

第九改正日本薬局方について

井上 哲 男*

国立衛生試験所環境衛生化学部*

The Ninth Edition of the Pharmacopoeia of Japan

TETSUO INOUE*

Department of Environmental Hygienic Chemistry,

National Institute of Hygienic Sciences*

The Pharmacopoeia of Japan, Ninth Edition, which became official from April 1, 1976, contains a total of 1046 articles including 126 new admissions; 531 of them are listed in Part I and 515 in Part II. New dosage form Fine Granule has been set up in General Rules for Preparations. Three new tests have been devised: (1) Extinction Quotient Ratio Method, (2) Atomic Absorption Spectra, and (3) Rubber Stopper for Aqueous Infusions. The General Rules for Crude Drugs have been revised in some instances. Descriptions for chemical substances have been revised particularly in respect to uniformity in Identification, improvement of contents in Purity, and setting up of testing method for combination products. Usual and maximal doses were thoroughly reviewed and revised.

昭和46年5月4日に厚生大臣が中央薬事審議会に日本薬局方の改正について諮問があってから、日本薬局方部会に改定方針委員会、収載品目委員会、化学薬品委員会、生薬等委員会、製剤委員会、一般試験法委員会、常用量・極量委員会および通則等委員会が逐次設置され、第九改正日本薬局方の原案についてそれぞれ審議が行なわれた。

昭和51年4月1日に公布されたが、著者が関係した委員会の審議内容を中心にして、改正の内容を述べてみることにする。

1. 収載品目

選定の原則は、「医療上の必要性、繁用度および使用経験等から検討のうえ、医療上重要と認められ、かつ、その用法用量、効能又は効果等が医療従事者にとって公知のものである医薬品であって、性状、品質が規定できるものを選定する。(医療従事者とは、医師、歯科医師、獣医師、薬剤師をいう。)」とされ、また収載基準は、「第1部には、(1)繁用される原薬たる医薬品、(2)繁用される基礎的製剤(基礎的製剤は主として単味の製剤をいう)、(3)繁用されないが特に治療上必要な医薬品、第2部には、(1)混合製剤、(2)天然より生産された医薬品(主として生薬類をいう)、(3)製剤化のために必要な物質、

(4)その他、衛生材料等。」とすることになっている。

したがって、第1部、第2部ともにそれぞれ特色があり、両者に格差を与えるようなイメージを払拭できたものとする。

収載品目の詳細については省略するが、その品目数は下記の表1、表2のようにになっている。

なお、新収載品目は前述の原則によって選定されたものであるが、必ずしも最近の新薬が収載されてはいない。ある程度の使用経験が積まれたものの中から選択されている。また、八局には原薬だけが収載されていたも

表 1

九局収載品目数	1046品目 (1部531品目, 2部515品目)	
新規収載品目数	126品目	} 計1046品目
継続収載品目数		
八局I部	594品目	} 計920品目
八局II部	326品目	
削除品目数		} 計1130*品目
八局I部	140*品目	
八局II部	70品目	
八局収載品目数	1130*品目 (1部734*品目, 2部396品目)	

注) 表中*印数については、八局1部テストステロン水性懸濁注射液が昭和50年12月1日厚生省告示第338号にて八局の一部改正を行い、八局より削除されたため数字には含まれていない。

* 東京都世田谷区上用賀1丁目18-1; 18-1 Kamiyoga 1-chome, Setagaya-ku, Tokyo, 158 Japan

表2 第九改正日本薬局方収載品目数(カテゴリー別)

		八局 収載	削除	継続 収載	新規 収載	九局 収載	九局
無機	I	600計	120計	480計	77計	計	474 I
	II	772	168	604	83	687	213 II
生薬 A	I	66	7	59	10	271	271 II
	II	290	29	261			
抗生物質	I	49	7	42	6	48	48 I
	II						
放射性 医薬品	I	7	3	4	5	9	9 I
	II						
生物学的 製剤	I	10	3	7	22	29	31 II
	II	12	3	9	22	31	
血液製剤	I	2	0	2	0	2	
	II						

