

本資料の取扱いについて

本資料(最終改訂:平成 28 年9月 20 日)は、一般用医薬品の適切な製造販売承認申請の助けになることを目的として、旧大阪府立公衆衛生研究所において作成されたものです。

適切な申請書作成のための参考としてご使用ください。

なお、本資料の記載内容はあくまで例示であるため、実際の製造販売承認申請においては、薬機法や関係通知等を確認し、個々の品目の内容に応じて適切に申請資料を作成してください。

注意

本資料に関するお問い合わせは、下記までお願いします。

大阪府健康医療部生活衛生室
薬務課製造審査グループ
TEL:06-6944-6305

「規格及び試験方法」，「規格及び試験方法の設定に関する資料」，「安定性に関する資料」等について注意していただきたい項目です

A. <規格及び試験方法に関すること>

A-1.薄層クロマトグラフィーによる確認試験について [平成 21 年 12 月 4 日改訂]

薄層クロマトグラフィーによる確認試験の場合、試料溶液の確認成分のスポットと同じ位置にブランク溶液のスポットが認められたときは、そのスポットの濃淡に関係なく、確認試験としては不適當です。

確認試験は、承認後の製品の品質試験で実施されるものです。品質試験では、通常、ブランク溶液は試験されません。したがって、試料溶液のスポットとブランク溶液のスポットを比較して、成分の確認をおこなうことは不可能です。この理由から、スポットの濃淡の差による確認試験は、不適當だと考えています。

同様の考え方から、呈色反応を用いた確認試験においても、ブランク溶液の色調が試料溶液の色調と同じである場合は、あきらかに濃淡の差があっても試験方法としては不適當です。

A-2.液体クロマトグラフィー及びガスクロマトグラフィーの保持時間による確認試験について [平成 16 年 1 月 26 日、平成 28 年 9 月 20 日改訂]

確認試験に液体クロマトグラフィーやガスクロマトグラフィーの保持時間の一致性を用いる場合、単一条件で測定した保持時間のみでの確認試験は好ましくありません。複数の方法を組み合わせた液体クロマトグラフィーやガスクロマトグラフィーの結果により、有効成分を確認する確認試験を設定して下さい。

ひとつの例としては、フォトダイオードアレイ検出器等の吸収スペクトルを測定できる検出器を用いて測定し、標準溶液と試料溶液から得られたピークについて、それぞれの保持時間と吸収スペクトルの同一性を確認する方法があります。

[記載例 1]

「本品を定量法にしたがい液体クロマトグラフィーで試験を行うとき、試料溶液から得たピークの一つの保持時間は、標準溶液から得た〇〇〇のピークの保持時間に一致する。また、保持時間の一致したそれぞれのピークの吸収スペクトル（測定波長 200 ～ 400 nm）を比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。」

（注）〇〇〇は有効成分名。吸収スペクトルは、測定する波長範囲を記載する。

[記載例 2]

「本品を定量法にしたがい液体クロマトグラフィーで試験を行うとき、試料溶液から得たピークの一つの保持時間は、標準溶液から得た〇〇〇のピークの保持時間に一致する。また、保持時間の一致したそれぞれのピークの紫外吸収スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは波長 $\Delta\Delta\Delta$ nm 付近に吸収の極大を認める。」

また、カラムの内径及び長さ、充填剤の粒径、カラム温度、移動相の組成比、移動相の緩衝液組成、移動相の pH、移動相のイオン対形成剤濃度、移動相の塩濃度、切り替え回数、切り替え時間、グラジエントプログラム及びその流量、誘導体化試薬の組成及び流量、移動相の流量並びに反応時間及び化学反応槽温度の変更は、複数の方法には入りませんのでご注意ください。

A-3.液体クロマトグラフィーの分離度について [平成 21 年 12 月 4 日改訂]

液体クロマトグラフィーの分離度は 2.0 以上で設定してください。分離度が 2.0 に満たない場合は、薬事指導課にご相談下さい。

また、承認申請書の分離度は、2.0 以上 3.0 未満は小数点以下第一位まで、3 以上は整数で記載して下さい。

A-4.崩壊試験における補助盤の使用について [平成 25 年 10 月 1 日、平成 28 年 9 月 20 日改訂]

崩壊試験を設定する場合は、原則として補助盤を使用しない試験方法を設定してください。ただし、硬カプセル剤など補助盤を使用しなくては試験を行うことが困難であることが以下のような資料により明らかに示せる場合は補助盤を使用することが可能です。単に「補助盤を用いなくては崩壊試験に適合しないため」という理由で補助盤を使用することは認められません。
例 1：「製剤が浮かび上がること」や「製剤がふるいの網目に粘着すること」など、補助盤を使用しなければ試験を行うことが困難であることが確認できる資料
例 2：「補助盤を使用した場合」及び「補助盤を使用しなかった場合」の崩壊試験の結果を比較した資料

