

pH	<ul style="list-style-type: none"> ・ pHにより何を管理しているのでしょうか, コメントをお願いします. 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対イオンとして酒石酸塩を有するため, pHは示性値として規定し, 品質管理している. 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 回答を了承する.
純度試験 (1) 溶状	<ul style="list-style-type: none"> ・ 錠剤であり, 実測値も全て無色澄明です. 溶状を規定することの必要性について説明をお願いします. 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 局外規及びEPにおいて溶状を設定しているために統一を図った. しかしながら, 本品は固型製剤であり, 本規格は不要と考えるため, 削除する. 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 回答を了承する.
純度試験 (2) 重金属	<ul style="list-style-type: none"> ・ 添加回収率を提出して下さい. 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本品は1979年に藤沢薬品と日本チバガイギーにより承認申請され, 承認規格としての重金属試験法は第2法により設定された. 局外規の収載時には日本チバガイギーが担当したが, 試験法は第4法に変更された. 1994年に藤沢薬品から承継を受けた弊社においては引き続き第2法で品質管理を行っており, 添加回収率に関する試験は実施していない. なお, 第2法による直近5ロットの実測値は10ppm以下であった. 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 試験法の規定は局外規と同じ第4法である. 第4法を原案として提案するのであれば, 第4法の添加回収率のデータを提出してもらうように再度求める.
	<ul style="list-style-type: none"> ・ 第4法を原案として提案するのであれば, 第4法の添加回収率のデータを提出して下さい. 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本品は水に極めて溶けやすいので, 第4法から第1法に変更する. 実測値のデータを提出. ・ 第1法では溶液状態から重金属のロスは考え難く, 添加回収率の検討は必要ない. 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 第1法でも添加回収率の検討は必要.
	<ul style="list-style-type: none"> ・ 原薬による発色の妨害等の可能性がありますので, 第1法でも添加回収率の検討は必要です. 添加回収率のデータを提出して下さい. 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 添加回収 (視覚的方法) の結果を提出した. 規格値濃度では比較液よりわずかに濃い色であり, 鉛の存在を確認できる. 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 了承
純度試験 (3) 類縁物質	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1) 本規定では1.0%付近の類縁物質が1つあっても許容されることとなります. 個々の類縁物質と類縁物質の総量を規定するように検討をお願いします. ・ 2) 代表的なクロマトの提出をお願いします. 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1) 次のように変更する. 「各類縁物質のスポットはそれぞれ0.2%以下, 総類縁物質量は0.5%以下である.」 ・ 2) 当該クロマトを添付する. 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1) 個々が0.2%以下, 総類縁物質量は0.5%以下という規格値は了承する. しかし, 本回答では, 試料溶液の0.8%及び0.6%に相当する標準溶液 (2) 及び標準溶液 (3) を設定する意味は無い. また, 総量0.5%を規定するためには, 0.1%あるいは0.3%の標準溶液を調製してスポットを比較する必要がある.

			<p>このように、標準溶液の調製と個々の類縁物質及び類縁物質総量の規定について整合性があるように再検討を求める。</p> <p>2) 試料溶液と試料に不純物と考えられる H105/19, H95/16, 及び H114/33を添加したクロマト, 並びにもう一つクロマトが添付されているが, 説明もなく, よくわからない。また, 試験法に基づいて標準溶液と試料溶液を同時に展開したクロマトではないので, 試験法に基づくクロマトの提出を求める。</p>
	<p>・1) 個々が0.2%以下, 総類縁物質量は0.5%以下という規格値は了承致します。しかし, 改訂された試験法では, 試料溶液の0.8%及び0.6%に相当する標準溶液(2)及び標準溶液(3)を設定する意味は無いと考えます。また, 総量0.5%を規定するためには, 0.1%あるいは0.3%の標準溶液を調製してスポットを比較する必要があります。このように, 標準溶液の調製と個々の類縁物質及び類縁物質総量の規定については整合性が取れておりませんので, 整合性があるように再度検討をお願いします。</p> <p>2) 試験操作において, 「あらかじめアンモニア蒸気を飽和させた展開用容器を用い, 」と記載されていますが, 実際の操作はどのように行うのでしょうか? 操作の手順を具体的に説明して下さい。また, 必要であれば展開溶媒の組成の修正をお願いします。</p> <p>3) 試験法に従って, 標準溶液と試料溶液を同時に展開した代表</p>	<p>・1) 標準溶液(1:0.5%)及び標準溶液(2:0.2%)を調製するように変更し, 個々の類縁物質と総量の規定と整合をとった。なお, チャージ量を5から10μLに増量した。</p> <p>2) 「アンモニア水をガラス容器に入れ, 酢酸エチル/メタノール混液(4:1)を展開溶媒とした展開用容器中に静置し飽和させた後, 」のように具体的に記載した。</p> <p>3) 試験方法に従って実施した, 代表的な薄層のクロマトグラムを示した。</p>	<p>・1) 0.5%のスポットと比較できるのか? 0.2%及び0.1%の標準溶液のスポットと比較し, 「0.2%以下で0.1%以上のスポットは2個以下」のような規定とするか?</p> <p>2) 回答を了承する。</p> <p>3) 回答を了承する。</p>

