

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

《硬カプセル剤》

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	13
4. 安定性に関する資料	30
5. 陳述書	40

大阪府立公衆衛生研究所
衛生化学部 薬事指導課

平成 19 年 11 月 28 日作成
平成 20 年 8 月 28 日改訂
平成 21 年 12 月 4 日改訂
平成 25 年 10 月 1 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。
- 硬カプセル剤をモデルとし、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ではありません。
- □（四角枠）で囲んだ部分が、申請書として記載する例示で、それ以外は注意書き又は説明文です。
- 例示文中の下線部は、注意書きがあることを表しています。
- 別に掲載しています《錠剤》編、《経口液剤》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

【成分及び分量又は本質】¹⁾

1 日量 (1212mg) 中

有効成分	日局	アスコルビン酸	1200mg
------	----	---------	--------

有効成分	日局	リボフラビン	12mg
------	----	--------	------

1 日量 (6 個) 中

	日局	カプセル	6 個
--	----	------	-----

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 90.0～120.0%に対応する L-アスコルビン酸 (C₆H₈O₆) 及び 90.0～115.0%に対応するリボフラビン (C₁₇H₂₀N₄O₆) 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。

- ・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 90.0～120.0%に対応する L-アスコルビン酸 (C₆H₈O₆) 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(2680mg)中グリチルリチン酸 (C₄₂H₆₂O₁₆) として 7.56～14.0mg を含む。」

- ・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。

- ・経時変化が起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⁾

本品は白色の硬カプセル剤であり，内容物は淡黄色の粉末である。²⁾

1) 性状の項目を設定すること。

2) 性状について

剤形，カプセルの色（蓋及び身），カプセル内容物の性状（色及び剤形）などについて明確に記載すること。

・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。

【試験名】：確認試験¹⁾

(1) アスコルビン酸²⁾

本品の内容物を取り出し、その 0.5g をとり、水 30mL を加えて 1 分間振り混ぜた後、ろ過する。ろ液 5mL をとり、過マンガン酸カリウム試液 1 滴を滴加するとき、試液の色は直ちに消える。

(2) リボフラビン

本品の内容物を取り出し、その 20mg をとり、水 20mL を加えて振り混ぜた後、ろ過するとき、ろ液は淡黄色で強い黄緑色の蛍光を発する。ろ液 5mL に亜ジチオン酸ナトリウム 20mg を加えるとき、液の色及び蛍光は消えるが、空气中で振り混ぜるとき、徐々に再び現れる。

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。

【試験名】：製剤均一性¹⁾

本品は 質量偏差試験 硬カプセル剤の項により試験を行うとき、これに適合する。ただし、L-アスコルビン酸及びリボフラビンについては、含量規格の中心値をTとする²⁾。

【試験名】：崩壊性³⁾

本品は 即放性製剤の項により、補助盤を使用して試験を行うとき、これに適合する。⁴⁾

1) 製剤均一性試験法 質量偏差試験の項目を設定すること。

・日本薬局方に示される方法と異なった方法で判定値を計算する場合は、判定値を計算する式等の説明を記載すること。

・JP Forum Vol.6 No.1 (1997) p.49-50 薬局方Q&Aを参考にすること。

2) このケースでは、増し仕込みを行うことを想定しているため、目標含量 (T) を規定している。

3) 崩壊試験の項目を設定すること。

4) 原則として補助盤は用いないこと。ただし、硬カプセル剤など補助盤を使用しなくては試験を行うことが困難であることが以下のような資料により明らかに示せる場合は補助盤を使用することができる。単に「補助盤を用いなくては崩壊試験に適合しないため」という理由で補助盤を使用することは認められない。

例 1：「製剤が浮かび上がること」や「製剤がふるいの網目に粘着すること」など、補助盤を使用しなければ試験を行うことが困難であることが確認できる資料。

例 2：「補助盤を使用した場合」及び「補助盤を使用しなかった場合」の崩壊試験の結果を比較した資料。

例 1 のような資料により、補助盤を使用しなくては試験を行うことが困難であることが明らかに示せる場合は、例 2 のような資料は不要である。

【試験名】：定量法¹⁾

(1) L-アスコルビン酸

本品 20 個以上をとり、内容物を注意して取り出し、その質量を精密に量る²⁾。その約 0.1g を精密に量り、メタリン酸・酢酸試液 30mL を加え、よく振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を分取する。残留物は更にメタリン酸・酢酸試液 30mL を加え、同様に操作する。全上澄液を合わせてろ過し、メタリン酸・酢酸試液で洗い、ろ液及び洗液を合わせ、更にメタリン酸・酢酸試液を加えて正確に 200mL とする。この液 2mL を正確に量り、メタリン酸・酢酸試液 8mL 及び過酸化水素試液 2mL を加えて振り混ぜた後、滴定用 2,6-ジクロロインドフェノールナトリウム試液で液が 5 秒間持続する淡紅色を呈するまで滴定する³⁾。同様の方法で空試験を行い、補正する⁴⁾。

