

| | | |
|---|---|-------|
| 1 | L-酒石酸水素カリウム | 食添 |
| 1 | アクリル酸2-エチルヘキシル・ ビニルピロリドン共重合体溶液 | 薬添規 |
| 1 | アクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸2- エチルヘキシル・メタクリル酸ドデシル共重合体溶液 | 薬添規 |
| 1 | アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液 | 薬添規 |
| 1 | アメ粉 (マルトース) | 薬添規 |
| 1 | エリソルビン酸ナトリウム | 薬添規 |
| 1 | 還元麦芽糖水アメ/粉末還元麦芽糖水アメ | 薬添規 |
| 1 | 感光素201号 | 薬添規 |
| 1 | キサントガム | 薬添規 |
| 1 | クエン酸二水素ナトリウム | 薬添規 |
| 1 | クエン酸二ナトリウム | 薬添規 |
| 1 | クエン酸第一鉄ナトリウム | 食添 |
| 1 | グリコノーδ-ラクトン | 薬添規 |
| 1 | グリセリン脂肪酸エステル | 食添 |
| 1 | クロスカルメロースナトリウム | 薬添規 |
| 1 | 合成ケイ酸アルミニウム・ヒドロキシプロピルスターチ・ 結晶セルロース | 薬添規 |
| 1 | コハク酸 | 薬添規食添 |
| 1 | ジメチルシロキサン | 薬添規 |
| 1 | 精製白糖球状顆粒 | 薬添規 |
| 1 | 精製卵黄レシチン | 薬添規 |
| 1 | 大豆レシチン | 薬添規 |
| 1 | トウモロコシデンブン造粒物 | 薬添規 |
| 1 | ハードファット | 薬添規 |
| 1 | 白糖・デンブン球状顆粒 | 薬添規 |
| 1 | ヒアルロン酸ナトリウム | 外原規 |
| 1 | ヒドロキシプロピルスターチ | 薬添規 |
| 1 | ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート | 薬添規 |
| 1 | ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910・ 酸化チタン・マクロゴール400混合物 | 薬添規 |
| 1 | プルラン | 薬添規 |
| 1 | ポビドンK12 | — |
| 1 | ポリアクリル酸部分中和物 | 薬添規 |
| 1 | ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5) グリコール | 薬添規 |
| 1 | ポリビニルアルコール/部分けん化物 | 薬添規 |
| 1 | 綿実油 | 薬添規 |
| 1 | 硫酸 | 薬添規 |

局方収載を希望する理由、希望しない理由を聞いたところ、収載を希望する理由は国際化の観点が多く、収載を希望しない理由は、収載の手続き、法的規制面の製薬を挙げている。意見を列挙する。

1. 製造メーカー（収載希望理由）

| | |
|------|---|
| 規制 | 輸出に際しての公的機関の証明書（例 GMP 証明書）が発行して頂けるため。 |
| 国際調和 | 局方収載されると三極でハーモナイズされるため。 |
| 国際調和 | ほとんどの製品は USP/NF, EP の該当品であり、国際調和を図るため、日局への収載を希望。収載する際、規格調整のため、調整は必要であると思われます。 |
| 国際調和 | 諸外国とのハーモナイゼーションのため。 |
| 使用頻度 | 希望品目は35年に亘って使用歴があり、60社において採用されている。汎用性が高い座剤基剤である。 |
| 使用頻度 | 候補品目は外用ゲル剤の基剤として広く使われている。 |
| その他 | 局方収載を希望する品目はなし。 |
| その他 | 知名度が上がる。 |
| その他 | 1-ブタノールは溶剤として使用。残留しないことを条件に使用しているが、使用に当たっての明確な認可が得られていない。 |
| その他 | 医薬品の主剤でないため。 |
| 販売 | 顧客からの要求が増えてきているため |
| 品質 | よりよい品質の向上が望める。 |
| 有用性 | カプセルの基剤等、局方に収載された成分しか使用できないケースへの対応となる。局方収載により信頼が高まる。 |

2. 製造メーカー（収載を希望しない理由）

| | |
|-------|---|
| GMP | GMP 管理になるから |
| GMP | 日局に収載されると、添加物であっても原薬 GMP 並の管理を要求され、人員、設備等で大きなコスト負担がかかり、事業としての採算が厳しくなると見られるためです。 |
| GMP | 管理組織などの関連から収載は希望しません。 |
| GMP | 医薬品 GMP に従った製造へ対応させるために価格上昇又は撤退（対応できず）の可能性が考えられます。従って、日局収載のメリットはないと考えます。 |
| 規制 | マスターファイル化と局方収載の関係が明白でないこと。 |
| 収載手続き | 一変のために時間・コストがかかる。 |
| 収載手続き | 局方収載作業手続きが煩雑になることが懸念される（特に当該品目に複数メーカーが存在する場合） |
| 使用頻度 | 製造している添加物に汎用性の高いものがないため。 |
| その他 | 輸入品のため |
| その他 | 今のところ、日局に収載されることを必要としていない。 |
| その他 | 将来の目標で収載を検討している品目はあります。 |
| その他 | 化粧品、食品用が主であるため。 |
| その他 | メーカーとして局方収載のメリットがない。 |
| その他 | 医薬品への応用が少ない。 |
| 販売 | 販売営業上 |
| 有用性 | 薬効が少ないので局方収載の必要性は低いと考える。 |

3. ユーザー（収載希望理由）

| | |
|------|--|
| GMP | 局方収載により、GMP の適用を受けること、及び、国際調和の対象となりうるため。処方成分の国際性を考慮する上で選択の幅が広がると思われる。又受け入れ規格を設定しやすい。 |
| GMP | 製造メーカーが医薬品の製造・販売薬の許可を取得し、日局品として供給可能であれば収載を希望する。 理由 a) 日局収載に伴う規格・試験法等の整備が期待できる。 b) 製剤の申請規格として日局の取扱いが出来る。 |
| 規制 | 現行収載が食添のみの品目は薬添規又は日局収載を希望する。食添収載のみの場合は規格整備（表記法を含む）を求められることがあるため。 |
| 規制 | 海外の製薬企業や公定機関 (FDA, MCA) などへの説明が容易。 |
| 規制 | 承認申請書の作成時には薬添規の簡略記載も日局も作業量や照会の可能性という点では大差ないと思われませんが、日局の関連情報が記載されているので、その情報に期待しています。 |
| 規制 | 今は国外向け製品を開発する機会が増加しているが、ポリアクリル酸塩については外国局方に収載されていない。又、外国当局は日局以外の公定番は認めようとし（日局自体もそうであるが）。しかし、日局に収載されると毒性に関する情報等の要求が随分変わってくる。日本独自の添加物を是非日局に収載をお願いします。 |
| 国際化 | 製剤を海外で開発、販売するのに有利であるため。 |
| 国際調和 | 試験項目が増え、品質向上につながる。NF/USO, 3P と同規格になることで三極で使用できるのであれば、メリットはあると思います。 |
| 使用頻度 | 使用頻度が高く、局方収載が望ましい。 |
| 使用頻度 | 多くの製品又は主力製品に使用している |
| 使用頻度 | いずれも使用頻度が高い添加剤であり、又それらの多くは NF 又は 3P 投下以外の局方に収載されている添加剤であるため。 |
| その他 | 日局収載となれば何かと便利。 |
| 品質 | 出来れば日局品を原料として使用したい（薬添規は日局より管理が緩いため）。特に食添のものは収載して頂きたい（操作条件が日局と食添では異なるため）。 |
| 有用性 | 崩壊剤として機能が強く、有用であるため |
| 有用性 | 局方品としての入手が可能となるので。 |
| 有用性 | 滑沢剤、流動化剤として有用と考えられるので。 |

4. ユーザー（収載を希望しない理由）

| | |
|------|---|
| 規制 | すでに薬添規に収載されていれば、医薬品の承認審査上日局と同様の扱いのため、日局収載までは希望しない。 |
| 規制 | あえて上げれば、薬添規と日局の違いを運用上はあまり感じない。 |
| 規制 | 同一名称の添加剤が日局に存在する場合、その規格に左右されるので、外資メーカーにとっては日局収載はかえって面倒くさくなる。 |
| 規制 | 日局の沈降炭酸カルシウムと薬添規の炭酸カルシウムは統一するなど考えてほしい。 |
| 国際調和 | 局方収載品を増やすより、既収載品の三極ハーモニゼーションが先である。三極ハーモニゼーション完了したものを日局に収載してほしい。 |
| その他 | 価格が高くなるため。 |

