

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

— 一般用漢方製剤 —

平成 31 年 3 月

静岡県健康福祉部生活衛生局薬事課
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。
- 主に、一般用漢方製剤をモデルとした【規格及び試験方法】に関する内容となっており、参考として一般用生薬製剤に関する情報を掲載しています。
- 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	4
II	承認基準等参考資料	5
III	必要記載項目	7
IV	モデル事例	9
	1 成分及び分量又は本質	10
	2 規格及び試験方法	12
	(1) 含量規格	13
	(2) 性状	14
	(3) 確認試験	15
	(4) 純度試験	18
	(5) 乾燥減量	19
	(6) 灰分	20
	(7) 酸不溶性灰分	21
	(8) エキス含量	22
	(9) 製剤均一性試験	23
	(10) 崩壊試験	24
	(11) 定量法	25
	(12) 標準物質	28
	(13) 試薬・試液	29
	(14) 備考	30
	3 規格及び試験方法の設定に関する資料	31
	(1) 性状	33
	(2) 確認試験	34
	(3) 乾燥減量	36
	(4) 灰分	37
	(5) 酸不溶性灰分	38
	(6) エキス含量	39
	(7) 製剤均一性試験	40
	(8) 崩壊試験	42
	(9) 定量法	43
	4 安定性に関する資料	51
	(1) 性状	53
	(2) 確認試験	54
	(3) 乾燥減量	55
	(4) 灰分	56
	(5) 酸不溶性灰分	57
	(6) エキス含量	58
	(7) 製剤均一性試験	59

(8) 崩壞試驗	60
(9) 定量法	61
5 陳述書	62

I 本ガイドブックに関わる共通事項

- 1 本ガイドブックの記載内容は、原則として第 17 改正日本薬局方に従う。
- 2 質量の記載については、100 mg 以上の場合は「g」、100 μ g 以上 100 mg 未満の場合は「mg」、100 ng 以上 100 μ g 未満の場合は「 μ g」、100 ng 未満は「ng」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 承認基準等参考資料

*本文中には表題あるいは各アルファベットと通し番号で略して、参照した通知等を明記する。
例)第17改正日本薬局方 →C1

A 一般用漢方製剤関連

	発出日	発出番号	表題
1	平成29年 3月28日	薬生発0328 第1号	一般用漢方製剤製造販売承認基準について
2	平成29年 3月28日	薬生発0328 第4号	医薬品,医療機器等の品質,有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令第80条第2項第5号の規定に基づき厚生労働大臣が指定する医薬品の種類等の一部を改正する件について
3	平成29年 3月31日	薬生薬審発0331 第19号	「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資料の取扱い等について」の一部改正について
4	平成29年 3月31日	薬生薬審発0331 第21号	都道府県知事が承認する漢方製剤の製造販売承認事務の取扱いについて
5	平成29年 6月20日	事務連絡	都道府県知事が承認する漢方製剤の製造販売承認事務の取扱いに関する質疑応答集(Q&A)について

B 一般用生薬製剤関連

	発出日	発出番号	表題
1	平成29年 12月21日	薬生発1221 第4号	一般用生薬製剤製造販売承認基準について
2	平成30年 3月29日	薬生薬審発0329 第19号	都道府県知事が承認する生薬製剤の製造販売承認事務の取扱いについて
3	平成30年 3月29日	薬生薬審発0329 第21号	「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資料の取扱い等について」の一部改正について

C その他参考通知等

	発出日等	発出番号	表題
1	平成 28 年 3月7日	平成 28 年厚生労働省 告示第 64 号	第 17 改正 日本薬局方
	平成 29 年 12月1日	平成 29 年厚生労働省 告示第 348 号	第 17 改正 日本薬局方第一追補
2	平成 27 年 10月5日	薬機規発第1005001号	第 17 改正 日本薬局方原案作成要領
3	平成 5 年 1月29日	薬審第 85 号	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資料の取扱いについて
4	平成 7 年 7月20日	薬審第 755 号	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
5	平成 9 年 10月28日	医薬審第 338 号	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
6	平成 15 年 10月27日	薬食審査発 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
7	平成 26 年 7月10日	薬食審査発 0710 第 4 号	「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資料の取扱い等について」の一部改正について
8	平成 27 年 12月25日	薬生審査発 1225 第 6 号	生薬のエキス製剤の承認販売申請に係るガイドランスについて
9	平成 12 年 12月12日	医薬発第 1226 号	ウシ等由来物を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について
10	平成 13 年 1月26日	医薬審発第 63 号	ウシ等由来原料を使用する医薬品等に関する一部変更承認申請の取扱いについて
11	平成 26 年 10月2日	薬食審査発 1002 第1号	生物由来原料基準の運用について
		薬食機参発 1002 第5号	
12	—	—	医薬品製造販売指針 2015
13	—	—	医薬品製造販売指針別冊 要指導・一般用医薬品 製造販売承認基準・申請実務の手引き 2017

III 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。(→A3-別添表3)

一般用漢方製剤

		含量規格	性状	確認試験	純度試験	乾燥減量	灰分	酸不溶性灰分	エキス含量	製剤均一性試験(注)	崩壊試験	定量法
分包剤	散剤	○	○	○	△	○	△	△	△	○		○
	顆粒剤	○	○	○	△	○	△	△	△	○	○	○
錠剤	素錠	○	○	○	△	○	△	△	△	○	○	○
	フィルムコーティング錠	○	○	○	△	○	△	△	△	○	○	○
	糖衣錠	○	○	○	△	○	△	△	△		○	○
硬カプセル剤	内容が散剤	○	○	○	△	○	△	△	△	○	○	○
	内容が顆粒剤	○	○	○	△	○	△	△	△	○	○	○
	軟カプセル剤	○	○	○	△	○	△	△	△	○	○	○

(注) 日本薬局方 一般試験法 製剤均一性試験法 2. 質量偏差試験法を適用する。

○は必須,△は必要に応じて設定するものを示す。詳細については各項目を参照すること。

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。

一般用生薬製剤について

参考

- 申請書の記載及び添付資料については、「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資料の取扱い等について」(平成5年1月29日付け薬審第85号厚生省薬務局審査課長通知)の別添により取り扱うこと。
(→B2-1)
- 規格及び試験方法欄には、当該生薬の日本薬局方医薬品各条の規定による旨を記載すること。(→B3-別添-第1-7)
- 剤形は、浸剤・煎剤用製剤又は茶剤とする。ただし、粉末生薬及びユウタンは、日本薬局方医薬品各条に規定されたものとする。(→B1-別紙-2-(3))

IV 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29年3月28日薬生発0328第1号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知（→A1），医薬品製造販売指針2015（→C12）等に従うこと。

1 成分及び分量又は本質

芍薬甘草湯エキスの規格及び試験方法は日本薬局方に適合する。

【成分及び分量又は本質】

1日量(3.75 g)中

有効成分	日局 芍薬甘草湯エキス ¹⁾⁻⁵⁾	1.25 g
	(以下の生薬から得たエキス(1/2量)固形分1.25 gを含有) ⁶⁾	
	日局 シャクヤク	3.0 g
	日局 カンゾウ	3.0 g
賦形剤	日局 ⁷⁾ 乳糖水和物 ⁸⁾	適量
賦形剤	日局 ⁷⁾ ステアリン酸マグネシウム ⁸⁾	18.75 mg
		合計 3.75 g

- 「医薬品,医療機器等の品質,有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令第80条第2項第5号の規定に基づき厚生労働大臣が指定する医薬品の種類等(昭和45年厚生省告示第366号(以下「告示」という。))の別表第19に掲げられたものであること。(→A4-別紙-2(1))
- 告示の別表第19に掲げられた有効成分は,日本薬局方医薬品各条の当該有効成分の製法欄に記載された方法で製すること。(→A4-別紙-2(2))
- 日本薬局方医薬品各条の製法欄に複数の処方が規定されている場合は,そのうちの一つを選択すること。(→A4-別紙-2(3))