滴定用 2,6-ジクロロインドフェノールナトリウム試液 1mL = $A \text{mg } C_6H_8O_6$ ⁵⁾

ただし、A は滴定用 2,6-ジクロロインドフェノールナトリウム試液の標定によって定める。

(2) リボフラビン

本操作は、光を避け、遮光した容器を用いて行う⁶⁾。本品 20 個以上をとり、内容物を注意して取り出し、その質量を精密に量る。その約 1.5g を精密に量り、薄めた酢酸(100) (1→400)⁷⁾ 800mL を加え、時々振り混ぜながら 30 分間加温して抽出する。冷後、水を加えて正確に 1000mL とし、ガラスろ過器 (G4) を用いてろ過し、ろ液を試料溶液とする。別にリボフラビン標準品⁸⁾ を 105°C で 2 時間乾燥し⁹⁾、その約 15mg を精密に量り、薄めた酢酸(100) (1→400) 800mL を加え、加温して溶かし、冷後、水を加えて正確に 1000mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、水を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 445nm¹⁰⁾ における吸光度 A_T 及び A_S を測定した後、亜ジチオン酸ナトリウム をそれぞれの液 5mL につき 20mg の割合で加え、振り混ぜて脱色し、直ちにこれらの液の吸光度 A_T' 及び A_S' を測定する。

リボフラビン ($C_{17}H_{20}N_4O_6$) の量(mg) = リボフラビン標準品の量(mg) × $(A_T - A_T')$ / $(A_S - A_S')$ ¹¹⁾

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) 試料の「質量」は、「精密に量る」こと。

3) 滴定の終点を記載すること。ただし、滴定の終点が一般試験法の容量分析用標準液の標定時の終点と同じ場合には、単に「・・・滴定する」と記載することによりよい。

- 4) 空試験については、次のように記載すること。
- ・直接滴定の場合「空試験を行い、補正する」
 - ・逆滴定の場合「空試験を行う」
- 5) 滴定終点検出法により定量を行う場合は、関係式を記載すること。容量分析用標準液に対応する量は「mg」で記載し、そのけた数は4桁とすること。(例：0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 19.42mg $C_8H_{10}N_4O_2$)
- 6) 遮光など、試験操作に必要な条件を記載すること。
- 7) 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。
- 8) 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。

- 9) 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 105℃、4 時間で乾燥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。

10) 測定波長を記載すること.他に「紫外可視吸光度測定法により試験を行い,波長 315nm 付近の極大波長における吸光度 A_T 及び A_S を測定する.」という記載が考えられる.

11) 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

リボフラビン ($C_{17}H_{20}N_4O_6$) の量(mg)

$$= \text{リボフラビン標準品の量(mg)} \times (A_T - A_T') / (A_S - A_S')$$

・規格に示した含有量(表示量に対する%)を求める計算式

表示量に対するリボフラビン ($C_{17}H_{20}N_4O_6$) の量(%)

$$= \text{リボフラビン標準品の量(mg)} \times (A_T - A_T') / (A_S - A_S') \times 1 \text{ 日量の平均質量(mg)} / \text{試料の秤取量(mg)} \times 100 / 1 \text{ 日量の表示量(mg)}$$

・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

リボフラビン ($C_{17}H_{20}N_4O_6$) の量(mg)

$$= \text{リボフラビン標準品の量(mg)} \times (A_T - A_T') / (A_S - A_S')$$

表示量に対するリボフラビン ($C_{17}H_{20}N_4O_6$) の量(%)

$$= \text{リボフラビンの量(mg)} \times 1 \text{ 日量の平均質量(mg)} / \text{試料の秤取量(mg)} \times 100 / 1 \text{ 日量の表示量(mg)}$$

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無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

「ビタミン主薬製剤アルファカプセル」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崩壊試験器 ××× (株式会社〇〇〇)
 - ③分光光度計 ××× (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	白色の硬カプセル剤であり、内容物は淡黄色の粉末であった。	白色の硬カプセル剤であり、内容物は淡黄色の粉末であった。	白色の硬カプセル剤であり、内容物は淡黄色の粉末であった。
2	白色の硬カプセル剤であり、内容物は淡黄色の粉末であった。	白色の硬カプセル剤であり、内容物は淡黄色の粉末であった。	白色の硬カプセル剤であり、内容物は淡黄色の粉末であった。
3	白色の硬カプセル剤であり、内容物は淡黄色の粉末であった。	白色の硬カプセル剤であり、内容物は淡黄色の粉末であった。	白色の硬カプセル剤であり、内容物は淡黄色の粉末であった。

以上の結果及び安定性試験の結果より、本品の性状は「本品は白色の硬カプセル剤であり、内容物は淡黄色の粉末である。」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「本品は白色の硬カプセル剤であり、内容物は淡黄色の粉末である。」とした。」となる。

確認試験¹⁾

(2) リボフラビン²⁾

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（本品よりリボフラビンを除いたもの）について同様の方法で試験を行った。