収載を希望した製造会社に、局方収載のためのデータの作成、医薬品としての管理薬剤師

の設置等について対応が可能かを聞いたところ、対応可能とした品目は次の通りであった。

| | 局方収載希望品目 | 出典 |
|----|------------------------------|--------|
| 1 | 精製卵黄レシチン | 薬添規 |
| 2 | ヒアルロン酸ナトリウム | — |
| 3 | リン酸水素カルシウム造粒物 | 薬添規 |
| 4 | 無水リン酸水素カルシウム造粒物 | 薬添規 |
| 5 | クエン酸第一鉄ナトリウム | 食添 |
| 6 | クエン酸二水素ナトリウム | 薬添規 |
| 7 | クエン酸二ナトリウム | 薬添規 |
| 8 | L-酒石酸水素カリウム | 薬添規、食添 |
| 9 | L-酒石酸ナトリウム | 薬添規、食添 |
| 10 | プルラン | 薬添規 |
| 11 | 感光素 201号 | 薬添規 |
| 12 | ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート | 薬添規 |

この結果から、次の品目について薬局方に収載するための検討を依頼した。

その内容を以下に示す。

4. 日本薬局方収載の検討

(1) クエン酸二ナトリウムの収載案

【日本名】 クエン酸二ナトリウム

【英名】 Dibasic Sodium Citrate

【日本名別名】 クエン酸ジナトリウム

【構造式】

【分子式及び分子量】 $C_6H_6Na_2O_7 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$: 263.11

【化学名, CAS 番号】 Disodium 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate 1 $\frac{1}{2}$ hydrate
[144-33-2]

含量規定 本品定量するとき換算した脱水物に対し、クエン酸二ナトリウム ($C_6H_6Na_2O_7$: 236.09) 99.0%以上を含む。

性状 本品は無色の結晶又は結晶性粉末で、においはなく、清涼な塩味がある。本品は水に溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにはほとんど溶けない。

確認試験 本品の水溶液(1→20)はクエン酸塩及びナトリウム塩の定性反応を呈する。
pH 本品 1.0g を水 20mL に溶かした液の pH は 4.5~5.5 である。

純度試験 (1) 溶状 本品 1.0g を水 20mL に溶かすとき、液は無色澄明である。
(2) 塩化物 本品 1.0g をとり、試験を行う。比較液には 0.01mol/L 塩酸 0.20mL を加える(0.007%以下)。
(3) 硫酸塩 本品 2.0g をとり、試験を行う。比較液には 0.005mol/L 硫酸

0.25mLを加える。(0.006%以下)。

(4) 酒石酸塩 本品 1.0g に水 2mL, 酢酸カリウム試液 1mL 及び酢酸(31)1mLを加え, ガラス棒で内壁をこするとき, 結晶性の沈殿を生じない。

(5) シュウ酸塩 本品 1.0g に水 5mL を加えて溶かし, エタノール(95)4mL 及び塩化カルシウム試液 0.2mL を加え, 1時間放置するとき, 液は澄明である。

(6) 重金属 2.0g 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 2.0mL を加える(10ppm 以下)。

(7) ヒ素 本品 1.0g をとり, 第1法により検液を調整し, 装置 B を用いる方法により試験を行う(2ppm 以下)

(8) 硫酸呈色物 本品 0.5g をとり, 試験を行う。ただし, 90°Cで1時間加熱する。液の色は色の比較液 K より濃くない。

水分 9.0~12.0%以下 (0.2g. 直接滴定)

定量法 本品約 0.2g を精密に量り, 酢酸(100)30mL を加え, 加熱して溶かし, 冷後 0.1mol/L 過塩素酸で滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い, 補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL=11.804mg $C_6H_5Na_2O_7$

貯法 容器 気密容器

試薬・試液及び一般試験法, は第十四改正日本薬局方に準ずる。

(2) クエン酸二水素ナトリウムの収載案

[日本名] クエン酸二水素ナトリウム

[英名] Monobasic Sodium Citrate

[日本名別名] クエン酸モノナトリウム

[構造式]

[分子式及び分子量] $C_6H_7NaO_7$: 214.11

[化学名, CAS 番号] Monosodium, 2-hydroxypropane-1, 2, 3-tricarboxylate
[18996-35-5]

含量規定 本品を乾燥したものは定量するとき, クエン酸二水素ナトリウム ($C_6H_7NaO_7$: 214.11) 98.0%以上を含む。

性状 本品は無色の結晶性粉末で, においはなく, 酸味がある。

本品は水に溶けやすく, エタノール (95) 又はジェチルエーテルにはほとんど溶けない。

確認試験 本品の水溶液 (1-20) はクエン酸塩及びナトリウム塩の定性反応を呈する。

PH 本品 1.0g を水 20mL に溶かした液の pH は 3.1~4.1.である。

- 純度試験 (1) 溶状 本品 1.0g を水 10mL に溶かすとき、液は無色ほとんど澄明である。
- (2) 塩化物 本品 0.6g をとり、試験を行う。比較液には 0.01mol/L 塩酸 0.25mL を加える (0.015%以下)。
- (3) 硫酸塩 本品 0.5g をとり、試験を行う。比較液には 0.005mol/L 硫酸 0.50mL を加える。(0.048%以下)。
- (4) 酒石酸塩 本品 1.0g に水 2mL、酢酸カリウム試液 1mL 及び酢酸 (31) 1mL を加え、ガラス棒で内壁をこすとき、結晶性の沈殿を生じない。
- (5) シュウ酸塩 本品 1.0g に水 5mL を加えて溶かし、エタノール (95) 4mL 及び塩化カルシウム試液 0.2mL を加え、1時間放置するとき、液は澄明である。
- (6) 重金属 2.5g 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 2.5mL を加える (10ppm 以下)。
- (7) ヒ素 本品 1.0g をとり、第1法により検準を調整し、装置 B を用いる方法により試験を行う (2ppm 以下)
- (8) 硫酸呈色物 本品 0.5g をとり、試験を行う。ただし、90°C で1時間加熱する 0 液の色は色の比較液 K より濃くない。

乾燥減量 1.0%以下 (1g, 110°C, 5時間)。

定量法 本品を乾燥し、その約 0.18g を精密に量り、水 25mL を加えて溶かし、0.1mol/L 水酸化ナトリウムで滴定する (指示薬：フェノールフタレイン試液 2~3 滴)。同様の方法で空試験を行い、補正する。
0.1mol/L 水酸化ナトリウム 1mL=10.706mgC₆H₇NaO₇

貯法 容器 気密容器

試薬・試液及び一般試験法、は第十四改正日本薬局方に準ずる。

クエン酸二水素ナトリウム定量法の変更に伴う定量値の比較・実測値

定量法

①現行法 本品を乾燥し、その約 2g を精密に量り、水 20mL に溶かし 0.25mol/L 硫酸 30mL を正確に加え、過量の硫酸を 0.5mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する (指示薬：メチルレッド・メチレンブルー試液 2 滴)。ただし、滴定の終点は液の赤紫色が灰青色を経て緑色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行う。

0.25mol/L 硫酸 1mL=107.05mg C₆H₇NaO₇ 【注】

② 原案法 本品を乾燥し、その約 0.18g を精密に量り、水 25mL を加えて溶かし、0.1mol 水酸化ナトリウムで滴定する (指示薬：フェノールフタレイン試液 2~3 滴)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 水酸化ナトリウム 1ml=10.706mgC₆H₇NaO₇

【注】：①は第七改正日本薬局方第一部 一般革驗法 29 有機酸アルカリ塩の定量法に準拠するものとする。即ち、

別に規定するもののほか、ナトリウム (Na : 22.991) として約 0.3g に対応する試料を精密に量り、径 20mm の磁性るつぼ中で、初めはきわめて弱く加熱し、つぎは温度を徐々に上げ、2 時間加熱して全く炭化する。加熱温度はるつぼが暗赤色を呈する程度とする。このとき、バーナーの炎が炭化物に触れてはならない。冷後、炭化物をガラス棒でよく砕いて、るつぼとともにピーカーに移し 50ml および正確に 0.5N 硫酸 50ml を加え、時計ざらでおおい、水浴上で 1 時間加熱したのち、ろ過する。ろ液が着色するときは、新たに試料をとり、十分に炭化を行う。ピーカー、るつぼおよびろ紙上の残留物は温湯でよく洗い、洗液が青色リトマス紙を赤変しなくなったとき、ろ液および洗液を合わせ、過量の硫酸を 0.5N 水酸化ナトリウム液で滴定する (指示薬：メチルレッド試液 2~3 滴)。