注) Iは第1部, IIは第2部

A: (衛生材料, 油脂, 精油, 生薬を含む混合製剤を含む)

のについて, その単味の製剤が新収載品目となっているものもある。第2部の薬局製剤としては5品目が新たに収載されている。

削除された品目のなかには, 使用繁度の低下したものがその大部分を占めるが, 副作用が問題にされるもの(たとえばキノホルム, リン酸クロロキソニン), また医薬品再評価の結果, 薬効上に問題のあるもの(たとえば塩酸プロマジン)なども含まれている。

2. 通則

ほとんど変更はなく, 記載の順序の変更と計量の単位が改正($m\mu \rightarrow nm$)された程度である。

3. 製剤総則

製剤総則については, わが国における製剤の考え方の基準であるという意見と, 日本薬局方収載品目のためのみの製剤の基準であるという意見の二通りが当初討議されたが, 諸外国の薬局方, 現行の薬局方の内容などを勘案して, 剤形が確立しているものについてのわが国における製剤の考え方の基準であるとの結論を出し, この方針で審議が進められた。したがって, 製剤総則に収載されている剤形で, 各条医薬品に該当するものがないものもある。

製剤総則中, 新設の剤形は細粒剤である。「本剤は, 32号(500 μ), 150号(105 μ) および 200号(74 μ) ふるいを用いてつぎの粒度の試験を行なうとき, 32号(500 μ), ふるいを通して 150号(105 μ) ふるいに残留するものは全量の75%以上である。また, 32号(500 μ) ふるいに残留するものは全量の5%以下であり, 200号(74 μ) ふるいを通してものは全量の10%以下である。」粒度の試験(省略)。

病院薬局においては, 顆粒剤よりも粒径の小さい細粒

状のものが要望されていたのであるが, メーカーによってその表示が異なり, 市販品の名称上の混乱があったので, 名称および規格の整理統一化の意味もあって, 新たに設定されたものである。本剤は, 散剤におけるような飛散性を少なくし, かつ顆粒剤のように散剤と混合するとき, 分離するというような混合性の悪さがないのを特色とするもので, 取り扱いに便利な剤形である。また, そのために薬塵を避け, 薬局アレルギーを防止することにも寄与するものと考えられる。また, 一部改正をしたものは, 製剤総則, カプセル剤(カプセル剤の内容物の重量偏差試験法の項の改正, 軟カプセル剤についての追加), 眼軟膏剤(保存剤または安定剤などの添加を追加), 散剤(細粒剤の新設による改正), 錠剤(製法の項の追加改正), 注射剤(輸液用ゴムせん試験法の新設による改正), 点眼剤(無菌の製剤の規定および関連項目の追加改正), トローチ剤(崩壊試験の削除)などである。

とくに製剤通則の(2)項はつぎのように改正された。

「(2) 製剤を製する場合には, 使用する医薬品の性状, 組成, 作用などについてよく理解し, 操作は清潔な環境において行ない, できるだけ異物による汚染を避け, 周到な注意の下で行なう。また, 最終の製品が日本薬局方で定めた基準に適合するかぎり, 製法の指示の細目を変更することができる。」

これは, 近年, 医薬品の微生物汚染, または注射剤, 点眼剤などの異物混入などについて検討すべき問題が提起されているが, これらをチェックする試験方法および汚染の限度を規定するには, なお検討すべき課題が残されているので, 各剤形ごとにそれを規定するには無理があるとのことで, 製剤通則に一般的な要留意事項として記載することになったのである。

4. 一般試験法

一般試験法については, 製剤総則を設定するときの考え方とは異なって, 医薬品各条に関連のあるもののみを一般試験法として採用する方針で作業が進められている。

新設の試験法は, 吸光度比法, 原子吸光度法および輸液用ゴムせん試験法である。

吸光度比法は, 吸光度測定法を利用する容量分析法であり, その含量が限定された狭い範囲内にあることがあらかじめ推定される物質について適用される方法である。八局ではすでにエチル炭酸キニーネの定量法に適用されているが, 今回アミノピリン, クエン酸ナトリウム, サリチル酸ナトリウムおよびニコチン酸アミドにも適用されるようになった。

