

資料No. 1 - 2

第十五改正日本薬局方第二追補（案）

平成21年4月21日
日本薬局方部会

第十五改正日本薬局方第二追補（案）目次

生薬総則	1
改正事項		
一般試験法	2
改正事項		
医薬品各条		
改正事項		
化学薬品等	34

生薬総則 改正事項

生薬総則の部1の条を次のように改める。

- 1 医薬品各条の生薬は、動植物の薬用とする部分、細胞内容物、分泌物、抽出物又は鉱物などであり、生薬総則及び生薬試験法を適用する生薬は次のとおりである。

アカメガシワ、アセンヤク、アセンヤク末、アマチャ、アマチャ末、アラビアゴム、アラビアゴム末、アロエ、アロエ末、アンソッコウ、イレイセン、インチンコウ、インヨウカク、ウイキョウ、ウイキョウ末、ウコン、ウコン末、ウヤク、ウワウルシ、エイジツ、エイジツ末、エンゴサク、エンゴサク末、オウギ、オウゴン、オウゴン末、オウセイ、オウバク、オウバク末、オウレン、オウレン末、オンジ、オンジ末、カゴソウ、カシュウ、ガジュツ、カッコウ、カッコン、カノコソウ、カノコソウ末、カロコン、カンキョウ、カンゾウ、カンゾウ末、カンテン、カンテン末、キキョウ、キキョウ末、キクカ、キササゲ、キジツ、キョウカツ、キョウニン、クコシ、クジン、クジン末、ケイガイ、ケイヒ、ケイヒ末、ケツメイシ、ケンゴシ、ゲンチアナ、ゲンチアナ末、ゲンノショウコ、ゲンノショウコ末、コウカ、コウジン、コウブシ、コウブシ末、コウボク、コウボク末、ゴオウ、ゴシツ、ゴシュユ、ゴボウシ、ゴミシ、コロンボ、コロンボ末、コンズランゴ、サイコ、サイシン、サフラン、サンキライ、サンキライ末、サンザシ、サンシシ、サンシシ末、サンシュユ、サンショウ、サンショウ末、サンソウニン、サンヤク、サンヤク末、ジオウ、シゴカ、ジコッピ、シコン、シツリシ、シヤクヤク、シヤクヤク末、ジャショウシ、シャゼンシ、シャゼンソウ、ジュウヤク、シュクシャ、シュクシャ末、ショウキョウ、ショウキョウ末、ショウズク、ショウマ、シンイ、セッコウ、セネガ、セネガ末、センキュウ、センキュウ末、ゼンコ、センコツ、センソ、センナ、センナ末、センブリ、センブリ末、ソウジュツ、ソウジュツ末、ソウハクヒ、ソボク、ソヨウ、ダイオウ、ダイオウ末、タイソウ、タクシャ、タクシャ末、チクセツニンジン、チクセツニンジン末、チモ、チョウジ、チョウジ末、チョウトウコウ、チョレイ、チョレイ末、チンピ、テンマ、テンモンドウ、トウガシ、トウガラシ、トウガラシ末、トウキ、トウキ末、トウニン、トウニン末、トウヒ、ドクカツ、トコン、トコン末、トチュウ、トラガント、トラガント末、ニガキ、ニガキ末、ニクズク、ニンジン、ニンジン末、ニンドウ、バイモ、バクモンドウ、ハチミツ、ハッカ、ハマボウフウ、ハンゲ、ビヤクゴウ、ビヤクシ、ビヤクジュツ、ビヤクジュツ末、ビワヨウ、ビンロウジ、ブクリョウ、ブクリョウ末、ブシ、ブシ末、ベラドンナコン、ヘンズ、ボウイ、ボウコン、ボウフウ、ボクソク、ボタンピ、ボタンピ末、ホミカ、ボレイ、ボレイ末、マオウ、マクリ、マシニン、モクツウ、モッコウ、ヤクチ、ヤクモソウ、ユウタン、ヨクイニン、ヨクイニン末、リュウガンニク、リュウコツ、リュウコツ末、リュウタン、リュウタン末、リョウキョウ、レンギョウ、レンニク、ロジン、ロートコン、ローヤルゼリー。

一般試験法 改正事項

一般試験法の部 前文を次のように改める。

一般試験法は、共通な試験法、医薬品の品質評価に有用な試験法及びこれに関連する事項をまとめたものである。別に規定するもののほか、アルコール数測定、アンモニウム試験、液体クロマトグラフィーによる試験、塩化物試験、炎色反応試験、エンドトキシン試験、核磁気共鳴スペクトル測定、かさ密度測定、ガスクロマトグラフィーによる試験、乾燥減量試験、眼軟膏の金属性異物試験、凝固点測定、強熱減量試験、強熱残分試験、屈折率測定、蛍光光度法による試験、原子吸光光度法による試験、抗生物質の微生物学的力価試験、鉱油試験、酸素フラスコ燃焼法による試験、残留溶媒試験、紫外可視吸光度測定、重金属試験、消化力試験、生薬の微生物限度試験、蒸留試験、浸透圧測定、水分測定、製剤均一性試験（含量均一性試験、質量偏差試験）、製剤の粒度の試験、制酸力試験、赤外吸収スペクトル測定、旋光度測定、タップ密度測定、たん白質のアミノ酸分析、窒素定量、注射剤の採取容量試験、注射剤の不溶性異物検査、注射剤の不溶性微粒子試験、注射剤用ガラス容器試験、定性反応、滴定終点検出、鉄試験、点眼剤の不溶性異物検査、点眼剤の不溶性微粒子試験、導電率測定、熱分析、粘度測定、薄層クロマトグラフィーによる試験、発熱性物質試験、pH 測定、比重測定、微生物限度試験、ヒ素試験、ビタミンA 定量、比表面積測定、沸点測定、プラスチック製医薬品容器試験、粉体の粒子密度測定、粉末X線回折測定、崩壊試験、密度測定、無菌試験、メタノール試験、有機体炭素試験、融点測定、輸液用ゴム栓試験、溶出試験、硫酸塩試験、硫酸呈色物試験及び粒度測定は、それぞれの試験法により行う。ただし、油脂の融点、脂肪酸凝固点、比重、酸価、けん化価、エステル価、水酸基価、不けん化物及びヨウ素価は、油脂試験法中のそれぞれの項に、生薬の試料の採取、分析用試料の調製、鏡検、純度試験、乾燥減量、灰分、酸不溶性灰分、エキス含量及び精油含量の試験は、生薬試験法中のそれぞれの項に従う。