定量の比較試験結果を下記に示す。

現行法

| | | 試料量 (g) | 滴定消費量 (1) (mL) | 使用された 硫酸量 (mL) | 空試験の滴定 消費量 (mL) | 含量 (%) |
|-------|------|---------|-------------------|-------------------|--------------------|--------|
| No. 1 | 1 回目 | 2.0036 | 11.72 | 18.80 | 0.18 | 97.02 |
| | 2 回目 | 2.0025 | 11.86 | 18.16 | 0.18 | 96.33 |
| | 3 回目 | 2.0002 | 11.90 | 18.12 | 0.18 | 96.23 |
| No. 2 | 1 回目 | 2.0012 | 12.00 | 18.02 | 0.18 | 95.64 |
| | 2 回目 | 2.0009 | 11.78 | 18.24 | 0.18 | 96.73 |
| | 3 回目 | 2.0003 | 12.10 | 17.92 | 0.18 | 95.15 |
| No. 3 | 1 回目 | 1.9998 | 12.10 | 17.92 | 0.18 | 95.17 |
| | 2 回目 | 2.0057 | 11.99 | 18.03 | 0.18 | 95.46 |
| | 3 回目 | 2.0028 | 12.11 | 17.91 | 0.18 | 94.98 |

上記の試験にもとづき含量の平均値は 95.86% となる。

原案法

| | | 試料量 (g) | 滴定消費量 (1) (mL) | 空試験の滴定 消費量 (mL) | 含量 (%) |
|-------|------|---------|-------------------|--------------------|--------|
| No. 1 | 1 回目 | 0.1809 | 16.90 | 0.005 | 100.09 |
| | 2 回目 | 0.1792 | 16.80 | 0.005 | 100.44 |
| | 3 回目 | 0.1795 | 16.85 | 0.005 | 100.57 |
| No. 2 | 1 回目 | 0.1792 | 16.68 | 0.005 | 99.72 |
| | 2 回目 | 0.1788 | 16.63 | 0.005 | 99.65 |
| | 3 回目 | 0.1821 | 16.97 | 0.005 | 99.84 |
| No. 3 | 1 回目 | 0.1796 | 16.70 | 0.005 | 99.62 |
| | 2 回目 | 0.1792 | 16.69 | 0.005 | 99.78 |
| | 3 回目 | 0.1809 | 16.81 | 0.005 | 99.58 |

上記定量値の差は平均値で 4.06% と非常に差が大きく、また現行法では規格値に入る値

は得られなかった。

【備考】

現行法には【注】が記載されていないため、分析方法が明確でない。

また、【注】の第七改正日本薬局方第一部 一般試験法 29 有機酸アルカリ塩の定量法に準拠する前処理を行わずに、現行法を行った場合は次のようになった。

現行法 本品を乾燥し、その約 2g を精密に量り、水 20mL に溶かし 0.25mol/L 硫酸 30mL を正確に加え、過量の硫酸を 0.5mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する（指示薬：メチルレッド・メチレンブルー試液 2 滴）。ただし、滴定の終点は液の赤紫色が灰青色を経て緑色になるときとする。同様の方法で空試験を行う。

$$0.25\text{mol/L 硫酸 } 1\text{mL} = 107.05\text{mg C}_6\text{H}_7\text{NaO}_7$$

| | | 試料量 (g) | 滴定消費量 | | 使用された硫酸量 (mL) | 空試験の滴定消費量 (mL) | 含量 (%) |
|-------|------|---------|-------|------|---------------|----------------|--------|
| | | | (1) | (mL) | | | |
| No. 1 | 1 回目 | 2.0006 | 55.65 | — | 0.18 | — | |
| | 2 回目 | 2.0022 | 55.67 | — | 0.18 | — | |
| | 3 回目 | 2.0030 | 55.10 | — | 0.18 | — | |
| No. 2 | 1 回目 | 2.0010 | 54.85 | — | 0.18 | — | |
| | 2 回目 | 2.0049 | 55.68 | — | 0.18 | — | |
| | 3 回目 | 2.0033 | 55.46 | — | 0.18 | — | |
| No. 3 | 1 回目 | 2.0004 | 54.98 | — | 0.18 | — | |
| | 2 回目 | 2.0040 | 54.83 | — | 0.18 | — | |
| | 3 回目 | 1.9998 | 55.15 | — | 0.18 | — | |

上記の通り、【注】を行わなかった場合は、加えた硫酸量を水酸化ナトリウムの滴定消費量が上回るため、結果を求めることが出来なかった。

3. プランの定量法に関する検討

I. 要旨

薬添規「プラン」には現在定量法の設定がなされていない。今回「プラン」の定量法についてプランナーゼによるプランの分解反応を利用した 2 種の方法を検討した。その結果、いずれの方法も「プラン」の定量に有効であることが確認された。

II. 序論

「プラン」の定量法について検討を行ったので報告する。

III. 材料と方法

1. 材料

1) 試料

| ロット番号 | 製造年月日 |
|-------|------------|
| A | 2003 年 6 月 |
| B | 2003 年 9 月 |
| C | 2004 年 1 月 |

2) 試薬・試液

ア. プルラナーゼ (株)林原生物化学研究所製, 結晶標品, 36.7u/mg 蛋白

イ. マルトトリオース (株)林原生物化学研究所製, 純度 98.8%, 水分 1.22%

その他の試薬および試液は特に明記しない場合は医薬品添加物規格のものを使用した。

3) 装置

ア. 液体クロマトグラフ装置

ポンプ: LC-10ATvp (島津製作所)

オンラインデガッサ: GDU-12A

オートインジェクタ: SIL-10ADvp

カラムオープン: CTO-10Avp

示差屈折計: ERC-7521 (エルマ)

インテグレータ: C-R7A plus (島津製作所)

イ. 分離カラム

MCI GEL CK04SS 10mmI.D.×200mm×2本 (三菱化学)

ウ. 高速冷却遠心機

7930型 (久保田商事)

2. 方法

1) 定量法 A 案

本品を乾燥し, その 2.5g を精密に量り, 1mol/L 酢酸緩衝液 (pH6.0) 1mL および水を加えて溶かし 50mL とする。この液 10mL を正確に量り, プルラナーゼ 11u を加えて振り混ぜ, 40°C で 24 時間反応させる。沸騰水中で 10 分間加熱して反応を停止したのち, 全量をイオン交換樹脂 5mL を充てんしたカラム (10mm×100mm) に通液する (通液速度 20mL/hr)。さらに水 30mL で押し出し, 溶出液を集め, 水で正確に 50mL とし, 試料溶液とする。プルラナーゼを加えていないものについても同様にイオン交換樹脂で脱液し, 対照溶液とする。試料溶液および対照溶液を 0.45μm のメンブランフィルターでろ過した液, 20μL について以下に示す操作条件で液体クロマトグラフ法により操作する。試料溶液および対照溶液について得られたクロマトグラムから, マルトトリオースのピーク面積を自動積分法により求め, 予め定量用マルトトリオースを用いて作成した検量線から各々のマルトトリオース濃度を求める。次式によりマルトトリオース生成率を算出する。

$$\text{マルトトリオース生成率(\%)} = (A - B) \times 50 \times 5 / (1000 \times C) \times 100$$

A: 試料溶液のマルトトリオース濃度 (mg/mL)

B: 対照溶液のマルトトリオース濃度 (mg/mL)

C: 試料採取量 (g)

(操作条件)

検出器：示差屈折計

カラム：内径 8～10mm，長さ 200～400mm のステンレス管にゲル型強酸性イオン交換樹脂を充てんしたもの

移動相：水

流量：マルトトリオースの保持時間が 45～55 分になるよう調整する

カラム温度：80℃付近の一定温度

2) 定量法 B 案

本品を乾燥し，その 0.4g を精密に量り，水で 50mL とし試料溶液とする。この液 1mL に飽和塩化カリウム溶液 0.1mL およびメタノール 3mL を加えて振り混ぜ，4℃，11,000rpm で 10 分間遠心分離を行う。得られた上清液 0.2mL を予め氷水で冷却しておいたアントロン溶液 5mL に静に加え，速やかに混和する。90℃で正確に 10 分間加温し，直ちに流水で冷却する。分光光度計を用いて，水を対照に層長 10mm，波長 620nm における吸光度を測定する。検量線用ブドウ糖溶液を用いて作成した検量線から次式により上清液中の糖含量（少糖類含量）を求める。別に，試料液を水で正確に 50 倍に薄めた液 0.2mL を同様にアントロン溶液と反応し，糖含量（全糖含量）を求める。

