

薬食発 0531 第 3 号
平成 25 年 5 月 31 日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長
(公印省略)

第十六改正日本薬局方の一部改正等について

日本薬局方については、「日本薬局方の全部を改正する件」(平成 23 年厚生労働省告示第 65 号)をもって、第十六改正日本薬局方(以下「薬局方」という。)が告示され、平成 23 年 4 月 1 日から施行されているところです。

今般、「日本薬局方の一部を改正する件」(平成 25 年厚生労働省告示第 190 号)が平成 25 年 5 月 31 日に公布され、同日から施行されることとなりましたので、下記の事項を御了知の上、関係者に対する周知徹底及び指導に御配慮をお願いします。

記

第 1 薬局方の一部改正の要点等について

日本薬局方、欧州薬局方及び米国薬局方の三薬局方での国際調和に関連した事項について、別紙 1 のとおり改正を行うものであり、その内容は以下のとおりである。

1. 一般試験法の改正

(1) 6.02 製剤均一性試験法

含量均一性試験法に「半固形製剤」の記載を追加し、製剤均一性試験を適用する製剤を明確にする改正を行ったこと。また、「目標含量 T 」の定義を明確にする改正を行ったこと。

(2) 9.22 標準液、9.43 ろ紙、ろ過フィルター、試験紙、ろっぽ等

医薬品各条「ゼラチン」の改正に伴い、関連する標準液等を追加する改正を行ったこと。

2. 医薬品各条の改正

(1) ゼラチン

基原、性状、確認試験、純度試験及び乾燥減量の項の改正を行い、純度試験の項の目に、「鉄、クロム、亜鉛、過酸化物、二酸化イオウ」を追加し、「異臭及

び不溶物、亜硫酸塩、水銀」の削除を行ったこと。また、ゼリー強度（ブルーム値）、pH、導電率、微生物限度の項を追加、強熱残分の項の削除を行ったこと。

第2 参考情報の改正について

- (1) G9. その他 第十六改正日本薬局方における国際調和について、別紙2のとおり改正を行ったこと。

第3 経過措置期間について

本改正に伴い、平成26年11月30日までに承認事項一部変更承認申請等の必要な措置を行うよう指導すること。また、薬事法第50条（直接の容器等の記載事項）、第55条（販売、授与等の禁止）及び第56条（販売、製造等の禁止）に抵触することがないように、遅滞なく本改正で定める基準に改めさせること。

一般試験法の部 6.02 製剤均一性試験法の条 1.含量均一性試験、3.判定基準、及び表6.02-2を次のように改める。

6.02 製剤均一性試験法

1. 含量均一性試験

試料30個以上をとり、下記に示す方法に従って試験する。定量法と含量均一性試験とで異なる測定法を用いた場合には、補正係数が必要となる場合もある。

(i) 固形製剤：試料10個について個々の製剤中の有効成分含量を適切な方法で測定し、表6.02-2を参照して判定値を計算する。

(ii) 液剤又は半固形製剤：試料10個について、個々の容器から通常の使用方法に従ってよく混合した内容物を取り出し、個々の製剤中の有効成分含量を適切な方法で測定し、表6.02-2を参照して判定値を計算する。

1.1. 判定値の計算

次の式に従って判定値を計算する。

$$|M - \bar{X}| + ks$$

記号は表6.02-2で定義される。

3. 判定基準

別に規定するもののほか、次の判定基準を適用する。

(i) 固形製剤、半固形製剤及び液剤：初めの試料10個について判定値を計算し、その値がL1 %を超えないときは適合とする。もし判定値がL1 %を超えるときは、更に残りの試料20個について同様に試験を行い、判定値を計算する。2回の試験を併せた30個の試料の判定値がL1 %を超えず、かつ個々の製剤の含量が、含量均一性試験又は質量偏差試験の「判定値の計算」の項で示した $(1 - L2 \times 0.01)M$ 以上で、かつ $(1 + L2 \times 0.01)M$ を超えるものがないときは適合とする。別に規定するもののほか、L1を15.0、L2を25.0とする。

