

医薬品等知事承認審査のための
「規格及び試験方法」に関する
ガイドブック

－軟カプセル剤－

平成 19年 3月

静岡県健康福祉部生活衛生総室薬事室
静岡県環境衛生科学研究所

本書の内容

- このガイドブックは、静岡県知事に医薬品製造販売承認申請される方の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。
- 軟カプセル剤をモデルとした【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、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ではありません。
- 四角の枠で囲んだ部分が、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。

目 次

I	本ガイドブックに関わる共通事項	3
II	必要記載項目	4
III	モデル事例	5
	1 成分及び分量又は本質	6
	2 規格及び試験方法	7
	(1) 含量規格	8
	(2) 性状	10
	(3) 確認試験	11
	(4) 製剤均一性試験	14
	(5) 崩壊試験	15
	(6) 定量法	16
	(7) 標準物質	21
	(8) 試薬・試液	22
	(9) 備考	23
	3 規格及び試験方法の設定に関する資料	24
	(1) 性状	26
	(2) 確認試験	27
	ア d-クロルフェニラミンマレイン酸塩及び 無水カフェインの薄層クロマトグラフィー	27
	イ リゾチーム塩酸塩の呈色試験	31
	(3) 製剤均一性試験	32
	(4) 崩壊試験	35
	(5) 定量法	36
	ア d-クロルフェニラミンマレイン酸塩及びヒヨスチアミン	36
	イ リゾチーム塩酸塩	43
	4 安定性に関する資料	48
	(1) 性状	50
	(2) 確認試験	51
	(3) 製剤均一性試験	53
	(4) 崩壊試験	55
	(5) 定量	56
	5 陳述書及び別紙規格	58
	(1) 陳述書	58
	(2) 別紙規格	58
IV	参考文献	59

I 本ガイドブックにかかわる共通事項

- 1 本ガイドブックの記載内容は、原則として第15改正日本薬局方に従う。
- 2 質量の記載については、0.1 g 以上の場合「g」、0.0001 g 以上 0.1 g 未満の場合は「mg」、0.0001 g 未満は「 μ g」とすること。
- 3 試薬・試液の記載にあたっては、日本薬局方に収載されていない試薬・試液を用いる場合には、自らその調製方法や規格等を定め、その名称の右肩に右括弧付きの通し番号として記載すること。
- 4 ****□□□溶液(○→△)は、固形の薬品においては○ g、液状の薬品においては○ mLを溶媒に溶かし、全量を△ mLとした***の□□□溶液を表す。これらの数値は最小の整数となるように示すこと。
- 5 混液名の記載にあつては、各試薬名の間にはスラッシュ「/」を入れ、容量の大きいものから先に記載し、括弧()内に比率を記載すること。また、比率は最小の整数とすること。
なお、容量が同じ場合には、原則として極性の高い順に記載すること。
- 6 日本薬局方収載の試薬で、濃度の異なる複数の規格があるエタノール、酢酸、アンモニア水等は、エタノール(99.5)のように()内に濃度を明示すること。

II 必要記載項目

成分及び分量又は本質欄に記載すべき各成分の規格及び試験方法並びに規格及び試験方法欄に記載すべき項目の例としては、下表に掲げる項目を参考にされたい。

項 目	製剤(軟カプセル剤)
1 含量規格	○
2 性状	○
3 確認試験	○
4 質量偏差試験	○
5 崩壊試験	○
6 定量法	○

○印は原則として記載するものである。

その他、製剤の機能の特徴づけ、その有用性を保証するために必要な試験項目があれば追加設定すること。

第15改正日本薬局方により、製剤均一性試験法が改正されたが、平成18年3月31日薬食審発第0331016号医薬食品局審査管理課長通知によると、「平成5年1月29日薬審第85号審査管理課長通知の承認権限が都道府県に委任されたかぜ薬等承認基準の定められた一般用医薬品の重量偏差試験を実施することとされている医薬品は、新薬局方で定める製剤均一性試験の質量偏差試験を実施することとする」とあるので、質量偏差試験を実施すること。

Ⅲ モデル事例

ここに示したものは、今回のガイドブック作成のために想定した**モデル事例**である。実際の申請にあたり、特に、有効成分の種類や分量(1日最大分量, 配合ルール), 用法用量等は平成5年1月29日薬発第64号薬務局長通知, 医薬品製造販売指針2005等に従うこと。

1 成分及び分量又は本質

【成分及び分量又は本質】

1 日量(6 カプセル)中

内容物

日 局	d-クロルフェニラミンマレイン酸塩	6.0 mg
別紙規格	ベラドンナ総アルカロイド	0.4 mg
日 局	リゾチーム塩酸塩	75.0 mg (力価)
日 局	無水カフェイン	120 mg
分散剤 日 局	サラシミツロウ	36 mg
基 剤 薬 添 規	中鎖脂肪酸トリグリセリド	適量

カプセル剤皮

基 剤 薬 添 規	コハク化ゼラチン	510 mg
可塑剤 日 局	濃グリセリン	150 mg
着色剤 日 局	酸化チタン	3 mg

合計 1776 mg

【用法及び用量】

1 回 2 カプセル, 1 日 3 回, 毎食後に服用する。
服用間隔は 4 時間以上おくこと。

注) ゼラチン等の使用にあたっては, BSE に感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中で混入しないよう, 特に注意を要するので留意されたい。また, その詳細については, 平成 12 年 12 月 12 日医薬発第 1226 号医薬安全局長通知, 平成 13 年 1 月 26 日医薬審発第 63 号医薬局審査管理課長通知等に従うこと。

2 規格及び試験方法

新FDシステムでは、試験名ごとに項を起こして記載する事となっている。記載例は以下のとおり。

規格及び試験方法の記載例

【規格及び試験方法】

【規格及び試験方法】

【試験名】 : 含量規格

【規格及び試験方法】

本品は定量するとき、表示量の……

【規格及び試験方法】

【試験名】 : 性状

【規格及び試験方法】

本品は淡黄色の……

.....

【規格及び試験方法】

【試験名】 : 確認試験

【規格及び試験方法】

(1)***

本品をとり……

(2)○○○

本品をとり……

・

・

【規格及び試験方法】

【試験名】 : 定量法

【規格及び試験方法】

(1)***

本品をとり……

(2)○○○

本品をとり……

・

・

【規格及び試験方法】

【試験名】 : 標準物質

【規格及び試験方法】

1) 定量用××

日局××。ただし、日局の定量法により含量を測定するとき……

【規格及び試験方法】

【試験名】 : 試薬・試液

【規格及び試験方法】

2) 試薬 A $C_xH_yO_z$ 白色の粉末で、水にとけにくい……

3) 試薬 B ……

【規格及び試験方法】

【試験名】 : 備考

【規格及び試験方法】

本規格及び試験方法は、別に規定するほか、日局の……

(1) 含量規格

【規格及び試験方法】

【試験名】 : 含量規格¹⁾

【規格及び試験方法】

本品は定量するとき、表示量の 90.0 ~ 110.0 %²⁾に対応するd-クロルフェニラミンマレイン酸塩 ($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$:390.86), 無水カフェイン ($C_8H_{10}N_4O_2$:194.19), 表示量(力価)の 90.0 ~ 120.0 %²⁾に対応するリゾチーム塩酸塩 ($C_{616}H_{963}N_{193}O_{182}S_{10} \cdot xHCl$) 及び 6 カプセル中ヒヨスチアミン ($C_{17}H_{23}NO_3$:289.37)として 0.346 ~ 0.422 mgを含む⁴⁾.

1) 含量規格について

- 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不可能な場合は, 理由書(設定できなかった理由を記載したもの)を提出すること。
- 原則として有効成分の含量を表示量に対する百分率(%)で表すこと。
例)「本品は定量するとき, 表示量の 90.0 ~ 110.0 %に対応するd-クロルフェニラミンマレイン酸塩 ($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$:390.86)を含む。」

2) 規格値の設定について

- 製剤における含量規格値は, 一般的に表示量の 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には十分な説明が必要である。含量規格の具体的な数値については, 日本薬局方その他を参考にし, 実際に試験を行ったうえでの実測値や安定性試験に関するデータを基に妥当な値を定めること。
- 経時変化を起こしやすいビタミン類の含量の上限については, 日本薬局方の医薬品各条で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C は 120 %などと定められており, 合理的な理由がある場合, ビタミン類の含量の上限がこれらの値程度にまでなることは, やむを得ない。また, リゾチーム塩酸塩は, 90 ~ 120 %の範囲で規格幅が認められている。
- 生薬成分の規格幅については, 中心値から±50 %以内もやむを得ないが, 可能な限り狭くすることが望ましい。

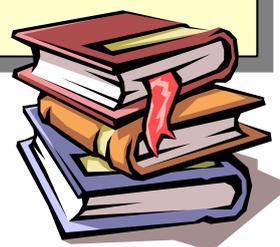
3) 生薬成分などの場合は, 1 日量に含まれる定量成分の質量で表してもよい。

例)「本品は定量するとき, 6 カプセル中ヒヨスチアミン ($C_{17}H_{23}NO_3$:289.37)として 0.346 ~ 0.422 mgを含む。」

配合生薬の定量について

参考

- a) 配合生薬が毒物，劇物に該当するもの，日本薬局方において定量法・成分含量を設定しているもの，薬理活性の強い成分を含有しているもの等については，定量法を設定すること。
- b) 定量を必要とするもので，定量法を設定することが不可能なものについては，その理由を資料として提出すること。
- c) 生薬を配合した製剤で定量の検討が必要な生薬は，医薬品製造指針 2001 及び医薬品製造販売指針 2005 に例としてあげられているので，参考とすること。



(2) 性状

【規格及び試験方法】

【試験名】 :性状¹⁾

【規格及び試験方法】

本品は淡黄色不透明の楕円球状の軟カプセル剤で、内容物は白色の粘稠な懸濁状油性液である。²⁾

1)性状の項目を設定すること。

2)性状について

- ・剤型、色及び形状を記載すること。
- ・カプセル剤はカプセルの色や形状のほか、その本体であるカプセル内容物の性状(形状、色調)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。れんが色、さけ色、すみれ色等の色をものにより例示する表現は、原則として用いない。
- ・色の表現は、「白色～淡黄色」のような幅記載でもよい。
- ・においおよび味については必ずしも項目を設定する必要はない。
- ・カプセルの形状については、ラウンド型、オーバル型等の表現をせず、球形、楕円形など分かりやすい表現とすること。

