

本ガイドブックの取扱いについて

「規格及び試験方法に関するガイドブック」(最終改訂:平成 29 年2月 6日)は、一般用医薬品の適切な製造販売承認申請の助けになることを目的として、旧大阪府立公衆衛生研究所において作成されたものです。

適切な申請書作成のための参考としてご使用ください。

なお、本ガイドブックの記載内容はあくまで例示であるため、実際の製造販売承認申請においては、薬機法や関係通知等を確認し、個々の品目の内容に応じて適切に申請資料を作成してください。

注意

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

【変更前】

署名はタイプ不可、自筆で記載する。

↓

【変更後】

署名はタイプ可

- 本ガイドブックに関するお問い合わせは、下記までお願いします。

大阪府健康医療部生活衛生室
薬務課製造審査グループ
TEL:06-6944-6305

「規格及び試験方法」に関するガイドブック

《経口液剤》

1. 【成分及び分量又は本質】	3
2. 【規格及び試験方法】	4
3. 規格及び試験方法の設定に関する資料	14
4. 安定性に関する資料	31
5. 陳述書	38

大阪府立公衆衛生研究所
衛生化学部 薬事指導課

平成 17 年 11 月 21 日作成
平成 19 年 3 月 23 日改訂
平成 21 年 12 月 4 日改訂
平成 25 年 3 月 12 日改訂
平成 26 年 12 月 1 日改訂
平成 29 年 2 月 6 日改訂

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

1. 【成分及び分量又は本質】

別紙 1			
<u>【成分及び分量又は本質】</u> ¹⁾			
1 日量 (30mL) 中			
有効成分	日局	ジヒドロコデインリン酸塩	30mg
有効成分	日局	d1-メチルエフェドリン塩酸塩	75mg
有効成分	日局	クロルフェニラミンマレイン酸塩	12mg
保存剤	日局	安息香酸ナトリウム	20mg
甘味剤	日局	単シロップ	10mL
溶剤	日局	精製水	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。

配合成分の規格を別紙規格とする場合

- ・ 現行の日本薬局方に準じて記載すること。

2. 【規格及び試験方法】

【試験名】：含量規格¹⁾

本品は定量するとき、表示量の 90.0～110.0% に対応するジヒドロコデインリン酸塩 ($C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$)、d1-メチルエフェドリン塩酸塩 ($C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$) 及びクロルフェニラミンマレイン酸塩 ($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$) を含む²⁾。

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

2) 含量規格について

・含量規格は、原則としてすべての有効成分について設定すること。

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

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

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

・含量規格は、原則として有効成分の含量を表示量に対する%で表すこと。

「本品は定量するとき、表示量の 90.0～110.0% に対応するジヒドロコデインリン酸塩 ($C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$) を含む。」

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

「本品は定量するとき、1日量 (30mL) 中にグリチルリチン酸 ($C_{42}H_{62}O_{16}$) として 113～337 mg を含む。」

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

・生薬成分の規格幅については、原則として、中心値から±50%以内とするが、可能な限

り狭くすることが望ましい。

配合生薬の定量については、原則として以下に述べる項目により審査される。

a) 配合生薬が毒劇薬に該当するもの及び薬理活性の強い成分を含有しているものなどについては、定量法を設定すること。また日本薬局方において定量法が設定されている生薬については、原則として全て定量法を検討すること。

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

【試験名】：性状¹⁾

本品は微黄色の澄明な液である.²⁾³⁾

1) 性状の項目を設定すること.

2) 性状について

- ・液体であること，色等を記載すること.

- ・色の表現は，通例，JIS Z8102-2001 “物体色の色名” によること.

- ・色の表現は，「白色～淡黄色」のような幅記載でもよい.

- ・におい及び味については，生薬及び特徴的な情報が得られる場合もしくは品質確保上に意味がある情報が得られる場合などを除き，原則として設定する必要はない.

3) 必要に応じて pH を設定すること.

- ・示性値として pH の設定が必要でない製剤は，性状の項に設定することができる.

- ・示性値として pH の設定が必要な製剤は，性状とは別に pH の項を設定すること.

【試験名】：確認試験¹⁾

(1) ジヒドロコデインリン酸塩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³⁾、試料溶液から得たピークの保持時間は、標準溶液から得たジヒドロコデイン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)⁴⁾は同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) dl-メチルエフェドリン塩酸塩、クロルフェニラミンマレイン酸塩

本品 6mL をとり、水酸化ナトリウム試液 2mL 及びジエチルエーテル 2mL を加えてよく振り混ぜた後、遠心分離し、ジエチルエーテル層を試料溶液とする。別に「dl-メチルエフェドリン塩酸塩」⁵⁾75mg 及び「クロルフェニラミンマレイン酸塩」12mg をそれぞれ水 30mL に溶かす。これらの液 6mL ずつをとり、以下試料溶液と同様に操作し、標準溶液(1)及び標準溶液(2)とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィーにより試験を行う。試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつ⁶⁾を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⁷⁾にスポットする。次にアセトン/トルエン/エタノール(99.5)/アンモニア水(28)混液(20:20:10:1)を展開溶媒として約 12cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに噴霧用ドラージェンドルフ試液を均等に噴霧した後、薄めた硫酸(1→2)を噴霧するとき、試料溶液から得たそれぞれのスポットは、標準溶液から得たそれぞれのスポットと色調及び Rf 値が等しい。⁸⁾

dl-メチルエフェドリン塩酸塩 色調：だいだい色⁹⁾

クロルフェニラミンマレイン酸塩 色調：だいだい色

1) 原則として、すべての有効成分について確認試験を設定すること。

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

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

2) 確認する成分名を記載すること。

3) 確認試験に液体クロマトグラフィーを用いる場合について。

・単一条件の保持時間の同一性のみでの確認試験は望ましくないので、複数の確認方法を組み合わせること。

(複数の確認方法の例)

フォトダイオードアレイ検出器等の吸収スペクトルを測定できる検出器を用いて測定し、得られたピークの保持時間と吸収スペクトルの同一性を確認する方法。

記載例 1:

「本品を定量法に従い液体クロマトグラフィーで試験を行うとき、試料溶液から得たピークの一つの保持時間は、標準溶液から得た○○○○のピークの保持時間に一致する。また、保持時間の一致したそれぞれのピークの吸収スペクトル(測定波長

200～400nm) 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、試料溶液から得たピークの一つの保持時間は、標準溶液から得た〇〇〇〇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 280nm 付近に吸収の極大を認める。」

その他、異なった原理に基づいて分離を行う方法や複数の組み合わせによる方法も考えられる。ただし、カラムの内径及び長さ、充てん剤の粒径、カラム温度、移動相の組成比、移動相の緩衝液組成、移動相の pH、移動相のイオン対形成剤濃度、移動相の塩濃度、切り替え回数、切り替え時間、グラジエントプログラム及びその流量、誘導体化試薬の組成及び流量、移動相の流量並びに反応時間及び化学反応槽温度等の変更は複数の確認方法とは認められない。

