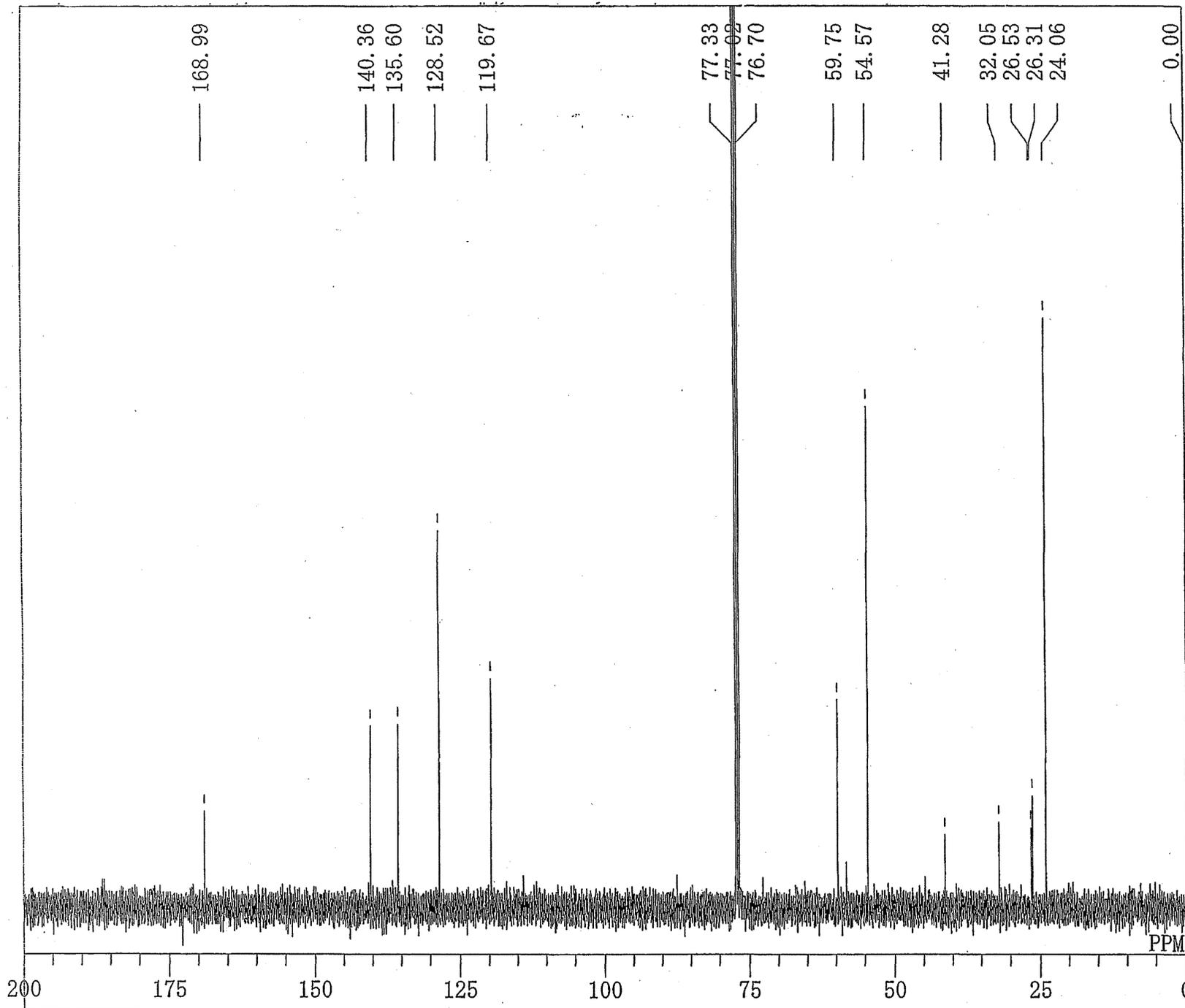


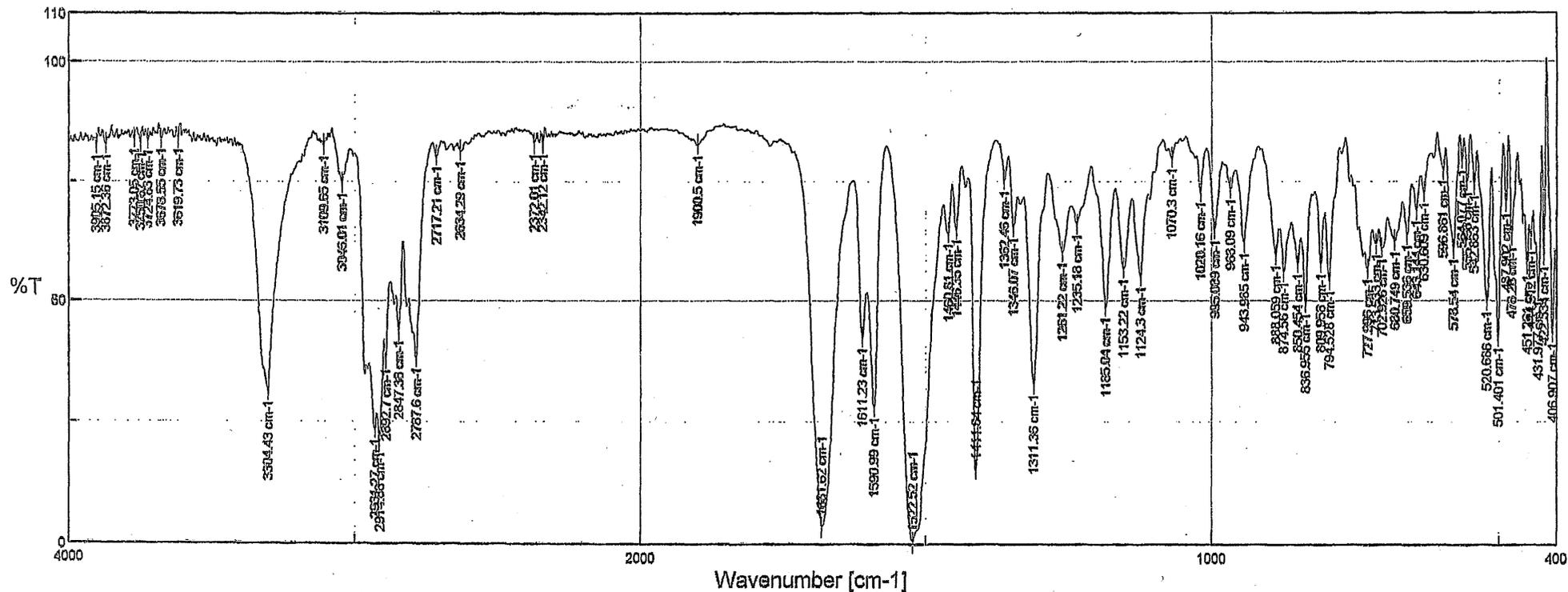
DFILE GI6NM130313-3_PROTON-1.
 COMNT Z4144 Exp58 EtOH
 DATIM 13-03-2013 10:31:21
 OBNUC 1H
 EXMOD single_pulse.ex2
 OBFRQ 399.78 MHz
 OBSET 4.19 KHz
 OBFIN 7.29 Hz
 POINT 16384
 FREQU 7503.00 Hz
 SCANS 16
 ACQTM 2.1837 sec
 PD 5.0000 sec
 PW1 5.40 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 22.7 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 46

Z4144 EGWYC



DFILE GI6NM130313-5 CARBON-1.
 COMNT Z4144 Exp58 EtOH
 DATIM 13-03-2013 13:34:34
 OBNUC 13C
 EXMOD single_pulse_dec
 OBFRQ 100.53 MHz
 OBSET 5.35 KHz
 OBFIN 5.86 Hz
 POINT 32768
 FREQU 31407.03 Hz
 SCANS 512
 ACQTM 1.0433 sec
 PD 2.0000 sec
 PW1 3.00 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.9 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 60