少糖類含量(%)

$$= \text{検量線から得られた上清液の糖濃度} (\mu\text{g/mL}) \times 4.1 \times 50 \times 0.925 / \text{試料採取量} (\mu\text{g}) \times 100$$

全糖含量(%)

$$= \text{検量線から得られた試料液の糖濃度} (\mu\text{g/mL}) \times 50 \times 50 \times 0.925 / \text{試料採取量} (\mu\text{g}) \times 100$$

プルラン含量(%) = 全糖含量 - 少糖類含量

定量法 B 案はプルラン特異的な方法ではないため，沈澱物をプルラナーゼ処理してマルトトリオースの生成率を確認した。このとき，マルトトリオース以外の成分を類縁物質として規定した。

類縁物質

定量法の試料溶液 10mL を正確に量り，飽和塩化カリウム溶液 1mL およびメタノール 30mL を加えて速やかに振り混ぜる。4℃，11,000rpm で 10 分間遠心分離を行い，上清を除く。沈殿に 0.05mol/L 酢酸緩衝液 (pH6.0) 1.6mL を加えて溶かし，更にプルラナーゼ 0.176 単位を加えて 40℃で 24 時間反応させる。沸騰水中で 10 分間加熱して反応を停止し，イオン交換樹脂を用いて脱塩する。濃度約 3% に濃縮した液 20 μ L について以下に示す条件で液体クロマトグラフ法により操作する。得られたクロマトグラムから自動積分法により，マルトトリオースの保持時間の 1.5 倍までに溶出する全てのピークの面積を求める。全ピー

ク面積の総和に対するマルトトリオース以外のピーク面積の総和の割合を求め、類縁物質とする。

(操作条件)

検出器：示差屈折計

カラム：内径 8~10mm，長さ 200~400mm のステンレス管にゲル型強酸性イオン交換樹脂を充てんしたもの

移動相：水

流量：マルトトリオースの保持時間が 45~55 分になるよう調整する

カラム温度：80°C付近の一定温度

IV. 結果及び考察

1. 定量法 A 案

定量法 A 案でのマルトトリオースの検量線を表 1 に、プルランの測定結果を表 2 に示した。3 ロットについて試験した結果，マルトトリオース生成量は，81.67~86.23%であった。

表 1 マルトトリオース検量線 (A 案)

| No. | 濃度 mg/mL | 繰返回数 | ピーク面積 | 平均値 |
|-----|----------|------|--------|--------|
| 1 | 2.02 | 1 | 140853 | 140466 |
| | | 2 | 139507 | |
| | | 3 | 141037 | |
| 2 | 4.05 | 1 | 277936 | 278002 |
| | | 2 | 278431 | |
| | | 3 | 277639 | |
| 3 | 6.07 | 1 | 420406 | 420241 |
| | | 2 | 419851 | |
| | | 3 | 420465 | |
| 4 | 8.10 | 1 | 559588 | 559520 |
| | | 2 | 559375 | |
| | | 3 | 559596 | |
| 5 | 10.12 | 1 | 699551 | 698861 |
| | | 2 | 698106 | |
| | | 3 | 698925 | |

回帰式： ピーク面積 = $6.969 \times 10^4 \times$ 濃度 - 7.457×10^1 $r^2 = 1.0000$

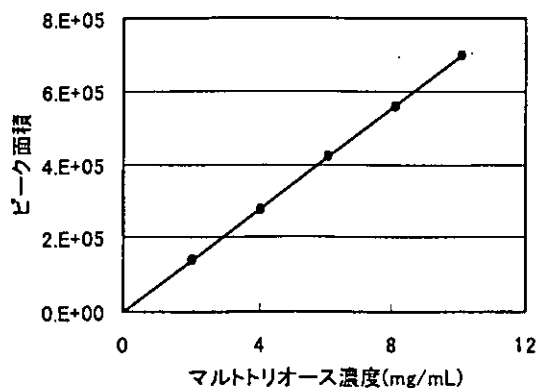


図 1 マルトトリオースの検量線 (HPLC)

表2 プルラン測定結果 (A 案)

| ロット 番号 | 採取量(g) | 検液 | 繰返 回数 | ピーク面積 | マルトトリオース 濃度 (mg/mL) | マルトトリオース 生成量 (%) | |
|-----------|---------|------|----------|--------|------------------------|---------------------|-------|
| A | 2.5061 | ブランク | 1 | 0 | 0 | | |
| | | | 2 | 0 | | | |
| | | | 3 | 0 | | | |
| | | | 平均値 | 0 | | | |
| | | 反応液 | 1 | 597609 | 8.635 | | 86.14 |
| | | | 2 | 596003 | | | |
| | | | 3 | 595357 | | | |
| | | | 平均値 | 596323 | | | |
| B | 2.5102 | ブランク | 1 | 0 | 0 | | |
| | | | 2 | 0 | | | |
| | | | 3 | 0 | | | |
| | | | 平均値 | 0 | | | |
| | | 反応液 | 1 | 599208 | 8.658 | | 86.23 |
| | | | 2 | 598103 | | | |
| | | | 3 | 596537 | | | |
| | | | 平均値 | 597949 | | | |
| C | 2.52029 | ブランク | 1 | 0 | 0 | | |
| | | | 2 | 0 | | | |
| | | | 3 | 0 | | | |
| | | | 平均値 | 0 | | | |
| | | 反応液 | 1 | 568851 | 8.176 | | 81.67 |
| | | | 2 | 564718 | | | |
| | | | 3 | 560376 | | | |
| | | | 平均値 | 564648 | | | |

2. 定量法 B 案

1) アントロン硫酸法による定量

表3にブドウ糖の検量線を, 表4~表6にプルランの測定結果を示した。

表3ブドウ糖検量線

| No. | ブドウ糖濃度 μg/mL | 吸光度 (620nm) | 吸光度平均値 | ブランク差引 吸光度 |
|-----|-----------------|-------------|--------|---------------|
| 1 | ブランク | 0.006 | 0.008 | 0.000 |
| | | 0.016 | | |
| | | 0.003 | | |
| 2 | 40.0 | 0.094 | 0.095 | 0.087 |
| | | 0.100 | | |
| | | 0.091 | | |
| 3 | 80.0 | 0.194 | 0.183 | 0.175 |
| | | 0.178 | | |
| | | 0.178 | | |
| 4 | 120.0 | 0.267 | 0.266 | 0.257 |
| | | 0.268 | | |
| | | 0.262 | | |
| 5 | 160.0 | 0.349 | 0.347 | 0.339 |
| | | 0.344 | | |
| | | 0.348 | | |
| 6 | 200.0 | 0.433 | 0.429 | 0.421 |
| | | 0.427 | | |
| | | 0.427 | | |

回帰式：吸光度 = $2.102 \times 10^{-3} \times \text{濃度} + 2.952 \times 10^{-3}$ $r^2 = 0.9997$

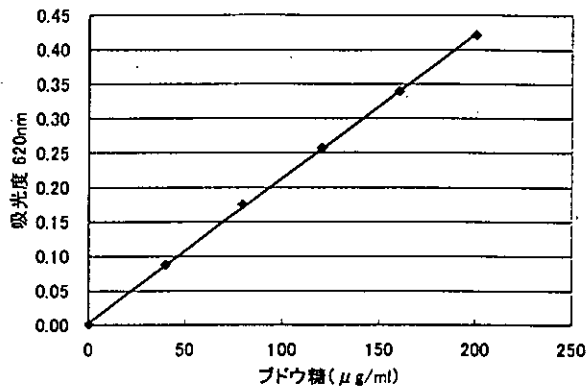


図2 ブドウ糖の検量線 (アントロン法)