例 日本薬局方芍薬甘草湯エキスの医薬品各条製法欄の規定

	1)	2)
シヤクヤク	6 g	5 g
カンゾウ	6 g	5 g

処方1)又は処方2)のいずれか一方を選択する。
- 告示の別表第19に掲げる有効成分(コウイを除く。)に含まれる各構成生薬の1日最大分量は,漢方処方ごとに日本薬局方医薬品各条の製法欄に規定される量(コウイの場合は20 gとする)(以下「満量」という。)とし,満量に1/2以上1以下を乗じた量とする。また,満量に1/2以上1以下を乗じる場合は,全ての構成生薬(コウイを含む。)に同一の数値を乗じること(構成生薬ごとに異なる数値を乗じることとは認められない。).(→A4-別紙-2(4))
- 有効成分(以下「漢方処方エキス」という。)の製法は,日本薬局方医薬品各条の製法欄に規定された方法に基づき,詳細に記載すること。特殊な製法で漢方処方エキスを製する場合には,当局と協議すること。(→A4-別紙-2(8))

- 6) 満量処方ではない場合、成分及び分量又は本質のテキスト欄に有効成分名の後に()書きで乗じた係数を記載すること。(→A4-別紙-2(5))

例 桂枝茯苓丸エキスの1/2処方の場合

別紙規格 桂枝茯苓丸エキス

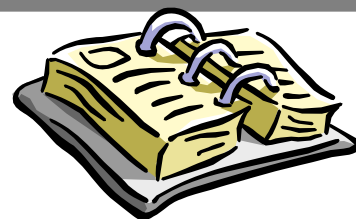
テキスト欄 桂枝茯苓丸エキスは桂枝茯苓丸エキス(1/2量)である。

別紙規格名 桂枝茯苓丸エキス(1/2量)

- 7) 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。
- 8) 有効成分以外の成分については、製剤の投与量において安全で、かつ、その製剤の有効性を阻害し、又は試験に支障をきたすことのないものであること。
また、剤形等も考慮の上、劇薬等に該当しないことに留意すること。(→A4-別紙-2(6),(7))なお、生薬末、化成品等の告示で示された漢方処方エキス以外のものを配合した製剤は、厚生労働大臣が承認するものに該当する。(→A5-別添Q3)

参考

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、平成26年10月2日薬食審査発1002第1号医薬食品局審査管理課長通知、薬食機参発1002第5号大臣官房参事官通知等に従うこと。



2 規格及び試験方法

FD システムでは、試験名ごとに項を起こして記載することとなっている。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 _x H _y O _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、1日量(3.75 g)中、ペオニフロリン ($C_{23}H_{28}O_{11}$:480.46) 25~75 mg 及びグリチルリチン酸($C_{42}H_{62}O_{16}$:822.93) 25~75 mg を含む。

1) 含量規格について

- ・ 日本薬局方医薬品各条に定められた漢方処方エキスの含量規格に準じて規格を設定すること。
- ・ 実測値及び別紙規格の含量規格,安定性試験の結果等に基づいて適切な上限値,下限値及び規格幅により含量規格を設定すること。(→C1-参考情報)
- ・ 次の点に留意して設定すること。(→C12-p150)
 - (ア) 指標成分については規格を設定すること。なお、指標成分以外のものであっても、定量可能なものについては可能な限り規格を設定すること。
 - (イ) 標準湯剤1日量分中の指標成分の下限値の70%以上に設定することで差し支えないが、可能な限り標準湯剤の指標成分下限値以上とすること。

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。

また、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。

参考

生薬を配合した製剤で定量の検討が必要な生薬は、医薬品製造販売指針2015に例として挙げられているので、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、淡褐色～褐色の顆粒の分包剤で、僅かににおいがあり、味は甘い。¹⁾

1) 性状について

- ・ 色、におい及び形状等について記載すること。(→C12-p150)
- ・ 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。
- ・ メイラード反応により、保管時に僅かずつ濃い色に傾くことがあるため、経時的な変化を加味して色の幅(○色～○色)を決めることが望ましい。「白色～淡黄色」のような幅記載でもよい。(→C8-別添-第4章-2-①)
- ・ 味については必ずしも項目を設定する必要はない。試験者に健康上の悪影響を与える可能性があるものについては、味の規定を除外することができる。除外した場合は、その理由を記載すること。(→C8-別添-第4章-2-①)
- ・ 分包剤は、分包である旨を記載すること。(→C7-別添-第1-7-(2)-ア)
- ・ 他の剤形については平成 26 年7月 10 日薬食審査発 0710 第 4 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知等に従うこと。

(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) ペオニフロリン²⁾ (シャクヤク)

本品1.5 gをとり, 水10 mLを加えて振り混ぜた後, 1-ブタノール10 mLを加えて振り混ぜ, 遠心分離し, 上澄液を試料溶液とする。

別に, ペオニフロリン標準品³⁾又は薄層クロマトグラフィー用ペオニフロリン1 mgをメタノール1 mLに溶かし, 標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液5 μ L⁴⁾ずつにつき, 次の条件で薄層クロマトグラフィー<2.03>により試験を行うとき, 試料溶液から得た数個のスポットのうち1個のスポットは, 標準溶液から得たスポットと色調及びRf値が等しい⁵⁾。

試験条件

薄層板 : 薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板⁶⁾

展開溶媒 : 酢酸エチル/メタノール/水混液(20:3:2)

展開距離 : 約 10 cm

検出方法 : 4-メキシベンズアルデヒド・硫酸試液を均等に噴霧し, 105°Cで 5 分間加熱する。

(2) グリチルリチン酸²⁾ (カンゾウ)

省略

1) 確認試験の設定について

- ・原則として, 配合した全ての生薬について設定すること。(→C12-p150)
- ・設定が困難な場合は, 検討結果や理由書(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。(→C12-p151)
- ・特異性のある試験方法を採用すること。
- ・個々の成分に分離した上での確認試験が望ましいので, 薄層クロマトグラフィー等を用いる方法等を検討すること。(→C12-p150)
- ・化学的方法を用いる場合は, 単一の生薬に由来する成分のみが検出できる方法を検討すること。(→C12-p150)
- ・ブクリョウのように適当なスポットが見つからない生薬は, リーベルマン反応(トリテルペン, ステロイド)やヨウ素反応(でんぷん)等の定性反応で確認を行うこと。(→C8-別添-第4章-2-②)
- ・薄層クロマトグラフィーについては, 第十七改正日本薬局方 参考情報 G5. 生薬関連「生薬及び生薬製剤の薄層クロマトグラフィー」を参考にすること。

2) 確認する成分名を記載すること。

- 3) 使用する標準物質の名称を記載すること。標準物質は、「日本薬局方標準品→日本薬局方収載試薬→一般試薬又は自社精製品」の順で、より上位のものをを用いること。一般試薬又は自社精製品を用いる場合は、日本薬局方薄層クロマトグラフィー用試薬(例. ギンセノシド R_{g1} , 薄層クロマトグラフィー用等)に準じて規格を設定し、「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付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, 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。
 - 標準溶液がスポットを1つしか与えない場合は, 色調及び R_f 値を特定する必要はなく, 「試料溶液から得たスポットと色調及び R_f 値が等しい」と記載すればよい。(→C8-別添-第4章-2-②)
 - 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。
- 6) 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。



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、移動相の塩濃度、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の変更等は複数の確認方法とは認められない。

(4) 純度試験

【規格及び試験方法】

【試験名】 : 純度試験¹⁾

【規格及び試験方法】

(1) 重金属

本品 3.0 g をとり, 第3法により検液を調製し, 試験を行う. 比較液には鉛標準液 2.0 mL を加える (30 ppm 以下).

(2) ヒ素

本品 3.0 g をとり, 第3法により検液を調製し, 試験を行う (2 ppm 以下).