原子吸光光度法には、フレイム方式、フレイムレス方式の二つが記載されており、定量法には(1)検量線法、(2)標準添加法、(3)内部標準法の3法が記載されている。医薬品各条では、水酸化ナトリウムの純度試験(Hg)、オウバク・タンナルビン・ビスマス散の定量法(Bi)に用いられ、一般試験法では、輸液用プラスチック容器試験法、輸液用ゴムせん試験法の溶出物試験中、鉛、カドミウムの限度試験に用いられている。

輸液用ゴムせん試験法は、輸液として用いる注射剤に使用する内容200ml以上の容器を密封し、内容輸液と直接接触するゴムせんの規格を設定したものである。

著しい改正または追加を行なった試験法はつぎのものである。

- アルコール数測定法(操作法中、浮上した赤色のエタノール層のml数を読むときの温度を $15 \pm 2^\circ$ に改正)
- 炎色反応試験法(重金属およびハロゲン化合物の炎色反応を2法に分けて設定)
- ガスクロマトグラフ法、薄層クロマトグラフ法、ろ紙クロマトグラフ法(この3法はいずれも前がきの改正を行ない統一し、固定相、移動相の考え方をはっきり表現するように改正、またガスクロマトグラフ法にはピーク測定法に重量法、自動面積測定法を追加)
- ケトン・イソプロパノール・第三ブタノール試験法(操作法を一部改正)
- 窒素定量法(操作法の滴定の終点の変色の表現を改正)
- 注射剤用ガラス容器試験法(アルカリ溶出試験を2法に分け、粉砕法と内面溶出法を設定)
- 崩壊試験法(操作法のトローチ剤の項を削除し、腸溶性の製剤の項では顆粒剤および顆粒状の形で充填したカプセル剤以外の製剤と、顆粒剤および顆粒状の形で充填したカプセル剤の2つに分けて設定)
- 無菌試験法(全面的に改正)
- メタノール試験法(操作法を一部改正)
- 輸液用プラスチック容器試験法(溶出物試験において、あわだちの項の改正、重金属の項を削除し、鉛およびカドミウムの項を新設)
- 滅菌法(全面的に改正)

5. 生薬

新収載品目は10品目である。また、継続収載品目216(第1部62品目、第2部174品目)については、規格の再検討、改正が加えられている。

生薬総則については全面的に検討を加え改正されている。また、一般試験法の生薬試験法については、灰分および酸不溶性灰分の項が改正されている。なお、油脂試

験法は八局のとおりで改正はされていない。

6. 化学薬品

新収載品目は83、継続収載品目で改正された品目は208(第1部150品目、第2部58品目)である。

これらの品目の各条を審議するにあたって、留意した事項はつぎの諸点である。

- (1) 八局収載品目で九局に継続収載されるものについては、各方面からの改正意見のあったものを優先的にとり上げる。
- (2) 各条の原案作成または改正原案については、すべて実験結果に基づいて検討する。
- (3) 試験法はできるだけ新しく、かつ信頼のおける方法を採用する。
- (4) 規格値などの設定については、他の公定書すなわち食品添加物公定書、日本工業規格、化粧品原料基準、日本抗生物質医薬品基準などが国の規格書、ならびに外国薬局方(主にUSP, BP, FP, DAB, BPC)などを幅広く参考とする。
- (5) 医薬品の安定性などを考慮して、製造原料の混入、分解生成物、類縁物質をチェックするための純度試験の項目を可能な限り充実させる。
- (6) 第2部収載の製剤には、できるだけ試験法の設定をはかる。
- (7) 第1部収載品目と第2部収載品目との間にまたがる準用は避ける。
- (8) 使用する原子量表は1973年のものを用い、継続収載品目の分子量、定量法における計算式の数値は全面的に改正する。