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。

ブランク		ろ液は無色澄明であった。ろ液 5mL に亜ジチオン酸ナトリウム 20mg を加えたとき、液の色は無色澄明であり、空気中で振り混ぜたとき、液の色は無色澄明であった。
検体 1	試料 1	<u>ろ液は淡黄色で強い黄緑色の蛍光を発した。ろ液 5mL に亜ジチオン酸ナトリウム 20mg を加えるとき、液の色及び蛍光は消えたが、空気中で振り混ぜたとき、徐々に再び現れた。</u> ³⁾
	試料 2	ろ液は淡黄色で強い黄緑色の蛍光を発した。ろ液 5mL に亜ジチオン酸ナトリウム 20mg を加えるとき、液の色及び蛍光は消えたが、空気中で振り混ぜたとき、徐々に再び現れた。
	試料 3	ろ液は淡黄色で強い黄緑色の蛍光を発した。ろ液 5mL に亜ジチオン酸ナトリウム 20mg を加えるとき、液の色及び蛍光は消えたが、空気中で振り混ぜたとき、徐々に再び現れた。
検体 2	試料 1	ろ液は淡黄色で強い黄緑色の蛍光を発した。ろ液 5mL に亜ジチオン酸ナトリウム 20mg を加えるとき、液の色及び蛍光は消えたが、空気中で振り混ぜたとき、徐々に再び現れた。
	試料 2	ろ液は淡黄色で強い黄緑色の蛍光を発した。ろ液 5mL に亜ジチオン酸ナトリウム 20mg を加えるとき、液の色及び蛍光は消えたが、空気中で振り混ぜたとき、徐々に再び現れた。

	試料 3	ろ液は淡黄色で強い黄緑色の蛍光を發した。ろ液 5mL に亜ジチオン酸ナトリウム 20mg を加えるとき、液の色及び蛍光は消えたが、空气中で振り混ぜたとき、徐々に再び現れた。
検体 3	試料 1	ろ液は淡黄色で強い黄緑色の蛍光を發した。ろ液 5mL に亜ジチオン酸ナトリウム 20mg を加えるとき、液の色及び蛍光は消えたが、空气中で振り混ぜたとき、徐々に再び現れた。
	試料 2	ろ液は淡黄色で強い黄緑色の蛍光を發した。ろ液 5mL に亜ジチオン酸ナトリウム 20mg を加えるとき、液の色及び蛍光は消えたが、空气中で振り混ぜたとき、徐々に再び現れた。
	試料 3	ろ液は淡黄色で強い黄緑色の蛍光を發した。ろ液 5mL に亜ジチオン酸ナトリウム 20mg を加えるとき、液の色及び蛍光は消えたが、空气中で振り混ぜたとき、徐々に再び現れた。

本試験法の原理について⁴⁾

リボフラビンの中性溶液は淡黄色で強い黄色の蛍光を發する。本試験法においてろ液は酸性であるが、液は淡黄色で強い黄色の蛍光を發する。亜ジチオン酸ナトリウムの添加によりリボフラビンは還元され、液は無色、無蛍光となる。空气中で振り混ぜると、酸化され液は再び淡黄色となり、黄色の蛍光を發する。

本試験法の特異性について⁵⁾

試料では、ろ液は淡黄色で強い黄緑色の蛍光を發した。ろ液 5mL に亜ジチオン酸ナトリウム 20mg を加えるとき、液の色及び蛍光は消えたが、空气中で振り混ぜたとき、徐々に再び現れた。一方、ブランクでは、ろ液は無色澄明であった。ろ液 5mL に亜ジチオン酸ナトリウム 20mg を加えたとき、液の色は無色澄明であり、空气中で振り混ぜたとき、液の色は無色澄明であった。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、規格及び試験方法 確認試験 (2) の通りリボフラビンの確認試験を設定した。

- 1) 全ての有効成分について、確認試験を実施すること。
- 2) 確認する成分名を記載すること。
- 3) 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。「黄褐色～赤褐色を呈する」のような規格においても、結果に「黄褐色～赤褐色を呈した」のような幅記載

は行わないこと。また、写真を添付する必要はない。

4) 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。

5) 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。

製剤均一性

(1) L-アスコルビン酸

試験方法

質量偏差試験 硬カプセル剤の項に従い試験を行った。

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。¹⁾

検体 1

	試料 1		試料 2		試料 3	
	質量 (mg)	含量推定 値(%)	質量 (mg)	含量推定 値(%)	質量 (mg)	含量推定 値(%)
w ₁	200.2	98.6	200.2	98.6	200.2	98.6
w ₂	200.6	98.8	200.6	98.8	200.6	98.8
w ₃	201.3	99.1	201.3	99.1	201.3	99.1
w ₄	202.1	99.5	202.1	99.5	202.1	99.5
w ₅	202.7	99.8	202.7	99.8	202.7	99.8
w ₆	203.3	100.1	203.3	100.1	203.3	100.1
w ₇	204.2	100.5	204.2	100.5	204.2	100.5
w ₈	204.1	100.5	204.1	100.5	204.1	100.5
w ₉	203.2	100.0	203.2	100.0	203.2	100.0
w ₁₀	203.5	100.2	203.5	100.2	203.5	100.2
平均値	202.5	99.7	202.5	99.7	202.5	99.7
s (%)	—	0.698	—	0.698	—	0.698
A (%)	99.7		99.7		99.7	
M (%)	99.7 ²⁾		99.7		99.7	
判定値 (%)	1.7		1.7		1.7	
判定	適		適		適	