1) 純度試験の設定について

- 生薬の特性に合わせて, 重金属, ヒ素, 残留農薬等の項目を必要に応じて設定するが, 漢方製剤では少なくとも重金属及びヒ素の試験が必要である. ただし, 日本薬局方各条の原料生薬あるいはエキス剤において設定され, 製造工程での混入がないことを客観的に説明できる場合は, 設定する必要はない. (→A5-別添-Q10, C12-p151, C8-別添-第4章-2-③)
- 重金属及びヒ素の規格値を決定する場合, 日本薬局方重金属試験法や日本薬局方ヒ素試験法だけでなく, カドミウム, 水銀, 鉛及びヒ素の個別値が求められる方法で測定し, それらの値に基づき規格を各々設定することが望ましい. なお, 一部の金属で特異的に高い値が得られるときには, その値を考慮した個別規格を設定すべきである. (→C8-別添-第4章-2-③)
- 牛車腎気丸エキス製剤, 真武湯エキス製剤及び八味地黄丸エキス製剤については, 日本薬局方医薬品各条に定められた漢方処方エキスの項に準じて, 純度試験に次の事項を必ず規定すること. (→A5-別添-Q10)
 - ブシジエステルアルカロイド(アコニチン, ジェサコニチン, ヒパコニチン及びメサコニチン)

(5) 乾燥減量

【規格及び試験方法】

【試験名】 : 乾燥減量¹⁾

【規格及び試験方法】

8.0 %以下(1 g, 105°C, 5 時間).

- 1) 乾燥減量は、糖衣を施したものは別として、各剤形を問わず記載すること。本系統薬剤は天然物であるので水分の量がカビ、発酵等に直接影響するので製品に対する注意上、規格を定めておく必要がある。

(6) 灰分

【規格及び試験方法】

【試験名】 : 灰分¹⁾

【規格及び試験方法】

9.0 %以下.

1) 灰分の設定について

灰分の試験は、確認、定量等ができない製剤については重要な製品規格となるものであり、日本薬局方生薬規格試験法に準じて試験する必要がある。ただし、日本薬局方医薬品各条に定められた漢方処方エキスの項の規格並びに申請のあった製剤の他の規格及び試験方法を考慮したうえで、合理的な理由がある場合には設定する必要はない(例: 製剤原料であるエキス剤等に設定されている場合)。 (→A5-別添-Q10,C12-p151)

(7) 酸不溶性灰分

【規格及び試験方法】

【試験名】 : 酸不溶性灰分¹⁾

【規格及び試験方法】

5.0 %以下.

1) 酸不溶性灰分の設定について

酸不溶性灰分の試験は、確認、定量等ができない製剤については重要な製品規格となるものであり、日本薬局方生薬規格試験法に準じて試験する必要がある。ただし、日本薬局方医薬品各条に定められた漢方処方エキスの項の規格並びに申請のあった製剤の他の規格及び試験方法を考慮したうえで、合理的な理由がある場合には設定する必要はない(例:製剤原料であるエキス剤等に設定されている 等)。(→A5-別添-Q10,C12-p151)

(8) エキス含量

【規格及び試験方法】

【試験名】 : エキス含量¹⁾

【規格及び試験方法】

希エタノールエキス含量

9.0～21.0 %

1) エキス含量の設定について

エキス含量の試験は、その製剤について、水、エタノール、酢酸エチル等いくつかの溶媒で検討し、適当なもので規格を設定することが原則である。試験方法は日本薬局方一般試験法の生薬試験法中のエキス含量の項を参考のこと。

なお、日本薬局方医薬品各条に定められた漢方処方エキス等の項の規格並びに申請のあった製剤の他の規格及び試験方法を考慮したうえで、合理的な理由がある場合には設定する必要はない（例：製剤原料であるエキス剤等に設定されている 等）。（→A5-別添-Q10,C12-p151）

(9) 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¹⁾

【規格及び試験方法】

本品は質量偏差試験²⁾により試験を行うとき、これに適合する。

ただし、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。

- 1) 糖衣錠については設定不要。(→A3-別添-表3).
- 2) 日本薬局方 一般試験法 製剤均一性試験法 2. 質量偏差試験により設定する。

(10) 崩壊試験

【規格及び試験方法】

【試験名】 : 崩壊試験¹⁾

【規格及び試験方法】

本品は、試験を行うとき、顆粒剤の試験に適合する。

1) 崩壊試験の設定について

- ・ 剤形に応じて、日本薬局方 一般試験法 崩壊試験法により設定する。
- ・ 散剤については設定不要。(→A3-別添-表3)

(11) 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) ペオニフロリン定量法

本品約0.6 gを精密に量り²⁾, 薄めたメタノール(1→2) 50 mLを正確に加えて15分間振り混ぜた後, ろ過し, ろ液を試料溶液とする. 別に, 日本薬局方ペオニフロリン標準品^{3),4)}(別途10 mgにつき, 電量滴定法により水分を測定しておく⁵⁾)約10 mgを精密に⁶⁾量り, 薄めたメタノール(1→2)に溶かして正確に100 mLとし, 標準溶液とする. 試料溶液及び標準溶液10 μ 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い, それぞれの液のペオニフロリンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する.

本品1日量(3.75 g)中のペオニフロリン($C_{23}H_{28}O_{11}$)の量(mg)⁷⁾

$$=M_S \times A_T / A_S \times 1/2 \times (1/M_T) \times 3.75$$

M_S : 脱水物に換算したペオニフロリン標準品の秤取量(mg)

M_T : 本品の秤取量(g)

試験条件⁸⁾

検出器 : 紫外吸光度計(測定波長:232 nm)

カラム : 内径 4.6 mm, 長さ 15 cm 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⁹⁾.

カラム温度 : 20℃付近の一定温度¹⁰⁾.

移動相 : 水/アセトニトリル/リン酸混液(850:150:1)

流量 : 毎分 1.0 mL(ペオニフロリンの保持時間約 9 分)

システム適合性¹¹⁾

システムの性能¹²⁾:

ペオニフロリン標準品及びアルビフロリン1 mgずつを薄めたメタノール(1→2)に溶かして10 mLとする. この液10 μ Lにつき, 上記の条件で操作するとき, アルビフロリン, ペオニフロリンの順に溶出し, その分離度は2.5以上である.¹³⁾

システムの再現性¹⁴⁾:

標準溶液 10 μ Lにつき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, ペオニフロリンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5 %以下である.

(2) グリチルリチン酸定量法

省略

1) 日本薬局方医薬品各条に定められた漢方処方エキス及び生薬エキスにおいて, 定量法が設定されている指標成分について設定すること.

なお, 指標成分以外のものであっても, 定量可能なものについては可能な限り規格を設定すること. また, 第 17 改正日本薬局方 参考情報 G5. 生薬関連「生薬等の定量指標成分について」を参考にすること.