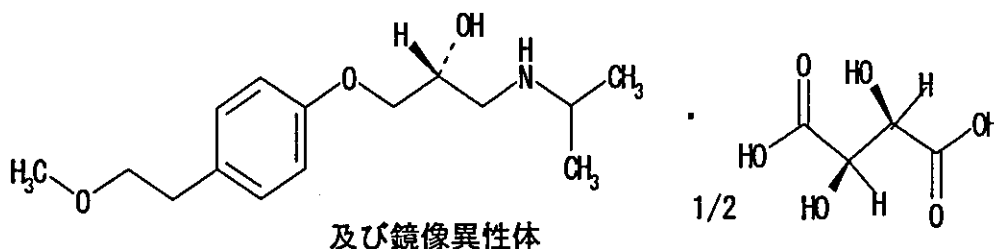
	的なTLCの提出をお願いします。		
	<ul style="list-style-type: none"> 0.5%のスポットと直接比較できませんので、標準溶液は0.2%濃度で規定します。類縁物質の個々の量は0.2%の標準溶液のスポットと比較し、類縁物質の総量規定はスポットの個数で規定したいと思います。すなわち、「各類縁物質のスポットはそれぞれ標準溶液のスポットより濃くなく、スポットの数は2個以下である。」のように規定できないか検討をお願いします。 	<ul style="list-style-type: none"> 標準溶液は0.2%濃度で規定します。現在は総類縁物質質量として1.0%の規格で管理しており、より厳しい規格の0.6%未満で管理することでより良い品質を担保できると考える。総量規定としてはスポット数を3個と規定することにより、類縁物質の総量をコントロールすることとした。(個別のスポット:標準溶液から得たスポットより濃くない。) 	<ul style="list-style-type: none"> 想定類縁物質が3種あることが6月24日の回答に示されていたのでスポット数を3個と規定することを了承した。
純度試験 (4) 残留溶媒	<ul style="list-style-type: none"> 残留する可能性のある溶媒とその混在量について、実測データを含む資料を提出して下さい。 	<ul style="list-style-type: none"> 6ロットの実測値データからアセトンが最も多い溶媒で$<100\mu\text{g/g}$ ($<0.01\%$)であった。 	<ul style="list-style-type: none"> 回答を了承する。
乾燥減量	<ul style="list-style-type: none"> 実測値は0.05, 0.06, 0.03%であり、規格値「0.5%以下」の妥当性についてコメントをお願いします。 	<ul style="list-style-type: none"> USP及びEPも0.5%以下と規定している。乾燥減量試験法は重量測定により測定され、重量測定の精度を考えると0.5%は適切な規格値と考える。 	<ul style="list-style-type: none"> 本回答が十分な設定理由と言えるか?再度コメントを求めることも検討したが、整備検討会としては了承することとした。
強熱残分	<ul style="list-style-type: none"> 0.10%以下 	—	<ul style="list-style-type: none"> 原案を了承する。
定量法	<ul style="list-style-type: none"> 試験法は問題ないが、試料採取量(約0.5g)を低減できないか検討を求め、試料採取量を低減する場合には、実測値を求め、現行法との同等性を確認してもらうことを検討した。その結果、滴定量が10mL程度であり、適切な滴定量であることから、問題なく、採取量の低減は求めないこととした。 	—	<ul style="list-style-type: none"> 原案を了承する。
貯法	<ul style="list-style-type: none"> 密閉容器 	—	<ul style="list-style-type: none"> 原案を了承する。
その他	<ul style="list-style-type: none"> 性状などを原案作成要領に従って様式3のように修正しましたので、確認をお願いします。 	<ul style="list-style-type: none"> 別紙の通り、回答を反映した様式3を提出する。 	<ul style="list-style-type: none"> 回答を了承する。

(様式-3) 整備原案

メトプロロール酒石酸塩

Metoprolol Tartrate

酒石酸メトプロロール



$C_{15}H_{25}NO_3 \cdot 1/2C_4H_6O_6 : 342.41$

(RS)-1-Isopropylamino-3-[*p*-(2-methoxyethyl)phenoxy]-2-propanol hemi dextro- tartrate salt
[56392-17-7]

本品を乾燥したものは定量するとき、メトプロロール酒石酸塩 ($C_{15}H_{25}NO_3 \cdot 1/2C_4H_6O_6$) 99.0 ~101.0 %を含む。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

本品は水に極めて溶けやすく、メタノール、エタノール (95) 又は酢酸 (100) に溶けやすい。

確認試験

- (1) 本品のエタノール (95) 溶液 (1→10000) につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、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。
- (2) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。もし、これらのスペクトルに差を認めるときは、本品をアセトン溶液 (23→1000) から再結晶し、結晶をろ取り、乾燥したものにつき、同様の試験を行う。
- (3) 本品の水溶液 (1→5) は酒石酸塩の定性反応 (1) を呈する。

旋光度 $[\alpha]_D^{20} : +7.0 \sim +10.0^\circ$ (乾燥後, 1.0 g, 水, 50 mL, 100 mm) .

pH 本品 1.0 g を水 10 mL に溶かした液の pH は 6.0 ~7.0 である。

純度試験

- (1) 重金属 本品 2.0 g をとり、第 1 法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液 2.0 mL を加える (10 ppm 以下)。
- (2) 類縁物質 本品 0.10 g をメタノール 5 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 10 mL とし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を

行う。試料溶液及び標準溶液 10 μL ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次に、アンモニア水をガラス容器に入れ、酢酸エチル/メタノール混液 (4 : 1) を展開溶媒とした展開用容器中に静置し飽和させた後、約 12 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これをヨウ素蒸気中に標準溶液のスポットが明瞭に見えるまで放置するとき、試料溶液から得た主スポット及び原点のスポット以外のスポットは 3 個以下であり、標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量 0.5 %以下 (1 g, 減圧, 60 $^{\circ}\text{C}$, 4 時間)。

強熱残分 0.10 %以下 (1 g)。

定量法 本品を乾燥し、その約 0.5 g を精密に量り、酢酸 (100) 50 mL に溶かし、0.1 mol/L 過塩素酸で滴定する (電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL

= 34.24 mg $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_3 \cdot 1/2\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$

貯 法

容 器 密閉容器

平成16年12月16日

品名：メトプロロール酒石酸塩

回答審議

平成16年8月5日付けで日局各条原案整備検討会（東）から提出した問い合わせ事項に対して、平成16年11月22日付けで原案作成会社から回答が提出されたので、平成16年12月16日にその回答内容などについて検討した。

項目	整備検討会問合せ	原案作成会社回答	コメント/対応
確認試験 (1) UV	<ul style="list-style-type: none"> 提出された参照スペクトル案及び試料のスペクトルの測定範囲が240～350nmです。200～400nmの範囲で測定した参照スペクトル案及び実測のスペクトルを提出して下さい。 	<ul style="list-style-type: none"> 200～400nmの範囲で測定した参照スペクトル案及び実測のスペクトルを提出。 	<ul style="list-style-type: none"> 了承。
確認試験 (2) IR	<ul style="list-style-type: none"> 日局の基本方針として有害試薬を用いないこととしており、ジクロロメタンを他の溶媒に変更するよう検討をお願いします。 試験がペースト法で設定されておりますので、KBr法によるスペクトルとの比較をし、差がなければKBr法で試験を設定するようお願いします。なお、KBr法で試験を設定する場合には参照スペクトル案も提出して下さい。 	<ul style="list-style-type: none"> 再結晶に用いる溶媒としてアセトン溶液（23→1000）を用いることとした。 ペースト法及びKBr法により測定したスペクトルとの比較をした結果、1500～1300cm⁻¹付近の波形が異なっていた。KBr法では本品のスペクトルを測定できていない可能性があるため、KBr法を設定することは適切ではないと考え、ペースト法を採用する。 	<ul style="list-style-type: none"> 了承。 1500～1300 cm⁻¹付近の違いはNujolの影響と考えられ、本質的な差ではないと考えられることから、KBr法とすることを伝達する。
	<ul style="list-style-type: none"> 伝達事項：1500～1300 cm⁻¹付近の違いはNujolの影響と考えられ、本質的な差ではないと考えられることから、KBr法で試験をすることとします。KBr法で試験を規定しましたので、KBr法における参照スペクトル案を総合機構へ直接提出して下さい。 		
純度試験 (1) 重金属	<ul style="list-style-type: none"> 原薬による発色の妨害等の可能性がありますので、第1法でも添加回収率の検討は必要です。添加回収率のデータを提出して下さい。 	<ul style="list-style-type: none"> 添加回収（視覚的方法）の結果を提出した。規格値濃度では比較液よりわずかに濃い色であり、鉛の存在を確認できる。 	<ul style="list-style-type: none"> 了承