Z4144 EGWYC



[コメント情報]

試料名
 コメント
 測定者
 所属
 会社 東京化成工業(株)

[データ情報]

作成日時 2013/03/13 15:56
 データタイプ 等間隔データ
 横軸 Wavenumber [cm-1]
 縦軸 %T
 スタート 399.193 cm-1
 エンド 4000.6 cm-1
 データ間隔 0.964233 cm-1
 データ数 3736

[測定情報]

機種名 FT/IR-4100typeA
 シリアル番号 A002261016
 光源 第1光源
 検出器 第1検出器

積算回数 16
 分解 4 cm-1
 ゼロファイリング On
 アボゲイゼーション Cosine
 ゲイン Auto (32)
 アパーチャー Auto (7.1 mm)
 スキャンスピード Auto (2 mm/sec)
 フィルタ Auto (30000 Hz)

Memory-2

Z4144 EGWYC

試験中間報告書

試験名：P092 原薬の加速試験

試験番号：11401633

平成 25 年 3 月 21 日

東京化成工業株式会社



試験番号：11401633

試験名：P092 原薬の加速試験

試験委託者：

名称：岐阜大学

部署：大学院連合創薬医療情報研究科

所在地：岐阜市柳戸1番1

委託責任者：

教授 桑田 一夫

電話：058-230-6143

FAX：058-230-6144

電子メール：kuwata@gifu-u.ac.jp

試験受託者：

名称：東京化成工業株式会社

部署：化成品部

所在地：東京都中央区日本橋本町四丁目10番2号

受託責任者：

品質保証部マネージャー 松尾 宏

電話：03-5640-8860

FAX：03-5640-8025

電子メール：m-matsuo@tokyokasei.co.jp

化成品部グループリーダー 小野 隆

電話：03-5651-5171

FAX：03-5640-8021

電子メール：takashi.ono@tokyokasei.co.jp

試験実施者：

名称：株式会社クレハ分析センター

代表者：谷中 幹郎

試験責任者：千葉忠彦（医薬部長兼安定性試験室長）

試験管理者：大槻成章（医薬本部長）

目次

項目	頁
1. 要約	3
2. 試験目的	3
3. 試験施設	3
4. 試験責任者, 試験管理者, 試験担当者の氏名	3
5. 試験操作開始予定日, 試験操作終了予定日及び試験報告書(草案)作成予定日	3
6. 被験物質及び標準品の名称, 略称又は識別符号等	4
7. 使用した機器	4
8. 使用した試薬	6
9. 使用した器具	6
10. 検体の調製方法	7
11. 試験スケジュール及び試験項目並びに規格	7
12. 試験方法	8
13. 結果	11
14. 考察	11
15. 試験計画書からの逸脱及び逸脱が試験結果に与える影響の評価	12
16. 準拠する基準並びにガイドライン名	12
17. 再測定・再分析の基準	13
18. データの解析方法	13
19. 生データの定義	13
20. 保存する資料, 保存場所, 保存期間	13
表 1	
付録	

1. 要約

新規医薬品の候補化合物であるP092原薬の加速試験条件（温度:40℃±2℃，湿度:75%RH±5%RH）での6箇月間の保存安定性を確認中である。本中間報告書では、1箇月間の保存安定性を報告する。即ち、P092原薬を温度:40℃±2℃，湿度:75%RH±5%RHで1箇月間保存したところ、試験項目として設定した融点、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル、粉末X線結晶構造回折について、明確な変化が認められたものはなかったが、純度については変化の兆しが見え始めている。P092原薬は、温度:40℃±2℃，湿度:75%RH±5%RHで1箇月間安定に保存できるものと考えられるが、今後の変化については注意深く見守る必要がある。