検体 2

	試料 1		試料 2		試料 3	
	質量 (mg)	含量推定 値(%)	質量 (mg)	含量推定 値(%)	質量 (mg)	含量推定 値(%)
w ₁	199.9	99.2	199.9	99.2	199.9	99.2
w ₂	200.3	99.4	200.3	99.4	200.3	99.4
w ₃	200.5	99.5	200.5	99.5	200.5	99.5
w ₄	201.2	99.8	201.2	99.8	201.2	99.8
w ₅	202.2	100.3	202.2	100.3	202.2	100.3
w ₆	201.3	99.9	201.3	99.9	201.3	99.9
w ₇	200.5	99.5	200.5	99.5	200.5	99.5
w ₈	201.2	99.8	201.2	99.8	201.2	99.8
w ₉	201.6	100.0	201.6	100.0	201.6	100.0
w ₁₀	202.3	100.4	202.3	100.4	202.3	100.4
平均値	201.1	99.8	201.1	99.8	201.1	99.8
s (%)	—	0.397	—	0.397	—	0.397
A (%)	99.8		99.8		99.8	
M (%)	99.8		99.8		99.8	
判定値 (%)	1.0		1.0		1.0	
判定	適		適		適	

検体 3

	試料 1		試料 2		試料 3	
	質量 (mg)	含量推定 値(%)	質量 (mg)	含量推定 値(%)	質量 (mg)	含量推定 値(%)
w ₁	202.3	99.1	202.3	99.1	202.3	99.1
w ₂	201.6	98.8	201.6	98.8	201.6	98.8
w ₃	203.3	99.6	203.3	99.6	203.3	99.6
w ₄	204.2	100.1	204.2	100.1	204.2	100.1
w ₅	204.5	100.2	204.5	100.2	204.5	100.2
w ₆	203.2	99.6	203.2	99.6	203.2	99.6
w ₇	203.6	99.8	203.6	99.8	203.6	99.8
w ₈	204.2	100.1	204.2	100.1	204.2	100.1

w ₉	206.3	101.1	206.3	101.1	206.3	101.1
w ₁₀	205.4	100.7	205.4	100.7	205.4	100.7
平均値	203.9	99.9	203.9	99.9	203.9	99.9
s (%)	—	0.68	—	0.68	—	0.68
A (%)	99.9		99.9		99.9	
M (%)	99.9		99.9		99.9	
判定値 (%)	1.6		1.6		1.6	
判定	適		適		適	

以上の結果より、本品のL-アスコルビン酸は、日本薬局方一般試験法 製剤均一性試験法 質量偏差試験に適合した。

- 1) すべての有効成分について質量偏差試験を行うこと。
- 2) このケースでは、目標含量(T)を T=105.0%として設定しているため、基準値(M) (ケース 2) を用いて計算を行っている。例示では、得られた A が、98.5%以上かつ 105.0%以下であったことから、M=A として計算を行っている。目標含量(T)を T=105.0%として設定しているケースにおいて、得られた A が、105.0%を超えている場合にあつては、M=105.0 となる。また、得られた A が、98.5%未満の場合にあつては、M=98.5%となるので注意して判定値を求めること。

崩壊性

試験方法

即放性製剤の項に従い、補助盤を用いて試験を行った。

本品は、補助盤を用いなくては製剤が浮き上がり、試験を行うことが困難であるため、補助盤を用いることとした。¹⁾

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。²⁾

		1	2	3	4	5	6	判定
検体 1	試料 1	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
	試料 2	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
	試料 3	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
検体 2	試料 1	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
	試料 2	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
	試料 3	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
検体 3	試料 1	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
	試料 2	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
	試料 3	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適

単位 (分 : 秒)

以上の結果より、日本薬局方一般試験法 崩壊試験法 即放性製剤の項に適合した。

- 1) 補助盤を用いる場合は、『「製剤が浮かび上がること」や「製剤がふるいの網目に粘着すること」など、補助盤を使用しなければ試験を行うことが困難であることが確認できる資料』等を添付し、補助盤を用いなくては試験を行うことが困難であることを説明すること。
- 2) 崩壊試験の結果は、崩壊時間を記載すること。「規格に適合する」等の表現は行わないこと。極めて短時間で崩壊する場合や混濁などで崩壊終了時の確認が困難な場合は、「〇〇分以内」と記載してもよい。