それぞれの試験法等に付した番号は、一般試験法を分類し付与した固有のものである。医薬品各条等において、〈〉を付すものは該当する一般試験法の番号を示す。

1.07 重金属試験法

検液及び比較液の調製法の項の(3)第3法を次のように改める。

(3) 第3法

医薬品各条に規定する量の試料を石英製又は磁製のるつぼに量り、初めは注意して弱く加熱した後、500～600℃で強熱し、灰化する。冷後、王水 1mL を加え、水浴上で蒸発乾固し、残留物を塩酸 3 滴で潤し、熱湯 10mL を加えて 2 分間加温する。次にフェノールフタレイン試液 1 滴を加え、アンモニア試液を液が微赤色となるまで滴加し、希酢酸 2mL を加え、必要ならば過し、水 10mL で洗い、ろ液及び洗液をネスラー管に入れ、水を加えて 50mL とし、検液とする。

比較液は王水 1mL を水浴上で蒸発乾固し、以下検液の調製法と同様に操作し、医薬品各条に規定する量の鉛標準液及び水を加えて 50mL とする。

1.08 窒素定量法（セミマイクロケルダール法）

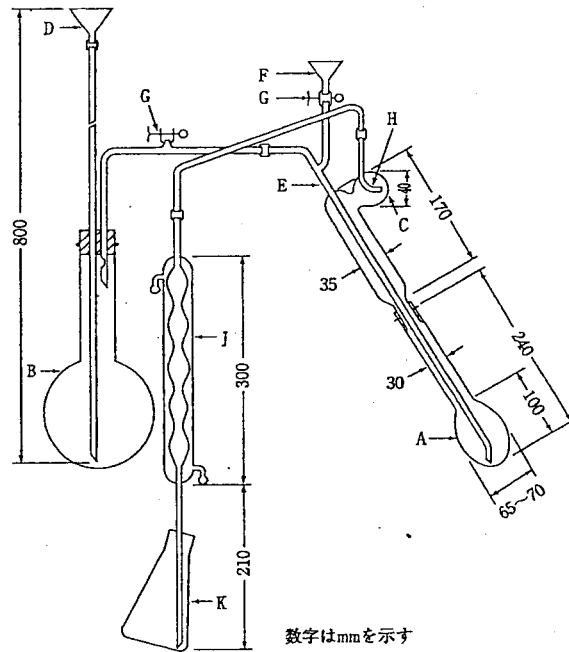
1.08 窒素定量法（セミマイクロケルダール法）の項を次のように改める。

窒素定量法は、窒素を含む有機化合物を硫酸で加熱分解し、窒素をアンモニア性窒素とした後、アルカリにより遊離させ、水蒸気蒸留法により捕集したアンモニアを滴定法により定量する方法である。

1. 装置

図 1.08-1 に示すものを用いる。総硬質ガラス製で、接続部はすり合わせにしてもよい。装置に用いるゴムはすべて水酸化ナトリウム試液中で 10～30 分間煮沸し、次に水中で 30～60 分間煮沸し、最後に水でよく洗ってから用いる。

ただし、有機物の分解、生成したアンモニアの蒸留及びその定量における滴定終点検出法（電位差滴定法、比色滴定法等）など、自動化された装置を用いることもできる。



- A : ケルダールフラスコ
 B : 水蒸気発生器で、硫酸2～3滴を加えた水を入れ、突沸を避けるために沸騰石を入れる。
 C : しぶき止め
 D : 給水用漏斗
 E : 蒸気管
 F : アルカリ溶液注入用漏斗
 G : ピンチコック付きゴム管
 H : 小孔 (径は管の内径にほぼ等しい)
 J : 冷却器 (下端は斜めに切つてある。)
 K : 受器

図 1.08-1

2. 装置適合性

自動化された装置を用いる場合には、次の方法により装置の適合性を定期的に確認する必要がある。

アミド硫酸 (標準試薬) をデシケーター (減圧, シリカゲル) 中で約 48 時間乾燥し、その約 1.7 g を精密に量り、水に溶かし、正確に 200 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、分解用フラスコに入れ、以下それぞれの装置の指示に従って操作し、アミド硫酸中の窒素含量 (%) を求めるとき、14.2 ~ 14.6% の範囲にある。

3. 試薬・試液

分解促進剤 別に規定するもののほか、硫酸カリウム 10 g 及び硫酸銅 (II) 五水和物 1 g を混合し、粉末としたもの 1 g を用いる。なお、分解促進剤については、規定されたものと同等の結果を与えることを試料を用いて検証した上で、その種類及び量を変更することができる。

4. 操作法

別に規定するもののほか、次の方法による。

窒素 (N : 14.01) 2 ~ 3 mg に対応する量の試料を精密に量るか、又はピペットで正確に量り、ケルダールフラスコ A に入れ、これに分解促進剤を加え、フラスコの首に付着した試料を少量の水で洗い込み、更にフラスコ内壁に沿って硫酸 7 mL を加える。

次に、フラスコを振り動かしながら、過酸化水素 (30) 1 mL を少量ずつ内壁に沿って注意して加える。フラスコを徐々に加熱し、更にフラスコの首で硫酸が液化する程度に加熱する。液が青色澄明を経て鮮やかな緑色澄明となり、フラスコの内壁に炭化物を認めなくなったとき、加熱をやめる。必要ならば冷却した後、過酸化水素 (30) 少量を追加し、再び加熱する。冷後、水 20 mL を注意しながら加えて冷却する。

次に、フラスコを、あらかじめ水蒸気を通じて洗った蒸留装置 (図 1.08-1) に連結する。受器 K にはホウ酸溶液 (1 → 25) 15 mL 及びプロモクレゾールグリーン・メチルレッド試液 3 滴を入れ、適量の水を加え、冷却器 J の下端をこの液に浸す。漏斗 F から水酸化ナトリウム溶液 (2 → 5) 30 mL を加え、注意して水 10 mL で洗い込み、ピンチコック付きゴム管 G のピンチコックを閉じ、水蒸気を通じて留液 80 ~ 100 mL を得るまで蒸留する。冷却器 J の下端を液

面から離し、少量の水でその部分を洗い込み、0.005 mol/L 硫酸で滴定 <2.50> する。ただし、滴定の終点は液の緑色が微灰青色を経て微灰赤紫色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.005 mol/L 硫酸 1 mL = 0.1401 mg N

ただし、自動化された装置を用いる場合、その操作法はそれぞれの装置の指示に従って行う。

1.09 定性反応

リン酸塩(正リン酸塩)(2)を次のように改める。

リン酸塩(正リン酸塩)