2. 試験目的

新規医薬品の候補化合物であるP092原薬の加速試験条件（温度:40℃±2℃，湿度:75%RH±5%RH）での保存安定性を確認する。

3. 試験施設

株式会社クレハ分析センター

医薬本部医薬部安定性試験室

所在地：東京都新宿区百人町3-26-2

担当業務：試料の保存，融点の測定，赤外吸収スペクトルの測定，純度（液体クロマトグラフィー）

株式会社クレハ分析センター

分析本部技術部

所在地：福島県いわき市錦町落合16

担当業務：粉末X線回折測定

株式会社クレハ

医薬品事業部吸着医薬技術センター製剤研究室

所在地：東京都新宿区百人町3-26-2

¹H核磁気共鳴スペクトル測定

4. 試験責任者，試験管理者，試験担当者の氏名

4.1. 試験責任者

千葉忠彦

4.2. 試験管理者

大槻成章

4.3. 試験担当者

大嶋愛，浦本さつき，松井ゆかり，石川雄大

飯嶋由佳（(株)クレハ）

5. 試験操作開始予定日，試験操作終了予定日及び試験報告書（草案）作成日

5.1. 試験操作開始日：2013年1月28日（試験操作開始日は，被験物質の受領日である）

5.2. 試験操作終了予定日：2013年8月30日（試験操作終了日は，当社で実施する全ての分

析業務が終了し、データが確定した日とする)

- 5.3. 中間報告書（草案）作成日：2013年3月14日
 5.4. 試験報告書（草案）作成予定日：2013年9月27日

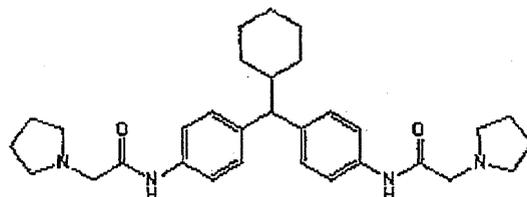
6. 被験物質及び標準品の名称、略称又は識別符号等

6.1. 被験物質

P092原薬

製造業者名：東京化成工業株式会社

構造式：C₃₁H₄₂N₄O₂



分子量：502.70

ロット番号及び製造年月日

ロット番号	製造年月日
QWAUD	2013年1月21日

保存条件：室温

6.2. 標準品

本試験では標準品を使用しなかった。

7. 使用した機器

下表に示す機器を使用した。

7.1. 試料の保存

機器名	型式	機体番号	製造業者
エタック安定性試験器	LX330	170208001	楠本化成（株）
環境モニタリングシステム	—	—	ヴァイサラ（株）

7.2. 融点

機器名	型式	機体番号	製造業者
精密融点測定器	MEL-270	1040143	柴田科学器械工業（株）
上皿電子天びん	XS204V	B104105790	メトラー・トレド（株）

7.3. 赤外吸収スペクトル

機器名	型式	機体番号	製造業者
上皿電子天びん	XS204V	B104105790	メトラー・トレド (株)
ミニプレス	MP-1	—	ジャスコエンジニアリング (株)
Tablet Master スターターキット-05	—	—	ジャスコエンジニアリング (株)
フーリエ変換赤外分光光度計	Spectrum400	78378	(株)パーキンエルマー ジャパン

7.4. 核磁気共鳴スペクトル

機器名	型式	機体番号	製造業者
上皿電子天びん	XS204V	B104105790	メトラー・トレド (株)
核磁気共鳴装置	UNITY INOVA 500	S010295	アジレントテクノロジー (株)

7.5. 純度

機器名	型式	機体番号	製造業者
上皿電子天びん	AX504	1120473798	メトラー・トレド (株)
超音波洗浄器	RK510H	10321.0006971 9.001	BANDELIN
高速液体クロマトグラフィ	LC20Aシリーズ	欄外構成による *	(株)島津製作所