表4 少糖類含量

| ロット番号 | 採取量 g | 繰返回数 | 吸光度 620nm | 吸光度差 | ブドウ糖濃度 $\mu\text{g/mL}$ | 少糖類含量 % |
|-------|--------|------|-----------|-------|-------------------------|---------|
| ブランク | - | 1 | 0.006 | - | - | - |
| | | 2 | 0.016 | | | |
| | | 3 | 0.003 | | | |
| | | 平均値 | 0.008 | | | |
| A | 0.4017 | 1 | 0.452 | 0.448 | 212 | 9.99 |
| | | 2 | 0.456 | | | |
| | | 3 | 0.461 | | | |
| | | 平均値 | 0.456 | | | |
| B | 0.4025 | 1 | 0.427 | 0.431 | 203 | 9.59 |
| | | 2 | 0.439 | | | |
| | | 3 | 0.442 | | | |
| | | 平均値 | 0.436 | | | |
| C | 0.4019 | 1 | 0.608 | 0.609 | 284 | 13.39 |
| | | 2 | 0.608 | | | |
| | | 3 | 0.612 | | | |
| | | 平均値 | 0.609 | | | |

表5 全糖含量

| ロット番号 | 採取量 g | 繰返回数 | 吸光度 620nm | 吸光度差 | ブドウ糖濃度 $\mu\text{g/mL}$ | 全糖含量 % |
|-------|--------|------|-----------|-------|-------------------------|--------|
| ブランク | - | 1 | 0.006 | - | - | - |
| | | 2 | 0.016 | | | |
| | | 3 | 0.003 | | | |
| | | 平均値 | 0.008 | | | |
| A | 0.4017 | 1 | 0.373 | 0.368 | 174 | 99.97 |
| | | 2 | 0.383 | | | |
| | | 3 | 0.373 | | | |
| | | 平均値 | 0.376 | | | |
| B | 0.4025 | 1 | 0.378 | 0.367 | 173 | 99.50 |
| | | 2 | 0.371 | | | |
| | | 3 | 0.377 | | | |
| | | 平均値 | 0.375 | | | |
| C | 0.4019 | 1 | 0.383 | | | |
| | | 2 | 0.372 | | | |

| | | | | | |
|--|-----|-------|-------|-----|--------|
| | 3 | 0.375 | | | |
| | 平均値 | 0.377 | 0.368 | 174 | 100.01 |

表6 プルラン含量

| ロット番号 | 全糖含量 % | 少糖類含量 % | プルラン含量 % |
|-------|-----------|------------|-------------|
| A | 99.97 | 9.99 | 89.98 |
| B | 99.50 | 9.59 | 89.91 |
| C | 100.01 | 13.39 | 86.62 |

2) 類縁物質測定

表5に類縁物質の測定結果を示した。

表5 類縁物質測定結果

| ロット番号 | 繰返 回数 | 総ピーク面積 | マルトトリオース のピーク面積 | マルトトリオース以 外のピーク面積の和 | 類縁物質 % |
|-------|----------|---------|--------------------|------------------------|-----------|
| A | 1 | 2137627 | 1921134 | 216493 | 10.13 |
| | 2 | 2138601 | 1923292 | 215309 | 10.07 |
| | 3 | 2138028 | 1923176 | 214852 | 10.05 |
| | 平均値 | — | — | — | 10.08 |
| B | 1 | 2219655 | 1945733 | 273922 | 12.34 |
| | 2 | 2217035 | 1946752 | 270283 | 12.19 |
| | 3 | 2214518 | 1945303 | 269215 | 12.16 |
| | 平均値 | — | — | — | 12.23 |
| C | 1 | 2420570 | 1961513 | 459057 | 18.96 |
| | 2 | 2421224 | 1960857 | 460367 | 19.01 |
| | 3 | 2420369 | 1961045 | 459324 | 18.98 |
| | 平均値 | — | — | — | 18.99 |

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）

分担研究報告書

薬事法改正及び外国薬局方の現状を踏まえた 日本薬局方の構成のあり方に関する研究

分担研究者 谷本 剛 国立医薬品食品衛生研究所
大阪支所 薬品試験部長

研究要旨 従来日本薬局方の医薬品は薬事法の規定により第一部と第二部に分けて収載されていたが、平成14年の薬事法改正により医薬品を二つの部に分けて収載するとの規定が削除され、平成17年に施行されることとなった。したがって、第十四改正日本薬局方は旧薬事法のもとで改正され、医薬品各条は2部で構成されているが、平成18年3月告示が予定されている第十五改正日本薬局方では改正薬事法の規定が適用されるために医薬品各条は一つの部で構成されることになる。このように現行薬局方の第一部及び第二部に収められている医薬品を統合して1部で構成した場合には、薬局方全体の構成の見直しや医薬品各条における各医薬品の配列方法の検討が必要となる。本研究は、薬局方の1部構成への移行にともなう薬局方全体の構成のあり方、薬局方の構成の変更に対応した通則の見直し、医薬品各条での医薬品の具体的な配列方法などについて検討し、それぞれの試案を提示し、改正薬事法の円滑な運用や第十五改正日本薬局方の円滑な作成に資することとした。

A. 研究目的

従来日本薬局方の医薬品は薬事法の規定により第一部と第二部に分けて収載されていたが、平成14年の薬事法改正により医薬品を二つの部に分けて収載するとの規定が削除され、平成17年に施行されることとなった。したがって、第十四改正日本薬局方は旧薬事法のもとで改正され、2部構成になっているが、平成18年3月告示が予定されている第十五改正日本薬局方では改正薬事法の規定が適用されるために2部構成から1部構成に改められることになる。

第一部及び第二部に分かれている現行薬局方の医薬品各条を1部に統合して構成した場合には、薬局方全体の構成の見直しも必要となる。また、利用しやすい日本薬局方の作成を目指す観点から、医薬品各条の各医薬品の配列のあり方も大きな問題であり、この点は日本薬局方調査会の総合委員会で議論された。この議論から、医薬品各条は化学系医薬品、生物系医薬品、生薬系医薬品の三つのカテゴ

リーに分類して配列するのが適当であるとの方向性が示された。

本研究では、薬局方の1部構成への移行にともなう薬局方全体の構成のあり方について試案を作成し、この再構成に伴う通則等での必要な対応について提案し、医薬品各条に関しては総合委員会で議論された方向性を踏まえた医薬品の具体的な配列方法の試案等を示すこととし、もって、改正薬事法の円滑な運用や第十五改正日本薬局方の円滑な作成に資することとした。

B. 研究方法

1. 日本薬局方の構成のあり方：第十四改正日本薬局方（日局14）は日本薬局方沿革略記、まえがき、第十四日本薬局方第一部、第十四日本薬局方第二部、参照紫外可視吸収スペクトル第一部、参照赤外吸収スペクトル第一部、参照紫外可視吸収スペクトル第二部、参照赤外吸収スペクトル第二部、参考情報、附録、索引から構成されているが、薬事法第

41条第1項の規定に基づいた日本薬局方としては第十四日本薬局方第一部から参照赤外吸収スペクトル第二部までの部分が告示されている。そこで、本研究では薬事法に基づく日本薬局方に該当する部分に参考情報の部分を加えて、改正薬事法の趣旨に沿った構成のあり方を検討し、日本薬局方の新構成の試案を作成した。また、代表的な外国薬局方である米国薬局方及び欧州薬局方の構成の現状を調査し、日本薬局方の新しい構成とこれら外国薬局方の構成とを比較検討し、各薬局方間での構成の調和について考察した。

2. 医薬品各条の構成のあり方：日局14の第一部及び第二部に収載されている全医薬品から日局14第二追補で削除予定の脱脂綿やガーゼなどの7品目を除いた1355品目について化学系医薬品、生物系医薬品、生薬系医薬品の三つのカテゴリーへの分類を試み、この分類の過程で生じた問題点を整理してその対応策を提示することとした。

C. 研究結果

1. 第十五改正日本薬局方の構成

1-1. 第十五改正日本薬局方の構成のあり方

第十四日本薬局方の場合、薬事法第41条第1項の規定に基づいた日本薬局方としては第一部から参照赤外吸収スペクトル第二部までの部分が告示されているので、薬事法に基づく日本薬局方に該当する部分に参考情報の部分を加えて、改正薬事法の趣旨に沿った薬局方の構成のあり方を検討した。

第一部は主として、繁用される原薬たる医薬品及び基礎的製剤を収載し、「通則」、「製剤総則」、「一般試験法」、「第一部医薬品各条」で構成されており、第二部は主として、混合製剤及びその原薬たる医薬品を収載し、「通則」、「生薬総則」、「製剤総則」、「一般試験法」、「第二部医薬品各条」で構成されている。第二部の「通則」、「製剤総則」、「一般試験法」は第一部のそれぞれを準用していることから、第一部と第二部の区別を廃止した場合であっても特に問題が生じることはない。「生薬総則」は第二部に特有のものであり、生薬系医薬品に関する総則であることから新構成においても独立した総則として位置付ける必要がある。「第一部医薬品各条」及び「第二部医薬品各

