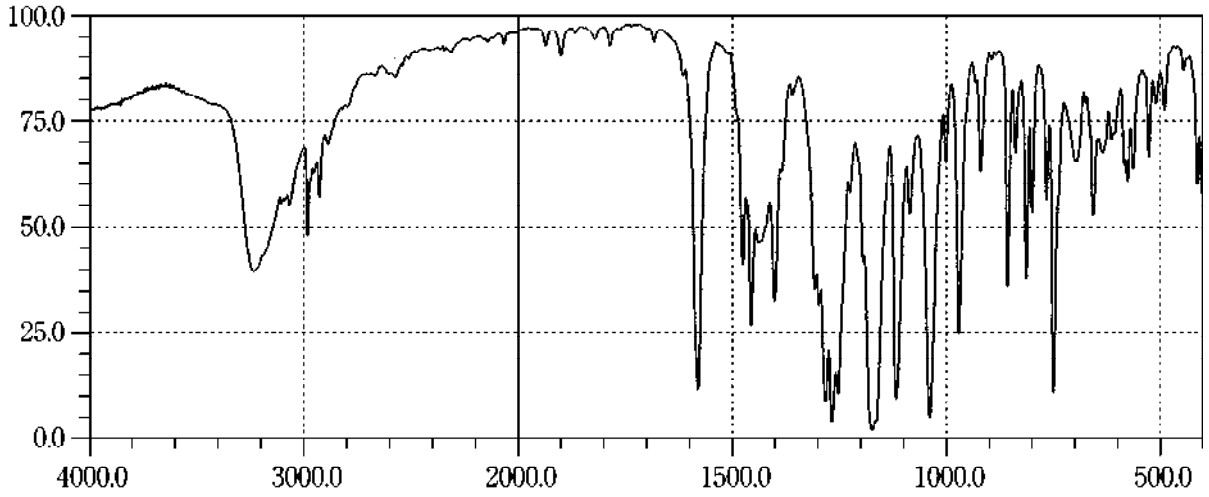
ラベタロール塩酸塩



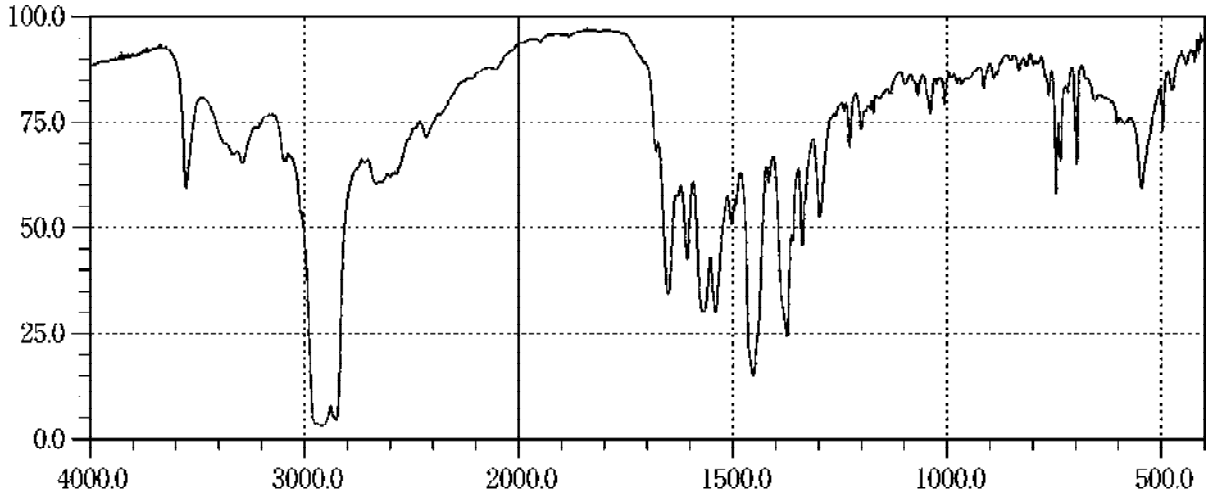
ラベプラゾールナトリウム



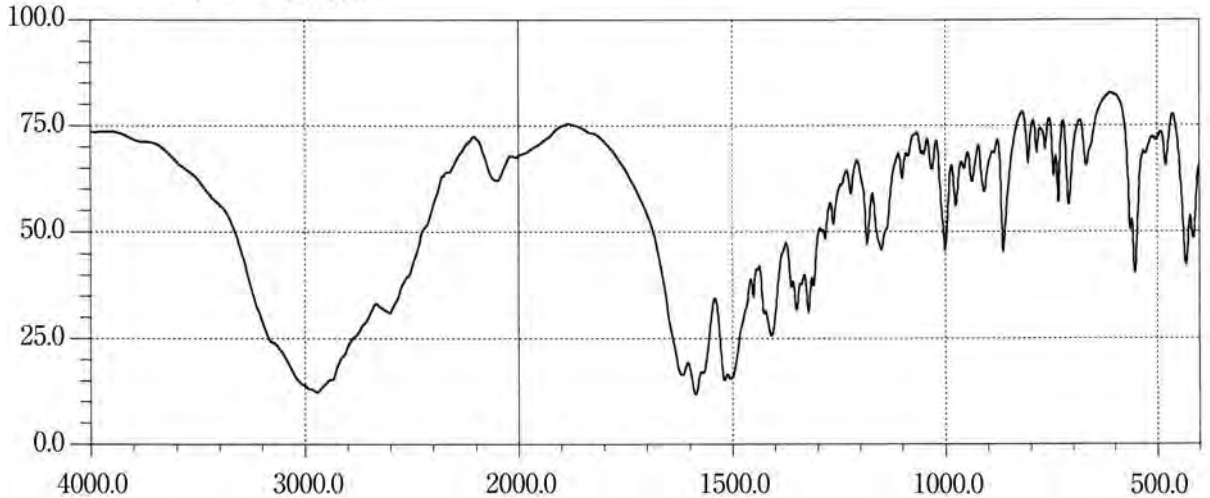
ランソプラゾール



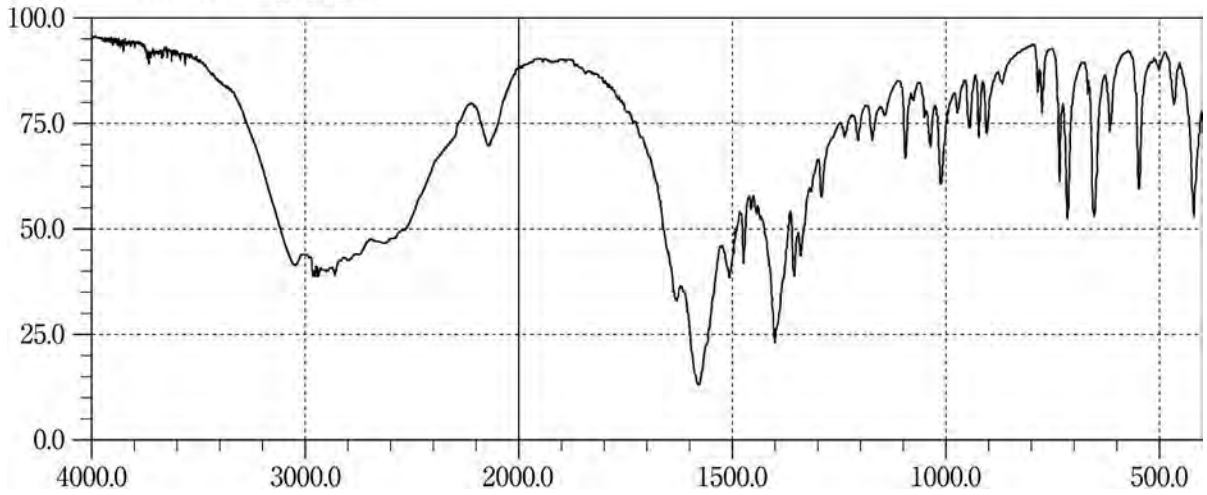
リシノプリル水和物



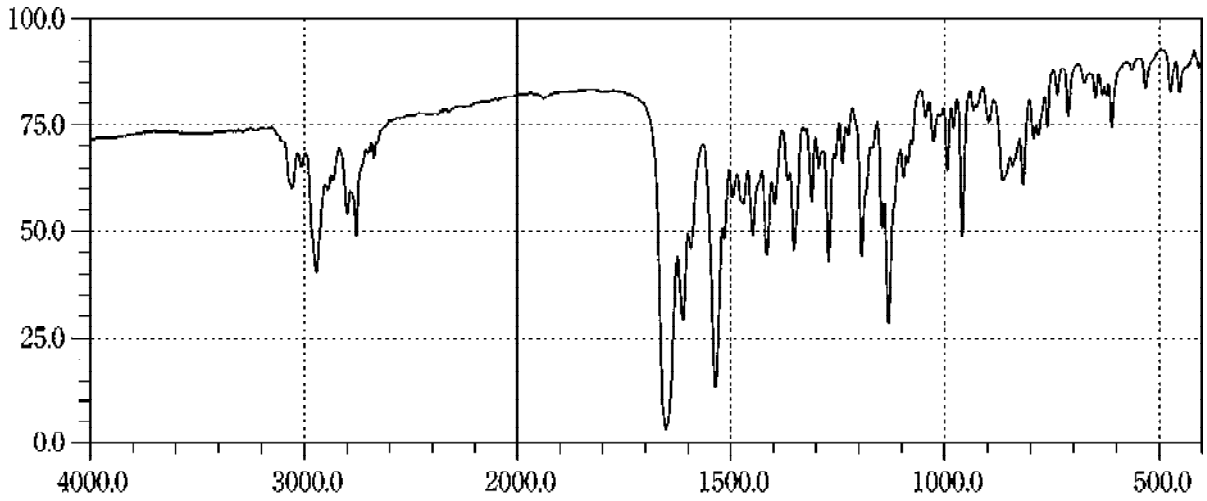
L－リシン塩酸塩



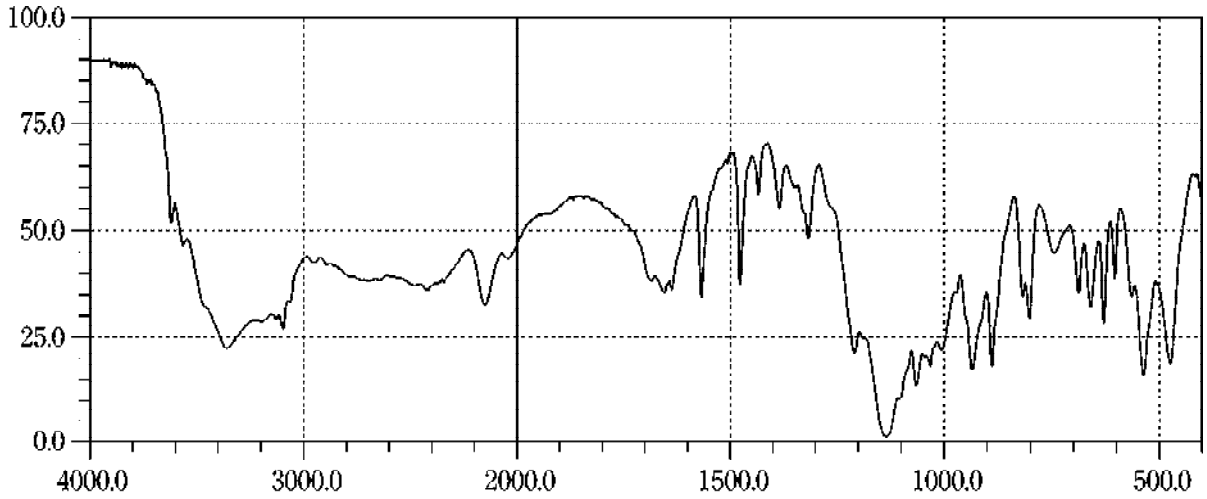
L－リシン酢酸塩



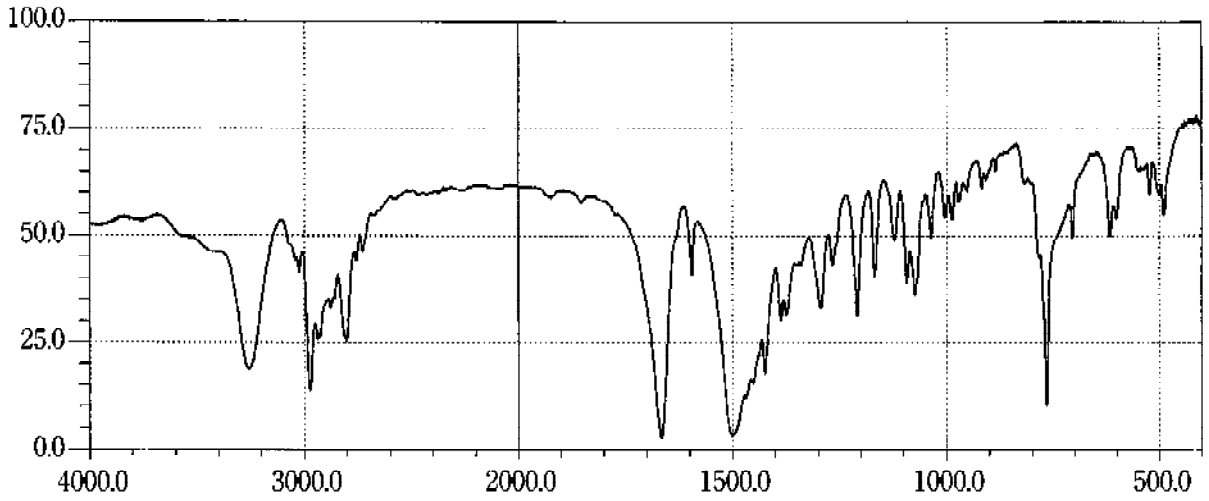
リスペリドン



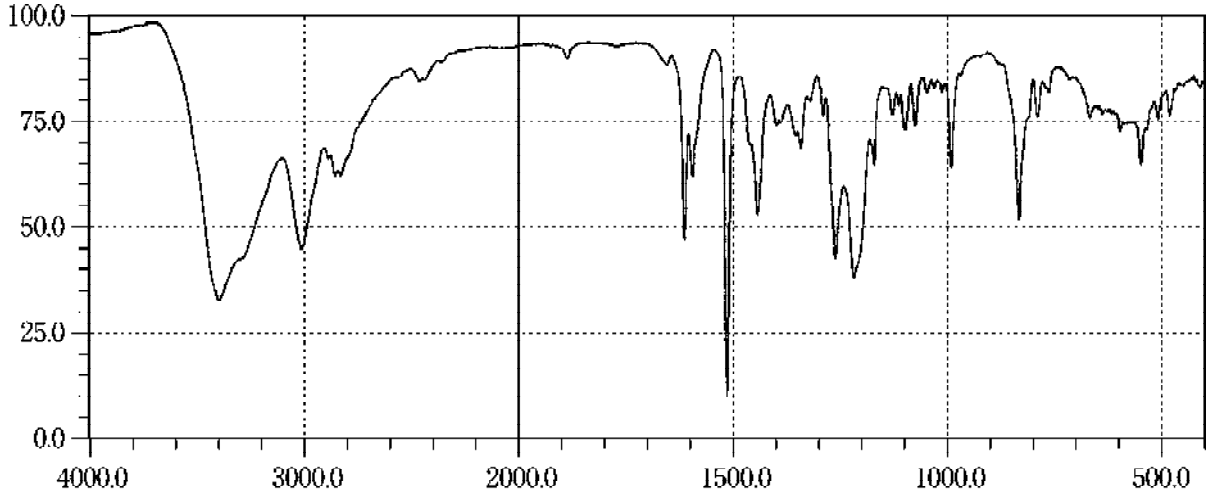
リセドロン酸ナトリウム水和物



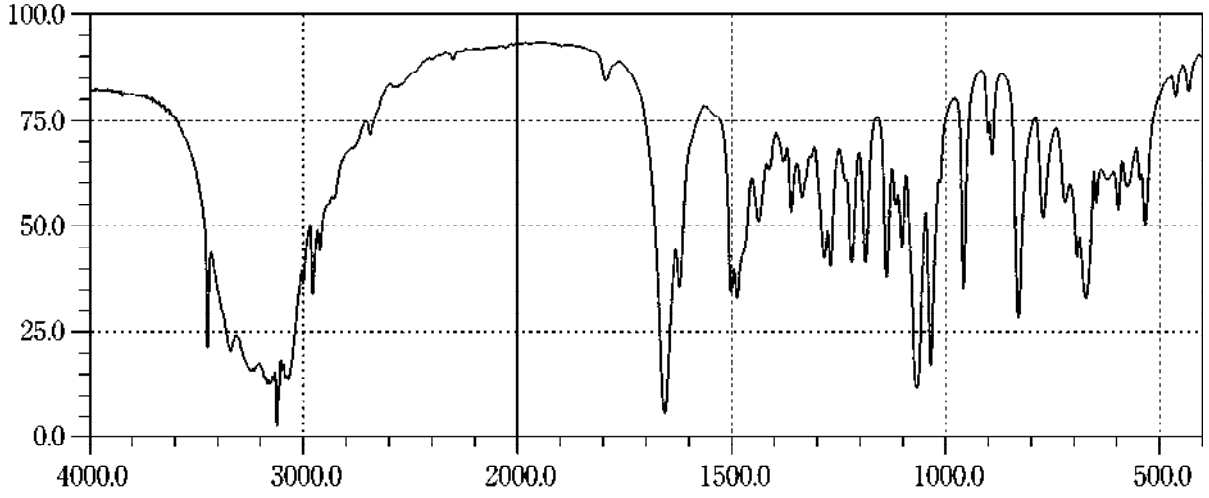
リドカイン



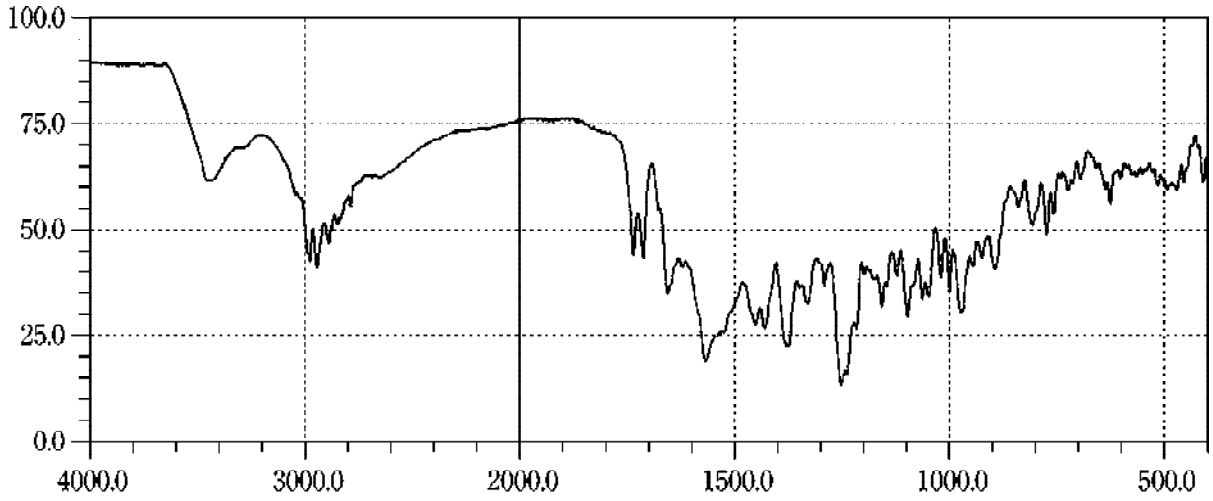
リトドリン塩酸塩



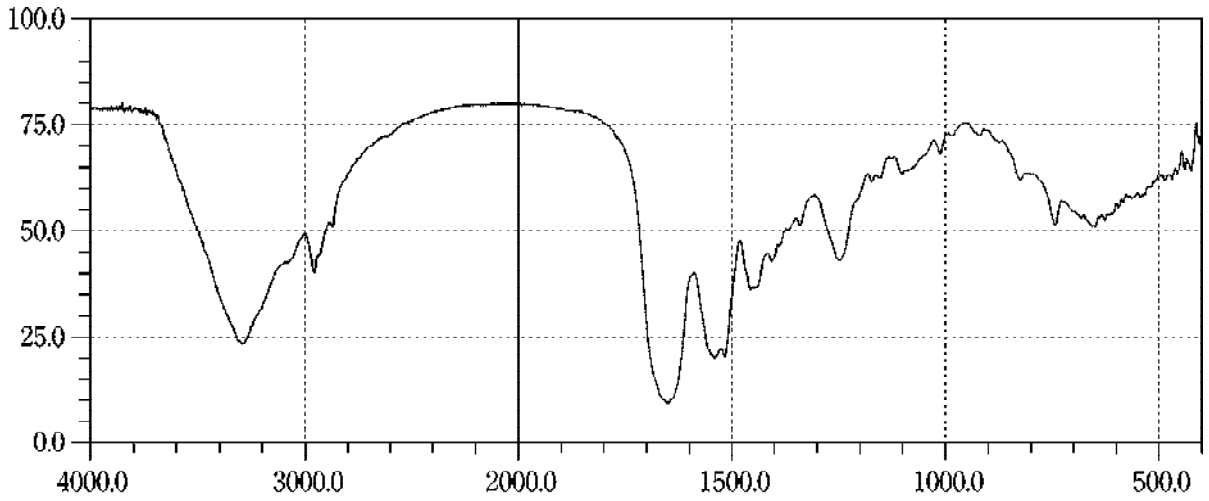
リバビリン



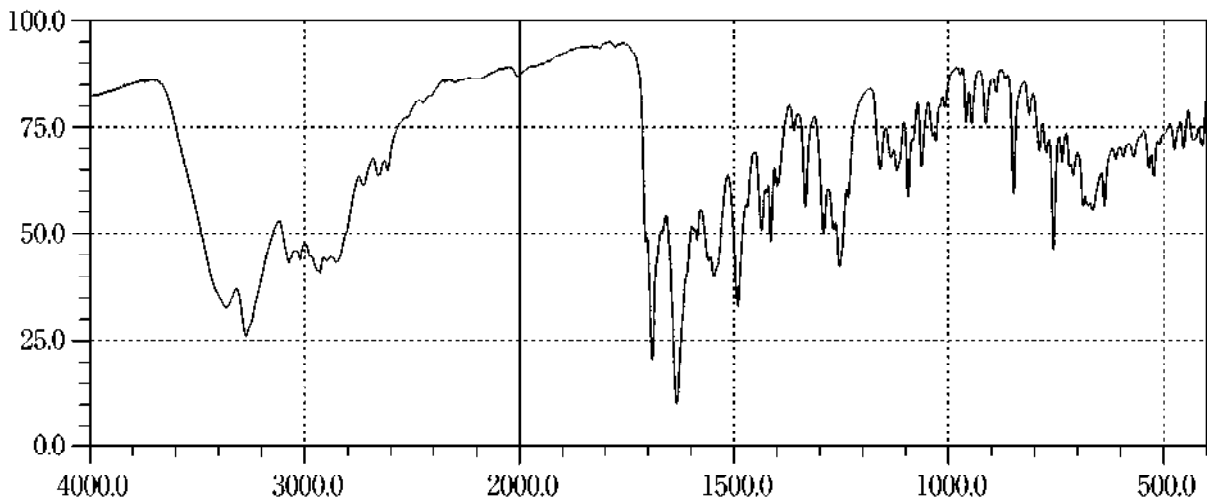
リファンピシン



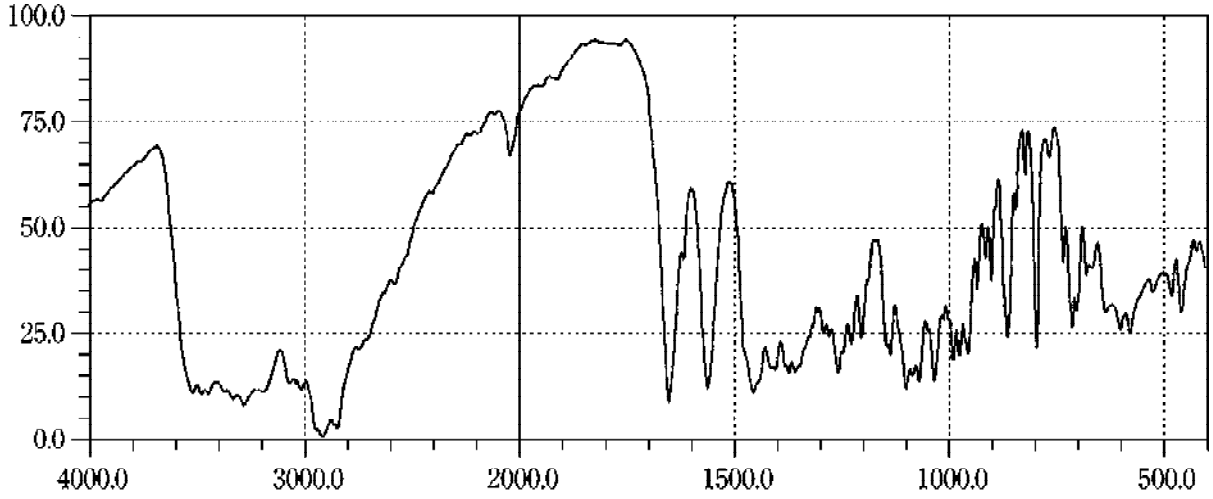
リュープロレリン酢酸塩



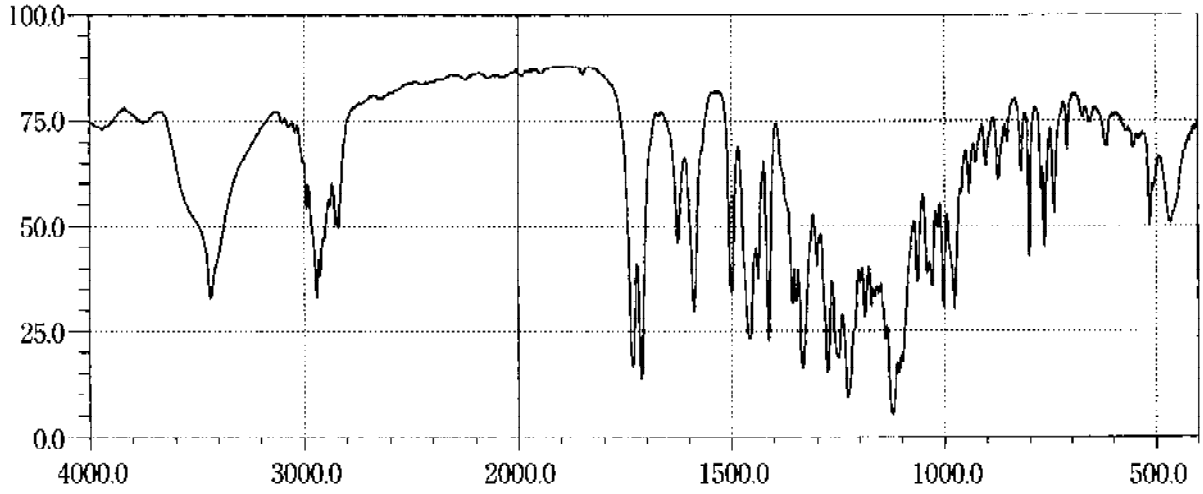
リルマザホン塩酸塩水和物



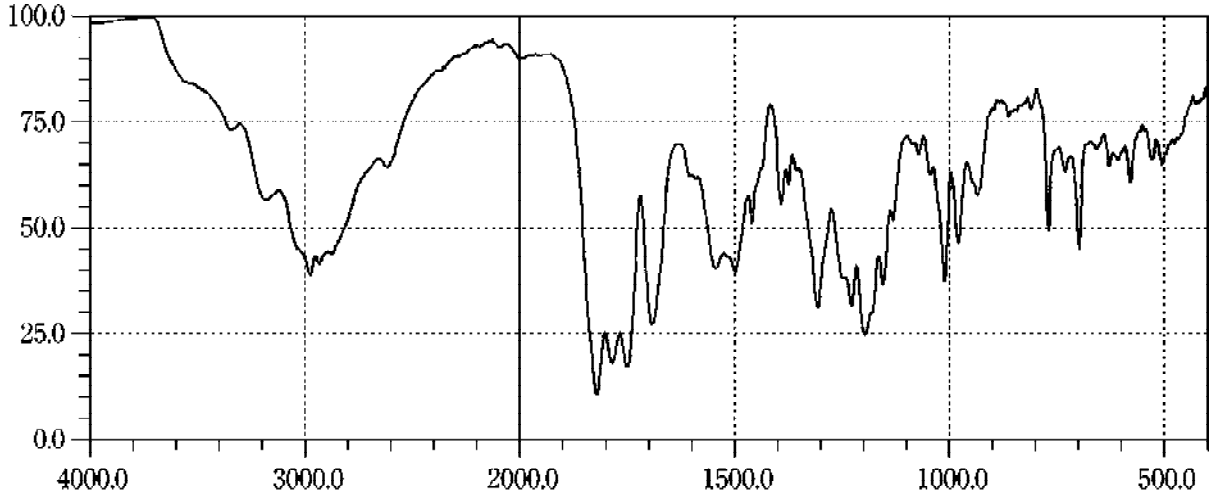
リンコマイシン塩酸塩水和物



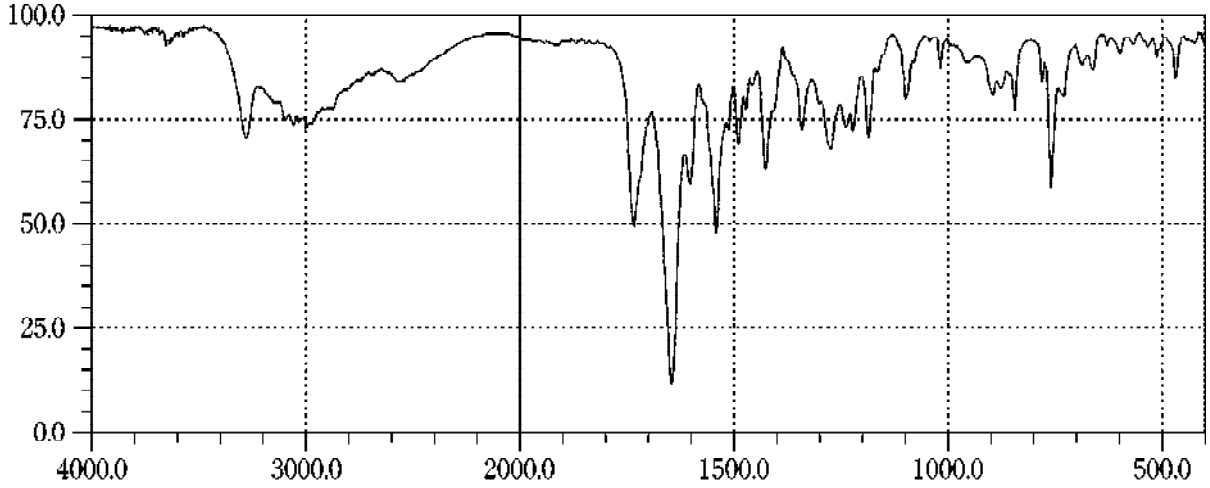
レセルピン



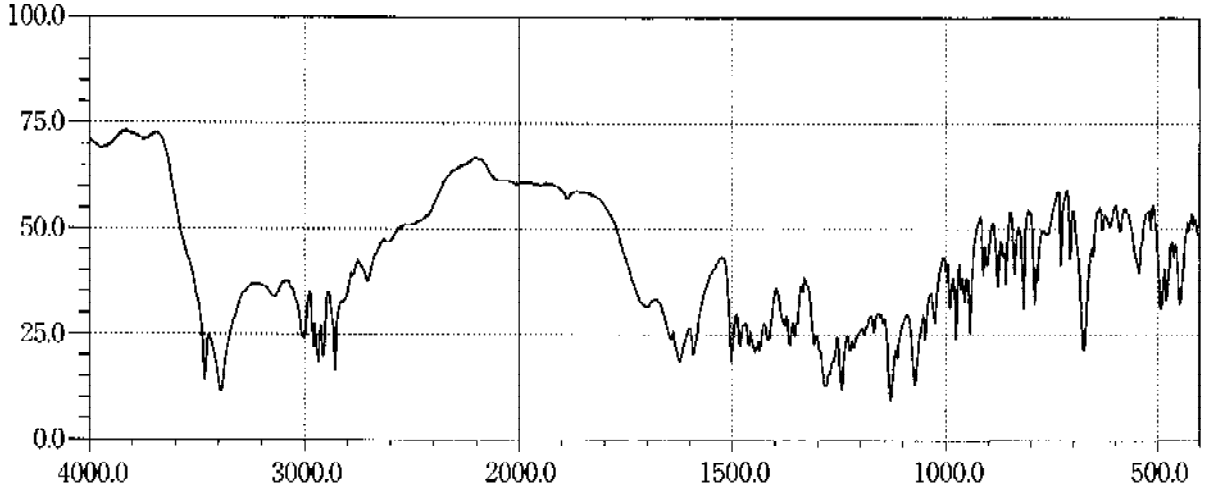
レナンピシリン塩酸塩



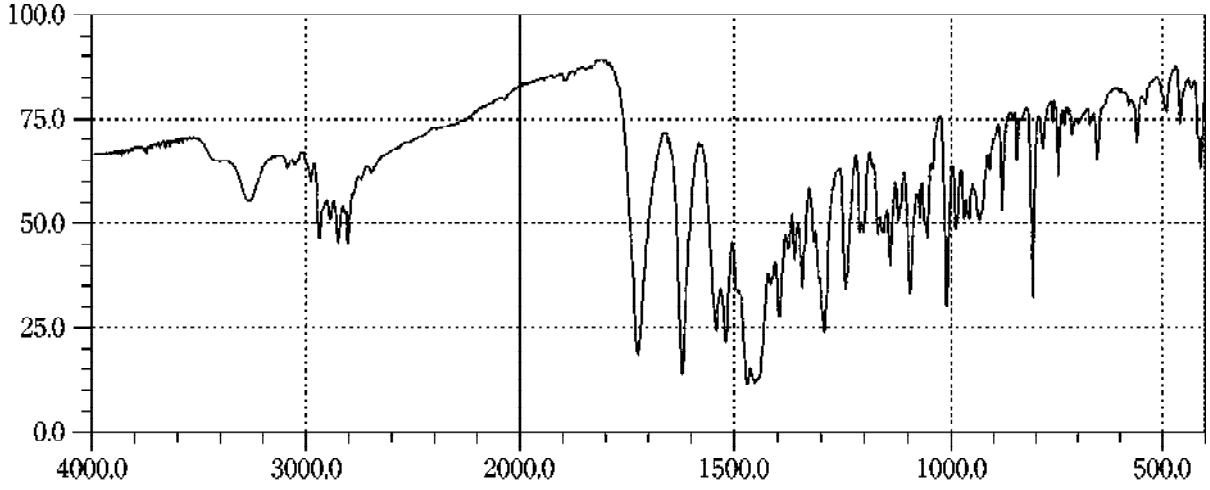
レバミピド



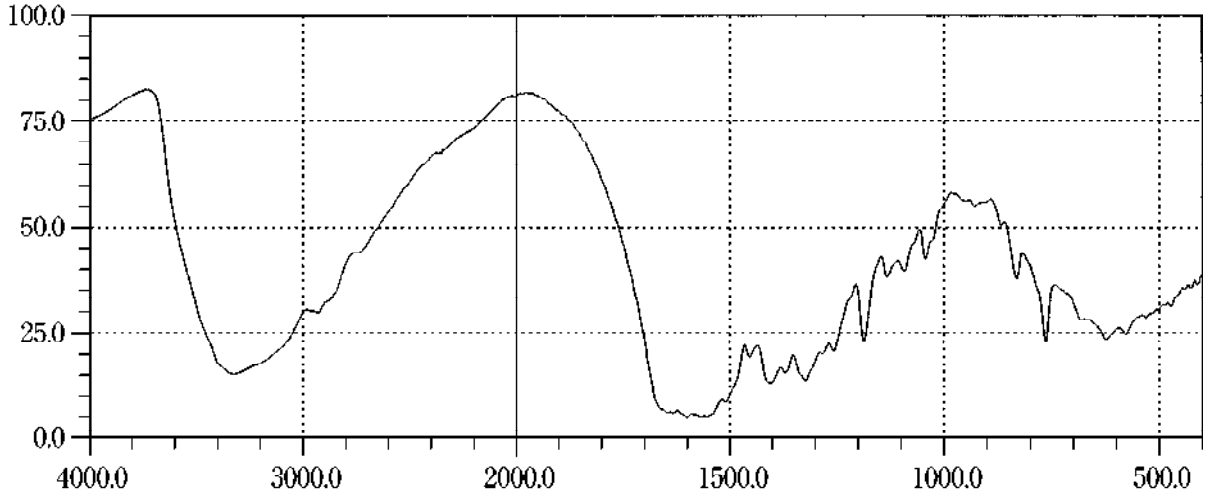
レバロルファン酒石酸塩



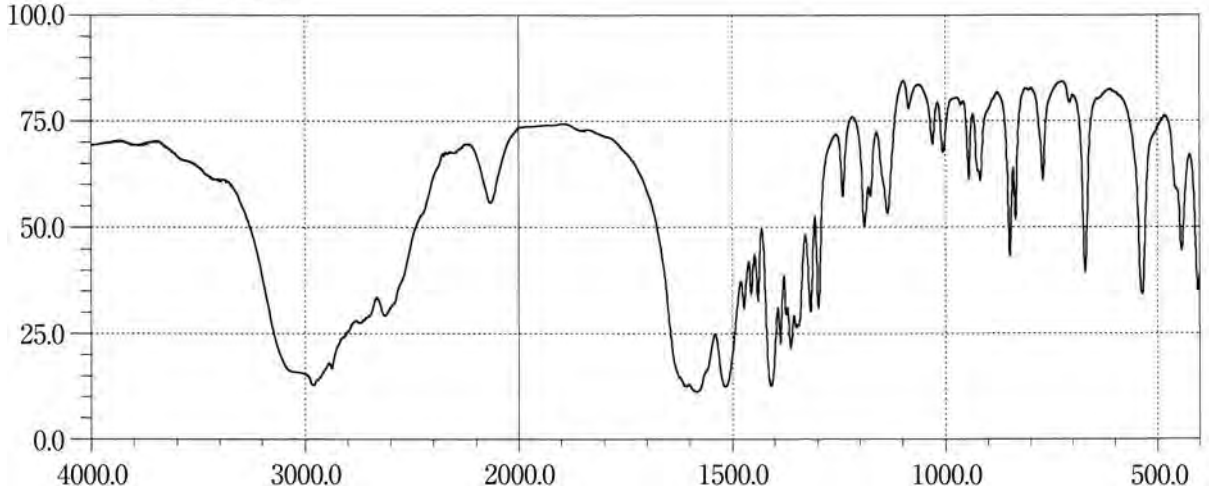
レボフロキサシン水和物



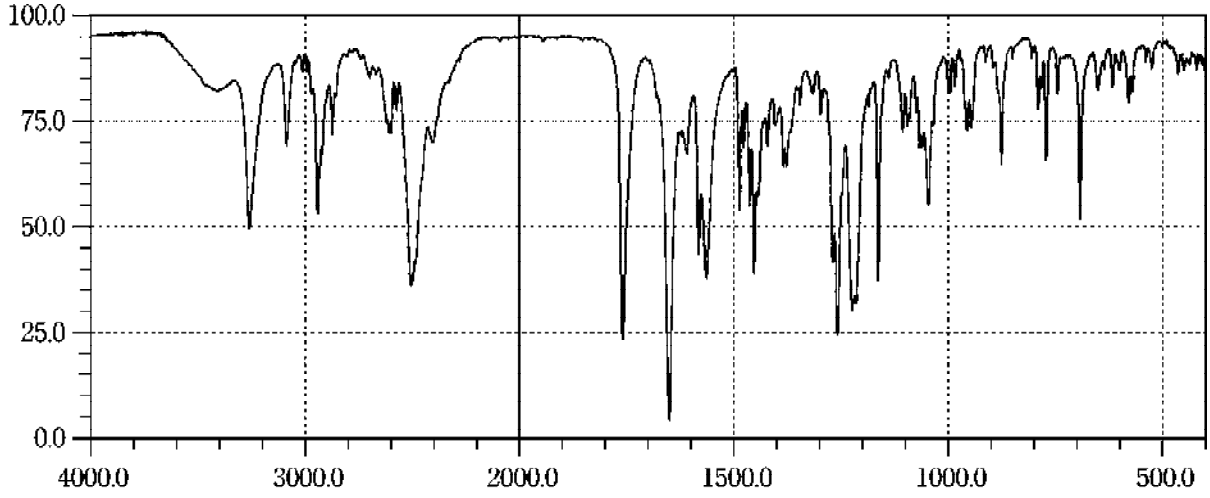
レボホリナートカルシウム水和物



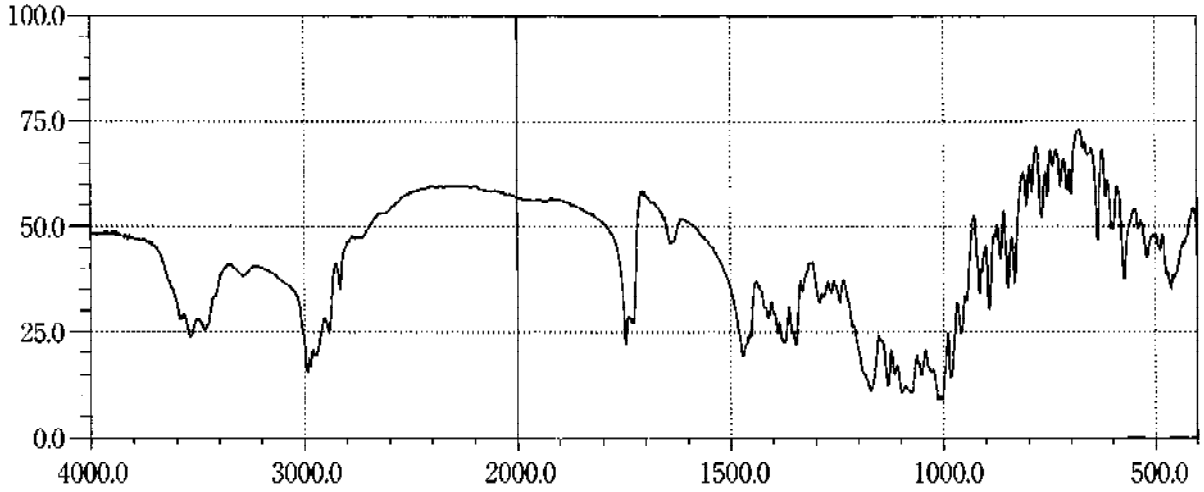
L－ロイシン



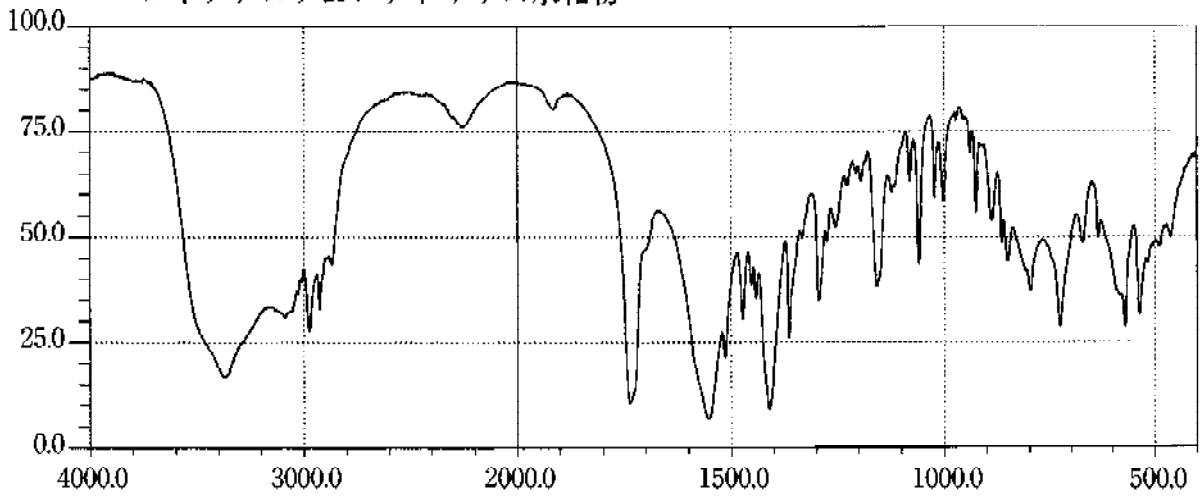
ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩



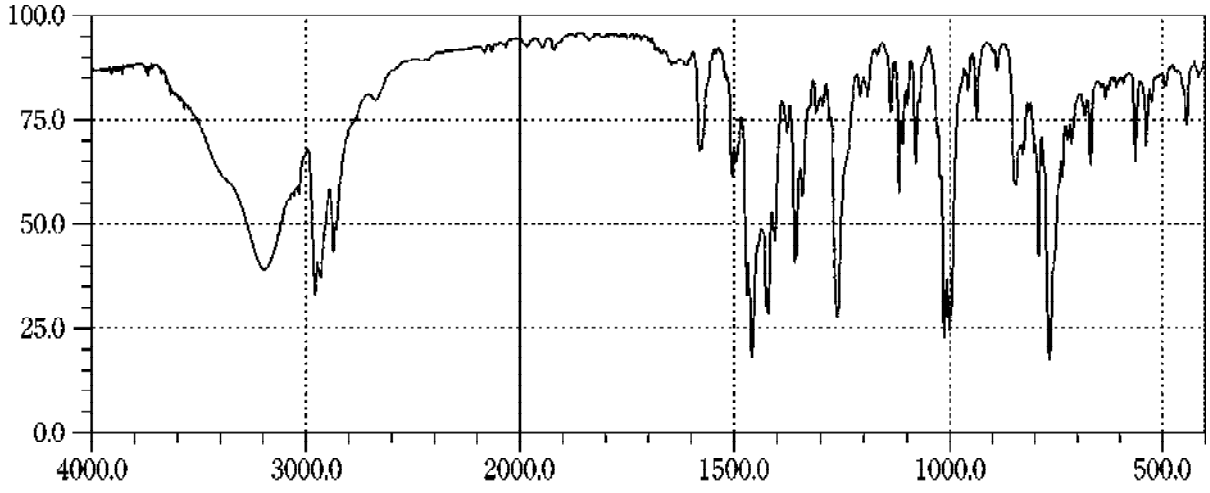
ロキシスロマイシン



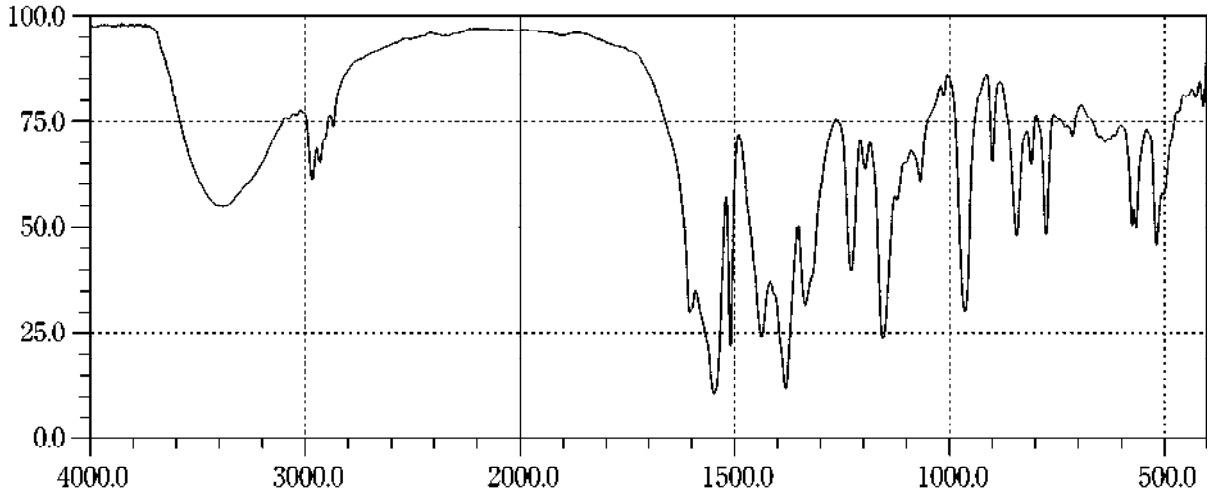
ロキソプロフェンナトリウム水和物



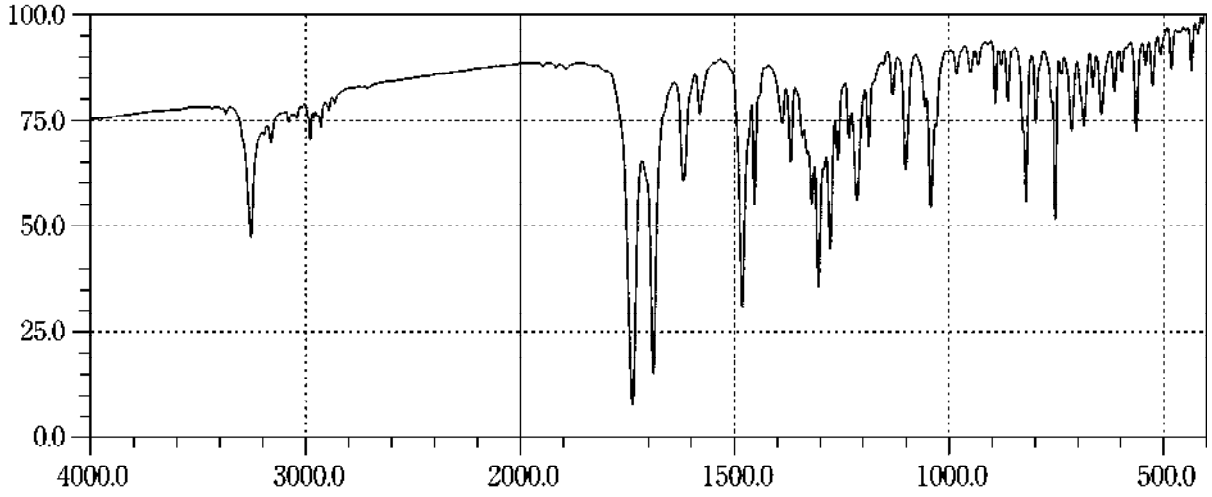
ロサルタンカリウム



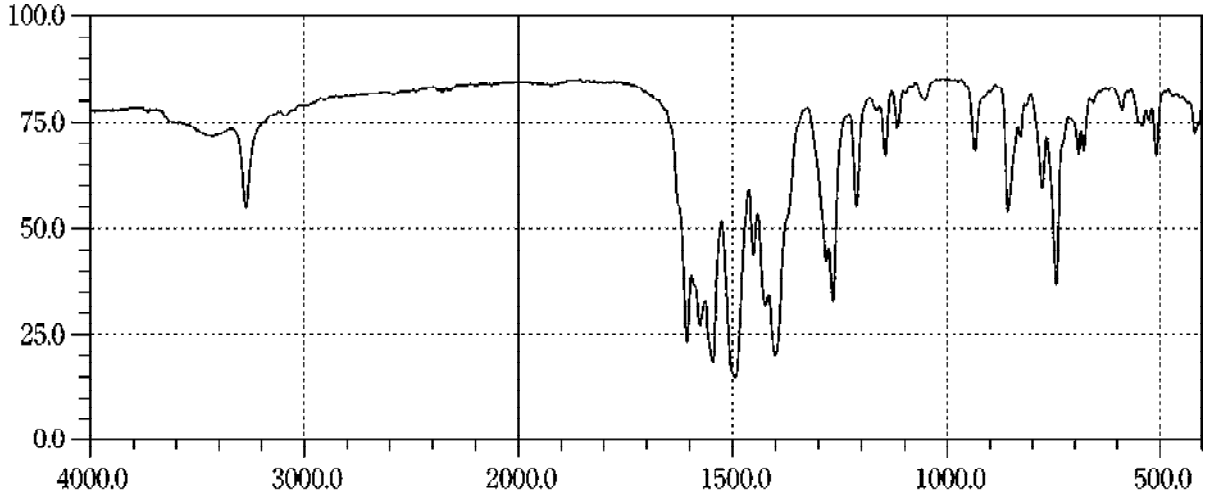
ロスバスタチンカルシウム



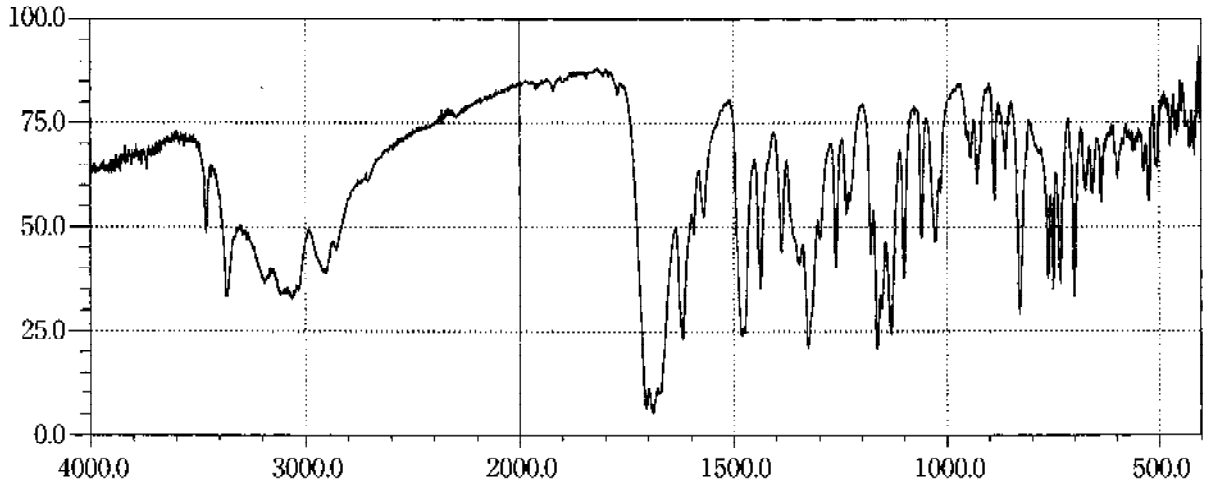
ロフラゼプ酸エチル



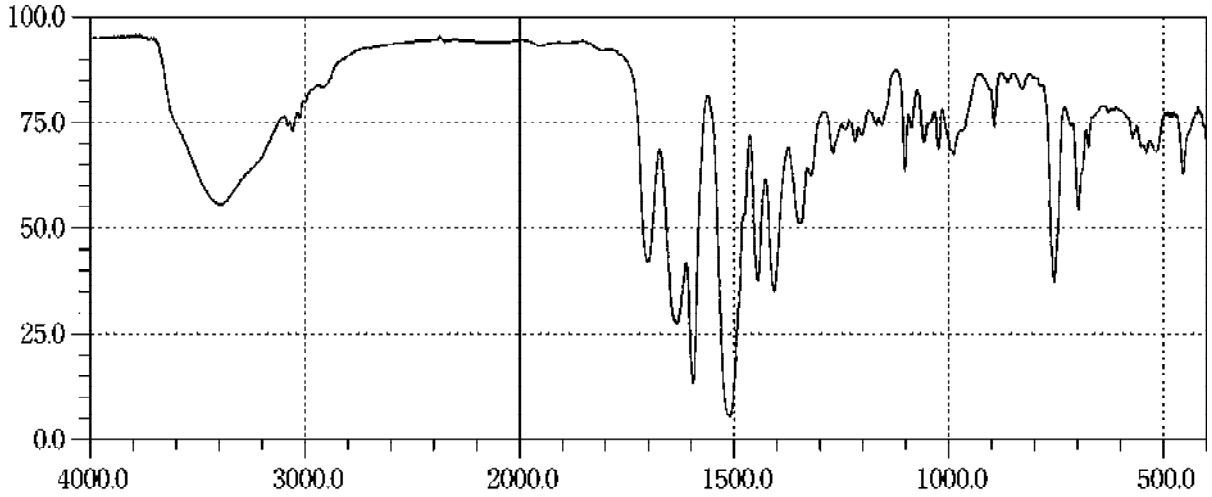
ロベンザリットナトリウム



ロラゼパム



ワルファリンカリウム



参 考 情 報

参　考　情　報

参考情報は，医薬品の品質確保の上で必要な参考事項及び参考となる試験法を記載し，日本薬局方に付したものである．したがって，医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく承認の際に規定された場合を除き，医薬品の適否の判断を示すものではないが，日本薬局方を補足する重要情報として位置付けられている．参考情報を日本薬局方と一体として運用することにより，日本薬局方の質的向上や利用者の利便性の向上に資することができる．

参考情報はその内容により以下のカテゴリーに分類し，それぞれに固有の番号を付している．

G0.　医薬品品質に関する基本的事項
G1.　理化学試験関連
G2.　物性関連
G3.　生物薬品関連
G4.　微生物関連
G5.　生薬関連
G6.　製剤関連
G7.　容器・包装関連
G8.　標準品関連
GZ.　その他

本改正の要旨は次のとおりである．

1.　各参考情報に以下のルールによる固有番号を付与した．

固有番号は三つのブロックで構成され，左ブロックはカテゴリー番号，中央ブロックはカテゴリー内での番号を示す．右ブロックの数字は，左から 2 桁で直近改正（改正のない場合は新規作成）時の日局を示し，3 桁目は大改正を 0，第一追補を 1，第二追補を 2，一部改正を 3 とする．参考情報間で引用を行う場合は，該当する参考情報の番号を〈 〉を付して示す．

2.　カテゴリー分類の見直しを行った．

(1)　医薬品品質に関する基本的事項として，冒頭に「G0. 医薬品品質に関する基本的事項」を新設した．
(2)　今後，新規カテゴリーを「G9.」以降に追加する可能性を考慮し「その他」を「GZ.」として末尾に配置した．
(3)　水関連のカテゴリーを廃止し「GZ. その他」に含めた．

3.　新たに作成したものは次のとおりである．

(1)　バイオテクノロジー応用医薬品（バイオ医薬品）の品質確保の基本的考え方〈*G3-1-180*〉
(2)　微生物試験に用いる培地及び微生物株の管理〈*G4-2-180*〉
(3)　エンドトキシン試験法と測定試薬に遺伝子組換えタンパク質を用いる代替法〈*G4-4-180*〉
(4)　生薬の放射能測定法〈*G5-8-180*〉
(5)　錠剤硬度測定法〈*G6-4-180*〉
(6)　無菌医薬品の包装完全性の評価〈*G7-4-180*〉
(7)　無菌医薬品包装の漏れ試験法〈*G7-5-180*〉

4.　改正したものは次のとおりである．

(1)　キャピラリー電気泳動法〈*G3-7-180*〉
(2)　日本薬局方収載生薬の学名表記について〈*G5-1-180*〉
(3)　第十八改正日本薬局方における国際調和〈*GZ-3-180*〉

5.　廃止したものは次のとおりである．

(1)　製剤中の元素不純物の管理

G0. 医薬品品質に関する基本的事項

医薬品原薬及び製剤の品質確保の基本的考え方〈*G0-1-172*〉

はじめに

医薬品原薬及び製剤の品質は，一般的にその設計・開発段階，製造段階から得られた知見を，適切に原料・資材管理，製造工程管理及び規格等に反映し，GMP管理下で製造及び試験されることにより保証される．通則に示されるように，日局の医薬品の適否は，医薬品各条の規定，通則，生薬総則，製剤総則及び一般試験法の規定によって判定するものの，それに加えてGMPの遵守，原料・資材の管理及び製造工程管理は，日局の医薬品の品質を実際の製造において保証する上で必要な要素である．

本参考情報は，化学合成及び半合成の抗生物質等を含む化学物質，合成ペプチド，オリゴヌクレオチド並びに生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品)を主な対象とした医薬品原薬及び製剤の品質確保の方策に関する一般的考え方をまとめ，局方各条にこれら医薬品を収載する際の原則的な考え方を示したものである．放射性医薬品，生薬，植物製剤及び動植物由来の原料を含む生薬製剤を対象としないものの，本考え方はいずれの医薬品にとっても有益である．

基本的考え方

近年，原料・資材の管理を含む製造工程における管理及び最終製品(原薬又は製剤)の品質試験を相互補完的に行うことで医薬品の品質を確保するという管理戦略に従って医薬品の品質管理が実施されることが主流となりつつある．この管理戦略は品質リスクマネジメント(QRM：Quality Risk Management)に従って立てられるが，まず重要品質特性(CQA：Critical Quality Attribute)，すなわち要求される製品品質を保証するために必要な特性又は性質であって，適切な限度内，範囲内，分布内であるべき物理学的，化学的，生物学的，微生物学的特性又は性質を特定することが必要である．次いでそのCQAが定められた範囲や限度，分布内に入ることを規格試験，工程内試験や様々な方策を用いて保証することにより，最終的に医薬品品質が確保されることになる．

規格及び試験方法は，管理戦略の中の要素の一つであり，必ずしも全てのCQAを規格に含める必要はない．CQAは，(1)規格及び試験方法に含まれ，最終製品を試験し保証する(定期的試験／スキップ試験(後述)の設定を含む)，又は(2)規格及び試験方法に含まれるが，製造工程における管理(例えば，リアルタイムリリース試験(後述))を通して保証する，あるいは(3)規格及び試験方法には含まれないが，出発物質・原材料，製造工程等における管理を通して保証することができる．(3)の例としては，頑健な製造工程に対する効果的な管理により，特定の不純物が許容できるレベル内で管理されていること又は容認できるレベル以下まで効率的に除去されることが保証可能であり，最終製品を対象とした純度試験の実施を必要とせず，最終製品の規格及び試験方法にそれを含めなくてもよい場合等がある．この場合，局方収載品目では，CQAに関連する製造工程管理について，必要であれば各条における製造要件にその管理方法及び管理値を示す．

あるCQAにどのような管理戦略を適用すべきかは，製造工程の理解とリスクに応じて，QRMにより個別に決定される．

1. 製造工程管理

1.1. 製造工程に対する留意点

規格に適合し，CQAを満たす原薬又は製剤の製造を可能にする製造工程を確立し，一貫性のある製造・品質管理等を適切に行うには，製造方法の適切な設計や製造工程が有する能力の確認と把握が重要である．

このような観点から，製造工程の各種の管理基準値は，開発初期から実生産規模の製造に至る間の全ての過程で得られた情報に基づいたものとすると共に，QRMによる製造工程の評価，検証，照査等によってその妥当性が確認される必要がある．

工程内試験は，最終製品を対象とした規格試験ではなく，原薬や製剤の製造工程中で実施される試験のことである．工程内試験は，原薬又は製剤の品質に影響を及ぼす可能性の大きい製造ステップでの品質確認のため，又は製造工程が適切に作動していることの確認のために実施するものである．また，工程内試験はCQAの評価に用いられる場合もある．

工程内試験は，通常，当該工程の品質に対するリスクに応じ，適切に設定されるものであるが，重要度が相対的に低い製造ステップでも，製造業者が社内での処置基準値を用いて，製造工程が一定に保持されていることを評価することは重要である．医薬品開発段階及び製造工程の評価／検証の段階で得たデータを根拠にして，製造工程に対して設定すべき暫定的処置基準値が設定され，この基準値は，医薬品製造販売承認後の製造経験及び蓄積されたデータに基づき，更に適切に見直していくべきものである．

1.2. 原料・資材(出発物質，添加剤，包装材料等)に対する留意点

原薬(又は製剤)の製造に使用する原料・資材は，その使用目的にかなった品質基準を満たす必要があり，CQAの保証に必要な規格及び試験方法の設定が適宜必要となる．特に生物由来原料／原材料に関しては，慎重な評価を行い，有害な内在性感染性物質又は外来性感染性物質の有無を確認しなければならない場合がある．工程中でアフィニティクロマトグラフィー(例えばモノクローナル抗体を用いたクロマトグラフィー)を使用する場合には，抗体を作製する過程及びそれをクロマトグラフィー用担体とする際に生成する可能性がある製造工程由来不純物や，混入する可能性がある汚染物質が当該原薬や製剤の品質及び安全性を損なわないことを担保できるよう，適切なリスク対策を講じておく必要がある．

製剤化の際に(場合によっては原薬の製造の際に)使用する添加剤及び一次包装材料の品質は，当該医薬品の特性に応じ，必要な規格を設定し，管理することが必要である．これらに日局で規格及び試験方法が設定されている場合には，日局の基準を最低限満たす必要がある．日局に収載されていない添加剤等に関しては，適切な規格及び試験方法を別途設定する必要がある．

2. 製品の品質試験(規格及び試験方法)

「規格及び試験方法」とは，試験項目，用いる分析方法及びその方法で試験したときの規格値／適否の判定基準(数値で表した限度値又は範囲若しくはその他の基準)を示したものとして定義される．日局各条の規格及び試験方法は，日局原薬及び製剤がその使用目的にかなっていると判定するために必要な品質特性をセットにして定めたものである．「日局各条規格に適

合する」とは，日局原薬及び製剤について，一般試験法又は医薬品各条に示された各試験方法に従って試験するときに，日局の規定中，性状の項並びに製剤に関する貯法及び有効期間の項を除いた，全ての規格値／適否の判定基準に適合するということである．

ただし，基本的考え方の項で記載したように，原薬及び製剤の各条規格及び試験方法は，その品質及びその恒常性を確保するための方策の一要素である．他の要素としては，開発段階での医薬品の十分な特性解析(規格及び試験方法の多くは，これを基盤とするものである)や製造工程の評価，更にその検証，照査，原料・資材及び製造工程の管理等といった製造・品質管理(すなわちGMPの遵守)が挙げられる．

3.　定期的試験／スキップ試験

定期的試験やスキップ試験は，試験されなかったロットであっても，その製品について設定された全ての判定基準に適合していなければならないことをよく理解した上で，出荷時の特定の試験を，ロットごとではなく，あらかじめ定められたロット数ごと又はあらかじめ定められた期間ごとに行うことである．この概念を適用する場合には，事前に行政当局にその妥当性を示し承認を受ける必要がある．この概念は，例えば，経口固形製剤における残留溶媒の試験及び微生物学的試験に適用できるものであろう．製造販売承認申請時には限られたデータだけしか得られていないこともあるので，この試験の実施は，通常，承認後に検討されるものである．試験を行った場合に，定期的試験を行うに当たって設定された判定基準に適合しないようなことがあれば，どのような不適合であっても，それを適切な形で行政当局に報告する必要がある．これらのデータから，全てのロットに対する試験が必要と判断される場合には，ロットごとの出荷試験を再開すべきである．

4.　リアルタイムリリース試験及びパラメトリックリリース

リアルタイムリリース試験とは，工程内データ(工程内試験の結果のほか，工程パラメーターに係るデータを含む)に基づいて，工程内製品や最終製品の品質を評価し，その品質が許容されることを保証する試験である．リアルタイムリリース試験は規格及び試験方法の一種であり，通常あらかじめ評価されている物質(中間製品)特性と工程管理との妥当な組み合わせから構成される．リアルタイムリリース試験を当局に申請し，承認された場合には，出荷可否決定を最終製品試験の結果に基づき行う代わりに，リアルタイムリリース試験の結果に基づき行う．

リアルタイムリリース試験の設定により，必ずしも最終製品に対する試験の設定自体が不要になるとは限らない．測定機器の故障により工程内データが取得できなかった場合や安定性を評価する場合など，何らかの理由で最終製品試験の実施が求められることもあることから，出荷可否決定をリアルタイムリリース試験で行う場合であっても，最終製品試験を規格として設定しておく必要がある．また，当該試験を実施した場合にはこれに適合する必要がある．

同様に，リアルタイムリリース試験により製造販売承認された医薬品が局方各条に収載された場合には，リアルタイムリリース試験をその医薬品の出荷可否決定に引き続き用いることができるが，リアルタイムリリース試験が保証する最終製品の品質特性に関して，最終製品に対して設定された規格及び試験方法が局方試験として設定される必要がある．また，各条に規格及び試験方法が収載された医薬品であっても，リアルタイムリリース試験を当局に新たに製造販売承認申請(あるいは製造販売承認事項一部変更承認申請)し，承認された場合には，局方試験の代わりにリアルタイムリリース試験の結果に基づき出荷可否決定を行うことができる．なお，局方試験を実施した場合にはこれに適合する必要がある．また，いずれの場合においても，局方試験が設定された場合のリアルタイムリリース試験については，既に対象となるCQAに対する管理基準が示されていることから，改めて各条における製造要件に試験方法及び判定基準を示す必要はない．

リアルタイムリリース試験を出荷可否決定のための試験として採用した場合には，その結果が規格外になる，又は規格外に向かう傾向が認められたからといって，最終製品試験によって安易に代替すべきではない．いかなる場合であれ，リアルタイムリリース試験の結果が規格外又は規格外に向かう傾向が認められた場合には，その原因について適切に究明調査を行い，是正措置を講じる必要がある．また，リアルタイムリリース試験が規格外となった場合は，機器の故障等の分析上の不具合が原因であることが明白となった場合を除き，原則製品出荷はできない．規格外に向かう傾向が認められた場合は，調査結果に基づき，出荷可否を慎重に行うことが必要となる．

パラメトリックリリースはリアルタイムリリースの一つと考えることができ，最終段階で滅菌を行う製剤の出荷可否決定を無菌試験結果に代えて滅菌工程に係る工程内データをもって行うことがその一つの例である．この場合，各ロットの出荷は，製剤製造の最終滅菌段階での特定のパラメーター，例えば，温度，圧力及び時間が満足しうる値を示していることを確認した上で行う．限られた数の最終製品についての無菌試験の結果に基づく出荷可否決定よりも，上述のパラメーターを用いたパラメトリックリリースの方が，製品の無菌性保証の観点から信頼性は高い．なお，パラメトリックリリースの場合も，安定性試験時や収去試験時に必要となるため，最終製品試験の設定が必要となる．パラメトリックリリースに用いる工程内データが許容範囲外となった場合，製品の出荷はできない．リアルタイムリリース試験と異なる点は，例えば最終滅菌工程パラメーターのデータ取得が機器の故障等の分析上の不具合など何らかの理由によりできなかった場合の対応である．すなわち，データ取得の不備はその滅菌工程自体の保証ができていないことを意味することから，最終製品に対する無菌試験による代替は原則適用できないこととなる．

品質リスクマネジメントの基本的考え方〈*G0-2-170*〉

はじめに

品質リスクマネジメント(QRM：Quality Risk Management)は医薬品品質システム(PQS：Pharmaceutical Quality System)の重要な構成要素である．PQSは品質に関して企業の指揮及び管理を行うための品質システムであり，品質システムは国際規格ISO 9001，ISO 14001，ISO 27001等の基本概念となっている．PQSは，PDCAサイクル(計画Plan→実行Do→評価Check→改善Act)による業務の維持，継続的改善等をその骨子とするものであり，ICH Q10ガイドラインに

基本理念として取り入れられた．QRMは，原薬，製剤，生物薬品(生物起源由来医薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品)を含むあらゆる医薬品の品質確保に適用できるものである．QRMは，製品及び製造工程についての最新の知識及び理解を反映した管理戦略とあいまって，品質に関わるリスクへの柔軟かつ確実な対応を可能とし，一貫した品質の医薬品製造の実現及び維持に資するものである．

医薬品そのものの設計上の品質に関わるリスクは，日本薬局方収載時に評価され，その結果は医薬品各条規格に反映される．しかし，医薬品各条に規定される同じ医薬品であっても，製造方法が異なれば，それに応じて生じる品質に関わるリスクも異なることから，実際の医薬品の開発及び製造においては，そうした製造上の品質に関わるリスクについて適切な評価及び管理が行われていることが必要である．また，医薬品の品質に関わるリスクは，そのライフサイクル，すなわち医薬品の初期開発から，市販を経て製造販売中止に至るまでの過程に応じて，定期的に再評価されるべきであり，その結果に基づき適切な対策を講じることが必要である．

QRMと日本薬局方との関係について付言すれば，医薬品品質を適正に保持するためには，日本薬局方の規格試験の実施に加え，原料・資材の変更，その他，製造・品質管理上の変更において生じる，規格試験のみでは十分に管理できない隠れたリスクを適切にコントロールするための方策を立て，実施することが重要である．リスクの再評価の結果によっては，日本薬局方で規定されている規格試験の改定が必要となる場合も考えられる．

1. QRMの意義

一般に，リスクとは危害の発生する確率とそれが顕在化した場合の重大性の組み合わせであると認識されている．しかし，利害関係者ごとに認識しているリスクの種類と大きさが異なっているかもしれず，多様な利害関係者の間でリスクマネジメントの適用について共通の認識を得ることは困難である．医薬品に関していえば，患者，医療従事者，行政，企業等多様な利害関係者が存在しているものの，QRMを適用することにより患者を保護するということが最優先されるべきである．

医薬品及びその成分の製造や使用には，必然的にある程度のリスクが伴う．品質に関するリスクは，その全体のリスクの一部分である．医薬品の品質を維持するための要素は，臨床試験で使用された時のものと一貫していなければならないというように，医薬品の品質は，その製品ライフサイクルを通して維持されていなければならない．有効なQRMの取り組みは，開発及び製造中の品質問題を特定し，リスクへの予防的な手段を提供し，結果として患者に対しより高品質な医薬品を提供することにつながる．さらにQRMを実施することで，品質問題が生じた場合の対策の質，意思決定の早さを改善させることができる．また，行政は企業の潜在リスクへの対応能力を確認でき，また，それが規制当局の薬事監視能力に好影響を与えうる．

QRMについては，常に形式に従ったリスクマネジメントプロセスの運用が適切であるとは限らず，また必要というわけでもない．形式にとらわれないリスクマネジメントプロセスも許容される．QRMを適切に使用すれば，規制要件の遵守が容易になるが，製薬企業が遵守すべき規制要件がなくなったり，企業と規制当局間の適切なコミュニケーションに置き換わったりするものではない．

2. 適用範囲

QRMは，原薬，製剤，生物薬品[生物起源由来医薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品(製剤，生物起源由来医薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品への原料，溶剤，添加剤，包装及び表示材料の使用を含む)]のライフサイクル全般における，開発，製造，配送，査察及び承認申請／審査のあらゆる側面に適用しうる．

3. QRMの原則

QRMの二つの主要原則は以下のとおりである．

- 品質に対するリスクの評価は，科学的知見に基づき，かつ最終的に患者保護に帰結されるべきである．
- QRMプロセスにおける労力，形式，文書化の程度は当該リスクの程度に相応すべきである．

4. 一般的なQRMのプロセス

QRMとは，医薬品のライフサイクルにわたる品質に関わるリスクのアセスメント，コントロール，コミュニケーション，レビューに対する系統立ったプロセスである．QRMの一つのモデル例を図1に示す．図中の枠内の各要素のうち，強調すべきものは事例によって異なるかもしれないが，頑健なプロセスでは，これら全ての要素が特定のリスクの程度に適切に対応したレベルで組み込まれると考えられる．プロセスのどの時点でも意思決定が必要になる可能性があるため，図中には意思決定ノードが示されていない．これらの意思決定は，その決定を裏付ける情報に基づき，前のステップに戻り，更なる情報を求めたり，リスクモデルを変更したり，さらにはリスクマネジメントプロセスを終結する場合もある．

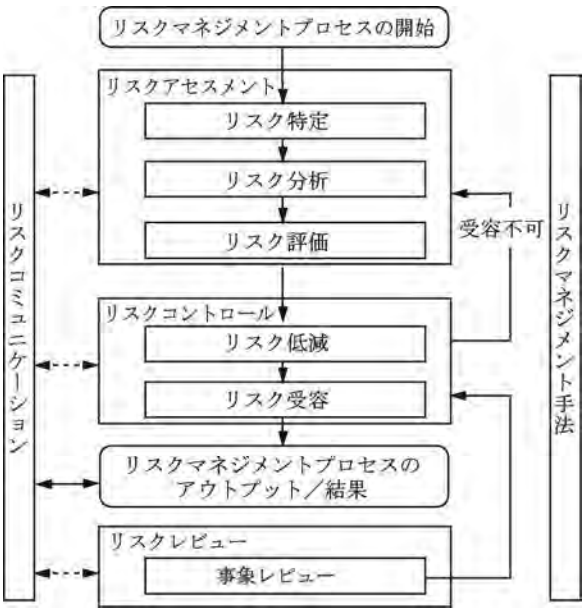


図1 QRMの概要

4.1. QRMのプロセスの開始

QRMは，リスクに関する科学に基づいた決定を調整，促進，改善するように設計された体系的なプロセスを含むべきである．QRMプロセスを開始，計画するために用いられるステップには，以下が考えられる．

- 課題及びリスクの可能性を特定する適切な仮定も含むリスクに関する質問を定義すること．
- 当該リスクアセスメントに関連する潜在的なハザード(危

害の潜在的な原因)，危害又は健康への影響に関する背景情報及びデータを集約すること．
・リーダーと必要な資源を明確にすること．
・リスクマネジメントプロセスの実施計画，成果物及び意思決定の適切な水準を明確にすること．

上記において責任者(意思決定者)は，組織内の様々な機能及び部門にわたるQRMを調整する義務を負う．また，QRMプロセスの定義づけ，適切な経営資源の投入，QRMプロセスのレビューなどを確実に実施する責務を負う．

4.2.　リスクアセスメント

リスクアセスメントはハザードの特定及びこれらハザードへの曝露に伴うリスクの分析及び評価から構成される．ステップには，「リスク特定」，「リスク分析」，「リスク評価」が含まれる．

リスクアセスメントの目的に対してリスクを明確に定義する一助として，以下の三つの基本的な質問が役立つ場合が多い．

1. 何がうまくいかないかもしれないのか．
2. うまくいかない可能性はどれくらいか．
3. うまくいかなかった場合，どんな結果(重大性)となるのか．

「リスク特定」とは，リスクに関する質問又は問題点の記述を参照しながらハザードを特定するために体系的に情報を利用することである．情報には過去のデータ，論理的分析，寄せられた意見，利害関係者の懸念等が含まれうる．リスクの特定とは，起こりうる結果の特定を含めて「何がうまくいかないかもしれないのか」という質問を取り扱うことである．これが，QRMプロセスの次のステップの基礎となる．

「リスク分析」とは，特定されたハザードに関連するリスクの推定である．それは，危害が生じる確率とその重大性を定性的又は定量的に結びつけるプロセスである．一部のリスクマネジメント手法においては，危害を検出する能力(検出性)もリスク推定の因子に含まれる．

「リスク評価」では，特定，分析されたリスクを所定のリスク基準に従って比較する．リスク評価では，前述の三つの基本的な質問全てに対する証拠の確実さを考慮する．

リスクアセスメントの結果は，リスクの定量的な算定か，リスク範囲の定性的な表現のどちらか一方である．リスクを定量的に表現する場合，発生の可能性は数値により表される．一方，リスクは「高」「中」「低」等の定性的な記号を使って表現することもできるが，それらの記号はできるだけ詳細に定義されるべきである．時として，リスクランキングにおいて，更に明確に記述するために「リスクスコア」が用いられる．定量的なリスクアセスメントにおいては，リスク算定は，一定のリスク発生環境における特定の(危害の)事象の起こりやすさを示す．このように定量的なリスク算定では，一時に一つの特定の事象を算定するのに有用である．一方，リスクマネジメントの手法によっては，相対リスクの測定手段を用いて多様なレベルの重大性と確率を組み合わせて，相対リスクの総合的な推定を行うこともある．リスクスコアプロセスの中間段階では，定量的なリスク算定が採用されることもある．

4.3.　リスクコントロール

「リスクコントロール」には，リスクを低減及び受容するための意思決定が含まれる．リスクコントロールの目的はリスクを受容できるレベルまで減らすことである．リスクコントロールのための労力は当該リスクの重大性に比例すべきである．意思決定者は，リスクコントロールの最適なレベルを知るために費用便益分析等，異なる方法を使用することがある．

リスクコントロールは以下のような質問に焦点を合わせることがある．

・リスクは受容レベルを超えているか．
・リスクを低減，除去するために何ができるか．
・利益，リスク，資源の間のバランスをどの程度にするのが良いか．
・特定のリスクを制御した結果，新たなリスクが発生しないか．

「リスク低減」では，品質に関わるリスクが規定した(受容可能な)レベルを超えた場合(図1参照)の，そのリスクを低減又は回避するプロセスに着目する．リスク低減は，危害の重大性や発生の確率を軽減するための行為を含むことがある．リスクコントロール方策の一部としてハザードや品質に関わるリスクの検出性を改善するプロセスが用いられる場合もある．リスク低減方策の実施により，新たなリスクがシステムの中に生じたり，既存の他のリスクの重大性が増加したりする場合がある．そのため，リスク低減のプロセスを実行した後は，可能性のあるリスクの変化を特定及び評価するためにリスクアセスメントに戻ることが妥当である場合がある．

「リスク受容」とはリスクを受容する意思決定である．リスク受容は，残留リスクを受容するための形式に従った意思決定，又は残留リスクが明確になっていない場合には受動的な意思決定となることがある．ある種の危害に対しては，最良のQRMを実践しても，完全にはリスクを取り除くことはできないかもしれない．このような状況下では，適切なQRM方策が適用されており，品質に関わるリスクは規定された(受容可能な)レベルまで低減されているということで合意に達するかもしれない．この(規定した)受容可能なレベルは多くの要因に依存しており，個別に決定されるべきである．

4.4.　リスクコミュニケーション

「リスクコミュニケーション」とは，リスクとそのマネジメントに関しての情報を，意思決定者とそれ以外の人との間で共有することである．関係者はリスクマネジメントプロセスのどの段階においても情報共有ができる(図1，破線矢印参照)．リスクマネジメントプロセスのアウトプット／結果は適切に伝達され，かつ文書化されるべきである(図1，実線矢印参照)．コミュニケーションには，規制当局と企業間，企業と患者間，企業内，業界内，規制当局内等，様々な利害関係者間でのコミュニケーションが含まれることがある．情報の内容は，品質に対するリスクの有無，本質，形態，発生の確率，重大性，受容可能性，管理，対応，検出性，その他の側面等に関するかもしれない．コミュニケーションは，個別にかつ全てのリスク受容に対して実施される必要はない．企業と規制当局間において，QRMの意思決定に関するコミュニケーションは，法規制やガイダンスに規定されているような既存の方法を用いて実行されることがある．

4.5.　リスクレビュー

リスクマネジメントは，品質マネジメントプロセスの継続的な一部であるべきであり，事象のレビューや監視のための仕組みを働かせるべきである．

リスクマネジメントプロセスのアウトプット／結果は，新し

い知見や経験に基づいて見直すべきである．一度，QRMを開始した後は，もともとのQRMの決定を左右する恐れのある事象に対しては，そのリスクマネジメントプロセスを継続して活用すべきである．なお，これら事象には計画されたもの(製品レビュー，査察，監査，変更管理の結果等)も計画されていないもの(不良調査や回収で判明した根本原因等)も含まれる．見直す頻度はリスクの程度に応じるべきである．リスクレビューは，リスク受容決定の再検討を含む場合もある(4.3.参照)．

5. まとめ

QRMの厳密さや形式の程度は，利用できる知識の量を反映すべきであり，また対応する問題の複雑さ及び重大性に比例すべきである．

QRMは，それが品質システムに統合されると，科学的根拠に基づく現実的な意思決定を支援するプロセスとなる．ただし，適切にQRMを使用したとしても，企業が遵守すべき規制要件が免除されるわけではない．

6. QRMに関する用語

意思決定者：適切かつタイムリーな品質リスクマネジメントに関する決定を行う能力及び権限を有する人又は人々．

危害：健康への被害．製品品質の不良又は安定供給の欠如による被害を含む．

検出性：ハザードの存在，出現，事実を発見又は決定する能力．

重大性：ハザードから生じうる結果の大きさ．

ハザード：危害の潜在的な原因(ISO/IEC Guide 51).

製品ライフサイクル：初期開発から市販を経て製造販売中止に至るまでの製品寿命の全過程．

品質：製品，システム又は工程に関わる本質的性質の組合せが要求事項を満たす程度．医薬品原薬あるいは製剤の場合は，意図した用途への適切さのこと．同一性，含量，物質の純度のような特性を指すこともある．

品質システム：品質方針を実行し，品質目標への適合を保証するシステムに関わるあらゆる側面の総和．

品質リスクマネジメント(QRM)：製品ライフサイクルを通じて，医薬品の品質に関わるリスクについてのアセスメント，コントロール，コミュニケーション，レビューからなる系統立ったプロセス．

要求事項：患者やその代弁者(医療従事者，規制当局，国会議員等)により明確化された又は暗黙のニーズ又は期待．本参考情報においての要求事項とは，法令上，立法上，若しくは規制上の要求事項のみならず，上記のようなニーズ及び期待を含むものとする．

利害関係者：リスクに影響を与え，リスクの影響を受け，又はリスクの影響を受けると認識する個人，グループ又は組織．意思決定者もまた利害関係者である場合がある．本参考情報の目的においては，主要な利害関係者とは，患者，医療従事者，規制当局，企業を指す．

リスク：危害の発生の確率とそれが発生したときの重大性の組合せ(ISO/IEC Guide 51).

リスクアセスメント：リスクマネジメントプロセスの中で，リスクに関わる決定を支持する情報を整理する系統立ったプロセス．ハザードの特定，及びそれらハザードへの曝露に伴うリスクの分析と評価からなる．

リスクコミュニケーション：リスク及びリスクマネジメントの情報を意思決定者及び他の利害関係者の間で共有すること．

リスクコントロール：リスクマネジメントの意思決定を実施する行動(ISO Guide 73).

リスク受容：リスクを受容する意思決定(ISO Guide 73).

リスク低減：危害の発生の確率及びその危害の重大性を低減するための行動．

リスク特定：リスクへの質問又は問題の記述を参照して，危害の潜在的な原因(ハザード)を特定するための情報を系統立てて使用すること．

リスク評価：リスクの重大性を決めるため，定量的又は定性的な尺度を使い，推定されたリスクを一定のリスク基準と比較すること．

リスク分析：特定されたハザードに関連するリスクの推定．

リスクマネジメント：リスクのアセスメント，コントロール，コミュニケーション，レビューの各作業に対し，品質マネジメントの方針，手順，実施を系統立てて適用すること．

リスクレビュー：リスクに関わる新しい知見や経験を(適切ならば)考慮して，リスクマネジメントプロセスのアウトプット／結果を見直し，監視すること．

化学合成される医薬品原薬及びその製剤の不純物に関する考え方〈*G0-3-172*〉

1. 化学合成医薬品中に含まれる不純物の種類とその管理に際して準拠すべきガイドライン

化学合成医薬品中に存在する不純物は，有機不純物，無機不純物及び残留溶媒に大別される．新有効成分含有医薬品では，以下に示す医薬品規制調和国際会議(以下「ICH」という)で合意されたガイドラインに基づきこれらの不純物は管理されている．すなわち，有機不純物については，原薬は平成9年4月1日以降の製造承認申請から，また，製剤は平成11年4月1日以降の製造承認申請から，それぞれ「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインについて(平成7年9月25日薬審第877号)」(以下「ICH Q3Aガイドライン」という)[1]並びに「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインについて(平成9年6月23日薬審第539号)」(以下「ICH Q3Bガイドライン」という)[2]に基づいて規格が設定されている．一方，無機不純物については，日局の基準値や既知の安全性データに基づいて設定されていたところであるが，平成29年4月1日以降の製造販売承認申請から「医薬品の元素不純物ガイドラインについて(平成27年9月30日薬食審査発0930第4号)」が，残留溶媒については，平成12年4月1日以降の製造承認申請から「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて(平成10年3月30日医薬審第307号)」(以下「ICH Q3Cガイドライン」という)が適用されている．不純物の中でもDNA反応性不純物については，主として平成28年1月15日以降の製造承認申請から「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理ガイドラインについて(平成27年11月10日薬生審査発1110第3号)」が適用されている．また，有機不純物の一種である光学対掌体については，ICH Q3Aガイドラインは対象外としているものの，その後に公表された「新医薬品の規格及び試験方法の設定について(平成13年5月1日医薬審発第568号)」(以下「ICH Q6Aガイドライン」という)では管

理すべき不純物として規定され，測定可能な場合にはICH Q3Aガイドラインの原則に従い，管理されるべきであるとされた．

品質確保の観点から新有効成分含有医薬品以外の医薬品においても上記ガイドラインに準じた不純物の管理が求められているところであり，製造販売承認申請(あるいは製造販売承認事項一部変更承認申請)がなされる場合に適宜これらのガイドラインが適用される．残留溶媒は日局17の通則で，全ての日局収載医薬品が医薬品各条において規定する場合を除き，原則として一般試験法の残留溶媒に係る規定に従って管理されなければいけないことが明記され，管理されることとなった．また，元素不純物に関しては日局18作成基本方針において収載にむけて日局への取込みのロードマップを作成し，その実行に取り組むこととされている．

2.　有機不純物の管理に関するICH Q3A及びQ3Bガイドラインの考え方

ICH Q3A及びQ3Bガイドラインは，新薬の開発段階において得られる情報を基に有機不純物の規格値を設定することを求めている．ICH Q3Aガイドラインでは，原薬中の不純物について，化学的観点並びに安全性の観点から検討対象とすべき事項に言及している．ICH Q3BガイドラインはQ3Aガイドラインを補完するものであり，基本的考え方は同一である．化学的観点の事項としては，不純物の分類と構造決定と報告の方法，規格の設定及び分析法の検討が含まれ，安全性の観点の事項としては，安全性試験及び臨床試験に用いられた原薬のロット中に全く存在しなかったか，あるいはかなり低いレベルでしか存在しなかった不純物の安全性を確認するための指針が含まれている．

安全性の確認とは，規格に設定された限度値のレベルでの個々の不純物又は不純物全体の安全性を立証するために必要なデータを集めて評価する作業のことである．不純物の判定基準の妥当性に関する安全性の側面からの考察を製造販売承認申請時の添付資料に記載することとする．既に安全性試験や臨床試験で十分安全であることが確かめられている新原薬中に存在しているすべての不純物については，試験に用いられた試料中に存在するレベルまでは安全性が確認されたものと通常考えることができる．

ガイドラインに従い得られたデータに基づき，個別規格設定不純物，個別規格が設定されない不純物及び不純物総量が設定される．原薬の場合，個別規格を設定しない不純物の閾値は，1日当たりの原薬の摂取量に依存して定められており，最大1日投与量が2 g以下の場合0.10％と規定されており，0.10％を超える不純物は個別規格を設定する必要がある．

また，製剤に関しては，ICH Q3Bガイドラインでは，原薬の分解生成物又は原薬と添加剤若しくは一次包装との反応による生成物を対象としている．したがって，原薬中の分解生成物以外の有機不純物(副生成物や合成中間体など)は，製剤中の不純物として認められたとしても既に原薬の規格として管理されていることから，個別規格を設定する必要はないが，製剤中で増加する分解生成物は規格を設定する必要がある．

3.　日局収載品目における有機不純物の管理の原則

従前より，日局においては，ICH Q3A及びQ3Bガイドラインに従って不純物を管理していた医薬品については日局収載時にICH Q3A及びQ3Bガイドラインに従って，個別規格設定不純物，個別規格が設定されない不純物及び不純物総量が設定されている(なお，収載時期が古くこれらガイドラインが適用される前に収載された医薬品についてはこの限りでない．ただし，これらの日局収載医薬品であっても，新たに製造販売承認申請等がなされる場合には，必要に応じてICH Q3A及びQ3Bガイドラインに準じた不純物の管理が求められる場合がある)．設定に際しては，原案作成会社から提出される開発時の分析データに加え，製造が安定した後の商業生産時のロットの不純物の分析データが評価の対象となる．安全性の評価は，承認時に実施されていることから，日局収載時に改めて実施されることはない．

ICH Q3A及びQ3Bガイドラインでは，化学的合成法で製造される原薬及びこの原薬を用いて製造される製剤中の不純物を対象としており，日局においても同様に，生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品)，ペプチド，オリゴヌクレオチド，放射性医薬品，醗酵生成物，醗酵生成物を原料とした半合成医薬品，生薬及び動植物由来の医薬品は対象としない．

ICH Q3A及びQ3Bガイドラインの原則に従って評価された有機不純物を日局純度試験として収載する際に，日局の運用上の合理性を考慮し，独自の修正がなされている．①例外的な場合を除き不純物標準品は設定されず，不純物を液体クロマトグラフィーで同定する場合には，原薬に対する不純物の相対保持時間により行われる．②高純度の医薬品で特定されない不純物(0.1％以下)のみが設定されている場合，不純物総量の設定は通例免除される．③規格値を実測値ベースのみで設定すると，多数の不純物が少しずつ異なる規格値を有することになる場合は，代表的な少数の規格値から構成されるように考慮する．④不純物の化学構造情報や化学名は開示しない．これらの措置により，不純物標準品を使用することなく不純物の管理が可能であり，高純度の医薬品に関しては，システム適合性試験を簡略化することを可能としている．

一方，相対保持時間を利用して不純物を同定する方法は，カラム依存的であり，適切なカラムが入手できないと分析が困難になることから，日局17では，原薬の純度試験の設定に際して，不純物標準品を用いる分析方法も並行して認めることとした．さらに，原則として光学対掌体を含め，不純物の情報として化学名及び構造式を日局においても開示する方針とされた．

製剤の有機不純物に対する純度試験に関しても日局に収載される際に独自の配慮がなされる場合がある．日局においても，製剤中の不純物として，原薬と添加剤若しくは一次包装との反応による生成物に由来する不純物が規定される．これら不純物は，処方依存的であり，異なる処方では，生成してこない場合もある．多様な処方を許容する公定書である日局においては，一律に各条において規定することが適当でない場合には，「別に規定する」として承認の際の規定に委ねられる場合がある．

新たに日局各条に医薬品を収載する際に不純物の規格を見直す場合には，以下の考え方に従って不純物の規格値が再検討される場合がある．すなわち，ICH Q6Aガイドラインは，製造販売承認申請時に得られているデータには限りがあり，それが判定基準を設定するのに影響を及ぼし得ることを考慮する必要があることを指摘している．不純物に関しても，製造段階では，開発段階で得られた不純物のプロファイルと異なる不純物プロファイルが得られることがあり，製造段階における不純物プロ

ファイルの変化については，必要に応じて考慮されるべきであるとされている．この考えに従い，日局収載時に規格設定の対象となる不純物については，開発段階で得られる情報のほか，製造段階における不純物プロファイルの変化がある場合にはその情報，更に製品製造が安定生産に至った後の段階(以下「安定製造段階」という)での情報も考慮される．

しかしながら，安定製造段階で十分に低いレベルとなった，若しくは検出されなくなった不純物について，個別規格設定の候補化合物リストからむやみに外すことは望ましくない．日局収載医薬品については，医薬品各条の規格に適合することで医薬品として認められることになるが，原案作成会社の原薬とは製造方法が同一ではない後発医薬品等の場合，不純物のプロファイルが異なり，それらの不純物を含有することも想定されるからである．日局収載時に開発段階で検出された結果に基づき情報を提供することは，日局医薬品として流通する原薬及び製剤に含まれる不純物を網羅することにつながる可能性がある．

したがって，安定製造段階で十分に低いレベルとなった，若しくは検出されなくなった不純物について，日局の個別規格設定リストから外す際には，ICH Q3A及びQ3Bガイドラインの考え方に基づき安全性の観点から十分に設定の必要性が検討される．

また，不純物標準物質を用いて不純物を特定する方法で承認された原薬については，日局各条においても，原則として，特定された不純物が同定可能となるように適切に規格及び試験方法を設定することが望ましい．なお，製造時における不純物の管理に関しては，出荷試験，工程内試験及び工程パラメーターの管理を含め適切な管理戦略を設定し，不純物を管理することが可能である．

4. 参考資料

1) ICH: Guideline for Q3A, Impurities in New Drug Substances.
2) ICH: Guideline for Q3B, Impurities in New Drug Products.

医薬品の安定性試験の実施方法〈*G0-4-171*〉

1. 序論

医薬品が製造されてから患者に投与されるまでの間，その品質が保持されていることが不可欠であり，品質が保持されていることを保証するために安定性試験を行う．安定性試験を実施することで，温度，湿度，光等の様々な環境要因の影響の下での医薬品の品質の経時的変化を評価し，その結果に基づき，原薬のリテスト期間，製剤の有効期間及び医薬品の保存条件の設定に必要な情報を得る．

原薬のリテスト期間とは，原薬が定められた条件の下で保存された場合に，その品質が規格内に保持されていると想定される期間であり，当該原薬が製剤の製造に使用できる期間をいう．この期間を超えて保存された原薬のロットを製剤の製造に使用する場合は，規格への適合性を確認し，速やかに使用する．原薬のロットは複数回再確認することができる．ただし，不安定であることが知られている抗生物質等の原薬については，リテスト期間より有効期間を設定するほうが適切である．また，製剤の有効期間とは，製剤が定められた条件下で保存されたときに，規格を満たしていることが想定される期間をいう．

本参考情報は，主として化学薬品の原薬及び製剤の安定性試験を行う際に設定可能な標準的実施方法を示すものであるが，化学薬品以外の医薬品の安定性試験においても参考にすることができる．なお，試験対象となる物質の特性や，特殊な科学的理由のために実際に直面しうる状況に対しては，柔軟に対応する必要があり，科学的に妥当な理由がある場合には，本参考情報以外の適切な方法を用いて評価することもできる．

2. 試験条件

医薬品の安定性試験として苛酷試験，長期保存試験，加速試験及び必要があれば中間的試験を行う．

2.1. 苛酷試験

原薬の苛酷試験は，生成の可能性がある分解生成物を同定し，分解経路や医薬品本来の安定性を明らかにするために行う．また，安定性試験に用いる分析方法の開発及びその妥当性を評価するのにも役立つ．苛酷試験は，加速試験の保存温度条件よりも10℃ずつ高くなっていく温度条件(例えば，50℃，60℃，．．．)，又は，適切な湿度条件(例えば，75%RH以上)で実施する．同時に，酸化及び光分解による影響についても検討する．溶液又は懸濁液中では，広い範囲のpH領域における加水分解に対する反応性を検討する．

製剤の苛酷試験は，苛酷条件の影響を評価するために行う．光安定性試験や特定の製剤(例えば，定量吸入式製剤，クリーム剤，乳剤，冷蔵保存の液剤など)については，特殊試験を行う．

2.2. 長期保存試験，加速試験及び中間的試験

長期保存試験は，原薬のリテスト期間及び製剤の有効期間を設定するために，定められた保存条件下で行う試験である．

加速試験は原薬及び製剤の化学的変化又は物理的変化を促進する保存条件を用いて行う試験である．加速試験の成績は，長期保存試験成績と共に，定められた保存方法で長期間保存した場合の化学的影響を評価するのに利用できる．同時に輸送中に起こり得る保存方法からの短期的な逸脱の影響の評価にも利用できる．

中間的試験は，25℃において長期間保存する原薬や製剤について，化学的分解や物理的変化を緩やかに加速するように計画された試験であり，30℃／65%RHの条件下で行う．中間的試験は，加速試験において「明確な品質の変化」が認められた場合に追加で実施される．

長期保存試験及び加速試験並びに必要に応じて中間的試験は，3ロット以上の基準ロットについて実施する．原薬の基準ロットは最終的な製造方法及び製造工程を反映して製造されたロットで，その品質は実生産で製造されるものの品質を反映する必要があり，生産スケールロット又はパイロットスケールロット以上でなくてはならない．市販するものと同一の包装又はそれに準じて包装したものに対して試験する．製剤の基準ロットは，市販予定製剤と同一処方，同一の包装(必要ならば二次包装及び容器ラベルを含める)とする．製造工程は実生産で適用される方法を反映するものとし，市販予定製剤と同等な品質で，かつ同じ品質規格を満たすものとなるようにする．3ロットのうちの2ロットはパイロットスケール以上とし，他の1ロットは，正当化できれば小規模でも差し支えない．もちろん，基準ロットは，生産スケールロットでもよい．可能ならば，製剤の各ロッ

トは，異なる原薬ロットを使用して製造する．ここで，パイロットスケールロットとは実生産に適用される製造方法，製造工程を十分に反映して製造されたものであり，経口製剤においては，通常，少なくとも実生産スケールの10分の1又は10万錠(カプセル)のいずれか大きい方をパイロットスケールとする．

表1に試験に用いられる保存条件を記す．

表1　異なる保存条件及び包装の医薬品の安定性試験における保存条件

保存条件及び包装	長期保存試験	加速試験	中間的試験
一般的な原薬及び製剤	25±2℃／60±5% RH 又は 30±2℃／65±5% RH[1)]	40±2℃／75±5% RH	30±2℃／65±5% RH[2)]
冷蔵庫で保存する原薬及び製剤[3)]	5±3℃	25±2℃／60±5% RH	－
冷凍庫で保存する原薬及び製剤[4)]	－20±5℃	－	－
－20℃以下で保存される原薬及び製剤	個別に妥当な保存条件の下で試験を実施する		
水分及び溶媒が透過しない不透過性の容器に入れられた製剤	相対湿度を調整する必要はない		
半透過性の容器に包装された製剤[5)]	25±2℃／40±5%RH 又は 30±2℃／35±5% RH[6)]	40±2℃／25%RH 以下	30±2℃／65±5% RH[7)]

1) 試験者は，長期保存試験として25±2℃／60±5%RH又は30±2℃／65±5%RHのどちらの条件で行うかを決定する．

2) 加速試験において「明確な品質の変化」が認められた場合，中間的な条件で追加の試験を実施する．ただし，30±2℃／65±5%RHが長期保存条件の場合は，中間的条件はない．ここで，原薬についての「明確な品質の変化」とは，規格からの逸脱が認められた場合をいう．製剤についての「明確な品質の変化」とは，次に掲げる場合である．

1. 試験開始時から含量が5%以上変化した場合，生物学的又は免疫学的方法を用いるときは，力価が判定基準から逸脱した場合
2. 特定の分解生成物が判定基準を超えた場合
3. 外観，物理的項目及び機能性試験が判定基準から逸脱した場合(例えば，色，相分離，再懸濁性，ケーキング，硬度，1回当たりの投与量)，しかし，加速試験条件下では，物理的特性の変化(例えば，坐剤の軟化，クリームの融解)が予想されることもある．

さらに，剤形により必要に応じて

4. pHが判定基準を逸脱した場合
5. 溶出試験(12投与単位)で判定基準を逸脱した場合
6. 以下に示すような物理的な変化は，加速条件において認められることがあるが，他の項目に「明確な品質の変化」がない場合には，これらは中間的試験が要求される「明確な品質の変化」とはみなされない．

・融点が明確に示されている場合に，37℃で溶けるよう設計された坐剤の軟化
・「明確な品質の変化」の原因が架橋によることが明らかである場合に，ゼラチンカプセル又はゲルコーティング錠の12 個に対して溶出が判定基準を満たさないこと．

さらに，他の項目に「明確な品質の変化」がないことを確認する際には，他の項目がこれらの物理的な変化の影響を受ける可能性についても考慮しなければならない．

3) 半透過性容器に包装された製剤の場合，水分損失の程度を評価できる適切な情報を提出する．冷蔵庫で保存する原薬及び製剤の加速試験において，測定開始後3箇月以内に「明確な品質の変化」が認められた場合，あえて6箇月まで試験を継続する必要はない．

4) 輸送中や保管中等における保存方法からの短期的な逸脱の影響を説明するため，上昇させた温度(例えば，5±3℃又は25±2℃)で適切な期間にわたる試験を実施する．

5) 半透過性容器に包装された，水を基剤又は溶剤とした製剤の場合，水分損失の程度を評価できるように低湿度の条件で試験を行う．非水性溶剤を基剤又は溶剤とした製剤については，水を基剤又は溶剤とした製剤と同様の方法を開発し，試験を実施する．

6) 試験者は，長期保存試験として25±2℃／40±5%RH又は30±2℃／35±5%RHのどちらの条件で行うかを決定する．

7) 加速試験において，6箇月の試験で水分損失以外に，「明確な品質の変化」が認められた場合，中間的な条件で追加の試験を実施する．水分の損失のみに「明確な品質の変化」が認められる場合は，中間的な条件における試験は必要とされないが，製剤を25℃で40%の参照相対湿度条件下で保存した場合に，有効期間を通じて水分の損失に係る「明確な品質の変化」を認めないことを示さなければならない．ただし，30±2℃／35±5%RHが長期保存条件の場合は，中間的条件はない．ここで，半透過性の容器に容れられた製剤についての水分の損失に係る「明確な品質の変化」とは，40℃／25%RH以下，3箇月間に相当する保存の後に，5%の水分の損失が認められた場合である．しかし，小容器(1 mL以下)又は，単回投与製剤については，根拠があれば，40℃／25%RH以下，3箇月間に相当する保存の後に，5%以上の水分損失があっても許容されることがある．

3.　測定項目及び測定時期

安定性試験の測定項目として，保存により影響を受けやすい測定項目及び品質，安全性又は有効性に影響を与えるような測定項目を選定する．測定方法としては，安定性試験に用いる方法として適合性が検証された分析方法を採用する．測定の繰り返しの必要性及び回数は，バリデーション試験の結果に基づき決定する．

長期保存試験における測定時期は，原薬及び製剤の安定性の特性を十分に把握できるように，1年以上のリテスト期間を設定する原薬及び1年以上の有効期間を設定する製剤については，通常，1年目は3箇月ごと，2年目は6箇月ごと，その後はリテスト期間及び有効期間を通して1年ごととする．また，加速試験にあっては試験開始時と終了時を含めて，6箇月の試験につき3回以上(例えば，0，3，6箇月)行うことが望ましい．加速試験において品質の明確な変化が示されたために，中間的な条件での試験が必要になった場合には，試験開始時と終了時を含めて，12箇月の試験につき4回以上(例えば，0，6，9，12箇月)行うことが望ましい．

複数の試験要因(例えば，含量，容器サイズないし容れ目等)の組合わせを持つ製剤について安定性試験を行うとき，妥当であれば，測定時点の一部について測定を省略する，又は要因の組合わせの一部について測定を省略する減数試験(マトリキシング法やブラケッティング法)を適用できる．ブラケッティング法は中間的な水準にある検体の安定性は試験された両極端の安定性により示されるとの仮定に基づいている．全測定時点において，例えば，含量，容器サイズないし容れ目等の試験要因について，両極端の検体についてのみ測定する安定性試験の手法である．ブラケッティング法は，製剤の処方が同一か，又は極めて類似している含量違いの場合に適用することができる．例えば，(1)異なるサイズのカプセルに同一の混合末を充塡して製造した含量違いのカプセル剤，(2)同一の顆粒で量を変えて製造した含量違いの錠剤，(3)着色剤や香料といったようなマイナーな添加剤の処方のみが異なる含量違いの経口液剤などである．また，ブラケッティング法は，他の条件が一定で容器サイズ又は容れ目だけが異なる同じ包装に適用することができる．ブラケッティング法は，試験するために選択された含量，容器サイズないし容れ目が，安定性の面からみた実質的な両極端であることが示されなければ適用することはできない．表2にブラケッティング法の試験計画例を示す．試験計画例は説明のために示したものであり，全てのケースにおいてこの手法が唯一の試験計画，又は最も適切な試験計画と考えるべきではない．

マトリキシング法は，ある測定時点における全検体の安定性は各部分集合の安定性により代表されているという仮定に基づいている．ある特定の測定時点で全ての要因の組合わせの全検体のうち選択された部分集合を測定し，連続する二つの測定時

点では，全ての要因の組合わせのうちの異なる部分集合を測定する安定性試験の手法である．マトリキシング法は，同一又は極めて類似した製剤処方間での含量違いの評価に適用することができる．例えば，(1)異なるサイズのカプセルに同一の混合末を充塡して製造した含量違いのカプセル剤，(2)同一の顆粒で量を変えて製造した含量違いの錠剤，(3)着色剤や香料といったようなマイナーな添加剤の処方のみが異なる含量違いの経口液剤などである．適用できる他の例として，同一の製法と設備で製造されたロット間，同一の包装のサイズないし容れ目違いなどがある．表3にマトリキシング法の試験計画例を示す．試験計画例は説明のために示したものであり，全てのケースにおいてこの手法が唯一の試験計画，又は最も適切な試験計画と考えるべきではない．

表2 ブラケッティング法の試験計画例

含 量		50 mg			75 mg			100 mg		
ロット		1	2	3	1	2	3	1	2	3
容器サイズ	15 mL ビン	T	T	T				T	T	T
	100 mL ビン									
	500 mL ビン	T	T	T				T	T	T

T : 測定サンプル

表3 含量の異なる2種の製剤に適用する試験計画の例 「測定時点を1／2省略したマトリキシング法」

測定時点(月)			0	3	6	9	12	18	24	36
含量	S1	ロット1	T	T		T	T		T	T
		ロット2	T	T		T	T	T		T
		ロット3	T		T		T	T		T
	S2	ロット1	T		T		T		T	T
		ロット2	T	T		T	T	T		T
		ロット3	T		T		T		T	T

T : 測定サンプル

4. 光安定性試験

光安定性試験は原薬又は製剤が本来有する光に対する特性を評価するために行う苛酷試験である．

4.1. 光源

光安定性試験に用いる光源は，次に示す二つのオプションの光源のいずれかを用いることができる．

(ⅰ) オプション1 D_{65}又はID_{65}の放射基準に類似の出力を示すように設計された光源．例えば，可視光と紫外放射の両方の出力を示す昼光色蛍光ランプ，キセノンランプ，ハロゲンランプなどがある．

(ⅱ) オプション2 このオプションを採用する場合には，次の白色蛍光ランプと近紫外蛍光ランプによる照射を同一の試料を用いて行わなければならない．

①ISO10977 (1993)に類似の出力を示す白色蛍光ランプ

②320 ～ 400 nmにスペクトル分布をもち，350 ～ 370 nmに放射エネルギーの極大を示す近紫外蛍光ランプ．320 ～ 360 nm及び360 ～ 400 nmの波長域のそれぞれに有意な量の放射エネルギーを示すものであること．

4.2. 曝光量及び曝光条件

原薬の光安定性試験は，強制分解試験と光安定性を確証するための試験(以下「確証試験」という．)の二つからなる．強制分解試験は，分析法を開発したり，分解経路を解明するためにその物質の全般的な光感受性を評価するために行う．分析法のバリデーションのためには，原薬自体のほか，単純な溶液又は懸濁液を用いて強制分解試験を行う．強制分解試験では，原薬の光感受性や使用する光源の強度に応じた曝光条件を用いることができる．分析法の開発やバリデーションが目的であるなら，分解がかなり認められたときには曝光を打ち切って，試験を終了してもよい．光に対して安定な物質については，適切な量の曝光を行ったらその時点で試験を終了してもよい．これらの実験計画は，試験者の判断に任せられるが，曝光量の妥当性が明示される必要がある．原薬の確証試験は，取扱い，包装及び表示に必要な情報を得るために行われる．確証試験における曝光量は，原薬と製剤の結果を直接比較できるように，総照度として120万lx･h以上及び総近紫外放射エネルギーとして200 W･h/m^2以上でなければならない．曝光にあたり，試料の昇華，蒸発，融解等の物理的状態の変化による影響が最小になるように試料を冷却したり，密封した容器に入れるなどの努力をしなければならない．用いる容器は試験試料の曝光をできるだけ妨げないものとし，試料との間の相互作用等試験の妨げの原因となるものを避ける．原薬について試験を行う場合は適切なガラス又はプラスチック製の皿状容器に入れ，必要な場合には適切な透明なカバーで覆う．粉末の原薬の場合は一般的には3 mm以下の厚さになるように容器中に広げる．液状の原薬は，化学的に不活性で透明な容器に入れて曝光する．一次包装から取り出した製剤について試験する場合には，原薬について述べた条件と同様の方法で試料を配列する．試料は，光源に曝される面積が最大になるように配置する．例えば，錠剤，カプセル剤等は単一の層になるように広げて配置する．直接に曝光するのが実際的でない場合には(例えば，製剤が酸化されるために)，適切に保護できる不活性で透明な容器(例えば，石英)に試料を入れる．一次包装に入れた製剤又は最終包装の製剤についての試験が必要な場合には，曝光が最も均一になるように，試料を水平に又は光路に対して直角になるように配置する．容積の大きい包装の製剤(例えば，調剤用の包装)を試験するときには，試験条件を調節することが必要な場合もある．

5. 安定性データ評価

安定性データ評価は，長期保存試験及び加速試験並びに必要に応じて中間的試験のデータ及び必要ならば参考資料(開発時の原薬や製剤を用いた安定性試験成績等)を評価して，原薬又は製剤の品質及び性能に影響を与えやすい重要な品質項目を決める．各項目は別々に評価し，それぞれの評価結果に基づいてリテスト期間又は有効期間を提示するために全体的な評価を行う．経時的に変化する定量的測定項目のデータからリテスト期間又は有効期間を求める場合，母平均の曲線の95%信頼限界が判定基準と交叉する時期をもって決定することができる．リテスト期間又は有効期間は，個々の項目に対して予測した期間を超えて提示してはならない．

医薬品包装における基本的要件と用語〈*G0-5-170*〉

本参考情報は，医薬品の品質保証の観点から，さらには国際調和の視点[1)]も加味しながら，医薬品包装に求められる基本的要件を記載すると共に，包装において用いられる用語及びその定義等について記載する．

なお，本参考情報において，医薬品包装若しくは包装は，医

薬品を容器に入れること又は入れた状態を含む．また，本参考情報は，製剤の包装に関連する事項を中心として記載するが，原薬又は添加物の輸送，保管等における品質確保にも適用可能な事項を含んでいる．

1.　医薬品包装における基本的要件

医薬品包装は，有効期間にわたって規定される医薬品の品質規格を保証できるよう，開発段階における包装適格性の評価に基づき，包装の要件を定めることが重要である．医薬品包装の適格性は，製品ライフサイクルを通じ，開発段階で定められた包装の要件に基づき維持されなければならない．

製剤の包装においては，品質確保に加え，適正な使用及び投与時の安全性確保に適していることも考慮する必要がある．製剤包装の適格性評価に求められる厳格性は，静脈投与，経口投与又は経皮投与など投与経路に応じたリスクの程度により異なる．また，製剤包装の適格性評価に求められる厳格性は，注射剤，液剤，半固形剤，固形剤などの剤形に応じた一次包装との相互作用に起因するリスクの程度により異なる．

1.1.　包装の設計段階における適格性評価及び要件の規定

製剤の設計段階で評価すべき包装適格性には，保護(protection)，適合性(compatibility)，安全性(safety)及び機能(performance)の要素が含まれる．

ここでは，包装設計の流れに基づいて，適格性として評価すべき基本的な項目を記載する．

1.1.1.　包装に用いる資材の安全性

プラスチック容器，ガラス容器などの一次包装に用いる資材(以下「一次包材」という．)からの高分子樹脂のモノマー，添加剤，金属不純物などの溶出物又は移行物が医薬品の安全性を損なってはならない．内容医薬品へのこれら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．

医薬品と直接接触する容器等の一次包材は，参考情報「プラスチック製医薬品容器及び輸液用ゴム栓の容器設計における一般的な考え方と求められる要件〈*G7-2-162*〉」などに基づき，供給者等において原料や構成成分の毒性等の品質評価が適切に実施されたものを用いる．包装設計に際しては，包材の品質評価に係る情報を供給者等から可能な限り得ることが望ましい．

1.1.2.　内容医薬品との適合性

一次包装は，製剤の有効期間にわたって医薬品の品質を低下させるものであってはならない．内容医薬品が一次包装の表面に吸着したり内部に移行したりすることにより，医薬品濃度が一定以上変動することがあってはならない．また，一次包装との相互作用によって医薬品が変質するようなことがあってはならない．

一次包装は，内容医薬品によって変形したり，劣化したり，変質したりするものであってはならない．

一次包装との適合性は，包装の設計段階において，候補となる個別の包材と内容医薬品の組合せの中で，他の評価項目と併せて検討する．試作した一次包装が包装適格性，すなわち，水分や光からの保護，一次包装への収着，一次包装からの溶出物等の課題に対して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討し，適切な包材を選択する．一次包材の選択に際しては，必要に応じて二次包装を含めた適格性評価も行う．

1.1.3.　包装による保護

包装は，内容医薬品の損失，風解，潮解，蒸発などを防止し，医薬品の特性に応じて防湿性，遮光性，ガスバリア性などを付加して内容医薬品を保護できるものでなければならない．一次包装のみでは内容医薬品の品質を確保することができない場合には，二次包装も含めて複数の包材を組み合わせて，医薬品の品質を確保する．なお，注射剤，点眼剤などの容器には，異物混入が目視で確認できるような透明性の高い包材を用いることが望ましい．

加水分解されやすいなど水分が品質に影響を与えるおそれのある医薬品に関しては，乾燥剤を用いた包装や，一次包装等にガスバリア性の包材を用いるなどの防湿包装とすることができる．水分の蒸散により品質が変化するおそれのある製剤では，容器等の一次包装にガスバリア性の包材を用いることができる．酸化されやすい医薬品に関しては，空気中の酸素等から医薬品の品質を保護するために，脱酸素剤を用いた包装や，容器等の一次包装に低気体透過性の包材を用いることができる．

包装による保護は，包装設計段階において評価を行い，最終的には安定性試験により確認する．また，輸送時等における物理的な衝撃に耐えうることについても検証する必要がある．

1.1.4.　容器の完全性(微生物汚染防止)

包装は，医薬品の特性及び選択した剤形の特性に応じて，内容医薬品を微生物汚染から保護できるものでなければならない．特に無菌製剤に用いる容器に関しては，容器と栓の嵌合(かんごう)性試験などにより，一次包装の完全性を確認する必要がある．

滅菌を必要とする医薬品にあっては，製剤の滅菌後も，一次包装が上記の安全性，適合性及び保護の適格性を満している必要がある．滅菌後の製剤に，一定以上の毒性物質の残留や生成があってはならない．また，一次包装の構造及び材質は，滅菌後の保管・輸送時において医薬品の微生物汚染を防ぐものでなければならない．

1.1.5.　包装の機能

包装は，識別性，使用性及び廃棄についても配慮して設計されなければならない．

識別性としては，患者に医薬品が正しく確実に投与又は使用されるような表示，高齢者でも容易に識別できる表示などの配慮が必要である．タンパレジスタント包装，チャイルドレジスタント包装など誤飲誤用やいたずらを防ぐためにわかりやすい表示や容器を工夫することが望ましい．

使用性としては，調剤における取扱いの容易さ，投与量の少ない小児への調剤の容易さ，投与又は使用における容器からの取出しやすさ，投与性，保管収納性，携帯性など投与製剤ごとに考慮することが望ましい．

包装関連の廃棄においては，資源の有効利用に留意し，容器包装リサイクル法や各地方公共団体のルールに従い，廃棄物の減量に努める必要があることから，容器の選択や検討においては廃棄への配慮が必要である．なお，一次包装においては，材料組成が保証されないリサイクル包材を使用してはならない．

1.1.6.　包装の要件

製剤の設計段階において包装適格性の検討に使用された試験法，評価手法に基づき，包装適格性を維持する上で必要かつ十分な品質管理の項目を設ける．一般に包装の要件は，資材の材質の管理，規格及び試験方法及び工程内試験等から構成される．

1.2. 医薬品包装の設計段階における適格性評価の具体例

設計段階における包装の適格性評価の具体例を以下に示す.

1.2.1. 経口固形製剤に用いる包装の適格性評価

経口固形製剤の包装を選択する時には，以下の試験を包装の適格性評価に含める.

- 瓶等を用いる場合は，選択した栓との開栓トルクの測定により評価を行う.
- PTP包装，ストリップ包装等を用いる場合は，水蒸気透過性試験を行う.

1.2.2. 注射剤に用いる容器の適格性評価

注射剤に用いる容器を選択する時には，以下の試験を容器の適格性評価に含める.

- アンプルを用いた注射剤は，ピンホール試験を行い，完全性を確認する必要がある.
- アンプルを除くバイアル／ゴム栓，ガラス製充填済みシリンジなどを用いた注射剤は，嵌合性試験を行い，容器としての完全性を確認する必要がある.
- 注射剤に用いるプラスチック製医薬品容器(充填済みシリンジ，プラスチックボトル，プラスチックバックなど)は，製剤の有効期間にわたって「微生物が混入しない気密容器」であることを確認する必要がある.

1.2.3. 容器栓システムの金属不純物に係る適格性評価

注射剤，液剤又は半固形剤において，用いる一次包材からの金属不純物の溶出が疑われる場合には，原子吸光光度法〈*2.23*〉，誘導結合プラズマ発光分光分析法及び誘導結合プラズマ質量分析法〈*2.63*〉などを用いて，製剤中に含まれる金属不純物の量が安全性の見地から十分に低いことを確認する必要がある.

1.2.4. キット製品の適格性評価

充填済みシリンジ剤，注射用カートリッジ剤，定量吸入式吸入粉末剤などの投与デバイスを用いる場合には，製品使用状況に可能な限り近い条件下において正確な用量が再現性をもって投与されることを検証する必要がある.

1.2.5. 遮光包装の適格性評価

有効成分が光の影響を受けやすく，処方設計で製剤の品質に与える光の影響を克服することが困難な製剤は，容器を含む遮光包装の検討を行う．苛酷試験としての光安定性試験等を用い，適切な遮光包装を選択したことを検証する必要がある.

1.3. 包装工程開発に伴う包材の選択，変更管理及び安定性モニタリング等

包装による医薬品の品質保証を適切に維持するためには，設計段階で実施した適格性評価に加えて，包装工程開発及びそれに続く生産段階において，適切な変更管理が行われ，安定性モニタリング等を通じて包装の要件の適切性を確認する必要がある.

一次包材の供給者等による材質変更等は適切に管理されるべきである．そのためにも，これらの包材の製造時に添加された物質に関する情報などを含む容器の製造過程に関する全ての情報を得ることが望ましい.

最終的に選択された医薬品の包装が設計通りに要件を満たしているかどうかについて評価を行い，満たしていない場合には変更管理を通じて包装形態又は包材の変更を行う必要がある.

1.3.1. 包装工程開発における包材の選択，変更

包装工程の開発時には，包装設計段階において定められた要件を満たすことに加え，生産適性，異物や昆虫などの付着しにくさも勘案して包材を選択する．最終的に選択された包装については，保管・輸送時の温度変化や，輸送時の衝撃等に耐えうることを検証する.

包材については，一般試験法7. 容器・包装材料試験法の該当する試験法を行い，また，一般試験法に記載のない試験については適切に試験法を設定し，適否の判定を行う.

1.3.2. 安定性モニタリング等

安定性モニタリング又は保管された参考品を通じて，包装が製剤の安定性に悪影響を及ぼしていないことを確認しなければならない．包装が製剤の安定性等の品質に影響を及ぼす可能性が示された場合には，品質を確保可能な適切な包装，管理を選定し，それを用いたロットの品質をモニターし，必要に応じ変更管理を通じて包装を改善する.

1.4. 医薬品の包装工程における品質の維持管理の具体例

医薬品の包装の適格性を維持するためには，工程管理試験等を実施し，包装の要件が出荷時に満たされていることを確認する必要がある.

以下にその具体例を示す.

1.4.1. 経口固形製剤の具体例

PTP包装された錠剤は，設計通りにシールの完全性が確保されているかどうかについて，PTPシートの気密試験(例えば，水中減圧試験)等により確認する必要がある.

1.4.2. 注射剤の具体例

- アンプルを用いた水性注射剤は，ピンホールのないことを確認する必要がある.
- 注射剤に用いるプラスチック製医薬品容器(充填済みシリンジ，プラスチックボトル，プラスチックバックなど)は，市場に出荷する際には，設計通りに微生物が混入しない気密容器として生産されていることを確認する必要がある.

2. 医薬品包装に関する用語

2.1. 基本的な用語

一次包装(primary packaging)：有効成分，添加剤又は製剤と直接接触する包装であり，内容物に対し，物理的又は化学的な変化を与えてはならない．一次包装は，医薬品の品質を保持すると共に利便性などの機能を付与することができる.

一次包装の例として，注射剤における「直接の容器」であるアンプル，錠剤又はカプセル剤における「内袋」であるPTP包装などがある.

外部の容器又は外部の被包(outside container or outside wrapper)：医薬品の直接の容器又は直接の被包が販売・授与のために更に包装され，かつ法令[2)]に規定された表示が付されているもの.

気密容器(tight container)：通常の取扱い，運搬又は保存状態において，固形又は液状の異物が混入せず，内容医薬品の損失，風解，潮解又は蒸発を防ぐことができる容器．気密容器の規定がある場合には，密封容器を用いることができる．(通則44)

気密容器として使用されることが多い容器，包装の例として，プラスチック樹脂を用いた容器(瓶，バイアル，シリンジ，ブリスター包装(PTP包装など)，ストリップ包装など)などがある.

最終包装(final packaging or marketed packaging)：医薬品の販売・授与のための包装であり，法令[2,3)]に規定された表示

等を施して市場出荷される製品としての形態.

放射線滅菌法を用いる場合に，最終包装で照射を行うことがある.

資材[4]**(labeling and packaging materials)**：製品の容器，被包及び表示物(添付文書を含む).

直接の被包(immediate wrapper)：医薬品がじかに収められた容れ物(紙，布，プラスチック，アルミ袋など).法令[3]に規定された表示等を施した上で，そのままの形態で販売・授与できる．そのままの形態では販売・授与されず，法令[3]に規定された表示を付す必要のない直接の被包の例として内袋がある.

医薬品とじかに接触する直接の被包は一次包装ともいう.

直接の容器(immediate container)：医薬品がじかに収められた固形の容れ物(缶，瓶，アンプル，バイアル，チューブ，点眼剤用容器，箱など).法令[3]に規定された表示等を施した上で，そのままの形態で販売・授与できる．なお，錠剤のように内袋としてPTP包装品を更に紙箱に入れた場合には，紙箱が直接の容器となる.

医薬品とじかに接触する直接の容器は一次包装ともいう.

内袋(inner bag)：例えば防湿や遮光等を目的として被包の下に用いるプラスチックの袋，散剤を1回分の服用量ずつ収めた薬袋等である．ポリ袋，ストリップ包装，ブリスター包装(PTP包装など)，坐剤プラスチックコンテナなどをいう．なお，医薬品とじかに接触する内袋は直接の被包に該当するが，そのままの形態で販売・授与されない場合は，法令[3]に規定された表示を付す必要はない.

医薬品とじかに接触する内袋は一次包装ともいう.

二次包装(secondary packaging)：一次包装を補うための単一又は複数の包装であり，有効成分，添加剤又は製剤と直接接触しない．二次包装は，医薬品の品質を保持すると共に医薬品の使用時の過誤防止並びに利便性などの機能を付与することができる.

被包(wrapper)：紙，布，プラスチック，アルミ袋のような柔軟な材料による入れ物・包みを指す．医薬品の被包の例として，薬袋，ポリ袋，ストリップ包装，ブリスター包装(PTP包装など)などがある.

表示物[5]**(labeling)**：法令[2,3]により規定された表示等を施したもので，製品のラベル及び添付文書.

封(sealing)：法令[6]により，封を開かねば医薬品を取り出すことができず，かつ，その封を開いた後は容易に原状に復することができないように施すもの.

包装[7]**(packaging)**：医薬品の通常の取扱い，運搬，保存又は使用などに当たって，その品質を維持するための適切な材料，容器，被包．また，これらの材料，容器，被包に医薬品を収納すること及びそれらを施す技術，又は施した状態.

密封容器(hermetic container)：通常の取扱い，運搬又は保存状態において，気体の侵入しない容器.(通則45)

密封容器として，注射剤においては，アンプルのほか，容器栓システムであるバイアル／ゴム栓，ガラス製のプレフィルドシリンジなどが，その他剤形では，両面アルミ製のブリスター包装(PTP包装など)，金属製の押出しチューブなどが使用されることがある.

密閉容器(well-closed container)：通常の取扱い，運搬又は保存状態において，固形の異物が混入することを防ぎ，内容医薬品の損失を防ぐことができる容器．密閉容器の規定がある場合には，気密容器を用いることができる.(通則43)

密閉容器として使用されることが多い容器，包装の例として，柔軟な材料で作られた一つの開口部をもつ紙類又はプラスチックを用いた袋など，また，金属又はプラスチック樹脂を用いた缶などがある.

容器(container)：医薬品を入れるもので，栓，蓋なども容器の一部である．容器は内容医薬品に規定された性状及び品質に対して影響を与える物理的，化学的作用を及ぼさない.(通則42)

医薬品容器との例として，缶，瓶(ボトル)，チューブ，アンプル，バイアル，箱などがある.

容器栓システム(container closure system)：有効成分，添加剤又は製剤と直接接触する一次包装に用いる資材及びその他の構成材料からなる包装形態．容器栓システムは内容医薬品との組み合わせで考えるべきもので，一次包装のみで品質が保証できない場合には，二次包装に用いる資材も含まれる.

2.2.　個別の包装又は容器に関する用語

アンプル(ampule)：注射剤などの薬液又は凍結乾燥した内容医薬品などを封入する透明又は着色のガラス製又はプラスチック製の容器．通例，口部を熔閉又は熔着して封じる.

押出しチューブ[7]**(collapsible tube)**：一方の端に，ノズルとキャップがあり，他方は閉じられており，軟膏等の内容物を押し出せる柔軟性を持つ容器．金属チューブ，プラスチックチューブ，ラミネートチューブなどがある.

シリンジ(syringe)：外筒(バレル)，ガスケット，押し子(プランジャー)，トップキャップからなる容器．注射針を含む場合もある．充塡済みシリンジ剤に用いられる.

ストリップ包装[7]**(strip packaging)**：錠剤，カプセル剤，散剤，顆粒剤などを2枚の材料の間にじかに挟み込み，その周囲を接着した包装．略してSP包装ともいう．医薬品がじかに収められているため，内袋，一次包装に該当する.

バイアル(vial)：注射剤などに用いる透明又は着色のガラス製又はプラスチック製の容器．瓶の一種である．ゴム栓及びアルミキャップを用い封をする.

PTP包装[7]**(press through packaging)**：ブリスター包装の一種で，プラスチック成形品の開口部をアルミ箔などの押し出し性の良い材料を用いた包装．カプセル剤，錠剤などがじかに収められているため，内袋，一次包装に該当する.

ピロータイプ包装[7]**(pillow type packaging)**：袋状の包装の一種であり，例えば，材料の縦の中央部を貼り合わせ，上下の端をシールした包装．一次包装のみで品質確保が困難な場合に，水分や光からの保護のためアルミニウム箔などがラミネートされた複合フィルムを利用したものを二次包装として用いることが多い.

プラスチックバッグ(plastic bag)：ポリエチレン，ポリプロピレン等の樹脂を単独又は複合の材料として用い，一つ又は複数の開口部をもつ柔軟な容器．通例，栓体としてゴム栓を用いる．主として輸液剤のような容量の大きな注射剤の容器として用いる.

ブリスター包装[7]**(blister packaging)**：プラスチック又はアルミ箔のシートを加熱成形して，1個又は複数個のくぼみを作り，その中に製剤を入れ，開口部をプラスチックフィルム又はシート，アルミ箔などで覆い，周辺部を基材に接着又は固定した包

装．製剤を取り出すときには，フィルムや箔などを剝離して行う形態のものをいい，カプセル剤，錠剤，充塡済みシリンジ剤，複数個のアンプルを入れたキット製品等で用いられる．

なお，錠剤等がじかに収められている場合は，内袋，一次包装に該当する．

分包品(**single-dose packages**)：1回使用量ずつ包装したもの．例えば，散剤又は顆粒剤を1回分の服用量ずつ収めたストリップ包装がこれに当たる．

2.3.　**包装機能に関する用語**

ガスバリア包装[7](**gas barriered packaging**)：目的とする気体の透過を抑制する機能をもたせた包装．低気体透過性の包装．

遮光容器／遮光包装(**light resistant container and packaging**)：通常の取扱い，運搬又は保存状態において，内容医薬品の品質に光が影響を与える場合に，光の透過を防ぎ保護するための容器又は包装．(通則46)

着色した容器を用いる場合のほか，シュリンクフィルムで容器を覆う場合もある．

タンパレジスタント包装[7]（**tamper-resistant packaging, tamper-proof packaging**)：人が無意識に扱った場合，又は悪意をもって“いたずら”をした場合にも危険を生じないような工夫を施した包装．

チャイルドレジスタント包装[7](**child-resistant packaging, child-proof packaging**)：小児の誤飲事故防止を目的とし，誤って開封，開栓，開包等ができないようになっており，かつ成人が適正に使用することが可能な包装．

防湿包装[7](**moisture-proof packaging**)：医薬品を湿気の影響から保護する目的で防湿機能を有する材料を用い，必要に応じて乾燥剤を入れ，内部を乾燥状態に保つ包装．

3.　**参考資料**

1)　FDA Guidance for Industry：Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics, May 1999.
2)　平成26年11月25日施行「医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律」(以下「医薬品医療機器法」という)第51条.
3)　「医薬品医療機器法」　第50条.
4)　平成16年12月24日厚生労働省令第179号「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」第二条第2項.
5)　平成25年8月30日付薬食監麻発0830第1号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取扱いについて」.
6)　「医薬品医療機器法」　第58条.
7)　JIS Z 0108：2012，包装－用語.

