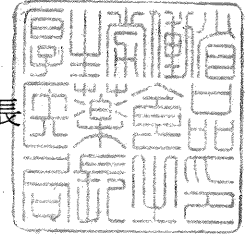




薬食発 0730 第 2 号
平成 22 年 7 月 30 日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長



第十五改正日本薬局方の一部改正等について

標記について、平成 22 年 7 月 30 日厚生労働省告示第 322 号をもって、「日本薬局方（平成 18 年厚生労働省告示第 285 号）の一部を改正する件」が別添のとおり公布され、同日から適用されることとなったので、下記の事項に御留意の上、関係者に対する周知徹底及び指導に御配慮いただきたい。

記

第 1 第十五改正日本薬局方（以下「薬局方」という。）の一部改正の要点について

1. 一般試験法の改正

日本薬局方、欧州薬局方、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、一般試験法の見直しを行うものであり、その内容は、以下のとおりである。

(1) 6.10 溶出試験法

フロースルーセル法による溶出試験操作を、脈流のある送液用ポンプの使用及び送液速度と脈流の有無で規定することについて改正を行ったこと。

2. ヘパリンナトリウム及びヘパリンカルシウムの規格の改正

(1) 医薬品各条

ヘパリンカルシウム及びヘパリンナトリウムについて、純度試験に類縁物質に係る規定を追加し、確認試験に液体クロマトグラフィーによる試験の追加及び純度試験における過硫酸化コンドロイチン硫酸の規格値等について改正を行ったこと。

また、ヘパリンナトリウムについては、純度試験にガラクトサミンに係る規定を追加したこと。



(2) 一般試験法

ヘパリンカルシウム及びヘパリンナトリウムの純度試験等の改正に伴い、一般試験法の部 9. 0 1 標準品の条 (1) の過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品の用途に確認試験を追加するための改正を行い、標準品に理化学試験用ヘパリンナトリウムを追加したこと。

また、9. 4 1 試薬・試液の条に、アミノ安息香酸誘導体化試液、過塩素酸リチウム、D-ガラクトサミン塩酸塩、D-グルコサミン塩酸塩、酢酸カルシウム一水和物、デルマタン硫酸エステル、ボラン-ピリジン錯体及びD-マンノサミン塩酸塩を追加したこと。

第2. 経過措置について

本改正に伴い、平成 24 年 1 月 31 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、第 5 6 条 (販売、製造等の禁止) に抵触することがないように、遅滞なく本改正による改正後の基準に改めさせること。

○厚生労働省告示第三百二十二号

薬事法（昭和三十五年法律第四百十五号）第四十一条第一項の規定に基づき、日本薬局方（平成十八年厚生労働省告示第二百八十五号）の一部を次のように改正する。ただし、この告示による改正前の日本薬局方（以下「旧薬局方」という。）に収められていた医薬品（この告示による改正後の日本薬局方（以下「新薬局方」という。）に収められているものに限る。）であって平成二十二年七月二十九日において現に同法第十四条第一項の規定による承認を受けているもの（薬事法第十四条第一項の規定に基づき製造販売の承認を要しないものとして厚生労働大臣の指定する医薬品等（平成六年厚生省告示第四百号）により製造販売の承認を要しない医薬品として指定されている医薬品を含む。）については、平成二十四年一月三十一日までは、旧薬局方で定める基準（当該医薬品に関する部分に限る。）は新薬局方で定める基準とみなすことができる。

平成二十二年七月三十日

厚生労働大臣 長妻 昭

第十五改正日本薬局方一般試験法の部6. 10溶出試験法の条装置の項フロースルーセル法の装置（装置3）の目中「波形は」の下に「毎分」を加え、「◆脈流が生じない送液用ポンプを用いてもよい。」を「脈流が生じない送液用ポンプを用いてもよい。」を「脈流が生じない送液用ポンプを用いてもよい。フロースルーセル法による溶出試験では、送液速度及び脈流の有無を規定する。」に改める。

第十五改正日本薬局方一般試験法の部9・01標準品の条(1)の項過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品の目を次のように改める。

