

本ガイドブックの取扱いについて

「規格及び試験方法に関するガイドブック」(最終改訂:平成 29 年2月 6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、本ガイドブック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

- 「5. 陳述書」については、次のとおり、運用を変更していますので、ご留意ください。

【変更前】

署名はタイプ不可、自筆で記載する。

↓

【変更後】

署名はタイプ可

- 本ガイドブック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」に関するガイドブック

《顆粒剤》

1. 【成分及び分量又は本質】	3
2. 【規格及び試験方法】	4
3. 規格及び試験方法の設定に関する資料	17
4. 安定性に関する資料	41
5. 陳述書	54

大阪府立公衆衛生研究所
衛生化学部 薬事指導課

平成 19 年 3 月 23 日作成
平成 21 年 12 月 4 日改訂
平成 25 年 10 月 1 日改訂
平成 26 年 12 月 1 日改訂
平成 29 年 2 月 6 日改訂

- このガイドブックは、大阪府知事に一般用医薬品の製造販売承認申請をされる方の製造販売承認申請書作成業務に役立てていただくために作成しました。
- 顆粒剤の分包剤をモデルとし、製造販売承認申請書の【規格及び試験方法】に関することに限定しています。
- このガイドブックの記載内容は、あくまで例示であり、製造販売承認申請書の記載がガイドブックと全く同じ様式でなければならないというものはありません。
- □（四角枠）で囲んだ部分が、申請書として記載する例示で、それ以外は注意書き又は説明文です。
- 例示文中の下線部は、注意書きがあることを表しています。
- 別に掲載しています《錠剤》編，《経口液剤》編，《硬カプセル剤》編及び「規格及び試験方法の注意点について」も参考にして下さい。
- ガイドブックの内容のうち「成分及び分量又は本質」や電子申請ソフトの入力方法については、大阪府健康医療部 薬務課 医薬品生産グループまでお問い合わせ下さい。
- 疑問点等についてはお問い合わせ下さい。

1. 【成分及び分量又は本質】

別紙 1

【成分及び分量又は本質】¹⁾

1 日量 (2680mg) 中

有効成分	日局	アセトアミノフェン	540mg
有効成分	日局	エテンザミド	540mg
有効成分	日局	ブロモバレリル尿素	270mg
有効成分	日局	無水カフェイン	250mg
有効成分	日局	カンゾウ末	270mg
賦形剤	日局	乳糖水和物	510mg
結合剤	日局	メチルセルロース	150mg
崩壊剤	日局	ヒドロキシプロピルセルロース	150mg

1) 「規格及び試験方法」を具体的に記載するために、「成分及び分量又は本質」を記載した。実際の申請にあたっては、定められたルールに従うこと。

配合成分の規格を別紙規格とする場合

- ・ 現行の日本薬局方に準じて記載すること。

2. 【規格及び試験方法】

【試験名】：含量規格¹⁾

本品は定量するとき、表示量の90.0～110.0%に対応するアセトアミノフェン ($C_8H_9NO_2$)、エテンザミド ($C_9H_{11}NO_2$)、ブロモバレリル尿素 ($C_6H_{11}BrN_2O_2$)、無水カフェイン ($C_8H_{10}N_4O_2$)及び1日量(2680mg)中グリチルリチン酸 ($C_{42}H_{62}O_{16}$)として7.56～14.0mgを含む²⁾。

1) 含量規格、性状、確認試験、定量法、試薬・試液、備考など、適切な試験名を設定し、試験名ごとにタグを分けて入力すること。

2) 含量規格について

・含量規格は、原則としてすべての有効成分について設定すること。

・原薬が毒薬、劇薬、麻薬、覚せい剤原料に該当する成分については、必ず設定すること。

・生薬など配合成分からみて、現在の学問的技術レベルで定量することが非常に困難な場合は、理由書(設定できなかった理由を記載したもの)を提出し、承認後においても引き続き定量法の設定を検討すること。理由書は、検討した試験法及び得られた結果の概要について記載すること。クロマトグラムなどの添付は必ずしも要しない。

・一般的に製剤における含量規格は、表示量の90.0～110.0%の範囲で設定するのが原則であり、これより広げる場合は十分な説明が必要である。

・含量規格は、原則として有効成分の含量を表示量に対する%で表すこと。

「本品は定量するとき、表示量の90.0～110.0%に対応するアセトアミノフェン ($C_8H_9NO_2$)を含む。」

・生薬成分や金属などの場合は、1日量に含まれる定量成分の質量で表してもよい。

「本品は定量するとき、1日量(2680mg)中グリチルリチン酸 ($C_{42}H_{62}O_{16}$)として7.56～14.0mgを含む。」

・経時変化が起こりやすいビタミン類の含量の上限については、合理的な理由がある場合含量の上限が、それぞれ表示量のビタミンAは130%、ビタミンB₁は115%、ビタミンB₂は115%、ビタミンB₆は115%、ビタミンCは120%程度にまでなることは、やむを得ない。

・生薬成分の規格幅については、原則として、中心値から±50%以内とするが、可能な限り狭くすることが望ましい。

配合生薬の定量については、原則として以下に述べる項目により審査される。

- a) 配合生薬が毒劇薬に該当するもの及び薬理活性の強い成分を含有しているものなどについては、定量法を設定すること。また日本薬局方において定量法が設定されている生薬については、原則として全て定量法を検討すること。
- b) 定量を必要とするもので、現在の学問的技術レベルで定量することが非常に困難な場合は、理由書（設定できなかった理由を記載したもの）を提出し、承認後においても引き続き定量法の設定を検討すること。理由書は、検討した試験法及び得られた結果の概要について記載すること。クロマトグラムなどの添付は必ずしも要しない。

【試験名】：性状¹⁾

本品は淡褐色の顆粒剤の分包剤である。^{2,3)}

1) 性状の項目を設定すること。

2) 性状について

- ・色、形状、粒度分布等のほか剤皮が施されている場合には、フィルムコーティング、腸溶性等の区別を記載すること。
- ・分包剤の場合は、その旨を記載すること。
- ・色の表現は、通例、JIS Z8102-2001 “物体色の色名” によること。
- ・色の表現は、「白色～淡黄色」のような幅記載でもよい。
- ・におい及び味については、生薬及び特徴的な情報が得られる場合もしくは品質確保上に意味がある情報が得られる場合などを除き、原則として設定する必要はない。

3) 細粒剤及び散剤（微粒状に造粒したもの）については、製造方法欄に細粒剤及び散剤（微粒状に造粒したもの）であることを記載することが望ましい。

【試験名】：確認試験¹⁾

(1) アセトアミノフェン，エテンザミド，無水カフェイン²⁾

本品を粉末とし，その0.25gをとり，希エタノール25mLを加え，よく振り混ぜた後，ろ過し，ろ液を試料溶液とする．別に「アセトアミノフェン」³⁾50mg，「エテンザミド」50mg及び「無水カフェイン」23mgをそれぞれ希エタノール25mLに溶かし，標準溶液(1)，標準溶液(2)及び標準溶液(3)とする．これらの液につき，薄層クロマトグラフィーにより試験を行う．試料溶液及び標準溶液5 μ Lずつ⁴⁾を薄層クロマトグラフィー用シリカゲル(蛍光剤入り)⁵⁾を用いて調製した薄層板にスポットする．次に酢酸エチル/メタノール/水混液(17:3:2)を展開溶媒として約12cm展開した後，薄層板を風乾する．これに紫外線(主波長254nm)を照射するとき，試料溶液から得た3個のスポットは，標準溶液(1)，標準溶液(2)及び標準溶液(3)から得たそれぞれのスポットと色調及びRf値が等しい．⁶⁾

アセトアミノフェン 色調：暗紫色⁷⁾

エテンザミド 色調：暗紫色

無水カフェイン 色調：暗紫色

(2) ブロモバレリル尿素⁸⁾

1) 本品を粉末とし，その1gをとり，無水炭酸ナトリウム0.5gを加え，徐々に加熱して完全に分解し，残留物を熱湯5mLに溶かし，冷後，酢酸(31)を加えて酸性とし，ろ過する．ろ液は臭化物の定性反応(2)を呈する．

2) 本品を定量法に従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，標準溶液から得たブロモバレリル尿素のピークの保持時間に等しい．

(3) カンゾウ末(グリチルリチン酸)

本品を定量法に従い液体クロマトグラフィーで試験を行うとき⁹⁾，試料溶液から得たピークの一つの保持時間は，標準溶液から得たグリチルリチン酸のピークの保持時間に等しい．また，それらのピークの吸収スペクトル(測定波長200~400nm)¹⁰⁾は同一波長のところに同様の強度の吸収を認める．

1) 原則として，すべての有効成分について確認試験を設定すること．

設定が困難な場合は，理由書(確認試験が設定できなかった理由を記載したもの)を提出し，承認後においても引き続き確認試験の設定を検討すること．理由書は，検討した試験法及び得られた結果の概要について記載すること．クロマトグラムなどの添付は必ずしも要しない．

- ・主として理化学的試験を中心として記載すること．
- ・特異性のある試験方法を採用すること．

2) 確認する成分名を記載すること．

- 3) 確認試験で使用する標準物質のグレードを記載すること。「 」は、日本薬局方の各条品を意味する。
- 4) スポットする量を記載すること。
- 5) 薄層クロマトグラフィーの場合、使用する薄層板は「薄層クロマトグラフィー用シリカゲル（蛍光剤入り）を用いて調製した薄層板」等の記載とし、商品名では記載しないこと。
 - ・ 蛍光剤を加えたシリカゲルを用いる場合、「薄層クロマトグラフィー用シリカゲル（蛍光剤入り）」と「薄層クロマトグラフィー用シリカゲル（混合蛍光剤入り）」を区別すること。
- 6) 薄層クロマトグラフィーの場合、色調と Rf 値の同一性を判定基準とすること。
- 7) 薄層クロマトグラフィーの場合、スポットの色調を記載すること。
 - ・ 標準溶液が、生薬からの抽出液や複数の標準物質を溶解した液の場合は Rf 値も記載すること。
 - ・ Rf 値を記載する場合は、幅記載とせず数値を限定して記載すること。「約××」、「××付近」等。
 - ・ Rf 値は、0.2～0.8 の範囲にあることが望ましい。
 - ・ スポットの検出法は、できるだけ特異性のある方法を採用すること。
- 8) 本品のプロモバレリル尿素の確認試験としては、1) の定性反応を設定するだけでよいが、例示として液体クロマトグラフィーを用いた確認試験を記載した。
- 9) 確認試験に液体クロマトグラフィーを用いる場合について。
 - ・ 単一条件の保持時間の同一性のみでの確認試験は望ましくないので、複数の確認方法を組み合わせること。

（複数の確認方法の例）

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、得られたピークの保持時間と吸収スペクトルの同一性を確認する方法。

記載例 1：

「本品を定量法に従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○○○○のピークの保持時間に等しい。また、それらのピークの吸収スペクトル（測定波長 200～400nm）は同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。」

記載例 2：

「本品を定量法に従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○○○○のピークの保持時間に等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは波長280nm付近に吸収の極大を認める。」

その他，異なった原理に基づいて分離を行う方法や複数の組み合わせによる方法も考えられる．ただし，カラムの内径及び長さ，充てん剤の粒径，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等の変更は複数の確認方法とは認められない．