クオリティ・バイ・デザイン(QbD)，品質リスクマネジメント(QRM)及び医薬品品質システム(PQS)に関連する用語集〈*G0-6-172*〉

1.　**はじめに**

本用語集の目的はICH Q8からQ11までの，いわゆるQカルテットと呼ばれる一連のガイドラインにおいて品質保証の概念の構築に用いられる用語について定義を示し，概念を説明することである．ここに示されている用語はICHの長年にわたる議論の結果定められた用語であり，ガイドラインの示す科学と品質リスクマネジメントに基づく体系的な品質保証の概念を理解する上で最も重要なものである．一般的な用法とは必ずしも一致していない場合もあるが，医薬品の薬事手続きという場においては以下の定義が用いられることを念頭に置く必要がある．以下，ICH Q8から順番にQ11に至るまでの用語を示す．なお，複数のICHガイドラインで説明されている用語については，該当の文末の括弧内に重複するガイドライン名を記した．

2.　**用語集**

【ICH Q8ガイドライン】

管理戦略(**Control Strategy**)：最新の製品及び製造工程の理解から導かれる，製造プロセスの稼動性能及び製品品質を保証する計画された管理の一式．管理は，原薬及び製剤の原材料及び構成資材に関連するパラメーター及び特性，設備及び装置の運転条件，工程管理，完成品規格及び関連するモニタリング並びに管理の方法及び頻度を含み得る(ICH Q10，Q11)．管理戦略は開発手法の違いによらず必要であるが，クオリティ・バイ・デザインの開発手法を用いることにより，試験，モニタリング，又は管理をより上流の工程で実施することが可能となる．

クオリティ・バイ・デザイン(**QbD：Quality by Design**)：事前の目標設定に始まり，製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいた，立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法．

継続的工程確認(**Continuous Process Verification**)：製造工程の性能を継続的にモニタリングし評価する，プロセスバリデーションの代替法であり，初回及び継続的な商業生産のプロセスバリデーション実施計画に適用可能である(ICH Q11)．一般に，初回のプロセスバリデーションについては，継続的工程確認はQbDの手法が適用された場合においてより適しているが，工程に関する広範な知識が商業生産の実績を通じて得られた場合にも用いることができる．

工程の頑健性(**Process Robustness**)：ある工程が，材料の変動性や工程自体及び装置の変更に対して，品質にマイナスの影響を与えることなく耐えられることを示す(ICH Q11)．

重要工程パラメーター(**CPP：Critical Process Parameter**)：工程パラメーターのうち，その変動が重要品質特性に影響を及ぼすもの，したがって，その工程で要求される品質が得られることを保証するためにモニタリングや管理を要するもの．

重要品質特性(**CQA：Critical Quality Attribute**)：要求される製品品質を保証するため，適切な限度内，範囲内，分布内であるべき物理学的，化学的，生物学的，微生物学的特性又は性質(ICH Q11)．例えば，ICH Q8では，経口固形製剤の一般的なCQAとしては，製剤の純度，製剤含量，薬物放出性及び安定性に影響を及ぼす特性を例示しているが，純度や製剤含量，

薬物放出性それ自体もCQAに含めることが通常である．

正式な実験計画（Formal Experimental Design）：工程に影響する諸要因と，その工程のアウトプットとの関係を判断するための構造化・組織化された方法．「実験計画法(DoE：Design of Experiments)」としても知られる．検討すべき要因はリスクアセスメント作業や既に得られている知識から導かれる場合がある．

デザインスペース（DS：Design Space）：品質を確保することが立証されている入力変数(原料の性質など)と工程パラメーターの多元的な組み合わせと相互作用．このデザインスペース内で運用することは変更とはみなされない．デザインスペース外への移動は変更とみなされ，通常は承認事項一部変更のための規制手続きが開始されることになる．デザインスペースは申請者が提案し，規制当局がその評価を行って承認する(ICH Q10, Q11)．デザインスペースは，ライフサイクルにわたって，新たな知識が得られるごとに更新することができる．一変量実験のみから得られる立証された許容範囲(PAR)では，工程パラメーター間，原料特性間，あるいは工程パラメーター／原料特性間の相互作用に関する理解が欠如している可能性があるため，PARをただ組み合わせてもデザインスペースとはならないことに留意すべきである．

品質（Quality）：製品，システム，又は工程に係る本質的性質の組み合わせが要求事項を満たす程度(ICH Q6A，Q8，Q10)．原薬あるいは製剤に適用した場合は，原薬や製剤の意図した用途への適切さのこと．同一性，含量，物質の純度のような特性を指すこともある(ICH Q6A，Q8，Q9，Q10)．

プロセス解析工学（工程解析システム）（PAT：Process Analytical Technology）：最終製品の品質保証を目標として原材料や中間製品／中間体の重要な品質や性能特性及び工程を適時に(すなわち製造中に)計測することによって，製造の設計，解析，管理を行うシステム．

目標製品品質プロファイル（QTPP：Quality Target Product Profile）：製剤の安全性及び有効性を考慮した場合に要求される品質を保証するために達成されるべき，製剤の期待される品質特性の要約であり，当該製品の設計基準を記述したものと解釈される．製品開発の設計の基盤として用いられる(ICH Q8)．

ライフサイクル（Lifecycle）：初期開発から市販を経て製造販売中止に至るまでの製品寿命の全過程(ICH Q11)．

リアルタイムリリース試験（RTRT：Real Time Release Testing）：工程内データに基づいて，工程内製品や最終製品の品質を評価し，その品質が許容されることを保証する試験．通常，あらかじめ評価されている物質(中間製品)特性と工程管理との妥当な組み合わせが含まれる(ICH Q11)．パラメトリックリリースもリアルタイムリリース試験の一種であるが，この場合には，特定の性質について，原料や検体の試験を行うより，むしろ工程データに基づいている．詳細については，参考情報「医薬品原薬及び製剤の品質確保の基本的考え方〈*G0-1-172*〉」を参照されたい．

立証された許容範囲（PAR：Proven Acceptable Range）：ある一つの工程パラメーターについて，他のパラメーターを一定とするとき，その範囲内での操作であれば関連する品質基準を満たすものが得られるとして特定された範囲．

【ICH Q9ガイドライン】

意思決定者（Decision Maker(s)）：適切かつタイムリーな品質リスクマネジメントに関する決定を行う能力及び権限を有する人又は人々．

危害（Harm）：健康への被害．製品品質の不良又は安定供給の欠如による被害を含む．

傾向（Trend）：変動の方向又は変化率を参照する統計用語．

検出性（Detectability）：ハザードの存在，出現，事実を発見又は決定する能力．

重大性（Severity）：ハザードから生じうる結果の大きさ．

製品ライフサイクル（Product Lifecycle）：初期開発から市販を経て製造販売中止に至るまでの製品寿命の全過程．

ハザード（Hazard）：危害の潜在的な原因(ISO/IEC Guide 51)．

品質システム（Quality System）：品質方針を実行し，品質目標への適合を保証するシステムに係るあらゆる側面の総和．

要求事項（Requirements）：患者やその代弁者(医療従事者，規制当局，国会議員など)により明確化された又は暗黙のニーズ又は期待．ICH Q9においての要求事項とは，法令上，立法上，あるいは規制上の要求事項のみならず，上記のようなニーズ及び期待を含むものとされる．

利害関係者（Stakeholder）：リスクに影響を与え，リスクの影響を受け，又はリスクの影響を受けると認識する個人，グループ又は組織．意思決定者もまた利害関係者である場合がある．本ガイドラインの目的においては，主要な利害関係者とは，患者，医療従事者，規制当局，企業を指す．

リスク（Risk）：危害の発生の確率とそれが発生したときの重大性の組み合わせ(ISO/IEC Guide 51)．

リスクアセスメント（Risk Assessment）：リスクマネジメントプロセスの中で，リスクに係る決定を支持する情報を整理する系統だったプロセス．ハザードの特定，及びそれらハザードへの曝露に伴うリスクの分析と評価からなる．

リスクコミュニケーション（Risk Communication）：リスク及びリスクマネジメントの情報を意思決定者及び他の利害関係者の間で共有すること．

リスクコントロール（Risk Control）：リスクマネジメントの意思決定を実施する行動(ISO Guide 73)．

リスク受容（Risk Acceptance）：リスクを受容する意思決定(ISO Guide 73)．

リスク低減（Risk Reduction）：危害の発生の確率及びその危害の重大性を低減するための行動．

リスク特定（Risk Identification）：リスクへの質問又は問題の記述を参照して，危害の潜在的な原因(ハザード)を特定するための情報を系統立てて使用すること．

リスク評価（Risk Evaluation）：リスクの重大性を決めるため，定量的又は定性的な尺度を使い，推定されたリスクを一定のリスク基準と比較すること．

リスク分析（Risk Analysis）：特定されたハザードに関連するリスクの推定．

リスクマネジメント（Risk Management）：リスクのアセスメント，コントロール，コミュニケーション，レビューの各作業に対し，品質マネジメントの方針，手順，実施を系統立てて適用すること．

リスクレビュー（Risk Review）：リスクに係る新しい知見や経験を(適切ならば)考慮して，リスクマネジメントプロセスのアウトプット／結果を見直し，監視すること．

【ICH Q10ガイドライン】

イノベーション(Innovation)：新規な技術又は方法論の導入.

医薬品品質システム(PQS : Pharmaceutical Quality System)：品質に関して製薬企業を指揮及び管理するマネジメントシステム(ISO 9000:2005に基づくICH Q10の定義).

外部委託作業(Outsourced Activities)：委託者との文書化された合意事項の下で，受託者により実行される作業.

管理できた状態(State of Control)：管理の組合せが継続する製造プロセスの稼働性能及び製品品質について恒常的な保証を提供する状態.

業績評価指標(Performance Indicators)：組織，プロセス又はシステムの稼働性能を示すために，品質目標の定量化に用いられる測定可能な値で，ある地域では「性能測定基準(Performance Metrics)」と呼ばれる.

継続的改善(Continual Improvement)：要求事項を満たす能力を高めるために繰り返し行われる活動(ISO 9000:2005).

上級経営陣(Senior Management)：企業又は製造サイトに対して，その企業又は製造サイトの資源を動員する責任と権限を持ち，最高レベルで指揮し，管理する人(ISO 9000:2005に部分的に基づくICH Q10定義).

製造プロセスの能力(Capability of a Process)：当該製品の要求事項を満たす製品を実現する製造プロセスの能力．工程能力(Process Capability)の概念は，統計用語においても定義され得る(ISO 9000:2005).

製品実現(Product Realisation)：患者及び医療従事者のニーズ並びに規制当局(承認事項の遵守を含む)及び内部顧客の要求事項を満たす適切な品質特性を有する製品の達成.

是正措置(Corrective Action)：検知された不適合又は他の望ましくない状況の原因を除去する措置．注:予防措置は発生を防止するために講じられるのに対し，是正措置は再発を防止するために講じられる(ISO9000:2005).

達成のための手法(Enabler)：目標を達成するための手段を提供する手法又はプロセス.

知識管理(Knowledge Management)：製品，製造プロセス及び構成資材の情報を獲得し，分析し，保管し，及び伝播するための体系的取り組み.

品質計画(Quality Planning)：品質目標を設定すること並びにその品質目標を達成するために必要な，運用上のプロセス及び関連する資源を規定することに焦点を合わせた品質マネジメントの一部(ISO 9000:2005).

品質方針(Quality Policy)：上級経営陣により正式に表明された，品質に関する組織の全体的な意図及び方向(ISO9000:2005).

品質マニュアル(Quality Manual)：組織の品質マネジメントシステムを規定する文書(ISO 9000:2005).

品質目標(Quality Objectives)：品質方針及び戦略を測定可能な活動に変換するための手段.

品質リスクマネジメント(QRM : Quality Risk Management)：製品ライフサイクルを通じて，医薬品の品質に係るリスクについてのアセスメント，コントロール，コミュニケーション，レビューからなる系統だったプロセス(ICH Q9, Q10)．詳細については，参考情報「品質リスクマネジメントの基本的考え方〈*G0-2-170*〉」を参照されたい.

フィードバック／フィードフォワード(Feedback/Feedforward)：プロセス又はシステムを，その結果又は効果によって修正し，又は管理すること． フィードバック／フィードフォワードは，プロセスの管理戦略に対して技術的に，また，品質マネジメントに対して概念的に適用することができる．フィードバックは結果をさかのぼって前のプロセスに反映させ(例：前工程の原料の供給量の制御)，フィードフォワードは結果をそれよりも後の工程(例：後工程の乾燥時間の制御)に反映させることである.

変更マネジメント(Change Management)：変更を提案し，評価し，承認し，実施し，及びレビューする体系的取り組み.

予防措置(Preventive Action)：起こり得る不適合又は他の望ましくない起こり得る状況の原因を除去する措置．注：是正措置は再発を防止するために講じられるのに対し，予防措置は発生を防止するために講じられる(ISO 9000:2005).

【ICH Q11ガイドライン】

化学変換工程(Chemical Transformation Step)：化学薬品において，前駆体の分子構造から原薬の化学構造の合成に関係するステップのことである．一般的に，これらはC－X又はC－C結合が形成されるか切断されることを含む.

混入汚染物質(Contaminants)：原薬及び製剤の製造工程には本来存在しないはずのもので，外来性の物質（例えば，化学物質，生化学的な物質，微生物など）すべてを指す(Q6B).

3. **参考資料**

1) ICH: Guideline for Q8(R2), Pharmaceutical Development.
2) ICH: Guideline for Q9, Quality Risk Management.
3) ICH: Guideline for Q10, Pharmaceutical Quality System.
4) ICH: Guideline for Q11, Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities).
5) ICH: Quality Implementation Working Group, Points to Consider (R2), ICH-Endorsed Guide for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation.
6) ICH: Quality Implementation Working Group on Q8, Q9 and Q10 Questions & Answers (R4).

G1. 理化学試験関連

分析法バリデーション〈*G1-1-130*〉

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で，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三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全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て分析するとき(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砕した検体，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ーを表に示す．これは原則であり，評価が必要な分析能パラメーターは，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ー

分析能パラメーター ＼ タイプ	タイプⅠ	タイプⅡ 定量試験	タイプⅡ 限度試験	タイプⅢ
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．

システム適合性〈*G1-2-152*〉

試験結果の信頼性を確保するためには，日本薬局方などに収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と適合要件を当該試験法の中に規定することによって，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 ～ 5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 ～ 5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)					
n=6の試験に規定されたばらつきの許容限度値		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．

近赤外吸収スペクトル測定法〈*G1-3-161*〉

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 ～ 2500 nm (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1515 nm)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，光は粉体を含む固体試料中，数mmの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．さら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(又はインライン)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．光ファイバー及びコ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 ～ 5 mm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，充塡の度合い(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，ミラーの替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℃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) 試料の充塡状態：固体又は粉体試料の測定においては，試料の充塡状態がスペクトルに影響を与える可能性がある．試料のセルへの充塡にあたっては，一定量を一定手順により充塡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，充塡の度合い，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．ただし，適用する用途に応じて，適切な許容差を設定することができる．

1200±1 nm (8300±8 cm^{-1})
1600±1 nm (6250±4 cm^{-1})
2000±1.5 nm (5000±4 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1261 nm，1681 nm，1971 nm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，1155 nm，1417 nm，1649 nm，2352 nmの吸収ピークを用いることができる(層長：1.0 mm)．波数分解能の高いフーリエ変換分光光度計では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浸さ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1200 nm，1600 nm及び2000 nm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．ただし，適用する用途に応じて，適切な許容差を設定することができる．

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 ～ 2200 nmの波長範囲につき，100 nm (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．ただし，適用する用途に応じて，適切な許容差を設定することができる．

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

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 ～ 2200 nmの波長範囲につき，100 nm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．ただし，適用する用途に応じて，適切な許容差を設定することができる．

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ーに基づくその妥当性の評価が必要とされるが，パラメーターの選択は，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，粉末試料の充填の度合い，充填圧など)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，クラスター分析法，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)　JIS K 0134：2002，近赤外分光分析通則．

2)　European Pharmacopoeia 5.0 (2005)，2.2.40. Near-Infrared Spectrophotometry.

3)　US Pharmacopeia 30 (2007)，<1119> Near-Infrared Spectrophotometry.

G2.　物性関連

固体又は粉体の密度〈*G2-1-171*〉

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，疎充填時の粉体の密度をかさ密度，タップ充填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 g/cm^3＝1000 kg/m^3)．

結晶密度(Crystal Density)

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

A.　計算による結晶密度は，以下の方法によって求められる．

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

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

粒子密度(Particle Density)

粒子密度は，結晶密度に加えて粒子内の空隙(粒子内部の閉じた空隙，及び開孔部はあるが気体が浸入できない空隙)も粒子体積の一部と評価して求められる密度である．すなわち，粒子密度は測定された体積に依存するが，体積の評価は測定法に依存する．粒子密度の測定は，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．

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，細かく粉砕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違わない．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．

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僅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，タップ充塡された一定容量(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〈*G2-2-171*〉

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．
三薬局方の調和合意に関する情報については，独立行政法人医薬品医療機器総合機構のウェブサイトに掲載している．

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・散乱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} (μm)	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	$Q_3(180)<0.50$，$Q_3(355)\geqq 0.50$
細かい	125 ～ 180	$Q_3(125)<0.50$，$Q_3(180)\geqq 0.50$
極めて細かい	≦125	$Q_3(125)\geqq 0.50$

粉体の流動性〈*G2-3-171*〉

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．
三薬局方の調和合意に関する情報については，独立行政法人医薬品医療機器総合機構のウェブサイトに掲載している．

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幾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，更に再現性があって感度が良く，意味のある結果が得られなければならない．しかしながら，ある一つの簡便な流動性測定法が広範囲な流動性を適切に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幾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んにかかわらず，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底板に対して固定しておくか，又は堆積体が形成されるにつれて漏斗の高さを変える．

(ⅱ)　堆積体が形成される基底板の直径を一定とする(すなわち，堆積体の直径は既知である)か，又は堆積体の形成に応じて基底板の直径を変える．

1.2.　基本的測定法の変法

前項の基本的測定法に加えて，以下のような変法が用いられている．

(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，Carr[1)]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 ～ 4 cm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ている．粉体のかさ密度，粒子径や粒子形状，表面積，含水率，付着性の全てが，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比の測定法には幾つかの方法があるが，基本的な手順は，粉体の(1)疎充塡時のかさ体積 V_0 及び(2)これ以上のかさ体積変化が生じなくなるまで試料をタップした後の最終かさ体積 V_f を測定することである．圧縮度(%)とHausner比は，次式によって求められる．

圧縮度＝(V_0 − V_f)／V_0 × 100
Hausner比＝V_0／V_f

圧縮度(%)とHausner比は，疎充塡時のかさ密度(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．

圧縮度＝(ρ_{tapped} − ρ_{bulk})／ρ_{tapped} × 100
Hausner比＝ρ_{tapped}／ρ_{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)疎充塡時のかさ体積V_0，(2)最終かさ体積V_f，(3)疎充塡時のかさ密度ρ_{bulk}，及び(4)タップ密度ρ_{tapped}の測定に影響する，次のような幾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

100 gの試料を用いて250 mLのメスシリンダーによって行う．これより少量であってもよいが，用いた試料量及びメスシリンダーの容積を結果と共に記載しておく．3回の測定値の平均を用いることが望ましい．

3. オリフィスからの流出速度測定法

粉体の流出速度は多くの因子に依存するが，そのうちの幾つかは粒子自体の特性に関係しており，また他の幾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幾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的又は連続的に行うことができる．

3.1. 基本的測定法

オリフィスからの流出速度を測定する際に最も共通する問題点は，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，100 gの粉体がオリフィスを通過するのに要する0.1秒単位までの時間，又は10秒間にオリフィスを通過する0.1 g単位までの粉体の質量)．

3.2. 基本的測定法の変法

質量基準又はかさ体積基準のいずれの流出速度も測定することができる．質量基準速度の方が測定しやすいが，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塡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，次のような幾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用いることができる．したがって，付着性粉体には用いることができない．粉体層の高さがオリフィス径より十分に大きければ，流出速度は実質的には粉体層の高さには関係しない．円筒状容器は流出にほとんど影響しないので，容器としてこれを用いる．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－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．流出速度は間けつ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，せん断応力ー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回転型せん断セルは試料量が少なくて済むなど，円筒型せん断セルを上回る幾つかの利点がある．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(平行平板型)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，実験的により制御しやすいことである．しかし，本法は一般に測定に際して長時間を要し，また多量の試料と熟練が必要である．

4.2.　推奨される事項

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全て記載しておく．

5.　参考資料

1) Carr, R. L. Chem. Eng., 72, 163-168 (1965).

動的光散乱法による液体中の粒子径測定法 〈*G2-4-161*〉

本測定法は，動的光散乱法(Dynamic light scattering)を用いて，液体中に分散したサブミクロン粒子の平均粒子径及び粒子径分布を測定する方法である．

本法で求められる平均粒子径及び粒子径分布は，乳濁性注射剤，懸濁性注射剤，リポソーム製剤などのコロイド分散系の製剤を中心にその特性を示す重要な因子の一つである．

動的光散乱法には，検出した信号の解析方法の違いにより，光子相関法(Photon correlation spectroscopy)と周波数解析法(Frequency analysis)があり，粒子径が数nmから約1 μmまで，又は沈降の影響が認められるまでの粒子に適用される．

1.　原理

溶液や懸濁液中でブラウン運動をしている粒子にレーザー光を照射すると，粒子からの散乱光には拡散係数に応じた揺らぎが生じる．大きな粒子は動きが遅いので散乱光強度の揺らぎは緩やかであり，一方，小さな粒子は動きが速いので散乱光強度の揺らぎは急激に変化する．動的光散乱法ではこの拡散係数を反映した散乱光の揺らぎを検出し，ストークス・アインシュタイン式を利用して粒子径を測定する．

$$d=\frac{kT}{3\pi\eta D}\times 10^{12}$$

d : 粒子径(nm)
k : ボルツマン定数(1.38×10^{-23} J･K^{-1})
T : 絶対温度(K)
η : 粘度(mPa･s)
D : 拡散係数(m^2･s^{-1})

光子相関法では，この散乱光の時間的な変化(揺らぎ)すなわちその散乱光強度の信号を相関計に送る．相関計で処理したデータに基づいて算出された散乱光強度の自己相関関数から，平均粒子径及び多分散指数が得られる．

周波数解析法では，この散乱光強度の信号に含まれている周波数成分をフーリエ変換することにより周波数の強度分布を算出し，平均粒子径及び多分散指数が得られる．

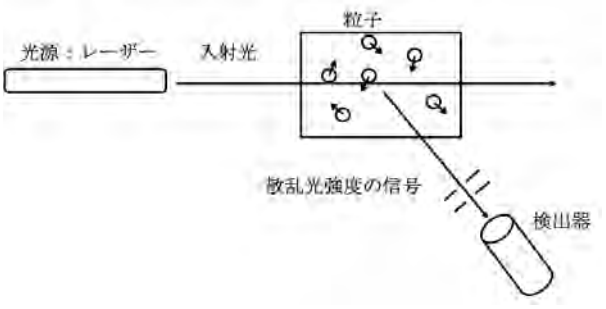


図1　測定原理の概略図

本測定法で用いる主な用語を示す．

(ⅰ)　平均粒子径(average particle diameter)：散乱光強度基準による調和平均粒子径(直径)であり，単位は，ナノメートル(nm)とする．

(ⅱ)　多分散指数(polydispersity index)：粒子径分布の広がりを示す無次元指標である．

(iii) 散乱体積(scattering volume)：受光光学系と入射レーザー光で決まる観測体積である．この値は，装置の仕様に記述されていることがある．一般的には10^{-12} m^3オーダーである．
(iv) カウントレート(count rate)：光子相関法で，受光光学系で検出される1秒間当たりの光子パルス数であり，検出した散乱光強度に比例する．単位は，cps (count per second)とする．
(v) 散乱光揺らぎ信号：周波数解析法で，受光光学系で検出される信号であり，検出した散乱光強度に比例する．粒子径分布に依存する周波数成分を含む．

2. 装置

2.1. 装置の構成

一般的な測定装置の主要な構成は，レーザー，試料ホルダー，受光光学系及び検出器，相関計又はスペクトルアナライザーからなる．また，光学配置の違いにより，散乱光のみを計測するa)ホモダイン法と，散乱光と入射光の一部を同時に計測するb)ヘテロダイン法の2種類がある．

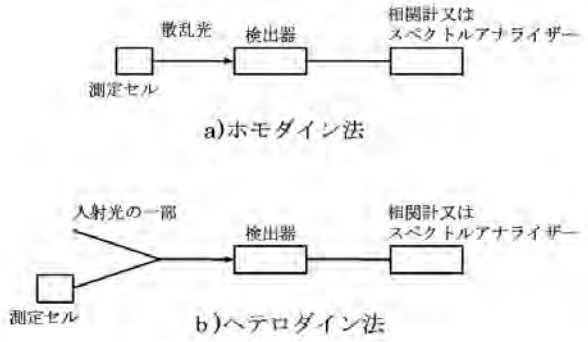


図2 測定装置の光学配置の違い

(i) レーザー：単色のレーザーで，入射光軸と受光光学系の軸とのなす面に垂直な電界成分をもつ偏光(垂直偏光)となるように設置する．
(ii) 試料ホルダー：±0.3℃以内の精度で温度を測定及び制御できる試料ホルダーである．
(iii) 測定セル：光学ガラス又は光学プラスチック製の直方体又は円柱の容器で，試料ホルダーに取り付ける．試料ホルダーと一体化した装置もある．
(iv) 受光光学系及び検出器：90°から180°のある単一散乱角で，試料からの散乱光を集光し，光子パルス(デジタル信号)に変換する光学系及び検出器である．検光子を含む場合は，垂直偏光の透過率が最大になるように検光子を設置する．
(v) 相関計：ある時間内に入ってくる光子パルス数から自己相関関数を算出する装置である．
(vi) スペクトルアナライザー：散乱光揺らぎ信号に含まれている周波数成分をフーリエ変換することにより周波数の強度分布を算出する装置である．
(vii) 演算装置：相関計で算出された自己相関関数から，又はフーリエ演算された周波数の強度分布から，粒子径分布を求めるために用いるデータ処理装置で，相関計やスペクトルアナライザーの機能を有するデータ処理装置もある．

2.2. 装置のバリデーション及び再現性

動的光散乱法により得られた粒子径は，標準粒子から算出された相対的な値ではなく，基本原理に基づいた絶対的な値であるので，校正は不要である．

しかし，装置を設置したとき，又は装置の動作に疑いがある場合には，粒子径が既知の粒子を用いて，性能の確認を行うことが必要である．また，その後少なくとも1年の経過ごとに性能の確認を行うことが望ましい．

粒子径が既知の粒子として，動的光散乱法による測定で平均粒子径が約100 nmと値付けされた，粒子径分布の狭いポリスチレンラテックス粒子を使用する．この粒子の平均粒子径の測定値は，値付けされた粒子径範囲から2%以内でなければならず，その再現性については，相対標準偏差が2%未満でなければならない．また，多分散指数の測定値は，0.1未満でなければならない．

3. 測定

3.1. 分散媒の選択

分散媒は，次の要件を全て満たすものを選ぶ．
(i) 使用するレーザーの波長に対して吸収を認めない．
(ii) 装置に用いられている材質に腐食などの影響を与えない．
(iii) 粒子に対して溶解，膨潤，凝集などの影響を与えない．
(iv) 粒子と異なった屈折率をもつ．
(v) 屈折率及び粘度が，0.5%以内の精度で既知である．
(vi) 測定に支障のない清浄レベルである．

3.2. 測定セルの洗浄

必要なセル洗浄の程度は測定条件によって異なる．

個別に包装された使い捨ての清浄なセルを用いる場合は，清浄な圧縮空気でダストを吹き飛ばす程度でよい．厳密にセルを洗浄する場合は，あらかじめ水でセルを十分すすぎ，水で洗い落せる付着物を除いた後，研磨剤を含まない洗剤を用いて洗浄する．

3.3. 試料の調製

多重散乱光の影響を排除するために，ある濃度範囲の試料を調製する必要がある．また，測定に影響を与えるダストを除去し，調製中の再混入を防止することが重要である．

試料を振るとダストを含む空気が取り込まれるとともに，空気が溶液に溶け込む．目に見えない小さな気泡は，測定したい試料粒子よりも，大きな散乱を与える．一度調製した試料は，決して強く振らず，試料をゆっくりと回すことが必要である．濃縮された試料の液滴に希釈液を加える方が，希釈液に液滴を滴加するより，均一な試料液を迅速に作ることができる．

3.4. 測定手順

1) 装置の電源を入れ，暖機運転をする．
   通常，レーザーの強度が安定し，試料ホルダーが所定の温度に達するまで，約30分が必要である．
2) 適切な分散媒を選定し，必要に応じて分散媒からのカウントレート又は散乱光揺らぎ信号の振幅値を記録する．
3) 粒子が分散した試料を装置内に入れ，試料の温度が試料ホルダーの温度と平衡になるまで待つ．温度を±0.3℃以内の精度で制御し，測定することが望ましい．
4) 予備測定を実施して，5.2.に基づいて粒子濃度を適切な範囲に設定する．
5) 各試料に対して，適切な測定時間又は積算回数を設定し測定する．
6) 測定ごとに平均粒子径と多分散指数を記録する．
7) 測定値に粒子濃度依存性が見られた場合には，無限希釈濃度へ外挿した平均粒子径及び多分散指数の値(又は最低粒

子濃度での測定値)を採用する.

8)　測定終了時に，試料中に顕著な沈殿物が認められないことを確認する．沈殿物が認められた場合は，凝集又は析出が生じた試料であるか，動的光散乱法による測定に適していない試料である可能性がある.

9)　同一試料溶液につき，測定は少なくとも3回繰り返す.

3.5.　データの再現性

平均粒子径の再現性は，相対標準偏差が5%未満でなければならない.

4.　データ解析

測定対象となる分散液に，レーザー光を照射する．分散した粒子は，ブラウン運動しているため個々の粒子からの散乱光の位相が変動する．それらの和(干渉結果)として，観測される散乱強度は，時間的に揺らぐ．この散乱光強度の揺らぎを時系列データとして解析すると，分散した粒子の運動に関する情報が得られる.

光子相関法における解析は，散乱光強度の自己相関関数から行う．この相関関数は，時間差(相関時間)にだけ依存し，測定を始める時刻には依存しない．散乱体積中でブラウン運動している多数の単分散粒子に対して，散乱光強度の自己相関関数は，基本的に相関時間の指数減衰関数である．また，多分散指数は，減衰定数の分布を示すパラメーターであり，粒子径分布の広がりを示す尺度である.

周波数解析法における解析は，散乱光強度から算出された周波数の強度分布から行う．この周波数の強度分布の大きさは散乱光強度と試料濃度に比例し，特性周波数は粒子径に反比例する．減衰定数と特性周波数は，ブラウン運動している均質な球形粒子の並進拡散係数と関係付けられ，分散媒中に分散された球形粒子では，相互作用がなければ拡散係数は，ストークス・アインシュタイン式によって粒子径と関係付けられる．周波数解析法における多分散指数は，散乱光強度基準の粒子径分布から粒子径分布の広がりを計算したもので，光子相関法の多分散指数と一致しない場合もある.

データの記録には平均粒子径及び多分散指数のほか，測定原理(光子相関法，周波数解析法)，光学配置(ホモダイン，ヘテロダイン)，測定角度，測定温度，分散媒の屈折率及び粘度，測定時間又は積算回数，並びに試料濃度を記載する.

5.　測定に際しての留意点

5.1.　粒子の形状

動的光散乱法のデータ解析において，粒子は均質でかつ球形を前提にしている.

5.2.　測定濃度

測定に際しては，以下に示す条件を満たす濃度範囲の試料を調製する必要がある.

(ⅰ)　試料は，分散媒及びその中によく分散した粒子からなる.

(ⅱ)　粒子濃度の範囲は，主に適宜段階的に希釈し，粒子径の測定結果に変化が認められない範囲の濃度を見極めて決定することが望ましい.

5.3.　分散媒の清浄化

試料の希釈に用いる分散媒からの散乱光信号は，通常認められないか又は非常に弱くなければならない．次の(ⅰ)(ⅱ)のような場合には分散媒中あるいは試料中に粒子状物質が混入している可能性が高いため，分散媒を使用前に更に清浄化する等(ろ過，蒸留等)の措置をとる必要がある．濃度の下限は主に，分散媒及び汚染物質からの散乱光に影響されない条件から決定する．なお，水を分散媒として用いる場合，新鮮な蒸留水(石英ガラス製蒸留装置を用いて作る)又は脱塩し，ろ過した水(例えば，孔径0.2 μmのフィルターを用いる)の使用が推奨される.

(ⅰ)　カウントレート又は散乱光揺らぎ信号の振幅値において，異常に強い信号を伴う大きな揺らぎが記録される場合.

(ⅱ)　試料を通過するレーザー光中に輝点が出現する場合.

5.4.　その他

(ⅰ)　粒子が強く帯電して，長距離の粒子間相互作用が測定結果に影響する場合は，その影響を低減させるために，分散媒に微量の塩(例えば，塩化ナトリウム濃度：10^{-2} mol/L程度)を含有してもよい.

(ⅱ)　装置のバリデーションに使用するトレーサブルなポリスチレンラテックス粒子は市販されている.

6.　参考資料

1)　JIS Z 8826：2005，粒子径解析－光子相関法.

2)　ISO 13321: 1996, Particle size analysis- Photon correlation spectroscopy.

3)　ISO 22412：2008, Particle size analysis- Dynamic light scattering (DLS).

G3.　生物薬品関連

バイオテクノロジー応用医薬品(バイオ医薬品)の品質確保の基本的考え方〈*G3-1-180*〉

はじめに

本参考情報は，ICH Q8からQ11までの，いわゆるQカルテットと呼ばれる一連のガイドライン並びにバイオテクノロジー応用医薬品(以下「バイオ医薬品」という．)の品質に関するQ5A～Q5E及びQ6Bガイドライン[1-6]における推奨事項に基づき，医薬品の品質確保の考え方のうち，特にバイオ医薬品に特有の要素を中心に，品質確保の基本的考え方を示すものである．医薬品原薬及び製剤の品質確保の方策に関する一般的な考え方は，参考情報「医薬品原薬及び製剤の品質確保の基本的考え方〈*G0-1-172*〉」に記載されている.

本参考情報の適用範囲は，遺伝子組換え技術や細胞培養技術などを用いて製造されるペプチド，タンパク質，それらの誘導体，及びそれらを構成成分とするバイオ医薬品とする．本参考情報に示す考え方は，その他の生物薬品の品質確保にも参考になる.

バイオ医薬品では，細胞による生合成過程を製造工程に利用していることから，分子構造上不均一なものが産生される可能性が本質的に存在する．また，糖鎖修飾などの翻訳後修飾のほか，酸化や脱アミド化など，製造工程や保存中に様々な修飾を受ける可能性がある．バイオ医薬品の原薬に残存する可能性のある不純物には，生産に用いた細胞に由来するタンパク質のように分子多様性を有するものが含まれるほか，ウイルスなどの汚染物質が混入するリスクがある．このような品質特性は，製造工程中の様々な要因によって変動し得る.

バイオ医薬品の品質を確保するには，上記の特性を考慮し，適切な品質管理戦略を構築する必要がある．その際，参考情報

「品質リスクマネジメントの基本的考え方〈G0-2-170〉」が有用である．まずは，徹底的な特性解析により品質特性を明らかにする．次いで，目標とする製品品質プロファイルを考慮した重要品質特性の特定と，重要品質特性を適切な範囲内，限度内，分布内に収めるための品質管理戦略を構築する．開発期間中や製造販売開始後に製造工程を変更する場合は，変更前後の製品の同等性／同質性評価を実施し，変更が有効性・安全性に有害な影響を及ぼさないことを検証して，変更の妥当性を確認する．バイオ医薬品の製造や分析に関する技術は日々進歩しており，製品ライフサイクルを通じて製品品質を継続的に改善していくことが望ましい．

1. バイオ医薬品の品質評価・管理

1.1. 品質評価

1.1.1. 特性解析

医薬品の特性解析は，重要品質特性の特定と品質管理戦略の構築のために不可欠なステップである．バイオ医薬品の特性解析では，構造及び物理的化学的性質，生物活性，目的物質の分子変化体，製造工程由来不純物等について，可能な限り詳細な解析を行う．目的物質とは，予期した構造を有するタンパク質であり，DNA配列から期待されるタンパク質，しかるべき翻訳後修飾から期待されるタンパク質，あるいは意図的な加工・修飾操作から期待されるタンパク質を指す．目的物質の分子変化体のうち，生物活性，有効性及び安全性の点で目的物質に匹敵する性質を持つものを目的物質関連物質，持たないものを目的物質由来不純物に分類できる．有効成分は目的物質と目的物質関連物質で構成され，一般に，バイオ医薬品の有効成分には不均一性がある(図1)．

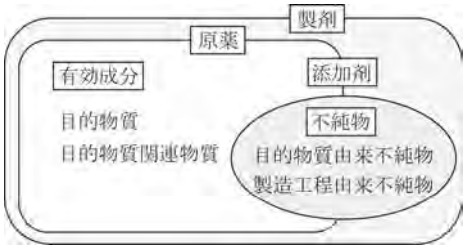


図1 バイオ医薬品の構成成分

* バイオ医薬品では，原薬中に，有効成分の安定化のための緩衝液成分等の添加剤が含まれる．

a. 構造及び物理的化学的性質

アミノ酸配列及びアミノ酸組成，末端アミノ酸配列，スルフヒドリル基及びジスルフィド結合，糖組成・糖鎖構造，糖化，酸化，脱アミド化等に関して解析を行う．糖タンパク質における糖鎖は，構造の安定化，生物活性，抗原性，体内動態等と関連があるとされ，そのプロファイルは製造工程の変動の影響を受けやすい．単糖分析，オリゴ糖分析／糖鎖プロファイリング，糖ペプチド分析，グリコフォーム分析等によって詳細に解析する必要がある．酸化や脱アミドなどにより生じる分子変化体は，ペプチドマップ法により分析できる．電荷プロファイルは，イオン交換クロマトグラフィーや等電点電気泳動により評価できる．分子不均一性は，培養工程だけでなく，それ以降の原薬及び製剤の製造中や保存中にも生じるため，不均一性の程度及びプロファイルを特性解析し，工程パラメーターの変動が分子不均一性に及ぼす影響を評価するなど，製造工程の理解を深めることが品質管理戦略の構築に有用である．

物理的化学的性質については，分子量や分子サイズ，モル吸光係数などに関して解析を行う．円偏光二色性，フーリエ変換赤外吸収スペクトルやNMRなどの分光学的手法，あるいは，示差走査熱量測定などの熱力学的手法によって，目的物質の二次構造や高次構造に関する情報が得られる．

b. 生物活性

生物活性は，有効成分が特定の生物学的効果を発揮するための特異的な機能やその程度を表す指標である．上述したように，バイオ医薬品は，有効成分の分子量が大きく構造が複雑で，多様な分子種の混合物であり，理化学分析により高次構造を確定することが困難であるため，通常，目的とする構造を形成していることの確証は生物活性で得られる．生物活性を測定するための生物学的試験には，生化学的試験(酵素活性の測定，結合活性の測定等)，細胞応答性試験のほか，動物を用いる試験などが挙げられ，有効成分の特性，対象疾患における作用機序や薬理作用を考慮して設定する．例えば，有効成分が酵素の場合は酵素活性，増殖因子の場合は細胞増殖促進作用，抗体の場合は，抗原との結合活性，抗原の中和活性，抗体依存性細胞傷害活性，補体依存性細胞傷害活性等を評価する．

生物学的試験では，標準物質と試料から得られた応答を比較して，力価を単位若しくは標準物質に対する相対的な活性(%)として表す．力価とは，当該医薬品の特性に基づく生物活性を定量的に表す尺度である．力価測定に用いられる生物活性は，原則として，臨床上期待される作用と同様あるいは類似のものが望ましい．臨床上期待される作用と生物学的試験における活性との相関は，薬力学試験又は臨床試験において確認しておく必要がある．

c. 目的物質の分子変化体(目的物質関連物質及び目的物質由来不純物)

原薬及び製剤の特性解析において，含まれる分子変化体の構造と生物活性・結合活性などを可能な限り解析する．分子量が大きく構造が複雑な製品においては，目的物質関連物質及び目的物質由来不純物を明確に分離することが難しく，原薬や製剤中に含まれる個々の分子変化体の割合を管理することが困難な場合，適切な分析法で得られるプロファイル(オリゴ糖プロファイルや電荷プロファイル)を明らかにする．目的物質由来不純物に分類される代表的な分子変化体は，凝集体(多量体)及び切断体である．その他に脱アミド体，異性体，酸化体，ジスルフィド結合ミスマッチ体や糖化体などが目的物質由来不純物とされることがある．凝集体及び切断体は，サイズ排除クロマトグラフィーやSDSポリアクリルアミドゲル電気泳動，SDSキャピラリーゲル電気泳動などにより含まれる割合を評価する．

d. 製造工程由来不純物

製造工程由来不純物は，細胞基材に由来するもの(宿主細胞由来タンパク質や宿主細胞由来DNA)，細胞培養液に由来するもの(抗生物質やインスリンなど)，細胞培養以降の工程である目的物質の抽出，分離，加工，精製工程及び製剤化工程に由来するもの(プロテインA等のクロマトグラフィー用担体のリガンド，酵素，化学修飾試薬，溶媒等)に分類される．製造工程由来不純物については，工程パラメーターの管理により不純物が恒常的に除去されることを保証できる場合，あるいは，工程内試験が設定される場合は，原薬及び製剤に規格値を設定する必要がない場合もある．薬理作用を示す物質や免疫原性を有する可能性のある物質などは，特に注意が必要である．

1.1.2.　重要品質特性の特定

特性解析によって明らかにされた各品質特性について，その変動が，有効性・安全性に及ぼす影響と不確かさに関してリスクレベルを見積り，管理すべき重要品質特性を特定する．例えば，①生物活性又は有効性，②体内動態，③免疫原性，④安全性の観点から，各品質特性の影響の大きさと不確かさのスコアの積を求め，一定のスコア以上の品質特性を重要品質特性とすることがよく行われる．リスクレベルは，有効性・安全性に及ぼす影響の重大性と起こりやすさから見積もることもできる．

1.2.　品質管理戦略の構築

品質管理戦略では，特定された重要品質特性を目標とする限度内，範囲内，分布内に収めるための管理の一式を規定する．品質管理戦略には，原材料の管理，製造工程の管理，規格及び試験方法並びに安定性試験などが含まれる．重要品質特性の許容範囲や目標とする管理基準は，特性解析結果，規格及び試験方法によるロット分析結果，安定性試験結果，並びに臨床試験の結果等に基づいて設定する．安定性試験のうち，苛酷試験及び加速試験において強制的に劣化した試料の品質特性(例えば，切断体，酸化体や脱アミド体といった分子変化体の含まれる割合など)と生物活性の解析結果は，各重要品質特性の許容範囲や管理基準の設定に有用である．バイオ医薬品の製法開発の過程では，重要品質特性に影響する原材料特性や工程パラメーターを特定し，それぞれについて，重要品質特性が目標とする範囲内となるよう，製造工程の管理手法を構築する．これらの結果に基づいて，原材料規格，工程パラメーター管理，工程内試験，原薬あるいは製剤の規格及び試験方法等からなる適切な品質管理戦略を構築する．

1.2.1.　原材料の管理

バイオ医薬品の原材料には，セル・バンク，培養工程に用いる培地，培地添加物，精製工程に用いる樹脂・クロマトグラフィー用担体，緩衝液，洗浄液やフィルター，修飾工程に用いるPEG化試薬，製剤化工程に用いる添加剤などが含まれる．

a.　セル・バンクの評価と管理(遺伝子発現構成体の評価を含む)

細胞基材は，通例，マスター・セル・バンクからワーキング・セル・バンクという2段階方式のセル・バンクで管理し，特性解析試験及び純度試験を実施することで，その特性を明らかにすると共に，細胞基材が医薬品製造に適したものであることを確認する．また，生産に使用可能な*in vitro*細胞齢の上限においても同様の評価を行い，培養期間中の細胞基材の安定性を確認する．純度試験では，セル・バンクに外来性の微生物因子等の混入がないことを評価する(ウイルスについては1.2.3.参照)．特性解析試験では，細胞の形態や生細胞数，目的タンパク質の発現などのほか，遺伝子発現構成体を導入した細胞株の場合は，遺伝子発現構成体のコピー数や挿入・欠失，目的タンパク質をコードする塩基配列などを評価する．

b.　その他の原材料の管理

製造工程で使用する原材料は，その使用目的にかなった基準を満たしていることを確認して用いる．血清や酵素など，ヒトあるいは動物に由来する原材料を用いる場合は，「生物由来原料基準」に適合していることを確認する．

1.2.2.　製造工程の管理

バイオ医薬品の製造工程は，主に培養工程と精製工程からなる原薬の製造工程と，製剤化工程で構成される．培養工程や精製工程の工程パラメーターが，不均一性プロファイル及び不純物プロファイル等に影響する可能性があるため，製造工程の十分な理解と適切な管理方法(工程パラメーターの設定と評価，工程内試験等)の構築が品質の恒常性維持に必須である．構築された製造工程は，プロセス・バリデーション／プロセス評価によって適格性を確認する．通常，プロセス・バリデーションは実生産スケールで検討されるが，ウイルス除去／不活化能の評価や精製カラムの再使用回数の検討などにおいて，適格性が確認された小規模モデルで検討することができる．

a.　工程パラメーターの管理

各製造工程の管理すべき工程パラメーターとその管理範囲は，それまでの製造実績と一変量実験に基づいて設定するか，体系的な手法により明らかにされた工程パラメーターと重要品質特性との関係に基づいて設定する．後者の手法により製造工程を開発する際には，各工程パラメーターの各重要品質特性への影響に関するリスクレベルを見積り，各重要品質特性が許容範囲を超えないように，各工程パラメーターの管理範囲を設定する．品質管理戦略の構築に当たりリスクレベルを検討する際には，当該パラメーターの変動が重要品質特性に及ぼす影響の重大性，及び影響が生じる確率に加え，生じた影響の検出可能性についても考慮する．管理すべき工程パラメーターの例として，培養工程では温度，培地添加物濃度，溶存酸素濃度，溶存二酸化炭素濃度，pH，撹拌速度，培養時間など，精製工程では，カラムのサイズ，負荷量，緩衝液組成，流速などがあげられる．精製工程パラメーターの許容範囲は，不均一性プロファイルや不純物除去効率への影響を考慮して設定する．また，培養工程における細胞密度，生存率や，精製工程における回収率などの各工程の特性が一定の範囲内となるよう管理することも，品質確保のために必要と考えられる．品質への影響が特に大きい工程は重要工程と位置付けられる．重要工程の主な例としては，生産培養の工程，ウイルス不活化及び除去工程，アフィニティークロマトグラフィー工程などがあげられる．

b.　工程内試験

バイオ医薬品の品質管理において，製造工程由来不純物やウイルス，外来性の感染性因子などの汚染物質の混入に対し，工程内試験での管理が可能あるいは適切と考えられる．工程内試験の例として，生産培養後の外来性ウイルス試験，ウイルス除去フィルターや無菌ろ過フィルターの完全性試験，宿主細胞由来タンパク質や宿主細胞由来DNAなど製造工程由来不純物の試験，バイオバーデン試験などがあげられる．工程内試験も，分析法バリデーションなどの適切な方法で妥当性を評価する．

1.2.3.　混入汚染物質の評価と管理

混入汚染物質とは，製造工程には本来存在しないはずのもので，外来性の化学物質や生化学的な物質，あるいは微生物類のようなものを指す．安全性確保の観点から，汚染物質の混入は厳に避けるべきであり，適切な製造工程を構築した上で，上述したように，原材料管理，工程内試験あるいは規格及び試験方法により適正に管理する必要がある．

ウイルスは，製造過程から外来性因子として混入する可能性があるほか，用いる細胞基材に内在性因子として存在している可能性がある．生物由来原料を用いる製品に特有のウイルス汚染を防ぎ，安全性を確保するための合理的な方策として，以下の三つの主要な相補的アプローチを講じる．1) ヒトに対して感染性や病原性を示す可能性のあるウイルスの存在を否定する

ために，細胞株，その他培地成分を含む原材料を選択し，試験すること．2) 製造工程の感染性ウイルス不活化／除去能力を評価すること．3) 製造工程の適切な段階において，感染性ウイルス否定試験を行うこと．詳細は参考情報「日局生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件〈*G3-13-141*〉」に記載されている．

1.2.4.　規格及び試験方法

a.　規格及び試験方法の設定根拠

規格及び試験方法に採用する項目及び試験法は，構築された品質管理戦略に応じて異なる．規格値／適否の判定基準の設定根拠を明らかにする必要がある．規格値／適否の判定基準は，臨床試験に用いたロットから得られたデータ，製造の一定性を示すために用いたロットから得られたデータ，及び安定性試験データ，並びに製品の開発段階で得られた適切なデータに基づいて設定し，その根拠を示す必要がある．

b.　性状

原薬及び製剤の物理的状態(例えば，固体，液体)，色を定性的に規定する．製剤が溶液である場合は澄明度についても規定する．

c.　確認試験

有効成分の分子構造上の特徴や特有の性質に基づいて特異的な試験を設定する．同一性を確認するために，通例，原薬では2種類以上の試験(理化学的試験，生物学的試験，免疫化学的試験等)が設定される．製剤では1種類の試験で十分であると考えられるが，製品によっては2種類以上の試験が必要となる場合もある．

d.　示性値

示性値として設定する特性には，糖鎖，電荷，分子量・分子サイズなどがある．目的物質関連物質と目的物質由来不純物を分離するのが困難で，純度試験として設定できない場合など，不均一性プロファイルを示性値として規定する．代表的な例には，糖鎖プロファイルや電荷プロファイルなどが挙げられる．その他，原薬及び製剤の品質を確保する上で重要となる特性について試験を設定する．試験項目の例としては，pHや浸透圧などがある．

e.　純度試験

純度は，通常，複数の分析方法の組み合わせにより評価する．不純物に関する試験方法の選択及び最適化に際しては，目的物質及び目的物質関連物質を，不純物(目的物質由来不純物と製造工程由来不純物)から分離すること，あるいは識別できることに重点を置くべきである．

f.　生物活性

バイオ医薬品の規格及び試験方法には，通例，生物活性に関する試験が必要である．有効成分の作用機序を考慮し，特性解析に用いられた手法の中から適したものを，生物活性試験として設定する．規格値は，溶液中の力価を指標とする場合は，単位/mLで表し，タンパク質量当たりの力価を指標とする場合は，単位/mgで表す．タンパク質量当たりの力価は，比活性と呼ばれる．これらのほか，標準物質と比活性を比較し，これを百分率(%)で表示して，規格値とする場合もある．近年，単位を設定せず，標準物質との比活性の比(%)を規格値として設定する例が増えている．

g.　定量法

原薬や製剤に含まれる有効成分の含量は，タンパク質含量(質量)あるいは力価(単位)で表される．製品品質の重要な要素であるので，適切な定量法を用いて測定する．タンパク質含量を求める試験には，参考情報「タンパク質定量法〈*G3-12-172*〉」に掲載されている方法，HPLCを用いて標準物質とピーク面積を比較する方法等が用いられる．力価の測定には，生物学的試験が用いられる．

理化学的試験法により，高次構造に関する情報を含めて，当該製品に関する十分な物理的化学的情報が得られ，かつ生物活性との適切な相関が証明されていること，更に十分に確立された製造実績がある場合には，力価を求める生物学的試験を理化学的試験法に置き換えることができる．インスリン類等では，HPLCを用いた定量法により，単位の表示された標準物質とピーク面積を比較することで，試料中の有効成分の含量(単位)を求めることとされている．

h.　製剤試験

剤形に応じた製剤試験を実施する．バイオ医薬品の多くは注射剤であるため，無菌試験，エンドトキシン試験，採取容量試験，不溶性微粒子試験及び不溶性異物検査などを実施する．

1.2.5.　安定性試験

a.　試験条件

バイオ医薬品の有効期間の設定は，通常，申請する製品の実保存期間，実保存温度における長期保存試験の成績に基づいて行う．加速試験及び苛酷試験により，有効期間設定の補足情報や品質変化の機構解明に有用な情報が得られるほか，分析法の妥当性や，輸送中などの条件の影響を評価できる．

b.　測定項目

バイオ医薬品の保存中には生物活性の低下や物理的化学的性質の変化が生じる可能性があるので，安定性試験においては，様々な分析手法により総合的に品質特性を評価する必要がある．通常，特性解析において解析した項目や用いた分析方法などを用いて，生物活性や分子不均一性，目的物質由来不純物に関連した項目など，製品の特性に応じて，安定性の変化を評価できる適切な項目及び試験方法を実施する．

2.　製造工程の変更に伴う同等性／同質性評価

バイオ医薬品の製造工程を変更する際には，変更された製造工程で製造された最終製品の品質・有効性・安全性を確保するため，同等性／同質性の評価作業を実施する．同等性／同質性とは，必ずしも変更前後の品質特性が全く同じであることを意味するものではなく，変更前後の品質特性の類似性が高いこと，ならびに品質特性に何らかの差異があったとしても，既存の知識から最終製品の有効性・安全性には有害な影響を及ぼさないであろうことが十分に保証できることを意味する．品質特性の比較のみで同等性／同質性を判定できない場合には，非臨床試験や臨床試験を組み合わせて評価を実施する．

2.1.　同等性／同質性評価作業に関する留意事項

変更前後の同等性／同質性を立証する試験をどの程度まで実施すべきかは，変更した製造工程，製法変更が品質特性に及ぼす影響に関するリスクレベル，試験に用いる分析方法の適切さ，非臨床及び臨床上の経験に基づいた品質特性と安全性及び有効性との関係等を配慮して検討する．製品の同等性／同質性の判断は，特性解析データ，タンパク質の変化・分解状況により製品間の差異が生じている可能性を検証した安定性データ，製造の恒常性を証明するために用いたロットデータ，これまでに蓄積された製造工程変更による品質特性の変動と安全性及び有効性との連関に関するロットデータ，製品の非臨床あるいは臨床

上の特徴及び臨床適応症などを配慮して行う．

2.2.　品質に関する留意事項

既に実施した特性解析の全てあるいはその一部(一部とした場合は，その妥当性を説明する必要がある)を再度実施することで，変更前後の品質特性を直接比較し，同等性／同質性を判断するのに必要なデータを取得する．ただし，変更前後で不均一性や不純物プロファイルに差異が認められた場合など，追加的な特性解析によって差異の意味を評価する必要がある．同じ品質特性項目を評価する場合にも，複数の分析方法や測定原理の異なる分析方法を適用し，製造工程の変更により生じる可能性のある品質特性の変化を最大限検出できるよう，工夫する必要がある．また，製造工程の些細な変更でも，製品の安定性に影響する可能性があるため，品質特性に影響する可能性のある製造工程を変更する際は，製品の安定性に及ぼす影響も評価する．

2.3.　製造工程に関する留意事項

製造工程変更後の工程管理が，変更前と比較して，同等以上に効果的に製品の品質を保証できることを確認する．計画した製造工程変更がその下流工程へ与える影響，及びそれらの各工程に関連する品質特性へ与える影響について慎重に検討することが重要である．変更後の工程は，必要に応じて再度プロセス・バリデーション／プロセス評価を実施する．

3.　参考資料

1)　ICH: Guideline for Q5A(R1), Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin.

2)　ICH: Guideline for Q5B, Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of R-DNA Derived Protein Products.

3)　ICH: Guideline for Q5C, Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products.

4)　ICH: Guideline for Q5D, Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products.

5)　ICH: Guideline for Q5E, Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process.

6)　ICH: Guideline for Q6B, Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products.

アミノ酸分析法〈*G3-2-171*〉

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．

三薬局方の調和合意に関する情報については，独立行政法人医薬品医療機器総合機構のウェブサイトに掲載している．

アミノ酸分析法は，タンパク質，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．タンパク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タンパク質やペプチドの特性を規定している．タンパク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，タンパク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，タンパク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．分析する前にタンパク質又はペプチドを各構成アミノ酸に加水分解する必要があるが，加水分解の後に行うアミノ酸分析操作は他の医薬品中の遊離アミノ酸の分析で行われている方法と同じであり，加水分解試料中のアミノ酸は一般に誘導体化して分析する．

装置

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

一般的注意

アミノ酸分析中，分析者は目立たないところでの汚染に常に注意を払う必要があり，高純度の試薬が必要となる(例えば，低純度の塩酸はグリシンの混入を招くことがある)．分析試薬類は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)用溶媒類のみを使用し，数週間ごとに定期的に交換すべきである．混入の可能性のある微生物や溶媒中に存在する異物は使用する前にろ過して除き，蓋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．ピペットチップは蓋のある箱に保管し，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．装置の全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，タンパク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．この目的のためのタンパク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幾つかの異なる濃度に標準アミノ酸混液を希釈し，これらについて試験を繰り返す．得られた各アミノ酸のピーク面積を希釈液中の各アミノ酸の既知濃度に対してプロットする．この結果から，あるアミノ酸のピーク面積がアミノ酸濃度と直線関係にある濃度範囲を調べることができる．正確で再現性のある結果を得るには，使用する分析方法での分析限界以内(例えば，直線範囲内)にある濃度の試料を調製することが重要である．

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

再現性

一貫した良好な分析結果は試験の再現性に注意を払う実験室から得られるものである．HPLCによるアミノ酸又はその誘導体の分離では，各アミノ酸に対応する多数のピークがクロマトグラム上にみられる．ピークの数が多いため，保持時間でピークを同定したり，定量のためにピーク領域を積分したりすることのできる分析システムが必要となる．一般的な再現性の評価では，標準アミノ酸溶液を調製し，同一標準液を用いて多数回(例えば，6回以上)分析を繰り返し，各アミノ酸の保持時間及びピーク面積の相対標準偏差(RSD)を求める．更に，実験者を変えた数日間にわたる複数回の測定で再現性の評価を行う．この場合，試料の取扱いに起因する変動も調べるため，標準液の希釈操作も毎回行う．標準タンパク質(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，関連する全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タンパク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．タンパク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タンパク質を溶出させ，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)でタンパク質を沈殿させる；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．加水分解の前にタンパク質溶液に正確な既知量の内標準物質を添加すると，タンパク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，タンパク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タンパク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．

タンパク質の加水分解

タンパク質及びペプチドのアミノ酸分析にはこれら試料の加水分解が必要である．加水分解用のガラス器具には誤った結果を避けるために極力清浄にしたものを使用する必要がある．加水分解管壁面の指紋や手袋のパウダーは汚染の原因となる．ガラス製加水分解管は，1 mol/L塩酸中で1時間煮沸するか，硝酸又は塩酸／硝酸混液(1：1)に浸して洗浄する．洗浄した加水分解管は高純度の水で洗い，更にHPLC用メタノールで洗う．その後，乾燥器で一夜乾燥し，使用するまで覆いをして保存する．ガラス容器を500℃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タンパク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幾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は一部破壊され，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(0.0267 kPa以下)にするか不活性ガス(アルゴン)で置換すると酸化による破壊を抑えることができる．イソロイシンやバリンを含むペプチド結合のうち，Ile－Ile，Val－Val，Ile－Val及びVal－Ileのアミド結合は一部しか切断されず，アスパラギンとグルタミンは脱アミド化されてそれぞれアスパラギン酸とグルタミン酸になる．酸加水分解中にトリプトファン，アスパラギン及びグルタミンは消失するため，定量できるのは17種のアミノ酸に限られる．以下に述べる加水分解法の幾つかはこれらの問題に対処するために利用する．また，この加水分解法の幾つか(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タンパク質中の不安定なアミノ酸の分解速度を完全には再現できない．このことは特に開裂の遅いペプチド結合(例えば，Ile－Val結合)についていえる．しかし，この方法によって破壊されるアミノ酸の量を測定することができる．マイクロ波による酸加水分解が利用されている．この方法は迅速ではあるが，特別な機器と注意が必要である．マイクロ波加水分解での至適条件はそれぞれの試料タンパク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僅か数分間であるが，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タンパク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，一般にはタンパク質よりもペプチドに適用される．

注：未知タンパク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タンパク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6 mol/L塩酸．

操作法

液相加水分解　試料タンパク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．)凍結乾燥タンパク質500 µg当たり加水分解液200 µLを加え，ドライアイスー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℃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．タンパク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当量の加水分解液を入れた容器の中に置く．このとき，加水分解液が試料の入ったバイアル瓶に入らないように注意する．容器の内部を不活性ガスで置換するか減圧(0.0267 kPa以下)にして，約110℃で24時間加熱する．気体状の酸が乾燥試料を加水分解する．試料バイアル瓶中での酸の凝結は最小限にする．加水分解後，試料を減圧乾燥して残留する酸を除く．

方法２

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

加水分解液　2.5 mol/Lメルカプトエタンスルホン酸溶液．

気相加水分解　試料タンパク質又はペプチド約1 ～ 100 µg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 µLを入れたより大きなガラス管の中に入れ，この管を減圧(約0.0067 kPa)下で熔封し，加水分解液を気化させる．これを170 ～ 185℃で約12.5分間加熱する．加水分解後，加水分解管を減圧下で15分間乾燥し，残留する酸を除く．

方法３

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

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

気相加水分解　試料タンパク質又はペプチド約10 ～ 50 µgを試料管中で乾燥する．この試料管を加水分解液約200 µLを入れたより大きなガラス管の中に入れ，この管を減圧(約0.0067 kPa)下で密封してチオグリコール酸を気化させ，166℃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

タンパク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　試料タンパク質又はペプチドをギ酸20 µLに溶かし，50℃で5分間加熱した後，酸化液100 µL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．過ギ酸酸化したタンパク質は方法1又は方法2で加水分解する．

方法５

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

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

液相加水分解　試料タンパク質又はペプチドを約110℃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6 mol/L塩酸にジメチルスルホキシドを最終濃度2 vol%になるように加える．

気相加水分解　試料タンパク質又はペプチドを約110℃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，タンパク質1 mol当たり1 ～ 8 molのシステインを含む標準タンパク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．タンパク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 μL，4－ビニルピリジン16.7 μL，トリブチルホスフィン16.7 μL及び水83.3 μLを適当な容器にとり，混和する．

操作法　試料タンパク質又はペプチド(1 ～ 100 μg)を加水分解管にとり，この管をより大きなガラス管の中に入れる．大きいガラス管の中に還元液を入れ，減圧(約0.0067 kPa)下で密封し，約100℃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タンパク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タンパク質1 mol当たり1 ～ 8 molのシステインを含む標準タンパク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，タンパク質中の末端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：4 mmol/Lエチレンジアミン四酢酸二ナトリウムを含むpH 8.5の1 mol/Lトリス緩衝液，原液B：8 mol/L塩酸グアニジン溶液，原液C：10% 2－メルカプトエタノール溶液．

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

操作法　試料約10 μgを還元液50 μLに溶かし，原液C約2.5 μL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 μL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を用いてタンパク質又はペプチド画分を集め，脱塩する．脱塩した試料は酸加水分解する前に，真空遠心分離で乾燥させる．

方法９

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

原液　方法8に従って調製する．

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

緩衝液　方法8で調製した還元液を用いる．

操作法　試料を緩衝液50 μLに溶かし，原液C約2.5 μL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：タンパク質のチオール含量が不明の場合には，タンパク質20 nmol当たり100 mmol/Lヨードアセタミド溶液5 μL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．タンパク質又はペプチドの脱塩は逆相HPLCによる分離で行う．酸加水分解する前に，集めた試料は真空遠心分離で乾燥させる．生成した*S*－カルボキシアミドメチルシステインは酸加水分解の過程で*S*－カルボキシメチルシステインに変化する．

方法１０

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

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

操作法　試料約20 μgを加水分解管に入れ，還元液5 μLを加える．これに2－プロパノール10 μL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．タンパク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タンパク質又はペプチド中のアスパラギン及びグルタミンの含量を測定することができる．

還元液　次の3種類の溶液を調製し，ろ過する．溶液A：10 mmol/Lトリフルオロ酢酸溶液，溶液B：5 mol/L塩酸グアニジン及び10 mmol/Lトリフルオロ酢酸を含む水溶液，溶液C：用時調製したビス(1,1－トリフルオロアセトキシ)ヨードベンゼンの*N,N*－ジメチルホルムアミド溶液(9→250)．

操作法　洗浄した加水分解管に試料約200 μgをとり，溶液A又は溶液B 2 mL及び溶液C 2 mLを加え，減圧下で加水分解管を密封する．これを暗所で60℃，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．このタンパク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*o*－フタルアルデヒドによる誘導体化)して検出するポストカラム法である．この方法は塩類や尿素などの少量の緩衝液成分を含む試料に利用することができ，1分析当たり通常5 ～ 10 μgのタンパク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，*o*－フタルアルデヒド，(ジメチルアミノ)アゾベンゼンスルホニルクロリド，9－フルオレニルメチルクロロギ酸，7－フルオロ－4－ニトロベンゾ－2－オキサ－1,3－ジアゾールなどによる誘導体化)した後に逆相HPLCで分離するプレカラム法である．この方法は感度が非常に高く，通常1分析当たり0.5 ～ 1.0 μgのタンパク質試料でよいが，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タンパク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570 nmに吸収の極大を示す．プロリンのようなイミノ酸は黄色を呈し，波長440 nmに吸収の極大を示す．カラムから溶出したアミノ酸とニンヒドリンの反応は440 nmと570 nmの両波長で記録し，得られたクロマトグラムはアミノ酸組成の決定に利用される．

検出限界はほとんどのアミノ酸で約10 pmolであるが，プロリンでは約50 pmolである．20 pmolから500 pmolの範囲で相関係数0.999以上の良好な直線性が得られる．良好な組成値を求めるには，加水分解前の量として1 μg以上のタンパク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て行う．溶出したアミノ酸をOPAで誘導体化した後，反応物を蛍光検出器に通過させる．OPA－誘導体化アミノ酸の蛍光強度は励起波長348 nm，蛍光波長450 nmで測定する．

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

方法３　PITCプレカラム誘導体化法

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

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

ODSカラムを用いた逆相HPLCでのPTC－アミノ酸の分離はアセトニトリル濃度と緩衝液のイオン強度の変化を組み合わせて行う．カラムから溶出したPTC－アミノ酸は波長254 nmで検出する．

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

方法４　AQCプレカラム誘導体化法

カラムに導入する前にアミノ酸を6－アミノキノリル－*N*－ヒドロキシスクシンイミジルカルバメイト(AQC)で誘導体化し，逆相HPLCで分離した後に蛍光光度計で検出する方法である．

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

ODSカラムでのAQC－アミノ酸の分離はアセトニトリル濃度と塩濃度の変化を組み合わせて行う．この誘導体の蛍光は励起波長250 nm，蛍光波長395 nmで選択的に検出できるので，反応液を直接カラムに注入しても蛍光試薬の主要な副生成物で

ある6－アミノキノリンの妨害はほとんど受けない．過剰の試薬は直ちに6－アミノキノリン，*N*－ヒドロキシスクシンイミド及び二酸化炭素に加水分解されるので($t_{1/2}$＜15秒)，1分後にはもはや誘導体化反応は起こらない．

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

検出限界はシステイン以外のアミノ酸で約40 ～ 320 fmolであり，システインの検出限界は約800 fmolである．2.5 ～ 200 μmol/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，試料タンパク質又はペプチド30 ngに対応する加水分解物の分析で得られる．

方法５　OPAプレカラム誘導体化法

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

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

OPAでプレカラム誘導体化したアミノ酸は逆相HPLCで分離する．OPA－アミノ酸誘導体は不安定であるので，HPLCでの分離と分析は誘導体化した後直ちに行う．HPLCにはアミノ酸誘導体を検出するために蛍光検出器を取り付ける．OPA－アミノ酸誘導体の蛍光強度は励起波長348 nm，蛍光波長450 nmで測定する．

検出限界は50 fmol以下といわれているが，実際の分析における限界は1 pmolである．

方法６　DABS-Clプレカラム誘導体化法

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

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

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

この方法はプロリンのようなイミノ酸も他のアミノ酸と同程度の感度で測定できる．また，「タンパク質の加水分解」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タンパク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，「タンパク質の加水分解」の項の方法11に示したタンパク質又はペプチドの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．

非タンパク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1 pmolである．2 ～ 5 pmolの各DABS－アミノ酸が信頼性を持って定量的に測定でき，1分析当たりDABS化したタンパク質加水分解物10 ～ 30 ngが必要である．

方法７　FMOC-Clプレカラム誘導体化法

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

FMOC-Clは一級アミンと二級アミンの両方と反応し，強い蛍光を持つ物質を生成する．アミノ酸とFMOC-Clの反応は水溶液中，緩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はそれ自体が蛍光を持っているが，過剰のこの試薬と蛍光性副生成物はFMOC－アミノ酸を消失させることなく除くことができる．

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

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

方法８　NBD-Fプレカラム誘導体化法

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

NBD-Fは一級アミンと二級アミンの両方と反応し，強い蛍光を持つ物質を生成する．アミノ酸はNBD-Fと60℃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480 nm，蛍光波長を530 nmに設定した蛍光光度計で検出される．

この方法の感度は，OPAと反応しないプロリンを除いて，OPAプレカラム誘導体化法(方法5)の感度とほとんど同じであり，OPAと比べてNBD-Fのほうが都合がよいかもしれない．各アミノ酸の検出限界は約10 fmolである．最終の標識反応溶液中に約1.5 μgのタンパク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

タンパク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(0.0267 kPa以下)にするか，又は不活性ガス(アルゴン)で置換すると酸化による破壊の程度を低くすることができる．したがって，タンパク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，タンパク質中の100アミノ酸残基当たりの特定アミノ酸残基数である．この値は試験するタンパク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．この情報はタンパク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．

$$100\ r_U / r$$

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%を既知タンパク質のそれと比較することにより試料タンパク質を同定することができる．

未知タンパク質試料　このデータ解析法は，アミノ酸分析データを用いて未知タンパク質試料のタンパク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(μg)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タンパク質の総質量の推定値となる．未知タンパク質の分子量が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．

$$m / (1000\ M / M_{WT})$$

m：回収されたアミノ酸の量(nmol)
M：タンパク質の総質量(μg)
M_{WT}：未知タンパク質の分子量

既知タンパク質試料　このデータ解析法は，分子量とアミノ酸組成が既知のタンパク質試料のアミノ酸組成及びタンパク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．分析しようとするタンパク質のアミノ酸組成が明らかなときには，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タンパク質を代表しているので，そのアミノ酸がタンパク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タンパク質量を求め，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タンパク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タンパク質量を求める．各アミノ酸の含量を計算で求めた平均タンパク質含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．

$$100\ m / m_S$$

m：アミノ酸の実測値(アミノ酸残基当たりのnmol)
m_S：当該アミノ酸の理論量

平均相対組成誤差は各アミノ酸の相対組成誤差の絶対値の平均であり，通常，トリプトファン及びシステインはこの計算からは除かれる．この平均相対組成誤差はアミノ酸分析の全過程が適切に行われたかどうかについての重要な情報となる．タンパク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タンパク質の同定と純度の保証に利用できる．

ペプチドマップ法〈*G3-3-142*〉

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．
三薬局方の調和合意に関する情報については，独立行政法人医薬品医療機器総合機構のウェブサイトに掲載している．

ペプチドマップ法はタンパク質医薬品，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．本法はタンパク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配列の読み違え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，タンパク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．タンパク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，当該タンパク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，目的タンパク質の特性解析，組換えタンパク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，タンパク質の同一性や安定性の評価，若しくはタンパク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タンパク質にも適用可能な一般的な操作法はない．しかし，個々のタンパク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幾つか存在する．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．

ペプチドマップはタンパク質の指紋(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，当該タンパク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：タンパク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．ペプチドマップはタンパク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タンパク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

タンパク質の分離及び精製は，試験を妨害する添加剤やタンパク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．製剤からタンパク質を分離・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タンパク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．幾つかの切断剤とその特異性を表1に示す．この表は，切断剤全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．

3.1. 試料の前処理

タンパク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ろう．分子量が100000ダルトン以上のタンパク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ーLーフェニルアラニン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，タンパク質試料が少量の場合に効果的である．

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)	非特異的消化
	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)	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
	ペプチジルー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

3.3. タンパク質の前処理

試料濃度が低い場合など試料の濃縮が必要な場合があり，また製剤の処方に用いる添加剤や安定化剤がマッピングの操作を妨害する場合，妨害物質をタンパク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，酵素がタンパク質の切断部位に接近できるようにするため，タンパク質の折りたたみ構造を解きほぐく目的で，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タンパク質の比率に依存する．酵素の自己加水分解を避けるには，酵素が活性を示さないように，至適pHとは異なるpH（例えばトリプシンではpH 5)で酵素溶液を調製し，使用時に切断反応に用いる緩衝液で更に希釈調製するとよい．

3.4. 至適消化条件の設定

タンパク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(pH 2，ギ酸)が必要であるが，トリプシンを用いる場合は弱アルカリ条件(pH 8)が最適である．一般に，

反応液のpHは，反応中に試料タンパク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℃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タンパク質によっては変性を受けやすいものもあるので，反応液の温度はタンパク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℃で行う．

(ⅲ)　反応時間：十分な量の試料タンパク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．タンパク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，試料タンパク質以外の全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．分離法は試験するタンパク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．

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．

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)

4.1.　分離用カラム

分離用カラムは個々のタンパク質に応じて経験に基づき選択する．孔径10 nm又は30 nmのシリカ担体のカラムが分離に適している．小さなペプチドの分離には，直径3 ～ 10 μm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填剤又は直径3 ～ 10 μm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填剤は，直径5 ～ 10 μm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填剤より有効である．

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pH 2 ～ 7 (ポリマー担体のカラム充填剤ではそれ以上のpHでも使用できる)の溶液もアセトニトリルによるグラジエント法と組み合わせて用いられる．トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリルも非常によく使用される．

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の僅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 ～ 2.0 mL，ペプチドの検出はUV検出器を用いて200 ～ 230 nmの測定波長で行う．その他の検出法も利用されている(例えば，ポストカラム誘導体化法)が，UV検出法より頑健性の点で劣り，また適用範囲も狭い．

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，目視によるタンパク質又はペプチドの溶解性の検査，未切断タンパク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．タンパク質の同一性の確認試験においては，変異タンパク質の存在の確認の場合と同様に，試料タンパク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，変異タンパク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，試料タンパク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．変異タンパク質の検討には，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，変異タンパク質と標準品／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．試験するタンパク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．一般に試料タンパク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，試料タンパク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全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，試料の全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，タンパク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，タンパク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，当該タンパク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取し，減圧濃縮し，必要ならば再度クロマトグラフィーで分離する．ペプチド断片のアミノ酸分析はペプチドの大きさによって制限を受ける．N末端がブロックされている場合にはアミノ酸配列分析を始める前にその除去が必要となる．カルボキシペプチダーゼ処理と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，MALDITOF質量分析法やFAB (Fast Atom Bombardment)イオン化質量分析法が利用される．修飾タンパク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．

タンパク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タンパク質の一次構造を解析する場合，理論タンパク質構造と少なくとも95%が一致することを目標とする.

ペプチド及びタンパク質の質量分析〈*G3-4-161*〉

質量分析(以下「MS」という)は，分子をイオン化させ，統一原子質量単位に対する比で表したイオンの相対質量(*m*)をイオンの電荷数(*z*)で割って得られる無次元量の*m*/*z*値に応じてイオンを分離し，検出する方法である．統一原子質量単位は基底状態の^{12}Cの12分の1の質量であり，原子，分子及びイオンの質量を表す際に用いられる．測定結果は，イオンの*m*/*z*値を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*値と*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プリカーサーイオンを解離させ，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*値により，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，ペプチド及びタンパク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，ペプチド及びタンパク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，ペプチド及びタンパク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*値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.

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）　全イオンモニタリング

選択した*m*/*z*値の範囲のイオンを検出する方法であり，試料

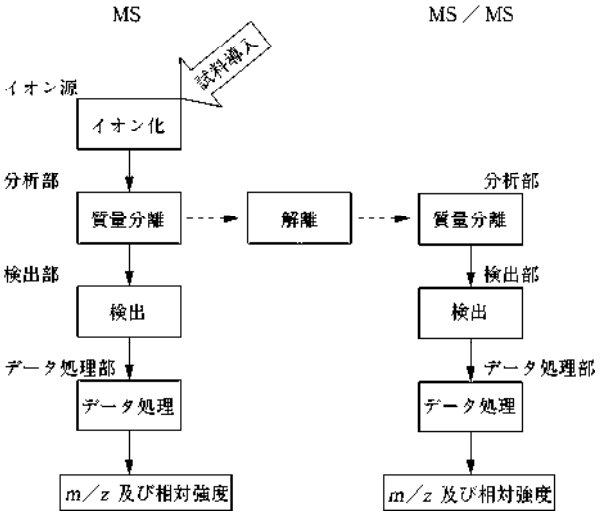


図1　MS及びMS／MSの概念図

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*値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）　プロダクトイオン分析

選択した*m*/*z*値のプリカーサー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）　プリカーサーイオンスキャンモード

解離により特定の*m*/*z*値のプロダクトイオンを生ずるプリカーサー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)が起こるプリカーサー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*値のプリカーサーイオンを解離させて生じる特定の*m*/*z*値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タンパク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タンパク質の構造特

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，ペプチド及びタンパク質の測定には，α－シアノ－4－ヒドロキシケイ皮酸，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タンパク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プリカーサーイオンを選択し，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タンパク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．試料タンパク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プリカーサー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，試料ペプチド及びタンパク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．ペプチド及びタンパク質の断片化方法は，参考情報「ペプチドマップ法〈*G3-3-142*〉」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*値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*値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(MS^n)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．ペプチド及びタンパク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*値を変化させて，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，N_2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1000 V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 (1000 V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*値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．タンパク質や糖質，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．

単糖分析及びオリゴ糖分析／糖鎖プロファイル法〈G3-5-170〉

糖鎖試験法は，糖タンパク質医薬品等に結合している糖鎖の恒常性を確認する方法である．糖タンパク質に結合した糖鎖が有効性及び安全性に影響を及ぼす場合や，その可能性を否定できない場合は，糖鎖を管理すべき重要な品質特性と位置づけ，恒常性を確認するための方策を講じる必要がある．その一つが糖鎖試験法であり，1)単糖に分解して分析する方法(単糖分析)，2)遊離糖鎖として分析する方法(オリゴ糖分析／糖鎖プロファイル法)，3)糖ペプチドとして分析する方法(糖ペプチド分析)，4)糖タンパク質として分析する方法(グリコフォーム分析)がある．それぞれ単糖の組成，タンパク質全体に結合している糖鎖の種類とその分布，特定の部位に結合した糖鎖の種類とその分布，及び糖タンパク質の糖鎖修飾の全体的な特徴とその分布を確認することができる．糖鎖試験策定に当たっては，糖鎖の構造と生物活性，薬理作用，体内動態，免疫原性，安定性及び溶解性等の関係を考慮し，適切な方法を選択，又は組み合わせて用いる．糖鎖の恒常性は，糖鎖試験法だけでなく，製造工程段階で管理されることもある．糖鎖試験法は工程内管理試験として，また，工程開発過程における糖鎖の恒常性を確認する方法として利用可能である．以下に，単糖分析及びオリゴ糖分析／糖鎖プロファイル法について分析方法と一般的な要件を示す．糖ペプチド分析方法はペプチドマップ法及び質量分析法が，また，グリコフォーム分析法は等電点電気泳動，キャピラリー電気泳動及び質量分析法が参考になる．

1.　単糖分析

酸加水分解，酵素消化又はメタノリシスなどによりグリコシド結合を切断し，単糖を遊離する．遊離した単糖は，必要に応じて蒸発乾固，精製し，液体クロマトグラフィー，ガスクロマトグラフィー及びキャピラリー電気泳動などにより分析を行い，内標準法又は絶対検量線法により定量する．測定結果は，通例，タンパク質1モル当たりの各単糖のモル数として示す．

1.1.　糖タンパク質の分離及び精製

添加物や塩は，加水分解，単糖の誘導体化及び単糖のクロマトグラフィーによる分離に影響を及ぼすことがあるので，単糖分析は，一般に，適切な方法で糖タンパク質をあらかじめ分離・精製してから行われる．精製が必要な場合には，その方法を各条に規定する．

1.2.　単糖の遊離

1.2.1.　酸加水分解

酸加水分解は，中性糖及びアミノ糖の遊離に用いられる最も一般的な方法である．通例，2 ～ 7 mol/Lトリフルオロ酢酸に溶解し，100℃で加熱するなどによりグリコシド結合を加水分解し遊離する．タンパク質に直接結合したアミノ糖は遊離しにくいため，アミノ糖の正確な定量には，別途2 ～ 6 mol/L塩酸に溶解し，100℃で加熱するなどの条件で加水分解を行うことが望ましい．糖の種類及び結合様式により加水分解速度が異なることから，加水分解の経時変化をとり，単糖の生成と分解を確認することが推奨される．酸加水分解によりアミノ糖に結合したN－アセチル基が脱離するので，必要に応じて再N－アセチル化する．シアル酸は分解しやすいため，別途0.1 mol/L塩酸，0.1 mol/L硫酸又は2 mol/L酢酸中に溶解し，80℃で加熱するなどの条件にて酸加水分解を行い遊離する．

1.2.2.　酵素消化

シアル酸の遊離には，酵素消化も利用される．通常，*Arthrobacter ureafaciens*や*Clostridium perfringens*由来のシアリダーゼなど対象となる基質の範囲が広い酵素が使用される．試料に含まれるシアル酸の種類，結合様式及びO－アセチル化等を考慮して酵素消化の条件を最適化する．結合様式の異なるシアル酸を区別するために，特異性の高い酵素を用いる場合もある．

1.2.3.　メタノリシス

十分に乾燥させた試料を塩酸を含むメタノール中で加熱することにより，単糖をメチル配糖体として遊離する．酸加水分解と比べ，遊離した単糖が分解されにくい．

1.3.　単糖の定量

1.3.1.　高pHイオン交換クロマトグラフィー／パルス式電気化学検出法

酸加水分解した試料から必要に応じて酸を除去する．単糖は誘導体化することなく高pHイオン交換クロマトグラフィー／パルス式電気化学検出により分離及び検出できる．単糖のpKaは12 ～ 14であり，強アルカリ条件(pH 12 ～ 13)下で水酸基が解離することを利用して，四級アミンを含むポリマー担体を充塡したカラムなどを用いた陰イオン交換クロマトグラフィーにより分離する．電気化学検出は，作用電極において物質が酸化還元されるときの電流を測定することにより電気化学的に活性な物質を検出する方法である．糖は強アルカリ条件下で陰イオンとなり，電気化学検出により検出することができる．糖の酸化物は電極の反応性を抑制するため，データ取込み後，電位を正及び負に変化させることにより電極表面の洗浄を行うパルス式電気化学検出が用いられる．アミノ酸も電気化学検出で検出されるため，糖含量の少ない糖タンパク質試料では妨害を受ける場合があることに留意する．本法は，中性糖，アミノ糖及びシアル酸などの単糖だけでなく，オリゴ糖の分析にも用いられる．

1.3.2.　誘導体化及び液体クロマトグラフィー

（1）　中性糖及びアミノ糖

酸加水分解により得た単糖は酸を除去し，必要ならばN－アセチル化した後，2－アミノ安息香酸，2－アミノピリジン又はエチル－4－アミノ安息香酸等を用いて還元的アミノ化，又は3－メチル－1－フェニル－5－ピラゾロンにより誘導体化を行う．試薬由来の不純物のピークにより分析が妨害されることがあるので，使用する試薬の純度に留意する必要がある．誘導体化に用いた過剰の試薬が試験結果に影響を及ぼさないように，必要に応じて誘導体化単糖の精製を行う．誘導体化単糖は，逆相クロマトグラフィーやホウ酸錯体の形成を利用した陰イオン交換クロマトグラフィーなどにより分離する．分離された単糖は蛍光光度計若しくは紫外吸光光度計を用いて検出する．イオン交換クロマトグラフィーで単糖を分離した後，アルギニンなどで誘導体化して検出する方法もある．

（2）　シアル酸

酸加水分解又はシアリダーゼで遊離したシアル酸を，α－ケト酸と特異的に反応する1,2－ジアミノ－4,5－メチレンジオキシベンゼンや1,2－フェニレンジアミンにより誘導体化する．酸性条件下で誘導体化反応が進むので，酸加水分解した溶液をそのまま誘導体化に用いることができる．誘導体化したシアル酸は，逆相液体クロマトグラフィーにより分離し，蛍光光度計

表1 糖鎖遊離酵素の例

酵素	特異性
N－結合型糖鎖の遊離	
ペプチド－N^4－(N－アセチル－β－グルコサミニル)－アスパラギンアミダーゼ(EC 3.5.1.52)	ペプチド－N^4－(N－アセチル－β－D－グルコサミニル)アスパラギン残基(グルコサミン残基は更に糖残基が付加されている)を加水分解し，(糖残基が付加された) N－アセチル－β－D－グルコサミニルアミンとアスパラギン酸残基を含むペプチドに加水分解する．
- ペプチド N－グリコシダーゼ F (PNGase F)	N－結合型糖鎖を遊離する．ただし，(α 1,3)－結合したコアフコースを含む N－結合型糖鎖は遊離しない．
- ペプチド N－グリコシダーゼ A (PNGase A)	N－結合型糖鎖を遊離する．(α 1,3)－結合したコアフコースを含む N－結合型糖鎖も遊離する．
マンノシル－糖タンパク質エンド－β－N－アセチルグルコサミニダーゼ(EC 3.2.1.96)	[Man(GlcNAc)$_2$]Asn 構造を含む高マンノース型糖ペプチド／糖タンパク質の N,N'－ジアセチルキトビオースの間を加水分解する．N－アセチルグルコサミン残基がタンパク質に残る．残りの部分の糖鎖が遊離する．
-エンド－β－N－アセチルグルコサミニダーゼ F (endo F) -エンド－β－N－アセチルグルコサミニダーゼ H (endo H)	高マンノース型，ハイブリッド型及び複合型糖鎖を遊離する． 高マンノース型及びハイブリッド型糖鎖を遊離する．
O－結合型糖鎖の遊離	
グリコペプチドα－N－アセチルガラクトサミニダーゼ(EC 3.2.1.97)*	セリン／トレオニン残基にα－結合した D－ガラクトース－(β 1,3)－N－アセチルガラクトサミンを遊離させる．

* 本酵素は特異性が限られているため使用は限られる．

で検出する．

1.3.3. ガスクロマトグラフィー

メタノリシスで遊離した単糖をN－アセチル化及びトリメチルシリル化して分析する方法，酸加水分解により遊離した糖を還元及び全アセチル化して分析する方法等がある．前者はシアル酸も分解せずに定量することができるが，メタノリシスの際にα－及びβ－のアノマー構造などに由来する複数のメチル配糖体が生成するのでクロマトグラムが複雑となる．

糖鎖の全ての遊離水酸基をメチル化後，酸加水分解し，得られた部分O－メチル化単糖を還元及び全アセチル化しガスクロマトグラフィーで分離し定量することにより，各単糖の糖結合部位推定することができ，糖鎖の構造情報を得ることができる．

1.4. 適否の判定基準

検体が規格に適合するかの評価は，通例，タンパク質当たりの各単糖の含量などが規定した範囲内であることを確認することなどにより行われる．規格を適切に設定するには，糖鎖修飾の特徴と有効性及び安全性との関連性を考慮する必要がある．

1.5. 単糖標準物質

標準物質として測定対象の単糖が用いられることが多く，この場合，各単糖を等量ずつ又は試料中の含量と類似した割合で混合して用いる．

1.6. システム適合性

システム適合性試験用溶液は，単糖標準物質を用いて適切に調製する．単糖は類似した性質を持つため各単糖ピークを完全に分離することが難しいこともある．適切に判定基準を設定する．

2. オリゴ糖分析／糖鎖プロファイル法

糖タンパク質から酵素的遊離法又は化学的遊離法により糖鎖を遊離し，液体クロマトグラフィー，キャピラリー電気泳動，質量分析法又はこれらの組み合わせにより分析する．結果は糖鎖の種類と分布を表す糖鎖プロファイルとして取得される．

2.1. 糖タンパク質の分離及び精製

必要に応じて，添加物，塩及び界面活性剤などを取り除く．精製が必要な場合には，その方法を各条に規定する．

2.2. 糖鎖の遊離及び精製

糖タンパク質からのN－結合型糖鎖の遊離は，酵素消化又はヒドラジン分解により行う．O－結合型糖鎖の遊離は，アルカリによるβ脱離，ヒドラジン分解又はO－グリカナーゼ消化により行う．結合位置やその構造によらずタンパク質に結合した全ての糖鎖を再現良く回収できるように糖鎖の遊離条件を最適化する．表1に糖鎖の酵素的遊離に一般的に用いられる試薬及びその特異性について示す．遊離した糖鎖は，必要に応じて適切な方法により精製する．

2.2.1. 酵素的遊離

N－結合型糖鎖の遊離には，*Flavobacterium meningosepticum* 由来のペプチドN－グリコシダーゼF (PNGase F)又はアーモンド由来のペプチドN－グリコシダーゼA (PNGase A)などが用いられる．これらの酵素は，糖鎖の還元末端のN－アセチルグルコサミンとアスパラギン残基の間の結合を切断し，グリコシルアミン誘導体とアスパラギン酸残基にする．グリコシルアミン誘導体は弱酸性条件下で非酵素的に加水分解され，アンモニアと遊離糖鎖に分解する．O－結合型糖鎖を遊離できる酵素として*Diplococcus pneumoniae*由来のO－グリカナーゼがあるが，この酵素の基質特異性は限られている．

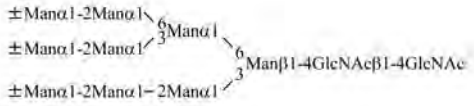
2.2.1.1. PNGase F消化

PNGase Fの至適pHは7 ～ 9であり，糖タンパク質をそのまま，又は還元剤，界面活性剤及び変性剤等の存在下で反応させる．還元アルキル化した後，又は糖ペプチドにした後，消化する場合もある．ある種の昆虫細胞や植物由来の糖タンパク質はキトビオースコアにフコースがα1,3結合した構造を含む場合があり，この構造を持つN－結合型糖鎖は本酵素では遊離されない．

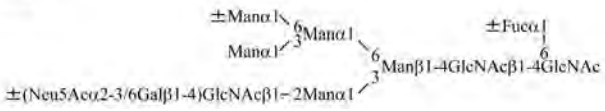
2.2.1.2. PNGase A消化

PNGase Aの至適pHは4 ～ 6である．本酵素は，糖タンパク質に直接作用して糖鎖を遊離させることが難しいので，糖タンパク質試料をエンドペプチダーゼなどにより糖ペプチドとした後，作用させ糖鎖を遊離させる．

高マンノース型

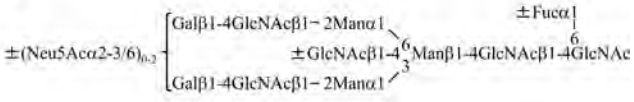


混成型

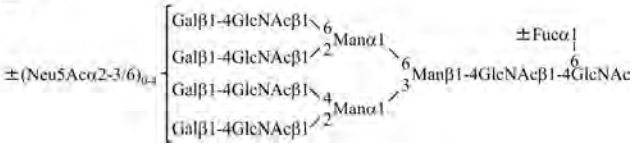


複合型

二本鎖



四本鎖



Fuc：L－フコース　　GlcNAc：*N*－アセチル－D－グルコサミン

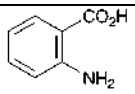
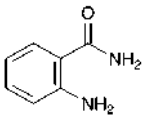
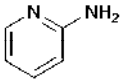
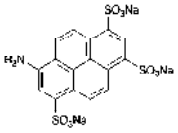
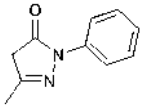
Gal：D－ガラクトース　　LacNAc：*N*－アセチルラクトサミン

GalNAc：*N*－アセチル－D－ガラクトサミン　　Man：D－マンノース

Glc：D－グルコース　　Neu5Ac：*N*－アセチルノイラミン酸

図　一般的なN－結合型糖鎖の構造

表2　誘導体化剤と適した分析法の例

試薬名		頭文字	分析法	蛍光又はUV検出の条件
2－アミノ安息香酸		2-AA	LC，CE，MS	Ex：360 nm，Em：425 nm Ex：325 nm，Em：405 nm
2－アミノベンズアミド		2-AB	LC，MS	Ex：330 nm，Em：420 nm
2－アミノピリジン		2-AP	LC，MS	Ex：310 nm，Em：380 nm Ex：320 nm，Em：400 nm
8－アミノピレン－1,3,6－トリスルホン酸三ナトリウム塩		APTS	CE	Ex：488 nm，Em：520 nm
3－メチル－1－フェニル－5－ピラゾロン		PMP	LC，MS	UV 245 nm

2.2.2. 化学的遊離

2.2.2.1. ヒドラジン分解法

よく乾燥させた糖タンパク質に無水ヒドラジンを加えて加熱する．ペプチド結合の切断と共に，糖鎖とペプチド間の結合も切断される．反応条件を調節することにより，N－結合型糖鎖及びO－結合型糖鎖を遊離させることができる．糖鎖中に含まれるアミノ糖やシアル酸の脱アシル化が起こるので，ヒドラジンを除去した後，アミノ基をアセチル化する．シアル酸の脱離，及び遊離したO－結合型糖鎖の還元末端からの逐次分解(ピーリング反応)が起きる可能性があることに留意する．

2.2.2.2. アルカリによるβ脱離法

糖タンパク質をアルカリ条件下加熱すると，β脱離によりO－結合型糖鎖が遊離する．ピーリング反応を防ぐため，水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤存在下で行う．得られた糖鎖は還元末端が還元されているので，還元末端の誘導体化は利用できないことに留意する．その他の方法として，遊離と同時に3－メチル－1－フェニル－5－ピラゾロンと反応させて誘導体化する方法もある．

2.3. 遊離糖鎖の分析

糖鎖は，直接，又は誘導体化した後分析される．表2に一般的な誘導体化剤及びこれに適した分析法を示す．糖鎖の分離に用いる方法は，個々の糖鎖又は有効性及び安全性に大きな影響を与える構造を持つ糖鎖群を分離及び検出できる必要がある．

2.3.1. 液体クロマトグラフィー〈2.01〉

2.3.1.1. 誘導体化及び液体クロマトグラフィー／蛍光又は紫外吸収検出法

誘導体化糖鎖の液体クロマトグラフィーによるプロファイル法は最も一般的である．2－アミノベンズアミド，2－アミノ安息香酸，2－アミノピリジン等で誘導体化した糖鎖を，順相，逆相，イオン交換，又はこれらの混合モードのクロマトグラフィーにより分離し，蛍光光度計などを用いて検出する方法，3－メチル－1－フェニル－5－ピラゾロンで誘導体化した糖鎖を逆相クロマトグラフィーで分離し，紫外吸光検出する方法等がある．親水性相互作用クロマトグラフィーにおいては，糖鎖は親水性(糖鎖のサイズやシアル酸結合数など)に応じて分離される．逆相クロマトグラフィーでは，糖鎖は疎水性(糖鎖の種類，分岐，シアル酸結合数など)に応じて分離される．イオン交換クロマトグラフィーでは，電荷に応じて糖鎖が分離される．イオン交換と順相クロマトグラフィーの混合モードでは，糖鎖は電荷の違いだけでなく構造の違いに応じても分離される．

2.3.1.2. 高pH陰イオン交換クロマトグラフィー／パルス式電気化学検出法

遊離した糖鎖をそのまま，四級アミンを含むポリマー担体を充填したカラムなどを用いて陰イオン交換クロマトグラフィーにより分離し，パルス式電気化学検出器を用いて糖鎖を検出する．本方法は，シアル酸結合数の異なる糖鎖及び異性体を分離して検出することができる．誘導体化及び精製に伴うシアル酸の脱離や糖鎖の損失のリスクがないこと，並びにシアロ糖鎖の分離がよいことから，シアロ糖鎖の試験に用いられることが多い．個々の糖鎖の検出器に対する感度が異なることから，ピーク面積比は糖鎖のモル比と対応しないことに留意する．

2.3.2. キャピラリー電気泳動

誘導体化糖鎖を，適切な緩衝液を用いてキャピラリーゾーン電気泳動により分離し，レーザー誘起蛍光光度計などにより検出する．糖鎖は，電荷，サイズ，形状等に応じて分離される．一般に，電気浸透流を抑制するために，キャピラリーは内面を中性のポリマー等を用いて共有結合又は物理的吸着により修飾して用いられる．誘導体化剤の種類，並びに泳動液のpH及び成分は，良好な分離が得られるように選択する．ピークの分離能が高いこと及び一回の分析に必要な試料量が少ないことが特徴である．

2.3.3. 質量分析

質量分析は，誘導体化糖鎖だけでなく非誘導体化糖鎖の分析にも用いられる．得られた糖鎖の質量から単糖組成を推測することが可能である．イオン化には一般的に，ソフトイオン化法であるエレクトロスプレーイオン化法及びマトリックス支援レーザー脱離イオン化法が用いられる．シアル酸を含む糖鎖では，シアル酸の脱離が起こりやすいことに留意する．

2.4. ピークの帰属・同定

糖タンパク質に結合している糖鎖の同定は，試験方法の開発及び糖鎖プロファイルの評価のために重要である．通常，質量分析法を用いて決定した分子の質量，タンデム質量分析により得られたプロダクトイオンのパターン，各種のエキソグリコシダーゼ又はエンドグリコシダーゼ消化に対する感受性，構造が明らかな標準糖鎖とのクロマトグラム又は電気泳動図のパターンの一致，メチル化分析並びに用いた細胞種により生合成される糖鎖のパターンなどの情報を基に帰属する．表3に糖鎖の構造解析に利用されるエキソグリコシダーゼ及びエンドグリコシダーゼの例を示す．試験においては，標準物質より得られた糖鎖プロファイルとの比較によりピークを帰属する．

表3 糖鎖構造解析に利用されるエキソグリコシダーゼ及びエンドグリコシダーゼの例

試薬名	由来	基質特異性
エキソ－α－シアリダーゼ (EC 3.2.1.18)	*Arthrobactor ureafaciens*	α2-3,6,8,9
	Vibrio cholerae	α2-3,6,8
	Clostridium perfringens	α2-3,6,8
	Newcastle disease virus	α2-3
	Streptococcus pneumoniae	α2-3
β－ガラクトシダーゼ (EC 3.2.1.23)	Bovine testes	β1-3,4
	Streptomyces pneumoniae	β1-4
α－L－フコシダーゼ (EC 3.2.1.51)	Almond meal	α1-3
	Xanthomonas sp.	α1-3,4
	Bovine kidney	α1-2,3,4,6
α－マンノシダーゼ (EC 3.5.1.24)	Jack Bean	α1-2,3,6
α－ガラクトシダーゼ (EC 3.2.1.22)	Green coffee beans	α1-3,4,6
ケラタン硫酸－エンド－β－ガラクトシダーゼ (EC 3.2.1.103)	*Bacteroides fragilis*	β1-3,4/poly LacNAc

2.5. 適否の判定基準

適否の判定は，一般的に，検体に対する標準物質を用いて並行して得られた糖鎖プロファイルと比較し，ピーク位置や面積の比率等が同等であること，又は，各糖鎖の全糖鎖のピーク面積の合計に対する百分率(面積百分率法)や相対ピーク面積比が，設定された範囲内であることを確認する．規格を適切に設定するには，糖鎖構造と有効性及び安全性の関連を考慮し，管理す

べき糖鎖構造を明らかにすることが重要である．

2.6.　標準物質

標準物質は糖鎖分析法への使用の妥当性が検証されていることが重要である．

2.7.　システム適合性

システム適合性は，試験の目的に応じて設定する．例えば，標準物質，又は，製品と同様な特性を持つ既知のよく特性解析された糖タンパク質を試料と同様に処理して得た糖鎖プロファイルに関して，特定のピークの存在，隣接するピークの分離度，検出されるべきピークの数，あらかじめ取得された参照プロファイルとの一致等を指標とした判定基準を設定する．若しくは，糖鎖標準物質，例えば，試験される製品からあらかじめ調製され，適格性が確認された標準糖鎖やシステム適合性糖鎖マーカー等を試料からの遊離糖鎖と同様に処理して得られた糖鎖プロファイルに関して，上記と同様の判定基準を設定する．

等電点電気泳動法〈*G3-6-142*〉

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．

三薬局方の調和合意に関する情報については，独立行政法人医薬品医療機器総合機構のウェブサイトに掲載している．

はじめに

等電点電気泳動法は等電点の違いを利用してタンパク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．添加したタンパク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，タンパク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

タンパク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．タンパク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，タンパク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．

$$R:\ \Delta pI=3\sqrt{\frac{D\ (\mathrm{d}pH/\mathrm{d}x)}{E\ (-\mathrm{d}\mu/\mathrm{d}pH)}}$$

式中，Dはタンパク質固有の拡散係数，$\mathrm{d}pH/\mathrm{d}x$はpH勾配，Eは電界強度(V/cm)，$-\mathrm{d}\mu/\mathrm{d}pH$はタンパク質のpH移動度曲線上におけるpIに等しいpHでの傾きである．D及び$-\mathrm{d}\mu/\mathrm{d}pH$はタンパク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タンパク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つタンパク質を分離できるが，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つタンパク質を分離できる．

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タンパク質(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タンパク質のバンド位置が同一になった時点でフォーカシングが完了したことが確認できる．プロトコールによってはフォーカシングの完了を泳動開始後の経過時間で定めることができる．

適切に調製された標準品又は等電点電気泳動用マーカータンパク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タンパク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，デンシ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タンパク質のバンドに含まれるタンパク質の相対量を測定することも可能である．

装置

装置の構成は以下のとおりである．

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

適当な材質でできたゲル支持用冷却板を含むプラスチック製等電点電気泳動装置．

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

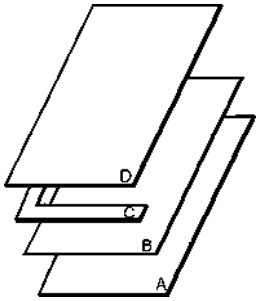
ポリアクリルアミドゲル等電点電気泳動法：操作の詳細

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

平板ゲルの調製法

型枠　型枠(図参照)はガラス板(A)，ゲルの取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29.1 g及び*N*,*N*′−メチレンビスアクリルアミド0.9 gを水100 mLに溶かす．この液2.5容に医薬品各条に規定されたアンフォライト混液を加え，水で10容とする．この液を注意深く混和した後，脱気する．

型枠の組立て　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%ペルオキソ二硫酸アンモニウム溶液0.25容及び*N*,*N*,*N*′,*N*′−テトラメチルエチレンジアミン0.25容を加え，この液を直ちに型枠のガラス板間の隙間に流し込む．

方法

型枠を外し，冷却した支持板を適当な液体2 ～ 3 mLでぬらし，その上に気泡が生じないよう注意しながらポリエステルフィルム上に重合させたゲルを移す．医薬品各条に規定されたように試料溶液及び標準溶液を調製する．約10 mm×5 mmの試料添付用の紙片(複数)をゲル板上に置き，各紙片に試験する試料の規定量を浸み込ませる．また，等電点既知のタンパク質溶液の規定量を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．標準タンパク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”200 mL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バンドの位置及び濃度を調べる．

本試験法の細部の変更　(検証の必要な項目)

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

(1)　市販平板ゲル，染色及び脱色液のキットの使用
(2)　固定pH勾配ゲルの使用
(3)　ディスクゲルの使用
(4)　種々のサイズの超薄層(0.2 mm)平板ゲルカセットの使用
(5)　異なるサンプル量若しくは紙以外のサンプル添加手段を含むサンプル添加操作法の変更
(6)　ゲルの寸法や装置に応じた電流，電圧等の変更や，バンドの移動度から判断するのではなく定められた泳動時間の分離等，種々の泳動条件の利用
(7)　プレフォーカシング段階の組入れ
(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(3 mol/Lの濃度がタンパク質を可溶化しておくのに必要な量としてしばしば用いられるが，8 mol/Lまで用いることもできる)：等電点において沈殿を生じるタンパク質がある場合には，沈殿を起こさせないようにゲルの組成に尿素を加える．尿素を使う必要がある場合には，タンパク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)　タンパク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でも添加できるが，極端なpH環境に試料をさらすことのないように電極付近に試料を添加することは避けるべきである．試験法を開発する場合に，被験試料をゲルの三つのポイント(中心と両端)に添加することができるが，両端に添加したタンパク質の泳動パターンは同一にはならないことも起こりうる．

フォーカシングを長時間行うとpH勾配が崩れて「pHドリフト(陰極流)」と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，電気的浸透圧と二酸化炭素の吸収が陰極流を引き起こす要因であると考えられている．pHドリフトはゲルの陰極側からフォーカスしたタンパク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35 g及びトリクロロ酢酸100 gに水を加

えて溶かし，1000 mLとする．

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

脱色液　水／メタノール／酢酸(100)混液(5：4：1)◆

キャピラリー電気泳動法〈*G3-7-180*〉

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．

三薬局方の調和合意に関する情報については，独立行政法人医薬品医療機器総合機構のウェブサイトに掲載している．

1.　基本原理

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

電場Eにおける移動速度は，試料の電気泳動移動度とキャピラリー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，分子の大きさと形)と緩衝液の特性(電解液の種類とイオン強度，pH，粘性及び添加剤)に依存する．球形を想定した物質の電気泳動速度υ_{ep}は，次式により与えられる．

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

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: キャピラリーの全長

緩衝液で満たされたキャピラリー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キャピラリー内に発生する．電気浸透流の速度はキャピラリー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υ_{eo}は次式により与えられる．

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

ε：緩衝液の誘電率
ζ：キャピラリー内壁のゼータ電位

試料の移動速度(υ)は次式により与えられる．

$$\upsilon=\upsilon_{ep}+\upsilon_{eo}$$

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．

キャピラリー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．

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

通常，内面未処理のフューズドシリカキャピラリーは，pH 3以上で内壁に存在するシラノール基が解離することにより負電荷を帯びる．その結果，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，キャピラリー内壁を修飾したり，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．ゾーンの拡散，すなわちそれぞれの試料バンドの広がりはいろいろな現象によって起こる．理想的な条件では試料ゾーンの広がりに対する唯一の原因はキャピラリー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は，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: 電解質中での試料の分子拡散係数

実際には，熱放散，キャピラリー内壁への試料成分の吸着，試料と緩衝液間の導電率の不均一性，試料プラグの長さ，検出セルのサイズ，泳動液槽の水位差なども，ゾーンの広がりの原因となりうる．

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

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

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

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

2.　装置

キャピラリー電気泳動装置は下記のものから構成される．

(1)　電圧可変高電圧電源

(2)　規定の陽極液及び陰極液を入れ，同じ水位に保持された二つの泳動液槽

(3)　泳動液槽に浸され，電源に接続した一対の電極(陽極と陰極)

(4)　光学検出用ウインドウを設けた分離用キャピラリー(通常フューズドシリカ製)．キャピラリーの両端は泳動液槽中に置かれる．このキャピラリー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)　所定の時間にキャピラリー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導電率測定，

電流測定又は質量分析による検出も有用である．紫外吸収や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キャピラリー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

試料導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．導入方法として，落差，加圧又は吸引法，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．

各条に規定されたキャピラリー，泳動液，キャピラリーの分析前処理法，試料溶液及び分析条件を用いる．分析中に気泡が発生して通電が遮断されたり，検出が妨害を受けないように，泳動液はろ過及び脱気を行う．移動時間について，高い再現性を得るためには，各分析法において厳密なキャピラリーの洗浄手順を設定しておくべきである．

3. キャピラリーゾーン電気泳動法

3.1. 原理

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キャピラリー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キャピラリー内での溶質の電気泳動移動度と電気浸透流に依存する(1.基本原理参照)．キャピラリー内壁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キャピラリーも使用できる．

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，質量電荷比が僅かしか異ならない分子間の分離も可能となる．この分離法ではキラルセレクター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．

3.2. 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．分離条件の設定では，装置及び電解質溶液が主要なパラメーターである．

3.2.1. 装置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，キャピラリー内部の緩衝液の温度が上昇して，粘度の勾配が生じる．結果としてバンドが広がり，分離度を低下させる．

（2） 極性 電極の極性については通常の電圧印加(試料導入側が陽極，廃液側が陰極)で，電気浸透流は陰極側へ流れる．極性を逆にした場合には電気浸透流は廃液側から導入側へ向かって発生し，電気浸透流よりも速い電気泳動移動度を持つ試料のみが検出部を通過する．

（3） 温度 温度の影響は，主に泳動液の粘度や導電率に表れ，移動速度に影響を与える．場合によってはキャピラリー温度の上昇がタンパク質の立体構造を変化させ，それらの移動時間や分離効率が変化することもある．

（4） キャピラリー キャピラリーの寸法(長さ及び内径)は分析時間，分離効率及び試料の導入量に影響を与える．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移動時間が長くなる．緩衝液と電場が一定ならば，熱放散効率はキャピラリー内径により異なる．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キャピラリー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が変化するため，検出限界にも影響を及ぼす．

キャピラリー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．特にタンパク質を試料とする場合，吸着を防ぐ幾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を工夫(pHの調節や陽イオン性添加剤を内壁へ吸着)するだけでタンパク質の吸着を防ぐ方法もある．その他，タンパク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，キャピラリー内壁にポリマーを共有結合させて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化学修飾されたキャピラリーを入手することができる．

3.2.2 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移動度の低いものが良い．

緩衝液イオンの移動度を溶質の移動度に合わせることができると，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．タンパク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 鏡像異性体を分離するためには，泳動液にキラルセレクターを添加する．最も一般的に用いられるキラルセレ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，多糖類若しくはタンパク質が使用される場合もある．キラル認識はキラルセレクターとそれぞれの鏡像異性体との相互作用が異なることによるため，その分離度は用いるキラルセレクターの種類により著しく異なる．そのため，必要な分離を得るために，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，キラルセレクターの濃度，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．

4. キャピラリーゲル電気泳動法

4.1. 原理

キャピラリーゲル電気泳動法は，分子ふるい効果を持つゲルを充填したキャピラリー内で分離が行われる．類似した質量電荷比を持つ分子のうち，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(例えばタンパク質及びDNA断片)をそれらの分子量に従って分離できる．

4.2. ゲルの特徴

二種類のゲルが用いられる．固定型ゲルと流動型ゲルである．架橋されたポリアクリルアミドゲルのような固定型ゲルは，キャピラリー内でモノマーを重合させて調製する．通常ゲルはキャピラリー内壁と結合しているので，キャピラリー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タンパク質の分析に使用するときは，泳動液は通常ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)を含み，分離前に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ともに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．架橋されたゲル中での分離において(「3.キャピラリーゾーン電気泳動法」で述べたように)，タンパク質の分離は泳動液の組成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，架橋された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キャピラリーに圧力によって充填することができる．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，試料の導入は圧力導入法及び電気的導入法のいずれでも行える．

5. キャピラリー等電点電気泳動法

5.1. 原理

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，収束及び移動である．

(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キャピラリーに導入する．

(ii)　連続的な添加：リーディング緩衝液，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の順にキャピラリーに導入する．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)　収束　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，収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)　電気浸透流により収束中に成分移動が達成される．ただし，成分を収束させるために電気浸透流を小さくする必要がある．

(ii)　収束終了後に圧力を用いて移動させる．

(iii)　収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キャピラリー中のpHが変化し，成分が移動する．pHが変化するにつれてタンパク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(－dμ／dpH)からΔpIにより表すことができる．

$$\Delta pI = 3\sqrt{\frac{D\ (\mathrm{d}pH/\mathrm{d}x)}{E\ (-\mathrm{d}\mu/\mathrm{d}pH)}}$$

5.2. 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収束時に300 ～ 1000 V/cmの高電場を利用する．

(2)　キャピラリー　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．内面修飾されたキャピラリーは電気浸透流を抑えるものが多い．

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

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

必要ならば，グリセリン，界面活性剤，尿素，両性イオン緩衝剤などを緩衝液に添加することにより等電点でタンパク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タンパク質を変性させてしまう．

6. ミセル動電クロマトグラフィー(MEKC)

6.1. 原理

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気的に逆の陽極方向へ移動する．その結果，泳動液に比べてミセルの移動速度は遅くなる．中性物質の場合には，ミセルと水性緩衝液の間で分配が起こり，電気泳動されないため，その移動速度はミセルと水性緩衝液間の分配係数のみに依存する．電気泳動図において，中性物質由来のピークは常に電気浸透流マーカーのピークとミセルのピークの間に存在する(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度は保持係数(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．中性の場合のk'は次式のとおりである．

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

t_R：試料の移動時間

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

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

K：試料の分配係数

V_S：ミセル相の容積

V_M：移動相の容積

同様に，2種類の隣接して移動する試料間の分離度(R_S)は次式で得られる．

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

N：一方の成分の理論段数

α：選択性

k'_a，k'_b：両成分の保持係数($k'_b>k'_a$)

同様の関係から，電気的に荷電した試料に対するk'値及びR_S値が得られる．

6.2. 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．

6.2.1. 装置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，キャピラリー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　キャピラリー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) キャピラリー　キャピラリーゾーン電気泳動法と同様に，キャピラリーの寸法(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．

6.2.2. 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キャピラリー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) キラル分離用添加物質　MEKCで鏡像異性体を分離するためにはキラルセレ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．キラル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．キラル分離は，キラル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レ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幾つかある．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，ミセルに溶解する金属陽イオンを加えて試料と配位錯体を形成させることもできる．

7.　定量分析

ピーク面積としては，対応するピークの移動時間で除して得られる補正ピーク面積を次の目的に用いる．

（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）　異なる移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．

7.1.　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の面積%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込み処理装置)の使用が推奨される．

8.　システム適合性

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に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．パラメーターには保持係数(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

理論段数(N)は次式により計算することができる．

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

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．

$$R_S=\frac{1.18\,(t_{R2}-t_{R1})}{w_{h1}+w_{h2}}$$

$t_{R2}>t_{R1}$

t_{R1}，t_{R2}：移動時間又は試料導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，ピークバレー比(p/v)を計算して分離度を算出してもよい．

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

シンメトリー係数

ピークの対称性を示すシンメトリー係数(A_S)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

ピーク面積の再現性(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，キャピラリー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．

標準試料に対するシグナルノイズ比(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(SN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：ブランクの導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．

SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法〈*G3-8-170*〉

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．

三薬局方の調和合意に関する情報については，独立行政法人医薬品医療機器総合機構のウェブサイトに掲載している．

ポリアクリルアミドゲル電気泳動法は，生物薬品中のタンパク質の特性解析，及び純度試験や定量試験に用いられる．

特に，生物薬品中のタンパク質の同定及び均一性の評価に適した分析方法である．また，タンパク質のサブユニットの分子量の推定並びに精製タンパク質のサブユニット組成の決定に日常的に用いられる．

既製のゲル(プレキャストゲル)及び試薬類が市販されているが，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，以下の方法に代え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網目構造により得られる．通常，

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)によ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ゲル濃度には限界がある．アクリルアミド濃度が高い場合，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，タンパク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タンパク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組成によって定まる．

ゲルの組成に加え，タンパク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．タンパク質の電気泳動の移動度は，荷電する基のpK値及びタンパク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(例えば濃度勾配(グラジエント)ゲル，特殊な緩衝液系)によってこの質量範囲を広げることが可能である．例えば，電気泳動用緩衝液の後端イオンとして以下の方法で使用されるグリシンの代わりにトリシンを用いるトリシンドデシル硫酸ナトリウム(トリシンSDS)ゲルは，10000 ～ 15000ダルトン以下の非常に小さなタンパク質及びペプチドを分離できる．

グリシンSDSを用いる変性条件下のポリアクリルアミドゲル電気泳動法(SDS－PAGE)は，タンパク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，タンパク質を電気泳動により分析する際には，タンパク質をポリペプチドの各サブユニットに解離させ，また凝集を最小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．通常はタンパク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，タンパク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大きさに依存して移動する．

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，全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－PAGEでの相対移動度からタンパク質の分子量を推定することができ，またゲル中の他のバンドに対する強さで純度を測定できる．

N結合型糖鎖やO結合型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が糖鎖に対してポリペプチドと同様に結合しないため，タンパク質の見かけの分子量に影響を与える．そのため，電荷－質量比は一定にならない．

糖鎖修飾や他の翻訳後修飾の程度により，タンパク質の見かけの分子量はポリペプチド鎖の真の質量を反映しない場合もある．

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－PAGEの目的は，S－S結合を還元してこの構造を破壊したタンパク質を電気泳動することにある．2－メルカプトエタノール(2－ME)やジチオスレイトール(DTT)で処理してタンパク質を完全に変性，解離させるとポリペプチドの骨格がほどけた状態でSDSとの複合化が起きる．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線形回帰(又はより厳密には非線形回帰)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，タンパク質をサブユニットへ完全に解離させたくない場合がある．2－ME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，タンパク質はオリゴマーとして保持される．SDS－タンパク質オリゴマー複合体はそれらのSDS－サブユニット複合体よりも移動速度は遅い．その上，非還元タンパク質は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．さらに，鎖内S－S結合は通常ストークス径を低下させるようにタンパク質の形状を制約するため，見かけの分子量(M_r)が低下する．このため，完全に還元変性させたポリペプチドの分析に比べ，非還元条件でのSDS－PAGE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．

3. 不連続緩衝液系ゲル電気泳動の特徴

タンパク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，二種類の異なるゲルを連結させる方法，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．この二種類のゲルは，孔径，pH及びイオン強度において異なっている．さらに，ゲル中と電解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，これによってタンパク質が濃縮ゲルに導入される．電極緩衝液からグリシンイオンがタンパク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，これに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面に高電圧が局所的に生じ，SDS－タンパク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．添加した試料の層高に関係なく，全てのSDS－タンパク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タンパク質の層として分離ゲル中に入る．孔径の大きな濃縮ゲルは，ほとんどのタンパク質の移動は妨げず，主として対流防止物質として働いている．濃縮ゲルと分離ゲルの境界面では，分離ゲルの孔径の制限と緩衝液の不連続性により，タンパク質の移動度が急速に減少し，これがタンパク質の濃縮に寄与する．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タンパク質の移動速度は低下し続ける．グリシンイオンはタンパク質を追い越し，2－アミノ－2－ヒドロキシメチル－1,3－プロパンジオール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－タンパク質複合体はそれぞれ分

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

本項では特定の器具を用いたゲルの調製について述べる．本法はプレキャストゲルには適用しない．プレキャストゲル又は市販の機材を用いる場合，製造業者の取扱い説明書に従わなければならない．

溶液として精製された市販試薬の使用が推奨される．これ以外の場合及び試薬の純度が十分ではない場合は，前処理を行う．例えば，ろ過が必要な純度が低い溶液では混床(陰イオン／陽イオン交換)樹脂を用いて，アクリル酸や他の荷電した分解物を除かねばならない．アクリルアミド／ビスアクリルアミド溶液や固体の過硫酸塩は，推奨条件で保管すれば，長期間安定である．

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10 cm×8 cm)，ポリテトラフルオロエチレン製サンプルコーム，スペーサー2個及びシリコーンゴム管(直径：例えば0.6 mm×35 cm)をマイルドな洗剤で洗い，水及び無水アルコールで十分にすすぎ，室温で乾燥させる．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布する．このスペーサーをガラス板の両短端側に端から2 mm離し，さらにゲルの底部に相当する長端側の端から2 mm離した位置に取り付ける．次の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枚目のガラス板を正確に置き，手で押さえる．両短端側を2個ずつの留め金で固定する．注意しながら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．これでゲル形成枠にゲルを注ぐことができる．

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ービスアクリルアミドの組成，緩衝液及びpHが異なるので，分離ゲルを注ぎ，ゲルを形成させた後に濃縮ゲルを注ぐ．

4.2.1. 分離ゲルの調製

表1に示した量に従って，目的に応じた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1に示した順序で組成分を混和する．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 μm)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(サンプルコームの歯の長さプラス1 cm)を残しておく．この液の上にピペットを用いてイソブタノール飽和水を注意して積層させる．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浄し，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を流し去り，さらに残る水をペーパータオルの端で取り除く．

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適当量を三角フラスコ中で調製する．表2に示した順序で組成分を混和する．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 μm)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に注意しながら清浄なサンプルコームを濃縮ゲル液中に差し込む．さらに濃縮ゲル液をサンプルコー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. 試料の調製

医薬品各条で特に規定するもののほか，試料は次のように調製する．

試料溶液(非還元条件)：試料溶液又は標準溶液とSDS－PAGE試料緩衝液(高濃度)の等量混合液．

試料溶液(還元条件)：試料溶液又は標準溶液と還元剤として2－ME（又はDTT)を添加した還元条件用SDS－PAGE試料緩衝液(高濃度)の等量混合液．

各条においては，各タンパク質や染色方法に従って，タンパク質濃度を規定して良い．

試料処理：沸騰水浴又は100℃に設定したブロックヒーターを用いて5分間加熱した後，冷却する(タンパク質の切断が熱処理の間に生じる可能性があるので，温度及び時間は各条で適宜設定しても良い)．

4.4. 電気泳動装置へのゲルの取付け及び泳動分離

ゲルの重合が完了した後(約30分)，サンプルコームを注意して取り除き，SDS－PAGE泳動緩衝液で溝をすすぎ，非重合アクリルアミドを除去する．必要ならば，先端を鈍化した皮下注射針で濃縮ゲルの溝をまっすぐに直す．片方の短端側の留め金をはずし，注意してシリコーンゴム管を取り除き，再び留め金を付ける．反対側についても同様に操作する．ゲル底部からシリコーンゴム管を取り除く．このゲルを泳動装置に取り付け，SDS－PAGE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付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，試料液などの液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－PAGE泳動緩衝液でゲルの溝を注意してすすぐ．適切な試料用緩衝液を用いて試料液及び標準液を調製し，各条の規定に従って処理する．各々の液の適量を濃縮ゲルの溝に添加する．各電気泳動装置に適した条件で泳動を開始する．各電気泳動装置に応じた表面積及び厚さの異なるゲルを市販品として入手することもできる．最適な分離を得るためには泳動時間及び電流／電圧は泳動装置により変更する必要がある．分離ゲル中へ色素の先端が移動していることを確認する．色素がゲルの下部に到達したら，泳動を停止する．ゲル部を装置からはずし，注意しながら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．

4.5. SDS－PAGE－グラジエントゲル

グラジエントゲル(分離ゲル)は，先端から下端に向かって，アクリルアミドの濃度を増加して調製されたものである．グラジエントゲルの調製にはグラジエントを形成する装置が必要と

表1 分離ゲルの調製

溶液の組成		各溶液の容量(mL)／ゲル容量							
		5 mL	10 mL	15 mL	20 mL	25 mL	30 mL	40 mL	50 mL
6%アクリルアミド	水	2.6	5.3	7.9	10.6	13.2	15.9	21.2	26.5
	アクリルアミド溶液*1	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	8.0	10.0
	1.5 mol/Lトリス溶液(pH 8.8)*2	1.3	2.5	3.8	5.0	6.3	7.5	10.0	12.5
	100 g/L SDS*3	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	100 g/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
	1.5 mol/Lトリス溶液(pH 8.8)*2	1.3	2.5	3.8	5.0	6.3	7.5	10.0	12.5
	100 g/L SDS*3	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	100 g/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
	1.5 mol/Lトリス溶液(pH 8.8)*2	1.3	2.5	3.8	5.0	6.3	7.5	10.0	12.5
	100 g/L SDS*3	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	100 g/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
	1.5 mol/Lトリス溶液(pH 8.8)*2	1.3	2.5	3.8	5.0	6.3	7.5	10.0	12.5
	100 g/L SDS*3	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	100 g/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
	1.5 mol/Lトリス溶液(pH 8.8)*2	1.2	2.5	3.6	5.0	6.3	7.5	10.0	12.5
	100 g/L SDS*3	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	100 g/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
	1.5 mol/Lトリス溶液(pH 8.8)*2	1.3	2.5	3.8	5.0	6.3	7.5	10.0	12.5
	100 g/L SDS*3	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
	100 g/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)試液
＊2 1.5 mol/Lトリス溶液(pH 8.8)：1.5 mol/Lトリス塩酸塩試液，pH 8.8
＊3 100 g/L SDS：100 g/Lドデシル硫酸ナトリウム溶液
＊4 100 g/L APS：100 g/L過硫酸アンモニウム溶液．過硫酸アンモニウムはフリーラジカルを生成してアクリルアミドとビスアクリルアミドの重合を促す．過硫酸アンモニウムは次第に分解するので，溶液は用時調製すること．
＊5 TEMED：*N,N,N′,N′*−テトラメチルエチレンジアミン

なる．市販されているプレキャストグラジエントゲルは各製品の推奨条件下で利用できる．グラジエントゲルは固定濃度ゲルと比べ，幾つかの長所がある．固定濃度ゲルで同様の移動度を示すタンパク質であっても，グラジエントゲルで分離できることがある．電気泳動の間，タンパク質は孔径による阻害が生じ濃縮効果が起きるまで移動するため，シャープなバンドになる．以下の表に示すように，グラジエントゲルは固定した濃度ゲルよりも広い範囲の分子量のタンパク質も分離できる．

以下の表は，アクリルアミドの濃度範囲と分離に適したタンパク質の分子量の範囲について示している．特定の使用目的のためには，他のグラジエント形状(例えば、凹型勾配)も調製できる．

アクリルアミド(%)	タンパク質範囲(kDa)
5 ～ 15	20 ～ 250
5 ～ 20	10 ～ 200
10 ～ 20	10 ～ 150
8 ～ 20	8 ～ 150

表2　濃縮ゲルの調製

溶液の組成	各溶液の容量(mL)／ゲル容量							
	1 mL	2 mL	3 mL	4 mL	5 mL	6 mL	8 mL	10 mL
水	0.68	1.4	2.1	2.7	3.4	4.1	5.5	6.8
アクリルアミド溶液*1	0.17	0.33	0.5	0.67	0.83	1.0	1.3	1.7
1.0 mol/Lトリス溶液(pH 6.8)*2	0.13	0.25	0.38	0.5	0.63	0.75	1.0	1.25
100 g/L SDS*3	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05	0.06	0.08	0.1
100 g/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)試液
＊2 1.0 mol/Lトリス溶液(pH 6.8)：1 mol/Lトリス塩酸塩試液，pH 6.8
＊3 100 g/L SDS：100 g/Lドデシル硫酸ナトリウム溶液
＊4 100 g/L APS：100 g/L過硫酸アンモニウム溶液．過硫酸アンモニウムはフリーラジカルを生成してアクリルアミドとビスアクリルアミドの重合を促す．過硫酸アンモニウムは次第に分解するので，溶液は用時調製すること．
＊5 TEMED：*N*,*N*,*N*′,*N*′−テトラメチルエチレンジアミン

グラジエントゲルは分子量及びタンパク質の純度の測定にも使用される．

4.6.　ゲル中のタンパク質の検出

クーマシー染色と銀染色は最も一般的な染色方法であり，以下により詳細に述べる．それ以外にも様々な市販の染色，検出方法及び市販のキットが利用できる．例えば，蛍光染色は蛍光イメージャーを用いて可視化され，通常広い範囲のタンパク質濃度で直線的な反応を得ることができ，その範囲はタンパク質に依存しており，通常数桁である．

クーマシー染色は，バンド当たり約1 ～ 10 μgのタンパク質が検出できる．銀染色はゲル中の染色タンパク質の最も高感度な方法であり，バンド当たり10 ～ 100 ngのタンパク質を検出できる．これらの染色法では，概ねその程度の検出が可能であるが，一桁又は二桁感度を改善した事例も報告されている．

クーマシー染色は銀染色よりも直線性が高い．しかし，直線性が得られる範囲はタンパク質と染色時間に依存する．主観によって染色操作を停止した場合，クーマシー及び銀染色の感度の再現性が悪くなることがある．ダイナミックレンジが広い標準タンパク質を使用することは，同一実験内の感度及び直線性の評価に役立つため，非常に重要である．ゲル染色は全て手袋を着用し，適切な容器を用い，例えばオービタルシェーカーを用いて穏やかに振盪しながら室温で行う．

4.6.1.　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．染色されたタンパク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，より少ないタンパク質量を検出できるようになる．2 ～ 3 gの陰イオン交換樹脂又は少量のスポンジ片を脱色試液に入れると脱色を早めることができる．

この操作で用いられる酸ーアルコール液はゲル中のタンパク質を完全には固定しない．したがってゲルの染色及び脱色の操作中に分子量の低いタンパク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水／メタノール／トリクロロ酢酸混液(5：4：1)に1時間浸すことにより耐久性の固定が得られる．

4.6.2.　銀染色

ゲルを十分量の固定試液に1時間浸漬する．固定試液を除去し，新しい固定試液を加え，少なくとも1時間又は一夜放置する．固定試液を捨て，十分量の水で1時間洗浄する．1 vol%のグルタルアルデヒド溶液に15分間浸漬し，十分量の水で15分間，2回洗浄する．暗所で新鮮な銀染色用硝酸銀試液に15分間浸漬し，十分量の水で5分間，3回洗浄する．約1分間，十分に染色されるまで現像試液に浸漬する．停止試液に15分間浸漬し，現像を停止させ，水で洗浄する．

4.7.　結果の記録

ゲルをぬれたまま又は適切な乾燥操作により乾燥後，写真を撮るかスキャンする．最近では，データ解析ソフトウエアを備えたゲルスキャニングシステムが市販で入手でき，濡れたゲルの写真を直ちに撮影し解析することができる．

用いた染色方法に応じて，ゲルの処理方法は若干異なる．クーマシー染色の場合は，脱色後，少なくとも2時間100 g/Lのグリセリン溶液にゲルを浸漬する(一晩放置しても良い)．

銀染色の場合では，20 g/Lのグリセリン溶液中に5分間浸漬する．

染色したSDSポリアクリルアミドゲルの乾燥は，恒久的にゲルを保存する一つの方法である．この方法はセルロースフィルムの間で乾燥させる間にゲルに亀裂が生じる頻度が高い．

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．一方のシート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．気泡を取り除き，ゲルの周囲に2 ～ 3 mLの水を注ぎ，その上にもう1枚のフィルムをのせ，気泡を取り除く．乾燥用枠を組み立て，オーブン中又は室温で乾燥するまで放置する．

4.8.　分子量の測定

タンパク質の分子量はそれぞれの移動度を分子量既知の幾つかのマーカータンパク質のそれと比較して算出する．一様に染色されるように混和された分子量既知の既染色又は未染色タンパク質の混合液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パク質の高濃度ストック溶液を適切な試料緩衝液で希釈し，測定しようとするタンパク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トラッキング色素であるブ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り込みを入れる，又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，各タンパク質のバンド(マーカータンパク質及び試料)について分離ゲルの上端からの移動距離を測定する．各タンパク質の移動距離をトラッキング色素の移動距離で割る．このようにして得られた移動距離はタンパク質の(色素の先端に対する)相対移動度又はR_fと呼ば

れる．マーカータンパク質の相対分子量(M_r)の対数をR_f値に対してプロットする．未知のタンパク質の分子量は直線回帰分析(より正確には非直線回帰分析)によって，又は未知試料で得られた相対移動度がほぼグラフの直線部分に位置する場合にはR_fに対するM_rの対数曲線に内挿することによって推定することができる．

4.9. 実施した試験の適合性(バリデーション)

目的とする分離範囲が適切な分子量マーカーの分布によって示される(例えば，分子量マーカーの分布が，ゲル長の80%にわたる)場合以外は，試験は無効である．予測されるタンパク質で得られた分離は，分子量の対数値とR_f値をプロットするとき，直線関係を示す必要がある．プロットがシグモイド形状となる場合は，カーブの直線領域に含まれるデータのみ分子量の計算に用いることができる．試験試料について，追加のバリデーション要件は，各条で規定する．

感度についてもバリデーションを行う必要がある．試験試料と並行して泳動する望ましい濃度限界に相当する標準タンパク質コントロールは，システム適合性試験に用いることができる．

4.10. 不純物の定量

SDS－PAGEは，不純物の限度試験として良く用いられる．デンシトメーター又は画像解析により主バンドに対する不純物の相対量を定量する場合，直線性に関するバリデーションが必要である．“ゲル中のタンパク質の検出”の項目の序文に記載したように，検出方法及びタンパク質に依存して，直線性のある範囲は変動するが，適切な範囲のタンパク質濃度を含む一つ以上のコントロール試料を用いることで，各泳動ごとに評価できる．

各条に不純物の存在許容限度が規定されている場合は，試験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，標準溶液は試験溶液を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，デンシトメーター又は画像解析により，主バンドに対して相対的な濃度を測定することにより不純物を定量できる．

5. 試薬・試液

(ⅰ) 30%アクリルアミド／ビスアクリルアミド(29：1)試液：アクリルアミド290 g及びメチレンビスアクリルアミド10 gを水に溶かし，1000 mLとし，ろ過する．

(ⅱ) SDS－PAGE泳動緩衝液：2－アミノ－2－ヒドロキシメチル－1,3－プロパンジオール151.4 g，グリシン721.0 g及びドデシル硫酸ナトリウム50.0 gを水に溶かして5000 mLとする．使用直前に水を加えて10倍に希釈する．希釈溶液のpHを測定するときpHは8.1 ～ 8.8である．

(ⅲ) SDS－PAGE試料緩衝液(高濃度)：2－アミノ－2－ヒドロキシメチル－1,3－プロパンジオール1.89 g，ドデシル硫酸ナトリウム5.0 g及びブロモフェノールブルー50 mgを水に溶かす．グリセリン25.0 mLを加え，水を加えて100 mLとする．塩酸を加えてpH 6.8に調整した後，水を加えて125 mLとする．

(ⅳ) SDS－PAGE試料緩衝液(高濃度)，還元条件用：2－アミノ－2－ヒドロキシメチル－1,3－プロパンジオール3.78 g，ドデシル硫酸ナトリウム10.0 g及びブロモフェノールブルー100 mgを水に溶かす．グリセリン50.0 mLを加え，水を加えて200 mLとする．この液に2－ME 25.0 mLを加え，塩酸を加えてpH 6.8に調整した後，水を加えて250 mLとする．又は2－アミノ－2－ヒドロキシメチル－1,3－プロパンジオール3.78 g，ドデシル硫酸ナトリウム10.0 g及びブロモフェノールブルー100 mgを水に溶かす．グリセリン50.0 mLを加え，水を加えて200 mLとする．塩酸を加えてpH 6.8に調整した後，水を加えて250 mLとする．使用する直前にDTTを最終濃度が100 mMになるよう加える．

(ⅴ) クーマシー染色試液：クマーシーブリリアントブルーR－250 1.25 gを水／メタノール／酢酸(100)混液(5：4：1) 1000 mLに溶かし，ろ過する．

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

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

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

(ⅸ) 脱色試液：水／メタノール／酢酸(100)混液(5：4：1)

(ⅹ) 1.5 mol/Lトリス塩酸試液，pH 8.8：2－アミノ－2－ヒドロキシメチル－1,3－プロパンジオール90.8 mgを水400 mLに溶かし，塩酸を加えてpH 8.8に調整した後，水を加えて500 mLとする．

(ⅺ) 停止試液：水／酢酸(100)混液(9：1)

宿主細胞由来タンパク質試験法〈*G3-9-172*〉

宿主細胞由来タンパク質(HCP)は，医薬品製造に用いた宿主細胞に由来するタンパク質の総称である．本参考情報では，遺伝子組換え技術を用いて製造されたタンパク質医薬品(組換えタンパク質医薬品)に残留するHCPに関する試験について述べる．

組換えタンパク質医薬品に残留したHCPは，それ自身が抗原として免疫反応を引き起こす原因となる可能性があり，また，抗薬物抗体を誘導するアジュバントとなることが懸念される．したがって，組換えタンパク質医薬品の有効性と安全性を確保するために，製造工程の開発においては，HCPを安全性に影響のないレベルまで減少させる製法を確立することが必要である．また，工程内試験でHCPが恒常的に除去できていることの検証，あるいは，原薬の純度試験の設定により，HCP残留量を適切に管理しなければならない．

