

## 本ガイドブックの取扱いについて

「グリチルリチン酸の定量法変更に関するガイドブック」(最終改訂:平成 29 年2月 27 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

- 「6. 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、ご注意ください。

#### 【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

## グリチルリチン酸の定量法変更に関するガイドブック

1. 一部変更承認申請に係る理由	…	3
2. 【成分及び分量又は本質】	…	4
3. 定量法（グリチルリチン酸）	…	5
4. 規格及び試験方法の設定に関する資料	…	7
5. 安定性に関する資料	…	12
6. 陳述書	…	14

大阪府立公衆衛生研究所  
衛生化学部 薬事指導課

平成29年 2月 27日作成

- 一般用医薬品中の有効成分について含量規格を変更することは基本的に認められません。しかし、日局17において「カンゾウ末」等の規格が改正されたことから、「カンゾウ末」等を配合する一般用医薬品について、例外的にグリチルリチン酸に係る含量規格を変更できる場合があります。
- このガイドブックは、上記のような日局の改正に伴い含量規格及び定量法を変更する場合で、大阪府知事へ一般用医薬品の一部変更承認申請をされる方の申請書作成業務に役立てていただくため作成しました。
- カンゾウ末を有効成分として含有する錠剤をモデルとし、グリチルリチン酸の含量規格及び定量法に係る一部変更承認申請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、含量規格及び定量法の変更理由及び添付資料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ではありません。
- □（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。
- このガイドブックの疑問点等についてはお問い合わせ下さい。

## 1. 一部変更承認申請に係る理由

### 含量規格及び定量法の変更理由

「解熱鎮痛薬アルファ錠」は有効成分として「カンゾウ末」を含有する錠剤である。日局17において、「カンゾウ末」中のグリチルリチン酸の定量法が改正されたため、これに合わせて本製剤のグリチルリチン酸の定量法を変更することにした。従来、グリチルリチン酸とその類縁物質（日局「カンゾウ末」における、グリチルリチン酸に対する相対保持時間約 0.9 に出現するピークに相当する物質）を合わせて定量していたが、このたび日局17「カンゾウ末」を参考に、グリチルリチン酸とその類縁物質を分離して定量する方法へ変更したため、含量規格も「1日量（2680mg）中グリチルリチン酸（ $C_{42}H_{62}O_{16}$ ）として 8.08～15.0mg を含む」から「1日量（2680mg）中グリチルリチン酸（ $C_{42}H_{62}O_{16}$ ）として 7.19～13.4mg を含む」へ合わせて変更することにした。

以下の2.【成分及び分量又は本質】は、本ガイドブックの内容を確認する際に分かりやすくするため記載したもので、申請時には添付不要です。

## 2.【成分及び分量又は本質】

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	600mg
賦形剤	日局	結晶セルロース	150mg
賦形剤	日局	トウモロコシデンプン	適量

以下の3. 定量法（グリチルリチン酸）は、本ガイドブックの内容を確認する際に分かりやすくするため記載したもので、申請時には添付不要です。

### 3. 定量法（グリチルリチン酸）

グリチルリチン酸の定量法について、下線部の箇所を変更した。

#### [変更前の定量法]

本品 20 個以上をとり、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、上清液を分取する。残留物に希エタノール 15mL を加え、同様に操作する。全抽出液を合わせ、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 10 mg 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 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  $\mu$ L ずつを正確にとり、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  $A_S$  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  $\mu$ 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：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  $\mu$ 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。

システムの再現性：標準溶液 20  $\mu$ 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。

#### [変更後の定量法]

本品 20 個以上をとり、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、上清液を分取する。残留物に希エタノール 15mL を加え、同様に操作する。全抽出液を合わせ、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 10 mg 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 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  $\mu$ L ずつを正確にとり、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  $A_S$  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  $\mu$ 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：40℃付近の一定温度

移動相：酢酸アンモニウム 3.85g を水 720mL に溶かし、酢酸(100) 5mL 及びアセトニトリル 280mL を加える。

流量：グリチルリチン酸の保持時間が約 15 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：分離確認用グリチルリチン酸一アンモニウム 5 mg に希エタノール 20mL を加えて溶かす。この 20  $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、グリチルリチン酸に対する相対保持時間約 0.9 のピークとグリチルリチン酸の分離度は 1.5 以上である。