* システムコントローラ, 型式: CBM-20ALite, 機体番号: L20224911552
 送液ユニット, 型式: LC-20AD, 機体番号: L20104922297, L20104922301
 オンラインデガッサ, 型式: DGU-20A5, 機体番号: L20244910331
 カラムオープン, 型式: CTO-20AC, 機体番号: L20214908006
 オートサンブラ, 型式: SIL-20AC, 機体番号: L20174905463
 フォトダイオードアレイ検出器, 型式: SPD-M20A, 機体番号: L20154907825
 分光蛍光検出器, 型式: RF-20A, 機体番号: L20494900743

7.6. 粉末X線回折測定

機器名	型式	機体番号	製造業者
X線回折装置	D8ADVANCE	202911	ブルカー-AXS

8. 使用した試薬

下表に示す試薬を使用した。

8.1. 融点

試薬名	品質規格	ロット番号	製造業者
スルファニルアミド	融点測定用標準試料	C85283S	キシダ化学(株)

8.2. 赤外吸収スペクトル

試薬名	品質規格	ロット番号	製造業者
臭化カリウム	IR吸収測定用	WEJ6837	和光純薬工業(株)

8.3. 核磁気共鳴スペクトル

試薬名	品質規格	ロット番号	製造業者
重クロロホルム (TMS0.03%入り)	NMR測定用	303N2178	関東化学(株)

8.4. 純度

試薬名	品質規格	ロット番号	製造業者
アセトニトリル	HPLC用	H98330C	キシダ化学(株)
トリフルオロ酢酸	特級	YJMQJ-AE	東京化成工業(株)
蒸留水	HPLC用	J98453C	キシダ化学(株)

9. 使用した器具

以下に記載したものをを使用した。

- ・ スパーテル, ステンレスシャーレ, ストップウォッチ, ピンセットなどの汎用の器具
- ・ メノウ乳鉢・乳棒
- ・ マグネティックスターラー, 攪拌子 (汎用のもの)
- ・ アスピレーター (汎用のもの)
- ・ NMR測定用チューブ ((株) シゲミ: 外径5mm, 長さ180mm)
- ・ 全量ピペット, パスツールピペット, メスフラスコ, ピーカー, バイアル瓶などのガラス器具
- ・ デシケーター (汎用のもの, 使用前にデシケーター内のシリカゲルが青色であることを確認した)
- ・ ボルテックスミキサー
- ・ 日本薬局方浸線付温度計 (150~200℃用, 校正済, (株) 東亜計器製作所, Lot No. 4063)
- ・ 毛細管 (日本薬局方, 柴田科学(株) 内径: 0.8~1.2 mm, 長さ: 120 mm, 壁厚: 0.2~0.3 mmで一端を閉じた硬質ガラス製)
- ・ ガラス管 (長さ約70 cm)
- ・ ガラス板

- ・ カラム (Inertsil ODS-2 250×4.6 mmI.D.(株)ジーエルサイエンス, Ser.No.2LS1 1106)
- ・ ポリスチレン膜 (ロット番号: PE08606)
- ・ プッシュボタン式液体用微量体積計 (Finpipette F2, 及びエッペンドルフピペット (1000 μ L用, 機体番号: 041155))

10. 検体の調製方法

東京化成工業株式会社において、被験物質を8本（保存開始時分析用1本、各取出し検体分析用3本及び予備検体用4本）のガラスサンプル瓶に小分けにし、送付された被験物質に管理番号を付与したものを検体とした。管理番号は試験番号に保存期間を付与したものとした。

11. 試験スケジュール及び試験項目並びに規格

11.1. 保存及び取出しのスケジュール

11.1.1. 保存

検体の保存はエタック安定性試験器（型式: LX330）で実施中である。保存条件は加速試験条件（温度:40℃ \pm 2℃, 湿度75%RH \pm 5%RH）とし、環境モニタリングシステム（ヴァイサラ（株））で保存中の温湿度をモニターしている。