1. HCP試験法の選択

HCP試験法としては，通常，HCPを抗原とする抗体(抗HCP抗体)を用いたサンドイッチ免疫学的測定法が用いられ，検出系として酵素免疫測定法(ELISA)，電気化学発光免疫測定法(ECLIA)，時間分解蛍光免疫測定法(TRFIA)などが用いられる．本参考情報においては，サンドイッチ免疫学的測定法について扱うが，他の試験法を排除するものではない．

組換えタンパク質医薬品の製造で残留するHCPは，複数種類のタンパク質から構成される集団で，そのプロファイルは，宿主細胞の違いだけでなく，製造条件によっても異なると考えられている．HCP試験法は，使用目的や試験に用いる抗HCP

抗体の調製方法に対する考え方の違いから，汎用試験法，製品特異的試験法，プラットフォーム試験法に分類される．汎用試験法は，同様の宿主細胞[例えば，CHO(チャイニーズハムスター卵巣)細胞に由来するCHO－K1細胞やCHO－DG44細胞]を用いて製造される医薬品に対し広く使用できることを目的とし，宿主細胞全体のタンパク質(細胞抽出液あるいは培養上清)を免疫原として作製された抗HCP抗体を用いて構築された試験法である．市販されているHCP測定用の試薬やキットは，通常，汎用試験法に該当し，使用する際には，その妥当性を確認する必要がある．製品特異的試験法は，特定の製品のHCPを管理することを目的として，当該製品の製造工程の特徴を考慮して開発されるものである．プラットフォーム試験法は，プラットフォーム化された製造方法で生産される組換えタンパク質医薬品(十分な経験のあるモノクローナル抗体など)に適用することを目的として開発されるものである．

汎用試験法は，宿主細胞全体のタンパク質を抗原とすることで，広範囲のHCPに対する抗体を網羅的に得ることを意図したものである．しかし，抗原として用いる個々のタンパク質の存在比率や免疫原性の違いにより，全てのHCPに対する抗体を得ることは困難であること，製造工程の違いによって残留するHCPのプロファイルが異なることがあるため，実際の製造工程で残存するHCPのカバー率が十分でない可能性に留意する必要がある．一方，製品特異的試験法では，残留する可能性の高いHCPを抗原とするため，汎用試験法よりも実際の製造工程において残留するHCPを検出可能な抗HCP抗体が調製できることが期待される．ただし，製造工程の変更によって残留するHCPのプロファイルが変動する可能性に留意する必要がある．プラットフォーム試験法は，これらの試験法の中間的な考え方に位置するもので，プラットフォーム化された製造方法を用いて製造される様々な製品に適用可能であるという利点を有するが，抗HCP抗体の作製に用いる抗原の調製方法によって，汎用試験法あるいは製品特異的試験法と同様の課題を含む可能性がある．

製品によっては，目的物質に結合する特定のHCPが存在する可能性，あるいは，目的物質の発現に伴って産生量が著しく増加するHCPが生じる可能性等も考えられる．このようなHCPの残留が認められた場合は，当該HCPに対する他の試験法の設定の必要性を考慮する．

以上のような各HCP試験法の特徴を踏まえ，宿主細胞の性質，製造工程の特徴，HCPの免疫原性に関する知識，製品の開発段階等を考慮して，適切な試験法を選択する．

2.　試薬の調製と特性解析

2.1.　HCP抗原／HCP標準物質

製品中のHCPを特異的に検出する抗体を産生させるための抗原として，目的物質を含まないHCPの調製が必要である．通常，ヌル細胞を用い，試験法の目的に応じたHCPが網羅的に含まれていることに留意して調製する．また，HCPは抗原として用いるだけでなく，定量用の標準物質としても用いるほか，抗HCP抗体のアフィニティークロマトグラフィーによる精製のリガンドとして用いる場合もある．

2.1.1.　HCP抗原／HCP標準物質の調製

試験法の種類によって，HCP抗原／HCP標準物質の調製方法が大きく異なる．各試験法における抗HCP抗体作製用抗原あるいはHCP標準物質として用いるHCPの調製法と留意点について以下に示す．

汎用試験法に用いるHCPは，ヌル細胞を起源として，培養上清あるいは細胞を溶解又は破砕したものから，構成タンパク質種の保持に留意し，濃縮や透析等，最小限の操作に留めて調製する．実生産における培養工程と異なる条件で調製するため，製品に残留するHCPとは異なるプロファイルを示すことに注意が必要である．

製品特異的試験法に用いるHCPは，ヌル細胞を起源として，製品の製造工程を適用して調製する．通常，広範囲のHCPを確保するため，精製工程の適用は最小限に留める．ただし，測定すべきHCPに対する抗体が十分に得られない場合は，HCPの調製条件を検討する，あるいは，特定のHCPを排除したものを調製するなど，適切なHCP抗原の調製が必要になる場合がある．

プラットフォーム試験法に用いるHCPは，ヌル細胞を起源として，複数の製品で用いられているプラットフォーム化された製造方法を適用して調製する．通常，他の試験法と同様に，広範囲かつ十分量のHCPを確保するため，精製工程の適用は最小限に留める．また，製造条件の僅かな違いによるHCPスペクトルの差異をカバーするために，複数の条件で調製したHCPを混合したものを用いることも可能である．

製品特異的試験法及びプラットフォーム試験法用のHCPの調製に用いるヌル細胞としてモック細胞を用いることは，選択マーカーとして発現されるタンパク質が抗原中に含まれること，実際の製造工程により類似した培養条件下で細胞が培養できることなどの利点を有している．一方，同一の細胞株であっても，各クローンの細胞増殖速度等の性質が必ずしも一致しないこと，また，目的物質の産生の有無などの違いによって，異なるHCPプロファイルを示す可能性に留意する必要がある．

2.1.2.　HCP抗原／HCP標準物質の特性解析

調製したHCPについて，以下の事項について解析する．

1)　タンパク質濃度

HCPの調製方法によっては，宿主細胞由来の核酸や培養液成分が含まれることに留意して，適切な測定法でタンパク質濃度を求める．具体的な測定方法と留意点については，参考情報「タンパク質定量法〈*G3-12-172*〉」が参考になる．

2)　HCPプロファイル

通常，一次元電気泳動法(SDS－PAGE)又は二次元電気泳動法を用い，調製したHCPに製造工程や原薬に残留すると予測されるHCP種が含まれることを確認する．質量分析法を用いたHCP種の同定も有用な手法である．

2.2.　抗HCP抗体

2.2.1.　抗HCP抗体の調製

HCPは，多種多様なタンパク質から構成されているため，試験に用いる抗HCP抗体として，それらを網羅的に検出できるポリクローナル抗体を取得する．免疫に用いる動物種は，ウサギ，ヤギ，ヒツジがよく用いられる．免疫の際は，アジュバントを用いて免疫応答を増強させることが有用である．HCPを構成する個々のタンパク質の免疫原性の程度は異なるため，抗原となるタンパク質の量に関わらず，抗体が誘導される時期や産生量は一定ではない．また，免疫に用いた動物の個体差によっても，誘導される抗体のプロファイルは同一とならない．通常，複数回の免疫が必要で，各段階の抗血清を用いたウエスタンブロット等で，誘導された抗体のHCPとの反応性を確認

した後，全血清を回収する．複数の個体に由来する抗HCP抗体を混合することは，十分な抗体量を確保するためだけでなく，HCPプロファイルの偏りの解消に寄与することが期待できる．

得られた抗血清から，プロテインA又はプロテインGクロマトグラフィーを用いて抗HCP抗体を精製する．いずれの場合も，カラムから抗体を溶出させるために酸性条件を用いているため，一部の抗体から凝集体が生成されることがある．抗体の凝集体は，測定を妨げる原因となることが懸念されるため，適切な方法で除去することが有用である．

抗HCP抗体は，HCPをリガンドとしたアフィニティークロマトグラフィーで精製することもできる．この精製によって，HCPに特異的な抗体が濃縮されるため，非特異的な反応を排除することが期待できるが，低親和性の抗体が吸着されにくいことや極めて高親和性の抗体が溶出されにくいことで抗HCP抗体の多様性が低下する可能性に留意する必要がある．

2.2.2. 抗HCP抗体の適格性評価

抗HCP抗体は，製造工程や原薬に残留すると予測される広範囲の電荷及び分子量を持つHCPを網羅的に認識するものでなければならないが，各HCP種の免疫原性の違いにより，一部のHCPに対する抗体が誘導されにくい場合もあるため，得られた抗HCP抗体の適格性を確認しなければならない．通常，抗原カバー率で評価する．具合的な評価方法の一例を，以下に示す．HCPを二次元電気泳動法で分離後，ゲルの総タンパク質を染色する．同様に実施した二次元電気泳動について，抗HCP抗体を用いたウエスタンブロットを行う．各染色で得たスポットパターンを比較し，総タンパク質染色のスポット数に対する，ウエスタンブロットで検出されたスポット数の割合を抗原カバー率とする．

2.3. 試薬類の保存

HCP標準物質や抗HCP抗体は，安定性に留意して保存する．これらの試薬の安定性は，標準物質の用量反応曲線のパラメーター等を継続的に観察することで確認できる．

3. HCP試験法のバリデーション

HCP試験法としてサンドイッチ免疫学的測定法を用いる場合，バリデーションの基本的な要件は，参考情報「分析法バリデーション〈*G1-1-130*〉」等が参考になる．ただし，HCP試験法は，単一の抗原を定量する一般的なサンドイッチ免疫学的測定法とは異なり，多様なHCP種の混合物を抗原として作製した抗体を用いることで，各HCP種を区別することなく同時に測定する手法であるため，HCP標準物質で直線性が確認された定量範囲であっても，精製が進んだ試料においては，試料の希釈率に応じた濃度変化(希釈直線性)を示さないことがある．この現象は，個々のHCPの精製工程での除去率の違いにより，測定試料中で一部のHCPの比率が高まるため，それらに対する抗体が不足することに起因すると考えられており，HCP濃度を実際よりも過少に評価してしまう可能性がある．

したがって，HCP試験法においては，真度，精度，特異性，検量線，定量範囲及び希釈直線性についてバリデーションを実施する．

（1） 真度及び精度

真度及び精度は，測定対象となる精製工程プールあるいは原薬に対するHCP標準物質の添加回収試験を実施し，HCP標準物質の回収率及び定量値の変動係数によって示す．

（2） 特異性

HCP試験法においては，大量の目的物質を含む試料中に残留する微量のHCPを測定する必要があるため，目的物質や試料溶液中の成分による干渉がないことを確認する．

（3） 検量線及び定量範囲

段階希釈したHCP標準物質を用いて検量線を作成し，回帰式を求め，決定係数等で妥当性を示す．回帰式から各濃度の標準物質の定量値を求め，許容できる真度及び精度が得られた濃度域を定量範囲とし，その最少濃度を定量下限とする．

（4） 希釈直線性

測定対象となる精製工程プールあるいは原薬等について，検量線の定量範囲内まで希釈した試料の定量値が直線性を示す試料の希釈倍数の範囲を確認する．

4. HCP試験法の設定

HCP試験法は，製造工程のHCP除去状況の確認あるいは原薬の純度試験として用いられる．HCP試験法の操作手順やデータ解析等の基本的な考え方については，参考情報「酵素免疫測定法〈*G3-11-171*〉」が参考になる．

HCP試験の結果は，通常，全タンパク質あるいは目的物質に対する含有率で評価する．別途，試料の全タンパク質濃度あるいは目的物質濃度を測定し，全タンパク質量あるいは目的物質量当たりのHCP含量率を求める．例えば，全タンパク質濃度が2 mg/mL，HCP濃度が20 ng/mLであった場合，HCP含有率は10 ng/mgと記載する．

5. その他

5.1. 製法変更時の留意点

組換えタンパク質医薬品の製造工程を変更した場合，残留するHCPのプロファイルに影響を及ぼす可能性があるため，製法変更後においても適切にHCPが測定できていることを確認する必要がある．HCPプロファイルが変化し，製法変更前のHCP試験法を適用することが適切でないと考えられた場合は，改めてHCP試験法を構築しなければならない．HCPプロファイルの変化は，二次元電気泳動法，あるいは，質量分析法等の解析手法で確認することができる．

5.2. 試験用試薬等の変更時の留意点

重要試薬であるHCP抗原／HCP標準物質及び抗HCP抗体は，製品のライフサイクルを考慮し，可能な限り十分量を確保しておくことが望ましい．新たにHCP抗原／HCP標準物質や抗HCP抗体を調製した場合は，二次元電気泳動法，ウエスタンブロット法，質量分析法等の解析手法で，それらの特性について，更新前後での同等性を確認する．また，必要な項目について試験法のバリデーションを改めて実施し，更新前の試薬と試験法との一貫性を確認した上で使用する．

汎用試験法を採用する場合，適格性が確認された市販キット製品を用いることもできる．ただし，市販キット製品を用いた試験の一貫性と品質を確保するためには，試薬のロット更新などの情報が提供されていることが必要で，適宜，重要試薬の特性解析と試験法のバリデーションを実施する．

6. 用語

モック細胞：目的物質をコードする遺伝子を持たない発現ベクターを宿主細胞に導入して樹立された細胞．

ヌル細胞：目的物質を発現しない宿主細胞で，親細胞及びモック細胞を含む．

抗原カバー率：抗HCP抗体によるHCPを構成するタンパク質

の検出率である．例えば，HCPを二次元電気泳動法で分離し，総タンパク質染色で得たスポット数と抗HCP抗体によるウエスタンブロット染色で得たスポット数から算出する．

表面プラズモン共鳴法〈*G3-10-170*〉

表面プラズモン共鳴(Surface plasmon resonance：SPR)法は，センサーチップ上の質量の変化を，表面プラズモン共鳴により生じる反射光の消失角度の変化として検出する方法であり，物質間の結合特異性や結合親和性の解析，試料中の分析対象物質濃度の測定等に用いられる．

表面プラズモン共鳴を利用して物質間相互作用を測定する装置では，一般的に，プリズムを用いたKretschmann配置が採用されている(図1)．センサーチップの金属薄膜表面で全反射するように偏光を照射すると，反射光の一部に反射光強度が低下したSPRシグナルが観察される．SPRシグナルの生じる角度はセンサーチップ上の質量に依存して変化するため，センサーチップ上に固定した分子(リガンド)と添加した分子(アナライト)が結合又は解離することで，SPRシグナルの生じる角度が変化する(図1)．測定結果は，SPRシグナルの角度変化や，角度変化から換算されるレスポンスユニット(RU)を経時的に示したセンサーグラムとして取得される．取得された結合及び解離のセンサーグラムを理論曲線にフィッティングさせることで，リガンドとアナライトの結合速度定数(k_a)，解離速度定数(k_d)，解離定数($K_D = k_d / k_a$)を求めることができる．また，既知濃度のアナライトとレスポンスを比較することで，試料中のアナライト濃度を求めることができる．

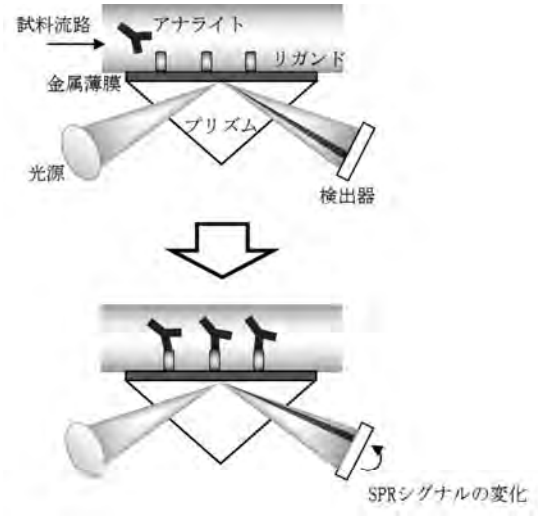


図1　SPR測定原理の概略図(Kretschmann配置)

1.　装置

一般的なSPR装置(連続フロー方式)は，光源，光学検出器，送液システム，センサーチップ挿入部，データ集積部からなる．センサーチップはカルボキシメチルデキストランを結合させたものが一般的である．固定化する分子の特性に応じて適切なものを選択する．センサーチップを装置にセットするとセンサーチップ表面に複数のフローセルが形成され，各フローセルにそれぞれリガンドを固定化することができる．

2.　測定

SPR法は，リガンドとアナライトの結合特異性の確認，結合親和性解析，又は，アナライトの濃度測定に使用される．通例，流路に測定用緩衝液を流しながら，アナライトを注入し，SPRシグナルを経時的に観察することで，センサーチップ上に固定化したリガンドとの結合のセンサーグラムを取得する．センサーグラムの形状から結合親和性を解析するカイネティクス解析では，アナライトの注入を終了した後，アナライトを含まない緩衝液を流して，解離のセンサーグラムも取得する．測定後，再生用緩衝液を流して，リガンドに結合しているアナライトを全て除去する(図2)．

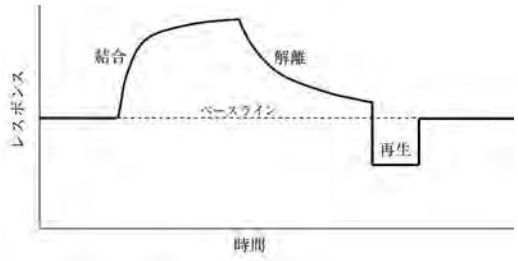


図2　SPRセンサーグラム　例示

2.1.　試料及び緩衝液

（1）　アナライト溶液

分析目的や測定を行う分子間の親和性に応じて，測定用緩衝液を用いて試料を至適な濃度に希釈し，アナライト溶液とする．試料に不溶性の夾雑物が含まれる場合，遠心分離やタンパク質低吸着のフィルターなどで不溶物を除去する．

（2）　測定用緩衝液

測定対象に応じ緩衝液を選択する．緩衝液に塩や界面活性剤を添加することでリガンドやアナライトを安定化できることがある．必要に応じ，緩衝液は使用前にフィルターろ過し，脱気する．測定時，アナライトを注入した際に対照フローセルへの非特異的な結合が見られた場合は緩衝液のpHやイオン強度等の変更により，至適化する．

（3）　再生用緩衝液

再生用緩衝液には酸性溶液，アルカリ性溶液，塩溶液，界面活性剤，非極性溶液，キレート剤などが使用される．用いることのできる緩衝液は装置の流路系の材質により異なるため，装置の有機溶媒耐性を確認する．センサーチップ表面のリガンドの性質を変化させることなく，結合した全てのアナライトを解離させる条件が理想的である．再生用緩衝液が適切であれば，再生後のベースラインがアナライト添加前のベースラインまで戻り，繰り返し測定で結合レスポンスが低下しない．再生条件が適切でない場合は，測定サイクルを重ねるごとにリガンドへの結合量が低下するため，測定の再現性に影響が生じる．リガンドとアナライトの解離が十分速い場合には緩衝液を流すことで，リガンドに結合したアナライトが解離するため，再生用緩衝液を流す必要はない．

2.2.　測定用センサーチップの準備

センサーチップへのリガンドの結合の方法には，リガンドを直接固定化する直接法と，リガンド内の特異的認識配列に結合するタンパク質やリガンドに対する抗体などを固定化し，リガンドを捕捉する捕捉法がある．リガンドの生物活性を維持した状態で固定化し，アナライトとの結合への影響を小さくするこ

とが重要である．また，センサーチップに固定化するリガンドは純度が高いものを使用する．

リガンド固定化量は，次式を参考にして設定する．

$$\text{リガンドの固定化量} = \frac{\text{必要}R_{max}}{\text{リガンドの結合価数}} \times \frac{\text{リガンドの分子量}}{\text{アナライトの分子量}}$$

測定に必要なR_{max} (リガンドにアナライトが最大限に結合した場合のレスポンス)は使用する装置の感度に応じて定められる．結合親和性解析を行う場合は，立体障害や凝集，マストランスポートリミテーション(リガンドが過剰でアナライトの供給が追い付かず，アナライトの供給量が結合量変化の律速になっている状態)を避けるためにR_{max}は低く抑える．濃度測定を行う場合はマストランスポートリミテーションが生じることで，アナライト結合量の濃度依存性が上がり，検量線の直線性が上昇するため，R_{max}は高くすることが望ましい．

通例，センサーチップ上にリガンドを結合していない対照フローセルを用意し，非特異的なレスポンスの検出に使用する．未処理のフローセル，リガンドを固定化する際行った化学処理と同じ処理を行ったフローセル，又はアナライトと結合性を持たないリガンド様分子を固定化したフローセルが対照フローセルとなる．捕捉法でリガンドを捕捉した場合は，捕捉用分子を固定化したフローセルを対照とする．

固定化したリガンドが安定な場合は，センサーチップを装置から外して保存することが可能である．保存には乾燥状態又は緩衝液に浸した状態で冷所に保存する方法等がとられる．

リガンドの固定化法

（1） 直接法

リガンドのアミノ基，チオール基，カルボキシル基，アルデヒド基，ヒドロキシル基や，リガンドの疎水性などを利用して，直接リガンドを固定化する．通例，センサーチップにはカルボキシル基のような固定化に利用できる基を持つ層があり，リガンドを共有結合により固定化する．直接固定化する場合にはリガンドの方向性が定まらないためにしばしば不均一な表面になる．

（2） 捕捉法

リガンドとの結合能を持つ捕捉用分子をセンサーチップに固定化し，捕捉用分子との結合によりリガンドをセンサーチップに捕捉する．捕捉用分子には，例えば，リガンドに対する抗体，リガンドに付与した特異的認識配列に対する抗体等が用いられるほか，リガンドが抗体医薬品の場合は，プロテインAやプロテインG，リガンドがビオチン化された分子である場合は，ストレプトアビジン等が使用される．捕捉法では，リガンドの方向性が均一になりやすい．捕捉用分子とリガンドは測定時に解離しないことが重要である．サイクルごとにリガンドを捕捉し直す場合は，リガンドごとに再生条件を決定する必要がないため，測定条件の決定が容易である．

2.3. 測定条件の設定

（1） ベースラインの確認

測定開始前に，ベースラインが安定していることを確認する．ベースラインが安定していない場合は，①緩衝液，高イオン強度の溶液，又は，界面活性剤を含む溶液を複数回注入する，②緩衝液を高流速で流す，③アナライトの結合と再生操作を繰り返す，等の操作で安定させる．

（2） 流速

結合親和性解析ではマストランスポートリミテーションを抑制するために速く設定し，濃度測定ではマストランスポートリミテーション条件とするために遅く設定する．

（3） 送液時間

結合や解離等の各領域の必要時間は，測定様式により異なる．特異的結合の確認では，結合領域の時間はレスポンスの変化が十分観察できる時間として設定する．カイネティクス解析を用いた結合親和性解析では，解離が遅い反応の場合，解離時間を十分にとる必要がある．平衡値解析によるアフィニティー解析では，結合が平衡に達するのに十分な時間を結合領域の時間として設定する．濃度測定では，適切な検量線が得られる測定ポイントが含まれていればよい．

（4） R_{max}の確認

測定されたR_{max}が，リガンドとアナライトの分子量，リガンドの固定化量，リガンドの結合価数より算出された理論的R_{max}を超えている場合は，結合価数が間違っている，アナライトが凝集している，非特異的結合が起こっている等の理由が考えられるため，測定又は解析条件を変更する．

（5） 測定の再現性の確認

測定条件が至適でない場合，又は，測定サイクルを重ねるごとにリガンドが失活する場合等は，測定の再現性に影響が生じることがある．また，センサーチップを保存していた場合，保存により再現性に影響が生じることもある．測定条件を設定する際には，再現性に特に留意する．必要に応じ，測定可能な回数や保存可能な期間をあらかじめ設定しておく．

2.4. 測定法

2.4.1. 結合特異性の解析

アナライトを添加し，結合レスポンスからリガンドとの結合を確認する．固定化したリガンドに別のアナライトが結合しないことを示す等，適切な対照実験により，結合が特異的であることを確認する．

2.4.2. 結合親和性解析

（1） カイネティクス解析

アナライトを注入し，結合を測定した後，アナライトを含まない溶液を流して，アナライトの解離を測定する．その後，再生操作でアナライトを全て解離し，次のアナライト溶液を測定する．再生操作を行わずに，異なる濃度のアナライトを連続して注入することで結合親和性を解析する方法もある．通例，K_D値の1／10から10倍の間で5濃度以上のアナライト濃度について測定する．

（2） 平衡値解析

結合及び解離が速く，カイネティクス解析を行うことが難しい場合や，モデルへのフィッティングが難しい場合は，平衡値解析を行う．アナライトの結合が平衡に達するまでの時間，アナライトを注入し続け，平衡に達した状態でのレスポンスを記録する．結合したアナライトを再生操作により解離して，次のアナライト溶液を測定する．K_D値は$1／2R_{max}$を与えるアナライト濃度として算出されるため，最高濃度のアナライトで結合が飽和に近づくよう，アナライト濃度を設定する．

2.4.3. 濃度測定

マストランスポートリミテーション条件下で測定すると検量線の直線性が増し，広い範囲で測定精度を上げることができるため，リガンドをなるべく多く固定化したフローセルにアナラ

イトを注入し，結合を測定する．その後，再生操作でアナライトを解離し，次のアナライト溶液を測定する．既知濃度のアナライトの測定結果から，検量線を作成し，アナライト濃度を計算する．アナライト濃度と拡散速度が比例することを利用し，検量線を用いずにアナライト濃度を計算する方法もある．

3. データ解析

解析を行う際にセンサーグラムの不必要な部分(捕捉用分子によるリガンドの捕捉や再生部分など)を除き，リガンドを結合したフローセルのレスポンスから対照フローセルのレスポンスを差し引く．また，センサーグラムのベースラインを0に合わせる．必要に応じ，測定用緩衝液のみを注入して得られたセンサーグラムを，アナライトを注入したセンサーグラムより差し引く．

3.1. 結合親和性解析

（1） カイネティクス解析

カイネティクス解析はリガンドとアナライトの結合様式から導かれる反応速度式を用い，測定されたセンサーグラムから近似式のパラメータ(k_a，k_d，K_D，R_{max}など)を算出する方法である．リガンドとアナライトが1：1で結合する場合，

結合領域の反応速度式は

$$dR/dt = k_a \times C \times (R_{max} - R) - k_d \times R$$

解離領域の反応速度式は，

$$dR/dt = -k_d \times R$$

で表される(C：アナライト濃度，R：レスポンス)．

マストランスポートリミテーションや溶液効果を考慮した項を含む反応速度式が用いられる場合もある．

また，結合親和性の指標となる解離定数K_Dは，次式により求められる．

$$K_D = k_d / k_a$$

結合親和性解析のための反応モデルとしては，①リガンドとアナライトが1：1で結合するモデル，②抗原に対する抗体の結合のように，リガンドとアナライトが2：1で結合するモデル，③2種のアナライトがリガンドに競合的に結合するモデル④親和性の異なる二つの結合部位をもつリガンドに1種類のアナライトが結合するモデル，⑤1：1で複合体を形成した後，コンフォメーション変化を起こすモデル等が用いられる．他の生化学実験等の結果も考慮し，理論上，適切と考えられるモデルを用いる．

カイネティクス解析を行った場合は，測定されたセンサーグラムと理論曲線の残差プロットによる評価や，χ^2 (平均平方残差で測定データと計算された理論曲線の差を示す値であり，フィッティングが良いと小さい値となる)等の統計的パラメータを指標にフィッティングが適切であるか評価する．

理論曲線とのフィッティングが不良の場合には，試薬の純度が低い，固定化の方法や固定化の密度が適切でない，アナライトの濃度が適切でない，非特異的な結合がある，リガンドの活性が落ちている，選択した反応モデルが適切でない，等の理由が考えられるため，測定条件や反応モデルの見直しを行う．また，結合・解離が速い反応で，データ解析時に，試料中の緩衝液成分によるレスポンスとして算出されるRI (refractive index)値が高くなり過ぎる場合は，RI値を0になるように固定し，フィッティングを行う．フィッティングが不良の場合に，予想されるk_a，k_dに近い値を初期値に設定することでフィッティングが良好になることがある．

（2） 平衡値解析

平衡値解析では，例えば，アナライト濃度をX軸に，各アナライト濃度において平衡に達したレスポンスをY軸にプロットし，

平衡反応式：アナライト濃度に対する平衡値
＝アナライト濃度× R_{max}／(アナライト濃度＋ K_D)

より回帰を行い，1／2R_{max}のレスポンスを示す濃度(K_D)を求める．本反応式により算出されるK_Dはリガンドとアナライトが1：1で結合すると仮定した場合の数値である．実測のレスポンスがR_{max}に収束している場合は良好な解析ができるが，R_{max}よりも低い範囲である場合は解析値の信頼性が低いため，測定濃度範囲を高濃度側に広げて再度，測定を行う．

3.2. 濃度測定

既知濃度のアナライトを注入して得られたセンサーグラムより，注入開始時のレスポンスの傾き，又は，注入後一定時間経過した時のレスポンスを求め，アナライト濃度に対してプロットする．4－パラメーターロジスティック回帰あるいは直線回帰など，適切な近似式を用いて検量線を作成する．試料をアナライトとして測定したレスポンスの傾き又はレスポンスを求め，検量線より試料濃度を算出する．

4. 各種試験への適用

4.1. 確認試験への応用例

2.4.1.に記した特異的結合の確認を利用し，試料がリガンドに結合することを確認する．システムの性能として，標準物質及び陰性対照(リガンドとの結合性が識別されるべき任意の物質)試料を測定し，結合の特異性を確認する．

4.2. 結合親和性試験への応用例

2.4.2.に記した結合親和性解析を利用して，標準物質及び試料についてK_Dを求める．結合親和性の規格値は，K_D又はK_Dの相対値(試料のK_D／標準物質のK_D)について設定することができる．

システム適合性としてシステムの性能と再現性を設定する．例えば，システムの性能は，リガンドの固定化量が設定した範囲内であること，リガンドとの結合親和性が既知である複数の親和性確認用試料のK_Dが親和性順どおりに測定できること，χ^2があらかじめ設定した数値以下であること等により確認する．システムの再現性は，繰り返し測定時のK_Dの相対標準偏差があらかじめ設定した数値以下であること等により確認する．

4.3. 結合量を指標とした比活性測定への応用例

標的分子との結合量を指標に比活性を算出する場合，2.4.3.に記した濃度測定法を利用して測定を行う．標準物質により作成した検量線をもとに，試料溶液のレスポンスから標準物質に対する相対力価を算出し，タンパク質濃度で除して比活性を求める．

システム適合性としてシステムの性能と再現性を設定する．例えば，システムの性能は，リガンド固定化量が設定した範囲内であること，検量線の相関係数又は決定係数が設定した数値以上であること等により確認する．システムの再現性は，繰り返し測定時のレスポンスの相対標準偏差が，あらかじめ設定した数値以下であること等により確認する．

酵素免疫測定法〈G3-11-171〉

ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay : 酵素免疫測定法)は，抗原抗体反応により分析対象物を検出する免疫学的測定法の一つで，検出用試薬として酵素標識体を利用する方法である．通例，分析対象物に特異的に結合する捕捉用分子を固相化した96ウェル等のプレートに，試料，酵素標識体等を順次，添加，洗浄し，酵素標識体を固相に結合させる．さらに，標識酵素の基質を加えて反応させた後，酵素反応により生じるレスポンス(吸光度等)を測定し，試料中の分析対象物の濃度又は結合活性を求める．分析対象物と特定の分子との結合の有無を評価する定性的な試験として用いられることもある．

ELISAは生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品)の試験において，主に二つの観点から使用される．一つは，目的物質や製造工程由来不純物等の定量を目的とするもので，通例，分析対象物に対して特異的に結合する抗体を用いて，分析対象物の物質量を測定する．もう一つは，抗体医薬品等の生物活性の評価を目的とするもので，目的物質と薬理作用に関わる分子との結合性や，目的物質を含む試料を添加した細胞から分泌される生理活性タンパク質の量を指標とした細胞応答性の評価等に用いられる．

1. 各種測定様式

ELISAは，非競合法と競合法に大別され，検出方法により，直接検出法及び間接検出法に分けられる(図1)．また，捕捉用分子等の固相化法として，直接固相化法と間接固相化法がある(図2)．

固相に結合した分析対象物は，分析対象物に対する抗体等により検出される(図1)．直接検出法では，分析対象物に対する抗体を酵素標識して用いる．間接検出法では，分析対象物に対する抗体(一次抗体)に対する抗体(二次抗体)等，分析対象物に間接的に結合する分子を用いる．直接検出法は，操作が簡便であるが，分析対象物ごとに酵素標識した抗体を準備する必要がある．間接検出法では，直接検出法と比較して操作が多くなるが，二次抗体は，抗IgG抗体のように，分析対象物が異なっていても共通したものを用いることができる．

ELISAが物質量の定量に用いられる場合は，通例，捕捉用分子として，分析対象物に対する抗体が用いられる．結合性を指標とする生物活性の評価に用いられる場合は，捕捉用分子として，当該医薬品の薬理作用に関わる標的分子が用いられる．

1.1. 非競合法

非競合法は，捕捉用分子に対して，他の分子と競合することなく分析対象物を結合させる方法である(図1)．分析対象物の分子量が比較的大きく，捕捉用分子との結合部位のほかに，検出に用いる分子との結合部位を持つ場合に用いられる．

1.2. 競合法

競合法では，捕捉用分子を固相化し，捕捉用分子への結合に関して，分析対象物とその酵素標識体を競合させる方法(図1a)，又は，プレートに試薬として調製された分析対象物を固相化し，酵素標識抗体への結合に関して，固相化した分析対象物と試料中の分析対象物を競合させる方法がある(図1b)．競合法は，分析対象物の分子量が比較的小さく，特異的に結合する分子を2種類用意することが難しい場合等に用いられる．

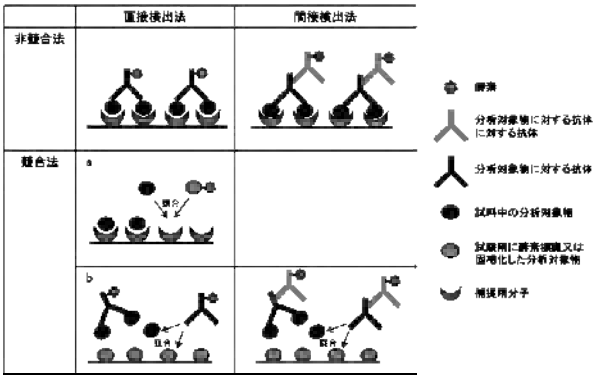


図1 ELISAの測定様式

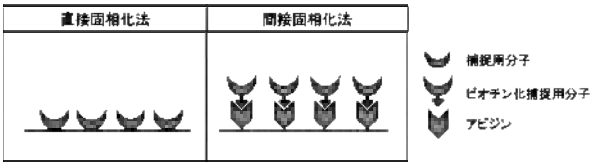


図2 直接固相化法と間接固相化法の例

2. 操作法

2.1. 操作手順

非競合法，競合法の一般的な操作手順を示す．定量的な試験の場合には，いずれの方法においても，用量反応曲線又は検量線を作成するために，段階的に希釈した標準物質溶液を用意する．

2.1.1. 非競合法

1) 捕捉用分子を含む溶液をプレートに添加して，インキュベーションし，捕捉用分子を固相に結合させる．洗浄により結合しなかった捕捉用分子を除去する．
2) ブロッキング試薬を添加し，捕捉用分子により占有されなかった固相表面にブロッキング試薬を結合させる．洗浄により結合しなかったブロッキング試薬を除去する．
3) プレートの各ウェルに標準物質又は試料を添加し，分析対象物を固相に結合させる．洗浄により結合しなかった分析対象物を除去する．
4) 直接検出法では，酵素標識抗体を添加し，分析対象物に結合させる．間接検出法では，分析対象物に対する抗体を添加，洗浄後，更に分析対象物に対する抗体に結合する酵素標識抗体を添加し，固相に結合させる．洗浄により結合しなかった酵素標識抗体を除去する．
5) 基質溶液を添加してインキュベーションし，必要に応じて反応停止液を加えた後，酵素反応により変換された基質量を，吸光度，発光強度又は蛍光強度により測定する．
6) 標準物質の用量反応曲線(検量線)を参照し，分析対象物の結合活性又は濃度を求める．

2.1.2. 競合法

1) 競合法(a)：捕捉用分子を含む溶液をプレートに添加して，インキュベーションし，捕捉用分子を固相に結合させる．洗浄により，結合しなかった捕捉用分子を除去する．
   競合法(b)：固相化用に調製した分析対象物をプレートに添加して，インキュベーションし，プレートに結合させる．洗浄により，結合しなかった分析対象物を除去する．
2) ブロッキング試薬を添加し，1)の操作により占有されな

かった固相表面にブロッキング試薬を結合させる．洗浄により，結合しなかったブロッキング試薬を除去する．

3) 競合法(a)：プレートの各ウェルに標準物質と酵素標識した分析対象物，又は，試料と酵素標識した分析対象物を添加し，分析対象物及び酵素標識した分析対象物を固相に結合させる．洗浄し，結合しなかった分子を除去する．
競合法(b)：直接検出法では，標準物質と酵素標識抗体，又は，試料と酵素標識抗体を添加し，酵素標識抗体を固相に結合させる．洗浄し，結合しなかった分子を除去する．
間接検出法では，標準物質と分析対象物に対する抗体，又は，試料と分析対象物に対する抗体を添加，洗浄後，分析対象物に対する抗体に結合する酵素標識抗体を添加する．洗浄し，結合しなかった酵素標識抗体を除去する．

4) 酵素の基質を添加してインキュベーションし，必要に応じて反応停止液を加えた後，酵素反応により変換された基質量を，吸光度，発光強度又は蛍光強度により測定する．

5) 標準物質の用量反応曲線(検量線)より分析対象物の結合活性又は濃度を求める．

2.2.　データ解析

2.2.1.　定量

ELISAを物質量の定量に用いる場合は，適切な希釈倍数で調製した試料について測定を行い，標準物質の検量線より試料中の分析対象物の濃度を算出する．検量線は，通例，試料濃度の対数をx軸に，得られたレスポンスをy軸にプロットし，4－パラメーターロジスティック回帰式等を用いて作成する．

4－パラメーターロジスティック回帰式

$$y = D + \frac{A - D}{1 + \left(\frac{x}{C}\right)^{B}}$$

A：下方漸近線
B：EC50(IC50)における傾き
C：EC50(IC50)
D：上方漸近線
x：試料濃度
y：レスポンス

検量線が左右対称なシグモイド型曲線とならない場合には，5－パラメーターロジスティック回帰式などを用いることで解析結果が改善される場合がある．非競合法では，分析対象物の濃度範囲を低濃度側に限定することにより，直線回帰により検量線を作成できることもある．

2.2.2.　生物活性

生物活性の測定では次の1) ～ 3)の方法等が用いられる．

1) 適切な希釈倍数で調製した試料について，標準物質の用量反応曲線(検量線)をもとに，標準物質に対する相対的な濃度を算出し，標準物質に対する相対活性とする方法

2) 標準物質と試料それぞれについて用量反応曲線を取得し，最大レスポンスの50％に相当するレスポンスを与える用量(非競合法ではEC_{50}，競合法ではIC_{50})の比から標準物質に対する相対活性を算出する方法

3) 用量反応曲線のうち直線で近似できる領域を用いて，同じレスポンスを生じる用量比をもとに標準物質に対する相対活性を算出する方法

1)については2.2.1.と同様の方法で，標準物質に対する相対濃度を算出する．2)については，2.2.1.と同様の方法で，標準物質及び試料について，回帰式を導く．また，各濃度のレスポンスの回帰式算出への寄与を均等にするため，重み付けを行うことで，良好な回帰が得られる場合がある．重み付けの方法としては，$1/y^2$，$1/y$，$1/x$などを用いる方法があり，試験法確立の際に，真度及び精度の評価をもとに，より良好な結果が得られる回帰方法を選択しておく．3)については，EC_{50}やIC_{50}付近の濃度範囲で直線に近似できる領域を用いて解析する．

2.3.　試薬・試液

2.3.1.　捕捉試薬

分析対象物に対して特異的結合能を持つ分子(抗原，抗体等)が用いられる．プレートへの結合は物理的な吸着による場合が多いが，アミノ基結合性又はスルフヒドリル基結合性の官能基を持つプレートを用い，共有結合により捕捉用分子を結合させることもできる．プレートへの結合により立体構造変化が起こり，分析対象物との結合性が変化する場合があることに留意する．

捕捉試薬は試験の性能に影響する重要な試薬であるため，必要な規格を設定して管理する．また，ロット更新方法を定めておく．

2.3.2.　ブロッキング試薬

アルブミン，ゼラチン，カゼイン等のタンパク質溶液に，必要に応じてポリソルベート20等の界面活性剤を添加した緩衝液が用いられる．

2.3.3.　検出用試薬

検出用試薬に用いる酵素には，ペルオキシダーゼ，アルカリホスファターゼ，β－ガラクトシダーゼ等がある．酵素の標識には，*N*－ヒドロキシコハク酸イミドエステル基を導入した酵素を被標識タンパク質のアミノ基に共有結合させる方法や，マレイミド基を導入した酵素を被標識タンパク質のスルフヒドリル基に共有結合させる方法等がある．抗体の酵素標識には，マレイミド基を導入した酵素を抗体のスルフヒドリル基に共有結合させる方法がよく用いられる．

検出用試薬は試験の性能に影響する重要な試薬であるため，必要な規格を設定して管理する．また，ロット更新方法を定めておく．間接検出法では，分析対象物に対する非標識抗体なども検出用試薬として使用するため，これらの試薬についても必要な規格を設定して管理する．

2.3.4.　基質

酵素に応じた基質を用いる．発色基質，化学発光基質，蛍光基質がある．高感度な測定系が必要な場合は，化学発光基質や蛍光基質が適している．

表1　基質例

酵素	発色基質	化学発光基質	蛍光基質
ペルオキシダーゼ	TMB OPD ABTS	Luminol	
アルカリホスファターゼ	pNPP		
β－ガラクトシダーゼ			MG NG

TMB：3,3',5,5' – Tetramethylbenzidine
OPD：*o*-Phenylenediamine
ABTS：2,2'-Azino-bis[3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonate]
pNPP：*p*-Nitrophenyl phosphate
MG：4-Methylumbelliferyl galactoside
NG：Nitrophenyl galactoside

2.4. 留意事項

プレートの種類，捕捉用分子の固相化量，反応時間及び反応温度などが結果に影響を及ぼし得るため，使用するものや方法を定めておく．また，プレート上の試料配置(試験を行ったウェルの位置)が試験結果に影響を与えないよう，試験条件及び試料配置を設定する．

3. 規格及び試験方法への応用

3.1. 確認試験

ELISAは，種々の生物薬品の各条において，目的物質に特異的な抗体を用いて，抗体との結合性を指標とする確認試験として用いられるほか，抗体医薬品において，抗原との結合性を指標とする確認試験として用いられる．通例，定性的な試験として行うが，抗体医薬品と抗原の結合性を指標とする確認試験の場合は，適否の判定基準として，標準物質を対照とした結合活性の許容範囲を設定することもできる．

3.2. 純度試験

宿主細胞由来タンパク質，培地由来不純物，アフィニティーカラム担体から溶出したリガンドなど，主に製造工程由来不純物を対象とする純度試験に用いられる．不純物の定量値を求める試験の場合は，検量線より試料中の不純物量を算出する．限度試験の場合は，規格値に相当する量の不純物を含む対照試料と比較して，試料のレスポンスが高くないことを確認する．

一般に，試料中には，不純物に比較して目的物質が多量に含まれるため，目的物質による妨害が生じる場合がある．特に，アフィニティーカラム担体のリガンドを分析対象物とする場合は，目的物質がリガンドに結合するため，目的物質による妨害に注意する．試料の前処理を行う場合は，回収率を考慮する．

3.3. 生物活性試験

抗体医薬品等の目的物質とその標的分子との結合活性を測定する試験や，目的物質を含む試料を添加した細胞から分泌される生理活性タンパク質の量を指標とした細胞応答性試験等に用いられる．

2.2.2.の1) ～ 3)で示した方法などにより，相対活性を求める．

3.4. 定量法

目的物質の定量法として用いられる．標準物質を用いて検量線を作成し，目的物質の濃度を算出する．

4. 試験成立条件

下記に一般的に使用される試験成立条件を示す．必要に応じて，これらを組み合わせて用いる．

4.1. 確認試験

標準物質及び陰性対照物質の測定結果が，医薬品各条に規定する基準値に適合することを確認する．

4.2. 純度試験

定量試験では，検量線の信頼性を確認する．信頼性の確認には，回帰式から求められた検量線用標準試料の各濃度の真度や精度，決定係数(R^2値)などが利用できる．その他には，試料の定量値の精度や，標準物質から調製した既知濃度の対照試料(Quality Control試料：QC試料)の真度などを試験成立条件とすることもできる．限度試験では，規格値の濃度の分析対象物を含む試料のレスポンスが医薬品各条に定める基準値に適合することを確認する．

4.3. 生物活性試験

2.2.2.の1)の方法を用いて生物活性を測定する場合には，標準物質の用量反応曲線(検量線)の信頼性を確認する．用量反応曲線の信頼性の確認には，回帰式から求められた検量線用標準物質の各濃度の真度や精度，R^2値，標準物質の用量反応曲線から得られる回帰式の各パラメーターの数値等が利用できる．その他には，試料のレスポンスやレスポンスから算出された相対活性の精度や，QC試料の真度を試験成立条件とすることもできる．

2.2.2.の2)の方法で生物活性を測定する場合には，標準物質及び試料の測定結果から得られる二つの回帰曲線の平行性を確認する．平行性の確認には，標準物質と試料の用量反応曲線の，上方漸近線から下方漸近線を引いた値(2.2.1.の4－パラメーター回帰式の$D-A$)の比，変曲点での傾き(2.2.1.の4－パラメーター回帰式のB)の比等が，あらかじめ設定した範囲内であることを確認する同等性判定試験等がある．また，標準物質及び試料の用量反応曲線のR^2値やQC試料の真度なども試験成立条件として利用できる．

2.2.2.の3)の方法で生物活性を測定する場合には，標準物質と試料それぞれの用量反応の直線性，及び，標準物質と試料の用量反応直線の平行性を確認する．

2.2.2.の2)及び3)では，平行性を確認するための方法として，標準物質と試料の形状を同一として回帰を行った場合とそれぞれを個別に回帰した場合の残差分散を比較し，分散分析により二つの回帰曲線の平行性を判定する方法もあるが，精度の低いデータでは判定が甘くなることに留意する必要がある．

4.4. 定量法

標準物質の用量反応曲線から作成した検量線の信頼性を確認する．検量線の信頼性の確認には，回帰式から求められた検量線用標準物質の各濃度の真度や精度，回帰式の各パラメーターの数値，R^2値等が利用できる．その他には，試料の定量値の精度や，QC試料の真度を試験成立条件とすることもできる．

タンパク質定量法〈*G3-12-172*〉

以下の方法は薬局方医薬品に含まれるタンパク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，全てのタンパク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．以下に記載したタンパク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)

溶液中のタンパク質は，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280 nmの紫外線を吸収する．この性質を利用したのが本法である．波長280 nmにおける吸光度を用いたタンパク質定量は主にタンパク質のチロシンとトリプトファン含量に依存する．タンパク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，低濃度ではタンパク質はキュベットに吸着し，溶液中のタンパク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，試料タンパク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　試料タンパク質の適当量を適切な緩衝液に溶かし，1 mL当たり0.2 ～ 2 mgのタンパク質を含む液を調製する．

操作法　標準溶液及び試料溶液につき，緩衝液を対照とし，紫外可視吸光度測定法により試験を行い，石英製のセルを用いて，波長280 nmにおける吸光度を測定する．正確な結果を得るには，試験するタンパク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　タンパク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．溶液中のタンパク質が測定光の波長(250 ～ 300 nm)に匹敵するサイズである場合，光散乱により試料の吸光度は明らかな増加を示す．光散乱による波長280 nmの吸光度を算出するには，試料溶液につき，波長320 nm，325 nm，330 nm，335 nm，340 nm，345 nm及び350 nmにおける吸光度を測定し，直線回帰法を用いて，測定したみかけの吸光度の対数を波長の対数に対してプロットし，各点に最も近似した標準曲線を求め，外挿により波長280 nmにおける光散乱による吸光度を求める．波長280 nmにおける総吸光度から光散乱による吸光度を差し引くことにより溶液中のタンパク質の吸光度が得られる．特に溶液が明らかに濁っている場合は，0.2 μmのメンブランフィルターを通すか，若しくは遠心分離することにより，光散乱の影響を減らすことが可能である．

計算法　次式により試料溶液中のタンパク質濃度C_Uを求める．

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

C_S：標準溶液のタンパク質濃度
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タンパク質により還元されて，波長750 nmに吸収極大が得られることを利用した方法である．フォリン試液は主としてタンパク質のチロシン残基と反応するため，タンパク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，試料からタンパク質を沈殿させる操作を入れることもできる．試料中のタンパク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，試料タンパク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]に収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，試料タンパク質の標準品又は標準物質を，試料溶液の調製に用いた緩衝液に溶解する．この液の一部を同じ緩衝液で希釈して，1 mL当たり5 ～ 100 μgのタンパク質を含む，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　試料タンパク質の適当量を適切な緩衝液に溶かし，標準溶液の濃度範囲内の液を調製する．適切な緩衝液はpH 10 ～ 10.5の範囲である．

対照液　試料溶液及び標準溶液の調製に用いた緩衝液を用いる．

試薬・試液

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

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

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

希フォリン試液　フォリン試液10 mLに水50 mLを加える．室温で遮光容器に保存する．

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

計算法　吸光度とタンパク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タンパク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，試料溶液中のタンパク質の濃度を求める．

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タンパク質を沈殿させることにより妨害物質を除去する．この方法はタンパク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150 mgを水に溶かし，100 mLとする．

トリクロロ酢酸試液　トリクロロ酢酸72 gを水に溶かし，100 mLとする．

操作法　試料タンパク質溶液1 mLにデオキシコール酸ナトリウム試液0.1 mL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0.1 mLを加え，同様に混和する．次に3000×gで30分間遠心分離し，上澄液を捨て，更に残った水分をピペットで取り除く．タンパク質の沈殿をアルカリ性銅試液1 mLに溶解し，試料溶液の項に準じて操作する．[注：呈色は室温で放置する間，20 ～ 30分で最高となり，その後徐々に低下する．妨害物質のほとんどは呈色度を低下させるが，界面活性剤の中には呈色を僅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．タンパク質の種類が異なると呈色強度が変わることもあるので，標準タンパク質と試料タンパク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，タンパク質と結合することにより470 nmから595 nmに

シフトすることを利用した方法である．クーマシーブリリアントブルーG－250は主にタンパク質のアルギニン残基及びリシン残基に結合するため，タンパク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，試料タンパク質の標準品又は標準物質を，試料溶液の調製に用いた緩衝液に溶解する．この液の一部を同じ緩衝液で希釈して，1 mL当たり100 μg ～ 1 mgのタンパク質を含む，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 試料タンパク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] 100 mgをエタノール(95) 50 mLに溶かす．[注：色素の含有量は製品により異なるため，製品が違うと異なる結果が得られることがある．]この液にリン酸100 mLを加え，水を加えて1000 mLとする．この液をろ紙(ワットマンNo.1又は相当品)を用いてろ過し，室温で遮光容器に保存する．[注：試液の保存中に徐々に沈殿が生じる．用時ろ過する．]

操作法 標準溶液，試料溶液及び対照液，各100 μLにクーマシー試液5 mLを加え，転倒混和する．再現性に影響を与えるので泡立たせないようにする．標準溶液及び試料溶液から得た液につき，対照液を対照とし，紫外可視吸光度測定法により試験を行い，波長595 nmにおける吸光度を測定する．[注：石英製のセルは色素を吸着するため用いてはならない．タンパク質の種類が異なると呈色強度が異なることもあるので，標準タンパク質と試料タンパク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 吸光度とタンパク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タンパク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タンパク質濃度を求める．

方法４(ビシンコニン酸法)

本法は一般にビシンコニン酸(BCA)法とよばれる方法で，タンパク質が銅Ⅱ(Cu^{2+})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，試料タンパク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，試料タンパク質の標準品又は標準物質を，試料溶液の調製に用いた緩衝液に溶かす．この液の一部を同じ緩衝液で希釈して，1 mL当たり10 ～ 1200 μgのタンパク質を含む，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 試料タンパク質の適当量を適切な緩衝液に溶かし，標準溶液の濃度範囲内の液を調製する．

対照液 試料溶液及び標準溶液の調製に用いた緩衝液を用いる．

試薬・試液

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

硫酸銅試液 硫酸銅(Ⅱ)五水和物2 gを水に溶かし，50 mLとする．

銅・BCA試液 硫酸銅試液1 mLとBCA試液50 mLを混和する．

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

計算法 吸光度とタンパク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タンパク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タンパク質濃度を求める．

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タンパク質と銅Ⅱ(Cu^{2+})イオンが反応し，波長545 nmの吸光度が生じることを利用した方法である．

標準溶液 医薬品各条に規定するもののほか，あらかじめ窒素分析によりタンパク質含量を測定したヒトアルブミン(窒素－タンパク質換算係数は6.25を用いる)，若しくは試料タンパク質の標準品又は標準物質を，塩化ナトリウム溶液(9→1000)に溶かす．この液の一部を塩化ナトリウム溶液(9→1000)で希釈し，1 mL当たり0.5 ～ 10 mgのタンパク質を含む，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タンパク質を用いること．]

試料溶液 試料タンパク質の適当量を塩化ナトリウム溶液(9→1000)に溶かし，標準溶液の濃度範囲内の液を調製する．

対照液 塩化ナトリウム溶液(9→1000)を用いる．

ビウレット試液 硫酸銅(Ⅱ)五水和物3.46 gを水10 mLに溶かし，必要ならば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34.6 g及び無水炭酸ナトリウム20.0 gを水80 mLに溶かし，必要ならば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200 mLとする．ビウレット試液は室温で6箇月間安定であるが，濁りや沈殿を生じたものは使用しない．

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

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，標準溶液のタンパク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タンパク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，試料中のタンパク質の濃度を求める．

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タンパク質を沈殿させることができる．試料の溶液1容量に50%トリクロロ酢酸0.1容量を加え，上清を捨てた後，沈殿物を0.5 mol/L水酸化ナトリウム試液少量に溶かし，これを試料溶液の調製に用いる．

解説　本試験では，等量のIgGとアルブミンでごく僅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，試料中のタンパク質の濃度が500 μg/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，タンパク質の第一級アミン(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)によるタンパク質の誘導体化を利用した方法である．試験に先立ち，タンパク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，タンパク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．本法は極微量のタンパク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，試料タンパク質の標準品又は標準物質を，試料溶液の調製に用いた緩衝液に溶かす．この液の一部を同じ緩衝液で希釈して，1 mL当たり10 ～ 200 μgのタンパク質を含む，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　試料タンパク質の適当量を適切な緩衝液に溶かし，標準溶液の濃度範囲内の液を調製する．

対照液　試料溶液及び標準溶液の調製に用いた緩衝液を用いる．

試薬・試液

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

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

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

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

計算法　タンパク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タンパク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，試料中のタンパク質濃度を求める．

方法７（窒素測定法）

本法はタンパク質定量の手段として窒素定量を利用した方法である．試料タンパク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，溶液中以外のタンパク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，試料タンパク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，試料タンパク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(O_3)と混和して二酸化窒素ラジカル(NO_2・)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，比較的純粋で試料タンパク質と同一組成のタンパク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タンパク質の既知の窒素含量で割ることにより，タンパク質の含量を算出する．タンパク質の既知の窒素含量はタンパク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．

日局生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件〈*G3-13-141*〉

はじめに

日局に収載された医薬品の品質規格は，当該医薬品の品質管理や品質の恒常性確保はもとより，有効性，安全性を確保する上にも基本的な役割を果たすべきものと考えられている．一方，近年，医薬品の品質や安全性等の確保に関する時代の要請は極めて厳しいものとなってきている．生物起源由来の医薬品やバイオテクノロジー技術応用医薬品などの生物薬品に関しては，特に安全性確保の面での懸念が強くなってきていることに留意した対応が望まれている．生物薬品の場合，最終製品の品質規格のほかに，その起源の選択と適格性評価，製造工程の妥当性評価とその恒常性維持及び特異的な物性をいかにコントロール

するかが品質，安全性確保上のキーポイントとなる．これらの点をふまえ，局方の枠組みの中でいかにその品質，安全性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ことが期待される．

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タンパク質性医薬品(組換え医薬品，細胞培養医薬品などのバイオ医薬品)も含まれる．これら日局生物薬品のウイルスに対する総合的な安全性確保を図るための必要な基本的方策には，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タンパク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全ての生物薬品，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タンパク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タンパク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タンパク質性医薬品(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タンパク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よく安定供給し，患者に福音をもたらすかが医薬品関係者の目標であり使命であるということである．

もう一つは，ウイルス安全性は個別医薬品の成分本体にかかわる安全性(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とのリスクとベネフィットの比較評価によって当該医薬品の有用性が最終的に評価されることになる．

このような背景の下，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的に存在するいわば既知のリスクに対しては，試験方法や評価基準を明確にしやすいし，リスクをいわば定量化することも可能である．すなわち，既知のリスクはベネフィットとの関係においてバランスシートにのせて評価しやすい．日局医薬品はこの点に関しては既に相応の評価が定まっているものと考えられる．

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

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

性確保を図るか”という視点がある．

“未知であるから危険である”というのは，それ自体既に一つの評価であり，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うまでもないが，少なくとも‘おそれ’の内容について明確に説明できるのでなければ，‘おそれ’は，社会的資産である医薬品を医療に活用しようとする意義ある使命との間で齟齬をきたす可能性がある．

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

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

例えば，「製造工程中にどのようなウイルスが迷入してきても，精製工程がウイルスをクリアランスできる十分な能力を有することを評価する」という場面における“何が未知であるか”は，「どのような既存ウイルスが迷入してくるかが未知」という問題設定であるべきである．「どのようなウイルスが世に存在しているかが未知」ということではない．前者の問題設定では，DNAウイルス又はRNAウイルス，エンベロ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，既存の全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みても“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全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タンパク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タンパク質性医薬品の場合，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低分子の化合物や，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，タンパク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，日局には収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タンパク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，尿等にあってはプールしたものである場合もあり，また，一定の処理を経たものである場合もある．ウイルス汚染に関する本格的な試験，評価及び管理は「医薬品製造基材」を起点とする考え方で実施するのが合理的であることも多いと思われる．「医薬品製造基材」段階で試験，評価，又は品質管理の程度を徹底化すればするほど，より上流段階の原材料や個体レベルでの評価や管理は合理化することができる．逆に，上流段階の原材料や個体レベルでの評価や管理の程度を厳密にすることによって，「医薬品製造基材」段階での試験，評価，又は品質管理の程度を合理化することもできる．

現在日局に収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タンパク質性医薬品の場合，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)目的タンパク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)精製等に使用するモノクローナル抗体アフィニティーカラムのような試薬の汚染，4)製剤化に使用する添加剤の汚染，5)細胞及び培養液の取扱い中における汚染などの原因により外来性ウイルスが最終製品に迷入する可能性がある．なお，細胞培養パラメーターをモニターすれば，外来性ウイルスの汚染の早期発見に役立つとされている．

3.6.　ウイルス安全性確保の基本

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

（1）　ウイルス汚染の可能性(汚染源)について熟知すること

（2）　原材料及びその起源たるヒトや動物の適格性に関して慎重に吟味すること，及び医薬品の製造基材と定めた段階の試料において徹底的な解析とスクリーニングを行い，ウイルス存在の有無及び存在するウイルスの種類・性質について検討すること

（3）　ウイルスやウイルス様粒子が存在した場合，どの程度ヒトへの有害性が高いかを検討・確認すること

（4）　ヒトに感染性や病原性を示すウイルスが存在しないような生物起源製造関連物質(試薬，抗体カラムなど)を選択すること

（5）　必要に応じて最終製品を含む製造工程の適当な段階の製品のウイルス否定試験を実施すること

（6）　製造工程によるウイルスクリアランスを達成するために工程中にウイルスの除去・不活化に関する効果的な方法を用いること．各種の方法の組合せによるより高いウイルスクリアラ

ンスの達成に留意すること

（7） 周到なウイルスクリアランス試験計画を立てること

（8） ウイルス不活化及び除去を評価する試験を実施し，評価すること

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

3.7. ウイルス試験の限界

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

ウイルス試験の方法は学問や技術の進歩と共に向上するため，試験の実施に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

現在日局に収載されている生物薬品でウイルスに対する安全対策が必要なものの原材料・医薬品製造基材は，動物種としては主にヒト，ウシ，ブタ，ウマなどより得ている．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も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タンパク質性医薬品

ヒト又は動物起源細胞株由来のタンパク質性医薬品の場合，ヒト又は動物起源細胞株が実質的な原材料であり，医薬品製造の直接の製造基材はクローン化された細胞株から調製された細胞バンク(マスター・セル・バンク，ワーキング・セル・バンク)である．ウイルス安全性面での適格性は，一般には細胞バンクレベルで十分に検討すればよいと考えられるが，起源たる動物のウイルス面に関しての情報やマスター・セル・バンクの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っては，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，適切なプロトコー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の健康診断程度以上の十分な検査を行うことができないか又は個別検査することが合理的ではない原材料にあっては，プールした原材料を医薬品製造基材として，特異性，感度及び精度が十分に評価された抗原検査や核酸増幅法(NAT)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，適切な健康管理を行われており，様々な検査によりその動物が健康であることが明らかにされている必要がある．更には，飼育されている群が適切に管理された飼育条件にあって全く異常な個体が発生していないことも必要である．また，ヒトに感染症や疾病をもたらすことが知られている各々の動物特有のウイルスの存在については，否定できる情報や科学的根拠を示すか，血清学的又は核酸増幅法(NAT)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，これら全てについて，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タンパク質性医薬品

医薬品製造基材であるマスター・セル・バンク(MCB)において，医薬審第329号通知「ヒト又は動物細胞を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」に記載された要領に沿って内在性及び非内在性のウイルスによる汚染の有無を徹底的に検討する必要がある．また，医薬品製造のためにイン・ビトロ細胞齢の上限にまで培養された細胞(CAL)についても，適切な外来性ウイルス試験(例えば*in vitro*及び*in vivo*試験)及び内在性ウイルス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 ～ 50 nm)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．

表2 各々の動物に感染することが知られている人畜共通感染ウイルス

	ウシ	ブタ	ヒツジ	ヤギ	ウマ
牛痘ウイルス(Cowpox virus)	◎				
偽牛痘ウイルス(Paravaccinia virus)	◎	◎	◎	◎	
マレーバレー脳炎ウイルス(Murray valley encephalitis virus)	◎	◎			
羊跳躍病ウイルス(Loupingill virus)	◎	◎	◎	◎	
ウエッセルズブロンウイルス(Wesselsbron virus)			◎		
口蹄疫ウイルス(Foot-and-mouse 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)	◎				

（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な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タンパク質性医薬品

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が，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，破砕細胞及び培養上清からなる混合物を処理を施すことなく試験することが適切な場合もある．

未加工／未精製バルクについては，パイロットプラントスケール又は実生産スケールから得た未加工／未精製バルクの少なくとも3ロットについてウイルス試験を行うことが最低限の要求として求められる．更に，それ以降の各製造バッチについても何らかの外来性ウイルス試験を実施することを考慮して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，必要な全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全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幾つかの工程について試験し，評価することでよい．しかし，評価対象以外のステップがウイルスの不活化／除去に関する結果に間接的に影響を与える可能性についても留意しておくべきである．なお，ウイルス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．

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

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	エンベロープ	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)	パポーバウイルス科 (Papova)	ポリオーマウイルス属 (Polyomavirus)	サル	DNA	無	40 ～ 50	正20面体	高
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

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

6.3. ウイルスクリアランス試験の設計

ウイルス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．

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

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

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

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

（4） この製造規模の縮小版で行うウイルスクリアランス試験における工程の各要素は，実生産規模での製造工程のそれを可能な限り反映したものとし，その妥当性を明らかにする必要がある．クロマトグラフィー装置については，カラムベッド高，線流速，ベッド容量に対する流速の比率(すなわち接触時間)，緩衝液，カラム充填剤の種類，pH，温度，タンパク質濃度，塩濃度，目的物質濃度に関して，全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，実際上これが困難な場合には，スパイクに用いたウイルス溶液の力価からウイルス負荷量を算出することになる．試験対象の工程条件下では不活化があまりにも速く，不活化曲線を作成することができない場合，不活化により事実上感染性が失われていることを適切な試験系により示す必要がある．

（8） 工程前の試料中にウイルスに対する抗体が存在する場合には，ウイルス除去及び不活化工程におけるウイルスの挙動に影響を及ぼす可能性があるので，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タンパク質の挙動を変えたりすることがないよう，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，又は全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(に含まれる目的タンパク質やその他の成分)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(目的タンパク質など)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)，すなわち目的タンパク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，目的タンパク質などを除くことや抗ウイルス活性を持たない類似タンパク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ので，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，目的タンパク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，目的タンパク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ので，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，製品中の目的タンパク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さ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クリアランスに関する性能を示す指標を測定することにより評価できる．

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

6.4. ウイルスクリアランス試験結果の解釈

6.4.1. ウイルスクリアランス指数の評価

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

得られた各ウイルスクリアランス指数及び総ウイルスクリアランス指数が受入れ可能かどうかについて，原材料及び製造過程に混入(迷入)する可能性が現実的に考えられる全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，臨床上も不可欠であり，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，ウイルスクリアランスに関する一般的な数値目標は特に設定できない．工程のウイルスクリアランス指数の妥当性は，医薬品製造基材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クリアランス指数Rは，次式で示される．

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

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

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

6.4.3. 結果の解釈及び評価上留意すべき事項

ウイルス不活化／除去工程の有効性に関するデータを解釈，評価する際には，①試験に使用されたウイルスの適切さ，②クリアランス試験のデザイン，③対数で表されるウイルス減少度，④不活化の時間依存性，⑤工程のウイルス不活化／除去に影響する要素・項目，⑥ウイルスアッセイ法の感度，⑦ある不活化／除去工程が特定種類のウイルスに特に有効である可能性など，様々な要因を組み合わせ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では純度や凝集の程度が異なっている場合がある．また，分離工程の特性によっては，糖鎖付加のようなウイルスの表面特性の変化が，分離状況に影響する可能性がある．これらの点を念頭に置き，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僅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．統計学的評価の目的は実施したウイルスクリアランス試験がウイルス学的に適切な水準で実施されていることを裏付けることである．

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

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

3.　試験内変動の95%信頼限界を求めるとき，通常，平均値±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±sで，工程処理後のウイルス測定値の95%信頼限界が±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プールされた原材料・医薬品製造基材又は製品中のウイルスゲノムを高感度で検出できる方法である．培養系で測定できないHBVやHCV遺伝子などの検出にも応用できる．また，HBV，HCV及びHIVに関してはウインドウ期の大幅な短縮が可能になり，ウイルス安全性評価手段として寄与することが期待されている．しかし，用いるプライマーの選択によっては検出しようとする目的ウイルスの全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全て文書化し，保存しなければならない．

11. その他

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

おわりに

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，全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，本参考情報に全て沿って，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．

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〈*G3-14-170*〉

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．核酸増幅法(Nucleic acid amplification test：NAT)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，適切なバリデーションを実施することにより，C法をA法やB法の代替法として用いることができる．

A法，B法により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又は除去する．

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こと．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，バッチ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，ブドウ糖分解マイコプラズマ(*Mycoplasma pneumoniae* ATCC 15531，NBRC 14401又は同等の種又は株)とアルギニン分解マイコプラズマ(*Mycoplasma orale* ATCC 23714，NBRC 14477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，100 CFU (コロニー形成単位)以下又は100 CCU (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) 0.2 mL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で，適切な湿度のもと，35 ～ 37℃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) 10 mL以上を，100 mLの液体培地を入れた容器に接種する．液体培地は1検体当たり1本以上とし，35 ～ 37℃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．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，2,3日ごとに観察し，液体培地の色調変化を観察した日，及び色調変化が無い場合においても，3日目，7日目及び14日目の計3回にわたり，それぞれ各液体培地より0.2 mLずつを採取し，カンテン平板培地各2枚以上に接種する．カンテン平板培地での培養は5 ～ 10%の炭酸ガスを含む窒素ガス中で，35 ～ 37℃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日目に倍率100倍以上の顕微鏡でマイコプラズマの集落の有無を調べる．

B.　指標細胞を用いたDNA染色法

試験操作法の妥当性についてあらかじめ検討するため，培養Vero細胞に100 CFU以下又は100 CCU以下の*Mycoplasma Hyorhinis* (ATCC 29052，ATCC 17981，NBRC 14858又は同等の種又は株)及び*M. orale* (ATCC 23714，NBRC 14477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等以上の検出感度があることを示すデータがある場合は，Vero細胞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，マイコプラズマの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) 1 mL以上を接種する．

試験には，陰性(非接種)対照及び2種類のマイコプラズマ陽性対照を置く．陽性対照には，例えば*M. hyorhinis* (ATCC 29052，ATCC 17981，NBRC 14858又は同等の種又は株)及び*M. orale* (ATCC 23714，NBRC 14477又は同等の種又は株) 100 CFU以下又は100 CCU以下を使用する．

細胞は5%炭酸ガスを含む空気中，35 ～ 38℃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，ビスベンズイミド(bisbenzimide)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35 mm)に滅菌したカバーグラスを無菌的に置く．

2)　10%ウシ胎児血清(あらかじめマイコプラズマがないことを確認しておく)を含むイーグル最少必須培地中にVero細胞が1 mL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2 mLを各培養ディッシュに接種する．このときカバーグラスを培地中に完全に沈め，培地表面に浮かないように注意する．細胞がカバーグラスに接着するよう5%炭酸ガスを含む空気中，35 ～ 38℃で一日培養する．

4)　培地を新鮮な培地2 mLと交換した後，試験検体(細胞培養上清) 0.5 mLを培養ディッシュ2枚以上に添加する．陰性対照と陽性対照[*M. hyorhinis* (ATCC 29052，ATCC 17981，NBRC 14858又は同等の種又は株)及び*M. orale* (ATCC 23714，NBRC 14477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%炭酸ガスを含む空気中，35 ～ 38℃で3 ～ 6日間培養する．

6)　各ディッシュより培養液を除去し，メタノール／酢酸(100)混液(3：1) (固定液) 2 mLをそれぞれに加え，5分間放置する．

7)　各ディッシュより固定液を除去し，再度各ディッシュに同量の固定液を加え10分間放置する．

8)　固定液を除去し，全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イミド蛍光染色液2 mLを加え，ディッシュに蓋をして室温で30分間静置する．

10)　各ディッシュより染色液を吸引除去し，ディッシュを蒸留水2 mLで3回洗浄する．カバーグラスを取り出し乾燥する．

11)　カバーグラスに封入液を滴加して封入する．余分な封入液をカバーグラスの端より吸い取る．

12)　倍率400 ～ 600倍又はそれ以上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.　核酸増幅法(NAT)

核酸増幅法(Nucleic acid amplification test：NAT)は，目的とする細胞やウイルス等の遺伝子や遺伝子発現により転写されたmRNA等をその塩基配列に特異的なプライマーを用いて酵素的に増幅し，増幅産物を種々の方法により検出する手法である．NATをマイコプラズマ検出に用いることにより，検体(細胞懸濁液又は細胞培養上清)から抽出した核酸をマイコプラズマに特異的なプライマーやプローブを用いて増幅し，マイコプラズマに由来する核酸の存在の有無を高感度に検出することが期待される．NATは目的とする塩基配列の存在を示すものであり，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．

NATとしては様々な手法が利用可能であり，本参考情報は特定のNATの手法を規定するものではない．使用するNATは，十分な感度と特異性が担保され，核酸抽出手技や反応液組成の僅かな差異により異なる結果が得られることのない頑健性のある手法を用いること．本項に示すバリデーション法により特異性と感度を評価し，その妥当性が立証されるのであれば、どのようなNATの手法を用いることも可能である．市販のキットを用いる場合，キットの製造業者によりバリデーションが実施され，そのデータが入手可能な場合もあるが，使用する機器や目的とする細胞によっては製造業者により実施されたバリデーション結果とは異なる結果が得られる可能性がある．必ず自施

設で製造業者のバリデーションどおりの結果が得られることを確認する必要がある．特に検査対象となる細胞が異なる場合には，検出感度，再現性について確認しておく必要がある．また，核酸の抽出法や検出法等で製造業者の指定する機器と異なる機器を用いる場合には，採用する手法や当該機器の妥当性を検証する必要がある．

さらに，試薬の組成やプライマー・プローブ等に関する情報が製造業者から開示されない場合には，キットの内容が変更された際にも変更内容に関する情報が得られるような対策が求められる．キットの内容が変更された場合には，必要に応じ目的とするマイコプラズマの検出感度や精度に差異がないことを確認しておく必要がある．一方で，キットが製造中止になる場合もあり，適切な代替法に変更できるような対応も考えておくこと．

細胞を汚染するマイコプラズマは細胞に依存して増殖する場合が多いため，細胞培養上清ではなく細胞懸濁液を検体とすることが基本的に求められる．細胞培養上清を検体として用いる場合は，細胞を汚染するマイコプラズマを十分に検出できていることの妥当性を示す必要がある．

NATは，以下に示すバリデーションを適切に実施することにより，バリデーション法で例示した全てのマイコプラズマに対して十分な感度を持って検出できる場合には，A法やB法の代替法として用いることができる．

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NAT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．この場合にもバリデーション法で例示した全てのマイコプラズマが高感度に検出できることが示されなければならない．

C-1 核酸増幅法によるマイコプラズマ否定試験の実施

試験は陽性対照(ランコントロール)［例えば100 CFU以下又は100 CCU以下の*M. hyorhinis* (ATCC 17981，NBRC 14858又は同等の種又は株)］と陰性対照を置き実施する．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につき，接種単位をあらかじめ設定したうえで使用しなければならない．細胞懸濁液を検体とする場合にはマイコプラズマ汚染のないことが確認された細胞を陰性対照とし，細胞由来の核酸の存在下での核酸増幅法への影響についてもあらかじめ試験を実施し陽性シグナルが出ないことを確認しておくこと．検体からマイコプラズマの遺伝子が増幅されないときは，この試験に適合とする．

C-2 試験における注意事項

NATは微量の核酸を増幅して検出するため，試験に用いた増幅産物により，施設や機器，試薬等が汚染され偽陽性の結果が得られることがある．このため，試薬の保管･調製，核酸の抽出，核酸の増幅，増幅産物の検出はそれぞれ可能な限り独立した施設ないし設備を用いて，細心の注意を払って実施する必要がある．増幅した核酸のキャリーオーバーによる偽陽性を防止する方法として，Uracil－N－glycosylase (UNG)を用いる方法等が利用できる．また，核酸の抽出効率が低い場合や，NATの阻害物質が検体に含まれるための偽陰性でないことを確認するために，被験細胞のハウスキーピング遺伝子を内部対照として同時に測定することが望ましい．

一方，核酸の抽出から増幅まで自動化された機器を用いることにより交差汚染を防ぐための対策がとられている場合には，必ずしも独立した施設で実施することは不要であるが，増幅産物の廃棄等に際しては汚染の起こらないような対策をとる必要がある．

C-3 マイコプラズマ検出のためのNATのバリデーション法

NATによる目的核酸の検出法としては，定性的試験と定量的試験がある．細胞基材へのマイコプラズマ汚染の検出には，定性的試験として限度試験が考慮される．ここにマイコプラズマ汚染を検出するための定性的NATの評価方法を示す．この評価方法は，適切なカットオフ値を設定した定量的NATにも適用できる．

NATによる分析の検証に最も重要な項目は特異性と検出感度である．また，分析法の頑健性も評価する必要がある．なお，NATによる分析の評価には，核酸の抽出から増幅産物の検出までの全工程が含まれる．

市販キットをNATによる試験の一部又は全部に用いる場合は，キットの製造業者により添付され文書化されたフルバリデーションデータがあれば，使用者のバリデーションの代替として用いることが可能であり，使用者が再度フルバリデーションを行う必要はない．しかし使用者は，キットの性能(特異性，検出感度等)について，使用目的に十分かなっていること，使用者の試験系でも目的とした性能が得られることを確認する試験を必ず実施し，データを提示すべきである．

NATは以下の目的で用いることができる．

・工程内管理の目的として

・A法又はB法の代替法として

本項は，第一にNATそのもののバリデーション手順，第二にNATとA法又はB法との比較試験のバリデーションの二つの目的について書かれている．

なお，NATの特異性や検出感度のバリデーションにはCFU又はそれに相当するコピー数等が明らかにされたマイコプラズマ参照品が様々な段階で必要とされる．また通常の試験では，マイコプラズマ参照品，あるいは参照品を用いて適切に値付けされた検体が陽性対照として用いられる．試験では，陽性対照としてマイコプラズマの菌体の他に核酸(プラスミド等)が用いられることもあるが，抽出効率を含めたバリデーションの検討では菌体を用いる必要がある．

1) 評価項目

特異性，検出感度，頑健性の三つのパラメーターについて評価する必要がある．

2) 特異性

NATにおける特異性とは，存在が予想される検体中に含まれる標的核酸を確実に検出する能力である．NATの特異性はプライマーやプローブの選択，及び試験条件の厳密さ(増幅及び検出段階)に依存する．

マイコプラズマ(マイコプラズマ属、ウレアプラズマ属、スピロプラズマ属、アコレプラズマ属等のモリキューテス綱の細菌)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するプライマーやプローブを用いることが重要である．NATが幅広いマイコプラズマパネルを検出する能力は，プライマーとプローブのデータベースとの比較による理論的分析のみにより示すのではなく，3)に示された参照マイコプラズマを用いた実証評価により示されなければならない．

3)　検出感度

検出感度とは，試料中に含まれる検出可能な標的核酸の最低量であり，必ずしも定量する必要はない．検出感度を確立するには、NATの陽性カットオフ値を決定する必要がある．陽性カットオフ値は，試験において95%の確率で検出可能な試料の一定容量に含まれる標的配列の目的核酸量である。この陽性カットオフ値は試験を行う試料に含まれる目的マイコプラズマ遺伝子配列と酵素の活性などの要因に影響され，結果として各試験により異なる95%カットオフ値が得られることになる．陽性カットオフ値を決定するには，特性解析され菌濃度(CFU又はコピー数等)が明らかにされたマイコプラズマ参照品又は国際標準品の希釈系列について，試験ごとの変動を調べるために日を変えて試験を実施する．

検出感度のバリデーションには，以下の種について検討すること．選択されたこれらのマイコプラズマ種は，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される哺乳動物由来培養細胞への汚染の出現頻度や系統発生，更には培養等で用いられる動物由来原料を考慮して選択されたものである．なお，このリストはバリデーションのためのものであり，通常の試験でこれら全てを陽性対照として用いることを求めているわけではない．

- *Acholeplasma laidlawii* (ATCC 23206, NBRC 14400又は同等の株)
- *Mycoplasma arginini* (ATCC 23838又は同等の株)
- *Mycoplasma fermentans* (ATCC 19989, NBRC 14854又は同等の株)
- *Mycoplasma hyorhinis* (ATCC 17981, NBRC 14858又は同等の株)
- *Mycoplasma orale* (ATCC 23714, NBRC 14477又は同等の株)
- *Mycoplasma pneumoniae* (ATCC 15531, NBRC 14401又は同等の株)
- *Mycoplasma salivarium* (ATCC 23064, NBRC 14478又は同等の株)

昆虫細胞や植物由来細胞を製造に用いる場合は，上記のマイコプラズマに加えて，昆虫や植物に由来するマイコプラズマ(*Spiroplasma citri*など)，鳥類に由来する細胞や試薬を製造に用いる場合は鳥類に由来するマイコプラズマ(*Mycoplasma synoviae*など)の検出が可能であることを評価する必要がある．

検出感度は，菌濃度(CFU等)を測定した原液から，適切な希釈系列(10倍希釈列ないしは$10^{0.5}$倍希釈列)の検体を作製し，各希釈に対してNATでの試験を実施する．検出限界となった希釈倍数をもとに検体中の標的配列に対応する最小の菌濃度(CFU等)を陽性カットオフ値として算出する．例えば，増幅産物を電気泳動で分離し，蛍光染色等で陽性バンドを検出する場合には，マイコプラズマを含まない細胞から得られた検体は陽性バンドが検出されないことを確認すること．また，定量的PCR法を用いて検出する場合には適切な増幅サイクル数をカットオフ値として設定すること．また，設定したカットオフ値の妥当性を証明すること．NATの検出には検体からの核酸の抽出効率も影響するため，細胞懸濁液に含まれるマイコプラズマの検出感度を評価する．

上記マイコプラズマ参照品の各菌種について，最低三つの異なる10倍希釈列を作成し，統計解析を可能とするため各希釈列について合計24となるように十分な繰り返し数を試験する必要がある．例えば，三つの希釈列を異なる日に各希釈段階で8回繰り返す，四つの希釈列を異なる日に各希釈段階で6回繰り返す，あるいは六つの希釈列を異なる日に4回繰り返して実施してもよい．希釈列の数を扱いやすい量にするために，陽性カットオフ値(陽性シグナルが得られる最高希釈倍率)を求めるための予備試験を行うべきである．希釈の範囲は予備的に求められたカットオフ値の周辺で選ぶことができる．試験により95%の確率で検出されるマイコプラズマの濃度(CFU等)を適切な統計学的解析により算出する．これらの結果は分析法の変動を評価するために用いることもできる．

4)　頑健性

頑健性とは，パラメーターの小さな意図的変動で変化しない能力の指標であり，通常の使用での分析法の信頼性を示すものである．頑健性の評価は開発段階で検討すべきである．パラメーターを意図的に変動させることにより分析法の信頼性を示す必要がある．NATでは、パラメーターの小さな変動により結果に大きく影響する可能性がある．試薬濃度($MgCl_2$，プライマー，デオキシリボヌクレオチド等)を小さく変動させた試験が開発段階で実施されていれば、方法の頑健性が示される．抽出キットや抽出法の変更，サーマルサイクラーの種類の違いも評価される．

5)　NATをA法及びB法の代替法として用いる場合

NATはA法(培養法)，B法(指標細胞を用いたDNA染色法)の代替法として用いることができる．この場合，同等性試験を実施する必要がある．試験では主としてNATとA法又はB法との検出感度の比較を行うが，特異性(検出可能なマイコプラズマパネル，偽陽性の結果)についても考慮すべきである．

検出感度の判定基準は以下のとおりである．

- A法(培養法)の代替法とする場合、NATは3)に示すマイコプラズマ7種全てについて10 CFU/mLを検出可能なことを示す必要がある．
- B法(指標細胞を用いたDNA染色法)の代替法とする場合，NATは3)に示すマイコプラズマ7種全てについて100 CFU/mLを検出可能なことを示す必要がある．

どちらの場合も，判定基準に達することを示すにはCFUで適切に値付けされたマイコプラズマ参照品を用いる必要がある．以下の二つの方法のうち一つをこの同等性試験として用いることができる．

- CFUで値付けされたマイコプラズマ株を用いてNATをA法又はB法と並行して実施し，両者の検出限界を同時に評価する．
- NATによる試験結果をA法又はB法の評価で得られたデータと比較する．この場合，両者の評価に用いる参照品のCFUの値付け及び安定性について注意深く説明すること．

あるいは，試料に含まれるマイコプラズマ核酸のコピー数等で同等の検出感度を示すことでもよい．この場合，1 CFUに相当するマイコプラズマのコピー数等を明らかにしておく必要がある．

6)　対照群

- 内部対照：バリデーションにおいて内部対照を用いることにより，検体由来の阻害物質等による影響を受けず核酸増幅が適切に行われていることが確認できる．また日常の試験では、抽出操作に問題がなく，またNAT反応を阻害する物質がな

いことを示すために必要となる．内部対照はプライマー結合部位その他の適切な配列を用いる．検体から核酸を抽出する前に添加し，核酸の抽出，逆転写，増幅，検出の全体の対照となることが望ましい．検体となる細胞の遺伝子を内部対照として用いることもできる．

・外部対照：外部陽性対照は，試験条件のバリデーションに用いられるマイコプラズマ種のうち，一種類以上の適切なマイコプラズマ種について標的配列の一定のコピー数あるいは一定のCFUを含むものである．陽性対照の一つは期待される感度が達成できることを示す陽性カットオフ値近傍にセットする．陰性対照は，標的配列を含まないもので，必ずしも検体と同じマトリクスである必要はない．

7) 結果の解釈

用いたプライマーやプローブ等によってはマイコプラズマ以外の核酸を増幅し，偽陽性の結果を導くことがある．バリデーションでは必要に応じて，陽性の結果の確認のための方法を確立しておくこと．

C-4 Vero細胞中でマイコプラズマを増殖させる方法

1) 試験検体，陽性対照及び陰性対照について，それぞれ2枚以上のディッシュを使用する．

2) 細胞培養用ディッシュ(直径35 mm)に，10%ウシ胎児血清(NAT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2 mLずつ加え，5%炭酸ガスを含む空気中，35 ～ 38℃で1日培養する．

3) 古い培地を新鮮な培地と交換し，試験検体(細胞培養上清) 0.5 mLをVero細胞の培養ディッシュ2枚以上に接種する．陽性対照[例えば100 CFU以下又は100 CCU以下の*M. hyorhinis* (ATCC 17981，NBRC 14858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，陽性対照及び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%炭酸ガスを含む空気中，35 ～ 38℃で3 ～ 6日間培養する．

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〈*G3-15-141*〉

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が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おして，ヒトに感染症を引き起こすことはないもの」である．

2. 医薬品原料起源としてのヒトを含む動物について

ヒトを含む動物由来の医薬品によるヒトへの感染を防止するには，使用する原料にウイルス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ところから，ドナーについて，病歴，健康状態，採取細胞・組織を介して感染する可能性がある各種感染症に関する検査項目などを考慮して，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，ウインドウ期(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っては，献血者について問診，自己申告によりチェックし，献血血液段階で血清学的検査，HBV，HCV，HIVを対象としたミニプール核酸増幅試験(NAT)を実施している．また，分画用原料血漿は最低4箇月間貯留保管し，採血後情報／輸血後情報を反映する措置を講ずることによりヒトに何らかの感染症を引き起こす可能性のある原料の使用を排除しようとしている．

一方，尿由来製品などのように多数の不特定者から採取され，一定の処理が施された後原料とされるような場合，各個人ごとにウイルス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るべきである．

ヒト以外の動物の場合，野生の動物は避け，適切な微生物汚染防止対策や汚染監視システムを含む衛生管理の行き届いた環境条件下で飼育された動物個体を使用するべきである．可能な限り適切に規定された特定病原体感染防止条件(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うまでもない．しかし，一般には，細胞基材由来医薬品のウイルス安全性などの評価は，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の用途，混入するウイルスの種類・性質，ヒトへの感染性又は病原性，製品の精製工程(ウイルスクリアランスに関する評価データ等)，及び精製バルクにおいてどの程度のウイルス試験を実施したかなどに基づくリスク／ベネフィットのバランスを勘案し，判断することになる」．例えば，最もよく用いられるげっ歯類細胞には，内在性のレトロウイルス様のA粒子，R粒子，C粒子などの存在が知られている．しかしそれはヒトに感染することはなく，危険性がないことが知られており，CHO細胞などは医薬品生産に汎用されている．また，担ガン患者からの株化細胞(例：NAMALWA細胞，BALL－1細胞など)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ものではなく，様々な要件によって異なる．本課題の最終目標は，医薬品がヒトに感染症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．

G4. 微生物関連

非無菌医薬品の微生物学的品質特性〈*G4-1-170*〉

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．

三薬局方の調和合意に関する情報については，独立行政法人医薬品医療機器総合機構のウェブサイトに掲載している．

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収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全ての物質．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，化学合成で製したもの等)

(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全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，

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

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

生薬及び生薬を配合した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

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(1 g又は1 mL)
経口(水性製剤)	10^2	10^1	大腸菌を認めない(1 g又は1 mL)
直腸	10^3	10^2	－
口腔粘膜 歯肉 皮膚 鼻 耳	10^2	10^1	黄色ブドウ球菌を認めない(1 g又は1 mL) 緑膿菌を認めない(1 g又は1 mL)
腟	10^2	10^1	緑膿菌を認めない(1 g又は1 mL) 黄色ブドウ球菌を認めない(1 g又は1 mL) カンジダ・アルビカンスを認めない(1 g又は1 mL)
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(1 g又は1 mL) 緑膿菌を認めない(1 g又は1 mL) 胆汁酸抵抗性グラム陰性菌を認めない(1 g又は1 mL)

◆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

	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
カテゴリー1	許容基準：10^7 最大許容値：50,000,000	許容基準：10^5 最大許容値：500,000	大腸菌の許容基準：10^3 (1 g又は1 mL) サルモネラを認めない(10 g又は10 mL)
カテゴリー2	許容基準：10^5 最大許容値：500,000	許容基準：10^4 最大許容値：50,000	胆汁酸抵抗性グラム陰性菌の許容基準：10^4 (1 g又は1 mL) 大腸菌を認めない(1 g又は1 mL) サルモネラを認めない(10 g又は10 mL)

◆

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，生薬及び生薬を配合した製剤に対する特定微生物として，胆汁酸抵抗性グラム陰性菌，大腸菌及びサルモネラを掲げているが，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*, *Staphylococcus aureus*, *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．原料生薬に対する微生物限度はその原料が供される工程，要望される品質規格の原料であることを考慮に入れたリスク評価に基づき設定する．◆

微生物試験に用いる培地及び微生物株の管理 〈*G4-2-180*〉

本参考情報は，微生物試験に用いる培地及び微生物株の試験室での管理における留意事項を示すものである．

なお，機器については，適切に保守・管理及び校正されたものを使用する．

1. 培地の調製及び品質管理

1.1. 培地の調製

培地を調製するときには，実施する微生物試験に適した培地及び培地成分を選択する．粉末培地には成分組成及び調製指示書が添付されている．培地ごとに，調製の要件(例えば，加熱，添加物，pH調整など)が異なる場合があるため，適正な品質の培地を調製するためには，それらの指示書に従うことが重要である．調製年月日，秤取した粉末培地又は培地成分の名称・ロット番号・質量，使用した水の容量，滅菌条件，滅菌後のpH，使用した機器などを記録しておくと，問題発生時の原因調査などに役立つ．

粉末培地又は培地成分の秤取は適切に行う．また，調製時の異物の混入を防ぐために，清浄な容器及び器具を使用する．培地の調製に用いる水は，試験を行うのに適した水を使用するが，精製水が最もよく用いられる．

粉末培地は，滅菌する前に水に溶解させるか，又はよく振り混ぜて十分に分散させる．滅菌前に小分けする場合には，完全に水に溶解させる．培地を溶解するために加熱が必要な場合には，培地を熱し過ぎないように注意する．メイラード反応などによる培地の褐色化は，過熱の目安の一つとなる．培地の調製には，加熱，攪拌及び混合に適切な装置及び器具を使用する．加熱できない成分を添加する場合には，滅菌後に適切な温度まで冷却した培地に無菌的に添加し，十分に混合する．

洗浄が十分でない器具などを使用して培地を調製すると，微生物の発育を阻害する物質が培地に混入するおそれがある．阻害物質は，器具などの洗浄後の残留洗剤，その器具などを洗う前に使用した物質あるいは未使用の器具であっても製造時の残留物などに由来する．洗浄工程では，確実に残留物及び異物を除去し，最後に精製水などを用いて洗剤などを完全に洗い落とす．

培地の滅菌は，供給業者から提供されたパラメーター(温度，圧力，保持時間など)又はユーザーによって検証されたパラメーターの範囲内で実施する．熱に対して不安定な培地成分が含まれる場合を除き，高圧蒸気滅菌が望ましい．培地組成によっては，ろ過による滅菌が適切な場合もある．

高圧蒸気滅菌器を使用する場合には，積載物の載荷形態(ローディングパターン：容器の形状，大きさ，数及び配置並びに被滅菌物の種類及び液量など)に応じて，全ての被滅菌物の品温(培地温度)が指定された温度及び保持時間を満たす滅菌サイクル(被滅菌物の品温が指定温度に上昇するまでの工程及び滅菌終了から被滅菌物を適切に取り出せる温度に下降するまでの工程を含む)で行う．温度の上昇が緩やかとなる滅菌サイクルは培地の過熱を招く場合もある．一般的に被滅菌物の液量が多くなると滅菌サイクルはより長くなるが，総量が同じであっても小分け容器の大きさ及び数にも影響されるので，適切な条件を選択する．滅菌サイクルの完了後は速やかに培地を取り出し，必要に応じて培地を冷却する．滅菌サイクルの影響を，培地の無菌性(微生物汚染がないこと)の確認と共に培地性能試験(微生物限度試験法〈*4.05*〉，無菌試験法〈*4.06*〉など参照)によって検証する．

不適切な調製を行うことにより，発育促進特性や選択特性が低下したり，色調，透明度，ゲル強度，pHなどの性状が許容範囲から逸脱する場合があるので留意する．

培地のpHは，滅菌バッチ(一度に滅菌する単位．以下「バッチ」という．)ごとに試験サンプルを無菌的に抜き取り，常温又は別に規定された温度まで冷却した後に確認する．規定された温度で測定できない場合には，規定された温度に補正したpHとする．カンテン培地表面に対しては先端が平らなpH電極が，液体に対しては浸漬型のpH電極が推奨される．培地のpHは，指定された範囲内とする．ただし，培地性能試験や適合性試験(微生物限度試験法〈*4.05*〉，無菌試験法〈*4.06*〉など参照)により，更に広い範囲が許容されることが確認された場合を除く．

調製した培地(カンテン平板培地や試験管などに分注した培地)は，名称，バッチ番号，調製日などで識別する．また，下記の事項に留意する．

(ⅰ) 容器の破損
(ⅱ) 容器間の分注量の不均一
(ⅲ) 培地成分などの付着による容器の汚れ
(ⅳ) 褐色化又は変色
(ⅴ) 気泡
(ⅵ) 酸化還元電位指示薬の状態(該当する場合)

(vii) 溶血(該当する場合)
(viii) 結晶などの形成
(ix) 亀裂や窪みを生じるような乾燥
(x) 微生物による汚染

1.2. 培地の保存

培地及び培地成分を保存する場合には，品質低下を防ぐために，入手するまでの輸送条件も含め，下記の事項に留意する．

(i) 乾燥，蒸発，吸湿
(ii) 温度
(iii) 微生物汚染
(iv) 異物の混入
(v) 破損

また，培地又は培地成分には，名称，バッチ又はロット番号，保存条件，使用期限などを表示し，識別する．

調製後の培地の保存条件及び使用期限については，設定した条件で保存した場合に，使用期限の最後まで当該培地の性能が許容基準を満たしていることを，培地性能試験やその他の必要な品質試験により検証し，安定性を確認して設定する．

長期間保存する場合には，水分の蒸発を防ぐことができるような包装材，包装形態，容器及び栓を選択する．また，必要に応じて遮光する．カンテン培地は，凍結によりカンテンのゲル構造が破壊されるため，凍結を避けて保存する．

なお，保存後に再融解したカンテン培地については，性能試験を実施し，適合性を確認した上であれば，確認された使用期限内で使用することは差し支えない．また，カンテン培地の再融解は，過熱による品質低下や汚染の可能性を避けるため，1回までとするのが望ましい．再融解は，加熱した水浴中又は流通蒸気中で行うことを推奨する．培地の融解に電子レンジや加熱プレートを使用することは，培地全体に均一に熱がかからず過熱による培地の劣化や容器の破損などが発生する可能性があるため，留意する．

滅菌直後のカンテン培地又は再融解した培地は，45 ～ 50℃又は別に規定された温度で保持するが，品質低下や汚染のリスクを考慮して，長時間の保持は避ける．また，水浴で保持する場合は，ペトリ皿への分注時の水槽水由来の汚染に注意する．

使用した培地や期限切れの培地を廃棄する際は，必要に応じて滅菌し，汚染防止に配慮する．

1.3. 品質管理試験

調製された全ての培地について，バッチ又はロットごとに下記の品質管理試験を行う．調製された培地には，市販生培地及びキット化された培地(スワブ，ストリップなどとセットになったもの)も含まれる．

(i) 培地性能(発育促進特性，必要に応じて選択特性や鑑別特性)
(ii) pH(市販生培地は必要に応じて)

冷蔵状態で購入又は保存した培地は，常温又は別に規定された温度に戻して確認する．

(iii) 無菌性(微生物汚染がないこと)

無菌医薬品製造区域のグレードA及びBの環境モニタリング用培地は，多重包装品を使用するか若しくは外装を消毒又は除染し，定められた手順で搬入する．包装後の滅菌処理がされていない培地は，制御された環境への外来汚染及び偽陽性結果を防ぐために，使用する前に全ての培地(全数)を培養することにより，微生物汚染がないことを確認する．

なお，市販生培地には試験成績書が添付されており，そこには培地性能試験に使用した標準微生物株と共に，保存条件及び使用期限が記載されている．受入時に供給業者から試験のデータを入手し，書面又は現地調査などによりそのデータが信頼できるものであり，培地性能試験結果及び使用期限の妥当性について確認できれば，バッチ又はロットごとではなく，定期的に品質管理試験を行うことでもよい．

培地と同様に品質管理試験が必要なものとして，グラム染色試薬やオキシダーゼ試薬などの微生物同定試験用試薬がある．これらは，受入時又は使用時に，適切な標準微生物株を選定して品質管理試験を行う．

2. 微生物株の維持管理

微生物試験の精度と結果の再現性を保つ上で，保存微生物株を適切に取り扱うことは非常に重要である．試験室での微生物株の保存及び取扱いは，汚染に注意し，当該微生物の増殖特性の変化を最小とするような方法で行う．公定法で使用する微生物株は，微生物保存機関又は適切な供給業者から，凍結品，凍結乾燥品，斜面培養品又は調製済みの形態で入手できる．入手した微生物株は，品質管理試験に使用する前又は使用時に，選択性のない平板培地に塗抹し，出現コロニーが単一であることなどで他の菌の混入がないことを確認する．また，必要に応じて，分与された菌種の確認を行う．

保存用微生物株は，微生物保存機関などから指定された方法で復元する．微生物株の保存の管理には，シードロット培養管理手法(シードロットシステム)の適用が推奨される．シードロットシステムとは，継代による性状変化を避けるために保存微生物株の継代回数を管理するシステムである．一継代は，新鮮培地への移植培養として定義する．どのような形態の移植培養でも，継代とみなす．管理に当たっては，少なくとも下記の事項に留意する．

(i) 微生物保存機関などから入手した微生物株を復元(継代回数1回目)して得られた培養物を，1世代目として数える．
(ii) 継代回数を管理する．
(iii) 培地性能試験や適合性試験に用いる微生物株については，継代回数5回を超えて使用しない．

微生物株の保存には，凍結保存法，乾燥保存法，継代培養保存法などがあるが，凍結保存する場合の一例を示す．微生物保存機関などから入手した標準微生物株を適切な培地で復元培養し，生育させる．この培養菌(1世代目)の一部を凍結障害を防ぐ保護剤を含む溶液に懸濁してバイアルなどに移し，菌種に応じて適切な温度で凍結保存する．多くの微生物株は－70℃以下に維持することにより長期間の保存が可能となる．2世代目以降を大量に作製しておけば，標準微生物株の入手及び調製の頻度を下げることができる．

一度開封した容器は，保存微生物株の生育能力の低下と汚染のリスクを避けるため，再凍結せずに廃棄する．

3. 参考資料

1) WHO: WHO Good Practices for Pharmaceutical Microbiology Laboratories (WHO Technical Report Series, No.961, Annex 2, 2011).
2) US Pharmacopeia 43 (2020), <1117> Microbiological Best Laboratory Practices.

保存効力試験法〈G4-3-170〉

保存効力試験法は，多回投与容器中に充填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[1, 2]．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．

汚染微生物の増殖には，製品中の水分活性が重要な役割を果たしている．多回使用される医薬品では，使用される間に微生物の二次汚染による変質･変敗を起こす可能性があり，微生物汚染した医薬品を使用した場合は，薬効の低下のみならず汚染微生物により感染症を引き起こす危険性も高くなる．これらのことから多回使用される医薬品には，日本薬局方製剤総則において保存剤の配合が認められている．

医薬品GMPに対応するために，又は単に生菌数(細菌数及び真菌数)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．保存剤は量によっては毒性を示すことから，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，製剤自体の抗菌作用又は製剤に添加された保存剤の効果は，製剤の有効期間にわたって検証しなければならない．なお，抗菌性保存剤含量の試験は，通常，出荷時に行う必要があるが，場合によっては，出荷判定試験の代わりに製造工程管理試験として行うことも可能である．

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(表1)．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で，水分活性0.6以上の製品と定義する．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．

表1 製剤のカテゴリー

カテゴリー	製剤の種類
ⅠA	・注射剤 ・水性溶剤に溶解又は分散させた無菌の製剤(点眼剤，点耳剤，点鼻剤等)
ⅠB	・水性溶剤に溶解又は分散，若しくは水溶性の基剤に混和させた非無菌の局所投与製剤(点耳剤，点鼻剤，吸入剤，その他粘膜に使用される製剤等を含む)
ⅠC	・水性溶剤に溶解又は分散，若しくは水溶性の基剤に混和させた制酸剤以外の経口投与する製剤及び口腔内に適用する製剤
ⅠD	・水性溶剤又は水溶性の基剤で調製した制酸剤
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に記載している全ての剤形を含む．

2. 試験菌株，培地性能及び生菌数測定法の適合性

2.1. 試験菌の調製

試験菌は，最初のマスターシードロットからの継代数5回を超えないように，シードロット培養管理手法(シードロットシステム)を用いて管理する．細菌及び真菌の各試験菌について，表2に示す菌株，若しくはこれらと同等と考えられる菌株を使用し，表2に示す条件でそれぞれ個別に培養する．

表2 試験菌株と培養条件

試験菌	株名	培地	培養温度	試験菌の培養期間
Escherichia coli	ATCC 8739 NBRC 3972	ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地 ソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地	30 ～ 35℃	18 ～ 24 時間
Pseudomonas aeruginosa	ATCC 9027 NBRC 13275	ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地 ソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地	30 ～ 35℃	18 ～ 24 時間
Staphylococcus aureus	ATCC 6538 NBRC 13276	ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地 ソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地	30 ～ 35℃	18 ～ 24 時間
Candida albicans	ATCC 10231 NBRC 1594	サブロー・ブドウ糖液体培地 サブロー・ブドウ糖カンテン培地	20 ～ 25℃	44 ～ 52 時間
Aspergillus brasiliensis	ATCC 16404 NBRC 9455	サブロー・ブドウ糖カンテン培地	20 ～ 25℃	6 ～ 10 日間

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することが望ましい．例えば，シロップ剤等の高糖濃度製剤には *Zygosaccharomyces rouxii* (NCYC 381; IP 2021.92 ; NBRC1960)を用いて試験することが望ましい．試験菌の培養は，カンテン培養又は液体培養のいずれかを採用する．

カンテン培養：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を使用する．細菌の場合は30 ～ 35℃で18 ～ 24時間，*Candida albicans*は20 ～ 25℃で44 ～ 52時間，*Aspergillus brasiliensis*は20 ～ 25℃で6 ～ 10日間又は十分な胞子が形成されるまで培養する．細菌及び*C. albicans*は培養菌体を無菌的に採取し，生理食塩液に浮遊させ，約10^8 CFU/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%の割合で添加した生理食塩液に浮遊させ，約10^8 CFU/mLの胞子を含む浮遊液を調製する．必要に応じて胞子浮遊液を，滅菌ガーゼやガラスウールなどでろ過して菌糸を除く．全ての調製菌は必要に応じて遠心分離して培地成分を取り除くこと．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)の菌株をそれぞれソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地又はサブロー・ブドウ糖液体培地で培養後，遠心分離して培地を除く．菌体は生理食塩液で洗浄して，同じ溶液で約10^8 CFU/mLの生菌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，得られた接種菌液を2時間以内に被検製剤に接種できない場合には，2 ～ 8℃に保存し，24時間以内に使用する．*A. brasiliensis*の胞子は，通常，7日間までは2 ～ 8℃に保存できる．接種菌液中の生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1 mL又は1 g当たりの理論接種菌数を算出する．

2.2.　培地性能

保存効力試験用の培地は，ソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地，サブロー・ブドウ糖カンテン培地の中から適当なものを用いる．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増殖性を持つものは使用して差し支えない．使用する培地は，表2に指定する菌株，若しくはこれらと同等と考えられる菌株を用いて培地性能試験を実施する．培養日数は，ソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地の場合は3日以内，サブロー・ブドウ糖カンテン培地の場合は5 日以内とする．

カンテン培地では，得られる集落数は標準化された菌数の計測値の50%以上でなければならない．新鮮培養菌を用いて試験する場合は，有効性が確認された培地バッチ以前に得られた発育と同等の発育が認められなければならない．

2.3.　生菌数測定法の適合性

試験製剤1 mL又は1 g以上をとり，9倍量の生理食塩液又は他の適切な中和液で希釈し(10^{-1}希釈)，攪拌後，更に連続10倍希釈を行う(10^{-2}，10^{-3}希釈)．試験菌ごとに各試験製剤希釈液の適量を試験管にとり，適切な数の試験菌を接種し，一平板当たり細菌及び*C. albicans*は250 CFU以下(理想的には25 ～ 250 CFU)，*A. brasiliensis*の場合は，80 CFU以下(理想的には8 ～ 80 CFU)になるように，適切な量を少なくとも2枚（又は計測のバラツキを最小とするためにそれ以上）のペトリ皿に分注する．本手法の陽性対照として，同じ試験菌を同量，生理食塩液に接種し，同じようにペトリ皿に分注する．試験製剤の希釈液は，陽性対照菌数に比較し，50%以上の菌回収率を示すものとする．発育が阻害される場合は，試料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ことを確認する必要がある．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〈*4.05*〉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．生菌数測定法の適合性は，試験材料や試験方法に変更があった場合，又は製剤に試験結果に影響を及ぼすような変更があった場合には再度確認すること．適合性の確認において，接種菌数に対する回収菌数が50%以上の場合には，0日目の混合試料中の生菌数は、接種菌数から換算した理論値としてもよい．カテゴリーⅡ製剤は，3.2項を参考に適切な方法で生菌数を測定する．

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．なお，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．製剤の容器中に菌液を無菌的に混合しにくいとき，又は製剤1容器当たりの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，生菌数を測定する．混合する接種菌液の量は製剤の0.5 ～ 1.0%とする．通常，製剤1 mL又は1 g当たり1×10^5 ～ 1×10^6 CFUの生菌数になるように接種，混合する．カテゴリーⅠD製品(制酸剤)の場合は，製品1 mL当たり1×10^3 ～ 1×10^4 CFUの生菌数となるように接種する．これらの容器を遮光下で20 ～ 25℃に保存し，0，7(カテゴリーⅠAのみ)，14及び28日目に混合試料中の生菌数を測定する．上記の期間中，混合試料に顕著な変化(例えば，色調の変化，異臭の発生，かびの発生等)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，接種菌数(CFU/mL又はg)からの対数減少値で表される．生菌数測定は，原則として微生物限度試験法〈*4.05*〉に記載されているカンテン平板法(カンテン平板混釈法，カンテン平板表面塗抹法)，又はメンブランフィルター法による．本試験法との同等性が示されている場合は，カテゴリーⅠ及びⅡ製剤に自動化を含む別の微生物学的方法を用いてもよい[3]．

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℃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ーテルで接種菌を均一に分散させる．均一に混合されるように，界面活性剤を加えてもよいが，添加される界面活性剤が接種菌の生残性や増殖性に影響を与えず，かつ，製剤の保存効力を増強させないことを確認する必要がある．生菌数測定のために混合試料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，半固形の軟膏剤や油性製剤などに接種された微生物を緩衝液や液体培地中に均一に分散させるには，ソルビタンモノオレイン酸エステル，ポリソルベート80，レシチンなどを使用するとよい．これらは汎用されている保存剤の多くを不活化，又は中和させる作用がある．

4.　判定

保存効力の判定は，表3に従う．表3に記されている試験結果が得られた場合，本試験に適合と判定する．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「非無菌

表3　製剤区分別判定基準

カテゴリー	微生物	判定基準
ⅠA	細菌	7日後：接種菌数に比べ1.0 log以上の減少 14日後：接種菌数に比べ3.0 log以上の減少 28日後：14日後の菌数から増加しないこと
	真菌	7日後，14日後，28日後：接種菌数から増加しないこと
ⅠB	細菌	14日後：接種菌数に比べ2.0 log以上の減少 28日後：14日後の菌数から増加しないこと
	真菌	14日後，28日後：接種菌数から増加しないこと
ⅠC	細菌	14日後：接種菌数に比べ1.0 log以上の減少 28日後：14日後の菌数から増加しないこと
	真菌	14日後，28日後：接種菌数から増加しないこと
ⅠD	細菌	14日後，28日後：接種菌数から増加しないこと
	真菌	14日後，28日後：接種菌数から増加しないこと
Ⅱ	細菌	14日後，28日後：接種菌数から増加しないこと
	真菌	14日後，28日後：接種菌数から増加しないこと

医薬品の微生物学的品質特性〈G4-1-170〉」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．“菌数から増加しないこと”とは，先の測定値からの増加が0.5 $\log_{10}$以下であることをいう．

5. 培地等

保存効力試験用の培地を以下に掲げる．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・ダイジェスト培地

カゼイン製ペプトン	17.0 g
ダイズ製ペプトン	3.0 g
塩化ナトリウム	5.0 g
リン酸水素二カリウム	2.5 g
ブドウ糖一水和物	2.5 g
水	1000 mL

滅菌後のpHが25℃で7.1 ～ 7.5になるようにpHを調整する．確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌する．

(ii) ソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地

カゼイン製ペプトン	15.0 g
ダイズ製ペプトン	5.0 g
塩化ナトリウム	5.0 g
カンテン	15.0 g
水	1000 mL

滅菌後のpHが25℃で7.1 ～ 7.5になるようにpHを調整する．確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌する．

(iii) サブロー・ブドウ糖カンテン培地

ブドウ糖	40.0 g
ペプトン(肉製及びカゼイン製1：1)	10.0 g
カンテン	15.0 g
水	1000 mL

滅菌後のpHが25℃で5.4 ～ 5.8になるようにpHを調整する．確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌する．

(iv) サブロー・ブドウ糖液体培地

ブドウ糖	20.0 g
ペプトン(肉製及びカゼイン製1：1)	10.0 g
水	1000 mL

滅菌後のpHが25℃で5.4 ～ 5.8になるようにpHを調整する．確認されたサイクルで高圧蒸気滅菌する．

6. 参考資料

1) European Pharmacopoeia 8.0 (2014), 5.1.3. Efficacy of Antimicrobial Preservation.
2) US Pharmacopeia 38 (2015), <51> Antimicrobial Effectiveness Testing.
3) 日本薬局方，参考情報「微生物迅速試験法〈G4-6-170〉」

エンドトキシン試験法と測定試薬に遺伝子組換えタンパク質を用いる代替法〈G4-4-180〉

エンドトキシンは，グラム陰性細菌の細胞壁外膜に存在するリポ多糖(Lipopolysaccharide)であり，様々な生物活性を示す．エンドトキシンは血中に入ると極微量で発熱を惹起し，大量ではエンドトキシンショックから死に至らしめるような強い毒性を発揮する．また，環境中に広く存在しているグラム陰性菌に由来すること，耐熱性を示し容易に失活しないことから，エンドトキシンは医薬品の製造工程などにおいて混入する可能性があり，更に混入の可能性がある発熱性物質の中で特に強力な作用を示すことから，医薬品などの安全性確保のために管理すべき物質として位置づけられている．エンドトキシン試験法〈4.01〉は，カブトガニの血球抽出成分より調製されたライセート試薬を用いて，エンドトキシンを高感度に検出できる*in vitro*試験法であり，注射剤などに適用される．一方，カブトガニの保護，試薬の安定供給，試薬ロット間差の低減及び試験の安定性の向上を目的に，ライセート試薬に代わるものとして遺伝子組換えタンパク質を用いたエンドトキシン測定試薬が開発された．

本参考情報では，エンドトキシン試験法〈4.01〉におけるライセート試薬及び測定方法に加え，遺伝子組換えタンパク質を利用したエンドトキシン測定試薬を用いて代替法とする際の測定及び測定上の留意点を示す．

1. エンドトキシン試験法の測定原理

エンドトキシン試験法〈4.01〉は，カブトガニ(*Limulus polyphemus*又は*Tachypleus tridentatus*)の血球抽出成分より調製されたライセート試薬を用いて，エンドトキシンを検出又は定量する方法である．これは，カブトガニの血球抽出成分がエンドトキシンにより凝固する反応を利用した試験法であり，その凝固反応はエンドトキシンにより引き起こされる複数のセリンプロテアーゼによる連鎖反応に基づいている(図1)．エンドトキシンがカブトガニの血球抽出成分に含まれるC因子を活性化して活性型セリンプロテアーゼに変換し，それが次のB因子，更に凝固酵素前駆体を連続的に活性化して，最後に凝固性タンパク質であるコアギュローゲンがコアギュリンに加水分解されると，不溶性のゲルが形成されて凝固する．また，カブトガニの血球抽出成分は，エンドトキシンだけでなく主に(1→3)－β－D－グルカンにも反応し，G因子から始まる連鎖反応により凝固する．

2. エンドトキシン試験法における測定方法

エンドトキシン試験法〈4.01〉には，ライセート試液のゲル形成を指標とするゲル化法及び光学的変化を指標とする光学的定量法がある(図1)．

ゲル化法は，ゲルの形成の有無を目視で確認する方法であり，判定には特別な機器を必要としない．ゲル化法には限度試験法及び定量試験法があり，前者は被検試料が各条に規定されたエンドトキシン規格を超えるエンドトキシンを含むか否かを，ライセート試薬の表示感度を指標として判定する方法で，後者は被検試料中のエンドトキシン量を，ゲル化反応を示した最大の試料希釈倍数(エンドポイント)を求めることにより定量する方法である．

光学的定量法には，比濁法及び比色法がある(図1)．いずれ

もライセート試液と試料溶液を混和し，一定時間後又は経時的に反応液を分光光度計で測定する．比濁法は，ライセート試液のゲル化に伴う濁度変化を吸光度又は透過率を用いて測定する方法で，比色法は，エンドトキシンとライセート試液との反応により，発色合成基質から遊離される発色基の量を吸光度又は透過率を用いて測定する方法である．

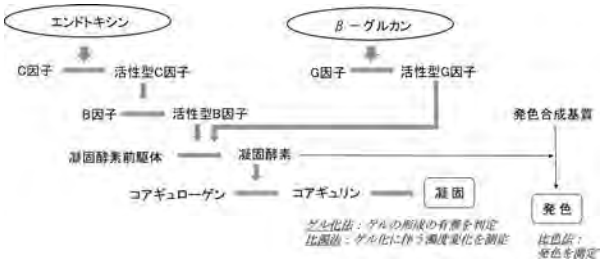


図1　エンドトキシン試験法〈*4.01*〉における測定原理及び測定法

3.　エンドトキシン試験法に用いる試薬

エンドトキシン試験法〈*4.01*〉に用いるライセート試薬は，各測定法に対応した複数の試薬がある．エンドトキシン及びβ－グルカンに対する反応性から試薬を分類すると，C因子から始まる反応系及びG因子から始まる反応系の両方を含む試薬と，G因子を除去，又はG因子系の反応を抑制し，C因子から始まる反応系によりエンドトキシンのみを検出する試薬に分類され，被検試料や試験の目的に応じて選択する．

ゲル化法に用いるライセート試薬には，凝固(ゲルの形成)を呈する最小のエンドトキシン濃度が表示感度(エンドトキシン単位(EU)/mL)として試薬メーカーにより設定されている．その表示感度を指標として被検試料の適否が判定される．正確な試験結果を得るために，エンドトキシン試験法〈*4.01*〉の4.1.予備試験　4.1.1. ライセート試薬の表示感度確認試験により，表示感度が適切であることを確認する．幾何平均エンドポイント濃度が規定の範囲内にない場合は，試験条件を整備して再試験を行う．再試験においても幾何平均エンドポイント濃度が規定の範囲内にない場合は，そのライセート試薬は使用できない．

光学的定量法に用いるライセート試薬は，比濁法，比色法のいずれにおいても，定量可能な濃度範囲内で3濃度以上の標準溶液により検量線を作成するが，エンドトキシン試験法〈*4.01*〉の5.3.予備試験　5.3.1. 検量線の信頼性確認試験により，試験者の試験操作及び試験条件が適切であることを確認する．光学的定量法に用いるライセート試薬には，表示感度は表示されていないが，検量線に用いた最小の標準溶液濃度が表示感度に相当する．

医薬品の多くは，エンドトキシン試験において，程度には差はあるが何らかの反応干渉作用を示す．一般に，試料溶液に存在する反応干渉因子の影響は希釈により回避できることが多いが，その場合，エンドトキシン試験用水などで最大有効希釈倍数を超えない範囲で希釈して測定する．最大有効希釈倍数は，許容される試料溶液の最大の有効希釈倍数であり，エンドトキシン試験法〈*4.01*〉の3. 最大有効希釈倍数の求め方に示されている通り，ゲル化法に用いるライセート試薬については表示感度，光学的定量法に用いるライセート試薬については検量線の最小濃度がλであり，λが小さいほど最大有効希釈倍数が大きくなる．光学的定量法に用いるライセート試薬のλは，ゲル化法に用いるライセート試薬のλより小さい試薬が多い．被検試料に含まれる反応干渉因子が明確な場合は，それを取り除く処理を行う．取り除くことができない，あるいは反応干渉因子が明確でなく，反応干渉作用が回避できない場合は，他のライセート試薬を用いるか，測定法を変更することを検討する．

4.　遺伝子組換えタンパク質を利用したエンドトキシン測定試薬を用いて代替法とする際の測定及び測定上の留意点

遺伝子組換えタンパク質を用いたエンドトキシン測定試薬は，カブトガニの血球抽出成分に含まれる因子の遺伝子情報を利用して作製したタンパク質を用いたものである．カブトガニ(例えば*Carcinoscorpius rotundicauda*，*T. tridentatus*)の血球抽出成分に含まれるC因子の遺伝子情報を用いて作製した遺伝子組換えタンパク質を用いる試薬，カブトガニ(例えば*T. tridentatus*)の血球抽出成分に含まれるC因子，B因子及び凝固酵素前駆体それぞれの遺伝子情報を利用して作製した遺伝子組換えタンパク質を用いる試薬などがある．前者のC因子(遺伝子組換え)を用いた試薬には，エンドトキシンがC因子(遺伝子組換え)を活性化し，活性型C因子(遺伝子組換え)が蛍光合成基質に作用することにより生じる蛍光量を測定するものがある．後者の三種類の遺伝子組換えタンパク質で構成される試薬には，比色法の測定法と同様に，エンドトキシンがC因子(遺伝子組換え)を活性化し，それがB因子(遺伝子組換え)，更に凝固酵素前駆体(遺伝子組換え)の連続的な活性化により，発色合成基質から遊離される発色基の量を測定するものがある．いずれの試薬も，試液と試料溶液を混和し，一定時間後又は経時的に反応液を光学的に測定する方法で，蛍光強度又は吸光度を測定する．

遺伝子組換えタンパク質を用いたエンドトキシン測定試薬は，エンドトキシン試験法〈*4.01*〉で規定されている「カブトガニの血球抽出成分より調製されたライセート試薬」には該当しない．エンドトキシン測定試薬を用いて代替法とする際は，ライセート試薬を用いたエンドトキシン試験法〈*4.01*〉と比較して，同等以上の真度，精度，感度，特異性などが得られることを確認する．遺伝子組換えタンパク質を用いたエンドトキシン測定試薬のうち，感度，特異性などがライセート試薬を用いた方法と同等以上であることが報告されているものがある．医薬品などのエンドトキシン試験法〈*4.01*〉を遺伝子組換えタンパク質試薬を用いて行う際は，エンドトキシン試験法〈*4.01*〉の光学的定量法と同様に，5.3. 予備試験 5.3.1. 検量線の信頼性確認試験も実施する必要があり，その場合，検量線の最小濃度がλ(EU/mL)に相当する．また，反応干渉作用について留意する必要があり，5.3.2. 反応干渉因子試験も実施する．蛍光量を測定するなど，エンドトキシン試験法〈*4.01*〉では用いられていない測定法を利用する場合，蛍光の発生を阻害するといった，ライセート試薬での測定では影響のなかった物質が干渉作用を示す可能性についても留意する必要がある．また，エンドトキシン試験法〈*4.01*〉で規定されているカブトガニ(*L. polyphemus*又は*T. tridentatus*)と異なるカブトガニのタンパク質の遺伝子情報を用いて作製した試薬については，そのタンパク質(遺伝子組換え)の違いがエンドトキシンに対する反応性に影響を及ぼす可能性について留意すべきである．

エンドトキシン規格値の設定〈*G4-5-131*〉

注射剤のエンドトキシン規格値は，下記の方法に従って設定される．

$$\text{エンドトキシン規格値}=\frac{K}{M}$$

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

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

また，*M*は体重1 kg当たり1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1 kg当たりの最大投与量を算出するとき，成人の平均体重として60 kgを用いる．
3) 体重1 kg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．

微生物迅速試験法〈*G4-6-170*〉

科学技術の進歩により，細菌の生理活性，菌体成分等を高精度に測定できる方法が数多く開発され，新たな細菌検出法，計数・計量法が登場している．また1980年代以降の環境微生物学分野における研究の進展により，環境中の細菌の多くは従来の培地ではコロニー形成能が低く，培養法のみではそのような細菌を検出，計数・計量，同定しがたいことが明らかとなってきた．細菌数・細菌量の測定に当たっては，得られる結果が利用する手法により異なり，最新の手法を用いても，絶対値を得ることは難しい点に留意すべきである．また，各手法のバリデーションのための標準菌株は存在するが，生理活性も含めて標準化することは容易ではない．

新手法は従来法と比較し，必ずしも全ての点において優れているわけではないが，迅速性及び精度においては優位であることが多く，真菌やウイルス等にも応用可能であることより，その積極的な活用は関連分野における微生物管理レベルの向上に大きく役立ち，微生物汚染に伴うリスクの低減等に貢献する．

培養を基本とする従来法ではコロニーや細菌増殖に伴う濁度の変化などを指標とするのに対し，新手法では測定対象及び測定原理が従来法とは大きく異なる．また，環境中に生息する微生物の解析に当たっては，特定の微生物に着目する方法と共に，微生物群集を網羅的に理解することの重要性が認識されつつある．なかでも，塩基配列を指標とする系統分類が一般化し，シークエンス技術の飛躍的な発展は，遺伝子配列をもとに試料中の微生物群集構造を短時間のうちに解析することを可能にするなど，微生物迅速解析のための基盤が構築されている．本参考情報では微生物迅速試験法の原理と応用分野を紹介し，また利用に当たっての考慮すべき点を述べる．

1.　測定対象及び測定原理

名称	測定対象	原理・特徴	測定装置の例
1）　直接測定法			
固相サイトメトリー	菌体	フィルターなどの担体に捕捉した細菌が発するシグナルを直接的に検出する．染色剤を選択することにより，生理活性等にかかわるシグナルを得ることもできるほか，自家蛍光を利用することもある．また特定の細菌を選択的に検出するため，遺伝子プローブや抗体，また蛍光標識したファージなどを用いることがある．検出・測定装置として，蛍光顕微鏡やレーザー顕微鏡などを含む，種々の光学検出・測定装置を用いる．	蛍光顕微鏡 レーザースキャニングサイトメーター等
フローサイトメトリー	菌体	流路系を通過する細菌が発するシグナルを直接的に検出する．染色剤を選択することにより，生理活性等にかかわるシグナルを得ることもできるほか，自家蛍光を利用することもある．また特定の細菌を選択的に検出するため，遺伝子プローブや抗体，また蛍光標識したファージなどを用いることがある．検出・測定装置として，種々の光学検出・測定装置を用いる．	フローサイトメーター等
2）　間接測定法			
免疫学的方法	抗原	細菌がもつ抗原に特異的な抗体を反応させ，発色や蛍光を目視やマイクロプレートリーダーなどで測定する．簡便なものには免疫クロマトグラフィーがある．	免疫クロマトグラフィー マイクロプレートリーダー
核酸増幅法	核酸	微生物がもつ核酸を，対象とする微生物に特異的なプライマーを用いて増幅し，検出する．定量的 PCR 法を用いることにより，定量も可能である．	電気泳動装置 定量的 PCR 装置
生物発光法・蛍光法	ATP 等	菌体内の ATP 等を酵素反応による発光現象・蛍光現象をもとに測定する．	発光測定器 蛍光測定器
マイクロコロニー法	増殖能 (マイクロコロニー)	コロニー形成初期のマイクロコロニーを検出・計数する．平板培養法と同じ培養条件(培地組成，温度等)を使用できる．	蛍光顕微鏡等
インピーダンス法	増殖能 (電気特性)	細菌が増殖の際に培地成分を利用し産生する代謝産物の増加により生じる電気特性の変化を利用する．	電気計測器
ガス測定法	増殖能 (ガス産生等)	細菌の増殖に伴う二酸化炭素の産生や酸素の消費等のガス量の変化を利用する．	ガス測定器 培地の呈色反応
脂肪酸分析法	菌体脂肪酸	細菌の種類によって菌体脂肪酸組成が異なることを利用する．	ガスクロマトグラフィー
赤外吸収スペクトル測定法	菌体成分	菌体に赤外線を照射し，その赤外吸収スペクトルパターンを利用する．	フーリエ変換形赤外分光光度計
質量分析法	菌体成分	菌体成分を質量分析計により測定し，データベースと照合して解析する．	質量分析計
フィンガープリント法	DNA	試料から抽出した DNA を制限酵素で切断し，DNA 断片の泳動パターンを利用する．データベースと照合することにより同定が可能である．また T-RFLP 法では群集構造解析が可能である．	電気泳動装置
ハイスループット・シークエンシング	核酸	試料中に存在する多種多様な細菌から抽出した核酸の配列を決定し，その情報をもとに群集構造を解析する．	シークエンサー等

注)　PCR：ポリメラーゼ連鎖反応　　T-RFLP：末端標識制限断片長多型分析

2.　バリデーション

機器の適格性評価に当たっては，それぞれの測定法で測定対象とする標準試料を用いて実施する．すなわち，直接測定法においては標準菌株，間接測定法においては検出対象となる成分等とする．

試験方法のバリデーションに当たっては，測定対象が細菌数・細菌量測定の指標となる科学的根拠を明らかにし，従来法と比較して優位な点と共に，利用に当たって考慮すべき点についても明らかとすることが望ましい．また標準菌株を用いたバリデーションの結果は，従来法がある場合は従来法と比較し同等以上であるべきだが，測定原理が異なることより必ずしも相関関係を求める必要はない．環境中に生息する細菌の検出を目的とする場合，より合理的な結果を得るためには，試験に用いる標準菌株の生理状態を可能な限り環境中での状態に近似させることが望まれる．

3.　応用分野と考慮すべき点

微生物迅速試験法は幅広い分野での応用が期待されるが，測定対象及び測定系が従来法とは異なるため，これまでに蓄積したデータとの相関を得られないことがある．従来法と同等以上の能力を有することを確認することが原則であるが，微生物迅速試験法により新たな管理方法が考案され，従来法がない場合には，その妥当性を検証して微生物迅速試験法を用いることができる．

微生物迅速試験法は短時間のうちに結果を得ることができるので，製品試験，環境モニタリング，バイオバーデン試験，原材料管理などをリアルタイムに実施でき，工程管理の新たな方法として活用が期待される．警報基準値(アラートレベル)，処置基準値(アクションレベル)などは得られたデータを元に傾向分析を通じて設定することができる．

応用分野の例を以下に示した．

・製薬用水の品質管理
・製造区域の微生物評価
・無菌試験
・微生物限度試験
・保存効力試験
・原材料受入試験

など

遺伝子解析による微生物の迅速同定法〈G4-7-160〉

本法は，医薬品の製造工程管理試験や出荷判定試験において検出される微生物(細菌及び真菌)を遺伝子解析法によって種又は属レベルで同定又は推定する手法を示す．無菌試験や無菌製造工程で検出された汚染微生物の同定は，汚染原因の究明に役立つ．また，医薬品製造区域や医薬品原料等から検出される微生物の種類についての知見は，微生物学的に安全な医薬品を製造する上で重要である．微生物の同定法は，微生物固有の形態や生理・生化学性状，菌体成分の解析等を組み合わせて，分類階級の上位から下位に進めていく表現形質解析法が広く用いられてきた．表現形質による微生物同定用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(シークエンスする)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産物をシークエ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，1.5 mL遠心チューブに被検菌処理液を0.3 mL入れ，これに滅菌竹串などで集落の一部(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，1.5 mL遠心チューブに培養物を0.5 mLとり，10000 rpmで10分間遠心後，上清を除去し，残留物に被検菌処理液を0.3 mL入れて懸濁させる．ヒーターを用いて懸濁液を100℃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抽出を行った方が良い．

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 μL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800 bp，真菌の場合は菌種により約150 ～ 470 bpのDNA断片が増幅生成する．PCRを行う際には，陰性対照(菌液の代わりに水)を置くこと．

2.3. PCR産物の検出

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

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 μg/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クエ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

1.5 mL遠心チューブに薄めたエタノール(7→10)を75 μL入れ，反応終了物を移す．氷中に20分間放置後，15000 rpmで20分間遠心する．遠心終了後，上清を除去し，薄めたエタノール(7→10) 250 μLを加え，15000 rpm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解析装置やシークエ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，0.5 mol/L：エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム二水和物18.6 gを水に溶かし，100 mLとする．

(ⅱ) トリス緩衝液，1 mol/L，pH 8.0：2－アミノ－2－ヒドロキシメチル－1,3－プロパンジオール24.2 gを水に溶かし，0.2 mol/L塩酸試液を加えてpH 8.0に調整した後，水を加えて200 mLとする．

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

(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1 vol%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 μL
dNTP溶液**(各2.5 mmol/L)	4 μL
10 μmol/Lセンスプライマー	1 μL
10 μmol/Lアンチセンスプライマー	1 μL
耐熱性DNAポリメラーゼ(1 U/μL)	1 μL
水	36 μL

*10倍緩衝液

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

**dNTP溶液(dGTP，dATP，dCTP，dTTPの等モル混合液)

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

なお，これらの成分を有する適当な製品を記載に従って用いてもよい．

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

(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1.5 gに50倍濃縮TAE緩衝液2.0 mL，臭化エチジウム(3,8-diamino-5-ethyl-6-phenylphenanthridinium bromide)溶液(1→100) 10 μL，及び水100 mL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

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

(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′-CGTTCTTCATCGATG-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．

蛍光染色による細菌数の迅速測定法〈*G4-8-152*〉

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全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ことが多い．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490 nm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を持つ全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を持つ全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 μm)：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(10×10のマス目を区切ったもの)

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 μm)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 μg/mL及びDAPIを終濃度1 μg/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，又は少なす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視野当たりの細菌数の平均値) × (ろ過面積)}／{(ろ過量) × (検鏡面積)}

1.4. 試薬・試液

(ⅰ) 無菌水：水を孔径0.2 μmのメンブランフィルターでろ過した後，121℃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，10 mg/mL：CFDA 50 mgをジメチルスルホキシドに溶かし，5 mLとする．遮光下，－20℃で保存する．

(ⅲ) CFDA染色用緩衝液：塩化ナトリウム5 gに0.1 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム試液0.5 mL及び薄めたリン酸水素二ナトリウム試液(1→3)を加えて溶かし，100 mL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→64)を加えてpH 8.5に調整する．孔径0.2 μmのメンブランフィルターでろ過する．

(ⅳ) DAPI溶液，10 μg/mL：DAPI 10 mgを無菌水100 mLに溶かす．無菌水で10倍希釈して，孔径0.2 μmのメンブランフィルターでろ過する．遮光下，4℃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 μm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(10×10のマス目を区切ったもの)

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 μm)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空気が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，その上に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 μg/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にろ過面を上にして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マージョンオイルを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．

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視野当たりのマイクロコロニー数の平均値)×(ろ過面積)}／{(ろ過量) × (検鏡面積)}

2.4.　**試薬・試液**

(ⅰ) 無菌水：水を孔径0.2 μmのメンブランフィルターでろ過した後，121℃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 10 mgを無菌水100 mLに溶かす．無菌水で10倍希釈して，孔径0.2 μmのメンブランフィルターでろ過する．遮光下，4℃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(4 w/v%ホルムアルデヒド溶液；中性緩衝化したもの)

(ⅳ) 蛍光顕微鏡用イマージョンオイル

消毒法及び除染法〈*G4-9-170*〉

本参考情報は，医薬品の製造所において清浄度の管理が必要な清浄区域又は無菌操作区域における構造設備，及び同区域での製造管理及び製造作業に従事する職員(作業者)の衛生管理のうち，化学薬剤を用いて生存する微生物の数をあらかじめ設定したレベルまで減少させる処置法を示す．

なお，医薬品各条に規定された微生物関連試験法を実施する場合，医薬品の製造における製品等及び資材の微生物による汚染を防止するために必要な措置を講ずる場合，及び薬局において微生物管理が必要な場合等についても本参考情報を参考に適切な対応を図ること．

1.　**用語の定義**

本参考情報で用いる用語の定義は，次のとおりである．

・微生物：細菌，真菌，原虫，ウイルス等の総称であり，本参考情報では細菌及び真菌を指す．

・消毒：一般的には，病原菌など有害な微生物を除去，死滅，無害化することであり，本参考情報では対象物又は対象物の表面等の局所的な部位に生存する微生物を減少させることを指す．

・除染：空間や作業室を含む構造設備内に生存する微生物をあらかじめ指定された菌数レベルにまで減少させることを指す．

・対数減少量：処理前の微生物数と一定処理後の微生物数との対数値の差．

・消毒剤のローテーション：使用中の消毒剤に抵抗性を示す微生物が検出された場合に，有効性の異なる消毒剤を用い，その微生物が検出されなくなるまで使用する，又は一定期間ごとに作用機作の異なる消毒剤を交互に使用する消毒プログラムを指す．本法が有効かどうかについては，あらかじめ検証する必要がある．