定量法

(1) L-アスコルビン酸

1) 試験方法

規格及び試験方法により試験を行った。

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¹⁾を示した。

	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
試料の 秤取量(mg)	100.5	98.7	102.3	102.4	102.6	103.3	98.8	98.5	99.3
1 日量の平 均質量(mg)	1215.0			1206.6			1223.4		
滴定量(mL)	7.41	7.33	7.53	7.59	7.66	7.71	7.26	7.22	7.32
空試験値 (mL)	$\underline{0}^{2)}$								
表示量に対 する含量 (%)	99.5	100.2	99.3	99.3	100.1	100.0	99.9	99.6	100.2
表示量に対 する平均含 量(%)	99.7			99.8			99.9		
	99.8								
標準偏差	0.5			0.4			0.3		
相対標準 偏差(%)	0.5			0.4			0.3		

滴定用 2,6-ジクロロインドフェノールナトリウム試液 1mL に対応する L-アスコルビン酸 ($C_6H_8O_6$) の量は、 0.1333mg であった³⁾。

計算例⁴⁾：検体 1 の試料 1

L-アスコルビン酸 ($C_6H_8O_6$) の量(%)

$$\begin{aligned}
 &= \text{滴定量(mL)} \times \text{滴定用 2,6-ジクロロインドフェノールナトリウム試液 1mL に対応する} \\
 &\quad \text{L-アスコルビン酸 (} C_6H_8O_6 \text{) の量(mg)} \times \text{希釈率} \times \text{1 日量の平均質量(mg)} / \text{試料の秤取} \\
 &\quad \text{量(mg)} \times 100 / \text{1 日量の表示量(mg)} \\
 &= 7.41 \times 0.1333 \times 100 \times 1215.0 / 100.5 \times 100 / 1200 \\
 &= 99.5
 \end{aligned}$$

3) 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。⁵⁾

特異性（他成分の影響の検討）⁶⁾

本品の処方からアスコルビン酸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、滴定量は0mLであり、空試験値と同一であったことから、他成分の影響はないと判断した。

直線性⁷⁾

本試験法の直線性を確認するために、標準溶液の50、75、100、125及び150%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⁸⁾

デシケーター（シリカゲル）で24時間乾燥した「アスコルビン酸」約0.1gを精密に量り、メタリン酸・酢酸試液に溶かし、正確に200mLとする。この液1、1.5、2、2.5及び3mLをそれぞれ正確に量り、メタリン酸・酢酸試液を加えて10mLとし、過酸化水素試液2mLを加えた液を50、75、100、125及び150%の試験溶液とする。

「アスコルビン酸」の秤取量 (mg)	101.2				
標準物質の量 (%)	50	75	100	125	150
アスコルビン酸の量(mg)	0.506	0.759	1.012	1.265	1.518
滴定量(mL)	3.95	5.87	7.87	9.85	11.77

$$y = 7.755x - 0.014$$

$$r = 0.9999$$

検量線の図

以上より、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 ($\gamma = 0.9999$) が極めて 1 に近いことより、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。

真度及び精度⁹⁾

本品の処方からアスコルビン酸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 50、100 及び 150% に対応する「アスコルビン酸」を添加して¹⁰⁾ 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¹¹⁾

ブランク試料（「リボフラビン」）約 1mg を精密に量る。別に、デシケーター（シリカゲル）で 24 時間乾燥した「アスコルビン酸」約 1g を精密に量り、メタリン酸・酢酸試液に溶かし、正確に 100mL とする。この液 5、10 及び 15mL をそれぞれ正確に量り、先のブランク試料に添加し、メタリン酸・酢酸試液 25、20 及び 15mL を加える。以下、定量法に従い操作する。

	50%			100%			150%		
	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、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¹²⁾

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、L-アスコルビン酸の定量法として妥当性を持つものであると判断した。また、L-アスコルビン酸の含量規格を「本品は定量するとき、表示量の 90.0~120.0% に対応する L-アスコルビン酸 ($C_6H_8O_6$) を含む。」と設定した。

1) 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 L-アスコルビン酸のような場合は、滴定用 2,6-ジクロロインドフェノールナトリウム試液 1mL に対応する L-アスコルビン酸 ($C_6H_8O_6$) の量の記載を忘れないこと。

- 2) 滴定終点検出法において、空試験値が非常に小さく、正確に求めることが困難な場合は、空試験値=0mL と記載することでよい。
- 3) 標定に関する結果を記載すること。本品のアスコルビン酸のケースでは、滴定用 2,6-ジクロロインドフェノールナトリウム試液 1mL に対応する L-アスコルビン酸 ($C_6H_8O_6$) の量を記載しているが、容量分析用標準液のファクターを記載することが一般的である。また、標定に関する結果は、「ファクター(f)=1.004」のように結果のみを記載することでよく、滴定量(mL)などの記載は要しない。
- 4) 規格に示された定量値（本品の場合は、表示量に対する L-アスコルビン酸の含量(%)) を算出する計算例を示すこと。
- 5) 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。ただし、滴定終点検出法による定量法については直線性に関する資料は必ずしも示す必要はない。
- 6) 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。
- 7) 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。
- 8) 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。
- 9) 真度及び精度について
 - ・規格を含む範囲とすること。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。
- 10) 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。
- 11) 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。
- 12) 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。