錠剤の場合には…

参考

- ・剤皮が施されている場合は、糖衣、フィルムコーティング、腸溶性等の区別を記載すること。
- ・割線のある場合は、その旨を記載すること。



(3) 確認試験

【規格及び試験方法】

【試験名】 : 確認試験¹⁾

【規格及び試験方法】

(1) d-クロロフェニラミンマレイン酸塩及び無水カフェイン²⁾

本品の内容物を取り出し、表示量に従いd-クロロフェニラミンマレイン酸塩 1 mg、無水カフェイン 20 mgに対応する量(0.2 g)をとり、メタノール 5 mLを加えよく振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。(この沈殿物は(3)の試験に用いる。)別に日局d-クロロフェニラミンマレイン酸塩³⁾ 10 mgをとり、メタノール 50 mLに溶かし、標準溶液(1)とする。また、日局無水カフェイン 20 mgをとり、メタノール 5 mLに溶かし、標準溶液(2)とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィー<2.03>により試験を行う。試料溶液、標準溶液(1)及び標準溶液(2) 10 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)を用いて調製した薄層板⁵⁾にスポットする。次に酢酸エチル/メタノール/希酢酸混液(5:3:2)を展開溶媒として約 10 cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長 254 nm)を照射するとき、試料溶液から得た数個のスポットのうち R_f 値 0.5 付近の 1 個のスポットは、標準溶液(2)から得た暗紫色のスポットと色調及び R_f 値が等しい⁶⁾。また、これに噴霧用ドラージェンドルフ試液を均等に噴霧するとき、試料溶液から得た数個のスポットのうち R_f 値 0.4 付近の 1 個のスポットは、標準溶液(1)から得た黄赤色のスポットと色調及び R_f 値が等しい。

(2) ベラドンナ総アルカロイド(ヒヨスチアミン)

省略

(3) リゾチーム塩酸塩

(1)で得た沈殿物に pH 5.4 の酢酸塩緩衝液 5 mLを加えてよく振り混ぜた後、ニンヒドリン試液 1 mLを加えて振り混ぜ、10 分間加熱するとき、液は青紫色を呈する。

1) 確認試験の設定について

- 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名称を記載すること。日本薬局方等に収載されているもの場合は、“日局○○○○”等と記し、収載されていないもの場合は、“標準物質”の項に標準物質の規格(純度, 含量等)を設定すること。

ただし、“標準物質”の項に記載した通し番号を名称の右肩に右括弧つきの番号として記載すること。

- 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.
- 6) 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. また, 色調及び R_f 値の同一性を判定基準とすること.
 - 標準溶液が, 生薬からの抽出液や複数の標準品を溶解した液の場合は, それぞれのスポットの R_f 値も記載すること.
 - R_f 値を記載する場合は, 範囲記載とせず数値を記載すること. 「約××」, 「××付近」等.
 - R_f 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.



参考

確認試験及び定量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紫外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紫外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、試料溶液から得た主ピークのひとつの保持時間は、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(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。」

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、試料溶液から得た主ピークのひとつの保持時間は、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××× nm 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、移動相塩濃度、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。

(4) 製剤均一性試験

【規格及び試験方法】**【試験名】** : 製剤均一性試験<6.02>¹⁾**【規格及び試験方法】**本品は質量偏差試験法²⁾により試験を行うとき、これに適合する。

ただし、リゾチーム塩酸塩は、Tとして規格の中央値を用い、判定値を計算する。

³⁾また、ヒヨスチアミンについては、規格の中央値を表示量 100.0 %とみなして換算し、判定値を求める。

- 1) 製剤均一性試験の項目を設定すること。
- 2) 第 15 改正日本薬局方より、製剤均一性試験の項目が改正されたが、平成 18 年 3 月 31 日薬食審発第 0331016 号医薬食品局審査管理課長通知によると、「平成 5 年 1 月 29 日薬審第 85 号審査管理課長通知の承認権限が都道府県に委任されたかぜ薬等承認基準の定められた一般用医薬品の重量偏差試験を実施することとされている医薬品は、新薬局方で定める製剤均一性試験の質量偏差試験を実施することとする」とあるので、質量偏差試験を実施すること。
- 3) Tとして 100.0 %を用いない場合は、判定値を計算する式等の説明を記載すること。

(5) 崩壊試験

【規格及び試験方法】

【試験名】 : 崩壊試験<6.09>¹⁾

【規格及び試験方法】

本品は崩壊試験法(1)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) 崩壊試験の項目を設定すること.

(6) 定量法

【規格及び試験方法】

【試験名】 : 定量法¹⁾

【規格及び試験方法】

(1) d-クロルフェニラミンマレイン酸塩及びヒোসチアミン

本品につき、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 ($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$) 12 mg、ヒোসチアミン ($C_{17}H_{23}NO_3$) 0.8 mg に対応する個数(12 カプセル)²⁾をとり、薄めたリン酸(1 → 1000) 140 mLを加え、約 70 °Cの水浴中で加温し、時々振り混ぜながら皮膜を溶解する。冷後、正確に 200 mLとし、孔径 0.45 μm以下のメンブランフィルターでろ過する。そのろ液 5 mLを正確に量り、内標準溶液 5 mLを正確に加え³⁾、薄めたリン酸(1 → 1000)を加えて 20 mLとし、試料溶液とする。別に、定量用d-マレイン酸クロルフェニラミン^{*)4)}を 65 °Cで 4 時間乾燥し⁵⁾、その約 30 mgを精密に量り⁵⁾、薄めたリン酸(1 → 1000)を加えて溶かし、正確に 50 mLとした液を標準原液(1)とする。アトロピン硫酸塩標準品⁴⁾(別途、日局アトロピン硫酸塩水和物と同様の条件で乾燥減量<2.41>を測定しておく⁵⁾⁷⁾)約 23 mgを精密に量り、薄めたリン酸(1 → 1000)を加えて溶かし、正確に 50 mLとする。この液 5 mLを正確に量り、薄めたリン酸(1 → 1000)を加えて正確に 50 mLとし、標準原液(2)とする。標準原液(1)及び標準原液(2)それぞれ 5 mLずつを正確に量り、薄めたリン酸(1 → 1000)を加えて正確に 100 mLとする。この液 10 mLを正確に量り、内標準溶液 5 mLを正確に加え、薄めたリン酸(1 → 1000)を加えて 20 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 40 μLにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー<2.01>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d-クロルフェニラミン及びヒোসチアミン(アトロピン)のピーク面積の比 Q_{Ta} 及び Q_{Tb} 並びに標準溶液の内標準物質のピーク面積に対するd-クロルフェニラミン及びヒোসチアミンのピーク面積の比 Q_{Sa} 及び Q_{Sb} を求める。

6 カプセル中の d-クロルフェニラミンマレイン酸塩

($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$)の量(mg)
 $= W_{Sa} \times Q_{Ta} / Q_{Sa} \times 1 / 5^8)$

6 カプセル中のヒোসチアミン($C_{17}H_{23}NO_3$)の量(mg)
 $= W_{Sb} \times Q_{Tb} / Q_{Sb} \times 1 / 50 \times 0.8551$
 W_{Sa} : 定量用d-マレイン酸クロルフェニラミンの秤取量(mg)

 W_{Sb} : 乾燥物に換算したアトロピン硫酸塩標準品の秤取量(mg)

0.8551: アトロピン硫酸塩 [$(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$: 676.82] からヒোসチアミン ($C_{17}H_{23}NO_3$: 289.37) への換算係数⁹⁾

内標準溶液 パラオキシ安息香酸イソプロピルの移動相溶液(1 → 120000)

試験条件¹⁰⁾

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 210 nm)

カラム: 内径 4.6 mm, 長さ 15 cm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¹¹⁾。

カラム温度: 40 °C付近の一定温度¹²⁾

移動相: 薄めたリン酸(1 → 1000) / アセトニトリル混液(3:1) 1000 mL
 に1-オクタンスルホン酸ナトリウム 1.5 gを加えた液
 流量: ヒオスチアミンの保持時間が約 6 分になるように調整する。

システム適合性¹³⁾

システムの性能¹⁴⁾:

標準溶液 40 μLにつき, 上記の条件で操作するとき, ヒオスチアミン, 内標準物質, d-クロルフェニラミンの順に溶出し, それぞれの分離度は、3 以上である。¹⁵⁾

システムの再現性¹⁶⁾:

標準溶液 40 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d-クロルフェニラミン及びヒオスチアミ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) 無水カフェイン

省略

(3) リゾチーム塩酸塩

本品につき, リゾチーム塩酸塩($C_{616}H_{963}N_{193}O_{182}S_{10} \cdot xHCl$) 0.25 g (力価)に対応する個数(20 カプセル)²⁾をとり, リン酸塩緩衝液A^{*)17)} 160 mLを加え, 40 °Cの水浴中で溶解し, 冷後, リン酸塩緩衝液Aを加えて正確に 200 mLとする。これをメンブランフィルターでろ過し, ろ液 2 mLを正確に量り, pH 6.2 のリン酸塩緩衝液を加えて正確に 50 mLとする。この液 10 mLを正確に量り, pH 6.2 のリン酸塩緩衝液を加えて正確に 50 mLとし, 試料溶液とする。別にリゾチーム標準品(別途, 日局リゾチーム塩酸塩と同様の条件で乾燥減量<2.41>を測定しておく⁵⁾⁷⁾)約 25 mg(力価)に対応する量を精密に量り, リン酸塩緩衝液Aに溶かし正確に 100 mLとする。この液 1 mL及び 2 mLを正確に量り, pH 6.2 のリン酸塩緩衝液を加えて正確に 50 mLとし, 標準溶液(1)及び標準溶液(2)とする。試料溶液, 標準溶液(1)及び標準溶液(2)は氷冷して保存する。あらかじめ 35 °Cの水浴中で約 5 分間加温したリゾチーム塩酸塩用基質試液 4 mLを正確に量り, これにあらかじめ 35 °Cの水浴中で約 3 分間加温した試料溶液 100 μLを正確に加え, 35 °Cで正確に 10 分間放置した後, 1 mol/L塩酸試液 0.5 mLを正確に加え, 直ちに振り混ぜる。この液につき, 水を対照とし, 紫外可視吸光度測定法<2.24>により試験を行い, 波長 640 nmにおける吸光度 A_T を測定する。別に標準溶液(1)及び標準溶液(2)のそれぞれ 100 μLにつき, 試料溶液と同様に操作し, A_{S1} 及び A_{S2} を測定する。

6 カプセル中のリゾチーム塩酸塩($C_{616}H_{963}N_{193}O_{182}S_{10} \cdot xHCl$)の量
 [mg(力価)]

$$= W_S \times [(A_{S1} - A_T) / (A_{S1} - A_{S2}) + 1] \times 3 / 2$$

W_S : 乾燥物に換算したリゾチーム標準品の秤取量[mg(力価)]

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。

2) 試料秤取量については、自社のバリデーションに基づいて適切な値を設定すること。

3) 内標準溶液は、「正確に」加えること。

4) 標準物質について

- ・日本薬局方に〇〇標準品または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、それらを用い、その名称を記載すること。
- ・日本薬局方に収載されていない標準物質を設定する場合は、「標準物質」の項に標準物質の規格(純度, 含量等)を設定し、「定量用〇〇¹⁾」と記載すること。

ただし、「標準物質」の項に記載した通し番号を名称の右肩に右括弧つきの番号として記載すること。(本ガイドブックでは、注意書きの通し番号と重なるため、便宜上*)とした。)