2.　**消毒法**

本法には，化学薬剤を用いた清拭，噴霧，浸漬等の方法があり，設備，床，壁又は清浄区域や無菌操作区域に搬入する容器及び環境モニタリング用培地を梱包した資材の表面等の局所的な部位に生存する微生物を減少させるのに用いられる．本法を適用する表面の消毒剤に対する腐食性などの性質，及び汚染微生物の種類や数などの汚染状態を考慮し，通例，表1に示す消毒剤を単独又は併用して用いる．本法は，対象物又は局所的な部位に生存する微生物を全て死滅させたり，除去したりするものではないが，適用に当たっては有効性が確認された消毒剤を採用すること．また，消毒剤として使用する化学薬剤の微生物に対する効果は，使用濃度，作用温度，接触時間，表面の汚染状態等によって異なる．本法を適用するに当たっては，消毒剤の使用期限，消毒剤の汚染，残存した化学物質の医薬品品質に与える影響，及び対象となる資材の変色，変形，腐食などの劣化について注意を要する．

2.1.　**消毒剤**

汎用される消毒剤とその濃度，また各消毒剤の微生物に対する有効性の例を表1に示す．なお，ここに示した消毒剤以外，あるいは使用濃度以外でも，その有効性及び安全性が確認された消毒剤は使用することができる．

2.2.　**評価法**

清浄区域及び無菌操作区域等に消毒法を適用する場合は，消毒剤の濃度，作用時間，消毒対象となる表面の材質，その消毒

表1　消毒剤の種類，使用濃度例，作用機作

分類	消毒剤	使用濃度例	作用機作
酸化剤	過酢酸	0.3 w/v%	酸化作用
	過酸化水素	3 w/v%	
	次亜塩素酸ナトリウム	0.02 ～ 0.05%	
アルコール系	イソプロパノール	50 ～ 70%	タンパク質や核酸の変性
	エタノール	76.9 ～ 81.4 vol%	
界面活性剤系	ベンザルコニウム塩化物 ベンゼトニウム塩化物	0.05 ～ 0.2%	タンパク質の変性
	アルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩	0.05 ～ 0.5%	細胞膜機能の障害，タンパク質の凝固・変性
ビグアナイド系	クロルヘキシジングルコン酸塩	0.05 ～ 0.5%	細菌の酵素阻害や細胞質膜を変質・損傷

剤で減少させたい微生物の種類等を考慮し，その条件の有効性を確認する．以下に評価法の例を示す．なお，科学的に正しいことが立証できれば，例示した評価法以外の方法を採用しても差し支えない．

2.2.1.　試験菌懸濁法

実際に使用する希釈液(精製水，水道水，他)を用いて，実際に使用する濃度の消毒剤を調製する．調製した消毒剤1 mL当たり10^5 ～ 10^6 CFUの試験菌を接種する．規定時間(通例，5 ～ 15分間)作用させた後，消毒剤を希釈，又は除去(ろ過)する．希釈液又はろ過後の洗浄液には，必要に応じてレシチン，ポリソルベート80，チオ硫酸ナトリウムなどの不活化剤を含有する液を用いて消毒剤を中和[1]する．接種した菌数及び消毒後の菌数の計測は，微生物限度試験法〈*4.05*〉Ⅰ．3.4. 製品存在下での測定法の適合性の要件を満たす条件で実施する．消毒剤作用前後の試験菌数から対数減少量を算出し，細菌及び真菌では3 log以上，芽胞では2 log以上の減少を認めた場合，各々の対象微生物に対して有効であると判断する．有効性の評価に使用する試験菌は表2を参照し，必要な菌種を選定する．これらの試験菌は微生物限度試験法〈*4.05*〉に記載されている条件で培養及び希釈して評価に使用する．ただし，*Bacillus subtilis*については抗生物質の微生物学的力価試験法〈*4.02*〉を参考に芽胞懸濁液を調製して評価に使用する．なお，試験の目的にかなえばその菌種を使用することができる．

2.2.2.　硬質表面キャリア法

約5 cm×5 cmの各種表面材質の担体(キャリア)を適切な精度が得られる数量準備する．試験菌をキャリア当たり1×10^5 ～ 1×10^6 CFUになるように広範囲に接種する．接種菌が乾燥する前に実使用濃度の消毒剤を滴下する．接種菌を乾燥する際の条件によっては接種菌数が減少し，消毒効果を適切に評価できない場合があるので注意する．規定時間(通例，5 ～ 15分間)作用させた後，回収液でキャリア上の試験菌を回収する．回収液には，必要に応じてレシチン，ポリソルベート80，チオ硫酸ナトリウムなどの不活化剤を含有する液を用いて消毒剤を中和[1]する．

回収方法はJIS T11737-1[2]を参考にストマック法，振とう法，スワブ法等を採用する．接種した試験菌数及び回収した試験菌数は，微生物限度試験法〈*4.05*〉Ⅰ.非無菌製品の微生物学的試験：生菌数試験3.4. 製品存在下での測定法の適合性の要件を満たす試験条件で計測する．消毒剤作用前後の試験菌数から対数減少量を算出し，2.2.1試験菌懸濁法に規定された減少量と同等の効果を認めた条件を各々の対象微生物に対して有効であると判断する．有効性の評価に使用する試験菌は表2を参照し，必要な菌種を選定するほか，環境モニタリングで検出頻度の高い代表菌1 ～ 2株を追加することが望ましい．なお，試験の目的にかなえばその菌種を使用することができる．試験菌の培養及び希釈等については2.2.1試験菌懸濁法の規定を参考にする，また，清浄区域又は無菌操作区域で使用される各種表面の材質の例を表3に示すが，評価においては実際に使用する状況を考慮の上，適宜追加する．

表2　試験菌

分類	試験菌
細菌	*Escherichia coli* ATCC 8739, NBRC 3972
	Staphylococcus aureus ATCC 6538, NBRC 13276
	Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027, NBRC 13275
	Bacillus subtilis ATCC 6633, NBRC 3134
真菌	*Candida albicans* ATCC 10231, NBRC 1594
	Aspergillus brasiliensis ATCC 16404, NBRC 9455

表3　消毒対象となる材質例

材質	適用例
ステンレス	作業台，タンク，機器類
ガラス	窓，遮蔽板
ポリカーボネート	遮蔽板，容器
化粧ケイ酸カルシウム	壁，天井
エポキシ樹脂コート	床
塩化ビニル	床，カーテン，ビニル袋
硬質ウレタンゴム	床
ニトリルゴム	手袋

3.　除染法

本法は，化学薬剤を気化又は噴霧させるなどで除染を行い，無菌医薬品の製造工程で用いるアイソレーター，RABS (Restricted Access Barrier System)や清浄区域又は無菌操作区域の空間や作業室を含む構造設備に生存する微生物をあらかじめ指定された菌数レベルまで減少させるのに用いられる．

本法を無菌医薬品の製造における構造設備に適用する場合は，除染剤及び除染条件の有効性に関するバリデーションを実施すると共に，作業者の安全性を確保すること．

3.1.　除染剤

汎用される除染剤を以下に示す．ここに示した除染剤以外でも，その有効性と安全性が確認された除染剤は使用することができる．

3.1.1.　過酸化水素

過酸化水素(30)を蒸発させ，拡散することで除染を行う．ヒーターで気化した過酸化水素をアイソレーター内部や作業室に拡散させ，過酸化水素が持つ酸化力により，微生物を死滅させる方法である．無菌操作用アイソレーター内部を除染する場合のように高度な微生物学的清浄度を達成することが必要な場合は，指標菌の芽胞を6 log以上，作業室を除染する場合は3 log以上減少させる条件で実施する．常温で実施することの可能な方法であるが，材質によっては過酸化水素の強い酸化力の影響で変色，変形，腐食などの劣化を生じたり，過酸化水素を分解したりすることがあるため，事前に適合性を検討する必要がある．なお，アイソレーター内部に，製品接触面が存在する場合は内部の除染と製品接触面の無菌性保証を同時に達成させる必要がある．このような場合は，参考情報「滅菌法及び滅菌指標

体〈*G4-10-162*〉」の項を参照し，滅菌前のバイオバーデン，パラメーター，ユーティリティなどについて，滅菌法としての管理を行う．

3.1.2.　過酢酸

例えば0.2%過酢酸水溶液をミスト状にして噴霧し，拡散することで除染を行う．作業室の清浄化に利用され，指標菌の芽胞を3 log以上減少させる条件で実施する．過酢酸の酸化力により微生物を死滅させる方法である．常温で実施することの可能な方法であるが，材質によっては過酢酸の強い酸化力の影響で変色，変形，腐食などの劣化を生じることがあるため，事前に材質適合性を検討する必要がある．

3.1.3.　ホルムアルデヒド

ホルムアルデヒドを36.0 ～ 38.0%含む水溶液であるホルマリンを加熱により気化，若しくはパラホルムアルデヒドを加熱により昇華させ，拡散することで除染を行う．ホルムアルデヒド分子中のアルデヒド基(-CHO)がタンパク質を変性させることで微生物を死滅させる方法である．作業室の清浄化に利用され，指標菌の芽胞を3 log以上減少させる条件で実施する．ホルムアルデヒドは人体に有害であり，毒物及び劇物取締法で劇物に指定されているため，強制排気装置を備えた作業空間で取り扱う必要がある．また，薬剤の廃棄処理に際しても無害化が必要である．

3.2.　評価法

通例，バイオロジカルインジケーターを用いて，除染効果を評価する方法が採用される．除染剤に対して抵抗性を有するバイオロジカルインジケーターを，空間や作業室を含む構造設備の各所に配置し，除染を行う．除染後にバイオロジカルインジケーターを回収し，培養法により，生残菌の有無を確認する方法が一般的である．また，培養法以外にも、同等以上の方法であれば迅速法などを使用することができる．なお，過酸化水素によるアイソレーターの除染において，10^6 CFUのバイオロジカルインジケーターを用いて指標菌の芽胞が6 log以上減少することを実証する場合，除染後のバイオロジカルインジケーターを全数死滅させることが要件ではない．バイオロジカルインジケーターを回収し，培養法により生残菌数を測定し，指標菌の対数減少量を算出することで効果を評価する方法や統計学的解析手法の活用により，芽胞の6 log減少に適切な除染条件を確立することも可能である．

上述した過酸化水素及びホルムアルデヒドについては *Geobacillus stearothermophilus* ATCC 7953，12980の芽胞は抵抗性が強いことが知られており，指標体として使用することが可能である．また作業室を対象とした除染については，環境微生物の代表として，*Bacillus atrophaeus* ATCC 9372の芽胞を指標菌として使用することも可能である．

4.　留意事項

4.1.　作業者の安全性

消毒剤及び除染剤は人体に少なからず影響を及ぼす，すなわち毒性を有する化学薬剤である．したがって，その使用においては，用法・用量を守り，必要に応じて保護具等を正しく使用すると共に適宜，残留量を確認する必要がある．

4.2.　医薬品製造環境に用いる消毒剤及び除染剤の選択

医薬品製造環境で使用する消毒剤及び除染剤を選択する際は，その使用目的によって以下に示すことを考慮し，適切なものを選択する．また，消毒剤及び除染剤をより安全かつ的確に使用するために，以下に示す(1) ～ (13)を考慮する必要がある．

(1)　対象とする微生物の種類と数
(2)　抗菌スペクトルの範囲
(3)　化学薬剤の使用方法，濃度，接触時間，使用期限
(4)　無菌操作区域で使用する場合における無菌化を含めた消毒剤の調製方法
(5)　消毒剤及び除染剤の対象物に対する材質適合性(劣化の程度等)
(6)　タンパク質等の有機物の存在下での効果
(7)　作用の持続性
(8)　人体に対する影響(安全性)
(9)　洗浄剤等との適合性
(10)　消毒剤のローテーションの要否及び必要な場合はその方法
(11)　化学薬剤による医薬品の汚染を避けるために必要な手段(不活化の方法，残留量の確認等)
(12)　廃棄処理方法の容易性(中和，不活化)
(13)　廃棄に伴う環境への影響

5.　参考資料

1)　US Pharmacopeia 38 (2015), <1072> Disinfectants and Antiseptics.
2)　JIS T 11737-1：2013，医療機器の滅菌－微生物学的方法－第1部：製品上の微生物群の測定方法（ISO 11737-1：2006)

滅菌法及び滅菌指標体〈*G4-10-162*〉

滅菌とは，物質中の全ての微生物を殺滅又は除去することをいう．本参考情報は，無菌製品の製造のほか滅菌が必要な場合に適用する．滅菌法を適用する場合には，各滅菌法の長所・短所を十分理解した上で，包装を含む被滅菌物(製品又は滅菌が必要な設備，器具，材料など)の適合性に応じて，適切な滅菌法を選択する．

滅菌においては，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動していることを評価する適格性評価に基づき設備の保守点検プログラムを設定すること．また，無菌医薬品の製造所では，製造全般に関わる品質システムを確立すること．例えば，滅菌後の無菌性を含め品質に影響を及ぼし得る全ての作業を明確にし，製品の微生物汚染を回避するために必要な手順書等を設定し，適切に運用すること．

滅菌条件を設定し，滅菌後の無菌性を保証するためには，被滅菌物の滅菌前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すること．測定方法は，4.05微生物限度試験法等を参照する．

本参考情報には代表的な滅菌法を示すが，これら以外にも

- 滅菌機構が十分に解明されている
- 滅菌工程の物理的な重要パラメーターが明確であり，それらの制御と測定が可能である
- 滅菌操作を効果的かつ再現性よく実施できる

といった要件を満たし，かつ被滅菌物に悪影響を及ぼさない場合は，他の滅菌法を用いることができる．

1. 定義

本法で用いる用語の定義は，以下のとおりである．

・フィルターの完全性試験：フィルターの微生物捕捉性能データとの相関性が実証された非破壊試験をいう．

・バイオバーデン：被滅菌物に生存する微生物群をいう．

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

・F_H値：乾熱滅菌におけるプロセスの微生物不活化能力の程度であり，20℃のz値(D値を10倍変化させる温度変化の度数)を持つ微生物について，160℃の温度に等価な時間(分)で表される値．

・F_0値：湿熱滅菌におけるプロセスの微生物不活化能力の程度であり，10℃のz値(D値を10倍変化させる温度変化の度数)を持つ微生物について，121.1℃の温度に等価な時間(分)で表される値．

・無菌性保証水準(SAL)：滅菌後に，生育可能な1個の微生物が製品中に存在する確率をいう．10^{-n}で表される．

・線量(吸収線量)：物質の単位質量当たりに付与された吸収エネルギーの量．単位はグレイ(Gy)で表す．

・重要パラメーター：滅菌工程に本質的に必要であり，計測可能なパラメーター．

・載荷形態(ローディングパターン)：被滅菌物の滅菌装置又は照射容器内での数，方向，配置方法について規定した組み合わせ．

2. 滅菌法

2.1. 加熱法

加熱法は，熱によって微生物を殺滅する方法である．

2.1.1. 湿熱滅菌法

湿熱滅菌法には，一般的に広く用いられる飽和蒸気滅菌とその他の湿熱滅菌とがある．湿熱滅菌における管理項目，ユーティリティ及び制御装置を，参考として表1に示した．

飽和蒸気滅菌は，加圧飽和水蒸気中で微生物を殺滅する方法をいう．本法の重要パラメーターとしては，温度，圧力及び所定の温度における保持時間がある．したがって，通常の滅菌工程管理においては，温度，圧力及び保持時間を常時測定，監視すべきであり，そのための測定装置は滅菌設備の仕様として含まれていること．

また，その他の湿熱滅菌には，密封容器中の被滅菌物を滅菌する場合に用いる蒸気加圧運転サイクル，水散布サイクル，水浸漬サイクルなどがある．これらの方法の重要パラメーターとしては，容器内の温度，所定の温度における保持時間がある．

2.1.2. 乾熱滅菌法

乾熱滅菌法は，加熱乾燥空気で微生物を殺滅する方法である．通例，バッチ式乾熱滅菌器又は連続式乾熱滅菌装置を用いる．いずれの場合においても滅菌装置に流入する空気の清浄度に留意する必要がある．乾熱滅菌における管理項目，ユーティリティ及び制御装置を，参考として表2に示した．本法はガラス製，磁製，金属製など耐熱性の高い材質のものや鉱油，脂肪油，固形の医薬品などで熱に安定なものが被滅菌物として適している．

本法の重要パラメーターとしては，温度及び所定の温度における保持時間(ベルト速度)がある．同じ加熱による滅菌でも，湿熱滅菌法より高い温度又は長い保持時間が必要となる．通常の滅菌工程管理においては，温度及び保持時間を常時測定，監視すべきであり，そのための測定装置は滅菌設備の仕様として含まれていること．

表1 湿熱滅菌における管理項目，ユーティリティ及び制御装置(参考)

	飽和蒸気滅菌	その他の湿熱滅菌
管理項目	・熱履歴(通例F_0値で表記) ・温度(必要に応じてドレインなど) ・圧力(滅菌器内) ・所定の温度における保持時間 ・被滅菌物の載荷形態 ・蒸気品質(過熱度，乾燥度，非凝縮性ガス濃度，必要に応じて化学的純度) ・滅菌器の中に復圧などのため導入する空気の品質 ・冷却のために用いる水の品質 ・その他必要な事項	・熱履歴(通例F_0値で表記) ・温度(必要に応じてドレインなど) ・必要に応じて圧力(滅菌器内) ・所定の温度における保持時間 ・被滅菌物の載荷形態 ・滅菌器の中に復圧などのため導入する空気の品質 ・冷却のために用いる水の品質 ・その他必要な事項
管理するべきユーティリティ及び制御装置	・蒸気 ・滅菌器の中に復圧などのため導入する空気 ・冷却のために用いる水 ・温度制御装置 ・圧力制御装置 ・時間制御装置 ・その他	・蒸気 ・熱水 ・滅菌器の中に復圧などのため導入する空気 ・冷却のために用いる水 ・温度制御装置 ・圧力制御装置 ・時間制御装置 ・連続式滅菌装置の場合の搬送装置 ・その他

表2 乾熱滅菌における管理項目，ユーティリティ及び制御装置(参考)

	バッチ式乾熱滅菌	連続式乾熱滅菌
管理項目	・熱履歴(通例F_H値で表記) ・温度 ・所定の温度における保持時間 ・器内外の差圧 ・被滅菌物の載荷形態 ・空気(加熱用，冷却用)の品質 ・その他必要事項	・熱履歴(通例F_H値で表記) ・温度 ・ベルト速度(保持時間) ・装置内外の差圧 ・載荷密度 ・空気(加熱用，冷却用)の品質 ・その他必要事項
管理するべきユーティリティ及び制御装置	・空気(加熱用，冷却用) ・温度制御装置 ・時間制御装置 ・器内の差圧計 ・HEPAフィルター ・その他	・空気(加熱用，冷却用) ・温度制御装置 ・時間制御装置 ・装置内の差圧計 ・HEPAフィルター ・冷却装置(必要な場合) ・その他

2.1.3. 高周波滅菌法

高周波(マイクロ波)を薬液などの被滅菌物に照射すると，吸収された高周波により，被滅菌物の極性分子が配向を変えようと振動し，分子同士の摩擦によりエネルギーを発生する．このとき生じる熱(マイクロ波加熱)によって微生物を殺滅する方法を高周波滅菌法という．高周波は，通例，2450±50 MHzのものを用いる．

高周波滅菌装置は，マグネトロンを用いて高周波照射を行い加熱する加熱照射部，赤外線ヒーターなどを用いて滅菌温度を

保持するための保持部，被滅菌物を冷却する冷却部から構成され，常圧下で被滅菌物を連続的に滅菌する装置である．高周波滅菌における管理項目，ユーティリティ及び制御装置を，参考として表3に示した．

本法は，密封容器等に充塡された液状製品又は水分含量の多い製品に適用される．

本法の重要パラメーターとしては，被滅菌物の温度，処理時間がある．したがって，通常の滅菌工程管理においては，被滅菌物の温度，処理時間を常時測定，監視すべきであり，そのための測定装置は滅菌設備の仕様として含まれていること．

高周波による加熱は，熱効率及び応答性に優れ，高温短時間滅菌を連続処理できることが特徴である．ただし，被滅菌物の熱の伝わりやすさによって均一な加熱が難しい場合もある．さらに常圧環境下での加熱のため，内圧が高くなることから，使用する容器の耐圧性に注意する必要がある．

2.2.　ガス法

ガス法は，滅菌ガスが微生物と接触することによって，微生物を殺滅する方法である．加熱法と比較して低い温度での滅菌が可能で，一般に被滅菌物の熱損傷が少ない方法である．そのため，熱抵抗性の低いプラスチック製容器などに適用される事例が多い．

一般的なガスを用いた滅菌法では，汚れや水分が滅菌効果を阻害するため，十分な洗浄，乾燥が重要となる．また，ガスが被滅菌物に吸着される場合では，滅菌効果が減少する．

2.2.1.　酸化エチレン(EO)ガス滅菌法

EOガス滅菌は，微生物が持つタンパク質，核酸を変性させることにより，微生物を殺滅する方法である．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ガスと反応する製品又はEOガスを吸収しやすい製品の滅菌には適用できない．

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．EOガスは，変異原性などの毒性があるので，被滅菌物については，エアレーションにより残留EOガスや他の二次生成有毒ガス(エチレンクロロヒドリンなど)の濃度を安全レベル以下に下げる必要がある．ガスは，法規制に適合する処理を施して排気する．EOガス滅菌における管理項目，ユーティリティ及び制御装置を，参考として表4に示した．

本法の重要パラメーターとしては，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)，及び時間を常時測定，監視すべきであり，そのための測定装置は滅菌設備の仕様として含まれていること．

2.2.2.　過酸化水素による滅菌法

過酸化水素による滅菌には，過酸化水素が持つ酸化力により微生物を殺滅する過酸化水素滅菌と，過酸化水素をプラズマ状態にすることにより発生するラジカルによる酸化反応によって微生物を殺滅する過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌とがある．加熱法と比較して低い温度での滅菌が可能であるが，セルロースを材料として用いた使い捨ての作業衣，メンブランフィルターなど過酸化水素を吸着するような被滅菌物では，滅菌効果が減少するため，このような被滅菌物の滅菌法としては適していない．過酸化水素滅菌における管理項目，ユーティリティ及び制御装置を，参考として表5に示した．

表3　高周波滅菌における管理項目，ユーティリティ及び制御装置(参考)

管理項目	・熱履歴(通例F_0値で表記) ・温度 ・処理時間 ・被滅菌物の形状 ・その他必要事項
管理するべきユーティリティ及び制御装置	・高周波制御装置 ・外部加熱装置(必要な場合) ・冷却装置(必要な場合) ・温度監視装置 ・時間監視装置 ・その他

表4　EOガス滅菌における管理項目，ユーティリティ及び制御装置(参考)

管理項目	・滅菌ガス導入による圧力上昇，導入時間，最終圧力 ・温度(滅菌器内及び被滅菌物) ・湿度 ・EOガス濃度(滅菌器内ガス濃度の直接分析が望ましいが，困難な場合は以下の場合も許容される) 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 ・作用時間(暴露時間) ・被滅菌物の載荷形態 ・バイオロジカルインジケーターの設置点及び培養結果 ・プレコンディショニング条件(温度，湿度，時間，その他) ・エアレーション条件(温度，時間，その他) ・その他必要事項
管理するべきユーティリティ及び制御装置	・EOガス ・注入する蒸気又は水 ・滅菌終了後，置換する空気 ・温度制御装置 ・湿度制御装置 ・圧力制御装置 ・時間制御装置 ・その他

表5　過酸化水素による滅菌における管理項目，ユーティリティ及び制御装置(参考)

	過酸化水素滅菌	過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌
管理項目	・濃度(滅菌器内濃度の直接分析が望ましいが，困難な場合庫内均一性も許容される) ・時間 ・温度 ・湿度 ・圧力 ・過酸化水素の品質 ・過酸化水素の消費量 ・被滅菌物の残存水分 ・被滅菌物の載荷形態 ・バイオロジカルインジケーターの設置点及び培養結果 ・ケミカルインジケーターの設置点及び結果 ・その他必要事項	・濃度(滅菌器内濃度の直接分析が望ましいが，困難な場合庫内均一性も許容される) ・時間 ・温度 ・湿度 ・圧力 ・過酸化水素の品質 ・過酸化水素の消費量 ・被滅菌物の残存水分 ・被滅菌物の載荷形態 ・バイオロジカルインジケーターの設置点及び培養結果 ・ケミカルインジケーターの設置点及び結果 ・その他必要事項
管理するべきユーティリティ及び制御装置	・過酸化水素 ・圧力計 ・過酸化水素注入装置 ・その他	・過酸化水素 ・圧力計 ・過酸化水素注入装置 ・高周波発生装置 ・その他

本法の重要パラメーターとしては，濃度，時間，温度がある．プラズマ状態にして滅菌する場合は，高周波装置の管理も重要である．被滅菌物の残存水分，滅菌環境中の湿度が滅菌効果に影響するので，必要な場合は管理すること．

2.3. 放射線法

2.3.1. 放射線滅菌法

放射線滅菌法には，^{60}Coを線源としたγ線を被滅菌物に照射することで微生物を殺滅するγ線照射滅菌と，電子線加速器から放出される電子線を照射することで微生物を殺滅する電子線照射滅菌とがある．滅菌方法の選択に当たっては，被滅菌物の品質劣化を含む適合性を事前に確認しておくこと．

γ線照射滅菌ではγ線が二次的に発生する電子で微生物を殺滅し，電子線照射滅菌では電子が直接微生物を殺滅する．このような電子による直接作用がある一方で，γ線及び電子線がそれぞれ水分子と反応してラジカルなどを生成し，微生物のDNAに損傷を与えることによって殺滅する間接作用がある．

両法とも室温で滅菌が可能であるため，熱に不安定な物質適用でき，放射線が透過するためこん包状態での滅菌も可能である．γ線照射滅菌は，電子線に比べると透過力が高いため，主に金属，水，粉末などを含む高密度製品に適している．電子線照射滅菌は，γ線に比べて単位時間当たりの放射線の量(線量率)が高いため，処理時間が短くなる．放射線滅菌における管理項目，ユーティリティ及び制御装置を，参考として表6に示した．

2.4. ろ過法

ろ過法は，滅菌用フィルターによって液体又は気体中の微生物を物理的に除去する方法である．したがって，熱，放射線に対して不安定な被滅菌物にも適用できる．なお，ここに記載したろ過による被滅菌物は，0.2 μmメンブランフィルターで除去できる微生物であり，細菌の中でもマイコプラズマやレプトスピラ，またウイルスは対象としない．ろ過法における管理項目，ユーティリティ及び制御装置を，参考として表7に示した．

液体ろ過滅菌では，ろ過時間，ろ過量，ろ過流速，ろ過差圧，温度などがフィルターの微生物除去に影響を及ぼす重要パラメーターとして挙げられる．気体ろ過滅菌では，ろ過差圧，温度などが影響を及ぼす重要パラメーターとして挙げられる．フィルターの微生物除去では，滅菌の対象が液体の場合には，ろ過を行う液体の物理化学的性質(粘度，pH，界面活性作用など)に影響される．一般に，適切な条件下で培養された指標菌 *Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146, NBRC 14213)又はこれより小さな適切な菌を用いて，フィルターの有効ろ過単位面積(cm^2)当たり10^7 CFU以上をチャレンジし，フィルターの二次側に無菌のろ液が得られることにより，滅菌用フィルターの微生物捕捉性能は検証される．

なお，ろ過前の液体中のバイオバーデンは，ろ過滅菌性能に影響を及ぼすため，その管理について考慮する．

表6 放射線滅菌における管理項目，ユーティリティ及び制御装置(参考)

	γ線照射滅菌	電子線照射滅菌
管理項目	・吸収線量 ・被滅菌物の載荷形態(密度) ・照射時間(コンベア速度又はサイクルタイム) ・その他必要な事項	・吸収線量 ・被滅菌物の載荷形態(密度) ・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) ・その他必要な事項
管理するべきユーティリティ及び制御装置	・ベルトコンベア ・線量測定システム ・その他	・電子ビーム測定装置 ・ベルトコンベア ・線量測定システム ・その他

表7 ろ過法における管理項目，ユーティリティ及び制御装置(参考)

	液体ろ過滅菌	気体ろ過滅菌
管理項目	・ろ過時間 ・ろ過量 ・ろ過流速 ・ろ過差圧 ・温度 ・フィルターの完全性 ・多回使用の場合は，使用期間及びフィルターの滅菌回数 ・その他必要な事項	・ろ過差圧 ・必要に応じて温度 ・フィルターの完全性 ・使用期間 ・フィルターの滅菌回数 ・気体流れ方向(双方向に流す場合) ・その他必要な事項
管理するべきユーティリティ及び制御装置	・圧力計 ・流量計 ・完全性試験装置 ・その他	・圧力計 ・流量計 ・完全性試験装置 ・その他

3. 滅菌指標体(インジケーター)

3.1. バイオロジカルインジケーター(BI)

3.1.1. 概要

BIとは，ある滅菌法に対して強い抵抗性を示す微生物の芽胞を用いて作られた指標体であり，当該滅菌法の滅菌条件の決定及び滅菌工程の管理に使用される．

指標体は，その形状から，「ペーパーストリップタイプ」，「金属などの表面に接種するタイプ」，「液体タイプ」及び「培地とペーパーストリップがあらかじめ封入された培地一体タイプ」などに分類される．また，担体から分類すると，ろ紙，ガラス，ステンレス又はプラスチックなどを担体として，指標菌の芽胞を接種して包装したものと，製品又は類似品を担体として指標菌の芽胞を接種したものがある．代表的な滅菌法別指標菌の例を表8に示した．

3.1.2. 市販BIの表示事項

ISO 11138-1に従って製造された市販BIの使用者は，BI製造者より使用者に対して提供された次のような情報を確認すること．

- 製造トレーサビリティ(微生物，単体，包装材料など)
- 菌種名
- 公称菌数
- 抵抗性
- 使用方法
- 保管条件(温度，使用期間など)
- 培養条件(温度，期間，培地など)
- 廃棄方法

BIの性能を決める項目としては，「菌種」，「抵抗性」，「菌数」などがある．抵抗性は，同じ菌種であっても担体又は包装材料の材質若しくは形状によっても変動するため，包装材料を含めた評価が必要である．

3.1.3. 市販BI使用時の管理

BIを使用する場合には，BI製造者が提示した保管条件，滅菌後から培養開始までの期間，培養条件，廃棄方法などに従い

表8　代表的な滅菌法別指標菌一覧

滅菌法	菌種	株名	*D*値等(参考)
湿熱滅菌法	*Geobacillus stearothermophilus*	ATCC 7953, NBRC 13737	1.5分間以上(121℃)
乾熱滅菌法	*Bacillus atrophaeus*	ATCC 9372, NBRC 13721	2.5分間以上(160℃)
EOガス滅菌法	*Bacillus atrophaeus*	ATCC 9372, NBRC 13721	2.5分間以上(54℃) 12.5分間以上(30℃) ガス濃度600±30 mg/L，相対湿度60%RH
過酸化水素滅菌法	*Geobacillus stearothermophilus*	ATCC 12980, NBRC 12550 又は ATCC 7953, NBRC 13737	—

取り扱うこと．特に，保管条件はBIの性能に影響を及ぼすおそれがあるため，取り出してから使用するまでの期間についても長時間放置しないなどの留意をする必要がある．

BIは，被滅菌物全体を評価できるように設置する．また，加熱による滅菌におけるコールドスポットのような，それぞれの方法において，滅菌効果が低いと予測される場所にも設置する．回収する場合は，BIの包装材料や担体を破壊しないように留意する．また，包装材料を破壊してしまった場合は，指標菌が放出・拡散する可能性があるため，微生物汚染防止の観点から，手順をあらかじめ定めておくこと．

BIを購入して使用する場合，使用者は，必要に応じて受入時に芽胞菌数などの測定を行い，BI製造者の公称菌数との間に大きな差がないことを確認すること．

3.1.4.　使用者による滅菌指標体作製時の注意

購入したBIを使用せず，製造環境や被滅菌物から回収したバイオバーデンを利用して指標体を自作する場合は，使用前に少なくとも次のような事項を評価すること．

・菌種名
・菌数
・抵抗性(当該滅菌温度又は滅菌ガス濃度における*D*値)
・保管条件(温度，使用期間など)
・培養条件(温度，期間，培地など)

なお，抵抗性についてはバイオバーデン中の最大の抵抗性菌であることを継続的に示すための評価プログラムを定めること．

3.1.5.　市販BIの使用者による改変時の注意

購入したBIを包装から取り出し，薬液や資材などの被滅菌物に接種して使用する場合は，菌数や抵抗性が変動するため，使用前にこれらの性能を評価すること．

評価を行う場合は，ISO 11138シリーズや米国薬局方〈55〉を参照することができる．抵抗性の評価には，生物指標抵抗性評価装置(BIER)又はオイルバスを用いたキャピラリー法がある．自社にて評価することが困難な場合は，外部試験検査機関を利用することもできる．

3.2.　ケミカルインジケーター(CI)

CIとは，熱，ガス，又は放射線などの作用により化学的又は物理的に変化する指標体である．指標体の形状としては，それを塗布又は印刷した紙片などがある．滅菌方法に応じて変化する原理は異なるため，使用する滅菌方法に合ったCIを選ぶ必要がある．CIは，使用用途に基づいて以下の6クラスに分類される．ここに示すクラスは性能の優劣に関与するものではない．

なお，CIは滅菌工程の一つ又は複数の重要パラメーターの達成を示す指標であるが，滅菌効果や無菌性の保証に用いる指標ではないため，BIの代わりとして用いることはできない．

クラス1：プロセス・インジケーター

被滅菌物が滅菌工程を経たかどうかを区別することを目的とする．重要パラメーターの一つ又はそれ以上に反応する．

クラス2：特定試験用インジケーター

ISO 11140シリーズで規定される，真空型高圧蒸気滅菌装置の排気能力及び蒸気浸透の試験で使用される．Bowie-Dickタイプが該当する．

クラス3：単一変数インジケーター

重要パラメーターの一つのみに反応する．指定されたパラメーターの規定値で，滅菌工程に暴露されたことを示す．

クラス4：複数変数インジケーター

重要パラメーターの二つ又はそれ以上に反応する．指定されたパラメーターの規定値で，滅菌工程に暴露されたことを示す．

クラス5：インテグレーティング・インジケーター

全ての重要パラメーターに反応する．ISO 11138シリーズに規定されているBIの性能要求と同等又はそれ以上の規定値を持つ．

クラス6：エミュレーティング・インジケーター

規定された滅菌サイクルの全ての重要パラメーターに反応する．規定値は，指定した滅菌工程の重要パラメーターである．

3.3.　線量計

3.3.1.　線量計の種類

放射線照射プロセスにおける線量計とは，放射線を吸収することによる変化から吸収線量を読み取る計器又はシステムであり，「再現性」と「放射線の測定が可能な応答性」を持つことが要求される．線量計の多くは，使用する照射施設における照射前後及び照射中の温度並びに線量率などの環境条件(工程パラメーター)によって影響を受ける場合があるため注意を要する．線量計の選定や使用については，放射線照射プロセスに対する線量計システムの選定及び校正指針(ISO/ASTM 51261)が規定されている．放射線の吸収線量を測定する線量計を表9に示した．なお，γ線用線量計は，通例，エネルギー3 MeV未満の電子線を用いる滅菌の工程管理には適さない．

3.3.2.　線量計使用方法

線量計は，放射線の照射条件を決定するために実施する線量分布測定時に，また，通常の放射線滅菌における被滅菌物の吸

表9 線量計の種類

放射線種類	線量計
γ線	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 セリックセラス線量計 アラニン線量計
γ線，電子線	セルロースアセテート線量計 ラジオクロミックフィルム線量計

収線量を評価するために使用する．前者では，あらかじめ被滅菌物内部に線量計を配置し，放射線照射後に回収して，測定システムで計測することにより，各部位の吸収線量を明確にする．このとき，放射線の透過性や線量のばらつきからこん包形態の妥当性を確認すると共に，最小及び最大線量と工程パラメーターとの関係を決定する必要があるため，線量計を垂直方向，水平方向の広い範囲に配置する．後者では，線量計を必ずしも被滅菌物内部の最小や最大線量部位に設置する必要はない．線量計の設置／回収が容易な管理点を選定し，管理点での吸収線量を基に被滅菌物の吸収線量を保証する．そのために線量分布測定において，この管理点と被滅菌物内の最大／最小線量部位との量的な関係を明確にすると共に，管理点における合格線量範囲も算出しておくこと．

なお，線量計は，新しく購入して使用する前に校正を行うほか，線量計のバッチ切り替え時，及び1年を超えないごとに1回，校正する．

4. 滅菌条件設計法

4.1. ハーフサイクル法

ハーフサイクル法は，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 CFUの指標菌の全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である．本法は，主にEOなどガス滅菌法の滅菌条件の設定に使用される．

4.2. オーバーキル法

オーバーキル法は，被滅菌物上の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SALが得られる条件で滅菌を行う方法である．

蒸気滅菌の場合は12Dの滅菌条件をいう．ただし，F_0値12以上での滅菌条件もオーバーキル法と称している．

4.3. バイオバーデン／BI併用法

バイオバーデン／BI併用法は，広範なバイオバーデン調査結果から最大バイオバーデン数を決定し，目標とするSALを基に，最大バイオバーデン数以上の試験菌数を有する適当な市販BIを用いて滅菌時間(又は滅菌線量)を算出する方法である．

本法を用いる場合は，被滅菌物のバイオバーデン数を日常的に調査し，検出菌の当該滅菌法に対する抵抗性測定も定期的に実施する必要がある．

バイオバーデン調査において，BIの指標菌より抵抗性の強い菌が検出された場合には，それを用いて指標菌とする．また，必要に応じて滅菌条件の見直しを行う．

滅菌時間(又は滅菌線量)＝$D \times \log(N_0 / N)$

D：BIのD値

N：目的とする無菌性保証水準(SAL)

N_0：被滅菌物の最大バイオバーテン数

4.4. 絶対バイオバーデン法

絶対バイオバーデン法は，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，湿熱滅菌法の場合には，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である．

バイオバーデン数は，広範なバイオバーデン調査によって決定する．本法を用いる場合は，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日常的に行う必要がある．

放射線滅菌法の場合は，ISO 11137-2の方法により実施する．

5. 参考資料

1) ISO 11138-1: 2006, Sterilization of health care products-Biological indicators-Part1: General requirements.
2) ISO 11137-2: 2013, Sterilization of health care products-Radiation-Part2: Establishing the sterilization dose.
3) ISO／ASTM 51261: 2013, Practice for calibration of routine dosimetry systems for radiation processing.
4) ISO 11140-1: 2014, Sterilization of health care products-Chemical indicators-Part1: General requirements.
5) US Pharmacopeia 38 (2015), <55> Biological Indicators-Resistance Performance Tests.

G5. 生薬関連

日本薬局方収載生薬の学名表記について〈*G5-1-180*〉

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．局方での学名の表記と，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 *Mallotus japonicus* Müller Argoviensis ＝*Mallotus japonicus* (Thunb.) Müll. Arg.	*Euphorbiaceae* トウダイグサ科
アセンヤク	*Uncaria gambir* Roxburgh ＝*Uncaria gambir* (Hunter) Roxb.	*Rubiaceae* アカネ科
アヘン末	ケシ *Papaver somniferum* Linné ＝*Papaver somniferum* L.	*Papaveraceae* ケシ科
アマチャ	アマチャ *Hydrangea macrophylla* Seringe var. *thunbergii* Makino ＝*Hydrangea macrophylla* (Thunb.) Ser. var. *thunbergii* (Siebold) Makino	*Saxifragaceae* ユキノシタ科
アラビアゴム	*Acacia senegal* Willdenow ＝*Acacia senegal* (L.) Willd. その他同属植物	*Leguminosae* マメ科
アロエ	*Aloe ferox* Miller ＝*Aloe ferox* Mill. *Aloe ferox* Miller と *Aloe africana* Miller との種間雑種 *Aloe africana* Miller ＝*Aloe africana* Mill. *Aloe ferox* Miller と *Aloe spicata* Baker との種間雑種	*Liliaceae* ユリ科
アンソッコウ	*Styrax benzoin* Dryander ＝*Styrax benzoin* Dryand. その他同属植物	*Styracaceae* エゴノキ科
イレイセン	*Clematis mandshurica* Ruprecht ＝*Clematis mandshurica* Rupr. サキシマボタンヅル *Clematis chinensis* Osbeck *Clematis hexapetala* Pallas ＝*Clematis hexapetala* Pall.	*Ranunculaceae* キンポウゲ科
インチンコウ	カワラヨモギ *Artemisia capillaris* Thunberg ＝*Artemisia capillaris* Thunb.	*Compositae* キク科
インヨウカク	キバナイカリソウ *Epimedium koreanum* Nakai イカリソウ *Epimedium grandiflorum* Morren var. *thunbergianum* Nakai ＝*Epimedium grandiflorum* Morr. var. *thunbergianum* (Miq.) Nakai *Epimedium pubescens* Maximowicz ＝*Epimedium pubescens* Maxim. *Epimedium brevicornu* Maximowicz ＝*Epimedium brevicornu* Maxim. *Epimedium wushanense* T. S. Ying ホザキイカリソウ *Epimedium sagittatum* Maximowicz ＝*Epimedium sagittatum* (Siebold & Zucc.) Maxim. トキワイカリソウ *Epimedium sempervirens* Nakai	*Berberidaceae* メギ科
ウイキョウ	ウイキョウ *Foeniculum vulgare* Miller ＝*Foeniculum vulgare* Mill.	*Umbelliferae* セリ科
ウイキョウ油	ウイキョウ *Foeniculum vulgare* Miller ＝*Foeniculum vulgare* Mill.	*Umbelliferae* セリ科
	Illicium verum Hooker filius ＝*Illicium verum* Hook. f.	*Illiciaceae* シキミ科
ウコン	ウコン *Curcuma longa* Linné ＝*Curcuma longa* L.	*Zingiberaceae* ショウガ科
ウヤク	テンダイウヤク *Lindera strychnifolia* Fernandez-Villar ＝*Lindera strychnifolia* (Siebold & Zucc.) Fern.-Vill. *Lindera aggregata* (Sims) Kosterm.	*Lauraceae* クスノキ科
ウワウルシ	クマコケモモ *Arctostaphylos uva-ursi* Sprengel ＝*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.	*Ericaceae* ツツジ科
エイジツ	ノイバラ *Rosa multiflora* Thunberg ＝*Rosa multiflora* Thunb.	*Rosaceae* バラ科
エンゴサク	*Corydalis turtschaninovii* Besser forma *yanhusuo* Y. H. Chou et C. C. Hsu ＝*Corydalis turtschaninovii* Besser f. *yanhusuo* (W. T. Wang) Y. H. Chou & C. C. Hsu *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang	*Papaveraceae* ケシ科
オウギ	*Astragalus mongholicus* Bunge *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge var. *mongholicus* (Bunge) Hsiao キバナオウギ *Astragalus membranaceus* Bunge ＝*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge	*Leguminosae* マメ科

オウゴン	コガネバナ *Scutellaria baicalensis* Georgi	*Labiatae* シソ科
オウセイ	*Polygonatum kingianum* Collett et Hemsley ＝*Polygonatum kingianum* Collett & Hemsl.	*Liliaceae* ユリ科
	カギクルマバナルコユリ　*Polygonatum sibiricum* Redouté	
	Polygonatum cyrtonema Hua	
	ナルコユリ *Polygonatum falcatum* A. Gray	
オウバク	キハダ *Phellodendron amurense* Ruprecht ＝*Phellodendron amurense* Rupr.	*Rutaceae* ミカン科
	ヒロハキハダ *Phellodendron amurense* Rupr. var. *sachalinense* F. Schmidt オオバノキハダ *Phellodendron amurense* Rupr. var. *japonicum* (Maxim.) Ohwi ミヤマキハダ *Phellodendron amurense* Rupr. var. *lavallei* (Dode) Sprague	
	Phellodendron chinense Schneider ＝*Phellodendron chinense* C. K. Schneid.	
オウヒ	ヤマザクラ *Prunus jamasakura* Siebold ex Koidzumi ＝*Prunus jamasakura* Siebold ex Koidz.	*Rosaceae* バラ科
	カスミザクラ *Prunus verecunda* Koehne ＝*Prunus verecunda* (Koidz.) Koehne	
オウレン	オウレン *Coptis japonica* Makino ＝*Coptis japonica* (Thunb.) Makino	*Ranunculaceae* キンポウゲ科
	セリバオウレン *Coptis japonica* (Thunb.) Makino var. *dissecta* (Yatabe) Nakai キクバオウレン *Coptis japonica* (Thunb.) Makino var. *japonica* コセリバオウレン *Coptis japonica* (Thunb.) Makino var. *major* (Miq.) Satake	
	Coptis chinensis Franchet ＝*Coptis chinensis* Franch.	
	Coptis deltoidea C. Y. Cheng et Hsiao	
	Coptis teeta Wallich ＝*Coptis teeta* Wall.	
オリブ油	*Olea europaea* Linné ＝*Olea europaea* L.	*Oleaceae* モクセイ科
オレンジ油	*Citrus* 属諸種植物	*Rutaceae* ミカン科
オンジ	イトヒメハギ *Polygala tenuifolia* Willdenow ＝*Polygala tenuifolia* Willd.	*Polygalaceae* ヒメハギ科
ガイヨウ	ヨモギ *Artemisia princeps* Pampanini ＝*Artemisia princeps* Pamp.	*Compositae* キク科
	オオヨモギ *Artemisia montana* Pampanini ＝*Artemisia montana* (Nakai) Pamp.	
カカオ脂	カカオ *Theobroma cacao* Linné ＝*Theobroma cacao* L.	*Sterculiaceae* アオギリ科
カゴソウ	ウツボグサ *Prunella vulgaris* Linné var. *lilacina* Nakai ＝*Prunella vulgaris* L. var. *lilacina* Nakai	*Labiatae* シソ科
カシュウ	ツルドクダミ *Polygonum multiflorum* Thunberg ＝*Polygonum multiflorum* Thunb.	*Polygonaceae* タデ科
ガジュツ	ガジュツ *Curcuma zedoaria* Roscoe	*Zingiberaceae* ショウガ科
	Curcuma phaeocaulis Valeton	
	Curcuma kwangsiensis S. G. Lee et C. F. Liang	
カッコウ	*Pogostemon cablin* Bentham ＝*Pogostemon cablin* (Blanco) Benth.	*Labiatae* シソ科
カッコン	クズ *Pueraria lobata* Ohwi ＝*Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi	*Leguminosae* マメ科
カノコソウ	カノコソウ *Valeriana fauriei* Briquet ＝*Valeriana fauriei* Briq.	*Valerianaceae* オミナエシ科
	エゾカノコソウ *Valeriana fauriei* Briq. f. *yezoensis* Hara	
カルナウバロウ	カルナウバヤシ *Copernicia cerifera* Martius ＝*Copernicia cerifera* Mart.	*Palmae* ヤシ科
カロコン	*Trichosanthes kirilowii* Maximowicz ＝*Trichosanthes kirilowii* Maxim.	*Cucurbitaceae* ウリ科
	キカラスウリ *Trichosanthes kirilowii* Maximowicz var. *japonica* Kitamura ＝*Trichosanthes kirilowii* Maxim. var. *japonica* (Miq.) Kitam.	
	オオカラスウリ *Trichosanthes bracteata* Voigt ＝*Trichosanthes bracteata* (Lam.) Voigt	
カンキョウ	ショウガ *Zingiber officinale* Roscoe	*Zingiberaceae* ショウガ科
カンゾウ	*Glycyrrhiza uralensis* Fischer ＝*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.	*Leguminosae* マメ科
	Glycyrrhiza glabra Linné ＝*Glycyrrhiza glabra* L.	

カンテン	マクサ(テングサ) *Gelidium elegans* Kuetzing	*Gelidiaceae* テングサ科
	その他同属植物	
	諸種紅藻類	
キキョウ	キキョウ *Platycodon grandiflorus* A. De Candolle ＝*Platycodon grandiflorus* (Jacq.) A. DC.	*Campanulaceae* キキョウ科
キクカ	シマカンギク *Chrysanthemum indicum* Linné ＝*Chrysanthemum indicum* L.	*Compositae* キク科
	キク *Chrysanthemum morifolium* Ramatuelle ＝*Chrysanthemum morifolium* Ramat.	
キササゲ	キササゲ *Catalpa ovata* G. Don	*Bignoniaceae* ノウゼンカズラ科
	Catalpa bungei C. A. Meyer ＝*Catalpa bungei* C. A. Mey.	
キジツ	ダイダイ *Citrus aurantium* Linné var. *daidai* Makino ＝*Citrus aurantium* L. var. *daidai* Makino	*Rutaceae* ミカン科
	Citrus aurantium L. 'Daidai'	
	ナツミカン *Citrus natsudaidai* Hayata	
	Citrus aurantium Linné ＝*Citrus aurantium* L.	
	ハッサク *Citrus aurantium* L. subsp. *hassaku* (Tanaka) Hiroe *Citrus hassaku* hort. ex Tanaka	
牛脂	ウシ *Bos taurus* Linné var. *domesticus* Gmelin ＝*Bos taurus* L. var. *domesticus* Gmelin	*Bovidae* ウシ科
キョウカツ	*Notopterygium incisum* Ting ex H. T. Chang	*Umbelliferae* セリ科
	Notopterygium forbesii Boissieu	
キョウニン	ホンアンズ *Prunus armeniaca* Linné ＝*Prunus armeniaca* L.	*Rosaceae* バラ科
	アンズ *Prunus armeniaca* Linné var. *ansu* Maximowicz ＝*Prunus armeniaca* L. var. *ansu* Maxim.	
	Prunus sibirica Linné ＝*Prunus sibirica* L.	
クコシ	クコ *Lycium chinense* Miller ＝*Lycium chinense* Mill.	*Solanaceae* ナス科
	Lycium barbarum Linné ＝*Lycium barbarum* L.	
クジン	クララ *Sophora flavescens* Aiton	*Leguminosae* マメ科
木クレオソート	*Pinus* 属諸種植物	*Pinaceae* マツ科
	Cryptomeria 属諸種植物	*Taxodiaceae* スギ科
	Fagus 属諸種植物	*Fagaceae* ブナ科
	Afzelia 属植物（*Intsia* 属植物）	*Leguminosae* マメ科
	Shorea 属植物	*Dipterocarpaceae* フタバガキ科
	Tectona 属植物	*Verbenaceae* クマツズラ科
ケイガイ	ケイガイ *Schizonepeta tenuifolia* Briquet ＝*Schizonepeta tenuifolia* Briq.	*Labiatae* シソ科
ケイヒ	*Cinnamomum cassia* J. Presl ＝*Cinnamomum cassia* (L.) J. Presl	*Lauraceae* クスノキ科
ケイヒ油	*Cinnamomum cassia* J. Presl ＝*Cinnamomum cassia* (L.) J. Presl	*Lauraceae* クスノキ科
	Cinnamomum zeylanicum Nees	
ケツメイシ	エビスグサ *Cassia obtusifolia* Linné ＝*Cassia obtusifolia* L.	*Leguminosae* マメ科
	Cassia tora Linné ＝*Cassia tora* L.	
ケンゴシ	アサガオ *Pharbitis nil* Choisy ＝*Pharbitis nil* (L.) Choisy	*Convolvulaceae* ヒルガオ科
ゲンチアナ	*Gentiana lutea* Linné ＝*Gentiana lutea* L.	*Gentianaceae* リンドウ科
ゲンノショウコ	ゲンノショウコ *Geranium thunbergii* Siebold et Zuccarini ＝*Geranium thunbergii* Siebold & Zucc.	*Geraniaceae* フウロソウ科

コウイ	トウモロコシ *Zea mays* Linné ＝*Zea mays* L.	*Gramineae* イネ科
	キャッサバ *Manihot esculenta* Crantz	*Euphorbiacaea* トウダイグサ科
	ジャガイモ *Solanum tuberosum* Linné ＝*Solanum tuberosum* L.	*Solanaceae* ナス科
	サツマイモ *Ipomoea batatas* Poiret ＝*Ipomoea batatas* (L.) Poir. *Ipomoea batatas* (L.) Lam.	*Convolvulaceae* ヒルガオ科
	イネ *Oryza sativa* Linné ＝*Oryza sativa* L.	*Gramineae* イネ科
コウカ	ベニバナ *Carthamus tinctorius* Linné ＝*Carthamus tinctorius* L.	*Compositae* キク科
コウジン	オタネニンジン *Panax ginseng* C. A. Meyer ＝*Panax ginseng* C. A. Mey. * *Panax schinseng* Nees	*Araliaceae* ウコギ科
コウブシ	ハマズゲ *Cyperus rotundus* Linné ＝*Cyperus rotundus* L.	*Cyperaceae* カヤツリグサ科
コウベイ	イネ *Oryza sativa* Linné ＝*Oryza sativa* L.	*Gramineae* イネ科
コウボク	ホオノキ *Magnolia obovata* Thunberg ＝*Magnolia obovata* Thunb. * *Magnolia hypoleuca* Siebold et Zuccarini ＝*Magnolia hypoleuca* Siebold & Zucc. *Magnolia officinalis* Rehder et Wilson ＝*Magnolia officinalis* Rehder & E. H. Wilson *Magnolia officinalis* Rehder et Wilson var. *biloba* Rehder et Wilson ＝*Magnolia officinalis* Rehder & E. H. Wilson var. *biloba* Rehder & E. H. Wilson	*Magnoliaceae* モクレン科
ゴオウ	ウシ *Bos taurus* Linné var. *domesticus* Gmelin ＝*Bos taurus* L. var. *domesticus* Gmelin	*Bovidae* ウシ科
ゴシツ	*Achyranthes bidentata* Blume ヒナタイノコズチ *Achyranthes fauriei* H. Léveillé et Vaniot ＝*Achyranthes fauriei* H. Lev. & Vaniot	*Amaranthaceae* ヒユ科
ゴシュユ	*Euodia officinalis* Dode * *Evodia officinalis* Dode *Evodia rutaecarpa* (A. juss.) Benth. var. *officinalis* (Dode) Huang *Euodia bodinieri* Dode * *Evodia bodinieri* Dode *Evodia rutaecarpa* (A. Juss.) Benth. var. *bodinieri* (Dode) Huang ゴシュユ *Euodia ruticarpa* Hooker filius et Thomson ＝*Euodia ruticarpa* (A. Juss.) Hook. f. & Thomson * *Evodia rutaecarpa* Bentham ＝*Evodia rutaecarpa* (A. Juss.) Benth. *Tetradium ruticarpum* (A. Juss.) T.G. Hartley	*Rutaceae* ミカン科
ゴボウシ	ゴボウ *Arctium lappa* Linné ＝*Arctium lappa* L.	*Compositae* キク科
ゴマ ゴマ油	ゴマ *Sesamum indicum* Linné ＝*Sesamum indicum* L.	*Pedaliaceae* ゴマ科
ゴミシ	チョウセンゴミシ *Schisandra chinensis* Baillon ＝*Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill.	*Schisandraceae* マツブサ科
コロンボ	*Jateorhiza columba* Miers	*Menispermaceae* ツヅラフジ科
コンズランゴ	*Marsdenia cundurango* Reichenbach filius ＝*Marsdenia cundurango* Rchb. f.	*Asclepiadaceae* ガガイモ科
サイコ	ミシマサイコ *Bupleurum falcatum* Linné ＝*Bupleurum falcatum* L. *Bupleurum chinense* DC. *Bupleurum scorzonerifolium* Willd.	*Umbelliferae* セリ科
サイシン	ケイリンサイシン *Asiasarum heterotropoides* F. Maekawa var. *mandshuricum* F. Maekawa ＝*Asiasarum heterotropoides* (F. Schmidt) F. Maek. var. *mandshuricum* (Maxim.) F. Maek. *Asarum heterotropoides* F. Schmidt var. *mandshuricum* (Maxim.) Kitag. ウスバサイシン *Asiasarum sieboldii* F. Maekawa ＝*Asiasarum sieboldii* (Miq.) F. Maek. *Asarum sieboldii* Miq. ウスゲサイシン *Asarum sieboldii* Miq. var. *seoulense* Nakai	*Aristolochiaceae* ウマノスズクサ科

サフラン	サフラン *Crocus sativus* Linné ＝*Crocus sativus* L.	*Iridaceae* アヤメ科
サンキライ	*Smilax glabra* Roxburgh ＝*Smilax glabra* Roxb.	*Liliaceae* ユリ科
サンザシ	サンザシ *Crataegus cuneata* Siebold et Zuccarini ＝*Crataegus cuneata* Siebold & Zucc. オオミサンザシ *Crataegus pinnatifida* Bunge var. *major* N. E. Brown ＝*Crataegus pinnatifida* Bunge var. *major* N. E. Br.	*Rosaceae* バラ科
サンシシ	クチナシ *Gardenia jasminoides* Ellis *Gardenia jasminoides* Ellis f. *longicarpa* Z. W. Xie & Okada	*Rubiaceae* アカネ科
サンシュユ	サンシュユ *Cornus officinalis* Siebold et Zuccarini ＝*Cornus officinalis* Siebold & Zucc.	*Cornaceae* ミズキ科
サンショウ	サンショウ *Zanthoxylum piperitum* De Candolle ＝*Zanthoxylum piperitum* (L.) DC. アサクラザンショウ *Zanthoxylum piperitum* (L.) DC. f. *inerme* Makino	*Rutaceae* ミカン科
サンソウニン	サネブトナツメ *Ziziphus jujuba* Miller var. *spinosa* Hu ex H. F. Chow ＝*Ziziphus jujuba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex H. F. Chow	*Rhamnaceae* クロウメモドキ科
サンヤク	ヤマノイモ *Dioscorea japonica* Thunberg ＝*Dioscorea japonica* Thunb. ナガイモ *Dioscorea batatas* Decaisne ＝*Dioscorea batatas* Decne. *Dioscorea opposita* Thunb.	*Dioscoreaceae* ヤマノイモ科
ジオウ	アカヤジオウ *Rehmannia glutinosa* Liboschitz var. *purpurea* Makino ＝*Rehmannia glutinosa* Libosch. var. *purpurea* Makino *Rehmannia glutinosa* Liboschitz ＝*Rehmannia glutinosa* Libosch.	*Scrophulariaceae* ゴマノハグサ科
シゴカ	エゾウコギ *Eleutherococcus senticosus* Maximowicz ＝*Eleutherococcus senticosus* (Rupr. & Maxim.) Maxim. * *Acanthopanax senticosus* Harms ＝*Acanthopanax senticosus* (Rupr. & Maxim.) Harms	*Araliaceae* ウコギ科
ジコッピ	クコ *Lycium chinense* Miller ＝*Lycium chinense* Mill. *Lycium barbarum* Linné ＝*Lycium barbarum* L.	*Solanaceae* ナス科
シコン	ムラサキ *Lithospermum erythrorhizon* Siebold et Zuccarini ＝*Lithospermum erythrorhizon* Siebold & Zucc.	*Boraginaceae* ムラサキ科
シツリシ	ハマビシ *Tribulus terrestris* Linné ＝*Tribulus terrestris* L.	*Zygophyllaceae* ハマビシ科
シャカンゾウ	*Glycyrrhiza uralensis* Fischer ＝*Glycyrrhiza uralensis* Fisch. *Glycyrrhiza glabra* Linné ＝*Glycyrrhiza glabra* L.	*Leguminosae* マメ科
シャクヤク	シャクヤク *Paeonia lactiflora* Pallas ＝*Paeonia lactiflora* Pall.	*Paeoniaceae* ボタン科
ジャショウシ	*Cnidium monnieri* Cusson ＝*Cnidium monnieri* (L.) Cusson	*Umbelliferae* セリ科
シャゼンシ	オオバコ *Plantago asiatica* Linné ＝*Plantago asiatica* L.	*Plantaginaceae* オオバコ科
シャゼンソウ	オオバコ *Plantago asiatica* Linné ＝*Plantago asiatica* L.	*Plantaginaceae* オオバコ科
ジュウヤク	ドクダミ *Houttuynia cordata* Thunberg ＝*Houttuynia cordata* Thunb.	*Saururaceae* ドクダミ科
シュクシャ	*Amomum villosum* Loureiro var. *xanthioides* T. L. Wu et S. J. Chen ＝*Amomum villosum* Lour. var. *xanthioides* (Wall. ex Baker) T. L. Wu & S. J. Chen *Amomum xanthioides* Wallich ＝*Amomum xanthioides* Wall. ex Baker *Amomum villosum* Lour. var. *nanum* H. T. Tsai & S. W. Zhao *Amomum villosum* Loureiro var. *villosum* ＝*Amomum villosum* Lour. var. *villosum* *Amomum villosum* Lour. *Amomum longiligulare* T. L. Wu	*Zingiberaceae* ショウガ科
ショウキョウ	ショウガ *Zingiber officinale* Roscoe	*Zingiberaceae* ショウガ科
ショウズク	*Elettaria cardamomum* Maton	*Zingiberaceae* ショウガ科

ショウマ	*Cimicifuga dahurica* Maximowicz ＝*Cimicifuga dahurica* (Turcz.) Maxim.	*Ranunculaceae* キンポウゲ科
	Cimicifuga heracleifolia Komarov ＝*Cimicifuga heracleifolia* Kom.	
	Cimicifuga foetida Linné ＝*Cimicifuga foetida* L.	
	サラシナショウマ *Cimicifuga simplex* Turczaninow ＝*Cimicifuga simplex* (DC.) Turcz.	
シンイ	*Magnolia biondii* Pampanini ＝*Magnolia biondii* Pamp.	*Magnoliaceae* モクレン科
	ハクモクレン *Magnolia heptapeta* Dandy ＝*Magnolia heptapeta* (Buchoz) Dandy	
	* *Magnolia denudata* Desrousseaux ＝*Magnolia denudata* Desr.	
	Magnolia sprengeri Pampanini ＝*Magnolia sprengeri* Pamp.	
	タムシバ *Magnolia salicifolia* Maximowicz ＝*Magnolia salicifolia* (Siebold & Zucc.) Maxim.	
	コブシ *Magnolia kobus* De Candolle ＝*Magnolia kobus* DC.	
シンギ	*Hedysarum polybotrys* Handel-Mazzetti ＝*Hedysarum polybotrys* Hand.-Mazz.	*Leguminosae* マメ科
セネガ	セネガ *Polygala senega* Linné ＝*Polygala senega* L.	*Polygalaceae* ヒメハギ科
	ヒロハセネガ *Polygala senega* Linné var. *latifolia* Torrey et Gray ＝*Polygala senega* L. var. *latifolia* Torr. & A. Gray	
センキュウ	センキュウ *Cnidium officinale* Makino	*Umbelliferae* セリ科
ゼンコ	*Peucedanum praeruptorum* Dunn	*Umbelliferae* セリ科
	ノダケ *Angelica decursiva* Franchet et Savatier ＝*Angelica decursiva* (Miq.) Franch. & Sav.	
	* *Peucedanum decursivum* Maximowicz ＝*Peucedanum decursivum* (Miq.) Maxim.	
センコツ	コウホネ *Nuphar japonica* De Candolle = *Nuphar japonica* DC.	*Nymphaeaceae* スイレン科
	ネムロコウホネ *Nuphar pumila* De Candolle = *Nuphar pumila* (Timm) DC.	
センソ	アジアヒキガエル *Bufo gargarizans* Cantor = *Bufo bufo gargarizans* Cantor	*Bufonidae* ヒキガエル科
	Bufo melanostictus Schneider = *Duttaphrynus melanostictus* Schneider	
センナ	*Cassia angustifolia* Vahl	*Leguminosae* マメ科
	Cassia acutifolia Delile	
センブリ	センブリ *Swertia japonica* Makino ＝*Swertia japonica* (Shult.) Makino	*Gentianaceae* リンドウ科
ソウジュツ	ホソバオケラ *Atractylodes lancea* De Candolle ＝*Atractylodes lancea* (Thunb.) DC.	*Compositae* キク科
	シナオケラ *Atractylodes chinensis* Koidzumi ＝*Atractylodes chinensis* (Bunge) Koidz.	
	上記種の種間雑種	
ソウハクヒ	マグワ *Morus alba* Linné ＝*Morus alba* L.	*Moraceae* クワ科
ソボク	*Caesalpinia sappan* Linné ＝*Caesalpinia sappan* L.	*Leguminosae* マメ科
ソヨウ	シソ *Perilla frutescens* Britton var. *crispa* W. Deane ＝*Perilla frutescens* (L.) Britton var. *crispa* (Thunb.) W. Deane	*Labiatae* シソ科
ダイオウ	*Rheum palmatum* Linné ＝*Rheum palmatum* L.	*Polygonaceae* タデ科
	Rheum tanguticum Maximowicz ＝*Rheum tanguticum* Maxim.	
	Rheum officinale Baillon ＝*Rheum officinale* Baill.	
	Rheum coreanum Nakai	
	上記種の種間雑種	
ダイズ油	ダイズ *Glycine max* Merrill ＝*Glycine max* (L.) Merr.	*Leguminosae* マメ科

タイソウ	ナツメ *Ziziphus jujuba* Miller var. *inermis* Rehder ＝*Ziziphus jujuba* Mill. var. *inermis* (Bunge) Rehder	*Rhamnaceae* クロウメモドキ科
タクシャ	サジオモダカ *Alisma orientale* Juzepczuk ＝*Alisma orientale* (Sam.) Juz. *Alisma plantago-aquatica* L. var. *orientale* Sam.	*Alismataceae* オモダカ科
タンジン	タンジン *Salvia miltiorrhiza* Bunge	*Labiatae* シソ科
チクセツニンジン	トチバニンジン *Panax japonicus* C. A. Meyer ＝*Panax japonicus* C. A. Mey.	*Araliaceae* ウコギ科
チモ	ハナスゲ *Anemarrhena asphodeloides* Bunge	*Liliaceae* ユリ科
チョウジ チョウジ油	チョウジ *Syzygium aromaticum* Merrill et Perry ＝*Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L. M. Perry * *Eugenia caryophyllata* Thunberg ＝*Eugenia caryophyllata* Thunb. *Eugenia caryophyllus* (Spreng.) Bullock & S. G. Harrison	*Myrtaceae* フトモモ科
チョウトウコウ	カギカズラ *Uncaria rhynchophylla* Miquel ＝*Uncaria rhynchophylla* (Miq.) Miq. *Uncaria sinensis* Haviland ＝*Uncaria sinensis* (Oliv.) Havil. *Uncaria macrophylla* Wallich ＝*Uncaria macrophylla* Wall.	*Rubiaceae* アカネ科
チョレイ	チョレイマイタケ *Polyporus umbellatus* Fries ＝*Polyporus umbellatus* (Pers.) Fries	*Polyporaceae* サルノコシカケ科
チンピ	ウンシュウミカン *Citrus unshiu* Marcowicz ＝*Citrus unshiu* (Swingle) Marcow. *Citrus reticulata* Blanco 'Unshiu' *Citrus reticulata* Blanco	*Rutaceae* ミカン科
ツバキ油	ヤブツバキ(ツバキ) *Camellia japonica* Linné ＝*Camellia japonica* L.	*Theaceae* ツバキ科
テレビン油	*Pinus* 属諸種植物	*Pinaceae* マツ科
テンマ	オニノヤガラ *Gastrodia elata* Blume	*Orchidaceae* ラン科
テンモンドウ	クサスギカズラ *Asparagus cochinchinensis* Merrill ＝*Asparagus cochinchinensis* (Lour.) Merr.	*Liliaceae* ユリ科
トウガシ	トウガン *Benincasa cerifera* Savi *Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn. *Benincasa cerifera* Savi forma *emarginata* K. Kimura et Sugiyama ＝*Benincasa cerifera* Savi f. *emarginata* K. Kimura & Sugiyama	*Cucurbitaceae* ウリ科
トウガラシ	トウガラシ *Capsicum annuum* Linné ＝*Capsicum annuum* L.	*Solanaceae* ナス科
トウキ	トウキ *Angelica acutiloba* Kitagawa ＝*Angelica acutiloba* (Siebold & Zucc.) Kitag. ホッカイトウキ *Angelica acutiloba* Kitagawa var. *sugiyamae* Hikino ＝*Angelica acutiloba* (Siebold & Zucc.) Kitag. var. *sugiyamae* Hikino	*Umbelliferae* セリ科
トウジン	ヒカゲツルニンジン *Codonopsis pilosula* Nannfeldt ＝*Codonopsis pilosula* Nannf. *Codonopsis tangshen* Oliver ＝*Codonopsis tangshen* Oliv.	*Campanulaceae* キキョウ科
トウニン	モモ *Prunus persica* Batsch ＝*Prunus persica* (L.) Batsch *Prunus persica* Batsch var. *davidiana* Maximowicz ＝*Prunus persica* (L.) Batsch var. *davidiana* (Carrière) Maxim. *Prunus davidiana* (Carrière) Franch.	*Rosaceae* バラ科
トウヒ	*Citrus aurantium* Linné ＝*Citrus aurantium* L. ダイダイ *Citrus aurantium* Linné var. *daidai* Makino ＝*Citrus aurantium* L. var. *daidai* Makino *Citrus aurantium* L. 'Daidai'	*Rutaceae* ミカン科
トウモロコシ油	トウモロコシ *Zea mays* Linné ＝*Zea mays* L.	*Gramineae* イネ科
ドクカツ	ウド *Aralia cordata* Thunberg ＝*Aralia cordata* Thunb.	*Araliaceae* ウコギ科
トコン	*Cephaelis ipecacuanha* A. Richard ＝*Cephaelis ipecacuanha* (Brot.) A. Rich. *Cephaelis acuminata* Karsten ＝*Cephaelis acuminata* H. Karst.	*Rubiaceae* アカネ科

トチュウ	トチュウ *Eucommia ulmoides* Oliver ＝*Eucommia ulmoides* Oliv.	*Eucommiaceae* トチュウ科
トラガント	*Astragalus gummifer* Labillardiére ＝*Astragalus gummifer* Labill.	*Leguminosae* マメ科
豚脂	ブタ *Sus scrofa* Linné var. *domesticus* Gray ＝*Sus scrofa* L. var. *domesticus* Gray	*Suidae* イノシシ科
ナタネ油	セイヨウアブラナ *Brassica napus* Linné ＝*Brassica napus* L.	*Cruciferae* アブラナ科
	アブラナ *Brassica rapa* Linné var. *oleifera* De Candolle ＝*Brassica rapa* L. var. *oleifera* DC.	
ニガキ	ニガキ *Picrasma quassioides* Bennet ＝*Picrasma quassioides* (D. Don) Benn.	*Simaroubaceae* ニガキ科
ニクジュヨウ	*Cistanche salsa* G. Beck ＝*Cistanche salsa* (C. A. Mey.) Beck	*Orobanchaceae* ハマウツボ科
	Cistanche deserticola Y. C. Ma ＝*Cistanche deserticola* Ma	
	Cistanche tubulosa Wight	
ニクズク	ニクズク *Myristica fragrans* Houttuyn ＝*Myristica fragrans* Houtt.	*Myristicaceae* ニクズク科
ニンジン	オタネニンジン *Panax ginseng* C. A. Meyer ＝*Panax ginseng* C. A. Mey.	*Araliaceae* ウコギ科
	* *Panax schinseng* Nees	
ニンドウ	スイカズラ *Lonicera japonica* Thunberg ＝*Lonicera japonica* Thunb.	*Caprifoliaceae* スイカズラ科
バイモ	アミガサユリ *Fritillaria verticillata* Willdenow var. *thunbergii* Baker ＝*Fritillaria verticillata* Willd. var. *thunbergii* (Miq.) Baker	*Liliaceae* ユリ科
	Fritillaria thunbergii Miq.	
バクガ	オオムギ *Hordeum vulgare* Linné ＝*Hordeum vulgare* L.	*Gramineae* イネ科
バクモンドウ	ジャノヒゲ *Ophiopogon japonicus* Ker-Gawler ＝*Ophiopogon japonicus* (L. f.) Ker Gawl.	*Liliaceae* ユリ科
ハチミツ	ヨーロッパミツバチ *Apis mellifera* Linné ＝*Apis mellifera* L.	*Apidae* ミツバチ科
	トウヨウミツバチ *Apis cerana* Fabricius	
ハッカ ハッカ油	ハッカ *Mentha arvensis* Linné var. *piperascens* Malinvaud ＝*Mentha arvensis* L. var. *piperascens* Malinv.	*Labiatae* シソ科
	Mentha haplocalyx Briq.	
	ハッカ *Mentha arvensis* L. var. *piperascens* Malinv. を母種とする交配種	
ハマボウフウ	ハマボウフウ *Glehnia littoralis* Fr.Schmidt ex Miquel ＝*Glehnia littoralis* F. Schmidt ex Miq.	*Umbelliferae* セリ科
ハンゲ	カラスビシャク *Pinellia ternata* Breitenbach ＝*Pinellia ternata* (Thunb.) Breitenb.	*Araceae* サトイモ科
ヒマシ油	トウゴマ *Ricinus communis* Linné ＝ *Ricinus communis* L.	*Euphorbiaceae* トウダイグサ科
ビャクゴウ	オニユリ *Lilium lancifolium* Thunberg ＝*Lilium lancifolium* Thunb.	*Liliaceae* ユリ科
	ハカタユリ *Lilium brownii* F. E. Brown var. *colchesteri* Wilson ＝*Lilium brownii* F. E. Br. var. *colchesteri* (Van Houtte) E. H. Wilson ex Elwes	
	Lilium brownii F. E. Brown var. *viridulum* Baker	
	Lilium brownii F. E. Brown ＝*Lilium brownii* F. E. Br.	
	Lilium pumilum De Candolle ＝*Lilium pumilum* DC.	
ビャクシ	ヨロイグサ *Angelica dahurica* Bentham et Hooker filius ex Franchet et Savatier ＝*Angelica dahurica* (Hoffm.) Benth. & Hook. f. ex Franch. & Sav.	*Umbelliferae* セリ科
ビャクジュツ	オケラ *Atractylodes japonica* Koidzumi ex Kitamura ＝*Atractylodes japonica* Koidz. ex Kitam.	*Compositae* キク科
	オオバナオケラ *Atractylodes macrocephala* Koidzumi ＝*Atractylodes macrocephala* Koidz.	
	* *Atractylodes ovata* De Candolle ＝*Atractylodes ovata* (Thunb.) DC.	
ビワヨウ	ビワ *Eriobotrya japonica* Lindley ＝*Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl.	*Rosaceae* バラ科
ビンロウジ	ビンロウ *Areca catechu* Linné ＝*Areca catechu* L.	*Palmae* ヤシ科

ブクリョウ	マツホド *Wolfiporia cocos* Ryvarden et Gilbertson ＝*Wolfiporia cocos* (Schw.) Ryv. & Gilbn. * *Poria cocos* Wolf ＝*Poria cocos* (Schw.) Wolf	*Polyporaceae* サルノコシカケ科
ブシ	ハナトリカブト *Aconitum carmichaeli* Debeaux オクトリカブト *Aconitum japonicum* Thunberg ＝*Aconitum japonicum* Thunb.	*Ranunculaceae* キンポウゲ科
ベラドンナコン	ベラドンナ *Atropa belladonna* Linné ＝*Atropa belladonna* L.	*Solanaceae* ナス科
ヘンズ	フジマメ *Dolichos lablab* Linné ＝*Dolichos lablab* L.	*Leguminosae* マメ科
ボウイ	オオツヅラフジ *Sinomenium acutum* Rehder et Wilson ＝*Sinomenium acutum* (Thunb.) Rehder & E. H. Wilson	*Menispermaceae* ツヅラフジ科
ボウコン	チガヤ *Imperata cylindrica* Beauvois ＝*Imperata cylindrica* (L.) P. Beauv. *Imperata cylindrica* (L.) P. Beauv. var. *major* (Nees) C. E. Hubb.	*Gramineae* イネ科
ボウフウ	*Saposhnikovia divaricata* Schischkin ＝*Saposhnikovia divaricata* (Turcz.) Schischk.	*Umbelliferae* セリ科
ボクソク	クヌギ *Quercus acutissima* Carruthers ＝*Quercus acutissima* Carruth. コナラ *Quercus serrata* Murray ミズナラ *Quercus mongholica* Fischer ex Ledebour var. *crispula* Ohashi ＝*Quercus mongholica* Fisch. ex Ledeb. var. *crispula* (Blume) Ohashi アベマキ *Quercus variabilis* Blume	*Fagaceae* ブナ科
ボタンピ	ボタン *Paeonia suffruticosa* Andrews * *Paeonia moutan* Sims	*Paeoniaceae* ボタン科
ホミカ	*Strychnos nux-vomica* Linné ＝*Strychnos nux-vomica* L.	*Loganiaceae* マチン科
ボレイ	カキ *Ostrea gigas* Thunberg ＝*Ostrea gigas* Thunb.	*Ostreidae* イボタガキ科
マオウ	*Ephedra sinica* Stapf *Ephedra intermedia* Schrenk et C. A. Meyer ＝*Ephedra intermedia* Schrenk & C. A. Mey. *Ephedra equisetina* Bunge	*Ephedraceae* マオウ科
マクリ	マクリ *Digenea simplex* C. Agardh ＝*Digenea simplex* (Wulfen) C. Agardh	*Rhodomelaceae* フジマツモ科
マシニン	アサ *Cannabis sativa* Linné ＝*Cannabis sativa* L.	*Moracea* クワ科
ミツロウ	ヨーロッパミツバチ *Apis mellifera* Linné ＝*Apis mellifera* L. トウヨウミツバチ *Apis cerana* Fabricius	*Apidae* ミツバチ科
モクツウ	アケビ *Akebia quinata* Decaisne ＝*Akebia quinata* (Thunb. ex Houtt.) Decne. ミツバアケビ *Akebia trifoliata* Koidzumi ＝*Akebia trifoliata* (Thunb.) Koidz.	*Lardizabalaceae* アケビ科
モッコウ	*Saussurea lappa* Clarke ＝*Saussurea lappa* (Decne.) C. B. Clarke *Aucklandia lappa* Decne.	*Compositae* キク科
ヤクチ	*Alpinia oxyphylla* Miquel ＝*Alpinia oxyphylla* Miq.	*Zingiberaceae* ショウガ科
ヤクモソウ	メハジキ *Leonurus japonicus* Houttuyn ＝*Leonurus japonicus* Houtt. *Leonurus sibiricus* Linné ＝*Leonurus sibiricus* L.	*Labiatae* シソ科
ヤシ油	ココヤシ *Cocos nucifera* Linné ＝*Cocos nucifera* L.	*Palmae* ヤシ科
ユウタン	*Ursus arctos* Linné ＝*Ursus arctos* L. その他近縁動物	*Ursidae* クマ科
ユーカリ油	ユーカリノキ *Eucalyptus globulus* Labillardiere ＝*Eucalyptus globulus* Labill. 近縁植物	*Myrtaceae* フトモモ科
ヨクイニン	ハトムギ *Coix lacryma-jobi* Linné var. *mayuen* Stapf ＝*Coix lacryma-jobi* L. var. *mayuen* (Rom. Caill.) Stapf	*Gramineae* イネ科
ラッカセイ油	ラッカセイ *Arachis hypogaea* Linné ＝*Arachis hypogaea* L.	*Leguminosae* マメ科

精製ラノリン	ヒツジ *Ovis aries* Linné ＝*Ovis aries* L.	*Bovidae* ウシ科
リュウガンニク	リュウガン *Euphoria longana* Lamarck ＝*Euphoria longana* Lam. *Dimocarpus longan* Lour.	*Sapindaceae* ムクロジ科
リュウタン	トウリンドウ *Gentiana scabra* Bunge リンドウ *Gentiana scabra* Bunge var. *buergeri* (Miq.) Maxim. *Gentiana manshurica* Kitagawa ＝*Gentiana manshurica* Kitag. *Gentiana triflora* Pallas ＝*Gentiana triflora* Pall. エゾリンドウ *Gentiana triflora* Pall. var. *japonica* Hara	*Gentianaceae* リンドウ科
リョウキョウ	*Alpinia officinarum* Hance	*Zingiberaceae* ショウガ科
レンギョウ	レンギョウ *Forsythia suspensa* Vahl ＝*Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl	*Oleaceae* モクセイ科
レンニク	ハス *Nelumbo nucifera* Gaertner ＝*Nelumbo nucifera* Gaertn.	*Nymphaeaceae* スイレン科
ロジン	*Pinus* 属諸種植物	*Pinaceae* マツ科
ロートコン	ハシリドコロ *Scopolia japonica* Maximowicz ＝*Scopolia japonica* Maxim. *Scopolia carniolica* Jacquin ＝*Scopolia carniolica* Jacq. *Scopolia parviflora* Nakai ＝*Scopolia parviflora* (Dunn) Nakai	*Solanaceae* ナス科
ローヤルゼリー	ヨーロッパミツバチ *Apis mellifera* Linné ＝*Apis mellifera* L. トウヨウミツバチ *Apis cerana* Fabricius	*Apidae* 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，41，407-418 (2010).

生薬等の定量指標成分について〈*G5-2-170*〉

医薬品としての生薬及び生薬を主たる原料とする製剤(生薬製剤)の最大の特徴は，非常に多くの成分からなる多成分系であることである．世界的に見て最も重要な生薬の一つであるカンゾウを例にとると，これまでに同植物での存在が確認された二次代謝成分は少なくとも100以上存在し，生合成を考慮すれば，低分子だけで1000以上の物質が含まれていると考えてもおかしくない．カンゾウの薬効には，これらの成分全体が複合的に関与しているものと考えられる．

植物を原材料とする医薬品の構成成分の多様性は，基本的に植物の二次代謝の多様性に由来するが，それだけではない．医薬品の原材料である植物は，その承認書において種が規定されるが，同一種でも様々な遺伝的多様性があるために，遺伝的な要因に伴って成分の多様性が生じる．さらに，植物の生育地の土壌条件(土質，保水性，pH等)及び気象条件(降水量，気温，湿度等)といった環境要因に従って二次代謝産物の種類と量は変化し，さらに，野生・栽培の別や，栽培方法，採取時期が異なれば成分組成は変化することになる．また，生薬の場合には，最終的に，周皮を除く，蒸す，煎る等，様々な加工方法があることから，この加工方法の違いよっても，構成成分は異なることになる．

生薬や生薬製剤における成分の含量(定量値)の規定は，天然物医薬品の品質を規格化する上で，非常に重要な意味を持つ．生薬の場合，これらの規定は，通常最低限度値規定となっている．例えば，日局「カンゾウ」では，グリチルリチン酸含量の規定が2.0%以上となっている．生薬の場合，植物体一個体ごとに比較すると，前述した様々な要因から，二次代謝産物の含量は，大きく異なることが知られている．例えば，カンゾウのグリチルリチン酸含量を比較した場合，同一圃場で同一時期に収穫したものであったとしても10倍程度変化することが報告されている．したがって，生薬資源の有効利用を考えたとき，生薬段階で成分の規格値の幅を記載することは困難となる．一方で，最終製品である製剤の段階では，有効成分は一定量含まれていることが医療の再現性の面から重要である．したがって，ほとんどの場合，生薬利用の最終形態と考えられる漢方処方エキス製剤や生薬エキス製剤では，成分規格は含量の幅を記載することとなり，様々な含量の生薬の組み合わせにより一定の成分含量の製剤が調製されるように規定されている．

生薬における成分の含量規定で注意しておかなくてはならないこととして，含量が規定されている成分には様々なタイプが存在する点が挙げられる．例えば，センナにおけるセンノシドは，センナの薬効である瀉下作用をある程度説明できる明らかな有効成分である．センナに含まれるレインやアロエエモジンといった他のアントラキノン類も同様の作用を持つとはいえ，量的な面を考えても，本化合物の含量をコントロールすることで，センナの薬効をかなり規格化できるものと考えられる．ただし加熱等によりセンノシドはアントラキノン類に一部分解されるので，センノシド含有生薬であるダイオウを構成生薬に持つ漢方処方エキスでは，センノシドだけでなく増加したレイン

も含めて規格化される場合もある．一方，前述したグリチルリチン酸は，非常に著名な生理活性成分であり，生薬カンゾウの一部の薬効を説明できる有効成分であるが，カンゾウの薬効にはそれ以外の多数の成分も関与していることが知られている．したがって，グリチルリチン酸は有効成分の一つとして含量規定がなされていると考えるべきである．さらに，ローヤルゼリーにおける10－ヒドロキシデセン酸や，漢方処方エキスにおける(*E*)－ケイ皮酸のように，強い生理活性があるとは考えられないが，それぞれの医薬品における特徴的な成分として規格値が定められているものもある．天然物の生合成を考えると，これらの成分だけが突出して含量が変化するということは考えにくい．したがって，これらの成分について含量がコントロールされることで，生薬や生薬製剤全体がある程度規格化されることを念頭に，製造工程管理のために規格値が定められている．

生薬と生薬を原材料とする天然物医薬品の世界では，センナのような事例は例外であり，ほとんどのものは多様性のある成分全体が相まって，その薬効を示している．このような医薬品では，多成分系を構成する全ての成分の規格化が不可能であることを前提として，一部の成分を定量の指標成分(定量指標成分)に指定し，その含量を規定することで規格化を行っている．したがって，化学薬品のように，定量成分が直ちにその薬品の薬効の全てを説明する有効成分ではないことに注意が必要である．

生薬及び生薬製剤の薄層クロマトグラフィー 〈*G5-3-170*〉

薄層クロマトグラフィーは，適当な固定相で作られた薄層を用い，混合物を移動相で展開させて，それぞれの成分に分離する方法であり，物質の確認又は純度の試験などに用いる．

生薬及び生薬を主たる原料とする製剤(生薬製剤)の薄層クロマトグラフィーは，生薬及び漢方処方エキスに配合される生薬の特徴的な成分又は成分群の含有の有無を確認することなどに用いられる．

1. 器具及び装置

通例，以下の器具及び装置を用いる．

(ⅰ) 薄層板：平滑で均一な厚さのガラス板に粒径10 ～ 15 μmの均一なクロマトグラフィー用担体〈*9.42*〉の粉末をあらかじめ塗布した薄層板(TLC板)と粒径5 ～ 7 μmの均一なクロマトグラフィー用担体〈*9.42*〉の粉末をあらかじめ塗布した高性能薄層板(HPTLC板)の2種類に分類される．クロマトグラムの品質が確保され，医薬品各条に規定する分離要件を満たす場合は，あらかじめ塗布した濃縮ゾーン付き薄層板及び自家製薄層板を用いることができる．また，ガラス板の代わりに板状又はシート状の硬質アルミニウムポリエステルシートなどを支持体に用いた薄層板を用いることができる．薄層板は湿気を避けて保存する．

(ⅱ) 試料の塗布：薄層板の下端から約20 mmの高さの位置を原線とし，左右両側から少なくとも10 mm離し，原線上に医薬品各条に規定する量の試料溶液又は標準溶液を，定容量の毛細管，マイクロシリンジなどを用いて約10 mm以上の適当な間隔で直径2 ～ 6 mmの円形状(スポット状)又は幅4 ～ 10 mmの狭い直線状(バンド状)に塗布し，風乾する．クロマトグラムの品質が確保され，医薬品各条に規定する分離要件を満たす場合は，原線の位置及び試料の塗布間隔を変更することができる．

(ⅲ) 展開用容器：通例，展開用容器は蓋のできる不活性で透明な素材で作られた平底展開槽又は2槽式展開槽などを用いる．別に規定するもののほか，あらかじめ展開用容器の内壁に沿ってろ紙を巻き，ろ紙を展開溶媒で潤し，更に展開溶媒を展開用容器の内底から約10 mmの深さに入れ，展開用容器を密閉し，常温で約1時間放置する．これに薄層板をその上端以外が器壁に触れないように入れ，容器を密閉し，常温で展開を行う．展開用容器は薄層板の大きさに適した大きさのものを用い，展開溶媒は，薄層板に塗布した試料のスポットやバンドが浸からない量とする．

(ⅳ) 発色装置：発色試薬の噴霧には，ガラス製噴霧器，電動噴霧器などを用いる．展開後に薄層板を風乾し，直接薄層板に発色試薬を均一に噴霧し，試薬を作用させ，クロマトグラム上の被検成分の可視化を行う．発色試薬の排出には手動式又は電動式で圧縮ガスを送気するものがある．また，クロマトグラム上で分離した被検成分を，発色試薬を噴霧後に加熱し，誘導体化して可視化するための加熱装置がある．発色試薬の噴霧後の薄層板の加熱には，恒温のホットプレートを用いることが望ましい．恒温器を用いる場合は，あらかじめ恒温とした金属プレート上で薄層板を加熱する．液浸による発色及び気化した試薬蒸気にさらすこと(燻蒸)による可視化には，平底展開槽，2槽式展開槽，デシケーターなどが用いられる．

(ⅴ) 検出装置：可視光，主波長254 nm及び365 nmの紫外線又は広域波長の紫外線を照射でき，対応するフィルターを備えた光源及び暗箱又はこれらの機能を備えた暗室などである．光源は，医薬品各条に規定する試験の要件に適合する必要がある．検出装置に付加される撮影装置は，記録のための写真を撮影するために使用され，試験の実施に十分な感度，解像度及び再現性を必要とする．

(ⅵ) TLC画像の記録：カメラで撮影し，フィルム画像又は電子画像の形式で記録・保存する．紫外線照射後の検出を除き，可視光下で検出したクロマトグラムの色調を記録する場合は，基準となる色見本を同時に撮影することが望ましい．また，365 nm照射による蛍光スポットの記録時には，目視で確認できる色調と記録の色調が異なる場合があることから，注意を要する．可視光下で検出できるクロマトグラムの記録には，十分な解像度を持つイメージスキャナを用いることもできる．デンシトメトリーを用いるTLC走査装置は，被検試料のクロマトグラム及びスポット又はバンドの吸光又は蛍光を検出し，被検成分に対応する吸収スペクトル又は蛍光スペクトルを記録することができる．

(ⅶ) TLC走査装置：紫外線による吸収，可視光による吸収又は励起光による蛍光を，展開した薄層板上で測定し，展開パターンをクロマトグラム(ピーク情報)に変換し，記録保存する．クロマトグラムから得られた走査したデータは定量分析に使用される．

2. 検出及び可視化

通例，展開後に薄層板を取り出し，乾燥して，クロマトグラム上で分離したスポットを可視光下で直接又は可視化し，目視で検出を確認する．円形状(スポット状)に塗布した場合には円

形に近いスポットとして，また，狭い直線状(バンド状)に塗布した場合には直線状のバンドとして検出される．被検成分が紫外吸収性を有する場合は，蛍光剤（蛍光指示薬）入りの薄層板を用い，紫外線主波長254 nm照射することにより検出する．薄層板中の蛍光指示薬は，主波長254 nmの照射により励起され，緑色系の蛍光を発し，被検成分のスポット又はバンドは照射光を吸収して蛍光指示薬の励起を減少させることにより蛍光指示薬からの放射発光を減少させ，蛍光の背景に黒み(暗紫色)のスポット又はバンドとして観察される．紫外線照射下で励起され自ら蛍光を発する被検成分のスポット又はバンドは，主波長365 nmの紫外線を照射することにより蛍光指示薬がなくても薄層板上で励起されて蛍光を発する．紫外線波長領域の中で365 nm付近に安定した放射強度を持つ高照度光源には，365 nmに幅の狭い線スペクトルを持つランプと，これより放射信号の強い366 nm (364 ～ 367 nmの範囲)に線スペクトルを持つランプが存在する．使用するランプにより，光源及び波長の規格表記が異なるが366 nmの光源ランプは365 nm光源ランプを包含することから，紫外線主波長365 nm照射の記載として扱うことができる．

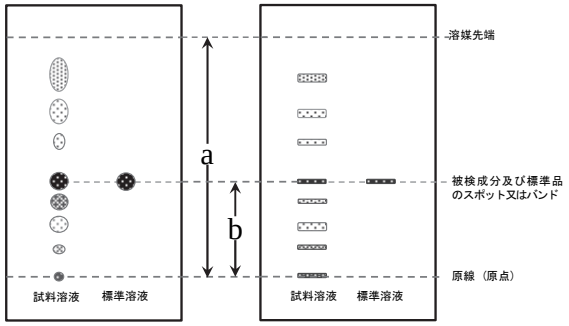
適切な発色試薬の噴霧，液浸及び燻蒸による誘導化反応は，被検成分のスポット又はバンドを可視化する．発色試薬によっては，これら誘導化反応は更に試薬の噴霧後の加熱により可視化される．また，噴霧後又は噴霧加熱後に主波長365 nm照射することにより，特徴的な蛍光を発することもある．

3. 操作方法

別に規定するもののほか，通例，次の方法による．

医薬品各条に規定する試料溶液及び標準溶液を調製し，規定する容量を薄層板の原線上に塗布する．塗布した円形状又は線状のスポット又はバンドが展開溶媒に浸かってないことを確認し，展開用容器内に薄層板を置き，展開用容器の蓋を閉じた後に展開を開始する．展開溶媒を必要とされる展開距離まで上昇させ，薄層板を取り出し，風乾する．なお，必要に応じ，原線(原点)及び展開溶媒の先端に展開の前後に印を付ける．次に薄層板上のクロマトグラムを可視化し，被検成分の円形状又は直線状のスポットやバンドの色調又はR_f値を決定する(図1)．R_f値は次の式によって求める．

$$R_f=\frac{\text{原線からスポットやバンドの中心までの距離}}{\text{原線から溶媒先端までの距離}}=\frac{b}{a}$$



円形状スポットの例　　直線上スポットの例

図1 TLCクロマトグラム模式図

展開操作及び可視化は，換気が十分でき，溶媒蒸気を効率的に除去できるドラフトチャンバー装置などの中で行う．

4. 確認及び純度の試験

本試験法を確認試験に用いる場合は，通例，試料溶液の被検成分と標準溶液の被検成分のスポットの色調及びR_f値が等しいことを確認する．多成分系の試料溶液の確認試験においては，被検成分が単一のスポットとして認められ，特徴的な蛍光や発色などを示し，明瞭に確認することができる場合は，スポットの色調及びR_f値で確認することができる．また，スポット又はバンドのパターンにより確認することもできる．なお，本試験法と分光学的測定法(紫外可視吸光度測定法〈*2.24*〉，核磁気共鳴スペクトル測定法〈*2.21*〉など)や質量分析法〈*2.62*〉を組み合わせることにより，更に信頼できる確認も可能である．

本試験法を純度試験に用いる場合は，通例，試料溶液中の混在物の限度に対応する濃度の標準溶液を用い，純度の確認は，試験溶液由来の被検成分のスポットが検出されないか，若しくはその強度が標準溶液のものより弱いことで実施される．

5. 半定量及び定量

同じ薄層板上に，被検成分の溶液と含量既知の標準品又は指標成分の溶液を同量塗布することで，クロマトグラム上の両者のスポット又はバンドの色調及びR_f値の一致並びにスポット又はバンドの大きさ及び強度を視覚的に比較することにより，半定量的に被検成分の含量を推定することができる．定量的な測定は，デンシトメトリーにより可能となる．

6. ランプの適合性

適合性は，クロマトグラムの品質が確保され，医薬品各条に規定する分離要件を満たすために必要な感度，解像度，再現性を確かめることを目的とする．本試験法における適合性は，主として，紫外線照射に用いる線光源の放射強度に対して実施する．すなわち，各条に規定される線光源の波長の照射により，規定されるスポット(又はバンド)が認められない場合又はランプ，照射システムの仕様を変更した場合に試験する．通例，蛍光剤入り薄層板に主波長254 nmを照射するときは，薄層板が緑色系の蛍光を発することを確認する．また，主波長365 nm (366 nm)を照射するときは，0.5 μg/mLの薄層クロマトグラフィー用スコポレチンを薄層板に2 μLスポットし，青白色の蛍光を発することを確認する．

自動化された試料の塗布装置及びデンシトメトリーを用いるTLC走査機器では，必要に応じ，液体クロマトグラフィー〈*2.01*〉のシステム適合性の規定を準用する．

7. 試験条件の変更に関する留意事項

医薬品各条の試験のうち，標準品又は被検成分の試薬(薄層クロマトグラフィー用試薬など)を用いる確認試験においては，規定以上の真度及び精度が得られる範囲内で，展開温度，展開距離，展開溶媒の組成，展開速度，発色試薬の組成，薄層板の加熱温度及び時間を変更することができる．ただし，スポットの大きさ及び強度を判定基準とする半定量的な確認試験を除く．また，標準品又は被検成分の試薬を用いない確認試験においては，展開距離，薄層板の加熱温度及び時間について，医薬品各条に規定する分離及びR_f値，色調を示す範囲内で変更することができる．なお，標準品又は被検成分を規定しない確認試験においても，標準品又は被検成分を用いて，色調及びR_f値の一致により確認することもできる．

8. 参考資料

1) 平成23年3月24日付厚生労働省告示第65号，第十六改正日本薬局方，一般試験法 2. 物理的試験法．2.01 液体クロマト

グラフィー 2.03 薄層クロマトグラフィー.
2) European Pharmacopoeia 8.0 (2014), 2.2.27. Thin-Layer Chromatography.
3) US Pharmacopeia 37 (2014), <621> Chromatography, <201> Thin-Layer Chromatographic Identification Test.
4) Pharmacopoeia of the People's Republic of China (2010), A-42 Appendix VI B Thin-Layer Chromatography (英語版).
5) 合田幸広，生薬学雑誌，66， 63 (2012).

アリストロキア酸について〈*G5-4-141*〉

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を考慮し，純度試験にアリストロキア酸Iの分析法が規定された．ボウイ，モクツウ，モッコウでは，規定された基原植物を用いていれば，アリストロキア酸の混入は考えられないが，上述した理由から，アリストロキア酸Iを含む生薬が流通する可能性がある．その場合，サイシンの純度試験を準用することで，アリストロキア酸の混入の有無について試験を行うことが可能となる．

1. 参考資料

1) 医薬品・医療用具等安全性情報，No.161，2000年7月，https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/safety-info/0092.html#10（参照 2019-7-18）.
2) J.L. Nortier, et al., N. Engl. J. Med., 342, 1686-1692 (2000).
3) A. Kohara, et al., Mutation Research, 515, 63-72 (2002).

核磁気共鳴(NMR)法を利用した定量技術と日本薬局方試薬への応用〈*G5-5-170*〉

1. 日本薬局方における生薬中の定量指標成分と定量分析用標品の設定

日本薬局方における生薬，漢方処方エキスにおいて，定量値を規定する場合，定量指標成分が天然物であるため，多くの化学医薬品と同様に日本薬局方標準品を設定し用意するには，以下のような課題がある．

化学医薬品と異なり，生薬・漢方処方エキスは非常に多くの化合物の混合物であり，医薬品(生薬・漢方処方エキス)中の0.1 ～数%程度の含量の化合物を定量指標成分として設定する必要があるが，多くの場合これらの化合物の合成は容易ではない．したがって，天然物より，十分な純度を持つ化合物を精製，単離することになる．この場合，多大な労力が必要となり，標準品を準備する経済的コストが多大となる．また，原料の差，抽出，精製，単離工程の差により，不純物の構成が異なることになり，ロット間格差が合成品と比較して大きく，公的な標準品として純度コントロールが難しい．また天然物の場合，最大の不純物は水である場合が多いが，厳密に水分含量を測定しようとすると，カールフィッシャー法を利用することになり，水分含量規定のために貴重な化合物を多量に消費することになる．

このような隘路があるため，日局の生薬，漢方処方エキス各条規格では，多くの場合，日本薬局方標準品の設定が難しく，便宜上その時点で市販されている試薬，又は市販可能な試薬について規格を日局の試薬・試液の項で定め，その物質を分析用標品と規定し，定量法と定量規格を規定している．ところが，このような試薬を定量分析用標品とした場合，得られた定量値は計量学的に値付けが行われていないものであるため，厳密に議論すると，使用した場合の分析値の信頼性が問題となる．

2. 生薬・漢方処方エキスの分析に用いる定量分析用標品への定量NMRの応用

このような天然物に由来する試薬の純度の問題は，定量NMRを用いることで解決することが可能である．日本薬局方生薬試験法10.1.核磁気共鳴(NMR)法を利用した定量技術の原理で示された考え方に基づき，これらの試薬に対して定量NMRを用いて正しい含量を値付けすることができれば，試薬を計量トレーサビリティが保証された分析用標品として利用することが可能となる．

現在，このような試薬に対する定量NMRは，順次実施されており，試薬の定量値付けの際，考慮すべき点を考察した論文が公表[1)]されている．また，HPLCによる定量分析用標品として使用される可能性の高い物質を使用して，定量NMRのバリデーション実験も行われており，分子量300程度の測定対象化合物の場合，測定に10 mg程度使用すれば，使用機器間誤差を含めても通常の実験室レベルで，有効数字2桁を保証しながら値付けが可能であることが示されている[2)]．通常，生薬中の定量指標成分の含量は最大でも数%であり，規制値も0.1%が最小単位であることから，天然物である生薬ごとのばらつきを考慮すれば，定量分析用標品の含量精度は有効数字2桁の保証で十分と考えられる．

これらのことを考慮すると，試薬を定量分析用標品として使用して得られた分析値の曖昧さは，定量NMRによって値付けされた試薬をHPLC等の定量分析用標品として使用し，値付けされた試薬の純度を定量値の算出に組み込むことで，現実的に回避することができる．例えば，日局「サンシシ」では，ゲニポシドの含量をHPLC分析に基づき3.0%以上と規定しているが，定量分析用標品となる定量用ゲニポシドとして使用可能な試薬について定量NMRを実施すると，絶対純度は92%程度であることが前述した論文で示されている．したがって，この試薬の純度を100%と仮定して定量分析用標品としHPLCを実施した結果，定量値が3.0%と導かれる場合，定量NMRによる絶対純度と計量トレーサビリティの確保を考慮した定量値は，2.8%であることになる．

3. 定量NMRで値付けされた試薬の供給

現在，独立行政法人製品評価技術基盤機構認定センター(IA Japan)の認定プログラム(ASNITE)において，校正されたNMR装置を用いて試薬の値付けを行う機関に対する認定をど

のように行うか検討が開始されている．さらにIA Japanでは，試験方法区分への「定量NMR分析」の追加を予定している．したがって，近い将来，試薬会社はこの認定を受けて試薬の値付けを行うことが可能となる．この場合，SIトレーサブルな値を得るために，試薬ユーザーが個々に定量NMRを実施する必要がなくなる．さらに，機関間誤差(機器間誤差を含む)は無視できることになり，試薬に表示された値を指標成分の定量値の算出の際に組み込むことで，より精度の高い値付けを行えることになる．

なお，内部基準物質のSIトレーサブルな値付けに用いる認証標準物質(NMIJ CRM)は，国立研究開発法人産業技術総合研究所計量標準総合センター(AIST NMIJ)より供給されている．

4. 定量NMRに使用する機器の性能の管理

日本薬局方試薬の純度決定に使用される定量NMRは，SIトレーサブルな内標準物質を基準として同一試料管内の測定対象物を同時に測定する内標準法である[3]．この方法は，NMR現象を利用して原子核の数を観測していることから，試料溶液中の測定対象物のモル数を標準物質で直接的に校正している状態といえる．

このような定量NMR条件における測定機器の性能の管理では，測定対象シグナルの積分値が，シグナルが観測されるスペクトル幅内(通常0 ～ 10 ppmの範囲)において正確に定量できることを確認する．その際，定量積分では，不純物に由来するシグナルを定量範囲に含めないことが最も重要である．したがって，機器の性能の管理を行う際には，純度が高い純度既知の化合物(定量NMRで規定された純度が99.0%以上のものが望ましい)を用いる．このとき，なるべく単純なスピン系由来の複数のシグナルについて定量積分を行い，複数のシグナルから得られる理論上の原子核数の比が正確(どちらも1 H分のシグナルであれば，0.995 ～ 1.005)であることを確認する．

なお，NMRの励起波長を考えると，800 MHzの共鳴周波数の機器を使用した時，観測中心が5 ppm付近，観測スペクトル幅20 ppm (定量NMR純度規定のある試薬の項で規定された条件)とすると，通常，測定対象物のシグナルが観測される0 ～ 10 ppmにおける励起効率は，90度パルス幅が10 μ秒であるとき99.95%以上であることから，プローブのチューニングとシムの調整が行われた機器であれば，通常の測定レベルで有効数字2桁の精度が全く問題なく保証できる．さらに400 MHzの共鳴周波数の機器であれば，同様の励起効率は，90度パルス幅20 μ秒まで得られるので，特に特別なプローブを使用しなくても十分に定量NMRが測定可能である．

5. 参考資料

1) 細江潤子ら，医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，41, 960-970 (2010).
2) 細江潤子ら，医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，43, 182-193 (2012).
3) 細江潤子ら，医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，45, 243-250 (2014).

遺伝子情報を利用する生薬の純度試験〈*G5-6-172*〉

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，形態学的な方法や，官能試験，化学的な方法があり，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のITS (Internal 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．

ここに示した三つの方法は，近年，論文報告[1-4]されたrDNAのITS領域の遺伝子配列の違いに基づき開発された，1)ビャクジュツ中のソウジュツに関する純度試験法及び2)ボウフウ中のペウケダヌム・レデボウリエルロイデス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. macrocephala* Koidzumi (*Compositae*)と規定されている．また，両者の基原の適否は，基本的に鏡検を含む生薬の性状と確認試験の薄層クロマトグラフィーで規定されている．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が示されている．

同じく，ボウフウの基原植物は，*Saposhnikovia divaricata* Schischkin (*Umbelliferae*)と規定されており，基原の適否は，生薬の性状と確認試験の薄層クロマトグラフィーで規定されている．論文[4]では，陝西省や山西省でボウフウとして扱われている生薬の中には，ペウケダヌム・レデボウリエルロイデスを基原とするものが，高い頻度で含まれており，両者は，rDNA

のITS領域の塩基配列により区別可能であることが示されている．

遺伝子情報を利用する生薬の純度試験では，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)を設定した．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僅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．このため，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りなく，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はない．また，単一個体からなる生薬試料に対して，論文で示されたシークエンスを行うことで，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，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，JAS分析試験ハンドブック，遺伝子組換え食品検査・分析マニュアル[5]に記載の装置を用いることが推奨される．他の装置を使用する場合，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を行い，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．同装置は，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が断片化を起こ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剝ぎ落として除いた試料を使用する．

また，本試験で使用されるPCRは，検出対象のDNAを数億倍以上に増幅する技術であり，僅かなコンタミネーションがあっても，誤った結果を導いてしまう．このため，コンタミネーションの防止には，細心の注意が必要である．コンタミネーションの防止処置については，上記のマニュアルのコンタミネーション防止編[6]を参照されたい．

3.　ビャクジュツのソウジュツに関する純度試験

3.1.　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．

3.1.1.　操作法

以下，操作法の一例を示す．

3.1.1.1.　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[7]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200 mgとし，AP1緩衝液1 mL，RNase Aを2 µL，AP2緩衝液325 µL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1 mL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 µL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．

3.1.1.2.　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 µg/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℃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．

3.1.1.3.　PCR

上記の通知で例示された定性PCR法[8]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 µL，酵素に添付されたdNTP (0.2 mmol/L)，5′及び3′プライマー(0.4 µmol/L)及びTaq DNAポリメラーゼ(1.25 units)を含む液に，10 ng/µL に調製したDNA試料液5 µL (DNAとして50 ng)を氷中で加え，全量が25 µL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[1]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用いた反応液を調製すると共に，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℃に10分間保ち反応を開始させた後，95℃で0.5分間，68℃(プライマー対Cを用いる場合のみ69℃)で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℃で7分間保った後，4℃で保存し，得られた反応液をPCR増幅反応液とする．

3.1.1.4. 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 μLを，適当量のゲルローディング緩衝液と混合し，2 w/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〈*G4-7-160*〉」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ブ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．

3.1.2. 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305 bp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226 bpのバンド，あるいはDプライマー対を加えたもので200 bp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305 bp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226 bpのバンド，Dプライマー対で200 bp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，3.1.1.3.のPCRから実験をやり直すことになる．

3.2. 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，純度試験の合否判定を行う．

3.2.1. 操作法

以下に操作の一例を示す．

3.2.1.1. 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20 mgを清潔なナイフで刻み，細片化し，DNA抽出用試薬400 μLを加え，55℃で一晩(16 ～ 18時間)インキュベーションする．終了後，95℃，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，遠心分離を行い，上清50 μL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－1,3－プロパンジオール・塩酸(pH 8.0)	20 mmol/L
エチレンジアミン四酢酸	5 mmol/L
塩化ナトリウム	400 mmol/L
ドデシル硫酸ナトリウム	0.3%
プロテイナーゼK	200 μg/mL

3.2.1.2. PCR

論文[3]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 μL，5′及び3′プライマー(0.5 μmol/L)及びTaq DNAポリメラーゼ(0.5 units)を含む液に，鋳型DNA溶液0.5 μLを氷中で加え，全量が20 μL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℃に10分間保ち反応を開始させた後，95℃で0.5分間，65℃で0.25分間，72℃で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℃で7分間保った後，4℃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′

3.2.1.3. 制限酵素処理

2 種の制限酵素，*Fau*I及び*Msp*Iを用い，それぞれ，個別に処理する．*Fau*Iについては，酵素に添付の反応緩衝液及び1.0 unitの酵素からなる反応液にPCR産物3.0 μLを氷中で加え，全量を15.0 μLとする．同様に，*Msp*Iでは，反応緩衝液及び20.0 unitsの酵素からなる反応液にPCR産物3.0 μLを加え，全量を15.0 μL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℃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．

3.2.1.4. 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，4 w/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〈*G4-7-160*〉」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ブロモフェノールブルー色素がウェルより2 cm程度進んだところで電気泳動を終了する．4 w/v%アガロースゲルは，粘度が高く，調製，取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良い．

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(312 nm)を照射し，電気泳動パターンを確認する．

3.2.2.　結果の判定

3.2.2.1.　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40 bp)を除くバンドが検出されないことを確認する．次に，*Fau*I処理した各検体において，約80 bp及び60 bpのバンドが検出される場合，あるいは，*Msp*I処理した各検体において，約90 bp及び50 bp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140 bp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．

3.2.2.2.　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．

4.　ボウフウのペウケダヌム・レデボウリエルロイデスに対する純度試験

4.1.　方法1

3.1.と同様に，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．

4.1.1.　操作法

以下，操作法の一例を示す．

4.1.1.1.　鋳型DNAの調製

ジュツ類生薬の際には，シリカゲル膜タイプのキットによる調製法を採用したが，ボウフウ及びペウケダヌム・レデボウリエルロイデスでは，3.2.1.1で示した簡易的な調製法によるDNA試料溶液を鋳型に用いた場合においても，安定したPCRが可能であることが確認できたことから，試験実施者の利便性を考え，以下に示す簡易調製法を採用した．

検体10 mgを清潔なナイフで刻み，細片化し，DNA抽出用試薬400 µLを加え，55℃で一晩(16～18時間)インキュベーションする．終了後，95℃で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，遠心分離し，上清50 µL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－1,3－プロパンジオール・塩酸(pH 8.0)	20 mmol/L
エチレンジアミン四酢酸	5 mmol/L
塩化ナトリウム	400 mmol/L
ドデシル硫酸ナトリウム	0.3%
プロテイナーゼK	200 µg/mL

4.1.1.2.　PCR

論文[3]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 µL，5′及び3′プライマー(0.5 µmol/L)及びTaq DNAポリメラーゼ(0.5 units)を含む液に，鋳型DNA溶液0.5 µLを氷中で加え，全量が20 µLで反応を行うのが適当である．

ボウフウのペウケダヌム・レデボウリエルロイデスに関する純度試験を実施する場合，種特異的プライマー対を用いた反応液のほかに，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用い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も調製し，同時にPCRを行う必要がある．

PCR反応は，以下の条件で行う．95℃に10分間保ち反応を開始させた後，95℃で0.5分間，62℃で0.5分間，72℃で0.75分間を1サイクルとして，45サイクルのPCR増幅，次に終了反応として72℃で7分間保った後，4℃で保存し，得られた反応液をPCR増幅反応液とする．各プライマーの配列は，下記のとおりである．なお，陽性対照PCR用3′－プライマーと種特異的PCR用3′－プライマーは同一のものである．

陽性対照PCR用5′－プライマー：5′-GCC TGG GTG TCA CGC ATC G-3′

陽性対照PCR用3′－プライマー：5′-GTA GTC CCG CCT GAC CTG-3′

種特異的PCR用5′－プライマー：5′-CTG AGA AGT TGT GCC CGG-3′

種特異的PCR用3′－プライマー：5′-GTA GTC CCG CCT GAC CTG-3′

4.1.1.3.　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 µLを，適当量のゲルローディング緩衝液と混合し，2 w/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〈*G4-7-160*〉」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ブロモフェノールブルー色素がウェルより2 cm程度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．

4.2.　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250 bpのバンドが確認され，DNA試料液を加えないものでは，プライマー

ダイマー(約40 bp)を除くバンドが確認されないことを確かめる．次に，種特異的プライマー対を加えたもので200 bpのバンドが確認された場合，試料はペウケダヌム・レデボウリエルロイデスが混入していると判定され，不合格となる．陽性対照プライマー対を加えたもので250 bpのバンドが確認され，DNA試料液を加えないものでバンドが確認されず，種特異的プライマー対で200 bpのバンドが確認されない場合，試料はペウケダヌム・レデボウリエルロイデス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，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，4.1.1.2.のPCRから実験をやり直すことになる．

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) 丸山卓郎ら，生薬学雑誌，64，96-101 (2010).
4) T. Maruyama, et al., J. Nat. Med., 72, 267-273 (2018).
5) (独)農林水産消費安全技術センター編，JAS分析試験ハンドブック「遺伝子組換え食品検査・分析マニュアル」第3版，I基本操作編，4.4.1 PCR，平成24年9月24日，p.10.
6) (独)農林水産消費安全技術センター編，JAS分析試験ハンドブック「遺伝子組換え食品検査・分析マニュアル」第3版，VIコンタミネーション防止編，平成24年9月24日，p.61-64.
7) 平成13年3月27日付食発第110号厚生労働省医薬局食品保健部長通知「組換えDNA技術応用食品の検査方法について」（平成18年6月29日付食安発第0629002号により一部改正）2.2.1.2.
8) 平成13年3月27日付食発第110号厚生労働省医薬局食品保健部長通知「組換えDNA技術応用食品の検査方法について」（平成18年6月29日付食安発第0629002号により一部改正）2.1.3.1.1.

生薬及び生薬製剤のアフラトキシン試験法 〈*G5-7-170*〉

アフラトキシンは，一部の真菌が産生する二次代謝産物であり，ヒトに対する発がん性が認められる物質と評価されている[1)]．アフラトキシンは，ナッツ類，香辛料，穀類など農産物での汚染が確認されており，食品中のアフラトキシンは日本をはじめ世界各国で規制対象となっている[2, 3)]．一方，生薬においても農産物と同様にアフラトキシンによる汚染の可能性は否定できず，実際，諸外国では植物薬原料よりアフラトキシンの検出例が報告されている[4-6)]．そのため，生薬及び生薬を主たる原料とする製剤(生薬製剤)では，リスクに応じてアフラトキシンの試験検査を実施することが求められる．なお，アフラトキシン汚染のリスクについては，産生菌の存在，加工調製や製造の過程における汚染の可能性を考慮することが必要である．

参考となる基準の例として，日本では，総アフラトキシン(アフラトキシンB_1，B_2，G_1及びG_2の総和)を10 μg/kgを超えて検出する食品は，食品衛生法第6条第2号に違反するものとして取り扱うこととしている[3)]．

1. 試験の概要

アフラトキシンの分析法としては，蛍光検出液体クロマトグラフィー(蛍光検出HPLC法)，液体クロマトグラフィー／質量分析法(LC/MS)等による機器分析が用いられている[7-10)]．機器分析において定量の指標として用いるアフラトキシンは強い毒性を有することから，取扱いに際しては安全性に配慮する必要がある(4.注意事項を参照)．また，アフラトキシン溶液を用いることなく簡便にアフラトキシンを分析する方法として，簡易測定装置や定性用検査キットも一般的に用いられている．

試料の調製には，精製を目的としてカートリッジ型の精製用カラムが広く用いられる．カートリッジ型の精製用カラムには，アフラトキシン抗体が吸着した樹脂を充填したカラム(イムノアフィニティカラム)や複数の担体混合物を充填したカラムが存在するが，生薬製剤等の精製が困難な試料の前処理にはイムノアフィニティカラムの使用が効果的である．また，試料の性質によっては，複数の担体混合物を充填したカラムを使用して試料を調製することもできる．

本参考情報では，アフラトキシン溶液を用いることなく簡易的に一定濃度以上のアフラトキシンの有無を確認できるスクリーニング法として，定性用検査キットを用いた方法について記載する．併せて，一般的に用いられる機器分析法として蛍光検出HPLC法による試験法についても記載する．試験法は適用するものの性質及び汚染程度に応じて適切に選択し，単独又は併用して行う．必要に応じて操作及び条件の適正化を検討し，分析法バリデーションの実施，システム適合性等を設定する．なお，アフラトキシン試験は日本国内において食品での試験実績があることから，厚生労働省医薬食品局食品安全部通知[7, 11)]を参考にすることも可能である．また，欧州薬局方[8)]及び米国薬局方[9)]に収載されている試験法の記載及びWHOガイドライン[10)]も参考にできる．

2. 試験法

2.1. 定性用検査キットを用いた試験法

キットに固定したアフラトキシン抗体とアフラトキシンの抗原抗体反応を利用することにより，試料中の一定濃度以上存在するアフラトキシンの有無を判定する試験である．定性試験においては総アフラトキシンの確認が可能なものを適用する．以下の試験法は，日本薬局方に収載されている一部のエキス剤(黄連解毒湯エキス，葛根湯エキス，小青竜湯エキス，八味地黄丸エキス，牛車腎気丸エキス，大黄甘草湯エキス，無コウイ大建中湯エキス)において4 ppb以上のアフラトキシンの有無を判断できると示された方法である[12)]．アフラトキシン陽性と判断されるもので定量値を求める必要がある場合には，機器分析による試験法を実施する．

(ⅰ) 試料溶液の調製

均一に粉砕した試料約1 gを精密に量り，アセトニトリル／水／メタノール混液(6：4：1) 4 mLを正確に加え，試料が分散するまで振り混ぜた後，30分間振り混ぜ，遠心分離し，上澄液を分取する．この液2 mLを正確にとり，ポリソルベート20 (4%)リン酸塩緩衝塩化ナトリウム溶液を加えて50 mLとする．この液をイムノアフィニティカラム(使用直前にリン酸塩緩衝塩化ナトリウム試液を流して調整したもの)に入れる．ポリソルベート20 (0.01%)リン酸塩緩衝塩化ナトリウム溶液10 mL，水10 mLの順にカラムを洗い，次にアセトニトリル1 mL

を注入して5分間静置した後，アセトニトリル2 mLで溶出させる．溶出液は窒素気流下で溶媒を留去し，残留物に薄めたメタノール(7→10) 0.5 mLを正確に加えて溶かし，試料溶液とする．このとき試料溶液0.5 mL中の試料量は0.5 g相当である．

(ⅱ)　測定方法及び評価方法

キットによる測定は，試験紙，内部底面を金コロイドで覆ったウェル及び専用の希釈液を用いる．ウェル中に希釈液50 μLを正確に添加し，ピペッティングにて金コロイドを剝がして混合する．試料溶液50 μLを正確に加えて混合したのち，試験紙をウェル中の溶液に浸し，5分間静置して吸収，反応させる．試験紙を取り出し，コントロールラインとテストラインを判別することにより結果を読み取る．テストラインが目視にて判別できるものを4 ppb未満と判断する．

2.2.　機器分析による試験法

アフラトキシンは蛍光物質であるため蛍光検出器にて測定できるが，アフラトキシンB_1及びG_1は極性溶媒中での蛍光強度が得にくい物質であるため，アフラトキシンB_1及びG_1の蛍光強度を増加させる誘導体化操作が必要となる．誘導体化の方法として，フォトケミカルリアクターによる誘導体化法，トリフルオロ酢酸による誘導体化法，電気化学的誘導体化法等が用いられる．なお，いずれの誘導体化法操作でもアフラトキシンB_2及びG_2は誘導体化されない．以下に示す試験法は，日本薬局方に収載されている一部のエキス剤において適用できると確認された方法である[12]．本法はあくまで例示であり，その他の適切な条件の適用を妨げるものではない．

(ⅰ)　試料溶液の調製

均一に粉砕した試料約1 gを精密に量り，アセトニトリル／水／メタノール混液(6：4：1) 4 mLを正確に加え，試料が分散するまで振り混ぜた後，30分間振り混ぜ，遠心分離し，上澄液を分取する．この液2 mLを正確にとり，ポリソルベート20 (4%)リン酸塩緩衝塩化ナトリウム溶液を加えて50 mLとする．この液をイムノアフィニティカラム(使用直前にリン酸塩緩衝塩化ナトリウム試液を流して調整したもの)に入れる．ポリソルベート20 (0.01%)リン酸塩緩衝塩化ナトリウム溶液10 mL，水10 mLの順にカラムを洗い，次にアセトニトリル1 mLを注入して5分間静置した後，アセトニトリル2 mLで溶出させる．溶出液は窒素気流下で溶媒を留去し，残留物に薄めたメタノール(7→10) 0.5 mLを正確に加えて溶かし，試料溶液とする．このとき試料溶液0.5 mL中の試料量は0.5 g相当である．

(ⅱ)　測定方法及び評価方法

分離にはODSカラムを用いる．アフラトキシンの蛍光は励起波長365 nm，蛍光波長450 nmで検出できるため，蛍光検出HPLC法を用いる．アフラトキシンB_1及びG_1の誘導体化にはトリフルオロ酢酸を用いる．移動相として水／メタノール／アセトニトリル混液(6：3：1)を用いた場合，アフラトキシンG_1誘導体，B_1誘導体，G_2，B_2の順に検出する．継続的にアフラトキシン試験を実施する際は，トリフルオロ酢酸による誘導体化ではなく，カラムと蛍光検出器の間にフォトケミカルリアクターを連結したポストカラム誘導体化が便利である．この場合の検出順は，アフラトキシンG_2，G_1誘導体，B_2，B_1誘導体となる．本法によりアフラトキシンを定量するとき，各アフラトキシンの濃度が0.5 ～ 20 μg/Lのアフラトキシン溶液を試料溶液と同様の溶解溶媒にて数点調製し，必要範囲の直線性を検証することが必要である．

3.　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)　ポリソルベート20 (4%)リン酸塩緩衝塩化ナトリウム溶液　塩化ナトリウム8.0 g，塩化カリウム0.2 g，リン酸水素二ナトリウム十二水和物2.9 g，リン酸二水素カリウム0.2 g及びポリソルベート20 40 gを水900 mLに溶かした後，必要ならば0.1 mol/L塩酸試液又は希水酸化ナトリウム試液でpH 7.4に調整後，水を加えて1000 mLとする．2 ～ 8℃で保存する．

(ⅱ)　ポリソルベート20 (0.01%)リン酸塩緩衝塩化ナトリウム溶液　塩化ナトリウム8.0 g，塩化カリウム0.2 g，リン酸水素二ナトリウム十二水和物2.9 g，リン酸二水素カリウム0.2 g及びポリソルベート20 0.1 gを水900 mLに溶かした後，必要ならば0.1 mol/L塩酸試液又は希水酸化ナトリウム試液でpH 7.4に調整後，水を加えて1000 mLとする．2 ～ 8℃で保存する．

(ⅲ)　アフラトキシン溶液　アフラトキシン標準原液の一定量をとり，アセトニトリル又はメタノールを用いて希釈したもの．アフラトキシン標準原液は，正確に濃度調整された市販標準原液を使用する．

4.　注意事項

(ⅰ)　アフラトキシンは強い発がん物質であるため，取扱いに注意する必要がある．特に高濃度のアフラトキシンを扱うときは，最大限の注意を払う．操作時には，実験衣，手袋，眼鏡，マスク等の保護具を着用すること．また，アフラトキシン溶液を取扱う際には局所排気装置を用いることが望ましい．

(ⅱ)　使用した器具は廃棄，洗浄する前に次亜塩素酸ナトリウム溶液に2時間以上浸漬すること．次亜塩素酸ナトリウム溶液は次亜塩素酸ナトリウム（NaClO）を水に溶かし0.5 ～ 1.0%に調製したものである．市販の消毒用又は食品添加物規格の次亜塩素酸ナトリウム溶液を濃度調整した後，利用することもできる．

(ⅲ)　アフラトキシン溶液は，遮光して保冷庫内で保管する．市販のアフラトキシン標準原液は定められた保管条件にて保管すること．

(ⅳ)　ガラス等の容器にアフラトキシンが吸着する場合がある．この場合，シラン処理した容器(使用前に薄めたアセトニトリル(1→5)等で洗浄し，乾燥させたもの)を用いることが望ましい．

(ⅴ)　イムノアフィニティカラムは，使用前にカラム中のゲルに気泡や亀裂が生じていないことを確認し，気泡や亀裂が生じている場合には，カラム上部から加圧し除去すること．

(ⅵ)　イムノアフィニティカラムを使用する際，必要に応じて添加回収試験などにより性能を確認すること．

(ⅶ)　試料溶液の調製において，イムノアフィニティカラムではなく，複数の担体混合物を充填したカラムを使用する場合，イムノアフィニティカラムと同等の試験結果が得られることをあらかじめ添加回収試験などにより検証しておくことが必要である．

5.　参考資料

1)　IARC, “IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans”, Vol. 82 (2002).

2)　FAO, “FAO Food and Nutrition Paper 81, Worldwide Regulations for Mycotoxins in Food and Feed in 2003” (2004).

3) 平成23年3月31日付食安発0331第5号厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知「アフラトキシンを含有する食品の取扱いについて」.
4) M. Trucksess, et al., J. AOAC Int., 89 (3), 624-630 (2006).
5) C. Bircan, Int. J. Food Science and Technology, 40, 929-934 (2005).
6) H. Tosun and R. Arslan, The Scientific World Journal, 2013, Article ID 874093 (2013).
7) 平成23年8月16日付食安発0816第1号厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知「総アフラトキシンの試験法について」.
8) European Pharmacopoeia 8.0 (2013), 2.8.18. Determination of aflatoxin B_1 in herbal drugs.
9) US Pharmacopeia 37 (2014), <561> Articles of Botanical Origin.
10) WHO: WHO Guidelines for Assessing Quality of Herbal Medicines with Reference to Contaminants and Residues.
11) 平成23年8月16日付食安監発0816第7号厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課長通知「トウモロコシ中の総アフラトキシンの試験法について」.
12) 佐久間久子ら，生薬学雑誌，68 (2)，53-57 (2014).