<p>純度試験 (2) 類縁物質</p>	<p>・0.5%のスポットと直接比較できませんので、標準溶液は0.2%濃度で規定します。類縁物質の個々の量は0.2%の標準溶液のスポットと比較し、類縁物質の総量規定はスポットの個数で規定したいと思えます。すなわち、「各類縁物質のスポットはそれぞれ標準溶液のスポットより濃くなく、スポットの数は2個以下である。」のように規定できないか検討をお願いします。</p>	<p>・標準溶液は0.2%濃度で規定します。現在は総類縁物質量として1.0%の規格で管理しており、より厳しい規格の0.6%未満で管理することでより良い品質を担保できると考える。総量規定としてはスポット数を3個と規定することにより、類縁物質の総量をコントロールすることとした。(個別のスポット:標準溶液から得たスポットより濃くない。)</p>	<p>・想定類縁物質が3種あることが6月24日の回答に示されていたのでスポット数を3個と規定することを了承した。</p>
------------------------------	--	--	--

平成16年 7月15日

品名：メトプロロール酒石酸塩

回答審議

平成16年1月7日付けで日局各条原案整備検討会(東)から提出した問い合わせ事項に対して、平成16年6月24日付けで原案作成会社から回答が提出されたので、平成16年7月15日に検討した。

項目	整備検討会問合せ	原案作成会社回答	コメント/対応
確認試験 (1)UV	<ul style="list-style-type: none"> 局外規では確認試験においてUVが規定してあります。第15改正日本薬局方の作成の基本方針では、確認試験法としてUV及びIRの両試験を設定することが必要です。また、製剤において確認試験法としてUV試験を設定しておりますので、原薬においてもUV試験法(参照スペクトル法)を設定するとともに、3ロットの実測データ及び参照スペクトル案の提出をお願いします。 	<ul style="list-style-type: none"> 参照スペクトル法へ変更するとともに参照スペクトル案の提出。 	<ul style="list-style-type: none"> 参照スペクトルの測定範囲が240～350nmであるので、200～400nmの範囲で測定した参照スペクトル案を提出してもらう。
確認試験 (2)IR	<ul style="list-style-type: none"> 特定の結晶形を規定するのであれば、特定の結晶形の参照スペクトルで規定する参照スペクトル法へ変更するとともに参照スペクトル案の提出をお願いします。一方、特定の結晶形を規定しないのであれば、例えば、塩酸マプロチリンの例のように、再溶解して試験する方法を設定するよう検討をお願いします。 	<ul style="list-style-type: none"> 参照スペクトル法へ変更するとともに参照スペクトル案の提出。 スペクトルに差を認めるときは、ジクロロメタンから再結晶し、結晶をろし取り、乾燥したものにつき、同様の試験を行う。 	<ul style="list-style-type: none"> 参照スペクトル法への変更は了承する。 ジクロロメタンはできるだけ使用しない溶媒であることから、他の溶媒に変更できないか検討を求める。
純度試験 (1) 重金属	<ul style="list-style-type: none"> 第4法を原案として提案するのであれば、第4法の添加回収率のデータを提出して下さい。 	<ul style="list-style-type: none"> 本品は水に極めて溶けやすいので、第4法から第1法に変更する。実測値のデータを提出。 第1法では溶液状態から重金属のロスは考え難く、添加回収率の検討は必要ない。 	<ul style="list-style-type: none"> 第1法でも添加回収率の検討は必要。

<p>純度試験 (2) 類縁物質</p>	<p>・1) 個々が0.2%以下, 総類縁物質量は0.5%以下という規格値は了承致します。しかし, 改訂された試験法では, 試料溶液の0.8%及び0.6%に相当する標準溶液(2)及び標準溶液(3)を設定する意味は無いと考えます。また, 総量0.5%を規定するためには, 0.1%あるいは0.3%の標準溶液を調製してスポットを比較する必要があります。このように, 標準溶液の調製と個々の類縁物質及び類縁物質総量の規定については整合性が取れておりませんので, 整合性があるように再度検討をお願いします。</p> <p>2) 試験操作において, 「あらかじめアンモニア蒸気を飽和させた展開用容器を用い, 」と記載されていますが, 実際の操作はどのように行うのでしょうか? 操作の手順を具体的に説明して下さい。また, 必要であれば展開溶媒の組成の修正をお願いします。</p> <p>3) 試験法に従って, 標準溶液と試料溶液を同時に展開した代表的なTLCの提出をお願いします。</p>	<p>・1) 標準溶液(1:0.5%)及び標準溶液(2:0.2%)を調製するように変更し, 個々の類縁物質と総量の規定と整合をとった。なお, チャージ量を5から10μLに増量した。</p> <p>2) 「アンモニア水をガラス容器に入れ, 酢酸エチル/メタノール混液(4:1)を展開溶媒とした展開用容器中に静置し飽和させた後, 」のように具体的に記載した。</p> <p>3) 試験方法に従って実施した, 代表的な薄層のクロマトグラムを示した。</p>	<p>・1) 0.5%のスポットと比較できるのか? 0.2%及び0.1%の標準溶液のスポットと比較し, 「0.2%以下で0.1%以上のスポットは2個以下」のような規定とするか?</p> <p>2) 回答を了承する。</p> <p>3) 回答を了承する。</p>
------------------------------	--	--	--