- 10) 吸収スペクトルは，測定する波長範囲を記載すること．

【試験名】：製剤均一性¹⁾

本品は 質量偏差試験 錠剤とカプセル剤以外の固形製剤の項により試験を行うとき、これに適合する。

ただし、グリチルリチン酸は、A を 100.0%とみなして標準偏差(s)を求め、 $|M-A| = 0$ として判定値を計算する。²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾

【試験名】：崩壊性⁶⁾⁷⁾

本品は 即放性製剤の項により試験を行うとき、これに適合する。

- 1) 顆粒剤の分包剤については、製剤均一性試験法 質量偏差試験の項目を設定すること。
- 2) 日本薬局方に示される方法と異なった方法で判定値を算出する場合は、判定値を計算する式等の説明を記載すること。
- 3) JP Forum Vol. 6 No. 1 (1997) p. 49-50 薬局方 Q&A を参考にすること。
- 4) 他の例としては、「グリチルリチン酸は、規格の中心値を表示量として標準偏差 (s) を求め、 $|M-A| = 0$ として判定値を計算する。」等が考えられる。
- 5) 目標含量(T)を規定する場合は、「本品は 質量偏差試験 錠剤とカプセル剤以外の固形製剤の項により試験を行うとき、これに適合する。ただし、含量規格の中心値を T とする。」のように記載する。
- 6) 崩壊試験の項目を設定すること。
- 7) 30号ふるいに残留するものが10%以下の場合には、崩壊性の設定は必須としない。

【試験名】：粒度¹⁾

本品は製剤の粒度の試験法により試験を行うとき、顆粒剤の項の細粒剤に適合する。²⁾

- 1) 製剤特性を考慮し必要に応じ設定すること。
- 2) 粒度を設定する場合は、試験方法及び判定基準を記載すること。例示として細粒剤を示した。

【試験名】：定量法¹⁾

(1) アセトアミノフェン，エテンザミド，無水カフェイン

本品 20 包以上の内容物を取り，その質量を精密に量り²⁾，粉末とする．その約 0.25g を精密に量り，移動相 20mL を加え，更に内標準溶液 5mL を正確に加え³⁾，10 分間激しく振り混ぜた後，遠心分離する．上澄液 2mL を量り，移動相を加えて 20mL とし，試料溶液とする．

別に，アセトアミノフェン標準品を 105℃で 2 時間乾燥し⁴⁾，その約 50mg，エテンザミド標準品をシリカゲルで 3 時間乾燥し，その約 50mg 及びカフェイン標準品を 80℃で 4 時間乾燥し，その約 23mg をそれぞれ精密に量り，移動相 20mL を加えて溶かした後，内標準溶液 5mL を正確に加える．この液 2mL を量り，移動相を加えて 20mL とし，標準溶液とする．

試料溶液及び標準溶液 5 μ L につき，次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行う．試料溶液の内標準物質のピーク面積に対するアセトアミノフェン，エテンザミド及びカフェインのピーク面積の比 Q_{Ta} ⁵⁾， Q_{Tb} 及び Q_{Tc} 並びに標準溶液の内標準物質のピーク面積に対するアセトアミノフェン，エテンザミド及びカフェインのピーク面積の比 Q_{Sa} ⁵⁾， Q_{Sb} 及び Q_{Sc} を求める．

$$\begin{aligned} & \text{アセトアミノフェン (C}_8\text{H}_9\text{NO}_2\text{) の量 (mg)} \\ & = \text{アセトアミノフェン標準品の量 (mg)} \times Q_{Ta} / Q_{Sa} \quad 6) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \text{エテンザミド (C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{) の量 (mg)} \\ & = \text{エテンザミド標準品の量 (mg)} \times Q_{Tb} / Q_{Sb} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \text{無水カフェイン (C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{) の量 (mg)} \\ & = \text{カフェイン標準品の量 (mg)} \times Q_{Tc} / Q_{Sc} \end{aligned}$$

内標準溶液 「安息香酸」の移動相溶液 (1 \rightarrow 150)⁷⁾

試験条件⁸⁾

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：280nm）

カラム：内径 4.6mm，長さ 15cm のステンレス管に 5 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⁹⁾を充てんする．

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：薄めたリン酸 (1 \rightarrow 1000) / アセトニトリル混液 (17 : 3)

流量：エテンザミドの保持時間が約 25 分になるように調整する．

システム適合性¹⁰⁾

システムの性能¹¹⁾：標準溶液 5 μ L につき，上記の条件で操作するとき，アセトアミノフェン，カフェイン，内標準物質，エテンザミドの順に溶出し，それぞれの分離度は 2.0 以上である．¹²⁾

システムの再現性¹³⁾：標準溶液 5 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，内標準物質のピーク面積に対するアセトアミノフェン，エテンザミド及びカフェインのピーク面積の比の相対標準偏差はそれぞれ 1.5% 以下である．

(2) ブロモバレリル尿素

本品 20 包以上の内容物を取り、その質量を精密に量り、粉末とする。その約 0.5g を精密に量り、メタノール／水／リン酸混液 (600 : 400 : 1) 30mL を加え、60°C の水浴中で 5 分間加温し、5 分間振り混ぜた後、メタノール／水／リン酸混液 (600 : 400 : 1) を加えて正確に 50mL とする。この液を遠心分離し、上澄液 5mL を正確に量り、内標準溶液 5mL を正確に加えた後、メタノール／水／リン酸混液 (600 : 400 : 1) を加えて 20mL とする。この液を孔径 0.5 μm 以下のメンブランフィルター¹⁴⁾でろ過し、初めのろ液を除き、次のろ液を試料溶液とする。

別に、定量用ブロモバレリル尿素 (注 1)¹⁵⁾ を 80°C で 2 時間乾燥し、その約 50mg を精密に量り、メタノール／水／リン酸混液 (600 : 400 : 1) に溶かし、正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り、内標準溶液 5mL を正確に加えた後、メタノール／水／リン酸混液 (600 : 400 : 1) を加えて 20mL とした液を標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液 5 μL につき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行う。試料溶液の内標準物質のピーク面積に対するブロモバレリル尿素のピーク面積の比 Q_T 及び標準溶液の内標準物質のピーク面積に対するブロモバレリル尿素のピーク面積の比 Q_S を求める。

$$\begin{aligned} & \text{ブロモバレリル尿素 (C}_6\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{) の量 (mg)} \\ & = \text{定量用ブロモバレリル尿素の量 (mg)} \times Q_T / Q_S \end{aligned}$$

内標準溶液 「グアイフェネシン」のメタノール溶液 (1→1000)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：210nm)

カラム：内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 μm 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てんする。

カラム温度：50°C 付近の一定温度

移動相：水／アセトニトリル／リン酸混液 (880 : 120 : 1)

流量：ブロモバレリル尿素の保持時間が約 22 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 5 μL につき、上記の条件で操作するとき、ブロモバレリル尿素と内標準物質の分離度は 2.0 以上である。

システムの再現性：標準溶液 5 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するブロモバレリル尿素のピーク面積の比の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

(3) グリチルリチン酸

本品 20 包以上の内容物を取り，その質量を精密に量り，粉末とする．その約 1g を精密に量り，希エタノール 30mL を加え，15 分間振り混ぜた後，遠心分離し，上澄液を分取する．残留物は更に希エタノール 15mL を加え，同様に操作する．全上澄液を合わせ，希エタノールを加えて正確に 50mL とし，試料溶液とする．別にグリチルリチン酸標準品（別途10mgにつき，電量滴定法により水分を測定しておく）¹⁶⁾約 20mg を精密に量り，希エタノールに溶かし，正確に 50mL とする．この液 10mL を正確に量り，希エタノールを加えて正確に 50mLとした液を標準溶液とする．

試料溶液及び標準溶液 20 μ L ずつを正確にとり¹⁷⁾，次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行う．それぞれの液のグリチルリチン酸のピーク面積 A_T 及び A_S ¹⁸⁾を測定する．

グリチルリチン酸 ($C_{42}H_{62}O_{16}$) の量(mg)

$$= \text{脱水物に換算した}^{19)} \text{グリチルリチン酸標準品の量(mg)} \times A_T / A_S \times 1 / 5$$

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254nm）

カラム：内径 4.6mm，長さ 15cm のステンレス管に 5 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てんする．

カラム温度：20℃付近の一定温度

移動相：薄めた酢酸(31)（1→15）／アセトニトリル混液（3：2）

流量：グリチルリチン酸の保持時間が約 10 分になるように調整する．

システム適合性

システムの性能：標準溶液 20 μ L につき，上記の条件で操作するとき，グリチルリチン酸のピークの理論段数²⁰⁾は 2000 段以上である．

システムの再現性：標準溶液 20 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，グリチルリチン酸のピーク面積の相対標準偏差は 1.5%以下である．

1) 原則として，すべての有効成分について定量法を設定すること．

- ・生薬など配合成分からみて，現在の学問的技術レベルで定量することが非常に困難な場合は，理由書（設定できなかった理由を記載したもの）を提出し，承認後においても引き続き定量法の設定を検討すること．理由書は，検討した試験法及び得られた結果の概要について記載すること．クロマトグラムなどの添付は必ずしも要しない．

2) 試料の「質量」は，「精密に量る」こと．

3) 内標準溶液は，「正確に」加えること．

4) 標準物質を乾燥して用いる場合は，その乾燥条件を記載すること．

5) 内標準法の場合，一般的に，ピーク面積の比は，試料溶液は Q_T ，標準溶液は Q_S と記載する．

6) 記載する計算式としては，次のようなものが考えられる．

- ・採取した試料中の含有量を求める計算式

アセトアミノフェン ($C_8H_9NO_2$) の量(mg)

$$= \text{アセトアミノフェン標準品の量(mg)} \times Q_{Ta} / Q_{Sa}$$

・規格に示した含有量(表示量に対する%)を求める計算式

表示量に対するアセトアミノフェン ($C_8H_9NO_2$) の量(%)

=アセトアミノフェン標準品の量(mg) $\times Q_{Ta} / Q_{Sa} \times 1$ 日量の平均質量(mg) / 試料の秤取量(mg) $\times 100 / 1$ 日量の表示量(mg)

・規格に示した含有量(表示量に対応する%)を求める計算式を2式に分ける

アセトアミノフェン ($C_8H_9NO_2$) の量(mg)

=アセトアミノフェン標準品の量(mg) $\times Q_{Ta} / Q_{Sa}$

表示量に対するアセトアミノフェンの量(%)

=アセトアミノフェンの量(mg) $\times 1$ 日量の平均質量(mg) / 試料の秤取量(mg) $\times 100 / 1$ 日量の表示量(mg)

7) 溶液の調製法で、矢印を用いた記載にあたっては、最小の整数となるように示すこと。

8) 「試験条件」を記載すること。通例、試験方法の設定根拠となるデータを得たときのシステムから得た数値を記載する。

9) カラムの内径及び長さ、並びに充てん剤の粒径は試験方法の設定根拠となるデータを得たときの数値を記載すること。商品名のみの記載はしないこと。

10) 「システム適合性」の項には、試験に用いるシステムが満たすべき要件とその判定基準を記載すること。通例、「システムの性能」と「システムの再現性」について記載する。