生薬の放射能測定法〈*G5-8-180*〉

生薬は栽培品を収穫あるいは野生品を採取し，水洗，乾燥などの加工調製を経て製せられるいわゆる天産品である．本参考情報は，天然由来を超える一定レベル以上の放射性物質を含むことが懸念される場合に適用可能な，生薬の放射能測定法を示すものである．

本測定法は，γ線スペクトロメトリーによる放射能を測定する方法であり，放射性物質である^{131}I，^{134}Cs及び^{137}Csが対象である．

1. 原理[1)]

試料中の放射性核種の放射能を測定するには，放射性核種が崩壊したときに放出されるヘリウムの原子核のα線，電子のβ線，光子のγ線を測定して，放射線のエネルギーから放射性物質を決定し，単位時間当たりに計数した放射線の数から放射能を決定する．放射線はその種類，エネルギーによって透過力が異なる．一般にα線は最も透過力が弱く，紙で遮蔽できる．β線はα線より透過力があるが，数mm程度の軽金属板で遮蔽でき，弱透過性放射線に分類される．一方，γ線は透過力があり，遮蔽するには原子番号が高く，密度の大きな数cm ～ 10 cm程度の鉛などの物質が必要となる．

放射線の透過力の違いは，放射線・放射能測定において重要な要素となる．放射性核種の決定には，一般にγ線が用いられる．α線やβ線は弱透過性放射線のため自己遮蔽(吸収)されやすく，表面汚染の測定などには適しているが，スペクトロメトリーによる放射性核種の同定は，試料調製など専門的な技術が必要で，容易ではない．一方，γ線は物質内部からの放出でも物質透過に際して大部分のγ線はエネルギーを失うことなく，放射性核種から放出されたγ線エネルギーの情報が測定スペクトルから得られる．放射性核種が放出するγ線のエネルギーは放射性核種ごとに決まっているため，得られたエネルギースペクトルから放射性核種の同定が比較的容易にできる．生薬中の放射能濃度を測定するには，含まれる放射性核種の同定と，その放射性核種の濃度を測定する必要があるため，γ線スペクトロメトリーによる放射能測定法が推奨される．

γ線スペクトロメトリーによる放射能測定法に用いられるγ線の検出器としては，放射線の入射で電子－正孔対をつくる半導体検出器と，光を出すシンチレータが知られている．シンチレータとはシンチレーション(閃光や蛍光)を出すもので，その光は非常に弱く，光による電子信号を増幅する光電子増倍管(Photo-Multiplier Tube)などと組み合わせて用いられる．生薬の放射性核種を測定できる検出器としては，半導体検出器の一つであるゲルマニウム半導体検出器(以下「Ge検出器」という．)が最も高性能である．また，取扱いが簡便な検出器として，タリウム活性化ヨウ化ナトリウムシンチレーション検出器(以下「NaI(Tl)検出器」という．)があり，生薬の放射能を測定することが可能である．

1.1. 測定対象核種

測定の対象となる核種は^{131}I，^{134}Cs及び^{137}Csの3核種である．

1.1.1. Ge検出器

Ge検出器を用いたγ線スペクトロメトリーによる放射能測定法の解析に必要な放射線のデータを表1に示す．

表1 Ge検出器の測定対象核種放射線データ[1)]

核種	半減期	エネルギー	γ線放出割合	サム効果の補正が必要なγ線 ()内はγ線放出割合
^{131}I	8.021 日	364.5keV	0.817	284.3keV(0.061), 637.0keV(0.072)，他
^{134}Cs	2.065 年	604.7keV	0.976	569.3keV(0.154), 801.9keV(0.087) *，他
		795.9keV	0.855	
^{137}Cs	30.17 年	661.7keV	0.851	ない(単一γ線)

* 分解能があまりよくない場合には，795.9keVと 801.9keVを一つのピーク(0.942)として扱ってもよい．

1.1.2. NaI(Tl)検出器

NaI(Tl)検出器を用いたγ線スペクトロメトリーによる放射能測定法の解析に必要な放射線のデータを表2に示す．なお，NaI(Tl)スペクトロメーターを用いた測定では，核種を精密に弁別して定量することが困難な装置を用いるため，放射性セシウムは^{134}Cs及び^{137}Csの合計として扱う．

表2 NaI(Tl)検出器の測定対象核種放射線データ[1)]

核種	半減期	エネルギー	γ線放出割合	サム効果の補正が必要なγ線 ()内はγ線放出割合
^{131}I	8.021 日	364.5keV	0.817	284.3keV(0.061), 637.0keV(0.072)，他
^{134}Cs	2.065 年	604.7keV	0.976	795.9keV は 801.9keV と一つのピーク(0.942)として扱う
		795.9keV 801.9keV	0.855 0.087	
^{137}Cs	30.17 年	661.7keV	0.851	ない(単一γ線)

2. 装置

γ線スペクトロメーターの構成を図1に示す．装置は一般に，検出器，増幅器などの計測回路部及び解析部(パーソナルコンピュータ：PC)により構成される(図1)．市販の装置には，高圧電源，増幅器，多重波高分析器(マルチチャネル分析器)などの計測回路部が検出器と一体化し，遮蔽体を含む検出部と解析用PCにより構成されているような装置もある．詳細は，後述する．

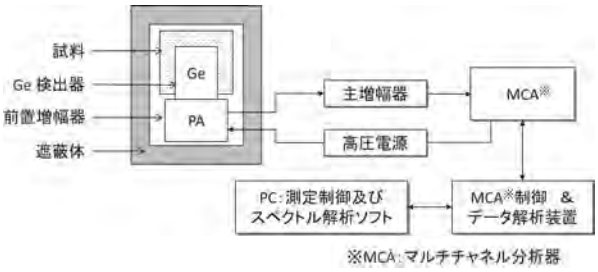


図1　γ線スペクトロメーターの構成[2)]

なお，Ge検出器には液体窒素を用いる冷却装置が付属されている．

3.　試料の採取，調製，保存及び運搬

3.1.　試料の採取

3.1.1.　採取容器，器具及び表示

採取容器は，未使用のポリエチレン袋を用いる．

試料採取のための補助器具は，ステンレス，ポリエチレン，又はそれと同等の材質を用いる．試料と接する部位は，汚染されないように，運搬時にはポリエチレン袋などで保護するとよい．試料採取の現場で使用するので，複数の地点で試料採取を行う場合には，これら補助器具からの汚染に注意する．

採取容器には，試料の採取前，又は採取後，以下の事項を速やかに記入する．

①試料番号(ロット)

(同一試料を複数容器に分けて採取する場合にはそれぞれが区別できるようにする)

②品名

③産地名

④採取年月日

⑤採取者名

⑥特記事項

⑦その他評価に必要な事項

3.1.2.　サンプリング及び試料の取扱い

測定対象単位を代表する試料を採取するためにランダムサンプリングを行い，採取した試料はよく混合して均一化する．原則として1測定対象単位当たり1サンプルとする．

直接の採取が困難な状況では，採取用スコップなどで試料を採取し，必要に応じて漏斗などを用いて，採取容器に移す．

3.1.3.　採取量

試験に必要な量の2倍程度が望ましい．

3.2.　試料の調製

必要に応じて個々の測定装置に適した大きさに調製する．生薬は，植物，鉱物，動物などの様々な部位を使用するため，種々の大きさ，形状，固さがあり，その特性に応じた切裁や破砕などをする．なお，試料を採取した後に洗浄など検査結果に影響を与える処置をしてはならない．

3.3.　試料の保存及び運搬

採取後，速やかに試験する．試料の運搬時に，採取容器が破損し，採取容器から試料が漏れないようにする．速やかに試験できない場合は，湿気及び虫害などを避けて保存する．

4.　試料の測定

γ線スペクトロメーターによる分析フローの例を図2に示す．

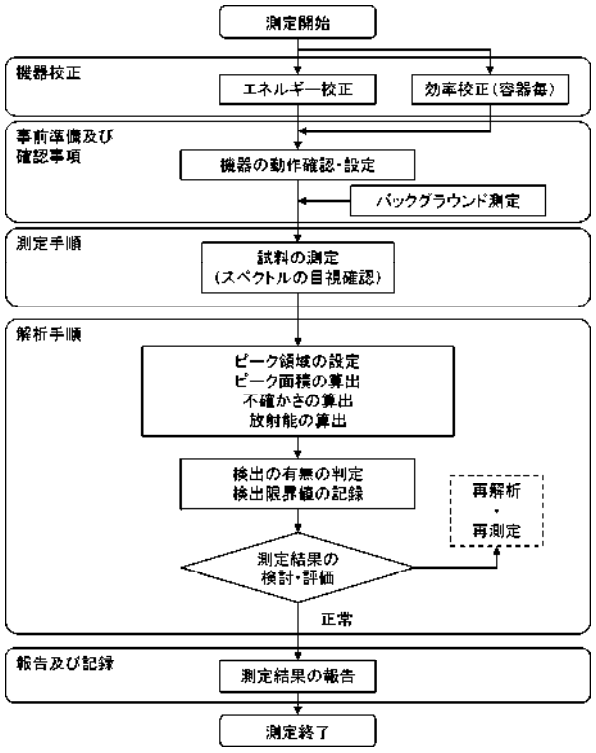


図2　分析フローの例

4.1.　Geスペクトロメーターによる測定

4.1.1.　測定法の特徴

Ge検出器を用いるγ線スペクトロメトリーによる放射能測定法は，エネルギー分解能が非常に高いためエネルギー決定の精度が高く核種の同定が容易かつ確実であり，接近したエネルギーの他のγ線と明確に分別して解析することができる．また，γ線ピークの広がりが狭いため，ピーク計数値に対するバックグラウンド計数値の比率が低いので低レベル放射能の分析に適している．

4.1.2.　機器・器具など

4.1.2.1.　機器の構成

（1）　Ge検出器

検出器の相対効率は20%程度以上とする．

エネルギー分解能は半値幅で1.8 ～ 2.0 keVが一般的である．

（2）　遮蔽体

低レベル放射能測定では検出器の遮蔽は大変重要である．天然核種(^{40}K，ウラン及びトリウム系列核種)などによるγ線が十分遮蔽されている必要がある．

検出器周りの遮蔽体としては，厚さ10 ～ 15 cmの鉛遮蔽体が一般的に使われている．

遮蔽体内部空間のサイズは測定に使用する試料容器が納まる大きさでなければならない．

検出器の形状には，縦型(ディップスティック)，L 型(液体窒素容器の側面にクライオスタットが付いている)などがあり，遮蔽体の構造は検出器の形状や検出器と液体窒素容器との接続関係によって異なる．

4.1.2.2.　器具など

（1）　試料容器

試料容器は，密封性がよく，機械的強度が高く，酸や熱などに強く，内部の試料が見える必要がある．試料容器として，内

容積1 ～ 2 Lのマリネリ容器，内容積100 ～ 500 mLの円筒形容器などが使われている．試料容器は試料量を参考に決定すること．

（2） エネルギー校正用線源

エネルギー校正用の線源としては^{22}Na (511 keV，1275 keV)，^{54}Mn (835 keV)，^{60}Co (1173 keV，1332 keV)，^{88}Y (898 keV，1836 keV)，^{137}Cs (662 keV)，^{139}Ce (166 keV)のように100 keVから2000 keVまでをカバーするようにいくつか選んで用いる．それぞれの放射能は1000 ～3000 ベクレル(Bq)とする．

（3） 効率校正用線源

^{137}Csなどを含む市販の標準試料で，容器と媒体の容積は試料と同じもの．それぞれの放射能は1000 ～ 3000 Bqとする．

（4） スペクトル解析ソフトウェア

ピーク探索，核種の同定，ピーク面積の算出，計数の統計による不確かさの算出などが行えるもの．さらに，自己吸収の補正やサム効果の補正が行えるものであることが望ましい．

4.1.3. 機器校正

4.1.3.1. エネルギー校正

エネルギー校正用線源を対象にして，次の手順によりγ線エネルギーとピーク中心チャネルとの対応関係を一次式で求める．

（1） エネルギー校正用の線源を検出器の定まった位置に取り付け，主要なγ線のピーク面積が数千カウント以上になるまでスペクトルを測定する．

（2） γ線エネルギー(E)とピーク中心チャネル(p)が直線関係にあるとして，スペクトル解析ソフトを用いて次の関係を求める．

$$E = a + b \times p$$

なお，γ線のエネルギー範囲を0 ～ 2000 keV，マルチチャネル分析器のチャネルフルスケールを4000 chとすることによって，計数値が低いときにもピーク領域を簡単に設定でき，この場合，上式のaは0に近い値，bはできるだけ0.500に近い値となる．

（3） 以上のデータを記録・保存する．

4.1.3.2. 効率校正

測定したγ線スペクトルから放射能を決定するには，ピークに対する計数効率(以下「ピーク効率」という．)が必要であり，放射能分析にはピーク効率の校正が正しく行われていることが前提である．

効率校正には，濃度が分かっている効率校正用線源を用いる．通常はおよそ50 ～ 2000 keVのエネルギー範囲に適用できるように，いろいろな核種を含む標準線源を測定して，エネルギーを変数とするピーク効率関数を求める．なお，ピーク効率は試料容器によって異なるため，複数の試料容器を使用する場合には，試料容器ごとに効率校正を行う必要がある．

4.1.4. 測定操作

4.1.4.1. 事前準備及び確認事項

（1） 機器の動作確認と設定

試料を測定する前に，スペクトル解析ソフトを用いて，エネルギー校正用線源のスペクトルを解析し，主要なγ線について，ピーク中心チャネル，半値幅及びピーク計数率が正常な値であることを確認する．

（2） バックグラウンド測定

設定した測定条件におけるバックグラウンドの測定を行う．試料と同一の条件を持つバックグラウンド測定用試料(同一試料容器に対象とする放射能が含まれていない同一量の測定対象核種を含まない水を封入)を置いて測定することが原則である．

試料の放射能分析には最近測定したバックグラウンドスペクトルの解析結果を用いるので，測定に備えて，表1に示す測定対象核種の主要γ線エネルギーに相当するピークが認められた場合には計数率と計数の統計による不確かさを算出し，結果を保存する．なお，バックグラウンドスペクトルにはウラン系列の^{214}Biから放出される609.3 keV (0.426)があり，このスペクトルは^{134}Csの604.7 keVに近いので注意する．

4.1.4.2. 測定手順

試料容器へ試料を充填する際は，できる限り空隙を少なくし，均一になるよう留意する．そのため，測定する生薬の特質に合わせ，必要に応じ，切裁や破砕などの方法で，前処理する．

効率校正に用いた標準試料と同じ容器に同一量の試料を充填したものを検出器の中心に合わせて取り付ける．その際，中心からのずれは，マリネリ容器では1 cm程度以内，円筒形容器では2 mm程度以内にする．

ピーク効率及びバックグラウンド測定の結果などから目標とする検出限界値が得られるよう試料の測定時間を設定して測定を開始する．なお，計数率が非常に高いときには，ピーク形状が劣化することがあるので注意する．

測定終了後，スペクトルデータを保存する．

4.1.4.3. 解析手順

（1） ピーク領域の設定

測定が終了後，スペクトル解析ソフトにより測定対象核種のγ線に対してピーク領域(ROI)を設定する．その際，計数が不足している場合にはスムージング処理によって，チャネルごとの計数のばらつきを平準化することもできる．

ピーク中心チャネル(p)と半値幅(FWHM)から，測定したスペクトルが正常であることを確認できるが，微弱なピークについてはその値が変動することがある．

（2） ピーク面積の算出

ピーク面積(Ns)は，解析ソフトによるROIの自動設定ではピーク探索に基づいて計算されるが，特に微弱なピークについては，ROIの位置と幅が適切であるか否かを確認する．

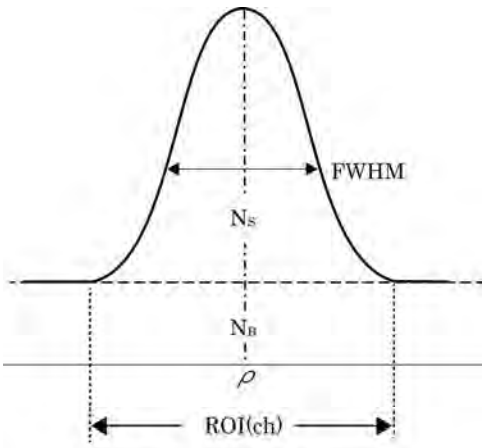


図3 ピーク領域(ROI)の設定とピーク面積(N_S)及びバックグラウンド面積(N_B)の算出

（3）　バックグラウンド計数率の差引きと計数の統計による不確かさの算出

通常のγ線スペクトロメトリーではバックグラウンド計数率n_{BG}(以下「BG計数率」という．)の差引きは必ずしも必要ではないが，検出器と遮蔽体内部の汚染がある場合には，BG計数率の差引きを行う必要がある．正味の計数率n(s^{-1})を，試料の計数率($n_S = N_S / t_S$)から同一のピーク領域におけるBG計数率を差し引いた値として求める．

$$n = n_S - n_{BG}$$

計数誤差であるσ_nと計数率(n)の関係は以下の式で表される．

$$n \pm \sigma_n = n \pm (n/t)^{1/2}$$

正味計数率に対する計数の統計による不確かさσ_n(s^{-1})はそれぞれの計数率の統計による不確かさ(σ_S及びσ_{BG})の合成として次のように表される．

$$\sigma_n = (\sigma_S^2 + \sigma_{BG}^2)^{1/2}$$

（4）　放射能の算出

試料の放射能A (Bq)と放射能濃度C (Bq/kg)は次式で求められる．

$$A = \frac{n}{a \varepsilon f_{SUM}} \qquad C = \frac{A}{M}$$

上式において，

n：計数率
a：表1 に示されるγ線放出割合 (Bq^{-1})
ε ：ピーク効率
f_{SUM}：サム効果補正係数
M：試料容器中の試料の質量(kg)

ただし，標準試料との比較測定の場合は，a，ε，f_{SUM} は同一であるから考慮する必要はない．すなわち，標準試料の放射能をA_{STD}，計数率をn_{STD}とすると，$A = (n/n_{STD})\ A_{STD}$で求められる．

（5）　検出に関する不確かさ

試料容器中の試料の質量の不確かさの考慮が必要でない場合，試料の放射能の計数の統計による不確かさδ_A (Bq)と放射能濃度の計数の統計による不確かさδ_C (Bq/kg)は次の関係で求められる．

$$\delta_A = \frac{\sigma_n}{n} A \qquad \delta_C = \frac{\delta_A}{M}$$

測定された放射能濃度Cが3δ_cを超えた場合，統計的に有意であると考える．

（6）　検出限界値の記録

不検出となった場合にはその分析を行った際に検出されるであろう放射能度値における3δ_Cを検出限界値として記録する．

検出限界値は，BG計数率，試料の測定時間，試料の質量の影響を受ける．放射能測定では，測定対象ピークのバックグラウンド部分の計数率(通常ピーク脇のベースライン領域から算出)，BG計数率，試料の測定時間及びバックグラウンド測定時間，試料の質量などから算出する方法が広く用いられている．

（7）　測定結果の検討・評価

測定対象核種ごとの測定結果を整理し，計数の統計による不確かさ，ピーク中心チャネル，半値幅などにより正常であることを確認する．確認結果に何らかの疑義がある場合は，必要に応じて再測定を行う．

4.1.5.　測定実施の注意点

4.1.5.1.　バックグラウンドの管理

定量目的核種と同じ核種がバックグラウンドから検出される場合には，その原因を確認し，可能な限りバックグラウンドの影響を抑えることが必要である．室内の汚染による場合には，機器周りの遮蔽装置を清掃・確認し，適切な遮蔽を行うことで影響を抑えることができる．遮蔽体内や検出器そのものが汚染した場合には，除染に努めることが原則であるが，万一，除染できない場合には，放射能計算の際にバックグラウンドからの寄与を差し引く必要がある．

4.1.5.2.　機器，器具などの汚染防止

検出器はポリエチレンなどで覆い，汚染を防ぐようにする．万一汚染した場合もポリエチレンの包装を交換することで対処できる．検出器表面が汚染した場合には，中性洗剤やエタノールをしみ込ませたガーゼなどでふき取る．遮蔽体を開ける場合に，粉塵などの汚染物が入らないように注意する．

試料容器は簡単な洗浄を行ったうえで使用する．試料を試料容器に入れる際に試料容器の周りに試料が付着しないようにすることも重要である．

高濃度の試料を測定する場合や除染が困難な場合には使い捨て容器を使用する．試料容器を繰り返して使用する場合は，フッ素コーティングなどを施すとよい．試料容器内にプラスチック袋を用いることも有効である．

4.1.5.3.　機器の日常管理

測定システム全体の定期的な性能テストを行うことは機器の管理として大変重要である．性能テストでは，チェック用γ線源を検出器上の一定の位置に置いて測定し，低・中・高エネルギーのγ線についてピーク中心チャネル，半値幅，ピーク計数率を求め，それらを時系列データとして保存する．性能テストはできれば毎日，少なくとも一連の試料測定に先立って行うことによって常に正確なエネルギー校正を用いることができる．

また，定期的に試料がない状態又は空容器を設置して測定を行うことにより，検出器周辺部や試料容器の汚染がないことを確認する．

検出器トラブルの一つとしてクライオスタット内の真空度劣化がある．これは，液体窒素の消耗量，エネルギー分解能の低下，目視検査(クライオスタットのネック部分における結露の有無)などから判断することもできる．

4.2.　NaI(Tl)スペクトロメーターによる測定

4.2.1.　測定法の特徴

シンチレーション検出器は，シンチレータと呼ばれる固体の結晶に放射線が入射した際に生じる微弱な発光を光電子倍増管で電気信号に変えて放射線のエネルギーや数を求めるものである．Ge検出器に比べて比較的安価であり，常温で使えることが利点としてあげられる．また，市販されている固体結晶はサイズが規格化されていることから，結晶の大きさで検出効率が決まる点も特徴である．固体結晶の中には，NaIや$LaBr_3$などがある[3)]．

4.2.2.　機器・器具など

4.2.2.1.　機器の構成

シンチレーションスペクトロメーターは，一般的に，シンチ

レーション検出器，高圧電源，増幅器，マルチチャネル分析器，解析用PCから構成される．シンチレーションスペクトロメーターはγ線スペクトル解析機能を有し，放射能測定から定量計算までを実施できるものとする．

（1） 検出器

エネルギー分解能は8%以下とする．

（2） 遮蔽体

環境放射線(バックグラウンド)の影響を低減するため，検出器の周りを鉛で遮蔽した構造のものが望ましい．検出器の側面のみの遮蔽では，低減効果は低いことから全面を囲むことがより望ましい．

（3） 試料台

遮蔽体の中に収め，検出器と試料が常に一定の空間的位置関係(ジオメトリ)で固定できる試料台を設置すること．その際には，検出効率や測定時の安定性の点から，検出器と垂直にビーカー試料容器を直上に置くことが望ましい．また，角形の試料容器の場合は，検出器と水平に容器側面と試料台を密着させることも可能である．

4.2.2.2. 器具など

（1） 試料容器

試料容器には，マリネリ容器，プラスチック瓶，ポリタンクなどが用いられる．緊急時の場合には，試料を入れたバケツに検出器を差し込むことでも定量が可能である．ただし，それぞれの測定容器に対して，あらかじめ検出効率を算出しておくことが必要となる．

（2） エネルギー校正用線源

エネルギー校正用の線源としては^{22}Na (511 keV，1275 keV)，^{54}Mn (835 keV)，^{60}Co (1173 keV，1332 keV)，^{88}Y (898 keV，1836 keV)，^{137}Cs (662 keV)，^{139}Ce (166 keV) のように100 keVから2000 keVまでをカバーするようにいくつか選んで用いる．γ線エネルギーとピーク中心チャネルの関係を1次式で求める．

Ge検出器とは異なり，エネルギー分解能が低いため，γ線のエネルギーが接近した核種を混合した線源は用いない．

（3） 効率校正用線源

効率校正には，放射能が分かっている効率校正用線源を用いる．ピーク効率は試料容器によって異なるため，複数の試料容器を使用する場合には，試料容器ごとに効率校正を行う必要がある．スペクトロメーターのエネルギー分解能を考慮して，1，2本のγ線を放出する核種を用いることが望ましい．測定対象核種の^{134}Csと^{137}Csが含まれていることが望ましい．

（4） スペクトル解析ソフトウェア

多核種によるピークの重なりがあってもピーク関数フィッティングなどにより着目するピークを分離して面積を求めることができること．「放射能測定法シリーズNo.7 ゲルマニウム半導体検出器によるγ線スペクトロメトリー」[4]に準拠したピーク分析ができることが望ましい．また，定量する核種の放射線データ(半減期，γ線放出割合)，検出効率から，放射能濃度を計算することができることが望ましい．

4.2.3. 機器校正

4.2.3.1. エネルギー校正

マルチチャネル分析器のチャネル幅は1000 ch程度とし，2000 keVまでのγ線が測定できるように調整した上で，幾つかのエネルギー校正用線源を用いて，エネルギー校正式を求める．

γ線エネルギー(E)とピーク中心チャネル(p)には以下の関係がある．

$$E = a + b \times p$$

上式のaはできるだけ0に近い値，bはチャネル数にもよるができるだけ2.0に近い値であることが望ましい．

4.2.3.2. 効率校正

γ線のエネルギーによってそれぞれの計数効率が異なることから，幾つかの核種を既知量含む効率校正用線源を使用して，検出効率(ε)をγ線エネルギー(E)の関数として求める．数100 keV ～ 2000 keVの領域では，以下の関係がある．

$$\log(\varepsilon) = a + b \times \log(E)$$

定量を目的とする^{134}Cs及び^{137}Csを含む校正用線源があれば，目的とするγ線ピークに対する計数効率を直接求めることができる．

4.2.4. 測定操作

4.2.4.1. 事前準備及び確認事項

（1） 機器の動作確認と設定

光電子増倍管にメーカーが規定する極性と電圧を印加する．線源を検出器に近づけた場合に，プリアンプからの出力波形が仕様にあっていることをオシロスコープで確認することが望ましいが，使用する機種の取扱説明書を参考にしても良い．又は，マルチチャネル分析器に接続して，通常見られないノイズ信号が出ていないことと，デッドタイムメータが振り切れていないことを確認する．なお，マルチチャネル分析器は1000 ch程度までとする．測定エネルギー範囲は100 keVから2000 keV 程度とする．

エネルギー校正は電源投入時及び毎日確認し，基準となるγ線(例えば^{137}Csや^{40}K)があらかじめ設定しているチャネルにおいて検出できることを確認する．設定しているチャネルと大幅なずれが生じている場合には増幅器のGAIN(ゲイン)を調整する．

（2） バックグラウンド測定

バックグラウンド測定について試料がない状態又は，空容器を設置して週1回程度測定を行い，検出器周辺部や測定容器の汚染がないことを確認する．また，定量するγ線と同じチャネルにピークが認められる場合で，除染できない場合には，その計数率を求めて記録する．

4.2.4.2. 測定手順

基本的にはGe検出器による方法とほぼ同じであることから，Ge検出器を用いたγ線スペクトロメーターの操作に従う．

（1） 測定時間の設定：目的とする検出限界値，試料の量によって測定時間を決定する．検出限界値をより低くするためには，バックグラウンドの低減が最も有効である．

（2） 測定の開始，終了操作とその時間の記録

（3） スペクトルデータの保存：ファイル名は試料が分かるような名称や日時などが分かる名称にしておく．

4.2.4.3. 解析手順

基本的にはGe検出器による方法とほぼ同じであることから，Ge検出器を用いたγ線スペクトロメーターの操作に従うこと．なお，この解析における留意点は以下のとおり．

（1） ピーク領域の設定

定量に利用するγ線ピークとしてバックグラウンドに対して

有意な計数が得られている領域を設定する．その際，計数が不足してばらつきが大きく，領域の設定が難しい場合にはスムージング処理によって，チャネルごとの計数を平滑化してからピーク領域を設定する．

（2）　核種同定

エネルギー校正曲線から，定量する核種のγ線がどのチャネルに対応するかを換算できるようにしておく．核データブックや環境放射線のスペクトルを備えておき，未知のピークが検出された場合には，γ線のエネルギーを調べ，核種の同定を行い，定量に利用するγ線の妨害の可能性を検討する．

（3）　ピーク面積の算出

ピーク部分の全計数からピーク下のバックグラウンド部分の計数を差し引く方法を行う．その方法で定量することが困難なほど多重ピークとなっている場合は，ピーク関数フィッティング法でピーク分離を行ったうえでピーク面積の計算を行う．

（4）　放射能の算出

放射能の算出に当たって，試料やバックグラウンドに含まれる天然の放射性同位元素を考慮して，放射能の計算結果を評価する必要がある．その場合，定量に利用する核種のγ線ピークに相当する領域における計数を求めて差し引き，正味の計数(n)を求める．

測定時間で割った計数率(n)から以下の式によって試料の放射能A(Bq)及び放射能濃度C(Bq/kg)を求める．

$$A=\frac{n}{a\varepsilon f_{SUM}} \qquad C=\frac{A}{M}$$

上式において，

n：計数率

a：表2に示されるγ線放出割合(Bq^{-1})

ε：ピーク効率

f_{SUM}：サム効果補正係数，ただし，サム効果の補正は^{134}Csについて行う必要があるが，補正を行わない場合にはその旨記載する．

M：試料容器中の試料の質量(kg)

（5）　検出限界値の算出

検出限界値はバックグラウンドスペクトルのチャネルに対象とする核種のγ線が存在したと仮定した場合に算出される．ピーク領域のバックグラウンド計数を加算し，その計数誤差の3倍を検出限界値として表す．市販されている遮蔽体付きのスペクトロメーターでは，^{131}I及び^{137}Csで30Bq/kg程度であるが，検出器の大きさ，遮蔽体の厚み，試料量で大きく異なる．

実際の試料におけるピークの検出限界値は，試料のスペクトルにも大きく依存する．試料中に他の核種が共存する場合には，その核種によるコンプトンバックグラウンドも影響することになり，検出限界値が大きくなる場合がある．

（6）　測定結果の検討・評価

測定対象核種ごとの測定結果を整理し，計数の統計による不確かさ，ピーク中心チャネル，半値幅などにより正常であることを確認し，確認結果に何らかの疑義がある場合は，必要に応じて再測定を行う．

4.2.5.　測定実施の注意点

4.2.5.1.　温度の影響

NaI (Tl)スペクトロメーターでは，検出器周辺温度の変動があると，ピーク中心チャネルが変動することがある．特に，夜間や冬期などは測定室の温度が変動しやすいことから，温度を一定に保つようにする．試料が測定室の温度より低温で保存されているような場合には，測定に先立って測定室の温度付近に戻しておく．

4.2.5.2.　バックグラウンドの管理

4.1.5.1.を準用する．

4.2.5.3.　測定器の汚染防止

検出器はポリエチレンなどで覆い，汚染を防ぐようにする．万一汚染した場合もポリエチレンの包装を交換することで対処できる．検出器表面が汚染した場合には，中性洗剤やエタノールをしみ込ませたガーゼなどでふき取る．遮蔽体を開ける場合に，粉塵などの汚染が入らないように注意する．

試料容器は必要な場合，簡単な洗浄を行ったうえで使用する．容器内にポリエチレン袋を用いることもできる．試料溶液を容器に入れる際に測定容器の周りに汚染が付着しないようにする．

5.　報告及び記録

記載事項の例は次のとおりである．

① 使用機器情報：機器名(検出器サイズ，分解能)，測定チャネル数，解析ソフトウェアの種類，処理方法

② 試料情報：試料名(番号)，採取場所，採取日時，採取量，採取容器の種類，採取担当者氏名

③ 測定条件：試料容器の種類，試料量，ジオメトリ

④ 測定記録：測定開始日時，測定時間(Live Time，Real Time)

⑤ 解析記録：ピーク中心チャネル，半値幅，ピーク面積とその計数の統計による不確かさ，試料計数率とその計数の統計による不確かさ，BG計数率とその計数の統計による不確かさ，ピーク効率，減衰補正係数，放射能及び放射能濃度とそれぞれの計数の統計による不確かさ，検出限界放射能又は検出限界放射能濃度，測定・解析担当者氏名

なお，解析記録については，転記ミスを避けるため使用する解析ソフトの報告書をそのまま用いてもよい．数値については，計数の統計による不確かさの有効桁数を基にして放射能又は放射能濃度の有効桁数の「丸め」を行う．

⑥ 測定結果：核種名，放射能濃度(Bq/kg)，検出限界値

なお，測定業務を受託する場合には，原則として，測定業務の委託者が定める書式に測定結果を記載し報告するとともに，元データとともに保存する．

6.　参考資料

1)　日本アイソトープ協会編，アイソトープ手帳第11版，丸善出版，東京，2011，ISBN 978-4-89073-211-1.

2)　平成23年10月12日付厚生労働省健康局水道課事務連絡「水道水等の放射能測定マニュアルの送付について」，別添「水道水等の放射能測定マニュアル」.

3)　昭和49年1月制定，文部科学省科学技術・学術政策局「放射能測定法シリーズNo.6 NaI(Tl)シンチレーションスペクトロメータ機器分析法」.

4)　平成4年8月第3改訂，文部科学省科学技術・学術政策局「放射能測定法シリーズNo.7 ゲルマニウム半導体検出器によるガンマ線スペクトロメトリー」.

G6. 製剤関連

プロセス解析工学によるリアルタイムリリース試験における含量均一性評価のための判定基準〈G6-1-171〉

1. はじめに

近年，プロセス解析工学(Process Analytical Technology; PAT)の発展に伴い，リアルタイムリリース試験(Real Time Release Testing; RTRT)における含量均一性評価のための試料数と判定基準が必要となってきている．PATによるRTRTでは近赤外吸収スペクトル測定法(NIR)のような非破壊的測定法により工程内で多量のサンプルをリアルタイムで測定することができ，結果として大量のデータが短時間で生成される．これにより工程管理及び工程能力を向上させることが可能となるが，このような，試験するサンプル量(サンプルサイズ)が100を超えるシステムでは，日本薬局方一般試験法の製剤均一性試験法の判定基準，すなわちサンプルサイズとして1段階目10個，2段階目30個を用いた2段階試験のための判定基準では適切な判定ができない可能性がある．例えば，現行の判定基準では30個の試料を用いて試験した場合，表示量から25.0%を超える偏差を示した製剤がサンプル中に1個でもあると不適となるが，サンプルサイズが100を越すようなPATでは，1回の試験で外れ値を示す製剤(outlier)が出現する確率は，サンプルサイズが大きくなるほど無視できない頻度となる．この参考情報ではサンプルサイズが100を超えるRTRTに適用可能な判定基準の考え方を示す．

2. 判定基準の理論的背景

日本薬局方の含量均一性試験は出荷のための最終試験であるが，いわゆる抜き取り試験の一種である．抜き取り試験とは大量の母集団，すなわちロット又はバッチから一部を抜き取って試験することであり，抜き取ったサンプルの量すなわちサンプルサイズによって元の母集団ロットに対する推定の良さが異なる．一般にはサンプルサイズが大きければ大きいほど推定が良くなり，ロットの品質を確実に見極めることが可能になると考えられている．一方，多すぎるサンプルを抜き取ることは経済的，労力的な負担になることから，日本薬局方のような公定法では，最小限のサンプルサイズを採用している．したがって，規格値は最小限のサンプルサイズでも品質の悪い製品が世に出ないように厳しく定められている．しかし，上述したように分

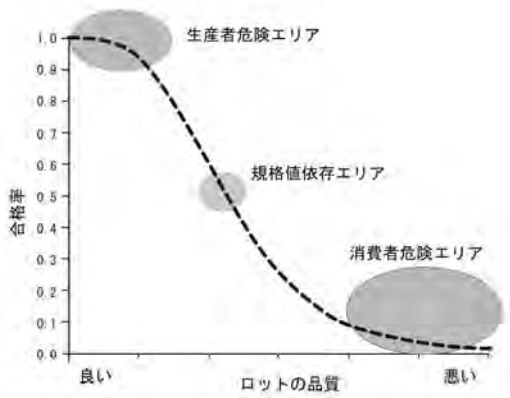
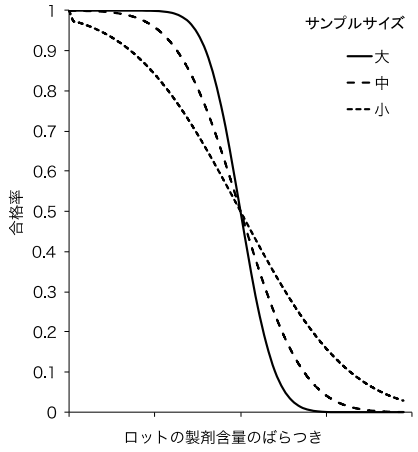


図1 OC曲線における消費者危険と生産者危険

A. サンプルサイズの影響



B. 試験規格の影響

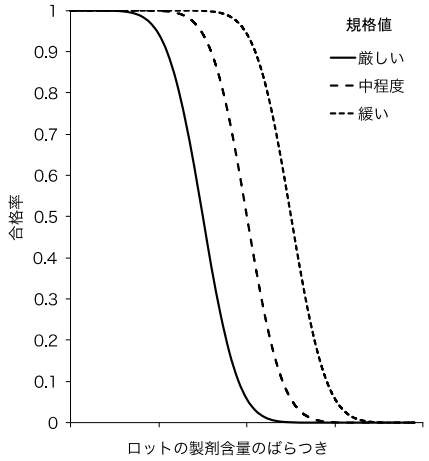


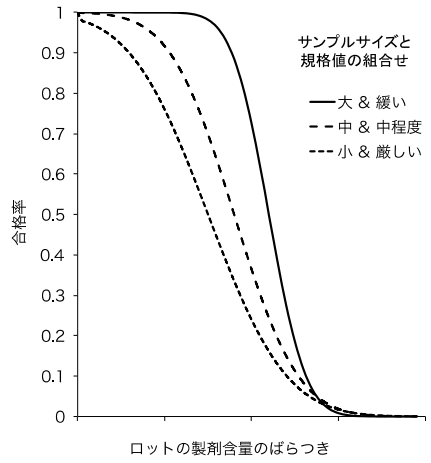
図2 含量均一性試験のOC曲線－サンプルサイズと試験規格の影響

析技術の発展により非破壊で多量のサンプル(Large-N)が試験に用いられるようになった現在，Large-Nに見合った規格値の設定が求められている．

規格値の設定に際しては，担保可能な品質の限度(許容限度)と，現実的に対応可能な試験の厳しさとの兼ね合いで決められる．試験は厳しいほど許容品質は良くなるが，厳しすぎると実際の製品が合格せず欠品になったり，コストが異常に高くなったりする．許容品質を保持するためには，消費者危険(悪い品質のものが合格するリスク)と生産者危険(良い品質のものが不合格になるリスク)を比較し，最適な試験の厳しさを決めることが最も合理的である．検査特性(operating characteristic; OC)曲線におけるこれらの関係を，図1に模式図として示した．

試験に合格して出荷される製品の品質を最終的に担保するのは，合格率が5%の消費者危険レベルに相当する許容品質である．すなわち許容品質より悪い製品が試験に合格して出荷される可能性は低い(5%以下)と考えられる．一方，生産者にとって重要なのは，どの程度良い品質の製品を生産したら十分合格できるのかといった問題であり，特に合格率の高い(通常90 ～ 95%)品質レベルの製品の合否が生産者危険として重要視される．そして，規格値とほぼ同じレベルの品質に関してはサンプ

A. 消費者危険レベル一定の場合



B. 生産者危険レベル一定の場合

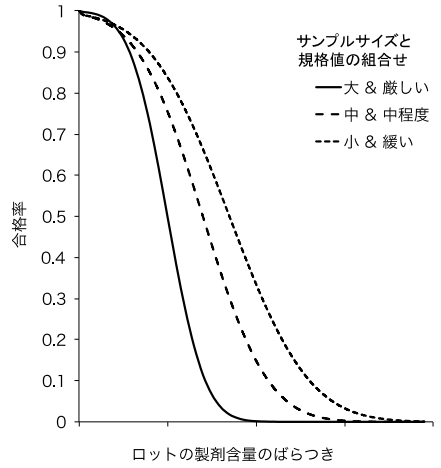


図3　含量均一性試験のOC曲線－消費者及び生産者危険が一定の場合

ルサイズに関わらずほぼ50%合格となる．したがって，規格値を変えずにサンプルサイズだけを大きくすると図2のAのようになる．

すなわちOC曲線の50%合格レベルの品質(RSD)は変わらないが，OC曲線の傾きはサンプルサイズが大きいほどきつくなる．対照的にサンプルサイズを変えずに規格値を変えるとOC曲線は，傾きは一定で規格が厳しいほど左に移行する(図2のB). サンプルサイズが変わっても消費者危険レベルを一致させるためには，図3のAのようにサンプルサイズの変化に応じた規格値の設定が必要になる．一般に，サンプルサイズが大きくなると規格値が緩くなっても同じ消費者危険レベルを保つことができる．

しかし，PATにより大きなサンプルサイズで試験して出荷された場合，出荷後に安定性試験や収去試験などで通常の小さいサンプルサイズで試験を行うケースが出てくる．この場合，出荷後はサンプルサイズの小さい精度の悪い試験を行うことになり，図3のAのように消費者危険は一定でも生産者危険が増大する．出荷後の生産者危険を増大させないためには，PATの試験規格と通常の試験規格で生産者危険が大きく異ならないよう試験規格を設定する必要がある．この場合，図3のBで示されているように大きなサンプルサイズになるほど規格値を厳しくする必要がある．

この参考情報で提案されている試験規格はこのような点に配慮して決められた[1]．なお，この試験規格は，多数の試料測定の際に計算が簡易で，かつ含量の分布に依存しないノンパラメトリックな判定基準であり，既出のLarge-Nに対応した基準であるEuropean Pharmacopoeia (EP)のAlternate 2[2] の考え方と同様である．なお，同じくEPのAlternate 1を判定基準として用いた場合についても，品質保証の観点からは問題がないと考えられる．

3.　サンプルサイズが100以上の場合の含量均一性の判定基準

ここで提案するのは限度値の異なる2種の計数試験(*C1*の規定，*C2*の規定)の組合せによる判定基準である．サンプルサイズと合格判定個数を表1に示す．

判定基準

ロットを代表する*n*個の試料について適切な方法により測定し，有効成分の含量を表示量に対する%として求める．個々の製剤の含量の偏差が，15.0%を超えるものが*C1*個以下で，かつ25.0%を超えるものが*C2*個以下のときは適合とする．なお，品質管理上必要な場合には，偏差の基準点を表示量から含量目標値等の適当な値に変更することができる．

表1　含量均一性判定基準

サンプルサイズ (*n*)	合格判定個数*	
	*C1*** (±15.0%)	*C2*** (±25.0%)
100 未満	6.02 製剤均一性試験法の判定基準	
100 以上 150 未満	3	0
150 以上 200 未満	4	0
200 以上 300 未満	6	1
300 以上 500 未満	8	2
500 以上 1000 未満	13	4
1000 以上 2000 未満	25	8
2000 以上 5000 未満	47	18
5000 以上 10000 未満	112	47
10000 以上	217	94

* outlierがこの個数以下の場合に適合となる
** Critical Acceptance Number

4.　参考資料

1)　香取典子ら，厚生労働科学研究費補助金「医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善に関する研究 － 製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究 –」平成26年度分担研究報告書（研究代表者：奥田晴宏「医薬品のライフサイクルに通じた品質保証に関する研究」），2015.3.

2)　European Pharmacopoeia 7.7 (2012), 2.9.47. Demonstration of Uniformity of Dosage Units Using Large Sample Sizes.

溶出試験装置の機械的校正の標準的方法〈*G6-2-170*〉

本参考情報は，溶出試験の装置1 (回転バスケット法)と装置2 (パドル法)に関し，試験結果に影響を及ぼすと考えられる装置の機械的な変動要因を減らし，試験結果の再現性を確保することを目的として，溶出試験装置の機械的校正の標準的な方法と推奨される規定を示すものである．溶出試験の適格性の確認

には，機械的校正が有効であることが，溶出試験に関わる薬局方の国際調和の場で確認されており，その後，米国では溶出試験装置の適格性評価の標準的方法[1]が示され，機械的校正のガイダンス[2]が出されるに至った．

溶出試験装置の備えるべき基本的な材質やサイズ等の要件，装置の適合性に関しては，溶出試験法〈6.10〉の記載に従う．本参考情報に収載する機械的校正のためのパラメーターの幾つかは，溶出試験法〈6.10〉で規定された装置の許容幅に比べ，より厳しく設定されている場合がある．下表に，各校正パラメーターの規定値を比較した．機械的校正により試験結果の変動をより少なくすることを目指すためには，本参考情報を適用することが推奨される．

表　溶出試験法〈6.10〉と本参考情報の機械的校正パラメーターの規定値

校正パラメーター	溶出試験法〈6.10〉	本参考情報
回転軸の振れ	結果に影響する揺動，振動がなく，滑らかに回転	≦1.0 mm全振れ
回転軸の垂直度	―	≦0.5° (垂直からのずれ：気泡は水準器の線内に入る)
バスケットの振れ	―	≦1.0 mm全振れ
容器の中心度	≦2.0 mm垂直方向からの隔たり	≦1.0 mm (上部と下部で中心線からの隔たり)
容器の垂直度	―	≦1.0° (垂直からのずれ)
バスケット及びパドルの深さ	25±2 mm	25±2 mm
回転速度	±4%(規定回転数からのずれ)	±2%又は±2 rpm (規定回転数からのずれ)

なお，我が国では，USPのプレドニゾン標準錠剤を用いた溶出試験結果の妥当性の検証が推奨されてきた経緯があるが，標準錠剤による試験結果は，必ずしも装置の機械的な変動要因を検出できないことから，基本的に機械的校正の実施が望ましい．ただし，装置の校正のみでは捉えられない試験液の脱気状態や装置の振動などを含む総合的な要因の把握のためには，プレドニゾン標準錠剤を用いる試験を適宜実施することも有効と考えられる．その他，試験液の脱気状態の確認には，溶存酸素計によるモニターも有効であることが知られている．

1.　溶出試験装置の受入れと定期的な管理

機械的校正は，溶出試験装置の購入又は受入れ時，装置の移設後，試験結果に影響を及ぼすような装置の修理後に行うと共に，また，通常は，一年ごとに実行することが望ましい．もし，装置が日常的に使用されていない場合には，機械的校正は，一年以上間隔を空けても，最初の溶出試験を行う前に実施することで良い．

2.　機械的校正の方法

2.1.　使用器具

機械的校正に使用する器具には，汎用的なものとして，ダイヤルゲージ，水準器，中心度計，タコメーター等があるが，可能な限りJIS (日本産業規格)等のトレーサビリティーの下に校正されたものを使用することが望ましい．また，溶出試験装置の機械的校正のための特別な器具として，芯出し治具，デプスゲージ，プラスチックボール等がある．さらに，溶出試験装置によっては，測定を実施するために，装置メーカーの供給する特別な器具を必要とする場合や，自動の校正装置を組み込んでいる場合もある．原則的に以下の方法に従うのであれば，これらの器具や装置を使用することができる．

2.2.　実施方法

溶出試験装置の機械的校正は以下の定められた手順に従って実施する．それぞれの測定値が規定に適合しない場合には，調整と測定を繰り返すことが必要となる場合もある．

なお，あらかじめ装置が水平であることを確認する．また，容器を固定している板(容器固定板)の水平度は，あらかじめ気泡水準器を容器固定板に置いて，気泡が水準器の基準線内に入ることを確認しておく．

2.2.1.　回転軸の振れ

容器固定板の上にダイヤルゲージを置き，ダイヤルゲージの測定子がパドルの攪拌翼又はバスケットの上端から約2 cm上の部分で回転軸に触れるようにダイヤルゲージを設置する．測定値の最大値と最小値の差の絶対値が振れである．全振れの値は1.0 mmを超えてはならない．

2.2.2.　回転軸の垂直度

回転軸を動かす駆動部を実際の溶出試験時と同じ位置へ下げる．必要ならば，回転軸の垂直度は，駆動部を上げて回転軸をチェックしてもよい．正確な気泡水準器を回転軸の上部の端に側面に接するように当てる．気泡は水準器の基準線内に入らなければならない．水準器を回転軸の側面に接するようにほぼ90°回転して回転軸側部に当てる．このときも，気泡は水準器の基準線内に入らなければならない．

回転軸の垂直度の測定では，デジタル水準器を使用しても良い．

回転軸の垂直度は0.5°以下でなければならない．

2.2.3.　バスケットの振れ

容器固定板の上にダイヤルゲージを置き，ダイヤルゲージの測定子がバスケット底部の端に触れるように駆動部を設置する．ダイヤルゲージを，測定子が回転する回転軸に軽く押し付けるように設置する．全振れの値は1.0 mmを超えてはならない．

2.2.4.　容器の中心度

容器内の中心度は，溶出試験装置用の芯出し治具を使用して測定するか，又は代替法により測定する．

芯出し治具を用いる場合には，二つの芯出し治具を使用し，パドル又はバスケット回転軸が容器の中心に位置するようにし，側面が垂直となるように容器を調整する．

測定方法の例として，パドル法では，一つの芯出し治具の底部をパドルの回転翼の上部から上へ2 mm付近に取り付け，他方の芯出し治具はその底部を回転翼の上部80 mm付近にクランプで留め，両方の測定子が容器の壁に対して同一方向となるようにする．回転バスケット法では，一つの芯出し治具の底部を，バスケットの上部から上へ2 mm付近に取り付け，他方の芯出し治具の底部をバスケット上端から上に60 mm付近に取り付け，測定子を容器の壁に対して同一方向となるようにする．パドルの回転翼やバスケットの底部が容器の底より約2.5 cm上になるように，注意深く回転軸と芯出し治具を容器の中へ下げる．回転軸をゆっくり手で回し，両方の中心度をチェックする．もし，容器がいずれかの高さで中心からずれている場合には，容器を中心となるように調整する．

代替法として，一般的なメカニカル中心度計又はデジタル中心度計を用いて，回転軸又は代用回転軸の周りの容器内壁で，容器の中心度を合わせることができる．中心度は円筒形部分の中の容器の内側の適切な2点で測定する．2点とは，容器の縁

のすぐ下及び容器底部のバスケット又はパドルのすぐ上に当たる位置である．

回転軸は中心線から1.0 mm以内になければならない．

2.2.5. 容器の垂直度

容器の垂直度は，2.2.4の容器の中心度の2点での測定値と，2点間の高さの差を用い，2点と垂線からなる三角形の頂点の角度を計算することができる．又は，容器の内側の壁にデジタル水準器を当てて測定することもできるが，垂直度は90°ずらした2点で測定する．

容器の垂直度は1.0°以下でなければならない．

容器の中心度と垂直度が得られたら，それぞれの容器は，必ず容器固定板開口部の同じ位置に同じ向きとなるように設置する．

2.2.6. バスケット及びパドルの深さ

容器の内底とバスケット又はパドルの下端部までの実際の距離を測定する．もしバスケット又はパドルの高さが調節できるのであれば，まずデプスゲージを用いてパドル攪拌翼又はバスケットの底部と容器の内底の距離を測定する．デプスゲージを25 mmに設定し，容器の底に置く．各回転軸を装置の駆動部内に一旦上げた後，運転位置に下ろし，パドル又はバスケットが，デプスゲージに触れるところで止める．デプスゲージの代わりに，直径25±2 mmのプラスチックボールを底部に沈め，パドル又はバスケットが，ボールに触れるところで止めることでも良い．回転軸はこの高さで固定する．バスケット及びパドルの深さは，通例25±2 mmとする．

2.2.7. 回転速度

パドルやバスケットの回転速度を測定するためにはタコメーターを使用する．規定速度の±2%又は±2 rpmのいずれか大きい方の値以内の回転速度で，滑らかに回転しなければならない．

3. 参考資料

1) ASTM E2503-13: 2013, Standard Practice for Qualification of Basket and Paddle Dissolution Apparatus.

2) FDA Guidance for Industry : The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2 - Current Good Manufacturing Practice (CGMP), U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), January 2010.

ガラスインピンジャーによる吸入剤の空気力学的粒度測定法〈*G6-3-171*〉

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，以下の装置や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. 分級ステージの測量

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，ジェットの寸法，ジェット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ガラスインピンジャーによる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. 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．

3. 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，吸入剤の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．

4. ガラスインピンジャー法

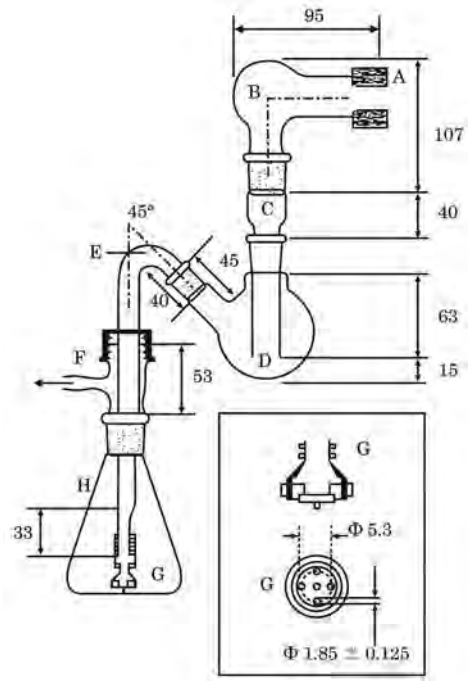
ガラスインピンジャー法に用いる測定装置を図1に示す．本装置は，スロート(B)から下部衝突チャンバー(H)までのガラス製パーツ及びそれらを保持するためのプラスチック製クリップにより構成されている．

本装置は，液体面への衝突を基に操作し，吸入器から放出された薬剤を吸入部分と非吸入部分に分離する．吸入時に口腔や咽頭部に衝突して，結果的には飲み込まれる非吸入部分の薬剤は，スロートの後方面及び上部衝突チャンバー(合わせてステージ1)に回収される．肺へ到達する吸入部分の薬剤は下部衝突チャンバー(ステージ2)に回収される．上部衝突チャンバーは，吸入流量が毎分60 Lのときカットオフ径が6.4 μmになるように設計されており，6.4 μm以下の粒子は下部衝突チャンバーへ流下する．

4.1. ネブライザーの測定手順

上部と下部の衝突チャンバーに，それぞれ7 mLと30 mLの適切な溶媒を入れる．

全ての部品を接続した後，装置が垂直で，しっかり保持されていること，下部ジェットアッセンブリーのジェットスペーサーペグが下部衝突チャンバーの底に触れていることを確認する．



アルファベット大文字は表1を参照．数字はmmを示す．(他に記載がない場合には許容範囲は±1 mmである．)

図1 ガラスインピンジャー測定装置

フィルター(適切な孔径を有する)を装着した適切な吸引ポンプを装置の出口に接続する．スロートの入口で測定した吸入流量が毎分60±5 Lとなるように調節する．

ネブライザーのリザーバーに吸入液剤を入れ，これにマウスピースを装着し，適切なマウスピースアダプターを用いて装置に接続する．

吸引ポンプのスイッチを入れ，10秒後にネブライザーのスイッチを入れる．

特に正当な理由がなければ，60秒後にネブライザーのスイッチを切り，5秒間待ってから，吸引ポンプのスイッチを切る．

装置を分解し，上部衝突チャンバーの内壁面を洗浄し，洗浄液をメスフラスコに回収する．下部衝突チャンバーの内壁面を洗浄し，洗浄液を別のメスフラスコに回収する．最後に，吸引ポンプの前に装着したフィルターと下部衝突チャンバーとの接合部を洗浄し，下部衝突チャンバーから得られた洗浄液と合わせる．二つのフラスコに回収された有効成分をそれぞれ定量し，それぞれ装置の二つの部分の結果を有効成分の総量に対するパーセントとして表す．

4.2. 吸入エアゾール剤の測定手順

適切なマウスピースアダプターをスロ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深さ10 mm程度挿入するとき，吸入器のマウスピースの端はスロ

表1 図1に示した装置の構成部品の規格

コード	部品	詳細	寸法*
A	マウスピースアダプター	吸入器のマウスピースに接続するゴム製のアダプター	
B	スロート	改良した丸型フラスコ	50 mL
		—磨りガラス製インレットソケット	29/32
		—磨りガラス製アウトレットコーン	24/29
C	ネック	改良したガラス製アダプター	
		—磨りガラス製インレットソケット	24/29
		—磨りガラス製アウトレットコーン	24/29
		下部アウトレット用高精度ガラス管	
		—内径	14
		決められた口径と薄い肉厚のガラス管	
		—外径	17
D	上部衝突チャンバー	改良した丸型フラスコ	100 mL
		—磨りガラス製インレットソケット	24/29
		—磨りガラス製アウトレットコーン	14/23
E	カップリングチューブ	通常の肉厚のガラス管	
		—磨りガラス製コーン	14/23
		屈曲部と上部直立部	
		—外径	13
		下部直立部	
		—外径	8
F	ねじ山付サイドアームアダプター	プラスチック製スクリューキャップ	28/13
		シリコーンゴム製リング	28/11
		ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)製ワッシャ	28/11
		ガラス製ねじ山	
		—ねじ山サイズ	28
		吸入ポンプに接続するためのサイドアーム	
		—最小内径	5
G	下部ジェットアッセンブリー	PTFE製チューブによりカップリング	図1参照
		チューブの下部直立部と接続している改良したポリプロピレン製フィルターホルダー	
		直径5.3 mmの円周上の決められた位置に四つのジェットの中心を配置した，ジェットスペーサーペグ付きアセタール樹脂製円盤	10
		ペグ径	2
		ペグの突出部	2
H	下部衝突チャンバー	三角フラスコ	250 mL
		—磨りガラス製インレットソケット	24/29

* 他に記載がない場合には寸法はmmを示す．

ートの水平軸に並ばなければならない．加圧容器を装着する吸入器の開口部が最も上にあり，装置の他の部分と同一垂直面でなければならない．

上部と下部の衝突チャンバーに，それぞれ7 mLと30 mLの適切な溶媒を入れる．

全ての部品を接続した後，装置が垂直で，しっかり保持されていること，下部ジェットアッセンブリーのジェットスペーサーペグが下部衝突チャンバーの底に触れていることを確認する．適切な吸引ポンプを装置の出口に接続する．スロートの入り口で測定した吸入流量が毎分60±5 Lとなるように調節する．

吸入剤の使用方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．噴霧後5秒間以上待ち，再度振り混ぜた後，捨て噴霧を行う．この操作手順をさらに3回繰り返す．

約5秒間吸入器を振り混ぜた後，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接続し，直ちに装置内に1回噴霧する．取り付けられている吸入器をアダプターから取り外す．5秒間以上吸入器を振り混ぜた後，吸入器のマウスピースの端をアダプターに再び挿入し，再び噴霧する．この手順を繰り返し行う．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する．最後の噴霧を終了した後，5秒間以上待ち，吸引ポンプのスイッチを切る．

装置を分解する．下部衝突チャンバーに接続されたカップリングチューブの内壁面とチャンバー内に突き出している部分のチューブの外壁面を適切な溶媒で洗浄し，下部衝突チャンバー内に洗浄液を回収する．この溶液中の有効成分を定量する．噴霧当たりの下部衝突チャンバーに捕集された有効成分量を計算し，表示有効成分量に対するパーセントとして表す．

4.3.　吸入粉末剤の測定手順

上部と下部の衝突チャンバーに，それぞれ7 mLと30 mLの適切な溶媒を入れる．

全ての部品を接続した後，装置が垂直で，しっかり保持されていること，下部ジェットアッセンブリーのジェットスペーサーペグが下部衝突チャンバーの底に触れていることを確認する．適切な吸引ポンプを装置の出口に接続する．スロートの入り口で測定した吸入流量が毎分60±5 Lとなるように調節する．

吸入器を準備し，適切なアダプターを用いて吸入器をスロートに取り付ける．吸引ポンプのスイッチを入れ，5秒間吸引した後，吸引ポンプのスイッチを切り，放出手順を繰り返し行う．放出回数はできる限り少なくし，通例，10回を超えない回数とする．

装置を分解する．下部衝突チャンバーに接続されたカップリングチューブの内壁面とチャンバー内に突き出している部分のチューブの外壁面を適切な溶媒で洗浄し，下部衝突チャンバー内に洗浄液を回収する．この溶液中の有効成分を定量する．放出当たりの下部衝突チャンバーに捕集された有効成分量を計算し，表示有効成分量に対するパーセントとして表す．

錠剤硬度測定法〈*G6-4-180*〉

本参考情報は，錠剤硬度測定の原理・種類・装置構成や考慮すべき点をまとめたものである．結果は摩損度など錠剤の強度に関する他の情報と併せて，製造工程から使用までの衝撃や圧迫などのストレスに対する錠剤の機械的強度の確保などに用いられる．

測定は通例，錠剤を2枚の加圧板に挟み，一方の加圧板を一定速度で動かして錠剤が破壊される直前の力(N)を得る．錠剤硬度の値は，用いる装置により，圧縮負荷で錠剤断面中に破断が起こる破断強度(breaking strength)，実質的な破壊により構造を失う破壊強度(crushing strength)のいずれかあるいは両方を反映する．破断を経て外観上の破壊を起こす場合もある．なお，本測定により得られる錠剤硬度は，材料科学などの分野で一般に用いられる硬度の定義(小さなプローブによる貫通や押込みに対する表面の抵抗)とは合致しない．

測定には，錠剤を保持する部分の構造，加圧板の移動機構，力の測定方法などが異なる複数の硬度計が用いられる．手動式又は比較的単純な構造の硬度計として，ばねとねじにより圧子で錠剤を圧縮するMonsanto (Stokes)型錠剤硬度計，プライヤー(plier)で錠剤に圧力をかけるPfizer型錠剤硬度計，圧搾空気で錠剤に荷重を負荷するStrong Cobb型硬度計，電動錘荷重により圧子で錠剤に荷重を負荷するErweka型錠剤硬度計がある．また硬度を測定する過程を自動化し，多様な測定方法への対応と，データ補正機能などを持つ測定装置も用いられる．

錠剤硬度の測定には，試料となる錠剤の形状や大きさ，向きと共に機器の構造と測定条件が影響を与える．そのため結果と共に測定機器や条件の記録が重要となる．データの直接比較には，同じ条件での測定が必要となる．測定の際には，下記の点についても考慮する．

(ⅰ) 加圧板：錠剤への接触面が滑らかで実際に錠剤が接触する面積より大きい2枚の加圧板を平行にして用いる．加圧板の移動により負荷をかける間，錠剤が曲げやねじれによる変位を受けないようにする．

(ⅱ) 荷重負荷速度：測定は加圧板による圧縮力の負荷速度(荷重負荷速度)を一定に保持する機構を有する装置を用いる．若しくは加圧板の移動速度を一定に保持する装置を用い，錠剤との接触直前より低速で移動させることにより荷重負荷速度の変動を抑制して測定する．加圧板の高速移動は短時間の測定を可能とする一方で，荷重負荷速度の変動による制御不能な破砕や急激な圧縮荷重の蓄積の原因となる．

(ⅲ) 装置の測定単位と校正：測定には測定単位が1N以下で精度を校正した装置を一貫して用いる．

(ⅳ) 測定装置の変更：装置により圧縮力の負荷方法や力の測定方法などの機構が異なるため，類似の機構を持つ装置への変更が望ましい．変更時には装置の機構について考察すると共に，同ロットの錠剤などを試料としたデータを荷重負荷速度や加圧板移動速度など測定パラメーターと合わせて比較し，変更によるリスクを管理する．

(ⅴ) 錠剤の向き：割線のない円形の錠剤は通例，錠剤の直径に対しての圧縮が可能となるよう2枚の加圧板間に置き測定する．割線入り錠剤の場合，割線が加圧板と垂直あるいは平行になるように錠剤を置き測定する．異形錠や複雑な形状の錠剤では容易に再現性のとれる向きでの測定が望ましく，直径あるいは長径に並行に荷重をかける場合が多い．

(ⅵ) 単位：錠剤硬度の単位として，Nと共に，kgf，kpあるいはStrong Cobb Unit (SCU)などが用いられる．

(ⅶ) 試料数：工程管理では錠剤硬度の平均値と共に，測定値

のばらつきが重要な情報となる．そのため試料数は測定目的に応じた統計的に適切な数とする．通例6試料以上について測定するが，10試料を用いることが多い．

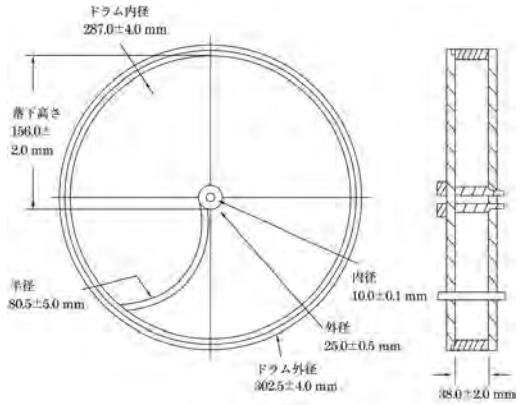
錠剤の摩損度試験法〈*G6-5-150*〉

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．

三薬局方の調和合意に関する情報については，独立行政法人医薬品医療機器総合機構のウェブサイトに掲載している．

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

内径283 ～ 291 mm，深さ36 ～ 40 mmの内面が滑らかな透明な合成樹脂製で，静電気をおびにくいドラムを用いる(典型的な装置については図参照)．ドラムの一方の側面は取り外しができる．錠剤はドラムの中央から外壁まで伸びている内側半径75.5 ～ 85.5 mmの湾曲した仕切り板に沿ってドラムの回転ごとに転がり落ちる．中心軸リング部の外径は24.5 ～ 25.5 mmとする．ドラムは，25±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650 mg以下のときは，6.5 gにできるだけ近い量に相当する*n*錠を試料とする．1錠の質量が650 mgを超えるときは10錠を試料とする．試験前に注意深く錠剤に付着している粉末を取り除く．錠剤試料の質量を精密に量り，ドラムに入れる．ドラムを100回転させた後，錠剤を取り出す．試験開始前と同様に錠剤に付着した粉末を取り除いた後，質量を精密に量る．

通常，試験は一回行う．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し，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のないよう，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．

胃腸薬のpH試験法〈*G6-6-131*〉

胃腸薬のpH試験法は，制酸の効果を標榜する胃腸薬を0.1 mol/L塩酸の一定量中で一定時間かき混ぜ，この液のpHを求める試験法である．胃腸薬のpHは，製剤の用法及び用量の1回服用量(1回服用量に幅がある場合には，最小の1回服用量をいう)に対応する量をとり，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0.1 mol/L塩酸50 mL又はこれに対応する0.1 mol/L塩酸の容量を正確に量り，100 mLのビーカーに入れ，マグネチックスターラー及びマグネチックスターラー回転子(長さ35 mm，径8 mm)を用い，1分間に約300回転の割合でかき混ぜながら，これに試料の1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±2℃に保つ．

中心静脈栄養剤中の微量アルミニウム試験法〈*G6-7-160*〉

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)，誘導結合プラズマ発光分析法(ICP－AES法)及び誘導結合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 μg/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) 1 mLを正確に量り，水10 μLを加えた後，移動相を加えて正確に10 mLとし，試料溶液とする．

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

1.3.　標準的試験法

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

試験条件

検出器：蛍光光度計(励起波長：380 nm，蛍光波長：520 nm)

カラム：内径4.6 mm，長さ15 cmのステンレス管に5 μm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塡する．

カラム温度：40℃付近の一定温度

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

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

システム適合性

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

また，上記の変法として移動相中に8－キノリノールを加えない方法もある．

この場合にも，試料溶液の調製の段階で8－キノリノールを加えてアルミニウム／キノリノール錯体を生成させた後，蛍光検出液体クロマトグラフィーを行うが，移動相中にキレート試薬を含まないため，より安定なアルミニウム／キノリノール錯体を生成させておく必要がある．また，蛍光検出のための分析波長が異なることから(励起波長：370 nm，蛍光波長：504 nm)測定感度にも差異がみられ，検量線の作成は0 ～ 25 ppbの範囲が適当とされている．その他，カラムサイズ，カラム温度及び移動相も異なるが，試料中の微量アルミニウムの分析が正確かつ再現性よく行えるよう，適切な試験条件を設定する必要がある．

2.　ルモガリオン錯体法

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

2.1.　試料溶液の調製

試料(TPN製剤) 70 μLを正確に量り，ルモガリオン塩酸溶液0.15 mLを正確に加えた後，アルミニウム試験用pH緩衝液0.6 mLを正確に加えて混合する．この液を40℃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1 mLずつを正確に量り，それぞれ薄めたアルミニウム試験用硝酸(1→100)を加えて正確に100 mLとする．これらの液70 μLずつを正確に量り，それぞれルモガリオン塩酸溶液0.15 mL及びpH 7.2のアルミニウム試験用緩衝液0.6 mLを正確に加えて混合した後，40℃で4時間放置し，検量線作成用標準溶液系列(アルミニウム濃度：0，1.07，2.13，4.27及び8.54 ppb)を調製する．

2.3.　標準的試験法

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

試験条件

検出器：蛍光光度計(励起波長：505 nm，蛍光波長：574 nm)

カラム：内径6.0 mm，長さ10 cmのステンレス管に5 μm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塡する．

カラム温度：40℃付近の一定温度

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

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

システム適合性

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

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とり，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10 ppm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1 ppb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1 ppb以下のものを用いる．
(iv) アルミニウム試験用緩衝液，pH 7.2：*N*,*N*－ビス(2－ヒドロキシエチル)－2－アミノエタンスルホン酸106.6 gをアルミニウム試験用水800 mLに溶かした後，アルミニウム試験用テトラメチルアンモニウムヒドロキシドを加えてpHを7.2に調整し，アルミニウム試験用水を加えて1000 mLとする．
(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：$C_6H_{15}NO_5S$　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：$(CH_3)_4NOH$　アルミニウム試験用に製した約25%水溶液．ただし，アルミニウム濃度10 ppb以下のものを用いる．
(vii) ルモガリオン塩酸溶液：ルモガリオン0.86 gを2－プロパノール300 mLに溶かし，薄めたアルミニウム試験用塩酸(9→50) 350 mL及びアルミニウム試験用水を加えて正確に1000 mLとする．
(viii) ルモガリオン：$C_{12}H_9ClN_2O_6S$　赤褐色～暗褐色の粉末である．ただし，アルミニウム濃度1 ppm以下のものを用いる．
(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1 ppb以下のものを用いる．

G7. 容器・包装関連

ガラス製医薬品容器〈*G7-1-171*〉

ガラス製医薬品容器は，錠剤，カプセル剤等の経口固形剤においてはバラ包装に使用する気密容器又は密閉容器としてガラス瓶が，注射剤等の密封容器としてアンプル，バイアル若しくはガラス製シリンジが汎用されている．

医薬品の一次包装として使用するガラス製医薬品容器は，強度があり，透明性が高く，通気性又は透湿性がないことに加え，化学的耐久性が高いなどの特徴を持つ．一方，質量が重くかさばることに加え，脆く製造時又は輸送時の物理的な衝撃により破損しやすいことなど取扱いに注意を要する面もある．

本参考情報は，ガラス製医薬品容器に関する基本情報，製剤の設計段階におけるガラス製医薬品容器の選択とそれに伴う品質評価を的確に実施するために確認すべき事項，及び製剤の製造段階における品質管理に関する情報を提供するものである．

1. ガラス製医薬品容器に関する基本情報

ガラス製医薬品容器は，物理的又は化学的に作用して内容医薬品の性状又は品質に影響を与えないものであり，特に注射剤用ガラス製医薬品容器は，完全に融封できるか，又は他の適切な方法によって微生物が侵入しないようにし，内容医薬品を保護できるものである．

有効期間にわたって内容医薬品の品質を保証するためには，適切なガラス製医薬品容器を選択する必要があり，容器を選択するに当たっては，内容医薬品が固体であるか液体であるかなど物理化学的な状態を考慮すること，内容医薬品の化学的安定性を確保するために，密閉容器，気密容器，密封容器若しくは着色容器などの選択を考慮すること，更に，製剤処方との相互作用により異物の発生が想定される場合は，容器内表面に表面処理を施すことなどを考慮する必要がある．

1.1. ガラス組成と成形

医薬品の一次包装に使われるガラス製医薬品容器のガラス組成は，ほうけい酸塩ガラス(Borosilicate glass)又はソーダ石灰ガラス(Sodalime glass)である．

ほうけい酸塩ガラスは，二酸化ケイ素(シリカ：SiO_2)，無水ホウ酸(B_2O_3)によって網目状構造が形成されているガラスである．ほうけい酸塩ガラスは熱膨張率が小さく比較的硬く耐水性が高い[1)]．なお，本組成の容器は，米国薬局方及び欧州薬局方においては，Type I glass に分類される．

ほうけい酸塩ガラスを用いたガラス製医薬品容器は，円筒状の長い生地管を切断し，二次加工することによりアンプル，管瓶(バイアル)若しくはシリンジとして成形され，小容量の注射液又は凍結乾燥製剤の容器として用いられることが多い．

ソーダ石灰ガラスは，二酸化ケイ素(シリカ：SiO_2)，酸化ナトリウム(Na_2O)，酸化カルシウム(CaO)を主成分とするガラスである．耐水性が低いとの欠点があるが製造及び加工が容易である[1)]．なお，本組成の容器は，米国薬局方及び欧州薬局方においては，TypeⅡ及びⅢglassに分類される．

ソーダ石灰ガラスを用いたガラス製医薬品容器は，溶融させたガラスを型に流し空気を吹き込むことにより成形するため吹製瓶といわれるが，型瓶と称することもあり，また，安価に大量生産されるため規格瓶又は自動瓶と称することもある．経口固形剤用のガラス瓶等に広く用いられるほか，注射剤の容器としては輸液剤等に用いる大容量バイアル若しくは抗生物質等の粉末注射剤用のバイアルとして用いられる．

1.2. ガラス製医薬品容器内表面の表面処理

ガラス製医薬品容器の内表面の性質を改質するために表面処理が行われる．これらには，脱アルカリ処理，コーティングなどがある．

脱アルカリ処理とは，例えば，ガラス転移点付近の温度において，硫黄化合物をガラス表面で反応させ，表面層のアルカリ成分を中和，選択的に抽出除去して，シリカに富む表面を露出させる方法をいう．この処理により，アルカリ成分の溶出を減少させる効果がある．コーティングには，シリカ(SiO_2)，シリコーン樹脂，フッ素樹脂などを用いた方法がある．

シリカ加工とは，ガラス内表面にシリカ(SiO_2)を高温で溶融コーティングし，内表面にシリカの薄膜を形成させる方法をいう．この薄膜は高純度のシリカであり，アルカリなどの水溶性成分を含まず，ガラス容器の内表面と溶着しており，薬液がガラス内表面に直接接触しなくなるため，ガラス成分の溶出を抑制し，かつフレークスの発生の抑制が期待できる．

シリコーン加工とは，通常ジメチルポリシロキサン溶液に浸漬，焼付け処理を行うことによりガラス表面にシリコーン樹脂の薄膜を形成させる方法をいう．この処理によりはっ水性を高め，ガラス内表面への薬液の残留を防ぐ，また，薬液がガラス内表面に直接接触しなくなるため，ガラス成分の溶出を抑制し，かつフレークスの発生の抑制が期待できる．

フッ素樹脂加工とは，カップリング剤を用いてフッ素樹脂を塗布，焼付け処理を行い，内表面にフッ素樹脂の薄膜を形成させる方法をいう．この処理により，はっ水性を高め，ガラス内表面への薬液の残留を防ぐ，また，薬液がガラス内表面に直接接触しなくなるため，ガラス成分の溶出を抑制し，かつフレー

クスの発生の抑制が期待できる.

2.　製剤の設計段階におけるガラス製医薬品容器の品質評価

製剤の設計段階において，使用するガラス製医薬品容器及びガラス製医薬品容器と内容医薬品の適合性について，品質評価を実施する必要がある.

個々のガラス製医薬品容器はその特有の性質を持ち，ガラス製医薬品容器に充塡される医薬品の性質も様々であるので，ガラス製医薬品容器の適合性は両者の組合せの中で判断されるべきである.

評価に当たっては，製剤総則[2]製剤包装通則，参考情報「医薬品包装における基本的要件と用語〈*G0-5-170*〉」，「プラスチック製医薬品容器及び輸液用ゴム栓の容器設計における一般的な考え方と求められる要件〈*G7-2-162*〉」を参照し，製剤に用いるガラス製医薬品容器が基本的要件，すなわち，設計仕様に適合するか否かを試験や学術文献などに基づいて検証すべきである[2,3]．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.

2.1.　栓体付きガラス製医薬品容器

栓体付きガラス製医薬品容器とは，例えば，経口固形製剤の場合は，ガラス瓶とパッキン付き樹脂キャップやコンパウンド付き金属キャップの組み合わせであり，凍結乾燥注射剤の場合は，バイアルとゴム栓である．また，シリンジ製剤の場合は，ガラス製外筒(バレル，一部は針付き)とガスケット及びトップキャップの組合せとなる.

酸化されやすい医薬品の場合には，酸素を透過しやすい栓体材料を選択することは不適切であり，また，水溶液医薬品や吸湿性がある医薬品の場合には，水蒸気が透過しやすい栓体材料を選択することは不適切である．栓体は，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，また，運搬時の振動により，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．分割使用する栓体付きガラス製医薬品容器は，開封後の適切な安定性を保持することが求められる.

栓体とガラス製医薬品容器等との適合性(嵌合性)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.

2.2.　ガラス製医薬品容器の透明性とガラス製着色容器

異物や濁りの有無を目視によって検査する必要がある注射剤等の医薬品の場合は，ガラス製医薬品容器には検査可能なレベルの透明性が必要である.

一方，ガラス製医薬品容器は透明性が高いため，光に不安定な医薬品の場合は，保存中に内容医薬品の品質が低下してはならない．光安定性確保のためには一定の遮光性が必要であり，ガラス製着色容器を選択することも考慮しなければならない.

注射剤において，ガラス製着色容器を使用する際は，注射剤用ガラス容器試験法〈*7.01*〉の着色容器の遮光性試験に適合する必要がある.

2.3.　無菌を要求される医薬品のガラス製医薬品容器

注射剤の一次包装としてガラス製医薬品容器(アンプル)又は栓体付きガラス製医薬品容器(バイアル，シリンジ)を選択するに当たっては，添加された物質などを含めてガラス製医薬品容器の製造過程に関する情報を得ることが望ましい.

最終滅菌を必要とする医薬品にあっては，ガラス製医薬品容器の基本的要件は滅菌後にも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ってはならない．また，ガラス製医薬品容器の構造及び材質は，滅菌後の貯蔵・運搬時にあって内容医薬品の微生物汚染を招くものであってはならない.

2.4.　注射剤のガラス製医薬品容器由来の異物

注射剤に使用するガラス製医薬品容器では，アンプルカット時に発生混入するガラス片，ガラス内表面が剥離して発生するフレークス，ガラス成分の溶出又はガラス内表面の汚れにより発生する不溶性異物についても検討すべきである.

ガラス製医薬品容器からの溶出物又はフレークス等は安全性の見地から十分に低くなければならない．またそれらが内容医薬品の有効性と安定性を損なってはならない.

ガラス製医薬品容器由来の異物については，製剤の設計段階で十分に評価する必要があり，ガラス製医薬品容器の成形工程や購入先を変更した場合も同様である.

ガラス製医薬品容器由来のフレークス，反応生成物である煙霧状異物等の無機異物の解析には，走査型電子顕微鏡-エネルギー分散型X線分光法(SEM-EDX)が有用である.

3.　管理単位ごとに保存する試験成績

ガラス製医薬品容器の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，ガラス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.

1)　経口固形剤等に用いるガラス瓶：

(ⅰ)　外観[4]：形状及び寸法が正しく，使用上支障となる肉回り不良，色調不良，割れ，かけ，ひび，びり，きず，気泡，異物，脈理，すじ，形はだ，ばり，汚れ及び不溶解物があってはならない.

(ⅱ)　品質試験[4]：アルカリ溶出試験，耐熱度，ひずみ

(ⅲ)　その他：必要な事項

2)　注射剤等に用いるアンプル又はバイアル：

(ⅰ)　外観：形状及び寸法が正しく，使用上支障となる肉回り不良，色調不良，割れ，かけ，ひび，びり，きず，異物，脈理，すじ，汚れ及び不溶解物があってはならない.

(ⅱ)　品質試験：注射剤用ガラス容器試験法〈*7.01*〉に規定する試験の他，耐熱度(ソーダ石灰ガラス製のみ)，ひずみ

(ⅲ)　その他：必要な事項

4.　参考資料

1)　JIS R 1600：2011，ファインセラミックス関連用語.

2)　US Pharmacopeia 40 (2017), <660> Containers-Glass.

3)　US Pharmacopeia 40 (2017), <1660> Evaluation of the Inner Surface Durability of Glass Containers.

4)　JIS R 3522：1995，ガラス製薬品びん.

プラスチック製医薬品容器及び輸液用ゴム栓の容器設計における一般的な考え方と求められる要件〈*G7-2-162*〉

本参考情報では，プラスチック製医薬品容器及び輸液用ゴム栓において求められる基本要件，設計段階における毒性評価の方法について記載する.

医薬品に用いられる容器は，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.

容器の適合性は個別の材質と医薬品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．容器の選択に当たっては，製造時に添加された物質に関する情報などを含む容器の製造過程に関する全ての情報を得ることが望ましい．

1. 設計における一般的要件

容器は，保存中に医薬品の品質を低下させてはならない．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して，医薬品濃度が一定以上変動してはならない．また，容器材料との相互作用によって医薬品が変質してはならない．

容器は，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・運搬時の温度変化により，許容できないような容器の変形等により，本来の機能の低下をきたしてはならない．

容器からの溶出物又は移行物が医薬品の有効性と安定性を損なってはならない．また，容器から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．

滅菌を必要とする医薬品にあっては，容器の品質が滅菌前後に変化する可能性があれば，上記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ってはならない．また，容器の構造及び材質は，滅菌後の貯蔵・運搬時にあって医薬品の微生物汚染を防ぐものでなければならない．

1.1. プラスチック製医薬品容器

プラスチック製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リサイクル・プラスチックは使用してはならない．

光に不安定な医薬品の場合には，保存中に医薬品の品質が低下しないように，必要に応じて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．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．

また，材料プラスチックは，容器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．さらに，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，プラスチック製容器においても必要なレベルの透明性が必要である．

また，プラスチック製容器の導入に当たっては，適切な廃棄処理を考慮することが望ましい．

1.2. 輸液用ゴム栓

ゴム栓には，アレルギーを惹起する恐れのある天然ゴムや材料組成を保証できないようなリサイクル材料を使用してはならない．また，容器の栓として，必要に応じて，酸素，水蒸気，溶媒を通さない適切な材料を使用する．

さらに，ゴム栓は，その用途に見合ったレベルの密閉・密封性，針刺し針抜け性，強度(耐コアリング性)など，また，針刺し後の自己密閉性などの物理的機能を備える必要がある．

2. 容器の設計段階における毒性評価

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．また，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．

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及び試験方法は，「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」(平成24年3月1日付け薬食機発0301第20号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知)に従って設定すること．

3. プラスチック製医薬品容器及び輸液用ゴム栓において管理単位ごとに保管する試験成績

3.1. プラスチック製医薬品容器

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

3.2. 輸液用ゴム栓

ゴム栓の製造においては，少なくとも輸液用ゴム栓試験法〈*7.03*〉の試験項目のほか，管理すべき試験項目について規格値を設定し，輸液用ゴム栓の管理単位ごとに試験成績を保管する．また，規格値の設定の根拠を示すことが望ましい．

固形製剤のブリスター包装の水蒸気透過性試験法〈*G7-3-171*〉

本試験法は，PTP包装に代表されるブリスター包装の水分透過速度を測定する方法であり，製剤の包装を通した吸湿性の評価を目的に，次のような検討を行う際に利用できる．

(ⅰ) 開発段階において，プラスチックシートの材質，厚さ，ポケット成形条件，ポケットの大きさなどをスクリーニングする．

(ⅱ) 開発段階及び生産段階において，プラスチックシートの材質，厚さ，ポケット成形条件，ポケットの大きさなどを変更する際に，変更前後の水分透過速度を比較する．

ただし，ポケットが微小で吸湿剤の充塡量が微量となる場合には，信頼性のある結果が得られないことがあるため注意を要する．また，本試験法は，正常に作製されたブリスター包装の水分透過速度を求める方法であり，ピンホールなどによる漏れを検出する方法ではない．

1.　用語

(ⅰ)　成形材：ポケット及びシール面を形成する材料．通常，単層，複層又はアルミ箔をラミネートした複層のプラスチックシートが使用される．

(ⅱ)　蓋材：製剤収容後のポケットを密閉するためにシールされる材料．通常，アルミ箔が使用される．

(ⅲ)　ポケット：製剤を収容するために成形材を凸状に膨らませた部分．

(ⅳ)　水分透過速度：ブリスター包装のポケット内に単位時間当たりに侵入する水分の量(mg/日/ポケット)．

2.　装置

(ⅰ)　恒温恒湿装置：保存条件の温度及び湿度を保持できる装置．

(ⅱ)　天秤：化学はかり．

3.　吸湿剤

吸湿剤は，次の中から選択する．

(ⅰ)　塩化カルシウム，水分測定用

使用時の前処理：微粉を入れないように注意しながら，本品を浅い容器にとり，110℃で1時間乾燥後，デシケーター[酸化リン(Ⅴ)]中で放冷する．

(ⅱ)　合成ゼオライト，乾燥用

水分吸着能：15%以上．本品約10 gを精密に量り，40℃，相対湿度75%RHで24時間放置した後，質量を量り，試料に対する増量を求める．

使用時の前処理：本品を浅い容器にとり，350 ～ 600℃で2時間乾燥後，デシケーター[酸化リン(Ⅴ)]中で放冷する．

4.　試料

4.1.　試料の作製

吸湿剤の充塡量は，ポケットの形状や大きさによって適宜決定するものとするが，蓋材を変形，損傷させない範囲でポケット容量の8割程度の量とする．試料作製に当たっては，吸湿剤の吸湿に十分留意する．全ポケットに吸湿剤をできるだけ均等に充塡し，蓋材をシールした後，適当な大きさに裁断する．別に同程度の質量のガラスビーズを充塡した対照を同様に作製する．可能な限り，試料と対照は同一の形状及び大きさとする．

作製した試料及び対照の外観を肉眼，実体顕微鏡などで検査する．ポケットは所定の形状を保持しており，成形不良，蓋材の異常なしわ，ピンホール，シール不良などがないものを使用する．

4.2.　試料数

試料数は，シート当たりのポケット数が10以上のものにあっては5 ～ 10シートとし，シート当たりのポケット数が10未満のものにあっては，シート当たりのポケット数を勘案し20 ～ 100ポケットに相当するシート(ただし，10シートを下回らない)とする．対照は試料と同数が望ましく，少なくとも2シートとする．

5.　方法

5.1.　保存条件

保存条件は，次の中から選択することが望ましいが，他の保存条件で試験を行うこともできる．

(ⅰ)　25±2℃／60±5%RH

(ⅱ)　40±2℃／75±5%RH

5.2.　保存

試料及び対照を恒温恒湿装置内に入れる．このとき，試料及び対照を重ねたり立てたりせず，ポケット面を上面とし，空気が循環できるように遮蔽物がないとともに，吹出し口からの気流が直接当たらないように注意する．

5.3.　質量測定

恒温恒湿装置から試料及び対照を取り出して室温まで戻し，速やかに各シートの質量を測定して恒温恒湿装置に戻す．0.1 mgの桁まで正確に量る．

5.4.　測定間隔

測定間隔は，水分透過速度の大小により適宜調整するとともに，恒温恒湿装置内の環境維持を考慮して設定する(例えば，開始時，1日後，3日後，7日後，14日後，21日後及び28日後)．

5.5.　測定の終了

各測定時点で，試料及び対照の各シートの質量を測定し，各測定時点での試料と対照の平均値の差(試料の質量の増加量)を求める．縦軸に試料の質量の増加量(mg)，横軸に時間(日)をとり，最小二乗法により直線回帰式を求める．少なくとも連続する3時点(開始時を除く)の増加量が直線性を示し，かつ，充塡した吸湿剤の質量に対して10%吸湿するまでに測定を終了する．なお，直線性は相関係数が0.98以上あることが望ましい．

5.6.　その他

質量測定の結果，他の試料と比較して極端に大きな質量増加を示す試料があった場合は，ピンホールなどに由来しているおそれがあるので，その試料は試験から除外する．必要に応じて，適切な統計的検定を実施する．

6.　水分透過速度の算出

最小二乗法により求めた勾配すなわち質量増加量(mg/日)をシート当たりのポケット数で除し，得られた値を水分透過速度(mg/日/ポケット)とする．水分透過速度は，保存条件及び使用した吸湿剤の名称とともに記録する．

7.　参考

7.1.　ポケットの水分透過速度に影響を及ぼす要因

次のようなものが挙げられる．

(ⅰ)　成形材の材質(分子構造，密度，結晶化度など)，材質構成，厚さ

(ⅱ)　ポケット成形条件，成形方法

(ⅲ)　ポケットの大きさ，肉厚の均一性

(ⅳ)　保存条件，ポケット内水分活性

7.2.　ポケットの肉厚測定

必要に応じて，精度1 μm以上のマイクロメーター若しくはダイアルゲージ又は同等の精度を有する測定器を使用し，別途採取した成形シートの10ポケット以上について天面，側面，R部のうち少なくとも1点の肉厚を1 μm単位まで測定する．ポケット成形条件の検討時にあらかじめ複数の部位を測定して肉厚が最も薄くなりやすい部位を特定しておき，測定時の加圧に留意しつつその部位の肉厚を測定することが望ましいが，ポケット形状や測定の難易度を考慮して測定部位を選定する．

8.　参考資料

1)　大久保恒夫ら，医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，45, 155-165 (2014).

無菌医薬品の包装完全性の評価〈G7-4-180〉

1. まえがき

無菌医薬品の包装完全性は，無菌製剤の包装が製剤品質を維持するのに必要な微生物の侵入及び物質の出入りを防止する能力である．

本参考情報は，製剤の保護の観点から，品質に影響を及ぼす微生物，反応性ガス及び他の物質からのバリア機能を有することが求められる無菌医薬品の一次包装又は場合によって二次包装について，包装完全性を評価するために用いられる．不適切な設計によって，又は製剤の製造工程若しくは有効期間までの保存中における何らかの異常によって生じた予期しない漏れにより，この包装の目的としているバリア性を保てず，その結果，製剤の無菌性を始めとした品質を維持できない場合，それは包装欠陥となる．

包装完全性試験の適用は，製剤の開発から始まり，上市後の製品安定性プログラムを通して，その製品ライフサイクル中，継続するものである．

2. 包装完全性と試験

2.1. 包装完全性の考え方

無菌医薬品の包装完全性は，製品の品質を使用時まで保証するために必要である．無菌医薬品の一次包装は，外部からの微生物の侵入がないことを保証する必要がある．加えて，水蒸気や酸素などのガスが一次包装内外を移動することにより製剤品質に影響を及ぼす場合，一次包装でガスの移動量を管理するか，又は二次包装も含めた複数の包材の組み合わせにより，品質を維持する必要がある．

この際，ほとんどの包装は，その種類によりガスの漏れと透過が存在することに留意する必要がある．多くの場合，適格な包装に対して漏れと透過とを区別することは困難である．そのため，完全な包装とは，個々の製剤包装の最大許容漏れ限度に適合することで微生物の侵入を防ぐと共に，ガス／その他の物質の侵入／移動による製剤の品質不良を防ぐものであり，その製剤が物理化学的及び微生物学的な規格に適合することをデータで結び付けて保証するべきものである．包装完全性試験には，物理化学的手法にてリークを見つける方法(漏れ試験)，包装のシール部分の適格性を確認することで，漏れが発生しないことを保証する方法(シール試験)，及び微生物学的手法にて微生物に対するバリア性を確認する方法(微生物チャレンジ試験)がある．無菌医薬品の包装完全性は，これらのいずれか又は複数の試験によって，保証される．

定量的漏れ試験の適用に当たっては，個々の製剤の包装が持つ特性に合わせた最適化が必要である．また設定する試験法の検出限界，正確性及び精度を把握しておくことが求められる．

2.1.1. 漏れ試験

物理化学的な手法により，漏れの生じるその孔若しくは経路を定性的に検出又は定量的に測定することによって，その包装の完全性を維持する能力を保証する試験である．漏れ試験は定性的漏れ試験及び定量的漏れ試験からなる．

定性的漏れ試験の結果は不確実性を伴っており，信頼できる結果を得るためには，大きなサンプルサイズと厳しい試験条件管理を必要とする．定性的漏れ試験法は，有用なリークの検出手段であるが，決定的な包装完全性の検証として適していない．一方で，リーク箇所を正確に位置づけするためには有効な試験である．

定量的漏れ試験は，漏れに伴って生じる物理化学的な変化を定量的に評価する試験であり，最大許容漏れ限度を設定し管理するための客観的なデータが得られるものである．

主な定性的及び定量的漏れ試験法の例を下記に挙げる．目的によりその他の方法も用いられる．

〈定性的漏れ試験法〉

液没試験法

液体漏れ試験法

トレーサ液体試験法(染料浸透試験法)

スニッファ法(ヘリウム漏れ試験法1)

〈定量的漏れ試験法〉

密封チャンバー法(圧力変化漏れ試験法1)

真空度低下法(圧力変化漏れ試験法2)

加圧積分法(ヘリウム漏れ試験法2)

真空チャンバー法(ヘリウム漏れ試験法3)

浸漬法(ヘリウム漏れ試験法4)

高電圧リーク試験法(ピンホール試験法)

ヘッドスペースガス・レーザー分析法

2.1.2. シール試験

容器シール又は嵌合に関するパラメーターが妥当であることを確認し，包装の完全性を維持する能力を間接的に保証するための試験である．根拠に基づいて設定したシール試験の実施は，閉塞に必要な特性を継続的に把握し，包装完全性を保証するために有用である．シール試験法として示した例(表1)の他，各種の方法が用いられる．

2.1.3. 微生物チャレンジ試験

生きた微生物又は微生物胞子を用いて包装の完全性を定性的に評価する微生物学的試験である．微生物チャレンジ試験は，微生物侵入阻止の直接証拠を求める場合に有用である．試験で評価される微生物侵入には，微生物の増殖又は運動による経路の通過と，液体を介する微生物の受動的輸送が含まれる．

微生物学的試験の実施は，微生物侵入阻止の証拠となり得る適切な物理化学的漏れ試験法が確立されていない，又は最大許容漏れ限度が微生物の侵入の可否に依存している場合に効果的である．

推奨される一般的な実施事項は以下のとおりである．試験には適切に維持管理された微生物株を用いる．科学的に妥当な他の方法も用いることができる．

対象となる製剤の一次包装内に無菌的に液体培地を入れ，その製剤を1 mL当たり10^5 CFU以上の適切な菌液に30分以上浸漬する．この製剤を培養し，培地の混濁の有無を確認する．

2.2. 製剤の開発と製造における包装完全性とその試験

無菌医薬品の包装完全性を確保するには，製品ライフサイクルのステージに応じた試験法の選択が重要となる．

2.2.1. 包装の設計

製剤の開発段階における包装設計では，微生物の侵入による無菌性の破綻に加えて，一次包装を通過する各種のガスが品質に及ぼす影響を評価し，その知見に基づいて最大許容漏れ限度を設定することが求められる．評価に当たっては，製品の品質に影響を与える漏れを検出できることが検証された定量的漏れ試験法を用いることが望ましい．評価に用いるサンプルは，設計におけるワーストケースを想定し作製すること．

表1　シール試験の例

シール試験名称	適用する包装	試験内容
引張強度試験	バッグ製剤，ブリスターパックなど	二枚の結合面を剥ぎ離すのに必要な力を測定する．
栓(開栓，閉栓)トルク試験	ねじにより施栓する包装	開栓又は閉栓に必要なトルクを測定する．
破裂試験	バッグ製剤，ブリスターパックなど	包装シールが破裂して開くまで圧力を与えて破裂時の圧力又は力を測定する．
残留シール力試験	バイアル製剤など	バイアル上部からキャップを下方向に一定速度で押し下げていき，移動距離-反発力のプロットが変曲点に達した時点の反発力を測定する．非破壊での試験が可能．
ゴム栓陥没試験	バイアル製剤など	バイアル上部からゴム栓を下方向に一定速度で押し下げていき，陥没に至るまでの強度を測定する．
巻締めキャップの回転抵抗試験	バイアル製剤など	キャップを空回りさせるときの初期抵抗値を測定する．残留シール力試験と同様に，ゴム栓の弾力によるシール性を評価できる．
空中超音波法	熔着／圧着により接合する包装	超音波信号を包装又は物品のシール区域に通し信号強度の測定により，シール品質を検査する．適切な包装シールと比べ，シールの悪い区域の超音波エネルギーは少なくなる．非破壊での試験が可能．

微生物以外の影響が無視できるものであれば，管理するべき許容漏れ限度は微生物侵入リスクを考慮し設定されることになる．これは微生物チャレンジ試験によって検証するか，又は漏れ試験により論理的に微生物の侵入なきことを証明することにより，設定が可能である．一方で製剤品質の維持にヘッドスペース内の酸素濃度を低値に維持する必要がある場合など，微生物侵入の防止だけでなく物質の通過を管理できる許容漏れ限度の設定が必要な場合，定性的な微生物チャレンジ試験の検証のみでは不十分となる．その他の定性的試験も目的に応じた情報を得るために有意義である．

2.2.2.　製剤の製造

内容物を充塡した製剤の製造において包装完全性試験は，不完全な包装の医薬品の出荷を防止するために重要である．試験は開発段階での包装の設計及び初期の工程バリデーションで認められた包装欠陥に基づいて，漏れ試験及びシール試験と共に，補助的な情報を得るための製造中の目視検査の適切な組合せにより設定される．

製剤の製造工程において包装完全性評価に用いられる漏れ試験の例には，液没試験法，液体漏れ試験法，トレーサ液体試験法(染料浸透試験法)，密封チャンバー法(圧力変化漏れ試験法1)，真空度低下法(圧力変化漏れ試験法2)，高電圧リーク試験法(ピンホール試験法)，ヘッドスペースガス・レーザー分析法が含まれる．またシール試験の例には，表1に示した方法が挙げられる．

工程中に製造ロットの一部をサンプルとして用いる抜き取り試験は，工程がバリデートされている状態に維持できていることを通して，ロットの包装完全性を確認する手段となる．抜き取りの頻度とサンプル数は，工程バリデーション段階で得られた統計的工程管理結果及び製造開始後の製品品質の傾向分析に基づいて，必要な検体数を設定し，その妥当性を示すことが求められる．これに対し製造ロット全数の非破壊漏れ試験は，包装完全性の連続的かつ全数の保証となる．

シール試験の結果と包装完全性との関連性があらかじめ検証されている場合は，シール試験の実施により包装完全性を間接的に保証することができる．口部を熔閉又は熔着して封じるガラス製又はプラスチック製アンプルには，通例，全数非破壊漏れ試験が実施される．

工程バリデーションにおける包装完全性試験の主目的は，設定された操作パラメーター内で問題なく運転した工程で高品質の製剤包装を得ると共に，重大な包装欠陥の発生率を十分に低くすることである．工程内及び最終製品の包装完全性試験は，実施した場合でも，完全な包装設計を補完するものであり，初期の設計時の確認に代わるものではない．

2.2.3.　安定性試験及び安定性モニタリングでの包装完全性の評価

医薬品の保存中における新たな漏れの発生リスクを評価するため，製剤の開発段階で，安定性試験の一部として包装完全性を評価する必要があり，上市後の安定性モニタリングにおいても，包装完全性を評価することが望ましい．試験はその機構と非汚染を保証する論拠を理解した上で，最大許容漏れ限度に可能な限り近接した検出能力をもつ方法を用いることが推奨される．

安定性試験における包装完全性試験に必要な試料の量は過去の開発及びバリデーション試験を考慮し，その試験目的を達成できる量とする．非破壊試験である場合は製剤の安定性を試験するサンプルについて，試験前に包装完全性を点検できる．

物理化学的漏れ試験法又は微生物の侵入可否を適切に評価できる試験で，一定の水準が確保されている場合には，安定性試験における無菌試験を代替することができる．反対に，品質に対する微生物以外の影響が無視できる製剤では，微生物侵入の可能性を考慮することにより，無菌試験の実施をもって安定性モニタリングにおける製剤の包装完全性評価に代えることができる．

2.3.　試験法の選択基準

個々の漏れ試験又はシール試験の方法は，全ての製剤の包装に適用できるものではない．製剤包装によっては，製品のライフサイクル中に，複数の試験法が必要となることがある．そのため包装完全性の保証には適切な試験法の選択やパラメーターの設定と，選択した試験法がその製剤に適用できるかの検証が必要である．試験法の選択に関して，下記の製剤特性が考慮される．

包装の内容物：物理状態(液体，固体)．液体の電気伝導度．ヘッドスペースの気体の有無とその種類．試験材料／試験条件との適合性．

包装の構造と物理化学的特性：包装の硬度．可動性の有無．重合体に添加する揮発性物質の影響．材質の電気伝導度及び静

電容量．漏れではない通過するガス量．

包装と内容物への影響(破壊試験と非破壊試験)：例えば，アンプルなどの全数検査を必要とする包装完全性試験は，包装と内容物に対して品質影響を与えない非破壊試験でなくてはならない．

2.4. 試験方法の設定と検証

漏れ試験又はシール試験の適用対象となる個々の製剤包装系に対して高感度かつ正確で頑健な，再現性の高い漏れの検出を保証するために，試験条件の最適化が必要となる．試験方法の設計と検証には，包装栓システムの設計，構成する物質，予測される漏れの性質，及び製剤内容物が試験結果に及ぼす影響を適切に考慮して，陽性対照(意図的又は既知の漏れを有した包装)及び陰性対照(既知の漏れを有しない包装)が用いられる．定量的な評価には包装を構成する物質の種類や構造を考慮し，一定の径を持つ開口部を作る必要がある．

3. 用語

本参考情報で用いる用語の定義は，次のとおりである．

包装完全性：包装が，製剤の損失を防ぎ，微生物の侵入を阻止し，有害なガスや他物質の侵入を防ぐ能力であり，このことにより，その製剤が，全ての必要な安全性及び品質基準に適合することを保証している．「容器栓システムの完全性」及び「容器の完全性」は「包装完全性」を意味する．

定量的漏れ試験法：定量的漏れ試験法では，検出又は測定する漏れが，予測できる一連の事象による現象に基づいている．さらに，漏れ検出の手段は，容易に管理・モニターでき，具体的な数量データが得られる物理化学的技術に基づいている．

定性的漏れ試験法：定性的漏れ試験法は，本質的に確率的である．定性的試験は，一連の連続的又は同時的な事象で，それぞれ確率分布で表されるランダムな結果を伴う事象に依存している．したがって，その結果は不確実性を伴っており，有意な結果を得るためには，大きなサンプルサイズと厳しい試験条件管理を必要とする．

漏れ：包材の破損又は包材の間隙を通して，液体又はガスが移動することで，特定の温度・圧力条件下で漏れ経路を通過するガス流速度の尺度(質量又は容量単位)で表される．漏れ速度は，圧力に容量を乗じ，時間で除した次元を有している．例えば，国際標準のSI名称は，毎秒パスカル立方メートル($Pa \cdot m^3 \cdot s^{-1}$)である．

リーク：漏れ，又は漏れの生じるその孔若しくは経路のことをいう．

透過：包材を通して，物質が通過することである．無菌医薬品の包装において水蒸気を含めたガスの透過は通常起こりえる．プラスチック製医薬品容器(主に水性注射剤容器)における水蒸気の透過については「水蒸気透過試験」が適用される．

最大許容漏れ限度：製品安全性へのリスクがなく，製品安定性への影響がないか無視できる，ある製剤包装に許容できる最大の漏れ速度(又は孔若しくは経路のサイズ)である．

陽性及び陰性対照：陽性対照として欠陥の種類とサイズが異なる包装が用いられる．試験法の開発時には大きな欠陥を，試験法の開発及びバリデーションには小さな欠陥を持つ包装が主に陽性対照となる．

無菌医薬品包装の漏れ試験法〈*G7-5-180*〉

本参考情報は，無菌医薬品の包装と容器における気体(ガス)及び液体の流入又は流出を測定し，漏れによる意図しない移動を把握するための試験法であり，測定値は漏れの生じる孔若しくは経路の有無，部位，大きさ又は度合いを示す．

漏れ試験法は，定性的漏れ試験法と定量的漏れ試験法に分類される．本参考情報では，定性的漏れ試験法として，液没試験法，液体漏れ試験法，トレーサ液体試験法(染料浸透試験法)及びスニッファ法(ヘリウム漏れ試験法1)を，また，定量的漏れ試験法として，密封チャンバー法(圧力変化漏れ試験法1)，真空度低下法(圧力変化漏れ試験法2)，加圧積分法(ヘリウム漏れ試験法2)，真空チャンバー法(ヘリウム漏れ試験法3)，浸漬法(ヘリウム漏れ試験法4)，高電圧リーク試験法(ピンホール試験法)及びヘッドスペースガス・レーザー分析法を示す．妥当性が確認された他の方法も用いることができる．

試験法は検体の特性と試験の目的に応じて選択される[1-6]．検体及び装置の構造，温度，圧力，測定時間などの条件は，結果の妥当性と操作の安全性に影響を与えるため，各種の技術資料を参考に適切に設定する．装置は必要に応じて国家計量標準にトレーサブルな標準器を用いて校正されたものを用いることが望ましい．漏れ試験は空の状態又は溶液若しくは固体の無菌医薬品などを入れて施栓した剛体又は柔軟な包装と容器の試験に用いられ，具体的にはアンプル，バイアル，シリンジ，点眼剤容器及びプラスチックバッグなどが対象となる．

1. 定性的漏れ試験法

定性的漏れ試験は漏れ現象を直接的に観察又は測定する方法であり，漏れの有無や漏れの部位，漏れ方などを確認することができる．

1.1. 液没試験法

内部に気体を含む検体を液体に沈め，液槽のヘッドスペースを減圧することにより欠陥部位から泡として出る気体を観察し，漏れの有無や漏れ部位を検出する試験法である．液体として水を用いる場合が多く，その場合は水没試験とも呼ばれる．減圧が完了してから規定の時間まで気泡の発生を観察し，漏れ部位及び気泡の大きさや発生頻度などを評価する．気体を加圧充塡した検体を用い，液槽内で発泡を観察する場合もある．発生した気泡を液槽内でメスシリンダーなどにより一定時間採取し，その量を測定することで漏れ量を定量化できる．漏れ量は気泡採取時間と大気圧下に置き換えた採取量の関数で表すことができる．試験は必要に応じて規定した温度で行い，液槽ヘッドスペースの減圧値及び測定時間は，検体の耐圧性や想定される欠陥などにより設定する．剛体又は柔軟な包装と容器に適用される．

1.2. 液体漏れ試験法

漏れによる液体の移動を添加剤又は現像剤を用いて可視化して観察する試験法である．本試験法は，検体内に蛍光染料を添加した液体を入れ，漏れ出た液体を紫外線照射により検出する方法と，液体が入った検体の表面に現像剤を塗布し，漏れ出た液体が現像剤と化学反応を起こすことにより生じる指示模様を観察する方法がある(表1)．

蛍光染料添加法は，蛍光染料を添加した液体を検体内部に注入，又は検体内部の液体に溶解させ，暗所での紫外線照射により漏れを検出する．必要に応じて，検体内を加圧して漏れによ

表1　液体漏れ試験法の種類

	試験方法	液体への添加剤	現像剤	観察	指示模様
添加剤使用	蛍光染料添加法	蛍光染料	なし	紫外線下(暗所)	蛍光
現像剤使用	白色現像法	なし	白色現像剤	白色光下	灰色
	発色現像法	なし	発色現像剤	白色光下	赤色
	蛍光現像法	なし	蛍光現像剤	紫外線下(暗所)	蛍光

る変化を観察する．現像剤を使用する試験法は，十分にかき混ぜた現像剤をスプレーや刷毛などで検体面に均一に塗布し，現像塗膜の乾燥後，白色現像法と発色現像法では白色光下で漏れによる指示模様を観察する．蛍光現像法では，漏れによる指示模様を暗所での紫外線照射により観察する．漏れによる指示模様は位置，大きさや数などの記述，又は画像として記録する．剛体又は柔軟な包装と容器に適用される．

1.3.　トレーサ液体試験法(染料浸透試験法)

液体浸漬による検体へのトレーサ液の流入又は流出を観察する方法である．本試験法は，非多孔質の剛体又は柔軟な容器における漏れ箇所の検出や相対的漏れ量の評価に用いられる．トレーサ液として染色液，又は金属イオンを含む液体が使用される．色素の移動は目視により観察，又は機器を用いて測定される．本試験法は空又は内容物(液体又は固形)を含む，透明で加圧又は減圧可能な施栓された剛体又は柔軟な包装と容器に適用される．

a) トレーサ液を流入させる試験法は，トレーサ液を入れたチャンバーに，トレーサ液を含まない検体を沈めた後，チャンバーに蓋をし，ヘッドスペース部分が規定圧力になるよう加圧又は減圧し，保持する．規定時間経過後，ヘッドスペース部分を大気開放して規定時間放置した後に，検体を取り出して表面を洗浄し，検体内部に侵入したトレーサ液を目視により観察又は化学分析的手法により測定する．

b) トレーサ液を流出させる試験法は，トレーサを含まない溶液を入れたチャンバーに，トレーサ液を含む検体を沈めた後，チャンバーに蓋をし，ヘッドスペース部分が規定圧力になるよう加圧又は減圧し，保持する．規定時間経過後，トレーサ液を流出させる．ヘッドスペース部分を大気圧で規定時間放置した後に検体を取り出し，チャンバー内部の液の観察又は化学分析的手法によりトレーサ液の移動を測定する．剛体容器に適用される．

1.4.　スニッファ法(ヘリウム漏れ試験法1)[7)]

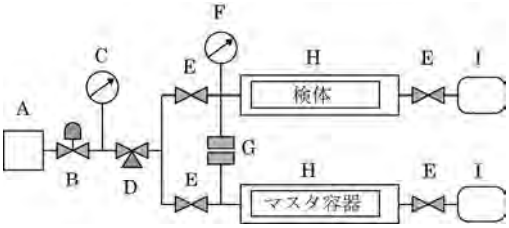
スニッファ法によるヘリウム漏れ試験法は吸込み法ともいう．本試験法は，検体にヘリウムガスを常圧又は加圧充塡し，外部へ漏れ出すヘリウムガスを吸引プローブで吸引し，漏れを検出する方法である．また，吸引プローブを測定部位にあて，又は走査して漏れの有無や位置を評価する方法も用いられる．剛体又は柔軟な包装と容器に適用される．

2.　定量的漏れ試験法

定量的漏れ試験法は漏れ量を物理量に変換し，数値として表現する測定方式である．測定値は試験法と試験条件(検体温度，試験時間など)及び環境条件(気温，湿度，気圧など)の影響を受けるため，その特性を十分考慮して使用する必要がある．

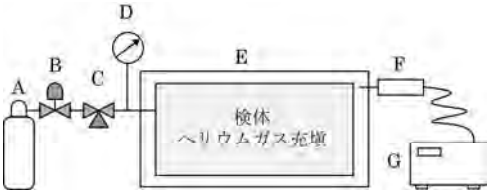
2.1.　密封チャンバー法(圧力変化漏れ試験法1)[8)]

密封チャンバー法による圧力変化漏れ試験法は，施栓された検体の漏れを，検体とマスタ容器(検体と同様の構造を持つ漏れのない容器)を入れたチャンバーを加圧又は減圧した後の圧力変化から測定する方法である．本試験法は，検体の耐圧特性及びチャンバーの圧力設定により破壊又は非破壊での試験が可能となる．剛体又は柔軟な包装と容器に適用される．



A：加圧又は減圧装置
B：調圧弁
C：圧力計
D：加圧・排気弁
E：遮断弁
F：真空計
G：差圧計
H：チャンバー
I：放出容器

図1　密封チャンバー法の装置構成例(加圧法)



A：ヘリウムボンベ
B：調圧弁
C：加圧・排気弁
D：圧力計
E：チャンバー又は覆い
F：吸引プローブ
G：ヘリウムリークディテクター

図2　加圧積分法の装置構成例

本試験法は図1の装置を用い，検体とマスタ容器をそれぞれチャンバーに入れ，加圧又は減圧して弁を閉止し，チャンバー間の圧力差を規定時間保持後に測定する．大きな漏れの検出には，両チャンバー内の圧力を放出容器に開放した後に圧力差を測定する．漏れ量は，チャンバー間の差圧値と検体とチャンバーの空間容積及びチャンバーと放出容器の容積比率などの関数により表される．

2.2.　真空度低下法(圧力変化漏れ試験法2)

真空度低下法による圧力変化漏れ試験法は，液体が封入された検体の漏れ試験に適用され，バキュームディケイ法ともいう．試験には密封チャンバー法と類似の装置を用いる．操作は検体とマスタ容器をそれぞれチャンバー内に入れ，チャンバー内を液体の蒸気圧以下に減圧し，漏出した液体が蒸発することによる圧力上昇を真空計又は差圧センサーにて測定する．圧力上昇の度合いは，検体とチャンバーとの隙間容積と測定時間の関数によって表され，漏出した液体の量及び液体の蒸気圧，真空度，温度などの影響を受ける．液体を含みヘッドスペースがない剛体又は柔軟な包装と容器に適用される．

2.3.　加圧積分法(ヘリウム漏れ試験法2)

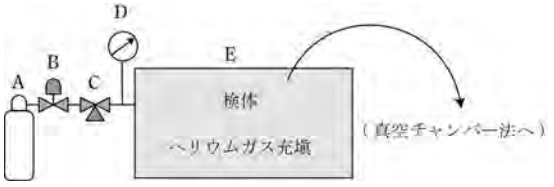
加圧積分法によるヘリウム漏れ試験法は，内部にヘリウムガスを常圧又は加圧充塡した検体をフード(被覆材料)で覆い，フードと検体の間の空間に漏れ出たヘリウムガスを一定時間溜めた後に吸引プローブで吸引し，漏れを測定する試験法である．

本試験法は図2の装置を用い，漏れ量はヘリウムガス濃度，フードと検体の隙間容積，ヘリウムガスの溜込み時間，吸引プローブの吸引量などの関数によって表される．検体全体からの漏れを測定でき，周囲のヘリウム濃度の影響を受けにくいなどの特徴がある．内容物がなく栓がされていない剛体容器に適用



A：ヘリウムボンベ　　F：圧力計
B：調圧弁　　G：真空チャンバー
C：校正リーク　　H：補助排気装置
D：加圧・排気弁　　I：ヘリウムリークディテクター
E：遮断弁

図3　真空チャンバー法の装置構成例



A：ヘリウムボンベ　　D：圧力計
B：調圧弁　　E：ヘリウムガス充塡チャンバー
C：加圧・排気弁

図4　浸漬法の装置構成例

される．

2.4.　真空チャンバー法（ヘリウム漏れ試験法3）

真空チャンバー法によるヘリウム漏れ試験法は真空容器法ともいう．本試験法は，ヘリウムガスを加圧充塡した検体を真空チャンバーの中に入れ，チャンバー内を排気することにより高い真空度を保ち，真空チャンバー内に漏れ出すヘリウムガスを測定する方法である．加圧積分法に比べ高い検出感度を得ることができる．内容物がなく栓がされていない剛体容器に適用される．

本試験法は図3の装置を用い，検体にヘリウムガスを加圧充塡して真空チャンバーにセットし，チャンバーを閉じて減圧し，チャンバー内が所定の真空度まで達した時点でのヘリウムリークディテクターの測定値と，真空チャンバーに検体を入れない状態の測定値の差が漏れの値となる．

2.5.　浸漬法（ヘリウム漏れ試験法4）

浸漬法によるヘリウム漏れ試験法はボンビング法ともいう．本試験法は図4の装置を用い，ヘリウムガスを充塡したチャンバー内で検体内部の空間に欠陥部分からヘリウムガスを流入させた後に検体を取り出して，漏れによる流出を真空チャンバー法により測定する方法である．内部に空間が存在する検体を，ヘリウムガスを加圧した容器に入れ，漏れ孔を通して外部からヘリウムガスを浸漬させ内部のヘリウム濃度を上昇させる．その後に検体の漏れを真空チャンバー法にて測定する．大きな漏れがある検体には適用できない．漏れの度合いは，放置時間，検体内容積，充塡時間，充塡圧などの関数で表される．検体内部に空間を持つ施栓された剛体容器に適用される．

2.6.　高電圧リーク試験法（ピンホール試験法）

検体に高電圧を加えた際に流れる電流値の測定により，電極をあてた部位間に存在し漏れの原因となるピンホールを検出する方法である．測定条件により短時間で非破壊の試験が可能である．絶縁包装材料で覆われ，内容物に導電性があり，印加電圧の影響を受けない剛体又は柔軟な包装と容器に適用される．

2.7.　ヘッドスペースガス･レーザー分析法

漏れによる検体のヘッドスペースガスの変化をレーザー光の透過による特定周波数帯の吸収又は周波数変調から得る方法である．光源と検出器の間に保持した検体に測定目的のガスに合わせた波長の光を照射することにより，酸素，二酸化炭素又は水蒸気の濃度及び内圧などの情報が得られる．測定値を基準となる欠陥検体で得られた値と比較することによりリークの可能性が判断される．測定条件により短時間で非破壊の試験が可能であるが，温度や湿度が結果に影響を与えるため，目的に応じた環境下で行う必要がある．ガス部分を有し，光を透過する剛体容器，ヘッドスペース部分を有する製剤に適用される．

3.　参考資料

1) JIS Z 2330：2012，非破壊試験－漏れ試験方法の種類及びその選択．
2) 一般社団法人日本非破壊検査協会編，漏れ試験Ⅰ，2012.
3) 一般社団法人日本非破壊検査協会編，漏れ試験Ⅱ，2012.
4) 一般社団法人日本非破壊検査協会編，漏れ試験Ⅲ，2016.
5) US Pharmacopeia 40 (2017), <1207.1> Package Integrity Testing in The Product Life Cycle—Test Method Selection and Validation.
6) US Pharmacopeia 40 (2017), <1207.2> Package Integrity Leak Test Technologies.
7) JIS Z 2331：2006，ヘリウム漏れ試験方法．
8) JIS Z 2332：2012，圧力変化による漏れ試験方法．

G8.　標準品関連

日本薬局方における標準品及び標準物質〈*G8-1-170*〉

医薬品等の定量的又は定性的計測，測定装置の校正や正確さの確認，分析システムの適合性試験などにおいて基準として用いる物質を標準物質といい，日本薬局方における標準品とは，標準品〈*9.01*〉の項に規定されているように，医薬品の品質評価における試験等に用いるために一定の品質に調製され，特定の用途に相応しい品質を有することが公的に保証され，供給される標準物質をいう．

本参考情報では，一般的な標準品に関連する基本用語の定義と解説，及び主として化学薬品で使用される日本薬局方標準品の，用途による分類，設定に関する要件，求められる品質評価項目，頒布及び使用上の注意などについて記載する．なお，これらの記載は原則的な考え方を示したものであり，実際の適用に際しては当面柔軟な運用が必要である．

1.　標準品関連の基本用語

・標準物質　物質・材料の特性値を決定するための「基準となる物質」で，一つ以上の規定特性について，十分均質かつ，安定であり，測定プロセスでの使用目的に適するように作製された物質である[JIS Q 0035：2008]．医薬品等の標準物質は，定量的又は定性的計測，測定装置の校正や正確さの確認などにおいて基準となる物質で，その使用目的に適するように調製されたものである．
・標準品　医薬品の品質評価における試験等に用いるために一

定の品質に調製され，特定の用途に相応しい品質を有することが公的に保証され，供給される標準物質．

・日本薬局方標準品　日本薬局方の医薬品各条又は一般試験法において規定された標準品．

・認証標準物質　一つ以上の規定特性について，計量学的に妥当な手順によって値付けされ，規定特性の値及びその不確かさ，並びに計量学的トレーサビリティーを記載した認証書により保証されている標準物質[JIS Q 0035：2008]．

2.　日本薬局方標準品の用途による分類

日本薬局方標準品には，定量，確認試験，純度試験，測定装置の校正，分析システムの適合性試験などに用いられる種々のものがあり，その用途により定量的試験用，定性的試験用，装置校正用などに大別される．これらの標準品はさらに有効成分又は指標成分の定量，類縁物質の定量，スペクトル測定やクロマトグラフィーによる確認試験，又は一般試験法に規定された試験法，測定法及び分析法で用いられる装置の校正，分析システムの適合性試験などの具体的な用途によって細分類される．

2.1.　定量的試験に用いる標準品

2.1.1.　有効成分等の定量用標準品　医薬品各条に規定された化学薬品，抗生物質，添加物，生物薬品の定量試験に用いる標準品．

2.1.2.　指標成分の定量用標準品　医薬品各条に規定された生薬等の指標成分の定量試験に用いる標準品．

2.1.3.　類縁物質の定量用標準品　医薬品各条に規定された化学薬品，抗生物質，添加物，生物薬品の純度試験における特定類縁物質の定量的試験に用いる標準品．

2.1.4.　その他の定量用標準品　一般試験法に規定された定量的試験方法の実施に必要となる標準品．

2.2.　定性的試験に用いる標準品

2.2.1.　確認試験用標準品　医薬品各条に規定された化学薬品，抗生物質，添加物，生物薬品及び生薬等の紫外可視吸収スペクトル，赤外吸収スペクトル，核磁気共鳴スペクトル，クロマトグラフィーでの保持時間やR_f値，電気泳動法での移動度などの比較による確認試験に用いる標準品．

2.2.2.　純度試験用標準品　医薬品各条に規定された化学薬品，抗生物質，添加物，生物薬品及び生薬等の純度試験における類縁物質のピーク又はスポット等の同定又は限度試験に用いる標準品．

2.3.　システム適合性試験に用いる標準品

2.3.1.　システム適合性試験用標準品　医薬品各条に規定された化学薬品，抗生物質，添加物，生物薬品及び生薬等のシステム適合性試験に用いる標準品．

2.4.　装置の校正等に用いる標準品

2.4.1.　装置校正用標準品　一般試験法に規定された装置の二次校正に用いる標準品．

2.4.2.　装置適合性確認用標準品　一般試験法に規定された装置により得られる測定値が定められた範囲内であることを確認するための標準品

3.　日本薬局方標準品の名称と用途

日本薬局方標準品は医薬品各条及び一般試験法に規定された定量法，確認試験，純度試験，装置の校正，分析システムの適合性試験などで使用されるが，これら標準品には特定の用途のみを有するものと複数の用途に使用できるものとがある．日本薬局方標準品の名称は，定量法及び製剤均一性試験並びに溶出試験での有効成分の定量試験に用いるものは原則として物質名に“標準品”の用語を付して命名する．定量的試験に用いる標準品は，可能な場合は確認試験などの他の試験の標準品として用いることができる．定量的試験以外の用途のみを有する標準品は必要に応じその用途を付して命名する．この命名に用いる用途名には次のようなものが考えられ，括弧内に例を示した．

・確認試験用(確認試験用モンテルカストナトリウム標準品)

・純度試験用(純度試験用○○○標準品)

・装置校正用(装置校正用シュウ酸カルシウム一水和物標準品)

・システム適合性試験用(システム適合性試験用モンテルカスト標準品)

4.　日本薬局方標準品を設定するための要件

従来，日本薬局方においては有効成分の定量試験における基準物質としての使用が標準品の主たる用途であった．しかし，欧州薬局方や米国薬局方などでは純度試験における不純物標準品，分析システムの適合性試験用標準品，確認試験用標準品など，有効成分の定量試験以外の特定の用途を有する標準品又は標準物質が積極的に設定されてきている．このような現状を踏まえ，日本薬局方においてもこの国際的な動向に沿った対応が求められるようになったが，日本薬局方に標準品を新規に設定するには，次の点を考慮し，慎重に検討する必要がある．

(1)　定量的試験法にクロマトグラフィーなどの相対的分析法を採用するときは，原則として定量用標準品を設定するか，若しくは計量学的トレーサビリティーのある純度表示のなされた標準物質を試薬として設定する．

(2)　確認試験において，紫外可視吸収スペクトル，赤外吸収スペクトル又は核磁気共鳴スペクトルの比較による方法，クロマトグラフィーでの保持時間やR_f値の比較による方法又は電気泳動での移動度の比較による方法などを規定するときは，定量用標準品の利用が可能な場合を除き，原則として確認試験用標準品を設定することが望ましい．

(3)　特定の類縁物質又は不純物を対象とした純度試験では，クロマトグラフィーでの相対保持時間などで特定の類縁物質又は不純物が同定されず，面積百分率法や試料溶液から調製した標準溶液との比較から特定の類縁物質又は不純物の限度を規定できない場合は，可能な限り純度試験用標準品を設定する．

(4)　分析システムの適合性試験用の標準品は，システム適合性が従前の方法(理論段数やシンメトリー係数等の規定)で十分に評価できない場合に設定する．

(5)　純度試験における類縁物質の標準品及びシステム適合性試験用の標準品は，標準品原料が継続的に入手できない可能性がある場合には設定しない．

(6)　基準として用いる物質の用途が定量試験以外であるときで，当該物質が認証標準物質又は他の標準物質として入手できる場合は，これらの認証標準物質等を試薬・試液〈*9.41*〉の項に規定し，日本薬局方標準品としては設定しない．

(7)　基準として用いる物質の用途が定量試験以外であるときで，当該物質が試薬として入手できる場合は，用途に応じた規格及び試験方法を設定して試薬・試液〈*9.41*〉の項に規定し，日本薬局方標準品としては設定しない．

5.　日本薬局方標準品に求められる品質評価項目

日本薬局方標準品を設定するとき，当該標準品に求められる

品質評価項目は，次のとおりである．なお，以下の品質評価項目は主として化学薬品で用いる標準品を想定したものである．

5.1. 定量試験に用いる標準品の品質評価項目

① 性状：色及び形状
② 確認試験：化学構造を同定又は支持する試験法を設定する．
　ⅰ） 紫外可視吸収スペクトル
　ⅱ） 赤外吸収スペクトル
　ⅲ） 核磁気共鳴スペクトル(^{1}H)
　ⅳ） 粉末X線回折像※(結晶形が規定されている場合)
　ⅴ） クロマトグラフィーにおける保持時間又はR_f値※(確認試験に用いることができる場合)
　ⅵ） 対イオン※
③ 純度試験
　ⅰ） 類縁物質(総量)
　ⅱ） 残留溶媒
　ⅲ） 他の不純物※
④ 示性値※
　ⅰ） 比旋光度
　ⅱ） 融点
⑤ 水分／乾燥減量
⑥ 強熱残分※
⑦ マスバランス純度：マスバランス法での純度評価は，類縁物質，強熱残分，残留溶媒，他の不純物を控除項目とし，乾燥物又は脱水物としての純度(%)を求める．
⑧ 定量法(設定可能な場合：絶対定量法，滴定法など)

【注】※印を付した品質評価項目は，標準品としての用途等を勘案して，必要に応じて検討すべき項目である．

5.2. 定量試験以外の用途のみに用いる標準品の品質評価項目

標準品としての用途等を勘案して，必要に応じて検討すべき品質評価項目の例を以下に示した．

① 性状：色及び形状
② 確認試験：化学構造を同定又は支持する試験法を設定する．
　ⅰ） 紫外可視吸収スペクトル
　ⅱ） 赤外吸収スペクトル
　ⅲ） 核磁気共鳴スペクトル(^{1}H)
　ⅳ） マススペクトル
　ⅴ） 粉末X線回折像(結晶形が規定されている場合)
　ⅵ） クロマトグラフィーにおける保持時間又はR_f値
③ 純度試験
　ⅰ） 類縁物質(総量)
　ⅱ） 残留溶媒
　ⅲ） 他の不純物
④ 水分／乾燥減量
⑤ マスバランス純度
⑥ 用途に関わる試験
　ⅰ） ピーク同定に用いるシステム適合性試験用標準品では，標準品を使用する医薬品各条の試験法と同じ条件でのピークの相対保持時間の確認
　ⅱ） システム適合性試験用標準品では，標準品を使用する医薬品各条の試験法と同じ条件での分離度の確認

6. 日本薬局方における標準物質

日本薬局方には，標準物質に該当する物質が試薬・試液〈*9.41*〉の項に試薬として記載されており，次のものがそれに該当する．

・定量用として記載された物質
・薄層クロマトグラフィー用として記載された確認試験に用いる物質(一部該当しないものがある)
・純度試験用として記載された物質
・医薬品各条の純度試験の類縁物質の項で特定類縁物質として記載されている物質
・JISに規定された標準物質

日本薬局方(「生薬等」を除く)では，製剤中の有効成分の定量のための標準物質として定量用試薬が規定され，製剤中の有効成分の薄層クロマトグラフィーによる確認のための標準物質として一定の品質を有する当該有効成分物質が試薬として規定されているものがある．しかし，試薬として規定されたこれらの標準物質が公的に供給されることはない．定量は，標準品を基準として行われるべきであり，本来は試薬・試液〈*9.41*〉の項に試薬として記載された定量用試薬は標準品として設定すべきであると考えられる．「生薬等」を除く製剤で使用される定量用試薬では，今後新たに設定されるものについて，徐々にこれらの定量用試薬を標準品とすることを検討していく必要がある．

一方で，「生薬等」では，指標成分の標準品を設定することが困難であることから，指標成分定量用標準物質を試薬として規定し，試薬の規格に定量NMRを組み込むことで，計量学的トレーサビリティーのある定量規格としている．

7. 日本薬局方標準品の使用上の留意点

7.1. 日本薬局方標準品は，日本薬局方の医薬品各条及び一般試験法において使用することが定められている標準品である．それらの具体的な用途及び使用方法は医薬品各条又は一般試験法に規定されており，それらの用途に用いる場合において，標準品として適切な品質を有することが保証されている．したがって，それら以外の用途に用いる場合の品質は保証されない．

7.2. 日本薬局方標準品を医薬品各条に規定された定量的な用途に用いる場合，添付文書等に純度の補正係数が表示されている場合はその補正係数を乗じて標準品の秤取量を補正し，補正係数が表示されていない場合は純度を100.0%とみなして標準品の秤取量を補正しない．

7.3. 医薬品各条の定量法において「乾燥物に換算した標準品の秤取量」又は「脱水物に換算した標準品の秤取量」が計算式に記載されている場合，標準品の乾燥減量又は水分を別途測定しなければならない．ただし，標準品の添付文書に乾燥減量又は水分値が表示されている場合には，その表示値を用いることができる．

7.4. 日本薬局方標準品には有効期限は設定されていない．そのため，必要時に必要量を入手し，入手後は指定された条件で保管し，速やかに使用する．

7.5. 開封後に保存した標準品の品質は保証されない．

7.6. 標準品１包装単位には，通常，複数回の繰り返し試験が可能な量が充填されている．しかし，標準品原料の供給量が少ないため，1回試験分しか充填されていないものもある．

7.7. 日本薬局方標準品を医薬品各条又は一般試験法に規定された用途に用いる際に必要な情報は添付文書等に記載されている．ただし，試験成績は非開示であり，試験成績書は発行されない．

GZ.　その他

医薬品等の試験に用いる水〈*GZ-1-161*〉

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21に「試験を行うのに適した水とする．」とされているように，当該試験の目的にかな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入手して用いてもよい．

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，例えば，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)
- 有機体炭素の測定に用いる水(測定用水)：〈*2.59*〉有機体炭素試験法
- ICP分析用水：〈*2.63*〉誘導結合プラズマ発光分光分析法及び誘導結合プラズマ質量分析法
- 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

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21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〈*GZ-2-172*〉

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ともに，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「0.05 mg/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医薬品の製造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)又は微生物及び分子量約6000以上の物質を除去できる限外ろ過(UF：Ultrafiltration)などを単独で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で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等の日常管理を行うとともに，定期的な膜の外観検査及びエアリーク試験を実施し，併せて使用済みの膜の引張り強度，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

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，透析用剤(腹膜透析用剤，血液透析用剤)	血液透析用剤には，別に規定するもののほか，「注射用水」，「注射用水(容器入り)」又は透析に適した水を用いる．
	「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)	点眼剤，眼軟膏剤，吸入剤，点耳剤，点鼻剤	微生物による汚染に注意が必要な点眼剤，眼軟膏剤などの無菌製剤には，生菌数を低く抑えた「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)を用いることができる． 吸入剤，点耳剤及び点鼻剤の製剤には，生菌数を適切な水準に管理した「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)を用いる．ただし，吸入剤のうち，噴霧用の液状製剤には，生菌数を厳しく抑えた「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)を用いる．
		経口投与する製剤，口腔内に適用する製剤，直腸に適用する製剤，膣に適用する製剤，皮膚などに適用する製剤，(生薬関連製剤のうちの)チンキ剤，芳香水剤	微生物汚染に注意を払わなければならない経口液剤，シロップ剤，膣用坐剤，軟膏剤，クリーム剤などには，製剤中の保存剤などの影響を加味しながら，微生物学的に適切な管理を行った「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)を用いる．
	「常水」	(生薬関連製剤のうちの)エキス剤，丸剤，酒精剤，浸剤・煎剤，茶剤，流エキス剤	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て製薬用水を選択する．
原薬	「注射用水」(又は「注射用水(容器入り)」)	無菌原薬	
	「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製剤の製造に用いられる原薬の製造において，後工程で脱エンドトキシン処理がない場合は，エンドトキシン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．
	「常水」	原薬中間体	

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0.25 EU/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で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．

3.1. 製剤

微生物に併せてエンドトキシンを厳しく管理する必要のある注射剤等の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．微生物による汚染に注意が必要な点眼剤や眼軟膏剤などの無菌製剤の製造には，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．吸入剤，点耳剤及び点鼻剤の製造には，生菌数を適切な水準に管理した「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)を用いるが，吸入剤のうち，噴霧用の液状製剤には，生菌数を厳しく抑えた「精製水」(又は「精製水(容器入り)」)を用いる．微生物汚染に注意を払わなければならない経口液剤，シロップ剤，膣用坐剤，軟膏剤，クリーム剤などには，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．

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，製品に直接触れ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原料や原薬中間体に直接触れ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．最終原薬に直接触れ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，上記に加えて幾つかの特定不純物，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．

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，その他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，低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，存在する微生物の全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．

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	5.0 g
酵母エキス	2.5 g
ブドウ糖	1.0 g
カンテン	15.0 g
水	1000 mL

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は6.9 ～ 7.1とする．

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	1.0 mL	1.0 mL	100 mL
培地	R2Aカンテン培地 標準カンテン培地	R2Aカンテン培地	R2Aカンテン培地
培養期間	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)	4 ～ 7日間(又はそれ以上)	4 ～ 7日間(又はそれ以上)
培養温度	R2Aカンテン培地：20 ～ 25℃又は30 ～ 35℃ 標準カンテン培地：30 ～ 35℃	20 ～ 25℃又は30 ～ 35℃	20 ～ 25℃又は30 ～ 35℃

(ⅱ) R2Aカンテン培地

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

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は7.1 ～ 7.3とする．

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(0.5 g，105℃，恒量)．

強熱残分〈*2.44*〉 55%以下(0.5 g)．

窒素含量〈*1.08*〉 7%以上(105℃，恒量，乾燥後)．

4.4.2. 培地性能試験

R2Aカンテン培地の性能試験には，次に示す試験菌株又はこれらと同等と考えられる試験菌株を使用する．

Methylobacterium extorquens：NBRC 15911

Pseudomonas fluorescens：NBRC 15842，ATCC 17386など

培地性能試験前にこれらの試験菌を滅菌精製水中に接種し，20 ～ 25℃に3日間おき，飢餓状態にする．飢餓状態にした試験菌を更に滅菌精製水で希釈し，試験菌懸濁液を調製する．使用するR2Aカンテン培地に試験菌(5×10^1 ～ 2×10^2 CFU)を接種し，20 ～ 25℃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，次に示す試験菌株又はこれらと同等と考えられる試験菌株を使用する．

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

微生物限度試験法〈*4.05*〉に従って試験菌懸濁液を調製する．使用する標準カンテン培地に少数の試験菌(100 CFU以下)を接種し，30 ～ 35℃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．

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」：10^2 CFU/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」：10^2 CFU/mL**

「注射用水」：10^1 CFU/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，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れる．

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的事項を記載する．

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

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℃)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〉を準用してモニタリングを行う場合

「精製水」及び「注射用水」について標準温度(20℃)で導電率モニタリングを行う場合，測定温度が20±1℃の範囲にあることを確認した後，導電率を測定する．この場合の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：1.1 μS･cm^{-1} (20℃)

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及び欧州薬局方の製薬用水各条(“Purified Water”，“Highly Purified Water”及び“Water for Injection”)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及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(℃)	許容導電率 (μS･cm^{-1})	温度(℃)	許容導電率 (μS･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±1℃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 μS･cm^{-1}以下となったときの導電率を本品の導電率(25℃)とする．

(ⅲ)　前項で得られた導電率(25℃)が2.1 μS･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「0.50 mg/L以下」(500 ppb以下)とされているが，製薬用水の各製造施設は，製薬用水システムの運転管理にあたり，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：≦300 ppb (インライン)，
≦400 ppb (オフライン)

水道水(「常水」)のTOCの許容基準値は「3 mg/L以下」(3 ppm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，硫黄，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，硫黄，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ともに，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，留意すべき事項が幾つかある．

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，全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ろ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 μS·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，容器への充塡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「0.50 mg/L以下」(500 ppb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 ～ 2000 mL)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10 mL以下のもの：TOC 1500 ppb以下

内容量が10 mLを超えるもの：TOC 1000 ppb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「1 mL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「1 mL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

第十八改正日本薬局方における国際調和 〈*GZ-3-180*〉

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に関する情報は，以下の独立行政法人医薬品医療機器総合機構のウェブサイトに掲載している．

試験法：
https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/jp/0021.html

医薬品各条：
https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/jp/0020.html

「原子量表(2017)」について

日本化学会 原子量専門委員会

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，原子量およ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，2年ごと(奇数年)に原子量表の改定を行っている．これを受けて，日本化学会原子量専門委員会では，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2017年版の原子量表の数値はIUPACにおいて2015年に承認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CIAAWの報告書[*2]および総説[*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，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，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．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(元素の同位体比)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かなら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．そうした背景から，2009年IUPACは10の元素については原子量を単一の数値ではなく，変動範囲で示すことを決定した[*4]．日本化学会原子量専門委員会ではこの変更について検討し，「原子量表(2011)」以降，IUPACの方針を反映し，このような元素の原子量を変動範囲で，それ以外の元素については従来通り不確かさを伴う単一の数値で示すことにした．

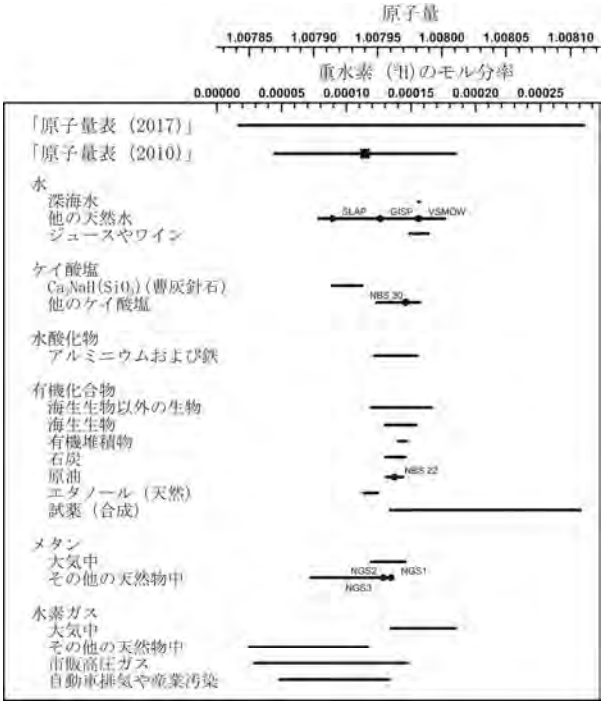
変動範囲による原子量の表記について

現在，水素，リチウム，ホウ素，炭素，窒素，酸素，マグネシウム，ケイ素，硫黄，塩素，臭素，タリウムの12元素の原子量が変動範囲で示されている．これらの元素は地球上で採取された試料や試薬中の同位体組成の変動が大きいことが知られている．以前は変動範囲が概ね含まれるように原子量の値とその不確かさが定められ，その範囲に含まれない地質学的試料がある場合には“g”，人為的な同位体分別を受けた試薬が一般的に利用されている可能性がある場合には“m”の注が記された．また，このように変動範囲が大きいため測定技術が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は“r”という注が記された．例えば水素について様々な試料の同位体組成とそれに対応する原子量を下図に示す．最上段に原子量の変動範囲1.00784～1.00811，次に「原子量表(2010)」の値1.00794±0.00007が示されており，その下に様々な試料で測定された値が示されている．黒丸で示された点は代表的な同位体標準物質の値で，水素の同位体組成の測定精度は“best measurement” [*5]で±0.000 000 05であり，「原子量表(2010)」までの値に付けられていた不確かさに比べて1/1000以下である．このような状況において不確かさを伴った単一の数値で表記すると，次のような問題点があった：

・原子量の不確かさを測定精度と誤解される恐れがある．
・原子量の値の分布は元素によって様々であり，ガウス分布をするとは限らない．
・新しい測定がそれまでの原子量の範囲を超えた場合，その値を含むように不確かさだけでなく原子量の値も変更しなければならない可能性がある．
・定められた原子量の値を持つ実際の物質を見つけることはしばしば難しく，場合によっては不可能である．

この改定でこのような元素の原子量は1つの値ではなく，知られているすべての試料の原子量が含まれるように変動範囲で表され，原子量は一定ではないことを明確に示した．また，この変動範囲の中での分布は原子量表には示されておらず，元素によって様々な分布を持っている[*4]．したがって，下記の点に注意してこの変動範囲を使用する必要がある：

・変動範囲の中間点を原子量の値，変動幅の半分を不確かさとして表記しないこと．
・上限，下限の値は地球上の通常の物質の測定値に測定誤差を加味して定められているが，それ自体の値は不確かさを持っていない．
・原子量の値として可能な限りの桁数を与えているので，場合によっては最後の桁がゼロである場合も表記する．



＊1. IUPAC Inorganic Chemistry Division, CIAAW：Standard Atomic Weight of Ytterbium Revised, *Chem. Int.*, **37** (5-6), 26 (2015).