- ・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。

5) 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。

6) 標準物質の「質量」は、「精密に量る」こと。

7) 標準物質の水分量が定量値に影響する場合は、その旨記載すること。

8) 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

$$\begin{aligned} & \text{d-クロルフェニラミンマレイン酸塩} (\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4) \text{の量} (\text{mg}) \\ & = W_s \times Q_{\text{Ta}} / Q_{\text{Sa}} \times 1 / 10 \end{aligned}$$

W_s : 定量用d-マレイン酸クロルフェニラミンの秤取量(mg)

- ・規格に示した含有量(表示量に対する%)を求める計算式

$$\begin{aligned} & \text{表示量に対するd-クロルフェニラミンマレイン酸塩} (\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4) \text{の量} (\%) \\ & = W_s \times Q_{\text{Ta}} / Q_{\text{Sa}} \times 1 / 10 \times N_1 / N_T \times 100 / C \end{aligned}$$

W_s : 定量用d-マレイン酸クロルフェニラミンの秤取量(mg)

N_1 : 1日量のカプセル数

N_T : 試料のカプセル数

C : 1日量の表示量(mg)

- ・規格に示した含有量(表示量に対する%)を求める計算式を2式に分ける

$$\begin{aligned} & \text{d-クロルフェニラミンマレイン酸塩} (\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4) \text{の量} (\text{mg}) \\ & = W_{\text{Sa}} \times Q_{\text{Ta}} / Q_{\text{Sa}} \times 1 / 10 \end{aligned}$$

表示量に対するd-クロルフェニラミンマレイン酸塩($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$)の量(%)

$$= W_{sb} \times N_1 / N_T \times 100 / C$$

W_{sa} : 定量用d-マレイン酸クロルフェニラミンの秤取量(mg)

W_{sb} : d-クロルフェニラミンマレイン酸塩($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$)の量(mg)

N_1 : 1日量のカプセル数

N_T : 試料のカプセル数

C : 1日量の表示量(mg)

- 9) 計算式には、必要とする説明を加えること。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。
- 10) 「試験条件」を記載すること。通例、試験方法の設定根拠の作成に用いたシステムから得た数値を記載すること。
- 11) カラムの内径及び長さ、並びに充てん剤の粒径は試験法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。(約○ mm, ○○～□□ cm という表記はしないこと。)
例) 内径○○ mm, 長さ□□ cm のステンレス管に×× μm の液体クロマトグラフィー用***を充てんする。
- 12) カラム温度の表記は「○○℃付近の一定温度」と記載し、「室温」は用いないこと。
- 13) 「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」について記載すること。
- 14) 「システムの性能」は、通例、溶出順序及び分離度を規定すること。適当な分離対象物質がない場合は、測定成分の理論段数、シンメトリー係数などで規定することが望ましい。
- 15) 分離度について
- 複数のピークが認められる場合には、それぞれのピーク間の分離度を設定すること。
 - 分離度は、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。
 - 実測値に沿った適切な分離度を数値化して設定すること。
- 16) 「システムの再現性」は、通例、繰り返し回数及び相対標準偏差を規定すること。

17) 試薬・試液について

・日本薬局方に収載されていない試薬・試液については、日本薬局方一般試験法試薬・試液の項に準じた規格を設定すること。

なお、この場合は本文中に〇〇〇^{*)}のように記載し、「試薬・試液」の項にまとめて記載すること。

ただし、「試薬・試液」の項に記載した通し番号を名称の右肩に右括弧付きの番号として記載すること。(本ガイドブックでは、注意書きの通し番号と重なるため、便宜上 ^{*}) とした。)

絶対検量線法について

参考

- ・試料及び標準溶液は「正確」に調製すること。
- ・注入量の記載には「正確に」の語句を入れること。
- ・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 と記載される。



(7) 標準物質

【規格及び試験方法】

【試験名】 : 標準物質¹⁾

【規格及び試験方法】

*)²⁾ 定量用d-マレイン酸クロルフェニラミン

日局d-クロルフェニラミンマレイン酸塩(含量: 99.0 ~ 101.0 %)

- 1) 確認試験で使用する標準物質で、日本薬局方等に収載されていないもの場合は、標準物質の規格(純度, 含量等)を設定すること。
また、定量で使用する標準物質で、日本薬局方に収載されていないもの場合は、「標準物質」の項に標準物質の規格(純度, 含量等)を設定し、「定量用○○¹⁾」と記載すること。
- 2) 本文中で記載される順に「標準物質」の項, および「試薬・試液」の項で共通の通し番号とすること。(本ガイドブックでは、注意書きの通し番号と重なるため、便宜上 *) とした.)

(8) 試薬・試液

【規格及び試験方法】

【試験名】 : 試薬・試液¹⁾

【規格及び試験方法】

*)²⁾ リン酸塩緩衝液A

塩化ナトリウム 23.38 g に pH 6.2 リン酸塩緩衝液を加えて溶かし、1000 mL とする。

1) 試薬・試液について

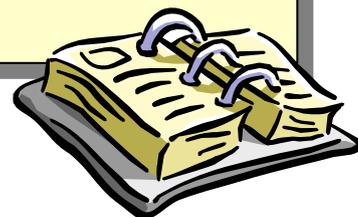
- ・試薬及び試液は、日本薬局方の記載方法に準じて記載すること。
- ・日本薬局方以外の公定書(日本薬局方外医薬品規格(局外規)等)に記載されている試薬を用いる場合は、その旨を記載すること。
(例)「…、局外規〇〇 ×× g をとり、…」
- ・日本薬局方に記載されていない試薬・試液については、日本薬局方一般試験法試薬・試液の項に準じた規格を設定すること。
- ・通常、日本薬局方に準じた規格とは、試薬・試液の名称、分子式、JIS 番号、等級等である。
- ・試薬・試液に要求される記載事項は、規格及び試験方法に記載した試験が間違いなく行われるために必要な項目である。したがって、試薬・試液の性状、純度試験、含量等が、試験の実施に必要なならば、それらを記載する。

- 2) 本文中で記載される順に記載し、それらに付す番号は、「標準物質」及び「試薬・試液」の項の通し番号とすること。(本ガイドブックでは、注意書きの通し番号と重なるため、便宜上 *) とした。)

試薬及び試液について

参考

- ・日本薬局方に記載されているものは、それらを用いること。
- ・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(クロロホルム、ジクロロメタンなど)、二硫化炭素の使用については、慎重に検討すること。



(9)備考

【規格及び試験方法】

【試験名】 :備考¹⁾

【規格及び試験方法】

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。

1)備考について

規格及び試験方法欄の末尾に備考の項を設け、「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¹⁾

「鼻炎カプセル静岡」の規格及び試験方法の設定に関する資料²⁾

1. 試験実施場所: 静岡県〇〇市××☆丁目△番地□号
〇〇株式会社××研究所
2. 試験担当責任者: △△△△〇〇
3. 試験実施期間: 平成×年〇月□日～平成×年〇月□日
4. 検体:

ロット1	Lot. No.〇〇〇(平成×年×月×日製造)
ロット2	Lot. No.〇〇〇(平成×年×月×日製造)
ロット3	Lot. No.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水分測定装置×××(株式会社〇〇〇)
 - ④液体クロマトグラフ装置
 - 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)
 - ⑤崩壊試験器×××(株式会社〇〇〇)

1) 規格及び試験方法の設定に関する資料について

- ・実測値は、原則として実生産工程を反映した3ロット以上の検体について記載すること。
ただし、1ロットにつき3回のデータが必要である。
- ・結果を数値で示すものについて
表計算ソフトを使用した際には、計算過程における数値の丸め方の処理などを明らかにするために、表中の計算式を参考資料として要求することがある。

2) 表題は、「品名」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。
- ・小分け申請の場合、規格及び試験方法がバルク元と同一であれば、分析法バリデーションに関する資料(試験方法の原理、計算式の根拠、検量線、各種クロマトグラム、TLCの写真等)は必要としない。

ただし、規格及び試験方法に従い試験された 3 ロット, 3 試料についての試験結果(試料の秤取量等の実測値を計算するために必要な数値や崩壊試験の数値を含む)は提出すること。

- 小分け申請の場合、規格及び試験方法の一部あるいは全部がバルク元の規格及び試験方法と異なる場合は、その異なった箇所について、分析法バリデーションに関する資料を含む規格及び試験方法の設定に関する資料を必要とする。同一の箇所については、規格及び試験方法に従い試験された 3 ロット, 3 試料についての試験結果(試料の秤取量等の実測値を計算するために必要な数値や崩壊試験の数値を含む)を提出すること。

(1)性状

性状

試験方法

本品の剤型, 色, 形状について目視により試験を行った.

試験結果

本品 3 ロットについて, 各ロット 3 試料の試験を行った結果を示した.¹⁾

	試料 1	試料 2	試料 3
ロット 1	淡黄色不透明の楕円球状の軟カプセル剤で, 内容物は白色の粘稠な懸濁状油性液であった	淡黄色不透明の楕円球状の軟カプセル剤で, 内容物は白色の粘稠な懸濁状油性液であった	淡黄色不透明の楕円球状の軟カプセル剤で, 内容物は白色の粘稠な懸濁状油性液であった
ロット 2	淡黄色不透明の楕円球状の軟カプセル剤で, 内容物は白色の粘稠な懸濁状油性液であった	淡黄色不透明の楕円球状の軟カプセル剤で, 内容物は白色の粘稠な懸濁状油性液であった	淡黄色不透明の楕円球状の軟カプセル剤で, 内容物は白色の粘稠な懸濁状油性液であった
ロット 3	淡黄色不透明の楕円球状の軟カプセル剤で, 内容物は白色の粘稠な懸濁状油性液であった	淡黄色不透明の楕円球状の軟カプセル剤で, 内容物は白色の粘稠な懸濁状油性液であった	淡黄色不透明の楕円球状の軟カプセル剤で, 内容物は白色の粘稠な懸濁状油性液であった

以上の結果及び安定性試験の結果より, 本品の性状は「本品は淡黄色不透明の楕円球状の軟カプセル剤で, 内容物は白色の粘稠な懸濁状油性液である。」とした.

- 1) 規格の色の表現が, 「白色～淡黄色」のように幅記載になっている場合についても, 結果は幅記載せず, 実際の色調を記載すること.