11) 「システムの性能」は、原則として、被検成分と分離確認物質(基本的には、隣接するピークが望ましい)との分離度、及び、必須ではないが必要な場合には、溶出順で規定する。溶出順を規定する場合の例示として記載した。

12) 分離度について

・複数のピークが認められる場合で、それぞれのピーク間の分離度を設定しない場合は、最も近接したピーク間の分離度を規定すること。

・分離度は、実測値に沿った適切な分離度を設定し、原則として2.0以上で規定すること。

・分離度は、2.0以上3未満は小数第一位まで(例:2.5)、3以上は整数で記載すること。

13) システムの再現性について

・通例、繰り返し回数及び相対標準偏差を規定する。

・実測値に沿った適切な相対標準偏差を設定すること。

・繰り返し注入の回数は6回を原則とする。

・グラジエント法を用いる場合や試料中に溶出が遅い成分が混在する場合など、1回の分析に時間がかかる場合には、6回注入時とほぼ同等のシステムの再現性が担保されるように、達成すべきばらつきの許容限度値を厳しく規定することにより、繰り返し注入の回数を減らしてもよい。

14) メンブランフィルターの孔径は必ずしも記載する必要はないが、例示として記載した。

15) 標準物質について

・日本薬局方に標準品が収載されている場合は、その標準品を用いた記載とすること。

- ・日本薬局方に定量用〇〇として収載されている標準物質がある場合は、その標準物質を用いること。
- ・日本薬局方に標準物質が収載されていない場合は、「定量用〇〇」（注）として記載し、規格及び試験方法に「標準物質」という試験名を設定し、（注）として標準物質の規格を記載すること。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よい。
- ・別に規格を設定する場合は、次の記載例による。

記載例*1

- ①名称
- ②製法(精製法)*2
- ③性状
- ④純度試験(類縁物質)
- ⑤含量
- ⑥定量法*3

*1 規格は使用目的を考慮して設定すること。

*2 精製が必要なものには精製法を記載すること。

*3 定量法は、滴定法や吸光度法などの絶対値の測定が可能な方法が望ましい。

- ・標準物質の含量は、99.0%以上（99.5%以上が望ましい）のものを用いること。
- ・含量 99.0%以上のものが得られない場合は、定量法の計算式に標準物質の含量による補正項を入れること。

16) 標準物質の水分量が定量値に影響する場合は、「別途10mgにつき、電量滴定法により水分を測定しておく」、「別途「〇〇と同様の方法で水分を測定しておく」等の記載をすること。また、標準物質の乾燥減量を予め測定する場合は、「別途 105°C、4 時間で乾燥減量を測定しておく」等の記載をすること。いずれの場合についても、定量法の計算式に水分又は乾燥減量による補正項を入れること。

17) 絶対検量線法の場合、注入量の記載には「正確に」の語句を入れること。

18) 絶対検量線法の場合、一般的に、ピーク面積は、試料溶液は A_T 、標準溶液は A_S と記載する。

19) 計算式には、必要とする説明を加えること。また、分子量等による換算係数がある場合は、その説明を記載すること。

(例) 0.971 : チアミン塩化物塩酸塩 ($C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$) からチアミン硝化物 ($C_{12}H_{17}N_5O_4S$) への分子量換算係数

20) 適当な分離確認用物質がない場合には、被検成分の理論段数やシンメトリー係数で規定しても差し支えない。

試薬・試液について

- ・試薬及び試液は、日本薬局方の記載方法に準じて記載すること。
- ・日本薬局方に収載されているものは、それらを用いること。
- ・局外規等に収載されている試薬を用いる場合は、その旨記載すること。
(例)「…，局外規〇〇 ×× g をとり，…」
- ・日本薬局方一般試験法に収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、日本薬局方に収載されている試薬・試液と同程度の規格を記載すること。通常、日本薬局方と同程度の規格とは、試薬・試液の名称、分子式等である。試薬・試液に要求される記載事項は、規格及び試験方法に収載した試験が間違い無く行われるために必要な項目である。したがって、試薬・試液の性状、純度試験、含量等が、試験の実施に必要なならば、それらの記載を求めることがある。
- ・「市販の試薬」との表現は不適切である。
- ・水銀化合物、シアン化合物、ベンゼン、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1,1-トリクロロエタンは、原則として用いないこと。
- ・1,4-ジオキサンは、極力用いないこと。
- ・ハロゲン化合物（クロホルム、ジクロロメタンなど）、二硫化炭素は、使用について慎重に検討すること。
- ・混液名の記載にあつては、各試薬名の上にスラッシュ「/」を入れ、括弧（ ）内に比率を記載すること。各試薬名は、容量の大きいものから先に記載すること。
(例) 移動相：薄めたリン酸（1→1000）／アセトニトリル混液（17：3）

末尾について

規格及び試験方法欄の末尾に「備考」という試験名を設定し「別に規定するもののほか、規格及び試験方法は日本薬局方の通則及び一般試験法による。」旨の記載をすること。

3. 規格及び試験方法の設定に関する資料

「解熱鎮痛薬アルファ顆粒（分包）」の規格及び試験方法の設定に関する資料¹⁾

1. 試験実施場所：大阪府〇〇市××☆丁目△番地□号
〇〇株式会社××研究所
2. 試験担当責任者：〇〇〇〇
3. 試験実施期間：平成×年〇月□日～平成×年〇月□日
4. 検体：検体1 ロット〇〇〇 （平成×年×月×日製造）
検体2 ロット〇〇〇 （平成×年×月×日製造）
検体3 ロット〇〇〇 （平成×年×月×日製造）
5. 試験方法：承認申請書の規格及び試験方法に記載した方法のほか，添付資料中に記載した方法により試験を実施した。
6. 使用機器：
 - ①化学はかり ×××（株式会社〇〇〇）
 - ②紫外線ランプ ×××（株式会社〇〇〇）
 - ③崩壊試験器 ×××（株式会社〇〇〇）
 - ④水分測定装置 ×××（株式会社〇〇〇）
 - ⑤液体クロマトグラフ
システム ×××（株式会社〇〇〇）
ポンプ ×××（株式会社〇〇〇）
オートサンプラー ×××（株式会社〇〇〇）
カラム恒温槽 ×××（株式会社〇〇〇）
検出器 ×××（株式会社〇〇〇）

1) 表題は，「□□□の規格及び試験方法の設定に関する資料」と記載すること。

- ・一物多名称品の場合，規格及び試験方法の設定に関する資料は必要としない。ただし，規格及び試験方法の一部を変更した場合は，その変更箇所についての規格及び試験方法の設定に関する資料を必要とする。

性状

試験方法

本品の剤形及び色について目視により試験を行った。

試験結果

本品 3 検体について、各検体 3 試料の試験を行った結果を示した。

検体	試料 1	試料 2	試料 3
1	淡褐色の顆粒剤の分包剤であった。	淡褐色の顆粒剤の分包剤であった。	淡褐色の顆粒剤の分包剤であった。
2	淡褐色の顆粒剤の分包剤であった。	淡褐色の顆粒剤の分包剤であった。	淡褐色の顆粒剤の分包剤であった。
3	淡褐色の顆粒剤の分包剤であった。	淡褐色の顆粒剤の分包剤であった。	淡褐色の顆粒剤の分包剤であった。

以上の結果及び安定性試験の結果より、本品の性状は「本品は淡褐色の顆粒剤の分包剤である。」とした。¹⁾

1) 平成 15 年 10 月 27 日薬食審査発第 1027001 号「承認基準の定められた一般用医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」において、加速試験に関する資料については、必ずしも承認申請時に添付を要しなく、後日、審査期間中に提出することが認められた。この場合、考察としては「以上の結果より、本品の性状は「本品は淡褐色の顆粒剤の分包剤である。」とした。」となる。

確認試験

(1) アセトアミノフェン，エテンザミド，無水カフェイン¹⁾

試験方法

規格及び試験方法により試験を行った。また、本試験法の特異性を検討するために、ブランク（本品よりアセトアミノフェンを除いたもの、本品よりエテンザミドを除いたもの及び本品より無水カフェインを除いたもの）について同様の方法で試験を行った。

薄層板は、Silica gel 60 F₂₅₄（〇〇〇社）を使用した。²⁾

試験結果

本品 3 検体について、各検体 3 試料の試験を行った結果³⁾を示した。また、標準溶液⁴⁾、試料溶液（検体 1、検体 2 及び検体 3 の各試料 1）及びブランク溶液⁵⁾の薄層クロマトグラムの写真⁶⁾を添付した。

アセトアミノフェン

試料 1	標準溶液	Rf 値 0.61 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	検体 1	Rf 値 0.61 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	検体 2	Rf 値 0.62 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	検体 3	Rf 値 0.63 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	ブランク	アセトアミノフェンに対応する位置にスポットを認めなかった。
試料 2	標準溶液	Rf 値 0.61 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	検体 1	Rf 値 0.61 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	検体 2	Rf 値 0.62 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	検体 3	Rf 値 0.63 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
試料 3	標準溶液	Rf 値 0.61 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	検体 1	Rf 値 0.61 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	検体 2	Rf 値 0.62 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	検体 3	Rf 値 0.63 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。

ブランク溶液：本品よりアセトアミノフェンを除いたものについて、試料と同様の方法で処理したものの

エテンザミド

試料 1	標準溶液	Rf 値 0.74 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	検体 1	Rf 値 0.74 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	検体 2	Rf 値 0.73 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	検体 3	Rf 値 0.72 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	ブランク	エテンザミドに対応する位置にスポットを認めなかった。
試料 2	標準溶液	Rf 値 0.74 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	検体 1	Rf 値 0.74 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	検体 2	Rf 値 0.73 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	検体 3	Rf 値 0.72 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。

試料 3	標準溶液	Rf 値 0.74 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	検体 1	Rf 値 0.74 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	検体 2	Rf 値 0.73 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	検体 3	Rf 値 0.72 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。

ブランク溶液：本品よりエテンザミドを除いたものについて、試料と同様の方法で処理したもの

無水カフェイン

試料 1	標準溶液	Rf 値 0.45 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	検体 1	Rf 値 0.45 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	検体 2	Rf 値 0.46 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	検体 3	Rf 値 0.47 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	ブランク	無水カフェインに対応する位置にスポットを認めなかった。
試料 2	標準溶液	Rf 値 0.45 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	検体 1	Rf 値 0.45 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	検体 2	Rf 値 0.46 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	検体 3	Rf 値 0.47 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
試料 3	標準溶液	Rf 値 0.45 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	検体 1	Rf 値 0.45 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	検体 2	Rf 値 0.46 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。
	検体 3	Rf 値 0.47 の位置に、暗紫色のスポットを認めた。