定量法

(2) リボフラビン

1) 試験方法

規格及び試験方法により試験を行った。

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を示した。

	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
標準品の量 (mg)	15.2								
試料の秤取 量(mg)	1510.2	1512.3	1515.5	1521.2	1523.3	1526.3	1532.3	1523.6	1521.2
1 日量の平 均質量(mg)	1215.0			1206.6			1223.4		
A_s	0.464								
A_s'	0.053								
A_T	0.457	0.458	0.460	0.463	0.462	0.461	0.457	0.459	0.455
A_T'	0.053	0.052	0.053	0.052	0.053	0.052	0.052	0.053	0.052
表示量に対 する含量 (%)	100.2	100.5	100.6	100.5	99.8	99.6	99.7	100.5	99.9
表示量に対 する平均含 量(%)	100.4			100.0			100.0		
	100.1								
標準偏差	0.2			0.4			0.4		
相対標準偏 差(%)	0.2			0.4			0.4		

計算例：検体 1 の試料 1

リボフラビン (C₁₇H₂₀N₄O₆) の量(%)

$$\begin{aligned} &= \text{リボフラビン標準品の量(mg)} \times (A_T - A_T') \div (A_S - A_S') \times 1 \text{ 日量の平均質量(mg)} \\ &\quad \div \text{試料の秤取量(mg)} \times 100 \div 1 \text{ 日量の表示量(mg)} \\ &= 15.2 \times (0.457 - 0.053) \div (0.464 - 0.053) \times 1215.0 \div 1510.2 \times 100 \div 12 \\ &= 100.2 \end{aligned}$$

3) 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。

特異性（他成分の影響の検討）

本品の処方からリボフラビン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、吸光度は 0.000 であったことから、他成分の影響はないと判断した。

直線性

本試験法の直線性を確認するために、標準溶液の 50, 75, 100, 125 及び 150% 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

105℃で 2 時間乾燥した「リボフラビン」約 15mg を精密に量り、薄めた酢酸(100) (1→500) を加え、加温して溶かし、冷後、薄めた酢酸(100) (1→500) を加えて正確に 100mL とする。この液 1, 1.5, 2, 2.5 及び 3mL をそれぞれ正確に量り、薄めた酢酸(100) (1→500) を加えて正確に 20mL とした液を 50, 75, 100, 125 及び 150% の試験溶液とする。

この液につき、水を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 445nm における吸光度 A_S を測定した後、亜ジチオン酸ナトリウムをそれぞれの液 5mL につき 20mg の割合で加え、振り混ぜて脱色し、直ちにこれらの液の吸光度 A_S' を測定する。

「リボフラビン」の秤取量(mg)	15.2				
標準物質の量 (%)	50	75	100	125	150
リボフラビンの量(mg)	0.152	0.228	0.304	0.380	0.456
A _S	0.228	0.344	0.452	0.566	0.670
A _S '	0.027	0.041	0.050	0.068	0.082
A _S -A _S '	0.201	0.303	0.402	0.498	0.588

$$y = 1.275x - 0.011$$

$$r = 0.9997$$

検量線の図

以上より、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 ($r=0.9997$) が極めて 1 に近いことより、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。

真度及び精度

本品の処方からリボフラビン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 50、100 及び 150% に対応する「リボフラビン」を添加して回収試験を行い、真度（回収率）及び精度を検討した。

試験方法

ブランク試料（「アスコルビン酸」）約 1.5g を精密に量る。別に 105℃ で 2 時間乾燥した「リボフラビン」約 0.15g を精密に量り、薄めた酢酸(100) (1→500) に加温して溶かし、冷後、正確に 1.00mL とする。この液 5、10 及び 1.5mL をそれぞれ正確に量り、先のブランク試料に添加し、以下、定量法に従い操作する。

	50%			100%			150%		
	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、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

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、リボフラビ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、リボフラビンの含量規格を「本品は定量するとき、表示量の 90.0～115.0%に対応するリボフラビン（ $C_{17}H_{20}N_4O_6$ ）を含む。」と設定した。