(2) リン酸塩の希硝酸酸性溶液に七モリブデン酸六アンモニウム試液を加えて加温するとき、黄色の沈殿を生じ、水酸化ナトリウム試液又はアンモニア試液を追加するとき、沈殿は溶ける。

2.01 液体クロマトグラフィー

装置の項を次のように改める。

装置

通例、移動相送液用ポンプ、試料導入装置、カラム、検出器及び記録装置からなり、必要に応じて移動相組成制御装置、カラム恒温槽、反応試薬送液用ポンプ及び化学反応槽などを用いる。ポンプは、カラム及び連結チューブなどの中に移動相及び反応試薬を一定流量で送ることができるものである。試料導入装置は、一定量の試料を再現性よく装置に導入するものである。カラムは、一定の大きさにそろえた液体クロマトグラフィー用充てん剤を内面が平滑で不活性な金属などの管に均一に充てんしたものである。なお、充てん剤の代わりに固定相を管壁に保持させたものを用いることができる。検出器は、試料の移動相とは異なる性質を検出するもので、紫外又は可視吸光度計、蛍光光度計、示差屈折計、電気化学検出器、化学発光検出器、電気伝導度検出器(導電率検出器)及び質量分析計などがあり、通例、数 μg 以下の試料に対して濃度に比例した信号を出すものである。記録装置は、検出器により得られる信号の強さを記録するものである。必要に応じて記録装置としてデータ処理装置を用いてクロマトグラム、保持時間、又は成分定量値などを記録あるいは出力させることができる。移動相組成制御装置は、段階的制御(ステップワイズ方式)と濃度勾配制御(グラジエント方式)があり、移動相組成を制御できるものである。

システム適合性の項の前書き及び(3)システムの再現性を次のように改める。

システム適合性

システム適合性は、クロマトグラフィーを用いた試験法には不可欠の項目であり、医薬品の試験に使用するシステムが、当該の試験を行うのに適切な性能で稼働していることを一連の品質試験ごとに確かめることを目的としている。システム適合性の試験方法と適合要件は、医薬品の品質規格に設定した試験法の中に規定されている必要がある。規定された適合要件を満たさない場合には、その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、基本的に「システムの性能」及び「システムの再現性」で評価されるが、純度試験においてはこれらに加えて「検出の確認」が求められる場合がある。

(3) システムの再現性

標準溶液あるいはシステム適合性試験用溶液を繰り返し注入したときの被検成分のレスポンスのばらつき(精度)が試験の目的にかなうレベルにあることを確認することによって、使用するシステムが試験の目的を達成するために必要な性能を備えていることを検証する。

システムの再現性の許容限度値は、通常、繰り返し注入における被検成分のレスポンスの相対標準偏差(RSD)として規定する。試料溶液の注入を始める前に標準溶液の注入を繰り返す形だけでなく、標準溶液の注入を試料溶液の注入の前後に分けて行う形や試料溶液の注入の間に組み込んだ形でシステムの再現性を確認してもよい。

繰り返し注入の回数は6回を原則とするが、グラジエント法を用いる場合や試料中に溶出が遅い成分が混在する場合など、1回の分析に時間がかかる場合には、6回注入時とほぼ同等のシステムの再現性が担保されるように、達成すべきばらつき(許容限度値)を厳しく規定することにより、繰り返し注入の回数を減らしてもよい。

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。

2.04 たん白質のアミノ酸分析法

次のように改める。

たん白質のアミノ酸分析法は、たん白質、ペプチド、その他の医薬品のアミノ酸組成やアミノ酸含量を測定する方法である。本法は、たん白質及びペプチドの定量、同定、構造解析、ペプチドマップ法におけるペプチド断片の評価、並びにたん白質及びペプチド中の異常アミノ酸の検出などに利用できる。たん白質及びペプチドは、アミノ酸分析を行う前に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遊離アミノ酸の分析方法と同じである。試料中の各構成アミノ酸は一般に誘導体化して分析する。

1. たん白質及びペプチドの加水分解

たん白質及びペプチド試料を加水分解する最も一般的な方法は、試料をそのままフェノール添加6 mol/L塩酸で110℃、24時間処理する方法（方法1）である。この加水分解法では化学変化するアミノ酸があり、定量的に回収されないため、分析結果の解析に留意が必要である。すなわち、トリプトファンは破壊され、セリンとトレオニンの一部破壊され、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）。また、イソロイシンやバリンを含むペプチ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となる。

これらの問題に対処するために、方法2～11の加水分解法を適宜用いることもある。方法4～11では、システイン、メチオニン、アスパラギン、グルタミンは他のアミノ酸に変換される。したがって、方法1以外の方法を採用するに当たっては、その方法の利点と問題点をよく比較検討しておく必要がある。

(i) 方法1：フェノール添加塩酸加水分解（液相，気相）

トリプトファンの酸化防止

(ii) 方法2：メルカプトエタンスルホン酸加水分解（気相）

(iii) 方法3：チオグリコール酸添加塩酸加水分解（気相）

システイン/シスチン及びメチオニンの酸化

(iv) 方法4：過ギ酸酸化後、方法1又は方法2による加水分解

システイン/シスチンの酸化

(v) 方法5：アジ化ナトリウム添加塩酸加水分解（液相）

(vi) 方法6：ジメチルスルホキシド添加塩酸加水分解（気相）

システイン/シスチンの還元及びアルキル化

(vii) 方法7：気相ピリジリエチル化後に塩酸加水分解

(viii) 方法8：液相ピリジリエチル化後に塩酸加水分解

(ix) 方法9：液相カルボキシメチル化後に塩酸加水分解

システイン/シスチンの混合ジスルフィド化

(x) 方法10：ジチオグリコール酸又はジチオジプロピオン酸との反応後に塩酸加水分解

アスパラギン及びグルタミンの誘導体化

(xi) 方法11：ビス(1,1-トリフルオロアセトキシ)ヨードベンゼンとの反応後に塩酸加水分解

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については、経時的な濃度変化を測定することでより正確な分析値が得られる。経時的濃度変化測定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り、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は、迅速ではあるが特別な機器と注意が必要である。プロテアーゼ数種を用いた完全たん白質消化は、処理が複雑で、厳密な調節が必要であり、一般にはたん白質よりもペプチドに適用される。

2. アミノ酸分析方法

アミノ酸の分析方法には、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以下に示す方法1～2で誘導体化して検出するポストカラム法、及び遊離アミノ酸を方法2～7で誘導体化した後に逆相液体クロマトグラフィーで分離するプレカラム法などがある。