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) 標準物質について
 - ・ 使用する標準物質の名称を記載すること。
 - ・ 日本薬局方標準品→日本薬局方収載試薬→一般試薬又は自社精製品の順で、より上位のものを用いること。一般試薬又は自社精製品を用いる場合は日本薬局方定量用試薬(例. サイコサポニン b₂, 定量用)に準じて規格を設定すること。また,本文中では「定量用〇〇」として記載し,「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付きの番号として記載すること。
 - ・ 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。
- 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) 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。
- 6) 標準物質の「質量」は, 「精密に量る」こと。
- 7) 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。
- 8) 「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。
- 9) カラムの内径及び長さ, 並びに充填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。(約〇mm, 〇〇~□□cm という表記はしないこと.)
例) 内径〇〇mm, 長さ□□cm のステンレス管に×× μm の液体クロマトグラフィ用***を充填する。
- 10) カラム温度の表記は「〇〇℃付近の一定温度」と記載し, 「室温」は用いないこと。
- 11) 「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。
- 12) 「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。

13) 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。

14) 「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。

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。



(12) 標準物質¹⁾

1) 標準物質について

日本薬局方標準品→日本薬局方収載試薬→一般試薬又は自社精製品の順で、より上位のものを用い、日本薬局方に収載されていない標準物質を使用する場合は、本文中に通し番号を付し、「標準物質」の項を設定し規格を記載すること。（→C8-別添-第4章-2-⑧）

例として、「定量法」の項で、日本薬局方に収載されていない標準物質を用いる場合は以下のようなになる。

【規格及び試験方法】

【試験名】 : 標準物質

【規格及び試験方法】

*) 定量用〇〇:「〇〇」

ただし、乾燥したものを定量するとき〇〇(〇〇の分子式:〇〇の分子量)
99.0%以上を含むもの。

なお、これらは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。）

(13) 試薬・試液¹⁾

1) 試薬・試液について

- ・ 日本薬局方に収載されていない試薬・試液等を使用する場合は、本文中に通し番号を付し、「試薬・試液」の項を設定し、日本薬局方の記載方法に準じて規格を記載すること。
- ・ 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。
- ・ 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)に収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、…」
- ・ 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。

例として、日本薬局方に収載されていない試液を用いる場合は以下のようなる。

【規格及び試験方法】

【試験名】 : 試薬・試液

【規格及び試験方法】

*) ××塩緩衝液

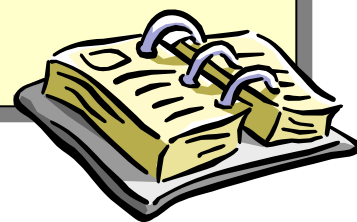
塩化ナトリウム △△ g に pH □□リン酸塩緩衝液を加えて溶かし、1000 mL とする。

なお、これらは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・試液について

参考

- ・ 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。
- ・ 日本薬局方に示されたクラス1の溶媒は使用を避けること。
- ・ 日本薬局方に示されたクラス2の溶媒は医薬品中の残留量に留意すること。(→C1-2.46)
- ・ ハロゲン化合物(クロロホルム、ジクロロメタン等)、二硫化炭素の使用については、慎重に検討すること。(→C2-1.2)



(14)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並びに一般用漢方製剤製造販売承認基準による。

日本薬局方芍薬甘草エキス 処方1)

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、「一般用」、「漢方製剤製造販売承認基準による」旨の記載をすること。
- ・日本薬局方医薬品各条に定められた漢方処方エキスの製法の処方番号を示すこと。(→A3-別添-8-(2))

参考

一般用生薬製剤の場合

一般用漢方製剤の場合と同様に、規格及び試験方法欄の末尾に備考の項を設け、「一般用」、「生薬製剤製造販売承認基準による」旨の記載をすること。
(→B1-別添-第1-7)

3 規格及び試験方法の設定に関する資料¹⁾

「芍薬甘草湯エキス製剤」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)
 - ③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は、表計算ソフトを使用した場合、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, 形状等について試験を行った.

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	淡褐色の顆粒の分包剤で, 僅かににおいがあり, 味は甘かった.	淡褐色の顆粒の分包剤で, 僅かににおいがあり, 味は甘かった.	淡褐色の顆粒の分包剤で, 僅かににおいがあり, 味は甘かった.
ロット 2	淡褐色の顆粒の分包剤で, 僅かににおいがあり, 味は甘かった.	淡褐色の顆粒の分包剤で, 僅かににおいがあり, 味は甘かった.	淡褐色の顆粒の分包剤で, 僅かににおいがあり, 味は甘かった.
ロット 3	淡褐色の顆粒の分包剤で, 僅かににおいがあり, 味は甘かった.	淡褐色の顆粒の分包剤で, 僅かににおいがあり, 味は甘かった.	淡褐色の顆粒の分包剤で, 僅かににおいがあり, 味は甘かった.

以上の結果及び安定性試験の結果より, 本品の性状は「淡褐色～褐色の顆粒の分包剤で, 僅かににおいがあり, 味は甘い. 」とした²⁾.

- 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) 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, 承認申請時に添付を要しないことが認められ, 後日, 審査期間中に提出することとされている. この場合, 考察としては「以上の結果より, 本品の性状は「淡褐色～褐色の顆粒の分包剤で, 僅かににおいがあり, 味は甘い. 」とした. 」となる.

(2) 確認試験

確認試験¹⁾

(1) ペオニフロリン(シャクヤク)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、添加剤のみ配合したブランク 1 及び本品より日局シャクヤクを除いたブランク 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(株式会社〇〇〇)を使用した。³⁾

試験結果

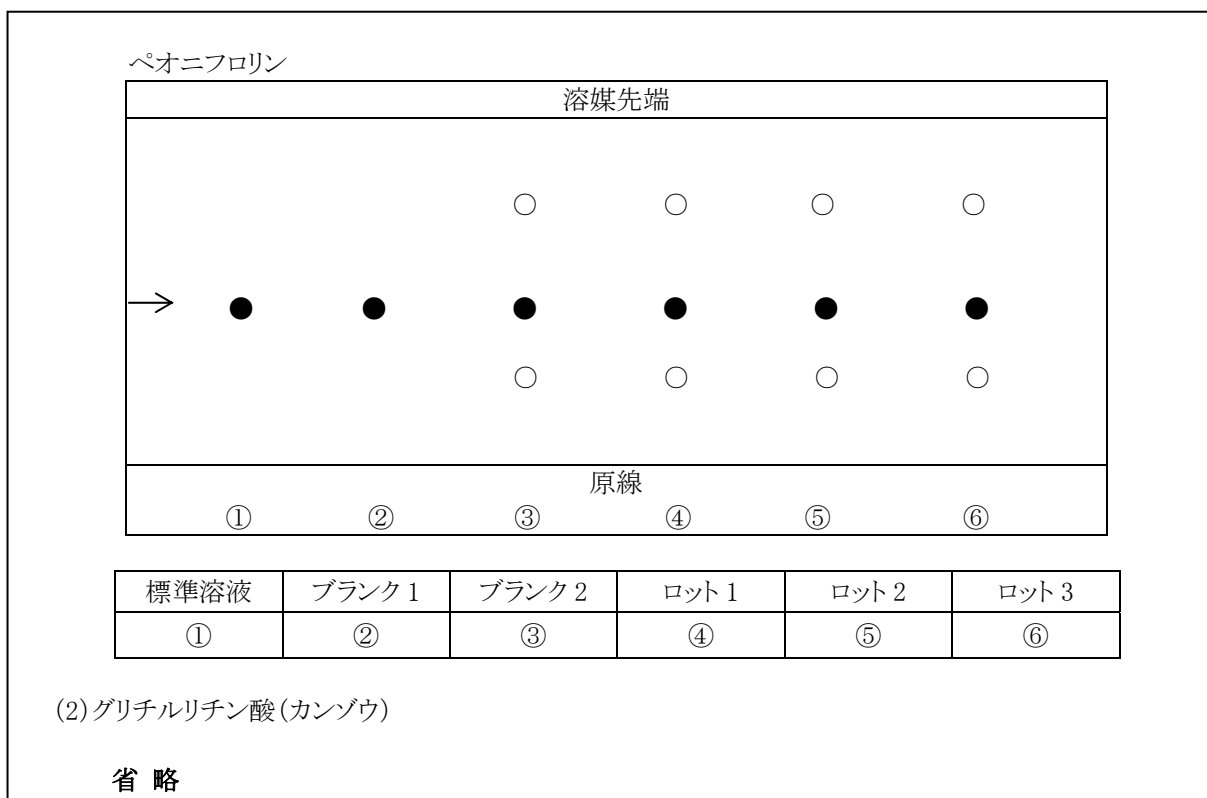
標準溶液、ブランク(1, 2)、本品 3 ロットについて、各ロット 3 試料の試験を行った結果⁴⁾を示した。また、標準溶液(1)、標準溶液(2)、試料溶液(ロット 1、ロット 2 及びロット 3 の各試料 1)及びブランク溶液⁵⁾の薄層クロマトグラム⁶⁾の写真を添付した。

