

る。別に試料を用いないで同様に操作し、空試験液を調製する。

#### 定量操作法

医薬品各条で別に規定するもののほか、次の方法による。

##### (1) 塩素又は臭素

A の上部に少量の水を入れ、注意して C をとり、検液をビーカーに移す。2-プロパノール 15 mL で C, B 及び A の内壁を洗い、洗液を検液に合わせる。この液にプロモフェノールブルー試液 1 滴を加え、液の色が黄色になるまで希硝酸を滴加した後、2-プロパノール 25 mL を加え、滴定終点検出法の電位差滴定法により 0.005 mol/L 硝酸銀液で滴定する。空試験液につき同様に試験を行い、補正する。

$$0.005 \text{ mol/L 硝酸銀液 } 1 \text{ mL} = 0.17727 \text{ mg Cl}$$

$$0.005 \text{ mol/L 硝酸銀液 } 1 \text{ mL} = 0.39952 \text{ mg Br}$$

##### (2) ヨウ素

A の上部に少量の水を入れ、注意して C をとり、検液にヒドラジン-水和物 2 滴を加え、栓 C を施し、激しく振り混ぜて脱色する。A の内容物をビーカーに移し、2-プロパノール 25 mL で C, B 及び A の内壁を洗い、洗液は先のビーカーに移す。この液にプロモフェノールブルー試液 1 滴を加え、液の色が黄色になるまで希硝酸を滴加した後、滴定終点検出法の電位差滴定法により 0.005 mol/L 硝酸銀液で滴定する。空試験液につき同様に試験を行い、補正する。

$$0.005 \text{ mol/L 硝酸銀液 } 1 \text{ mL} = 0.6345 \text{ mg I}$$

##### (3) フッ素

A の上部に少量の水を入れ、注意して C をとり、検液及び空試験液をそれぞれ 50 mL のメスフラスコに移し、C, B 及び A の内壁を水で洗い、洗液及び水を加えて 50 mL とし、試験液及び補正液とする。フッ素約 0.03 mg に対応する試験液 (V mL), 補正液 V mL 及びフッ素標準液 5 mL を正確に量り、それぞれ別の 50 mL のメスフラスコに入れ、よく振り混ぜながらそれぞれにアリザリンコンプレキソン試液/pH 4.3 の酢酸・酢酸カリウム緩衝液/硝酸セリウム(III)試液混液 (1:1:1) 30 mL を加え、水を加えて 50 mL とし、1 時間放置する。これらの液につき、水 5 mL を用いて同様に操作して得た液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行う。試験液、補正液及び標準液から得たそれぞれの液の波長 600 nm における吸光度  $A_T$ ,  $A_C$  及び  $A_S$  を測定する。

検液中のフッ素 (F) の量 (mg)

$$= \text{標準液 } 5 \text{ mL 中のフッ素の量 (mg)} \\ \times \frac{A_T - A_C}{A_S} \times \frac{50}{V}$$

フッ素標準液：フッ化ナトリウム (標準試薬) を白金るつばにとり、500 ~ 550 °C で 1 時間乾燥し、デシケーター (シリカゲル) で放冷し、その約 66.3 mg を精密に量り、水を加えて溶かし、正確に 500 mL とする。この液 10 mL を正確にとり、水を加えて正確に 100 mL とする。

##### (4) イオウ

A の上部に少量の水を入れ、注意して C をとり、メタノール 15 mL で C, B 及び A の内壁を洗い込む。この液

にメタノール 40 mL を加え、次に 0.005 mol/L 過塩素酸バリウム液 25 mL を正確に加え、10 分間放置した後、アルセナゾ(III)試液 0.15 mL をメスピペットを用いて加え、0.005 mol/L 硫酸で滴定する。空試験液につき同様に試験を行う。

$$0.005 \text{ mol/L 過塩素酸バリウム液 } 1 \text{ mL} = 0.1603 \text{ mg S}$$

## 23. 残留溶媒試験法

残留溶媒試験法は、患者の安全のために「医薬品の残留溶媒ガイドライン」により勧告された残留溶媒の許容量を遵守するため、ガスクロマトグラフ法により医薬品中に残留する有機溶媒の量を測定する方法である。

医薬品各条には、別に規定するもののほか、医薬品中に残留する有機溶媒の限度を ppm で示す。また規格値は、別に規定するもののほか「医薬品の残留溶媒ガイドライン」に示された許容量を超えてはならない。