(2) 確認試験

ア d-クロルフェニラミンマレイン酸塩

及び無水カフェインの薄層クロマトグラフィー

確認試験¹⁾

(1) d-クロルフェニラミンマレイン酸塩及び無水カフェイン²⁾

試験方法

規格及び試験方法に従い試験を行った。また、本試験法の特異性を検討するために、本品より d-クロルフェニラミンマレイン酸塩を除いたブランク 1 及び本品より無水カフェインを除いたブランク 2 を調製し、それぞれについて同様の方法で試験を行った。薄層板は、Silica gel 60 F254 (株式会社○○○) を使用した。³⁾

試験結果

各標準溶液、ブランク(1, 2)、本品 3 ロットについて、各ロット 3 試料の試験を行った結果⁴⁾を示した。また、標準溶液(1)、標準溶液(2)、試料溶液(ロット 1、ロット 2 及びロット 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⁶⁾の写真を添付した。

		d-クロルフェニラミンマレイン酸塩	無水カフェイン
標準溶液(1)		R _f 値 0.41 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	対応する位置に スポットを認めなかった
標準溶液(2)		対応する位置に スポットを認めなかった	R _f 値 0.59 の位置に 暗紫色のスポットを認めた
ブランク 1		対応する位置に スポットを認めなかった	R _f 値 0.59 の位置に 暗紫色のスポットを認めた
ブランク 2		R _f 値 0.41 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	対応する位置に スポットを認めなかった
ロット 1	1 回目	R _f 値 0.41 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	R _f 値 0.59 の位置に 暗紫色のスポットを認めた
ロット 2	1 回目	R _f 値 0.41 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	R _f 値 0.59 の位置に 暗紫色のスポットを認めた
ロット 3	1 回目	R _f 値 0.41 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	R _f 値 0.59 の位置に 暗紫色のスポットを認めた
標準溶液(1)		R _f 値 0.41 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	対応する位置に スポットを認めなかった
標準溶液(2)		対応する位置に スポットを認めなかった	R _f 値 0.59 の位置に 暗紫色のスポットを認めた
ロット 1	2 回目	R _f 値 0.42 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	R _f 値 0.60 の位置に 暗紫色のスポットを認めた
ロット 2	2 回目	R _f 値 0.42 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	R _f 値 0.60 の位置に 暗紫色のスポットを認めた
ロット 3	2 回目	R _f 値 0.42 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	R _f 値 0.60 の位置に 暗紫色のスポットを認めた
標準溶液(1)		R _f 値 0.41 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	対応する位置に スポットを認めなかった
標準溶液(2)		対応する位置に スポットを認めなかった	R _f 値 0.59 の位置に 暗紫色のスポットを認めた
ロット 1	3 回目	R _f 値 0.41 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	R _f 値 0.59 の位置に 暗紫色のスポットを認めた
ロット 2	3 回目	R _f 値 0.41 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	R _f 値 0.59 の位置に 暗紫色のスポットを認めた
ロット 3	3 回目	R _f 値 0.41 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	R _f 値 0.59 の位置に 暗紫色のスポットを認めた

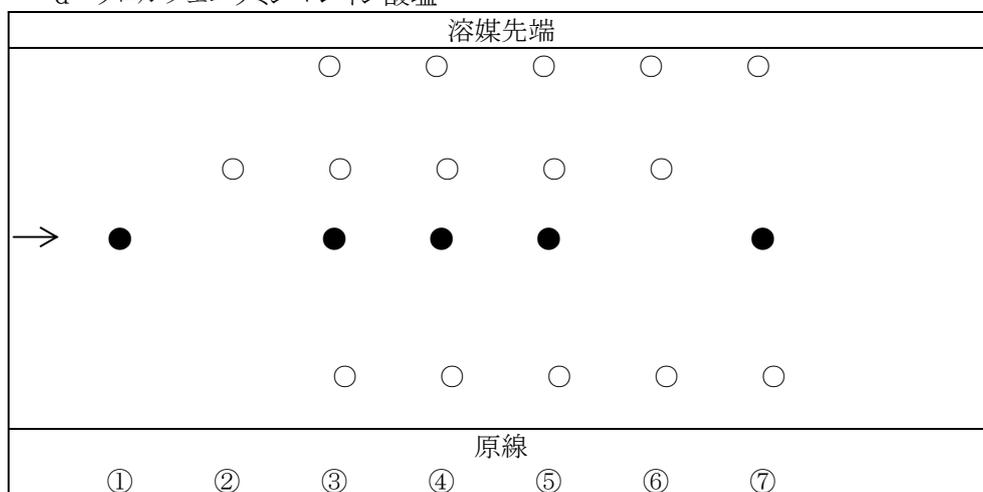
本試験法の特異性について⁷⁾

試料溶液について試験を行ったところ、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩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。

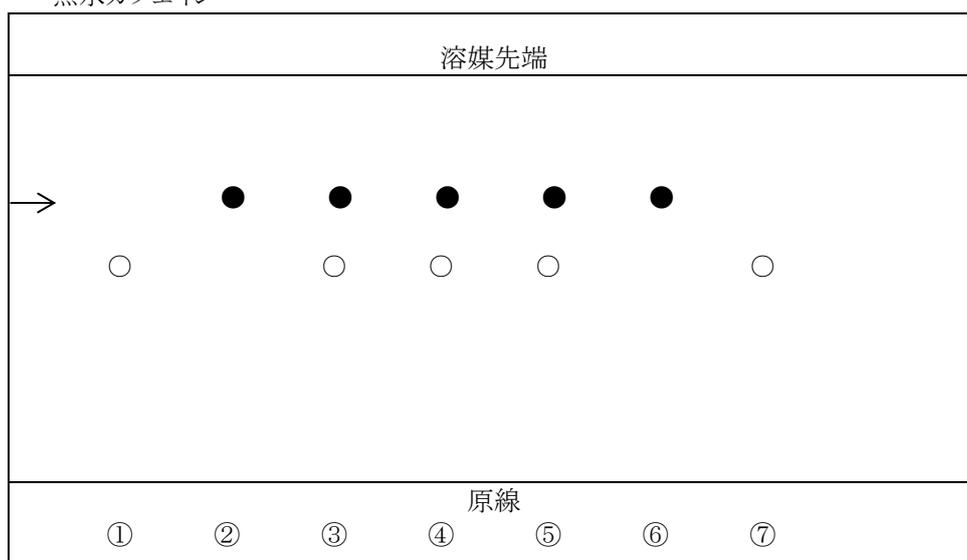
以上の結果及び安定性試験の結果より、紫外線照射によって R_f 値約 0.6 の暗紫色のスポットを指標スポットとして無水カフェインを確認し、噴霧用ドラージェンドルフ試液によって、 R_f 値約 0.4 の黄赤色のスポットを指標スポットとしてd-クロルフェニラミンマレイン酸塩を確認する薄層クロマトグラフィー<2.03>を確認試験として設定した。

確認試験(1)

d-クロルフェニラミンマレイン酸塩



無水カフェイン



- ① 標準溶液(1)
- ② 標準溶液(2)
- ③ 試料溶液, ロット1・試料1
- ④ 試料溶液, ロット2・試料1
- ⑤ 試料溶液, ロット3・試料1
- ⑥ ブランク1 溶液(本品よりd-クロルフェニラミンマレイン酸塩を除いたもの)
- ⑦ ブランク2 溶液(本品より無水カフェインを除いたもの)

1) 方法, 結果, 原理及び特異性を示すこと.

2) 確認する成分名を記載すること.

- 3) 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。
- 4) 3 ロットについて各ロット 3 試料分の結果を R_f 値及び色調について示すこと。規格及び試験方法欄に R_f 値を規定しない場合においても、本資料には R_f 値を記載すること。また、 R_f 値の桁数は、小数点以下 2 桁を記載することが望ましい。
- 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)の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 ロットについて各ロット 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、特異性を検討しその結果を考察した資料を添付すること。

イ リゾチーム塩酸塩の呈色試験

確認試験

(2)ベラドンナ総アルカロイド(ヒオスチアミン)

省略

確認試験

(3)リゾチーム塩酸塩

試験方法

規格及び試験方法に従い試験を行った。また、本試験法の特異性を検討するために、本品よりリゾチーム塩酸塩を除いたブランク及びリゾチーム標準品 12 mg を用いた標準品を調製し、それぞれについて同様の方法で試験を行った。

試験結果

ブランク、標準品及び本品 3 ロットについて、各ロット 3 試料の試験を行った結果を示した。

	ブランク	液は青紫色を呈しなかった
	標準品	液は青紫色を呈した ¹⁾
ロット 1	試料 1	液は青紫色を呈した
	試料 2	液は青紫色を呈した
	試料 3	液は青紫色を呈した
ロット 2	試料 1	液は青紫色を呈した
	試料 2	液は青紫色を呈した
	試料 3	液は青紫色を呈した
ロット 3	試料 1	液は青紫色を呈した
	試料 2	液は青紫色を呈した
	試料 3	液は青紫色を呈した

本試験法の原理について²⁾

本試験法はリゾチーム塩酸塩の確認試験(1)に準じた、たん白質のニンヒドリン反応によるものである。

本試験法の特異性について

本試験法において、本品及び標準品は、「液は青紫色を呈した」、一方、ブランクは、「液は青紫色を呈しなかった」。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、リゾチーム塩酸塩の確認試験として、ニンヒドリン試液による呈色反応を設定した。

- 1) 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。例えば、規格に「液は青色～青紫色を呈する」とある場合、結果に「青色～青紫色を呈した」のような記載(幅記載)は行わず、実際の色調を記載すること。
- 2) 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。

(3) 製剤均一性試験

製剤均一性試験<6.02>

試験方法

日本薬局方に従い、質量偏差試験を行った。

試験結果

本品3ロットについて、各ロット3試料の試験を行った結果を示した。¹⁾

(1) d-クロルフェニラミンマレイン酸塩

ロット1

	試料1		試料2		試料3	
定量値 ²⁾	101.1		101.1		101.1	
	質量 (mg)	含量推定値 (%)	質量 (mg)	含量推定値 (%)	質量 (mg)	含量推定値 (%)
w1	189.6	102.5	190.3	102.0	187.2	104.0
w2	190.0	102.7	189.5	101.6	186.3	103.5
w3	191.3	103.4	189.0	101.3	180.9	100.5
w4	189.4	102.4	188.0	100.8	179.5	99.7
w5	188.7	102.0	188.2	100.9	181.8	101.0
w6	186.4	100.8	191.4	102.6	187.9	104.4
w7	187.9	101.6	194.4	104.2	184.7	102.6
w8	181.5	98.1	195.3	104.7	175.5	97.5
w9	180.0	97.3	181.0	97.0	175.2	97.3
w10	185.2	100.1	179.3	96.1	180.9	100.5
平均値	187.0	101.1	188.6	101.1	182.0	101.1
標準偏差	—	2.03	—	2.74	—	2.52
判定値(%)	4.9		6.6		6.0	
判定	適		適		適	

ロット2

	試料1		試料2		試料3	
定量値 ²⁾	103.4		103.4		103.4	
	質量 (mg)	含量推定値 (%)	質量 (mg)	含量推定値 (%)	質量 (mg)	含量(%)
w1	187.2	106.1	190.3	105.9	187.2	105.0
w2	186.3	105.6	189.6	105.5	186.3	104.5
w3	180.8	102.5	189.0	105.2	188.9	106.0
w4	179.4	101.7	188.7	105.0	188.8	105.9
w5	181.7	103.0	186.5	103.8	186.4	104.6
w6	188.0	106.6	188.0	104.6	188.0	105.5
w7	184.7	104.7	181.5	101.0	181.4	101.8
w8	175.5	99.5	179.9	100.1	179.8	100.9
w9	175.2	99.3	185.3	103.1	175.2	98.3
w10	185.2	105.0	179.2	99.7	180.9	101.5
平均値	182.4	103.4	185.8	103.4	184.3	103.4
標準偏差	—	2.63	—	2.32	—	2.61
判定値(%)	8.2		7.5		8.2	
判定	適		適		適	