- 4) 吸収スペクトルは、測定する波長範囲を記載すること。
- 5) 確認試験で使用する標準物質のグレードを記載すること。「 」は、日本薬局方の各条品を意味する。
- 6) スポットする量を記載すること。
- 7) 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。
 - ・蛍光剤を加えたシリカゲルを用いる場合、「薄層クロマトグラフィー用シリカゲル（蛍光剤入り）」と「薄層クロマトグラフィー用シリカゲル（混合蛍光剤入り）」を区別すること。
- 8) 薄層クロマトグラフィーの場合、色調と Rf 値の同一性を判定基準とすること。
- 9) 薄層クロマトグラフィーの場合、スポットの色調を記載すること。
 - ・標準溶液が、複数の標準物質を溶解した液や生薬からの抽出液の場合は Rf 値も記載すること。
 - ・Rf 値を記載する場合は、幅記載とせず数値を限定して記載すること。「約××」、「××付近」等。
 - ・Rf 値は 0.2～0.8 の範囲にあることが望ましい。
 - ・スポットの検出法は、できるだけ特異性のある方法を採用すること。

【試験名】：定量法¹⁾

ジヒドロコデインリン酸塩，d1-メチルエフェドリン塩酸塩，クロルフェニラミンマレイン酸塩

本品 5mL を正確に量り²⁾，内標準溶液 5mL を正確に加えた後³⁾，水を加えて 50mL とし，試料溶液とする。

別に，定量用ジヒドロコデインリン酸塩⁴⁾（別途 105℃で 4 時間乾燥し⁵⁾，その減量を測定しておく）約 30mg，105℃で 3 時間乾燥した定量用 d1-メチルエフェドリン塩酸塩約 75mg 及び 105℃で 3 時間乾燥したクロルフェニラミンマレイン酸塩標準品約 12mg をそれぞれ精密に量り，水に溶かし，正確に 30mL 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，水を加えて 50mL 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ジヒドロコデイン，メチルエフェドリン及びクロルフェニラミンのピーク面積の比 Q_{Ta} ⁶⁾， 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ジヒドロコデイン，メチルエフェドリン及びクロルフェニラミンのピーク面積の比 Q_{Sa} ⁶⁾， Q_{Sb} 及び Q_{Sc} を求める。

ジヒドロコデインリン酸塩 ($C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$) の量(mg)

$$= \text{乾燥物に換算した}^7) \text{ 定量用ジヒドロコデインリン酸塩の量(mg)} \times Q_{Ta} / Q_{Sa} \times 1/6^8)$$

d1-メチルエフェドリン塩酸塩 ($C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$) の量(mg)

$$= \text{定量用 d1-メチルエフェドリン塩酸塩の量(mg)} \times Q_{Tb} / Q_{Sb} \times 1/6$$

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)

$$= \text{クロルフェニラミンマレイン酸塩標準品の量(mg)} \times Q_{Tc} / Q_{Sc} \times 1/6$$

内標準溶液 安息香酸プロピルのアセトニトリル溶液 (1→2500)⁹⁾

試験条件¹⁰⁾

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：215nm）

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¹¹⁾を充てんする。

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：ラウリル硫酸ナトリウム 4g に薄めたリン酸 (1→1000) 500mL を加えて溶かし，この液にアセトニトリル 500mL を加えて混和する。

流量：クロルフェニラミンの保持時間が約 20 分になるように調整する。

システム適合性¹²⁾

システムの性能¹³⁾：標準溶液 5 μ L につき，上記の条件で操作するとき，ジヒドロコデイン，メチルエフェドリン，内標準物質，クロルフェニラミンの順に溶出し，それぞれの分離度は 2.0 以上である。¹⁴⁾

システムの再現性¹⁵⁾：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ジヒドロコデイン，メチルエフェドリン及びクロルフェニラ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。

1) 原則として，すべての有効成分について定量法を設定すること。

・生薬など配合成分からみて，現在の学問的技術レベルで定量することが非常に困難な場

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

2) 試料を容量でとる場合は、「正確に」量ること。

3) 内標準溶液は、「正確に」加えること。

4) 標準物質について

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

・日本薬局方に定量用〇〇として収載されている標準物質がある場合は、その標準物質を用いること。

・日本薬局方に標準物質が収載されていない場合は、「定量用〇〇」（注）として記載し、規格及び試験方法に「標準物質」という試験名を設定し（注）として標準物質の規格を記載すること。標準物質の規格は、試験名「試薬・試液」に他の試薬・試液とまとめて記載することでもよい。

・別に規格を設定する場合は、次の記載例による。

記載例*¹

①名称

②製法（精製法）*²

③性状

④純度試験（類縁物質）

⑤含量

⑥定量法*³

*¹ 規格は使用目的を考慮して設定すること。

*² 精製が必要なものには精製法を記載すること。

*³ 定量法は、滴定法や吸光度法などの絶対値の測定が可能な方法が望ましい。

・標準物質の含量は、99.0%以上（99.5%以上が望ましい）のものを用いること。

・含量 99.0%以上のものが得られない場合は、定量法の計算式に標準物質の含量による補正項を入れること。

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。

・標準物質の水分量が定量値に影響する場合は、「別途10mgにつき、電量滴定法により水分を測定しておく」、「別途「〇〇」と同様の方法で水分を測定しておく」等の記載をすること。また、標準物質の乾燥減量を予め測定する場合は、「別途 1 05℃で 4 時間乾燥し、その減量を測定しておく」、「別途「〇〇」と同様の方法で乾燥減量を測定しておく」等の記載をすること。いずれの場合についても、定量法の計算式に水分又は乾燥減量による補正項を入れること。

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

絶対検量線法の場合、注入量の記載には「正確に」の語句を入れること。

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

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

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

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

ジヒドロコデインリン酸塩 ($C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$) の量 (mg)

= 乾燥物に換算した定量用ジヒドロコデインリン酸塩の量 (mg) $\times Q_{Ta} / Q_{Sa} \times 1 / 6$

・規格に示した含有量 (表示量に対する %) を求める計算式

表示量に対するジヒドロコデインリン酸塩 ($C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$) の量 (%)

= 乾燥物に換算した定量用ジヒドロコデインリン酸塩の量 (mg) $\times Q_{Ta} / Q_{Sa} \times 1 / 6$

$\times 1$ 日量 (mL) / 試料の採取量 (mL) $\times 100 / 1$ 日量の表示量 (mg)

・規格に示した含有量 (表示量に対応する %) を求める計算式を 2 式に分ける

ジヒドロコデインリン酸塩 ($C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$) の量 (mg)

= 乾燥物に換算した定量用ジヒドロコデインリン酸塩の量 (mg) $\times Q_{Ta} / Q_{Sa} \times 1 / 6$

表示量に対するジヒドロコデインリン酸塩の量 (%)

= ジヒドロコデインリン酸塩の量 (mg) $\times 1$ 日量 (mL) / 試料の採取量 (mL) $\times 100 / 1$ 日量の表示量 (mg)

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

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

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

12) 「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。

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

14) 分離度について

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

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

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

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

15) システムの再現性について

- ・通例，繰り返し回数及び相対標準偏差を規定する.
- ・実測値に沿った適切な相対標準偏差を設定すること.
- ・繰り返し注入の回数は6回を原則とする.
- ・グラジエント法を用いる場合や試料中に溶出が遅い成分が混在する場合など，1回の分析に時間がかかる場合には，6回注入時とほぼ同等のシステムの再現性が担保されるように，達成すべきばらつきの許容限度値を厳しく規定することにより，繰り返し注入の回数を減らしてもよい.