#### 装置、操作方法及び試験方法

試料溶液及び標準溶液を調製し、ガスクロマトグラフ法により試験を行う。

ただし、医薬品各条に試料及び標準品 (基準物質) の採取量、試料溶液及び標準溶液の調製方法及びガスクロマトグラフへの注入量、ヘッドスペース装置の操作条件、ガスクロマトグラフの試験条件及びシステム適合性並びに計算式など試験に必要な事項を規定する。

## 24. 紫外可視吸光度測定法

紫外可視吸光度測定法は、通例、波長 200 nm から 800 nm までの範囲の光が、物質により吸収される度合いを測定し、物質の確認、純度の試験及び定量などを行う方法である。ただし、原子吸光度計を用いる方法は、別に規定する方法による。

単色光が、ある物質の溶液を通過するとき、透過光の強さ  $I$  の入射光の強さ  $I_0$  に対する比率を透過度  $t$  といひ、これを百分率で表したものを透過率  $T$  といひ、また透過度の逆数の常用対数を吸光度  $A$  といひ。

$$t = \frac{I}{I_0} \quad T = \frac{I}{I_0} \times 100 = 100t \quad A = \log \frac{I_0}{I}$$

吸光度  $A$  は溶液の濃度  $c$  及び層長  $l$  に比例する。

$$A = kcl \quad (k \text{ は定数})$$

$l$  を 1 cm,  $c$  を吸光物質の濃度 1 mol/L の溶液に換算したときの吸光度をモル吸光係数  $\epsilon$  といひ。吸収極大波長におけるモル吸光係数は  $\epsilon_{\max}$  で表す。

物質の溶液に光を通すとき、吸光度はその光の波長によって異なる。したがって、少しずつ波長の異なった光について吸光度を測定し、それらの吸光度と波長との関係を示す曲線を描くことにより、紫外可視吸収スペクトル (以下「吸収スペクトル」といひ) が得られる。この吸収スペクトルから、その物質の吸収極大波長  $\lambda_{\max}$  及び吸収極小波長  $\lambda_{\min}$  を知ることができ

る。また、吸収スペクトルはその物質の化学構造によって定まる。したがって、特定の波長範囲の吸収スペクトルを測定して参照スペクトルあるいは標準品の吸収スペクトルと比較するか、吸収極大波長などを測定するか、又は特定の二つの波長における吸光度の比を測定することなどによって、物質の確認を行うことができる。更に吸収極大波長における一定濃度の溶液などの吸光度を測定し、一定濃度の標準溶液などの吸光度と比較することによって、定量を行うことができる。

#### 装置及び調整法

測定装置として分光光度計又は光電光度計を用いる。

あらかじめ分光光度計又は光電光度計に添付されている操作方法により装置を調整した後、波長及び透過率が以下の試験に適合することを確認する。

波長は、波長校正用光学フィルターを用い、それぞれのフィルターに添付された試験成績書の試験条件で試験成績書に示される基準値の波長付近における透過率を測定し、透過率が極小値を示す波長を読み取る試験を行うとき、その測定波長と基準値の波長のずれは  $\pm 0.5$  nm 以内で、測定を 3 回繰り返して行うとき、測定値はいずれも平均値  $\pm 0.2$  nm 以内である。なお、低圧水銀ランプの 253.65 nm, 365.02 nm, 435.84 nm, 546.07 nm 又は重水素放電管の 486.00 nm, 656.10 nm の輝線を用いて試験を行うことができる。このときの測定波長と輝線の波長とのずれは  $\pm 0.3$  nm 以内で、測定を 3 回繰り返して行うとき、測定値はいずれも平均値  $\pm 0.2$  nm 以内である。

透過率又は吸光度は、透過率校正用光学フィルターを用い、それぞれのフィルターに添付された試験成績書の試験条件で試験成績書に示される基準値の波長における透過率を読み取る試験を行うとき、その測定透過率と基準透過率のずれは試験成績書に示された相対精度の上限値及び下限値にそれぞれ 1 % を加えた値以内で、測定を 3 回繰り返して行うとき、吸光度の測定値（あるいは透過率の測定値を吸光度に換算した値）は、吸光度が 0.500 以下のとき、いずれも平均値  $\pm 0.002$  以内にあり、吸光度が 0.500 を超えるとき、いずれも平均値  $\pm 0.004$  以内にある。なお、同一波長において透過率の異なる透過率校正用光学フィルターの複数枚を用い、透過率の直線性の確認を行うことが望ましい。