		ペオニフロリン
標準溶液		R_f 値 0.36 の位置に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
ブランク 2		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 0.36 の位置に紫色のスポットを認めた
ロット 2	1 回目	R_f 値 0.36 の位置に紫色のスポットを認めた
ロット 3	1 回目	R_f 値 0.36 の位置に紫色のスポットを認めた
標準溶液		R_f 値 0.36 の位置に紫色のスポットを認めた
ロット 1	2 回目	R_f 値 0.36 の位置に紫色のスポットを認めた
ロット 2	2 回目	R_f 値 0.36 の位置に紫色のスポットを認めた
ロット 3	2 回目	R_f 値 0.36 の位置に紫色のスポットを認めた
標準溶液		R_f 値 0.36 の位置に紫色のスポットを認めた
ロット 1	3 回目	R_f 値 0.36 の位置に紫色のスポットを認めた
ロット 2	3 回目	R_f 値 0.36 の位置に紫色のスポットを認めた
ロット 3	3 回目	R_f 値 0.36 の位置に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、ペオニフロリ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、4-メトキシベンズアルデヒド・硫酸試液によって R_f 値約 0.4 の紫色のスポットを指標スポットとしてペオニフロリン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。



- 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. 原則として, 日本薬局方に規定されている指標成分については検討すること. ただし, 実施可能な成分につき定め, 実施困難な成分については, 規格設定は不要とする. なお, 後者の場合は科学的根拠を示した理由書等を添付すること.
- 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) 漢方製剤の確認試験におけるブランクは, 日本薬局方で規定される漢方エキスを配合した製剤の場合には, 処方からこの漢方エキスを除いた, 賦形剤等添加剤のみで調製された試料をブランクとしてもよい.
- 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.

(3) 乾燥減量

乾燥減量¹⁾

試験方法

日本薬局方に従い、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。

乾燥減量(%)						
	ロット1		ロット2		ロット3	
試料 1	4.7	4.7	5.1	4.9	5.0	4.7
試料 2	4.9		4.8		4.7	
試料 3	4.6		4.9		4.5	

以上の結果及び安定性試験の結果より、規格を「8.0 %以下」¹⁾とした。

- 1) 軟エキス、流エキス等で、減量が多い場合には、「25 %以下」だけでなく、「15～25 %」のように幅で規定すべきである。(→C12-p151)また、乾燥エキスは、固化しない上限値を設定する。(→C8-別添-第4章-2-④)

(4) 灰分

灰分¹⁾

試験方法

日本薬局方に従い、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。

灰分 (%)						
	ロット1		ロット2		ロット3	
試料 1	5.7	5.7	6.1	5.9	6.0	5.7
試料 2	5.9		5.8		5.7	
試料 3	5.6		5.9		5.5	

以上の結果及び安定性試験の結果より、規格を「9.0 %以下²⁾とした。

- 1) 「規格及び試験方法」に「灰分」の項を設定しない場合は必要ない。
- 2) 仮に灰分 5 %前後の製剤について、規格を 15 %以下と記載することは事実として間違いではないにしても、規格としては適当ではない。規格値は実測の最大値の +20 %位のところを目安に設定すべきである。なお、可能な限り灰分の数値は○ % ~ ○ %という記載が望ましい。(→C12-p151)

(5) 酸不溶性灰分

酸不溶性灰分¹⁾

試験方法

日本薬局方に従い、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。

灰分 (%)						
	ロット1		ロット2		ロット3	
試料 1	3.0	3.1	3.2	3.2	3.0	3.0
試料 2	3.2		3.2		2.9	
試料 3	3.1		3.1		3.0	

以上の結果及び安定性試験の結果より、規格を「5.0 %以下」とした。

- 1) 「規格及び試験方法」に「酸不溶性灰分」の項を設定しない場合は必要ない。

(6) エキス含量

エキス含量¹⁾

試験方法

日本薬局方に従い、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²⁾。溶媒は、希エタノールと水で検討した³⁾。

(1) 溶媒: 希エタノール

エキス含量(%)						
	ロット1		ロット2		ロット3	
試料 1	14.7	15.0	15.1	15.0	15.3	15.0
試料 2	15.3		15.4		14.5	
試料 3	15.0		14.6		15.2	

(2) 溶媒: 水

エキス含量(%)						
	ロット1		ロット2		ロット3	
試料 1	13.8	14.4	14.1	13.4	12.3	14.3
試料 2	13.5		12.4		16.5	
試料 3	15.9		13.6		14.2	

以上の結果及び安定性試験の結果より、希エタノールを適当な溶媒として選択し、規格を「9.0～21.0 %」とした。

- 1) 「規格及び試験方法」に「エキス含量」の項を設定しない場合は必要ない。
- 2) エキス含量の試験は、その製剤について、水、エタノール、酢酸エチル等いくつかの溶媒で検討し、適当なもので規格を設定することが原則である。(→C12-p 151、153)
- 3) これらの規格は○ %以上(以下)という記載は好ましくなく、○ %～○ %という記載でなされるべきものである。なお、指標成分と異なり、中心値から±50 %とするなど、いたずらに規格幅を大きくとることは好ましくない。(→C12-p151)
 通例、実測値から幅を持って規格設定する。希エタノールを溶媒とする場合、実測値が上限付近に偏る際は、下限値で設定することもある。(→C8-別添-第4章-2-⑦)

(7) 製剤均一性試験

製剤均一性試験

試験方法

日本薬局方に従い、質量偏差試験を行った。

ペオニフロリン及びグリチルリチン酸は、それぞれ生薬であるシャクヤク末及び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。

ロット1

	試料1		試料2		試料3	
	質量 (g)	含量推定値 (%)	質量 (g)	含量推定値 (%)	質量 (g)	含量推定値 (%)
w1	1.8756	99.5	1.8656	99.0	1.9156	101.7
w2	1.9100	101.4	1.9000	100.8	1.8800	99.8
w3	1.8893	100.3	1.8723	99.4	1.8423	97.8
w4	1.8724	99.4	1.9224	102.0	1.9224	102.0
w5	1.9187	101.8	1.9187	101.8	1.9287	102.4
w6	1.8764	99.6	1.8574	98.6	1.8674	99.1
w7	1.8679	99.1	1.8779	99.7	1.8579	98.6
w8	1.8915	100.4	1.8965	100.7	1.8765	99.6
w9	1.8790	99.7	1.8690	99.2	1.8790	99.7
w10	1.8602	98.7	1.8612	98.8	1.8712	99.3
平均値	1.8841	100.0	1.8841	100.0	1.8841	100.0
標準偏差(s)	—	0.98	—	1.26	—	1.52
判定値(%)	2.4		3.0		3.7	
判定	適		適		適	

ロット2

	試料1		試料2		試料3	
	質量 (g)	含量推定値 (%)	質量 (g)	含量推定値 (%)	質量 (g)	含量推定値 (%)
w1	1.8656	99.0	1.8556	98.5	1.9006	100.9
w2	1.9200	101.9	1.9100	101.4	1.8920	100.4
w3	1.8993	100.8	1.8823	99.9	1.8823	99.9
w4	1.8624	98.8	1.9124	101.5	1.9124	101.5
w5	1.9287	102.4	1.9287	102.4	1.9087	101.3
w6	1.8664	99.1	1.8674	99.1	1.8874	100.2
w7	1.8779	99.7	1.8679	99.1	1.8679	99.1
w8	1.9015	100.9	1.8865	100.1	1.8665	99.1
w9	1.8690	99.2	1.8590	98.7	1.8690	99.2

w10	1.8502	98.2	1.8712	99.3	1.8612	98.8
平均値	1.8841	100.0	1.8841	100.0	1.8848	100.0
標準偏差(s)	—	1.41	—	1.33	—	0.98
判定値(%)	3.4		3.2		2.4	
判定	適		適		適	