試薬・試液について

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

末尾について

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

3. 規格及び試験方法の設定に関する資料

「アルファセきどめ液」の規格及び試験方法の設定に関する資料¹⁾

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

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

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

性状

試験方法

本品の剤形及び色について目視により試験を行った。

試験結果

本品 3 検体について、各検体 3 試料の試験を行った結果を示した。

検体	試料 1	試料 2	試料 3
1	微黄色の澄明な液であった。	微黄色の澄明な液であった。	微黄色の澄明な液であった。
2	微黄色の澄明な液であった。	微黄色の澄明な液であった。	微黄色の澄明な液であった。
3	微黄色の澄明な液であった。	微黄色の澄明な液であった。	微黄色の澄明な液であった。

以上の結果及び安定性試験の結果より、本品の性状は「本品は微黄色の澄明な液である。」とした。¹⁾

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

確認試験

(1) ジヒドロコデインリン酸塩

試験方法

規格及び試験方法により試験を行った。また、本試験法の特異性を検討するために、ブランク（本品よりジヒドロコデインリン酸塩を除いたもの）について同様の方法で試験を行った。

試験条件は、本資料中の定量法に記載したとおりである。

試験結果

本品 3 検体について、各検体 3 試料の試験を行った結果を示した。また、標準溶液及び試料溶液（検体 1、検体 2 及び検体 3 の各試料 1）のジヒドロコデインのピークの吸収スペクトルを添付した。¹⁾

なお、各クロマトグラムは、本資料中の定量法に添付した。

ジヒドロコデインの保持時間（分）

	試料 1	試料 2	試料 3	ブランク
標準溶液	5.1	5.1	5.2	ジヒドロコデインに対応する保持時間にピークを認めなかった。
検体 1	5.2	5.1	5.2	
検体 2	5.1	5.1	5.1	
検体 3	5.2	5.1	5.2	

ジヒドロコデインの吸収スペクトル

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

本試験法の特異性について

本資料中の定量法に記載した。

標準溶液と試料溶液のクロマトグラム上で、同一の保持時間にジヒドロコデインのピークを認めた。また、両者の吸収スペクトルを比較したとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認めた。以上の結果及び安定性試験の結果より、ジヒドロコデインリン酸塩の確認試験として、「本品を定量法に従い液体クロマトグラフィーで試験を行うとき、試料溶液から得たピークの保持時間は、標準溶液から得たジヒドロコデインのピークの保持時間に等しい。また、それらのピークの吸収スペクトル（測定波長 200～400nm）は同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。」と設定した。

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

ジヒドロコデインの吸収スペクトル

標準溶液の吸収スペクトル

試料溶液（検体 1 の試料 1）の吸収スペクトル

試料溶液（検体 2 の試料 1）の吸収スペクトル

試料溶液（検体 3 の試料 1）の吸収スペクトル

確認試験

(2) dl-メチルエフェドリン塩酸塩, クロルフェニラミンマレイン酸塩¹⁾

試験方法

規格及び試験方法により試験を行った。また、本試験法の特異性を検討するために、ブランク（本品より dl-メチルエフェドリン塩酸塩を除いたもの及び本品よりクロルフェニラミンマレイン酸塩を除いたもの）について同様の方法で試験を行った。

薄層板は、Silica gel 60（〇〇〇社）を使用した。²⁾

試験結果

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

dl-メチルエフェドリン塩酸塩

試料 1	標準溶液(1)	Rf 値 0.39 の位置に、だいたい色のスポットを認めた。
	検体 1	Rf 値 0.39 の位置に、だいたい色のスポットを認めた。
	検体 2	Rf 値 0.40 の位置に、だいたい色のスポットを認めた。
	検体 3	Rf 値 0.41 の位置に、だいたい色のスポットを認めた。
	ブランク	dl-メチルエフェドリン塩酸塩に対応する位置にスポットを認めなかった。
試料 2	標準溶液(1)	Rf 値 0.39 の位置に、だいたい色のスポットを認めた。
	検体 1	Rf 値 0.39 の位置に、だいたい色のスポットを認めた。
	検体 2	Rf 値 0.40 の位置に、だいたい色のスポットを認めた。
	検体 3	Rf 値 0.41 の位置に、だいたい色のスポットを認めた。
試料 3	標準溶液(1)	Rf 値 0.39 の位置に、だいたい色のスポットを認めた。
	検体 1	Rf 値 0.39 の位置に、だいたい色のスポットを認めた。
	検体 2	Rf 値 0.40 の位置に、だいたい色のスポットを認めた。
	検体 3	Rf 値 0.41 の位置に、だいたい色のスポットを認めた。

ブランク溶液：本品より dl-メチルエフェドリン塩酸塩を除いたものについて、試料と同様の方法で処理したもの

クロルフェニラミンマレイン酸塩

試料 1	標準溶液(2)	Rf 値 0.52 の位置に、だいたい色のスポットを認めた。
	検体 1	Rf 値 0.52 の位置に、だいたい色のスポットを認めた。
	検体 2	Rf 値 0.53 の位置に、だいたい色のスポットを認めた。
	検体 3	Rf 値 0.54 の位置に、だいたい色のスポットを認めた。
	ブランク	クロルフェニラミンマレイン酸塩に対応する位置にスポットを認めなかった。
試料 2	標準溶液(2)	Rf 値 0.52 の位置に、だいたい色のスポットを認めた。
	検体 1	Rf 値 0.52 の位置に、だいたい色のスポットを認めた。

	検体 2	Rf 値 0.53 の位置に、だいたい色のスポットを認めた.
	検体 3	Rf 値 0.54 の位置に、だいたい色のスポットを認めた.
試料 3	標準溶液(2)	Rf 値 0.52 の位置に、だいたい色のスポットを認めた.
	検体 1	Rf 値 0.52 の位置に、だいたい色のスポットを認めた.
	検体 2	Rf 値 0.53 の位置に、だいたい色のスポットを認めた.
	検体 3	Rf 値 0.54 の位置に、だいたい色のスポットを認めた.