品名：メトプロロール酒石酸塩

回答審議

平成15年8月6日付けで日局各条原案整備検討会(東)から提出した問い合わせ事項に対して、平成15年10月16日付けで回答が提出されたので、その回答について下記のように検討した。

項目	整備検討会問合せ	原案作成会社回答	コメント/対応
性状	<ul style="list-style-type: none"> ・エタノール(99.5)の実測値が示されていないので、実測値を提出して下さい。 ・様式4に酢酸の実測値が示されていますが、酢酸(100)でしょうか。ご確認願います。 	<ul style="list-style-type: none"> ・メトプロロール酒石酸塩の試験にはエタノール(99.5)を使用していない。一方、メトプロロール酒石酸塩錠の確認試験、含量均一性、定量法では製剤中のメトプロロール酒石酸塩を抽出し、賦形剤との分離を容易にする目的でエタノール(95)を使用している。これらの事から、メトプロロール酒石酸塩に関する性状・溶解性の情報としてはエタノール(95)がより適切と考え、その実測値を示した。 ・7ロットの実測値(1g溶解に必要な溶媒量(mL))：2.4 - 3.0 溶けやすい ・酢酸(100)を示している。 	<ul style="list-style-type: none"> ・局外規では確認試験においてUVが規定しており、原案では削除することを提案している。局外規でのUV試験法においてはエタノール溶液、即ちエタノール(95)を試験に使用しており、確認試験においてUV試験法を設定するならば、本回答を了承する。 ・本回答を了承する。
確認試験 (1) UV	<ul style="list-style-type: none"> ・局外規ではUVが規定されていますが、本原案では削除されています。UV試験法は原則として設定する項目ですので、UV(参照スペクトル法)を設定するとともに参照スペクトル案の提出をお願いします。 	<ul style="list-style-type: none"> ・確認試験としてIRと定性反応を設定している。IRはメトプロロール酒石酸塩化学構造を支持している。対イオンとして酒石酸塩の定性反応を設定しており、確認試験として更なるUV法の設定は必要ないとする。なお、EP及びUSPでもUV法は設定していない。 	<ul style="list-style-type: none"> ・UV(参照スペクトル法)を設定するとともに3ロットの実測データ及び参照スペクトル案の提出を再度求める。
確認試験 (2) IR	<ul style="list-style-type: none"> ・1) 波数規定であるので、参照スペクトル法へ変更するとともに参照スペクトル案の提出をお願いします。 ・2) EPには結晶多形の規定があります。EPを参考にして結晶多形の可能性を踏まえた規定について検討をお願いします。 ・3) 波数の帰属を提出して下さい。 	<ul style="list-style-type: none"> ・1), 2) 本品には、結晶多形が存在し、参照スペクトル法が収載されているEPに記載されているように、この結晶形の違いにより試料と参照スペクトルで得られる吸収が異なる場合がある。製造元では波数規定で実務を行い、恒常的な品質を担保しているので、原案には波数規定が適切と判断し、採用した。 ・3) 波数の帰属を提示する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・特定の結晶形で規定するのであれば特定の結晶形の参照スペクトルを規定する参照スペクトル法へ変更するとともに参照スペクトル案の提出を求める。一方、特定の結晶形を規定しないのであれば、例えば、

			<p>塩酸マプロチリンの例のように、再溶解して試験する方法を設定することを求める。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・回答を了承する。
旋光度	<ul style="list-style-type: none"> ・実測値は9.07, 9.01, 8.75°であり、EPは7.0~10.0で規定しています。下限値の6.5°の妥当性についてコメントをお願いします。 	<ul style="list-style-type: none"> ・実測値より規格値を再考し、EPの規定を参考にして規格値を7.0~10.0に変更する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・回答を了承する。
pH	<ul style="list-style-type: none"> ・pHにより何を管理しているのでしょうか、コメントをお願いします。 	<ul style="list-style-type: none"> ・対イオンとして酒石酸塩を有するため、pHは示性値として規定し、品質管理している。 	<ul style="list-style-type: none"> ・回答を了承する。
純度試験 (1) 溶状	<ul style="list-style-type: none"> ・錠剤であり、実測値も全て無色澄明です。溶状を規定することの必要性について説明をお願いします。 	<ul style="list-style-type: none"> ・局外規及びEPにおいて溶状を設定しているために統一を図った。しかしながら、本品は固型製剤であり、本規格は不要と考えるため、削除する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・回答を了承する。
純度試験 (2) 重金属	<ul style="list-style-type: none"> ・添加回収率を提出して下さい。 	<ul style="list-style-type: none"> ・本品は1979年に藤沢薬品と日本チバガイギーにより承認申請され、承認規格としての重金属試験法は第2法により設定された。局外規の収載時には日本チバガイギーが担当したが、試験法は第4法に変更された。1994年に藤沢薬品から承継を受けた弊社においては引き続き第2法で品質管理を行っており、添加回収率に関する試験は実施していない。 ・なお、第2法による直近5ロットの実測値は10ppm以下であった。 	<ul style="list-style-type: none"> ・試験法の規定は局外規と同じ第4法である。第4法を原案として提案するのであれば、第4法の添加回収率のデータを提出してもらうように再度求める。
純度試験 (3) 類縁物質	<ul style="list-style-type: none"> ・1) 本規定では1.0%付近の類縁物質が1つあっても許容されることとなります。個々の類縁物質と類縁物質の総量を規定するように検討をお願いします。 ・2) 代表的なクロマトの提出をお願いします。 	<ul style="list-style-type: none"> ・1) 次のように変更する。「各類縁物質のスポットはそれぞれ0.2%以下、総類縁物質量は0.5%以下である。」 ・2) 当該クロマトを添付する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・1) 個々が0.2%以下、総類縁物質量は0.5%以下という規格値は了承する。しかし、本回答では、試料溶液の0.8%及び0.6%に相当する標準溶液(2)及び標準溶液(3)を設定する意味は無い。また、総量0.5%を規定するためには、0.1%