(i) 方法1：ニンヒドリン

(ii) 方法2：*o*-フタルアルデヒド（OPA）

(iii) 方法3：フェニルイソチシアネート（PITC）

(iv) 方法4：6-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（AQC）

(v) 方法5：（ジメチルアミノ）アゾベンゼンスルホニルクロリド（DABS-Cl）

(vi) 方法6：9-フルオレニルメチルクロロギ酸（FMOC-Cl）

(vii) 方法7：7-フルオロ-4-ニトロベンゾ-2-オキサ-1,3-ジアゾール（NBD-F）

これらの方法の中で、ポストカラムニンヒドリン誘導体化法は最も一般的な方法である。どの方法を選ぶかは試験に要求される感度等に依存する。これらの方法に用いる全自動化された装置及び試薬類は市販されている。他にも試液の調製法、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。また、個々のパラメータは実際に使用する装置や操作に依存する。

3.01 かさ密度及びタップ密度測定法

3.01 かさ密度及びタップ密度測定法を次のように改める。

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。

◆かさ密度及びタップ密度測定法は、それぞれ粉末状医薬品の疎充てん時及びタップ充てん時におけるみかけの密度を測定する方法である。疎充てんとは、容器中に粉体を圧密せずにゆるやかに充てんすることであり、タップ充てんとは、粉体を充てんした容器を一定高さより一定速度で繰り返し落下させ、容器中の粉体のかさ体積がほぼ一定となるまで密に充てんすることである。◆

かさ密度

粉体のかさ密度は、タップしない（ゆるみ）状態での粉体試料の質量と粒子間空隙容積の因子を含んだ粉体の体積との比である。したがって、かさ密度は粉体の粒子密度と粉体層内の粒子の空間的配列に依存する。かさ密度は、国際単位系では kg/m^3 ($1 \text{ g/mL} = 1000 \text{ kg/m}^3$) であるが、メスシリンダーを用いて測定するので g/mL で表される。なお、これは g/cm^3 で表してもよい。

粉体のかさ特性は、試料の調製法、処理法や保存法、すなわち、粉体がどのように取り扱われたかに依存する。粒子は、一連のかさ密度を持つように充てんすることができ、また、粉体層をごくわずかに乱すだけでもかさ密度は変化する。このように、粉体のかさ密度を再現性よく測定するのは極めて難しいので、結果を記録する際には、どのようにして測定したかを明記しておくことが重要である。

粉体のかさ密度は、ふるいを通してメスシリンダーに入れた既知質量の粉体試料の体積を測定する（第1法）か、又はボリュメーターを通して容器内に入れた既知体積の粉体試料の質量を測定する（第2法）か、若しくは測定用容器（第3法）を用いることによって求める。これらの中で第1法及び第3法を用いるのが望ましい。

第1法（メスシリンダーを用いる方法）

操作法

保存中に形成するかも知れない凝集体を解砕するために、必要ならば、試験を行うのに十分な量の粉体を 1.0 mm 以上の目開きを持つふるいを通す。この操作は試料の性質を変化させないように静かに行わねばならない。0.1%の精度で秤量した約 100 g の試料 (m) を圧密せずに乾いた 250 mL メスシリンダー（最小目盛単位：2 mL）に静かに入れる。必要ならば、粉体層の上面を圧密せずに注意深くならし、ゆるみかさ体積 (V_0) を最小目盛単位まで読み取る。 m/V_0 によってかさ密度 (g/mL) を計算する。この特性値を測定するためには、一般に繰り返し測定することが望ましい。

粉体の密度が小さすぎるか又は大きすぎる、すなわち、試料のゆるみかさ体積が 250 mL 以上であるか又は 150 mL 以下の場合には、試料量として 100 g を用いることはできない。したがって、このような場合には、試料のゆるみかさ体積が 150 mL から 250 mL（メスシリンダーの全容積中に占めるかさ体積が 60%以上）となるような、別の試料量を選択しなければならない。この場合、試料の質量を結果の項目中に記載しておく。

50 mL から 100 mL のかさ体積を持つ試料については、最小目盛単位が 1 mL の 100 mL メスシリンダーを用いることができる。この場合、メスシリンダーの容積を結果の項目中に記載しておく。

第2法（ボリュメーターを用いる方法）

装置

装置¹⁾（図 3.01-1）は目開き 1.0 mm のふるいを取り付けた上部漏斗から構成される。この漏斗は、粉体が通過する時に、その上を滑落したり跳ね上がったたりする 4 枚のガラス製邪魔板が取り付けられたパッフル・ボックスの上部に固定されている。パッフル・ボックスの底部には、ボックスの直下に置かれた、粉体を集めてカップに注入できるような漏斗がある。このカップは円筒形（容積 $25.00 \pm 0.05 \text{ mL}$ 、内径 $30.00 \pm 2.00 \text{ mm}$ ）又は正方形（容積 $16.39 \pm 2.00 \text{ mL}$ 、一辺の長さ $25.4 \pm 0.076 \text{ mm}$ ）である。

操作法

正方形カップの場合には最少量 25 cm^3 、円筒形カップの場合には最少量 35 cm^3 の粉体を用い、装置を通して試料の受器となるカップ内に過剰の粉体を溢れるまで流下させる。カップの上面に垂直に立てて接触させたヘラの刃を滑らかに動かし、圧密やカップからの粉体の溢流を防ぐためにヘラを垂直にしたままで、カップの上面から過剰の粉体を注意深くすり落とす。カップの側面からも試料をすべて除去し、粉体の質量 (m) を 0.1%まで測定する。式 m/V_0 (V_0

はカップの容積) によってかさ密度 (g/mL) を計算する。3つの異なった試料を用いて3回の測定値の平均値を記録する。

第3法 (容器を用いる方法)

装置

装置は図3.01-2に示すようなステンレス製の100 mL円筒形容器から構成される。

操作法

保存中に形成された凝集体を解砕し、得られた試料を測定用容器に溢れるまで自由に流入させるために、必要ならば、試験を行うのに十分な量の試料を1.0 mmのふるいを通して調製する。第2法と同様に容器の上面から過剰の粉体を注意深くすり落とす。あらかじめ測定しておいた空の測定用容器の質量を差し引くことによって、粉体の質量 (m_0) を0.1%まで測定する。式 $m_0/100$ によってかさ密度 (g/mL) を計算し、3つの異なった試料を用いて3回の測定値の平均値を記録する。