ブランク溶液：本品よりクロルフェニラミンマレイン酸塩を除いたものについて、試料と同様の方法で処理したもの

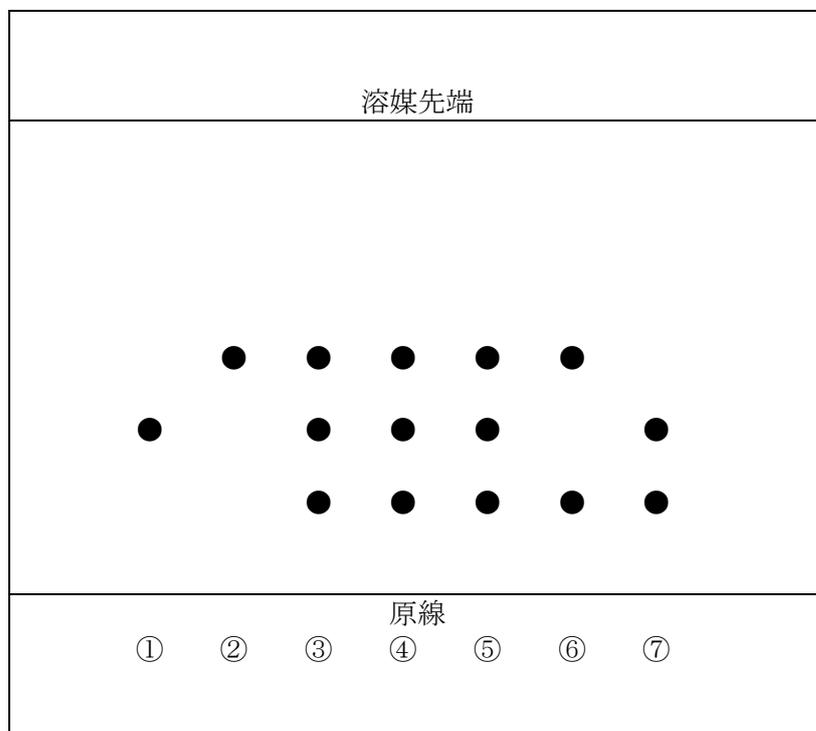
本試験法の特異性について⁷⁾

試料溶液について試験を行ったところ dl-メチルエフェドリン塩酸塩及びクロルフェニラミンマレイン酸塩のスポットを確認した。一方、各ブランク溶液について試験を行ったところ、当該成分に対応する位置にスポットは認められなかった。このことから本試験法の特異性が確認できた。

以上の結果及び安定性試験の結果より、Rf 値 約 0.4 のだいたい色のスポットを指標スポットとして dl-メチルエフェドリン塩酸塩を確認し、Rf 値 約 0.5 のだいたい色のスポットを指標スポットとして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を確認試験として設定した。

- 1) 確認する成分名を記載すること。
- 2) 市販されている薄層板を用いる場合は、薄層板の名称等を記載すること。ただし、規格及び試験方法欄においては、商品名のみでの記載をしないこと。
- 3) 3 検体について各検体 3 試料分の結果を Rf 値と色調について示すこと。
規格及び試験方法欄に Rf 値を規定しない場合においても、本資料には Rf 値を記載すること。
- 4) 標準物質を混合して標準溶液とする場合、当該成分の Rf 値を確認するために、各標準物質単独の溶液についても試験を行うこと。
- 5) ブランクは、測定成分を同時に除いたものではなく、測定成分ごとに当該成分のみを除いたものについて試験を行うことが望ましい。特に、生薬エキスなどの測定成分の含量（純度）が低い原薬を用いる場合、原薬中の成分が他の有効成分のスポットと重ならないことを確認する必要がある。
- 6) 標準溶液、試料溶液 3 検体について各検体 1 試料分及びブランクのカラー写真（デジタル写真のプリントも可）を添付すること。写真が明瞭でない場合は、スケッチを補助的に付けること。
- 7) 確認試験は、特異性を検討、確認し、その結果を考察した資料を添付すること。

確認試験 (2) d1-メチルエフェドリン塩酸塩, クロルフェニラミンマレイン酸塩



- ① 標準溶液 (1) d1-メチルエフェドリン塩酸塩
- ② 標準溶液 (2) クロルフェニラミンマレイン酸塩
- ③ 試料溶液 検体 1, 試料 1
- ④ 試料溶液 検体 2, 試料 1
- ⑤ 試料溶液 検体 3, 試料 1
- ⑥ ブランク溶液 (本品より d1-メチルエフェドリン塩酸塩を除いたもの)
- ⑦ ブランク溶液 (本品よりクロルフェニラミンマレイン酸塩を除いたもの)

定量法

ジヒドロコデインリン酸塩, d1-メチルエフェドリン塩酸塩, クロルフェニラミンマレイン酸塩

1) 試験方法

規格及び試験方法により試験を行った。

試験条件は以下のとおりである。¹⁾

検出器：フォトダイオードアレイ検出器×××（株式会社○○○）

確認試験の測定波長 200～400nm

定量の測定波長 215nm

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

カラム温度：40℃

移動相：ラウリル硫酸ナトリウム 4g に薄めたリン酸 (1→1000) 500mL を加えて溶かし、この液にアセトニトリル 500mL を加えて混和する。

流量：1.0mL/分

2) システム適合性について²⁾

2-1) システムの性能：標準溶液 5 μ L につき、上記の条件で操作したとき、ジヒドロコデインとメチルエフェドリンの分離度は 3.5, メチルエフェドリンと内標準物質の分離度は 4.0, 内標準物質とクロルフェニラミンの分離度は 7.0 であった。

以上より、システムの性能を「標準溶液 5 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ジヒドロコデイン、メチルエフェドリン、内標準物質、クロルフェニラミンの順に溶出し、それぞれの分離度は 2.0 以上である。」とした。

2-2) 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 回繰り返し、内標準物質のピーク面積に対するジヒドロコデイン、メチルエフェドリン及びクロルフェニラミンのピーク面積の比の相対標準偏差を求めた。標準溶液は、実測値の測定に用いたものを使用した。

内標準物質のピーク面積に対するジヒドロコデイ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	標準偏差	相対標準偏差(%)
0.7751	0.7732	0.7713	0.7774	0.7795	0.7753	0.7753	0.0029	0.38

内標準物質のピーク面積に対するメチルエフェドリ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	標準偏差	相対標準偏差(%)
1.2601	1.2622	1.2633	1.2604	1.2645	1.2621	1.2621	0.0017	0.13

内標準物質のピーク面積に対する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	標準偏差	相対標準偏差(%)
0.4801	0.4732	0.4713	0.4774	0.4795	0.4763	0.4763	0.0035	0.73

以上より、システムの再現性を「標準溶液 5 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返し返

すとき、内標準物質のピーク面積に対するジヒドロコデイン、メチルエフェドリン及びクロルフェニラ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 検体について、各検体 3 試料の試験を行った結果³⁾を示した。また、各クロマトグラム⁴⁾を添付した。