条」は一つの「医薬品各条」に統合することとなる。統合した医薬品各条は第2章で示したように各医薬品を四つのカテゴリー（第Ⅰ類、第Ⅱ類、第Ⅲ類、及び第Ⅳ類）に分類して構成する。参照紫外可視吸収スペクトル及び参照赤外吸収スペクトルもそれぞれ第一部と第二部に分けられていたが、新構成においては医薬品各条と同様に各医薬品のスペクトルを医薬品の各カテゴリーに分けて収載することが適当である。

以上の考え方に基づいた第十五改正日本薬局方の構成（案）を第十四改正日本薬局方の構成と対比させて表1に示した。すなわち、第十五改正日本薬局方では「通則」、「生薬総則」、「製剤総則」、「一般試験法」、「医薬品各条」、「参照紫外可視吸収スペクトル」、「参照赤外吸収スペクトル」の順に配列して構成するのが適当と考えられた。また、「医薬品各条」、「参照紫外可視吸収スペクトル」及び「参照赤外吸収スペクトル」の各項においては現行の第一部と第二部を統合した上で、第2章で示した医薬品の分類に従って配列することが適切と考えられた。

1-2. 第十五改正日本薬局方の構成と外国薬局方の構成との比較

第十五改正日本薬局方の構成（案）を米国薬局方（26版）及び欧州薬局方（4版）の構成と比較した対比表を表2に示した。各薬局方の役割や法的位置付けが異なるために、各薬局方の構成はそれぞれに独自性を有する。そのため、完全に一致した対比が得られなかったのは当然である。

米国薬局方では、ビタミン剤などの栄養補助薬品は医療用医薬品と区別して“Nutritional Supplements”のカテゴリーに収載している。医薬品各条ではアルファベット順に医薬品を配列し、“Nutritional Supplements”を除いて医薬品のカテゴリー分類は行っていない。一方、“Reference Tables”の項を設け、錠剤とカプセル剤の保存容器の規定、原薬の性状（色、におい、味、形状、溶解性など）、原薬の各溶媒に対する概略の溶解度、原子量表、同位体の半減期、アルコール比重表、極限粘度表、温度(F-C)換算表、などが一覧表として纏められている。保存容器や原薬の性状は日本薬局方、欧州薬局方では医薬品各条で規定されている。

欧州薬局方では、医薬品各条が一般の医療用医薬品に加えてヒト用と動物用のワクチン、ヒト用と動物用の抗血清、ヒト用と動物用の縫合糸、放射性医薬品、同種療法薬剤のカテゴリーに分類されている。このような医薬品各条の分類は日本薬局方や米国薬局方では採用されていない。

日本薬局方には、医薬品の品質試験に有用な試験法で一般試験法に規定されていない試験法や品質管理に有用な方法論などを薬局方自体に規定されていない種々の方法論や情報を「参考情報」として掲載している。日局の参考情報に掲載されているものの一部は米国薬局方や欧州薬局方では薬局方自体に収載されているものもある。また、日局では紫外可視吸収スペクトルや赤外吸収スペクトルによ

る確認試験で参照スペクトルを利用する方法が多用されており、そのための参照スペクトルが規定されている。スペクトルの比較による確認試験は本来的には標準物質のスペクトルとの比較によって行われるのが望ましいが、日局での標準品の整備が十分でない現状において次善の方策として参照スペクトルとの比較法が多く採用されている。米国薬局方や欧州薬局方では標準品の充実に伴い、参照スペクトルの利用は原則と否定されている。

このように各薬局方でその構成や内容に幾つかの相違はあるが、表2に示したとおり、第十五改正日本薬局方の構成(案)は基本的には欧米薬局方の構成の仕方と大差はないものと考えられる。

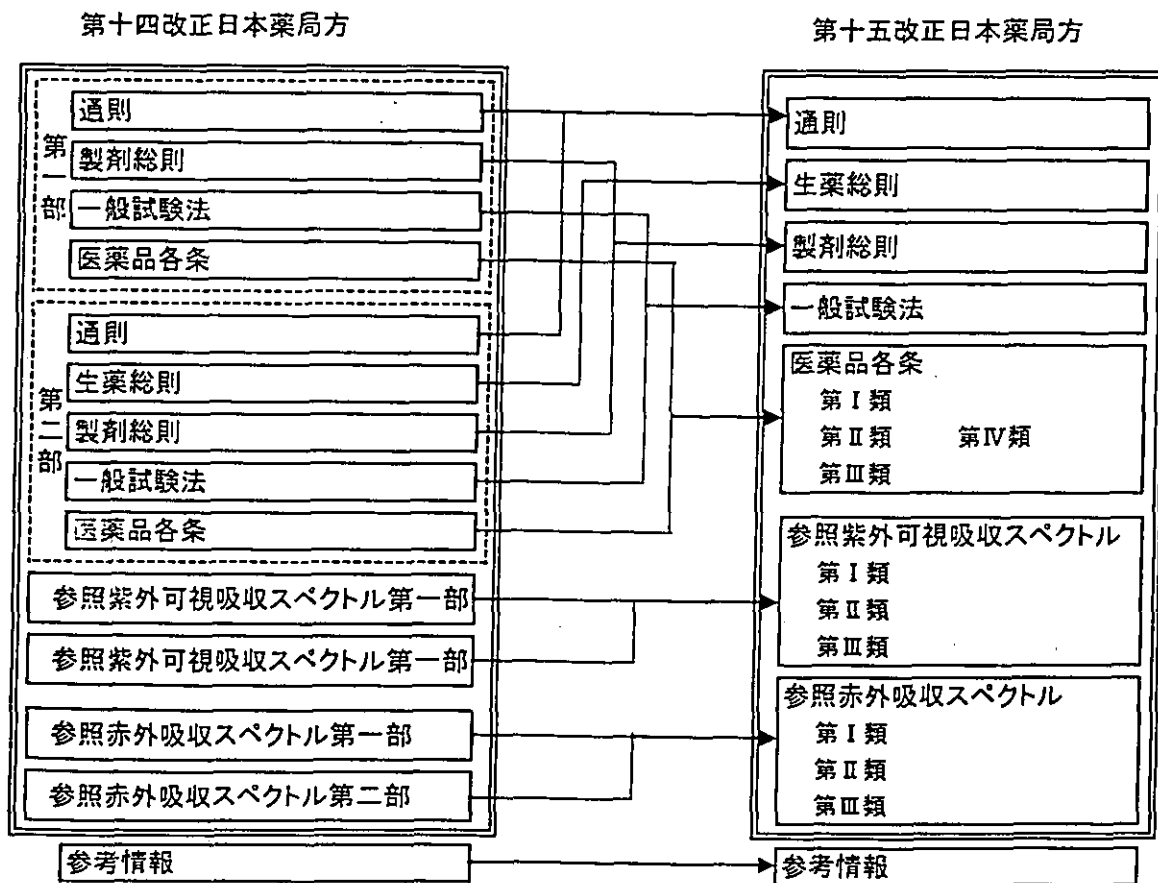


表1 第十五改正日本薬局方の構成(案)

