

本ガイドブックの取扱いについて

「安定性試験（相対比較試験）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

- 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

安定性試験（相対比較試験）に関するガイドブック

安定性に関する資料	3
【成分及び分量又は本質】	15
参考：【規格及び試験方法】	16

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 6 日作成

- 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。
- 錠剤をモデルとし、「成分及び分量又は本質」を変更し、それ以外の変更がない場合における相対比較試験（添付資料）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、相対比較試験（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。
- 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。
- ガイドブックの内容のうち「規格及び試験方法」の記載方法については、別に掲載しています「規格及び試験方法」に関するガイドブックを参考にして下さい。
- 疑問点等についてはお問い合わせ下さい。

安定性に関する資料

「解熱鎮痛薬アルファ」の安定性に関する資料(相対比較試験)^{1,2)}

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：
処方A (変更前)³⁾
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)
処方B (変更後)
検体1 ロット△△△ (平成□年□月□日製造)
検体2 ロット△△△ (平成□年□月□日製造)
検体3 ロット△△△ (平成□年□月□日製造)
5. 保存条件
(1) 包装材質及び形態⁴⁾：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⁵⁾：3箇月間
6. 測定項目と測定時期⁶⁾：
性状：開始時, 1箇月目, 3箇月目
確認試験：開始時, 3箇月目
製剤均一性：開始時
崩壊性：開始時, 1箇月目, 3箇月目
定量：開始時, 1箇月目, 3箇月目
7. 測定試料⁷⁾：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。
製剤均一性, 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 (相対比較試験)」もしくは「□□□の相対比較試験に関する資料」と記載すること。

・本申請のように、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であって、それ以外の変更がな

いもの) 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。

- ・例示として、最低限必要な資料を示した。
 - ・変更後の安定性が変更前よりも劣らないことを示すにあたっては、十分な説明を行うこと。
 - ・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を示すことができない場合は 6 箇月以上の加速試験を行うこと。
- 2) 安定性に関わる包装材質および形態のみを変更する場合は、変更前後の最終製品に関し 1 箇月以上の予備試験を行い、その結果から変更後の安定性が変更前よりも劣らない事を示すことで良い。予備試験成績は提出するものとするが、相対比較試験成績は承認時までに行い、保存しておくこと。
 - 3) 検体は、3 検体から採取すること。
 - 4) 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。また、今回のように容器又は被包について変更がない場合は、変更前後で同一の容器又は被包を用いること。
 - 5) 保存期間は、3 箇月以上であること。
 - 6) 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。
 - ・測定時期は、試験開始時を含め 3 時点以上であること。
 - 7) 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

【処方 A】

	検体 1	検体 2	検体 3
開始時	淡褐色の素錠であった。	淡褐色の素錠であった。	淡褐色の素錠であった。
1 箇月目	淡褐色の素錠であった。	淡褐色の素錠であった。	淡褐色の素錠であった。
3 箇月目	淡褐色の素錠であった。	淡褐色の素錠であった。	淡褐色の素錠であった。

【処方 B】

	検体 1	検体 2	検体 3
開始時	淡褐色の素錠であった。	淡褐色の素錠であった。	淡褐色の素錠であった。
1 箇月目	淡褐色の素錠であった。	淡褐色の素錠であった。	淡褐色の素錠であった。
3 箇月目	淡褐色の素錠であった。	淡褐色の素錠であった。	淡褐色の素錠であった。

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：変更前後とも全ての検体、測定時期において淡褐色の素錠であった。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

【処方 A】

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 0.60 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 2	Rf 値 0.61 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 3	Rf 値 0.62 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
3 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 0.62 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 2	Rf 値 0.63 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 3	Rf 値 0.64 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.

【処方 B】

開始時	標準溶液	Rf 値 0.63 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 1	Rf 値 0.64 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 0.65 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
3 箇月目	標準溶液	Rf 値 0.64 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 1	Rf 値 0.65 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 2	Rf 値 0.63 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 3	Rf 値 0.66 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.