			<p>あるいは0.3%の標準溶液を調製してスポットを比較する必要がある。このように、標準溶液の調製と個々の類縁物質及び類縁物質総量の規定について整合性があるように再検討を求める。</p> <p>2) 試料溶液と試料に不純物と考えられるH105/19, H95/16, 及びH114/33を添加したクロマト, 並びにもう一つクロマトが添付されているが, 説明もなく, よくわからない。また, 試験法に基づいて標準溶液と試料溶液を同時に展開したクロマトではないので, 試験法に基づくクロマトの提出を求める。</p>
純度試験 (4) 残留溶媒	<ul style="list-style-type: none"> 残留する可能性のある溶媒とその混在量について, 実測データを含む資料を提出して下さい。 	<ul style="list-style-type: none"> 6ロットの実測値データからアセトンが最も多い溶媒で$<100 \mu\text{g/g}$ ($<0.01\%$) であった。 	<ul style="list-style-type: none"> 回答を了承する。
乾燥減量	<ul style="list-style-type: none"> 実測値は0.05, 0.06, 0.03%であり, 規格値「0.5%以下」の妥当性についてコメントをお願いします。 	<ul style="list-style-type: none"> USP及びEPも0.5%以下と規定している。乾燥減量試験法は重量測定により測定され, 重量測定の精度を考えると0.5%は適切な規格値と考える。 	<ul style="list-style-type: none"> 本回答が十分な設定理由と言えるか? 再度コメントを求めることも検討したが, 整備検討会としては了承することとした。
その他	<ul style="list-style-type: none"> 性状などを原案作成要領に従って様式3のように修正しましたので, 確認をお願いします。 	<ul style="list-style-type: none"> 別紙の通り, 回答を反映した様式3を提出する。 	<ul style="list-style-type: none"> 回答を了承する。

議事メモ

品名：酒石酸メトプロロール

適応：本態性高血圧症，狭心症，頻脈性不整脈 β_1 -遮断剤

組成：錠：1錠中 20 mg, 40 mg； 徐放錠：1錠中 120 mg

用法：本態性高血圧症：1日 60～120mg，3回に分服； 徐放錠：1日 1回 120 mg

狭心症，頻脈性不整脈：1日 60～120mg，2～3回に分服

収載：局外規，USP，EP

局外規からの移行品目

様式1，2，3，4，5，及び6が提出されている。しかし，様式4のデータは3ロットn=1である。

<整備検討会での議事>様式3について下記のように検討した。（平成15年6月19日）

1. 含量

- ・幅規定にしており，実測値（100.1，100.0，100.0%）から見ても問題ない。

3. 性状

- ・におい：実測値でも「においはない」とあり，特別な情報を与えるものではないので削除する。
- ・溶解性：エタノール（99.5）の実測値が示されていないので，実測値の提出を求める。酢酸の実測値が示されているが，酢酸（100）の実測値かどうか問い合わせる。

4. 確認試験

(1) IR

- 1) 波数規定であるので，参照スペクトル法へ変更するとともに参照スペクトル案の提出を求める。
- 2) ペースト法であるので，KBr錠剤法に変更できないか，検討を求め，KBr錠剤法によるスペクトルを提出してもらうように考えていた。しかし，塩化合物の場合にペースト法で設定している場合には，KBr錠剤法での設定をあえて求めないこととした。
- 3) 波数の帰属を求める。
- 4) さらに，IRで酒石酸を確認できるのであれば，酒石酸の定性反応（1）は削除可能ではないかと考えられるので，検討を求めることを考慮したが，カルボン酸は確認できても酒石酸と確認することは困難であろうと考えられることから，検討は求めないこととした。
- 5) EPには結晶多形の規定があるので，EPを参考にして結晶多形の可能性を踏まえた規定について検討してもらうこととした。

(2) 酒石酸の定性反応（1）

- 1) IRで酒石酸を確認できるのであれば，酒石酸の定性反応（1）は削除可能ではないかと考えられるので，検討を求めることを考慮した。しかし，（1）IR 4）項で検討したように，カルボン酸は確認できても酒石酸と確認することは困難であろうと考えられることから，本規定は残すこととした。

(3) その他

- 1) 局外規ではUVが規定してあるが，本原案では削除しているので，UV（参照スペクトル法）の設定を求めるとともに参照スペクトル案の提出を求める。

5. 旋光度

- ・実測値は 9.07, 9.01, 8.75° であり, EP は 7.0~10.0 である. 下限値の 6.5° の妥当性について説明を求める.

6. pH

- ・実測値は 6.5, 6.6, 6.6 であり, 規格値は問題ない. しかし, 製剤が錠剤なので規定することが必要か検討したところ, 酒石酸の量を管理しているのであれば必要と考えられるので, 設定の理由についてコメントを求めることとした.

7. 純度試験

(1) 溶状

- 1) 錠剤であり, 実測値も全て無色澄明であるので, 溶状を規定することの必要性について説明を求める.
- 2) 溶状を規定する場合には, 色の比較液との比較あるいはUVによる吸光度で規定するように検討を求めることを考慮したが, 今回は設定の意義の説明をまず求めることとした.

(2) 重金属

- 1) 添加回収率の提出を求める.

(3) 類縁物質 (TLC法)

- 1) 1, 0.8, 0.6, 0.4, 及び 0.2% の標準溶液を調製する方法であり, 試験法には問題ないが, 総量のみの規定であるので, 類縁物質の個数を規定することを検討した. 実測値は「類縁物質を認めなかった」であり, 実測値からは 0.2% のみの標準溶液だけでも良いのではないかと, あるいは標準溶液としては 1, 0.5, 及び 0.2% ではどうか, また, 個々の上限値を規定できないのかなどの意見があった. その結果, 本規定では 1.0% 付近の類縁物質が 1 つあっても許容されるので, 基本的には個々と総量を規定するように設定することを求めることとした.

- 2) 代表的なクロマトの提出を求める.

- (4) ヒ素の添加回収率, 実測値を示すとともに, 製造工程を具体的に説明して製造工程での混入の可能性について説明し, 規定の必要性について説明を求めることを考慮したが, 局外規に規定されていないことから, 規定を求めないこととした.

8. 乾燥減量

- ・実測値は 0.05, 0.06, 0.03% であり, 規格値「0.5%以下」の妥当性について説明を求める.

9. 強熱残分: 問題ない.

10. 定量法 (電位差滴定法)

- ・試験法は問題ないが, 試料採取量 (約 0.5g) を低減できないか検討を求め, 試料採取量を低減する場合には, 実測値を求め, 現行法との同等性を確認してもらうことを検討した. その結果, 滴定量が 10mL 程度であり, 適切な滴定量であることから, 問題なく, 採取量の低減は求めないこととした.

11. 貯法: 問題ない.