ジヒドロコデインリン酸塩

	検体 1			検体 2			検体 3		
	試料 1	試料 2	試料 3	試料 1	試料 2	試料 3	試料 1	試料 2	試料 3
標準物質の 秤取量 (mg)	29.0	30.0	31.0	29.0	30.0	31.0	29.0	30.0	31.0
標準物質の 乾燥減量 (%)	0.5								
標準物質の乾燥物 換算量 (mg)	28.9	29.9	30.8	28.9	29.9	30.8	28.9	29.9	30.8
試料の 採取量 (mL)	5								
1 日量 (mL)	30								
Q_{Sa}	0.7758	0.7987	0.8256	0.7758	0.7987	0.8256	0.7758	0.7987	0.8256
Q_{Fa}	0.8243	0.8282	0.8310	0.8209	0.8268	0.8327	0.8306	0.8325	0.8344
試料中の 量(mg)	5.11	5.16	5.18	5.09	5.15	5.19	5.15	5.19	5.20
表示量に 対する 含量(%)	102.2	103.2	103.6	101.8	103.0	103.8	103.0	103.8	104.0
標準偏差	0.72			1.01			0.53		
相対標準 偏差(%)	0.70			0.98			0.51		

dl-メチルエフェドリン塩酸塩

	検体 1			検体 2			検体 3		
	試料 1	試料 2	試料 3	試料 1	試料 2	試料 3	試料 1	試料 2	試料 3
標準物質の 秤取量 (mg)	74.5	75.0	75.5	74.5	75.0	75.5	74.5	75.0	75.5
試料の 採取量 (mL)	5								
1 日量 (mL)	30								
Q_{sb}	1.2599	1.2708	1.2787	1.2599	1.2708	1.2787	1.2599	1.2708	1.2787
Q_{tb}	1.2631	1.2602	1.2593	1.2584	1.2615	1.2546	1.2707	1.2748	1.2699
試料中の 量(mg)	12.45	12.40	12.39	12.40	12.41	12.35	12.52	12.54	12.50
表示量に 対する 含量(%)	99.6	99.2	99.1	99.2	99.3	98.8	100.2	100.3	100.0
	99.3			99.1			100.2		
標準偏差	0.26			0.26			0.15		
相対標準 偏差(%)	0.26			0.26			0.15		

クロルフェニラミンマレイン酸塩

	検体 1			検体 2			検体 3		
	試料 1	試料 2	試料 3	試料 1	試料 2	試料 3	試料 1	試料 2	試料 3
標準品の 秤取量 (mg)	12.5	12.0	11.5	12.5	12.0	11.5	12.5	12.0	11.5
試料の 採取量 (mL)	5								
1 日量 (mL)	30								
Q_{sc}	0.4759	0.4598	0.4377	0.4759	0.4598	0.4377	0.4759	0.4598	0.4377
Q_{tc}	0.4631	0.4702	0.4693	0.4784	0.4815	0.4746	0.4607	0.4648	0.4599
試料中の 量(mg)	2.03	2.05	2.06	2.09	2.09	2.08	2.02	2.02	2.01
表示量に 対する 含量(%)	101.5	102.5	103.0	104.5	104.5	104.0	101.0	101.0	100.5
	102.3			104.3			100.8		
標準偏差	0.76			0.29			0.29		
相対標準 偏差(%)	0.74			0.28			0.29		

計算例⁵⁾：検体1の試料1

$$\begin{aligned} & \text{ジヒドロコデインリン酸塩 (C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3\cdot\text{H}_3\text{PO}_4) \text{ の量(mg)} \\ & = \text{乾燥物に換算した定量用ジヒドロコデインリン酸塩の量(mg)} \times Q_{\text{Ta}} / Q_{\text{Sa}} \times 1 / 6 \\ & = 28.9 \times 0.8243 / 0.7758 \times 1 / 6 \\ & = 5.11 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \text{表示量に対するジヒドロコデインリン酸塩 (C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3\cdot\text{H}_3\text{PO}_4) \text{ の含量(\%)} \\ & = \text{ジヒドロコデインリン酸塩の量(mg)} \times 1 \text{ 日量(mL)} / \text{試料の採取量(mL)} \times 100 / 1 \text{ 日量} \\ & \quad \text{の表示量(mg)} \\ & = 5.11 \times 30 / 5 \times 100 / 30 \\ & = 102.2 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \text{d1-メチルエフェドリン塩酸塩 (C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}\cdot\text{HCl}) \text{ の量(mg)} \\ & = \text{定量用 d1-メチルエフェドリン塩酸塩の量(mg)} \times Q_{\text{Tb}} / Q_{\text{Sb}} \times 1 / 6 \\ & = 74.5 \times 1.2631 / 1.2599 \times 1 / 6 \\ & = 12.45 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \text{表示量に対する d1-メチルエフェドリン塩酸塩 (C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}\cdot\text{HCl}) \text{ の含量(\%)} \\ & = \text{d1-メチルエフェドリン塩酸塩の量(mg)} \times 1 \text{ 日量(mL)} / \text{試料の採取量(mL)} \times 100 / 1 \text{ 日量} \\ & \quad \text{の表示量(mg)} \\ & = 12.45 \times 30 / 5 \times 100 / 75 \\ & = 99.6 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \text{クロルフェニラミンマレイン酸塩 (C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\cdot\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4) \text{ の量(mg)} \\ & = \text{クロルフェニラミンマレイン酸塩標準品の量(mg)} \times Q_{\text{Tc}} / Q_{\text{Sc}} \times 1 / 6 \\ & = 12.5 \times 0.4631 / 0.4759 \times 1 / 6 \\ & = 2.03 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \text{表示量に対するクロルフェニラミンマレイン酸塩 (C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\cdot\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4) \text{ の含量(\%)} \\ & = \text{クロルフェニラミンマレイン酸塩の量(mg)} \times 1 \text{ 日量(mL)} / \text{試料の採取量(mL)} \times 100 / 1 \\ & \quad \text{日量の表示量(mg)} \\ & = 2.03 \times 30 / 5 \times 100 / 12 \\ & = 101.5 \end{aligned}$$

4) 分析法バリデーション

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

1. 特異性 (他成分の影響の検討)⁷⁾

本品の処方からジヒドロコデインリン酸塩、d1-メチルエフェドリン塩酸塩及び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について、本試験法に従い操作したところ、ジヒドロコデイン、メチルエフェドリン、クロルフェニラミン及び内標準物質のそれぞれ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。