表6.02-2

| 変数 | 定義 | 条件 | 値 |
|--------------------------|--|---|---|
| \bar{X} | 表示量に対する%で表した個々の含量の平均 (x_1, x_2, \dots, x_n) | | |
| x_1, x_2, \dots, x_n | 試験した個々の試料に含まれる有効成分含量 (表示量に対する%) | | |
| n | 試料数(試験した試料の全個数) | | |
| k | 判定係数 | 試料数 n が10のとき 試料数 n が30のとき | 2.4 2.0 |
| s | 標準偏差 | | $\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1}}$ |
| RSD | 相対標準偏差 (平均値に対し%で表した標準偏差) | | $\frac{100s}{\bar{X}}$ |
| M (ケース1) | 基準値 | $98.5\% \leq \bar{X} \leq 101.5\%$ | $M = \bar{X}$ ($AV = ks$) |
| $T \leq 101.5$ の場合に適用 | | $\bar{X} < 98.5\%$ | $M = 98.5\%$ ($AV = 98.5 - \bar{X} + ks$) |
| | | $\bar{X} > 101.5\%$ | $M = 101.5\%$ ($AV = \bar{X} - 101.5 + ks$) |
| | M (ケース2) | 基準値 | $98.5\% \leq \bar{X} \leq T$ |
| $T > 101.5$ の場合に適用 | | $\bar{X} < 98.5\%$ | $M = 98.5\%$ ($AV = 98.5 - \bar{X} + ks$) |
| | | $\bar{X} > T$ | $M = T\%$ ($AV = \bar{X} - T + ks$) |
| | 判定値(AV) | | 一般式： $ M - \bar{X} + ks$ (種々の場合の計算は上に示した) |
| L1 | 判定値の最大許容限度値 | | L1=15.0 他に規定する場合を除く。 |
| L2 | 個々の含量のMからの最大許容偏差 | 個々の含量の下限値は $0.75M$ 、上限値は $1.25M$ (L2=25.0とする) | L2=25.0 他に規定する場合を除く。 |
| T | 表示量に対する%で表した製造時における 個々の製剤中の目標含量。各条で別に規定する 場合を除き、Tは100.0%とする。 | | |

一般試験法の部 9.22 標準液の項に次を追加する。

過酸化水素標準原液 過酸化水素(30)に水を加え、1 mL中に過酸化水素(H_2O_2 : 34.01) 0.30 gを含むように調製する。この調製した液1 mLを正確に量り、水を加えて正確に10 mLとする。この液1 mLを正確に量り、水10 mL及び希硫酸10 mLを入れたフラスコに加え、0.02 mol/L過マンガン酸カリウム液で滴定(2.50)する。ただし、滴定の終点は液の色が僅かに紅色になる点とする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.02 mol/L過マンガン酸カリウム液 1 mL=1.701 mg H_2O_2

過酸化水素標準液 過酸化水素標準原液10 mLを正確に量り、水を加えて正確に100 mLとする。用時製する。この液1 mLは過酸化水素(H_2O_2 : 34.01) 30 mgを含む。

クロム標準液、原子吸光光度用 二クロム酸カリウム(標準試薬) 0.283 gを正確に量り、水に溶かし、正確に1000 mLとする。この液1 mLはクロム(Cr) 0.10 mgを含む。

原子吸光光度用クロム標準液 クロム標準液、原子吸光光度用を見よ。

原子吸光光度用鉄標準液(2) 鉄標準液(2)、原子吸光光度用を見よ。

鉄標準液(2)、原子吸光光度用 鉄標準原液2 mLを正確に量り、水を加えて正確に250 mLとする。この液10 mLを正確に量り、水を加えて正確に100 mLとする。用時製する。この液1 mLは鉄(Fe) 8 μ gを含む。

一般試験法の部 9.43 ろ紙、ろ過フィルター、試験紙、るつぼ等の項に次を追加する

過酸化水素濃度試験紙 過酸化水素濃度0 ~ 25 ppmの範囲で定量が可能であるように製造したもの。本品には標準比色表を添付する。

医薬品各条の部 ゼラチンの条を次のように改める。

ゼラチン

Gelatin

本医薬品各条は、三薬局方での調和合意に基づき規定した医薬品各条である。

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。

本品は動物由来のコラーゲンを酸又はアルカリで部分的に加水分解又は加熱分解して得たタンパク質を精製したものである。加水分解条件により、ゲル化グレード又は非ゲル化グレードが得られる。

本品はゲル化グレードである。

本品はそのゼリー強度（ブルーム値）を表示する。

◆性状 本品は無色又は白色～淡黄褐色の薄板、細片、粒又は粉末である。

本品は熱湯に溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。

本品は水に溶けないが、水を加えるとき、徐々に膨潤、軟化し、5～10倍量の水を吸収する。

酸処理して得た本品の等電点はpH 7.0～9.0、また、アルカリ処理して得た本品の等電点はpH 4.5～5.0である。◆

確認試験

(1) 本品1.00 gを、新たに煮沸して約55℃とした水に溶かし、100 mLとし、試料溶液とする。試料溶液を約55℃に保ち、その2 mLに硫酸銅(II)試液0.05 mLを加え、振り混ぜた後、2 mol/L水酸化ナトリウム試液0.5 mLを加えるとき、液は紫色を呈する。