以下に新収載医薬品を含めて、各条医薬品の改正内容の特色をあげてみよう。

6-1 基原、成分の含量規定または表示規定

用時溶解して用いる粉末注射剤については、八局では単に内容原薬の含量だけを規定しているが、このものは製剤と考えられるので、表示量に対する含量も規定するのが当然であるとの理由で、この表現の改正を行なった。

たとえば、注射用アモバルビタールナトリウムの場合にはつぎのようになる。

「本品は用時溶解して用いる注射剤で、乾燥したものは定量するとき、アモバルビタールナトリウム($C_{11}H_{17}N_2NaO_3$)98.5%以上を含み、表示量の92.5~107.5%に対応するアモバルビタールナトリウム($C_{11}H_{17}N_2NaO_3$)を含む。」

その他、注射用チオペンタールナトリウム、注射用ネオアルスフェナミンナトリウムなども同様である。

6-2 製法

新収載品目のヨウ素を含有する造影剤については、その製剤の処方規定されている。たとえば、ヨーダミドメグルミン注射液はつぎのように記載されている。

「製法 (1) ヨーダミド	247.5 g
メグルミン	76.95 g
注射用蒸留水	適量
全量	1000ml
(2) ヨーダミド	495 g
メグルミン	153.9 g
注射用蒸留水	適量
全量	1000ml

以上(1)または(2)をとり、注射剤の製法により製する。」

これは製造承認の際、この処方の製剤について、その用法・用量から安全性および有効性が検討されており、これ以外の処方については未検討であるので、処方内容の規定された注射液だけを日本薬局方医薬品として収載することにしたものである。この点は従来収載されている濃度規定のない注射液と異なる点である。その他アジピオドンメグルミン注射液、アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン注射液、イオタラム酸メグルミン注射液、ヨーダミドナトリウムメグルミン注射液なども同様である。

6-3 性状

性状の項において、安定性に関連のある記載のある場合、性状と貯法との対応の合理化をはかるため、10数品目について検討し改正した。たとえば、スルピリン、フェニトイン、ペルフェナジン、塩酸エフェドリンなどがこの例である。

また、性状の項に「粒」の記載を追加したものがあつた。スルファモノメトキシン、プリミドンがこの例である。これらについては無条件で追加したのではなく、粒状のものが実在すること、粒状にするためにとくに添加物などを加えていないことなどから、記載することになったが、そのために純度試験に溶状の項をとくに設定して規制することにしたものである。

6-4 確認試験

構造の類似する医薬品について、試験法の整理統一化とそれらの区別ができるように留意した。たとえば、ヨウ素を含有する造影剤については、八局におけるサルファ剤と同じように、(1)芳香族アミン、(2)ヨウ素の紫色のガス発生による確認、(3)赤外吸収スペクトル測定による確認などを収載し、相互の判別を可能ならしめるようにしてある。また、オキシフェンブタゾンとフェニルブタゾンについては、(1)亜硝酸ナトリウム試液およびβ-ナ

フトール試液による呈色の差異、(2)紫外吸収スペクトルの極大吸収波長の差異による判別を明記している。

その他、デキサメタゾンとベタメタゾン；タンニン酸アルブミン、タンニン酸ペルベリンおよびタンニン酸ジフェニヒドラミンなどの例もある。

6-5 示性値

融点を改正したものがあつた。たとえば、フェナセチン：134~137°（八局では134~136°）、*dl*-塩酸メチルエフェドリン：207~211°（八局では207~210°）、臭化プロパンテリン：155~161°（分解、ただし乾燥後）〔八局では155~160°（分解）〕

6-6 純度試験

●九局では、薄層クロマトグラフ法が大幅に活用されていることは特色の一つである。これは、近年、医薬品の安定性に対するチェックが課題とされ、行政的にも昭和50年3月28日付で、厚生省薬務局審査課長から、各都道府県薬務主管部（局）長宛に出された通知にも、「新医薬品の製造（輸入）承認申請に際しての留意事項」として、合成上の分解物および副成物についての検討が要望されている。