4. 安定性に関する資料

「ビタミン主薬製剤アルファカプセル」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⁾：PTP (ポリ塩化ビニル, アルミ) 包装
 - (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, 1 箇月目, 3 箇月目, 6 箇月目
崩壊性：開始時, 1 箇月目, 3 箇月目, 6 箇月目
定量：開始時, 1 箇月目, 3 箇月目, 6 箇月目
製剤均一性：本試験は, 製剤の有効成分の含量の均一性を推定する試験である。安定性試験において, この含有量の均一性が変化することは考えられないので, 本試験は省略した。
7. 測定試料⁶⁾：性状, 確認試験及び崩壊性は, 各検体より 1 試料を採取し試験を行った。
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。
 - ・平成 12 年 2 月 8 日医薬審第 39 号の通知の範囲内で、複数の包装材質及び形態を製造方法欄に記載している場合については、予備試験の結果を提出する必要はなく、一つの包装材質及び形態について加速試験を行った結果についてのみ提出することによりよい。
 - ・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。
 - ・固形製剤については、原則として無包装の状態における安定性試験データを提出することによって、包装された製剤の安定性試験データにおきかえることができる。この場合でも、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。
- 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	白色の硬カプセル剤であり、内容物は淡黄色の粉末であった。	白色の硬カプセル剤であり、内容物は淡黄色の粉末であった。	白色の硬カプセル剤であり、内容物は淡黄色の粉末であった。
1 箇月目	白色の硬カプセル剤であり、内容物は淡黄色の粉末であった。	白色の硬カプセル剤であり、内容物は淡黄色の粉末であった。	白色の硬カプセル剤であり、内容物は淡黄色の粉末であった。
3 箇月目	白色の硬カプセル剤であり、内容物は淡黄色の粉末であった。	白色の硬カプセル剤であり、内容物は淡黄色の粉末であった。	白色の硬カプセル剤であり、内容物は淡黄色の粉末であった。
6 箇月目	白色の硬カプセル剤であり、内容物は淡黄色の粉末であった。	白色の硬カプセル剤であり、内容物は淡黄色の粉末であった。	白色の硬カプセル剤であり、内容物は淡黄色の粉末であった。

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) アスコルビン酸

開始時	検体 1	ろ液 5mL に過マンガン酸カリウム試液 1 滴を滴加したとき、試液の色は直ちに消えた。
	検体 2	ろ液 5mL に過マンガン酸カリウム試液 1 滴を滴加したとき、試液の色は直ちに消えた。
	検体 3	ろ液 5mL に過マンガン酸カリウム試液 1 滴を滴加したとき、試液の色は直ちに消えた。
1 箇月目	検体 1	ろ液 5mL に過マンガン酸カリウム試液 1 滴を滴加したとき、試液の色は直ちに消えた。
	検体 2	ろ液 5mL に過マンガン酸カリウム試液 1 滴を滴加したとき、試液の色は直ちに消えた。
	検体 3	ろ液 5mL に過マンガン酸カリウム試液 1 滴を滴加したとき、試液の色は直ちに消えた。
3 箇月目	検体 1	ろ液 5mL に過マンガン酸カリウム試液 1 滴を滴加したとき、試液の色は直ちに消えた。
	検体 2	ろ液 5mL に過マンガン酸カリウム試液 1 滴を滴加したとき、試液の色は直ちに消えた。
	検体 3	ろ液 5mL に過マンガン酸カリウム試液 1 滴を滴加したとき、試液の色は直ちに消えた。
6 箇月目	検体 1	ろ液 5mL に過マンガン酸カリウム試液 1 滴を滴加したとき、試液の色は直ちに消えた。
	検体 2	ろ液 5mL に過マンガン酸カリウム試液 1 滴を滴加したとき、試液の色は直ちに消えた。
	検体 3	ろ液 5mL に過マンガン酸カリウム試液 1 滴を滴加したとき、試液の色は直ちに消えた。

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：アスコルビン酸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．

確認試験

(2) リボフラビン

開始時	検体 1	ろ液は淡黄色で強い黄緑色の蛍光を発した。ろ液 5mL に亜ジチオン酸ナトリウム 20mg を加えるとき、液の色及び蛍光は消えたが、空気中で振り混ぜたとき、徐々に再び現れた。
	検体 2	ろ液は淡黄色で強い黄緑色の蛍光を発した。ろ液 5mL に亜ジチオン酸ナトリウム 20mg を加えるとき、液の色及び蛍光は消えたが、空気中で振り混ぜたとき、徐々に再び現れた。
	検体 3	ろ液は淡黄色で強い黄緑色の蛍光を発した。ろ液 5mL に亜ジチオン酸ナトリウム 20mg を加えるとき、液の色及び蛍光は消えたが、空気中で振り混ぜたとき、徐々に再び現れた。
1 箇月目	検体 1	ろ液は淡黄色で強い黄緑色の蛍光を発した。ろ液 5mL に亜ジチオン酸ナトリウム 20mg を加えるとき、液の色及び蛍光は消えたが、空気中で振り混ぜたとき、徐々に再び現れた。
	検体 2	ろ液は淡黄色で強い黄緑色の蛍光を発した。ろ液 5mL に亜ジチオン酸ナトリウム 20mg を加えるとき、液の色及び蛍光は消えたが、空気中で振り混ぜたとき、徐々に再び現れた。
	検体 3	ろ液は淡黄色で強い黄緑色の蛍光を発した。ろ液 5mL に亜ジチオン酸ナトリウム 20mg を加えるとき、液の色及び蛍光は消えたが、空気中で振り混ぜたとき、徐々に再び現れた。
3 箇月目	検体 1	ろ液は淡黄色で強い黄緑色の蛍光を発した。ろ液 5mL に亜ジチオン酸ナトリウム 20mg を加えるとき、液の色及び蛍光は消えたが、空気中で振り混ぜたとき、徐々に再び現れた。
	検体 2	ろ液は淡黄色で強い黄緑色の蛍光を発した。ろ液 5mL に亜ジチオン酸ナトリウム 20mg を加えるとき、液の色及び蛍光は消えたが、空気中で振り混ぜたとき、徐々に再び現れた。