例 1 のような資料により、補助盤を使用しなくては試験を行うことが困難であることが明らかに示せる場合は、例 2 のような資料は不要です。

B. <規格及び試験方法の記載方法に関すること>

B-1.液体クロマトグラフィー及びガスクロマトグラフィーの記載方法について

[平成 16 年 1 月 26 日]

液体クロマトグラフィー及びガスクロマトグラフィーの記載方法は、できるだけ、従来の「操作条件」の記載事項を整理し、「試験条件」及び「システム適合性」の 2 項に分割して記載して下さい。

詳しくは、「JP Forum Vol.8 No.1(1999) 液体クロマトグラフ法及びガスクロマトグラフ法の各条表記について」を参考にして下さい。

B-2.試薬・試液の記載方法について [平成 16 年 1 月 26 日]

日局一般試験法に記載されている試薬・試液は、最新の日局に準拠した名称で記載して下さい。

日局一般試験法に記載されていない試薬・試液は、文章中に（注）と記載し、規格及び試験方法欄に、「試薬・試液」という試験名を設定し、日局に記載されている試薬・試液と同程度の規格を記載して下さい。日局と同程度の規格とは、試薬・試液の名称、分子式などです。使用する試薬・試液が、公定書（局外規、薬添規、局外生規、食添、外原規等）に記載されている場合は、公定書の名称を記載することで内容の記載は省略することができます。

試薬・試液に必要な記載事項は、規格及び試験方法に記載した試験法を間違いなく実施するために必要な項目です。したがって、試薬・試液の性状、純度試験、含量などの記載が試験を行うにあたり必要である場合は、それらの項目についても記載して下さい。

B-3.標準品の記載方法について [平成 16 年 1 月 26 日]

日局に標準品が記載されている場合は、日局標準品を使用する定量法を設定して下さい。

日局標準品を使用しないときは、「定量用○○○」と記載してください。この場合、規格及び試験方法に「標準物質」という試験名を設定し、含量などの規格を記載して下さい。

※標準物質の規格は、試験名「試薬・試液」に他の試薬・試液とまとめて記載することでも結構です。

B-4.規格及び試験方法における有効成分の記載について [平成 17 年 11 月 21 日]

有効成分の名称は統一して記載し、1 つの成分について、含量規格・試験方法・計算式などでバラバラの名称を使用することがないようにして下さい。

日本薬局方医薬品各条無水カフェインを配合している製剤の規格及び試験方法において、含量規格では「本品は定量するとき、表示量の 90.0～110.0%に対応する無水カフェイン ($C_8H_{10}N_4O_2$) を含む。」と記載し、計算式では「カフェインの量 (対表示量%) = ……」と記載しているよう

なケースが多くありますので、ご注意ください。

B-5.製剤の粒度の試験法の記載について [平成 17 年 11 月 21 日、平成 24 年 4 月 16 日削除]

B-6.試薬・試液の記載について [平成 17 年 11 月 21 日]

試薬・試液や容量分析用標準液など、日本薬局方に収載されているものを用いる場合は、その名称を正確に記載して下さい。

例えば、試薬・試液に収載されている 0.5mol/L 水酸化ナトリウム試液と容量分析用標準液に収載されている 0.5mol/L 水酸化ナトリウム液は区別し、実際に使用しているものの名称を正確に記載して下さい。

B-7.質量偏差試験の記載方法について [平成 17 年 11 月 21 日]

下記のような場合は、記載方法にご注意下さい。

日本薬局方に示される計算式と異なった方法で判定値を算出する場合は、判定値の算出方法が明確になるように記載して下さい。(例：「含量規格が広い場合で $M-A=0$ とする場合」など)

表示量が明確ではない場合は、表示量とする数値が明確になるように記載して下さい。(例：「含量規格の中心値などを表示量として標準偏差を算出する場合 [生薬等で配合量と含量規格の中心値が異なる場合]」や「 $A=100.0\%$ とみなして計算を行う場合」など)

[記載例]

本品は、製剤均一性試験法 質量偏差試験 硬カプセルの項により試験を行うとき、これに適合する。但し、○○○は、規格の中心値を表示量として標準偏差を求め、 $|M-A|=0$ として判定値を計算する。

B-8.単位の記載について (計算式) [平成 17 年 11 月 21 日]

計算式においては、その計算式から算出される適切な単位を記載して下さい。mg, ppm, 含量(%), 対表示量%などを区別し、適切な単位を記載して下さい。

対表示量%を算出する計算式において、単位を含量(%)と記載しているケースが多くありますので、ご注意ください。

B-9.質量の記載について [平成 17 年 11 月 21 日]

質量を測定する場合に、「その重量を精密に量り・・・」などのように記載しているケースが多くあります。現行の日本薬局方に従い、質量と記載するようにして下さい。

特に、一部変更承認申請や一物多名称の申請をする際に、「その重量を精密に量り・・・」と記載しているケースが多くありますので、ご注意ください。

B-1 0.薄層板の記載について [平成 17 年 11 月 21 日]