ロット 3

	試料 1		試料 2		試料 3	
定量値 ²⁾	98.8		98.8		98.8	
	質量 (mg)	含量推定値 (%)	質量 (mg)	含量推定値 (%)	質量 (mg)	含量推定値 (%)
w1	195.3	105.3	191.5	101.3	189.1	99.3
w2	184.5	99.5	194.4	102.8	188.1	98.8
w3	175.4	94.6	195.3	103.3	188.3	98.9
w4	175.2	94.5	184.7	97.7	191.5	100.6
w5	181.0	97.6	181.5	96.0	194.4	102.1
w6	186.5	100.6	180.0	95.2	195.3	102.6
w7	188.0	101.4	185.3	98.0	184.7	97.0
w8	181.5	97.9	195.3	103.3	188.1	98.8
w9	179.9	97.0	180.9	95.7	181.4	95.3
w10	185.1	99.8	179.2	94.8	179.9	94.5
平均値	183.2	98.8	186.8	98.8	188.1	98.8
標準偏差	—	3.26	—	3.52	—	2.64
判定値(%)	7.8		8.4		6.3	
判定	適		適		適	

以上の結果より、本品のd-クロルフェニラミンマレイン酸塩は、質量偏差試験に適合した。

製剤均一性試験<6. 02>

(2)ヒオスチアミン

試験方法

日本薬局方に従い、質量偏差試験を行った。

ヒオスチアミンについては、規格の中央値(0.384 mg)を表示量 100.0 %とみなして含量を求め、判定値を求めた。³⁾

試験結果

省 略

以上の結果より、本品のヒオスチアミンは、質量偏差試験に適合した。

製剤均一性試験<6.02>

(3)無水カフェイン

試験方法

日本薬局方に従い、質量偏差試験を行った。

試験結果

省略

以上の結果より、本品の無水カフェインは、質量偏差試験に適合した。

製剤均一性試験<6.02>

(4)リゾチーム塩酸塩

試験方法

日本薬局方に従い、質量偏差試験を行った。

リゾチーム塩酸塩は、含量規格が 90.0 ~ 120.0 %であるため、規格の中央値である 105.0 %をTとして判定値を計算することとした。⁴⁾

試験結果

省略

以上の結果より、本品のリゾチーム塩酸塩は、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) 定量値は、定量法の結果を用いることが望ましい。ただし、定量法の項の試験方法とは別に規定した方法で定量するときには、その試験方法に依る資料を添付すること。
- 3) 一般に、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。
- 4) Tとして表示量(100.0%)を用いない場合には、その理由を記載すること。

(4) 崩壊試験

崩壊試験<6.09>

試験方法

崩壊試験法(1)即放性製剤の項に従い試験を行った。

試験結果

本品3ロットについて、各ロット3試料の試験を行った結果を示した。¹⁾

(単位 分'秒")

		1 ²⁾	2	3	4	5	6	最大値	判定
ロ ツ ト 1	試料1	6'30"	6'35"	6'25"	6'35"	6'45"	6'45"	6'45"	適
	試料2	6'48"	6'48"	6'35"	6'35"	6'20"	6'25"	6'48"	適
	試料3	6'41"	6'33"	6'22"	6'50"	6'45"	6'28"	6'50"	適
ロ ツ ト 2	試料1	6'30"	6'30"	6'54"	6'28"	6'38"	6'41"	6'54"	適
	試料2	6'18"	6'41"	6'22"	6'48"	6'24"	6'36"	6'48"	適
	試料3	6'23"	6'33"	6'25"	6'49"	6'34"	6'28"	6'49"	適
ロ ツ ト 3	試料1	6'30"	6'35"	6'21"	6'18"	6'39"	6'42"	6'42"	適
	試料2	6'20"	6'24"	6'25"	6'34"	6'39"	6'39"	6'39"	適
	試料3	6'50"	6'44"	6'28"	6'23"	6'21"	6'35"	6'50"	適

以上の結果より、日本薬局方 一般試験法 崩壊試験法(1)即放性製剤の項に適合した。

1) 崩壊試験の結果は、実際の崩壊時間を記載すること。「規格に適合する」、「10分以内」等の表現は行わないこと。

2) 1試料につき6個の崩壊時間データがあればよいので、カプセル個々に番号等をつけ区別しなくてもよい。

(5) 定量法

ア d-クロルフェニラミンマレイン酸塩及びヒোসチアミン

定量法

(1) d-クロルフェニラミンマレイン酸塩及びヒোসチアミン

1) 試験方法

規格及び試験方法に従い試験を行った。

試験条件は以下のとおりである。¹⁾

検出器: 紫外吸光度計 (測定波長: 210 nm)

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

カラム温度: 40 °C

移動相: 薄めたリン酸 (1 → 1000) / アセトニトリル混液 (3:1) 1000 mL に 1-オクタンスルホン酸ナトリウム 1.5 g を加えた液

流量: ヒোসチアミンの保持時間が約 6 分になるように調整する。

2) システム適合性²⁾³⁾

2-1) システムの性能:

標準溶液 40 μL につき, 上記の条件で操作したとき, ヒোসチアミン (6 分), 内標準物質 (17 分), d-クロルフェニラミン (23 分) の順に溶出した。ヒোসチアミンと内標準物質の分離度が 20, 内標準物質と d-クロルフェニラミンの分離度が 5 であった。

以上より, カラムのロットやメーカーによる差を考慮して, システムの性能を「標準溶液 40 μL につき, 上記の条件で操作するとき, ヒোসチアミン, 内標準物質, d-クロルフェニラミンの順に溶出し, それぞれの分離度は 3 以上である。」とした。

2-2) システムの再現性:

標準溶液 40 μL につき, 上記の条件で試験 6 回繰り返し, 内標準物質のピーク面積に対する d-クロルフェニラミン及びヒোসチアミンのピーク面積の比の相対標準偏差を求めた。

d-クロルフェニラミンのピーク面積の比							
1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	5 回目	6 回目	平均	相対標準偏差
1.41990	1.40011	1.40590	1.40093	1.41243	1.40987	1.40819	0.53
ヒোসチアミンのピーク面積の比							
0.66754	0.67231	0.67648	0.67498	0.66521	0.68012	0.67277	0.83

以上より, カラムのロットやメーカーによる差などを考慮して, システムの再現性を「標準溶液 40 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 d-クロルフェニラミン及びヒোসチアミ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。」とした。

3) 試験結果

本品 3 ロットについて、各ロット 3 試料の試験を行った結果⁴⁾を示した。また、各クロマトグラム⁵⁾を添付した。

① d-クロルフェニラミンマレイン酸塩

		標準品の 秤取 量(mg)	乾燥減 量(%)	乾燥物に 換算した 標準品の 量(mg)	Q_s	Q_r	6 カプセル中 含量(mg)	対表示 量(%)	平均 (%)
ロ ツ ト 1	試料 1	31.0	3.0	30.1	1.40819	1.41452	6.0471	100.8	100.4
	試料 2	30.7	3.0	29.8	1.39123	1.39787	5.9884	99.8	
	試料 3	32.5	3.0	31.5	1.48568	1.42545	6.0446	100.7	
ロ ツ ト 2	試料 1	31.3	3.0	30.4	1.40819	1.39875	6.0392	100.7	101.1
	試料 2	29.8	3.0	28.9	1.36123	1.42646	6.0570	101.0	
	試料 3	30.5	3.0	29.6	1.35868	1.40245	6.1107	101.9	
ロ ツ ト 3	試料 1	30.6	3.0	29.7	1.40819	1.41923	5.9866	99.8	99.8
	試料 2	31.3	3.0	30.4	1.41123	1.40023	6.0326	100.5	
	試料 3	31.1	3.0	30.2	1.46868	1.44468	5.9413	99.0	

計算例⁶⁾: d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 ロット 1 の 試料 1

6 カプセル中の d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 ($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$) の量 (mg)

$$= W_{Sa} \times Q_{Ta} / Q_{Sa} \times 1 / 5$$

$$= 30.1 \times 1.41452 / 1.40819 \times 1 / 5$$

$$= 6.0471$$

表示量に対する d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 ($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$) の量 (%)

$$= W_{Sb} / C \times 100$$

$$= 6.0471 / 6.0 \times 100$$

$$= 100.78$$

W_{Sa} : 乾燥物に換算した定量用 d-マレイン酸クロルフェニラミンの量 (mg)

W_{Sb} : 6 カプセル中の d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 ($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$) の量 (mg)

C: 1 日量の表示量 (mg)

② ヒヨスチアミン

省 略

4) 分析法バリデーション⁷⁾

本試験法の妥当性を検証するために、特異性、直線性、真度、併行精度、室内再現精度及び範囲を検討した。

① 特異性⁸⁾

本品の処方からd-クロルフェニラミンマレイン酸塩を抜いたものをブランク試料 1 及びベラドンナ総アルカロイドを除いたものをブランク試料 2 を調製し、本試験法に従い操作したところ、ブランク試料 1 では、d-クロルフェニラミンのピークの保持時間にピークは認められず、またブランク試料 2 ではヒオスチアミン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。なお、各クロマトグラムを添付した⁹⁾。

② 直線性¹⁰⁾

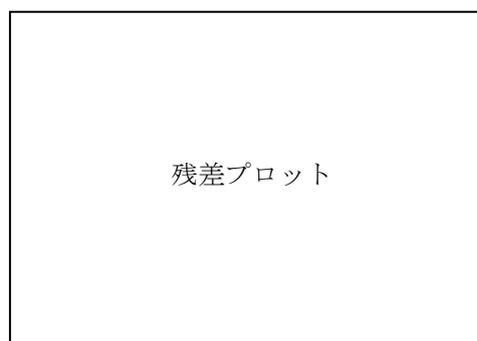
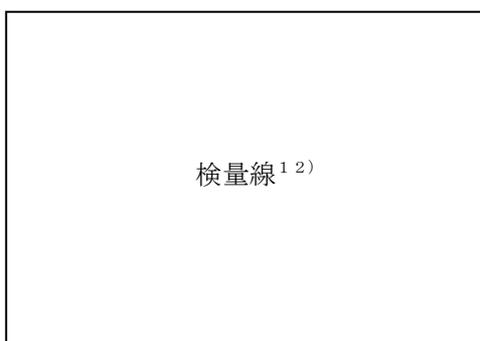
本試験法の直線性を確認するために、標準溶液の 80, 90, 100, 110 及び 120 %の試験溶液を調製し、本試験法に従い操作し、直線性を検討した。