タップ密度

タップ密度は、粉体試料を入れた容器を機械的にタップした後に得られる、増大したかさ密度である。

タップ密度は粉体試料を入れた測定用メスシリンダー又は容器を機械的にタップすることにより得られる。粉体の初期体積又は質量を測定した後、測定用メスシリンダー又は容器を機械的にタップし、体積又は質量変化がほとんど認められなくなるまで体積又は質量を読み取る。機械的タッピングは、メスシリンダー又は容器を持ち上げ、自重下で以下に述べる3つの方法のいずれかによって所定の距離を落下させることにより行われる。タッピング中に生じる塊の分離をできるだけ最小限にするために、タッピング中にメスシリンダー又は容器を回転させることができるような装置がよい。

第1法

装置

装置 (図3.01-3) は、次の部品から構成される。

—質量 220 ± 44 g の250 mLメスシリンダー (最小目盛単位: 2 mL)

— 3 ± 0.2 mmの高さから公称250回/分、又は 14 ± 2 mmの高さから公称300回/分のタップ速度を与えることができる落下装置。メスシリンダー用の 450 ± 10 gの質量を持つ支持台。

操作法

かさ体積 (V_0) の測定について先に述べたようにして行う。メスシリンダーを支持台に装着する。同じ粉体試料について10回、500回及び1250回タップし、対応するかさ体積 V_{10} 、 V_{500} 及び V_{1250} を最小目盛単位まで読み取る。 V_{500} と V_{1250} の差が2 mL未満であれば、 V_{1250} をタップ体積とする。 V_{500} と V_{1250} の差が2 mLを超える場合には、連続した測定値間の差が2 mL未満となるまで1250回ずつタップを繰り返す。なお、バリデートされていれば、粉体によってはタップ回数はより少なくてもよい。式 m/V_f (V_f は最終タップ体積) を用いてタップ密度 (g/mL) を計算する。この特性値を測定するためには、一般に測定は繰り返し行うことが望ましい。結果と共に、落下高さも記載しておく。

100 gの試料を用いることができない場合には、試料量を減じ、 240 ± 12 gの質量を持つ支持台の上に固定された 130 ± 16 gの適切な100 mLメスシリンダー (最少目盛単位1 mL) を用いる。試験条件の変更については、結果の項目中に記載しておく。

第2法

操作法

250回/分の公称速度で 3 ± 0.2 mmの固定した落下高さが得られるタップ密度測定器を用いるほかは、第1法で指示されたように行う。

第3法

操作法

図3.01-2に示した補助円筒を装着した測定用容器を用いて、かさ密度の測定法に従って行う。適切なタップ密度試験器を用いて補助円筒付きの測定用容器を50 ~ 60回/分でタップする。200回タップして補助円筒を取り外し、かさ密度測定における第3法で示した測定用容器の上面から過剰の粉体を注意深くすり落とす。タップ操作を更に400回繰り返す。200回及び400回タップ後に得られた2つの質量の差が2%を超えた場合には、2つの連続した測定値間の差が2%未満となるまで更に200回ずつタップして、試験を行う。式 $m_f/100$ (m_f は測定用容器中の粉体質量) を用いてタップ密度 (g/mL) を計算し、3つの異なった試料を用いて3回の測定値の平均値を記録する。

粉体の圧縮性の尺度

粉体のかさ特性に影響する粒子間相互作用は、粉体の流動を妨げる相互作用でもあるので、かさ密度とタップ密度を比較することは、ある特定の粉体におけるこれらの相互作用の相対的重要性を示す一つの尺度となり得る。このような比較は、例えば、圧縮性指数又は Hausner 比のように、粉体の流れやすさの指標としてしばしば用いられる。

圧縮性指数と Hausner 比は、先に述べたように粉体の圧縮傾向の尺度となる。これらはそれ自体、粉体層の沈下能の尺度であり、これによって粒子間相互作用の相対的重要性を評価することができる。自由流動性のある粉体については、このような相互作用はあまり重要ではなく、かさ密度とタップ密度の値は比較的近接している。流動性の乏しい粉体では粒子間相互作用はしばしば大きくなり、かさ密度とタップ密度の間にはより大きな差違が認められる。これらの差違は圧縮性指数と Hausner 比に反映する。