ブランク溶液：本品より無水カフェインを除いたものについて、試料と同様の方法で処理したもの

本試験法の特異性について⁷⁾

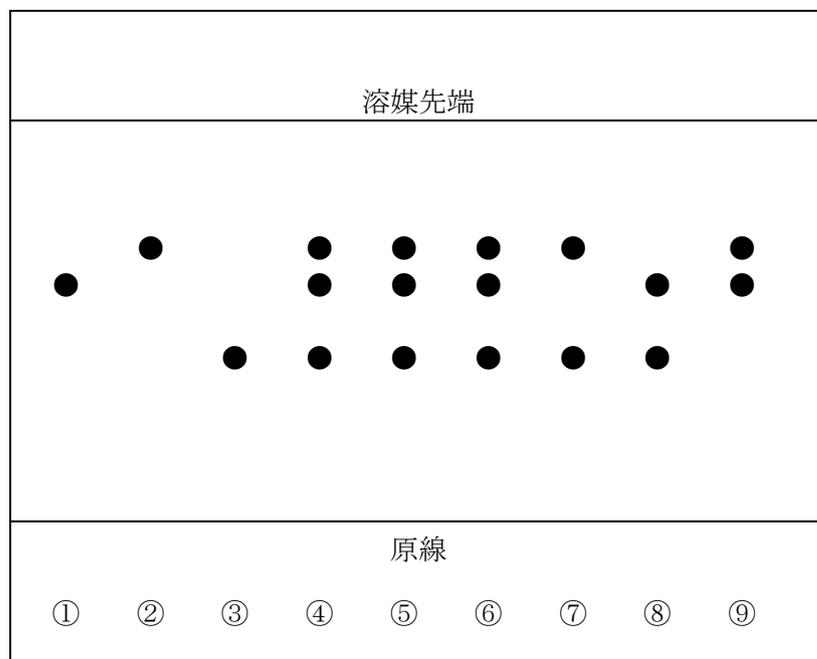
試料溶液について試験を行ったところアセトアミノフェン、エテンザミド及び無水カフェインのスポットを確認した。一方、各ブランク溶液について試験を行ったところ、当該成分に対応する位置にスポットは認められなかった。このことから本試験法の特異性が確認できた。

以上の結果及び安定性試験の結果より、Rf 値 約 0.6 の暗紫色のスポットを指標スポットとしてアセトアミノフェンを確認し、Rf 値 約 0.7 の暗紫色のスポットを指標スポットとしてエテンザミドを確認し、又 Rf 値 約 0.5 の暗紫色のスポットを指標スポットとして無水カフェインを確認する薄層クロマトグラフィーを確認試験として設定した。

- 1) 確認する成分名を記載すること。
 - 2) 市販されている薄層板を用いる場合は、薄層板の名称等を記載すること。ただし、規格及び試験方法欄においては、商品名のみでの記載をしないこと。
 - 3) 3 検体について各検体 3 試料分の結果を Rf 値と色調について示すこと。
- 規格及び試験方法欄に Rf 値を規定しない場合においても、本資料には Rf 値を記載すること。

- 4) 標準物質を混合して標準溶液とする場合、当該成分の Rf 値を確認するために、各標準物質単独の溶液についても試験を行うこと。
- 5) ブランクは、測定成分を同時に除いたものではなく、測定成分ごとに当該成分のみを除いたものについて試験を行うことが望ましい。特に、生薬エキスなどの測定成分の含量（純度）が低い原薬を用いる場合、原薬中の成分が他の有効成分のスポットと重ならないことを確認する必要がある。
- 6) 標準溶液、試料溶液 3 検体について各検体 1 試料分及びブランクのカラー写真（デジタル写真のプリントも可）を添付すること。写真が明瞭でない場合は、スケッチを補助的に付けること。
- 7) 確認試験は、特異性を検討、確認し、その結果を考察した資料を添付すること。

確認試験 (1) アセトアミノフェン, エテンザミド, 無水カフェイン



- ① 標準溶液 (1) アセトアミノフェン
- ② 標準溶液 (2) エテンザミド
- ③ 標準溶液 (3) 無水カフェイン
- ④ 試料溶液 検体 1, 試料 1
- ⑤ 試料溶液 検体 2, 試料 1
- ⑥ 試料溶液 検体 3, 試料 1
- ⑦ ブランク溶液 (本品よりアセトアミノフェンを除いたもの)
- ⑧ ブランク溶液 (本品よりエテンザミドを除いたもの)
- ⑨ ブランク溶液 (本品より無水カフェインを除いたもの)

確認試験

(2) ブロモバレリル尿素

1) 臭素の確認

試験方法

規格及び試験方法により試験を行った。また、本試験法の特異性を検討するために、ブランク（本品よりブロモバレリル尿素を除いたもの）について同様の方法で試験を行った。

試験結果

本品 3 検体について、各検体 3 試料の試験を行った結果を示した。

	ブランク	臭化物の定性反応(2)を呈しなかった。(ろ液に塩素試液を加えたとき、黄褐色を呈しなかった。これを二分し、この一部にクロロホルムを追加して振り混ぜたとき、クロロホルム層は赤褐色を呈しなかった。また、他の一部にフェノールを追加したとき、白色の沈殿を生じなかった。) ¹⁾
試料 1	検体 1	臭化物の定性反応(2)を呈した。(ろ液に塩素試液を加えたとき、黄褐色を呈した。これを二分し、この一部にクロロホルムを追加して振り混ぜたとき、クロロホルム層は赤褐色を呈した。また、他の一部にフェノールを追加したとき、白色の沈殿を生じた。) ²⁾
	検体 2	臭化物の定性反応(2)を呈した。(ろ液に塩素試液を加えたとき、黄褐色を呈した。これを二分し、この一部にクロロホルムを追加して振り混ぜたとき、クロロホルム層は赤褐色を呈した。また、他の一部にフェノールを追加したとき、白色の沈殿を生じた。)
	検体 3	臭化物の定性反応(2)を呈した。(ろ液に塩素試液を加えたとき、黄褐色を呈した。これを二分し、この一部にクロロホルムを追加して振り混ぜたとき、クロロホルム層は赤褐色を呈した。また、他の一部にフェノールを追加したとき、白色の沈殿を生じた。)
試料 2	検体 1	臭化物の定性反応(2)を呈した。(ろ液に塩素試液を加えたとき、黄褐色を呈した。これを二分し、この一部にクロロホルムを追加して振り混ぜたとき、クロロホルム層は赤褐色を呈した。また、他の一部にフェノールを追加したとき、白色の沈殿を生じた。)
	検体 2	臭化物の定性反応(2)を呈した。(ろ液に塩素試液を加えたとき、黄褐色を呈した。これを二分し、この一部にクロロホルムを追加して振り混ぜたとき、クロロホルム層は赤褐色を呈した。また、他の一部にフェノールを追加したとき、白色の沈殿を生じた。)
	検体 3	臭化物の定性反応(2)を呈した。(ろ液に塩素試液を加えたとき、黄褐色を呈した。これを二分し、この一部にクロロホルムを追加して振り混ぜたとき、クロロホルム層は赤褐色を呈した。また、他の一部にフェノールを追加したとき、白色の沈殿を生じた。)

試料 3	検体 1	臭化物の定性反応(2)を呈した。(ろ液に塩素試液を加えたとき、黄褐色を呈した。これを二分し、この一部にクロロホルムを追加して振り混ぜたとき、クロロホルム層は赤褐色を呈した。また、他の一部にフェノールを追加したとき、白色の沈殿を生じた。)
	検体 2	臭化物の定性反応(2)を呈した。(ろ液に塩素試液を加えたとき、黄褐色を呈した。これを二分し、この一部にクロロホルムを追加して振り混ぜたとき、クロロホルム層は赤褐色を呈した。また、他の一部にフェノールを追加したとき、白色の沈殿を生じた。)
	検体 3	臭化物の定性反応(2)を呈した。(ろ液に塩素試液を加えたとき、黄褐色を呈した。これを二分し、この一部にクロロホルムを追加して振り混ぜたとき、クロロホルム層は赤褐色を呈した。また、他の一部にフェノールを追加したとき、白色の沈殿を生じた。)

本試験法の原理について³⁾

ブロモバレリル尿素の臭素は、臭化物の定性反応(2)を呈する。すなわち、ブロモバレリル尿素の臭素は、塩素試液で遊離し、クロロホルムに転溶して、赤褐色を呈する。また、フェノールと反応して、トリブロモフェノールの白色沈殿を生じる。

本試験法の特異性について

本試験法は、ブロモバレリル尿素の臭素を確認する方法である。試料は、臭化物の定性反応(2)を呈した。一方、ブランクは、臭化物の定性反応(2)を呈しなかった。このことから、本試験法の特異性が確認できた。

以上の結果及び安定性試験の結果より、ブロモバレリル尿素の確認試験として、臭化物の定性反応(2)を設定した。

- 他に、「臭化物の定性反応(2)を呈しなかった。(ろ液に塩素試液を加えたとき、無色であった。これを二分し、この一部にクロロホルムを追加して振り混ぜたとき、クロロホルム層は無色であった。また、他の一部にフェノールを追加したとき、無色であった。)」のように、実際の反応等の色をそのまま記載することも可能である。
- 呈色反応や沈殿反応の色調は、実際に観察した色調を記載すること。本法の規格は、「黄褐色～赤褐色を呈する」であるが、結果に「黄褐色～赤褐色を呈した」のような幅記載は行わないこと。
- 呈色反応や沈殿反応等の化学反応に基づく確認試験については、できる限り、その反応原理や反応機序を説明すること。

確認試験

(2) ブロモバレリル尿素

2) 液体クロマトグラフィーの保持時間による確認¹⁾

試験方法

規格及び試験方法により試験を行った。また、本試験法の特異性を検討するために、ブランク（本品よりブロモバレリル尿素を除いたもの）について同様の方法で試験を行った。

試験条件は、本資料中の定量法（2）ブロモバレリル尿素に記載したとおりである。

試験結果

本品3検体について、各検体3試料の試験を行った結果を示した。なお、各クロマトグラムは、本資料中の定量法（2）ブロモバレリル尿素に添付した。

ブロモバレリル尿素の保持時間（分）

	標準溶液	試料 1	試料 2	試料 3	ブランク
検体 1	22.1	22.1	22.2	22.1	ブロモバレリル尿素に対応する保持時間にピークを認めなかった
検体 2	22.2	22.1	22.1	22.2	
検体 3	22.3	22.1	22.2	22.1	

本試験法の特異性について

本資料中の定量法（2）ブロモバレリル尿素に記載した。

以上の結果及び安定性試験の結果より、標準溶液と試料溶液のクロマトグラム上で、同一の保持時間にピークを認めたので、ブロモバレリル尿素の確認試験として、「本品を定量法に従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、標準溶液から得たブロモバレリル尿素のピークの保持時間に等しい。」と設定した。

1) 定量法で液体クロマトグラフィーを用いない場合や、定量法の液体クロマトグラフィーの試験条件と異なる場合は、本項目において定量法で必要とされる記載事項と同等の記載を行うこと。ただし、分析法バリデーションに関する資料は、特異性に関するものだけでよい。

確認試験

(3) カンゾウ末（グリチルリチン酸）

試験方法

規格及び試験方法により試験を行った。また、本試験法の特異性を検討するために、ブランク（本品よりカンゾウ末を除いたもの）について同様の方法で試験を行った。

試験条件は、本資料中の定量法（3）グリチルリチン酸に記載したとおりである。

試験結果

本品3検体について、各検体3試料の試験を行った結果を示した。また、標準溶液及び試料溶液（検体1、検体2及び検体3の各試料1のグリチルリチン酸の吸収スペクトルを添付した。¹⁾

なお、各クロマトグラムは、本資料中の定量法（3）グリチルリチン酸に添付した。

グリチルリチン酸の保持時間(分)

	標準溶液	試料1	試料2	試料3	ブランク
検体1	10.1	10.1	10.2	10.1	グリチルリチン酸に対応する保持時間にピークを認めなかった
検体2	10.2	10.1	10.2	10.2	
検体3	10.1	10.1	10.1	10.1	