#### 操作法

あらかじめ装置及び調整法の項に規定する方法により調整した装置を用い、光源、検出器、装置の測定モード、測定波長又は測定波長範囲、スペクトル幅及び波長走査速度などを選択し、設定する。装置を動作させ一定時間放置し、装置が安定に作動することを確認する。次に、通例、試料光路にシャッターを入れて光を遮り、測定波長又は測定波長範囲での透過率の指示値がゼロ%になるように調整する。更にシャッターを除き、測定波長又は測定波長範囲での透過率の指示値が 100 %（又は吸光度がゼロ）になるように調整する。

対照液などを入れたセルを光路に入れる。通例、対照液などを入れたセルを試料光路及び対照光路に置き、透過率の指示値を 100 %（又は吸光度をゼロ）に調整する。

対照液には、別に規定するもののほか、試験に用いた溶媒を用いる。

次に測定しようとする溶液などを入れたセルを試料光路に入れ、目的とする測定波長における吸光度又は目的とする測定波

長範囲における吸収スペクトルを測定する。

なお、紫外部の吸収測定には石英製、可視部の吸収測定にはガラス製又は石英製のセルを用い、別に規定するもののほか、層長は 1 cm とする。また紫外部の吸収測定に用いる溶媒の吸収については特に考慮し、測定妨げにならないものを用いる。

#### 比吸光度

日本薬局方では、 $l$  を 1 cm,  $c$  を薬品の濃度 1 w/v% の溶液に換算したときの吸光度を比吸光度といい、 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  で表す。

$$E_{1\text{cm}}^{1\%} = \frac{A}{c \times l}$$

$l$  : 層長 (cm)

$A$  : 吸光度

$c$  : 溶液の濃度 (w/v%)

医薬品各条に、例えば、 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (241 nm) : 500 ~ 530 (乾燥後, 2 mg, メタノール, 200 mL) と規定するものは、本品を乾燥減量の項に規定する条件で乾燥し、その約 2 mg をマイクロ化学はかりを用いて精密に量り、メタノールに溶かして正確に 200 mL とし、この液につき、層長 1 cm で波長 241 nm における吸光度を操作法の項に規定する方法により測定するとき、 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  が 500 ~ 530 であることを示す。

#### 確認試験

医薬品各条に規定する方法により試料溶液を調製し、操作法の項に規定する方法により試験を行う。試料溶液から得た吸光度又は吸収スペクトルを用い、通例、次に示す方法を単独又は組み合わせた方法により確認を行う。ただし、装置の器差により生じると推定されるスペクトルの微小な差は無視できるものとする。

##### (1) 参照スペクトルによる確認

試料から得られた吸収スペクトルと確認しようとする物質の参照スペクトルを比較し、両者のスペクトルが同一波長のところで同様の強度の吸収を与えるとき、互いの同一性が確認される。なお、比較する波長範囲は、参照スペクトルに示される範囲とする。

##### 参照スペクトル

紫外可視吸光度測定法による確認試験において、この参照スペクトルによる試験の方法が設定された医薬品各条品目について、比較の際の対象となる参照スペクトルが「参照紫外可視吸収スペクトル」の項に規定されている。

##### (2) 標準品による確認

試料から得られた吸収スペクトルと確認しようとする物質の標準品から得られた吸収スペクトルを比較し、両者のスペクトルが同一波長のところで同様の強度の吸収を与えるとき、互いの同一性が確認される。なお、比較する波長範囲は、参照スペクトルに示される範囲とする。ただし、参照スペクトルが示されていないときは医薬品各条に規定する波長範囲で比較する。

##### (3) 吸収波長による確認

試料から得られた吸収スペクトルの吸収極大波長が確認しようとする物質の医薬品各条に規定される吸収極大波長範囲に含まれるかどうかを検討し、試料から得られた吸収極大波長が医薬品各条の規定に合致するとき、試料と医薬品各条医薬品の同一性が確認される。

## (4) 特定の二つ以上の波長における吸光度の比による確認

試料から得られた吸収スペクトルの特定の二つ以上の波長における吸光度の比を求め、確認しようとする物質の医薬品各条に規定される吸光度の比の値と比較し、試料から得られた吸光度の比が医薬品各条の規定に合致するとき、試料と医薬品各条医薬品の同一性が確認される。

## 定量

医薬品各条に規定する方法で対照液、試料溶液及び標準溶液を調製し、操作法の項に規定する方法により試験を行い、試料溶液及び標準溶液の吸光度を求め、両者の吸光度を比較することにより定量しようとする物質の量を求める。

## 25. 質量偏差試験法

質量偏差試験法は、製剤の質量の偏差を含量の偏差とみなし、個々の製剤の質量を測定することにより、製剤の主薬含量の均一性を推定し試験する方法である。したがって、含量均一性試験を適用した場合にはこの試験法を適用しない。また、定量法に規定する方法を成分含量の測定法として用いることにより、この試験法に代えて含量均一性試験法を適用することができる。