圧縮性指数：次式によって計算する。

$$100 (V_0 - V_f) / V_0$$

V_0 : みかけゆるみ体積

V_f : 最終タップ体積

Hausner 比：次式によって計算する。

$$V_0 / V_f$$

試料によっては、圧縮性指数は V_0 の代わりに V_{10} を用いて測定することができる。

1) 装置 (Scott Volumeter) は、ASTM 32990 に準拠している。

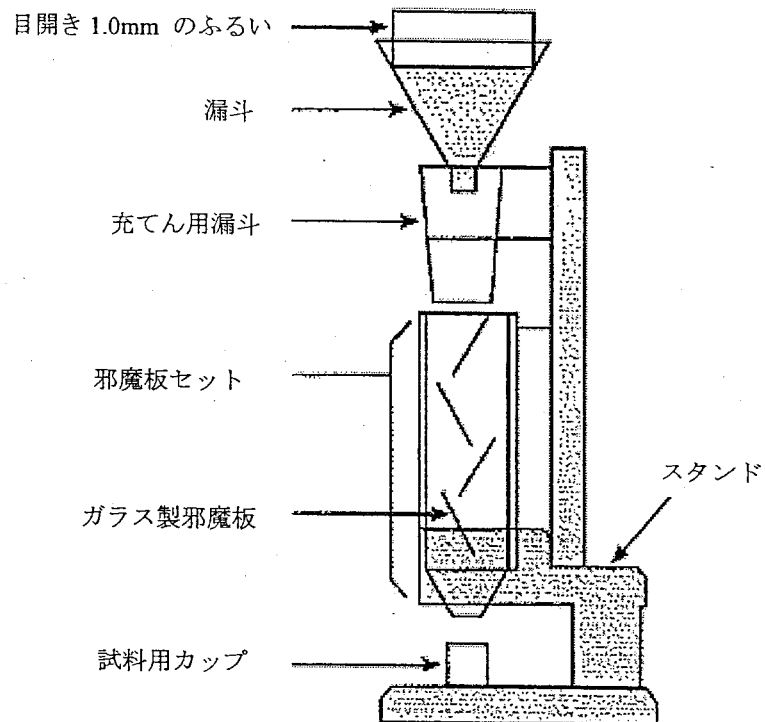


図 3.01-1 ボリュメーター

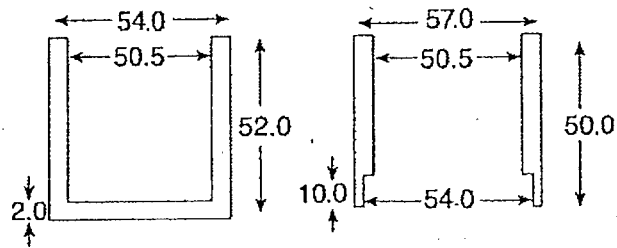


図 3.01-2 測定用容器 (左) と補助円筒 (右)
単位 : mm

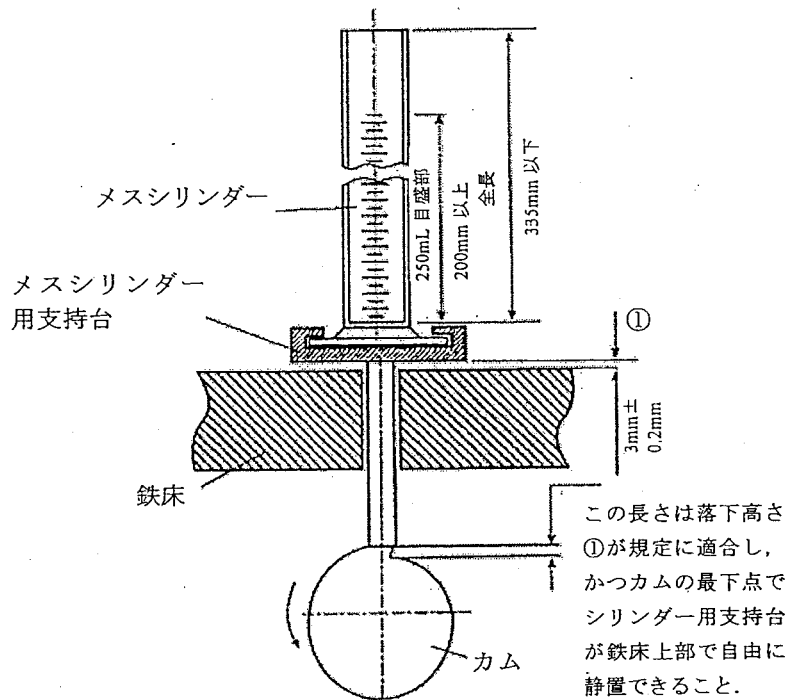


図 3.01-3 タッピング装置

3.02 比表面積測定法

次のように改める。

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。

♦比表面積測定法は、気体吸着法により粉末医薬品の比表面積（単位質量当たりの粉体の全表面積）を算出する方法である。♦試料の比表面積は、固体表面での気体の物理吸着により測定され、表面上の単分子層に相当する吸着気体の量を求めることにより算出される。物理吸着は、吸着気体分子と粉末試料表面の間の比較的弱い力（van der Waals 力）に起因している。通例、測定は液体窒素の沸点で行われ、吸着した気体量は、動的流動法又は容量法により測定される。

1. 1 多点法

粉末試料に気体を物理吸着させたとき、吸着した気体量 V_a と吸着平衡にある吸着気体の圧力 P との間には、相対圧 (P/P_0) の値が 0.05 ~ 0.30 の範囲内で、次式の関係 (Brunauer, Emmett, Teller (BET) の吸着等温式) がある。

$$\frac{1}{V_a \left(\frac{P_0}{P} - 1 \right)} = \frac{(C-1)}{V_m C} \times \frac{P}{P_0} + \frac{1}{V_m C} \quad (1)$$

P : -195.8°C (液体窒素の沸点) で試料表面と平衡状態にある吸着気体の分圧 (Pa)

P_0 : 吸着気体の蒸気圧 (Pa)

V_a : 標準状態 (0°C , 1.013×10^5 Pa) における吸着気体の体積 (mL)

V_m : 試料表面でみかけの単分子層を形成する標準状態における吸着気体の体積 (mL)

C : 試料表面における吸着気体の吸着エンタルピーに関する定数

多点法では、 V_a は 3 つ以上の P/P_0 において測定される。このとき、 $1/[V_a \{(P_0/P)-1\}]$ を、式 (1) に従って P/P_0 に対してプロットすると、通例、相対圧が 0.05 ~ 0.30 の範囲内で直線となる。直線回帰の相関係数 r が 0.9975 以上、すなわち、 r^2 が 0.995 以上であることが必要である。直線プロットから、 $(C-1)/(V_m C)$ である傾きと、 $1/(V_m C)$ である切片を直線回帰分析から求める。これらの値から、 $V_m = 1/(\text{傾き} + \text{切片})$ 、 $C = (\text{傾き}/\text{切片}) + 1$ が計算される。得られた V_m の値から、比表面積 S (m^2/g) が次式によって計算される。

$$S = (V_m N a) / (m \times 22400) \quad (2)$$

N : アボガドロ数 $6.022 \times 10^{23}/\text{mol}$

a : 吸着気体分子 1 個の有効断面積 (m^2) (N_2 : 0.162×10^{-18} , Kr : 0.195×10^{-18})

m : 粉末試料の質量 (g)

22400: 標準状態における吸着気体 1 モルの体積 (mL)

少なくとも 3 つの測定点を必要とする。0.3 付近の P/P_0 値で非直線性が認められる場合は、追加の測定を行う。 P/P_0 値が 0.05 以下では非直線性が認められることがあるので、この範囲での測定は推奨されない。直線性の検証、データ処理、試料の比表面積の算出は上記のように行う。

1. 2 一点法

動的流動法 (第 1 法) 又は容量法 (第 2 法) による比表面積の測定については、通例、少なくとも 3 つの異なる P/P_0 における V_a の測定が必要である。しかし、ある条件下では 0.300 付近の P/P_0 (窒素では 0.300, クリプトンでは 0.001038 モル分率に相当する。) で測定された V_a の値から次式を用いて V_m を求め、比表面積を計算することができる。

$$V_m = V_a \{ 1 - (P/P_0) \} \quad (3)$$

一点法は、物質に関する定数 C が 1 よりはるかに大きい物質の粉末試料について用いることができる。一点法が有効な条件については、一連の粉体試料について一点法で測定された比表面積の値を多点法で測定された値と比較することによって確認することができる。一点法により求めた比表面積と多点法により求めた値が近似していれば、 $1/C$ がほぼ 0 であることを示している。 C の値が極めて大きい試験物質の一連の類似の試料に対して、一点法は間接的に用いることができる。このような場合、一点法による誤差を減少させることは、定数 C をいずれかの試料の多点法の BET プロットから、 $C = 1 + (\text{傾き}/\text{切片})$ として求めることにより可能となる。このとき、次式によって P/P_0 において測定された V_a の値から V_m が計算される。

$$V_m = V_a \left(\frac{P_0}{P} - 1 \right) \left[\frac{1}{C} + \frac{C-1}{C} \times \left(\frac{P}{P_0} \right) \right] \quad (4)$$