吸収スペクトル

検体1	試料1	標準溶液と同一波長のところに同様の強度の吸収を認めた。
	試料2	標準溶液と同一波長のところに同様の強度の吸収を認めた。
	試料3	標準溶液と同一波長のところに同様の強度の吸収を認めた。
検体2	試料1	標準溶液と同一波長のところに同様の強度の吸収を認めた。
	試料2	標準溶液と同一波長のところに同様の強度の吸収を認めた。
	試料3	標準溶液と同一波長のところに同様の強度の吸収を認めた。
検体3	試料1	標準溶液と同一波長のところに同様の強度の吸収を認めた。
	試料2	標準溶液と同一波長のところに同様の強度の吸収を認めた。
	試料3	標準溶液と同一波長のところに同様の強度の吸収を認めた。

本試験法の特異性について

本資料中の定量法（3）グリチルリチン酸に記載した。

標準溶液と試料溶液のクロマトグラム上で、同一の保持時間にピークを認めた。また、両者の吸収スペクトルを比較したとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認めた。以上の結果及び安定性試験の結果より、カンゾウ末（グリチルリチン酸）の確認試験として、「本品を定量法に従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、標準溶液から得たグリチルリチン酸のピークの保持時間に等しい。また、それらのピークの吸収スペクトル（測定波長（200～400nm）は同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。」と設定した。

1) 標準溶液及び試料溶液3検体について各検体1試料分の吸収スペクトルを添付すること。

標準溶液の吸収スペクトル

試料溶液（検体 1 の試料 1）の吸収スペクトル

試料溶液（検体 2 の試料 1）の吸収スペクトル

試料溶液（検体 3 の試料 1）の吸収スペクトル

製剤均一性

(1) アセトアミノフェン

試験方法

質量偏差試験に従い試験を行った。

試験結果

本品 3 検体について、各検体 3 試料の試験を行った結果を示した。¹⁾

検体 1

	試料 1		試料 2		試料 3	
	質量 (mg)	含量推定 値(%)	質量 (mg)	含量推定 値(%)	質量 (mg)	含量推定 値(%)
w ₁	905.4	103.7	910.3	103.6	915.2	103.6
w ₂	900.5	103.1	905.4	103.1	910.3	103.1
w ₃	895.6	102.5	900.5	102.5	905.4	102.5
w ₄	890.7	102.0	895.6	102.0	900.5	102.0
w ₅	885.8	101.4	890.7	101.4	895.6	101.4
w ₆	880.9	100.9	885.8	100.9	890.7	100.8
w ₇	875.1	100.2	880.9	100.3	885.8	100.3
w ₈	870.2	99.6	875.1	99.6	880.9	99.7
w ₉	865.3	99.1	870.2	99.1	875.1	99.1
w ₁₀	860.4	98.5	865.3	98.5	870.2	98.5
平均値	883.0	101.1	888.0	101.1	893.0	101.1
s(%)	—	1.74	—	1.73	—	1.71
A(%)	101.1		101.1		101.1	
M(%)	101.1 ²⁾		101.1		101.1	
判定値 (%)	4.2		4.1		4.1	
判定	適		適		適	

検体 2

	試料 1		試料 2		試料 3	
	質量 (mg)	含量推定 値(%)	質量 (mg)	含量推定 値(%)	質量 (mg)	含量推定 値(%)
w ₁	900.5	106.0	905.4	106.0	910.3	106.0
w ₂	895.6	105.5	900.5	105.5	905.4	105.4
w ₃	890.7	104.9	895.6	104.9	900.5	104.9
w ₄	885.8	104.3	890.7	104.3	895.6	104.3
w ₅	880.9	103.7	885.8	103.7	890.7	103.7
w ₆	875.1	103.1	880.9	103.2	885.8	103.1
w ₇	870.2	102.5	875.1	102.5	880.9	102.6
w ₈	865.3	101.9	870.2	101.9	875.1	101.9
w ₉	860.4	101.3	865.3	101.3	870.2	101.3

w ₁₀	855.5	100.8	860.4	100.8	865.3	100.8
平均値	878.0	103.4	883.0	103.4	888.0	103.4
s(%)	—	1.80	—	1.78	—	1.77
A(%)	103.4		103.4		103.4	
M(%)	101.5		101.5		101.5	
判定値(%)	6.2		6.2		6.1	
判定	適		適		適	

検体 3

	試料 1		試料 2		試料 3	
	質量 (mg)	含量推定値 (%)	質量 (mg)	含量推定値 (%)	質量 (mg)	含量推定値 (%)
w ₁	940.6	101.2	935.7	101.3	930.8	101.3
w ₂	935.7	100.7	930.8	100.7	925.9	100.7
w ₃	930.8	100.2	925.9	100.2	920.1	100.1
w ₄	925.9	99.6	920.1	99.6	915.2	99.6
w ₅	920.1	99.0	915.2	99.0	910.3	99.0
w ₆	915.2	98.5	910.3	98.5	905.4	98.5
w ₇	910.3	98.0	905.4	98.0	900.5	98.0
w ₈	905.4	97.4	900.5	97.4	895.6	97.4
w ₉	900.5	96.9	895.6	96.9	890.7	96.9
w ₁₀	895.6	96.4	890.7	96.4	885.8	96.4
平均値	918.0	98.8	913.0	98.8	908.0	98.8
s(%)	—	1.64	—	1.64	—	1.64
A(%)	98.8		98.8		98.8	
M(%)	98.8		98.8		98.8	
判定値(%)	3.9		3.9		3.9	
判定	適		適		適	

以上の結果より、本品のアセトアミノフェンは、日本薬局方一般試験法 製剤均一性試験法 質量偏差試験に適合した。

- 1) すべての有効成分について質量偏差試験を行うこと。
- 2) このケースでは、目標含量(T)が設定されていないため、T=100.0%とした場合に得られる基準値(M) (ケース 1) を用いて計算を行っている。

製剤均一性

(3) グリチルリチン酸

試験方法

質量偏差試験に従い試験を行った。

グリチルリチン酸は、生薬であるカンゾウ末由来の成分であることから、日本薬局方に示される計算式を用いて判定値を算出したとき、規格に適合することは困難である。したがって、 $|M-A|=0$ として判定値を計算することとした。¹⁾

また、含量推定値の標準偏差(s)は、Aを100.0%とみなし、個々の顆粒剤(分包)の質量から含量推定値を算出し、その標準偏差(s)を求めた。²⁾

試験結果

本品3検体について、各検体3試料の試験を行った結果を示した。

検体1

	試料1		試料2		試料3	
	質量 (mg)	含量推定 値(%)	質量 (mg)	含量推定 値(%)	質量 (mg)	含量推定 値(%)
w ₁	905.4	102.5	910.3	102.5	915.2	102.5
w ₂	900.5	102.0	905.4	102.0	910.3	101.9
w ₃	895.6	101.4	900.5	101.4	905.4	101.4
w ₄	890.7	100.9	895.6	100.9	900.5	100.8
w ₅	885.8	100.3	890.7	100.3	895.6	100.3
w ₆	880.9	99.8	885.8	99.8	890.7	99.7
w ₇	875.1	99.1	880.9	99.2	885.8	99.2
w ₈	870.2	98.6	875.1	98.5	880.9	98.6
w ₉	865.3	98.0	870.2	98.0	875.1	98.0
w ₁₀	860.4	97.4	865.3	97.4	870.2	97.5
平均値	883.0	100.0	888.0	100.0	893.0	100.0
s(%)	—	1.73	—	1.71	—	1.69
A(%)	100.0		100.0		100.0	
M(%)	100.0		100.0		100.0	
判定値 (%)	4.1		4.1		4.1	
判定	適		適		適	

検体2

	試料1		試料2		試料3	
	質量 (mg)	含量推定 値(%)	質量 (mg)	含量推定 値(%)	質量 (mg)	含量推定 値(%)
w ₁	900.5	102.6	905.4	102.5	910.3	102.5
w ₂	895.6	102.0	900.5	102.0	905.4	102.0
w ₃	890.7	101.4	895.6	101.4	900.5	101.4
w ₄	885.8	100.9	890.7	100.9	895.6	100.9

w ₅	880.9	100.3	885.8	100.3	890.7	100.3
w ₆	875.1	99.7	880.9	99.8	885.8	99.8
w ₇	870.2	99.1	875.1	99.1	880.9	99.2
w ₈	865.3	98.6	870.2	98.6	875.1	98.5
w ₉	860.4	98.0	865.3	98.0	870.2	98.0
w ₁₀	855.5	97.4	860.4	97.4	865.3	97.4
平均値	878.0	100.0	883.0	100.0	888.0	100.0
s(%)	—	1.74	—	1.73	—	1.71
A(%)	100.0		100.0		100.0	
M(%)	100.0		100.0		100.0	
判定値(%)	4.2		4.1		4.1	
判定	適		適		適	

検体 3

	試料 1		試料 2		試料 3	
	質量(mg)	含量推定値(%)	質量(mg)	含量推定値(%)	質量(mg)	含量推定値(%)
w ₁	940.6	102.5	935.7	102.5	930.8	102.5
w ₂	935.7	102.0	930.8	101.9	925.9	102.0
w ₃	930.8	101.4	925.9	101.4	920.1	101.3
w ₄	925.9	100.9	920.1	100.8	915.2	100.8
w ₅	920.1	100.2	915.2	100.2	910.3	100.3
w ₆	915.2	99.7	910.3	99.7	905.4	99.7
w ₇	910.3	99.2	905.4	99.2	900.5	99.2
w ₈	905.4	98.6	900.5	98.6	895.6	98.6
w ₉	900.5	98.1	895.6	98.1	890.7	98.1
w ₁₀	895.6	97.6	890.7	97.6	885.8	97.6
平均値	918.0	100.0	913.0	100.0	908.0	100.0
s(%)	—	1.66	—	1.66	—	1.66
A(%)	100.0		100.0		100.0	
M(%)	100.0		100.0		100.0	
判定値(%)	4.0		4.0		4.0	
判定	適		適		適	

以上の結果より、本品のグリチルリチン酸は、日本薬局方一般試験法 製剤均一性試験法 質量偏差試験に適合した。

- 1) 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、その理由を記載すること。
- 2) 含量規格を mg で表す成分では、含量推定値及びその標準偏差を算出する方法を説明すること。

崩壊性

試験方法

即放性製剤の項に従い試験を行った。¹⁾

試験結果

本品3検体について、各検体3試料の試験を行った結果を示した。²⁾

		1	2	3	4	5	6	判定
検体1	試料1	4:30	4:36	4:42	4:48	4:42	4:36	適
	試料2	4:30	4:36	4:42	4:48	4:42	4:36	適
	試料3	4:30	4:36	4:42	4:48	4:42	4:36	適
検体2	試料1	4:30	4:36	4:42	4:48	4:42	4:36	適
	試料2	4:30	4:36	4:42	4:48	4:42	4:36	適
	試料3	4:30	4:36	4:42	4:48	4:42	4:36	適
検体3	試料1	4:30	4:36	4:42	4:48	4:42	4:36	適
	試料2	4:30	4:36	4:42	4:48	4:42	4:36	適
	試料3	4:30	4:36	4:42	4:48	4:42	4:36	適