過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品——確認試験, 純度試験

第十五改正日本薬局方一般試験法の部9・01標準品の条(1)の項低分子量ヘパリン標準品の目の次に次の一目を加える。

理化試験用ヘパリンナトリウム標準品——確認試験, 純度試験

第十五改正日本薬局方一般試験法の部9・41試薬・試液の条アミノ安息香酸エチルの項の次に次の一目を加える。

アミノ安息香酸誘導体化試液 アミノ安息香酸エチル280mgにメタノール600 μ Lを加え, 約50 $^{\circ}$ Cに加熱して溶かし, 酢酸170 μ L及びボランブピリジン錯体145 μ Lを加える。

第十五改正日本薬局方一般試験法の部9・41試薬・試液の条過塩素酸・無水エタノール試液の項の次に次の一目を加える。

過塩素酸リチウム LiClO₄ 白色の結晶又は結晶性の粉末である。

含量 98%以上. 定量法 本品約0.2gを精密に量り, 水30mLに溶かし, カラム(カラムクロマトグラフィー用強酸性イオン交換樹脂(H型) 約25mLを内径約11mm, 高さ300mmのクロマトグラフィー管に注入し, 1mol/L塩酸試液200mLを加え, 1分間に3~4mLの流量で流出させた後, 水を流

し、流出液にメチルオレンジ試液を加えたときに色が黄みの赤になるまで繰り返し洗浄して調製したもの)に入れ、1分間に3〜4mLの流量で流出する。次に、水約30mLを用いて1分間3〜4mLの速度で5回洗う。洗液は先の流出液に合わせ、0.1mol/L水酸化ナトリウム液で滴定(2.50)する(指示薬：プロモセモールブルー試液3滴)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L水酸化ナトリウム液 1 mL = 10.64mg LiClO_4

第十五改正日本薬局方一般試験法の部9.41試薬・試液の条過ヨウ素酸ナトリウム試液の項の次に次の一項を加える。

D-ガラクトサミン塩酸塩 $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ 白色の粉末である。融点：約180°C(分解)。

旋光度(2.49) $[\alpha]_D^{20}$: +90〜+97° (1g, 水, 100mL, 100mm)。

第十五改正日本薬局方一般試験法の部9.41試薬・試液の条クルクミン試液の項の次に次の一項を加える。

D-グルコサミン塩酸塩 $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ 白色の結晶又は結晶性の粉末である。

含量98%以上。定量法 本品約0.4gを精密に量り、水50mLに溶かし、薄めた硝酸(1→3)5mLを加え、0.1mol/L硝酸銀液で滴定(2.50)する(電位差滴定法)。

0.1mol/L硝酸銀 1 mL = 21.56mg $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$

第十五改正日本薬局方一般試験法の部9.41試薬・試液の条酢酸カリウム試液の項の次に次の一

項を加える。

酢酸カルシウム水和物 (CH_3COO)₂Ca · H₂O [K8364, 特級]

第十五改正日本薬局方一般試験法の部9・41試薬・試液の条p-テルフェニルの項の次に次の一項を加える。

β-グルタミン硫酸エステル β-グルタミド又はβ-グルタミドをアルカリ抽出後、プロテアーゼ消化し、アルコール分画法により精製したムコ多糖である。セルロースアセテート膜電気泳動を行い、トルイジンブルーO溶液 (1→200) に浸して染色するとき、単一バンドである。

膜電気泳動条件

セルロースアセテート膜：幅6cm×長さ10cm

移動相：酢酸カルシウム水和物52.85gを水に溶かし、1000mLとする。

泳動時間：3時間 (1.0mA/cm)

第十五改正日本薬局方一般試験法の部9・41試薬・試液の条ホノキオール項の次に次の一項を加える。

ボランペリジン錯体 C₅H₈BN

含量80%以上. 定量法 本品30mgを精密に量り、0.05mol/Lヨウ素溶液40mLに溶かし、薄めた硫酸 (1→6) 10mLを加え、0.1mol/Lチオ硫酸ナトリウム液で滴定 (2.50) する (指示薬：デンプ

ン試液) . 同様の方法で空試験を行い、補正する.

0.1mol/Lチオ硫酸ナトリウム液 1 mL = 1.549mg C_5H_8BN

第十五改正日本薬局方一般試験法の部9・41試薬・試液の条D—マンニトールの項の次に次の一項を加える。

D—マンニン塩酸塩 $C_6H_3NO_5 \cdot HCl$ 白色の粉末である。融点：約168°C (分解) .

旋光度 (2.49) $[\alpha]^{20} : -4.2 \sim -3.2^\circ$ (0.4g, 水, 20mL, 100mm) .