<整備検討会での議事>様式3について下記のように検討した. (平成15年7月24日)

1. pH

- ・平成15年6月19日の整備検討会で, 「酒石酸の量を管理しているのであれば必要と考えられるので, 設定の理由についてコメントを求める」こととしていたが, 問合せ事項案に記載していな

かったので、追加することとした。

2. 残留溶媒

- ・平成15年6月19日の整備検討会では、残留溶媒について検討していなかったが、化学薬品委員会では原薬の残留溶媒についての情報を問い合わせることとしたので、問い合わせを追加した。

「日局医薬品各条」 及び 「日局標準品品質標準」 の原案作成について

国立医薬品食品衛生研究所
谷本 剛

平成 16 年 7 月 4 日 (大阪)
平成 16 年 7 月 14 日 (東京)

1

(p. 30)

項 目	規格及び試験方法 (註)	原案、外原又は他国 (輸入) 規格
品名		
性状		
性状試験		
性状試験の項目		
性状試験 (CAG 番号)		
性状試験及び性状試験		
性状		
COTED		

国外規格と承認書規格の両方を記載している場合は、その区別を明記する。

原案と公定書等規格との比較

「基準及び含量規格」の項の全項目につき3回以上の実験値を算出する場合は、様式の添付を要しない。この場合は、様式の備考欄に「様式2を略記記入すること」。

当該品目の製造(輸入)承認における規格及び試験方法と比較した様式2については、「承認管理」等の措置をとったうえで調査会委員に配布するので、様式1の備考欄に承認書と比較して記載すること。

2

(p. 31)

【品名】
【性状】
【性状試験】
【性状試験の項目】
【性状試験 (CAG 番号)】

日局医薬品各条の
書式に従う

医薬品各条原案

電子媒体(フロッピーディスク)に入力したものをあわせて提出すること。

伝達事項/照会事項に従って様式3の内容を修正することに、修正したFDを提出すること。

3

(p. 32)

【性状試験】

【性状試験の項目】

【性状試験 (CAG 番号)】

【性状試験及び性状試験】

【性状】

【COTED】

4

(p. 32)

項 目	規格及び試験方法 (註)	原案、外原又は他国 (輸入) 規格
品名		
性状		
性状試験		
性状試験の項目		
性状試験 (CAG 番号)		
性状試験及び性状試験		
性状		
COTED		

規格値設定仕様・バリデーションデータなどは、別紙資料とする。

原案に規定しなかった項目は解説欄にその旨と理由(データを含む)を記載する。(別紙で可)

3ロットのデータ
国外規や承認内容と同じ規格及び試験方法を採用する場合は、改めて実測値を求める必要はない。
過去のデータを用いる場合は、3回の繰り返しデータである必要はないが、定量データは可能な限り3回の繰り返しデータを提出する。

5

(p. 33)

項 目	規格及び試験方法 (註)	原案、外原又は他国 (輸入) 規格
品名		
性状		
性状試験		
性状試験の項目		
性状試験 (CAG 番号)		
性状試験及び性状試験		
性状		
COTED		

原案と外国薬局方等の他の公定書との比較表

USP、EP等の当該品目の全文を記載する。
原案と対比させた規格項目のみの記載は行わないこと。

様式2において、国外規格と比較した場合に、その他公定書規(外国薬局方)を追加記載すれば様式5を省略できる。この場合は、様式1の備考欄に「様式2を略記記入すること」。

各項目の試験方法などの概要ではなく、他の公定書の規格及び試験方法を原案のまま記載する。ただし、脚注に何等の附帯で作成しても差し支えないが、他の外国規格が記載して作成する。

6

(p. 34)

品名	原薬名及び商品名等	名称及び化学名等
塩類	塩類名 塩類名 塩類名 塩類名 塩類名 (JAN, USP (JAN), EP, BP (JAN), March Index, Merck Index, CA など) 商品名など	電子線体(フロッピーディスク)に入力したのもあわせて提出すること。 伝達事項/照会事項に従って様式6の内容を修正することに、修正したFDを提出すること。
化学名	商品名 商品名等 (JAN, USP (JAN), EP, BP (JAN), March Index, Merck Index, CA など) 商品名など	
CAS番号	商品名 商品名等 (JAN, USP (JAN), EP, BP (JAN), March Index, Merck Index, CA など) 商品名など	
商品名	商品名 商品名等 (JAN, USP (JAN), EP, BP (JAN), March Index, Merck Index, CA など) 商品名など	

(p. 9)

名 称		
	正 名	別 名
塩	塩酸○○○ クエン酸○○○ 塩化○○○	○○○塩酸塩 ○○○クエン酸塩 ○○○塩化物
エステル	酢酸○○○	○○○酢酸エステル
水和物/無水物	○○○ 無水○○○ ○○○三水和物	○○○水和物 ○○○ ○○○水和物

↑ JAN, 承認書の名前 ↓ 日薬15 正名

基原の記載 (3.8.1)

原薬：化学合成で製造されるもの以外は、原則として基原を記載する。

生物(動物、植物、微生物)由来医薬品
 バイテク医薬品
 ハイブリッド医薬品

酵素、ホルモン、サイトカイン、タンパク質、多糖、抗生物質、合成高分子ハイブリッド など

製剤：原則として設定は不要。

種類の起源(又は製法) + 薬理作用 + 化学的本質

本品はヒト原から得たもので、プラスミノーゲンを活性化作用のある分子量約54000の酵素である。

(p. 12)

含量規格値の規定 (3.9.4)

%で規定する場合 (3.9.4.1)

原薬/製剤：小数第1位まで規定する。

原薬：上下限値を規定する(幅で規定する)。
 測定による定量法の場合の上限は 101.0 % とする。

例：本品は定量するとき、××(分子式) 98.5 ~ 101.0 % を含む。

製剤：上下限値を規定する(幅で規定する)。

例：本品は定量するとき、表示量の 93.0 ~ 107.0 % に対応する××(分子式：分子量)を含む。

(p. 12)

3.9.5 乾燥などを行って定量した場合の含量の記載

乾燥減量の条件に従って乾燥したものを定量する場合

本品を乾燥したものは定量するとき、...

乾燥減量の実測値に従って換算する場合

本品は定量するとき、換算した乾燥物に対し、...

水分の実測値に従って換算する場合

本品は定量するとき、換算した脱水物に対し、...