九局では、薄層クロマトグラフ法を用いて類縁物質などをチェックしている例が多いが、これにはつぎのような形式が採用されている。すなわち、(1)試料溶液について行ない、単一のスポットを認める方法（例：酒石酸エルゴタミン）、(2)試料溶液の一部をとり、これを希釈して標準溶液とし、試料溶液と標準溶液のスポットを比較する方法（例：塩酸イミプラミン）、(3)日局標準品を用いて標準溶液をつくり、これと試料溶液のスポットとを比較する方法（例：マレイン酸エルゴメトリン）、(4)判明している不純物を用いて標準溶液をつくり、これと試料溶液のスポットとを比較する方法（例：塩酸エタンブール）。

●ヨウ素を含有する造影剤については、確認試験のところでも述べたが、純度試験も整理統一化されて、(1)溶状、(2)芳香族第一アミン、(3)可溶性ハロゲン化物、(4)遊離ヨウ素、(5)重金属、(6)ヒ素などが記載されている。

●他の公定書との調整については、とくに食品添加物公定書の収載品目と同一品目について、試験項目の統一化をはかった。たとえば、安息香酸および安息香酸ナトリウム、安息香酸ナトリウムカフェインにおけるフタル酸；クエン酸におけるイソクエン酸および多核芳香族炭化水素；サッカリンナトリウムにおけるオルトトルエンスルホンアミドなどがその例である。

●また、ガスクロマトグラフ法を純度試験に適用したが、これも九局の特色の一つといえる。八局ではガス類

にのみ適用されていたが、今回その他の医薬品にも拡大適用されることになった。たとえばサッカリンナトリウムにおけるオルトトルエンスルホンアミド、クエン酸クロミフェンにおけるトランス異性体、ハロタンにおける揮発性類縁物質のチェックなどがその例である。

●原子吸光光度法も純度試験に用いられているが、これは水酸化ナトリウムにおける水銀のチェックの1例のみである。

●ブドウ糖注射液には5-ヒドロキシメチルフルフラール類の項が新たに設けられている。これはブドウ糖注射液を加熱滅菌する際に、加熱温度が高い程ブドウ糖が分解してこのものを生成し易く、また、ブドウ糖注射液の貯蔵期間が長くなるにしたがって、このものの生成率が高くなることが知られている。したがってその限度を設けることにしたのであるが、吸光度で0.80以下ということにした。この限度はBPの約2%に相当している。

●その他、重金属の試験法を改正したものがある。リン酸水素カルシウム、硫酸鉄、乾燥水酸化アルミニウムゲルなどがその例であるが、これらはいずれも八局法の不備を改善したものである。

6-7 定量法

●吸光度比法をエチル炭酸キニーネのほかに4品目について適用するようになってきている。

アミノピリンの例をつぎに示すが、 $x-r$ の関係表がすでに示されているので、試験は比較的容易に行なえる利点がある。

定量法 本品を乾燥し、その2.295g $\times f \sim 2.342$ g $\times f$ (f はつぎの操作で加える0.5N塩酸の規定度係数である)を精密に量り、正確に0.5N塩酸20mlを加えて溶かしたのち、希ブROMフェノールブルー試液1mlを加え、水を加えて正確に50mlとする。この液につき、水を対照とし、波長437nmおよび591nmにおける吸光度 A_1 および A_2 を測定する。 $r = A_2 / (A_1 + A_2)$ により r の値を求め、ここで得た r の値と、下記の $x-r$ の関係表に基づいて作成した $x-r$ 曲線から x の値を求める。

アミノピリン ($C_{13}H_{17}N_3O$) の量(g) = $2.3120 \times f \times x$

$x-r$ の関係表

x	0.970	0.975	0.980	0.985	0.990	0.995	1.000
r	0.148	0.170	0.197	0.234	0.284	0.349	0.428
x	1.005	1.010	1.015	1.020	1.025	1.030	
r	0.515	0.588	0.649	0.699	0.737	0.765	