単位 (分:秒)

以上の結果より、日本薬局方一般試験法 崩壊試験法 即放性製剤の項に適合した。

1) 崩壊試験の結果は、崩壊時間を記載すること。「規格に適合する」等の表現は行わないこと。極めて短時間で崩壊する場合や混濁などで崩壊終了時の確認が困難な場合は、「○○分以内」と記載してもよい。

2) 30号ふるいに残留するものが10%以下の場合には、崩壊性の設定は必須としない。

粒度¹⁾

試験方法

製剤の粒度の試験法に従い試験を行った。

試験結果

本品3検体について、各検体3試料の試験を行った結果を示した。²⁾

		試料の 秤取量 (g)	18号ふる いの残留 物 (g)	18号ふる いの残留 物 (%)	30号ふる いの残留 物 (g)	30号ふる いの残留 物 (%)	判定
検体 1	試料 1	9.96	0.00	0.0	0.91	9.1	適
	試料 2	9.97	0.00	0.0	0.85	8.5	適
	試料 3	9.98	0.00	0.0	0.85	8.5	適
検体 2	試料 1	9.99	0.00	0.0	0.95	9.5	適
	試料 2	10.00	0.00	0.0	0.88	8.8	適
	試料 3	10.01	0.00	0.0	0.84	8.4	適
検体 3	試料 1	10.02	0.00	0.0	0.92	9.2	適
	試料 2	10.03	0.00	0.0	0.87	8.7	適
	試料 3	10.04	0.00	0.0	0.88	8.8	適

以上の結果より、本品は顆粒剤の項の細粒剤に適合した。

1) 規格及び試験方法欄に粒度を設定しない場合は不要である。例示として細粒剤を示した。顆粒剤の項の散剤についてはその規定に従うこと。

2) 試料の秤取量、ふるいに残留したものの質量及び試料の秤取量に対する割合 (%) を記載すること。

定量法

(3) グリチルリチン酸

1) 試験方法

規格及び試験方法により試験を行った。

試験条件は以下のとおりである。¹⁾

検出器：フォトダイオードアレイ検出器×××（株式会社○○○）

確認試験の測定波長 200～400nm

定量の測定波長 254nm

カラム：○○○-ODS, 5 μ m, 4.6mm×15cm（××株式会社）

カラム温度：20℃

移動相：薄めた酢酸(31) (1→15) /アセトニトリル混液 (3 : 2)

流量：1.0mL/分

2) システム適合性について²⁾

2-1) システムの性能：標準溶液 20 μ Lにつき、上記の条件で操作したとき、グリチルリチン酸の理論段数は 3000 段であった。

以上より、システムの性能を「標準溶液 20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、グリチルリチン酸のピークの理論段数は 2000 段以上である」とした。

2-2) システムの再現性：標準溶液 20 μ Lにつき、上記の条件で試験を 6 回繰り返し、グリチルリチン酸のピーク面積の相対標準偏差を求めた。標準溶液は、実測値の測定に用いたものを使用した。

グリチルリチン酸のピーク面積								
1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	平均	標準偏差	相対標準偏差 (%)
5267	5355	5245	5310	5299	5295	5295.2	37.7	0.71

以上より、システムの再現性を「標準溶液 20 μ Lにつき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、グリチルリチン酸のピーク面積の相対標準偏差は 1.5%以下である。」とした。

3) 試験結果

本品 3 検体について、各検体 3 試料の試験を行った結果³⁾を示した。また、各クロマトグラム⁴⁾を添付した。

	検体 1			検体 2			検体 3		
	試料 1	試料 2	試料 3	試料 1	試料 2	試料 3	試料 1	試料 2	試料 3
標準品の 秤取量 (mg)	20.3	19.8	20.5	20.3	19.8	20.5	20.3	19.8	20.5

標準品の水分量(%)	2.2								
標準品の脱水物換算量(mg)	19.9	19.4	20.1	19.9	19.4	20.1	19.9	19.4	20.1
試料の秤取量(mg)	999.8	980.5	989.6	997.6	996.5	985.3	976.5	984.4	985.6
1日量の平均質量(mg)	2706.6	2716.3	2698.5	2706.6	2716.3	2698.5	2706.6	2716.3	2698.5
A _s	4056	4055	4133	4056	4055	4133	4056	4055	4133
A _r	4336	4355	4389	4389	4364	4320	4359	4366	4311
1日量中の含量(mg)	11.48	11.52	11.61	11.66	11.36	11.48	11.83	11.50	11.45
1日量中の平均含量(mg)	11.54			11.50			11.59		
標準偏差	0.062			0.151			0.206		
相対標準偏差(%)	0.54			1.31			1.78		

計算例⁵⁾: 検体1の試料1

グリチルリチン酸 (C₄₂H₆₂O₁₆) の量(mg)

$$= \text{脱水物に換算したグリチルリチン酸標準品の量(mg)} \times A_r / A_s \times 1 / 5$$

$$= 19.9 \times 4336 / 4056 \times 1 / 5$$

$$= 4.24$$

1日量中のグリチルリチン酸 (C₄₂H₆₂O₁₆) の量(mg)

$$= \text{グリチルリチン酸の量(mg)} \times \text{1日量の平均質量(mg)} / \text{試料の採取量(mg)}$$

$$= 4.24 \times 2706.6 / 999.8$$

$$= 11.48$$

4) 分析法バリデーション

本試験法の妥当性を検証するために、特異性、直線性、真度及び精度を検討した。⁶⁾

特異性 (他成分の影響の検討)⁷⁾

本品の処方からカンゾウ末を抜いたブランク試料について、本試験法に従い操作したところ、グリチルリチン酸のピークの保持時間にピークは認められず、他成分の影響はないと判断した。

直線性⁸⁾

本試験法の直線性を確認するために、標準溶液の 50, 70, 100, 130 及び 150% の試験溶液を調製し、本試験法に従い操作し、直線性を検討した。

試験溶液の調製法⁹⁾

グリチルリチン酸標準品 (別途10mgにつき、電量滴定法により水分を測定しておく) 約 20mg を精密に量り、希エタノールに溶かし、正確に 50mL とする。この液 5, 7, 10, 13 及び 15mL をそれぞれ正確に量り、希エタノールを加えて、正確に 50mL とした液を 50, 70, 100, 130 及び 150% の試験溶液とする。

標準品の秤取量(mg)	21.4				
標準品の水分量(%)	2.2				
標準品の脱水物換算量(mg)	20.9				
標準品の量(%)	50	70	100	130	150
グリチルリチン酸の量(mg)	10.5	14.7	20.9	27.2	31.4
ピーク面積	2111	3055	4398	5678	6729

$$y = 45.53x - 158.59$$

$$r = 0.9996$$



以上より、最小二乗法により検量線を作成したところ、原点付近を通り、相関係数 ($r = 0.9996$) が極めて 1 に近いことより、本試験法は、測定範囲において十分な直線性を持つことを確認した。

真度及び精度¹⁰⁾

本品の処方からカンゾウ末を抜いたブランク試料を調製し、このブランク試料に表示量の 50、100 及び 150% に対応する グリチルリチン酸標準品を添加して¹¹⁾ 回収試験を行い、真度 (回収率) 及び精度を検討した。

試験方法¹²⁾

ブランク試料約 0.9g を精密に量る。別に、グリチルリチン酸標準品 (別途 10mg につき、電量滴定法により水分を測定しておく) 約 20mg を精密に量り、希エタノールに溶かし、正確に 50mL とした液を添加溶液とする。この液 5、10 及び 15mL をそれぞれ正確に量り、先のブランク試料に添加し、さらに希エタノールをそれぞれ 25、20 及び 15mL 加え、表示量の 50、100 及び 150% に対応する回収率測定用溶液とする。この液を 15 分間振り混ぜ、以下、定量法に従い操作した液を試料溶液とする。また別に、添加溶液 10mL を正確に量り、希エタノールを加えて正確に 50mL とした液を標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液 20 μ L ずつを正確にとり、定量法の試験条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行う。それぞれの液のグリチルリチン酸のピーク面積 A_T 及び A_S を測定し、回収率を求める。真度 (回収率) 及び精度の結果を示す。

	50%			100%			150%		
	試料 1	試料 2	試料 3	試料 1	試料 2	試料 3	試料 1	試料 2	試料 3
回収率 (%)	99.5	99.3	100.3	99.8	100.5	99.6	99.4	100.3	99.3
平均回収率 (%)	99.8								
標準偏差	0.47								
相対標準偏差 (%)	0.47								

以上より、本試験法は、良好な回収率を示し、相対標準偏差も極めて小さい値であったことから、十分な真度と精度を持つと判断した。

考察¹³⁾

システム適合性、試験結果 (3 検体, 各検体 3 試料)、分析法バリデーションの結果及び安定性試験の結果から、本試験法は、グリチルリチン酸の定量法として妥当性を持つものであると判断した。また、グリチルリチン酸の含量規格を「本品は定量するとき、1 日量 (2680mg) 中グリチルリチン酸 (C₄₂H₆₂O₁₆) として 7.56~14.0mg を含む」と設定した。

- 1) カラムの商品名、カラムの内径、長さ、充てん剤の粒径、カラム製造業者名、カラム温度、流量等は、実際に行った試験条件を示すこと。
- 2) システム適合性についての資料は、添付の必要はないが、例示として記載した。
- 3) 規格に示された定量値 (表示量に対する%など) を算出するために必要とするすべての数値を示すこと。本品のグリチルリチン酸のような場合は、標準品の水分量の記載を忘れないこと。また、標準品に補正係数が記載されている場合は、その数値を乗じること。
- 4) 添付するクロマトグラムについて
 - ・「ブランク溶液」、「標準溶液」及び「試料溶液の各検体 1 試料の 3 検体分」のクロマトグラムを添付すること。
 - ・内標準法においては、「内標準物質単独」のクロマトグラムを添付すること。また、「標準物質単独」のクロマトグラムを添付することが望ましい。
 - ・「ブランク溶液」とは、検体から測定成分と内標準物質を除いて調製した溶液とする。
 - ・複数成分を同時に定量する場合、「ブランク溶液」は、測定成分を同時に除いた溶液ではなく、測定成分ごとに当該成分のみを除いた溶液について試験を行うことが望ましいが、原薬の含量 (純度) が十分に高い場合は、すべての測定成分を同時に除いた「ブランク溶液」でもよい。ただし、生薬エキスなどの測定成分の含量 (純度) が低い原薬を用いる場合、原薬中の成分が他の有効成分のピークと重ならないことを確認する必要がある。
- 5) 規格に示された定量値 (本品の場合は、1 日量中のグリチルリチン酸の量) を算出する計算例を示すこと。
- 6) 分析法バリデーションは、少なくとも特異性、直線性、真度及び精度を示すこと。