(p. 13)

3.10 性状

3.10.3 色及び形状、におい及び味の設定

色及び形状：原則として、設定する。

におい及び味

特徴的な情報が得られる場合、若しくは品質確保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。

毒劇薬、麻薬、向精神薬又は作用の激しいものなど試験者に健康上の影響を与える可能性があるもの又は飛散性のものには規定しない。

におい、味に関する情報(承認申請資料、文献などによる)は提出する。(様式4)

3.10.8 溶解性 (p. 14)
 3.10.8.2 溶解性を規定する溶媒

- 水
- エタノール(99.5)
 エタノール(95)が使用されている場合は、エタノール(99.5)に代えてエタノール(95)を規定する。
- 試験において試料を直接溶液にする操作に用いる溶媒
 混合溶媒及び混合溶媒の構成成分となっている溶媒は含まない。
- 当該医薬品の特徴を示す溶解性がある溶媒

TLCなどの展開溶媒を構成する溶媒及び塩基又は酸として抽出するときの溶媒は規定しなくてよい。
 簡略記載のために溶媒の具体的記載がない場合も、試料を直接溶解した溶媒については記載する。(例：水分測定でのメタノール)

13

3.10.10 物理的及び化学的特性 (p. 15)

当該医薬品の物理的又は化学的变化に関する特性を記載する。

- 吸湿性、潮解性、風解性、揮散性、蒸発性、固化性、凝固性など
- 光による変化、色の変化、分解、不溶物の生成など

光による変化の記載

- 分解生成物が検出されるような変化：「分解する」
- 着色が起こるような変化：「〇色となる」
 (「本品は光によって徐々に変化する」とは記載しない。)

例：「本品は光によって徐々に褐色となる」
 「本品は吸湿性である」
 「本品は湿気によって潮解する」

14

3.10.11 性状の項の示性値 (p. 15)

適否の判定基準を示すものではなく、参考に供したものである。数値は概数で示してもよい。 [3.10.11.1]

不斉炭素を有するが旋光性を示さない医薬品(ラセミ体)
 記載：本品の水溶液(1→××)は旋光性を示さない。 [3.10.11.3]

実測値によるデータが必要

光学活性を有する医薬品の項
 “薬理作用を有するが光学活性のない鹽又は塩基部分”と
 “薬理作用はないが光学活性を有する鹽又は塩基部分”とで
 対イオンを構成して旋光性を示す医薬品では、旋光度を性状における示性値として記載する。(例：酒石酸イフェンプロゾル) [3.10.2.2]

15

3.11.3 確認試験 (p. 16)

3.11.3.1 スペクトル分析に基づく方法
 3.11.6 紫外可視吸収スペクトル

標準品を設定した場合

【原薬】

- 参照スペクトル又は標準品のスペクトルとの比較による方法の設定。
- 参照スペクトルとの比較法が困難な場合には、吸収最大の波長を規定する方法を採用する。(多成分系で、成分構成比に一定の変動がある場合)
- / 原則として、吸収の極小は規定しない。
- / 規定する波長幅は 4 nm を基準とする。

【製剤】

- 原則として、最大吸収波長で規定する。
- / 原則として、吸収の極小は規定しない。
- / 規定する波長幅は 4 nm を基準とする。

試料のスペクトル、(標準品のスペクトル)、参照スペクトル案の提出

16

3.11.3.1 スペクトル分析に基づく方法 (p. 16)
 3.11.7 紫外吸収スペクトル

標準品を設定した場合

【原薬】

- 参照スペクトル又は標準品のスペクトルとの比較による方法の設定。
- 原則として臭化カリウム錠剤法による。
- 塩酸塩は塩化カリウム錠剤法、その他の塩では臭化カリウム錠剤法とペースト法に差が認められないときは臭化カリウム錠剤法による。
- 臭化カリウム錠剤法が困難なものは他の方法を適用する。

結晶多形を有するもの：再測定の前処理法を記載する。ただし、結晶形が決定されている医薬品では再測定の手順を記載しない。

結晶多形に関する情報・資料の提出

【製剤】

- 原則として、波数を規定する方法を採用する。
- 2000 cm^{-1} 以上の波数は1位の数値を四捨五入して規定する。

試料のスペクトル、(標準品のスペクトル)、参照スペクトル案の提出

17

3.11.3 確認試験 (p. 17)

3.11.3.3 クロマトグラフ法による方法

スペクトル分析に基づく適切な方法や特異的な化学反応による方法の設定が困難な場合は、クロマトグラフ法による方法の設定を検討する。

【原薬】 当該医薬品の標準品との比較によって行う。
 【製剤】 当該医薬品の標準品又は原薬との比較によって行う。

標準品：確認試験のみを使用目的とする標準品は設定しない。

3.11.9 クロマトグラフ法による確認試験

通例、薄層クロマトグラフ法を用い、試料溶液及び標準品を用いて調製した標準溶液から得た主スポットのRf値、色又は形状などが等しいことを規定する。

18

3.11.3.2 化学反応による方法 (p.16,17)
 化学構造の特徴を特異的に確認するのに適切な方法がある場合にのみ設定する。

3.11.10 塩の場合の対イオンの確認試験の設定
 【原薬】薬理作用を持たない対イオンの確認試験を設定する。
 【製剤】薬理作用を持たない対イオンの確認試験の設定は不要。

3.11.5 一般試験法の定性反応を用いる場合の記載
 すべての項目を満足する場合：本品……の定性反応を量する。
 特定の項目のみを実施する場合：本品……の定性反応(1)を量する。

検液のイオン濃度は、通例、0.2～1%とするが、適切な試料濃度を規定する。

本品の水溶液 (1 → 50) は塩化物の定性反応(2)を量する。	(○)
本品の水溶液 (1 → 100) は硫酸塩の定性反応を量する。	(○)
本品は塩化物の定性反応を量する。	(×)

3.12 示性値 (p.17)

原薬
 融点、旋光度、pH 等

製剤 (3.12.1.1)
 安定性及び有効性・安全性等にかかわる品質評価に関する項目

例 注射液・注射用〇〇・点眼剤・内用液剤：pH など
 筋肉内に投与する注射剤：pH、浸透圧比 など

原薬の収載がない製剤については、必要に応じて、その原薬の示性値を記載する。

3.13 純度試験 (p.19)

3.13.3 澄 状
 純度に関する情報が得られる場合などに、必要に応じて設定する。

例：注射剤としての使用が想定される原薬で、注射剤の清濁に等かした時に着色や透明性への影響が生じる可能性がある場合

試験溶液の濃度：10%を基準とする。

規定の方法
 色ではなく、吸光度の数値比較又は色の比較液との比較により規定する。

本品1gを水10 mLに溶かすとき、液は無色～微黄色透明である。

↓

本品1gを水10 mLに溶かすとき、液は透明である。また、この液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行うとき、波長420nmにおける吸光度は0.20以下である。