試験溶液の調製法¹¹⁾

定量用d-マレイン酸クロルフェニラミンを 65 °Cで 4 時間乾燥し、その約 30 mg を精密に量り、薄めたリン酸(1 → 1000)を加えて溶かし、正確に 50 mLとした液を試験原液(1)とする。アトロピン硫酸塩標準品(別途、アトロピン硫酸塩水和物と同様の条件で乾燥減量<2.41>を測定しておく)約 23mgを精密に量り、薄めたリン酸(1 → 1000)を加えて溶かし、正確に 50 mLとする。この液 5 mLを正確に量り、薄めたリン酸(1 → 1000)を加えて正確に 50 mLとし、試験原液(2)とする。試験原液(1)及び試験原液(2)それぞれ 5 mL ずつを正確に量り、薄めたリン酸(1 → 1000)を加えて 100 mLとする。この液 8, 9, 10, 11, 12 mLを正確に量り、内標準溶液 5 mLを正確に加え、薄めたリン酸(1 → 1000)を加えて 20 mLとした液を 80, 90, 100, 110 及び 120 %の試験溶液とする。

i) d-クロルフェニラミンマレイン酸塩

標準品の秤取量 (mg)	30.1				
標準品の量	80%	90%	100%	110%	120%
試験溶液の濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	12.04	13.55	15.05	16.56	18.06
ピーク面積の比	1.14592	1.28012	1.41990	1.55985	1.71588
相関係数	0.9995				
傾き	0.09433				
y-切片	0.004526				
残差平方和	0.0001632				
残差プロット	特定の傾向は認められない				



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 ($r = 0.9995$) が極めて 1 に近く、残差プロットに特定の傾向が認められないことから本試験法は、測定範囲において十分な直線性を持つことを確認した。

ii) ヒヨスチアミン

省略

③ 真度及び併行精度¹³⁾

本品の処方からd-クロルフェニラミンマレイン酸塩を抜いたブランク試料1及びベラドンナ総アルカロイドを抜いたブランク試料2を調製し、ブランク試料1に表示量の80, 100及び120%に対応する定量用d-マレイン酸クロルフェニラミンを添加し、またブランク試料2に表示量の80, 100及び120%に対応するアトロピン硫酸塩標準品を添加して回収試験を行い、真度(回収率)及び併行精度を検討した。

試験方法¹⁴⁾

ブランク試料1約3.6g(12カプセル分)を精密に量る。別に、定量用d-マレイン酸クロルフェニラミン約60mgを精密に量り、薄めたリン酸(1→1000)に溶かし、正確に50mLとした液を添加溶液(1)とする。この液8, 10及び12mLをそれぞれ正確に量り、さきのブランク試料1にそれぞれ添加し、表示量の80, 100及び120%に対応する回収率測定用試料(1-1), (1-2)及び(1-3)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回収率測定用試料溶液(1-1), (1-2)及び(1-3)とする。また、ブランク試料2約3.6g(12カプセル分)を精密に量る。別に、アトロピン硫酸塩標準品23mgを精密に量り、薄めたリン酸(1→1000)に溶かし、正確に50mLとする。この液20mLを正確に量り、薄めたリン酸(1→1000)を加えて正確に50mLとした液を添加溶液(2)とする。この液4, 5及び6mLをそれぞれ正確に量り、さきのブランク試料2にそれぞれ添加し、表示量の80, 100及び120%に対応する回収率測定用試料(2-1), (2-2), (2-3)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回収率測定用試料溶液(2-1), (2-2)及び(2-3)とする。また別に、添加溶液(1)を標準原液(1)とし、添加溶液(2)を標準原液(2)とし、以下、定量法に従い操作した液を標準溶液とする。

試験結果

試料溶液及び標準溶液40μLにつき、定量法の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い回収率を求めた。真度(回収率)及び併行精度の結果を示す。

i) d-クロルフェニラミンマレイン酸塩

添加量(%)	添加回収率(%)			
	1	2	3	平均
80	101.4	100.8	99.2	100.5
100	100.4	99.7	100.9	100.3
120	99.4	98.8	100.3	99.5
総平均値	100.1			

分散分析表

変動要因	変動	自由度	分散	分散比	F境界値
グループ間	1.6467	2	0.8233	1.1093	5.1432
グループ内	4.4533	6	0.7422	-	-
合計	6.1000	8	-	-	-

真度

真値	100
真度	0.10
真度95%信頼区間	$-0.60 \leq \delta \leq 0.80$

併行精度

標準偏差	0.8615
相対標準偏差	0.8606
標準偏差の90%信頼区間	$0.5947 \leq \sigma \leq 1.6502$

ii) ヒヨスチアミン

省略

以上より、本試験法は、良好な回収率を示し、真度の 95 %信頼区間に 0 を含み、併行精度の相対標準偏差も極めて小さい値であったことから、十分な真度ならびに併行精度を持つと判断した。

④ 室内再現精度¹⁵⁾

本試験法の室内再現精度を確認するために、試験担当者、機器、カラムを下記の条件で組み合わせ、本試験法に従い操作し、室内再現精度を検討した。

試験方法

下記の 6 条件で、規格及び試験方法に従い試験を行った。

条件

- ①－試験日;1, 試験担当者;A, 機器;I, カラム;甲
- ②－試験日;2, 試験担当者;A, 機器;II, カラム;乙
- ③－試験日;3, 試験担当者;B, 機器;I, カラム;甲
- ④－試験日;4, 試験担当者;B, 機器;II, カラム;乙
- ⑤－試験日;5, 試験担当者;A, 機器;I, カラム;乙
- ⑥－試験日;6, 試験担当者;B, 機器;II, カラム;甲

試験結果

試料溶液及び標準溶液 40 μ Lにつき、試験方法に記載の条件及び定量法の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、定量値を求めた。室内再現精度の結果を示す。

i) d-クロロフェニラミンマレイン酸塩

併行条件	①	②	③	④	⑤	⑥
測定値	102.1	102.3	100.2	99.2	100.3	101.3
	99.9	101.1	99.4	98.3	100.1	98.5
標本数	2	2	2	2	2	2
合計	202.0	203.4	199.6	197.5	200.4	199.8
平均	101.0	101.7	99.8	98.8	100.2	99.9
分散	2.420	0.720	0.320	0.405	0.020	3.920

分散分析表

変動要因	変動	自由度	分散	分散比	F 境界値
グループ間	10.4775	5	2.0955	1.6109	4.3874
グループ内	7.8050	6	1.3008	-	-
合計	18.2825	11	-	-	-

標準偏差	1.3032
相対標準偏差	1.3002
$\chi^2(9, 0.05)$	16.919
$\chi^2(9, 0.95)$	3.3251
標準偏差の 90%信頼区間	$0.9504 \leq \sigma \leq 2.1439$

ii)ヒヨスチアミン

省 略

以上より、本試験法は、相対標準偏差が極めて小さい値であったことから、十分な室内再現精度を持つと判断した。

⑤ 範囲¹⁶⁾

直線性、真度、併行精度及び室内再現精度の結果から、本試験法は、80～120%の範囲で妥当性を持つと確認した。

考察¹⁷⁾

システム適合性、試験結果(3ロット、各ロット3試料)、分析法バリデーションの結果及び安定性試験¹⁸⁾の結果から、本試験法は、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩及びヒヨスチアミン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、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩及びヒヨスチアミンの規格を「本品は定量するとき、表示量の90.0～110.0%に対応するd-クロルフェニラミンマレイン酸塩($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$:390.86)及び6カプセル中ヒヨスチアミン($C_{17}H_{23}NO_3$:289.37)として0.346～0.422mgを含む」とした。

定量法

(2)無水カフェイン

省 略

イ リゾチーム塩酸塩

定量法

(3)リゾチーム塩酸塩

1) 試験方法

規格及び試験方法に従い試験を行った。

2) 試験結果

本品 3 ロットについて、各ロット 3 試料の試験を行った結果を示した。

		標準品の 秤取量(mg)	乾燥 減量 (%)	乾燥物に 換算した 標準品の 量(mg)	A_{S1}	A_{S2}	A_T	6 カプ セル中 含量 (mg)	対表示 量(%)	平均 (%)
ロ ツ ト 1	試料 1	25.0	3.0	24.3	0.4299	0.2187	0.1647	82.05	109.4	108.6
	試料 2	25.2	3.0	24.4	0.4134	0.2100	0.1666	81.16	108.2	
	試料 3	24.9	3.0	24.2	0.4359	0.2207	0.1690	81.16	108.2	
ロ ツ ト 2	試料 1	24.7	3.0	24.0	0.4299	0.2187	0.1651	81.00	108.0	109.4
	試料 2	25.1	3.0	24.3	0.4134	0.2100	0.1595	82.11	109.5	
	試料 3	24.9	3.0	24.2	0.4359	0.2207	0.1574	83.12	110.8	
ロ ツ ト 3	試料 1	25.2	3.0	24.4	0.4299	0.2187	0.1634	82.93	110.6	109.5
	試料 2	25.1	3.0	24.3	0.4134	0.2100	0.1632	81.44	108.6	
	試料 3	24.8	3.0	24.1	0.4359	0.2207	0.1619	82.03	109.4	

計算例:リゾチーム塩酸塩 ロット 1 の 試料 1

6 カプセル中のリゾチーム塩酸塩 ($C_{616}H_{963}N_{193}O_{182}S_{10} \cdot xHCl$) の量 [mg (力価)]

$$= W_{Sa} \times [(A_{S1} - A_T) / (A_{S1} - A_{S2}) + 1] \times 3 / 2$$

$$= 25.0 \times (100 - 3.0) / 100 \times [(0.4299 - 0.1647) / (0.4299 - 0.2187) + 1] \times 3 / 2$$

$$= 82.05$$

表示量に対するリゾチーム塩酸塩 ($C_{616}H_{963}N_{193}O_{182}S_{10} \cdot xHCl$) の量 (%)

$$= W_{Sa} / C \times 100$$

$$= 82.05 / 75 \times 100$$

$$= 109.40$$

 W_{Sa} : 乾燥物に換算したリゾチーム標準品の秤取量 [mg (力価)] W_{Sb} : 6 カプセル中のリゾチーム塩酸塩 ($C_{616}H_{963}N_{193}O_{182}S_{10} \cdot xHCl$) の量 [mg (力価)]

C: 1 日量の表示量 [mg (力価)]

3) 分析法バリデーション⁷⁾

本試験法の妥当性を検証するために、特異性、直線性、真度、併行精度、室内再現精度及び範囲を検討した。

① 特異性(他成分の影響の検討)⁸⁾

ブランク試料について本試験法に従い操作したときの吸光度と、pH 6.2 のリン酸緩衝液を試料溶液の代わりに用いて同様に操作したときの吸光度を統計的に解析し、有意差がないことを確認した。また、試料について本試験法に従い操作したときの吸光度と、pH 6.2 のリン酸緩衝液を試料溶液の代わりに用いて同様に操作したときの吸光度を統計的に解析し、有意差があることを確認して、他成分の影響はないと判断した。