システムの再現性：標準溶液 20  $\mu$ 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。

#### 4. 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錠」の規格及び試験方法の一部変更に関する資料<sup>1)</sup>

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. 測定項目：グリチルリチン酸の定量
6. 測定試料：各検体より3試料を採取し、試験を行った。
7. 試験方法：変更前後の試験方法により、それぞれグリチルリチン酸を定量した。
8. 使用機器  
①化学はかり ××× (株式会社〇〇〇)  
②水分測定装置 ××× (株式会社〇〇〇)  
③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)
9. 試験結果：別紙のとおり

1) 表題は「□□□の一部変更に関する資料」と記載すること。

定量法（グリチルリチン酸）

1) 試験方法

承認書及び一部変更承認申請書の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。<sup>1)</sup>

(変更前)

検出器：フォトダイオードアレイ検出器×××（株式会社○○○）

測定波長：254 nm

カラム：○○○-ODS, 5 $\mu$ m, 4.6 mm×15 cm（××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：1.0 mL/min

(変更後)

検出器：フォトダイオードアレイ検出器×××（株式会社○○○）

測定波長：254 nm

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

カラム温度：40℃

移動相：酢酸アンモニウム 3.85g を水 720mL に溶かし，酢酸(100) 5mL 及びアセトニトリル 280mL を加えた。

流量：1.2 mL/min

2) 試験結果

本品 3 検体について、それぞれ 3 試料の試験を行った結果<sup>2)</sup>を示した。

(変更前)

	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
1 日量中の 含量(mg)	11.59	11.48	11.64	11.73	11.36	11.55	11.65	11.45	11.44
1 日量中の 平均含量(mg)	11.57			11.55			11.52		
	11.54								

結果：承認書に記載の定量法に従ってグリチルリチン酸を定量したところ，1 日量中のグリチルリチン酸含量は11.36～11.73mg（平均値 11.54mg）であった。

(変更後)

	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)	20.30	19.80	20.50	20.30	19.80	20.50	20.30	19.80	20.50
標準品の 水分量 (%)	2.0								
標準品の脱 水物換算量 (mg)	19.89	19.40	20.09	19.89	19.40	20.09	19.89	19.40	20.09
試料の 秤取量 (mg)	999.9	985.4	996.6	997.5	985.4	997.7	990.1	992.4	998.8
1 日量の 平均質量 (mg)	2700.5	2700.5	2700.5	2710.1	2710.1	2710.1	2697.5	2697.5	2697.5
A <sub>S</sub>	4042	4002	4024	4042	4002	4024	4042	4002	4024
A <sub>T</sub>	3890	3882	3881	3878	3852	3874	3884	3880	3874
1 日量中の 含量 (mg)	10.24	10.21	10.40	10.27	10.17	10.40	10.31	10.12	10.34
1 日量中の 平均含量 (mg)	10.28			10.28			10.26		
	10.27								
標準偏差	0.10			0.12			0.12		
相対標準 偏差 (%)	0.96			1.13			1.15		

グリチルリチン酸標準品の補正係数：0.99

計算例<sup>3)</sup>：検体 1 の試料 1

グリチルリチン酸 (C<sub>42</sub>H<sub>62</sub>O<sub>16</sub>) の量 (mg)

$$\begin{aligned} &= \text{脱水物に換算したグリチルリチン酸標準品の量 (mg)} \times \text{補正係数} \times A_T / A_S \times 1 / 5 \\ &= 19.89 \times 0.99 \times 3890 / 4042 \times 1 / 5 \\ &= 3.79 \end{aligned}$$

1 日量中のグリチルリチン酸 (C<sub>42</sub>H<sub>62</sub>O<sub>16</sub>) の量 (mg)

$$\begin{aligned} &= \text{グリチルリチン酸の量 (mg)} \times \text{1 日量の平均質量 (mg)} / \text{試料の採取量 (mg)} \\ &= 3.79 \times 2700.5 / 999.9 \\ &= 10.24 \end{aligned}$$

結果：変更後の定量法に従ってグリチルリチン酸を定量したところ、1 日量中のグリチルリチン酸含量は 10.12～10.40mg (平均値 10.27mg) であった。

3) 分析法バリデーション<sup>4)</sup>

変更後の定量法の妥当性を検証するため、特異性、直線性、真度及び精度を検討した。

(省略)

クロマトグラム

(変更前の定量法・検体1の試料1)のクロマトグラムではグリチルリチン酸とその類縁物質は分離していないが、(変更後の定量法・検体1～3の試料1)のクロマトグラムでは分離した。

標準溶液のクロマトグラム  
(変更前の定量法)