エテンザミド

【処方 A】

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.
3 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 0.71 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 2	Rf 値 0.72 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 3	Rf 値 0.73 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.

【処方 B】

開始時	標準溶液	Rf 値 0.76 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 1	Rf 値 0.76 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 2	Rf 値 0.75 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.
	検体 3	Rf 値 0.74 の位置に，暗紫色のスポットを認めた.

3 箇月目	標準溶液	Rf 値 0.75 の位置に、暗紫色のスポットを認めた.
	検体 1	Rf 値 0.73 の位置に、暗紫色のスポットを認めた.
	検体 2	Rf 値 0.74 の位置に、暗紫色のスポットを認めた.
	検体 3	Rf 値 0.75 の位置に、暗紫色のスポットを認めた.

無水カフェイン

【処方 A】

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 0.43 の位置に、暗紫色のスポットを認めた.
	検体 2	Rf 値 0.44 の位置に、暗紫色のスポットを認めた.
	検体 3	Rf 値 0.45 の位置に、暗紫色のスポットを認めた.
3 箇月目	標準溶液	Rf 値 0.44 の位置に、暗紫色のスポットを認めた.
	検体 1	Rf 値 0.44 の位置に、暗紫色のスポットを認めた.
	検体 2	Rf 値 0.45 の位置に、暗紫色のスポットを認めた.
	検体 3	Rf 値 0.46 の位置に、暗紫色のスポットを認めた.

【処方 B】

開始時	標準溶液	Rf 値 0.47 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.
3 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 0.46 の位置に、暗紫色のスポットを認めた.
	検体 2	Rf 値 0.47 の位置に、暗紫色のスポットを認めた.
	検体 3	Rf 値 0.48 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 箇月目の測定は省略した。

結果：変更前後とも全ての検体、測定時期においてアセトアミノフェン、エテンザミド、無水カフェインを確認することができた。

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 3 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

【処方 A】

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。)
3 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。)

【処方 B】

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。)
3 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) ¹⁾

【処方 A】

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

【処方 B】

	標準溶液	検体 1	検体 2	検体 3
開始時	22. 20	22. 15	22. 25	22. 20
3 箇月目	22. 35	22. 23	22. 30	22. 20

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 箇月目の測定は省略した。

結果：変更前後とも全ての検体、測定時期においてブロモバレリル尿素を確認することができた。

1) クロマトグラムの添付は必要としない。

確認試験

(3) グリチルリチン酸

【処方 A】

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
3 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.
3 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.

【処方 B】

グリチルリチン酸の保持時間 (分)

	標準溶液	検体 1	検体 2	検体 3
開始時	10.1	10.3	10.2	10.1
3 箇月目	10.1	10.2	10.3	10.2

吸収スペクトル

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.
3 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 箇月目の測定は省略した。

結果：変更前後とも全ての検体、測定時期においてグリチルリチン酸を確認することができた。

- 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。

製剤均一性

(3) グリチルリチン酸

【処方 A】 開始時

	試料 1	試料 2	試料 3
検体 1	4.8 ¹⁾	6.5	6.0
検体 2	6.1	5.4	6.0
検体 3	7.9	8.5	6.4

【処方 B】 開始時

	試料 1	試料 2	試料 3
検体 1	5.3	7.0	6.5
検体 2	5.6	4.9	5.5
検体 3	8.4	8.5	5.9

測定時期について²⁾：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、開始時のみ試験を行った。

結果：以上の結果より、変更前後とも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) 判定値のみの記載でよい。

2) 製剤均一性について、開始時のみ試験を行う場合は、理由を記載すること。

崩壊性¹⁾

単位 (分：秒)