米国家薬局方

第十五改正日本薬局方

欧州薬局方

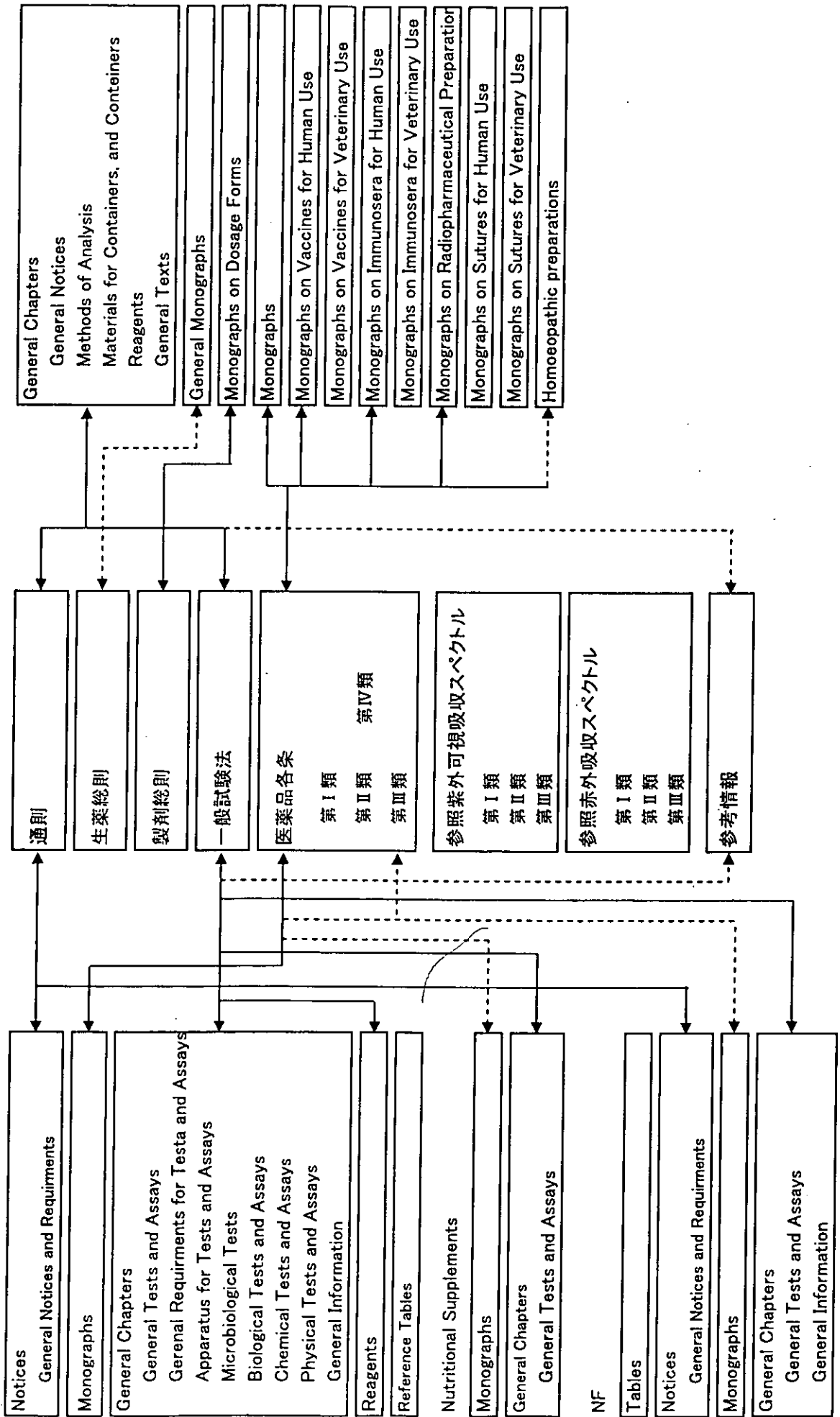


表2 日本薬局方、米国家薬局方、及び欧州薬局方の構成の比較

2. 医薬品各条の構成

従来の第一部、第二部を廃止し、医薬品各条を一つに統合した場合、各医薬品の配列をどのようにするかが日本薬局方調査会の総合委員会で議論された。すべての医薬品を五十音順に配列することも考えられたが、化学合成で製される医薬品、バイオテクノロジーを応用して生産される医薬品、動物・植物・微生物から抽出して製される医薬品、生薬のように植物そのものを用いる医薬品など、医薬品の製法や基原によって品質規格のあり方が大きく異なることから、医薬品を単に五十音順で記載すると規格構成や品質規格に対する考え方のまったく異なる医薬品が混在して記載されることとなり、薬局方を医薬品の品質基準や品質評価法の規範として位置付けるとする基本方針に従えば、このような記載方法は薬局方の利用者にとっては極めて不便なものになると考えられた。一方、薬効や基原に基づいて医薬品を細分化してグループ分けするという考え方もあるが、医薬品各条の構成がより煩雑になり、これも薬局方の利用者にとって便利なものとは言い難い。そこで、特有の品質規格や品質評価法を必要とする医薬品を最小限度の複数グループに分けることが適当とされ、医薬品各条の医薬品を化学系医薬品、生物系医薬品、生薬系医薬品の三つのカテゴリーに分類して配列するのが適当であるとの方向性が示された。しかし、総合委員会での結論は一つの方向性でしかなく、三つの各カテゴリーの定義や医薬品の具体的なカテゴリー分類は示されていない。そこで、これらについて以下のように検討した。

2-1. 医薬品各条のカテゴリー分類

総合委員会での結論に従って、化学系医薬品、生物系医薬品、生薬系医薬品の三つのカテゴリーを仮にそれぞれ第Ⅰ類、第Ⅱ類、第Ⅲ類とし、第十四改正日本薬局方（日局14）及び日局14第一追補に記載されている全医薬品1,362品目からガーゼや脱脂綿など日局14第二追補で削除予定である7品目を除いた1,355品目をこの3類に分類し、この分類法の問題点を探った。

遺伝子組換え技術や組織培養法などのバイオテクノロジーを応用して製したペプチド性又はたん白質性の原薬及び製剤（例：ヒトインスリン（遺伝子組換え））、動植物や微生物から抽出精製したペプチド、たん白質、多

糖などを主成分とする原薬及び製剤（例：オキシトシン注射液、カリジノゲナーゼ、ヘパリンナトリウムなど）、血液製剤やワクチンなどの生物学的製剤（例：人全血液、インフルエンザHAワクチンなど）は生物系医薬品として第Ⅱ類に分類することで特に問題はない。

薬用植物等を基原とする生薬類や油脂は生薬系医薬品として第Ⅲ類に分類することも特に問題はないと考える。

アミノ酸類はペプチドやたん白質を構成する構造単位であり、発酵法で製造されるものが多い。製法や生化学的位置づけの観点からはアミノ酸は生物系医薬品に分類できないこともないが、最終製品の原薬としてのアミノ酸は化学的には単純な有機化合物であり、その品質規格は通常化学薬品と同様の考え方で設定されている。これらのことから、医薬品としてのアミノ酸類は化学系医薬品として扱い、第Ⅰ類に分類することで特段の問題はないと考えられる。

デンプン類は化学的には多糖であり、天然植物から単離して製造される。そのため、デンプン類は化学的本質や基原からみると生物系医薬品に属するとも考えられるが、これ自体は薬効が期待されるものではなく、製剤化での賦形剤として重要な医薬品と位置付けられている。また、日局での品質規格は生薬類と類似の考え方が採用されている。これらのことから、デンプン類は第Ⅲ類に分類するのが適当と考えられた。

セルロース類も化学的には多糖であり、天然植物から単離して製造されるが、日局での品質規格は化学薬品と類似の考え方が採用されている。しかし、これらは主として製剤化での賦形剤として用いられることから、デンプン類と同様に第三類に分類するのが適当ではないかと考えられた。

製剤の分類に関しては、単味製剤ではその主薬と同じカテゴリーに分類することで問題ないと思われる。しかし、日局の「製法」の項に処方規定されている配合製剤では三つのカテゴリーへの分類が容易でないものが多く存在することが明らかとなった。表3に日局14に記載されているこのような医薬品の名称と配合成分を示した。例えば、「カイニン酸・サントニン散」のように主成分が化学薬品である製剤は化学系医薬品として第Ⅰ類に