液は無色透明である：OK

純度試験：ヒ素 (p.19)

3.13.4.4 ヒ素の設定の原則
 原則として、次のいずれかに該当する場合に設定する。

① 製造工程からヒ素混入の可能性が考えられる場合
 ② リン酸を含む化合物（リン酸塩、リン酸エステル等）
 ③ 無機化合物

3.13.4.5 ヒ素の記載
 ヒ素 本品〇gをとり、算△法により検液を調製し、試験を行う。(× ppm以下)

3.13.4.6 ヒ素の添加回収率の検討
 規格値レベルの濃度で試験し、その際の添加回収率は少なくとも70%以上。
 添加回収率のデータ提出は必須

※ ヒ素の設定を削除する場合
 製造工程でヒ素混入の可能性がないこと、又はヒ素の除去が可能な工程が含まれていることなどを具体的に示し、実測値からもそれが裏付けられていることを示すこと。

3.13.5 類縁物質 (p.20)

3.13.5.1 類縁物質試験の設定の原則
 安全性に問題がある類縁物質：当該類縁物質の混在量を的確に測定できる特異性の高い試験法を設定。
 安全性に問題のない類縁物質：物質を特定しない試験法でよい。

原薬では原則、設定する。
 製剤では必要に応じて、設定する。

3.13.5.3 類縁物質の試験方法
 定量性及び検出感度を考慮し、適切な方法で設定する。

液体クロマトグラフ法：対象類縁物質の溶液を標準溶液とする場合を除いて、試料溶液を希釈した液を標準溶液とする。
 薄層クロマトグラフ法：標準溶液のスポットと比較する方法とする。
 標準溶液の濃度は規格限度値とする。
 検出限界の確認。
 半定量的試験条件、スポットの数、定量的限度値。

3.13.9 純度試験と定量法に共通した試験条件の液体クロマトグラフ法の記載 (p.20)

試験条件は定量法の項に記載し、純度試験の項は準用記載とする。システム適合性は独立して記載する。

【例】(純度試験)

試験条件
 検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は定量法の試験条件を準用する。
 面積測定範囲：(溶媒のピークの後から) 〇〇の保持時間の約△倍の範囲

システム適合性
 検出の確認：原則として、0.1%の検出を確認できるように規定する。
 システムの性能：純度試験用の記載
 システムの再現性：純度試験用の記載

定量法では内標準法が多い、分析対象物の濃度水準が異なる。

(p. 21)

3.13.11 製剤の純度試験 (類縁物質)

製剤化工程や保存中に分解などの変化が起こる場合:

製剤の用量・用法と当該混在物の毒性や薬理作用等を考慮に入れて、安定性試験の結果などを基に安全性確保の上で規制すべき分解生成物の種類及びその混在量の限度を規定するための試験法を設定する。

↑
安定性データに基づいて設定が必要か否かを説明する。

規格 (原薬, 製剤)
個々の類縁物質
類縁物質総量 } 原則として、両者で規定する。

↓

類縁物質総量が、例えば、0.2%以下に規定される場合は、個々を規定する必要がないケースもありえる。
個々の類縁物質が、例えば、0.1%以下に規定される場合は、総量を規定する必要がないケースもありえる。

(p. 21)

類縁物質に関する提出資料, 留意事項

- ・類縁物質の構造
- ・類縁物質の感度係数
- ・クロマトグラフとピークの同定
- ・実測値

・個々と総量の両面からの規制

- ・検出の確認: 0.1%を基本とする。
- ・システムの性能: 入手困難な特定類縁物質を使用しない。
- ・システムの再現性: 繰り返し回数は8回。
- ・上記の設定におけるデータを提出。

26

(p. 20)

重金属

原薬には、原則として設定する。

→ 添加回収率のデータ提出は必須

残留溶媒

必要に応じて設定する。
設定の有無に関わらず、残留溶媒に関する情報(資料)があれば提出する。

原薬に設定しなかった承認規格・局外規規格

製造工程で混入の可能性がないこと、又は除去が可能な工程が含まれていることなどを具体的に示し、実測値からもそれが裏付けられていることを示すこと。

27

(p. 21)

3.14 乾燥減量, 強熱減量又は水分

3.14.1 乾燥減量又は水分の選択

乾燥減量: 乾燥条件下で試料が分解しないことを確認する。
(乾燥した試料を他の試験に用いることができる乾燥条件を設定する。)

水分: 乾燥条件下で医薬品が分解する場合に設定する。
結晶水を有するもの(水和物)は原則として、設定する。
(焼格値は範囲で設定する)

28

(p. 22)

3.16 製剤試験

当該製剤の特性又は機能の特徴づけ、品質評価や有効性及び安全性確保に直接関与する試験項目を設定する。

3.16.1 製剤総則に規定された試験

製剤総則において規定された試験は、
医薬品各条 に 規格項目 として設定する。

製剤総則の各剤形に規定された試験法又は試験項目は、当該品目のそれぞれにおいて設定する。

29

(p. 23)

3.16.1.1 製剤総則に規定された試験の設定

エキス剤 : 重金属
カプセル剤 : 溶出試験又は崩壊試験, 含量均一性試験又は質量偏差試験
顆粒剤 : 粒度, 溶出試験又は崩壊試験, 含量均一性試験又は質量偏差試験 (分包剤)
丸剤 : 溶出試験又は崩壊試験
眼軟膏剤 : 無菌試験, 金属性異物
坐剤 : 含量均一性試験又は質量偏差試験
散剤 : 粒度, 含量均一性試験又は質量偏差試験 (分包剤)
錠剤 : 含量均一性試験又は質量偏差試験, 溶出試験又は崩壊試験
シロップ剤 : 含量均一性試験又は質量偏差試験 (用時溶解又は懸濁して用いる分包剤)
注射剤 : エンドトキシン又は発熱性物質, 無菌試験, 不溶性異物, 不溶性微粒子, 実容量, 含量均一性試験又は質量偏差試験 (用時溶解又は懸濁して用いるもの)
点眼剤 : 無菌試験, 不溶性異物, 不溶性微粒子
トローチ剤 : 含量均一性試験又は質量偏差試験
凍エキス剤 : 重金属

30