＊2. J. Meija *et al.*：Atomic Weights of the Elements 2015 (IUPAC Technical Report), *Pure Appl. Chem.*, to be published. J. Meija *et al.*：Atomic Weights of the Elements 2013 (IUPAC Technical Report), *Pure Appl. Chem.*, **88**, 265 (2016).

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

＊4. M. E. Wieser and T. B. Coplen：Atomic Weights of the Elements 2009 (IUPAC Technical Report), *Pure Appl. Chem.*, **83**, 359 (2011).

＊5. M. Berglund and M. E. Wieser：Isotopic Compositions of the Elements 2009 (IUPAC Technical Report), *Pure Appl. Chem.*, **83**, 397 (2011).

©2017 日本化学会　原子量専門委員会

原子量表(2017)

(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，この^{12}Cは核および電子が基底状態にある結合していない中性原子を示す．)

多くの元素の原子量は通常の物質中の同位体存在度の変動によって変化する．そのような12の元素については，原子量の変動範囲を[a, b]で示す．この場合，元素Eの原子量A_r(E)は$a \le A_r(E) \le b$の範囲にある．ある特定の物質に対してより正確な原子量が知りたい場合には，別途求める必要がある．その他の72元素については，原子量A_r(E)とその不確かさ(括弧内の数値)を示す．不確かさは有効数字の最後の桁に対応する．

元素名	元素記号	原子番号	原子量	脚注
水素	H	1	[1.00784, 1.00811]	m
ヘリウム	He	2	4.002602(2)	g r
リチウム	Li	3	[6.938, 6.997]	m
ベリリウム	Be	4	9.0121831(5)	
ホウ素	B	5	[10.806, 10.821]	m
炭素	C	6	[12.0096, 12.0116]	
窒素	N	7	[14.00643, 14.00728]	m
酸素	O	8	[15.99903, 15.99977]	m
フッ素	F	9	18.998403163(6)	
ネオン	Ne	10	20.1797(6)	g m
ナトリウム	Na	11	22.98976928(2)	
マグネシウム	Mg	12	[24.304, 24.307]	
アルミニウム	Al	13	26.9815385(7)	
ケイ素	Si	14	[28.084, 28.086]	
リン	P	15	30.973761998(5)	
硫黄	S	16	[32.059, 32.076]	
塩素	Cl	17	[35.446, 35.457]	m
アルゴン	Ar	18	39.948(1)	g r
カリウム	K	19	39.0983(1)	
カルシウム	Ca	20	40.078(4)	g
スカンジウム	Sc	21	44.955908(5)	
チタン	Ti	22	47.867(1)	
バナジウム	V	23	50.9415(1)	
クロム	Cr	24	51.9961(6)	
マンガン	Mn	25	54.938044(3)	
鉄	Fe	26	55.845(2)	
コバルト	Co	27	58.933194(4)	
ニッケル	Ni	28	58.6934(4)	r
銅	Cu	29	63.546(3)	r
亜鉛	Zn	30	65.38(2)	r
ガリウム	Ga	31	69.723(1)	
ゲルマニウム	Ge	32	72.630(8)	
ヒ素	As	33	74.921595(6)	
セレン	Se	34	78.971(8)	r
臭素	Br	35	[79.901, 79.907]	
クリプトン	Kr	36	83.798(2)	g m
ルビジウム	Rb	37	85.4678(3)	g
ストロンチウム	Sr	38	87.62(1)	g r
イットリウム	Y	39	88.90584(2)	
ジルコニウム	Zr	40	91.224(2)	g
ニオブ	Nb	41	92.90637(2)	
モリブデン	Mo	42	95.95(1)	g
テクネチウム*	Tc	43		
ルテニウム	Ru	44	101.07(2)	g
ロジウム	Rh	45	102.90550(2)	
パラジウム	Pd	46	106.42(1)	g
銀	Ag	47	107.8682(2)	g
カドミウム	Cd	48	112.414(4)	g
インジウム	In	49	114.818(1)	
スズ	Sn	50	118.710(7)	g
アンチモン	Sb	51	121.760(1)	g
テルル	Te	52	127.60(3)	g
ヨウ素	I	53	126.90447(3)	
キセノン	Xe	54	131.293(6)	g m
セシウム	Cs	55	132.90545196(6)	
バリウム	Ba	56	137.327(7)	
ランタン	La	57	138.90547(7)	g
セリウム	Ce	58	140.116(1)	g
プラセオジム	Pr	59	140.90766(2)	
ネオジム	Nd	60	144.242(3)	g
プロメチウム*	Pm	61		
サマリウム	Sm	62	150.36(2)	g
ユウロピウム	Eu	63	151.964(1)	g
ガドリニウム	Gd	64	157.25(3)	g
テルビウム	Tb	65	158.92535(2)	
ジスプロシウム	Dy	66	162.500(1)	g
ホルミウム	Ho	67	164.93033(2)	
エルビウム	Er	68	167.259(3)	g
ツリウム	Tm	69	168.93422(2)	
イッテルビウム	Yb	70	173.045(10)	g
ルテチウム	Lu	71	174.9668(1)	g
ハフニウム	Hf	72	178.49(2)	
タンタル	Ta	73	180.94788(2)	
タングステン	W	74	183.84(1)	
レニウム	Re	75	186.207(1)	
オスミウム	Os	76	190.23(3)	g
イリジウム	Ir	77	192.217(3)	
白金	Pt	78	195.084(9)	
金	Au	79	196.966569(5)	
水銀	Hg	80	200.592(3)	
タリウム	Tl	81	[204.382, 204.385]	
鉛	Pb	82	207.2(1)	g r
ビスマス*	Bi	83	208.98040(1)	
ポロニウム*	Po	84		
アスタチン*	At	85		
ラドン*	Rn	86		
フランシウム*	Fr	87		
ラジウム*	Ra	88		
アクチニウム*	Ac	89		
トリウム*	Th	90	232.0377(4)	g
プロトアクチニウム*	Pa	91	231.03588(2)	
ウラン*	U	92	238.02891(3)	g m
ネプツニウム*	Np	93		
プルトニウム*	Pu	94		
アメリシウム*	Am	95		
キュリウム*	Cm	96		
バークリウム*	Bk	97		
カリホルニウム*	Cf	98		
アインスタイニウム*	Es	99		
フェルミウム*	Fm	100		
メンデレビウム*	Md	101		
ノーベリウム*	No	102		
ローレンシウム*	Lr	103		
ラザホージウム*	Rf	104		
ドブニウム*	Db	105		
シーボーギウム*	Sg	106		
ボーリウム*	Bh	107		
ハッシウム*	Hs	108		
マイトネリウム*	Mt	109		
ダームスタチウム*	Ds	110		
レントゲニウム*	Rg	111		
コペルニシウム*	Cn	112		
ニホニウム*	Nh	113		
フレロビウム*	Fl	114		
モスコビウム*	Mc	115		
リバモリウム*	Lv	116		
テネシン*	Ts	117		
オガネソン*	Og	118		

＊：安定同位体のない元素．これらの元素については原子量が示されていないが，ビスマス，トリウム，プロトアクチニウム，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．

g：当該元素の同位体組成が通常の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．表中の原子量および不確かさは通常の物質に適用されるものとする．

©2017 日本化学会　原子量専門委員会

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，ただし，^{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
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．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．

©2010 日本化学会　原子量委員会

Standard Atomic Weights 2017

(Scaled to $A_r(^{12}C)=12$, where ^{12}C is a neutral atom in its nuclear and electronic ground state.)

The atomic weights, $A_r(E)$, of many elements vary because of variations in the abundances of their isotopes in normal materials. For 12 such elements, an atomic-weight interval is given with the symbol [*a*, *b*] to denote the set of atomic-weight values in normal materials ; thus, $a \le A_r(E) \le b$ for element E. The symbols *a* and *b* denote the bounds of the interval [*a*, *b*]. If a more accurate $A_r(E)$ value for a specific material is required, it should be determined. For 72 elements, $A_r(E)$ values and their evaluated uncertainties (in parentheses, following the last significant digit to which they are attributed) are given.

Name	Symbol	Atomic Number	Atomic Weight	Footnotes
Hydrogen	H	1	[1.00784, 1.00811]	m
Helium	He	2	4.002602(2)	g r
Lithium	Li	3	[6.938, 6.997]	m
Beryllium	Be	4	9.0121831(5)	
Boron	B	5	[10.806, 10.821]	m
Carbon	C	6	[12.0096, 12.0116]	
Nitrogen	N	7	[14.00643, 14.00728]	m
Oxygen	O	8	[15.99903, 15.99977]	m
Fluorine	F	9	18.998403163(6)	
Neon	Ne	10	20.1797(6)	g m
Sodium	Na	11	22.98976928(2)	
Magnesium	Mg	12	[24.304, 24.307]	
Aluminium (Aluminum)	Al	13	26.9815385(7)	
Silicon	Si	14	[28.084, 28.086]	
Phosphorus	P	15	30.973761998(5)	
Sulfur	S	16	[32.059, 32.076]	
Chlorine	Cl	17	[35.446, 35.457]	m
Argon	Ar	18	39.948(1)	g r
Potassium	K	19	39.0983(1)	
Calcium	Ca	20	40.078(4)	g
Scandium	Sc	21	44.955908(5)	
Titanium	Ti	22	47.867(1)	
Vanadium	V	23	50.9415(1)	
Chromium	Cr	24	51.9961(6)	
Manganese	Mn	25	54.938044(3)	
Iron	Fe	26	55.845(2)	
Cobalt	Co	27	58.933194(4)	
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	72.630(8)	
Arsenic	As	33	74.921595(6)	
Selenium	Se	34	78.971(8)	r
Bromine	Br	35	[79.901, 79.907]	
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	88.90584(2)	
Zirconium	Zr	40	91.224(2)	g
Niobium	Nb	41	92.90637(2)	
Molybdenum	Mo	42	95.95(1)	g
Technetium*	Tc	43		
Ruthenium	Ru	44	101.07(2)	g
Rhodium	Rh	45	102.90550(2)	
Palladium	Pd	46	106.42(1)	g
Silver	Ag	47	107.8682(2)	g
Cadmium	Cd	48	112.414(4)	g
Indium	In	49	114.818(1)	
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	132.90545196(6)	
Barium	Ba	56	137.327(7)	
lanthanum	La	57	138.90547(7)	g
Cerium	Ce	58	140.116(1)	g
Praseodymium	Pr	59	140.90766(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	164.93033(2)	
Erbium	Er	68	167.259(3)	g
Thulium	Tm	69	168.93422(2)	
Ytterbium	Yb	70	173.045(10)	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(5)	
Mercury	Hg	80	200.592(3)	
Thallium	Tl	81	[204.382, 204.385]	
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	232.0377(4)	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		
Roentgenium*	Rg	111		
Copernicium*	Cn	112		

Name	Symbol	Atomic Number	Atomic Weight	Footnotes
Nihonium*	Nh	113		
Flerovium*	Fl	114		
Moscovium*	Mc	115		
Livermorium*	Lv	116		
Tennessine*	Ts	117		
Oganesson*	Og	118		

* : Element has no stable isotopes. However, four elements (Bi, Th, Pa, and U) do have a characteristic isotopic composition, and for these elements, standard atomic weights are tabulated.

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 the material 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 and uncertainty should be applicable to normal material.

©2017 日本化学会　原子量専門委員会

Standard Atomic Weights 2010

(Scaled to A_r (^{12}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 (E) and the uncertainties (in parentheses, following the last significant figure to which they are attributed) apply to elements of natural terrestrial origin. The footnotes to this table elaborate the types of variation which may occur for individual elements and which may be larger than the listed uncertainties of values of A_r (E). Names of elements with atomic number 112 to 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)	
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		
Roentgenium	Rg	111		
Copernicium*	Cn	112		
Ununtrium*	Uut	113		
Ununquadium*	Uuq	114		

Name	Symbol	Atomic Number	Atomic Weight	Footnotes
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

ICP分析用水 …… *204*
ICP分析用パラジウム標準液 …… *201*
アウリントリカルボン酸アンモニウム …… *204*
亜鉛 …… *204*
亜鉛(標準試薬) …… *204*
亜鉛，ヒ素分析用 …… *204*
亜鉛，無ヒ素 …… *204*
0.1 mol/L亜鉛液 …… *190*
亜鉛華 …… ***872***
亜鉛華デンプン …… ***389***
亜鉛華軟膏 …… ***389***
亜鉛標準液 …… *201*
亜鉛標準液，原子吸光光度用 …… *201*
亜鉛標準原液 …… *201*
亜鉛粉末 …… *204*
亜鉛末 …… *204*
アカメガシワ …… ***1861***
アクチノマイシンD …… ***389***
アクテオシド，薄層クロマトグラフィー用 …… *204*
アクラルビシン塩酸塩 …… ***390***
アクリノール …… *204*
アクリノール・亜鉛華軟膏 …… ***392***
アクリノール・チンク油 …… ***392***
アクリノール酸化亜鉛軟膏 …… ***392***
アクリノール水和物 …… *204*, ***391***
アクリルアミド …… *204*
アコニチン，純度試験用 …… *204*
アザチオプリン …… ***393***
アザチオプリン錠 …… ***394***
アサリニン，薄層クロマトグラフィー用 …… *205*
(*E*)－アサロン …… *205*
亜酸化窒素 …… *205*, ***395***
アジ化ナトリウム …… *205*
アジ化ナトリウム・リン酸塩緩衝塩化ナトリウム試液 …… *205*
アシクロビル …… ***396***
アシクロビル顆粒 …… ***398***
アシクロビル眼軟膏 …… ***401***
アシクロビル錠 …… ***397***
アシクロビルシロップ …… ***399***
アシクロビル注射液 …… ***400***
アシクロビル軟膏 …… ***401***
アジスロマイシン水和物 …… ***402***
亜ジチオン酸ナトリウム …… *205*
2,2′－アジノビス(3－エチルベンゾチアゾリン－6－スルホン酸)二アンモニウム …… *205*
2,2′－アジノビス(3－エチルベンゾチアゾリン－6－スルホン酸)二アンモニウム試液 …… *205*
アジピン酸 …… *205*
アジマリン …… ***403***
アジマリン，定量用 …… *205*
アジマリン錠 …… ***403***
亜硝酸アミル …… ***404***
亜硝酸カリウム …… *205*
亜硝酸ナトリウム …… *205*
0.1 mol/L亜硝酸ナトリウム液 …… *190*
亜硝酸ナトリウム試液 …… *205*
アスコルビン酸 …… *205*, ***404***
L－アスコルビン酸 …… *205*
アスコルビン酸，鉄試験用 …… *205*
アスコルビン酸・塩酸試液，0.012 g/dL …… *205*
L－アスコルビン酸・塩酸試液，0.012 g/dL …… *206*
アスコルビン酸・塩酸試液，0.02 g/dL …… *205*
L－アスコルビン酸・塩酸試液，0.02 g/dL …… *206*
アスコルビン酸・塩酸試液，0.05 g/dL …… *205*
L－アスコルビン酸・塩酸試液，0.05 g/dL …… *206*
アスコルビン酸・パントテン酸カルシウム錠 …… ***406***
アスコルビン酸散 …… ***405***
アスコルビン酸注射液 …… ***405***
アストラガロシドIV，薄層クロマトグラフィー用 …… *206*
アズトレオナム …… ***407***
L－アスパラギン一水和物 …… *206*
アスパラギン酸 …… *206*
DL－アスパラギン酸 …… *206*
L－アスパラギン酸 …… *206*, ***409***
アスピリン …… *206*, ***410***
アスピリンアルミニウム …… ***411***
アスピリン錠 …… ***410***
アスポキシシリン水和物 …… ***412***
アセタゾラミド …… ***413***
アセタール …… *206*
アセチルアセトン …… *206*
アセチルアセトン試液 …… *206*
N－アセチルガラクトサミン …… *206*
アセチルサリチル酸 …… ***410***
アセチルサリチル酸アルミニウム …… ***411***
アセチルサリチル酸錠 …… ***410***
アセチルシステイン …… ***414***

N－アセチルノイラミン酸 ……206
N－アセチルノイラミン酸，エポエチンアルファ用 ……206
N－アセチルノイラミン酸試液，0.4 mmol/L ……206
アセチレン ……206
o－アセトアニシジド ……206
p－アセトアニシジド ……206
アセトアニリド ……206
アセトアミノフェン ……207，**415**
アセトアルデヒド ……207
アセトアルデヒド，ガスクロマトグラフィー用 ……207
アセトアルデヒド，定量用 ……207
アセトアルデヒドアンモニアトリマー三水和物 ……207
アセトニトリル ……207
アセトニトリル，液体クロマトグラフィー用 ……207
アセトヘキサミド ……**416**
アセトリゾン酸 ……207
アセトン ……207
アセトン，生薬純度試験用 ……207
アセトン，非水滴定用 ……207
アセナフテン ……207
アセブトロール塩酸塩 ……**417**
アセメタシン ……207，**418**
アセメタシン，定量用 ……207
アセメタシンカプセル ……**419**
アセメタシン錠 ……**418**
アゼラスチン塩酸塩 ……**420**
アゼラスチン塩酸塩，定量用 ……208
アゼラスチン塩酸塩顆粒 ……**421**
アゼルニジピン ……**422**
アゼルニジピン，定量用 ……208
アゼルニジピン錠 ……**423**
亜セレン酸 ……208
亜セレン酸・硫酸試液 ……208
亜セレン酸ナトリウム ……208
アセンヤク ……**1861**
阿仙薬 ……**1861**
アセンヤク末 ……**1861**
阿仙薬末 ……**1861**
アゾセミド ……**424**
アゾセミド，定量用 ……208
アゾセミド錠 ……**425**
アテノロール ……**426**
亜テルル酸カリウム ……208
アトラクチレノリドⅢ，定量用 ……208
アトラクチレノリドⅢ，薄層クロマトグラフィー用 ……208
アトラクチロジン，定量用 ……209
アトラクチロジン試液，定量用 ……209
アトルバスタチンカルシウム錠 ……**428**
アトルバスタチンカルシウム水和物 ……**426**
アドレナリン ……**429**
アドレナリン液 ……**430**
アドレナリン注射液 ……**430**
アトロピン硫酸塩水和物 ……209，**431**
アトロピン硫酸塩水和物，定量用 ……209
アトロピン硫酸塩水和物，薄層クロマトグラフィー用 ……209
アトロピン硫酸塩注射液 ……**431**
p－アニスアルデヒド ……209
p－アニスアルデヒド・酢酸試液 ……209
p－アニスアルデヒド・硫酸試液 ……209
14－アニソイルアコニン塩酸塩，定量用 ……209
アニソール ……210
アニリン ……210
アニリン硫酸塩 ……210
アネスタミン ……**448**
亜ヒ酸パスタ ……**432**
アビジン・ビオチン試液 ……210
アプリンジン塩酸塩 ……**433**
アプリンジン塩酸塩，定量用 ……210
アプリンジン塩酸塩カプセル ……**433**
アフロクアロン ……**434**
アプロチニン ……210
アプロチニン試液 ……210
アヘン・トコン散 ……**1863**
アヘンアルカロイド・アトロピン注射液 ……**437**
アヘンアルカロイド・スコポラミン注射液 ……**438**
アヘンアルカロイド塩酸塩 ……**435**
アヘンアルカロイド塩酸塩注射液 ……**436**
アヘン散 ……**1862**
アヘンチンキ ……**1862**
アヘン末 ……**1861**
α－アポオキシテトラサイクリン ……210
β－アポオキシテトラサイクリン ……210
アマチャ ……**1863**
甘茶 ……**1863**
アマチャジヒドロイソクマリン，
　薄層クロマトグラフィー用 ……211
アマチャ末 ……**1863**
甘茶末 ……**1863**
アマンタジン塩酸塩 ……**440**
アミオダロン塩酸塩 ……**441**
アミオダロン塩酸塩，定量用 ……211
アミオダロン塩酸塩錠 ……**442**
アミカシン硫酸塩 ……**443**
アミカシン硫酸塩注射液 ……**444**
アミグダリン，成分含量測定用 ……211
アミグダリン，定量用 ……211
アミグダリン，薄層クロマトグラフィー用 ……211
6－アミジノ－2－ナフトールメタンスルホン酸塩 ……211
アミドトリゾ酸 ……**445**
アミドトリゾ酸，定量用 ……211
アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン注射液 ……**446**
アミトリプチリン塩酸塩 ……**447**
アミトリプチリン塩酸塩錠 ……**447**
アミド硫酸(標準試薬) ……211
アミド硫酸アンモニウム ……211
アミド硫酸アンモニウム試液 ……211
4－アミノアセトフェノン ……211
p－アミノアセトフェノン ……211

4－アミノアセトフェノン試液 ……211
p－アミノアセトフェノン試液 ……211
3－アミノ安息香酸 ……211
4－アミノ安息香酸 ……211
p－アミノ安息香酸 ……211
4－アミノ安息香酸イソプロピル ……211
p－アミノ安息香酸イソプロピル ……211
アミノ安息香酸エチル ……211, **448**
4－アミノ安息香酸メチル ……211
アミノ安息香酸誘導体化試液 ……211
4－アミノアンチピリン ……211
4－アミノアンチピリン塩酸塩 ……212
4－アミノアンチピリン塩酸塩試液 ……212
4－アミノアンチピリン試液 ……211
2－アミノエタノール ……212
2－アミノエタンチオール塩酸塩 ……212
3－(2－アミノエチル)インドール ……212
アミノエチルスルホン酸 ……**1091**
ε－アミノカプロン酸 ……212
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 ……212
4－アミノ－6－クロロベンゼン－1,3－ジスルホンアミド ……212
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 ……212
アミノ酸自動分析用6 mol/L塩酸試液 ……212
アミノ酸分析法〈*G3-2-171*〉 ……*2533*
アミノ酸分析用無水ヒドラジン ……212
4－アミノ－*N*,*N*－ジエチルアニリン硫酸塩一水和物 ……212
4－アミノ－*N*,*N*－ジエチルアニリン硫酸塩試液 ……212
L－2－アミノスベリン酸 ……212
1－アミノ－2－ナフトール－4－スルホン酸 ……212
1－アミノ－2－ナフトール－4－スルホン酸試液 ……212
2－アミノ－2－ヒドロキシメチル－1,3－プロパンジオール ……212
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 ……212
アミノピリン ……212
アミノフィリン水和物 ……**449**
アミノフィリン注射液 ……**449**
2－アミノフェノール ……212
3－アミノフェノール ……212
4－アミノフェノール ……212
m－アミノフェノール ……212
4－アミノフェノール塩酸塩 ……212
2－アミノ－1－ブタノール ……212
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 ……380
アミノプロピルシリル化シリカゲル，前処理用 ……213
N－アミノヘキサメチレンイミン ……213
2－アミノベンズイミダゾール ……213
4－アミノメチル安息香酸 ……213
1－アミノ－2－メチルナフタレン ……213
2－アミノメチルピペリジン ……213
4－アミノ酪酸 ……213
n－アミルアルコール ……213
t－アミルアルコール ……213
アミルアルコール，イソ ……213
アミルアルコール，第三 ……213
アミローストリス－(3,5－ジメチルフェニルカルバメート)被覆シリカゲル，液体クロマトグラフィー用 ……380
アムホテリシンB ……**450**
アムホテリシンB錠 ……**451**
アムホテリシンBシロップ ……**451**
アムロジピンベシル酸塩 ……**452**
アムロジピンベシル酸塩口腔内崩壊錠 ……**454**
アムロジピンベシル酸塩錠 ……**453**
アモキサピン ……**455**
アモキシシリン ……213
アモキシシリンカプセル ……**457**
アモキシシリン水和物 ……213, **456**
アモスラロール塩酸塩 ……**458**
アモスラロール塩酸塩，定量用 ……213
アモスラロール塩酸塩錠 ……**459**
アモバルビタール ……**460**
アラキジン酸メチル，ガスクロマトグラフィー用 ……213
アラセプリル ……213, **461**
アラセプリル，定量用 ……213
アラセプリル錠 ……**462**
β－アラニン ……213
L－アラニン ……213, **463**
アラビアゴム ……**1864**
アラビアゴム末 ……**1864**
L－アラビノース ……213
アラントイン，薄層クロマトグラフィー用 ……213
アリザリンS ……214
アリザリンS試液 ……214
アリザリンエローGG ……214
アリザリンエローGG・チモールフタレイン試液 ……214
アリザリンエローGG試液 ……214
アリザリンコンプレキソン ……214
アリザリンコンプレキソン試液 ……214
アリザリンレッドS ……214
アリザリンレッドS試液 ……214
アリストロキア酸Ⅰ，生薬純度試験用 ……214
アリストロキア酸について〈*G5-4-141*〉 ……*2623*
アリソールA，薄層クロマトグラフィー用 ……214
アリソールB ……214
アリソールBモノアセテート ……214
アリメマジン酒石酸塩 ……**464**
亜硫酸塩標準液 ……201
亜硫酸オキシダーゼ ……214
亜硫酸オキシダーゼ試液 ……215
亜硫酸水 ……215
亜硫酸水素ナトリウム ……215, **464**
亜硫酸水素ナトリウム試液 ……215
亜硫酸ナトリウム ……215
亜硫酸ナトリウム，無水 ……215

亜硫酸ナトリウム・リン酸二水素ナトリウム試液 ……215
亜硫酸ナトリウム試液，1 mol/L ……215
亜硫酸ナトリウム七水和物 ……215
亜硫酸ビスマス・インジケーター ……215
アルガトロバン水和物 ……465
アルカリ性1.6%過ヨウ素酸カリウム・
0.2%過マンガン酸カリウム試液 ……215
アルカリ性1,3－ジニトロベンゼン試液 ……215
アルカリ性*m*－ジニトロベンゼン試液 ……215
アルカリ性銅試液 ……215
アルカリ性銅試液(2) ……215
アルカリ性銅溶液 ……215
アルカリ性2,4,6－トリニトロフェノール試液 ……215
アルカリ性ピクリン酸試液 ……215
アルカリ性ヒドロキシルアミン試液 ……215
アルカリ性フェノールフタレイン試液 ……215
アルカリ性フェリシアン化カリウム試液 ……215
アルカリ性ブルーテトラゾリウム試液 ……215
アルカリ性ヘキサシアノ鉄(Ⅲ)酸カリウム試液 ……215
アルカリ性ホスファターゼ ……215
アルカリ性ホスファターゼ試液 ……215
アルカリ性硫酸銅試液 ……215
アルカリ銅試液 ……215
L－アルギニン ……215, 467
L－アルギニン塩酸塩 ……215, 467
L－アルギニン塩酸塩注射液 ……468
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 ……215
アルコール ……589
アルコール数測定法 …… 23
アルコール数測定用エタノール ……215
アルゴン ……215
アルシアンブルー8GX ……215
アルシアンブルー染色液 ……215
アルジオキサ ……468
アルジオキサ，定量用 ……215
アルジオキサ顆粒 ……469
アルジオキサ錠 ……469
アルセナゾⅢ ……215
アルセナゾⅢ試液 ……215
アルデヒドデヒドロゲナーゼ ……215
アルデヒドデヒドロゲナーゼ試液 ……216
アルテミシア・アルギイ，純度試験用 ……216
RPMI－1640粉末培地 ……216
アルビフロリン ……216
アルブチン，成分含量測定用 ……216
アルブチン，定量用 ……216
アルブチン，薄層クロマトグラフィー用 ……216
アルブミン試液 ……216
アルプラゾラム ……470
アルプレノロール塩酸塩 ……471
アルプロスタジル ……471
アルプロスタジル　アルファデクス ……474
アルプロスタジル注射液 ……472
アルベカシン硫酸塩 ……476
アルベカシン硫酸塩注射液 ……477
α－アルミナ，比表面積測定用 ……385
アルミニウム ……216
アルミニウム標準液，原子吸光光度用 ……202
アルミニウム標準原液 ……202
アルミノプロフェン ……477
アルミノプロフェン，定量用 ……216
アルミノプロフェン錠 ……478
アルミノン ……216
アルミノン試液 ……216
アレコリン臭化水素酸塩，薄層クロマトグラフィー用 ……216
アレンドロン酸ナトリウム錠 ……480
アレンドロン酸ナトリウム水和物 ……217, 479
アレンドロン酸ナトリウム注射液 ……482
アロエ ……1865
アロエ末 ……1866
アロチノロール塩酸塩 ……482
アロプリノール ……217, 483
アロプリノール，定量用 ……217
アロプリノール錠 ……483
安息香酸 ……217, 484
安息香酸イソアミル ……217
安息香酸イソプロピル ……217
安息香酸エチル ……217
安息香酸コレステロール ……217
安息香酸ナトリウム ……217, 485
安息香酸ナトリウムカフェイン ……486
安息香酸フェニル ……217
安息香酸ブチル ……217
安息香酸プロピル ……217
安息香酸ベンジル ……217, 487
安息香酸メチル ……217
安息香酸メチル，エストリオール試験用 ……217
アンソッコウ ……1866
安息香 ……1866
アンチトロンビンⅢ ……217
アンチトロンビンⅢ試液 ……217
アンチピリン ……217, 487
アントロン ……217
アントロン試液 ……217
アンピシリン水和物 ……489
アンピシリンナトリウム ……490
アンピロキシカム ……493
アンピロキシカム，定量用 ……217
アンピロキシカムカプセル ……494
アンベノニウム塩化物 ……495
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 ……217
アンモニア・エタノール試液 ……218
アンモニア・塩化アンモニウム緩衝液，pH 8.0 ……218
アンモニア・塩化アンモニウム緩衝液，pH 10.0 ……218
アンモニア・塩化アンモニウム緩衝液，pH 10.7 ……218
アンモニア・塩化アンモニウム緩衝液，pH 11.0 ……218

アンモニア・ウイキョウ精……1867
アンモニア・酢酸アンモニウム緩衝液，pH 8.0 ……218
アンモニア・酢酸アンモニウム緩衝液，pH 8.5 ……218
アンモニアガス ……218
アンモニア試液 ……218
アンモニア試液，1 mol/L ……218
アンモニア試液，13.5 mol/L ……218
アンモニア水 ……218，495
アンモニア水(28) ……218
アンモニア水，1 mol/L ……218
アンモニア水，13.5 mol/L ……218
アンモニア水，強 ……218
アンモニア銅試液 ……218
アンモニア飽和1－ブタノール試液 ……218
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 ……218
アンモニウム試験用水 ……218
アンモニウム試験用精製水 ……218
アンモニウム標準液 ……202
アンレキサノクス ……496
アンレキサノクス錠 ……497

イ

EMB平板培地 ……218
イオウ ……218，498
硫黄 ……218
イオウ・カンフルローション ……498
イオウ・サリチル酸・チアントール軟膏 ……499
イオタラム酸 ……499
イオタラム酸，定量用 ……218
イオタラム酸ナトリウム注射液 ……500
イオタラム酸メグルミン注射液 ……501
イオトロクス酸 ……502
イオパミドール ……502
イオパミドール，定量用 ……218
イオパミドール注射液 ……503
イオヘキソール ……505
イオヘキソール注射液 ……506
イカリイン，薄層クロマトグラフィー用 ……218
イクタモール ……507
イーグル最少必須培地 ……218
イーグル最小必須培地，ウシ血清加 ……218
イコサペント酸エチル ……508
イコサペント酸エチルカプセル ……509
イサチン ……218
イスコフ改変ダルベッコ液体培地，フィルグラスチム用 …219
イスコフ改変ダルベッコ粉末培地 ……218
イセパマイシン硫酸塩 ……510
イセパマイシン硫酸塩注射液 ……511
イソアミルアルコール ……219
イソオクタン ……219
イソクスプリン塩酸塩 ……511
イソクスプリン塩酸塩，定量用 ……219
イソクスプリン塩酸塩錠 ……512
(*S*)－イソシアン酸1－フェニルエチルエステル ……219
イソソルビド ……513
イソニアジド ……219，514
イソニアジド，定量用 ……219
イソニアジド試液 ……219
イソニアジド錠 ……514
イソニアジド注射液 ……515
イソニコチン酸 ……219
イソニコチン酸アミド ……219
(*E*)－イソフェルラ酸 ……219
(*E*)－イソフェルラ酸・(*E*)－フェルラ酸混合試液，
　薄層クロマトグラフィー用 ……219
イソフェンインスリン　ヒト(遺伝子組換え)
　水性懸濁注射液 ……556
イソブタノール ……219
イソフルラン ……516
l－イソプレナリン塩酸塩 ……517
イソプロパノール ……219，518
イソプロパノール，液体クロマトグラフィー用 ……219
イソプロピルアミン ……219
イソプロピルアミン・エタノール試液 ……219
イソプロピルアルコール ……518
イソプロピルアンチピリン ……518
イソプロピルエーテル ……219
4－イソプロピルフェノール ……219
イソプロメタジン塩酸塩，薄層クロマトグラフィー用 ……219
イソマル ……519
イソマル水和物 ……519
イソマルト ……219
L－イソロイシン ……219，520
L－イソロイシン，定量用 ……219
イソロイシン・ロイシン・バリン顆粒 ……521
イダルビシン塩酸塩 ……523
一次抗体試液 ……219
一硝酸イソソルビド，定量用 ……220
一硝酸イソソルビド錠 ……526
70%一硝酸イソソルビド乳糖末 ……524
胃腸薬のpH試験法〈G6-6-131〉 ……2642
一酸化炭素 ……220
一酸化炭素測定用検知管 ……385
一酸化窒素 ……220
一酸化鉛 ……220
一臭化ヨウ素 ……220
一般試験法 ……23
遺伝子解析による微生物の迅速同定法〈G4-7-160〉 ……2600
遺伝子情報を利用する生薬の純度試験〈G5-6-172〉 ……2624
イドクスウリジン ……527
イドクスウリジン点眼液 ……528
イトラコナゾール ……529
イフェンプロジル酒石酸塩 ……530
イフェンプロジル酒石酸塩，定量用 ……220
イフェンプロジル酒石酸塩細粒 ……531
イフェンプロジル酒石酸塩錠 ……530

イブジラスト……**532**
イプシロンーアミノカプロン酸……221
イブプロフェン……221，**533**
イブプロフェンピコノール……221，**533**
イブプロフェンピコノール，定量用……221
イブプロフェンピコノールクリーム……**534**
イブプロフェンピコノール軟膏……**534**
イプラトロピウム臭化物水和物……**535**
イプリフラボン……**536**
イプリフラボン錠……**537**
イミダゾール……221
イミダゾール，水分測定用……221
イミダゾール，薄層クロマトグラフィー用……221
イミダゾール試液……221
イミダゾール臭化水素塩酸塩……221
イミダプリル塩酸塩……221，**537**
イミダプリル塩酸塩，定量用……221
イミダプリル塩酸塩錠……**538**
2,2′ーイミノジエタノール塩酸塩……221
イミノジベンジル……221
イミプラミン塩酸塩……221，**540**
イミプラミン塩酸塩錠……**540**
イミペネム水和物……**541**
医薬品原薬及び製剤の品質確保の基本的考え方〈G0-1-172〉……2502
医薬品等の試験に用いる水〈GZ-1-161〉……2655
医薬品の安定性試験の実施方法〈G0-4-171〉……2508
医薬品包装における基本的要件と用語〈G0-5-170〉……2510
イリノテカン塩酸塩水和物……**543**
イリノテカン塩酸塩水和物，定量用……221
イリノテカン塩酸塩注射液……**544**
イルソグラジンマレイン酸塩……221，**546**
イルソグラジンマレイン酸塩，定量用……221
イルソグラジンマレイン酸塩細粒……**548**
イルソグラジンマレイン酸塩錠……**547**
イルベサルタン……**549**
イルベサルタン，定量用……221
イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩錠……**550**
イルベサルタン錠……**550**
イレイセン……**1867**
威霊仙……**1867**
色の比較液……204
色の比較試験法……90
インジウム，熱分析用……385
インジゴカルミン……221，**553**
インジゴカルミン試液……221
インジゴカルミン注射液……**553**
インスリン　アスパルト(遺伝子組換え)……**559**
インスリン　グラルギン(遺伝子組換え)……**561**
インスリン　グラルギン(遺伝子組換え)注射液……**562**
インスリングラルギン用V8プロテアーゼ……222
インスリン　ヒト(遺伝子組換え)……**554**
インスリン　ヒト(遺伝子組換え)注射液……**555**
インダパミド……**563**
インダパミド錠……**564**
インターフェロン　アルファ(NAMALWA)……**565**
インターフェロン　アルファ(NAMALWA)注射液……**568**
インターフェロンアルファ(NAMALWA)用DNA標準原液……222
インターフェロンアルファ確認用基質試液……222
インターフェロンアルファ用クーマシーブリリアントブルー試液……222
インターフェロンアルファ用分子量マーカー……222
インターロイキンー2依存性マウスナチュラルキラー細胞NKC3……222
インチンコウ……**1867**
茵蔯蒿……**1867**
茵陳蒿……**1867**
インデノロール塩酸塩……**569**
インドメタシン……222，**570**
インドメタシンカプセル……**571**
インドメタシン坐剤……**572**
2,3ーインドリンジオン……222
インフルエンザHAワクチン……**573**
インヨウカク……**1868**
淫羊藿……**1868**

ウ

ウィイス試液……222
ウイキョウ……**1868**
茴香……**1868**
ウイキョウ末……**1868**
茴香末……**1868**
ウイキョウ油……**1869**
ウコン……**1869**
鬱金……**1869**
ウコン末……**1870**
鬱金末……**1870**
ウサギ抗ナルトグラスチム抗体……222
ウサギ抗ナルトグラスチム抗体試液……222
ウサギ脱繊維血……222
ウシ血清……222
ウシ血清アルブミン……222
ウシ血清アルブミン，ウリナスタチン試験用……222
ウシ血清アルブミン，ゲルろ過分子量マーカー用……222
ウシ血清アルブミン，定量用……222
ウシ血清アルブミン・塩化ナトリウム・リン酸塩緩衝液，0.1 w/v%……222
ウシ血清アルブミン・塩化ナトリウム・リン酸塩緩衝液，pH 7.2……222
ウシ血清アルブミン・生理食塩液……222
1 w/v%ウシ血清アルブミン・リン酸塩緩衝液・塩化ナトリウム試液……222
0.1%ウシ血清アルブミン含有酢酸緩衝液……222
ウシ血清アルブミン試液，セクレチン標準品用……222
ウシ血清アルブミン試液，セクレチン用……222
ウシ血清アルブミン試液，ナルトグラスチム試験用……222

ウシ血清加イーグル最小必須培地……222
ウシ胎児血清……222
ウシ由来活性化血液凝固X因子……222
薄めたエタノール……223
ウベニメクス……573
ウベニメクス，定量用……223
ウベニメクスカプセル……573
埋め込み注射剤……15
ウヤク……1871
烏薬……1871
ウラシル……223
ウラピジル……575
ウリナスタチン……575
ウリナスタチン試験用ウシ血清アルブミン……223
ウリナスタチン試験用トリプシン試液……223
ウリナスタチン定量用結晶トリプシン……223
ウルソデオキシコール酸……223，577
ウルソデオキシコール酸，定量用……223
ウルソデオキシコール酸顆粒……579
ウルソデオキシコール酸錠……578
ウレタン……223
ウロキナーゼ……580
ウワウルシ……1871
ウワウルシ流エキス……1872
温清飲エキス……1872
ウンベリフェロン，薄層クロマトグラフィー用……223

エ

エイコセン酸メチル，ガスクロマトグラフィー用……223
エイジツ……1874
営実……1874
エイジツ末……1874
営実末……1874
エオシン……223
エオシンY……223
エオシンメチレンブルーカンテン培地……223
A型赤血球浮遊液……223
エカベトナトリウム顆粒……582
エカベトナトリウム水和物……581
エカベトナトリウム水和物，定量用……223
液状チオグリコール酸培地……223
液状フェノール……1457
エキス剤……20
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……224
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……380
液体クロマトグラフィー用アミローストリス－(3,5－
　ジメチルフェニルカルバメート)被覆シリカゲル……380
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……224
液体クロマトグラフィー用イソプロパノール……224
液体クロマトグラフィー用エタノール(99.5)……224
液体クロマトグラフィー用エレウテロシドB……224
液体クロマトグラフィー用オクタデシル－
　強アニオン交換基シリル化シリカゲル……380
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……380
液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化
　シリコーンポリマー被覆シリカゲル……380
液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化
　多孔質ガラス……380
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……380
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……380
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……380
液体クロマトグラフィー用オボムコイド化学結合
　アミノシリカゲル……380
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……380
液体クロマトグラフィー用強塩基性イオン交換樹脂……380
液体クロマトグラフィー用強酸性イオン交換樹脂……380
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…380
液体クロマトグラフィー用18－クラウンエーテル
　固定化シリカゲル……380
液体クロマトグラフィー用グラファイトカーボン……380
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……380
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……224
液体クロマトグラフィー用ゲル型強塩基性
　イオン交換樹脂……380
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%)……380
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%)……380
液体クロマトグラフィー用α_1－酸性
　糖タンパク質結合シリカゲル……380
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……380
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……380
液体クロマトグラフィー用ジオールシリカゲル……380
液体クロマトグラフィー用β－シクロデキストリン
　結合シリカゲル……380
液体クロマトグラフィー用ジビニルベンゼン－
　メタクリラート共重合体……380
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……380
液体クロマトグラフィー用*N*,*N*－ジメチルホルムアミド…224
液体クロマトグラフィー用弱酸性イオン交換樹脂……380
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…380
液体クロマトグラフィー用シリカゲル……380
液体クロマトグラフィー用親水性シリカゲル……380

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……380
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 ……381
液体クロマトグラフィー用セルモロイキン ……224
液体クロマトグラフィー用セルロースストリス(4－
メチルベンゾエート)被覆シリカゲル ……381
液体クロマトグラフィー用セルロース誘導体
被覆シリカゲル……381
液体クロマトグラフィー用第四級アンモニウム基を
結合した親水性ビニルポリマーゲル ……381
液体クロマトグラフィー用多孔質シリカゲル ……381
液体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……381
液体クロマトグラフィー用多孔性ポリメタクリレート ……381
液体クロマトグラフィー用チミン……224
液体クロマトグラフィー用2′－デオキシウリジン ……224
液体クロマトグラフィー用デキストラン－
高度架橋アガロースゲルろ過担体……381
液体クロマトグラフィー用テトラヒドロフラン ……224
液体クロマトグラフィー用トリアコンチルシリル化
シリカゲル……381
液体クロマトグラフィー用トリプシン……224
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……381
液体クロマトグラフィー用パーフルオロヘキシル
プロピルシリル化シリカゲル……381
液体クロマトグラフィー用パルミトアミドプロピル
シリル化シリカゲル……381
液体クロマトグラフィー用非多孔性強酸性
イオン交換樹脂……381
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……381
液体クロマトグラフィー用2－ヒドロキシプロピル－
β－シクロデキストリル化シリカゲル ……381
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……381
液体クロマトグラフィー用フェニル化シリカゲル ……381
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 …381
液体クロマトグラフィー用フェニルヘキシル
シリル化シリカゲル……381
液体クロマトグラフィー用ブチルシリル化シリカゲル ……381
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 …381
液体クロマトグラフィー用2－プロパノール……224
液体クロマトグラフィー用ヘキサシリル化シリカゲル ……381
液体クロマトグラフィー用ヘキサン……224
液体クロマトグラフィー用*n*－ヘキサン……224
液体クロマトグラフィー用ヘプタン……224
液体クロマトグラフィー用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 ……381
液体クロマトグラフィー用メタノール……224
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……224
液体クロマトグラフィー用5－ヨードウラシル……224
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－ジビニルベンゼン共重合体 …… 380
エコチオパートヨウ化物 …… **583**
エスタゾラム …… **584**
SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法〈*G3-8-170*〉 ……2555
SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動用緩衝液 …… 224
エストラジオール安息香酸エステル …… **584**
エストラジオール安息香酸エステル水性懸濁注射液 …… **585**
エストリオール …… **586**
エストリオール試験用安息香酸メチル …… 224
エストリオール錠 …… **586**
エストリオール水性懸濁注射液 …… **587**
エタクリン酸 …… **588**
エタクリン酸，定量用 …… 224
エタクリン酸錠 …… **588**
エタノール …… 224，**589**
エタノール(95) …… 224
エタノール(95)，メタノール不含 …… 224
エタノール(99.5) …… 224
エタノール(99.5)，液体クロマトグラフィー用 …… 224
エタノール，薄めた …… 224
エタノール，ガスクロマトグラフィー用 …… 224
エタノール，希 …… 224
エタノール，消毒用 …… 224
エタノール，中和 …… 224
エタノール，無アルデヒド …… 224
エタノール，無水 …… 224
エタノール，メタノール不含 …… 224
エタノール・生理食塩液 …… 224
エタノール不含クロロホルム …… 224
エダラボン …… **591**
エダラボン，定量用 …… 224
エダラボン注射液 …… **592**
エタンブトール塩酸塩 …… **594**
エチオナミド …… **594**
エチゾラム …… **595**
エチゾラム，定量用 …… 224
エチゾラム細粒 …… **597**
エチゾラム錠 …… **596**
エチドロン酸二ナトリウム …… **598**
エチドロン酸二ナトリウム，定量用 …… 224
エチドロン酸二ナトリウム錠 …… **599**
エチニルエストラジオール …… 224，**600**
エチニルエストラジオール錠 …… **600**
エチルアミン塩酸塩 …… 224
L－エチルシステイン塩酸塩 …… **601**
エチルシリル化シリカゲル，
カラムクロマトグラフィー用 …… 381
エチルセルロース …… **602**
2－エチル－2－フェニルマロンジアミド …… 224
エチルベンゼン …… 225
N－エチルマレイミド …… 225
エチルモルヒネ塩酸塩水和物 …… **603**
N－エチルモルホリン …… 225

エチレフリン塩酸塩……225, 604
エチレフリン塩酸塩，定量用……225
エチレフリン塩酸塩錠……604
エチレンオキシド……225
エチレングリコール……225
エチレングリコール，水分測定用……225
エチレンジアミン……225, 605
エチレンジアミン試液……225
0.001 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液……191
0.01 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液……191
0.02 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液……191
0.05 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液……191
0.1 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液……191
エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム試液，0.04 mol/L……225
エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム試液，0.1 mol/L……225
エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム試液，0.4 mol/L，pH 8.5……225
エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム二水和物……225
エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム……225
エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム亜鉛……225
エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム亜鉛四水和物……225
0.001 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液……191
0.01 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液……191
0.02 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液……191
0.05 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液……191
0.1 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液……191
エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム試液，0.1 mol/L……225
エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム銅……225
エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム銅四水和物……225
エデト酸カルシウムナトリウム水和物……606
エデト酸ナトリウム水和物……607
エーテル……225, 607
エーテル，生薬純度試験用……225
エーテル，麻酔用……225
エーテル，無水……225
エテンザミド……225, 608
4′−エトキシアセトフェノン……225
3−エトキシ−4−ヒドロキシベンズアルデヒド……225
4−エトキシフェノール……226
p−エトキシフェノール……226
エトスクシミド……609
エトドラク……610
エトポシド……610
エドロホニウム塩化物……611
エドロホニウム塩化物注射液……612
エナラプリルマレイン酸塩……226, 612
エナラプリルマレイン酸塩錠……613
エナント酸メテノロン……226
エナント酸メテノロン，定量用……226
NADHペルオキシダーゼ……226
NADHペルオキシダーゼ試液……226
NN指示薬……226
NFS−60細胞……226
エノキサシン水和物……615
エバスチン……616
エバスチン，定量用……226
エバスチン口腔内崩壊錠……618
エバスチン錠……616
エパルレスタット……619
エパルレスタット錠……620
4−エピオキシテトラサイクリン……226
6−エピドキシサイクリン塩酸塩……226
エピネフリン……429
エピネフリン液……430
エピネフリン注射液……430
エピリゾール……621
エピルビシン塩酸塩……621
エフェドリン塩酸塩……226, 622
エフェドリン塩酸塩，生薬定量用……226
エフェドリン塩酸塩，定量用……226
エフェドリン塩酸塩散10%……624
エフェドリン塩酸塩錠……623
エフェドリン塩酸塩注射液……625
FL細胞……226
FBS・IMDM……226
エプレレノン……625
エプレレノン錠……626
エペリゾン塩酸塩……627
エポエチン　アルファ(遺伝子組換え)……628
エポエチンアルファ液体クロマトグラフィー用トリプシン……227
エポエチンアルファ用*N*−アセチルノイラミン酸……227
エポエチンアルファ用基質試液……227
エポエチンアルファ用試料緩衝液……227
エポエチンアルファ用トリプシン試液……227
エポエチンアルファ用ブロッキング試液……227
エポエチンアルファ用分子量マーカー……227
エポエチンアルファ用ポリアクリルアミドゲル……227
エポエチンアルファ用リン酸塩緩衝液……227
エポエチン　ベータ(遺伝子組換え)……631
エポエチンベータ用トリエチルアミン……227
エポエチンベータ用トリフルオロ酢酸……227
エポエチンベータ用ポリソルベート20……227
エポエチンベータ用2−メルカプトエタノール……227
エボジアミン，定量用……227
MTT試液……228
エメダスチンフマル酸塩……633
エメダスチンフマル酸塩，定量用……228
エメダスチンフマル酸塩徐放カプセル……634
エメチン塩酸塩，定量用……228
エモルファゾン……635

エモルファゾン，定量用 …… 228
エモルファゾン錠 …… **636**
エリオクロムブラックT …… 228
エリオクロムブラックT・塩化ナトリウム指示薬 …… 228
エリオクロムブラックT試液 …… 228
エリキシル剤 …… 11
エリスロマイシン …… **637**
エリスロマイシンB …… 228
エリスロマイシンC …… 228
エリスロマイシンエチルコハク酸エステル …… **638**
エリスロマイシンステアリン酸塩 …… **639**
エリスロマイシン腸溶錠 …… **638**
エリスロマイシンラクトビオン酸塩 …… **639**
エリブリンメシル酸塩 …… **640**
エルカトニン …… **644**
エルカトニン試験用トリプシン試液 …… 228
エルゴカルシフェロール …… **646**
エルゴタミン酒石酸塩 …… **647**
エルゴメトリンマレイン酸塩 …… **648**
エルゴメトリンマレイン酸塩錠 …… **648**
エルゴメトリンマレイン酸塩注射液 …… **649**
エレウテロシドB，液体クロマトグラフィー用 …… 228
塩化亜鉛 …… 228, **650**
塩化亜鉛試液 …… 228
塩化亜鉛試液，0.04 mol/L …… 229
塩化アセチル …… 229
塩化アルミニウム …… 229
塩化アルミニウム試液 …… 229
塩化アルミニウム(Ⅲ)試液 …… 229
塩化アルミニウム(Ⅲ)六水和物 …… 229
塩化アンチモン(Ⅲ) …… 229
塩化アンチモン(Ⅲ)試液 …… 229
塩化アンモニウム …… 229
塩化アンモニウム・アンモニア試液 …… 229
塩化アンモニウム緩衝液，pH 10 …… 229
塩化アンモニウム試液 …… 229
塩化インジウム(^{111}In)注射液 …… **650**
塩化カリウム …… 229, **650**
塩化カリウム，赤外吸収スペクトル用 …… 229
塩化カリウム，定量用 …… 229
塩化カリウム，導電率測定用 …… 229
塩化カリウム・塩酸緩衝液 …… 229
塩化カリウム試液，0.2 mol/L …… 229
塩化カリウム試液，酸性 …… 229
塩化カルシウム …… 229
塩化カルシウム，乾燥用 …… 229
塩化カルシウム，水分測定用 …… 229
塩化カルシウム試液 …… 229
塩化カルシウム水和物 …… **651**
塩化カルシウム水和物，定量用 …… 229
塩化カルシウム注射液 …… **651**
塩化カルシウム二水和物 …… 229
塩化カルシウム二水和物，定量用 …… 229
塩化金酸 …… 229
塩化金酸試液 …… 229
塩化コバルト …… 229
塩化コバルト・エタノール試液 …… 229
塩化コバルト(Ⅱ)・エタノール試液 …… 229
塩化コバルト試液 …… 229
塩化コバルト(Ⅱ)試液 …… 229
塩化コバルト(Ⅱ)六水和物 …… 229
塩化コリン …… 229
塩化水銀(Ⅱ) …… 229
塩化水素・エタノール試液 …… 229
塩化スキサメトニウム，薄層クロマトグラフィー用 …… 229
塩化スズ(Ⅱ)・塩酸試液 …… 229
塩化スズ(Ⅱ)・硫酸試液 …… 229
塩化スズ(Ⅱ)試液 …… 229
塩化スズ(Ⅱ)試液，酸性 …… 229
塩化スズ(Ⅱ)二水和物 …… 229
塩化ストロンチウム …… 229
塩化ストロンチウム六水和物 …… 229
塩化セシウム …… 229
塩化セシウム試液 …… 229
塩化第一スズ …… 229
塩化第一スズ・硫酸試液 …… 230
塩化第一スズ試液 …… 229
塩化第一スズ試液，酸性 …… 229
塩化第二水銀 …… 230
塩化第二鉄 …… 230
塩化第二鉄・酢酸試液 …… 230
塩化第二鉄・ピリジン試液，無水 …… 230
塩化第二鉄・メタノール試液 …… 230
塩化第二鉄・ヨウ素試液 …… 230
塩化第二鉄試液 …… 230
塩化第二鉄試液，希 …… 230
塩化第二鉄試液，酸性 …… 230
塩化第二銅 …… 230
塩化第二銅・アセトン試液 …… 230
塩化タリウム(^{201}Tl)注射液 …… **651**
塩化チオニル …… 230
塩化チタン(Ⅲ) (20) …… 230
塩化チタン(Ⅲ)・硫酸試液 …… 230
0.1 mol/L塩化チタン(Ⅲ)液 …… 191
塩化チタン(Ⅲ)試液 …… 230
塩化鉄(Ⅲ)・アミド硫酸試液 …… 230
塩化鉄(Ⅲ)・酢酸試液 …… 230
塩化鉄(Ⅲ)・ピリジン試液，無水 …… 230
塩化鉄(Ⅲ)・ヘキサシアノ鉄(Ⅲ)酸カリウム試液 …… 230
塩化鉄(Ⅲ)・メタノール試液 …… 230
塩化鉄(Ⅲ)・ヨウ素試液 …… 230
塩化鉄(Ⅲ)試液 …… 230
塩化鉄(Ⅲ)試液，希 …… 230
塩化鉄(Ⅲ)試液，酸性 …… 230
塩化鉄(Ⅲ)六水和物 …… 230
塩化テトラ*n*－ブチルアンモニウム …… 230
塩化銅(Ⅱ)・アセトン試液 …… 230
塩化銅(Ⅱ)二水和物 …… 230

塩化トリフェニルテトラゾリウム……230
塩化2,3,5－トリフェニル－2*H*－テトラゾリウム ……230
塩化2,3,5－トリフェニル－2*H*－テトラゾリウム・
　メタノール試液，噴霧用……230
塩化トリフェニルテトラゾリウム試液……230
塩化2,3,5－トリフェニル－2*H*－テトラゾリウム試液 ……230
塩化ナトリウム……230, **652**
塩化ナトリウム(標準試薬)……230
塩化ナトリウム，定量用……230
塩化ナトリウム試液……230
塩化ナトリウム試液，0.1 mol/L……230
塩化ナトリウム試液，0.2 mol/L……230
塩化ナトリウム試液，1 mol/L……230
0.9%塩化ナトリウム注射液 ……**991**
10%塩化ナトリウム注射液 ……**653**
塩化*p*－ニトロベンゼンジアゾニウム試液……230
塩化*p*－ニトロベンゼンジアゾニウム試液，噴霧用 ……230
塩化白金酸……230
塩化白金酸・ヨウ化カリウム試液……230
塩化白金酸試液……230
塩化パラジウム……231
塩化パラジウム(Ⅱ)……231
塩化パラジウム試液……231
塩化パラジウム(Ⅱ)試液……231
塩化バリウム……231
0.01 mol/L塩化バリウム液……192
0.02 mol/L塩化バリウム液……192
0.1 mol/L塩化バリウム液……192
塩化バリウム試液……231
塩化バリウム二水和物……231
塩化パルマチン……231
塩化ヒドロキシルアンモニウム……231
塩化ヒドロキシルアンモニウム・エタノール試液 ……231
塩化ヒドロキシルアンモニウム・塩化鉄(Ⅲ)試液 ……231
塩化ヒドロキシルアンモニウム試液……231
塩化ヒドロキシルアンモニウム試液，pH 3.1 ……231
塩化ビニル……231
塩化ビニル標準液……202
塩化1,10－フェナントロリニウム一水和物……231
塩化フェニルヒドラジニウム……231
塩化フェニルヒドラジニウム試液……231
塩化*n*－ブチル……231
塩化物試験法……25
塩化物標準液……202
塩化物標準原液……202
塩化ベルベリン……231
塩化ベルベリン，薄層クロマトグラフィー用 ……231
塩化ベンザルコニウム……231
塩化ベンゼトニウム，定量用……231
塩化ベンゾイル……231
塩化マグネシウム……231
0.01 mol/L塩化マグネシウム液……192
0.05 mol/L塩化マグネシウム液……192
塩化マグネシウム六水和物……231
塩化メチルロザニリン……231
塩化メチルロザニリン試液……231
塩化ランタン試液……231
塩化リゾチーム用基質試液……231
塩化リチウム……231
塩化ルビジウム……231
エンゴサク……**1875**
延胡索……**1875**
エンゴサク末……**1875**
延胡索末……**1875**
塩酸……231, **653**
0.001 mol/L塩酸……193
0.01 mol/L塩酸……193
0.02 mol/L塩酸……193
0.05 mol/L塩酸……193
0.1 mol/L塩酸……193
0.2 mol/L塩酸……192
0.5 mol/L塩酸……192
1 mol/L塩酸……192
2 mol/L塩酸……192
塩酸，希……231
塩酸，精製……231
塩酸・エタノール試液……232
塩酸・塩化カリウム緩衝液，pH 2.0……232
塩酸・酢酸アンモニウム緩衝液，pH 3.5……232
塩酸・2－プロパノール試液……232
塩酸・メタノール試液，0.01 mol/L……232
塩酸・メタノール試液，0.05 mol/L……232
塩酸アゼラスチン，定量用……232
塩酸14－アニソイルアコニン，成分含量測定用 ……232
塩酸アプリンジン，定量用……232
塩酸アミオダロン，定量用……232
塩酸4－アミノアンチピリン……232
塩酸4－アミノアンチピリン試液……232
塩酸4－アミノフェノール……232
塩酸*p*－アミノフェノール……232
塩酸アモスラロール，定量用……232
塩酸L－アルギニン……232
塩酸イソクスプリン，定量用……232
塩酸イソプロメタジン，薄層クロマトグラフィー用……232
塩酸イミダプリル……232
塩酸イミダプリル，定量用……232
塩酸イミプラミン……232
塩酸エチレフリン……232
塩酸エチレフリン，定量用……232
塩酸6－エピドキシサイクリン……232
塩酸エフェドリン……232
塩酸エフェドリン，定量用……232
塩酸エメチン，成分含量測定用……232
塩酸オキシコドン，定量用……232
塩酸クロルプロマジン，定量用……232
塩酸クロルヘキシジン……232
塩酸(2－クロロエチル)ジエチルアミン……232
塩酸2,4－ジアミノフェノール……232

塩酸2,4－ジアミノフェノール試液 ……232
塩酸試液，0.001 mol/L ……231
塩酸試液，0.01 mol/L ……231
塩酸試液，0.02 mol/L ……231
塩酸試液，0.05 mol/L ……231
塩酸試液，0.1 mol/L ……231
塩酸試液，0.2 mol/L ……231
塩酸試液，0.5 mol/L ……231
塩酸試液，1 mol/L ……231
塩酸試液，2 mol/L ……231
塩酸試液，3 mol/L ……231
塩酸試液，5 mol/L ……231
塩酸試液，6 mol/L ……231
塩酸試液，7.5 mol/L ……231
塩酸試液，10 mol/L ……232
塩酸試液，アミノ酸自動分析用6 mol/L ……232
塩酸ジエタノールアミン ……232
L－塩酸システイン ……232
塩酸ジフェニドール ……232
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 ……232
塩酸ジブカイン ……232
塩酸*N*,*N*－ジメチル－*p*－フェニレンジアミン ……232
塩酸ジルチアゼム ……232
塩酸シンコカイン ……**918**
塩酸スレオプロカテロール ……232
塩酸セチリジン，定量用 ……232
塩酸セフカペンピボキシル ……232
塩酸セミカルバジド ……232
塩酸タムスロシン ……232
塩酸チアプリド，定量用 ……232
塩酸チアラミド，定量用 ……232
塩酸テトラサイクリン ……232
塩酸ドパミン，定量用 ……232
塩酸トリメタジジン，定量用 ……232
塩酸ニカルジピン，定量用 ……232
塩酸パパベリン ……232
塩酸パパベリン，定量用 ……232
塩酸パラアミノフェノール ……232
L－塩酸ヒスチジン ……232
塩酸ヒドララジン ……232
塩酸ヒドララジン，定量用 ……232
塩酸ヒドロキシアンモニウム ……232
塩酸ヒドロキシアンモニウム・エタノール試液 ……232
塩酸ヒドロキシアンモニウム・塩化鉄(Ⅲ)試液 ……233
塩酸ヒドロキシアンモニウム試液 ……232
塩酸ヒドロキシアンモニウム試液，pH 3.1 ……232
塩酸ヒドロキシルアミン ……233
塩酸ヒドロキシルアミン・塩化第二鉄試液 ……233
塩酸ヒドロキシルアミン試液 ……233
塩酸ヒドロキシルアミン試液，pH 3.1 ……233
塩酸ヒドロコタルニン，定量用 ……233
塩酸ピペリジン ……233
塩酸1－(4－ピリジル)ピリジニウムクロリド ……233
塩酸ピリドキシン ……233
塩酸1,10－フェナントロリニウム一水和物 ……233
塩酸*o*－フェナントロリン ……233
塩酸フェニルヒドラジニウム ……233
塩酸フェニルヒドラジニウム試液 ……233
塩酸フェニルヒドラジン ……233
塩酸フェニルヒドラジン試液 ……233
塩酸フェニルピペラジン ……233
塩酸フェネチルアミン ……233
塩酸プソイドエフェドリン ……233
塩酸ブホルミン，定量用 ……233
塩酸プロカイン ……233
塩酸プロカイン，定量用 ……233
塩酸プロカインアミド ……233
塩酸プロカインアミド，定量用 ……233
塩酸プロカテロール ……233
塩酸プロパフェノン，定量用 ……233
塩酸プロプラノロール，定量用 ……233
塩酸ペチジン，定量用 ……233
塩酸ベニジピン ……233
塩酸ベニジピン，定量用 ……233
塩酸ベノキシネート ……**668**
塩酸ベラパミル，定量用 ……233
塩酸ベンゾイルヒパコニン，成分含量測定用 ……233
塩酸ベンゾイルメサコニン，成分含量測定用 ……233
塩酸ベンゾイルメサコニン，薄層クロマトグラフィー用 …233
塩酸ミノサイクリン ……233
塩酸メタサイクリン ……233
dl－塩酸メチルエフェドリン ……233
dl－塩酸メチルエフェドリン，定量用 ……233
塩酸メトホルミン，定量用 ……233
塩酸メピバカイン，定量用 ……233
塩酸メフロキン ……233
塩酸モルヒネ ……233
塩酸モルヒネ，定量用 ……233
塩酸ラベタロール ……233
塩酸ラベタロール，定量用 ……233
塩酸L－リジン ……233
塩酸リトドリン ……233
塩酸リモナーデ ……**654**
塩酸ロキサチジンアセタート ……233
炎色反応試験法 ……*25*
塩素 ……233
塩素酸カリウム ……233
塩素試液 ……233
エンタカポン ……**654**
エンタカポン錠 ……**656**
遠藤培地 ……233
遠藤平板培地 ……233
エンドトキシン規格値の設定〈*G4-5-131*〉 ……*2598*
エンドトキシン試験法 ……*112*
エンドトキシン試験法と測定試薬に遺伝子組換え
　タンパク質を用いる代替法〈*G4-4-180*〉 ……*2596*
エンドトキシン試験用水 ……233

エンドトキシン試験用トリス緩衝液……233
エンビオマイシン硫酸塩……657
エンフルラン……233, 658

オ

オイゲノール，薄層クロマトグラフィー用……233
オウギ……1876
黄耆……1876
オウゴニン，薄層クロマトグラフィー用……234
オウゴン……1877
黄芩……1877
オウゴン末……1878
黄芩末……1878
黄色ワセリン……1857
王水……234
オウセイ……1878
黄精……1878
オウバク……1879
黄柏……1879
オウバク・タンナルビン・ビスマス散……1881
オウバク末……1880
黄柏末……1880
オウヒ……1881
桜皮……1881
オウレン……1882
黄連……1882
黄連解毒湯エキス……1884
オウレン末……1883
黄連末……1883
黄蝋……2064
オキサゾラム……659
オキサピウムヨウ化物……660
オキサプロジン……660
p－オキシ安息香酸……234
p－オキシ安息香酸イソプロピル……234
p－オキシ安息香酸ベンジル……234
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……234
8－オキシキノリン……234
オキシコドン塩酸塩水和物……661
オキシコドン塩酸塩水和物，定量用……234
オキシテトラサイクリン塩酸塩……664
オキシトシン……234, 665
オキシトシン注射液……667
オキシドール……668
オキシブプロカイン塩酸塩……668
オキシメトロン……669
オキセサゼイン……670
オキセタカイン……670
オクスプレノロール塩酸塩……670
n－オクタデカン……234
オクタデシル－強アニオン交換基シリル化シリカゲル，
　液体クロマトグラフィー用……381
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……381
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……381
オクタデシ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……381
オクタデシルシリル化シリカゲル，前処理用……234
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……381
オクタデシルシリル化シリコーンポリマー被覆シリカゲル，
　液体クロマトグラフィー用……381
オクタデシルシリル化多孔質ガラス，
　液体クロマトグラフィー用……381
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……381
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……381
1－オクタノール……234
n－オクタン……234
オクタン，イソ……234
1－オクタンスルホン酸ナトリウム……234
オクチルアルコール……234
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……381
n－オクチルベンゼン……234
オザグレルナトリウム……671
オザグレルナトリウム注射液……672
オストール，薄層クロマトグラフィー用……234
乙字湯エキス……1886
オピアル……435
オピアル注射液……436
オフロキサシン……234, 673
オフロキサシン脱メチル体……234
オボムコイド化学結合アミノシリカゲル，
　液体クロマトグラフィー用……381
オメプラゾール……674
オメプラゾール，定量用……234
オメプラゾール腸溶錠……675
オーラノフィン……676
オーラノフィン錠……677
オリブ油……234, 1889
オルシプレナリン硫酸塩……678
オルシン……234
オルシン・塩化第二鉄試液……234
オルシン・塩化鉄(Ⅲ)試液……234
オルトキシレン……234
オルトトルエンスルホンアミド……234
オルメサルタン　メドキソミル……679
オルメサルタン　メドキソミル錠……680
オレイン酸……234
オレイン酸メチル，ガスクロマトグラフィー用……235
オレンジ油……1889
オロパタジン塩酸塩……681
オロパタジン塩酸塩，定量用……235
オロパタジン塩酸塩錠……682

オンジ ……235, 1889
遠志 ……1889
オンジ末 ……1890
遠志末 ……1890
温度計 ……388

カ

海砂 ……235
カイニン酸 ……235
カイニン酸，定量用 ……235
カイニン酸・サントニン散 ……684
カイニン酸水和物 ……235, 683
カイニン酸水和物，定量用 ……235
海人草 ……2063
ガイヨウ ……1890
艾葉 ……1890
外用エアゾール剤 ……19
外用液剤 ……19
外用固形剤 ……19
外用散剤 ……19
過塩素酸 ……235
0.02 mol/L過塩素酸 ……193
0.05 mol/L過塩素酸 ……193
0.1 mol/L過塩素酸 ……193
過塩素酸・エタノール試液 ……235
0.004 mol/L過塩素酸・ジオキサン液 ……193
0.004 mol/L過塩素酸・1,4－ジオキサン液 ……193
0.05 mol/L過塩素酸・ジオキサン液 ……193
0.05 mol/L過塩素酸・1,4－ジオキサン液 ……193
0.1 mol/L過塩素酸・ジオキサン液 ……193
0.1 mol/L過塩素酸・1,4－ジオキサン液 ……193
過塩素酸・無水エタノール試液 ……235
過塩素酸第二鉄・無水エタノール試液 ……235
過塩素酸第二鉄 ……235
過塩素酸鉄(Ⅲ)・エタノール試液 ……235
過塩素酸鉄(Ⅲ)六水和物 ……235
過塩素酸ナトリウム ……235
過塩素酸ナトリウム一水和物 ……235
過塩素酸バリウム ……235
0.005 mol/L過塩素酸バリウム液 ……193
過塩素酸ヒドロキシルアミン ……235
過塩素酸ヒドロキシルアミン・エタノール試液 ……235
過塩素酸ヒドロキシルアミン・無水エタノール試液 ……235
過塩素酸ヒドロキシルアミン試液 ……235
過塩素酸リチウム ……235
カオリン ……684
カカオ脂 ……1891
化学合成される医薬品原薬及びその製剤の
　不純物に関する考え方〈G0-3-172〉 ……2506
化学用体積計 ……385
過ギ酸 ……235
核酸分解酵素不含水 ……235
核磁気共鳴(NMR)法を利用した定量技術と
　日本薬局方試薬への応用〈G5-5-170〉 ……2623
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DSS－d_6 ……235
核磁気共鳴スペクトル測定用重塩酸 ……235
核磁気共鳴スペクトル測定用重水 ……235
核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化アセトン ……235
核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化ギ酸 ……235
核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化クロロホルム ……235
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 ……235
核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化ピリジン ……235
核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化メタノール ……235
核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化溶媒 ……235
核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシラン ……235
核磁気共鳴スペクトル測定用トリフルオロ酢酸 ……235
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 ……235
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 ……235
核磁気共鳴スペクトル測定用1,4－
　ビス(トリメチルシリル)ベンゼン－d_4 ……236
核磁気共鳴スペクトル測定用1,4－BTMSB－d_4 ……236
確認試験用タクシャトリテルペン混合試液 ……236
加香ヒマシ油 ……2033
加工ブシ ……2039
加工ブシ末 ……2040
カゴソウ ……1891
夏枯草 ……1891
かさ密度及びタップ密度測定法 ……98
過酸化水素(30) ……236
過酸化水素・水酸化ナトリウム試液 ……236
過酸化水素試液 ……236
過酸化水素試液，希 ……236
過酸化水素水，強 ……236
過酸化水素濃度試験紙 ……384
過酸化水素標準液 ……202
過酸化水素標準原液 ……202
過酸化ナトリウム ……236
過酸化ベンゾイル，25%含水 ……236
カシアフラスコ ……385
カシュウ ……1891
何首烏 ……1891
ガジュツ ……1892
莪述 ……1892
莪朮 ……1892
加水ラノリン ……2072
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 ……236
ガスクロマトグラフィー用アラキジン酸メチル ……236
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 ……236
ガスクロマトグラフィー用エイコセン酸メチル ……236
ガスクロマトグラフィー用エタノール ……236

ガスクロマトグラフィー用オレイン酸メチル ……236
ガスクロマトグラフィー用グラファイトカーボン ……381
ガスクロマトグラフィー用グリセリン……236
ガスクロマトグラフィー用ケイソウ土……381
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……236
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 ……236
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 ……381
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……236
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……236
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……236
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……236
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……236
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 ……236
ガスクロマトグラフィー用四フッ化エチレンポリマー ……382
ガスクロマトグラフィー用ジメチルポリシロキサン ……236
ガスクロマトグラフィー用シリカゲル……381
ガスクロマトグラフィー用ステアリン酸……236
ガスクロマトグラフィー用ステアリン酸メチル ……236
ガスクロマトグラフィー用ゼオライト(孔径0.5 nm) ……382
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) ……236
ガスクロマトグラフィー用D−ソルビトール……236
ガスクロマトグラフィー用多孔質シリカゲル ……382
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 μm，100 ～ 200 m²/g) ……382
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……382
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 μm，500 ～ 600 m²/g) ……382
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 μm，300 ～ 400 m²/g) ……382
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0.3 ～ 0.4 μm，50 m²/g以下) ……382
ガスクロマトグラフィー用多孔性ポリマービーズ ……382
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……236
ガスクロマトグラフィー用テトラヒドロフラン ……236
ガスクロマトグラフィー用テレフタル酸……382
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……236
ガスクロマトグラフィー用パルミチン酸……236
ガスクロマトグラフィー用パルミチン酸メチル …… 236
ガスクロマトグラフィー用パルミトレイン酸メチル …… 236
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 …… 236
ガスクロマトグラフィー用5%フェニル−
　メチルシリコーンポリマー …… 236
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 …… 236
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 …… 236
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 …… 236
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 …… 237
ガスクロマトグラフィー用プロピレングリコール …… 237
ガスクロマトグラフィー用ポリアクリル酸メチル …… 237
ガスクロマトグラフィー用ポリアルキレングリコール …… 237
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 …… 237
ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコール
　20 M …… 237
ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコール
　400 …… 237
ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコール
　600 …… 237
ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコール
　1500 …… 237
ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコール
　6000 …… 237
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 …… 237
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 …… 237
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 …… 237
ガスクロマトグラフィー用ポリテトラフルオロエチレン … 382
ガスクロマトグラフィー用ポリメチルシロキサン …… 237
ガスクロマトグラフィー用ミリスチン酸メチル …… 237
ガスクロマトグラフィー用無水トリフルオロ酢酸 …… 237
ガスクロマトグラフィー用メチルシリコーンポリマー …… 237
ガスクロマトグラフィー用ラウリン酸メチル …… 237
ガスクロマトグラフィー用リグノセリン酸メチル …… 237
ガスクロマトグラフィー用リノール酸メチル …… 237
ガスクロマトグラフィー用リノレン酸メチル …… 237
カゼイン(乳製) …… 237
カゼイン，乳製 …… 237
カゼイン製ペプトン …… 237
ガチフロキサシン水和物 …… 685
ガチフロキサシン点眼液 …… 686
カッコウ …… 1892
藿香 …… 1892
カッコン …… 1893
葛根 …… 1893
葛根湯エキス …… 1893

葛根湯加川芎辛夷エキス ……1896
活性アルミナ ……237
活性炭 ……237
活性部分トロンボプラスチン時間測定用試液 ……237
活性部分トロンボプラスチン時間測定用試薬 ……237
カッセキ ……1900
滑石 ……1900
過テクネチウム酸ナトリウム(^{99m}Tc)注射液 ……688
カテコール ……237
果糖 ……237, 688
果糖，薄層クロマトグラフィー用 ……237
果糖注射液 ……688
カドミウム・ニンヒドリン試液 ……237
カドミウム地金 ……237
カドミウム標準液 ……202
カドミウム標準原液 ……202
カドララジン ……689
カドララジン，定量用 ……237
カドララジン錠 ……690
カナマイシン一硫酸塩 ……691
カナマイシン硫酸塩 ……237, 692
カノコソウ ……1900
カノコソウ末 ……1900
カフェイン ……237
カフェイン，無水 ……237
カフェイン水和物 ……237, 693
カプサイシン，成分含量測定用 ……237
(*E*)－カプサイシン，成分含量測定用 ……237
(*E*)－カプサイシン，定量用 ……237
カプサイシン，薄層クロマトグラフィー用 ……237
(*E*)－カプサイシン，薄層クロマトグラフィー用 ……238
カプセル ……694
カプセル剤 …… 10
カプトプリル ……695
カプリル酸 ……238
n－カプリル酸エチル ……238
ガベキサートメシル酸塩 ……695
カベルゴリン ……697
火麻仁 ……2064
過マンガン酸カリウム ……238, 698
0.002 mol/L過マンガン酸カリウム液 ……194
0.02 mol/L過マンガン酸カリウム液 ……194
過マンガン酸カリウム試液 ……238
過マンガン酸カリウム試液，酸性 ……238
加味帰脾湯エキス ……1901
加味逍遙散エキス ……1904
ガム剤 …… 13
カモスタットメシル酸塩 ……698
過ヨウ素酸カリウム ……238
1.6%過ヨウ素酸カリウム・0.2%過マンガン酸カリウム試液，アルカリ性 ……238
過ヨウ素酸カリウム試液 ……238
過ヨウ素酸ナトリウム ……238
過ヨウ素酸ナトリウム試液 ……238
D－ガラクトサミン塩酸塩 ……238
β－ガラクトシダーゼ(アスペルギルス) ……699
β－ガラクトシダーゼ(ペニシリウム) ……700
ガラクトース ……238
D－ガラクトース ……238
ガラスインピンジャーによる吸入剤の空気力学的粒度測定法〈*G6-3-171*〉 ……2639
ガラスウール ……384
ガラス製医薬品容器〈*G7-1-171*〉 ……2644
ガラス繊維 ……384
ガラスろ過器 ……384
ガラスろ過器，酸化銅ろ過用 ……384
カラムクロマトグラフィー用エチルシリル化シリカゲル …382
カラムクロマトグラフィー用強塩基性イオン交換樹脂 ……382
カラムクロマトグラフィー用強酸性イオン交換樹脂 ……382
カラムクロマトグラフィー用合成ケイ酸マグネシウム ……382
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 ……382
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 ……382
カラムクロマトグラフィー用中性アルミナ ……382
カラムクロマトグラフィー用ポリアミド ……382
カリウム標準原液 ……202
カリジノゲナーゼ ……701
カリジノゲナーゼ測定用基質試液(1) ……238
カリジノゲナーゼ測定用基質試液(2) ……238
カリジノゲナーゼ測定用基質試液(3) ……238
カリジノゲナーゼ測定用基質試液(4) ……238
カリ石ケン ……703
顆粒剤 …… 11
過硫酸アンモニウム ……239
過硫酸カリウム ……239
カルシウム標準液 ……202
カルシウム標準液，原子吸光光度用 ……202
カルシトニン　サケ ……703
カルテオロール塩酸塩 ……706
カルナウバロウ ……1906
カルバゾクロム ……239
カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム，成分含量測定用 …239
カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム三水和物 ……239
カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物 ……706
カルバゾール ……239
カルバゾール試液 ……239
カルバマゼピン ……707
カルバミン酸エチル ……239
カルバミン酸クロルフェネシン，定量用 ……239
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 ……382
カルビドパ水和物 ……708
カルベジロール ……709
カルベジロール，定量用 ……239
カルベジロール錠 ……710
カルボキシメチルセルロース ……715
カルボキシメチルセルロースカルシウム ……716

カルボキシメチルセルロースナトリウム……717
L－カルボシステイン……711
L－カルボシステイン，定量用……239
L－カルボシステイン錠……712
カルボプラチン……239，713
カルボプラチン注射液……714
カルメロース……715
カルメロースカルシウム……716
カルメロースナトリウム……717
カルモナムナトリウム……719
カルモフール……720
カロコン……1907
栝楼根……1907
カンキョウ……1907
乾姜……1907
還元液，分子量試験用……239
還元緩衝液，ナルトグラスチム試料用……239
還元鉄……239
丸剤……21
緩衝液，SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動用……239
緩衝液，酵素消化用……239
緩衝液，セルモロイキン用……239
緩衝液，ナルトグラスチム試料用……239
緩衝液，フィルグラスチム試料用……239
緩衝液用1 mol/Lクエン酸試液……239
緩衝液用0.2 mol/Lフタル酸水素カリウム試液……239
緩衝液用0.2 mol/Lホウ酸・0.2 mol/L塩化カリウム試液……239
緩衝液用1 mol/Lリン酸一水素カリウム試液……239
緩衝液用1 mol/Lリン酸水素二カリウム試液……239
緩衝液用0.2 mol/Lリン酸二水素カリウム試液……239
乾生姜……1964
乾生姜末……1965
25%含水過酸化ベンゾイル……239
4%含水中性アルミナ……239
カンゾウ……1908
甘草……1908
乾燥BCGワクチン……1374
乾燥亜硫酸ナトリウム……465
カンゾウエキス……1909
甘草エキス……1909
乾燥減量試験法……51
乾燥甲状腺……840
乾燥酵母……841
含嗽剤……13
乾燥細胞培養痘そうワクチン……1186
乾燥ジフテリアウマ抗毒素……918
乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン……673
乾燥弱毒生風しんワクチン……1444
乾燥弱毒生麻しんワクチン……1660
乾燥水酸化アルミニウムゲル……960
乾燥水酸化アルミニウムゲル細粒……961
カンゾウ粗エキス……1910
乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン……744
乾燥炭酸ナトリウム……239，1111
乾燥痘そうワクチン……1186
乾燥はぶウマ抗毒素……1323
乾燥ボウショウ……2047
乾燥ボツリヌスウマ抗毒素……1637
カンゾウ末……1909
甘草末……1909
乾燥まむしウマ抗毒素……1662
甘草羔……1910
乾燥用塩化カルシウム……239
乾燥用合成ゼオライト……239
乾燥硫酸アルミニウムカリウム……1803
乾燥硫酸ナトリウム……2047
カンデサルタン　シレキセチル……721
カンデサルタン　シレキセチル・
　アムロジピンベシル酸塩錠……724
カンデサルタン　シレキセチル・
　ヒドロクロロチアジド錠……726
カンデサルタン　シレキセチル錠……722
カンデサルタンシレキセチル……239
カンデサルタンシレキセチル，定量用……239
カンテン……240，1911
寒天……1911
カンテン斜面培地……240
カンテン培地，普通……240
カンテン末……1911
寒天末……1911
含糖ペプシン……240，730
眼軟膏剤……17
眼軟膏剤の金属性異物試験法……147
ガンビール……1861
ガンビール末……1861
d－カンファスルホン酸……240
カンフル……240
d－カンフル……731
dl－カンフル……731
肝油……732
カンレノ酸カリウム……732

キ

希エタノール……240
希塩化第二鉄試液……240
希塩化鉄(Ⅲ)試液……240
希塩酸……240，653
希過酸化水素試液……240
気管支・肺に適用する製剤……16
希ギムザ試液……240
キキョウ……240，1912
桔梗根……1912
桔梗根末……1912
キキョウ末……1912
キキョウ流エキス……1912
キクカ……1913
菊花……1913

希五酸化バナジウム試液 …… 240
希酢酸 …… 240
キササゲ …… 1913
ギ酸 …… 240
ギ酸アンモニウム …… 240
ギ酸アンモニウム緩衝液，0.05 mol/L，pH 4.0 …… 240
ギ酸エチル …… 240
希酸化バナジウム(V)試液 …… 240
キサンテン …… 240
キサンテン－9－カルボン酸 …… 240
キサントヒドロール …… 240
キサントン …… 240
ギ酸*n*－ブチル …… 240
希次酢酸鉛試液 …… 240
希次硝酸ビスマス・ヨウ化カリウム試液，噴霧用 …… 240
キジツ …… 240, 1914
枳実 …… 1914
基質緩衝液，セルモロイキン用 …… 240
基質試液，インターフェロンアルファ確認用 …… 241
基質試液，エポエチンアルファ用 …… 241
基質試液，塩化リゾチーム用 …… 241
基質試液，リゾチーム塩酸塩用 …… 241
基質試液(1)，カリジノゲナーゼ測定用 …… 241
基質試液(2)，カリジノゲナーゼ測定用 …… 241
基質試液(3)，カリジノゲナーゼ測定用 …… 241
基質試液(4)，カリジノゲナーゼ測定用 …… 241
希2,6－ジブロモ－*N*－クロロ－1,4－ベンゾキノン
モノイミン試液 …… 241
希*p*－ジメチルアミノベンズアルデヒド・
塩化第二鉄試液 …… 241
希4－ジメチルアミノベンズアルデヒド・
塩化鉄(Ⅲ)試液 …… 241
希釈液，粒子計数装置用 …… 241
希硝酸 …… 241
キシリット …… 733
キシリット注射液 …… 734
キシリトール …… 241, 733
キシリトール注射液 …… 734
キシレノールオレンジ …… 241
キシレノールオレンジ試液 …… 241
キシレン …… 241
o－キシレン …… 241
キシレンシアノールFF …… 241
キシロース …… 241
D－キシロース …… 241
希水酸化カリウム・エタノール試液 …… 241
希水酸化ナトリウム試液 …… 241
キタサマイシン …… 734
キタサマイシン酢酸エステル …… 735
キタサマイシン酒石酸塩 …… 737
希チモールブルー試液 …… 241
キッカ …… 1913
吉草根 …… 1900
吉草根末 …… 1900
n－吉草酸 …… 241
希鉄・フェノール試液 …… 241
キナプリル塩酸塩 …… 738
キナプリル塩酸塩，定量用 …… 241
キナプリル塩酸塩錠 …… 739
キニジン硫酸塩水和物 …… 241, 741
キニーネエチル炭酸エステル …… 742
キニーネ塩酸塩水和物 …… 742
キニーネ硫酸塩水和物 …… 241, 743
キニノーゲン …… 241
キニノーゲン試液 …… 242
8－キノリノール …… 242
キノリン …… 242
キノリン試液 …… 242
希フェノールフタレイン試液 …… 242
希フェノールレッド試液 …… 242
希フォリン試液 …… 242
希ブロモフェノールブルー試液 …… 242
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 …… 242
希ホルムアルデヒド試液 …… 242
ギムザ試液 …… 242
ギムザ試液，希 …… 242
希メチルレッド試液 …… 242
キモトリプシノーゲン，ゲルろ過分子量マーカー用 …… 242
α－キモトリプシン …… 242
キャピラリー電気泳動法〈G3-7-180〉 …… 2551
牛脂 …… 1914
吸収スペクトル用ジメチルスルホキシド …… 242
吸収スペクトル用ヘキサン …… 242
吸収スペクトル用*n*－ヘキサン …… 242
吸水クリーム …… 765
吸水軟膏 …… 765
吸入エアゾール剤 …… 16
吸入液剤 …… 16
吸入剤 …… 16
吸入剤の空気力学的粒度測定法 …… 166
吸入剤の送達量均一性試験法 …… 163
吸入粉末剤 …… 16
強アンモニア水 …… 242
強塩基性イオン交換樹脂 …… 242
強塩基性イオン交換樹脂，液体クロマトグラフィー用 …… 382
強塩基性イオン交換樹脂，カラムクロマトグラフィー用 …… 382
強過酸化水素水 …… 242
キョウカツ …… 1914
羌活 …… 1914
凝固点測定法 …… 51
強酢酸第二銅試液 …… 242
強酢酸銅(Ⅱ)試液 …… 242
強酸性イオン交換樹脂 …… 242
強酸性イオン交換樹脂，液体クロマトグラフィー用 …… 382
強酸性イオン交換樹脂，カラムクロマトグラフィー用 …… 382
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 …… 382

希ヨウ素試液 …… 242
キョウニン …… 1915
杏仁 …… 1915
キョウニン水 …… 1915
杏仁水 …… 1915
強熱減量試験法 …… 52
強熱残分試験法 …… 52
希ヨードチンキ …… 1754
希硫酸 …… 242
希硫酸アンモニウム鉄(Ⅲ)試液 …… 242
希硫酸第二鉄アンモニウム試液 …… 242
[6]－ギンゲロール，成分含量測定用 …… 242
[6]－ギンゲロール，定量用 …… 242
[6]－ギンゲロール，薄層クロマトグラフィー用 …… 243
近赤外吸収スペクトル測定法〈G1-3-161〉 …… 2520
ギンセノシドRb_1，薄層クロマトグラフィー用 …… 243
ギンセノシドRc …… 243
ギンセノシドRe …… 243
ギンセノシドRg_1，薄層クロマトグラフィー用 …… 243
金属ナトリウム …… 244
金チオリンゴ酸ナトリウム …… 744
キンヒドロン …… 244
金標準液，原子吸光光度用 …… 202
銀標準液，原子吸光光度用 …… 202
金標準原液 …… 202
銀標準原液 …… 202

ク

グアイフェネシン …… 244, 745
グアナベンズ酢酸塩 …… 746
グアニン …… 244
グアネチジン硫酸塩 …… 747
グアヤコール …… 244
グアヤコール，定量用 …… 244
グアヤコールスルホン酸カリウム …… 244, 747
クエチアピンフマル酸塩 …… 748
クエチアピンフマル酸塩細粒 …… 751
クエチアピンフマル酸塩錠 …… 750
クエン酸 …… 244
クエン酸・酢酸試液 …… 244
クエン酸・無水酢酸試液 …… 244
クエン酸・リン酸塩・アセトニトリル試液 …… 244
クエン酸アンモニウム …… 244
クエン酸アンモニウム鉄(Ⅲ) …… 244
クエン酸一水和物 …… 244
クエン酸ガリウム(^{67}Ga)注射液 …… 753
クエン酸緩衝液，0.05 mol/L，pH 6.6 …… 244
クエン酸三カリウム一水和物 …… 244
クエン酸三ナトリウム試液，0.1 mol/L …… 245
クエン酸三ナトリウム二水和物 …… 245
クエン酸試液，0.01 mol/L …… 244
クエン酸試液，0.1 mol/L …… 244
クエン酸試液，1 mol/L，緩衝液用 …… 244
クエン酸水素二アンモニウム …… 245
クエン酸水和物 …… 753
クエン酸第二鉄アンモニウム …… 245
クエン酸銅(Ⅱ)試液 …… 245
クエン酸ナトリウム …… 245
クエン酸ナトリウム試液，0.1 mol/L …… 245
クエン酸ナトリウム水和物 …… 245, 754
クエン酸モサプリド，定量用 …… 245
クオリティ・バイ・デザイン(QbD)，品質リスクマネジメント(QRM)及び医薬品品質システム(PQS)に関連する用語集〈G0-6-172〉 …… 2514
クコシ …… 1916
枸杞子 …… 1916
クジン …… 1916
苦参 …… 1916
クジン末 …… 1917
苦参末 …… 1917
屈折率測定法 …… 52
クペロン …… 245
クペロン試液 …… 245
クーマシー染色試液 …… 245
クーマシーブリリアントブルーG－250 …… 245
クーマシーブリリアントブルーR－250 …… 245
クーマシーブリリアントブルー試液，インターフェロンアルファ用 …… 245
苦味重曹水 …… 1963
苦味チンキ …… 1917
18－クラウンエーテル固定化シリカゲル，液体クロマトグラフィー用 …… 382
グラファイトカーボン，液体クロマトグラフィー用 …… 382
グラファイトカーボン，ガスクロマトグラフィー用 …… 382
クラブラン酸カリウム …… 755
クラリスロマイシン …… 756
クラリスロマイシン錠 …… 757
40%グリオキサール試液 …… 245
グリオキサール標準液 …… 202
グリオキサール標準原液 …… 202
グリクラジド …… 759
グリココール酸ナトリウム，薄層クロマトグラフィー用 … 245
N－グリコリルノイラミン酸 …… 245
N－グリコリルノイラミン酸試液，0.1 mmol/L …… 245
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 …… 382
グリコール酸 …… 245
グリシン …… 245, 760
グリース・ロメン亜硝酸試薬 …… 245
グリース・ロメン硝酸試薬 …… 245
クリスタルバイオレット …… 245
クリスタルバイオレット試液 …… 245
グリセリン …… 245, 761
85%グリセリン …… 245
グリセリン，ガスクロマトグラフィー用 …… 245
グリセリン塩基性試液 …… 245
グリセリンカリ液 …… 763

グリセロール ……761
グリチルリチン酸，薄層クロマトグラフィー用 ……245
グリチルリチン酸一アンモニウム，分離確認用 ……246
クリノフィブラート ……763
グリベンクラミド ……764
クリーム剤 ……19
グリメピリド ……765
グリメピリド錠 ……767
クリンダマイシン塩酸塩 ……768
クリンダマイシン塩酸塩カプセル ……769
クリンダマイシンリン酸エステル ……770
クリンダマイシンリン酸エステル注射液 ……771
グルカゴン(遺伝子組換え) ……772
グルカゴン用酵素試液 ……246
クルクマ紙 ……384
クルクミン ……246
クルクミン，成分含量測定用 ……246
クルクミン，定量用 ……246
クルクミン試液 ……246
D－グルコサミン塩酸塩 ……246
4′－*O*－グルコシル－5－*O*－メチルビサミノール，
薄層クロマトグラフィー用 ……246
グルコースオキシダーゼ ……246
グルコース検出用試液 ……246
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 ……246
グルコン酸カルシウム，薄層クロマトグラフィー用 ……247
グルコン酸カルシウム水和物 ……773
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 ……247
グルコン酸ナトリウム ……247
グルタチオン ……247，774
L－グルタミン ……247，774
L－グルタミン酸 ……247，775
グルタミン試液 ……247
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 ……247
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 ……247
クレオソート ……2065
クレゾール ……247，776
m－クレゾール ……247
p－クレゾール ……247
クレゾール水 ……777
クレゾール石ケン液 ……777
クレゾールレッド ……247
クレゾールレッド試液 ……247
クレボプリドリンゴ酸塩 ……778
クレマスチンフマル酸塩 ……778
クロカプラミン塩酸塩水和物 ……779
クロキサシリンナトリウム水和物 ……780
クロキサゾラム ……247，781
クロコナゾール塩酸塩 ……782
クロスカルメロースナトリウム ……718
クロスポビドン ……783
クロチアゼパム ……784
クロチアゼパム，定量用 ……247
クロチアゼパム錠 ……785
クロトリマゾール ……247，785
クロナゼパム ……786
クロナゼパム，定量用 ……247
クロナゼパム細粒 ……788
クロナゼパム錠 ……787
クロニジン塩酸塩 ……788
クロピドグレル硫酸塩 ……789
クロピドグレル硫酸塩錠 ……791
クロフィブラート ……247，792
クロフィブラートカプセル ……793
クロフェダノール塩酸塩 ……794
γ－グロブリン ……247
クロベタゾールプロピオン酸エステル ……794
クロペラスチン塩酸塩 ……795
クロペラスチンフェンジゾ酸塩 ……796
クロペラスチンフェンジゾ酸塩，定量用 ……247
クロペラスチンフェンジゾ酸塩錠 ……797
クロマトグラフィー用ケイソウ土 ……382
クロマトグラフィー用担体／充塡剤 ……380
クロマトグラフィー用中性アルミナ ……382
クロミフェンクエン酸塩 ……798
クロミフェンクエン酸塩錠 ……799
クロミプラミン塩酸塩 ……800
クロミプラミン塩酸塩，定量用 ……247
クロミプラミン塩酸塩錠 ……800
クロム酸・硫酸試液 ……247
クロム酸カリウム ……247
クロム酸カリウム試液 ……247
クロム酸銀飽和クロム酸カリウム試液 ……247
クロム酸ナトリウム(^{51}Cr)注射液 ……801
クロム標準液，原子吸光光度用 ……202
クロモグリク酸ナトリウム ……801
クロモトロプ酸 ……247
クロモトロプ酸試液 ……247
クロモトロープ酸試液 ……247
クロモトロプ酸試液，濃 ……247
クロモトロープ酸試液，濃 ……247
クロモトロープ酸二ナトリウム二水和物 ……247
クロラゼプ酸二カリウム ……802
クロラゼプ酸二カリウム，定量用 ……247
クロラゼプ酸二カリウムカプセル ……803
クロラミン ……247
クロラミン試液 ……247
クロラムフェニコール ……247，804
クロラムフェニコール・コリスチンメタンスルホン酸
ナトリウム点眼液 ……805
クロラムフェニコールコハク酸エステルナトリウム ……805
クロラムフェニコールパルミチン酸エステル ……806
p－クロルアニリン ……247
p－クロル安息香酸 ……247

クロルジアゼポキシド……247, 807
クロルジアゼポキシド，定量用……247
クロルジアゼポキシド散……809
クロルジアゼポキシド錠……808
クロルフェニラミンマレイン酸塩……247, 810
d－クロルフェニラミンマレイン酸塩……814
クロルフェニラミンマレイン酸塩散……812
クロルフェニラミンマレイン酸塩錠……811
クロルフェニラミンマレイン酸塩注射液……813
クロルフェネシンカルバミン酸エステル……815
クロルフェネシンカルバミン酸エステル，定量用……248
クロルフェネシンカルバミン酸エステル錠……816
p－クロルフェノール……248
クロルプロパミド……817
クロルプロパミド，定量用……248
クロルプロパミド錠……817
クロルプロマジン塩酸塩……818
クロルプロマジン塩酸塩，定量用……248
クロルプロマジン塩酸塩錠……819
クロルプロマジン塩酸塩注射液……820
クロルヘキシジン塩酸塩……248, 820
クロルヘキシジングルコン酸塩液……821
p－クロルベンゼンスルホンアミド……248
クロルマジノン酢酸エステル……822
4－クロロアニリン……248
4－クロロ安息香酸……248
2－クロロエチルジエチルアミン塩酸塩……248
クロロギ酸9－フルオレニルメチル……248
クロロゲン酸，薄層クロマトグラフィー用……248
(*E*)－クロロゲン酸，薄層クロマトグラフィー用……248
クロロ酢酸……248
1－クロロ－2,4－ジニトロベンゼン……248
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……248
クロロトリメチルシラン……248
(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……248
4－クロロフェノール……248
クロロブタノール……248, 823
1－クロロブタン……248
3－クロロ－1,2－プロパンジオール……249
4－クロロベンゼンジアゾニウム塩試液……249
4－クロロベンゼンスルホンアミド……249
4－クロロベンゾフェノン……249
クロロホルム……249
クロロホルム，エタノール不含……249
クロロホルム，水分測定用……249

ケ

ケイガイ……1917
荊芥穂……1917
経口液剤……11
蛍光基質試液……249
蛍光光度法……45
蛍光試液……249
経口ゼリー剤……12
蛍光染色による細菌数の迅速測定法〈G4-8-152〉……2601
経口投与する製剤……10
経口フィルム剤……12
ケイ酸アルミン酸マグネシウム……826
ケイ酸マグネシウム……828
軽質無水ケイ酸……823
軽質流動パラフィン……1333
桂枝茯苓丸エキス……1918
ケイソウ土……249
ケイソウ土，ガスクロマトグラフィー用……382
ケイソウ土，クロマトグラフィー用……382
継代培地，ナルトグラスチム試験用……249
ケイタングステン酸二十六水和物……249
ケイヒ……1919
桂皮……1919
ケイ皮酸……249
(*E*)－ケイ皮酸，成分含量測定用……249
(*E*)－ケイ皮酸，定量用……249
(*E*)－ケイ皮酸，薄層クロマトグラフィー用……250
ケイヒ末……1920
桂皮末……1920
ケイヒ油……1920
桂皮油……1920
計量器・用器……385
ケタミン塩酸塩……829
血液カンテン培地……250
血液透析用剤……16
1%血液浮遊液……250
結晶セルロース……1078
結晶トリプシン……250
結晶トリプシン，ウリナスタチン定量用……251
ケツメイシ……1920
決明子……1920
ケトコナゾール……251, 829
ケトコナゾール，定量用……251
ケトコナゾール液……830
ケトコナゾールクリーム……831
ケトコナゾールローション……831
ケトチフェンフマル酸塩……832
ケトプロフェン……833
ゲニポシド，成分含量測定用……251
ゲニポシド，定量用……251
ゲニポシド，薄層クロマトグラフィー用……252
ケノデオキシコール酸……834
ケノデオキシコール酸，薄層クロマトグラフィー用……252
ゲファルナート……834
ゲフィチニブ……836
ゲル型強塩基性イオン交換樹脂，
　液体クロマトグラフィー用……382
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……382

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……382
ゲル剤 …… 20
ゲルろ過分子量マーカー用ウシ血清アルブミン ……252
ゲルろ過分子量マーカー用キモトリプシノーゲン ……252
ゲルろ過分子量マーカー用卵白アルブミン ……252
ゲルろ過分子量マーカー用リボヌクレアーゼA ……252
ケロシン ……252
ケンゴシ ……1921
牽牛子 ……1921
原子吸光光度法 …… 46
原子吸光光度用亜鉛標準液 ……202
原子吸光光度用アルミニウム標準液 ……202
原子吸光光度用カルシウム標準液 ……202
原子吸光光度用金標準液 ……202
原子吸光光度用銀標準液 ……202
原子吸光光度用クロム標準液 ……202
原子吸光光度用鉄標準液 ……202
原子吸光光度用鉄標準液(2) ……202
原子吸光光度用ニッケル標準液 ……203
原子吸光光度用マグネシウム標準液 ……203
元素不純物 …… 91
懸濁剤 …… 11
ゲンタマイシンB ……252
ゲンタマイシン硫酸塩 ……837
ゲンタマイシン硫酸塩注射液 ……838
ゲンタマイシン硫酸塩点眼液 ……839
ゲンタマイシン硫酸塩軟膏 ……839
ゲンチアナ ……1921
ゲンチアナ・重曹散 ……1922
ゲンチアナ末 ……1921
ゲンチオピクロシド，薄層クロマトグラフィー用 ……252
ゲンチジン酸 ……253
ゲンノショウコ ……1922
ゲンノショウコ末 ……1922

コ

コウイ ……1923
膠飴 ……1923
抗インターフェロンアルファ抗血清 ……253
抗ウリナスタチンウサギ血清 ……253
抗ウロキナーゼ血清 ……253
抗A血液型判定用抗体 ……253
コウカ ……1923
紅花 ……1923
広藿香 ……1892
硬化油 ……840
紅耆 ……1972
口腔内に適用する製剤 …… 12
口腔内崩壊錠 …… 10
口腔内崩壊フィルム剤 …… 12
口腔用液剤 …… 13
口腔用錠剤 …… 12
口腔用スプレー剤 …… 13
口腔用半固形剤 …… 13
光遮蔽型自動微粒子測定器校正用標準粒子 …… 385
コウジン ……1923
紅参 ……1923
校正球，粒子密度測定用 …… 385
合成ケイ酸アルミニウム …… 824
合成ケイ酸マグネシウム，カラムクロマトグラフィー用 … 382
合成ゼオライト，乾燥用 …… 253
抗生物質の微生物学的力価試験法 …… 115
抗生物質用リン酸塩緩衝液，0.1 mol/L，pH 8.0 …… 253
抗生物質用リン酸塩緩衝液，pH 6.5 …… 253
酵素試液 …… 253
酵素試液，グルカゴン用 …… 253
酵素消化用緩衝液 …… 253
酵素免疫測定法〈G3-11-171〉 ……2566
抗B血液型判定用抗体 …… 253
コウブシ ……1925
香附子 ……1925
コウブシ末 ……1925
香附子末 ……1925
抗ブラジキニン抗体 …… 253
抗ブラジキニン抗体試液 …… 253
コウベイ ……1925
粳米 ……1925
酵母エキス …… 253
コウボク ……1926
厚朴 ……1926
コウボク末 ……1926
厚朴末 ……1926
高密度ポリエチレンフィルム …… 253
鉱油試験法 …… 25
ゴオウ ……1927
牛黄 ……1927
コカイン塩酸塩 …… 841
固形製剤のブリスター包装の水蒸気透過性試験法
〈G7-3-171〉 ……2646
五酸化バナジウム …… 253
五酸化バナジウム試液 …… 253
五酸化バナジウム試液，希 …… 253
五酸化リン …… 253
ゴシツ ……1928
牛膝 ……1928
ゴシツ，薄層クロマトグラフィー用 …… 253
牛車腎気丸エキス ……1928
ゴシュユ ……254, 1931
呉茱萸 ……1931
呉茱萸湯エキス ……1931
固体又は粉体の密度〈G2-1-171〉 ……2523
コデインリン酸塩散1% …… 844
コデインリン酸塩散10% …… 845
コデインリン酸塩錠 …… 843
コデインリン酸塩水和物 …… 842
コデインリン酸塩水和物，定量用 …… 254

ゴナドレリン酢酸塩 ……845
コハク酸 ……254
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 ……254
コハク酸シベンゾリン，定量用 ……254
コハク酸トコフェロール ……254
コハク酸トコフェロールカルシウム ……254
コバルチ亜硝酸ナトリウム ……254
コバルチ亜硝酸ナトリウム試液 ……254
コプチシン塩化物，薄層クロマトグラフィー用 ……254
ゴボウシ ……1933
牛蒡子 ……1933
コポビドン ……847
ゴマ ……1934
胡麻 ……1934
ゴマ油 ……254，1934
ゴミシ ……1934
五味子 ……1934
コムギデンプン ……1180
コメデンプン ……1182
コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム ……849
コリスチン硫酸塩 ……850
コリン塩化物 ……254
コール酸，薄層クロマトグラフィー用 ……254
コール酸ナトリウム水和物 ……254
コルチゾン酢酸エステル ……255，851
コルヒチン ……852
五苓散エキス ……1934
コレカルシフェロール ……854
コレスチミド ……854
コレスチミド顆粒 ……856
コレスチミド錠 ……855
コレステロール ……255，856
コロジオン ……255
コロホニウム ……2080
コロンボ ……1936
コロンボ末 ……1936
混合ガス調製器 ……385
コンゴーレッド ……255
コンゴーレッド紙 ……384
コンゴーレッド試液 ……255
コンズランゴ ……1936
コンズランゴ流エキス ……1937

サ

サイクロセリン ……857
サイコ ……1937
柴胡 ……1937
柴胡桂枝湯エキス ……1938
サイコサポニンa，d混合標準試液，定量用 ……256
サイコサポニンa，成分含量測定用 ……255
サイコサポニンa，定量用 ……255
サイコサポニンa，薄層クロマトグラフィー用 ……256
サイコサポニンb_2，成分含量測定用 ……256
サイコサポニンb_2，定量用 ……256
サイコサポニンb_2，薄層クロマトグラフィー用 ……257
サイコサポニンb_2標準試液，定量用 ……257
サイコサポニンd，成分含量測定用 ……257
サイコサポニンd，定量用 ……257
サイコ成分含量測定用リン酸塩緩衝液 ……258
サイコ定量用リン酸塩緩衝液 ……258
サイシン ……1941
細辛 ……1941
サイズ排除クロマトグラフィー ……43
SYBR Green含有PCR 2倍反応液 ……258
細胞懸濁液，テセロイキン用 ……258
細胞毒性試験用リン酸塩緩衝液 ……258
柴朴湯エキス ……1942
柴苓湯エキス ……1944
酢酸 ……258，857
酢酸(31) ……258
酢酸(100) ……258
酢酸，希 ……258
酢酸，非水滴定用 ……258
酢酸，氷 ……258
酢酸・酢酸アンモニウム緩衝液，pH 3.0 ……258
酢酸・酢酸アンモニウム緩衝液，pH 4.5 ……258
酢酸・酢酸アンモニウム緩衝液，pH 4.8 ……258
酢酸・酢酸カリウム緩衝液，pH 4.3 ……258
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液，0.05 mol/L，pH 4.0 ……258
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液，0.05 mol/L，pH 4.6 ……258
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液，0.1 mol/L，pH 4.0 ……258
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液，1 mol/L，pH 5.0 ……258
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液，1 mol/L，pH 6.0 ……258
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液，pH 4.0 ……258
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液，pH 4.5 ……259
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液，pH 4.5，鉄試験用 ……259
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液，pH 4.7 ……259
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液，pH 5.0 ……259
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液，pH 5.5 ……259
酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液，pH 5.6 ……259
酢酸・酢酸ナトリウム試液 ……259
酢酸・酢酸ナトリウム試液，0.02 mol/L ……259
酢酸・酢酸ナトリウム試液，pH 7.0 ……259
酢酸・硫酸試液 ……259
酢酸亜鉛 ……259
0.02 mol/L酢酸亜鉛液 ……194
0.05 mol/L酢酸亜鉛液 ……194
酢酸亜鉛緩衝液，0.25 mol/L，pH 6.4 ……259
酢酸亜鉛二水和物 ……259
酢酸アンモニウム ……259
酢酸アンモニウム試液 ……259
酢酸アンモニウム試液，0.5 mol/L ……259
酢酸イソアミル ……259
酢酸エチル ……259
酢酸塩緩衝液，0.01 mol/L，pH 5.0 ……259
酢酸塩緩衝液，0.02 mol/L，pH 6.0 ……259

酢酸塩緩衝液，pH 3.5……259
酢酸塩緩衝液，pH 4.0，0.05 mol/L……259
酢酸塩緩衝液，pH 4.5……259
酢酸塩緩衝液，pH 5.4……259
酢酸塩緩衝液，pH 5.5……259
酢酸カドミウム……259
酢酸カドミウム二水和物……259
酢酸カリウム……259
酢酸カリウム試液……259
酢酸カルシウム一水和物……259
酢酸コルチゾン……259
酢酸試液，0.25 mol/L……258
酢酸試液，2 mol/L……258
酢酸試液，6 mol/L……258
酢酸水銀(Ⅱ)……259
酢酸水銀(Ⅱ)試液，非水滴定用……259
酢酸セミカルバジド試液……259
酢酸第二水銀……259
酢酸第二水銀試液，非水滴定用……259
酢酸第二銅……259
酢酸第二銅試液，強……259
酢酸銅(Ⅱ)一水和物……259
酢酸銅(Ⅱ)試液，強……259
酢酸トコフェロール……260
酢酸ナトリウム……260
酢酸ナトリウム，無水……260
酢酸ナトリウム・アセトン試液……260
0.1 mol/L酢酸ナトリウム液……194
酢酸ナトリウム三水和物……260
酢酸ナトリウム試液……260
酢酸ナトリウム水和物……**858**
酢酸鉛……260
酢酸鉛(Ⅱ)三水和物……260
酢酸鉛紙……384
酢酸鉛(Ⅱ)紙……384
酢酸鉛試液……260
酢酸鉛(Ⅱ)試液……260
酢酸ヒドロキソコバラミン……260
酢酸ヒドロコルチゾン……260
酢酸ビニル……260
酢酸フタル酸セルロース……**1068**
酢酸ブチル……260
酢酸*n*－ブチル……260
酢酸プレドニゾロン……260
酢酸メチル……260
酢酸3－メチルブチル……260
酢酸リチウム二水和物……260
サケ精子DNA……260
坐剤……18
サッカリン……**858**
サッカリンナトリウム水和物……**860**
サフラン……**1947**
サーモリシン……260
サラシ粉……260，**861**
サラシ粉試液……260
サラシミツロウ……**2064**
サラゾスルファピリジン……**861**
サリチル・ミョウバン散……**865**
サリチルアミド……260
サリチルアルダジン……260
サリチルアルデヒド……260
サリチル酸……260，**862**
サリチル酸，定量用……260
サリチル酸イソブチル……260
サリチル酸試液……260
サリチル酸精……**863**
サリチル酸鉄試液……261
サリチル酸ナトリウム……261，**865**
サリチル酸ナトリウム・水酸化ナトリウム試液……261
サリチル酸絆創膏……**864**
サリチル酸メチル……261，**866**
サルササポゲニン，薄層クロマトグラフィー用……261
ザルトプロフェン……261，**866**
ザルトプロフェン，定量用……261
ザルトプロフェン錠……**867**
サルブタモール硫酸塩……**868**
サルポグレラート塩酸塩……261，**869**
サルポグレラート塩酸塩細粒……**871**
サルポグレラート塩酸塩錠……**870**
三塩化アンチモン……261
三塩化アンチモン試液……261
三塩化チタン……261
三塩化チタン・硫酸試液……261
0.1 mol/L三塩化チタン液……194
三塩化チタン試液……261
三塩化ヨウ素……261
酸化亜鉛……**872**
酸化亜鉛デンプン……**389**
酸化亜鉛軟膏……**389**
酸化アルミニウム……261
酸化カルシウム……261，**873**
酸化クロム(Ⅵ)……261
酸化クロム(Ⅵ)試液……261
酸化チタン……**874**
酸化チタン(Ⅳ)……261
酸化チタン(Ⅳ)試液……261
酸化銅ろ過用ガラスろ過器……384
酸化鉛(Ⅱ)……261
酸化鉛(Ⅳ)……261
酸化バナジウム(Ⅴ)……261
酸化バナジウム(Ⅴ)試液……261
酸化バナジウム(Ⅴ)試液，希……261
酸化バリウム……261
酸化マグネシウム……261，**874**
酸化メシチル……261
酸化モリブデン(Ⅵ)……261
酸化モリブデン(Ⅵ)・クエン酸試液……261
酸化ランタン(Ⅲ)……261

酸化リン(V) ……261
サンキライ ……1947
山帰来 ……1947
サンキライ末 ……1948
山帰来末 ……1948
散剤 ……11
サンザシ ……1948
山査子 ……1948
三酸化クロム ……261
三酸化クロム試液 ……261
三酸化ナトリウムビスマス ……262
三酸化二ヒ素 ……262, 876
三酸化二ヒ素試液 ……262
三酸化ヒ素 ……262
三酸化ヒ素試液 ……262
三酸化モリブデン ……262
三酸化モリブデン・クエン酸試液 ……262
サンシシ ……1949
山梔子 ……1949
サンシシ末 ……1949
山梔子末 ……1949
32D clone3細胞 ……262
サンシュユ ……1950
山茱萸 ……1950
サンショウ ……262, 1951
山椒 ……1951
参照抗インターロイキン－2抗血清試液 ……262
参照抗インターロイキン－2抗体，テセロイキン用 ……262
サンショウ末 ……1951
山椒末 ……1951
酸処理ゼラチン ……262
酸性塩化カリウム試液 ……262
酸性塩化スズ(Ⅱ)試液 ……262
酸性塩化第一スズ試液 ……262
酸性塩化第二鉄試液 ……262
酸性塩化鉄(Ⅲ)試液 ……262
酸性過マンガン酸カリウム試液 ……262
α_1－酸性糖タンパク質結合シリカゲル，
　液体クロマトグラフィー用 ……380
酸性白土 ……262
酸性硫酸アンモニウム鉄(Ⅲ)試液 ……262
酸素 ……262, 876
サンソウニン ……1951
酸棗仁 ……1951
酸素スパンガス，定量用 ……262
酸素ゼロガス，定量用 ……262
酸素比較ガス，定量用 ……262
酸素フラスコ燃焼法 ……26
サントニン ……262, 877
サントニン，定量用 ……262
三ナトリウム五シアノアミン第一鉄試液 ……262
三ナトリウム五シアノアミン鉄(Ⅱ)試液 ……262
3倍濃厚乳糖ブイヨン ……262
三フッ化ホウ素 ……262
三フッ化ホウ素・メタノール試液 ……262
酸又はアルカリ試験用メチルレッド試液 ……262
サンヤク ……1952
山薬 ……1952
サンヤク末 ……1952
山薬末 ……1952
残留溶媒 ……53

シ

次亜塩素酸ナトリウム・水酸化ナトリウム試液 ……262
次亜塩素酸ナトリウム試液 ……262
次亜塩素酸ナトリウム試液，10% ……262
次亜塩素酸ナトリウム試液，アンモニウム試験用 ……262
次亜臭素酸ナトリウム試液 ……262
ジアスターゼ ……877
ジアスターゼ・重曹散 ……877
ジアセチル ……262
ジアセチル試液 ……263
ジアゼパム ……878
ジアゼパム，定量用 ……263
ジアゼパム錠 ……878
ジアゾ化滴定用スルファニルアミド ……263
ジアゾ試液 ……263
ジアゾベンゼンスルホン酸試液 ……263
ジアゾベンゼンスルホン酸試液，濃 ……263
シアナミド ……879
1－シアノグアニジン ……263
シアノコバラミン ……263, 880
シアノコバラミン注射液 ……881
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 ……382
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 ……263
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 ……382
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 ……263
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 ……263
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 ……263
2,3－ジアミノナフタリン ……263
2,4－ジアミノフェノール二塩酸塩 ……263
2,4－ジアミノフェノール二塩酸塩試液 ……264
3,3′－ジアミノベンジジン四塩酸塩 ……264
次亜リン酸 ……264
シアン化カリウム ……264
シアン化カリウム試液 ……264
シアン酢酸 ……264
シアン酢酸エチル ……264
シアン標準液 ……203
シアン標準原液 ……203
ジイソプロピルアミン ……264

ジェサコニチン，純度試験用……264
ジエタノールアミン……264
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……382
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……382
ジエチルアミン……264
ジエチルエーテル……264
ジエチルエーテル，生薬純度試験用……264
ジエチルエーテル，無水……265
ジエチルカルバマジンクエン酸塩……881
ジエチルカルバマジンクエン酸塩錠……882
N,N－ジエチルジチオカルバミド酸銀……265
N,N－ジエチルジチオカルバミド酸ナトリウム三水和物…265
ジエチルジチオカルバミン酸亜鉛……265
ジエチルジチオカルバミン酸銀……265
ジエチルジチオカルバミン酸ナトリウム……265
N,N－ジエチルジチオカルバミン酸ナトリウム三水和物…265
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……265
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……265
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……265
ジエチレングリコール……265
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……265
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……265
ジエチレングリコールジメチルエーテル……265
ジエチレングリコールモノエチルエーテル……265
ジエチレングリコールモノエチルエーテル，水分測定用…265
ジオウ……1953
地黄……1953
ジオキサン……265
1,4－ジオキサン……265
ジオールシリカゲル，液体クロマトグラフィー用……382
紫外可視吸光度測定法……47
歯科用アンチホルミン……488
歯科用次亜塩素酸ナトリウム液……488
歯科用トリオジンクパスタ……1226
歯科用パラホルムパスタ……1335
歯科用フェノール・カンフル……1459
歯科用ヨード・グリセリン……1755
ジギトニン……265
シクラシリン……883
ジクロキサシリンナトリウム水和物……883
シクロスポリン……884
シクロスポリンU……265
β－シクロデキストリン結合シリカゲル，
液体クロマトグラフィー用……382
ジクロフェナクナトリウム……265，885
ジクロフェナクナトリウム，定量用……265
ジクロフェナクナトリウム坐剤……886
シクロブタンカルボン酸……265
1,1－シクロブタンジカルボン酸……266
シクロヘキサン……266
シクロヘキシルアミン……266
シクロヘキシルメタノール……266
シクロペントラート塩酸塩……887
シクロホスファミド錠……888
シクロホスファミド水和物……887
シクロホスファミド水和物，定量用……266
1,2－ジクロルエタン……266
2,6－ジクロルフェノールインドフェノールナトリウム…266
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……266
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……266
ジクロルフルオレセイン……266
ジクロルフルオレセイン試液……266
ジクロルメタン……266
3,4－ジクロロアニリン……266
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……266
2,6－ジクロロインドフェノールナトリウム試液……266
2,6－ジクロロインドフェノールナトリウム試液，
滴定用……266
2,6－ジクロロインドフェノールナトリウム二水和物……266
1,2－ジクロロエタン……266
2,6－ジクロロフェノール……266
ジクロロフルオレセイン……266
ジクロロフルオレセイン試液……266
1,2－ジクロロベンゼン……266
ジクロロメタン……266
試験菌移植培地，テセロイキン用……266
試験菌移植培地斜面，テセロイキン用……266
シゴカ……1953
刺五加……1953
ジゴキシン……266，889
ジゴキシン錠……890
ジゴキシン注射液……892
ジコッピ……1954
地骨皮……1954
シコン……1954
紫根……1954
次酢酸鉛試液……266
次酢酸鉛試液，希……266
シザンドリン，薄層クロマトグラフィー用……266
ジシクロヘキシル……266
ジシクロヘキシルウレア……267
N,N′－ジシクロヘキシルカルボジイミド……267
N,N′－ジシクロヘキシルカルボジイミド・
エタノール試液……267
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……267
次硝酸ビスマス……267，893
次硝酸ビスマス試液……267

ジスチグミン臭化物 …… 893
ジスチグミン臭化物，定量用 …… 267
ジスチグミン臭化物錠 …… 894
L－シスチン …… 267，894
L－システイン …… 895
L－システイン塩酸塩一水和物 …… 267
L－システイン塩酸塩水和物 …… 896
L－システイン酸 …… 267
システム適合性〈G1-2-152〉 …… 2519
システム適合性試験用試液，フィルグラスチム用 …… 267
シスプラチン …… 267，897
ジスルフィラム …… 898
磁製るつぼ …… 384
持続性注射剤 …… 15
ジソピラミド …… 898
紫蘇葉 …… 1984
2,6－ジ－第三ブチル－*p*－クレゾール …… 267
2,6－ジ－第三ブチル－*p*－クレゾール試液 …… 267
シタグリプチンリン酸塩錠 …… 901
シタグリプチンリン酸塩水和物 …… 899
シタラビン …… 902
ジチオジグリコール酸 …… 267
ジチオジプロピオン酸 …… 267
ジチオスレイトール …… 267
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 …… 267
1,3－ジチオラン－2－イリデンマロン酸ジイソプロピル …… 267
シチコリン …… 903
ジチゾン …… 267
ジチゾン液，抽出用 …… 267
ジチゾン試液 …… 267
シツリシ …… 1955
蒺藜子 …… 1955
質量分析法 …… 81
シトシン …… 267
ジドブジン …… 904
ジドロゲステロン …… 905
ジドロゲステロン，定量用 …… 267
ジドロゲステロン錠 …… 906
2,2′－ジナフチルエーテル …… 268
2,4－ジニトロクロルベンゼン …… 268
2,4－ジニトロフェニルヒドラジン …… 268
2,4－ジニトロフェニルヒドラジン・エタノール試液 …… 268
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 …… 268
2,4－ジニトロフェニルヒドラジン試液 …… 268
2,4－ジニトロフェノール …… 268
2,4－ジニトロフェノール試液 …… 268
2,4－ジニトロフルオルベンゼン …… 268
1,2－ジニトロベンゼン …… 268
1,3－ジニトロベンゼン …… 268
m－ジニトロベンゼン …… 268
1,3－ジニトロベンゼン試液 …… 268
1,3－ジニトロベンゼン試液，アルカリ性 …… 268
m－ジニトロベンゼン試液 …… 268
m－ジニトロベンゼン試液，アルカリ性 …… 268
シネオール，定量用 …… 268
シノキサシン …… 907
シノキサシン，定量用 …… 268
シノキサシンカプセル …… 907
シノブファギン，成分含量測定用 …… 268
シノブファギン，定量用 …… 268
ジノプロスト …… 908
シノメニン，定量用 …… 269
シノメニン，薄層クロマトグラフィー用 …… 270
ジピコリン酸 …… 270
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 …… 270
ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 …… 909
ジヒドロエルゴトキシンメシル酸塩 …… 910
2,4－ジヒドロキシ安息香酸 …… 270
1,3－ジヒドロキシナフタレン …… 270
2,7－ジヒドロキシナフタレン …… 270
2,7－ジヒドロキシナフタレン試液 …… 270
ジヒドロコデインリン酸塩 …… 912
ジヒドロコデインリン酸塩，定量用 …… 270
ジヒドロコデインリン酸塩散1% …… 912
ジヒドロコデインリン酸塩散10% …… 913
3,4－ジヒドロ－6－ヒドロキシ－2(1*H*)－キノリノン …… 270
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 …… 270
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 …… 382
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 …… 383
α,α′－ジピリジル …… 270
1,3－ジ－(4－ピリジル)プロパン …… 270
ジピリダモール …… 914
ジフェニドール塩酸塩 …… 270，915
ジフェニル …… 270
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 …… 271
ジフェニルアミン …… 270
ジフェニルアミン・酢酸試液 …… 270
ジフェニルアミン・氷酢酸試液 …… 270
ジフェニルアミン試液 …… 270
9,10－ジフェニルアントラセン …… 271
ジフェニルイミダゾール …… 271
ジフェニルエーテル …… 271
ジフェニルカルバジド …… 271
ジフェニルカルバジド試液 …… 271
ジフェニルカルバゾン …… 271
ジフェニルカルバゾン試液 …… 271
1,5－ジフェニルカルボノヒドラジド …… 271
1,5－ジフェニルカルボノヒドラジド試液 …… 271
ジフェニルスルホン，定量用 …… 271
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 …… 272

1,4－ジフェニルベンゼン……272
ジフェンヒドラミン……272, 916
ジフェンヒドラミン・バレリル尿素散……917
ジフェンヒドラミン・フェノール・亜鉛華リニメント……917
ジフェンヒドラミン塩酸塩……916
ジブカイン塩酸塩……272, 918
ジブチルアミン……272
ジ－*n*－ブチルエーテル……272
2,6－ジ－*t*－ブチルクレゾール……272
2,6－ジ－*t*－ブチルクレゾール試液……272
ジブチルジチオカルバミン酸亜鉛……272
ジフテリアトキソイド……918
4,4′－ジフルオロベンゾフェノン……272
ジフルコルトロン吉草酸エステル……919
ジプロフィリン……272
シプロフロキサシン……920
シプロフロキサシン塩酸塩水和物……921
シプロヘプタジン塩酸塩水和物……922
2,6－ジブロムキノンクロルイミド……272
2,6－ジブロムキノンクロルイミド試液……272
2,6－ジブロモ－*N*－クロロ－1,4－ベンゾキノン
モノイミン……272
2,6－ジブロモ－*N*－クロロ－*p*－ベンゾキノン
モノイミン……272
2,6－ジブロモ－*N*－クロロ－1,4－ベンゾキノン
モノイミン試液……272
2,6－ジブロモ－*N*－クロロ－*p*－ベンゾキノン
モノイミン試液……272
2,6－ジブロモ－*N*－クロロ－1,4－ベンゾキノン
モノイミン試液，希……272
2,6－ジブロモ－*N*－クロロ－*p*－ベンゾキノン
モノイミン試液，希……272
ジフロラゾン酢酸エステル……923
ジベカシン硫酸塩……272, 924
ジベカシン硫酸塩点眼液……925
シベレスタットナトリウム水和物……272, 925
ジベンジル……272
N,*N*′－ジベンジルエチレンジアミン二酢酸塩……272
ジベンズ[a,h]アントラセン……273
シベンゾリンコハク酸塩……927
シベンゾリンコハク酸塩，定量用……273
シベンゾリンコハク酸塩錠……928
脂肪酸メチルエステル混合試液……274
脂肪油……274
シメチジン……929
N,*N*－ジメチルアセトアミド……274
ジメチルアニリン……274
2,6－ジメチルアニリン……274
N,*N*－ジメチルアニリン……274
(ジメチルアミノ)アゾベンゼンスルホニルクロリド……274
4－ジメチルアミノアンチピリン……274
4－ジメチルアミノシンナムアルデヒド……274
p－ジメチルアミノシンナムアルデヒド……274
4－ジメチルアミノシンナムアルデヒド試液……274
p－ジメチルアミノシンナムアルデヒド試液……274
ジメチルアミノフェノール……274
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……383
4－ジメチルアミノベンジリデンロダニン……274
p－ジメチルアミノベンジリデンロダニン……274
4－ジメチルアミノベンジリデンロダニン試液……274
p－ジメチルアミノベンジリデンロダニン試液……274
4－ジメチルアミノベンズアルデヒド……274
p－ジメチルアミノベンズアルデヒド……274
p－ジメチルアミノベンズアルデヒド・塩化第二鉄試液……274
p－ジメチルアミノベンズアルデヒド・塩化第二鉄試液，
希……274
4－ジメチルアミノベンズアルデヒド・塩化鉄(Ⅲ)試液……275
p－ジメチルアミノベンズアルデヒド・塩化鉄(Ⅲ)試液……275
4－ジメチルアミノベンズアルデヒド・塩化鉄(Ⅲ)試液，
希……275
4－ジメチルアミノベンズアルデヒド・塩酸・酢酸試液……275
4－ジメチルアミノベンズアルデヒド・塩酸試液……275
p－ジメチルアミノベンズアルデヒド・塩酸試液……275
4－ジメチルアミノベンズアルデヒド試液……274
p－ジメチルアミノベンズアルデヒド試液……274
4－ジメチルアミノベンズアルデヒド試液，噴霧用……274
p－ジメチルアミノベンズアルデヒド試液，噴霧用……274
ジメチルアミン……275
N,*N*－ジメチル－*n*－オクチルアミン……275
ジメチルグリオキシム……275
ジメチルグリオキシム・チオセミカルバジド試液……275
ジメチルグリオキシム試液……275
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……383
ジメチルスルホキシド……275
ジメチルスルホキシド，吸収スペクトル用……275
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……275
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……275
2,6－ジメチル－4－(2－ニトロソフェニル)－3,5－
ピリジンジカルボン酸ジメチルエステル，
薄層クロマトグラフィー用……275
N,*N*－ジメチル－*p*－フェニレンジアンモニウム
二塩酸塩……275
ジメチルポリシロキサン，ガスクロマトグラフィー用……275
ジメチルホルムアミド……275
N,*N*－ジメチルホルムアミド……275
N,*N*－ジメチルホルムアミド，
液体クロマトグラフィー用……275
ジメトキシメタン……275
ジメドン……275
ジメモルファンリン酸塩……929
ジメルカプロール……930
ジメルカプロール注射液……930
ジメンヒドリナート……931
ジメンヒドリナート，定量用……275

ジメンヒドリナート錠……931
次没食子酸ビスマス……932
ジモルホラミン……933
ジモルホラミン，定量用……275
ジモルホラミン注射液……933
シャカンゾウ……1955
炙甘草……1955
試薬・試液……204
弱アヘンアルカロイド・スコポラミン注射液……439
弱塩基性DEAE－架橋デキストラン
　陰イオン交換体(Cl型)……383
弱酸性イオン交換樹脂，液体クロマトグラフィー用……383
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……383
弱酸性CM－架橋セルロース陽イオン交換体(H型)……383
シャクヤク……1956
芍薬……1956
芍薬甘草湯エキス……1957
シャクヤク末……1957
芍薬末……1957
ジャショウシ……1959
蛇床子……1959
シャゼンシ……1959
車前子……1959
シャゼンシ，薄層クロマトグラフィー用……275
シャゼンソウ……1959
車前草……1959
重塩酸，核磁気共鳴スペクトル測定用……276
臭化カリウム……276, 934
臭化カリウム，赤外吸収スペクトル用……276
臭化シアン試液……276
臭化ジスチグミン，定量用……276
臭化ジミジウム……276
臭化ジミジウム－パテントブルー混合試液……276
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……276
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……276
臭化水素酸……276
臭化水素酸アレコリン，薄層クロマトグラフィー用……276
臭化水素酸スコポラミン……276
臭化水素酸スコポラミン，薄層クロマトグラフィー用……276
臭化水素酸セファエリン……276
臭化水素酸ホマトロピン……276
臭化ダクロニウム，薄層クロマトグラフィー用……276
臭化*n*－デシルトリメチルアンモニウム……276
臭化*n*－デシルトリメチルアンモニウム試液，
　0.005 mol/L……276
臭化テトラ*n*－ブチルアンモニウム……276
臭化テトラ*n*－プロピルアンモニウム……276
臭化テトラ*n*－ヘプチルアンモニウム……276
臭化テトラ*n*－ペンチルアンモニウム……276
臭化ナトリウム……276, 934
臭化プロパンテリン……276
臭化ヨウ素(Ⅱ)……276
臭化ヨウ素(Ⅱ)試液……277
臭化リチウム……277
重金属試験法……27
重クロム酸カリウム……277
重クロム酸カリウム(標準試薬)……277
重クロム酸カリウム・硫酸試液……277
1／60 mol/L重クロム酸カリウム液……194
重クロム酸カリウム試液……277
シュウ酸……277
シュウ酸アンモニウム……277
シュウ酸アンモニウム一水和物……277
シュウ酸アンモニウム試液……277
0.005 mol/Lシュウ酸液……194
0.05 mol/Lシュウ酸液……194
シュウ酸塩pH標準液……203, 277
シュウ酸試液……277
シュウ酸ナトリウム(標準試薬)……277
0.005 mol/Lシュウ酸ナトリウム液……194
シュウ酸*N*－(1－ナフチル)－*N*′－ジエチルエチレン
　ジアミン……277
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……277
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……277
シュウ酸二水和物……277
重水，核磁気共鳴スペクトル測定用……277
重水素化アセトン，核磁気共鳴スペクトル測定用……277
重水素化ギ酸，核磁気共鳴スペクトル測定用……277
重水素化クロロホルム，核磁気共鳴スペクトル測定用……277
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……277
重水素化ピリジン，核磁気共鳴スペクトル測定用……277
重水素化メタノール，核磁気共鳴スペクトル測定用……277
重水素化溶媒，核磁気共鳴スペクトル測定用……277
十全大補湯エキス……1960
臭素……277
臭素・酢酸試液……277
臭素・シクロヘキサン試液……277
臭素・水酸化ナトリウム試液……277
臭素・四塩化炭素試液……277
重曹……1111
0.05 mol/L臭素液……194
臭素酸カリウム……277
1／60 mol/L臭素酸カリウム液……195
臭素試液……277
重炭酸ナトリウム……1111
重炭酸ナトリウム注射液……1111
収着－脱着等温線測定法及び水分活性測定法……107
ジュウヤク……1963
十薬……1963
シュクシャ……1963
縮砂……1963
シュクシャ末……1964