	吸光度		
	リン酸緩衝液	ブランク試料	試料
1	0.6417	0.6365	0.1647
2	0.6411	0.6466	0.1650
3	0.6408	0.6385	0.1630
4	0.6413	0.6438	0.1665
5	0.6410	0.6375	0.1655
6	0.6407	0.6438	0.1625
平均	0.6411	0.6411	0.1645
標準偏差	0.0004	0.0041	0.0015
相対標準偏差	0.0567	0.6458	0.9231
t_0	—	0.00986	-768.611
t (5, 0.05)	2.571		
t (5, 0.10)	2.015		

- ・ $|t_0| \leq t(5, 0.05)$ であるから、ブランク試料の吸光度は、リン酸緩衝液の吸光度に対し、有意水準 5% で差があるとはいえない。
- ・ $|t_0| \geq t(5, 0.05)$ であるから、試料の吸光度は、リン酸緩衝液の吸光度に対し、有意水準 5% で差がある。

② 直線性^{10)~12)}

本試験法の直線性を確認するために、標準溶液の 80, 90, 100, 110, 120 及び 130% 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。

省略

③ 真度及び併行精度¹³⁾¹⁴⁾

本品の処方から「リゾチーム塩酸塩」を抜いたブランク試料を調製し、ブランク試料に表示量の 80, 105 及び 130% に対応するリゾチーム標準品を添加して¹²⁾ 回収試験を行い、真度(回収率)及び併行精度を検討した。

省略

④ 室内再現精度¹⁵⁾

省略

⑤ 範囲¹⁶⁾

直線性、真度、併行精度及び室内再現精度の結果から、本試験法は、80～130%の範囲で妥当性を持つと確認した。

考察¹⁷⁾

試験結果(3ロット、各ロット3試料)、分析法バリデーションの結果から、本試験法はリゾチーム塩酸塩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、安定性試験¹⁸⁾の結果により、リゾチーム塩酸塩の含量については約8.5%の低下が認められることから「リゾチーム塩酸塩」の規格を「本品は定量するとき、表示量(力価)の90.0～120.0%に対応するリゾチーム塩酸塩($C_{616}H_{963}N_{193}O_{182}S_{10} \cdot xHCl$)を含む」とした。なお、3ロット、各ロット3試料については、約10%の増し仕込みを行った¹⁹⁾。

- 1) カラム名、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を記載すること。
システムの適合性は、複数のカラムで検討し、それらの結果を総合して設定することが望ましい。
- 3) すべてのピーク間の分離度を記載すること。
- 4) 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。本品のような場合は、標準品の乾燥減量の記載を忘れないこと。
- 5) 添付するクロマトグラムについて
・「標準溶液(内標準物質を含む)」及び「試料溶液の各ロットにつき1試料を3ロット分」のクロマトグラムについて、各ピークの特定制と溶出順がわかるように記載したものを添付すること。
- 6) 規格に示された定量値(本品の場合は、表示量に対するd-クロルフェニラミンマレイン酸塩の量(%)及び6カプセル中のヒオスチアミンの量(mg))を算出する計算例を示すこと。
- 7) 分析法バリデーションは、特異性、直線性、真度、併行精度、室内再現精度及び範囲を示すこと。
- 8) 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。「ブランク試料」とは、検体から測定成分を除いて調製した試料とする。複数成分を同時に定量する場合、「ブランク試料」は、測定成分を同時に除くのではなく、測定成分ごとに当該成分のみを除いた試料について試験を行うことが望ましい。

- 9)「ブランク試料溶液」,「標準溶液(内標準物質を含む)」及び「試料溶液」のクロマトグラムを添付すること. また, 内標準法においては,「内標準物質単独」のクロマトグラム及び「標準品単独」のクロマトグラムも添付すること.
- 10)直線性について
- 少なくとも 5 水準の濃度を用いること.
 - 通常, 規格を含む 5 水準の濃度を用いる. 例えば, 規格が 90.0 ~ 110.0 % の場合には, 規格の 80.0 ~ 120.0 %を検討すること.
 - 相関係数は, 0.999 以上を目安とすること.
 - 相関係数, y -切片, 回帰直線の傾き及び残差平方和を記載すること.
 - 検量線及び残差プロットを添付することが望ましい.
- 11)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.
- 12)検量線のグラフには, 原点を示すこと.
- 13)真度及び併行精度
- 真度は,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 回繰り返して測定すること(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).
 - 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.
 - 真度及び真度の 95 %信頼区間を記載すること.
 - 併行精度は,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, または規格の 100.0 %に相当する濃度で, 分析法の全操作を少なくとも 6 回繰り返して測定する, のいずれかの方法で検討すること.
 - 併行精度の標準偏差及び標準偏差の 90 %信頼区間を記載すること.
- 14)真度及び併行精度の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以外に, 固体を添加することも考えられる.
- 15)室内再現精度
- 標準偏差, 相対標準偏差及び標準偏差の 90 %信頼区間を記載すること.
 - 検討を必要とする代表的な変動は, 試験日, 試験者, 装置などである. これらの影響を別々に検討する必要はなく, 実験計画法を利用すればよい.
- 16)通常, 製剤の定量法では試験濃度の 80 ~ 120 %の範囲で検討する. リゾチーム塩酸塩の場合は, 規格値が 90.0 ~ 120.0 %であるので, それを含む 80.0 ~ 130.0 %の範囲で妥当性を検討した.

17) 分析法バリデーション等の結果から、規格及び定量方法が、妥当性を持つものであることを考察すること。

19) 不安定で増し仕込みするときは、事前に相談すること。

4 安定性に関する資料¹⁾

「鼻炎カプセル静岡」の安定性に関する資料²⁾

1. 試験実施場所: 静岡県〇〇市××☆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³⁾:

ロット1	Lot. No.〇〇〇(平成×年×月×日製造)
ロット2	Lot. No.〇〇〇(平成×年×月×日製造)
ロット3	Lot. No.〇〇〇(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⁾: 6 ヶ月間
6. 試験項目と測定時期⁶⁾:

性状:	開始時, 1 ヶ月目, 3 ヶ月目, 6 ヶ月目
確認試験:	開始時, 1 ヶ月目, 3 ヶ月目, 6 ヶ月目
崩壊試験:	開始時, 1 ヶ月目, 3 ヶ月目, 6 ヶ月目
定量:	開始時, 1 ヶ月目, 3 ヶ月目, 6 ヶ月目
質量偏差試験:	開始時, 1 ヶ月目, 3 ヶ月目, 6 ヶ月目
7. 測定試料⁷⁾: 各ロットより 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) 平成 15 年 10 月 27 日薬食審査発第 1027001 号医薬食品審査管理課長通知「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。

2) 表題は、「品名」の安定性に関する資料、と記載すること。

3) 検体は、3 ロットから採取すること。

4) 包装材質及び形態について

- ・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ヶ月間以上)を行い、確認を行う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のデータにおきかえることができる。
- 固形製剤で無包装の状態における安定性試験データを提出した場合、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。

5) 保存期間は、6ヶ月以上であること。

6) 試験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。(承認者に事前に相談すること。)
- 試験時期は、試験開始時を含め4時点以上であること。

7) 測定試料は、各ロットより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。

(1)性状

性状		開始時	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
ロット1	試料1	淡黄色不透明の楕円球状の軟カプセル剤で、内容物は白色の粘稠な懸濁状油性液であった	淡黄色不透明の楕円球状の軟カプセル剤で、内容物は白色の粘稠な懸濁状油性液であった	淡黄色不透明の楕円球状の軟カプセル剤で、内容物は白色の粘稠な懸濁状油性液であった	淡黄色不透明の楕円球状の軟カプセル剤で、内容物は白色の粘稠な懸濁状油性液であった
	試料2	同上	—	—	—
	試料3	同上	—	—	—
ロット2	試料1	淡黄色不透明の楕円球状の軟カプセル剤で、内容物は白色の粘稠な懸濁状油性液であった	淡黄色不透明の楕円球状の軟カプセル剤で、内容物は白色の粘稠な懸濁状油性液であった	淡黄色不透明の楕円球状の軟カプセル剤で、内容物は白色の粘稠な懸濁状油性液であった	淡黄色不透明の楕円球状の軟カプセル剤で、内容物は白色の粘稠な懸濁状油性液であった
	試料2	同上	—	—	—
	試料3	同上	—	—	—
ロット3	試料1	淡黄色不透明の楕円球状の軟カプセル剤で、内容物は白色の粘稠な懸濁状油性液であった	淡黄色不透明の楕円球状の軟カプセル剤で、内容物は白色の粘稠な懸濁状油性液であった	淡黄色不透明の楕円球状の軟カプセル剤で、内容物は白色の粘稠な懸濁状油性液であった	淡黄色不透明の楕円球状の軟カプセル剤で、内容物は白色の粘稠な懸濁状油性液であった
	試料2	同上	—	—	—
	試料3	同上	—	—	—

測定試料について¹⁾:計量的な測定項目でないので、1, 3, 6ヶ月は各ロット、1試料の測定とした。

結果:性状について変化はなかった。

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

(2) 確認試験

確認試験		d-クロルフェニラミンマレイン酸塩	無水カフェイン	
(1) d-クロルフェニラミンマレイン酸塩及び無水カフェイン				
開始時	標準溶液(1)	R _f 値 0.41 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	対応する位置に スポットを認めなかった	
	標準溶液(2)	対応する位置に スポットを認めなかった	R _f 値 0.59 の位置に 暗紫色のスポットを認めた	
	ロット 1	試料 1	R _f 値 0.41 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	R _f 値 0.59 の位置に 暗紫色のスポットを認めた
		試料 2	R _f 値 0.41 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	R _f 値 0.59 の位置に 暗紫色のスポットを認めた
		試料 3	R _f 値 0.41 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	R _f 値 0.59 の位置に 暗紫色のスポットを認めた
	ロット 2	試料 1	R _f 値 0.41 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	R _f 値 0.59 の位置に 暗紫色のスポットを認めた
		試料 2	R _f 値 0.41 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	R _f 値 0.59 の位置に 暗紫色のスポットを認めた
		試料 3	R _f 値 0.41 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	R _f 値 0.59 の位置に 暗紫色のスポットを認めた
	ロット 3	試料 1	R _f 値 0.41 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	R _f 値 0.59 の位置に 暗紫色のスポットを認めた
		試料 2	R _f 値 0.41 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	R _f 値 0.59 の位置に 暗紫色のスポットを認めた
		試料 3	R _f 値 0.41 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	R _f 値 0.59 の位置に 暗紫色のスポットを認めた
	1ヶ月目	標準溶液(1)	R _f 値 0.40 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	対応する位置に スポットを認めなかった
		標準溶液(2)	対応する位置に スポットを認めなかった	R _f 値 0.58 の位置に 暗紫色のスポットを認めた
		ロット 1	R _f 値 0.40 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	R _f 値 0.58 の位置に 暗紫色のスポットを認めた
		ロット 2	R _f 値 0.40 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	R _f 値 0.58 の位置に 暗紫色のスポットを認めた
ロット 3		R _f 値 0.40 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	R _f 値 0.58 の位置に 暗紫色のスポットを認めた	
3ヶ月目	標準溶液(1)	R _f 値 0.41 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	対応する位置に スポットを認めなかった	
	標準溶液(2)	対応する位置に スポットを認めなかった	R _f 値 0.59 の位置に 暗紫色のスポットを認めた	
	ロット 1	R _f 値 0.41 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	R _f 値 0.59 の位置に 暗紫色のスポットを認めた	
	ロット 2	R _f 値 0.41 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	R _f 値 0.59 の位置に 暗紫色のスポットを認めた	
	ロット 3	R _f 値 0.41 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	R _f 値 0.59 の位置に 暗紫色のスポットを認めた	