第十五改正日本薬局方医薬品各条の部へパリンカルシウムの条確認試験の項中(2)の目を(3)の目とし、(1)の目の次に次の一目を加える。

(2) 本品及び理化学試験用へパリンナトリウム標準品1mgずつを水1mLに溶かし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 μ Lずつをとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行うとき、試料溶液及び標準溶液から得た主ピークの保持時間は等しい。

試験条件

検出器, カラム, カラム温度, 移動相A, 移動相B, 移動相の送液及び流量は純度試験(9)の試験条件を準用する.

システム適合性

システムの性能：理化学試験用へパリンナトリウム標準品1.0mgを水0.60mLに溶かした液90 μ L

、過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品0.10mgを水0.20mLに溶かした液30 μ L及びデルマトン硫酸エステル1.0mgを水2.0mLに溶かした液30 μ Lを混和する。この液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、デルマトン硫酸エステル、ヘパリン、過硫酸化コンドロイチン硫酸の順に溶出し、デルマトン硫酸エステルとヘパリンとの分離度は1.0以上、ヘパリンと過硫酸化コンドロイチン硫酸との分離度は1.5以上である。

第十五改正日本薬局方医薬品各条の部「パリンカルシウムの条純度試験の項(8)の目中「溶かし、試料溶液とする。この液につき核磁気共鳴スペクトル測定用」を「溶かす。この液につき、」と改め、「(2.21)」のトビ「により、」を「 δ 2.13~2.23ppm」や「 δ 2.18 \pm 0.05ppm」に、「認めない。」を「認めないか、又は認めることがあっても、 ^{13}C をデカップリングして測定するとき、そのシグナルは消失する。」と改め、回目試験条件中「200」を「1000」と改め、回目システム適合性を次のように改める。

システム適合性

システムの性能：本品20mgを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 の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液（1 \rightarrow 10000）0.40mLに溶かした液に、過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品0.10mgを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 の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液（1 \rightarrow 10000）1.0mL

に溶かした液0.20mLを加える。この液につき、上記の条件で操作するとき、 $\delta 2.04 \pm 0.02$ ppmにヘパリンのN-アセチル基に由来するシグナルを、 $\delta 2.18 \pm 0.05$ ppmに過硫酸化コンドロイチン硫酸のN-アセチル基に由来するシグナルを、それぞれ認める。

第十五改正日本薬局方医薬品各条の鉛くペリンハスミンウムの条純度試験の項に次の一目を加える。

- (9) 類縁物質 本品2.0mgを水0.1mLに溶かした液20 μ Lを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行うとき、ヘパリンのピーク以降にピークを認めない。

試験条件

検出器：紫外吸光度計 (測定波長：202nm)

カラム：内径2.0mm, 長さ7.5cmのメテックス管に10 μ mの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を充てんする。

カラム温度：35 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相A：リン酸二水素ナトリウム二水和物0.4gを水1000mLに溶かし、薄めたリン酸 (1 \rightarrow 10) を加えてpH3.0に調整する。

移動相B：リン酸二水素ナトリウム二水和物0.4g及び過塩素酸リチウム106.4gを水1000mLに溶かし、薄めたリン酸 (1 \rightarrow 10) を加えてpH3.0に調整する。

移動相の送液：移動相A及び移動相Bの混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol1%)	移動相 B (vol1%)
0～3	90	10
3～15	90→0	10→100

流量：毎分0.2ml

測定範囲：溶媒のピークの後からヘパリンの保持時間の2倍の範囲

システム適合性

検出の確認：理化学試験用ヘパリンナトリウム標準品10mgを水0.40mlに溶かし，ヘパリンナトリウム標準原液とする．別に，過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品0.10mgを水0.20mlに溶かし，過硫酸化コンドロイチン硫酸標準溶液とする．ヘパリンナトリウム標準原液60 μ L，過硫酸化コンドロイチン硫酸標準溶液3 μ L及び水12 μ Lを混和した液20 μ Lにつき，上記の条件で操作するとき，過硫酸化コンドロイチン硫酸のピークを認める．

システムの性能：ヘパリンナトリウム標準原液120 μ Lに過硫酸化コンドロイチン硫酸標準溶液30 μ Lを混和し，システム適合性試験用溶液とする．この液20 μ Lにつき，上記の条件で操作するとき，ヘパリン，過硫酸化コンドロイチン硫酸の順に溶出し，その分離度は1.5以上である．