●原子吸光光度法を定量法に適用した例としては、オウバク・タンナルピン・ビスマス散がある。これは製剤中のビスマスの定量である。次硝酸ビスマスはキレート滴

定法でも定量が可能であるが、製剤中の場合は共存成分が妨害するので、原子吸光光度法を採用したものである。

●八局では、非水滴定法が大幅に採用され、本法を用いて、定量する医薬品の数は多いが、このなかに酢酸第二水銀試液を用いるものがある。近年、公害に関連して、試験室からの排水処理などの問題があるため、九局の新収載品目については、酢酸第二水銀試液を用いない方法を検討し採用することにした。八局からの継続収載品目については、可能な限り、別法に切り変えることにしたが、全般的に見て不統一になったきらいがある。この点は今後の課題であると考えられる。

●用時溶解して用いる粉末注射剤において、6-1基原の項で述べたような改正が行なわれたことに伴ない、定量法においても「本品〇〇個以上をとり、内容物の重量を精密に量る。これを乾燥し、その約〇gを精密に量り、……」のように改正されている。

●有機溶媒中で滴定を行なう定量法については、空試験においても同様にその有機溶媒を用いて、滴定条件を同一にするように改正されている。この例は多く、有機溶媒としてはジメチルホルムアミド、アセトンなどが用いられているが、ナリジクス酸の例をつぎに示す。

定量法 本品を乾燥し、その約0.3gを精密に量り、ジメチルホルムアミド50mlを加えて溶かし、0.1Nナトリウムメトキシド液で滴定する(指示薬:チモールフタレイン試液2滴)。ただし、滴定の終点は液の微黄色が青色に変わるときとする。別にジメチルホルムアミド50mlにベンゼン・メタノール混液(17:3)13mlを加えた液につき、同様の方法で空試験を行ない補正する。

0.1N ナトリウムメトキシド液 1ml

$$= 23.224 \text{mg } C_{12}H_{12}N_2O_3$$

7. 第2部の製剤

新収載の製剤は、イオウ・カンフルローション、複方ジフェンヒドラミン・ワレリル尿素、ジブカイシ・アネスタミン液、ハバベリン・クロルフェニラミン・アクリノール散、フェノパリン・マグネシア散の5品目であるが、いずれも製法および性状のほか、確認試験、純度試験または定量法が設定されている。

また、八局からの継続収載の混合製剤については、できるだけ確認試験、純度試験または定量法を設定するように努力し、42品目についてそれらを設定または改正した。その内訳は確認試験を設定したもの16品目、定量法を設定したもの2品目、確認試験および定量法を設定したもの14品目、確認試験、純度試験および定量法を設定したもの1品目、試験法の一部を改正したもの10品目

となっている。残された製剤については、生薬を含有する製剤、軟膏剤などが多く、試験法設定のためにはなお検討すべき問題が残されているので、保留となっている。

8. 常用量・極量

新収載の126品目中、常用量を記載する必要のある医薬品39品目、継続収載品目中「用時、医師が定める」と記載してある67品目および常用量が明記されている437品目について検討が行なわれた。

新収載品目中、原薬として12品目に極量が設定された。とくに「用時、医師が定める」と規定されていた品目については、可能な限り常用量・極量の設定が行なわれている。また、九局では原薬についてだけでなく、その製剤についても設定するように配慮されている。

量の単位は、原則として100mg未満はmg、100mg以上はgで表わすことにしているが、50~150mg（メルカプトプリン）のような例もある。

また、投与方法あるいは剤形による常用量・極量が検討され、それぞれに対応して設定されているものもある。

例：

マレイン酸エルゴメトリン

常用量 1回 0.5mg 1日 1.5mg (経口)

1回 0.2mg (筋肉、静脈)

極量 1回 1mg 1日 2mg (経口)

1回 0.5mg 1日 1mg (筋肉、静脈)

インドメタシン

常用量 1回 25mg 1日 75mg (経口)

1回 25~100mg (坐剤)

極量 1日 0.2g (経口、坐剤)

以上、第九改正日本薬局方の概略について述べたが、近く「医薬品研究、資料7」（日本公定書協会）が発行されるので、詳細をご希望の方はそれを参照されることをおすすめする。