2. 直線性⁸⁾

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

試験溶液の調製法⁹⁾

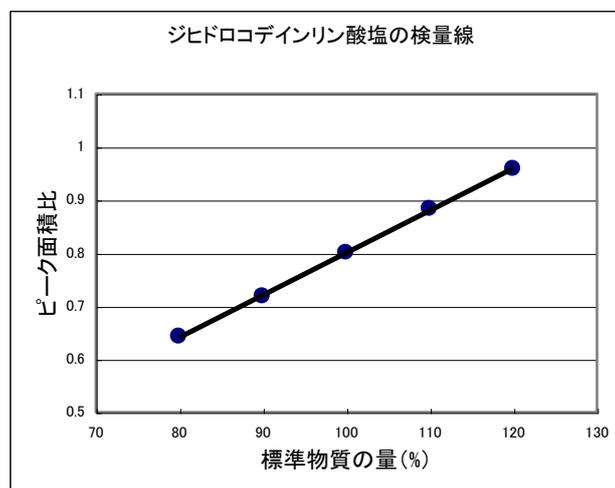
定量用ジヒドロコデインリン酸塩 (別途 105°Cで 4 時間乾燥し、その減量を測定しておく) 約 0.3g, 105°Cで 3 時間乾燥した定量用 d1-メチルエフェドリン塩酸塩約 0.75g 及び 105°Cで 3 時間乾燥したクロルフェニラミンマレイン酸塩標準品約 0.12g をそれぞれ精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 8, 9, 10, 11 及び 12mL をそれぞれ正確に量り、水を加えて、正確に 30mL とする。これらの液 5mL を正確に量り、内標準溶液 5mL を正確に加えた後、水で 50mL とした液を 80, 90, 100, 110 及び 120%の試験溶液とする。

ジヒドロコデインリン酸塩

標準物質の秤取量(mg)	298.0				
標準物質の乾燥減量(%)	0.5				
標準物質の乾燥物換算量(mg)	296.5				
標準物質の量(%)	80	90	100	110	120
ジヒドロコデインリン酸塩の量(mg)	3.95	4.45	4.94	5.43	5.93
内標準物質に対するピーク面積比	0.6421	0.7189	0.7998	0.8831	0.9588

$$y = 0.008 x + 0.0029$$

$$r = 0.9999$$

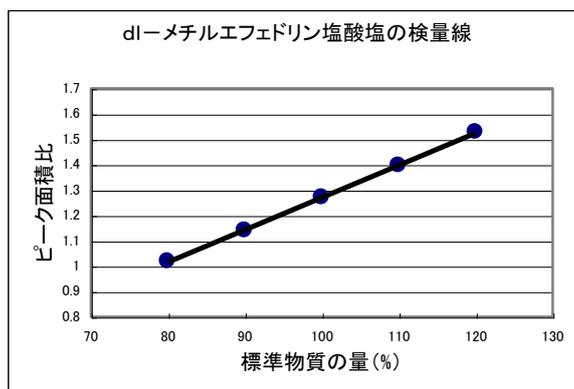


dl-メチルエフェドリン塩酸塩

標準物質の秤取量(mg)	753.4				
標準物質の量(%)	80	90	100	110	120
dl-メチルエフェドリン塩酸塩の量(mg)	10.05	11.30	12.56	13.81	15.07
内標準物質に対するピーク面積比	1.0177	1.1408	1.2706	1.3950	1.5270

$$y = 0.0127 x - 0.0026$$

$$r = 0.9999$$

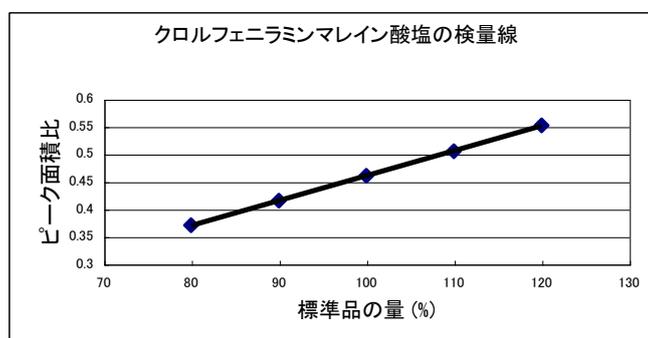


クロルフェニラミンマレイン酸塩

標準品の秤取量(mg)	122.4				
標準品の量(%)	80	90	100	110	120
クロルフェニラミンマレイン酸塩の量(mg)	1.63	1.84	2.04	2.24	2.45
内標準物質に対するピーク面積比	0.3711	0.4150	0.4605	0.5045	0.5522

$$y = 0.0045 x + 0.009$$

$$r = 0.9999$$



以上より、最小二乗法により検量線を作成した。ジヒドロコデインリン酸塩、dl-メチルエフェドリン塩酸塩及びクロルフェニラミンマレイン酸塩のいずれにおいても、原点付近を通り、良好な相関係数を示す検量線が得られた。したがって、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. 真度及び精度¹⁰⁾

本品の処方からジヒドロコデインリン酸塩、d1-メチルエフェドリン塩酸塩及び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を調製し、このブランク試料に表示量の80、100及び120%に対応する定量用ジヒドロコデインリン酸塩、定量用d1-メチルエフェドリン塩酸塩及びクロルフェニラミンマレイン酸塩標準品を添加して¹¹⁾回収試験を行い、真度(回収率)及び精度を検討した。

試験方法¹²⁾

定量用ジヒドロコデインリン酸塩(別途105℃で4時間乾燥し、その減量を測定しておく)約30mg、105℃で3時間乾燥した定量用d1-メチルエフェドリン塩酸塩約75mg及び105℃で3時間乾燥したクロルフェニラミンマレイン酸塩標準品約12mgをそれぞれ精密に量り、水に溶かし、正確に30mLとした液を添加溶液とする。

別に、ブランク試料5mLを正確に量り、添加溶液4、5及び6mLをそれぞれ正確に加え、内標準溶液5mLを正確に加えた後、水を加えて50mLとした液を試料溶液とする。

また別に、添加溶液5mLを正確に量り、内標準溶液5mLを正確に加えた後、水を加えて50mLとした液を標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液5 μ Lにつき、定量法の試験条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行う。それぞれの液の内標準物質のピーク面積に対するジヒドロコデイン、メチルエフェドリン及びクロルフェニラミンのピーク面積の比を求め、回収率を求める。

真度(回収率)及び精度の結果を示す。

ジヒドロコデインリン酸塩

	80%			100%			120%		
	試料1	試料2	試料3	試料1	試料2	試料3	試料1	試料2	試料3
回収率 (%)	99.5	99.3	100.3	99.8	100.5	99.6	99.4	100.3	99.3
平均回収率 (%)	99.8								
標準偏差	0.47								
相対標準偏差 (%)	0.47								

d1-メチルエフェドリン塩酸塩

	80%			100%			120%		
	試料1	試料2	試料3	試料1	試料2	試料3	試料1	試料2	試料3
回収率 (%)	99.5	99.3	100.3	99.8	100.5	99.6	99.4	100.3	99.3
平均回収率 (%)	99.8								
標準偏差	0.47								
相対標準偏差 (%)	0.47								