試料 30 個をとり、初めに 10 個についてそれぞれの質量を精密に量り、判定値を計算するとき、この値が 15.0 % を超えないときは適合とする。判定値が 15.0 % を超えるときは、更に 20 個について同様に質量を測定し、2 回の試験を併せた 30 個についての判定値を計算するとき、この値が 15.0 % を超えず、かつ個々の製剤の含量の推定値と表示量の偏差が表示量に対し 25.0 % を超えるものがないときは適合とする。

$$\text{判定値} = |M - A| + ks$$

M: 特に規定している場合以外は表示量 (100.0 %) を用いる

A: 定量法で求めた、試料 1 個あたりの平均含量 (表示量に対する %)

$$x_i = w_i \times \frac{A}{W}$$

$x_1, x_2 \dots x_i \dots x_n$ : 試料 1 個に含まれる主薬含量の推定値

$w_1, w_2 \dots w_i \dots w_n$ : 試験した個々の試料の質量

$\bar{W}$ :  $w_1, w_2 \dots w_i \dots w_n$  の平均値

n: 試験した試料の全個数

k: 判定係数

n が 10 のときは  $k = 2.2$ , 30 のときは  $k = 1.9$  とする

s: 試料の標準偏差

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - A)^2}{n - 1}}$$

以下に示す製剤については、下記の試験法を適用する。

カプセル剤、顆粒剤 (分包)、散剤 (分包) 及びシロップ剤 (分包)

カプセル又は包装を含む全質量を製剤の質量とみなし、上記の試験を行う。適合しないときは、以下の方法で内容物の質量を測定し上記の試験を適用する。

(1) 硬カプセル剤、顆粒剤 (分包)、散剤 (分包) 及びシロップ剤 (分包)

本剤の個々の質量を精密に量る。このとき、個々に番号をひかえるなど識別して、各製剤とその質量との対応に留意する。カプセル又は包装を開き、内容物を小さなはけなどを用いて除去し、個々の空のカプセル又は包装の質量を精密に量る。個々の製剤の質量から対応する空のカプセル又は包装の質量を差し引いて、その製剤の内容物の質量とする。

(2) 軟カプセル剤

本剤の個々の質量を精密に量る。このとき、個々に番号をひかえるなど識別して、各カプセル剤とその質量との対応に留意する。カプセルを切り開き、内容物をジエチルエーテルなどの揮発性の溶媒で洗い出す。ろ紙などで空のカプセルから溶媒を除去し、室温に放置してカプセルに含まれている溶媒を蒸発させる。このとき、カプセルが特に吸湿又は乾燥することを避ける。個々の空のカプセルの質量を精密に量り、個々のカプセル剤の質量から対応する空のカプセルの質量を差し引いて、そのカプセル剤の内容物の質量とする。

注射剤 (用時溶解又は懸濁して用いる注射剤)

本剤をとり、表示用の紙があればこれを除き、外部を水で洗いじゅうぶん乾燥する。その後、注意して開封し、直ちに容器の各部分を集めてその質量を精密に量る。次に内容医薬品を除き、容器の各部分を水及びエタノール (95) でよく洗い、じゅうぶん乾燥した後、質量を精密に量る。前後の質量差を内容物の質量とし、上記の試験を行う。

## 26. 重金属試験法

重金属試験法は、薬品中に混在する重金属の限度試験である。この重金属とは、酸性で硫化ナトリウム試液によって呈色する金属性混在物をいい、その量は鉛 (Pb) の量として表す。

医薬品各条には、重金属 (Pb として) の限度を ppm で ( ) 内に付記する。

検液及び比較液の調製法

別に規定するもののほか、次の方法によって検液及び比較液を調製する。

(1) 第 1 法

医薬品各条に規定する量の試料をネスラー管にとり、水適量に溶かし 40 mL とする。これに希酢酸 2 mL 及び水を加えて 50 mL とし、検液とする。

比較液は医薬品各条に規定する量の鉛標準液をネスラー管にとり、希酢酸 2 mL 及び水を加えて 50 mL とする。

(2) 第 2 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ばに量り、ゆるくふたをし、弱く加熱して炭化する。冷後、硝酸 2 mL 及び硫酸 5 滴を加え、白煙が生じなくなるまで注意して加熱した後、500 ~ 600 °C で強熱し、灰化する。冷後、塩酸 2 mL 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 10 mL 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 2 mL を加え、必要ならばろ過し、水 10 mL で洗い、ろ液及び洗液をネスラ