- 7) 特異性は、ブランク試料について検討することが一般的である。
- 8) 直線性について
 - ・少なくとも 5 水準の濃度を用いること。
 - ・規格を含む範囲とすること。通常、規格が 90.0～110.0% の場合は、規格の 80～120% を範囲とすることが多い。
 - ・回帰直線、相関係数を示すこと。y 切片が 0 でない場合、その検量線は原点を通らないことから「原点付近を通る」等の表現を用いること。
 - ・相関係数は、0.99 以上を目安とすること。
 - ・添付する検量線のグラフには、横軸と縦軸の単位等の説明を示すこと。
- 9) 直線性を検討する試験方法（試験溶液の調製法等）を記載すること。
- 10) 真度及び精度について
 - ・規定する範囲を含む最低 3 水準について、分析法の全操作を少なくとも 9 回繰り返して測定（例えば、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）することが多い。
 - ・真度は、ブランク試料に既知量の分析対象物を添加し、回収率として示すことが多い。
 - ・精度は、規格の 100% に相当する濃度で、分析法の全操作を少なくとも 6 回繰り返して測定し、検討することもある。
- 11) 添加する分析対象物は、標準物質あるいは原薬を用いることが多い。本品の場合では、カンゾウ末を添加し、標準物質として同じカンゾウ末を用いることも考えられる。
- 12) 真度及び精度を検討する試験方法を記載すること。添加方法は、溶液として添加することが多いが、固体を添加することも考えられる。
- 13) 分析法バリデーション等の結果から、規格及び定量法が、妥当性を持つものであることを考察すること。

添付クロマトグラム

ブランク溶液のクロマトグラム

標準溶液のクロマトグラム¹⁾

試料溶液（検体 1 の試料 1）のクロマトグラム

試料溶液（検体 2 の試料 1）のクロマトグラム

試料溶液（検体 3 の試料 1）のクロマトグラム

1) 添付するクロマトグラムは、各ピークを特定すること。

4. 安定性に関する資料

「解熱鎮痛薬アルファ顆粒（分包）」の安定性に関する資料¹⁾

1. 試験実施場所：大阪府〇〇市××☆丁目△番地□号
〇〇株式会社××研究所
2. 試験担当責任者：〇〇〇〇
3. 試験実施期間：平成×年〇月□日～平成×年〇月□日
4. 検体²⁾：検体1 ロット〇〇〇 (平成×年×月×日製造)
検体2 ロット〇〇〇 (平成×年×月×日製造)
検体3 ロット〇〇〇 (平成×年×月×日製造)
5. 保存条件
 - (1) 包装材質及び形態³⁾：ヒートシール（ポリプロピレン、ポリエチレン、アルミニウム）包装
 - (2) 保存温度及び湿度：40±1℃，75±5%RH
 - (3) 保存期間⁴⁾：6 箇月間
6. 測定項目と測定時期⁵⁾：
性状：開始時，1 箇月目，3 箇月目，6 箇月目
確認試験：開始時，6 箇月目
崩壊性：開始時，1 箇月目，3 箇月目，6 箇月目
粒度：開始時，1 箇月目，3 箇月目，6 箇月目
定量：開始時，1 箇月目，3 箇月目，6 箇月目
製剤均一性：本試験は，製剤の有効成分の含量の均一性を推定する試験である．安定性試験において，この含有量の均一性が変化することは考えられないので，本試験は省略した．
7. 測定試料⁶⁾：性状，確認試験及び崩壊性は，各検体より 1 試料を採取し試験を行った．
粒度及び定量は，各検体より 3 試料を採取し試験を行った．
8. 試験方法：承認申請書の規格及び試験方法に記載した方法により試験を実施した．
9. 試験結果：別紙のとおり

1) 表題は，「□□□の安定性に関する資料」と記載すること．

・一物多名称品の場合，安定性に関する資料は必要としない．

・一部変更承認申請において，賦形剤等の分量の変更を伴うもの（すなわち，有効成分以外の成分又は分量等の変更を伴うもの）にあつては，変更前後の最終製品に関する 3 箇月以上の相対比較試験により変更後の安定性が変更前よりも劣らないことが示される場合は，当該相対比較試験成績を提出することで差し支えない．

2) 検体は、3 検体から採取すること。

3) 包装材質及び形態について

- ・ 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わないこと。製造方法欄の容器（材質）の記載との整合性に注意すること。
- ・ 平成 12 年 2 月 8 日医薬審第 39 号の通知の範囲内で複数の包装材質及び形態を製造方法欄に記載している場合については、予備試験の結果を提出する必要はなく、一つの包装材質及び形態について加速試験を行った結果についてのみ提出することによりよい。
- ・ 複数の包装材質及び形態がある場合、予備試験の結果から、最も保存条件の影響を受けやすいと判断される一つの包装材質及び形態の製品について、原則として加速試験を行い、その成績を予備試験成績とともに提出すること。その他の包装材質及び形態の製品については、承認時まで申請者自らの責任において上記製品を対照とした相対比較試験（3 箇月間以上）を行い、確認を行っておくことで差し支えない。なお、当該相対比較試験の成績は保存しておくこと。
- ・ 固形製剤については、原則として無包装の状態における安定性試験データを提出することによって、包装された製剤の安定性試験データにおきかえることができる。この場合でも、申請書の製造方法欄への容器（材質）の記載は必要である。また、容器の一部変更申請の場合の安定性試験データは不要である。この場合、備考欄には、無包装で安定性試験を実施した旨、記載すること。

4) 保存期間は、6 箇月以上であること。

5) 測定項目と測定時期について

- ・ 承認申請書の規格及び試験方法の欄に設定する試験項目のうち、保存により影響を受け易いと判断される項目のほか、医薬品の物性に関する変化、製剤特性に関する変化等安定性を検討するために有効な試験項目について行うこと。
- ・ 試験を省略するときは、その理由を記載すること。
- ・ 測定時期は、試験開始時を含め 4 時点以上であること。（但し、相対比較試験においては 3 時点以上であること）

6) 測定試料は、各検体より 3 試料を採取すること。ただし、計量的測定以外の測定項目については減らすことができる。

性状

	検体 1	検体 2	検体 3
開始時	淡褐色の顆粒剤の分包剤であった。	淡褐色の顆粒剤の分包剤であった。	淡褐色の顆粒剤の分包剤であった。
1 箇月目	淡褐色の顆粒剤の分包剤であった。	淡褐色の顆粒剤の分包剤であった。	淡褐色の顆粒剤の分包剤であった。
3 箇月目	淡褐色の顆粒剤の分包剤であった。	淡褐色の顆粒剤の分包剤であった。	淡褐色の顆粒剤の分包剤であった。
6 箇月目	淡褐色の顆粒剤の分包剤であった。	淡褐色の顆粒剤の分包剤であった。	淡褐色の顆粒剤の分包剤であった。

測定試料について¹⁾：計量的な測定項目ではないので、各検体、1 試料の測定とした。

結果：性状について変化はなかった。²⁾

1) 性状の測定試料は、原則として各検体より 3 試料を採取するが、計量的な測定項目ではないので、各検体、1 試料に省略できる。その場合は、理由を記載すること。

2) 安定性試験において性状に変化が生じた場合、その原因などについて十分に考察し、資料をもって製剤の有効性、安全性に影響がないことを説明すること。

確認試験

(1) アセトアミノフェン，エテンザミド，無水カフェイン

アセトアミノフェン

開始時	標準溶液	Rf 値 0.61 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 1	Rf 値 0.61 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 2	Rf 値 0.62 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 3	Rf 値 0.63 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
6 箇月目	標準溶液	Rf 値 0.62 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 1	Rf 値 0.61 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 2	Rf 値 0.62 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 3	Rf 値 0.63 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.

エテンザミド

開始時	標準溶液	Rf 値 0.74 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 1	Rf 値 0.74 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 2	Rf 値 0.73 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 3	Rf 値 0.72 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
6 箇月目	標準溶液	Rf 値 0.73 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 1	Rf 値 0.74 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 2	Rf 値 0.73 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 3	Rf 値 0.72 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.

無水カフェイン

開始時	標準溶液	Rf 値 0.45 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 1	Rf 値 0.45 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 2	Rf 値 0.46 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 3	Rf 値 0.47 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
6 箇月目	標準溶液	Rf 値 0.46 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 1	Rf 値 0.45 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 2	Rf 値 0.46 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 3	Rf 値 0.47 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.

測定試料について¹⁾：計量的な測定項目ではないので，各検体，1 試料の測定とした。

測定時期について²⁾：当該成分は，液体クロマトグラフィーを採用した定量法によって，特異性が高く確認できるので，1 箇月目と 3 箇月目の測定は省略した。

結果：アセトアミノフェン，エテンザミド及び無水カフェインの確認試験について変化はなかった。

1) 確認試験の測定試料は，原則として各検体より 3 試料を採取するが，計量的な測定項目ではない等の理由がある場合は，各検体，1 試料に省略できる。その場合は，理由を記載すること。

2) 確認試験の測定時期は、原則として試験開始時を含め4時点以上が必要であるが、定量法に液体クロマトグラフィーなどの特異性の高い試験法を採用した場合は、開始時と終了時以外の時期の測定は省略できる。その場合は、理由を記載すること。

確認試験

(2) ブロモバレリル尿素

1) 臭素の確認

開始時	検体 1	臭化物の定性反応(2)を呈した。(ろ液に塩素試液を加えたとき、黄褐色を呈した。これを二分し、この一部にクロロホルムを追加して振り混ぜたとき、クロロホルム層は赤褐色を呈した。また、他の一部にフェノールを追加したとき、白色の沈殿を生じた。)
	検体 2	臭化物の定性反応(2)を呈した。(ろ液に塩素試液を加えたとき、黄褐色を呈した。これを二分し、この一部にクロロホルムを追加して振り混ぜたとき、クロロホルム層は赤褐色を呈した。また、他の一部にフェノールを追加したとき、白色の沈殿を生じた。)
	検体 3	臭化物の定性反応(2)を呈した。(ろ液に塩素試液を加えたとき、黄褐色を呈した。これを二分し、この一部にクロロホルムを追加して振り混ぜたとき、クロロホルム層は赤褐色を呈した。また、他の一部にフェノールを追加したとき、白色の沈殿を生じた。)
6 箇月目	検体 1	臭化物の定性反応(2)を呈した。(ろ液に塩素試液を加えたとき、黄褐色を呈した。これを二分し、この一部にクロロホルムを追加して振り混ぜたとき、クロロホルム層は赤褐色を呈した。また、他の一部にフェノールを追加したとき、白色の沈殿を生じた。)
	検体 2	臭化物の定性反応(2)を呈した。(ろ液に塩素試液を加えたとき、黄褐色を呈した。これを二分し、この一部にクロロホルムを追加して振り混ぜたとき、クロロホルム層は赤褐色を呈した。また、他の一部にフェノールを追加したとき、白色の沈殿を生じた。)
	検体 3	臭化物の定性反応(2)を呈した。(ろ液に塩素試液を加えたとき、黄褐色を呈した。これを二分し、この一部にクロロホルムを追加して振り混ぜたとき、クロロホルム層は赤褐色を呈した。また、他の一部にフェノールを追加したとき、白色の沈殿を生じた。)

2) 保持時間による確認

ブロモバレリル尿素の保持時間(分)

	標準溶液	検体 1	検体 2	検体 3
開始時	22. 15	22. 10	22. 20	22. 15
6 箇月目	22. 30	22. 18	22. 25	22. 15