クロルフェニラミンマレイン酸塩

	80%			100%			120%		
	試料1	試料2	試料3	試料1	試料2	試料3	試料1	試料2	試料3
回収率 (%)	99.5	99.3	100.3	99.8	100.5	99.6	99.4	100.3	99.3
平均回収率 (%)	99.8								
標準偏差	0.47								
相対標準偏差 (%)	0.47								

以上より、本試験法は、ジヒドロコデインリン酸塩、d1-メチルエフェドリン塩酸塩及びクロルフェニラミンマレイン酸塩のいずれにおいても良好な回収率を示し、相対標準偏差も極めて小さい値であったことから、十分な真度と精度を持つと判断した。

考察¹³⁾

システム適合性、試験結果 (3 検体, 各検体 3 試料), 分析法バリデーションの結果及び安定性試験の結果から、本試験法は、ジヒドロコデインリン酸塩、d1-メチルエフェドリン塩酸塩及びクロルフェニラミンマレイン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、ジヒドロコデインリン酸塩、d1-メチルエフェドリン塩酸塩及びクロルフェニラミンマレイン酸塩の含量規格を「本品は定量するとき、表示量の 90.0~110.0%に対応するジヒドロコデインリン酸塩 ($C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$), d1-メチルエフェドリン塩酸塩 ($C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$) 及びクロルフェニラミンマレイン酸塩 ($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$) を含む。」と設定した。

1) カラムの商品名, カラムの内径, 長さ, 充てん剤の粒径, カラム製造業者名, カラム温度, 流量等は, 実際に行った試験条件を示すこと。

2) システム適合性についての資料は, 添付の必要はないが, 例示として記載した。

3) 規格に示された定量値 (表示量に対する%など) を算出するために必要とするすべての数値を示すこと。本品のジヒドロコデインリン酸塩のような場合は, 標準物質の乾燥減量の記載を忘れないこと。

4) 添付するクロマトグラムについて

・「ブランク溶液」, 「標準溶液」及び「試料溶液の各検体 1 試料の 3 検体分」のクロマトグラムを添付すること。

・内標準法においては, 「内標準物質単独」のクロマトグラムを添付すること。また, 「標準物質単独」のクロマトグラムを添付することが望ましい。

・「ブランク溶液」とは, 検体から測定成分と内標準物質を除いて調製した溶液とする。

・複数成分を同時に定量する場合, 「ブランク溶液」は, 測定成分を同時に除いた溶液ではなく, 測定成分ごとに当該成分のみを除いた溶液について試験を行うことが望ましいが, 原薬の含量 (純度) が十分に高い場合は, すべての測定成分を同時に除いた「ブランク溶液」でもよい。ただし, 生薬エキスなどの測定成分の含量 (純度) が低い原薬を用いる場合, 原薬中の成分が他の有効成分のピークと重ならないことを確認する必要がある。

5) 規格に示された定量値 (本品の場合は, 表示量に対するジヒドロコデインリン酸塩, d1-メチルエフェドリン塩酸塩及びクロルフェニラミンマレイン酸塩のそれぞれの含量 (%)) を算出する計算例を示すこと。

6) 分析法バリデーションは, 少なくとも特異性, 直線性, 真度及び精度を示すこと。

7) 特異性は, ブランク試料について検討することが一般的である。

8) 直線性について

・少なくとも 5 水準の濃度を用いること。

・規格を含む範囲とすること。通常, 規格が 90.0~110.0% の場合は, 規格の 80~120% を

範囲とすることが多い。

- ・回帰直線，相関係数を示すこと． y 切片が 0 でない場合，その検量線は原点を通らないことから「原点付近を通る」等の表現を用いること．

- ・相関係数は，0.99 以上を目安とすること．

- ・添付する検量線のグラフには，横軸と縦軸の単位等の説明を示すこと．

9) 直線性を検討する試験方法（試験溶液の調製法等）を記載すること．

10) 真度及び精度について

- ・規定する範囲を含む最低 3 水準について，分析法の全操作を少なくとも 9 回繰り返して測定（例えば，3 濃度について分析法の全操作を各濃度 3 回ずつ繰り返して測定）することが多い．

- ・真度は，ブランク試料に既知量の分析対象物を添加し，回収率として示すことが多い．

- ・精度は，規格の 100% に相当する濃度で，分析法の全操作を少なくとも 6 回繰り返して測定し，検討することもある．

11) 添加する分析対象物は，標準物質あるいは原薬を用いることが多い．

12) 真度及び精度を検討する試験方法を記載すること．添加方法は，溶液として添加することが多いが，固体を添加することも考えられる．

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

添付クロマトグラム

ブランク溶液のクロマトグラム

内標準物質単独溶液のクロマトグラム

標準溶液のクロマトグラム¹⁾

試料溶液（検体 1 の試料 1）のクロマトグラム

試料溶液（検体 2 の試料 1）のクロマトグラム

試料溶液（検体 3 の試料 1）のクロマトグラム

1) 添付するクロマトグラムは、各ピークを特定すること。

4. 安定性に関する資料

「アルファセきどめ液」の安定性に関する資料¹⁾

1. 試験実施場所：大阪府〇〇市××☆丁目△番地□号
〇〇株式会社××研究所
2. 試験担当責任者：〇〇〇〇
3. 試験実施期間：平成×年〇月□日～平成×年〇月□日
4. 検体²⁾： 検体1 ロット〇〇〇 (平成×年×月×日製造)
検体2 ロット〇〇〇 (平成×年×月×日製造)
検体3 ロット〇〇〇 (平成×年×月×日製造)
5. 保存条件
(1) 包装材質及び形態³⁾：褐色ガラス瓶
(2) 保存温度及び湿度：40±1℃，75±5%RH
(3) 保存期間⁴⁾：6箇月間
6. 測定項目と測定時期⁵⁾：
性状：開始時，1箇月目，3箇月目，6箇月目
確認試験：開始時，6箇月目
定量：開始時，1箇月目，3箇月目，6箇月目
7. 測定試料⁶⁾：性状及び確認試験は，各検体より1試料を採取し試験を行った。定量は，各検体より3試料を採取し試験を行った。
8. 試験方法：承認申請書の規格及び試験方法に記載した方法により試験を実施した。
9. 試験結果：別紙のとおり

1) 表題は，「□□□の安定性に関する資料」と記載すること。

・一物多名称品の場合，安定性に関する資料は必要としない。

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

2) 検体は，3検体から採取すること。

3) 包装材質及び形態について

・製造方法欄に記載している容器又は被包に更に包装などを行った状態で安定性試験を行

わないこと。製造方法欄の容器（材質）の記載との整合性に注意すること。

- ・複数の包装材質及び形態がある場合、予備試験の結果から、最も保存条件の影響を受けやすいと判断される一つの包装材質及び形態の製品について、原則として加速試験を行い、その成績を予備試験成績とともに提出すること。その他の包装材質及び形態の製品については、承認時まで申請者自らの責任において上記製品を対照とした相対比較試験（3箇月間以上）を行い、確認を行っておくことで差し支えない。なお、当該相対比較試験の成績は保存しておくこと。