システムの再現性：システム適合性試験用溶液20 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返し返すとき、過硫酸化コンドロイチン硫酸のピーク面積の相對標準偏差は2.0%以下である。

第十五改正日本薬局方医薬品各条の部へパリンナトリウムの条性状の項の次に次の一項を加える。

確認試験 本品及び理化学試験用ヘパリンナトリウム標準品1mgずつを水1mLに溶かし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 μ Lずつをとり、次の条件で液体クロマトグラフイオン交換クロマトグラフィーにより試験を行うとき、試料溶液及び標準溶液から得た主ピークの保持時間は等しい。

試験条件

検出器，カラム，カラム温度，移動相A，移動相B，移動相の送液及び流量は純度試験(6)の試験条件を準用する。

システム適合性

システムの性能：理化学試験用ヘパリンナトリウム標準品1.0mgを水0.60mLに溶かした液90 μ L，過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品0.10mgを水0.20mLに溶かした液30 μ L及びデルマタン硫酸エステル1.0mgを水2.0mLに溶かした液30 μ Lを混和する。この液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、デルマタン硫酸エステル，ヘパリン，過硫酸化コンドロイチン硫酸の順に溶出し、デルマタン硫酸エステルとヘパリンとの分離度は1.0以上，ヘパリンと過硫酸化コンドロイチン硫酸との分離度は1.5以上である。

第十五改正日本薬局方医薬品各条の部へパリンナトリウムの条純度試験の項(5)の目中「溶かし、試料溶液とする。この液につき核磁気共鳴スペクトル測定用」を「溶かす。この液につき、」に改め、「 $\delta 2.21$ 」のトピーにより、」を加え、「用いる方法により」を「用いて」に、「 $\delta 2.13 \sim 2.17$ ppm」を「 $\delta 2.15 \pm 0.02$ ppm」に、「認めない。」を「認めないか、又は認めることがあっても、 ^{13}C をデカップリングして測定するとき、そのシグナルは消失する。」に改め、回目試験条件中「200」を「1000」に改め、回目システム適合性を次のように改める。

システム適合性

システムの性能：理化学試験用ヘパリンナトリウム標準品20mgを核磁気共鳴スペクトル測定用3-トリメチルシリプロピオン酸ナトリウム- d_4 の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液（1→10000）0.40mLに溶かした液に、過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品0.10mgを核磁気共鳴スペクトル測定用3-トリメチルシリプロピオン酸ナトリウム- d_4 の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液（1→10000）1.0mLに溶かした液0.20mLを加える。この液につき、上記の条件で操作するとき、 $\delta 2.04 \pm 0.02$ ppmにヘパリンのN-アセチル基に由来するシグナルを、 $\delta 2.15 \pm 0.02$ ppmに過硫酸化コンドロイチン硫酸のN-アセチル基に由来するシグナルを、それぞれ認める。

第十五改正日本薬局方医薬品各条の部へパリンナトリウムの条純度試験の項に次の二目を加える。

(6) 類縁物質 本品2.0mgを水0.1mLに溶かした液20 μ Lを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01)により試験を行うとき、ヘパリンのピーク以降にピークを認めない。

試験条件

検出器：紫外吸光度計 (測定波長：202nm)

カラム：内径2.0mm, 長さ7.5cmのステンレス管に10 μ mの液体クロマトグラフィ用ジエチルアミノエチル基を結合した合成高分子を充てんする。

カラム温度：35 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相A：リン酸二水素ナトリウム二水和物0.4gを水1000mLに溶かし、薄めたリン酸 (1 \rightarrow 10)を加えてpH3.0に調整する。

移動相B：リン酸二水素ナトリウム二水和物0.4g及び過塩素酸リチウム106.4gを水1000mLに溶かし、薄めたリン酸 (1 \rightarrow 10)を加えてpH3.0に調整する。

移動相の送液：移動相A及び移動相Bの混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間 (分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)
0 \sim 3	90	10
3 \sim 15	90 \rightarrow 0	10 \rightarrow 100