(2) 本品0.5 gを内径約15 mmの試験管にとり、水10 mLを加え、10分間放置する。60℃で15分間加温した後、試験管を直立させて0℃で6時間静置する。試験管を転倒するとき、内容物は直ちに流出しない。

ゼリー強度（ブルーム値） 本品の6.67%溶液から調製されたゼリーの表面を、10℃において、径12.7 mmのブランジャーで4 mm押し下げのに必要な荷重(g)を求める。

(i) 装置及び器具 装置はテクスチャーアナライザ又はレオメーターなどの物性測定器を用い、直径12.7±0.1 mm、底面は平らで、その周縁が直角に切り立った円筒形ピストンを用いる。容器は内径59±1 mm、高さ85 mmのもの（ゼリーカップ）を用いる。

(ii) 操作法 本品7.5 gをゼリーカップにとり、水105 mLを加え、蓋をし、1～4時間放置した後、65±2℃の水浴中で加温しながらガラス棒で15分間穏やかにかき混ぜる。カップの上部の内壁に凝縮した水は溶液に合わせ、均一な溶液とし、室温で15分間放冷する。次にカップを10.0±0.1℃の恒温槽中の完全に水平に調節された台の上に置き、蓋をし、17±1時間静置する。カップを恒温槽から取り出し、直ちにカップの外側に付着した水を拭き取り、物性測定器のテーブルの上に置く。ブランジャーの先端ができるだけゼリー表面の中央部で接触するようにカップの位置を調整した後、侵入距離4 mm、侵入速度毎秒0.5 mmで試験を行うとき、ゼリ

ー強度は表示された値の80～120%である。

pH (2.54) 確認試験(1)の試料溶液のpHは55℃で測定するとき3.8～7.6である。

純度試験

◆(1) 重金属 (1.07) 本品0.5 gをとり、第2法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液2.5 mLを加える(50 ppm以下)。

(2) 鉄 本品5.00 gを共栓フラスコにとり、塩酸10 mLを加え、密栓し、75～80℃の水浴中に浸し、2時間加熱する。必要ならば、溶解を適切に行うために、塩酸を加えた後、放置して本品を膨潤させる、加熱時間を長くする、又は加熱温度を高くすることができる。冷後、水を加えてフラスコの内容物を100.0 gとし、試料溶液とする。別に本品5.00 gずつを3個の共栓フラスコにとり、試料溶液と同様に操作し、原子吸光度用鉄標準液(2) 10 mL、20 mL及び30 mLをそれぞれ正確に加え、水を加えてフラスコの内容物をそれぞれ100.0 gとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、次の条件で原子吸光度法(2.23)の標準添加法により試験を行い鉄の含量を求めるとき、30 ppm以下である。

使用ガス：

可燃性ガス アセチレン

支燃性ガス 空気

ランプ：鉄中空陰極ランプ

波長：248.3 nm

(3) クロム (2)の試料溶液を試料溶液とする。別に本品5.00 gずつを3個の共栓フラスコにとり、試料溶液と同様に操作し、原子吸光度用クロム標準液0.25 mL、0.50 mL及び0.75 mLをそれぞれ正確に加え、水を加えてフラスコの内容物をそれぞれ100.0 gとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、次の条件で原子吸光度法(2.23)の標準添加法により試験を行いクロムの含量を求めるとき、10 ppm以下である。

使用ガス：

可燃性ガス アセチレン

支燃性ガス 空気

ランプ：クロム中空陰極ランプ

波長：357.9 nm

(4) 亜鉛 (2)の試料溶液を試料溶液とする。別に本品5.00 gずつを3個の共栓フラスコにとり、試料溶液と同様に操作し、原子吸光度用亜鉛標準液7.5 mL、15 mL及び22.5 mLをそれぞれ正確に加え、水を加えてフラスコの内容物をそれぞれ100.0 gとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、次の条件で原子吸光度法(2.23)の標準添加法により試験を行い亜鉛の含量を求めるとき、30 ppm以下である。

使用ガス：

可燃性ガス アセチレン

支燃性ガス 空気

ランプ：亜鉛中空陰極ランプ

波長：213.9 nm

◆(5) ヒ素 (1.11) 本品15.0 gをフラスコにとり、薄めた塩酸(1→5) 60 mLを加え、加熱して溶かし、臭素試液15 mLを加えて加熱し、過量の臭素を除き、アンモニア試液を加えて中性とし、リン酸水素二ナトリウム十二水和物1.5 gを加