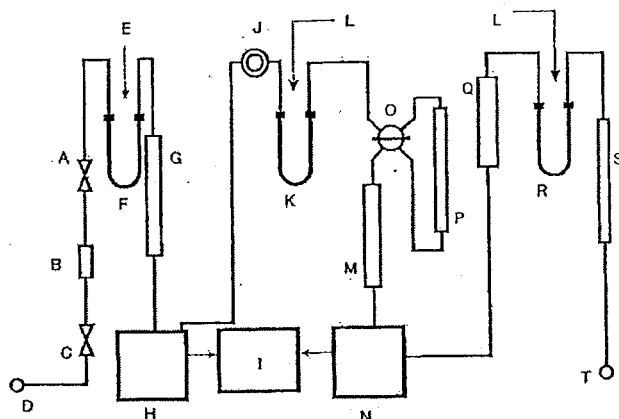
2. 試料の調製

比表面積を測定する前に、保存又は取扱いに粉体試料の表面に物理的に吸着した気体を除去しておく必要がある。脱気操作が不十分な場合には、試料表面の一部に吸着している気体の影響により比表面積が低下又は変動することがある。物質の表面は反応性を持つので、粉末医薬品の比表面積測定について必要な精度と正確さを得るためには、脱気条件の設定は重要である。脱気条件の設定に当たっては、BET プロットに再現性があること、試料の質量が一定であること、及び試料の物理的又は化学的変化がないことを保証しなければならない。温度、圧力及び時間によって決められる脱気条件は、粉末試料の元の表面ができるだけ再現されるように選択しなければならない。脱気は、真空とするか、非反応性の乾燥した気体の流れの中に試料をさらすか、又は脱着-吸着繰り返し法を用いる。いずれの場合においても、不純物が試料から脱離する速度を増加させるために、加熱することがある。粉末試料を加熱する場合には、表面の性質や試料状態への影響を避けるような注意が必要であり、比表面積測定の再現性を保証するために、できるだけ低い温度と短い脱気時間を用いる。加熱に敏感な試料の場合には、脱着-吸着繰り返し法のような他の脱気

法を用いることができる。物理吸着の標準的な方法は、液体窒素の沸点における窒素の吸着である。比表面積の小さい試料 ($0.2 \text{ m}^2/\text{g}$) では低い蒸気圧を持つクリプトンの吸着を利用する。用いるすべての気体は水分を含んではならない。吸着気体が窒素の場合には試料の全表面積が少なくとも 1 m^2 、またクリプトンの場合には少なくとも 0.5 m^2 となるように、粉末試料の質量を正確に量る。適切なバリデーションにより、少ない試料量も使用できる。一定の圧力下で吸着する気体量は、温度が低下するにつれて増加する傾向にあるので、吸着測定は、通常、低温で行われる。測定は、液体窒素の沸点である -195.8°C で行われる。気体吸着は、次に記載する方法のいずれかにより測定する。

3. 1 第1法:動的流動法

動的流動法 (図 3.02-1) では、吸着気体として乾燥した窒素又はクリプトンを使用する。ヘリウムは吸着されない希釈用気体として用いる。 P/P_0 が $0.05 \sim 0.30$ の範囲内で吸着気体とヘリウムの混合比を変えた、少なくとも3種類の混合気体を調製する。所定の温度及び圧力条件下で気体濃度検出器は通過する気体の体積にほぼ比例する信号を出力し、通例、検出器として電子式積分計を内蔵した熱伝導度検出器が用いられる。 P/P_0 が $0.05 \sim 0.30$ の範囲内で、少なくとも3つのデータを測定しなければならない。



- | | |
|------------|------------|
| A: 流量制御バルブ | K: 試験用セル |
| B: 微分流量制御計 | L: すり合せ連結管 |
| C: 開閉バルブ | M: 短流路安定管 |
| D: 気体流入口 | N: 検出器 |
| E: Oリングシール | O: 流路選択バルブ |
| F: 冷却トラップ | P: 長流路安定管 |
| G: 熱平衡管 | Q: 流量計 |
| H: 検出器 | R: 脱気用部位 |
| I: デジタル画面 | S: 拡散調節装置 |
| J: 校正用隔膜 | T: 排気口 |

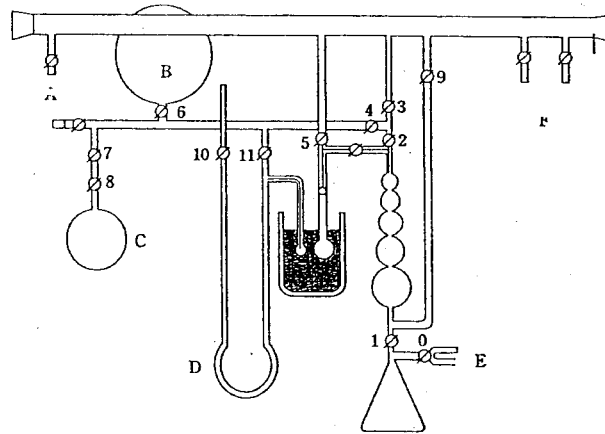
図 3.02-1 動的流動法装置の概略図

窒素及びヘリウムの混合気体は検出器を通過した後、試験用セルへ導かれ、再び検出器を通過させる。試験用セルを液体窒素中に浸すと、試料は移動相から窒素を吸着し、熱伝導率検出器を通じて記録計上にパルスとして記録される。次いで、試験用セルを冷却剤から除去する。これによって吸着ピークの反対側にこれと等しい面積を持つ脱着ピークが発生する。この脱着ピークは吸着ピークより明確であるので、測定のために用いられる。校正には、脱着ピークと同様の大きさのピークを与える量の気体を注入し、単位ピーク面積と気体体積との比例関係を求める。一点法では窒素/ヘリウムの混合物を用い、多点法ではいくつかの同様な混合物を用いるか、又は2種類の気体の混合により行う。計算は、基本的には容量法と同じである。

3. 2 第2法:容量法

容量法 (図 3.02-2) で汎用される吸着気体は窒素であり、これをあらかじめ脱気した粉末試料上の空間に一定の平衡圧 P になるように導入する。ヘリウムは、死容積を測定する目的で用いられる。