流量：毎分0.2ml

測定範囲：溶媒のピークの後からヘパリンの保持時間の2倍の範囲

システム適合性

検出の確認：理化学試験用ヘパリンナトリウム標準品10mgを水0.40mlに溶かし、ヘパリンナトリウム標準原液とする。別に過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品0.10mgを水0.20mlに溶かし、過硫酸化コンドロイチン硫酸標準溶液とする。ヘパリンナトリウム標準原液60 μ L、過硫酸化コンドロイチン硫酸標準溶液3 μ L及び水12 μ Lを混和した液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、過硫酸化コンドロイチン硫酸のピークを認める。

システムの性能：ヘパリンナトリウム標準原液120 μ Lに過硫酸化コンドロイチン硫酸標準溶液30 μ Lを混和し、システム適合性試験用溶液とする。この液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ヘパリン、過硫酸化コンドロイチン硫酸の順に溶出し、その分離度は1.5以上である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液20 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、過硫酸化コンドロイチン硫酸のピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

(7) ガラクトサミン 本品2.4mgを水/塩酸混液(7:5)1.0mlに溶かし、試料原液とする。D-ガラクトサミン塩酸塩8.0mgを水/塩酸混液(7:5)に溶かして正確に10mlとした液99容量に、D-ガラクト

トサミン塩酸塩8.0mgを水/塩酸混液(7:5)に溶かして正確に10mlとした液1容量を加え、標準原液とする。試料原液及び標準原液500 μ Lずつを共栓試験管にとり、それぞれを密栓して100°Cで6時間加熱する。これらの液を室温まで冷やし、100 μ Lずつをとり、減圧乾固する。それぞれの残留物にメタノール50 μ Lずつを加え、室温で減圧乾固する。それぞれの残留物を水10 μ Lずつに溶かし、アミノ安息香酸誘導体試液40 μ Lずつを加え、80°Cで1時間加熱する。これらの液を室温まで冷やし、減圧乾固する。それぞれの残留物に水及び酢酸エチル200 μ Lずつを加え、激しく振り混ぜ、遠心分離する。上層を除去し、それぞれの下層に酢酸エチル200 μ Lずつを加え、激しく振り混ぜ、遠心分離する。下層をそれぞれ試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液5 μ Lずつにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行うとき、試料溶液のグルコサミンのピーク面積に対するガラクトサミンのピーク面積の比は、標準溶液のグルコサミンのピーク面積に対するガラクトサミンのピーク面積の比より大きくない。

試験条件

検出器：蛍光光度計(励起波長：305nm, 蛍光波長：360nm)

カラム：内径4.6mm, 長さ15cmのステンレス管に3 μ mの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を充填する。

カラム温度：45°C付近の一定温度

移動相：水/トリフルオロ酢酸混液（1000：1）100mLにアセトニトリル100mLを加える。この液140mLを水/トリフルオロ酢酸混液（1000：1）860mLに加える。

流量：毎分1.0mL

面積測定範囲：注入後50分間

システム適合性

検出の確認：ドマンノサミン塩酸塩8.0mgを水/塩酸混液（7：5）10mLに溶かし、マンノサミン標準溶液とする。標準原液/マンノサミン標準溶液混液（100：1）500 μ Lを共栓試験管にとり、密栓して100 $^{\circ}$ Cで6時間加熱する。この液を室温まで冷やし、100 μ Lをとり、減圧乾固する。残留物にメタノール50 μ Lを加え、室温で減圧乾固する。残留物を水10 μ Lに溶かし、アミノ安息香酸誘導体化試液40 μ Lを加え、80 $^{\circ}$ Cで1時間加熱する。この液を室温まで冷やし、減圧乾固する。残留物に水及び酢酸エチル200 μ Lずつを加え、激しく振り混ぜ、遠心分離する。上層を除去し、下層に酢酸エチル200 μ Lを加え、激しく振り混ぜ、遠心分離する。下層をシステム適合性試験用溶液とする。この液5 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、グルコサミンのピーク面積に対するガラクトサミンのピーク面積の比は、0.7~2.0%である。

システムの性能：システム適合性試験用溶液5 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、グル

コサミン、マンノサミン、ガラクトサミンの順に溶出し、グルコサミンとマンノサミンとの分離度及びマンノサミンとガラクトサミンとの分離度は、それぞれ1.5以上である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 5 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返し返すとき、グルコサミンのピーク面積に対するガラクトサミンのピーク面積の比の相対標準偏差は4.0%以下である。