えて放冷し、マグネシア試液30 mLを加えて1時間放置する。沈殿をろ取し、薄めたアンモニア試液(1→4) 10 mLずつで5回洗い、薄めた塩酸(1→4)に溶かし正確に50 mLとする。この液5 mLにつき、試験を行うとき、次の標準色より濃くない。

標準色：本品の代わりにと素標準液15 mLを用い、同様に操作する(1 ppm以下)。

(6) 過酸化水素

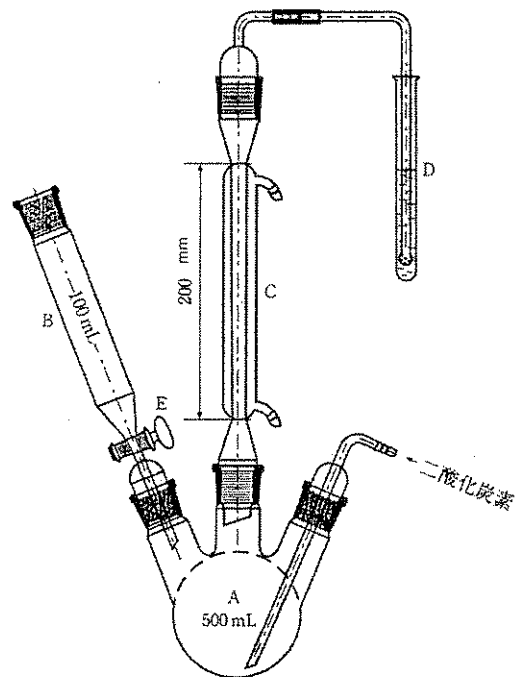
(i) 酵素反応 ペルオキシダーゼは過酸化水素に作用し、その酸素原子を還元型の有機酸化還元指示薬へ移動させ、指示薬を青色の酸化型に変化させる。生成した色の濃さは過酸化水素の量に比例する。この反応を利用した過酸化水素濃度試験紙では、得られる呈色を用意された標準比色表の色と比較することにより、試料溶液の過酸化水素の濃度が求められる。

(ii) 操作法 本品20.0±0.1 gをビーカーにとり、水80.0±0.2 mLを加え、かき混ぜて試料全体を湿らせた後、室温で1～3時間放置する。次にビーカーを時計皿で蓋をし、65±2℃の水浴中で20±5分間加熱して試料を溶かした後、ガラス棒をかき混ぜ、均一な溶液とし、試料溶液とする。過酸化水素濃度試験紙を試料溶液に1秒間浸し、試験紙の反応ゾーンを適切に湿らせる。試験紙を取り出し、振り動かして余分の液を振り落とし、15秒後に試験紙の反応ゾーンの呈色を標準比色表の色と比較する。色が最も一致する標準比色表の色に対応する過酸化水素の濃度を読み取り、それを5倍する(10 ppm以下)。

(iii) 鋭敏度 過酸化水素標準液10 mLを正確に量り、水を加えて正確に300 mLとする。この液2 mLを正確に量り、水を加えて正確に1000 mLとする(2 ppm)。この液に過酸化水素濃度試験紙を1秒間浸し、試験紙の反応ゾーンを適切に湿らせる。試験紙を取り出し、振り動かして余分の液を振り落とし、15秒後に試験紙の反応ゾーンの呈色を標準比色表の色と比較するとき、過酸化水素の濃度が2 ppmの標準比色表の色と等しい。

(7) 二酸化イオウ

(i) 装置 図に示すものを用いる。



A：三口丸底フラスコ(500 mL)
B：円筒形滴下漏斗(100 mL)
C：冷却器
D：試験管
E：コック

(ii) 操作法 水150 mLを三口丸底フラスコにとり、二酸化炭素を毎分100 mLの流速で装置に流す。過酸化水素・水酸化ナトリウム試液10 mLを受け側の試験管に加える。15分後、二酸化炭素の流れを中断することなく、円筒形滴下漏斗を三口丸底フラスコから取り外し、本品25.0 gを水100 mLを用いて三口丸底フラスコに移す。2 mol/L塩酸試液80 mLを円筒形滴下漏斗に加えた後、コックを開けて三口丸底フラスコに流し込み、二酸化イオウが円筒形滴下漏斗に逃げないように最後の数mLが流れ出る前にコックを閉め、混合液を1時間加熱する。受け側の試験管を取り外し、その内容物を200 mLの広口三角フラスコに移す。受け側の試験管を少量の水で洗い、洗液は三角フラスコに加える。水浴中で15分間加熱した後、冷却する。プロモフェノールブルー試液0.1 mLを加え、黄色から紫青色への変化が少なくとも20秒間持続するまで0.1 mol/L水酸化ナトリウム液で滴定(2.50)する。同様の方法で空試験を行い、補正する。次式により二酸化イオウの量を求めるとき、50 ppm以下である。

$$\text{二酸化イオウの量(ppm)} = V/M \times 1000 \times 3.203$$

M：本品の秤取量(g)