ロット3

	試料 1		試料 2		試料 3	
	質量 (g)	含量推定値 (%)	質量 (g)	含量推定値 (%)	質量 (g)	含量推定値 (%)
w1	1.8956	100.6	1.8856	100.1	1.9406	103.0
w2	1.9100	101.4	1.9400	103.0	1.8720	99.4
w3	1.8793	99.7	1.8723	99.4	1.8623	98.8
w4	1.8624	98.8	1.9024	101.0	1.9224	102.0
w5	1.9187	101.8	1.9187	101.8	1.9387	102.9
w6	1.8464	98.0	1.8574	98.6	1.8774	99.6
w7	1.8979	100.7	1.8679	99.1	1.8579	98.6
w8	1.9025	101.0	1.8865	100.1	1.8565	98.5
w9	1.8770	99.6	1.8690	99.2	1.8670	99.1
w10	1.8452	97.9	1.8612	98.8	1.8512	98.3
平均値	1.8835	100.0	1.8861	100.1	1.8846	100.0
標準偏差(s)	—	1.37	—	3.52	—	2.64
判定値(%)	3.3		8.4		4.5	
判定	適		適		適	

以上の結果より、本品は、日本薬局方 一般試験法 製剤均一性試験法 2. 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) 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。

(8) 崩壊試験

崩壊試験

試験方法

崩壊試験法 2. 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
ロット 1	試料 1	1'52"	1'55"	1'45"	1'55"	2'05"	2'05"	2'05"	適
	試料 2	2'05"	2'08"	2'05"	2'05"	1'55"	2'25"	2'18"	適
	試料 3	1'51"	1'43"	1'32"	2'00"	1'45"	1'48"	1'50"	適
ロット 2	試料 1	2'10"	2'12"	1'49"	1'58"	2'08"	2'11"	1'54"	適
	試料 2	1'48"	1'51"	2'02"	1'54"	2'04"	1'56"	1'58"	適
	試料 3	1'43"	1'53"	1'45"	2'09"	1'54"	1'48"	2'09"	適
ロット 3	試料 1	1'50"	1'55"	1'41"	1'58"	1'59"	2'02"	2'04"	適
	試料 2	1'56"	2'04"	1'55"	1'54"	1'49"	1'59"	2'19"	適
	試料 3	1'50"	1'44"	2'18"	2'03"	1'51"	1'55"	1'50"	適

以上の結果より、日本薬局方 一般試験法 崩壊試験法 2. 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、個々に番号等をつけ区別しなくてもよい。

(9) 定量法

定量法

(1) ペオニフロリン

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: 232 nm)

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

カラム温度: 20 °C

移動相: 水/アセトニトリル/リン酸混液 (850 : 150 : 1)

流量: 毎分 1.0 mL (ペオニフロリンの保持時間約 9 分)

2) システム適合性²⁾³⁾

2-1) システムの性能:

標準溶液 10 μL につき, 上記の条件で操作したとき, アルビフロリン (7 分), ペオニフロリン (9 分) の順に溶出した。アルビフロリンとペオニフロリンの分離度は 5 であった。

以上より, 日本薬局方及び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 10 μL につき, 上記の条件で操作するとき, アルビフロリン, ペオニフロリンの順に溶出し, 分離度は 2.5 以上である。」とした。

2-2) システムの再現性:

標準溶液 10 μL につき, 上記の条件で試験 6 回繰り返し, ペオニフロリンのピーク面積の相対標準偏差を求めた。

ペオニフロリンのピーク面積							
1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	5 回目	6 回目	平均	相対標準偏差
1478448	1477410	1478320	1479570	1474426	1476114	1477381	0.13

以上より, 日本薬局方及び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 10 μL につき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, ペオニフロリン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。

	ロット1			ロット2			ロット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)	10.12	10.12	10.12	10.06	10.06	10.06	10.08	10.08	10.08
標準品の 水分量(%)	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
脱水物に換 算した標準 品の量(mg)	10.06	10.06	10.06	10.00	10.00	10.00	10.02	10.02	10.02
試料の 秤取量(g)	0.59989	0.59993	0.60468	0.60104	0.60260	0.59996	0.60093	0.60045	0.60344
A _S	1477381	1477381	1477381	1478448	1478448	1478448	1440515	1440515	1440515
A _T	1715658	1725386	1734791	1712973	1724261	1730810	1719669	1726171	1712993
1日量中 含量(mg)	36.51	36.72	36.63	36.14	36.29	36.59	37.32	37.49	37.02
1日量中平 均含量(mg)	36.62			36.34			37.28		
標準偏差	0.102			0.225			0.238		
相対標準 偏差(%)	0.28			0.62			0.64		

計算例⁶⁾: ペオニフロリン ロット1の 試料1

本品1日量 (3.75 g) 中のペオニフロリン(C₂₃H₂₈O₁₁)の量(mg)

$$= M_S \times A_T / A_S \times 1/2 \times (1/M_T) \times 3.75$$

$$= 10.00 \times 1715658 / 1477381 \times 1/2 \times (1/0.59989) \times 3.75$$

$$= 36.51$$

M_S: 脱水物に換算したペオニフロリン標準品の秤取量(mg)

M_T: 本品の秤取量 (g)

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⁾

本品の処方から日本薬局方シヤクヤクを抜いたブランク試料を調製し、本試験法に従い操作したところ、ブランク試料では、ペオニフロリ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 33, 67, 100, 133 及び 167 %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⁾

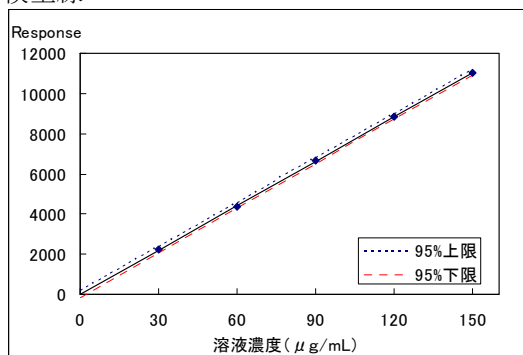
ペオニフロリン標準品(別途 10 mg につき、電量滴定法により水分を測定しておく)約 20 mg 精密に量り、薄めたメタノール(1→2)に溶かし、正確に 30 mL とする。この液 1, 2, 3, 4 及び 5 mL をそれぞれ正確に量り、薄めたメタノール(1→2)を加えて、正確に 20 mL とした液を各直線性用試験溶液とする。

標準品の秤取量 (mg)	20.00				
標準品の水分量 (%)	10.0				
標準品の脱水物換算量 (mg)	18.00				
標準品の量 (%)	30	60	90	120	150
試験溶液濃度 (μg/mL)	30	60	90	120	150
ピーク面積	2231	4368	6662	8831	11044
相関係数	0.99996				
傾き	73.63				
y-切片	0.50				
残差平方和	4234.7				
残差プロット	特定の傾向は認められない				

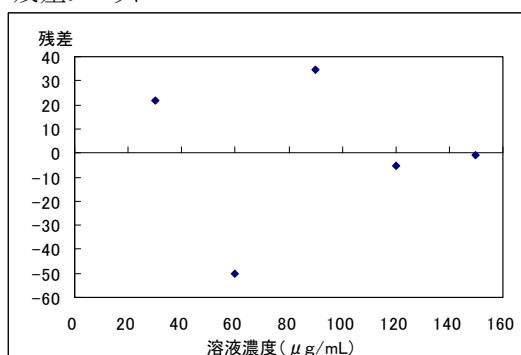
$y = 73.63x + 0.50$ (x軸: ペオニフロリンの濃度 (μg/mL), y軸: ピーク面積)

$r = 0.99996$

検量線¹²⁾



残差プロット



結果: 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 ($r = 0.99996$) は極めて 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。