試料溶液のクロマトグラム  
(変更前の定量法・検体1の試料1)

標準溶液のクロマトグラム  
(変更後の定量法)

ブランク試料溶液(※)のクロマトグラム  
(変更後の定量法)

試料溶液のクロマトグラム  
(変更後の定量法・検体1の試料1)

試料溶液のクロマトグラム  
(変更後の定量法・検体2の試料1)

試料溶液のクロマトグラム  
(変更後の定量法・検体3の試料1)

(※) ブランク試料溶液：本品の処方からカンゾウ末を除いた試料について、定量法に従い調製した溶液。

#### 製剤均一性（質量偏差試験：グリチルリチン酸）

グリチルリチン酸は生薬「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。従って、「解熱鎮痛薬アルファ錠」は承認時に  $|M-A|=0$  として判定値を計算した。本一部変更承認申請においても、グリチルリチン酸の規格幅を承認時と同様に中心値 $\pm 30\%$ と設定しており、 $|M-A|=0$  として判定値を算出することは妥当と考えた。以上より、【規格及び試験方法】において製剤均一性を「本品は 質量偏差試験 素錠又はフィルムコーティング錠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。」と設定した。本法により質量偏差試験を行うとき、本品は承認時より製造方法及び【成分及び分量又は本質】に変更がなく<sup>5)</sup>、含量規格の変更は結果に反映されないため、現在も適合すると考えられる。したがって、本一部変更承認申請において製剤均一性を省略した。

#### 考察<sup>6)</sup>

定量結果（3 検体，3 試料）及び分析法バリデーションの結果に加え、含量規格及び定量法の変更理由から、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「1 日量（2680mg）中グリチルリチン酸（ $C_{42}H_{62}O_{16}$ ）として 7.19~13.4mg を含む。」へ変更した。グリチルリチン酸はその類縁物質と分離して定量する方法へ変更する際、第十七改正日本薬局方技術情報 1191 頁により定量値が低下することが報告されており、本申請においても、定量法の変更により同一試料でグリチルリチン酸の含量が低下した。従って、含量規格の下方へのスライドは定量法の変更に伴うものであり、変更後の含量規格及び定量法は妥当であると考えられる。

- 1) カラムの商品名，カラムの内径，長さ，充填剤の粒径，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。なお，システム適合性に関する資料は省略した。
- 2) 変更後の定量値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，標準品の水分量及び補正係数の記載を忘れないこと。
- 3) 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。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) 分析法バリデーションは，「規格及び試験方法」に関するガイドブック<<錠剤>>等を参考に，少なくとも特異性，直線性，真度及び精度を示すこと。
- 5) 承認後，一度も一部変更を行っていない場合の記載例を示した。
- 6) 分析法バリデーション等の結果から，変更後の含量規格及び定量法が妥当であることを考察すること。

## 5. 安定性に関する資料

### 「解熱鎮痛薬アルファ錠」の安定性に関する資料<sup>1)</sup>

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. 保存条件
  - (1) 包装材質及び形態<sup>2)</sup>：PTP (ポリ塩化ビニルフィルム, アルミ箔) 包装
  - (2) 保存温度及び湿度：40±1℃, 75±5%RH
  - (3) 保存期間：6箇月間
6. 測定項目と測定時期：  
グリチルリチン酸の定量：開始時, 1箇月目, 3箇月目, 6箇月目
7. 測定試料：各検体より3試料を採取し, 試験を行った.
8. 試験方法：変更後の試験方法により, グリチルリチン酸を定量した.
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。

2) 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。

・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。

### 定量法（グリチルリチン酸）

試験条件は、「解熱鎮痛薬アルファ錠」の規格及び試験方法の一部変更に関する資料に記載した、(変更後)の試験条件と同じ。

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	10.24	10.21	10.40	10.28
1箇月目	10.24	10.20	10.39	10.28
3箇月目	10.19	10.18	10.39	10.25
6箇月目	10.15	10.18	10.22	10.18

#### 検体2

開始時	10.27	10.17	10.40	10.28
1箇月目	10.15	10.17	10.22	10.18
3箇月目	10.14	10.16	10.20	10.17
6箇月目	10.14	10.16	10.19	10.16

#### 検体3

開始時	10.31	10.12	10.34	10.26
1箇月目	10.22	10.12	10.33	10.22
3箇月目	10.12	10.11	10.26	10.16
6箇月目	10.10	10.11	10.19	10.13

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：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。

## 6. 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 ▽▽ ▼▼