	検体 3	ろ液は淡黄色で強い黄緑色の蛍光を発した。ろ液 5mL に亜ジチオン酸ナトリウム 20mg を加えるとき、液の色及び蛍光は消えたが、空気中で振り混ぜたとき、徐々に再び現れた。
6 箇月目	検体 1	ろ液は淡黄色で強い黄緑色の蛍光を発した。ろ液 5mL に亜ジチオン酸ナトリウム 20mg を加えるとき、液の色及び蛍光は消えたが、空気中で振り混ぜたとき、徐々に再び現れた。
	検体 2	ろ液は淡黄色で強い黄緑色の蛍光を発した。ろ液 5mL に亜ジチオン酸ナトリウム 20mg を加えるとき、液の色及び蛍光は消えたが、空気中で振り混ぜたとき、徐々に再び現れた。
	検体 3	ろ液は淡黄色で強い黄緑色の蛍光を発した。ろ液 5mL に亜ジチオン酸ナトリウム 20mg を加えるとき、液の色及び蛍光は消えたが、空気中で振り混ぜたとき、徐々に再び現れた。

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

結果：リボフラビンの確認試験について変化はなかった。

崩壊性¹⁾

		1	2	3	4	5	6	判定
開始時	検体 1	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
	検体 2	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
	検体 3	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
1 箇月目	検体 1	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
	検体 2	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
	検体 3	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
3 箇月目	検体 1	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
	検体 2	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
	検体 3	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
6 箇月目	検体 1	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
	検体 2	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適
	検体 3	4 : 30	4 : 36	4 : 42	4 : 48	4 : 42	4 : 36	適

単位 (分 : 秒)

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

結果 : 崩壊性について変化はなかった.

1) 安定性試験においては, 崩壊性の結果は, 必ずしもカプセル 6 個について個々の崩壊時間を記載する必要はない. 例えば, カプセル 6 個の最短と最長の崩壊時間 (最短 : 9 分 30 秒, 最長 13 分) を示すか, 崩壊時間を幅 (崩壊時間 : 9 分 30 秒 ~ 13 分) で記載することにより.

定量法¹⁾

(1) L-アスコルビン酸

表示量に対する L-アスコルビン酸の含量(%)

検体 1

	試料 1	試料 2	試料 3	平均
開始時	99.5	100.2	99.3	99.7
1 箇月目	98.8	99.4	98.6	98.9
3 箇月目	97.2	97.8	97.1	97.4
6 箇月目	95.2	95.6	94.9	95.2

検体 2

開始時	99.3	100.1	100.0	99.8
1 箇月目	98.6	99.3	99.3	99.1
3 箇月目	97.1	97.7	97.7	97.5
6 箇月目	94.9	95.5	95.7	95.4

検体 3

開始時	99.9	99.6	100.2	99.9
1 箇月目	99.2	98.9	99.5	99.2
3 箇月目	97.4	97.3	97.9	97.5
6 箇月目	95.3	95.3	95.9	95.5

結果:L-アスコルビン酸の含量については若干の減少が見られたが、大きな問題はないと考えられた。

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。

定量法

(2) リボフラビン

表示量に対するリボフラビンの含量(%)

検体 1

	試料 1	試料 2	試料 3	平均
開始時	100.2	100.5	100.6	100.4
1 箇月目	99.3	99.6	99.7	99.5
3 箇月目	97.7	98.0	98.1	97.9
6 箇月目	95.5	95.8	95.9	95.7

検体 2

開始時	100.5	99.8	99.6	100.0
1 箇月目	99.6	99.2	98.9	99.2
3 箇月目	98.0	97.4	97.3	97.6
6 箇月目	95.8	95.3	95.3	95.5

検体 3

開始時	99.7	100.5	99.9	100.0
1 箇月目	98.9	99.6	99.2	99.2
3 箇月目	97.3	98.0	97.4	97.6
6 箇月目	95.3	95.8	95.3	95.5

結果：リボフラビンの含量については若干の減少が見られたが、大きな問題はないと考えられた。

考察¹⁾：

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)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（又は私他〇名）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 ○〇株式会社××研究所

試験担当責任者 ○○○○

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

（試験受託者）

「本資料は私（又は私他〇名）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 ○〇株式会社△△研究所

試験実施者 ◎◎ ●●

（申請者）

「本資料は〇〇株式会社△△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 ▽▽ ▼▼