V：0.1 mol/L水酸化ナトリウム液の消費量(mL)

導電率 (2.51) 確認試験(1)の試料溶液につき、30±1.0℃で試験を行うとき、1 mS·cm⁻¹以下である。ただし、温度補正は行わない。

乾燥減量 (2.41) 15.0%以下(5 g, 105℃, 16時間)。

微生物限度 (4.05) 本品1 g当たり、総好気性微生物数の許容

基準は 10^3 CFU、総真菌数の許容基準は 10^2 CFUである。また、大腸菌及びサルモネラを認めない。

貯法

保存条件 熱及び湿気を避けて保存する。

◆容器 気密容器◆

別紙 2

参考情報 改正事項

参考情報 G9. その他 第十六改正日本薬局方における国際調和に次を加える。

第十六改正日本薬局方における国際調和

調和年月：2012年11月(Corr. 1)

| 薬局方調和事項 | 第十六改正日本薬局方（日本薬局方の一部を改正する件（平成 25 年厚生労働省告示第 190 号）による改正） | 備考 |
|----------------------------|--|------------------------------|
| Gelatin (Gelling Grade) | ゼラチン | |
| Definition | 基原 | 日本薬局方では、酵素分解で製したものは基原に含まれない。 |
| Identification A | 確認試験(1) | |
| Identification B | 確認試験(2) | |
| pH | pH | |
| Conductivity | 導電率 | |
| Sulphur dioxide | 純度試験(7)二酸化イオウ | |
| Peroxides | 純度試験(6)過酸化物 | |
| Gel strength (Bloom value) | ゼリー強度（ブルーム値） | |
| Iron | 純度試験(2)鉄 | |
| Chromium | 純度試験(3)クロム | |
| Zinc | 純度試験(4)亜鉛 | |
| Loss on drying | 乾燥減量 | |
| Microbial contamination | 微生物限度 | |
| Storage | 貯法 | |
| Labelling | 基原 | |

同条次の項を次のように改める。

調和年月：2010年11月 (Rev. 1)

| | | |
|--|--|---|
| 薬局方調和事項 | 第十六改正日本薬局方（日本薬局方の一部を改正する件（平成 25 年厚生労働省告示第 190 号）による改正） | 備考 |
| Uniformity of Dosage Units (Introduction) | 6.02 製剤均一性試験法 (前書き) | 日本薬局方独自記載事項： 液剤に関して補足説明 有効成分を含まない部分の補足説明 |
| Content uniformity | 1. 含量均一性試験 | |
| Solid dosage forms | (i) 固形製剤 | |
| Liquid or Semi-Solid dosage forms | (ii) 液剤又は半固形製剤 | |
| Calculation of acceptance value | 1.1. 判定値の計算 | |
| Mass variation | 2. 質量偏差試験 | 日本薬局方独自記載事項： 有効成分濃度が均一であることを仮定 |
| Uncoated or film-coated tablets | (i) 素錠又はフィルムコーティング錠 | |
| Hard capsules | (ii) 硬カプセル剤 | |
| Soft capsules | (iii) 軟カプセル剤 | |
| Solid dosage forms other than tablets and capsules | (iv) 錠剤とカプセル剤以外の固形製剤 | |
| Liquid dosage forms | (v) 液剤 | "in conditions of normal use. If necessary, compute the equivalent volume after determining the density." を削除 |
| Calculation of acceptance value | 2.1. 判定値の計算 | |
| Criteria | 3. 判定基準 | |
| Solid, Semi-Solid and Liquid dosage forms | (i) 固形製剤, 半固形製剤, 及び液剤 | |
| Table 1 Application of content uniformity (CU) and mass variation (MV) test for dosage forms | 表 6.02-1 含量均一性試験及び質量偏差試験の各製剤への適用 | 日本薬局方独自記載事項： (分包品, 凍結乾燥製剤等), (完全に溶解した液)の補足説明の追記 |
| Table 2 | 表 6.02-2 | |