表3 「製法」に処方規定されている医薬品

| | 医薬品各条名 | 処 方 |
|----|----------------------|---|
| 1 | アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン注射液 | (1)アミドトリゾ酸(522.77g)、水酸化ナトリウム(25.16g)、メグルミン(43.43g)注射液水(全量)/全量1000mL (2)アミドトリゾ酸(471.78g)、水酸化ナトリウム(5.03g)、メグルミン(125.46g)、シ注射液水(適量)/全量1000mL (3)アミドトリゾ酸(597.30g)、水酸化ナトリウム(6.29g)、メグルミン(159.24g)、シ注射液水(適量)/全量1000mL |
| 2 | アミドトリゾ酸メグルミン注射液 | アミドトリゾ酸(493.2g)、メグルミン(156.8g)、注射液水(適量)/全量1000mL |
| 3 | イオタラム酸ナトリウム注射液 | イオタラム酸(645g)、水酸化ナトリウム(42g)、注射液水(適量)/全量1000mL |
| 4 | イオタラム酸メグルミン注射液 | (1)イオタラム酸(227.59g)、メグルミン(72.41g)、注射液水(適量)/全量1000mL (2)イオタラム酸(455g)、メグルミン(145g)、注射液水(適量)/全量1000mL |
| 5 | エビネフリン液 | エビネフリン(1g)、塩化ナトリウム(8.5g)、薄めた塩酸(9→10mL)、安定剤(適量)、保存剤(適量)、精製水(適量)/全量1000mL |
| 6 | 10%塩化ナトリウム注射液 | 塩化ナトリウム(100g)、注射液水(適量)/全量1000mL |
| 7 | 塩酸エフェドリン散10% | 塩酸エフェドリン(100g)、デンプン、乳糖又はこれらの混合物(適量)/全量1000g |
| 8 | dl-塩酸メチルエフェドリン散10% | dl-塩酸メチルエフェドリン(100g)、デンプン、乳糖又はこれらの混合物(適量)/全量1000g |
| 9 | 診断用クエン酸ナトリウム液 | クエン酸ナトリウム(38g)、注射液水(適量)/全量1000mL |
| 10 | 輸血用クエン酸ナトリウム注射液 | クエン酸ナトリウム(100g)、注射液水(適量)/全量1000mL |
| 11 | 生理食塩水 | 塩化ナトリウム(9g)、注射液水(適量)/全量1000mL |
| 12 | フェノバルビタール散 10% | フェノバルビタール(100g)、デンプン、乳糖又はこれらの混合物(適量)/全量1000g |
| 13 | フェノールスルホンフタレイン注射液 | フェノールスルホンフタレイン(6g)、塩化ナトリウム(9g)、炭酸水素ナトリウム(1.43g)又は水酸化ナトリウム(0.68g)、注射液水(適量)/全量1000mL |
| 14 | マーキュロクロム液 | マーキュロクロム(20g)、精製水(適量)/全量1000mL |
| 15 | ヨードミドナトリウムメグルミン注射液 | ヨードミド(627.9g)、水酸化ナトリウム(6.0g)、メグルミン(165.9g)、注射液水(適量)/全量1000mL |
| 16 | リン酸コデイン散1% | リン酸コデイン(10g)、乳糖(適量)/全量1000g |
| 17 | リン酸コデイン散10% | リン酸コデイン(100g)、乳糖(適量)/全量1000g |
| 18 | リン酸ジヒドロコデイン散1% | リン酸ジヒドロコデイン(10g)、乳糖(適量)/全量1000g |
| 19 | リン酸ジヒドロコデイン散10% | リン酸ジヒドロコデイン(100g)、乳糖(適量)/全量1000g |
| 20 | レセルピン散0.1% | レセルピン(1g)、乳糖(適量)/全量1000g |
| 21 | 亜鉛華デンプン | 酸化亜鉛(500g)、デンプン(適量)/全量1000g |
| 22 | 亜鉛華軟膏 | 酸化亜鉛(20g)、流動パラフィン(30g)、白色軟膏(適量)/全量1000g |
| 23 | アクリノール・亜鉛華軟膏 | アクリノール(10g)、亜鉛華軟膏(990g)/全量1000g |
| 24 | アクリノール・チンク油 | アクリノール(10g)、チンク油(990g)/全量1000g |
| 25 | 複方アクリノール・チンク油 | アクリノール(10g)、チンク油(650g)、アミノ安息香酸エチル(50g)、サラシミツロウ(20g)、親水ワセリン(270g)/全量1000g |
| 26 | 亜ヒ酸 pasta | 三酸化ヒ素(40g)、塩酸プロカイン(10g)、親水軟膏(30g)、チヨウジ油(適量)、薬用炭(適量)/全量100g |
| 27 | アヘン散 | アヘン末(100g)、デンプン又は適当な賦形剤(適量)/全量1000g |
| 28 | アヘンチンキ | アヘン末(100g)、35vol%エタノール(適量)/全量1000mL |
| 29 | アヘンアルカロイド・アトロピン注射液 | 塩酸アヘンアルカロイド(20g)、硫酸アトロピン(0.3g)、注射液水(適量)/全量1000mL |
| 30 | アヘンアルカロイド・スコポラミン注射液 | 塩酸アヘンアルカロイド(40g)、臭化水素酸スコポラミン(0.6g)、注射液水(適量)/全量1000mL |
| 31 | 弱アヘンアルカロイド・スコポラミン注射液 | 塩酸アヘンアルカロイド(20g)、臭化水素酸スコポラミン(0.3g)、注射液水(適量)/全量1000mL |
| 32 | アヘン・トコン散 | アヘン末(100g)、トコン末(100g)、デンプン又は適当な賦形剤(適量)/全量1000g |
| 33 | アンモニア・ウイキョウ精 | アンモニア水(170mL)、ウイキョウ油(30mL)、エタノール(適量)/全量1000mL |
| 34 | イオウ・カンフルローション | イオウ(60g)、d-又はdl-カンフル(5g)、ヒドロキシプロピルセルロース(4g)、水酸化カルシウム(1g)、エタノール(4mL)、常水又は精製水(適量)/全量1000mL |
| 35 | イオウ・サリチル酸・チアントール軟膏 | イオウ(100g)、サリチル酸(30g)、チアントール(100mL)、酸化亜鉛(100g)、単軟膏又は適当な軟膏基剤(適量)/全量1000g |
| 36 | 消毒用エタノール | エタノール(830mL)、精製水(適量)/1000mL |
| 37 | 塩酸アヘンアルカロイド注射液 | 塩酸アヘンアルカロイド注射液(20g)、注射液水(適量)/全量1000mL |
| 38 | 塩酸リモナーデ | 希塩酸(5mL)、単シロップ(80mL)、精製水(適量)/全量1000mL |
| 39 | パップ用複方オウバク散 | オウバク末(660g)、サンシシ末(325g)、d-又はdl-カンフル(10g)、dl-又はl-メントール(5g)/全量1000g |
| 40 | オウバク・タンナルビン・ビスマス散 | オウバク末(300g)、タンニン酸アルブミン(300g)、次硝酸ビスマス(200g)、ロートエキス(10g)、デンプン、乳糖又はこれらの混合物(適量)/全量1000g |
| 41 | 複方オキシコドン注射液 | 塩酸オキシコドン(8g)、塩酸ヒドロコタルニン(2g)、注射液水(適量)/全量1000mL |
| 42 | 複方オキシコドン・アトロピン注射液 | 塩酸オキシコドン(8g)、塩酸ヒドロコタルニン(2g)、硫酸アトロピン(0.3g)、注射液水(適量)/全量1000mL |
| 43 | カイニン酸・サントニン散 | サントニン(100g)、カイニン酸(20g)、デンプン、乳糖又はこれらの混合物(適量)/1000g |
| 44 | カリ石ケン | 植物油(470mL)、水酸化カリウム(適量)、常水又は精製水(適量)/全量1000g |
| 45 | 香味チンキ | トウヒ(50g)、センブリ(5g)、サンシヨウ(5g)、70vol%エタノール(適量)/全量1000mL |
| 46 | グリセリンカリ液 | 水酸化カリウム(3g)、グリセリン(200mL)、エタノール(250mL)、芳香剤(適量)、常水又は精製水(適量)/全量1000mL |
| 47 | クロルフェニラミン・カルシウム散 | マレイン酸クロルフェニラミン(3g)、リン酸水素カルシウム(800g)、デンプン、乳糖又はこれらの混合物(適量)/全量1000g |
| 48 | ゲンチアナ・重曹散 | ゲンチアナ末(300g)、炭酸水素ナトリウム(700g)/全量1000g |
| 49 | サリチル酸精 | サリチル酸(30g)、グリセリン(50mL)、エタノール(適量)/全量1000mL |
| 50 | 複方サリチル酸精 | サリチル酸(20g)、液状フェノール(5mL)、グリセリン(40mL)、エタノール(800mL)、常水又は精製水(適量)/全量1000mL |
| 51 | サリチル酸絆創膏 | サリチル酸(500g)、絆創膏基剤(適量)/全量1000g |
| 52 | 複方サリチル酸メチル精 | サリチル酸メチル(40mL)、トウガラシチンキ(100mL)、d-又はdl-カンフル(50g)、エタノール(適量)/全量1000mL |
| 53 | サリチル・ミョウバン散 | サリチル酸(30g)、乾燥硫酸アルミニウムカリウム(640g)、タルク(適量)/全量1000g |