6 ヶ 月 目	標準溶液(1)	R _f 値 0.41 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	対応する位置に スポットを認めなかった
	標準溶液(2)	対応する位置に スポットを認めなかった	R _f 値 0.59 の位置に 暗紫色のスポットを認めた
	ロット 1	R _f 値 0.41 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	R _f 値 0.59 の位置に 暗紫色のスポットを認めた
	ロット 2	R _f 値 0.41 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	R _f 値 0.59 の位置に 暗紫色のスポットを認めた
	ロット 3	R _f 値 0.41 の位置に 黄赤色のスポットを認めた	R _f 値 0.59 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ないので、各ロット、1 試料の測定とした。

結果:d-クロルフェニラミンマレイン酸塩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。

(2)ペラドンナ総アルカロイド(ヒオスチアミン)

省 略

(3)リゾチーム塩酸塩

		開始時	1ヶ月目	3ヶ月目	6ヶ月目
ロット 1	試料 1	液は 青紫色を呈した	液は 青紫色を呈した	液は 青紫色を呈した	液は 青紫色を呈した
	試料 2	液は 青紫色を呈した	液は 青紫色を呈した	液は 青紫色を呈した	液は 青紫色を呈した
	試料 3	液は 青紫色を呈した	液は 青紫色を呈した	液は 青紫色を呈した	液は 青紫色を呈した
ロット 2	試料 1	液は 青紫色を呈した	液は 青紫色を呈した	液は 青紫色を呈した	液は 青紫色を呈した
	試料 2	液は 青紫色を呈した	液は 青紫色を呈した	液は 青紫色を呈した	液は 青紫色を呈した
	試料 3	液は 青紫色を呈した	液は 青紫色を呈した	液は 青紫色を呈した	液は 青紫色を呈した
ロット 3	試料 1	液は 青紫色を呈した	液は 青紫色を呈した	液は 青紫色を呈した	液は 青紫色を呈した
	試料 2	液は 青紫色を呈した	液は 青紫色を呈した	液は 青紫色を呈した	液は 青紫色を呈した
	試料 3	液は 青紫色を呈した	液は 青紫色を呈した	液は 青紫色を呈した	液は 青紫色を呈した

測定試料について¹⁾:計量的な測定項目でないので、1, 3, 6ヶ月は各ロット、1 試料の測定とした。

結果:「リゾチーム塩酸塩」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、原則として各ロットより 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、各ロット、1 試料に省略できる。その場合は、その旨を記載すること。

(3) 製剤均一性試験

質量偏差試験¹⁾

(1) d-クロルフェニラミンマレイン酸塩

ロット1

	開始時		1ヶ月目		3ヶ月目		6ヶ月目	
	判定値	判定	判定値	判定	判定値	判定	判定値	判定
試料1	4.9	適	5.6	適	6.5	適	5.8	適
試料2	6.6	適	9.2	適	7.2	適	6.2	適
試料3	6.0	適	8.4	適	6.9	適	6.8	適

ロット2

	開始時		1ヶ月目		3ヶ月目		6ヶ月目	
	判定値	判定	判定値	判定	判定値	判定	判定値	判定
試料1	8.2	適	5.4	適	6.3	適	6.5	適
試料2	7.5	適	8.7	適	8.2	適	7.1	適
試料3	8.2	適	8.4	適	5.9	適	6.4	適

ロット3

	開始時		1ヶ月目		3ヶ月目		6ヶ月目	
	判定値	判定	判定値	判定	判定値	判定	判定値	判定
試料1	7.8	適	5.6	適	6.5	適	6.5	適
試料2	8.4	適	9.1	適	5.2	適	7.2	適
試料3	6.3	適	5.4	適	6.7	適	7.9	適

(2) ヒヨスチアミン

省略

(3) 無水カフェイン

省略

(4) リゾチーム塩酸塩

省略

結果: 質量偏差試験について変化はなかった。

1) 判定値及び判定結果を記載するだけでよい。試料の質量や含量推定値などのデータの記載は必要としない。

(4) 崩壊試験

崩壊試験			(単位 分'秒")							
			1	2	3	4	5	6	最大値	判定
開始時	ロット 1	試料 1	6'30"	6'35"	6'25"	6'35"	6'45"	6'45"	6'45"	適
		試料 2	6'48"	6'48"	6'35"	6'35"	6'20"	6'25"	6'48"	適
		試料 3	6'41"	6'33"	6'22"	6'50"	6'45"	6'28"	6'50"	適
	ロット 2	試料 1	6'30"	6'30"	6'54"	6'28"	6'38"	6'41"	6'54"	適
		試料 2	6'18"	6'41"	6'22"	6'48"	6'24"	6'36"	6'48"	適
		試料 3	6'23"	6'33"	6'25"	6'49"	6'34"	6'28"	6'49"	適
	ロット 3	試料 1	6'30"	6'35"	6'21"	6'18"	6'39"	6'42"	6'42"	適
		試料 2	6'20"	6'24"	6'25"	6'34"	6'39"	6'39"	6'39"	適
		試料 3	6'50"	6'44"	6'28"	6'23"	6'21"	6'35"	6'50"	適
1ヶ月目	ロット 1	6'22"	6'18"	6'35"	6'39"	6'20"	6'25"	6'39"	適	
	ロット 2	6'40"	6'45"	6'30"	6'25"	6'28"	6'30"	6'45"	適	
	ロット 3	6'25"	6'30"	6'28"	6'40"	6'35"	6'30"	6'40"	適	
3ヶ月目	ロット 1	6'45"	6'50"	6'42"	6'39"	6'42"	6'45"	6'50"	適	
	ロット 2	6'40"	6'42"	6'45"	6'38"	6'40"	6'48"	6'48"	適	
	ロット 3	6'30"	6'45"	6'38"	6'42"	6'46"	6'35"	6'46'	適	
6ヶ月目	ロット 1	6'45"	6'50"	6'55"	6'40"	6'52"	6'44"	6'55"	適	
	ロット 2	6'40"	6'48"	6'57"	6'49"	6'50"	6'50"	6'57"	適	
	ロット 3	6'48"	6'46"	6'50"	6'55"	6'52"	7'00"	7'00"	適	

測定試料について¹⁾:計量的な測定項目でないので, 1, 3, 6ヶ月は各ロット, 1 試料の測定とした.

結果:崩壊試験について変化はなかった.

- 1) 崩壊試験の測定試料は, 原則として各ロットより 3 試料を採取するが, 計量的な測定項目ではないので, 各ロット 1 試料の実施に省略できる. その場合は, その旨を記載すること.

(5) 定量

定量¹⁾

(1) d-クロロフェニラミンマレイン酸塩

d-クロロフェニラミンマレイン酸塩(対表示量%)									
		開始時		1ヶ月後		3ヶ月後		6ヶ月後	
ロット 1	試料 1	100.8	100.6	99.5	99.8	99.9	100.3	99.9	100.3
	試料 2	99.8		99.8		101.0		100.0	
	試料 3	101.2		100.0		100.0		101.0	
ロット 2	試料 1	99.7	100.4	99.7	100.2	99.9	100.2	100.1	100.2
	試料 2	101.8		100.3		100.1		99.9	
	試料 3	99.6		100.5		100.6		100.6	
ロット 3	試料 1	101.1	101.2	100.7	100.5	100.6	100.5	100.6	100.5
	試料 2	100.0		99.8		101.1		101.1	
	試料 3	102.6		101.0		99.7		99.7	

結果:d-クロロフェニラミンマレイン酸塩の含量について変化はなかった.

(2) ヒヨスチアミン

省略

(3) 無水カフェイン

省略

(4) リゾチーム塩酸塩

リゾチーム塩酸塩(対表示量%)									
		開始時		1ヵ月後		3ヵ月後		6ヵ月後	
ロット1	試料1	109.4	108.6	107.1	106.8	103.1	103.5	101.0	101.0
	試料2	108.2		106.8		103.5		101.3	
	試料3	108.2		106.5		103.8		100.7	
ロット2	試料1	109.3	110.0	107.2	107.6	103.4	103.4	101.8	101.1
	試料2	109.9		107.6		103.7		100.6	
	試料3	110.8		107.9		103.2		100.9	
ロット3	試料1	109.7	109.5	106.8	107.0	102.9	103.3	100.5	100.7
	試料2	109.0		107.0		103.5		100.6	
	試料3	109.8		107.3		103.5		101.0	

結果:リゾチーム塩酸塩の含量については約 8.5 %の低下が認められた. なお, 予備試験の結果から検体は 10 %の増し仕込みを行った. 今回の結果によりリゾチーム塩酸塩は経時的に含量低下することから, 規格を表示量の 90.0 ~ 120.0 %とした.

考察²⁾

本品の一定の流通期間中における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) 定量法について

- ・測定試料は, 各ロットにつき 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.
- ・クロマトグラムや写真の添付は必要としない.

2) 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 陳述書及び別紙規格

(1) 陳述書

- ・添付資料の最終ページの余白に、以下の例示を参考として陳述及び署名をすること。
- ・署名はタイプ不可、自筆で記載する。
- ・捺印は不要。

<p>陳 述 書</p> <p>「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。」</p> <p style="text-align: right;">施設名 ○○株式会社 ××研究所</p> <p style="text-align: right;">試験実施責任者 △△ △△</p>
--

(2) 別紙規格

- ・現行の日本薬局方に準じて記載すること。

IV 参考文献

本ガイドラインで引用した出典を以下に記す。

- ・第 15 改正 日本薬局方
- ・第 15 改正 日局原案作成要領
- ・平成 5 年 1 月 29 日 薬審第 85 号 厚生省薬務局審査課長通知
承認基準の定められた一般用医薬品の申請書の記載及び添付試料の取扱いについて
- ・平成 7 年 7 月 20 日 薬審第 755 号 厚生省薬務局審査課長通知
分析法バリデーションに関するテキスト(実施項目)について
- ・平成 9 年 10 月 28 日 医薬審第 338 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知
分析法バリデーションに関するテキスト(実施方法)について
- ・平成 18 年 3 月 31 日 薬食審発第 0331016 号
厚生労働省医薬品食品局審査管理課長通知
第 15 改正日本薬局方の制定に伴う医薬品製造販売承認申請等の取扱いについて
- ・医薬品製造指針 2001
- ・医薬品製造販売指針 2005
- ・大阪府立公衆衛生研究所, 食品医薬品部薬事指導課
「規格及び試験方法」に関するガイドブック
- ・日本薬局方技術情報 2001
- ・日本薬局方フォーラム