本法では混合ガスではなく、純粋な吸着ガスのみを用いるので、熱拡散の干渉効果は避けられる。



A: 真空計 D: 圧力計
 B: 窒素溜 E: 真空/大気
 C: ヘリウム溜 F: 冷却トラップ/真空ポンプ

図 3.02-2 容量法装置の概略図

試料表面の汚染を防ぐため、試料管内に乾燥した少量の窒素を入れ、試料管を外し、ストッパーを挿入する。その質量を量り、試料の質量を求める。試料管を測定装置に取り付け、試料管内を注意深く所定の圧力 (2 ~ 10 Pa) まで減圧する。いくつかの装置では所定の圧力変化速度 (例えば、13 Pa/30 s 以下) で減圧し、次のステップを開始するまで所定時間これを維持するようになっている。必要な場合は試料管内の死容積の測定を非吸着性気体であるヘリウムを用いて行う。死容積の測定は差分測定、すなわち、差圧トランスデューサーに接続した対照管と試料管を用いる方法によっても行うことができる。-195.8℃の液体窒素を入れたデュアール瓶を試料管上の所定の位置まで上げ、必要な P/P_0 となるように十分な量の窒素を導入し、吸着した気体の体積 V_a を測定する。多点法では連続的により高い P/P_0 で V_a の測定を繰り返し行う。吸着気体として窒素を用いるときは、0.10, 0.20, 0.30 の P/P_0 が適切である。

4. 標準物質

試験すべき試料と近似した比表面積値を持つ比表面積測定用 α -アルミナ等を用いて、装置の稼働を定期的に確かめる。

3.03 粉体の粒子密度測定法

3.03 粉体の粒子密度測定法を次のように改める。

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。

粉体の粒子密度測定法は、◆粉末状医薬品又は医薬品原料の粒子密度を測定する方法であり、◆通例、気体置換型ピクノメーターを用いて測定する。この方法は、粉体により置換される気体の体積が、質量既知のその粉体の体積に等しいとみなすことにより求められる。ピクノメーター法による密度測定においては、気体の浸入が可能な開孔部のある空隙は、粉体の体積としないが、閉じた空隙又は気体が浸入できないような空隙は、粉体の体積として評価される。試験用気体としては、通例、開孔部のある微小な空隙への拡散性が高いヘリウムが用いられる。ヘリウム以外の気体を用いられる場合、粉体中への気体の浸入性は、開孔径と気体の分子断面積に依存することから、ヘリウムを用いて得られた密度とは異なる粒子密度が得られることになる。

ピクノメーター法により測定される密度は、個々の粉体粒子の密度の体積加重平均密度である。通例、粒子密度と呼ばれ、固体の真密度 (true density) 又は粉体のかさ密度 (bulk density) と区別される。

固体の密度は、国際単位では単位体積当たりの質量 ($1 \text{ g/cm}^3 = 1000 \text{ kg/m}^3$) で表されるが、通例、 g/cm^3 で表す。

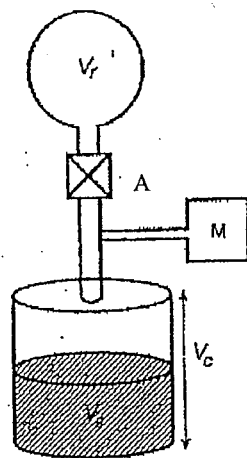
1. 装置

ピクノメーター法による粒子密度測定装置の模式図を図 3.03-1 に示す。装置は、試料が入れられる試験用セル、対照セル及び圧力計 M から構成される。容積 V_c の試験用セルは、バルブ A を通して容積 V_r の対照セルに接続する。

通例、測定用気体としてヘリウムが用いられるが、圧力計を介して所定の圧力 (P) まで試験用セルを加圧できるシステムを備えておく必要がある。

装置の校正 試験用セル及び対照セルの容積 V_c , V_r は、小数第3位 (0.001 cm^3) まで正確に求められている必要があり、体積測定に求められる正確さを保証するために、通例、体積既知の粒子密度測定用校正球を用いて、装置の校正を次のように行う。

最初に空の試験用セルについて、次に粒子密度測定用校正球が置かれた試験用セルについて、操作法に基づく最終圧力 P_f の測定を行い、試験用セルの容積 V_c 及び対照セルの容積 V_r を操作法の項に示した式より求める。なお、最初の操作においては、試料体積 $V_s = 0$ とみなして計算することができる。



- A : バルブ
- V_r : 対照セルの容積 (cm^3)
- V_c : 試験用セルの容積 (cm^3)
- V_s : 試料体積 (cm^3)
- M : 圧力計

図 3.03-1 気体置換型ピクノメーター (粒子密度測定装置) の模式図

2. 操作法

気体置換型ピクノメーター法による粒子密度の測定は、 $15 \sim 30^\circ\text{C}$ の温度範囲において行うこととし、測定中、 2°C 以上の温度変化があってはならない。

測定に先立って、粉体試料中にある揮発性混在物はヘリウムガスを流すことで除去する。揮発性混在物の除去は、時には、減圧下で行う。また、揮発性物質は測定中に発生することもあり得ることから、試料の最終的な質量測定は、試料体積の測定後に行う。

最初に試験用セルの質量を量り、記録しておく。医薬品各条中で規定された量の試料を量り、試験用セルに入れた後、セルを密閉する。

試験用セルと対照セルを接続しているバルブ A を開き、系の圧力が一定であることを圧力計 M により確認した後、対照圧力 P_r を読み取る。次に、2つのセルを接続するバルブを閉じた後、測定用気体を試験用セルに導入して加圧状態とし、圧力計の指示が一定であることを確認した後、初期圧力 P_i を読み取る。次に、バルブを開いて対照セルを試験用セルと接続し、圧力計の指示が一定であることを確認した後、最終圧力 P_f を読み取り、次式により試料体積 V_s を求める。

$$V_s = V_c - \frac{V_r}{\frac{P_i - P_r}{P_f - P_r} - 1}$$

- V_r : 対照セルの容積 (cm^3)
- V_c : 試験用セルの容積 (cm^3)
- V_s : 試料体積 (cm^3)
- P_i : 初期圧力 (kPa)
- P_f : 最終圧力 (kPa)
- P_r : 対照圧力 (kPa)

同一試料について上記の測定を繰り返し、連続して測定した試料体積が 0.2% 以内で互いに一致することを確認し、その平均値を試料体積 V_s とする。最後に、試験用セルを外して秤量し、空のセル質量との差より、最終試料質量 m を求め、次式により粉体の粒子密度 ρ を計算する。

$$\rho = m / V_s$$

- ρ : 粉体の粒子密度 (g/cm^3)
- m : 最終試料質量 (g)
- V_s : 試料体積 (cm^3)