③ 真度及び併行精度¹³⁾

本品の処方からシヤクヤク末を抜いたブランク試料に、含量規格の中心値の 50, 100 及び 150 % に対応するペオニフロリン標準品を添加して回収試験を行い、真度及び併行精度を検討した。

試験方法¹⁴⁾

ブランク試料約 1 g を精密に量る。別に、ペオニフロリン標準品（別途 10 mg につき、電量滴定法により水分〈2.48〉を測定しておく）約 80 mg を精密に量り、薄めたメタノール(1→2)に溶かし、正確に 100 mL とした液を添加溶液とする。この液 5, 10 及び 15 mL をそれぞれ正確に量り、さきのブランク試料にそれぞれ添加し、薄めたメタノール(1→2)で正確に 50 mL としたものを含量規格中心値の 50, 100 及び 150 % に対応する回収率測定溶液とする。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。別に、添加溶液 10 mL を正確に量り、薄めたメタノール(1→2)で正確に 50 mL とした液を標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ 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〈2.01〉により試験を行い、それぞれの液のペオニフロリンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

試験結果

試料溶液及び標準溶液 10 μ L 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。

添加量(%)	添加回収率(%)			
	1	2	3	平均
50	101.4	100.8	99.2	100.5
100	100.4	99.7	100.9	100.3
150	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	5.1433
グループ内	3.7200	6	0.6200	-	-
合計	4.3889	8	-	-	-

真度

真 値	100
真 度	0.10
真度 95 %信頼区間	$-0.51 \leq \delta \leq 0.70$

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	$0.5947 \leq \sigma \leq 1.6502$

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 10 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。

併行条件	①	②	③	④	⑤	⑥
測定値	36.3	37.4	36.9	36.9	37.9	35.9
	35.8	36.5	37.5	35.8	36.9	37.0
標本数	2	2	2	2	2	2
合計	72.1	74.0	74.3	72.7	74.7	72.9
平均	36.0	37.0	37.2	36.3	37.4	36.4
分散	1.264	1.767	0.174	0.627	2.060	0.661

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	2.7124	5	0.5425	1.2743	4.3874
グループ内	2.5542	6	0.4257	—	—
合計	5.2666	11	—	—	—

標準偏差	0.6958
相対標準偏差	1.8948
$\chi^2(10, 0.05)$	18.307
$\chi^2(10, 0.95)$	3.9403
標準偏差の 90 %信頼区間	$0.26443 \leq \sigma \leq 1.22859$

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、50～150 %の測定範囲において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の結果から、本試験法は、ペオニフロリ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、ペオニフロリンの規格を「本品は定量するとき、1日量(3.75 g)中、ペオニフロリン (C₂₃H₂₈O₁₁: 480.46) 25～75 mg を含む」とした。

定量法

(2)グリチルリチン酸

省略

- 1) カラム名, 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.
- 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, 1日量中のペオニフロリンの量(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. また, 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(実施項目)について(平成7年7月20日 薬審第755号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知)及び第十七改正日本薬局方参考情報を参考にすること.
- 8) 漢方製剤の定量法におけるブランクは, 日本薬局方で規定される漢方エキスを配合した製剤の場合には, 処方からこの漢方エキスを除いた, 賦形剤等添加剤のみで調製された試料をブランクとしてもよい.
- 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).
 - ・ 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.
 - ・ 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.
 - ・ 添加する分析対象物は, 標準物資や原薬を用いることが多い. 本品の場合では「シヤクヤク末」を添加し, 標準物質として同じ「シヤクヤク末」を用いることも考えられる.
 - ・ 漢方製剤の定量法におけるブランクは, 日本薬局方で規定される漢方エキスを配合した製剤の場合には, 処方からこの漢方エキスを除いた, 賦形剤等添加剤のみで調製された試料をブランクとしてもよい.
 - ・ 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) 生薬成分の規格幅は, 原則として, 中心値の 50~150 % の範囲とされているため, そ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。



参考

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)では、定量法の分析法バリデーションに必要な分析能パラメータ及びデータについて以下のように示されている。

<定量法の分析法バリデーションに必要な分析能パラメータ及びデータについて>

分析能パラメータ	必要とされるデータ
真度	回収率として表され、真の値又は真の値として認証又は合意された値と平均値の差。 真度及び真度の信頼区間。
精度	標準偏差、相対標準偏差(変動係数)及び標準偏差の信頼区間。
i) 併行精度	標準偏差、相対標準偏差(変動係数)及び標準偏差の信頼区間。
ii) 室内再現精度	標準偏差、相対標準偏差(変動係数)及び標準偏差の信頼区間。
特異性	クロマトグラフ法においては、代表的なクロマトグラムを示し、成分が互いに分離されていることを示す分離限界を検討する。
直線性	相関係数、y-切片、回帰直線の傾き、残差平方和。 実測値と回帰直線上の予測値との差を濃度に対してプロットした図(残差プロット)。
範囲	試験濃度を含む範囲において、分析法の直線性、真度及び精度を検討する。

- ・ 各数値の算出方法については JIS Z 9041 等を参考にすること。
- ・ データの評価方法については第十七改正日本薬局方参考情報等を参考にすること。

4 安定性に関する資料¹⁾

「芍薬甘草湯エキス製剤」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⁾: ヒートシール(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
製剤均一性試験:	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) 安定性試験に関する資料は,平成3年2月15日薬発第165号薬務局長通知に基づくものであること。(→C7-別添-第2-3)

原則として,加速試験に関する資料が必要となるが,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ている。なお,求めに応じて速やかに提出できるように準備しておくこと。(→C6)

ただし,加速試験により3年以上の安定性が推定できないものについては,長期保存試験が必要である。(→C7-別添-第2-1)

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ヶ月後	3ヶ月後	6ヶ月後
ロット1	淡褐色の顆粒の 分包剤で、僅か ににおいがあり、 味は甘かった。	淡褐色の顆粒の 分包剤で、僅か ににおいがあり、 味は甘かった。	淡褐色の顆粒の 分包剤で、僅か ににおいがあり、 味は甘かった。	淡褐色の顆粒の 分包剤で、僅か ににおいがあり、 味は甘かった。
ロット2	淡褐色の顆粒の 分包剤で、僅か ににおいがあり、 味は甘かった。	淡褐色の顆粒の 分包剤で、僅か ににおいがあり、 味は甘かった。	淡褐色の顆粒の 分包剤で、僅か ににおいがあり、 味は甘かった。	褐色の顆粒の分 包剤で、僅かに においがあり、味 は甘かった。
ロット3	淡褐色の顆粒の 分包剤で、僅か ににおいがあり、 味は甘かった。	淡褐色の顆粒の 分包剤で、僅か ににおいがあり、 味は甘かった。	淡褐色の顆粒の 分包剤で、僅か ににおいがあり、 味は甘かった。	褐色の顆粒の分 包剤で、僅かに においがあり、味 は甘かった。

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:性状については若干の変化が見られたが、大きな問題はないと考えた。

- 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

(1) ペオニフロリン(シクヤク末)

		ペオニフロリン
開始時	標準溶液	R_f 値 0.36 の位置に紫色のスポットを認めた
	ロット 1	R_f 値 0.36 の位置に紫色のスポットを認めた
	ロット 2	R_f 値 0.36 の位置に紫色のスポットを認めた
	ロット 3	R_f 値 0.37 の位置に紫色のスポットを認めた
1ヶ月後	標準溶液	R_f 値 0.36 の位置に紫色のスポットを認めた
	ロット 1	R_f 値 0.36 の位置に紫色のスポットを認めた
	ロット 2	R_f 値 0.37 の位置に紫色のスポットを認めた
	ロット 3	R_f 値 0.38 の位置に紫色のスポットを認めた
3ヶ月後	標準溶液	R_f 値 0.36 の位置に紫色のスポットを認めた
	ロット 1	R_f 値 0.36 の位置に紫色のスポットを認めた
	ロット 2	R_f 値 0.37 の位置に紫色のスポットを認めた
	ロット 3	R_f 値 0.38 の位置に紫色のスポットを認めた
6ヶ月後	標準溶液	R_f 値 0.36 の位置に紫色のスポットを認めた
	ロット 1	R_f 値 0.36 の位置に紫色のスポットを認めた
	ロット 2	R_f 値 0.37 の位置に紫色のスポットを認めた
	ロット 3	R_f 値 0.38 の位置に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:ペオニフロリンの確認試験について変化はなかった。