4) 保存期間は、6箇月以上であること。

5) 測定項目と測定時期について

- ・承認申請書の規格及び試験方法の欄に設定する試験項目のうち、保存により影響を受け易いと判断される項目のほか、医薬品の物性に関する変化、製剤特性に関する変化等安定性を検討するために有効な試験項目について行うこと。

- ・試験を省略するときは、その理由を記載すること。

- ・測定時期は、試験開始時を含め4時点以上であること。（但し、相対比較試験においては3時点以上であること）

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

性状

	検体 1	検体 2	検体 3
開始時	微黄色の澄明な液であった。	微黄色の澄明な液であった。	微黄色の澄明な液であった。
1 箇月目	微黄色の澄明な液であった。	微黄色の澄明な液であった。	微黄色の澄明な液であった。
3 箇月目	微黄色の澄明な液であった。	微黄色の澄明な液であった。	微黄色の澄明な液であった。
6 箇月目	微黄色の澄明な液であった。	微黄色の澄明な液であった。	微黄色の澄明な液であった。

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

結果：性状について変化はなかった。²⁾

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

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

確認試験

(1) ジヒドロコデインリン酸塩

ジヒドロコデインの保持時間と吸収スペクトル¹⁾

		保持時間 (分)	吸収スペクトル
開始時	標準溶液	5.1	
	検体 1	5.2	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 2	5.1	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 3	5.2	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.
6 箇月目	標準溶液	5.2	
	検体 1	5.2	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 2	5.2	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	5.2	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.

(2) dl-メチルエフェドリン塩酸塩, クロルフェニラミンマレイン酸塩

dl-メチルエフェドリン塩酸塩

開始時	標準溶液	Rf 値 0.39 の位置に, だいたい色のスポットを認めた.
	検体 1	Rf 値 0.39 の位置に, だいたい色のスポットを認めた.
	検体 2	Rf 値 0.40 の位置に, だいたい色のスポットを認めた.
	検体 3	Rf 値 0.41 の位置に, だいたい色のスポットを認めた.
6 箇月目	標準溶液	Rf 値 0.40 の位置に, だいたい色のスポットを認めた.
	検体 1	Rf 値 0.39 の位置に, だいたい色のスポットを認めた.
	検体 2	Rf 値 0.40 の位置に, だいたい色のスポットを認めた.
	検体 3	Rf 値 0.41 の位置に, だいたい色のスポットを認めた.

クロルフェニラミンマレイン酸塩

開始時	標準溶液	Rf 値 0.52 の位置に, だいたい色のスポットを認めた.
	検体 1	Rf 値 0.52 の位置に, だいたい色のスポットを認めた.
	検体 2	Rf 値 0.53 の位置に, だいたい色のスポットを認めた.
	検体 3	Rf 値 0.54 の位置に, だいたい色のスポットを認めた.
6 箇月目	標準溶液	Rf 値 0.53 の位置に, だいたい色のスポットを認めた.
	検体 1	Rf 値 0.52 の位置に, だいたい色のスポットを認めた.
	検体 2	Rf 値 0.53 の位置に, だいたい色のスポットを認めた.
	検体 3	Rf 値 0.54 の位置に, だいたい色のスポットを認めた.

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

結果：ジヒドロコデインリン酸塩，d1-メチルエフェドリン塩酸塩及びクロルフェニラミンマレイン酸塩の確認試験について変化はなかった。

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

定量法¹⁾

ジヒドロコデインリン酸塩, dl-メチルエフェドリン塩酸塩, クロルフェニラミンマレイン酸塩

試験条件は, 「アルファセキどめ液」の規格及び試験方法の設定に関する資料に記載した条件と同じ.

表示量に対するジヒドロコデインリン酸塩の含量(%)

検体 1

	試料 1	試料 2	試料 3	平均
開始時	102.2	103.2	103.6	103.0
1 箇月目	102.0	102.2	101.4	101.9
2 箇月目	103.0	103.2	103.4	103.2
6 箇月目	102.0	101.2	102.4	101.9

検体 2

開始時	101.8	103.0	103.8	102.9
1 箇月目	102.2	102.0	103.2	102.5
3 箇月目	103.2	103.0	102.2	102.8
6 箇月目	101.2	102.0	103.2	102.1

検体 3

開始時	103.0	103.8	104.0	103.6
1 箇月目	103.4	103.2	103.8	103.5
3 箇月目	101.4	102.2	103.2	102.3
6 箇月目	103.4	103.2	102.2	102.9

結果: ジヒドロコデインリン酸塩の含量について変化はなかった.

表示量に対する dl-メチルエフェドリン塩酸塩の含量(%)

検体 1

	試料 1	試料 2	試料 3	平均
開始時	99.6	99.2	99.1	99.3
1 箇月目	100.5	99.0	100.4	100.0
3 箇月目	99.2	98.2	99.5	99.0
6 箇月目	100.0	100.3	98.9	99.7

検体 2

開始時	99.2	99.3	98.8	99.1
1 箇月目	99.1	99.6	100.4	99.7
3 箇月目	100.4	100.5	99.5	100.1
6 箇月目	99.5	99.2	98.9	99.2

検体 3

開始時	100.2	100.3	100.0	100.2
1 箇月目	100.4	100.4	99.6	100.1
3 箇月目	99.5	99.5	100.5	99.8
6 箇月目	98.9	98.9	99.2	99.0

結果：dl-メチルエフェドリン塩酸塩の含量について変化はなかった。

表示量に対するクロルフェニラミンマレイン酸塩の含量(%)

検体 1

	試料 1	試料 2	試料 3	平均
開始時	101.5	102.5	103.0	102.3
1 箇月目	102.5	101.2	102.0	101.9
3 箇月目	100.3	100.9	102.0	101.1
6 箇月目	101.0	101.5	100.9	101.1

検体 2

開始時	104.5	104.5	104.0	104.3
1 箇月目	104.0	103.5	104.5	104.0
3 箇月目	103.2	102.5	103.5	103.1
6 箇月目	103.9	103.3	102.5	103.2

検体 3

開始時	101.0	101.0	100.5	100.8
1 箇月目	102.0	101.2	101.5	101.6
3 箇月目	102.0	100.9	102.5	101.8
6 箇月目	100.9	101.5	100.3	100.9

結果：クロル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。

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

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

陳述書について

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

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

施設名 ○○株式会社××研究所

試験担当責任者 ○○○○

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

（試験受託者）

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

施設名 ○○株式会社△△研究所

試験実施者 ◎◎ ●●

（申請者）

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

施設名 □□株式会社××研究所

試験担当責任者 ▽▽ ▼▼