薄層クロマトグラフィーによる試験を設定する場合には、薄層クロマトグラフィー用シリカゲル、薄層クロマトグラフィー用シリカゲル（蛍光剤入り）、薄層クロマトグラフィー用シリカゲル（混合蛍光剤入り）などを区別して、誤りのないように記載して下さい。

B-1 1.システムの再現性の設定について [平成 17 年 11 月 21 日]

システムの再現性を設定していない定量法（液体クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー）については、システムの再現性を設定して下さい。

なお、システムの再現性の設定については、根拠となるデータを提出する必要はありません。

C. <一部変更承認申請に関すること>

C-1. 試験方法の一部変更を申請する際の資料について [平成 16 年 1 月 26 日]

定量法の一変申請で必要となる資料は、「新しい試験法の規格及び試験方法の設定に関する資料」と「新旧の試験法による実測値を比較した資料」です。もし、旧法によるデータの提出が困難な場合は、その理由を説明した文書を提出してください。また、変更理由を記載して下さい。

C-2. 規格及び試験方法の一部変更承認申請時の崩壊試験に関する取り扱い [平成 19 年 8 月 3 日]

崩壊試験を設定する場合は、補助盤を使用しなければ不都合が生じる場合（※1）を除いては、補助盤を使用しない崩壊試験を設定する必要があります。

日局 14 以前に承認を取得した多くの医薬品では、補助盤を使用した崩壊試験が設定されていますが、日局 15 において規格及び試験方法の一部変更承認申請を行う場合、補助盤を使用しない崩壊試験を設定する必要があります。その際、日局 14 以前の崩壊試験では「適」であったものが、補助盤を使用しないことによって「不適」となるケースが考えられます。

このようなケースにおいては、補助盤を使用する崩壊試験を設定することは可能ですが、申請前に、必要な資料などについて薬事指導課までご相談下さい。（補助盤を使用する崩壊試験の記載例：本品は崩壊試験法 即放性製剤の項により試験を行うとき、これに適合する。ただし、補助盤を用いる。）

※1：カプセル剤などが浮かび上がる場合など。

D. <規格及び試験方法の設定に関する資料>

D-1. 計算式（定量法）について [平成 17 年 11 月 21 日]

定量法の欄においては、1 検体 1 測定試料分について、実際の測定結果を用いた計算例を記載して下さい。

D-2.試験結果の記載について（崩壊試験など） [平成 17 年 11 月 21 日、平成 24 年 4 月 16 日一部削除]

規格及び試験方法の設定に関する資料では、試験結果が数値で得られるものについては、全ての試験において数値を記載して下さい。

崩壊試験などについても、「適」という試験結果ではなく、具体的な数値を記載して下さい。

D-3.試験方法の記載について [平成 17 年 11 月 21 日]

「規格及び試験方法の設定に関する資料」「安定性に関する資料」のそれぞれについて、試験方法を記載して下さい。下記のような簡略記載も可能です。

記載例：規格及び試験方法の設定に関する資料

「別に記載した方法のほか、製造販売承認申請書の規格及び試験方法により試験を行った。」

記載例：安定性に関する資料

「製造販売承認申請書の規格及び試験方法により試験を行った。」

D-4.薄層クロマトグラフィーによる試験について [平成 17 年 11 月 21 日]

薄層クロマトグラフィーによる試験を設定する場合は「規格及び試験方法の設定に関する資料」中に、実際に使用した薄層板の商品名及びメーカー名を記載して下さい。

D-5. 真度について [平成 17 年 11 月 21 日]

定量法については、規定する範囲における真度を求める必要があります。一般的には、規定する範囲を含む 3 濃度について、分析法の全操作を各濃度 3 回ずつ繰り返して測定します。

* 含量規格を中心値の±50%で設定している場合などは、規定する範囲全体をカバーするように、添加回収試験を行って下さい。

D-6.液体クロマトグラフィー及びガスクロマトグラフィーによる試験方法の設定について

[平成 17 年 11 月 21 日]

定量法に液体クロマトグラフィーを用いている場合は、「規格及び試験方法の設定に関する資料」中に、そのデータを取得した際のカラム温度、移動相の流量、カラムの商品名及びメーカー名を記載して下さい。

定量法にガスクロマトグラフィーを用いている場合は、「規格及び試験方法の設定に関する資料」中に、そのデータを取得した際の注入口温度、カラム温度、検出器温度、キャリアーガスの流量、カラムの商品名及びメーカー名を記載して下さい。

E. <安定性に関する資料>

E-1.容器又は被包について [平成 17 年 11 月 21 日]

安定性試験では、製造方法欄に記載した容器又は被包における医薬品の安定性を確認する必要があります。

製造方法欄に記載している容器又は被包に、更に包装などを行った状態で安定性試験を行うことがないようにして下さい。

F. <その他>

F-1.規格及び試験法に関する相談について [平成 21 年 12 月 4 日]

薬事指導課では、大阪府知事承認一般用医薬品の製造販売承認申請に伴う「規格及び試験方法」全般に関するご相談を受け付けております。