(2) グリチルリチン酸(カンゾウ末)

省略

- 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) 乾燥減量

乾燥減量¹⁾

乾燥減量(%)									
		開始時		1ヶ月後		3ヶ月後		6ヶ月後	
ロット 1	試料 1	4.4	5.7	4.6	5.9	4.5	5.7	4.8	5.9
	試料 2	4.0		5.2		4.2		5.2	
	試料 3	4.7		4.4		4.9		4.8	
ロット 2	試料 1	4.2	5.5	4.0	5.8	4.2	5.5	4.1	5.7
	試料 2	3.8		5.3		4.4		5.1	
	試料 3	4.7		4.4		4.1		4.6	
ロット 3	試料 1	4.3	5.5	4.6	5.8	4.6	5.8	4.5	5.8
	試料 2	4.4		5.1		5.1		4.2	
	試料 3	4.5		4.4		4.4		3.9	

結果: 乾燥減量について変化はなかった.

1) 測定値を記載するだけでよい.

(4) 灰分

灰分^{1), 2)}

		灰分 (%)							
		開始時		1ヶ月後		3ヶ月後		6ヶ月後	
ロット 1	試料 1	5.7	5.7	5.9	5.9	5.6	5.7	6.1	5.9
	試料 2	5.9		6.0		5.8		5.8	
	試料 3	5.4		5.9		5.7		5.9	
ロット 2	試料 1	5.6	5.5	5.7	5.8	5.4	5.5	5.4	5.7
	試料 2	5.5		5.8		5.5		5.7	
	試料 3	5.4		5.9		5.6		6.1	
ロット 3	試料 1	5.4	5.5	5.9	5.8	5.7	5.8	5.8	5.8
	試料 2	5.5		5.7		5.8		6.0	
	試料 3	5.6		5.9		5.9		5.7	

結果: 灰分について変化はなかった.

- 1) 「規格及び試験方法」に「灰分」の項を設定しない場合は必要ない.
- 2) 測定値を記載するだけでよい.

(5) 酸不溶性灰分

酸不溶性灰分^{1), 2)}

酸不溶性灰分 (%)									
		開始時		1ヶ月後		3ヶ月後		6ヶ月後	
ロット 1	試料 1	3.0	3.0	3.1	3.1	3.1	3.1	3.4	3.2
	試料 2	2.9		3.3		3.2		3.1	
	試料 3	3.0		3.0		3.1		3.2	
ロット 2	試料 1	3.1	3.1	3.3	3.2	3.4	3.2	3.2	3.1
	試料 2	3.1		3.2		3.0		3.1	
	試料 3	3.0		3.1		3.1		2.9	
ロット 3	試料 1	3.0	3.1	3.2	3.1	3.1	3.1	3.1	3.2
	試料 2	3.2		3.1		3.1		3.3	
	試料 3	3.1		3.1		3.2		3.2	

結果: 酸不溶性灰分について変化はなかった.

- 1) 「規格及び試験方法」に「酸不溶性灰分」の項を設定しない場合は必要ない.
- 2) 測定値を記載するだけでよい.

(6) エキス含量

エキス含量^{1), 2)}

溶媒: 希エタノール

		エキス含量(%)							
		開始時		1ヶ月後		3ヶ月後		6ヶ月後	
ロット 1	試料 1	14.7	15.0	14.7	14.9	14.7	14.9	14.6	15.0
	試料 2	15.3		15.2		15.0		15.4	
	試料 3	15.0		14.9		14.9		14.9	
ロット 2	試料 1	15.4	15.2	15.4	15.1	15.2	15.1	15.1	15.1
	試料 2	15.0		15.1		15.1		15.1	
	試料 3	15.2		14.9		15.0		15.0	
ロット 3	試料 1	15.2	15.1	15.2	15.2	15.2	15.1	15.2	15.1
	試料 2	15.1		15.4		15.1		15.0	
	試料 3	15.0		15.0		15.0		15.0	

結果: 希エタノールを溶媒としたとき, エキス含量について変化はなかった.

- 1) 「規格及び試験方法」に「エキス含量」の項を設定しない場合は必要ない.
- 2) 測定値を記載するだけでよい.

(7) 製剤均一性試験

質量偏差試験¹⁾

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	2.4	適	2.6	適	3.5	適	2.8	適
試料 2	3.0	適	5.2	適	4.2	適	4.2	適
試料 3	3.7	適	3.4	適	4.9	適	4.8	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	3.4	適	3.4	適	5.3	適	5.5	適
試料 2	3.2	適	3.7	適	3.2	適	3.1	適
試料 3	2.4	適	2.4	適	2.9	適	2.4	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	3.3	適	5.6	適	4.5	適	3.5	適
試料 2	8.4	適	4.1	適	5.2	適	4.2	適
試料 3	4.5	適	5.4	適	4.7	適	3.9	適

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。

(8) 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	1'52"	1'55"	1'45"	1'55"	2'05"	2'05"	2'05"	適
	ロット 2	2'10"	2'12"	1'49"	1'58"	2'08"	2'11"	2'12"	適
	ロット 3	1'50"	1'55"	1'41"	1'58"	1'59"	2'02"	2'02"	適
1 ヶ月 目	ロット 1	1'58"	1'45"	1'35"	1'42"	1'53"	1'55"	1'58"	適
	ロット 2	2'13"	2'02"	1'48"	1'41"	2'01"	2'21"	2'21"	適
	ロット 3	1'52"	2'05"	1'44"	1'43"	2'09"	1'55"	2'09"	適
3 ヶ月 目	ロット 1	1'48"	1'46"	1'48"	2'01"	2'02"	1'55"	2'02"	適
	ロット 2	2'10"	2'12"	1'49"	1'58"	2'08"	2'11"	2'12"	適
	ロット 3	1'50"	1'55"	1'41"	1'58"	1'59"	2'02"	2'02"	適
6 ヶ月 目	ロット 1	1'55"	1'52"	1'47"	1'51"	2'15"	2'01"	2'15"	適
	ロット 2	2'04"	2'10"	1'59"	2'01"	1'56"	2'10"	2'10"	適
	ロット 3	1'52"	1'57"	1'49"	1'50"	2'09"	2'00"	2'09"	適

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: 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.

(9) 定量法

定量法¹⁾

(1) ペオニフロリン

		1 日量中含量(mg)							
		開始時		1 ヶ月後		3 ヶ月後		6 ヶ月後	
ロット 1	試料 1	36.4	36.6	36.6	37.1	37.0	37.0	37.0	36.7
	試料 2	35.9		37.0		35.9		36.0	
	試料 3	37.4		37.6		38.0		37.1	
ロット 2	試料 1	36.2	36.4	36.4	36.9	36.8	36.8	36.8	36.5
	試料 2	35.7		36.8		35.7		35.8	
	試料 3	37.3		37.4		37.8		36.9	
ロット 3	試料 1	36.1	36.3	36.3	36.8	36.7	36.7	36.7	36.4
	試料 2	35.7		36.7		35.6		35.7	
	試料 3	37.2		37.3		37.7		36.8	

結果: ペオニフロリンの含量について変化はなかった。

(2) グリチルリチン酸

省 略

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²⁾。

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

陳 述 書¹⁾

「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

試験実施責任者 △△ △△

1) 陳述書について

- 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.