縮砂末 …… ***1964***
宿主細胞由来タンパク質試験法〈*G3-9-172*〉 …… *2560*
酒精剤 …… *21*
酒石酸 …… *277*, ***935***
L－酒石酸 …… *277*
酒石酸アンモニウム …… *277*
L－酒石酸アンモニウム …… *277*
酒石酸カリウム …… *277*
酒石酸カリウムナトリウム …… *277*
酒石酸緩衝液，pH 3.0 …… *277*
酒石酸水素ナトリウム …… *277*
酒石酸水素ナトリウム一水和物 …… *277*
酒石酸水素ナトリウム試液 …… *277*
酒石酸第一鉄試液 …… *277*
酒石酸鉄(Ⅱ)試液 …… *277*
酒石酸ナトリウム …… *277*
酒石酸ナトリウムカリウム四水和物 …… *277*
酒石酸ナトリウム二水和物 …… *277*
酒石酸メトプロロール，定量用 …… *277*
酒石酸レバロルファン，定量用 …… *277*
純度試験用アコニチン …… *277*
純度試験用アルテミシア・アルギイ …… *277*
純度試験用ジェサコニチン …… *277*
純度試験用ヒパコニチン …… *278*
純度試験用ブシジエステルアルカロイド混合標準溶液 …… *278*
純度試験用ペウケダヌム・レデボウリエルロイデス …… *278*
純度試験用メサコニチン …… *278*
純度試験用ラポンチシン …… *278*
消化力試験法 …… *119*
ショウキョウ …… ***1964***
生姜 …… ***1964***
ショウキョウ末 …… ***1965***
生姜末 …… ***1965***
錠剤 …… *10*
錠剤硬度測定法〈*G6-4-180*〉 …… *2641*
小柴胡湯エキス …… ***1965***
錠剤の摩損度試験法〈*G6-5-150*〉 …… *2642*
硝酸 …… *278*
硝酸，希 …… *278*
硝酸，発煙 …… *278*
硝酸アンモニウム …… *278*
硝酸イソソルビド …… ***936***
硝酸イソソルビド，定量用 …… *278*
硝酸イソソルビド錠 …… ***936***
硝酸カリウム …… *278*
硝酸カルシウム …… *278*
硝酸カルシウム四水和物 …… *278*
硝酸銀 …… *278*, ***935***
硝酸銀・アンモニア試液 …… *278*
0.001 mol/L硝酸銀液 …… *195*
0.005 mol/L硝酸銀液 …… *195*
0.01 mol/L硝酸銀液 …… *195*
0.02 mol/L硝酸銀液 …… *195*
0.1 mol/L硝酸銀液 …… *195*
硝酸銀試液 …… *278*
硝酸銀点眼液 …… ***935***
硝酸コバルト …… *278*
硝酸コバルト(Ⅱ)六水和物 …… *278*
硝酸試液，2 mol/L …… *278*
硝酸ジルコニル …… *278*
硝酸ジルコニル二水和物 …… *278*
硝酸ストリキニーネ，定量用 …… *278*
硝酸セリウム(Ⅲ)試液 …… *278*
硝酸セリウム(Ⅲ)六水和物 …… *278*
硝酸第一セリウム …… *278*
硝酸第一セリウム試液 …… *278*
硝酸第二鉄 …… *278*
硝酸第二鉄試液 …… *278*
硝酸チアミン …… *278*
硝酸鉄(Ⅲ)九水和物 …… *278*
硝酸鉄(Ⅲ)試液 …… *278*
硝酸デヒドロコリダリン，成分含量測定用 …… *278*
0.1 mol/L硝酸銅(Ⅱ)液 …… *195*
硝酸銅(Ⅱ)三水和物 …… *278*
硝酸ナトリウム …… *279*
硝酸ナファゾリン …… *279*
硝酸ナファゾリン，定量用 …… *279*
硝酸鉛 …… *279*
硝酸鉛(Ⅱ) …… *279*
硝酸二アンモニウムセリウム(Ⅳ) …… *279*
硝酸二アンモニウムセリウム(Ⅳ)試液 …… *279*
硝酸バリウム …… *279*
硝酸バリウム試液 …… *279*
硝酸ビスマス …… *279*
硝酸ビスマス・ヨウ化カリウム試液 …… *279*
0.01 mol/L硝酸ビスマス液 …… *195*
硝酸ビスマス五水和物 …… *279*
硝酸ビスマス試液 …… *279*
硝酸標準液 …… *203*
硝酸マグネシウム …… *279*
硝酸マグネシウム六水和物 …… *279*
硝酸マンガン(Ⅱ)六水和物 …… *279*
硝酸ミコナゾール …… *279*
常水 …… ***959***
ショウズク …… ***1968***
小豆**蔻** …… ***1968***
小豆蔻 …… ***1968***
焦性ブドウ酸ナトリウム …… *279*
小青竜湯エキス …… ***1968***
焼セッコウ …… ***1975***
焼石膏 …… ***1975***
消毒法及び除染法〈*G4-9-170*〉 …… *2603*
消毒用アルコール …… ***591***
消毒用エタノール …… *279*, ***591***
消毒用フェノール …… ***1457***
消毒用フェノール水 …… ***1458***
樟脳 …… ***731***
ショウマ …… ***1971***

升麻 …… ***1971***
焼ミョウバン …… ***1803***
生薬及び生薬製剤のアフラトキシン試験法〈*G5-7-170*〉 …… *2628*
生薬及び生薬製剤の薄層クロマトグラフィー〈*G5-3-170*〉 …… *2621*
生薬及び生薬を主たる原料とする製剤の微生物限度試験法 …… *138*
生薬関連製剤 …… *20*
生薬関連製剤各条 …… *20*
生薬試験法 …… *134*
生薬純度試験用アセトン …… *279*
生薬純度試験用アリストロキア酸 I …… *279*
生薬純度試験用エーテル …… *279*
生薬純度試験用ジエチルエーテル …… *279*
生薬純度試験用ヘキサン …… *279*
生薬総則 …… *7*
生薬定量用エフェドリン塩酸塩 …… *279*
生薬等の定量指標成分について〈*G5-2-170*〉 …… *2620*
生薬の放射能測定法〈*G5-8-180*〉 …… *2630*
蒸留水，注射用 …… *279*
[6]－ショーガオール，定量用 …… *279*
[6]－ショーガオール，薄層クロマトグラフィー用 …… *280*
食塩 …… ***652***
触媒用ラニーニッケル …… *281*
植物油 …… *281*
ジョサマイシン …… *281*，***937***
ジョサマイシン錠 …… ***938***
ジョサマイシンプロピオン酸エステル …… *281*，***939***
シラザプリル …… *281*
シラザプリル，定量用 …… *281*
シラザプリル錠 …… ***940***
シラザプリル水和物 …… *281*，***940***
シラザプリル水和物，定量用 …… *281*
シラスタチンアンモニウム，定量用 …… *281*
シラスタチンナトリウム …… ***942***
ジラゼプ塩酸塩水和物 …… ***943***
シリカゲル …… *282*
シリカゲル，液体クロマトグラフィー用 …… *383*
シリカゲル，ガスクロマトグラフィー用 …… *383*
シリカゲル，薄層クロマトグラフィー用 …… *383*
シリカゲル(蛍光剤入り)，薄層クロマトグラフィー用 …… *383*
シリカゲル(混合蛍光剤入り)，薄層クロマトグラフィー用 …… *383*
シリカゲル(粒径5 ～ 7 μm，蛍光剤入り)，薄層クロマトグラフィー用 …… *383*
シリコーン樹脂 …… *282*
シリコン樹脂 …… *282*
シリコーン油 …… *282*
シリコン油 …… *282*
試料緩衝液，エポエチンアルファ用 …… *282*
ジルコニル・アリザリンS試液 …… *282*
ジルコニル・アリザリンレッドS試液 …… *282*
ジルチアゼム塩酸塩 …… *282*，***944***
ジルチアゼム塩酸塩，定量用 …… *282*
ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル …… ***945***
シルニジピン …… ***946***
シルニジピン錠 …… ***947***
シロスタゾール …… ***949***
シロスタゾール錠 …… ***950***
シロップ剤 …… *12*
シロップ用アシクロビル …… ***399***
シロップ用クラリスロマイシン …… ***758***
シロップ用剤 …… *12*
シロップ用セファトリジンプロピレングリコール …… ***1005***
シロップ用セファドロキシル …… ***1008***
シロップ用セファレキシン …… ***1012***
シロップ用セフポドキシム　プロキセチル …… ***1059***
シロップ用セフロキサジン …… ***1065***
シロップ用トラニラスト …… ***1214***
シロップ用ファロペネムナトリウム …… ***1439***
シロップ用ペミロラストカリウム …… ***1607***
シロップ用ホスホマイシンカルシウム …… ***1635***
シロドシン …… *282*，***951***
シロドシン口腔内崩壊錠 …… ***954***
シロドシン錠 …… ***952***
シンイ …… *282*，***1971***
辛夷 …… ***1971***
シンギ …… ***1972***
晋耆 …… ***1972***
シンコニジン …… *282*
シンコニン …… *282*
ジンコン …… *282*
ジンコン試液 …… *282*
浸剤・煎剤 …… *21*
親水クリーム …… ***765***
親水性シリカゲル，液体クロマトグラフィー用 …… *383*
親水軟膏 …… ***765***
親水ワセリン …… ***1858***
診断用クエン酸ナトリウム液 …… ***754***
浸透圧測定法(オスモル濃度測定法) …… *59*
シンドビスウイルス …… *282*
シンナムアルデヒド，薄層クロマトグラフィー用 …… *282*
(*E*)－シンナムアルデヒド，薄層クロマトグラフィー用 …… *282*
シンバスタチン …… ***956***
シンバスタチン錠 …… ***957***
真武湯エキス …… ***1972***

ス

水，核酸分解酵素不含 …… *282*
水銀 …… *282*
水銀標準液 …… *203*
水酸化カリウム …… *282*，***961***
0.1 mol/L水酸化カリウム・エタノール液 …… *196*
0.5 mol/L水酸化カリウム・エタノール液 …… *196*
水酸化カリウム・エタノール試液 …… *282*
水酸化カリウム・エタノール試液，0.1 mol/L …… *282*
水酸化カリウム・エタノール試液，希 …… *283*

0.1 mol/L水酸化カリウム液 …… *195*
0.5 mol/L水酸化カリウム液 …… *195*
1 mol/L水酸化カリウム液 …… *195*
水酸化カリウム試液 …… *282*
水酸化カリウム試液，0.02 mol/L …… *282*
水酸化カリウム試液，0.05 mol/L …… *282*
水酸化カリウム試液，8 mol/L …… *282*
水酸化カルシウム …… *283*, ***961***
水酸化カルシウム，pH測定用 …… *283*
水酸化カルシウムpH標準液 …… *203*, *283*
水酸化カルシウム試液 …… *283*
水酸化第二銅 …… *283*
水酸化銅(Ⅱ) …… *283*
水酸化ナトリウム …… *283*, ***962***
0.025 mol/L水酸化ナトリウム・エタノール(99.5)液 …… *196*
水酸化ナトリウム・ジオキサン試液 …… *283*
水酸化ナトリウム・メタノール試液 …… *283*
0.01 mol/L水酸化ナトリウム液 …… *196*
0.02 mol/L水酸化ナトリウム液 …… *196*
0.05 mol/L水酸化ナトリウム液 …… *196*
0.1 mol/L水酸化ナトリウム液 …… *196*
0.2 mol/L水酸化ナトリウム液 …… *196*
0.5 mol/L水酸化ナトリウム液 …… *196*
1 mol/L水酸化ナトリウム液 …… *196*
水酸化ナトリウム試液 …… *283*
水酸化ナトリウム試液，0.01 mol/L …… *283*
水酸化ナトリウム試液，0.05 mol/L …… *283*
水酸化ナトリウム試液，0.2 mol/L …… *283*
水酸化ナトリウム試液，0.5 mol/L …… *283*
水酸化ナトリウム試液，2 mol/L …… *283*
水酸化ナトリウム試液，4 mol/L …… *283*
水酸化ナトリウム試液，5 mol/L …… *283*
水酸化ナトリウム試液，6 mol/L …… *283*
水酸化ナトリウム試液，8 mol/L …… *283*
水酸化ナトリウム試液，希 …… *283*
水酸化バリウム …… *283*
水酸化バリウム試液 …… *283*
水酸化バリウム八水和物 …… *283*
水酸化リチウム一水和物 …… *283*
水素 …… *283*
水素化ホウ素ナトリウム …… *283*
水分測定法(カールフィッシャー法) …… *60*
水分測定用イミダゾール …… *283*
水分測定用エチレングリコール …… *283*
水分測定用塩化カルシウム …… *283*
水分測定用クロロホルム …… *283*
水分測定用試液 …… *283*
水分測定用ジエチレングリコールモノエチルエーテル …… *283*
水分測定用炭酸プロピレン …… *283*
水分測定用ピリジン …… *283*
水分測定用ホルムアミド …… *283*
水分測定用メタノール …… *283*
水分測定用2－メチルアミノピリジン …… *283*
水分測定用陽極液A …… *283*
スウェルチアマリン，薄層クロマトグラフィー用 …… *283*
スキサメトニウム塩化物水和物 …… ***963***
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 …… *284*
スキサメトニウム塩化物注射液 …… ***963***
スクラルファート水和物 …… ***964***
スクロース …… *284*
スクロース，旋光度測定用 …… *284*
スコポラミン臭化水素酸塩水和物 …… *284*, ***965***
スコポラミン臭化水素酸塩水和物，
　薄層クロマトグラフィー用 …… *284*
スコポレチン，薄層クロマトグラフィー用 …… *284*
スズ …… *284*
スズ，熱分析用 …… *385*
スズ標準液 …… *203*
スタキオース，薄層クロマトグラフィー用 …… *284*
スダンⅢ …… *284*
ズダンⅢ …… *284*
スダンⅢ試液 …… *284*
ズダンⅢ試液 …… *284*
スチレン …… *284*
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 …… *383*
p－スチレンスルホン酸ナトリウム …… *284*
スチレン－マレイン酸交互共重合体
　部分ブチルエステル …… *285*
ステアリルアルコール …… *285*, ***966***
ステアリルナトリウムフマル酸塩 …… *285*
ステアリン酸 …… ***966***
ステアリン酸，ガスクロマトグラフィー用 …… *285*
ステアリン酸カルシウム …… ***968***
ステアリン酸ポリオキシル40 …… ***968***
ステアリン酸マグネシウム …… ***968***
ステアリン酸メチル，ガスクロマトグラフィー用 …… *285*
ストリキニーネ硝酸塩，定量用 …… *285*
ストレプトマイシン硫酸塩 …… ***970***
ストロンチウム試液 …… *286*
スピラマイシン酢酸エステル …… ***971***
スピロノラクトン …… ***972***
スピロノラクトン錠 …… ***973***
スプレー剤 …… *19*
スペクチノマイシン塩酸塩水和物 …… ***974***
スリンダク …… ***975***
スルタミシリントシル酸塩錠 …… ***977***
スルタミシリントシル酸塩水和物 …… ***976***
スルチアム …… ***978***
スルバクタムナトリウム …… ***979***
スルバクタムナトリウム，スルバクタムペニシラミン用 … *286*
スルバクタムペニシラミン用スルバクタムナトリウム …… *286*
スルピリド …… ***980***
スルピリド，定量用 …… *286*
スルピリドカプセル …… ***981***
スルピリド錠 …… ***981***
スルピリン …… *286*

スルピリン，定量用 ……286
スルピリン水和物 ……286, **982**
スルピリン水和物，定量用 ……286
スルピリン注射液 ……**982**
スルファサラジン ……**861**
スルファジアジン銀 ……**983**
スルファチアゾール ……286
スルファニルアミド ……286
スルファニルアミド，ジアゾ化滴定用 ……286
スルファニル酸 ……286
スルファフラゾール ……**986**
スルファミン酸(標準試薬) ……286
スルファミン酸アンモニウム ……286
スルファミン酸アンモニウム試液 ……286
スルファメチゾール ……**984**
スルファメトキサゾール ……**984**
スルファモノメトキシン水和物 ……**985**
スルフイソキサゾール ……**986**
スルベニシリンナトリウム ……**986**
スルホコハク酸ジ－2－エチルヘキシルナトリウム ……286
スルホサリチル酸 ……286
スルホサリチル酸試液 ……286
5－スルホサリチル酸二水和物 ……286
スルホブロモフタレインナトリウム ……**987**
スルホブロモフタレインナトリウム注射液 ……**988**
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 ……383
スレオプロカテロール塩酸塩 ……286

セ

製剤各条 …… 10
製剤均一性試験法 ……147
製剤総則 ……9
製剤通則 ……9
製剤の粒度の試験法 ……149
製剤包装通則 ……9
制酸力試験法 ……149
青色リトマス紙 ……384
成人用沈降ジフテリアトキソイド ……**918**
精製塩酸 ……287
精製水 ……287, **959**
精製水(容器入り) ……**959**
精製水，アンモニウム試験用 ……287
精製水，滅菌 ……287
精製ゼラチン ……**1071**
精製セラック ……**1073**
精製デヒドロコール酸 ……**1162**
精製白糖 ……**1312**
精製ヒアルロン酸ナトリウム ……287, **1360**
精製ヒアルロン酸ナトリウム注射液 ……**1361**
精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 ……**1362**
精製ブドウ糖 ……**1476**
精製メタノール ……287
精製ラノリン ……**2072**
精製硫酸 …… 287
性腺刺激ホルモン試液，ヒト絨毛性 …… 287
成分含量測定用アミグダリン …… 287
成分含量測定用アルブチン …… 287
成分含量測定用塩酸14－アニソイルアコニン …… 287
成分含量測定用塩酸エメチン …… 287
成分含量測定用塩酸ベンゾイルヒパコニン …… 287
成分含量測定用塩酸ベンゾイルメサコニン …… 287
成分含量測定用カプサイシン …… 287
成分含量測定用(*E*)－カプサイシン …… 287
成分含量測定用カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム …… 287
成分含量測定用[6]－ギンゲロール …… 287
成分含量測定用クルクミン …… 287
成分含量測定用(*E*)－ケイ皮酸 …… 287
成分含量測定用ゲニポシド …… 287
成分含量測定用サイコサポニンa …… 287
成分含量測定用サイコサポニンb_2 …… 287
成分含量測定用サイコサポニンd …… 287
成分含量測定用シノブファギン …… 287
成分含量測定用硝酸デヒドロコリダリン …… 287
成分含量測定用バルバロイン …… 287
成分含量測定用10－ヒドロキシ－2－(*E*)－デセン酸 …… 287
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 …… 287
成分含量測定用ブファリン …… 287
成分含量測定用ペオノール …… 287
成分含量測定用ヘスペリジン …… 287
成分含量測定用ペリルアルデヒド …… 287
成分含量測定用マグノロール …… 287
成分含量測定用リンコフィリン …… 287
成分含量測定用レジブフォゲニン …… 287
成分含量測定用ロガニン …… 287
成分含量測定用ロスマリン酸 …… 287
製薬用水の品質管理〈*GZ-2-172*〉 ……2655
精油 …… 287
西洋ワサビペルオキシダーゼ …… 287
生理食塩液 …… 287, **991**
ゼオライト(孔径0.5 nm)，ガスクロマトグラフィー用 …… 383
赤外吸収スペクトル測定法 …… 48
赤外吸収スペクトル用塩化カリウム …… 287
赤外吸収スペクトル用臭化カリウム …… 287
赤色リトマス紙 …… 384
石油エーテル …… 287
石油系ヘキサメチルテトラコサン類分枝炭化水素
　混合物(L)，ガスクロマトグラフィー用 …… 287
石油ベンジン …… 287, **991**
赤リン …… 287
セクレチン標準品用ウシ血清アルブミン試液 …… 287
セクレチン用ウシ血清アルブミン試液 …… 287
セサミン，薄層クロマトグラフィー用 …… 287
セスキオレイン酸ソルビタン …… 288
セタノール …… 288, **992**
セチリジン塩酸塩 …… **992**

セチリジン塩酸塩，定量用……*288*
セチリジン塩酸塩錠……***993***
セチルピリジニウム塩化物一水和物……*288*
石灰乳……*288*
舌下錠……*13*
赤血球浮遊液，A型……*288*
赤血球浮遊液，B型……*288*
セッコウ……***1975***
石膏……***1975***
セトチアミン塩酸塩水和物……***994***
セトラキサート塩酸塩……***995***
セトリミド……*288*
セネガ……***1975***
セネガシロップ……***1976***
セネガ末……***1976***
セファエリン臭化水素酸塩……*288*
セファクロル……***996***
セファクロルカプセル……***997***
セファクロル細粒……***1000***
セファクロル複合顆粒……***998***
セファゾリンナトリウム……***1001***
セファゾリンナトリウム水和物……***1003***
セファトリジンプロピレングリコール……*288*，***1005***
セファドロキシル……*288*，***1006***
セファドロキシルカプセル……***1007***
セファレキシン……***1008***
セファレキシンカプセル……***1009***
セファレキシン複合顆粒……***1010***
セファロチンナトリウム……***1013***
セフィキシムカプセル……***1016***
セフィキシム細粒……***1017***
セフィキシム水和物……***1015***
セフェピム塩酸塩水和物……***1018***
セフォジジムナトリウム……***1020***
セフォゾプラン塩酸塩……***1022***
セフォタキシムナトリウム……***1023***
セフォチアム塩酸塩……***1024***
セフォチアム　ヘキセチル塩酸塩……***1026***
セフォテタン……***1028***
セフォペラゾンナトリウム……***1030***
セフカペン　ピボキシル塩酸塩細粒……***1035***
セフカペン　ピボキシル塩酸塩錠……***1034***
セフカペン　ピボキシル塩酸塩水和物……***1033***
セフカペンピボキシル塩酸塩水和物……*288*
セフジトレン　ピボキシル……***1036***
セフジトレン　ピボキシル細粒……***1038***
セフジトレン　ピボキシル錠……***1037***
セフジニル……***1039***
セフジニルカプセル……***1040***
セフジニル細粒……***1041***
セフジニルラクタム環開裂ラクトン……*288*
セフスロジンナトリウム……***1041***
セフタジジム水和物……***1043***
セフチゾキシムナトリウム……***1045***
セフチブテン水和物……***1046***
セフテラム　ピボキシル……***1048***
セフテラム　ピボキシル細粒……***1050***
セフテラム　ピボキシル錠……***1049***
セフトリアキソンナトリウム水和物……***1051***
セフピラミドナトリウム……***1053***
セフピロム硫酸塩……***1054***
セフブペラゾンナトリウム……***1055***
セフポドキシム　プロキセチル……***1056***
セフポドキシム　プロキセチル錠……***1058***
セフミノクスナトリウム水和物……***1060***
セフメタゾールナトリウム……***1061***
セフメノキシム塩酸塩……***1062***
セフロキサジン水和物……***1064***
セフロキシム　アキセチル……***1066***
セボフルラン……***1067***
セミカルバジド塩酸塩……*288*
セラセフェート……***1068***
ゼラチン……*288*，***1069***
ゼラチン，酸処理……*288*
ゼラチン・トリス緩衝液……*288*
ゼラチン・トリス緩衝液，pH 8.0……*288*
ゼラチン・リン酸塩緩衝液……*289*
ゼラチン・リン酸塩緩衝液，pH 7.0……*289*
ゼラチン・リン酸塩緩衝液，pH 7.4……*289*
ゼラチン試液……*288*
ゼラチン製ペプトン……*289*
L－セリン……*289*，***1074***
セルモロイキン(遺伝子組換え)……***1075***
セルモロイキン，液体クロマトグラフィー用……*289*
セルモロイキン分子量測定用マーカータンパク質……*289*
セルモロイキン用緩衝液……*289*
セルモロイキン用基質緩衝液……*289*
セルモロイキン用濃縮ゲル……*289*
セルモロイキン用培養液……*289*
セルモロイキン用分離ゲル……*289*
セルロース，薄層クロマトグラフィー用……*383*
セルロース(蛍光剤入り)，薄層クロマトグラフィー用……*383*
セルロースリス(4－メチルベンゾエート)被覆
　シリカゲル，液体クロマトグラフィー用……*383*
セルロース誘導体被覆シリカゲル，
　液体クロマトグラフィー用……*383*
セレコキシブ……***1081***
セレン……*289*
セレン標準液……*203*
セレン標準原液……*203*
センキュウ……***1976***
川芎……***1976***
センキュウ末……***1977***
川芎末……***1977***
ゼンコ……***1977***
前胡……***1977***
旋光度測定法……*62*
旋光度測定用スクロース……*289*

センコツ …… ***1978***
川骨 …… ***1978***
洗浄液，ナルトグラスチム試験用 …… *289*
センソ …… ***1978***
蟾酥 …… ***1978***
センダイウイルス …… *289*
センナ …… ***1979***
センナ末 …… ***1980***
センノシドA，薄層クロマトグラフィー用 …… *289*
センブリ …… *289*，***1981***
センブリ・重曹散 …… ***1982***
センブリ末 …… ***1982***

ソ

ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地 …… *289*
ソウジュツ …… ***1983***
蒼朮 …… ***1983***
ソウジュツ末 …… ***1983***
蒼朮末 …… ***1983***
ソウハクヒ …… ***1983***
桑白皮 …… ***1983***
ソーダ石灰 …… *289*
ゾニサミド …… ***1082***
ゾニサミド錠 …… ***1083***
ゾピクロン …… ***1084***
ゾピクロン，定量用 …… *289*
ゾピクロン錠 …… ***1085***
ソボク …… ***1984***
蘇木 …… ***1984***
ソヨウ …… ***1984***
蘇葉 …… ***1984***
ソルビタンセスキオレイン酸エステル …… *289*，***1086***
ゾルピデム酒石酸塩 …… ***1086***
ゾルピデム酒石酸塩，定量用 …… *289*
ゾルピデム酒石酸塩錠 …… ***1087***
D－ソルビトール …… *289*，***1088***
D－ソルビトール，ガスクロマトグラフィー用 …… *289*
D－ソルビトール液 …… ***1089***

タ

ダイオウ …… ***1985***
大黄 …… ***1985***
大黄甘草湯エキス …… ***1987***
ダイオウ末 …… ***1986***
大黄末 …… ***1986***
大柴胡湯エキス …… ***1989***
第三アミルアルコール …… *289*
第三ブタノール …… *289*
第Xa因子 …… *289*
第Xa因子試液 …… *290*
第十八改正日本薬局方における国際調和〈*GZ-3-180*〉 …… *2660*
ダイズ製ペプトン …… *290*
ダイズ油 …… *290*，***1992***
タイソウ …… ***1992***
大棗 …… ***1992***
大腸菌由来タンパク質 …… *290*
大腸菌由来タンパク質原液 …… *290*
第Ⅱa因子 …… *290*
第二ブタノール …… *290*
胎盤性性腺刺激ホルモン …… ***989***
第四級アンモニウム基を結合した親水性ビニルポリマーゲル，液体クロマトグラフィー用 …… *383*
ダウノルビシン塩酸塩 …… ***1090***
タウリン …… *290*，***1091***
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 …… *290*
タカルシトール水和物 …… ***1092***
タカルシトール軟膏 …… ***1093***
タカルシトールローション …… ***1093***
タクシャ …… ***1992***
沢瀉 …… ***1992***
タクシャトリテルペン混合試液，確認試験用 …… *290*
タクシャ末 …… ***1992***
沢瀉末 …… ***1992***
ダクチノマイシン …… ***389***
濁度試験法 …… *80*
ダクロニウム臭化物，薄層クロマトグラフィー用 …… *290*
タクロリムスカプセル …… ***1095***
タクロリムス水和物 …… ***1095***
多孔質シリカゲル，液体クロマトグラフィー用 …… *383*
多孔質シリカゲル，ガスクロマトグラフィー用 …… *383*
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 μm，100 ～ 200 m²/g)，ガスクロマトグラフィー用 …… *383*
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 …… *383*
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 m²/g)，ガスクロマトグラフィー用 …… *383*
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 …… *383*
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 m²/g)，ガスクロマトグラフィー用 …… *383*
多孔性スチレン－ジビニルベンゼン共重合体(平均孔径0.3 ～ 0.4 μm，50 m²/g以下)，ガスクロマトグラフィー用 …… *383*
多孔性ポリマービーズ，ガスクロマトグラフィー用 …… *383*
多孔性ポリメタクリレート，液体クロマトグラフィー用 … *383*
タゾバクタム …… ***1096***
脱色フクシン試液 …… *290*
ダナゾール …… ***1099***
タムスロシン塩酸塩 …… *290*，***1100***
タムスロシン塩酸塩，定量用 …… *290*
タムスロシン塩酸塩徐放錠 …… ***1101***
タモキシフェンクエン酸塩 …… ***1102***

タランピシリン塩酸塩 ……**1103**
多硫化アンモニウム試験液 ……*290*
タルク ……*290*, **1104**
タルチレリン口腔内崩壊錠 ……**1107**
タルチレリン錠 ……**1106**
タルチレリン水和物 ……**1105**
タルチレリン水和物，定量用 ……*290*
タングステン(VI)酸ナトリウム二水和物 ……*290*
タングステン酸ナトリウム ……*290*
炭酸アンモニウム ……*291*
炭酸アンモニウム試験液 ……*291*
炭酸塩pH標準液 ……*203*
炭酸塩緩衝液，0.1 mol/L，pH 9.6 ……*291*
炭酸カリウム ……*291*, **1108**
炭酸カリウム，無水 ……*291*
炭酸カリウム・炭酸ナトリウム試液 ……*291*
炭酸カルシウム ……*291*
炭酸カルシウム，定量用 ……*291*
炭酸水素アンモニウム ……*291*
炭酸水素アンモニウム試液，0.1 mol/L ……*291*
炭酸水素カリウム ……*291*
炭酸水素ナトリウム ……*291*, **1111**
炭酸水素ナトリウム，pH測定用 ……*291*
炭酸水素ナトリウム試液 ……*291*
炭酸水素ナトリウム試液，10% ……*291*
炭酸水素ナトリウム注射液 ……**1111**
炭酸水素ナトリウム注射液，7% ……*291*
炭酸脱水酵素 ……*291*
炭酸銅 ……*291*
炭酸銅一水和物 ……*291*
炭酸ナトリウム ……*291*
炭酸ナトリウム(標準試薬) ……*291*
炭酸ナトリウム，pH測定用 ……*291*
炭酸ナトリウム，無水 ……*291*
炭酸ナトリウム試液 ……*291*
炭酸ナトリウム試液，0.55 mol/L ……*291*
炭酸ナトリウム十水和物 ……*291*
炭酸ナトリウム水和物 ……**1112**
炭酸プロピレン ……*291*
炭酸プロピレン，水分測定用 ……*291*
炭酸マグネシウム ……**1112**
炭酸リチウム ……**1113**
胆汁酸塩 ……*291*
単シロップ ……**1114**
タンジン ……**1993**
丹参 ……**1993**
単糖分析及びオリゴ糖分析／
　糖鎖プロファイル法〈*G3-5-170*〉 ……*2545*
ダントロレンナトリウム水和物 ……**1115**
タンナルビン ……**1116**
単軟膏 ……**1993**
タンニン酸 ……*291*, **1115**
タンニン酸アルブミン ……**1116**
タンニン酸試液 ……*291*
タンニン酸ジフェンヒドラミン ……*291*, **1116**
タンニン酸ベルベリン ……**1116**
タンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験法 …… *177*
タンパク質含量試験用アルカリ性銅試液 …… *291*
タンパク質消化酵素試液 …… *291*
タンパク質定量法〈*G3-12-172*〉 ……*2568*
タンパク質のアミノ酸分析法 …… *42*

チ

チアプリド塩酸塩 ……**1117**
チアプリド塩酸塩，定量用 …… *291*
チアプリド塩酸塩錠 ……**1118**
チアマゾール ……**1119**
チアマゾール錠 ……**1119**
チアミラールナトリウム ……**1120**
チアミン塩化物塩酸塩 ……**1121**
チアミン塩化物塩酸塩散 ……**1122**
チアミン塩化物塩酸塩注射液 ……**1123**
チアミン硝化物 ……*291*, **1123**
チアラミド塩酸塩 ……**1124**
チアラミド塩酸塩，定量用 …… *291*
チアラミド塩酸塩錠 ……**1125**
チアントール ……*291*, **1125**
3−チエニルエチルペニシリンナトリウム …… *291*
チオアセトアミド …… *291*
チオアセトアミド・グリセリン塩基性試液 …… *292*
チオアセトアミド試液 …… *292*
チオグリコール酸 …… *292*
チオグリコール酸ナトリウム …… *292*
チオグリコール酸培地Ⅰ，無菌試験用 …… *292*
チオグリコール酸培地Ⅱ，無菌試験用 …… *292*
チオシアン酸アンモニウム …… *292*
チオシアン酸アンモニウム・硝酸コバルト試液 …… *292*
チオシアン酸アンモニウム・硝酸コバルト(Ⅱ)試液 …… *292*
0.02 mol/Lチオシアン酸アンモニウム液 …… *197*
0.1 mol/Lチオシアン酸アンモニウム液 …… *197*
チオシアン酸アンモニウム試液 …… *292*
チオシアン酸カリウム …… *292*
チオシアン酸カリウム試液 …… *292*
チオシアン酸第一鉄試液 …… *292*
チオシアン酸鉄(Ⅱ)試液 …… *292*
チオジグリコール …… *292*
チオセミカルバジド …… *292*
チオ尿素 …… *292*
チオ尿素試液 …… *292*
チオペンタール，定量用 …… *292*
チオペンタールナトリウム ……*292*, **1127**
チオリダジン塩酸塩 ……**1128**
チオ硫酸ナトリウム …… *292*
0.002 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液 …… *197*
0.005 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液 …… *197*
0.01 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液 …… *197*
0.02 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液 …… *197*

0.05 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液……197
0.1 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液……197
チオ硫酸ナトリウム五水和物……292
チオ硫酸ナトリウム試液……292
チオ硫酸ナトリウム水和物……1129
チオ硫酸ナトリウム注射液……1129
チクセツサポニンⅣ，薄層クロマトグラフィー用……292
チクセツニンジン……1993
竹節人参……1993
チクセツニンジン末……1994
竹節人参末……1994
チクロピジン塩酸塩……1130
チクロピジン塩酸塩，定量用……292
チクロピジン塩酸塩錠……1130
チザニジン塩酸塩……1131
チタンエロー……293
腟錠……18
窒素……293，1132
窒素定量法(セミミクロケルダール法)……27
腟に適用する製剤……18
腟用坐剤……18
チトクロムc……293
チニダゾール……1133
チペピジンヒベンズ酸塩……1133
チペピジンヒベンズ酸塩，定量用……293
チペピジンヒベンズ酸塩錠……1134
チミン，液体クロマトグラフィー用……293
チメピジウム臭化物水和物……1136
チモ……293，1994
知母……1994
チモール……293，1136
チモール，定量用……293
チモール，噴霧試液用……293
チモール・硫酸・メタノール試液，噴霧用……293
チモールフタレイン……293
チモールフタレイン試液……293
チモールブルー……293
チモールブルー・ジオキサン試液……293
チモールブルー・1,4－ジオキサン試液……293
チモールブルー・ジメチルホルムアミド試液……293
チモールブルー・*N*,*N*－ジメチルホルムアミド試液……293
チモールブルー試液……293
チモールブルー試液，希……293
チモロールマレイン酸塩……1137
茶剤……21
チュアブル錠……10
注射剤……13
注射剤の採取容量試験法……150
注射剤の不溶性異物検査法……150
注射剤の不溶性微粒子試験法……150
注射剤用ガラス容器試験法……178
注射により投与する製剤……13
注射用アシクロビル……401
注射用アズトレオナム……408
注射用アセチルコリン塩化物……413
注射用アミカシン硫酸塩……445
注射用アムホテリシンB……452
注射用アンピシリンナトリウム……491
注射用アンピシリンナトリウム・
　スルバクタムナトリウム……492
注射用イダルビシン塩酸塩……524
注射用イミペネム・シラスタチンナトリウム……542
注射用オザグレルナトリウム……673
注射用シベレスタットナトリウム……926
注射用蒸留水……293
注射用水……293，960
注射用水(容器入り)……960
注射用スキサメトニウム塩化物……964
注射用ストレプトマイシン硫酸塩……971
注射用スペクチノマイシン塩酸塩……974
注射用セファゾリンナトリウム……1004
注射用セファロチンナトリウム……1014
注射用セフェピム塩酸塩……1019
注射用セフォゾプラン塩酸塩……1023
注射用セフォチアム塩酸塩……1025
注射用セフォペラゾンナトリウム……1031
注射用セフォペラゾンナトリウム・
　スルバクタムナトリウム……1031
注射用セフタジジム……1044
注射用セフメタゾールナトリウム……1062
注射用胎盤性性腺刺激ホルモン……991
注射用タゾバクタム・ピペラシリン……1097
注射用チアミラールナトリウム……1121
注射用チオペンタールナトリウム……1128
注射用テセロイキン(遺伝子組換え)……1160
注射用ドキソルビシン塩酸塩……1194
注射用ドセタキセル……1203
注射用ドリペネム……1236
注射用ナルトグラスチム(遺伝子組換え)……1272
注射用パニペネム・ベタミプロン……1320
注射用バンコマイシン塩酸塩……1357
注射用ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン……991
注射用ヒドララジン塩酸塩……1385
注射用ピペラシリンナトリウム……1409
注射用ビンブラスチン硫酸塩……1432
注射用ファモチジン……1436
注射用フェニトインナトリウム……1448
注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム……1530
注射用フロモキセフナトリウム……1570
注射用ペニシリンGカリウム……1621
注射用ペプロマイシン硫酸塩……1603
注射用ベンジルペニシリンカリウム……1621
注射用ホスホマイシンナトリウム……1637
注射用ボリコナゾール……1646
注射用マイトマイシンC……1656
注射用ミノサイクリン塩酸塩……1680
注射用メトトレキサート……1714
注射用メロペネム……1730

注射用ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩……1839
抽出用ジチゾン液……293
中心静脈栄養剤中の微量アルミニウム試験法〈G6-7-160〉……2642
中性アルミナ，カラムクロマトグラフィー用……383
中性アルミナ，4%含水……293
中性アルミナ，クロマトグラフィー用……383
中性洗剤……293
注腸剤……18
中和エタノール……293
丁香……1995
丁香末……1995
チョウジ……1995
丁子……1995
チョウジ末……1995
丁子末……1995
チョウジ油……1995
丁子油……1995
チョウトウコウ……1996
釣藤鉤……1996
釣藤鈎……1996
釣藤散エキス……1997
貼付剤……20
直腸に適用する製剤……18
直腸用半固形剤……18
チョレイ……1999
猪苓……1999
チョレイ末……1999
猪苓末……1999
L−チロシン……293，1138
L−チロジン……294
チンキ剤……21
チンク油……1138
沈降B型肝炎ワクチン……1370
沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド……919
沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン……1415
沈降精製百日せきワクチン……1415
沈降炭酸カルシウム……1109
沈降炭酸カルシウム細粒……1110
沈降炭酸カルシウム錠……1109
沈降破傷風トキソイド……1316
チンピ……2000
陳皮……2000

ツ

通則……3
ツバキ油……2000
椿油……2000
ツロブテロール……1139
ツロブテロール，定量用……294
ツロブテロール塩酸塩……1140
ツロブテロール経皮吸収型テープ……1139

テ

DEAE−架橋デキストラン陰イオン交換体(Cl型)，弱塩基性……383
DSS−d_6，核磁気共鳴スペクトル測定用……294
DNA標準原液，インターフェロンアルファ(NAMALWA)用……294
テイコプラニン……1141
定性反応……28
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース……1390
p,p′−DDD(2,2−ビス(4−クロロフェニル)−1,1−ジクロロエタン)……294
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)……294
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)……294
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)……294
低分子量ヘパリン，分子量測定用……294
定量分析用ろ紙……384
定量用アジマリン……294
定量用アセトアルデヒド……294
定量用アセメタシン……294
定量用アゼラスチン塩酸塩……294
定量用アゼルニジピン……294
定量用アゾセミド……294
定量用アトラクチレノリドⅢ……294
定量用アトラクチロジン……294
定量用アトラクチロジン試液……294
定量用アトロピン硫酸塩水和物……294
定量用14−アニソイルアコニン塩酸塩……294
定量用アプリンジン塩酸塩……294
定量用アミオダロン塩酸塩……295
定量用アミグダリン……295
定量用アミドトリゾ酸……295
定量用アモスラロール塩酸塩……295
定量用アラセプリル……295
定量用アルジオキサ……295
定量用アルブチン……295
定量用アルミノプロフェン……295
定量用アロプリノール……295
定量用アンピロキシカム……295
定量用イオタラム酸……295
定量用イオパミドール……295
定量用イソクスプリン塩酸塩……295
定量用イソニアジド……295
定量用L−イソロイシン……295
定量用一硝酸イソソルビド……295
定量用イフェンプロジル酒石酸塩……295
定量用イブプロフェンピコノール……295
定量用イミダプリル塩酸塩……295
定量用イリノテカン塩酸塩水和物……295
定量用イルソグラジンマレイン酸塩……295

定量用イルベサルタン……295
定量用ウシ血清アルブミン……295
定量用ウベニメクス……295
定量用ウルソデオキシコール酸……295
定量用エカベトナトリウム水和物……295
定量用エタクリン酸……295
定量用エダラボン……295
定量用エチゾラム……295
定量用エチドロン酸二ナトリウム……295
定量用エチレフリン塩酸塩……295
定量用エナント酸メテノロン……295
定量用エバスチン……295
定量用エフェドリン塩酸塩……295
定量用エボジアミン……295
定量用エメダスチンフマル酸塩……295
定量用エメチン塩酸塩……295
定量用エモルファゾン……295
定量用塩化カリウム……295
定量用塩化カルシウム水和物……295
定量用塩化カルシウム二水和物……295
定量用塩化ナトリウム……295
定量用塩化ベンゼトニウム……295
定量用塩酸アゼラスチン……295
定量用塩酸アプリンジン……295
定量用塩酸アミオダロン……295
定量用塩酸アモスラロール……295
定量用塩酸イソクスプリン……295
定量用塩酸イミダプリル……295
定量用塩酸エチレフリン……295
定量用塩酸エフェドリン……295
定量用塩酸オキシコドン……295
定量用塩酸クロルプロマジン……295
定量用塩酸セチリジン……295
定量用塩酸チアプリド……295
定量用塩酸チアラミド……295
定量用塩酸ドパミン……295
定量用塩酸トリメタジジン……295
定量用塩酸ニカルジピン……295
定量用塩酸パパベリン……295
定量用塩酸ヒドララジン……295
定量用塩酸ヒドロコタルニン……295
定量用塩酸ブホルミン……295
定量用塩酸プロカイン……295
定量用塩酸プロカインアミド……295
定量用塩酸プロパフェノン……295
定量用塩酸プロプラノロール……295
定量用塩酸ペチジン……295
定量用塩酸ベニジピン……295
定量用塩酸ベラパミル……295
定量用*dl*－塩酸メチルエフェドリン……295
定量用塩酸メトホルミン……296
定量用塩酸メピバカイン……296
定量用塩酸モルヒネ……296
定量用塩酸ラベタロール……296
定量用オキシコドン塩酸塩水和物……296
定量用オメプラゾール……296
定量用オロパタジン塩酸塩……296
定量用カイニン酸……296
定量用カイニン酸水和物……296
定量用カドララジン……296
定量用(*E*)－カプサイシン……296
定量用カルバミン酸クロルフェネシン……296
定量用カルベジロール……296
定量用L－カルボシステイン……296
定量用カンデサルタンシレキセチル……296
定量用キナプリル塩酸塩……296
定量用[6]－ギンゲロール……296
定量用グアヤコール……296
定量用クエン酸モサプリド……296
定量用クルクミン……296
定量用クロチアゼパム……296
定量用クロナゼパム……296
定量用クロペラスチンフェンジゾ酸塩……296
定量用クロミプラミン塩酸塩……296
定量用クロラゼプ酸二カリウム……296
定量用クロルジアゼポキシド……296
定量用クロルフェネシンカルバミン酸エステル……296
定量用クロルプロパミド……296
定量用クロルプロマジン塩酸塩……296
定量用(*E*)－ケイ皮酸……296
定量用ケトコナゾール……296
定量用ゲニポシド……296
定量用コデインリン酸塩水和物……296
定量用コハク酸シベンゾリン……296
定量用サイコサポニンa……296
定量用サイコサポニンa，d混合標準試液……296
定量用サイコサポニンb_2……296
定量用サイコサポニンb_2標準試液……296
定量用サイコサポニンd……296
定量用サリチル酸……296
定量用ザルトプロフェン……296
定量用酸素スパンガス……296
定量用酸素ゼロガス……296
定量用酸素比較ガス……296
定量用サントニン……296
定量用ジアゼパム……296
定量用ジクロフェナクナトリウム……296
定量用シクロホスファミド水和物……296
定量用ジスチグミン臭化物……296
定量用ジドロゲステロン……296
定量用シネオール……296
定量用シノキサシン……296
定量用シノブファギン……296
定量用シノメニン……296
定量用ジヒドロコデインリン酸塩……296
定量用ジフェニルスルホン……296
定量用シベンゾリンコハク酸塩……296
定量用ジメンヒドリナート……296

定量用ジモルホラミン……296
定量用臭化ジスチグミン……296
定量用酒石酸メトプロロール……296
定量用酒石酸レバロルファン……296
定量用硝酸イソソルビド……296
定量用硝酸ストリキニーネ……296
定量用硝酸ナファゾリン……296
定量用[6]－ショーガオール……296
定量用シラザプリル……296
定量用シラザプリル水和物……296
定量用シラスタチンアンモニウム……296
定量用ジルチアゼム塩酸塩……296
定量用ストリキニーネ硝酸塩……297
定量用スルピリド……297
定量用スルピリン……297
定量用スルピリン水和物……297
定量用セチリジン塩酸塩……297
定量用ゾピクロン……297
定量用ゾルピデム酒石酸塩……297
定量用タムスロシン塩酸塩……297
定量用タルチレリン水和物……297
定量用炭酸カルシウム……297
定量用チアプリド塩酸塩……297
定量用チアラミド塩酸塩……297
定量用チオペンタール……297
定量用チクロピジン塩酸塩……297
定量用チペピジンヒベンズ酸塩……297
定量用チモール……297
定量用ツロブテロール……297
定量用テオフィリン……297
定量用デヒドロコリダリン硝化物……297
定量用テモカプリル塩酸塩……297
定量用テルビナフィン塩酸塩……297
定量用テルミサルタン……297
定量用ドキシフルリジン……297
定量用ドパミン塩酸塩……297
定量用トラニラスト……297
定量用トリエンチン塩酸塩……297
定量用トリメタジジン塩酸塩……297
定量用ドロキシドパ……297
定量用ナファゾリン硝酸塩……297
定量用ナフトピジル……297
定量用ニカルジピン塩酸塩……297
定量用ニコモール……297
定量用ニセルゴリン……297
定量用ニトレンジピン……297
定量用ニフェジピン……297
定量用L－乳酸ナトリウム液……297
定量用ノルトリプチリン塩酸塩……297
定量用パパベリン塩酸塩……297
定量用パラアミノサリチル酸カルシウム水和物……297
定量用L－バリン……297
定量用バルバロイン……297
定量用バルプロ酸ナトリウム……297
定量用ハロペリドール……297
定量用ヒアルロン酸ナトリウム……297
定量用ビソプロロールフマル酸塩……297
定量用ヒト血清アルブミン……297
定量用ヒドララジン塩酸塩……297
定量用10－ヒドロキシ－2－(*E*)－デセン酸……297
定量用ヒドロコタルニン塩酸塩水和物……297
定量用ヒベンズ酸チペピジン……297
定量用ビリルビン……297
定量用ピルシカイニド塩酸塩水和物……297
定量用ヒルスチン……297
定量用ピロカルピン塩酸塩……297
定量用ファモチジン……297
定量用フェニトイン……297
定量用フェノバルビタール……297
定量用フェノール……297
定量用フェノールスルホンフタレイン……297
定量用フェルビナク……297
定量用(*E*)－フェルラ酸……297
定量用フェロジピン……297
定量用ブシモノエステルアルカロイド混合標準試液……297
定量用ブシラミン……297
定量用ブテナフィン塩酸塩……297
定量用フドステイン……297
定量用ブファリン……297
定量用ブホルミン塩酸塩……297
定量用フマル酸ビソプロロール……297
定量用プラゼパム……297
定量用フルコナゾール……297
定量用フルジアゼパム……297
定量用フルトプラゼパム……297
定量用フルラゼパム……297
定量用フレカイニド酢酸塩……297
定量用プロカインアミド塩酸塩……298
定量用プロカイン塩酸塩……297
定量用ブロチゾラム……298
定量用プロパフェノン塩酸塩……298
定量用プロピルチオウラシル……298
定量用プロプラノロール塩酸塩……298
定量用フロプロピオン……298
定量用ペオノール……298
定量用ベザフィブラート……298
定量用ヘスペリジン……298
定量用ベタヒスチンメシル酸塩……298
定量用ベタミプロン……298
定量用ペチジン塩酸塩……298
定量用ベニジピン塩酸塩……298
定量用ベポタスチンベシル酸塩……298
定量用ベラパミル塩酸塩……298
定量用ベラプロストナトリウム……298
定量用ペリルアルデヒド……298
定量用ペルフェナジンマレイン酸塩……298
定量用ベンゼトニウム塩化物……298
定量用ベンゾイルヒパコニン塩酸塩……298

定量用ベンゾイルメサコニン塩酸塩……*298*
定量用ボグリボース……*298*
定量用マグノフロリンヨウ化物……*298*
定量用マグノロール……*298*
定量用マレイン酸イルソグラジン……*298*
定量用マレイン酸ペルフェナジン……*298*
定量用マレイン酸メチルエルゴメトリン……*298*
定量用マンギフェリン……*298*
定量用メキタジン……*298*
定量用メサラジン……*298*
定量用メシル酸ベタヒスチン……*298*
定量用*dl*－メチルエフェドリン塩酸塩……*298*
定量用メチルエルゴメトリンマレイン酸塩……*298*
定量用メチルドパ……*298*
定量用メチルドパ水和物……*298*
定量用メテノロンエナント酸エステル……*298*
定量用メトクロプラミド……*298*
定量用メトプロロール酒石酸塩……*298*
定量用メトホルミン塩酸塩……*298*
定量用メトロニダゾール……*298*
定量用メピバカイン塩酸塩……*298*
定量用メフルシド……*298*
定量用*l*－メントール……*298*
定量用モサプリドクエン酸塩水和物……*298*
定量用モルヒネ塩酸塩水和物……*298*
定量用ヨウ化イソプロピル……*298*
定量用ヨウ化カリウム……*298*
定量用ヨウ化メチル……*298*
定量用ヨウ素……*298*
定量用ヨードエタン……*298*
定量用ヨードメタン……*298*
定量用ラフチジン……*298*
定量用ラベタロール塩酸塩……*298*
定量用リシノプリル……*298*
定量用リシノプリル水和物……*298*
定量用リスペリドン……*298*
定量用リドカイン……*298*
定量用硫酸アトロピン……*298*
定量用リンコフィリン……*298*
定量用リン酸コデイン……*298*
定量用リン酸ジヒドロコデイン……*298*
定量用レイン……*298*
定量用レジブフォゲニン……*298*
定量用レバミピド……*298*
定量用レバロルファン酒石酸塩……*298*
定量用レボフロキサシン水和物……*298*
定量用L－ロイシン……*298*
定量用ロガニン……*298*
定量用ロスマリン酸……*298*
定量用ワルファリンカリウム……*298*
2′－デオキシウリジン，液体クロマトグラフィー用……*298*
デオキシコール酸，薄層クロマトグラフィー用……*299*
テオフィリン……*299*，***1144***
テオフィリン，定量用……*299*
テガフール……***1145***
1－デカンスルホン酸ナトリウム……*299*
1－デカンスルホン酸ナトリウム試液，0.0375 mol/L……*299*
デキサメサゾン……***1145***
デキサメタゾン……***1145***
デキストラン－高度架橋アガロースゲルろ過担体，
液体クロマトグラフィー用……*383*
デキストラン40……***1146***
デキストラン40注射液……***1147***
デキストラン70……***1148***
デキストラン硫酸エステルナトリウム　イオウ5……***1149***
デキストラン硫酸エステルナトリウム　イオウ18……***1149***
デキストリン……***1150***
デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物……***1150***
滴定終点検出法……*63*
滴定用2,6－ジクロロインドフェノールナトリウム試液……*299*
n－デシルトリメチルアンモニウム臭化物……*299*
n－デシルトリメチルアンモニウム臭化物試液，
0.005 mol/L……*299*
テストステロン……*300*
テストステロンエナント酸エステル……***1151***
テストステロンエナント酸エステル注射液……***1152***
テストステロンプロピオン酸エステル……*300*，***1152***
テストステロンプロピオン酸エステル注射液……***1153***
デスラノシド……***1154***
デスラノシド注射液……***1154***
テセロイキン(遺伝子組換え)……***1155***
テセロイキン用細胞懸濁液……*300*
テセロイキン用参照抗インターロイキン－2抗体……*300*
テセロイキン用試験菌移植培地……*300*
テセロイキン用試験菌移植培地斜面……*300*
テセロイキン用等電点マーカー……*300*
テセロイキン用発色試液……*300*
テセロイキン用普通カンテン培地……*300*
テセロイキン用分子量マーカー……*300*
テセロイキン用力価測定用培地……*300*
デソキシコール酸ナトリウム……*300*
鉄……*300*
鉄・フェノール試液……*300*
鉄・フェノール試液，希……*300*
鉄試験法……*33*
鉄試験用アスコルビン酸……*300*
鉄試験用酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液，pH 4.5……*300*
鉄標準液……*203*
鉄標準液，原子吸光光度用……*203*
鉄標準液(2)，原子吸光光度用……*203*
鉄標準原液……*203*
鉄粉……*300*
テトラエチルアンモニウムヒドロキシド試液……*300*
テトラカイン塩酸塩……***1160***
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……*300*
テトラクロロ金(Ⅲ)酸試液……*300*
テトラクロロ金(Ⅲ)酸四水和物……*300*

テトラクロロ金試液 ……300
テトラサイクリン ……300
テトラサイクリン塩酸塩 ……300, 1161
テトラデシルトリメチルアンモニウム臭化物 ……300
テトラヒドロキシキノン ……301
テトラヒドロキシキノン指示薬 ……301
テトラヒドロフラン ……301
テトラヒドロフラン，液体クロマトグラフィー用 ……301
テトラヒドロフラン，ガスクロマトグラフィー用 ……301
テトラフェニルホウ酸ナトリウム ……301
0.02 mol/Lテトラフェニルホウ酸ナトリウム液 ……197
テトラフェニルボロンカリウム試液 ……301
テトラフェニルボロンナトリウム ……301
0.02 mol/Lテトラフェニルボロンナトリウム液 ……197
テトラ－*n*－ブチルアンモニウム塩化物 ……301
テトラ－*n*－ブチルアンモニウム臭化物 ……301
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 ……301
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 ……302
0.1 mol/Lテトラブチルアンモニウムヒドロキシド液 ……197
テトラブチルアンモニウムヒドロキシド試液 ……301
テトラブチルアンモニウムヒドロキシド試液，
　0.005 mol/L ……301
テトラブチルアンモニウムヒドロキシド試液，40% ……301
テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩 ……301
テトラブチルアンモニウムリン酸二水素塩 ……301
テトラ－*n*－プロピルアンモニウム臭化物 ……302
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 ……302
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 ……302
テトラブロモフェノールフタレインエチル
　エステルカリウム ……302
テトラブロモフェノールフタレインエチル
　エステル試液 ……302
テトラ－*n*－ヘプチルアンモニウム臭化物 ……302
テトラ－*n*－ペンチルアンモニウム臭化物 ……302
テトラメチルアンモニウムヒドロキシド ……302
0.1 mol/Lテトラメチルアンモニウムヒドロキシド・
　メタノール液 ……198
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 ……302
0.02 mol/Lテトラメチルアンモニウムヒドロキシド液 ……198
0.1 mol/Lテトラメチルアンモニウムヒドロキシド液 ……198
0.2 mol/Lテトラメチルアンモニウムヒドロキシド液 ……198
テトラメチルアンモニウムヒドロキシド試液 ……302
テトラメチルアンモニウムヒドロキシド試液，pH 5.5 ……302
N,*N*,*N*′,*N*′－テトラメチルエチレンジアミン ……302
テトラメチルシラン，核磁気共鳴スペクトル測定用 ……302
3,3′,5,5′－テトラメチルベンジジン二塩酸塩二水和物 ……302
デバルダ合金 ……302
デヒドロコリダリン硝化物，定量用 ……302
デヒドロコリダリン硝化物，薄層クロマトグラフィー用 …303
デヒドロコール酸 ……1162
デヒドロコール酸注射液 ……1163
デフェロキサミンメシル酸塩 ……1163
テープ剤 ……20
テプレノン ……1164
テプレノンカプセル ……1166
N－デメチルエリスロマイシン ……303
デメチルクロルテトラサイクリン塩酸塩 ……1167
N－デメチルロキシスロマイシン ……303
デメトキシクルクミン ……303
テモカプリル塩酸塩 ……1168
テモカプリル塩酸塩，定量用 ……303
テモカプリル塩酸塩錠 ……1169
テルビナフィン塩酸塩 ……1170
テルビナフィン塩酸塩，定量用 ……303
テルビナフィン塩酸塩液 ……1172
テルビナフィン塩酸塩クリーム ……1173
テルビナフィン塩酸塩錠 ……1171
テルビナフィン塩酸塩スプレー ……1172
テルフェニル ……303
p－テルフェニル ……303
テルブタリン硫酸塩 ……1173
デルマタン硫酸エステル ……303
テルミサルタン ……1174
テルミサルタン，定量用 ……304
テルミサルタン・アムロジピンベシル酸塩錠 ……1176
テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド錠 ……1178
テルミサルタン錠 ……1175
テレビン油 ……304, 2001
テレフタル酸 ……304
テレフタル酸，ガスクロマトグラフィー用 ……383
テレフタル酸ジエチル ……304
点眼剤 ……16
点眼剤の不溶性異物検査法 ……159
点眼剤の不溶性微粒子試験法 ……153
点耳剤 ……17
天台烏薬 ……1871
天然ケイ酸アルミニウム ……824
点鼻液剤 ……17
点鼻剤 ……17
点鼻粉末剤 ……17
デンプン ……304
デンプン，溶性 ……304
デンプン・塩化ナトリウム試液 ……304
デンプングリコール酸ナトリウム ……1185
デンプン試液 ……304
でんぷん消化力試験用バレイショデンプン試液 ……304
でんぷん消化力試験用フェーリング試液 ……304
テンマ ……2001
天麻 ……2001
テンモンドウ ……2001
天門冬 ……2001

ト

銅 ……304
銅(標準試薬) ……304
銅エチレンジアミン試液，1 mol/L ……304
桃核承気湯エキス ……2002
トウガシ ……2004
冬瓜子 ……2004
トウガラシ ……2005
トウガラシ・サリチル酸精 ……2007
トウガラシチンキ ……2006
トウガラシ末 ……2005
透過率校正用光学フィルター ……385
トウキ ……2007
当帰 ……2007
当帰芍薬散エキス ……2008
トウキ末 ……2008
当帰末 ……2008
糖鎖試験法 ……88
銅試液，アルカリ性 ……304
銅試液，タンパク質含量試験用アルカリ性 ……304
銅試液(2)，アルカリ性 ……304
トウジン ……2010
党参 ……2010
透析に用いる製剤 ……15
透析用剤 ……15
透析用ヘパリンナトリウム液 ……1600
動的光散乱法による液体中の粒子径測定法〈G2-4-161〉 ……2527
等電点電気泳動法〈G3-6-142〉 ……2549
等電点マーカー，テセロイキン用 ……305
導電率測定法 ……64
導電率測定用塩化カリウム ……305
トウニン ……2011
桃仁 ……2011
トウニン末 ……2011
桃仁末 ……2011
トウヒ ……305，2012
橙皮 ……2012
Cu－PAN ……305
Cu－PAN試液 ……305
トウヒシロップ ……2012
橙皮シロップ ……2012
トウヒチンキ ……2013
橙皮チンキ ……2013
銅標準液 ……203
銅標準原液 ……203
トウモロコシデンプン ……1183
トウモロコシ油 ……305，2013
当薬 ……1981
当薬末 ……1982
銅溶液，アルカリ性 ……304
ドキサゾシンメシル酸塩 ……1186
ドキサゾシンメシル酸塩錠 ……1187
ドキサプラム塩酸塩水和物 ……1188
ドキシサイクリン塩酸塩錠 ……1190
ドキシサイクリン塩酸塩水和物 ……1188
ドキシフルリジン ……305，1191
ドキシフルリジン，定量用 ……305
ドキシフルリジンカプセル ……1192
ドキセピン塩酸塩 ……305
ドキソルビシン塩酸塩 ……305，1193
ドクカツ ……2013
独活 ……2013
ドコサン酸メチル ……305
トコフェロール ……305，1194
トコフェロールコハク酸エステル ……305
トコフェロールコハク酸エステルカルシウム ……305，1195
トコフェロール酢酸エステル ……305，1196
トコフェロールニコチン酸エステル ……1197
トコン ……2014
吐根 ……2014
トコンシロップ ……2015
吐根シロップ ……2015
トコン末 ……2014
吐根末 ……2014
トスフロキサシントシル酸塩錠 ……1200
トスフロキサシントシル酸塩水和物 ……1198
ドセタキセル水和物 ……305，1201
ドセタキセル注射液 ……1202
トチュウ ……2016
杜仲 ……2016
ドッカツ ……2013
ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム ……305
ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム標準液 ……203
トドララジン塩酸塩水和物 ……1204
ドネペジル塩酸塩 ……1204
ドネペジル塩酸塩細粒 ……1206
ドネペジル塩酸塩錠 ……1205
ドパミン塩酸塩 ……1208
ドパミン塩酸塩，定量用 ……305
ドパミン塩酸塩注射液 ……1208
トフィソパム ……1209
ドブタミン塩酸塩 ……1209
トブラマイシン ……1210
トブラマイシン注射液 ……1211
ドーフル散 ……1863
トラガント ……2016
トラガント末 ……305，2016
ドラーゲンドルフ試液 ……305
ドラーゲンドルフ試液，噴霧用 ……305
トラニラスト ……1211
トラニラスト，定量用 ……305
トラニラストカプセル ……1212
トラニラスト細粒 ……1213
トラニラスト点眼液 ……1215
トラネキサム酸 ……1216
トラネキサム酸カプセル ……1218

トラネキサム酸錠 …… ***1217***
トラネキサム酸注射液 …… ***1218***
トラピジル …… ***1219***
トラマドール塩酸塩 …… ***1220***
トリアコンチルシリル化シリカゲル，
液体クロマトグラフィー用 …… *383*
トリアゾラム …… ***1221***
トリアムシノロン …… ***1222***
トリアムシノロンアセトニド …… *305*，***1223***
トリアムテレン …… ***1224***
トリエタノールアミン …… *305*
トリエチルアミン …… *305*
トリエチルアミン，エポエチンベータ用 …… *305*
1%トリエチルアミン・リン酸緩衝液，pH 3.0 …… *305*
トリエチルアミン・リン酸緩衝液，pH 5.0 …… *305*
トリエチルアミン緩衝液，pH 3.2 …… *305*
トリエンチン塩酸塩 …… ***1224***
トリエンチン塩酸塩，定量用 …… *306*
トリエンチン塩酸塩カプセル …… ***1225***
トリクロホスナトリウム …… ***1226***
トリクロホスナトリウムシロップ …… ***1227***
トリクロル酢酸 …… *306*
トリクロルメチアジド …… ***1227***
トリクロルメチアジド錠 …… ***1228***
トリクロロエチレン …… *306*
トリクロロ酢酸 …… *306*
トリクロロ酢酸・ゼラチン・トリス緩衝液 …… *306*
トリクロロ酢酸試液 …… *306*
1,1,2－トリクロロ－1,2,2－トリフルオロエタン …… *306*
トリクロロフルオロメタン …… *306*
トリコマイシン …… ***1230***
トリシン …… *306*
トリス・塩化カルシウム緩衝液，pH 6.5 …… *307*
トリス・塩化ナトリウム緩衝液，pH 8.0 …… *307*
トリス・塩酸塩緩衝液，0.05 mol/L，pH 7.5 …… *307*
トリス・塩酸塩緩衝液，0.2 mol/L，pH 7.4 …… *307*
トリス・グリシン緩衝液，pH 6.8 …… *307*
トリス・酢酸緩衝液，pH 6.5 …… *307*
トリス・酢酸緩衝液，pH 8.0 …… *307*
トリス塩緩衝液，0.02 mol/L，pH 7.5 …… *306*
トリス緩衝液，0.02 mol/L，pH 7.4 …… *306*
トリス緩衝液，0.05 mol/L，pH 7.0 …… *306*
トリス緩衝液，0.05 mol/L，pH 8.6 …… *306*
トリス緩衝液，0.1 mol/L，pH 7.3 …… *306*
トリス緩衝液，0.1 mol/L，pH 8.0 …… *306*
トリス緩衝液，0.2 mol/L，pH 8.1 …… *306*
トリス緩衝液，0.5 mol/L，pH 6.8 …… *306*
トリス緩衝液，0.5 mol/L，pH 8.1 …… *306*
トリス緩衝液，1 mol/L，pH 7.5 …… *306*
トリス緩衝液，1 mol/L，pH 8.0 …… *306*
トリス緩衝液，1.5 mol/L，pH 8.8 …… *306*
トリス緩衝液，pH 6.8 …… *306*
トリス緩衝液，pH 7.0 …… *306*
トリス緩衝液，pH 8.2 …… *307*
トリス緩衝液，pH 8.3 …… *307*
トリス緩衝液，pH 8.4 …… *307*
トリス緩衝液，pH 8.8 …… *307*
トリス緩衝液，pH 9.5 …… *307*
トリス緩衝液，エンドトキシン試験用 …… *306*
トリス緩衝液・塩化ナトリウム試液，0.01 mol/L，
pH 7.4 …… *307*
トリスヒドロキシメチルアミノメタン …… *307*
トリデカンスルホン酸ナトリウム …… *307*
2,4,6－トリニトロフェノール …… *307*
2,4,6－トリニトロフェノール・エタノール試液 …… *307*
2,4,6－トリニトロフェノール試液 …… *307*
2,4,6－トリニトロフェノール試液，アルカリ性 …… *307*
2,4,6－トリニトロベンゼンスルホン酸 …… *307*
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 …… *307*
2,4,6－トリニトロベンゼンスルホン酸二水和物 …… *307*
トリフェニルアンチモン …… *307*
トリフェニルクロルメタン …… *308*
トリフェニルクロロメタン …… *308*
2,3,5－トリフェニル－2*H*－テトラゾリウム塩酸塩 …… *308*
2,3,5－トリフェニル－2*H*－テトラゾリウム塩酸塩試液 …… *308*
トリフェニルメタノール，薄層クロマトグラフィー用 …… *308*
トリフェニルメタン …… *308*
トリプシン …… *308*
トリプシン，液体クロマトグラフィー用 …… *308*
トリプシン，エポエチンアルファ
液体クロマトグラフィー用 …… *308*
トリプシンインヒビター …… *308*
トリプシンインヒビター試液 …… *308*
トリプシン試液 …… *308*
トリプシン試液，ウリナスタチン試験用 …… *308*
トリプシン試液，エポエチンアルファ用 …… *308*
トリプシン試液，エルカトニン試験用 …… *308*
L－トリプトファン …… *308*，***1231***
トリフルオロ酢酸 …… *308*
トリフルオロ酢酸，エポエチンベータ用 …… *308*
トリフルオロ酢酸，核磁気共鳴スペクトル測定用 …… *309*
トリフルオロ酢酸試液 …… *309*
トリフルオロメタンスルホン酸アンモニウム …… *309*
トリヘキシフェニジル塩酸塩 …… ***1232***
トリヘキシフェニジル塩酸塩錠 …… ***1232***
ドリペネム水和物 …… ***1234***
トリメタジオン …… ***1237***
トリメタジジン塩酸塩 …… ***1238***
トリメタジジン塩酸塩，定量用 …… *309*
トリメタジジン塩酸塩錠 …… ***1238***
トリメチルシリルイミダゾール …… *309*
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 …… *383*
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 …… *309*
3－トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム－d_4，
核磁気共鳴スペクトル測定用 …… *309*

トリメトキノール塩酸塩水和物……**1240**
トリメブチンマレイン酸塩……**1241**
トルイジンブルー……*309*
トルイジンブルーO……*309*
o－トルイル酸……*309*
トルエン……*309*
o－トルエンスルホンアミド……*309*
p－トルエンスルホンアミド……*309*
トルエンスルホンクロロアミドナトリウム三水和物……*309*
トルエンスルホンクロロアミドナトリウム試液……*309*
p－トルエンスルホン酸……*309*
p－トルエンスルホン酸一水和物……*309*
ドルゾラミド塩酸塩……**1241**
ドルゾラミド塩酸塩・チモロールマレイン酸塩点眼液……**1244**
ドルゾラミド塩酸塩点眼液……**1243**
トルナフタート……**1246**
トルナフタート液……**1246**
トルブタミド……*309*, **1247**
トルブタミド錠……**1247**
トルペリゾン塩酸塩……**1248**
L－トレオニン……*309*, **1248**
トレハロース水和物……**1249**
トレピブトン……**1250**
ドロキシドパ……**1251**
ドロキシドパ，定量用……*309*
ドロキシドパカプセル……**1251**
ドロキシドパ細粒……**1252**
トロキシピド……**1253**
トロキシピド細粒……**1254**
トロキシピド錠……**1254**
トローチ剤……*13*
トロピカミド……**1255**
ドロペリドール……**1256**
トロンビン……*309*, **1257**
豚脂……**2016**
ドンペリドン……**1257**

ナ

ナイスタチン……**1258**
ナイルブルー……*309*
ナタネ油……**2017**
菜種油……**2017**
ナタマイシン……**1413**
NK－7細胞……*226*
ナテグリニド……**1259**
ナテグリニド錠……**1260**
ナトリウム……*309*
ナトリウム，金属……*309*
ナトリウム標準原液……*203*
ナトリウムペンタシアノアンミンフェロエート……*309*
0.1 mol/Lナトリウムメトキシド・ジオキサン液……*198*
0.1 mol/Lナトリウムメトキシド・1,4－ジオキサン液……*198*
0.1 mol/Lナトリウムメトキシド液……*198*
ナドロール……**1261**
七モリブデン酸六アンモニウム・硫酸試液……*309*
七モリブデン酸六アンモニウム試液……*309*
七モリブデン酸六アンモニウム四水和物……*309*
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……*309*
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……*309*
ナファゾリン・クロルフェニラミン液……**1263**
ナファゾリン塩酸塩……*309*, **1262**
ナファゾリン硝酸塩……*309*, **1262**
ナファゾリン硝酸塩，定量用……*309*
ナファモスタットメシル酸塩……**1263**
ナフタレン……*310*
1,3－ナフタレンジオール……*310*
1,3－ナフタレンジオール試液……*310*
2－ナフタレンスルホン酸……*310*
2－ナフタレンスルホン酸一水和物……*310*
2－ナフタレンスルホン酸ナトリウム……*310*
α－ナフチルアミン……*310*
1－ナフチルアミン……*310*
ナフチルエチレンジアミン試液……*310*
N－1－ナフチルエチレンジアミン二塩酸塩……*310*
ナフトキノンスルホン酸カリウム……*310*
1,2－ナフトキノン－4－スルホン酸カリウム……*310*
ナフトキノンスルホン酸カリウム試液……*310*
1,2－ナフトキノン－4－スルホン酸カリウム試液……*310*
β－ナフトキノンスルホン酸ナトリウム……*310*
ナフトキノンスルホン酸ナトリウム試液……*310*
ナフトピジル……**1264**
ナフトピジル，定量用……*310*
ナフトピジル口腔内崩壊錠……**1266**
ナフトピジル錠……**1265**
α－ナフトール……*310*
β－ナフトール……*310*
1－ナフトール……*310*
2－ナフトール……*310*
1－ナフトール・硫酸試液……*310*
α－ナフトール試液……*310*
β－ナフトール試液……*310*
1－ナフトール試液……*310*
2－ナフトール試液……*310*
α－ナフトールベンゼイン……*310*
p－ナフトールベンゼイン……*310*
α－ナフトールベンゼイン試液……*310*
p－ナフトールベンゼイン試液……*310*
ナフトレゾルシン・リン酸試液……*310*
ナブメトン……**1267**
ナブメトン錠……**1268**
ナプロキセン……**1269**
鉛標準液……*203*
鉛標準原液……*203*
ナマルバ細胞……*310*
ナリジクス酸……*310*, **1269**

ナリンギン，薄層クロマトグラフィー用……310
ナルトグラスチム(遺伝子組換え)……**1270**
ナルトグラスチム試験用ウシ血清アルブミン試液 ……310
ナルトグラスチム試験用継代培地……310
ナルトグラスチム試験用洗浄液……310
ナルトグラスチム試験用ブロッキング試液 ……310
ナルトグラスチム試験用分子量マーカー……311
ナルトグラスチム試験用力価測定培地……311
ナルトグラスチム試料用還元緩衝液……311
ナルトグラスチム試料用緩衝液……311
ナルトグラスチム用ポリアクリルアミドゲル ……311
ナロキソン塩酸塩……**1273**
軟滑石……**1900**
軟膏剤……19

ニ

二亜硫酸ナトリウム……311
二亜硫酸ナトリウム試液……311
ニガキ……**2017**
苦木……**2017**
ニガキ末……**2017**
苦木末……**2017**
ニカルジピン塩酸塩……**1274**
ニカルジピン塩酸塩，定量用……311
ニカルジピン塩酸塩注射液……**1274**
肉エキス……311
ニクジュウヨウ……**2017**
ニクジュヨウ……**2017**
肉蓯蓉……**2017**
肉𦾔蓉……**2017**
ニクズク……**2018**
肉豆**蔻**……**2018**
肉豆蔻……**2018**
肉製ペプトン……311
二クロム酸カリウム……311
二クロム酸カリウム(標準試薬)……311
二クロム酸カリウム・硫酸試液……311
1／60 mol/L二クロム酸カリウム液……198
二クロム酸カリウム試液……311
β－ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(β－NAD) …311
β－ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド還元型
(β－NADH)……311
β－ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド還元型試液 …311
β－ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド試液 ……311
ニコチン酸……311，**1275**
ニコチン酸アミド……311，**1277**
ニコチン酸注射液……**1276**
ニコモール……**1277**
ニコモール，定量用……311
ニコモール錠……**1278**
ニコランジル……**1279**
二酢酸*N,N′*－ジベンジルエチレンジアミン ……311
ニザチジン……**1279**
ニザチジンカプセル……**1280**
二酸化イオウ……311
二酸化硫黄……311
二酸化セレン……311
二酸化炭素……311，**1281**
二酸化炭素測定用検知管……385
二酸化チタン……311
二酸化チタン試液……311
二酸化鉛……311
二酸化マンガン……311
二次抗体試液……311
二シュウ酸三水素カリウム二水和物，pH測定用 ……311
ニセリトロール……**1282**
ニセルゴリン……**1283**
ニセルゴリン，定量用……312
ニセルゴリン散……**1285**
ニセルゴリン錠……**1284**
二相性イソフェンインスリン　ヒト(遺伝子組換え)
水性懸濁注射液……**558**
日局生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件
〈G3-13-141〉……2571
ニッケル標準液……203
ニッケル標準液，原子吸光光度用……203
ニッケル標準原液……203
ニトラゼパム……**1286**
2,2′,2″－ニトリロトリエタノール……312
2,2′,2″－ニトリロトリエタノール塩酸塩……312
2,2′,2″－ニトリロトリエタノール塩酸塩緩衝液，
0.6 mol/L，pH 8.0……312
2,2′,2″－ニトリロトリエタノール緩衝液，pH 7.8 ……312
ニトリロ三酢酸……312
ニトレンジピン……**1286**
ニトレンジピン，定量用……312
ニトレンジピン錠……**1287**
3－ニトロアニリン……312
4－ニトロアニリン……312
p－ニトロアニリン……312
4－ニトロアニリン・亜硝酸ナトリウム試液 ……312
p－ニトロアニリン・亜硝酸ナトリウム試液 ……312
ニトロエタン……312
4－ニトロ塩化ベンジル……312
p－ニトロ塩化ベンジル……312
4－ニトロ塩化ベンゾイル……312
p－ニトロ塩化ベンゾイル……312
ニトログリセリン錠……**1288**
α－ニトロソ－β－ナフトール……312
1－ニトロソ－2－ナフトール……312
α－ニトロソ－β－ナフトール試液……312
1－ニトロソ－2－ナフトール試液……312
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……312
2－ニトロフェニル－β－D－ガラクトピラノシド ……313
o－ニトロフェニル－β－D－ガラクトピラノシド ……313
2－ニトロフェノール……313

3－ニトロフェノール ……313
4－ニトロフェノール ……313
ニトロプルシドナトリウム ……313
ニトロプルシドナトリウム試液 ……313
4－(4－ニトロベンジル)ピリジン ……313
2－ニトロベンズアルデヒド ……313
o－ニトロベンズアルデヒド ……313
ニトロベンゼン ……313
4－ニトロベンゼンジアゾニウム塩酸塩試液 ……313
p－ニトロベンゼンジアゾニウム塩酸塩試液 ……313
4－ニトロベンゼンジアゾニウム塩酸塩試液，噴霧用 ……313
p－ニトロベンゼンジアゾニウム塩酸塩試液，噴霧用 ……313
4－ニトロベンゼンジアゾニウムフルオロボレート ……313
p－ニトロベンゼンジアゾニウムフルオロボレート ……313
ニトロメタン ……313
2倍濃厚乳糖ブイヨン ……313
ニフェジピン ……313，**1289**
ニフェジピン，定量用 ……313
ニフェジピン細粒 ……**1291**
ニフェジピン徐放カプセル ……**1290**
ニフェジピン腸溶細粒 ……**1292**
日本薬局方収載生薬の学名表記について〈*G5-1-180*〉 ……2610
日本薬局方における標準品及び標準物質〈*G8-1-170*〉 ……2652
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〈*G3-15-141*〉 ……2588
乳剤 ……12
乳酸 ……314，**1293**
L－乳酸 ……**1293**
乳酸エタクリジン ……**391**
乳酸カルシウム水和物 ……**1294**
乳酸試液 ……314
L－乳酸ナトリウム液 ……**1295**
L－乳酸ナトリウム液，定量用 ……314
L－乳酸ナトリウムリンゲル液 ……**1296**
乳製カゼイン ……314
乳糖 ……314
α－乳糖・β－乳糖混合物(1：1) ……314
乳糖一水和物 ……314
乳糖基質試液 ……314
乳糖基質試液，ペニシリウム由来
　β－ガラクトシダーゼ用 ……314
乳糖水和物 ……**1299**
乳糖ブイヨン ……314
乳糖ブイヨン，2倍濃厚 ……314
乳糖ブイヨン，3倍濃厚 ……314
ニュートラルレッド ……314
ニュートラルレッド・ウシ血清加イーグル最小必須培地 …314
ニュートラルレッド試液 ……314
尿素 ……314，**1299**
尿素・EDTA試液 ……314
二硫化炭素 ……314
二硫酸カリウム ……314
ニルバジピン ……**1300**
ニルバジピン錠 ……**1301**
ニワトコレクチン ……314
ニワトコレクチン試液 ……314
ニワトリ赤血球浮遊液，0.5 vol% ……314
認証ヒ素標準液 ……203
ニンジン ……**2018**
人参 ……**2018**
ニンジン末 ……**2020**
人参末 ……**2020**
ニンドウ ……**2021**
忍冬 ……**2021**
ニンヒドリン ……314
ニンヒドリン・アスコルビン酸試液 ……314
ニンヒドリン・L－アスコルビン酸試液 ……314
ニンヒドリン・エタノール試液，噴霧用 ……314
ニンヒドリン・塩化スズ(Ⅱ)試液 ……314
ニンヒドリン・塩化第一スズ試液 ……314
ニンヒドリン・クエン酸・酢酸試液 ……314
ニンヒドリン・酢酸試液 ……314
0.2%ニンヒドリン・水飽和1－ブタノール試液 ……314
ニンヒドリン・ブタノール試液 ……314
ニンヒドリン・硫酸試液 ……314
ニンヒドリン試液 ……314

ネ

ネオカルチノスタチン ……314
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 ……315
ネオスチグミンメチル硫酸塩 ……**1302**
ネオスチグミンメチル硫酸塩注射液 ……**1303**
ネオマイシン硫酸塩 ……**1489**
ネスラー管 ……385
熱分析法 ……66
熱分析用インジウム ……385
熱分析用スズ ……385
粘着力試験法 ……159
粘度計校正用標準液 ……203
粘度測定法 ……68

ノ

濃グリセリン ……**762**
濃グリセロール ……**762**
濃クロモトロープ酸試液 ……315
濃クロモトロプ酸試液 ……315
濃厚乳糖ブイヨン，2倍 ……315
濃厚乳糖ブイヨン，3倍 ……315
濃ジアゾベンゼンスルホン酸試液 ……315
濃縮ゲル，セルモロイキン用 ……315
濃ベンザルコニウム塩化物液50 ……**1618**
濃ヨウ化カリウム試液 ……316
ノスカピン ……**1303**
ノスカピン塩酸塩水和物 ……**1304**
ノダケニン，薄層クロマトグラフィー用 ……316

1－ノナンスルホン酸ナトリウム ……316
ノニル酸バニリルアミド ……316
ノニルフェノキシポリ(エチレンオキシ)エタノール，
　ガスクロマトグラフィー用 ……316
ノルアドレナリン ……1305
ノルアドレナリン注射液 ……1305
ノルエチステロン ……1306
ノルエピネフリン ……1305
ノルエピネフリン注射液 ……1305
ノルゲストレル ……1306
ノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠 ……1307
ノルトリプチリン塩酸塩 ……316，1308
ノルトリプチリン塩酸塩，定量用 ……316
ノルトリプチリン塩酸塩錠 ……1309
ノルフロキサシン ……1310
L－ノルロイシン ……316

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〈G3-14-170〉 ……2584
バイオテクノロジー応用医薬品(バイオ医薬品)の品質確保の
　基本的考え方〈G3-1-180〉 ……2529
バイカリン，薄層クロマトグラフィー用 ……316
バイカリン一水和物，薄層クロマトグラフィー用 ……316
バイカレイン，分離確認用 ……316
ハイドロサルファイトナトリウム ……316
バイモ ……2021
貝母 ……2021
培養液，セルモロイキン用 ……316
はかり及び分銅 ……385
バカンピシリン塩酸塩 ……1310
バクガ ……2022
麦芽 ……2022
白色セラック ……1074
白色軟膏 ……1274
白色ワセリン ……1857
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クテオシド ……316
薄層クロマトグラフィー用アサリニン ……316
薄層クロマトグラフィー用アストラガロシドⅣ ……316
薄層クロマトグラフィー用アトラクチレノリドⅢ ……316
薄層クロマトグラフィー用アトロピン硫酸塩水和物 ……316
薄層クロマトグラフィー用アマチャジヒドロ
　イソクマリン ……316
薄層クロマトグラフィー用アミグダリン ……316
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 ……316
薄層クロマトグラフィー用アラントイン ……317
薄層クロマトグラフィー用アリソールA ……317
薄層クロマトグラフィー用アルブチン ……317
薄層クロマトグラフィー用アレコリン臭化水素酸塩 ……317
薄層クロマトグラフィー用イカリイン ……317
薄層クロマトグラフィー用(*E*)－イソフェルラ酸・
　(*E*)－フェルラ酸混合試験液 ……317
薄層クロマトグラフィー用イソプロメタジン塩酸塩 ……317
薄層クロマトグラフィー用イミダゾール ……317
薄層クロマトグラフィー用ウンベリフェロン ……317
薄層クロマトグラフィー用塩化スキサメトニウム ……317
薄層クロマトグラフィー用塩化ベルベリン ……317
薄層クロマトグラフィー用塩酸イソプロメタジン ……317
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 ……317
薄層クロマトグラフィー用塩酸ベンゾイルメサコニン ……317
薄層クロマトグラフィー用オイゲノール ……317
薄層クロマトグラフィー用オウゴニン ……317
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 ……383
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) ……383
薄層クロマトグラフィー用オストール ……317
薄層クロマトグラフィー用果糖 ……317
薄層クロマトグラフィー用カプサイシン ……317
薄層クロマトグラフィー用(*E*)－カプサイシン ……317
薄層クロマトグラフィー用[6]－ギンゲロール ……317
薄層クロマトグラフィー用ギンセノシドRb$_1$ ……317
薄層クロマトグラフィー用ギンセノシドRg$_1$ ……317
薄層クロマトグラフィー用グリココール酸ナトリウム ……317
薄層クロマトグラフィー用グリチルリチン酸 ……317
薄層クロマトグラフィー用4′－*O*－グルコシル－5－*O*－
　メチルビサミノール ……317
薄層クロマトグラフィー用グルコン酸カルシウム ……317
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 ……317
薄層クロマトグラフィー用クロロゲン酸 ……317
薄層クロマトグラフィー用(*E*)－クロロゲン酸 ……317
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 ……317
薄層クロマトグラフィー用(*E*)－ケイ皮酸 ……317
薄層クロマトグラフィー用ゲニポシド ……317
薄層クロマトグラフィー用ケノデオキシコール酸 ……317
薄層クロマトグラフィー用ゲンチオピクロシド ……317
薄層クロマトグラフィー用ゴシツ ……317
薄層クロマトグラフィー用コプチシン塩化物 ……317
薄層クロマトグラフィー用コール酸 ……317
薄層クロマトグラフィー用サイコサポニンa ……317
薄層クロマトグラフィー用サイコサポニンb$_2$ ……317
薄層クロマトグラフィー用サルササポゲニン ……317
薄層クロマトグラフィー用シザンドリン ……317
薄層クロマトグラフィー用シノメニン ……317
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 ……317
薄層クロマトグラフィー用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 ……317
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 ……317
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) ……383

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……317
薄層クロマトグラフィー用シャゼンシ……318
薄層クロマトグラフィー用臭化水素酸アレコリン……318
薄層クロマトグラフィー用臭化水素酸スコポラミン……318
薄層クロマトグラフィー用臭化ダクロニウム……318
薄層クロマトグラフィー用[6]－ショーガオール……318
薄層クロマトグラフィー用シリカゲル……383
薄層クロマトグラフィー用シリカゲル(蛍光剤入り)……383
薄層クロマトグラフィー用シリカゲル(混合蛍光剤入り)……384
薄層クロマトグラフィー用シリカゲル(粒径5～7 μm，蛍光剤入り)……384
薄層クロマトグラフィー用シンナムアルデヒド……318
薄層クロマトグラフィー用(*E*)－シンナムアルデヒド……318
薄層クロマトグラフィー用スウェルチアマリン……318
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……318
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……318
薄層クロマトグラフィー用スコポレチン……318
薄層クロマトグラフィー用スタキオース……318
薄層クロマトグラフィー用セサミン……318
薄層クロマトグラフィー用セルロース……384
薄層クロマトグラフィー用セルロース(蛍光剤入り)……384
薄層クロマトグラフィー用センノシドA……318
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……318
薄層クロマトグラフィー用ダクロニウム臭化物……318
薄層クロマトグラフィー用チクセツサポニンⅣ……318
薄層クロマトグラフィー用デオキシコール酸……318
薄層クロマトグラフィー用デヒドロコリダリン硝化物……318
薄層クロマトグラフィー用トリフェニルメタノール……318
薄層クロマトグラフィー用ナリンギン……318
薄層クロマトグラフィー用ノダケニン……318
薄層クロマトグラフィー用バイカリン……318
薄層クロマトグラフィー用バイカリン一水和物……318
薄層クロマトグラフィー用バルバロイン……318
薄層クロマトグラフィー用ヒオデオキシコール酸……318
薄層クロマトグラフィー用10－ヒドロキシ－2－(*E*)－デセン酸……318
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……318
薄層クロマトグラフィー用ヒペロシド……318
薄層クロマトグラフィー用ヒルスチン……318
薄層クロマトグラフィー用プエラリン……318
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……318
薄層クロマトグラフィー用ブタ胆汁末……318
薄層クロマトグラフィー用フマル酸……318
薄層クロマトグラフィー用(±)－プラエルプトリンA……318
薄層クロマトグラフィー用プラチコジンD……318
薄層クロマトグラフィー用フルオロキノロン酸……318
薄層クロマトグラフィー用ペオニフロリン……318
薄層クロマトグラフィー用ペオノール……318
薄層クロマトグラフィー用ヘスペリジン……318
薄層クロマトグラフィー用ペリルアルデヒド……318
薄層クロマトグラフィー用ベルゲニン……318
薄層クロマトグラフィー用ベルバスコシド……318
薄層クロマトグラフィー用ベルベリン塩化物水和物……318
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……318
薄層クロマトグラフィー用ポリアミド……384
薄層クロマトグラフィー用ポリアミド(蛍光剤入り)……384
薄層クロマトグラフィー用マグノロール……318
薄層クロマトグラフィー用マンニノトリオース……318
薄層クロマトグラフィー用ミリスチシン……318
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……318
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……319
薄層クロマトグラフィー用3－*O*－メチルメチルドパ……319
薄層クロマトグラフィー用(*E*)－2－メトキシシンナムアルデヒド……319
薄層クロマトグラフィー用リオチロニンナトリウム……319
薄層クロマトグラフィー用リクイリチン……319
薄層クロマトグラフィー用(*Z*)－リグスチリド……319
薄層クロマトグラフィー用(*Z*)－リグスチリド試液……319
薄層クロマトグラフィー用リトコール酸……319
薄層クロマトグラフィー用リモニン……319
薄層クロマトグラフィー用硫酸アトロピン……319
薄層クロマトグラフィー用リンコフィリン……319
薄層クロマトグラフィー用ルチン……319
薄層クロマトグラフィー用ルテオリン……319
薄層クロマトグラフィー用レイン……319
薄層クロマトグラフィー用レジブフォゲニン……319
薄層クロマトグラフィー用レボチロキシンナトリウム……319
薄層クロマトグラフィー用レボチロキシンナトリウム水和物……319
薄層クロマトグラフィー用ロガニン……319
薄層クロマトグラフィー用ロスマリン酸……319
白糖……319，**1312**
バクモンドウ……319，**2022**
麦門冬……**2022**
麦門冬湯エキス……**2022**
白蝋……**2064**
バクロフェン……**1313**
バクロフェン錠……**1314**
馬血清……319
バシトラシン……**1315**
バシトラシンA……**1315**
パスカルシウム顆粒……**1324**
パスカルシウム水和物……**1324**
パズフロキサシンメシル酸塩……**1316**
パズフロキサシンメシル酸塩注射液……**1317**
バソプレシン……319
バソプレシン注射液……**1318**
八味地黄丸エキス……**2024**
ハチミツ……**2027**

蜂蜜 ……**2027**
波長及び透過率校正用光学フィルター……*385*
波長校正用光学フィルター……*385*
発煙硝酸 ……*319*
発煙硫酸 ……*319*
ハッカ ……*319*, **2027**
薄荷 ……**2027**
ハッカ水 ……**2028**
ハッカ油 ……*319*, **2028**
薄荷油 ……**2028**
バッカル錠 …… *13*
発色試液，テセロイキン用……*319*
発色性合成基質 ……*319*
発熱性物質試験法 ……*121*
パップ剤 …… *20*
パップ用複方オウバク散 ……**1881**
発泡顆粒剤 …… *11*
発泡錠 …… *10*
パテントブルー ……*319*
ハートインフュージョンカンテン培地……*319*
バナジン酸アンモニウム ……*319*
バナジン(V)酸アンモニウム……*319*
鼻に適用する製剤 …… *17*
パニペネム ……**1319**
バニリン ……*319*
バニリン・塩酸試液 ……*319*
バニリン・硫酸・エタノール試液……*319*
バニリン・硫酸・エタノール試液，噴霧用 ……*319*
バニリン・硫酸試液 ……*319*
ハヌス試液 ……*319*
パパベリン塩酸塩 ……*319*, **1322**
パパベリン塩酸塩，定量用……*319*
パパベリン塩酸塩注射液 ……**1322**
パーフルオロヘキシル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……*384*
ハマボウフウ ……**2028**
浜防風 ……**2028**
バメタン硫酸塩 ……*320*, **1323**
パラアミノサリチル酸カルシウム顆粒……**1324**
パラアミノサリチル酸カルシウム水和物……**1324**
パラアミノサリチル酸カルシウム水和物，定量用 ……*320*
パラオキシ安息香酸 ……*320*
パラオキシ安息香酸イソアミル……*320*
パラオキシ安息香酸イソブチル……*320*
パラオキシ安息香酸イソプロピル……*320*
パラオキシ安息香酸エチル ……*320*, **1325**
パラオキシ安息香酸－2－エチルヘキシル ……*320*
パラオキシ安息香酸ブチル……*320*, **1326**
パラオキシ安息香酸ブチル，分離確認用……*320*
パラオキシ安息香酸プロピル……*320*, **1327**
パラオキシ安息香酸プロピル，分離確認用 ……*320*
パラオキシ安息香酸ヘキシル……*321*
パラオキシ安息香酸ヘプチル……*321*
パラオキシ安息香酸ベンジル……*321*
パラオキシ安息香酸メチル ……*321*, **1329**
パラオキシ安息香酸メチル，分離確認用 …… *321*
パラジウム標準液，ICP分析用…… *203*
バラシクロビル塩酸塩 ……**1330**
バラシクロビル塩酸塩錠 ……**1331**
パラセタモール …… **415**
パラフィン ……*321*, **1332**
パラフィン，流動 …… *321*
パラホルムアルデヒド ……**1334**
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 …… *321*
L－バリン ……*322*, **1335**
L－バリン，定量用 …… *322*
バルサム …… *322*
バルサルタン ……*322*, **1336**
バルサルタン・ヒドロクロロチアジド錠 ……**1338**
バルサルタン錠 ……**1337**
バルナパリンナトリウム ……**1340**
バルバロイン，成分含量測定用 …… *322*
バルバロイン，定量用 …… *322*
バルバロイン，薄層クロマトグラフィー用 …… *322*
バルビタール ……*322*, **1342**
バルビタール緩衝液 …… *322*
バルビタールナトリウム …… *322*
バルプロ酸ナトリウム ……**1343**
バルプロ酸ナトリウム，定量用 …… *322*
バルプロ酸ナトリウム錠 ……**1343**
バルプロ酸ナトリウム徐放錠A……**1344**
バルプロ酸ナトリウム徐放錠B……**1345**
バルプロ酸ナトリウムシロップ ……**1346**
パルマチン塩化物 …… *322*
パルミチン酸，ガスクロマトグラフィー用 …… *322*
パルミチン酸メチル，ガスクロマトグラフィー用 …… *322*
パルミトアミド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 …… *384*
パルミトレイン酸メチル，ガスクロマトグラフィー用…… *322*
バレイショデンプン ……*322*, **1184**
バレイショデンプン試液 …… *322*
バレイショデンプン試液，でんぷん消化力試験用 …… *322*
ハロキサゾラム ……**1347**
パロキセチン塩酸塩錠 ……**1350**
パロキセチン塩酸塩水和物 ……**1348**
ハロタン ……**1351**
ハロペリドール ……**1352**
ハロペリドール，定量用 …… *322*
ハロペリドール細粒 ……**1353**
ハロペリドール錠 ……**1352**
ハロペリドール注射液 ……**1354**
パンクレアチン ……**1355**
パンクレアチン用リン酸塩緩衝液 …… *322*
パンクロニウム臭化物 ……**1355**
ハンゲ ……**2029**
半夏 ……**2029**
半夏厚朴湯エキス ……**2029**

半夏瀉心湯エキス ……2030
半固形製剤の流動学的測定法 ……174
バンコマイシン塩酸塩 ……1356
蕃椒 ……2005
蕃椒末 ……2005
パンテチン ……1358
パントテン酸カルシウム ……322, 1359

ヒ

ヒアルロニダーゼ ……323
ヒアルロン酸 ……323
ヒアルロン酸ナトリウム，精製 ……323
ヒアルロン酸ナトリウム，定量用 ……323
α－BHC(α－ヘキサクロロシクロヘキサン) ……323
β－BHC(β－ヘキサクロロシクロヘキサン) ……323
γ－BHC(γ－ヘキサクロロシクロヘキサン) ……323
δ－BHC(δ－ヘキサクロロシクロヘキサン) ……323
pH測定用水酸化カルシウム ……323
pH測定用炭酸水素ナトリウム ……323
pH測定用炭酸ナトリウム ……323
pH測定用二シュウ酸三水素カリウム二水和物 ……323
pH測定用フタル酸水素カリウム ……323
pH測定用ホウ酸ナトリウム ……323
pH測定用無水リン酸一水素ナトリウム ……323
pH測定用四シュウ酸カリウム ……323
pH測定用四ホウ酸ナトリウム十水和物 ……323
pH測定用リン酸水素二ナトリウム ……324
pH測定用リン酸二水素カリウム ……324
ピオグリタゾン塩酸塩 ……1363
ピオグリタゾン塩酸塩・グリメピリド錠 ……1365
ピオグリタゾン塩酸塩・メトホルミン塩酸塩錠 ……1367
ピオグリタゾン塩酸塩錠 ……1364
ビオチン ……1370
ビオチン標識ニワトコレクチン ……324
ヒオデオキシコール酸，薄層クロマトグラフィー用 ……324
比較乳濁液 I ……324
B型赤血球浮遊液 ……324
ビカルタミド ……1370
ピクリン酸 ……324
ピクリン酸・エタノール試液 ……324
ピクリン酸試液 ……324
ピクリン酸試液，アルカリ性 ……324
ピコスルファートナトリウム水和物 ……1372
ビサコジル ……1373
ビサコジル坐剤 ……1374
PCR 2倍反応液，SYBR Green含有 ……324
BGLB ……324
比重及び密度測定法 …… 72
非水滴定用アセトン ……324
非水滴定用酢酸 ……324
非水滴定用酢酸水銀(Ⅱ)試液 ……324
非水滴定用酢酸第二水銀試液 ……324
非水滴定用氷酢酸 ……324
4,4′－ビス(ジエチルアミノ)ベンゾフェノン …… 324
L－ヒスチジン ……324, 1375
L－ヒスチジン塩酸塩一水和物 …… 324
L－ヒスチジン塩酸塩水和物 ……1375
ビスデメトキシクルクミン …… 324
ビス(1,1－トリフルオロアセトキシ)ヨードベンゼン …… 325
ビストリメチルシリルアセトアミド …… 325
1,4－ビス(トリメチルシリル)ベンゼン－d_4,
　核磁気共鳴スペクトル測定用 …… 325
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 …… 325
ビス－(1－フェニル－3－メチル－5－ピラゾロン) …… 325
ビスマス酸ナトリウム …… 325
微生物限度試験法 …… 122
微生物試験に用いる培地及び微生物株の管理
　〈G4-2-180〉 ……2592
微生物迅速試験法〈G4-6-170〉 ……2598
ヒ素試験法 …… 33
ヒ素標準液 …… 203
ヒ素標準原液 …… 203
ビソプロロールフマル酸塩 ……1376
ビソプロロールフマル酸塩，定量用 …… 325
ビソプロロールフマル酸塩錠 ……1377
ヒ素分析用亜鉛 …… 325
非多孔性強酸性イオン交換樹脂,
　液体クロマトグラフィー用 …… 384
ピタバスタチンカルシウム口腔内崩壊錠 ……1381
ピタバスタチンカルシウム錠 ……1380
ピタバスタチンカルシウム水和物 ……1378
ビタミンA酢酸エステル ……1818
ビタミンA定量用2－プロパノール …… 325
ビタミンAパルミチン酸エステル ……1818
ビタミンA油 ……1383
ビタミンB_1塩酸塩 ……1121
ビタミンB_1塩酸塩散 ……1122
ビタミンB_1塩酸塩注射液 ……1123
ビタミンB_1硝酸塩 ……1123
ビタミンB_2 ……1798
ビタミンB_2散 ……1798
ビタミンB_2酪酸エステル ……1799
ビタミンB_2リン酸エステル ……1800
ビタミンB_2リン酸エステル注射液 ……1801
ビタミンB_6 ……1419
ビタミンB_6注射液 ……1419
ビタミンB_{12} …… 880
ビタミンB_{12}注射液 …… 881
ビタミンC …… 404
ビタミンC散 …… 405
ビタミンC注射液 …… 405
ビタミンD_2 …… 646
ビタミンD_3 …… 854
ビタミンE ……1194
ビタミンEコハク酸エステルカルシウム ……1195

ビタミンE酢酸エステル……**1196**
ビタミンEニコチン酸エステル……**1197**
ビタミンH……**1370**
ビタミンK_1……**1440**
ビタミンA定量法……71
1,4－BTMSB－d_4，核磁気共鳴スペクトル測定用……325
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……384
ヒトインスリン……325
ヒトインスリンデスアミド体含有試液……325
ヒトインスリン二量体含有試液……325
ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン……**988**
ヒト血清アルブミン，定量用……325
ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン……**989**
ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン試液……325
ヒト正常血漿……325
ヒト正常血漿乾燥粉末……325
人全血液……**1383**
人免疫グロブリン……**1384**
ヒト由来アンチトロンビン……325
ヒト由来アンチトロンビンⅢ……325
ヒドラジン一水和物……325
ヒドララジン塩酸塩……325，**1384**
ヒドララジン塩酸塩，定量用……325
ヒドララジン塩酸塩散……**1385**
ヒドララジン塩酸塩錠……**1384**
m－ヒドロキシアセトフェノン……325
p－ヒドロキシアセトフェノン……326
3－ヒドロキシ安息香酸……326
4－ヒドロキシイソフタル酸……326
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……326
ヒドロキシエチルセルロース……**1386**
1－(2－ヒドロキシエチル)－1*H*－テトラゾール－5－
チオール……326
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……326
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……326
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……326
ヒドロキシジン塩酸塩……**1387**
ヒドロキシジンパモ酸塩……**1388**
10－ヒドロキシ－2－(*E*)－デセン酸，成分含量測定用……326
10－ヒドロキシ－2－(*E*)－デセン酸，定量用……326
10－ヒドロキシ－2－(*E*)－デセン酸，
薄層クロマトグラフィー用……327
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……328
N－(3－ヒドロキシフェニル)アセトアミド……328
3－(*p*－ヒドロキシフェニル)プロピオン酸……328
2－ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリル化
シリカゲル，液体クロマトグラフィー用……384
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……384
ヒドロキシプロピルセルロース……**1389**
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……328
3－(3－ヒドロキシ－4－メトキシフェニル)－2－(*E*)－
プロペン酸……328
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……328
ヒドロキシルアミン過塩素酸塩……328
ヒドロキシルアミン過塩素酸塩・エタノール試液……328
ヒドロキシルアミン過塩素酸塩・無水エタノール試液……328
ヒドロキシルアミン過塩素酸塩試液……328
ヒドロキシルアミン試液……328
ヒドロキシルアミン試液，アルカリ性……328
ヒドロキソコバラミン酢酸塩……328，**1391**
ヒドロキノン……328
ヒドロクロロチアジド……328，**1392**
ヒドロコタルニン塩酸塩水和物……**1393**
ヒドロコタルニン塩酸塩水和物，定量用……328
ヒドロコルチゾン……328，**1393**
ヒドロコルチゾン・ジフェンヒドラミン軟膏……**1397**
ヒドロコルチゾンコハク酸エステル……**1394**
ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム……**1395**
ヒドロコルチゾン酢酸エステル……328，**1396**
ヒドロコルチゾン酪酸エステル……**1397**
ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム……**1398**
2－ビニルピリジン……328
4－ビニルピリジン……328
1－ビニル－2－ピロリドン……328
ヒパコニチン，純度試験用……329
非必須アミノ酸試液……329
比表面積測定法……100
比表面積測定用α－アルミナ……385
2,2′－ビピリジル……329
2－(4－ビフェニリル)プロピオン酸……329
皮膚などに適用する製剤……18
皮膚に適用する製剤の放出試験法……161
ピブメシリナム塩酸塩……**1400**
ピブメシリナム塩酸塩錠……**1400**
ヒプロメロース……**1401**
ヒプロメロースカプセル……**694**
ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル……**1403**
ヒプロメロースフタル酸エステル……**1405**
ピペミド酸水和物……**1406**
ピペラシリン水和物……329，**1406**
ピペラシリンナトリウム……**1408**
ピペラジンアジピン酸塩……**1410**
ピペラジンリン酸塩錠……**1411**
ピペラジンリン酸塩水和物……**1410**
ピペリジン塩酸塩……329

ピペリデン塩酸塩 …… **1411**
ヒペロシド，薄層クロマトグラフィー用 …… *329*
ヒベンズ酸チペピジン，定量用 …… *329*
ヒポキサンチン …… *330*
ビホナゾール …… *330*, **1412**
ヒマシ油 …… *330*, **2033**
ピマリシン …… **1413**
非無菌医薬品の微生物学的品質特性〈*G4-1-170*〉 …… *2590*
ヒメクロモン …… **1414**
ピモジド …… **1414**
ビャクゴウ …… **2033**
百合 …… **2033**
ビャクシ …… **2034**
白芷 …… **2034**
ビャクジュツ …… **2034**
白朮 …… **2034**
ビャクジュツ末 …… **2035**
白朮末 …… **2035**
白虎加人参湯エキス …… **2035**
氷酢酸 …… *330*, **857**
氷酢酸，非水滴定用 …… *330*
氷酢酸・硫酸試液 …… *330*
標準液 …… *201*
pH標準液，シュウ酸塩 …… *203*
pH標準液，水酸化カルシウム …… *203*
pH標準液，炭酸塩 …… *203*
pH標準液，フタル酸塩 …… *203*
pH標準液，ホウ酸塩 …… *203*
pH標準液，リン酸塩 …… *203*
標準品 …… *186*
標準粒子，光遮蔽型自動微粒子測定器校正用 …… *385*
標準粒子等 …… *385*
表面プラズモン共鳴法〈*G3-10-170*〉 …… *2563*
ピラジナミド …… **1415**
ピラゾール …… *330*
ピラルビシン …… **1416**
ピランテルパモ酸塩 …… **1417**
1－(2－ピリジルアゾ)－2－ナフトール …… *330*
1－(4－ピリジル)ピリジニウム塩化物塩酸塩 …… *330*
ピリジン …… *330*
ピリジン，水分測定用 …… *330*
ピリジン，無水 …… *330*
ピリジン・ギ酸緩衝液，0.2 mol/L，pH 3.0 …… *330*
ピリジン・酢酸試液 …… *330*
ピリジン・ピラゾロン試液 …… *330*
ピリドキサールリン酸エステル水和物 …… **1418**
ピリドキシン塩酸塩 …… *330*, **1419**
ピリドキシン塩酸塩注射液 …… **1419**
ピリドスチグミン臭化物 …… **1420**
ピリルビン，定量用 …… *330*
ピルシカイニド塩酸塩カプセル …… **1421**
ピルシカイニド塩酸塩水和物 …… **1421**
ピルシカイニド塩酸塩水和物，定量用 …… *330*
ヒルスチン …… *330*
ヒルスチン，定量用 …… *330*
ヒルスチン，薄層クロマトグラフィー用 …… *331*
ピルビン酸ナトリウム …… *331*
ピルビン酸ナトリウム試液，100 mmol/L …… *331*
ピレノキシン …… **1423**
ピレンゼピン塩酸塩水和物 …… **1423**
ピロ亜硫酸ナトリウム …… **1424**
ピロアンチモン酸カリウム …… *331*
ピロアンチモン酸カリウム試液 …… *331*
ピロカルピン塩酸塩 …… **1425**
ピロカルピン塩酸塩，定量用 …… *331*
ピロカルピン塩酸塩錠 …… **1425**
ピロガロール …… *331*
ピロキシカム …… **1427**
ピロキシリン …… **1428**
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 …… *331*
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 …… *332*
ピロリジンジチオカルバミン酸アンモニウム …… *332*
2－ピロリドン …… *332*
ピロ硫酸カリウム …… *332*
ピロリン酸塩緩衝液，0.05 mol/L，pH 9.0 …… *332*
ピロリン酸塩緩衝液，pH 9.0 …… *332*
ピロリン酸カリウム …… *332*
ピロール …… *332*
ピロールニトリン …… **1428**
ビワヨウ …… **2037**
枇杷葉 …… **2037**
ビンクリスチン硫酸塩 …… *332*, **1429**
品質リスクマネジメントの基本的考え方〈*G0-2-170*〉 …… *2503*
ピンドロール …… **1430**
ビンブラスチン硫酸塩 …… *332*, **1431**
ビンロウジ …… **2038**
檳榔子 …… **2038**

フ

ファモチジン …… **1433**
ファモチジン，定量用 …… *332*
ファモチジン散 …… **1434**
ファモチジン錠 …… **1433**
ファモチジン注射液 …… **1435**
ファロペネムナトリウム錠 …… **1438**
ファロペネムナトリウム水和物 …… **1437**
フィトナジオン …… *332*, **1440**
フィブリノーゲン …… *332*
ブイヨン，普通 …… *332*
フィルグラスチム(遺伝子組換え) …… **1441**
フィルグラスチム(遺伝子組換え)注射液 …… **1443**
フィルグラスチム試料用緩衝液 …… *332*
フィルグラスチム用イスコフ改変ダルベッコ液体培地 …… *332*
フィルグラスチム用システム適合性試験用試液 …… *332*
フィルグラスチム用ポリアクリルアミドゲル …… *332*

フェキソフェナジン塩酸塩 …… ***1444***
フェキソフェナジン塩酸塩錠 …… ***1445***
フェナセチン …… *332*
フェナゾン …… ***487***
o－フェナントロリン …… *332*
1,10－フェナントロリン一水和物 …… *332*
1,10－フェナントロリン試液 …… *332*
o－フェナントロリン試液 …… *332*
フェニトイン …… ***1446***
フェニトイン，定量用 …… *332*
フェニトイン散 …… ***1448***
フェニトイン錠 …… ***1447***
H－D－フェニルアラニル－L－ピペコリル－L－アルギニル－*p*－ニトロアニリド二塩酸塩 …… *333*
フェニルアラニン …… *333*
L－フェニルアラニン …… *333*, ***1449***
フェニルイソチオシアネート …… *333*
フェニル化シリカゲル，液体クロマトグラフィー用 …… *384*
D－フェニルグリシン …… *333*
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 …… *333*
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 …… *384*
フェニルヒドラジン …… *333*
1－フェニルピペラジン一塩酸塩 …… *333*
フェニルブタゾン …… ***1449***
フェニルフルオロン …… *333*
フェニルフルオロン・エタノール試液 …… *333*
フェニルヘキシルシリル化シリカゲル，液体クロマトグラフィー用 …… *384*
5%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 …… *333*
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 …… *333*
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 …… *333*
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 …… *333*
1－フェニル－3－メチル－5－ピラゾロン …… *333*
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 …… *333*
フェニレフリン塩酸塩 …… ***1450***
o－フェニレンジアミン …… *333*
1,3－フェニレンジアミン塩酸塩 …… *333*
o－フェニレンジアミン二塩酸塩 …… *333*
フェネチシリンカリウム …… ***1451***
フェネチルアミン塩酸塩 …… *333*
フェノバルビタール …… ***1452***
フェノバルビタール，定量用 …… *333*
フェノバルビタール散10% …… ***1453***
フェノバルビタール錠 …… ***1452***
フェノフィブラート …… ***1454***
フェノフィブラート錠 …… ***1455***
フェノール …… *333*, ***1457***
フェノール，定量用 …… *333*
フェノール・亜鉛華リニメント …… ***1458***
フェノール・ニトロプルシドナトリウム試液 …… *333*
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 …… *333*
フェノール塩酸試液 …… *333*
フェノール水 …… ***1458***
p－フェノールスルホン酸ナトリウム …… *333*
p－フェノールスルホン酸ナトリウム二水和物 …… *333*
フェノールスルホンフタレイン …… ***1459***
フェノールスルホンフタレイン，定量用 …… *334*
フェノールスルホンフタレイン注射液 …… ***1460***
フェノールフタレイン …… *334*
フェノールフタレイン・チモールブルー試液 …… *334*
フェノールフタレイン試液 …… *334*
フェノールフタレイン試液，希 …… *334*
フェノールレッド …… *334*
フェノールレッド試液 …… *334*
フェノールレッド試液，希 …… *334*
プエラリン，薄層クロマトグラフィー用 …… *334*
フェリシアン化カリウム …… *334*
0.05 mol/Lフェリシアン化カリウム液 …… *199*
0.1 mol/Lフェリシアン化カリウム液 …… *199*
フェリシアン化カリウム試液 …… *334*
フェリシアン化カリウム試液，アルカリ性 …… *334*
フェーリング試液 …… *334*
フェーリング試液，でんぷん消化力試験用 …… *334*
フェルビナク …… ***1460***
フェルビナク，定量用 …… *334*
フェルビナクテープ …… ***1461***
フェルビナクパップ …… ***1461***
(*E*)－フェルラ酸 …… *334*
(*E*)－フェルラ酸，定量用 …… *334*
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 …… *335*
フェロシアン化カリウム …… *335*
フェロシアン化カリウム試液 …… *335*
フェロジピン …… ***1462***
フェロジピン，定量用 …… *336*
フェロジピン錠 …… ***1463***
フェンタニルクエン酸塩 …… ***1464***
フェンネル油 …… ***1869***
フェンブフェン …… ***1464***
フォリン試液 …… *336*
フォリン試液，希 …… *336*
フクシン …… *336*
フクシン・エタノール試液 …… *336*
フクシン亜硫酸試液 …… *336*
フクシン試液，脱色 …… *336*
複方アクリノール・チンク油 …… ***393***
複方オキシコドン・アトロピン注射液 …… ***662***
複方オキシコドン注射液 …… ***662***
複方サリチル酸精 …… ***864***
複方サリチル酸メチル精 …… ***866***

複方ジアスターゼ・重曹散……878
複方ダイオウ・センナ散……1987
複方チアントール・サリチル酸液……1126
複方ヨード・グリセリン……1756
複方ロートエキス・ジアスターゼ散……2084
腹膜透析用剤……15
ブクモロール塩酸塩……1465
ブクリョウ……2038
茯苓……2038
ブクリョウ末……2038
茯苓末……2038
ブシ……2039
ブシジエステルアルカロイド混合標準溶液，純度試験用…336
フシジン酸ナトリウム……1466
ブシ末……2040
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……336
ブシモノエステルアルカロイド混合標準試液，定量用……336
ブシ用リン酸塩緩衝液……336
ブシラミン……336，1468
ブシラミン，定量用……336
ブシラミン錠……1469
ブスルファン……1470
プソイドエフェドリン塩酸塩……336
ブタ胆汁末，薄層クロマトグラフィー用……336
1－ブタノール……336
1－ブタノール，アンモニア飽和……336
2－ブタノール……336
n－ブタノール……336
ブタノール，イソ……336
ブタノール，第二……336
ブタノール，第三……336
1－ブタノール試液，アンモニア飽和……336
2－ブタノン……336
o－フタルアルデヒド……337
フタルイミド……337
フタル酸……337
フタル酸塩pH標準液……203
フタル酸緩衝液，pH 5.8……337
フタル酸ジエチル……337
フタル酸ジシクロヘキシル……337
フタル酸ジノニル……337
フタル酸ジフェニル……337
フタル酸ジ－*n*－ブチル……337
フタル酸ジメチル……337
フタル酸水素カリウム……337
フタル酸水素カリウム(標準試薬)……337
フタル酸水素カリウム，pH測定用……337
フタル酸水素カリウム緩衝液，0.3 mol/L，pH 4.6……337
フタル酸水素カリウム緩衝液，pH 3.5……337
フタル酸水素カリウム緩衝液，pH 4.6……337
フタル酸水素カリウム緩衝液，pH 5.6……337
フタル酸水素カリウム試液，0.2 mol/L，緩衝液用……337
フタル酸ビス(シス－3,3,5－トリメチルシクロヘキシル)…338
フタレインパープル……338
付着錠……13
n－ブチルアミン……338
t－ブチルアルコール……338
ブチルシリル化シリカゲル，液体クロマトグラフィー用…384
ブチルスコポラミン臭化物……1470
n－ブチルボロン酸……338
tert－ブチルメチルエーテル……338
ブチロラクトン……338
普通カンテン培地……338
普通カンテン培地，テセロイキン用……338
普通ブイヨン……338
フッ化水素酸……338
フッ化ナトリウム……338
フッ化ナトリウム(標準試薬)……338
フッ化ナトリウム・塩酸試液……338
フッ化ナトリウム試液……338
フッ素標準液……203
沸点測定法及び蒸留試験法……74
ブテナフィン塩酸塩……1471
ブテナフィン塩酸塩，定量用……338
ブテナフィン塩酸塩液……1472
ブテナフィン塩酸塩クリーム……1473
ブテナフィン塩酸塩スプレー……1472
ブドウ酒……1474
ブドウ糖……338，1475
ブドウ糖試液……338
ブドウ糖水和物……1477
ブドウ糖注射液……1479
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……338
フドステイン……1479
フドステイン，定量用……338
フドステイン錠……1480
ブトロピウム臭化物……1481
ブナゾシン塩酸塩……1482
ブピバカイン塩酸塩水和物……1482
ブファリン，成分含量測定用……338
ブファリン，定量用……338
ブフェトロール塩酸塩……1483
ブプラノロール塩酸塩……1484
ブプレノルフィン塩酸塩……1485
ブホルミン塩酸塩……1485
ブホルミン塩酸塩，定量用……339
ブホルミン塩酸塩錠……1486
ブホルミン塩酸塩腸溶錠……1487
フマル酸，薄層クロマトグラフィー用……339
フマル酸ビソプロロール，定量用……339
ブメタニド……1488
浮遊培養用培地……339
Primer F……339
Primer F試液……339
Primer R……339
Primer R試液……339

(±)－プラエルプトリンA，薄層クロマトグラフィー用 ……339
フラジオマイシン硫酸塩 ……1489
ブラジキニン ……339
プラスチック製医薬品容器及び輸液用ゴム栓の
　容器設計における一般的な考え方と求められる要件
　〈G7-2-162〉 ……2645
プラスチック製医薬品容器試験法 ……179
プラステロン硫酸エステルナトリウム水和物 ……1490
プラゼパム ……1491
プラゼパム，定量用 ……339
プラゼパム錠 ……1491
プラゾシン塩酸塩 ……1492
プラチコジンD，薄層クロマトグラフィー用 ……339
プラノプロフェン ……1493
プラバスタチンナトリウム ……340，1494
プラバスタチンナトリウム液 ……1498
プラバスタチンナトリウム細粒 ……1496
プラバスタチンナトリウム錠 ……1495
フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム ……1499
フラボキサート塩酸塩 ……1500
プランルカスト水和物 ……1501
プリミドン ……1502
ブリリアントグリン ……340
ふるい ……385
フルオシノニド ……1503
フルオシノロンアセトニド ……340，1504
フルオレスカミン ……340
フルオレセイン ……340
フルオレセインナトリウム ……340，1505
フルオレセインナトリウム試液 ……340
9－フルオレニルメチルクロロギ酸 ……340
4－フルオロ安息香酸 ……340
フルオロウラシル ……1505
フルオロキノロン酸，薄層クロマトグラフィー用 ……340
1－フルオロ－2,4－ジニトロベンゼン ……340
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 ……384
7－フルオロ－4－ニトロベンゾ－2－オキサ－1,3－
　ジアゾール ……340
フルオロメトロン ……1506
フルコナゾール ……1507
フルコナゾール，定量用 ……340
フルコナゾールカプセル ……1508
フルコナゾール注射液 ……1509
フルジアゼパム ……1509
フルジアゼパム，定量用 ……340
フルジアゼパム錠 ……1510
フルシトシン ……1511
ブルシン ……340
ブルシン*n*水和物 ……341
ブルシン二水和物 ……341
フルスルチアミン塩酸塩 ……1512
フルタミド ……1513
ブルーテトラゾリウム ……341
ブルーテトラゾリウム試液，アルカリ性 ……341
フルトプラゼパム ……1514
フルトプラゼパム，定量用 ……341
フルトプラゼパム錠 ……1514
フルドロコルチゾン酢酸エステル ……1515
フルニトラゼパム ……1516
フルフェナジンエナント酸エステル ……1517
フルフラール ……341
フルボキサミンマレイン酸塩 ……1517
フルボキサミンマレイン酸塩錠 ……1519
フルラゼパム，定量用 ……341
フルラゼパム塩酸塩 ……1520
プルラナーゼ ……341
プルラナーゼ試液 ……341
プルラン ……1520
プルランカプセル ……694
フルルビプロフェン ……1521
ブレオマイシン塩酸塩 ……1522
ブレオマイシン硫酸塩 ……1524
フレカイニド酢酸塩 ……341，1526
フレカイニド酢酸塩，定量用 ……341
フレカイニド酢酸塩錠 ……1527
プレドニゾロン ……341，1528
プレドニゾロンコハク酸エステル ……1529
プレドニゾロン酢酸エステル ……341，1531
プレドニゾロン錠 ……1529
プレドニゾロンリン酸エステルナトリウム ……1532
プレドニゾン ……341
フロイント完全アジュバント ……341
プロカインアミド塩酸塩 ……341，1535
プロカインアミド塩酸塩，定量用 ……341
プロカインアミド塩酸塩錠 ……1535
プロカインアミド塩酸塩注射液 ……1536
プロカイン塩酸塩 ……341，1533
プロカイン塩酸塩，定量用 ……341
プロカイン塩酸塩注射液 ……1534
プロカテロール塩酸塩水和物 ……341，1537
プロカルバジン塩酸塩 ……1537
プログルミド ……1538
プロクロルペラジンマレイン酸塩 ……1539
プロクロルペラジンマレイン酸塩錠 ……1539
プロゲステロン ……341，1541
プロゲステロン注射液 ……1541
プロスタグランジンA_1 ……341
プロセス解析工学によるリアルタイムリリース試験における
　含量均一性評価のための判定基準〈G6-1-171〉 ……2636
フロセミド ……1542
フロセミド錠 ……1543
フロセミド注射液 ……1544
プロタミン硫酸塩 ……1544
プロタミン硫酸塩注射液 ……1545
プロチオナミド ……1545
ブロチゾラム ……1546
ブロチゾラム，定量用 ……341

ブロチゾラム錠 …… ***1547***
プロチレリン …… ***1548***
プロチレリン酒石酸塩水和物 …… ***1549***
ブロッキング剤 …… *341*
ブロッキング試液，エポエチンアルファ用 …… *341*
ブロッキング試液，ナルトグラスチム試験用 …… *341*
ブロック緩衝液 …… *341*
ブロッティング試液 …… *341*
V8プロテアーゼ …… *341*
V8プロテアーゼ，インスリングラルギン用 …… *341*
V8プロテアーゼ酵素試液 …… *342*
プロテイン銀 …… ***1550***
プロテイン銀液 …… ***1550***
1－プロパノール …… *342*
2－プロパノール …… *342*
2－プロパノール，液体クロマトグラフィー用 …… *342*
2－プロパノール，ビタミンA定量用 …… *342*
n－プロパノール …… *342*
プロパノール，イソ …… *342*
プロパフェノン塩酸塩 …… ***1551***
プロパフェノン塩酸塩，定量用 …… *342*
プロパフェノン塩酸塩錠 …… ***1551***
プロパンテリン臭化物 …… *342*，***1552***
プロピオン酸 …… *342*
プロピオン酸エチル …… *342*
プロピオン酸ジョサマイシン …… *342*
プロピオン酸テストステロン …… *342*
プロピオン酸ベクロメタゾン …… *342*
プロピフェナゾン …… ***518***
プロピベリン塩酸塩 …… ***1553***
プロピベリン塩酸塩錠 …… ***1554***
プロピルアミン，イソ …… *342*
プロピルエーテル，イソ …… *342*
プロピルチオウラシル …… ***1555***
プロピルチオウラシル，定量用 …… *342*
プロピルチオウラシル錠 …… ***1556***
プロピレングリコール …… *342*，***1557***
プロピレングリコール，ガスクロマトグラフィー用 …… *342*
プロブコール …… ***1558***
プロブコール細粒 …… ***1559***
プロブコール錠 …… ***1559***
プロプラノロール塩酸塩 …… ***1560***
プロプラノロール塩酸塩，定量用 …… *342*
プロプラノロール塩酸塩錠 …… ***1561***
フロプロピオン …… *342*，***1562***
フロプロピオン，定量用 …… *342*
フロプロピオンカプセル …… ***1562***
プロベネシド …… *342*，***1563***
プロベネシド錠 …… ***1564***
ブロマゼパム …… ***1565***
ブロムクレゾールグリン …… *342*
ブロムクレゾールグリン・塩化メチルロザニリン試液 …… *342*
ブロムクレゾールグリン・水酸化ナトリウム・酢酸・
　酢酸ナトリウム試液 …… *342*
ブロムクレゾールグリン・水酸化ナトリウム試液 …… *342*
ブロムクレゾールグリン・メチルレッド試液 …… *342*
ブロムクレゾールグリン試液 …… *342*
ブロムクレゾールパープル …… *342*
ブロムクレゾールパープル・水酸化ナトリウム試液 …… *342*
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 …… *342*
ブロムクレゾールパープル試液 …… *342*
N－ブロムサクシンイミド …… *342*
N－ブロムサクシンイミド試液 …… *342*
ブロムチモールブルー …… *342*
ブロムチモールブルー・水酸化ナトリウム試液 …… *343*
ブロムチモールブルー試液 …… *342*
ブロムフェナクナトリウム水和物 …… ***1565***
ブロムフェナクナトリウム点眼液 …… ***1566***
ブロムフェノールブルー …… *343*
ブロムフェノールブルー・フタル酸水素カリウム試液 …… *343*
ブロムフェノールブルー試液 …… *343*
ブロムフェノールブルー試液，pH 7.0 …… *343*
ブロムフェノールブルー試液，希 …… *343*
ブロムヘキシン塩酸塩 …… ***1567***
ブロムワレリル尿素 …… *343*，***1571***
プロメタジン塩酸塩 …… ***1568***
フロモキセフナトリウム …… ***1568***
ブロモクリプチンメシル酸塩 …… ***1571***
ブロモクレゾールグリン …… *343*
ブロモクレゾールグリン・クリスタルバイオレット試液 … *343*
ブロモクレゾールグリン・水酸化ナトリウム・
　エタノール試液 …… *343*
ブロモクレゾールグリン・水酸化ナトリウム・
　酢酸・酢酸ナトリウム試液 …… *343*
ブロモクレゾールグリン・水酸化ナトリウム試液 …… *343*
ブロモクレゾールグリン・メチルレッド試液 …… *343*
ブロモクレゾールグリン試液 …… *343*
ブロモクレゾールグリーン …… *343*
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 …… *343*
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 …… *343*
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 …… *343*
ブロモクレゾールグリーン・水酸化ナトリウム試液 …… *343*
ブロモクレゾールグリーン・メチルレッド試液 …… *343*
ブロモクレゾールグリーン試液 …… *343*
ブロモクレゾールパープル …… *343*
ブロモクレゾールパープル・水酸化ナトリウム試液 …… *343*
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 …… *343*
ブロモクレゾールパープル試液 …… *343*
N－ブロモスクシンイミド …… *343*
N－ブロモスクシンイミド試液 …… *343*
ブロモチモールブルー …… *343*
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 …… *343*

ブロモチモールブルー・水酸化ナトリウム試液 ……343
ブロモチモールブルー試液……343
ブロモバレリル尿素……343, **1571**
ブロモフェノールブルー……343
ブロモフェノールブルー・フタル酸水素カリウム試液 ……343
ブロモフェノールブルー試液……343
ブロモフェノールブルー試液，0.05%……343
ブロモフェノールブルー試液，pH 7.0 ……343
ブロモフェノールブルー試液，希……343
L−プロリン ……343, **1572**
フロログルシノール二水和物……343
フロログルシン……343
フロログルシン二水和物……343
分散錠 …… 10
分子量試験用還元液……344
分子量測定用低分子量ヘパリン……344
分子量測定用マーカータンパク質……344
分子量標準原液……344
分子量マーカー，インターフェロンアルファ用 ……344
分子量マーカー，エポエチンアルファ用……344
分子量マーカー，テセロイキン用……344
分子量マーカー，ナルトグラスチム試験用 ……344
分析法バリデーション〈G1-1-130〉 ……2516
粉体の細かさの表示法〈G2-2-171〉 ……2524
粉体の粒子密度測定法……102
粉体の流動性〈G2-3-171〉 ……2524
分銅……385
粉末飴……**1923**
粉末X線回折測定法…… 74
粉末セルロース……**1080**
噴霧試液用チモール……344
噴霧用塩化2,3,5−トリフェニル−2*H*−テトラゾリウム・メタノール試液……344
噴霧用塩化*p*−ニトロベンゼンジアゾニウム試液 ……344
噴霧用希次硝酸ビスマス・ヨウ化カリウム試液 ……344
噴霧用4−ジメチルアミノベンズアルデヒド試液……344
噴霧用*p*−ジメチルアミノベンズアルデヒド試液 ……344
噴霧用チモール・硫酸・メタノール試液……344
噴霧用ドラーゲンドルフ試液……344
噴霧用4−ニトロベンゼンジアゾニウム塩酸塩試液……344
噴霧用*p*−ニトロベンゼンジアゾニウム塩酸塩試液 ……344
噴霧用ニンヒドリン・エタノール試液……344
噴霧用バニリン・硫酸・エタノール試液……344
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……344
分離確認用グリチルリチン酸一アンモニウム ……344
分離確認用バイカレイン……344
分離確認用パラオキシ安息香酸ブチル……344
分離確認用パラオキシ安息香酸プロピル……344
分離確認用パラオキシ安息香酸メチル……344
分離ゲル，セルモロイキン用……344

へ

ペウケダヌム・レデボウリエルロイデス，純度試験用…… 344
ペオニフロリン，薄層クロマトグラフィー用…… 344
ペオノール，成分含量測定用 …… 345
ペオノール，定量用 …… 345
ペオノール，薄層クロマトグラフィー用 …… 345
ベカナマイシン硫酸塩 ……345, **1573**
ヘキサクロロ白金(Ⅳ)酸試液 …… 345
ヘキサクロロ白金(Ⅳ)酸六水和物 …… 345
ヘキサクロロ白金(Ⅳ)酸・ヨウ化カリウム試液 …… 345
ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸カリウム三水和物 …… 345
ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸カリウム試液 …… 345
ヘキサシアノ鉄(Ⅲ)酸カリウム …… 345
0.05 mol/Lヘキサシアノ鉄(Ⅲ)酸カリウム液 …… 199
0.1 mol/Lヘキサシアノ鉄(Ⅲ)酸カリウム液 …… 199
ヘキサシアノ鉄(Ⅲ)酸カリウム試液 …… 345
ヘキサシアノ鉄(Ⅲ)酸カリウム試液，アルカリ性 …… 345
ヘキサシリル化シリカゲル，液体クロマトグラフィー用… 384
ヘキサニトロコバルト(Ⅲ)酸ナトリウム …… 345
ヘキサニトロコバルト(Ⅲ)酸ナトリウム試液 …… 345
1−ヘキサノール …… 345
ヘキサヒドロキソアンチモン(Ⅴ)酸カリウム …… 346
ヘキサヒドロキソアンチモン(Ⅴ)酸カリウム試液 …… 346
ヘキサミン …… 346
1,1,1,3,3,3−ヘキサメチルジシラザン …… 346
ヘキサメチレンテトラミン …… 346
ヘキサメチレンテトラミン試液 …… 346
ヘキサン …… 346
n−ヘキサン，液体クロマトグラフィー用 …… 346
n−ヘキサン，吸収スペクトル用 …… 346
ヘキサン，液体クロマトグラフィー用 …… 346
ヘキサン，吸収スペクトル用 …… 346
ヘキサン，生薬純度試験用 …… 346
1−ヘキサンスルホン酸ナトリウム …… 346
ベクロメタゾンプロピオン酸エステル ……346, **1574**
ベザフィブラート ……**1575**
ベザフィブラート，定量用 …… 346
ベザフィブラート徐放錠 ……**1576**
ヘスペリジン，成分含量測定用 …… 346
ヘスペリジン，定量用 …… 346
ヘスペリジン，薄層クロマトグラフィー用 …… 347
ベタキソロール塩酸塩 ……**1577**
ベタネコール塩化物 ……**1578**
ベタヒスチンメシル酸塩 ……347, **1578**
ベタヒスチンメシル酸塩，定量用 …… 347
ベタヒスチンメシル酸塩錠 ……**1579**
ベタミプロン ……347, **1580**
ベタミプロン，定量用 …… 347
ベタメタゾン ……**1581**
ベタメタゾン吉草酸エステル ……**1583**
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 ……**1585**

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 …… 1584
ベタメタゾンジプロピオン酸エステル …… 1586
ベタメタゾン錠 …… 1582
ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム …… 1587
ペチジン塩酸塩 …… 1588
ペチジン塩酸塩，定量用 …… 347
ペチジン塩酸塩注射液 …… 1589
ベニジピン塩酸塩 …… 347, 1590
ベニジピン塩酸塩，定量用 …… 347
ベニジピン塩酸塩錠 …… 1591
ペニシリウム由来β－ガラクトシダーゼ用グルコース検出用試液 …… 347
ペニシリウム由来β－ガラクトシダーゼ用乳糖基質試液 …… 347
ペニシリウム由来β－ガラクトシダーゼ用リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液，pH 4.5 …347
ペニシリンGカリウム …… 1620
ベニバナ …… 1923
pH測定法 …… 70
ヘパリンカルシウム …… 1592
ヘパリンナトリウム …… 347, 1596
ヘパリンナトリウム注射液 …… 1599
ペプシン，含糖 …… 347
ヘプタフルオロ酪酸 …… 347
ヘプタン …… 347
ヘプタン，液体クロマトグラフィー用 …… 347
1－ヘプタンスルホン酸ナトリウム …… 347
ペプチド及びタンパク質の質量分析〈G3-4-161〉 …… 2543
ペプチドマップ法〈G3-3-142〉 …… 2539
ペプトン …… 347
ペプトン，カゼイン製 …… 347
ペプトン，ゼラチン製 …… 347
ペプトン，ダイズ製 …… 347
ペプトン，肉製 …… 347
ペプロマイシン硫酸塩 …… 1601
ヘペス緩衝液，pH 7.5 …… 347
ベヘン酸メチル …… 347
ベポタスチンベシル酸塩 …… 1603
ベポタスチンベシル酸塩，定量用 …… 347
ベポタスチンベシル酸塩錠 …… 1604
ヘマトキシリン …… 348
ヘマトキシリン試液 …… 348
ペミロラストカリウム …… 348, 1606
ペミロラストカリウム錠 …… 1607
ペミロラストカリウム点眼液 …… 1608
ベラドンナエキス …… 2042
ベラドンナコン …… 2041
ベラドンナ根 …… 2041
ベラドンナ総アルカロイド …… 2043
ベラパミル塩酸塩 …… 1609
ベラパミル塩酸塩，定量用 …… 348
ベラパミル塩酸塩錠 …… 1609
ベラパミル塩酸塩注射液 …… 1610
ベラプロストナトリウム …… 348, 1611
ベラプロストナトリウム，定量用 …… 348
ベラプロストナトリウム錠 …… 1612
ヘリウム …… 348
ペリルアルデヒド，成分含量測定用 …… 348
ペリルアルデヒド，定量用 …… 348
ペリルアルデヒド，薄層クロマトグラフィー用 …… 348
ペルオキシダーゼ …… 348
ペルオキシダーゼ測定用基質液 …… 348
ペルオキシダーゼ標識アビジン …… 348
ペルオキシダーゼ標識アビジン試液 …… 348
ペルオキシダーゼ標識抗ウサギ抗体 …… 348
ペルオキシダーゼ標識抗ウサギ抗体試液 …… 348
ペルオキシダーゼ標識ブラジキニン …… 348
ペルオキシダーゼ標識ブラジキニン試液 …… 348
ペルオキソ二硫酸アンモニウム …… 348
ペルオキソ二硫酸アンモニウム試液，10% …… 348
ペルオキソ二硫酸カリウム …… 348
ベルゲニン，薄層クロマトグラフィー用 …… 348
ベルバスコシド，薄層クロマトグラフィー用 …… 349
ペルフェナジン …… 1613
ペルフェナジン錠 …… 1614
ペルフェナジンマレイン酸塩 …… 1615
ペルフェナジンマレイン酸塩，定量用 …… 349
ペルフェナジンマレイン酸塩錠 …… 1615
ベルベリン塩化物水和物 …… 349, 1616
ベルベリン塩化物水和物，薄層クロマトグラフィー用 …… 349
ベンザルコニウム塩化物 …… 349, 1617
ベンザルコニウム塩化物液 …… 1618
ベンザルフタリド …… 349
ベンジルアルコール …… 349, 1619
p－ベンジルフェノール …… 349
ベンジルペニシリンカリウム …… 349, 1620
ベンジルペニシリンベンザチン …… 349
ベンジルペニシリンベンザチン水和物 …… 349, 1622
ヘンズ …… 2043
扁豆 …… 2043
ベンズアルデヒド …… 349
ベンズ[*a*]アントラセン …… 349
ベンズブロマロン …… 1623
ベンゼトニウム塩化物 …… 1624
ベンゼトニウム塩化物，定量用 …… 349
ベンゼトニウム塩化物液 …… 1625
0.004 mol/Lベンゼトニウム塩化物液 …… 199
ベンセラジド塩酸塩 …… 1625
ベンゼン …… 349
N－α－ベンゾイル－L－アルギニンエチル塩酸塩 …… 349
N－α－ベンゾイル－L－アルギニンエチル試液 …… 350
N－α－ベンゾイル－L－アルギニン－4－ニトロアニリド塩酸塩 …… 350
N－α－ベンゾイル－L－アルギニン－4－ニトロアニリド試液 …… 350