【処方 A】

		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

【処方 B】

		1	2	3	4	5	6	判定
開始時	検体 1	4 : 36	4 : 40	4 : 46	4 : 52	4 : 46	4 : 40	適
	検体 2	4 : 36	4 : 40	4 : 46	4 : 52	4 : 46	4 : 40	適
	検体 3	4 : 36	4 : 40	4 : 46	4 : 52	4 : 46	4 : 40	適
1 箇月目	検体 1	4 : 36	4 : 40	4 : 46	4 : 52	4 : 46	4 : 40	適
	検体 2	4 : 36	4 : 40	4 : 46	4 : 52	4 : 46	4 : 40	適
	検体 3	4 : 36	4 : 40	4 : 46	4 : 52	4 : 46	4 : 40	適
3 箇月目	検体 1	4 : 36	4 : 40	4 : 46	4 : 52	4 : 46	4 : 40	適
	検体 2	4 : 36	4 : 40	4 : 46	4 : 52	4 : 46	4 : 40	適
	検体 3	4 : 36	4 : 40	4 : 46	4 : 52	4 : 46	4 : 40	適

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：変更前後とも全ての検体、測定時期において日本薬局方一般試験法 崩壊試験に適合した。

1) 安定性試験においては、崩壊性の結果は、必ずしも錠剤 6 個について個々の崩壊時間を記載する必要はない。例えば、錠剤 6 個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ってよい。

定量法¹⁾

(3) グリチルリチン酸

1 日量中のグリチルリチン酸の含量(mg)

【処方 A】

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

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

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

【処方 B】

検体 1

	試料 1	試料 2	試料 3	平均
開始時	11.44	11.47	11.56	11.49
1 箇月目	11.34	11.37	11.46	11.39
3 箇月目	11.24	11.27	11.36	11.29

検体 2

開始時	11.71	11.41	11.53	11.55
1 箇月目	11.61	11.31	11.43	11.45
3 箇月目	11.51	11.21	11.33	11.35

検体 3

開始時	11.78	11.45	11.40	11.54
1 箇月目	11.68	11.35	11.30	11.44
3 箇月目	11.58	11.25	11.20	11.34

結果：グリチルリチン酸の含量について変更後の安定性は変更前よりも劣らなかった。

考察²⁾：

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変更前後の最終製品について相対比較試験を実施したところ、変更後の安定性は変更前よりも劣らなかった。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。

「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。」³⁾

施設名 ○○株式会社××研究所
試験担当責任者 ○○○○

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3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。
- ・流速、カラム名などの記載は必要としない。

2) 相対比較の結果から、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。製品の品質が3年間以上保持されることを考察することができない場合は6箇月以上の加速試験を行うこと。

3) 添付資料の最後のページの余白に、陳述及び署名をすること。

【成分及び分量又は本質】

【成分及び分量又は本質】¹⁾ (変更前)

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

【成分及び分量又は本質】¹⁾ (変更後)

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	D-マンニトール	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

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。

以下の部分は当「相対比較試験」資料の内容を確認する際に分かりやすくするために記載したもので、実際の安定性に関する資料に本規格および試験方法は不要である。

参考：【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。

【試験名】：性状

本品は淡褐色の素錠である。

【試験名】：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

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」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ずつを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。

アセトアミノフェン	色調：暗紫色
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

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的ピークの保持時間に一致する。

(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、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。

【試験名】：製剤均一性

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。

【試験名】：崩壊性

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。

【試験名】：定量法

(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 個以上をとり，その質量を精密に量り，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，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，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，エテンザミド及び無水カフェインのピーク面積の比 Q_{Ta} ， 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，エテンザミド及び無水カフェインのピーク面積の比 Q_{Sa} ， Q_{Sb} 及び Q_{Sc} を求める。

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

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

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

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

試験条件

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を充填する。

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

システムの性能：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，無水カフェイン，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。

システムの再現性：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，エテンザミド及び無水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 個以上をとり、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) 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填する。

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、内標準物質との分離度は 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 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 μL 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。

$$\begin{aligned} & \text{グリチルリチン酸 (C}_{42}\text{H}_{62}\text{O}_{16}\text{) の量 (mg)} \\ & = \text{脱水物に換算したグリチルリチン酸標準品の量 (mg)} \times A_T / A_S \times 1 / 5 \end{aligned}$$

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 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。

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。