測定試料について：計量的な測定項目ではないので、各検体，1 試料の測定とした。

測定時期について：当該成分は，液体クロマトグラフィーを採用した定量法によって，特異性が高く確認できるので，1 箇月目と 3 箇月目の測定は省略した。

結果：プロモバレリル尿素の確認試験について変化はなかった。

確認試験

(3) グリチルリチン酸

グリチルリチン酸の保持時間(分)¹⁾

	標準溶液	検体 1	検体 2	検体 3
開始時	10.1	10.1	10.2	10.1
6 箇月目	10.1	10.1	10.1	10.1

吸収スペクトル²⁾

開始時	検体 1	標準溶液と同一波長のところに同様の強度の吸収を認めた。
	検体 2	標準溶液と同一波長のところに同様の強度の吸収を認めた。
	検体 3	標準溶液と同一波長のところに同様の強度の吸収を認めた。
6 箇月目	検体 1	標準溶液と同一波長のところに同様の強度の吸収を認めた。
	検体 2	標準溶液と同一波長のところに同様の強度の吸収を認めた。
	検体 3	標準溶液と同一波長のところに同様の強度の吸収を認めた。

測定試料について：計量的な測定項目ではないので，各検体，1 試料の測定とした。

測定時期について：当該成分は，液体クロマトグラフィーを採用した定量法によって，特異性が高く確認できるので，1 箇月目と 3 箇月目の測定は省略した。

結果：グリチルリチン酸の確認試験について変化はなかった。

1) クロマトグラムの添付は必要としない。

2) 吸収スペクトルの添付は必要としない。

崩壊性¹⁾²⁾

		1	2	3	4	5	6	判定
開始時	検体 1	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
	検体 2	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
	検体 3	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
1 箇月目	検体 1	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
	検体 2	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
	検体 3	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
3 箇月目	検体 1	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
	検体 2	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
	検体 3	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
6 箇月目	検体 1	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
	検体 2	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
	検体 3	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適

単位 (分 : 秒)

測定試料について : 計量的な測定項目ではないので, 各検体, 1 試料の測定とした。

結果 : 崩壊性について変化はなかった。

1) 安定性試験においては, 崩壊性の結果は, 必ずしも 6 試料について個々の崩壊時間を記載する必要はない。例えば, 6 試料の最短と最長の崩壊時間 (最短 : 9 分 30 秒, 最長 13 分) を示すか, 崩壊時間を幅 (崩壊時間 : 9 分 30 秒 ~ 13 分) で記載することにより。

2) 30号ふるいに残留するものが10%以下のものには, 崩壊性の設定は必須としない。

粒度¹⁾²⁾

開始時

		18号ふるいの 残留物 (%)	30号ふるいの 残留物 (%)	判定
検体 1	試料 1	0.0	9.1	適
	試料 2	0.0	8.5	適
	試料 3	0.0	8.5	適
検体 2	試料 1	0.0	9.5	適
	試料 2	0.0	8.8	適
	試料 3	0.0	8.4	適
検体 3	試料 1	0.0	9.2	適
	試料 2	0.0	8.7	適
	試料 3	0.0	8.8	適

1 箇月目

		18号ふるいの 残留物 (%)	30号ふるいの 残留物 (%)	判定
検体 1	試料 1	0.0	9.1	適
	試料 2	0.0	8.5	適
	試料 3	0.0	8.5	適
検体 2	試料 1	0.0	9.5	適
	試料 2	0.0	8.8	適
	試料 3	0.0	8.4	適
検体 3	試料 1	0.0	9.2	適
	試料 2	0.0	8.7	適
	試料 3	0.0	8.8	適

3 箇月目

		18号ふるいの 残留物 (%)	30号ふるいの 残留物 (%)	判定
検体 1	試料 1	0.0	9.1	適
	試料 2	0.0	8.5	適
	試料 3	0.0	8.5	適
検体 2	試料 1	0.0	9.5	適
	試料 2	0.0	8.8	適
	試料 3	0.0	8.4	適
検体 3	試料 1	0.0	9.2	適
	試料 2	0.0	8.7	適
	試料 3	0.0	8.8	適

6 箇月目

		18号ふるいの 残留物 (%)	30号ふるいの 残留物 (%)	判定
検体 1	試料 1	0.0	9.1	適
	試料 2	0.0	8.5	適
	試料 3	0.0	8.5	適
検体 2	試料 1	0.0	9.5	適
	試料 2	0.0	8.8	適
	試料 3	0.0	8.4	適
検体 3	試料 1	0.0	9.2	適
	試料 2	0.0	8.7	適
	試料 3	0.0	8.8	適

結果：粒度について変化はなかった。

- 1) 規格及び試験方法欄に粒度を設定しない場合は不要である。例示として細粒剤を示した。顆粒剤の項の散剤についてはその規定に従うこと。
- 2) ふるいの残留物の割合 (%) を記載するだけでよい。試料の秤取量、ふるいに残留したものの質量の記載は必要としない。

定量法¹⁾

(1) アセトアミノフェン，エテンザミド，無水カフェイン

試験条件は、「解熱鎮痛薬アルファ顆粒（分包）」の規格及び試験方法の設定に関する資料に記載した条件と同じ。

表示量に対するアセトアミノフェンの含量(%)

検体 1

	試料 1	試料 2	試料 3	平均
開始時	100.0	101.0	102.0	101.0
1 箇月目	100.0	99.0	100.0	100.0
3 箇月目	101.0	98.0	99.0	99.0
6 箇月目	100.0	99.0	100.0	100.0

検体 2

開始時	100.0	101.0	102.0	101.0
1 箇月目	100.0	99.0	100.0	100.0
3 箇月目	101.0	98.0	99.0	99.0
6 箇月目	100.0	99.0	100.0	100.0

検体 3

開始時	100.0	101.0	102.0	101.0
1 箇月目	100.0	99.0	100.0	100.0
3 箇月目	101.0	98.0	99.0	99.0
6 箇月目	100.0	99.0	100.0	100.0

結果：アセトアミノフェンの含量について変化はなかった。

表示量に対するエテンザミドの含量(%)

検体 1

	試料 1	試料 2	試料 3	平均
開始時	100.0	101.0	102.0	101.0
1 箇月目	100.0	99.0	100.0	100.0
3 箇月目	101.0	98.0	99.0	99.0
6 箇月目	100.0	99.0	100.0	100.0

検体 2

開始時	100.0	101.0	102.0	101.0
1 箇月目	100.0	99.0	100.0	100.0
3 箇月目	101.0	98.0	99.0	99.0
6 箇月目	100.0	99.0	100.0	100.0

検体 3

開始時	100.0	101.0	102.0	101.0
1 箇月目	100.0	99.0	100.0	100.0
3 箇月目	101.0	98.0	99.0	99.0
6 箇月目	100.0	99.0	100.0	100.0

結果：エテンザミドの含量について変化はなかった。

表示量に対する無水カフェインの含量(%)

検体 1

	試料 1	試料 2	試料 3	平均
開始時	100.0	101.0	102.0	101.0
1 箇月目	100.0	99.0	100.0	100.0
3 箇月目	101.0	98.0	99.0	99.0
6 箇月目	100.0	99.0	100.0	100.0

検体 2

開始時	100.0	101.0	102.0	101.0
1 箇月目	100.0	99.0	100.0	100.0
3 箇月目	101.0	98.0	99.0	99.0
6 箇月目	100.0	99.0	100.0	100.0

検体 3

開始時	100.0	101.0	102.0	101.0
1 箇月目	100.0	99.0	100.0	100.0
3 箇月目	101.0	98.0	99.0	99.0
6 箇月目	100.0	99.0	100.0	100.0

結果：無水カフェインの含量について変化はなかった。

1) 定量法について

- ・測定試料は、各検体につき 3 試料を測定すること。
- ・測定時期は、試験開始時を含め 4 時点以上で測定すること。
- ・規格に示された定量値（表示量に対する%など）を記載するだけでよい。試料の秤取量やピーク面積等のデータの記載は必要としない。
- ・クロマトグラムの添付は必要としない。

定量法

(2) ブロモバレリル尿素

試験条件は、「解熱鎮痛薬アルファ顆粒（分包）」の規格及び試験方法の設定に関する資料に記載した条件と同じ。

表示量に対するブロモバレリル尿素の含量(%)

検体 1

	試料 1	試料 2	試料 3	平均
開始時	100.0	101.0	102.0	101.0
1 箇月目	100.0	99.0	100.0	100.0
3 箇月目	101.0	98.0	99.0	99.0
6 箇月目	100.0	99.0	100.0	100.0

検体 2

開始時	100.0	101.0	102.0	101.0
1 箇月目	100.0	99.0	100.0	100.0
3 箇月目	101.0	98.0	99.0	99.0
6 箇月目	100.0	99.0	100.0	100.0

検体 3

開始時	100.0	101.0	102.0	101.0
1 箇月目	100.0	99.0	100.0	100.0
3 箇月目	101.0	98.0	99.0	99.0
6 箇月目	100.0	99.0	100.0	100.0

結果：ブロモバレリル尿素の含量について変化はなかった。

定量法

(3) グリチルリチン酸

試験条件は、「解熱鎮痛薬アルファ顆粒（分包）」の規格及び試験方法の設定に関する資料に記載した条件と同じ。

1 日量中のグリチルリチン酸の含量(mg)

検体 1

	試料 1	試料 2	試料 3	平均
開始時	11.49	11.52	11.61	11.54
1 箇月目	11.39	11.42	11.51	11.44
3 箇月目	11.29	11.32	11.41	11.34
6 箇月目	11.19	11.22	11.31	11.24

検体 2

開始時	11.66	11.36	11.48	11.50
1 箇月目	11.56	11.26	11.38	11.40
3 箇月目	11.46	11.16	11.28	11.30
6 箇月目	11.36	11.06	11.18	11.20

検体 3

開始時	11.83	11.50	11.45	11.59
1 箇月目	11.73	11.40	11.35	11.49
3 箇月目	11.63	11.30	11.25	11.39
6 箇月目	11.53	11.20	11.15	11.29

結果：グリチルリチン酸の含量について変化はなかった。

考察¹⁾：

本品の一定の流通期間中の品質の安定性を短期間で推定するために加速試験を実施したところ、保存期間を通して本品の品質は保持された。したがって、本品は試験に用いた包装状態で室温に保存するとき、3年間は品質が保持されると推定する。

1) 加速試験の結果から、製品の品質が3年間以上保持されることを考察して記載すること。

5. 陳述書

陳述書について

- ・添付資料の最後のページの余白に、以下の例示を参考として陳述及び署名をすること。

「本資料は私（又は私他○名）が実施した試験結果に基づいて作成されたものに相違ありません。」

施設名 ○○株式会社××研究所

試験担当責任者 ○○○○

- ・署名はタイプ不可、自筆で記載する。
- ・「規格及び試験方法の設定に関する資料」及び「安定性に関する資料」のそれぞれについて、陳述及び署名をすること。
- ・捺印は不要。
- ・「規格及び試験方法の設定に関する資料」もしくは「安定性に関する資料」の試験を他社に委託した場合は、以下の例を参考として、委託先の試験担当者の陳述及び署名に加えて申請者の陳述及び署名をすること。

（試験受託者）

「本資料は私（又は私他○名）が実施した試験結果に基づいて作成されたものに相違ありません。」

施設名 ○○株式会社△△研究所

試験実施者 ◎◎ ●●

（申請者）

「本資料は○○株式会社△△研究所に委託した試験の結果に基づいて、私が作成したものに相違ありません。」

施設名 □□株式会社××研究所

試験担当責任者 ▽▽ ▼▼