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 ……*350*
ベンゾイルヒパコニン塩酸塩，定量用 ……*350*
ベンゾイルメサコニン塩酸塩，定量用 ……*350*
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 ……*351*
ベンゾイン ……*351*
ベンゾカイン ……***448***
p－ベンゾキノン ……*351*
p－ベンゾキノン試液 ……*351*
ベンゾ[*a*]ピレン ……*351*
ベンゾフェノン ……*351*
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 ……*384*
ペンタシアノアンミン鉄(Ⅱ)酸ナトリウム*n*水和物 ……*351*
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 ……*351*
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 ……*351*
ペンタシアノニトロシル鉄(Ⅲ)酸ナトリウム試液 ……*351*
ペンタシアノニトロシル鉄(Ⅲ)酸ナトリウム二水和物 ……*351*
ペンタゾシン ……***1626***
ペンタン ……*351*
1－ペンタンスルホン酸ナトリウム ……*351*
ペントキシベリンクエン酸塩 ……***1626***
ベントナイト ……***1627***
ペントバルビタールカルシウム ……***1628***
ペントバルビタールカルシウム錠 ……***1629***
ペンブトロール硫酸塩 ……***1630***
変法チオグリコール酸培地 ……*352*

ホ

ボウイ ……***2044***
防已 ……***2044***
防已黄耆湯エキス ……***2044***
崩壊試験第1液 ……*352*
崩壊試験第2液 ……*352*
崩壊試験法 ……*153*
芳香水剤 ……*21*
ボウコン ……***2046***
茅根 ……***2046***
ホウ酸 ……*352*, ***1630***
ホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液，pH 9.0 ……*352*
ホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液，pH 9.2 ……*352*
ホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液，pH 9.6 ……*352*
ホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液，pH 10.0 ……*352*
0.2 mol/Lホウ酸・0.2 mol/L塩化カリウム試液，緩衝液用 ……*352*
ホウ酸・塩化マグネシウム緩衝液，pH 9.0 ……*352*
ホウ酸・水酸化ナトリウム緩衝液，pH 8.4 ……*352*
ホウ酸・メタノール緩衝液 ……*352*
ホウ酸塩・塩酸緩衝液，pH 9.0 ……*352*
ホウ酸塩pH標準液 ……*203*
ホウ酸ナトリウム ……*352*
ホウ酸ナトリウム，pH測定用 ……*352*
ホウ砂 ……*352*, ***1631***
ボウショウ ……***2047***
芒硝 ……***2047***
抱水クロラール ……*352*, ***1631***
抱水クロラール試液 ……*352*
抱水ヒドラジン ……*352*
ホウ素標準液 ……*203*
ボウフウ ……***2048***
防風 ……***2048***
防風通聖散エキス ……***2048***
飽和ヨウ化カリウム試液 ……*352*
ボクソク ……***2052***
樸硝 ……***2052***
ボグリボース ……***1631***
ボグリボース，定量用 ……*352*
ボグリボース錠 ……***1632***
ホスゲン紙 ……*384*
ホスファターゼ，アルカリ性 ……*352*
ホスファターゼ試液，アルカリ性 ……*352*
ホスフィン酸 ……*352*
ホスホマイシンカルシウム水和物 ……***1634***
ホスホマイシンナトリウム ……***1636***
保存効力試験法〈*G4-3-170*〉 ……*2594*
ボタンピ ……***2053***
牡丹皮 ……***2053***
ボタンピ末 ……***2053***
牡丹皮末 ……***2053***
補中益気湯エキス ……***2054***
ポテトエキス ……*352*
ホノキオール ……*352*
ポビドン ……***1637***
ポビドンヨード ……***1640***
ホマトロピン臭化水素酸塩 ……*352*, ***1640***
ホミカ ……***2057***
ホミカエキス ……***2058***
ホミカエキス散 ……***2058***
ホミカチンキ ……***2059***
ホモクロルシクリジン塩酸塩 ……***1641***
ポラプレジンク ……***1642***
ポラプレジンク顆粒 ……***1643***
ボラン－ピリジン錯体 ……*352*
ポリアクリルアミドゲル，エポエチンアルファ用 ……*353*
ポリアクリルアミドゲル，ナルトグラスチム用 ……*353*
ポリアクリルアミドゲル，フィルグラスチム用 ……*353*
ポリアクリル酸メチル，ガスクロマトグラフィー用 ……*353*
ポリアミド，カラムクロマトグラフィー用 ……*384*
ポリアミド，薄層クロマトグラフィー用 ……*384*

ポリアミド(蛍光剤入り)，薄層クロマトグラフィー用 ……384
ポリアルキレングリコール，ガスクロマトグラフィー用 …353
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 ……353
ポリエチレングリコール20 M，
　ガスクロマトグラフィー用 ……353
ポリエチレングリコール400 ……1657
ポリエチレングリコール400，
　ガスクロマトグラフィー用 ……353
ポリエチレングリコール600，
　ガスクロマトグラフィー用 ……353
ポリエチレングリコール1500 ……1657
ポリエチレングリコール1500，
　ガスクロマトグラフィー用 ……353
ポリエチレングリコール4000 ……1658
ポリエチレングリコール6000 ……1658
ポリエチレングリコール6000，
　ガスクロマトグラフィー用 ……353
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 ……353
ポリエチレングリコール20000 ……1659
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 ……353
ポリエチレングリコール軟膏 ……1659
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 ……353
ポリオキシエチレン(23)ラウリルエーテル ……353
ポリオキシエチレン(40)オクチルフェニルエーテル ……353
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60 ……353
ポリコナゾール ……353，1644
ポリコナゾール錠 ……1645
ポリスチレンスルホン酸カルシウム ……1647
ポリスチレンスルホン酸ナトリウム ……1649
ポリソルベート20 ……353
ポリソルベート20，エポエチンベータ用 ……354
ポリソルベート80 ……354，1650
ポリテトラフルオロエチレン，
　ガスクロマトグラフィー用 ……384
ホリナートカルシウム ……1652
ホリナートカルシウム水和物 ……1652
ポリビニリデンフロライド膜 ……354
ポリビニルアルコール ……354
ポリビニルアルコールⅠ ……354
ポリビニルアルコールⅡ ……354
ポリビニルアルコール試液 ……354
ポリミキシンB硫酸塩 ……1653
ポリメチルシロキサン，ガスクロマトグラフィー用 ……354
ボルネオール酢酸エステル ……354
ホルマジン乳濁原液 ……203
ホルマジン標準乳濁液 ……355
ホルマリン ……355，1654
ホルマリン・硫酸試液 ……355
ホルマリン試液 ……355
ホルマリン水 ……1654
2－ホルミル安息香酸 ……355
ホルムアミド ……355
ホルムアミド，水分測定用 ……355
ホルムアルデヒド液 ……355
ホルムアルデヒド液・硫酸試液 ……355
ホルムアルデヒド液試液 ……355
ホルムアルデヒド試液，希 ……355
ホルモテロールフマル酸塩水和物 ……1654
ボレイ ……2059
牡蛎 ……2059
ボレイ末 ……2060
牡蛎末 ……2060
ポンプスプレー剤 ……19

マ

マイクロプレート ……355
マイクロプレート洗浄用リン酸塩緩衝液 ……355
マイトマイシンC ……1655
マウス抗エポエチンアルファモノクローナル抗体 ……355
前処理用アミノプロピルシリル化シリカゲル ……355
前処理用オクタデシルシリル化シリカゲル ……355
マオウ ……2060
麻黄 ……2060
麻黄湯エキス ……2061
マーカータンパク質，セルモロイキン分子量測定用 ……355
マグネシア試液 ……355
マグネシウム ……355
マグネシウム標準液，原子吸光光度用 ……203
マグネシウム標準原液 ……203
マグネシウム粉末 ……355
マグネシウム末 ……355
マグノフロリンヨウ化物，定量用 ……355
マグノロール，成分含量測定用 ……356
マグノロール，定量用 ……356
マグノロール，薄層クロマトグラフィー用 ……357
マクリ ……2063
マクロゴール400 ……1657
マクロゴール600 ……357
マクロゴール1500 ……1657
マクロゴール4000 ……1658
マクロゴール6000 ……1658
マクロゴール20000 ……1659
マクロゴール軟膏 ……1659
マシニン ……2064
麻子仁 ……2064
麻酔用エーテル ……357，608
マニジピン塩酸塩 ……1660
マニジピン塩酸塩錠 ……1661
マプロチリン塩酸塩 ……1662
マラカイトグリーン ……357
マラカイトグリーンシュウ酸塩 ……357
マルチトール ……357
マルトース ……357

マルトース水和物 ……357, 1663
マルトトリオース ……357
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 ……357
マレイン酸 ……357
マレイン酸イルソグラジン ……357
マレイン酸イルソグラジン，定量用 ……357
マレイン酸エナラプリル ……357
マレイン酸クロルフェニラミン ……357
マレイン酸ペルフェナジン，定量用 ……357
マレイン酸メチルエルゴメトリン，定量用 ……357
マロン酸ジメチル ……357
マンギフェリン，定量用 ……357
D－マンニトール ……358, 1664
D－マンニトール注射液 ……1665
マンニノトリオース，薄層クロマトグラフィー用 ……358
D－マンノサミン塩酸塩 ……358
D－マンノース ……358

ミ

ミオイノシトール ……358
ミオグロビン ……358
ミグリトール ……358, 1666
ミグリトール錠 ……1667
ミグレニン ……1668
ミクロノマイシン硫酸塩 ……1669
ミコナゾール ……1670
ミコナゾール硝酸塩 ……358, 1670
水・メタノール標準液 ……204
ミゾリビン ……1671
ミゾリビン錠 ……1672
ミチグリニドカルシウム錠 ……1674
ミチグリニドカルシウム水和物 ……358, 1673
ミツロウ ……358, 2064
ミデカマイシン ……1676
ミデカマイシン酢酸エステル ……1676
ミノサイクリン塩酸塩 ……358, 1677
ミノサイクリン塩酸塩顆粒 ……1679
ミノサイクリン塩酸塩錠 ……1678
耳に投与する製剤 ……17
ミョウバン ……1803
ミョウバン水 ……1681
ミリスチシン，薄層クロマトグラフィー用 ……358
ミリスチン酸イソプロピル ……358
ミリスチン酸イソプロピル，無菌試験用 ……359
ミリスチン酸メチル，ガスクロマトグラフィー用 ……359

ム

無アルデヒドエタノール ……359
無菌医薬品の包装完全性の評価〈G7-4-180〉 ……2648
無菌医薬品包装の漏れ試験法〈G7-5-180〉 ……2650
無菌試験法 ……131
無菌試験用チオグリコール酸培地Ⅰ ……359
無菌試験用チオグリコール酸培地Ⅱ ……359
無菌試験用ミリスチン酸イソプロピル ……359
無コウイ大建中湯エキス ……1988
無水亜硫酸ナトリウム ……359
無水アルコール ……590
無水アンピシリン ……488
無水エタノール ……359, 590
無水エーテル ……359
無水塩化第二鉄・ピリジン試液 ……359
無水塩化鉄(Ⅲ)・ピリジン試液 ……359
無水カフェイン ……359, 692
無水クエン酸 ……752
無水コハク酸 ……359
無水酢酸 ……359
無水酢酸・ピリジン試液 ……359
無水酢酸ナトリウム ……359
無水ジエチルエーテル ……359
無水炭酸カリウム ……359
無水炭酸ナトリウム ……359
無水トリフルオロ酢酸，ガスクロマトグラフィー用 ……359
無水乳糖 ……359, 1298
無水ヒドラジン，アミノ酸分析用 ……359
無水ピリジン ……359
無水フタル酸 ……359
無水ボウショウ ……2047
無水芒硝 ……2047
無水メタノール ……359
無水硫酸銅 ……359
無水硫酸ナトリウム ……359, 2047
無水リン酸一水素ナトリウム ……359
無水リン酸一水素ナトリウム，pH測定用 ……359
無水リン酸水素カルシウム ……1812
無水リン酸水素二ナトリウム ……359
無水リン酸二水素ナトリウム ……359
無ヒ素亜鉛 ……359
ムピロシンカルシウム水和物 ……1681
ムピロシンカルシウム軟膏 ……1682
ムレキシド ……359
ムレキシド・塩化ナトリウム指示薬 ……359

メ

メキシレチン塩酸塩 ……1683
メキタジン ……1684
メキタジン，定量用 ……359
メキタジン錠 ……1685
メグルミン ……359, 1685
メクロフェノキサート塩酸塩 ……1686
メコバラミン ……1687
メコバラミン錠 ……1688
メサコニチン，純度試験用 ……359
メサラジン ……1689
メサラジン，定量用 ……360

メサラジン徐放錠 ……**1691**
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 ……360
メシル酸ベタヒスチン ……360
メシル酸ベタヒスチン，定量用 ……360
メストラノール ……**1692**
メタクレゾールパープル ……360
メタクレゾールパープル試液 ……360
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム ……**827**
メタサイクリン塩酸塩 ……360
メタ重亜硫酸ナトリウム ……360，**1424**
メタ重亜硫酸ナトリウム試液 ……360
メダゼパム ……**1693**
メタニルイエロー ……360
メタニルイエロー試液 ……360
メタノール ……360
メタノール，液体クロマトグラフィー用 ……360
メタノール，水分測定用 ……360
メタノール，精製 ……360
メタノール，無水 ……360
メタノール試験法 …… 35
メタノール標準液 ……204
メタノール不含エタノール ……360
メタノール不含エタノール(95) ……360
メタリン酸 ……360
メタリン酸・酢酸試液 ……360
メタンスルホン酸 ……360
メタンスルホン酸カリウム ……361
メタンスルホン酸試液 ……361
メタンスルホン酸試液，0.1 mol/L ……361
メタンフェタミン塩酸塩 ……**1693**
メチオニン ……361
L－メチオニン ……361，**1694**
メチクラン ……**1695**
メチラポン ……**1696**
2－メチルアミノピリジン ……361
2－メチルアミノピリジン，水分測定用 ……361
4－メチルアミノフェノール硫酸塩 ……361
4－メチルアミノフェノール硫酸塩試液 ……361
メチルイエロー ……361
メチルイエロー試液 ……361
メチルイソブチルケトン ……361
メチルエチルケトン ……361
dl－メチルエフェドリン塩酸塩 ……361，**1696**
dl－メチルエフェドリン塩酸塩，定量用 ……361
dl－メチルエフェドリン塩酸塩散10% ……**1697**
メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 ……**1698**
メチルエルゴメトリンマレイン酸塩，定量用 ……361
メチルエルゴメトリンマレイン酸塩錠 ……**1698**
メチルエロー ……361
メチルエロー試液 ……361
メチルオレンジ ……361
メチルオレンジ・キシレンシアノールFF試液 ……361
メチルオレンジ・ホウ酸試液 ……361
メチルオレンジ試液 ……361
メチルシクロヘキサン ……361
メチルジゴキシン ……**1700**
メチルシリコーンポリマー，ガスクロマトグラフィー用 … 361
メチルセルロース ……**1701**
メチルセロソルブ ……361
メチルチモールブルー ……361
メチルチモールブルー・塩化ナトリウム指示薬 ……361
メチルチモールブルー・硝酸カリウム指示薬 ……361
メチルテストステロン ……361，**1702**
メチルテストステロン錠 ……**1703**
1－メチル－1*H*－テトラゾール－5－
　チオラートナトリウム ……361
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 ……361
1－メチル－1*H*－テトラゾール－5－チオール ……361
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 ……362
メチルドパ ……362
メチルドパ，定量用 ……362
メチルドパ錠 ……**1705**
メチルドパ水和物 ……362，**1704**
メチルドパ水和物，定量用 ……362
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 ……362
N－メチルピロリジン ……362
3－メチル－1－フェニル－5－ピラゾロン ……362
3－メチル－1－ブタノール ……362
メチルプレドニゾロン ……362，**1706**
メチルプレドニゾロンコハク酸エステル ……**1706**
2－メチル－1－プロパノール ……362
メチルベナクチジウム臭化物 ……**1707**
D－(+)－α－メチルベンジルアミン ……362
3－メチル－2－ベンゾチアゾロンヒドラゾン塩酸塩
　一水和物 ……362
4－メチルベンゾフェノン ……362
4－メチル－2－ペンタノン ……362
4－メチルペンタン－2－オール ……362
3－*O*－メチルメチルドパ，薄層クロマトグラフィー用 …362
メチルレッド ……362
メチルレッド・水酸化ナトリウム試液 ……363
メチルレッド・メチレンブルー試液 ……363
メチルレッド試液 ……362
メチルレッド試液，希 ……362
メチルレッド試液，酸又はアルカリ試験用 ……362
N,*N*′－メチレンビスアクリルアミド ……363
メチレンブルー ……363
メチレンブルー・硫酸・リン酸二水素ナトリウム試液 …… 363
メチレンブルー試液 ……363
滅菌精製水 ……363，**959**
滅菌精製水(容器入り) ……**959**
滅菌法及び滅菌指標体〈*G4-10-162*〉 ……2606
メテノロンエナント酸エステル ……363，**1708**
メテノロンエナント酸エステル，定量用 ……363

メテノロンエナント酸エステル注射液……1708
メテノロン酢酸エステル……1709
メトキサレン……1710
4′－メトキシアセトフェノン……363
2－メトキシエタノール……363
(*E*)－2－メトキシシンナムアルデヒド，
　薄層クロマトグラフィー用……363
1－メトキシ－2－プロパノール……363
4－メトキシベンズアルデヒド……363
4－メトキシベンズアルデヒド・酢酸試液……363
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……363
4－メトキシベンズアルデヒド・硫酸・酢酸試液……363
4－メトキシベンズアルデヒド・硫酸試液……363
2－メトキシ－4－メチルフェノール……363
メトクロプラミド……1710
メトクロプラミド，定量用……364
メトクロプラミド錠……1711
メトトレキサート……364，1712
メトトレキサートカプセル……1713
メトトレキサート錠……1712
メトプロロール酒石酸塩……1715
メトプロロール酒石酸塩，定量用……364
メトプロロール酒石酸塩錠……1716
メトホルミン塩酸塩……1717
メトホルミン塩酸塩，定量用……364
メトホルミン塩酸塩錠……1717
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル……1718
メトロニダゾール……364，1719
メトロニダゾール，定量用……364
メトロニダゾール錠……1719
メナテトレノン……1720
目に投与する製剤……16
メピチオスタン……1722
メピバカイン塩酸塩……1723
メピバカイン塩酸塩，定量用……364
メピバカイン塩酸塩注射液……1723
メフェナム酸……1724
メフルシド……1725
メフルシド，定量用……364
メフルシド錠……1725
メフロキン塩酸塩……364，1726
メペンゾラート臭化物……1727
メベンダゾール……364
2－メルカプトエタノール……364
2－メルカプトエタノール，エポエチンベータ用……364
メルカプトエタンスルホン酸……364
メルカプト酢酸……365
メルカプトプリン……365
メルカプトプリン水和物……365，1727
メルファラン……1728
メロペネム水和物……1729
綿実油……365
メントール……365
dl－メントール……1731
l－メントール……1731
l－メントール，定量用……365

モ

木クレオソート……2065
モクツウ……2066
木通……2066
モサプリドクエン酸塩散……1734
モサプリドクエン酸塩錠……1733
モサプリドクエン酸塩水和物……1732
モサプリドクエン酸塩水和物，定量用……365
モッコウ……365，2066
木香……2066
没食子酸……365
没食子酸一水和物……365
モノエタノールアミン……365
モノステアリン酸アルミニウム……1735
モノステアリン酸グリセリン……1736
モリブデン(VI)酸二ナトリウム二水和物……365
モリブデン酸アンモニウム……365
モリブデン酸アンモニウム・硫酸試液……365
モリブデン酸アンモニウム試液……365
モリブデン酸ナトリウム……365
モリブデン硫酸試液……365
モルヒネ・アトロピン注射液……1738
モルヒネ塩酸塩錠……1737
モルヒネ塩酸塩水和物……365，1736
モルヒネ塩酸塩水和物，定量用……365
モルヒネ塩酸塩注射液……1738
モルヒネ硫酸塩水和物……1740
3－(*N*－モルホリノ)プロパンスルホン酸……365
3－(*N*－モルホリノ)プロパンスルホン酸緩衝液，
　0.02 mol/L，pH 7.0……365
3－(*N*－モルホリノ)プロパンスルホン酸緩衝液，
　0.02 mol/L，pH 8.0……365
3－(*N*－モルホリノ)プロパンスルホン酸緩衝液，
　0.1 mol/L，pH 7.0……365
モンテルカストナトリウム……1740
モンテルカストナトリウム顆粒……1746
モンテルカストナトリウム錠……1743
モンテルカストナトリウムチュアブル錠……1744

ヤ

ヤギ抗大腸菌由来タンパク質抗体……365
ヤギ抗大腸菌由来タンパク質抗体試液……365
ヤクチ……2067
益智……2067
ヤクモソウ……2067
益母草……2067
薬用石ケン……1748
薬用炭……1748

ヤシ油 …… **2067**
椰子油 …… **2067**

ユ

有機体炭素試験法 …… 78
ユウタン …… **2067**
熊胆 …… **2067**
融点測定法 …… 79
誘導結合プラズマ発光分光分析法及び
　誘導結合プラズマ質量分析法 …… 85
輸液剤 …… 15
輸液用ゴム栓試験法 …… 184
ユーカリ油 …… **2068**
輸血用クエン酸ナトリウム注射液 …… **754**
油脂試験法 …… 35
ユビキノン－9 …… 365
ユビデカレノン …… **1749**

ヨ

ヨウ化亜鉛デンプン紙 …… 384
ヨウ化亜鉛デンプン試液 …… 366
溶解アセチレン …… 366
溶解錠 …… 10
ヨウ化イソプロピル，定量用 …… 366
ヨウ化エチル …… 366
ヨウ化カリウム …… 366, **1750**
ヨウ化カリウム，定量用 …… 366
ヨウ化カリウム・硫酸亜鉛試液 …… 366
ヨウ化カリウム試液 …… 366
ヨウ化カリウム試液，濃 …… 366
ヨウ化カリウム試液，飽和 …… 366
ヨウ化カリウムデンプン紙 …… 384
ヨウ化カリウムデンプン試液 …… 366
ヨウ化水素酸 …… 366
ヨウ化ナトリウム …… **1750**
ヨウ化ナトリウム(^{123}I)カプセル …… **1751**
ヨウ化ナトリウム(^{131}I)液 …… **1751**
ヨウ化ナトリウム(^{131}I)カプセル …… **1751**
ヨウ化ビスマスカリウム試液 …… 366
ヨウ化人血清アルブミン(^{131}I)注射液 …… **1751**
ヨウ化ヒプル酸ナトリウム(^{131}I)注射液 …… **1751**
ヨウ化メチル …… 366
ヨウ化メチル，定量用 …… 366
陽極液A，水分測定用 …… 366
葉酸 …… 366, **1751**
葉酸錠 …… **1752**
葉酸注射液 …… **1753**
溶出試験装置の機械的校正の標準的方法〈G6-2-170〉 …… 2637
溶出試験第1液 …… 366
溶出試験第2液 …… 366
溶出試験法 …… 155
溶性デンプン …… 366
溶性デンプン試液 …… 366
ヨウ素 …… 366, **1753**
ヨウ素，定量用 …… 366
ヨウ素・デンプン試液 …… 366
0.002 mol/Lヨウ素液 …… 199
0.005 mol/Lヨウ素液 …… 199
0.01 mol/Lヨウ素液 …… 199
0.025 mol/Lヨウ素液 …… 199
0.05 mol/Lヨウ素液 …… 199
ヨウ素酸カリウム …… 366
ヨウ素酸カリウム(標準試薬) …… 366
0.05 mol/Lヨウ素酸カリウム液 …… 199
1／60 mol/Lヨウ素酸カリウム液 …… 199
1／1200 mol/Lヨウ素酸カリウム液 …… 199
ヨウ素酸カリウムデンプン紙 …… 384
ヨウ素試液 …… 366
ヨウ素試液，0.0002 mol/L …… 366
ヨウ素試液，0.5 mol/L …… 366
ヨウ素試液，希 …… 366
容量分析用標準液 …… 190
容量分析用硫酸亜鉛 …… 366
ヨクイニン …… **2068**
薏苡仁 …… **2068**
ヨクイニン末 …… **2069**
薏苡仁末 …… **2069**
抑肝散エキス …… **2069**
ヨード・サリチル酸・フェノール精 …… **1757**
5－ヨードウラシル，液体クロマトグラフィー用 …… 366
ヨードエタン …… 367
ヨードエタン，定量用 …… 367
ヨード酢酸 …… 367
ヨードチンキ …… **1754**
ヨードホルム …… **1758**
ヨードメタン …… 367
ヨードメタン，定量用 …… 367
四塩化炭素 …… 265
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 …… 380
四シュウ酸カリウム，pH測定用 …… 367
四フッ化エチレンポリマー，ガスクロマトグラフィー用 … 384
四ホウ酸ナトリウム・塩化カルシウム緩衝液，pH 8.0 …… 367
四ホウ酸ナトリウム・硫酸試液 …… 367
四ホウ酸ナトリウム十水和物 …… 367
四ホウ酸ナトリウム十水和物，pH測定用 …… 367
四ホウ酸二カリウム四水和物 …… 367

ラ

ライセート試液 …… 367
ライセート試薬 …… 367
ライネッケ塩 …… 367
ライネッケ塩一水和物 …… 367
ライネッケ塩試液 …… 367
ラウリル硫酸ナトリウム …… 367, **1759**

0.01 mol/Lラウリル硫酸ナトリウム液……199
ラウリル硫酸ナトリウム試液……367
ラウリル硫酸ナトリウム試液，0.2%……367
ラウリン酸メチル，ガスクロマトグラフィー用……367
ラウロマクロゴール……367，1759
ラクツロース……1760
α－ラクトアルブミン……367
β－ラクトグロブリン……367
ラクトビオン酸……367
ラタモキセフナトリウム……1761
ラッカセイ油……367，2071
落花生油……2071
ラニチジン塩酸塩……1762
ラニチジンジアミン……367
ラニーニッケル，触媒用……368
ラノコナゾール……368，1763
ラノコナゾール外用液……1764
ラノコナゾールクリーム……1764
ラノコナゾール軟膏……1764
ラフチジン……1766
ラフチジン，定量用……368
ラフチジン錠……1766
ラベタロール塩酸塩……368，1768
ラベタロール塩酸塩，定量用……368
ラベタロール塩酸塩錠……1769
ラベプラゾールナトリウム……1770
ラポンチシン，純度試験用……368
ラマンスペクトル測定法……49
L－ラムノース一水和物……368
LAL試液……368
LAL試薬……368
ランソプラゾール……1771
ランソプラゾール腸溶カプセル……1773
ランソプラゾール腸溶性口腔内崩壊錠……1772
ランタン－アリザリンコンプレキソン試液……368
卵白アルブミン，ゲルろ過分子量マーカー用……368

リ

リオチロニンナトリウム……368，1774
リオチロニンナトリウム，薄層クロマトグラフィー用……368
リオチロニンナトリウム錠……1775
力価測定培地，ナルトグラスチム試験用……368
力価測定用培地，テセロイキン用……368
リクイリチン，薄層クロマトグラフィー用……368
(Z)－リグスチリド，薄層クロマトグラフィー用……368
(Z)－リグスチリド試液，薄層クロマトグラフィー用……368
リグノセリン酸メチル，ガスクロマトグラフィー用……368
リシノプリル……368
リシノプリル，定量用……368
リシノプリル錠……1777
リシノプリル水和物……368，1776
リシノプリル水和物，定量用……368
リシルエンドペプチダーゼ……369
リジルエンドペプチダーゼ……369
L－リシン塩酸塩……369，1778
L－リジン塩酸塩……369
L－リシン酢酸塩……1779
リスペリドン……1780
リスペリドン，定量用……369
リスペリドン細粒……1782
リスペリドン錠……1780
リスペリドン内服液……1783
リセドロン酸ナトリウム錠……1785
リセドロン酸ナトリウム水和物……1784
リゾチーム塩酸塩……1787
リゾチーム塩酸塩用基質試液……369
六君子湯エキス……2073
リドカイン……1787
リドカイン，定量用……369
リドカイン注射液……1788
リトコール酸，薄層クロマトグラフィー用……369
リトドリン塩酸塩……369，1789
リトドリン塩酸塩錠……1790
リトドリン塩酸塩注射液……1791
リトマス紙，青色……384
リトマス紙，赤色……385
リニメント剤……19
リノール酸メチル，ガスクロマトグラフィー用……369
リノレン酸メチル，ガスクロマトグラフィー用……369
リバビリン……369，1792
リバビリンカプセル……1793
リファンピシン……1794
リファンピシンカプセル……1795
リボスタマイシン硫酸塩……1797
リポソーム注射剤……15
リボヌクレアーゼA，ゲルろ過分子量マーカー用……369
リボフラビン……369，1798
リボフラビン散……1798
リボフラビン酪酸エステル……1799
リボフラビンリン酸エステルナトリウム……369，1800
リボフラビンリン酸エステルナトリウム注射液……1801
リマプロスト　アルファデクス……1801
リモナーデ剤……12
リモニン，薄層クロマトグラフィー用……369
リモネン……369
流エキス剤……22
硫化アンモニウム試液……369
硫化水素……369
硫化水素試液……369
硫化鉄……369
硫化鉄(Ⅱ)……369
硫化ナトリウム……369
硫化ナトリウム九水和物……369
硫化ナトリウム試液……369
リュウガンニク……2075
竜眼肉……2075
リュウコツ……2076

竜骨 ……***2076***
リュウコツ末 ……***2076***
竜骨末 ……***2076***
硫酸 ……*369*
0.0005 mol/L硫酸 ……*200*
0.005 mol/L硫酸 ……*200*
0.01 mol/L硫酸 ……*200*
0.02 mol/L硫酸 ……*200*
0.025 mol/L硫酸 ……*200*
0.05 mol/L硫酸 ……*200*
0.1 mol/L硫酸 ……*200*
0.25 mol/L硫酸 ……*200*
0.5 mol/L硫酸 ……*200*
硫酸，希 ……*369*
硫酸，精製 ……*369*
硫酸，発煙 ……*369*
硫酸，硫酸呈色物用 ……*369*
硫酸・エタノール試液 ……*370*
硫酸・水酸化ナトリウム試液 ……*370*
硫酸・ヘキサン・メタノール試液 ……*370*
硫酸・メタノール試液 ……*370*
硫酸・メタノール試液，0.05 mol/L ……*370*
硫酸・リン酸二水素ナトリウム試液 ……*370*
硫酸亜鉛 ……*370*
硫酸亜鉛，容量分析用 ……*370*
0.02 mol/L硫酸亜鉛液 ……*200*
0.05 mol/L硫酸亜鉛液 ……*200*
0.1 mol/L硫酸亜鉛液 ……*200*
硫酸亜鉛試液 ……*370*
硫酸亜鉛水和物 ……***1802***
硫酸亜鉛点眼液 ……***1803***
硫酸亜鉛七水和物 ……*370*
硫酸アトロピン ……*370*
硫酸アトロピン，定量用 ……*370*
硫酸アトロピン，薄層クロマトグラフィー用 ……*370*
硫酸4－アミノ－*N*,*N*－ジエチルアニリン ……*370*
硫酸4－アミノ－*N*,*N*－ジエチルアニリン試液 ……*370*
硫酸アルミニウムカリウム ……*370*
硫酸アルミニウムカリウム水和物 ……***1803***
硫酸アンモニウム ……*370*
硫酸アンモニウム緩衝液 ……*370*
硫酸アンモニウム試液 ……*370*
0.02 mol/L硫酸アンモニウム鉄(Ⅱ)液 ……*201*
0.1 mol/L硫酸アンモニウム鉄(Ⅱ)液 ……*200*
硫酸アンモニウム鉄(Ⅱ)六水和物 ……*370*
0.1 mol/L硫酸アンモニウム鉄(Ⅲ)液 ……*201*
硫酸アンモニウム鉄(Ⅲ)試液 ……*370*
硫酸アンモニウム鉄(Ⅲ)試液，希 ……*370*
硫酸アンモニウム鉄(Ⅲ)試液，酸性 ……*370*
硫酸アンモニウム鉄(Ⅲ)十二水和物 ……*370*
硫酸塩試験法 ……*37*
硫酸カナマイシン ……*370*
硫酸カリウム ……*370*，***1804***
硫酸カリウムアルミニウム十二水和物 ……*370*
硫酸カリウム試液 ……*370*
硫酸キニジン ……*370*
硫酸キニーネ ……*370*
硫酸試液 ……*370*
硫酸試液，0.05 mol/L ……*370*
硫酸試液，0.25 mol/L ……*370*
硫酸試液，0.5 mol/L ……*370*
硫酸試液，1 mol/L ……*370*
硫酸試液，2 mol/L ……*370*
硫酸試液，5 mol/L ……*370*
硫酸ジベカシン ……*370*
硫酸水素カリウム ……*370*
硫酸水素テトラブチルアンモニウム ……*370*
0.1 mol/L硫酸セリウム(Ⅳ)液 ……*201*
硫酸セリウム(Ⅳ)四水和物 ……*370*
硫酸第一鉄 ……*370*
硫酸第一鉄アンモニウム ……*370*
0.02 mol/L硫酸第一鉄アンモニウム液 ……*201*
0.1 mol/L硫酸第一鉄アンモニウム液 ……*201*
硫酸第一鉄試液 ……*370*
硫酸第二セリウムアンモニウム ……*370*
硫酸第二セリウムアンモニウム・リン酸試液 ……*370*
0.01 mol/L硫酸第二セリウムアンモニウム液 ……*201*
0.1 mol/L硫酸第二セリウムアンモニウム液 ……*201*
硫酸第二セリウムアンモニウム試液 ……*370*
硫酸第二鉄 ……*370*
硫酸第二鉄アンモニウム ……*370*
0.1 mol/L硫酸第二鉄アンモニウム液 ……*201*
硫酸第二鉄アンモニウム試液 ……*370*
硫酸第二鉄アンモニウム試液，希 ……*370*
硫酸第二鉄試液 ……*370*
硫酸呈色物試験法 ……*37*
硫酸呈色物用硫酸 ……*370*
硫酸鉄(Ⅱ)試液 ……*370*
硫酸鉄(Ⅱ)七水和物 ……*370*
硫酸鉄(Ⅲ)試液 ……*371*
硫酸鉄(Ⅲ) *n*水和物 ……*371*
硫酸鉄水和物 ……***1804***
硫酸銅 ……*371*
硫酸銅(Ⅱ) ……*371*
硫酸銅，無水 ……*371*
硫酸銅・ピリジン試液 ……*371*
硫酸銅(Ⅱ)・ピリジン試液 ……*371*
硫酸銅(Ⅱ)五水和物 ……*371*
硫酸銅試液 ……*371*
硫酸銅試液，アルカリ性 ……*371*
硫酸銅(Ⅱ)試液 ……*371*
硫酸銅(Ⅱ)試液，アルカリ性 ……*371*
硫酸ナトリウム ……*371*，***2047***
硫酸ナトリウム，無水 ……*371*
硫酸ナトリウム十水塩 ……***2047***
硫酸ナトリウム十水和物 ……*371*
硫酸ニッケルアンモニウム ……*371*
硫酸ニッケル(Ⅱ)アンモニウム六水和物 ……*371*

硫酸ニッケル(Ⅱ)六水和物 …… 371
硫酸バメタン …… 371
硫酸バリウム …… 1805
硫酸ヒドラジニウム …… 371
硫酸ヒドラジニウム試液 …… 371
硫酸ヒドラジン …… 371
硫酸ビンクリスチン …… 371
硫酸ビンブラスチン …… 371
硫酸ベカナマイシン …… 371
硫酸マグネシウム …… 371
硫酸マグネシウム試液 …… 371
硫酸マグネシウム水 …… 1806
硫酸マグネシウム水和物 …… 1805
硫酸マグネシウム注射液 …… 1806
硫酸マグネシウム七水和物 …… 371
硫酸4－メチルアミノフェノール …… 371
硫酸*p*－メチルアミノフェノール …… 371
硫酸4－メチルアミノフェノール試液 …… 371
硫酸*p*－メチルアミノフェノール試液 …… 371
硫酸四アンモニウムセリウム(Ⅳ)・リン酸試液 …… 371
0.01 mol/L硫酸四アンモニウムセリウム(Ⅳ)液 …… 201
0.1 mol/L硫酸四アンモニウムセリウム(Ⅳ)液 …… 201
硫酸四アンモニウムセリウム(Ⅳ)試液 …… 371
硫酸四アンモニウムセリウム(Ⅳ)二水和物 …… 371
硫酸リチウム …… 371
硫酸リチウム一水和物 …… 371
粒子計数装置 …… 371
粒子計数装置用希釈液 …… 371
粒子密度測定用校正球 …… 385
リュウタン …… 2076
竜胆 …… 2076
リュウタン末 …… 2077
竜胆末 …… 2077
流動パラフィン …… 371, 1333
粒度測定法 …… 103
リュープロレリン酢酸塩 …… 1806
リョウキョウ …… 2077
良姜 …… 2077
苓桂朮甘湯エキス …… 2078
両性担体液，pH 3 ～ 10用 …… 371
両性担体液，pH 6 ～ 9用 …… 371
両性担体液，pH 8 ～ 10.5用 …… 371
リルマザホン塩酸塩錠 …… 1810
リルマザホン塩酸塩水和物 …… 371, 1808
リンゲル液 …… 1811
リンコフィリン，成分含量測定用 …… 371
リンコフィリン，定量用 …… 371
リンコフィリン，薄層クロマトグラフィー用 …… 372
リンコマイシン塩酸塩水和物 …… 1811
リンコマイシン塩酸塩注射液 …… 1812
リン酸 …… 372
リン酸・酢酸・ホウ酸緩衝液，pH 2.0 …… 372
リン酸・硫酸ナトリウム緩衝液，pH 2.3 …… 372
リン酸一水素カリウム …… 372
リン酸一水素カリウム・クエン酸緩衝液，pH 5.3 …… 372
リン酸一水素カリウム試液，1 mol/L，緩衝液用 …… 372
リン酸一水素ナトリウム …… 372
リン酸一水素ナトリウム，無水 …… 372
リン酸一水素ナトリウム，無水，pH測定用 …… 372
リン酸一水素ナトリウム・クエン酸塩緩衝液，pH 5.4 …… 372
リン酸一水素ナトリウム・クエン酸緩衝液，pH 4.5 …… 372
リン酸一水素ナトリウム・クエン酸緩衝液，pH 6.0 …… 372
リン酸一水素ナトリウム試液 …… 372
リン酸一水素ナトリウム試液，0.05 mol/L …… 372
リン酸一水素ナトリウム試液，0.5 mol/L …… 372
リン酸塩pH標準液 …… 204
リン酸塩緩衝液，0.01 mol/L …… 372
リン酸塩緩衝液，0.01 mol/L，pH 6.8 …… 372
リン酸塩緩衝液，0.02 mol/L，pH 3.0 …… 372
リン酸塩緩衝液，0.02 mol/L，pH 3.5 …… 372
リン酸塩緩衝液，0.02 mol/L，pH 7.5 …… 372
リン酸塩緩衝液，0.02 mol/L，pH 8.0 …… 372
リン酸塩緩衝液，0.03 mol/L，pH 7.5 …… 373
リン酸塩緩衝液，0.05 mol/L，pH 3.5 …… 373
リン酸塩緩衝液，0.05 mol/L，pH 6.0 …… 373
リン酸塩緩衝液，0.05 mol/L，pH 7.0 …… 373
リン酸塩緩衝液，0.1 mol/L，pH 4.5 …… 373
リン酸塩緩衝液，0.1 mol/L，pH 5.3 …… 373
リン酸塩緩衝液，0.1 mol/L，pH 6.8 …… 373
リン酸塩緩衝液，0.1 mol/L，pH 7.0 …… 373
リン酸塩緩衝液，0.1 mol/L，pH 8.0 …… 373
リン酸塩緩衝液，0.1 mol/L，pH 8.0，抗生物質用 …… 373
リン酸塩緩衝液，0.2 mol/L，pH 10.5 …… 373
リン酸塩緩衝液，1/15 mol/L，pH 5.6 …… 373
リン酸塩緩衝液，pH 3.0 …… 373
リン酸塩緩衝液，pH 3.1 …… 373
リン酸塩緩衝液，pH 4.0 …… 373
リン酸塩緩衝液，pH 5.9 …… 373
リン酸塩緩衝液，pH 6.0 …… 373
リン酸塩緩衝液，pH 6.2 …… 373
リン酸塩緩衝液，pH 6.5 …… 373
リン酸塩緩衝液，pH 6.5，抗生物質用 …… 373
リン酸塩緩衝液，pH 6.8 …… 373
リン酸塩緩衝液，pH 7.0 …… 373
リン酸塩緩衝液，pH 7.2 …… 373
リン酸塩緩衝液，pH 7.4 …… 373
リン酸塩緩衝液，pH 8.0 …… 373
リン酸塩緩衝液，pH 12 …… 373
リン酸塩緩衝液，エポエチンアルファ用 …… 372
リン酸塩緩衝液，サイコ成分含量測定用 …… 372
リン酸塩緩衝液，サイコ定量用 …… 372
リン酸塩緩衝液，細胞毒性試験用 …… 372
リン酸塩緩衝液，パンクレアチン用 …… 372
リン酸塩緩衝液，ブシ用 …… 372
リン酸塩緩衝液，マイクロプレート洗浄用 …… 372
リン酸塩緩衝液・塩化ナトリウム試液，
0.01 mol/L，pH 7.4 …… 373
リン酸塩緩衝塩化ナトリウム試液 …… 373

リン酸塩試液 ……373
リン酸緩衝液，0.1 mol/L，pH 7 ……373
リン酸コデイン，定量用 ……373
リン酸三ナトリウム十二水和物 ……373
リン酸ジヒドロコデイン，定量用 ……373
リン酸水素アンモニウムナトリウム ……374
リン酸水素アンモニウムナトリウム四水和物 ……374
リン酸水素カルシウム水和物 ……1813
リン酸水素ナトリウム水和物 ……1814
リン酸水素二アンモニウム ……374
リン酸水素二カリウム ……374
リン酸水素二カリウム・クエン酸緩衝液，pH 5.3 ……374
リン酸水素二カリウム試液，1 mol/L，緩衝液用 ……374
リン酸水素二ナトリウム，pH測定用 ……374
リン酸水素二ナトリウム，無水 ……374
リン酸水素二ナトリウム・クエン酸塩緩衝液，pH 3.0 ……374
リン酸水素二ナトリウム・クエン酸塩緩衝液，pH 5.4 ……374
リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液，
0.05 mol/L，pH 6.0 ……374
リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液，pH 3.0 ……374
リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液，pH 4.5 ……374
リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液，pH 5.0 ……374
リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液，pH 5.4 ……374
リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液，pH 5.5 ……374
リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液，pH 6.0 ……374
リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液，pH 6.8 ……374
リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液，pH 7.2 ……374
リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液，pH 7.5 ……374
リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液，pH 8.2 ……374
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，pH 4.5 …374
リン酸水素二ナトリウム試液 ……374
リン酸水素二ナトリウム試液，0.05 mol/L ……374
リン酸水素二ナトリウム試液，0.5 mol/L ……374
リン酸水素二ナトリウム十二水和物 ……374
リン酸テトラブチルアンモニウム ……374
リン酸トリス(4－*t*－ブチルフェニル) ……374
リン酸ナトリウム ……374
リン酸ナトリウム緩衝液，0.1 mol/L，pH 7.0 ……374
リン酸ナトリウム試液 ……374
リン酸二水素アンモニウム ……374
リン酸二水素アンモニウム試液，0.02 mol/L ……374
リン酸二水素カリウム ……374
リン酸二水素カリウム，pH測定用 ……374
リン酸二水素カリウム試液，0.01 mol/L，pH 4.0 ……374
リン酸二水素カリウム試液，0.02 mol/L ……374
リン酸二水素カリウム試液，0.05 mol/L ……375
リン酸二水素カリウム試液，0.05 mol/L，pH 3.0 ……375
リン酸二水素カリウム試液，0.05 mol/L，pH 4.7 ……375
リン酸二水素カリウム試液，0.1 mol/L ……375
リン酸二水素カリウム試液，0.1 mol/L，pH 2.0 ……375
リン酸二水素カリウム試液，0.2 mol/L ……375
リン酸二水素カリウム試液，0.2 mol/L，緩衝液用 ……375
リン酸二水素カリウム試液，0.25 mol/L，pH 3.5 ……375
リン酸二水素カリウム試液，0.33 mol/L ……375
リン酸二水素カルシウム水和物 ……1814
リン酸二水素ナトリウム ……375
リン酸二水素ナトリウム，無水 ……375
リン酸二水素ナトリウム・エタノール試液 ……375
リン酸二水素ナトリウム一水和物 ……375
リン酸二水素ナトリウム試液，0.01 mol/L，pH 7.5 ……375
リン酸二水素ナトリウム試液，0.05 mol/L ……375
リン酸二水素ナトリウム試液，0.05 mol/L，pH 2.6 ……375
リン酸二水素ナトリウム試液，0.05 mol/L，pH 3.0 ……375
リン酸二水素ナトリウム試液，0.05 mol/L，pH 5.5 ……375
リン酸二水素ナトリウム試液，0.1 mol/L ……375
リン酸二水素ナトリウム試液，0.1 mol/L，pH 3.0 ……375
リン酸二水素ナトリウム試液，2 mol/L ……375
リン酸二水素ナトリウム試液，pH 2.2 ……375
リン酸二水素ナトリウム試液，pH 2.5 ……375
リン酸二水素ナトリウム二水和物 ……375
リン酸標準液 ……204
リン酸リボフラビンナトリウム ……375
リンタングステン酸 ……375
リンタングステン酸試液 ……375
リンタングステン酸*n*水和物 ……375
リンモリブデン酸 ……375
リンモリブデン酸*n*水和物 ……375

ル

ルチン，薄層クロマトグラフィー用 ……375
ルテオリン，薄層クロマトグラフィー用 ……376

レ

レイン，定量用 ……376
レイン，薄層クロマトグラフィー用 ……376
レーザー回折・散乱法による粒子径測定法 ……109
レザズリン ……376
レザズリン液 ……376
レシチン ……376
レジブフォゲニン，成分含量測定用 ……376
レジブフォゲニン，定量用 ……376
レジブフォゲニン，薄層クロマトグラフィー用 ……377
レセルピン ……1815
レセルピン散0.1% ……1817
レセルピン錠 ……1816
レセルピン注射液 ……1817
レソルシノール ……377
レソルシノール・硫酸試液 ……377
レソルシノール・硫酸銅(Ⅱ)試液 ……377
レソルシノール試液 ……377
レゾルシン ……377
レゾルシン試液 ……377
レゾルシン硫酸試液 ……377
レチノール酢酸エステル ……1818
レチノールパルミチン酸エステル ……1818

レナンピシリン塩酸塩 ……1819
レノグラスチム(遺伝子組換え) ……1821
レバミピド ……1823
レバミピド，定量用 ……377
レバミピド錠 ……1824
レバロルファン酒石酸塩 ……1826
レバロルファン酒石酸塩，定量用 ……377
レバロルファン酒石酸塩注射液 ……1826
レボチロキシンナトリウム ……377
レボチロキシンナトリウム，薄層クロマトグラフィー用 …377
レボチロキシンナトリウム錠 ……1828
レボチロキシンナトリウム水和物 ……377，1827
レボチロキシンナトリウム水和物，
薄層クロマトグラフィー用 ……377
レボドパ ……1829
レボフロキサシン細粒 ……1831
レボフロキサシン錠 ……1830
レボフロキサシン水和物 ……1829
レボフロキサシン水和物，定量用 ……377
レボフロキサシン注射液 ……1832
レボフロキサシン点眼液 ……1833
レボホリナートカルシウム水和物 ……1834
レボメプロマジンマレイン酸塩 ……1835
レンギョウ ……377，2079
連翹 ……2079
レンニク ……2080
蓮肉 ……2080

ロ

ロイコボリンカルシウム ……1652
L－ロイシン ……377，1836
L－ロイシン，定量用 ……377
ロカイ ……1865
ロカイ末 ……1866
ロガニン，成分含量測定用 ……377
ロガニン，定量用 ……377
ロガニン，薄層クロマトグラフィー用 ……378
ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩 ……378，1837
ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩徐放カプセル ……1838
ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩徐放錠 ……1837
ロキシスロマイシン ……1840
ロキシスロマイシン錠 ……1841
ロキソプロフェンナトリウム錠 ……1843
ロキソプロフェンナトリウム水和物 ……1842
ロサルタンカリウム ……378，1844
ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠 ……1846
ロサルタンカリウム錠 ……1845
ろ紙 ……385
ろ紙，定量分析用 ……385
ろ紙，ろ過フィルター，試験紙，るつぼ等 ……384
ローション剤 ……19
ロジン ……2080
ロスバスタチンカルシウム ……378，1849
ロスバスタチンカルシウム鏡像異性体 ……378
ロスバスタチンカルシウム錠 ……1851
ローズベンガル ……378
ロスマリン酸，成分含量測定用 ……378
ロスマリン酸，定量用 ……378
ロスマリン酸，薄層クロマトグラフィー用 ……379
ロック・リンゲル試液 ……379
ロック用ヘパリンナトリウム液 ……1600
ロートエキス ……2081
ロートエキス・アネスタミン散 ……2083
ロートエキス・カーボン散 ……2084
ロートエキス・タンニン坐剤 ……2084
ロートエキス散 ……2082
ロートコン ……2080
ロバスタチン ……379
ロフラゼプ酸エチル ……1853
ロフラゼプ酸エチル錠 ……1854
ロベンザリットナトリウム ……1856
ローヤルゼリー ……2084
ロラゼパム ……1856

ワ

ワセリン ……379
ワルファリンカリウム ……1858
ワルファリンカリウム，定量用 ……379
ワルファリンカリウム錠 ……1859

INDEX

A

Absorptive Cream ····· 765
Acacia ····· 1864
Acebutolol Hydrochloride ····· 417
Acemetacin ····· 418
  Capsules ····· 419
  Tablets ····· 418
Acetaminophen ····· 415
Acetazolamide ····· 413
Acetic Acid ····· 857
Acetohexamide ····· 416
Acetylcholine Chloride for Injection ····· 413
Acetylcysteine ····· 414
Achyranthes Root ····· 1928
Aciclovir ····· 396
  for Injection ····· 401
  for Syrup ····· 399
  Granules ····· 398
  Injection ····· 400
  Ointment ····· 401
  Ophthalmic Ointment ····· 401
  Syrup ····· 399
  Tablets ····· 397
Aclarubicin Hydrochloride ····· 390
Acrinol and Zinc Oxide Oil ····· 392
  and Zinc Oxide Ointment ····· 392
  Hydrate ····· 391
Actinomycin D ····· 389
Adrenaline ····· 429
  Injection ····· 430
  Solution ····· 430
Adsorbed Diphtheria Toxoid for Adult Use ····· 918
  Diphtheria-Purified Pertussis-Tetanus Combined Vaccine ····· 1415
  Diphtheria-Tetanus Combined Toxoid ····· 919
  Hepatitis B Vaccine ····· 1370
  Purified Pertussis Vaccine ····· 1415
  Tetanus Toxoid ····· 1316
Aerosols for Cutaneous Application ····· 19
Afloqualone ····· 434
Agar ····· 1911
Ajmaline ····· 403
  Tablets ····· 403
Akebia Stem ····· 2066
Alacepril ····· 461
  Tablets ····· 462
L-Alanine ····· 463
Albumin Tannate ····· 1116
Aldioxa ····· 468
  Granules ····· 469
  Tablets ····· 469
Alendronate Sodium Hydrate ····· 479
  Sodium Injection ····· 482
  Sodium Tablets ····· 480
Alimemazine Tartrate ····· 464
Alisma Tuber ····· 1992
Allopurinol ····· 483
  Tablets ····· 483
Alminoprofen ····· 477
  Tablets ····· 478
Aloe ····· 1865
Alpinia Officinarum Rhizome ····· 2077
Alprazolam ····· 470
Alprenolol Hydrochloride ····· 471
Alprostadil ····· 471
  Alfadex ····· 474
  Injection ····· 472
Alum Solution ····· 1681
Aluminum Monostearate ····· 1735
  Potassium Sulfate Hydrate ····· 1803
  Silicate Hydrate with Silicon Dioxide ····· 1900
Amantadine Hydrochloride ····· 440
Ambenonium Chloride ····· 495
Amidotrizoic Acid ····· 445
Amikacin Sulfate ····· 443
  Sulfate for Injection ····· 445
  Sulfate Injection ····· 444
Aminophylline Hydrate ····· 449
  Injection ····· 449
Amiodarone Hydrochloride ····· 441
  Hydrochloride Tablets ····· 442
Amitriptyline Hydrochloride ····· 447
  Hydrochloride Tablets ····· 447
Amlexanox ····· 496
  Tablets ····· 497
Amlodipine Besilate ····· 452
  Besilate Orally Disintegrating Tablets ····· 454
  Besilate Tablets ····· 453
Ammonia Water ····· 495
Amobarbital ····· 460
Amomum Seed ····· 1963
Amosulalol Hydrochloride ····· 458

Hydrochloride Tablets ……459
Amoxapine ……455
Amoxicillin Capsules ……457
Hydrate ……456
Amphotericin B ……450
B for Injection ……452
B Syrup ……451
B Tablets ……451
Ampicillin Hydrate ……489
Sodium ……490
Sodium for Injection ……491
Sodium and Sulbactam Sodium for Injection ……492
Ampiroxicam ……493
Capsules ……494
Amyl Nitrite ……404
Anemarrhena Rhizome ……1994
Anesthetic Ether ……608
Angelica Dahurica Root ……2034
Anhydrous Ampicillin ……488
Caffeine ……692
Citric Acid ……752
Dibasic Calcium Phosphate ……1812
Ethanol ……590
Lactose ……1298
Sodium Sulfate ……2047
Antipyrine ……487
Apricot Kernel ……1915
Kernel Water ……1915
Aprindine Hydrochloride ……433
Hydrochloride Capsules ……433
Aralia Rhizome ……2013
Arbekacin Sulfate ……476
Sulfate Injection ……477
Areca ……2038
Argatroban Hydrate ……465
L-Arginine ……467
Hydrochloride ……467
Hydrochloride Injection ……468
Aromatic Castor Oil ……2033
Waters ……21
Arotinolol Hydrochloride ……482
Arsenic Trioxide ……876
Arsenical Paste ……432
Artemisia Capillaris Flower ……1867
Leaf ……1890
Ascorbic Acid ……404
Acid and Calcium Pantothenate Tablets ……406
Acid Injection ……405
Acid Powder ……405
Asiasarum Root ……1941
Asparagus Root ……2001
L-Aspartic Acid ……409
Aspirin ……410
Aluminum ……411
Tablets ……410
Aspoxicillin Hydrate ……412
Astragalus Root ……1876
Atenolol ……426
Atorvastatin Calcium Hydrate ……426
Calcium Tablets ……428
Atractylodes Lancea Rhizome ……1983
Rhizome ……2034
Atropine Sulfate Hydrate ……431
Sulfate Injection ……431
Auranofin ……676
Tablets ……677
Azathioprine ……393
Tablets ……394
Azelastine Hydrochloride ……420
Hydrochloride Granules ……421
Azelnidipine ……422
Tablets ……423
Azithromycin Hydrate ……402
Azosemide ……424
Tablets ……425
Aztreonam ……407
for Injection ……408

B

Bacampicillin Hydrochloride ……1310
Bacitracin ……1315
Baclofen ……1313
Tablets ……1314
Bakumondoto Extract ……2022
Bamethan Sulfate ……1323
Barbital ……1342
Barium Sulfate ……1805
Bear Bile ……2067
Bearberry Leaf ……1871
Beclometasone Dipropionate ……1574
Beef Tallow ……1914
Bekanamycin Sulfate ……1573
Belladonna Extract ……2042
Root ……2041
Total Alkaloids ……2043
Benidipine Hydrochloride ……1590
Hydrochloride Tablets ……1591
Benincasa Seed ……2004
Benserazide Hydrochloride ……1625
Bentonite ……1627
Benzalkonium Chloride ……1617
Chloride Concentrated Solution 50 ……1618
Chloride Solution ……1618
Benzbromarone ……1623
Benzethonium Chloride ……1624
Chloride Solution ……1625
Benzoic Acid ……484

Benzoin ····· 1866
Benzyl Alcohol ····· 1619
Benzoate ····· 487
Benzylpenicillin Benzathine Hydrate ····· 1622
Potassium ····· 1620
Potassium for Injection ····· 1621
Bepotastine Besilate ····· 1603
Besilate Tablets ····· 1604
Beraprost Sodium ····· 1611
Sodium Tablets ····· 1612
Berberine Chloride Hydrate ····· 1616
Tannate ····· 1116
Betahistine Mesilate ····· 1578
Mesilate Tablets ····· 1579
Betamethasone ····· 1581
Dipropionate ····· 1586
Sodium Phosphate ····· 1587
Tablets ····· 1582
Valerate ····· 1583
Valerate and Gentamicin Sulfate Cream ····· 1585
Valerate and Gentamicin Sulfate Ointment ····· 1584
Betamipron ····· 1580
Betaxolol Hydrochloride ····· 1577
Bethanechol Chloride ····· 1578
Bezafibrate ····· 1575
Extended-release Tablets ····· 1576
Bicalutamide ····· 1370
Bifonazole ····· 1412
Biotin ····· 1370
Biperiden Hydrochloride ····· 1411
Biphasic Isophane Insulin Human (Genetical Recombination) Injectable Aqueous Suspension ····· 558
Bisacodyl ····· 1373
Suppositories ····· 1374
Bismuth Subgallate ····· 932
Subnitrate ····· 893
Bisoprolol Fumarate ····· 1376
Fumarate Tablets ····· 1377
Bitter Cardamon ····· 2067
Orange Peel ····· 2012
Tincture ····· 1917
Bleomycin Hydrochloride ····· 1522
Sulfate ····· 1524
Bofutsushosan Extract ····· 2048
Boiogito Extract ····· 2044
Boric Acid ····· 1630
Bromazepam ····· 1565
Bromfenac Sodium Hydrate ····· 1565
Sodium Ophthalmic Solution ····· 1566
Bromhexine Hydrochloride ····· 1567
Bromocriptine Mesilate ····· 1571
Bromovalerylurea ····· 1571
Brotizolam ····· 1546
Tablets ····· 1547
Brown Rice ····· 1925
Buccal Tablets ····· 13
Bucillamine ····· 1468
Tablets ····· 1469
Bucumolol Hydrochloride ····· 1465
Bufetolol Hydrochloride ····· 1483
Buformin Hydrochloride ····· 1485
Hydrochloride Delayed-release Tablets ····· 1487
Hydrochloride Tablets ····· 1486
Bumetanide ····· 1488
Bunazosin Hydrochloride ····· 1482
Bupivacaine Hydrochloride Hydrate ····· 1482
Bupleurum Root ····· 1937
Bupranolol Hydrochloride ····· 1484
Buprenorphine Hydrochloride ····· 1485
Burdock Fruit ····· 1933
Busulfan ····· 1470
Butenafine Hydrochloride ····· 1471
Hydrochloride Cream ····· 1473
Hydrochloride Solution ····· 1472
Hydrochloride Spray ····· 1472
Butropium Bromide ····· 1481
Butyl Parahydroxybenzoate ····· 1326
Byakkokaninjinto Extract ····· 2035

C

Cabergoline ····· 697
Cacao Butter ····· 1891
Cadralazine ····· 689
Tablets ····· 690
Caffeine and Sodium Benzoate ····· 486
Hydrate ····· 693
Calcitonin Salmon ····· 703
Calcium Chloride Hydrate ····· 651
Chloride Injection ····· 651
Folinate Hydrate ····· 1652
Gluconate Hydrate ····· 773
Hydroxide ····· 961
Lactate Hydrate ····· 1294
Levofolinate Hydrate ····· 1834
Oxide ····· 873
Pantothenate ····· 1359
Paraaminosalicylate Granules ····· 1324
Paraaminosalicylate Hydrate ····· 1324
Polystyrene Sulfonate ····· 1647
Sodium Edetate Hydrate ····· 606
Stearate ····· 968
Calumba ····· 1936
Camellia Oil ····· 2000
Camostat Mesilate ····· 698
d-Camphor ····· 731
dl-Camphor ····· 731

Candesartan Cilexetil ……721
Cilexetil and Amlodipine Besylate Tablets ……724
Cilexetil and Hydrochlorothiazide Tablets ……726
Cilexetil Tablets ……722
Capsicum ……2005
and Salicylic Acid Spirit ……2007
Tincture ……2006
Capsules ……10, 694
Captopril ……695
Carbamazepine ……707
Carbazochrome Sodium Sulfonate Hydrate ……706
Carbidopa Hydrate ……708
L-Carbocisteine ……711
Tablets ……712
Carbon Dioxide ……1281
Carboplatin ……713
Injection ……714
Cardamon ……1968
Carmellose ……715
Calcium ……716
Sodium ……717
Carmofur ……720
Carnauba Wax ……1906
Carteolol Hydrochloride ……706
Carumonam Sodium ……719
Carvedilol ……709
Tablets ……710
Cassia Seed ……1920
Castor Oil ……2033
Catalpa Fruit ……1913
Cataplasms ……20
Cefaclor ……996
Capsules ……997
Combination Granules ……998
Fine Granules ……1000
Cefadroxil ……1006
Capsules ……1007
for Syrup ……1008
Cefalexin ……1008
Capsules ……1009
Combination Granules ……1010
for Syrup ……1012
Cefalotin Sodium ……1013
Sodium for Injection ……1014
Cefatrizine Propylene Glycolate ……1005
Propylene Glycolate for Syrup ……1005
Cefazolin Sodium ……1001
Sodium for Injection ……1004
Sodium Hydrate ……1003
Cefbuperazone Sodium ……1055
Cefcapene Pivoxil Hydrochloride Fine Granules ……1035
Pivoxil Hydrochloride Hydrate ……1033
Pivoxil Hydrochloride Tablets ……1034
Cefdinir ……1039
Capsules ……1040
Fine Granules ……1041
Cefditoren Pivoxil ……1036
Pivoxil Fine Granules ……1038
Pivoxil Tablets ……1037
Cefepime Dihydrochloride for Injection ……1019
Dihydrochloride Hydrate ……1018
Cefixime Capsules ……1016
Fine Granules ……1017
Hydrate ……1015
Cefmenoxime Hydrochloride ……1062
Cefmetazole Sodium ……1061
Sodium for Injection ……1062
Cefminox Sodium Hydrate ……1060
Cefodizime Sodium ……1020
Cefoperazone Sodium ……1030
Sodium for Injection ……1031
Sodium and Sulbactam Sodium for Injection ……1031
Cefotaxime Sodium ……1023
Cefotetan ……1028
Cefotiam Hexetil Hydrochloride ……1026
Hydrochloride ……1024
Hydrochloride for Injection ……1025
Cefozopran Hydrochloride ……1022
Hydrochloride for Injection ……1023
Cefpiramide Sodium ……1053
Cefpirome Sulfate ……1054
Cefpodoxime Proxetil ……1056
Proxetil for Syrup ……1059
Proxetil Tablets ……1058
Cefroxadine for Syrup ……1065
Hydrate ……1064
Cefsulodin Sodium ……1041
Ceftazidime for Injection ……1044
Hydrate ……1043
Cefteram Pivoxil ……1048
Pivoxil Fine Granules ……1050
Pivoxil Tablets ……1049
Ceftibuten Hydrate ……1046
Ceftizoxime Sodium ……1045
Ceftriaxone Sodium Hydrate ……1051
Cefuroxime Axetil ……1066
Celecoxib ……1081
Cellacefate ……1068
Celmoleukin (Genetical Recombination) ……1075
Cetanol ……992
Cetirizine Hydrochloride ……992
Hydrochloride Tablets ……993
Cetotiamine Hydrochloride Hydrate ……994
Cetraxate Hydrochloride ……995
Chenodeoxycholic Acid ……834
Cherry Bark ……1881
Chewable Tablets ……10
Chloral Hydrate ……1631

Chloramphenicol ····· 804
and Colistin Sodium Methanesulfonate Ophthalmic Solution ····· 805
Palmitate ····· 806
Sodium Succinate ····· 805
Chlordiazepoxide ····· 807
Powder ····· 809
Tablets ····· 808
Chlorhexidine Gluconate Solution ····· 821
Hydrochloride ····· 820
Chlorinated Lime ····· 861
Chlormadinone Acetate ····· 822
Chlorobutanol ····· 823
Chlorphenesin Carbamate ····· 815
Carbamate Tablets ····· 816
Chlorpheniramine Maleate ····· 810
Maleate Injection ····· 813
Maleate Powder ····· 812
Maleate Tablets ····· 811
d-Chlorpheniramine Maleate ····· 814
Chlorpromazine Hydrochloride ····· 818
Hydrochloride Injection ····· 820
Hydrochloride Tablets ····· 819
Chlorpropamide ····· 817
Tablets ····· 817
Cholecalciferol ····· 854
Cholesterol ····· 856
Chotosan Extract ····· 1997
Chrysanthemum Flower ····· 1913
Cibenzoline Succinate ····· 927
Succinate Tablets ····· 928
Ciclacillin ····· 883
Ciclosporin ····· 884
Cilastatin Sodium ····· 942
Cilazapril Hydrate ····· 940
Tablets ····· 940
Cilnidipine ····· 946
Tablets ····· 947
Cilostazol ····· 949
Tablets ····· 950
Cimetidine ····· 929
Cimicifuga Rhizome ····· 1971
Cinnamon Bark ····· 1919
Oil ····· 1920
Cinoxacin ····· 907
Capsules ····· 907
Ciprofloxacin ····· 920
Hydrochloride Hydrate ····· 921
Cisplatin ····· 897
Cistanche Herb ····· 2017
Citicoline ····· 903
Citric Acid Hydrate ····· 753
Citrus Unshiu Peel ····· 2000
Clarithromycin ····· 756
for Syrup ····· 758
Tablets ····· 757
Clebopride Malate ····· 778
Clemastine Fumarate ····· 778
Clematis Root ····· 1867
Clindamycin Hydrochloride ····· 768
Hydrochloride Capsules ····· 769
Phosphate ····· 770
Phosphate Injection ····· 771
Clinofibrate ····· 763
Clobetasol Propionate ····· 794
Clocapramine Hydrochloride Hydrate ····· 779
Clofedanol Hydrochloride ····· 794
Clofibrate ····· 792
Capsules ····· 793
Clomifene Citrate ····· 798
Citrate Tablets ····· 799
Clomipramine Hydrochloride ····· 800
Hydrochloride Tablets ····· 800
Clonazepam ····· 786
Fine Granules ····· 788
Tablets ····· 787
Clonidine Hydrochloride ····· 788
Cloperastine Fendizoate ····· 796
Fendizoate Tablets ····· 797
Hydrochloride ····· 795
Clopidogrel Sulfate ····· 789
Sulfate Tablets ····· 791
Clorazepate Dipotassium ····· 802
Dipotassium Capsules ····· 803
Clotiazepam ····· 784
Tablets ····· 785
Clotrimazole ····· 785
Clove ····· 1995
Oil ····· 1995
Cloxacillin Sodium Hydrate ····· 780
Cloxazolam ····· 781
Cnidium Monnieri Fruit ····· 1959
Rhizome ····· 1976
Cocaine Hydrochloride ····· 841
Coconut Oil ····· 2067
Cod Liver Oil ····· 732
Codeine Phosphate Hydrate ····· 842
Phosphate Powder, 1% ····· 844
Phosphate Powder, 10% ····· 845
Phosphate Tablets ····· 843
Codonopsis Root ····· 2010
Coix Seed ····· 2068
Colchicine ····· 852
Colestimide ····· 854
Granules ····· 856
Tablets ····· 855
Colistin Sodium Methanesulfonate ····· 849
Sulfate ····· 850

Compound Acrinol and Zinc Oxide Oil ····· 393
Diastase and Sodium Bicarbonate Powder ····· 878
Iodine Glycerin ····· 1756
Methyl Salicylate Spirit ····· 866
Oxycodone and Atropine Injection ····· 662
Oxycodone Injection ····· 662
Phellodendron Powder for Cataplasm ····· 1881
Rhubarb and Senna Powder ····· 1987
Salicylic Acid Spirit ····· 864
Scopolia Extract and Diastase Powder ····· 2084
Thianthol and Salicylic Acid Solution ····· 1126
Concentrated Glycerin ····· 762
Condurango ····· 1936
Fluidextract ····· 1937
Copovidone ····· 847
Coptis Rhizome ····· 1882
Corn Oil ····· 2013
Starch ····· 1183
Cornus Fruit ····· 1950
Cortisone Acetate ····· 851
Corydalis Tuber ····· 1875
Crataegus Fruit ····· 1948
Creams ····· 19
Cresol ····· 776
Solution ····· 777
Croconazole Hydrochloride ····· 782
Croscarmellose Sodium ····· 718
Crospovidone ····· 783
Crude Glycyrrhiza Extract ····· 1910
Curcuma Rhizome ····· 1892
Cyanamide ····· 879
Cyanocobalamin ····· 880
Injection ····· 881
Cyclopentolate Hydrochloride ····· 887
Cyclophosphamide Hydrate ····· 887
Tablets ····· 888
Cycloserine ····· 857
Cyperus Rhizome ····· 1925
Cyproheptadine Hydrochloride Hydrate ····· 922
L-Cysteine ····· 895
Hydrochloride Hydrate ····· 896
L-Cystine ····· 894
Cytarabine ····· 902

D

Daiokanzoto Extract ····· 1987
Daisaikoto Extract ····· 1989
Danazol ····· 1099
Dantrolene Sodium Hydrate ····· 1115
Daunorubicin Hydrochloride ····· 1090
Deferoxamine Mesilate ····· 1163
Dehydrocholic Acid ····· 1162
Acid Injection ····· 1163
Demethylchlortetracycline Hydrochloride ····· 1167
Dental Antiformin ····· 488
Iodine Glycerin ····· 1755
Paraformaldehyde Paste ····· 1335
Phenol with Camphor ····· 1459
Triozinc Paste ····· 1226
Deslanoside ····· 1154
Injection ····· 1154
Dexamethasone ····· 1145
Dextran 40 ····· 1146
40 Injection ····· 1147
70 ····· 1148
Sulfate Sodium Sulfur 5 ····· 1149
Sulfate Sodium Sulfur 18 ····· 1149
Dextrin ····· 1150
Dextromethorphan Hydrobromide Hydrate ····· 1150
Diagnostic Sodium Citrate Solution ····· 754
Dialysis Agents ····· 15
Diastase ····· 877
and Sodium Bicarbonate Powder ····· 877
Diazepam ····· 878
Tablets ····· 878
Dibasic Calcium Phosphate Hydrate ····· 1813
Sodium Phosphate Hydrate ····· 1814
Dibekacin Sulfate ····· 924
Sulfate Ophthalmic Solution ····· 925
Dibucaine Hydrochloride ····· 918
Diclofenac Sodium ····· 885
Sodium Suppositories ····· 886
Dicloxacillin Sodium Hydrate ····· 883
Diethylcarbamazine Citrate ····· 881
Citrate Tablets ····· 882
Difenidol Hydrochloride ····· 915
Diflorasone Diacetate ····· 923
Diflucortolone Valerate ····· 919
Digenea ····· 2063
Digoxin ····· 889
Injection ····· 892
Tablets ····· 890
Dihydrocodeine Phosphate ····· 912
Phosphate Powder, 1% ····· 912
Phosphate Powder, 10% ····· 913
Dihydroergotamine Mesilate ····· 909
Dihydroergotoxine Mesilate ····· 910
Dilazep Hydrochloride Hydrate ····· 943
Diltiazem Hydrochloride ····· 944
Hydrochloride Extended-release Capsules ····· 945
Dilute Hydrochloric Acid ····· 653
Iodine Tincture ····· 1754
Diluted Opium Powder ····· 1862
Dimemorfan Phosphate ····· 929
Dimenhydrinate ····· 931
Tablets ····· 931
Dimercaprol ····· 930

Injection ····· 930
Dimorpholamine ····· 933
Injection ····· 933
Dinoprost ····· 908
Dioscorea Rhizome ····· 1952
Diphenhydramine ····· 916
, Phenol and Zinc Oxide Liniment ····· 917
and Bromovalerylurea Powder ····· 917
Hydrochloride ····· 916
Tannate ····· 1116
Diphtheria Toxoid ····· 918
Dipyridamole ····· 914
Disodium Edetate Hydrate ····· 607
Disopyramide ····· 898
Dispersible Tablets ····· 10
Distigmine Bromide ····· 893
Bromide Tablets ····· 894
Disulfiram ····· 898
Dobutamine Hydrochloride ····· 1209
Docetaxel for Injection ····· 1203
Hydrate ····· 1201
Injection ····· 1202
Dolichos Seed ····· 2043
Domperidone ····· 1257
Donepezil Hydrochloride ····· 1204
Hydrochloride Fine Granules ····· 1206
Hydrochloride Tablets ····· 1205
Dopamine Hydrochloride ····· 1208
Hydrochloride Injection ····· 1208
Doripenem for Injection ····· 1236
Hydrate ····· 1234
Dorzolamide Hydrochloride ····· 1241
Hydrochloride and Timolol Maleate Ophthalmic Solution ····· 1244
Hydrochloride Ophthalmic Solution ····· 1243
Doxapram Hydrochloride Hydrate ····· 1188
Doxazosin Mesilate ····· 1186
Mesilate Tablets ····· 1187
Doxifluridine ····· 1191
Capsules ····· 1192
Doxorubicin Hydrochloride ····· 1193
Hydrochloride for Injection ····· 1194
Doxycycline Hydrochloride Hydrate ····· 1188
Hydrochloride Tablets ····· 1190
Dried Aluminum Hydroxide Gel ····· 960
Aluminum Hydroxide Gel Fine Granules ····· 961
Aluminum Potassium Sulfate ····· 1803
Sodium Carbonate ····· 1111
Sodium Sulfite ····· 465
Thyroid ····· 840
Yeast ····· 841
Droperidol ····· 1256
Droxidopa ····· 1251
Capsules ····· 1251
Fine Granules ····· 1252
Dry Powder Inhalers ····· 16
Dydrogesterone ····· 905
Tablets ····· 906

E

Ear Preparations ····· 17
Ebastine ····· 616
Orally Disintegrating Tablets ····· 618
Tablets ····· 616
Ecabet Sodium Granules ····· 582
Sodium Hydrate ····· 581
Ecothiopate Iodide ····· 583
Edaravone ····· 591
Injection ····· 592
Edrophonium Chloride ····· 611
Chloride Injection ····· 612
Effervescent Granules ····· 11
Tablets ····· 10
Elcatonin ····· 644
Eleutherococcus Senticosus Rhizome ····· 1953
Elixirs ····· 11
Emedastine Fumarate ····· 633
Fumarate Extended-release Capsules ····· 634
Emorfazone ····· 635
Tablets ····· 636
Emulsions ····· 12
Enalapril Maleate ····· 612
Maleate Tablets ····· 613
Enemas for Rectal Application ····· 18
Enflurane ····· 658
Enoxacin Hydrate ····· 615
Entacapone ····· 654
Tablets ····· 656
Enviomycin Sulfate ····· 657
Epalrestat ····· 619
Tablets ····· 620
Eperisone Hydrochloride ····· 627
Ephedra Herb ····· 2060
Ephedrine Hydrochloride ····· 622
Hydrochloride Injection ····· 625
Hydrochloride Powder, 10% ····· 624
Hydrochloride Tablets ····· 623
Epimedium Herb ····· 1868
Epirizole ····· 621
Epirubicin Hydrochloride ····· 621
Eplerenone ····· 625
Tablets ····· 626
Epoetin Alfa (Genetical Recombination) ····· 628
Beta (Genetical Recombination) ····· 631
Ergocalciferol ····· 646
Ergometrine Maleate ····· 648
Maleate Injection ····· 649

Maleate Tablets ····· 648
Ergotamine Tartrate ····· 647
Eribulin Mesilate ····· 640
Erythromycin ····· 637
Delayed-release Tablets ····· 638
Ethylsuccinate ····· 638
Lactobionate ····· 639
Stearate ····· 639
Estazolam ····· 584
Estradiol Benzoate ····· 584
Benzoate Injection (Aqueous Suspension) ····· 585
Estriol ····· 586
Injection (Aqueous Suspension) ····· 587
Tablets ····· 586
Etacrynic Acid ····· 588
Acid Tablets ····· 588
Ethambutol Hydrochloride ····· 594
Ethanol ····· 589
for Disinfection ····· 591
Ethenzamide ····· 608
Ether ····· 607
Ethinylestradiol ····· 600
Tablets ····· 600
Ethionamide ····· 594
Ethosuximide ····· 609
Ethyl Aminobenzoate ····· 448
L-Cysteine Hydrochloride ····· 601
Icosapentate ····· 508
Icosapentate Capsules ····· 509
Loflazepate ····· 1853
Loflazepate Tablets ····· 1854
Parahydroxybenzoate ····· 1325
Ethylcellulose ····· 602
Ethylenediamine ····· 605
Ethylmorphine Hydrochloride Hydrate ····· 603
Etidronate Disodium ····· 598
Disodium Tablets ····· 599
Etilefrine Hydrochloride ····· 604
Hydrochloride Tablets ····· 604
Etizolam ····· 595
Fine Granules ····· 597
Tablets ····· 596
Etodolac ····· 610
Etoposide ····· 610
Eucalyptus Oil ····· 2068
Eucommia Bark ····· 2016
Euodia Fruit ····· 1931
Exsiccated Gypsum ····· 1975
Extracts ····· 20

F

Famotidine ····· 1433
for Injection ····· 1436
Injection ····· 1435
Powder ····· 1434
Tablets ····· 1433
Faropenem Sodium for Syrup ····· 1439
Sodium Hydrate ····· 1437
Sodium Tablets ····· 1438
Felbinac ····· 1460
Cataplasm ····· 1461
Tape ····· 1461
Felodipine ····· 1462
Tablets ····· 1463
Fenbufen ····· 1464
Fennel ····· 1868
Oil ····· 1869
Fenofibrate ····· 1454
Tablets ····· 1455
Fentanyl Citrate ····· 1464
Ferrous Sulfate Hydrate ····· 1804
Fexofenadine Hydrochloride ····· 1444
Hydrochloride Tablets ····· 1445
Filgrastim (Genetical Recombination) ····· 1441
(Genetical Recombination) Injection ····· 1443
Films for Oral Administration ····· 12
Flavin Adenine Dinucleotide Sodium ····· 1499
Flavoxate Hydrochloride ····· 1500
Flecainide Acetate ····· 1526
Acetate Tablets ····· 1527
Flomoxef Sodium ····· 1568
Sodium for Injection ····· 1570
Flopropione ····· 1562
Capsules ····· 1562
Fluconazole ····· 1507
Capsules ····· 1508
Injection ····· 1509
Flucytosine ····· 1511
Fludiazepam ····· 1509
Tablets ····· 1510
Fludrocortisone Acetate ····· 1515
Fluidextracts ····· 22
Flunitrazepam ····· 1516
Fluocinolone Acetonide ····· 1504
Fluocinonide ····· 1503
Fluorescein Sodium ····· 1505
Fluorometholone ····· 1506
Fluorouracil ····· 1505
Fluphenazine Enanthate ····· 1517
Flurazepam Hydrochloride ····· 1520
Flurbiprofen ····· 1521
Flutamide ····· 1513
Flutoprazepam ····· 1514
Tablets ····· 1514
Fluvoxamine Maleate ····· 1517
Maleate Tablets ····· 1519
Foeniculated Ammonia Spirit ····· 1867

Folic Acid ……1751
Acid Injection ……1753
Acid Tablets ……1752
Formalin ……1654
Water ……1654
Formoterol Fumarate Hydrate ……1654
Forsythia Fruit ……2079
Fosfomycin Calcium for Syrup ……1635
Calcium Hydrate ……1634
Sodium ……1636
Sodium for Injection ……1637
Fradiomycin Sulfate ……1489
Freeze-dried BCG Vaccine (for Percutaneous Use) ……1374
Botulism Antitoxin, Equine ……1637
Diphtheria Antitoxin, Equine ……918
Habu Antivenom, Equine ……1323
Inactivated Tissue Culture Rabies Vaccine ……744
Live Attenuated Measles Vaccine ……1660
Live Attenuated Mumps Vaccine ……673
Live Attenuated Rubella Vaccine ……1444
Mamushi Antivenom, Equine ……1662
Smallpox Vaccine ……1186
Smallpox Vaccine Prepared in Cell Culture ……1186
Fritillaria Bulb ……2021
Fructose ……688
Injection ……688
Fudosteine ……1479
Tablets ……1480
Furosemide ……1542
Injection ……1544
Tablets ……1543
Fursultiamine Hydrochloride ……1512

G

Gabexate Mesilate ……695
β-Galactosidase (Aspergillus) ……699
(Penicillium) ……700
Gallium (^{67}Ga) Citrate Injection ……753
Gambir ……1861
Gardenia Fruit ……1949
Gastrodia Tuber ……2001
Gatifloxacin Hydrate ……685
Ophthalmic Solution ……686
Gefarnate ……834
Gefitinib ……836
Gel Patches ……20
Gelatin ……1069
Gels ……20
Gentamicin Sulfate ……837
Sulfate Injection ……838
Sulfate Ointment ……839
Sulfate Ophthalmic Solution ……839
Gentian ……1921
and Sodium Bicarbonate Powder ……1922
Geranium Herb ……1922
Ginger ……1964
Ginseng ……2018
Glacial Acetic Acid ……857
Glehnia Root and Rhizome ……2028
Glibenclamide ……764
Gliclazide ……759
Glimepiride ……765
Tablets ……767
Glucagon (Genetical Recombination) ……772
Glucose ……1475
Hydrate ……1477
Injection ……1479
L-Glutamic Acid ……775
L-Glutamine ……774
Glutathione ……774
Glycerin ……761
and Potash Solution ……763
Glyceryl Monostearate ……1736
Glycine ……760
Glycyrrhiza ……1908
Extract ……1909
Gonadorelin Acetate ……845
Goreisan Extract ……1934
Goshajinkigan Extract ……1928
Goshuyuto Extract ……1931
Granules ……11
Guaifenesin ……745
Guanabenz Acetate ……746
Guanethidine Sulfate ……747
Gypsum ……1975

H

Hachimijiogan Extract ……2024
Haloperidol ……1352
Fine Granules ……1353
Injection ……1354
Tablets ……1352
Halothane ……1351
Haloxazolam ……1347
Hangekobokuto Extract ……2029
Hangeshashinto Extract ……2030
Hedysarum Root ……1972
Hemodialysis Agents ……16
Hemp Fruit ……2064
Heparin Calcium ……1592
Sodium ……1596
Sodium Injection ……1599
Sodium Lock Solution ……1600
Sodium Solution for Dialysis ……1600
L-Histidine ……1375
Hydrochloride Hydrate ……1375

Hochuekkito Extract ……2054
Homatropine Hydrobromide ……1640
Homochlorcyclizine Hydrochloride ……1641
Honey ……2027
Houttuynia Herb ……1963
Human Chorionic Gonadotrophin ……989
Chorionic Gonadotrophin for Injection ……991
Menopausal Gonadotrophin ……988
Normal Immunoglobulin ……1384
Hydralazine Hydrochloride ……1384
Hydrochloride for Injection ……1385
Hydrochloride Powder ……1385
Hydrochloride Tablets ……1384
Hydrochloric Acid ……653
Acid Lemonade ……654
Hydrochlorothiazide ……1392
Hydrocortisone ……1393
Acetate ……1396
and Diphenhydramine Ointment ……1397
Butyrate ……1397
Sodium Phosphate ……1398
Sodium Succinate ……1395
Succinate ……1394
Hydrocotarnine Hydrochloride Hydrate ……1393
Hydrogenated Oil ……840
Hydrophilic Cream ……765
Petrolatum ……1858
Hydrous Lanolin ……2072
Hydroxocobalamin Acetate ……1391
Hydroxyethylcellulose ……1386
Hydroxypropylcellulose ……1389
Hydroxyzine Hydrochloride ……1387
Pamoate ……1388
Hymecromone ……1414
Hypromellose ……1401
Acetate Succinate ……1403
Capsules ……694
Phthalate ……1405

I

Ibudilast ……532
Ibuprofen ……533
Piconol ……533
Piconol Cream ……534
Piconol Ointment ……534
Ichthammol ……507
Idarubicin Hydrochloride ……523
Hydrochloride for Injection ……524
Idoxuridine ……527
Ophthalmic Solution ……528
Ifenprodil Tartrate ……530
Tartrate Fine Granules ……531
Tartrate Tablets ……530
Imidapril Hydrochloride ……537
Hydrochloride Tablets ……538
Imipenem and Cilastatin Sodium for Injection ……542
Hydrate ……541
Imipramine Hydrochloride ……540
Hydrochloride Tablets ……540
Immature Orange ……1914
Imperata Rhizome ……2046
Implants ……15
Indapamide ……563
Tablets ……564
Indenolol Hydrochloride ……569
Indigocarmine ……553
Injection ……553
Indium (^{111}In) Chloride Injection ……650
Indometacin ……570
Capsules ……571
Suppositories ……572
Influenza HA Vaccine ……573
Infusions and Decoctions ……21
Inhalation Liquids and Solutions ……16
Inhalations ……16
Injections ……13
Insulin Aspart (Genetical Recombination) ……559
Glargine (Genetical Recombination) ……561
Glargine (Genetical Recombination) Injection ……562
Human (Genetical Recombination) ……554
Human (Genetical Recombination) Injection ……555
Interferon Alfa (NAMALWA) ……565
Alfa (NAMALWA) Injection ……568
Iodinated (^{131}I) Human Serum Albumin Injection ……1751
Iodine ……1753
, Salicylic Acid and Phenol Spirit ……1757
Tincture ……1754
Iodoform ……1758
Iohexol ……505
Injection ……506
Iopamidol ……502
Injection ……503
Iotalamic Acid ……499
Iotroxic Acid ……502
Ipecac ……2014
Syrup ……2015
Ipratropium Bromide Hydrate ……535
Ipriflavone ……536
Tablets ……537
Irbesartan ……549
and Amlodipine Besilate Tablets ……550
Tablets ……550
Irinotecan Hydrochloride Hydrate ……543
Hydrochloride Injection ……544
Irsogladine Maleate ……546
Maleate Fine Granules ……548
Maleate Tablets ……547

Isepamicin Sulfate ……510
Sulfate Injection ……511
Isoflurane ……516
L-Isoleucine ……520
, L-Leucine and L-Valine Granules ……521
Isomalt Hydrate ……519
Isoniazid ……514
Injection ……515
Tablets ……514
Isophane Insulin Human (Genetical Recombination)
Injectable Aqueous Suspension ……556
l-Isoprenaline Hydrochloride ……517
Isopropanol ……518
Isopropylantipyrine ……518
Isosorbide ……513
Dinitrate ……936
Dinitrate Tablets ……936
Mononitrate 70%／Lactose 30% ……524
Mononitrate Tablets ……526
Isotonic Sodium Chloride Solution ……991
Isoxsuprine Hydrochloride ……511
Hydrochloride Tablets ……512
Itraconazole ……529

J

Japanese Angelica Root ……2007
Gentian ……2076
Valerian ……1900
Zanthoxylum Peel ……1951
Jellies for Oral Administration ……12
Josamycin ……937
Propionate ……939
Tablets ……938
Jujube ……1992
Seed ……1951
Juzentaihoto Extract ……1960

K

Kainic Acid and Santonin Powder ……684
Acid Hydrate ……683
Kakkonto Extract ……1893
Kakkontokasenkyushin'i Extract ……1896
Kallidinogenase ……701
Kamikihito Extract ……1901
Kamishoyosan Extract ……1904
Kanamycin Monosulfate ……691
Sulfate ……692
Kaolin ……684
Keishibukuryogan Extract ……1918
Ketamine Hydrochloride ……829
Ketoconazole ……829
Cream ……831
Lotion ……831
Solution ……830
Ketoprofen ……833
Ketotifen Fumarate ……832
Kitasamycin ……734
Acetate ……735
Tartrate ……737
Koi ……1923

L

Labetalol Hydrochloride ……1768
Hydrochloride Tablets ……1769
Lactic Acid ……1293
L-Lactic Acid ……1293
Lactose Hydrate ……1299
Lactulose ……1760
Lafutidine ……1766
Tablets ……1766
Lanoconazole ……1763
Cream ……1765
Cutaneous Solution ……1764
Ointment ……1765
Lansoprazole ……1771
Delayed-release Capsules ……1773
Delayed-release Orally Disintegration Tablets ……1772
Lard ……2016
Latamoxef Sodium ……1761
Lauromacrogol ……1759
Lemonades ……12
Lenampicillin Hydrochloride ……1819
Lenograstim (Genetical Recombination) ……1821
Leonurus Herb ……2067
L-Leucine ……1836
Leuprorelin Acetate ……1806
Levallorphan Tartrate ……1826
Tartrate Injection ……1826
Levodopa ……1829
Levofloxacin Fine Granules ……1831
Hydrate ……1829
Injection ……1832
Ophthalmic Solution ……1833
Tablets ……1830
Levomepromazine Maleate ……1835
Levothyroxine Sodium Hydrate ……1827
Sodium Tablets ……1828
Lidocaine ……1787
Injection ……1788
Light Anhydrous Silicic Acid ……823
Liquid Paraffin ……1333
Lilium Bulb ……2033
Limaprost Alfadex ……1801
Lincomycin Hydrochloride Hydrate ……1811
Hydrochloride Injection ……1812

Lindera Root ····· 1871
Liniments ····· 19
Liothyronine Sodium ····· 1774
Sodium Tablets ····· 1775
Liposome Injections ····· 15
Liquefied Phenol ····· 1457
Liquid Paraffin ····· 1333
Liquids and Solutions for Cutaneous Application ····· 19
and Solutions for Oral Administration ····· 11
and Solutions for Oro-mucosal Application ····· 13
Lisinopril Hydrate ····· 1776
Tablets ····· 1777
Lithium Carbonate ····· 1113
Lithospermum Root ····· 1954
Lobenzarit Sodium ····· 1856
Longan Aril ····· 2075
Longgu ····· 2076
Lonicera Leaf and Stem ····· 2021
Loquat Leaf ····· 2037
Lorazepam ····· 1856
Losartan Potassium ····· 1844
Potassium and Hydrochlorothiazide Tablets ····· 1846
Potassium Tablets ····· 1845
Lotions ····· 19
Low Substituted Hydroxypropylcellulose ····· 1390
Loxoprofen Sodium Hydrate ····· 1842
Sodium Tablets ····· 1843
Lozenges ····· 13
Lycium Bark ····· 1954
Fruit ····· 1916
L-Lysine Acetate ····· 1779
Hydrochloride ····· 1778
Lysozyme Hydrochloride ····· 1787

M

Macrogol 400 ····· 1657
1500 ····· 1657
4000 ····· 1658
6000 ····· 1658
20000 ····· 1659
Ointment ····· 1659
Magnesium Aluminometasilicate ····· 827
Aluminosilicate ····· 826
Carbonate ····· 1112
Oxide ····· 874
Silicate ····· 828
Stearate ····· 968
Sulfate Hydrate ····· 1805
Sulfate Injection ····· 1806
Sulfate Mixture ····· 1806
Magnolia Bark ····· 1926
Flower ····· 1971
Mallotus Bark ····· 1861
Malt ····· 2022
Maltose Hydrate ····· 1663
Manidipine Hydrochloride ····· 1660
Hydrochloride Tablets ····· 1661
D-Mannitol ····· 1664
Injection ····· 1665
Maoto Extract ····· 2061
Maprotiline Hydrochloride ····· 1662
Meclofenoxate Hydrochloride ····· 1686
Mecobalamin ····· 1687
Tablets ····· 1688
Medazepam ····· 1693
Medicated Chewing Gums ····· 13
Medicinal Carbon ····· 1748
Soap ····· 1748
Medroxyprogesterone Acetate ····· 1718
Mefenamic Acid ····· 1724
Mefloquine Hydrochloride ····· 1726
Mefruside ····· 1725
Tablets ····· 1725
Meglumine ····· 1685
Iotalamate Injection ····· 501
Sodium Amidotrizoate Injection ····· 446
Melphalan ····· 1728
Menatetrenone ····· 1720
Mentha Herb ····· 2027
Oil ····· 2028
Water ····· 2028
dl-Menthol ····· 1731
l-Menthol ····· 1731
Mepenzolate Bromide ····· 1727
Mepitiostane ····· 1722
Mepivacaine Hydrochloride ····· 1723
Hydrochloride Injection ····· 1723
Mequitazine ····· 1684
Tablets ····· 1685
Mercaptopurine Hydrate ····· 1727
Meropenem for Injection ····· 1730
Hydrate ····· 1729
Mesalazine ····· 1689
Extended-release Tablets ····· 1691
Mestranol ····· 1692
Metenolone Acetate ····· 1709
Enanthate ····· 1708
Enanthate Injection ····· 1708
Metered-Dose Inhalers ····· 16
Metformin Hydrochloride ····· 1717
Hydrochloride Tablets ····· 1717
Methamphetamine Hydrochloride ····· 1693
L-Methionine ····· 1694
Methotrexate ····· 1712
Capsules ····· 1713
for Injection ····· 1714
Tablets ····· 1712

Methoxsalen ····1710
Methyl Parahydroxybenzoate ····1329
Salicylate ····866
Methylbenactyzium Bromide ····1707
Methylcellulose ····1701
Methyldopa Hydrate ····1704
Tablets ····1705
dl-Methylephedrine Hydrochloride ····1696
Hydrochloride Powder, 10% ····1697
Methylergometrine Maleate ····1698
Maleate Tablets ····1698
Methylprednisolone ····1706
Succinate ····1706
Methyltestosterone ····1702
Tablets ····1703
Meticrane ····1695
Metildigoxin ····1700
Metoclopramide ····1710
Tablets ····1711
Metoprolol Tartrate ····1715
Tartrate Tablets ····1716
Metronidazole ····1719
Tablets ····1719
Metyrapone ····1696
Mexiletine Hydrochloride ····1683
Miconazole ····1670
Nitrate ····1670
Microcrystalline Cellulose ····1078
Micronomicin Sulfate ····1669
Midecamycin ····1676
Acetate ····1676
Miglitol ····1666
Tablets ····1667
Migrenin ····1668
Minocycline Hydrochloride ····1677
Hydrochloride for Injection ····1680
Hydrochloride Granules ····1679
Hydrochloride Tablets ····1678
Mitiglinide Calcium Hydrate ····1673
Calcium Tablets ····1674
Mitomycin C ····1655
C for Injection ····1656
Mizoribine ····1671
Tablets ····1672
Monobasic Calcium Phosphate Hydrate ····1814
Montelukast Sodium ····1740
Sodium Chewable Tablets ····1744
Sodium Granules ····1746
Sodium Tablets ····1743
Morphine and Atropine Injection ····1738
Hydrochloride Hydrate ····1736
Hydrochloride Injection ····1738
Hydrochloride Tablets ····1737
Sulfate Hydrate ····1740
Mosapride Citrate Hydrate ····1732
Citrate Powder ····1734
Citrate Tablets ····1733
Moutan Bark ····2053
Mucoadhesive Tablets ····13
Mukoi-Daikenchuto Extract ····1988
Mulberry Bark ····1983
Mupirocin Calcium Hydrate ····1681
Calcium Ointment ····1682

N

Nabumetone ····1267
Tablets ····1268
Nadolol ····1261
Nafamostat Mesilate ····1263
Naftopidil ····1264
Orally Disintegrating Tablets ····1266
Tablets ····1265
Nalidixic Acid ····1269
Naloxone Hydrochloride ····1273
Naphazoline and Chlorpheniramine Solution ····1263
Hydrochloride ····1262
Nitrate ····1262
Naproxen ····1269
Nartograstim (Genetical Recombination) ····1270
for Injection (Genetical Recombination) ····1272
Nasal Dry Powder Inhalers ····17
Liquids and Solutions ····17
Preparations ····17
Nateglinide ····1259
Tablets ····1260
Natural Aluminum Silicate ····824
Nelumbo Seed ····2080
Neostigmine Methylsulfate ····1302
Methylsulfate Injection ····1303
Nicardipine Hydrochloride ····1274
Hydrochloride Injection ····1274
Nicergoline ····1283
Powder ····1285
Tablets ····1284
Niceritrol ····1282
Nicomol ····1277
Tablets ····1278
Nicorandil ····1279
Nicotinamide ····1277
Nicotinic Acid ····1275
Acid Injection ····1276
Nifedipine ····1289
Delayed-release Fine Granules ····1292
Extended-release Capsules ····1290
Fine Granules ····1291
Nilvadipine ····1300
Tablets ····1301

Nitrazepam ····· 1286
Nitrendipine ····· 1286
Tablets ····· 1287
Nitrogen ····· 1132
Nitroglycerin Tablets ····· 1288
Nitrous Oxide ····· 395
Nizatidine ····· 1279
Capsules ····· 1280
Noradrenaline ····· 1305
Injection ····· 1305
Norethisterone ····· 1306
Norfloxacin ····· 1310
Norgestrel ····· 1306
and Ethinylestradiol Tablets ····· 1307
Nortriptyline Hydrochloride ····· 1308
Hydrochloride Tablets ····· 1309
Noscapine ····· 1303
Hydrochloride Hydrate ····· 1304
Notopterygium ····· 1914
Nuphar Rhizome ····· 1978
Nutmeg ····· 2018
Nux Vomica ····· 2057
Vomica Extract ····· 2058
Vomica Extract Powder ····· 2058
Vomica Tincture ····· 2059
Nystatin ····· 1258

O

Ofloxacin ····· 673
Ointments ····· 19
Olive Oil ····· 1889
Olmesartan Medoxomil ····· 679
Medoxomil Tablets ····· 680
Olopatadine Hydrochloride ····· 681
Hydrochloride Tablets ····· 682
Omeprazole ····· 674
Delayed-release Tablets ····· 675
Ophiopogon Root ····· 2022
Ophthalmic Liquids and Solutions ····· 16
Ointments ····· 17
Opium Alkaloids and Atropine Injection ····· 437
Alkaloids and Scopolamine Injection ····· 438
Alkaloids Hydrochlorides ····· 435
Alkaloids Hydrochlorides Injection ····· 436
Ipecac Powder ····· 1863
Tincture ····· 1862
Orally Disintegrating Films ····· 12
Disintegrating Tablets ····· 10
Orange Oil ····· 1889
Peel Syrup ····· 2012
Peel Tincture ····· 2013
Orciprenaline Sulfate ····· 678
Orengedokuto Extract ····· 1884
Oriental Bezoar ····· 1927
Orodispersible Tablets ····· 10
Otsujito Extract ····· 1886
Oxapium Iodide ····· 660
Oxaprozin ····· 660
Oxazolam ····· 659
Oxethazaine ····· 670
Oxprenolol Hydrochloride ····· 670
Oxybuprocaine Hydrochloride ····· 668
Oxycodone Hydrochloride Hydrate ····· 661
Oxydol ····· 668
Oxygen ····· 876
Oxymetholone ····· 669
Oxytetracycline Hydrochloride ····· 664
Oxytocin ····· 665
Injection ····· 667
Oyster Shell ····· 2059
Ozagrel Sodium ····· 671
Sodium for Injection ····· 673
Sodium Injection ····· 672

P

Panax Japonicus Rhizome ····· 1993
Pancreatin ····· 1355
Pancuronium Bromide ····· 1355
Panipenem ····· 1319
and Betamipron for Injection ····· 1320
Pantethine ····· 1358
Papaverine Hydrochloride ····· 1322
Hydrochloride Injection ····· 1322
Paraffin ····· 1332
Paraformaldehyde ····· 1334
Parenteral Infusions ····· 15
Parnaparin Sodium ····· 1340
Paroxetine Hydrochloride Hydrate ····· 1348
Hydrochloride Tablets ····· 1350
Patches ····· 20
Pazufloxacin Mesilate ····· 1316
Mesilate Injection ····· 1317
Peach Kernel ····· 2011
Peanut Oil ····· 2071
Pellets ····· 15
Pemirolast Potassium ····· 1606
Potassium for Syrup ····· 1607
Potassium Ophthalmic Solution ····· 1608
Potassium Tablets ····· 1607
Penbutolol Sulfate ····· 1630
Pentazocine ····· 1626
Pentobarbital Calcium ····· 1628
Calcium Tablets ····· 1629
Pentoxyverine Citrate ····· 1626
Peony Root ····· 1956
Peplomycin Sulfate ····· 1601

Sulfate for Injection ····· 1603
Perilla Herb ····· 1984
Peritoneal Dialysis Agents ····· 15
Perphenazine ····· 1613
Maleate ····· 1615
Maleate Tablets ····· 1615
Tablets ····· 1614
Pethidine Hydrochloride ····· 1588
Hydrochloride Injection ····· 1589
Petroleum Benzin ····· 991
Peucedanum Root ····· 1977
Pharbitis Seed ····· 1921
Phellodendron Bark ····· 1879
, Albumin Tannate and Bismuth Subnitrate Powder ····· 1881
Phenethicillin Potassium ····· 1451
Phenobarbital ····· 1452
Powder, 10% ····· 1453
Tablets ····· 1452
Phenol ····· 1457
and Zinc Oxide Liniment ····· 1458
for Disinfection ····· 1457
Phenolated Water ····· 1458
Water for Disinfection ····· 1458
Phenolsulfonphthalein ····· 1459
Injection ····· 1460
L-Phenylalanine ····· 1449
Phenylbutazone ····· 1449
Phenylephrine Hydrochloride ····· 1450
Phenytoin ····· 1446
Powder ····· 1448
Sodium for Injection ····· 1448
Tablets ····· 1447
Phytonadione ····· 1440
Picrasma Wood ····· 2017
Pills ····· 21
Pilocarpine Hydrochloride ····· 1425
Hydrochloride Tablets ····· 1425
Pilsicainide Hydrochloride Capsules ····· 1421
Hydrochloride Hydrate ····· 1421
Pimaricin ····· 1413
Pimozide ····· 1414
Pindolol ····· 1430
Pinellia Tuber ····· 2029
Pioglitazone Hydrochloride ····· 1363
Hydrochloride and Glimepiride Tablets ····· 1365
Hydrochloride and Metformin Hydrochloride Tablets ····· 1367
Hydrochloride Tablets ····· 1364
Pipemidic Acid Hydrate ····· 1406
Piperacillin Hydrate ····· 1406
Sodium ····· 1408
Sodium for Injection ····· 1409
Piperazine Adipate ····· 1410
Phosphate Hydrate ····· 1410
Phosphate Tablets ····· 1411
Pirarubicin ····· 1416
Pirenoxine ····· 1423
Pirenzepine Hydrochloride Hydrate ····· 1423
Piroxicam ····· 1427
Pitavastatin Calcium Hydrate ····· 1378
Calcium Orally Disintegrating Tablets ····· 1381
Calcium Tablets ····· 1380
Pivmecillinam Hydrochloride ····· 1400
Hydrochloride Tablets ····· 1400
Plantago Herb ····· 1959
Seed ····· 1959
Platycodon Fluidextract ····· 1912
Root ····· 1912
Pogostemon Herb ····· 1892
Polaprezinc ····· 1642
Granules ····· 1643
Polygala Root ····· 1889
Polygonatum Rhizome ····· 1878
Polygonum Root ····· 1891
Polymixin B Sulfate ····· 1653
Polyoxyl 40 Stearate ····· 968
Polyporus Sclerotium ····· 1999
Polysorbate 80 ····· 1650
Poria Sclerotium ····· 2038
Potash Soap ····· 703
Potassium Bromide ····· 934
Canrenoate ····· 732
Carbonate ····· 1108
Chloride ····· 650
Clavulanate ····· 755
Guaiacolsulfonate ····· 747
Hydroxide ····· 961
Iodide ····· 1750
Permanganate ····· 698
Sulfate ····· 1804
Potato Starch ····· 1184
Povidone ····· 1637
Povidone-Iodine ····· 1640
Powdered Acacia ····· 1864
Agar ····· 1911
Alisma Tuber ····· 1992
Aloe ····· 1866
Amomum Seed ····· 1964
Atractylodes Lancea Rhizome ····· 1983
Atractylodes Rhizome ····· 2035
Calumba ····· 1936
Capsicum ····· 2005
Cellulose ····· 1080
Cinnamon Bark ····· 1920
Clove ····· 1995
Cnidium Rhizome ····· 1977
Coix Seed ····· 2069

Coptis Rhizome ····1883
Corydalis Tuber ····1875
Cyperus Rhizome ····1925
Dioscorea Rhizome ····1952
Fennel ····1868
Gambir ····1861
Gardenia Fruit ····1949
Gentian ····1921
Geranium Herb ····1922
Ginger ····1965
Ginseng ····2020
Glycyrrhiza ····1909
Ipecac ····2014
Japanese Angelica Root ····2008
Japanese Gentian ····2077
Japanese Valerian ····1900
Japanese Zanthoxylum Peel ····1951
Longgu ····2076
Magnolia Bark ····1926
Moutan Bark ····2053
Opium ····1861
Oyster Shell ····2060
Panax Japonicus Rhizome ····1994
Peach Kernel ····2011
Peony Root ····1957
Phellodendron Bark ····1880
Picrasma Wood ····2017
Platycodon Root ····1912
Polygala Root ····1890
Polyporus Sclerotium ····1999
Poria Sclerotium ····2038
Processed Aconite Root ····2040
Rhubarb ····1986
Rose Fruit ····1874
Scutellaria Root ····1878
Senega ····1976
Senna Leaf ····1980
Smilax Rhizome ····1948
Sophora Root ····1917
Sweet Hydrangea Leaf ····1863
Swertia Herb ····1982
Tragacanth ····2016
Turmeric ····1870
Powders ····11
for Cutaneous Application ····19
Pranlukast Hydrate ····1501
Pranoprofen ····1493
Prasterone Sodium Sulfate Hydrate ····1490
Pravastatin Sodium ····1494
Sodium Fine Granules ····1496
Sodium Solution ····1498
Sodium Tablets ····1495
Prazepam ····1491
Tablets ····1491
Prazosin Hydrochloride ····1492
Precipitated Calcium Carbonate ····1109
Calcium Carbonate Fine Granules ····1110
Calcium Carbonate Tablets ····1109
Prednisolone ····1528
Acetate ····1531
Sodium Phosphate ····1532
Sodium Succinate for Injection ····1530
Succinate ····1529
Tablets ····1529
Preparations for Cutaneous Application ····18
for Dialysis ····15
for Gargles ····13
for Inhalation ····16
for Injection ····13
for Nasal Application ····17
for Ophthalmic Application ····16
for Oral Administration ····10
for Oro-mucosal Application ····12
for Otic Application ····17
for Rectal Application ····18
for Syrups ····12
for Vaginal Application ····18
Related to Crude Drugs ····20
Prepared Glycyrrhiza ····1955
Primidone ····1502
Probenecid ····1563
Tablets ····1564
Probucol ····1558
Fine Granules ····1559
Tablets ····1559
Procainamide Hydrochloride ····1535
Hydrochloride Injection ····1536
Hydrochloride Tablets ····1535
Procaine Hydrochloride ····1533
Hydrochloride Injection ····1534
Procarbazine Hydrochloride ····1537
Procaterol Hydrochloride Hydrate ····1537
Processed Aconite Root ····2039
Ginger ····1907
Prochlorperazine Maleate ····1539
Maleate Tablets ····1539
Progesterone ····1541
Injection ····1541
Proglumide ····1538
L-Proline ····1572
Prolonged Release Injections ····15
Promethazine Hydrochloride ····1568
Propafenone Hydrochloride ····1551
Hydrochloride Tablets ····1551
Propantheline Bromide ····1552
Propiverine Hydrochloride ····1553
Hydrochloride Tablets ····1554
Propranolol Hydrochloride ····1560

Hydrochloride Tablets ····1561
Propyl Parahydroxybenzoate ····1327
Propylene Glycol ····1557
Propylthiouracil ····1555
Tablets ····1556
Protamine Sulfate ····1544
Sulfate Injection ····1545
Prothionamide ····1545
Protirelin ····1548
Tartrate Hydrate ····1549
Prunella Spike ····1891
Pueraria Root ····1893
Pullulan ····1520
Capsules ····694
Pump Sprays for Cutaneous Application ····19
Purified Dehydrocholic Acid ····1162
Gelatin ····1071
Glucose ····1476
Lanolin ····2072
Shellac ····1073
Sodium Hyaluronate ····1360
Sodium Hyaluronate Injection ····1361
Sodium Hyaluronate Ophthalmic Solution ····1362
Water ····959
Water in Containers ····959
Pyrantel Pamoate ····1417
Pyrazinamide ····1415
Pyridostigmine Bromide ····1420
Pyridoxal Phosphate Hydrate ····1418
Pyridoxine Hydrochloride ····1419
Hydrochloride Injection ····1419
Pyroxylin ····1428
Pyrrolnitrin ····1428

Q

Quercus Bark ····2052
Quetiapine Fumarate ····748
Fumarate Fine Granules ····751
Fumarate Tablets ····750
Quinapril Hydrochloride ····738
Hydrochloride Tablets ····739
Quinidine Sulfate Hydrate ····741
Quinine Ethyl Carbonate ····742
Hydrochloride Hydrate ····742
Sulfate Hydrate ····743

R

Rabeprazole Sodium ····1770
Ranitidine Hydrochloride ····1762
Rape Seed Oil ····2017
Rebamipide ····1823
Tablets ····1824
Red Ginseng ····1923
Rehmannia Root ····1953
Reserpine ····1815
Injection ····1817
Powder, 0.1% ····1817
Tablets ····1816
Retinol Acetate ····1818
Palmitate ····1818
Rhubarb ····1985
Ribavirin ····1792
Capsules ····1793
Riboflavin ····1798
Butyrate ····1799
Powder ····1798
Sodium Phosphate ····1800
Sodium Phosphate Injection ····1801
Ribostamycin Sulfate ····1797
Rice Starch ····1182
Rifampicin ····1794
Capsules ····1795
Rikkunshito Extract ····2073
Rilmazafone Hydrochloride Hydrate ····1808
Hydrochloride Tablets ····1810
Ringer's Solution ····1811
Risperidone ····1780
Fine Granules ····1782
Oral Solution ····1783
Tablets ····1780
Ritodrine Hydrochloride ····1789
Hydrochloride Injection ····1791
Hydrochloride Tablets ····1790
Rose Fruit ····1874
Rosin ····2080
Rosuvastatin Calcium ····1849
Calcium Tablets ····1851
Roxatidine Acetate Hydrochloride ····1837
Acetate Hydrochloride Extended-release Capsules ····1838
Acetate Hydrochloride Extended-release Tablets ····1837
Acetate Hydrochloride for Injection ····1839
Roxithromycin ····1840
Tablets ····1841
Royal Jelly ····2084
Ryokeijutsukanto Extract ····2078

S

Saccharated Pepsin ····730
Saccharin ····858
Sodium Hydrate ····860
Safflower ····1923
Saffron ····1947
Saibokuto Extract ····1942
Saikokeishito Extract ····1938
Saireito Extract ····1944

Salazosulfapyridine ……861
Salbutamol Sulfate ……868
Salicylated Alum Powder ……865
Salicylic Acid ……862
Acid Adhesive Plaster ……864
Acid Spirit ……863
Salvia Miltiorrhiza Root ……1993
Santonin ……877
Saponated Cresol Solution ……777
Saposhnikovia Root and Rhizome ……2048
Sappan Wood ……1984
Sarpogrelate Hydrochloride ……869
Hydrochloride Fine Granules ……871
Hydrochloride Tablets ……870
Saussurea Root ……2066
Schisandra Fruit ……1934
Schizonepeta Spike ……1917
Scopolamine Butylbromide ……1470
Hydrobromide Hydrate ……965
Scopolia Extract ……2081
Extract and Carbon Powder ……2084
Extract and Ethyl Aminobenzoate Powder ……2083
Extract and Tannic Acid Suppositories ……2084
Extract Powder ……2082
Rhizome ……2080
Scutellaria Root ……1877
Semi-solid Preparations for Oro-mucosal Application ……13
Preparations for Rectal Application ……18
Senega ……1975
Syrup ……1976
Senna Leaf ……1979
L-Serine ……1074
Sesame ……1934
Oil ……1934
Sevoflurane ……1067
Shakuyakukanzoto Extract ……1957
Shimbuto Extract ……1972
Shosaikoto Extract ……1965
Shoseiryuto Extract ……1968
Silodosin ……951
Orally Disintegrating Tablets ……954
Tablets ……952
Silver Nitrate ……935
Nitrate Ophthalmic Solution ……935
Protein ……1550
Protein Solution ……1550
Simple Ointment ……1993
Syrup ……1114
Simvastatin ……956
Tablets ……957
Sinomenium Stem and Rhizome ……2044
Sitagliptin Phosphate Hydrate ……899
Phosphate Tablets ……901
Sivelestat Sodium for Injection ……926
Sodium Hydrate ……925
Smilax Rhizome ……1947
Sodium Acetate Hydrate ……858
Aurothiomalate ……744
Benzoate ……485
Bicarbonate ……1111
Bicarbonate and Bitter Tincture Mixture ……1963
Bicarbonate Injection ……1111
Bisulfite ……464
Borate ……1631
Bromide ……934
Carbonate Hydrate ……1112
Chloride ……652
Chloride Injection, 10% ……653
Chromate (^{51}Cr) Injection ……801
Citrate Hydrate ……754
Citrate Injection for Transfusion ……754
Cromoglicate ……801
Fusidate ……1466
Hydroxide ……962
Iodide ……1750
Iodide (^{123}I) Capsules ……1751
Iodide (^{131}I) Capsules ……1751
Iodide (^{131}I) Solution ……1751
Iodohippurate (^{131}I) Injection ……1751
Iotalamate Injection ……500
L-Lactate Ringer's Solution ……1296
L-Lactate Solution ……1295
Lauryl Sulfate ……1759
Pertechnetate (^{99m}Tc) Injection ……688
Picosulfate Hydrate ……1372
Polystyrene Sulfonate ……1649
Pyrosulfite ……1424
Risedronate Hydrate ……1784
Risedronate Tablets ……1785
Salicylate ……865
Starch Glycolate ……1185
Sulfate Hydrate ……2047
Thiosulfate Hydrate ……1129
Thiosulfate Injection ……1129
Valproate ……1343
Valproate Extended-release Tablets A ……1344
Valproate Extended-release Tablets B ……1345
Valproate Syrup ……1346
Valproate Tablets ……1343
Solid Dosage Forms for Cutaneous Application ……19
Soluble Tablets ……10
Sophora Root ……1916
Sorbitan Sesquioleate ……1086
D-Sorbitol ……1088
Solution ……1089
Soybean Oil ……1992
Spectinomycin Hydrochloride for Injection ……974
Hydrochloride Hydrate ……974

Spiramycin Acetate ····· 971
Spirits ····· 21
Spironolactone ····· 972
Tablets ····· 973
Sprays for Cutaneous Application ····· 19
for Oro-mucosal Application ····· 13
Stearic Acid ····· 966
Stearyl Alcohol ····· 966
Sterile Purified Water in Containers ····· 959
Water for Injection in Containers ····· 960
Streptomycin Sulfate ····· 970
Sulfate for Injection ····· 971
Sublingual Tablets ····· 13
Sucralfate Hydrate ····· 964
Sucrose ····· 1312
Sulbactam Sodium ····· 979
Sulbenicillin Sodium ····· 986
Sulfadiazine Silver ····· 983
Sulfamethizole ····· 984
Sulfamethoxazole ····· 984
Sulfamonomethoxine Hydrate ····· 985
Sulfisoxazole ····· 986
Sulfobromophthalein Sodium ····· 987
Sodium Injection ····· 988
Sulfur ····· 498
and Camphor Lotion ····· 498
, Salicylic Acid and Thianthol Ointment ····· 499
Sulindac ····· 975
Sulpiride ····· 980
Capsules ····· 981
Tablets ····· 981
Sulpyrine Hydrate ····· 982
Injection ····· 982
Sultamicillin Tosilate Hydrate ····· 976
Tosilate Tablets ····· 977
Sultiame ····· 978
Suppositories for Rectal Application ····· 18
for Vaginal Use ····· 18
Suspensions ····· 11
Suxamethonium Chloride for Injection ····· 964
Chloride Hydrate ····· 963
Chloride Injection ····· 963
Sweet Hydrangea Leaf ····· 1863
Swertia and Sodium Bicarbonate Powder ····· 1982
Herb ····· 1981
Synthetic Aluminum Silicate ····· 824
Syrups ····· 12

T

Tablets ····· 10
for Oro-mucosal Application ····· 12
for Vaginal Use ····· 18
Tacalcitol Hydrate ····· 1092
Lotion ····· 1093
Ointment ····· 1093
Tacrolimus Capsules ····· 1095
Hydrate ····· 1095
Talampicillin Hydrochloride ····· 1103
Talc ····· 1104
Taltirelin Hydrate ····· 1105
Orally Disintegrating Tablets ····· 1107
Tablets ····· 1106
Tamoxifen Citrate ····· 1102
Tamsulosin Hydrochloride ····· 1100
Hydrochloride Extended-release Tablets ····· 1101
Tannic Acid ····· 1115
Tapes ····· 20
Tartaric Acid ····· 935
Taurine ····· 1091
Tazobactam ····· 1096
and Piperacillin for Injection ····· 1097
Teabags ····· 21
Teceleukin (Genetical Recombination) ····· 1155
for Injection (Genetical Recombination) ····· 1160
Tegafur ····· 1145
Teicoplanin ····· 1141
Telmisartan ····· 1174
and Amlodipine Besilate Tablets ····· 1176
and Hydrochlorothiazide Tablets ····· 1178
Tablets ····· 1175
Temocapril Hydrochloride ····· 1168
Hydrochloride Tablets ····· 1169
Teprenone ····· 1164
Capsules ····· 1166
Terbinafine Hydrochloride ····· 1170
Hydrochloride Cream ····· 1173
Hydrochloride Solution ····· 1172
Hydrochloride Spray ····· 1172
Hydrochloride Tablets ····· 1171
Terbutaline Sulfate ····· 1173
Testosterone Enanthate ····· 1151
Enanthate Injection ····· 1152
Propionate ····· 1152
Propionate Injection ····· 1153
Tetracaine Hydrochloride ····· 1160
Tetracycline Hydrochloride ····· 1161
Thallium (^{201}Tl) Chloride Injection ····· 651
Theophylline ····· 1144
Thiamazole ····· 1119
Tablets ····· 1119
Thiamine Chloride Hydrochloride ····· 1121
Chloride Hydrochloride Injection ····· 1123
Chloride Hydrochloride Powder ····· 1122
Nitrate ····· 1123
Thiamylal Sodium ····· 1120
Sodium for Injection ····· 1121
Thianthol ····· 1125

Thiopental Sodium ····· 1127
Sodium for Injection ····· 1128
Thioridazine Hydrochloride ····· 1128
L-Threonine ····· 1248
Thrombin ····· 1257
Thymol ····· 1136
Tiapride Hydrochloride ····· 1117
Hydrochloride Tablets ····· 1118
Tiaramide Hydrochloride ····· 1124
Hydrochloride Tablets ····· 1125
Ticlopidine Hydrochloride ····· 1130
Hydrochloride Tablets ····· 1130
Timepidium Bromide Hydrate ····· 1136
Timolol Maleate ····· 1137
Tinctures ····· 21
Tinidazole ····· 1133
Tipepidine Hibenzate ····· 1133
Hibenzate Tablets ····· 1134
Titanium Oxide ····· 874
Tizanidine Hydrochloride ····· 1131
Toad Cake ····· 1978
Tobramycin ····· 1210
Injection ····· 1211
Tocopherol ····· 1194
Acetate ····· 1196
Calcium Succinate ····· 1195
Nicotinate ····· 1197
Todralazine Hydrochloride Hydrate ····· 1204
Tofisopam ····· 1209
Tokakujokito Extract ····· 2002
Tokishakuyakusan Extract ····· 2008
Tolbutamide ····· 1247
Tablets ····· 1247
Tolnaftate ····· 1246
Solution ····· 1246
Tolperisone Hydrochloride ····· 1248
Tosufloxacin Tosilate Hydrate ····· 1198
Tosilate Tablets ····· 1200
Tragacanth ····· 2016
Tramadol Hydrochloride ····· 1220
Tranexamic Acid ····· 1216
Acid Capsules ····· 1218
Acid Injection ····· 1218
Acid Tablets ····· 1217
Tranilast ····· 1211
Capsules ····· 1212
Fine Granules ····· 1213
for Syrup ····· 1214
Ophthalmic Solution ····· 1215
Trapidil ····· 1219
Trehalose Hydrate ····· 1249
Trepibutone ····· 1250
Triamcinolone ····· 1222
Acetonide ····· 1223
Triamterene ····· 1224
Triazolam ····· 1221
Tribulus Fruit ····· 1955
Trichlormethiazide ····· 1227
Tablets ····· 1228
Trichomycin ····· 1230
Trichosanthes Root ····· 1907
Triclofos Sodium ····· 1226
Sodium Syrup ····· 1227
Trientine Hydrochloride ····· 1224
Hydrochloride Capsules ····· 1225
Trihexyphenidyl Hydrochloride ····· 1232
Hydrochloride Tablets ····· 1232
Trimebutine Maleate ····· 1241
Trimetazidine Hydrochloride ····· 1238
Hydrochloride Tablets ····· 1238
Trimethadione ····· 1237
Trimetoquinol Hydrochloride Hydrate ····· 1240
Troches ····· 13
Tropicamide ····· 1255
Troxipide ····· 1253
Fine Granules ····· 1254
Tablets ····· 1254
L-Tryptophan ····· 1231
Tulobuterol ····· 1139
Hydrochloride ····· 1140
Transdermal Tapes ····· 1139
Turmeric ····· 1869
Turpentine Oil ····· 2001
L-Tyrosine ····· 1138

U

Ubenimex ····· 573
Capsules ····· 573
Ubidecarenone ····· 1749
Ulinastatin ····· 575
Uncaria Hook ····· 1996
Unseiin Extract ····· 1872
Urapidil ····· 575
Urea ····· 1299
Urokinase ····· 580
Ursodeoxycholic Acid ····· 577
Acid Granules ····· 579
Acid Tablets ····· 578
Uva Ursi Fluidextract ····· 1872

V

Valaciclovir Hydrochloride ····· 1330
Hydrochloride Tablets ····· 1331
L-Valine ····· 1335
Valsartan ····· 1336
and Hydrochlorothiazide Tablets ····· 1338

Tablets ····· 1337
Vancomycin Hydrochloride ····· 1356
Hydrochloride for Injection ····· 1357
Vasopressin Injection ····· 1318
Verapamil Hydrochloride ····· 1609
Hydrochloride Injection ····· 1610
Hydrochloride Tablets ····· 1609
Vinblastine Sulfate ····· 1431
Sulfate for Injection ····· 1432
Vincristine Sulfate ····· 1429
Vitamin A Oil ····· 1383
Voglibose ····· 1631
Tablets ····· 1632
Voriconazole ····· 1644
for Injection ····· 1646
Tablets ····· 1645

W

Warfarin Potassium ····· 1858
Potassium Tablets ····· 1859
Water ····· 959
for Injection ····· 960
Weak Opium Alkaloids and Scopolamine Injection ····· 439
Wheat Starch ····· 1180
White Beeswax ····· 2064
Ointment ····· 1274
Petrolatum ····· 1857
Shellac ····· 1074
Soft Sugar ····· 1312
Whole Human Blood ····· 1383
Wine ····· 1474
Wood Creosote ····· 2065

X

Xylitol ····· 733
Injection ····· 734

Y

Yellow Beeswax ····· 2064
Petrolatum ····· 1857
Yokukansan Extract ····· 2069

Z

Zaltoprofen ····· 866
Tablets ····· 867
Zidovudine ····· 904
Zinc Chloride ····· 650
Oxide ····· 872
Oxide Oil ····· 1138
Oxide Ointment ····· 389
Oxide Starch Powder ····· 389
Sulfate Hydrate ····· 1802
Sulfate Ophthalmic Solution ····· 1803
Zolpidem Tartrate ····· 1086
Tartrate Tablets ····· 1087
Zonisamide ····· 1082
Tablets ····· 1083
Zopiclone ····· 1084
Tablets ····· 1085

INDEX NOMINUM

A

Achyranthis Radix ……1928
Aconiti Radix Processa ……2039
　Radix Processa Et Pulverata ……2040
Adeps Lanae Purificatus ……2072
　Suillus ……2016
Agar ……1911
　Pulveratum ……1911
Akebiae Caulis ……2066
Alismatis Tuber ……1992
　Tuber Pulveratum ……1992
Aloe ……1865
　Pulverata ……1866
Alpiniae Fructus ……2067
　Officinarum Rhizoma ……2077
Amomi Semen ……1963
　Semen Pulveratum ……1964
Anemarrhenae Rhizoma ……1994
Angelicae Acutilobae Radix ……2007
　Acutilobae Radix Pulverata ……2008
　Dahuricae Radix ……2034
Apilac ……2084
Araliae Cordatae Rhizoma ……2013
Arctii Fructus ……1933
Arecae Semen ……2038
Armeniacae Semen ……1915
Artemisiae Capillaris Flos ……1867
　Folium ……1890
Asiasari Radix ……1941
Asparagi Radix ……2001
Astragali Radix ……1876
Atractylodis Lanceae Rhizoma ……1983
　Lanceae Rhizoma Pulveratum ……1983
　Rhizoma ……2034
　Rhizoma Pulveratum ……2035
Aurantii Fructus Immaturus ……1914
　Pericarpium ……2012

B

Belladonnae Radix ……2041
Benincasae Semen ……2004
Benzoinum ……1866
Bezoar Bovis ……1927
Bufonis Crustum ……1978
Bupleuri Radix ……1937

C

Calumbae Radix ……1936
　Radix Pulverata ……1936
Cannabis Fructus ……2064
Capsici Fructus ……2005
　Fructus Pulveratus ……2005
Cardamomi Fructus ……1968
Carthami Flos ……1923
Caryophylli Flos ……1995
　Flos Pulveratus ……1995
Cassiae Semen ……1920
Catalpae Fructus ……1913
Cera Alba ……2064
　Carnauba ……1906
　Flava ……2064
Chrysanthemi Flos ……1913
Cimicifugae Rhizoma ……1971
Cinnamomi Cortex ……1919
　Cortex Pulveratus ……1920
Cistanchis Herba ……2017
Citri Unshiu Pericarpium ……2000
Clematidis Radix ……1867
Cnidii Monnieris Fructus ……1959
　Rhizoma ……1976
　Rhizoma Pulveratum ……1977
Codonopsis Radix ……2010
Coicis Semen ……2068
　Semen Pulveratum ……2069
Condurango Cortex ……1936
Coptidis Rhizoma ……1882
　Rhizoma Pulveratum ……1883
Corni Fructus ……1950
Corydalis Tuber ……1875
　Tuber Pulveratum ……1875
Crataegi Fructus ……1948
Creosotum Ligni ……2065
Crocus ……1947
Curcumae Longae Rhizoma ……1869
　Longae Rhizoma Pulveratum ……1870
　Rhizoma ……1892
Cyperi Rhizoma ……1925
　Rhizoma Pulveratum ……1925

D

Digenea ……2063
Dioscoreae Rhizoma ……1952
　Rhizoma Pulveratum ……1952
Dolichi Semen ……2043

E

Eleutherococci Senticosi Rhizoma ……1953
Ephedrae Herba ……2060
Epimedii Herba ……1868
Eriobotryae Folium ……2037
Eucommiae Cortex ……2016
Euodiae Fructus ……1931

F

Fel Ursi ……2067
Foeniculi Fructus ……1868
　Fructus Pulveratus ……1868
Forsythiae Fructus ……2079
Fossilia Ossis Mastodi ……2076
　Ossis Mastodi Pulveratum ……2076
Fritillariae Bulbus ……2021
Fructus Hordei Germinatus ……2022

G

Gambir ……1861
　Pulveratum ……1861
Gardeniae Fructus ……1949
　Fructus Pulveratus ……1949
Gastrodiae Tuber ……2001
Gentianae Radix ……1921
　Radix Pulverata ……1921
　Scabrae Radix ……2076
　Scabrae Radix Pulverata ……2077
Geranii Herba ……1922
　Herba Pulverata ……1922
Ginseng Radix ……2018
　Radix Pulverata ……2020
　Radix Rubra ……1923
Glehniae Radix Cum Rhizoma ……2028
Glycyrrhizae Radix ……1908
　Radix Praeparata ……1955
　Radix Pulverata ……1909
Gummi Arabicum ……1864
　Arabicum Pulveratum ……1864
Gypsum Exsiccatum ……1975
　Fibrosum ……1975

H

Hedysari Radix ……1972
Houttuyniae Herba ……1963
Hydrangeae Dulcis Folium ……1863
　Dulcis Folium Pulveratum ……1863

I

Imperatae Rhizoma ……2046
Ipecacuanhae Radix ……2014
　Radix Pulverata ……2014

K

Kasseki ……1900
Koi ……1923

L

Leonuri Herba ……2067
Lilii Bulbus ……2033
Linderae Radix ……1871
Lithospermi Radix ……1954
Longan Arillus ……2075
Lonicerae Folium Cum Caulis ……2021
Lycii Cortex ……1954
　Fructus ……1916

M

Magnoliae Cortex ……1926
　Cortex Pulveratus ……1926
　Flos ……1971
Malloti Cortex ……1861
Mel ……2027
Menthae Herba ……2027
Mori Cortex ……1983
Moutan Cortex ……2053
　Cortex Pulveratus ……2053
Myristicae Semen ……2018

N

Nelumbinis Semen ……2080
Notopterygii Rhizoma ……1914
Nupharis Rhizoma ……1978

O

Oleum Arachidis ……2071
　Aurantii ……1889
　Cacao ……1891

Camelliae ……2000
Caryophylli ……1995
Cinnamomi ……1920
Cocois ……2067
Eucalypti ……2068
Foeniculi ……1869
Maydis ……2013
Menthae Japonicae ……2028
Olivae ……1889
Rapae ……2017
Ricini ……2033
Sesami ……1934
Sojae ……1992
Terebinthinae ……2001
Ophiopogonis Radix ……2022
Opium Pulveratum ……1861
Oryzae Fructus ……1925
Ostreae Testa ……2059
Testa Pulverata ……2060

P

Paeoniae Radix ……1956
Radix Pulverata ……1957
Panacis Japonici Rhizoma ……1993
Japonici Rhizoma Pulveratum ……1994
Perillae Herba ……1984
Persicae Semen ……2011
Semen Pulveratum ……2011
Peucedani Radix ……1977
Pharbitidis Semen ……1921
Phellodendri Cortex ……1879
Cortex Pulveratus ……1880
Picrasmae Lignum ……2017
Lignum Pulveratum ……2017
Pinelliae Tuber ……2029
Plantaginis Herba ……1959
Semen ……1959
Platycodi Radix ……1912
Radix Pulverata ……1912
Pogostemi Herba ……1892
Polygalae Radix ……1889
Radix Pulverata ……1890
Polygonati Rhizoma ……1878
Polygoni Multiflori Radix ……1891
Polyporus ……1999
Pulveratus ……1999
Poria ……2038
Pulveratum ……2038
Prunellae Spica ……1891
Pruni Cortex ……1881
Puerariae Radix ……1893

Q

Quercus Cortex ……2052

R

Rehmanniae Radix ……1953
Resina Pini ……2080
Rhei Rhizoma ……1985
Rhizoma Pulveratum ……1986
Rosae Fructus ……1874
Fructus Pulveratus ……1874

S

Sal Mirabilis ……2047
Mirabilis Anhydricus ……2047
Salviae Miltiorrhizae Radix ……1993
Saposhnikoviae Radix ……2048
Sappan Lignum ……1984
Saussureae Radix ……2066
Schisandrae Fructus ……1934
Schizonepetae Spica ……1917
Scopoliae Rhizoma ……2080
Scutellariae Radix ……1877
Radix Pulverata ……1878
Senegae Radix ……1975
Radix Pulverata ……1976
Sennae Folium ……1979
Folium Pulveratum ……1980
Sesami Semen ……1934
Sevum Bovinum ……1914
Sinomeni Caulis Et Rhizoma ……2044
Smilacis Rhizoma ……1947
Rhizoma Pulveratum ……1948
Sophorae Radix ……1916
Radix Pulverata ……1917
Strychni Semen ……2057
Swertiae Herba ……1981
Herba Pulverata ……1982

T

Tinctura Amara ……1917
Tragacantha ……2016
Pulverata ……2016
Tribuli Fructus ……1955
Trichosanthis Radix ……1907

U

Uncariae Uncis Cum Ramulus ……1996
Uvae Ursi Folium ……1871

V

Valerianae Fauriei Radix ……1900
Fauriei Radix Pulverata ……1900

Z

Zanthoxyli Piperiti Pericarpium ……1951
Piperiti Pericarpium Pulveratum ……1951
Zingiberis Rhizoma ……1964
Rhizoma Processum ……1907
Rhizoma Pulveratum ……1965
Ziziphi Fructus ……1992
Semen ……1951