11.1.2. 保存及び取出しのスケジュール

検体の保存及び取出しのスケジュールは下表のとおりとする。

	日程
保存開始	2013年1月29日（火）…終了
1箇月保存品取出し	2013年2月28日（水）…終了
3箇月保存品取出し	2013年5月7日（火）
6箇月保存品取出し	2013年7月29日（月）

保存検体は、保存開始日に6本保存し、各取出し日に2本ずつ取り出した。1本を試験に用い、残り1本を予備検体として室温で保管している。予備検体は本試験で何らかの異常が発生した場合に、試験責任者の判断で取り出して追加分析に供する予定であるが、中間報告書作成時点で、そのような疑義事項は発生していない。

11.1.3. 社内での検体の移送

医薬本部から分析本部技術部への検体の移送は、宅配便（通常便）を用いる。

11.1.4. 保存期間中の温湿度の逸脱及びその他異常発生時の対応

保存期間中の温湿度の逸脱への対応は以下のとおりとする。

逸脱時間の合計が12時間未満の場合：保存期間の延長は行わない。

逸脱時間の合計が12時間以上36時間未満の場合：6箇月保存品の取り出しを1日延期する。以下逸脱時間の合計が24時間増える毎に6箇月保存品の取り出しを1日ずつ延期する。

その他の機器の故障など予期せぬ異常が生じたときの対応は、委託者に相談の上、試験

責任者が判断する。

なお、中間報告書作成時点で逸脱の集計は実施していない。また予期せぬ異常は発生していない。

11.2. 試験項目

各取出し検体に対する試験項目は下表のとおりとする。

試験項目／保存期間	保存開始時	1箇月	3箇月	6箇月
融点	○	○	○	○
赤外吸収スペクトル	○	○	○	○
核磁気共鳴スペクトル	○	○	○	○
純度	○	○	○	○
粉末X線結晶構造回折	○	○	○	○

注) ○：実施する。

それぞれの分析は、検体を取り出した翌日を1日目として、10日労働日以内に開始する。分析を開始するまでは、検体を室温にて保存することにしたが、分析に関して大きな問題は生じていない。

11.3. 規格

本品の規格は下表のとおりである。

試験項目	試験方法	規格
融点	日局一般試験法 融点測定法	172～177℃
赤外吸収スペクトル	日局一般試験法 赤外吸収スペクトル測定法	標準スペクトルに一致する
核磁気共鳴スペクトル	日局一般試験法 核磁気共鳴スペクトル法	標準スペクトルに一致する
純度	日局一般試験法 液体クロマトグラフィ	本品のピーク面積が、保持時間4分から35分の間に得られたピーク面積の99%以上
粉末X線結晶構造回折	日局一般試験法 粉末X線回折測定法	規格を決定しない

12. 試験方法

12.1. 融点

日本薬局方の融点測定法の第1法に準拠し、融点を測定した。

12.1.1. 試料の調製

12.1.1.1. 融点測定器適合性用試料の調製

スルファニルアミド（予想融点 $165.6 \pm 0.8^\circ\text{C} \sim 166.1 \pm 0.8^\circ\text{C}$ ）をメノウ乳鉢にとりメノウ乳棒で細かく粉碎し、シリカゲル入りデシケーター内で24時間以上乾燥した。また、毛細管もシリカゲル入りデシケーター内で24時間以上乾燥した。

粉碎し乾燥したスルファニルアミドを乾燥した毛細管に入れ、閉じた一端を下にしてガ

ラス板上に立てた長さ約70 cmのガラス管の内部に落とし、はずませて固く詰め、層厚が2.5 mm～3.5 mmとなるようにした。乾燥以降の操作をn=3で実施した。

12.1.1.2. 融点測定用試料の調製

検体(予想融点172～177℃)を適量採り、メノウ乳鉢にとりメノウ乳棒で細かく粉碎し、シリカゲル入りデシケーター内で24時間以上乾燥した。また、毛細管もシリカゲル入りデシケーター内で24時間乾燥した。検体を乾燥した毛細管に入れ、閉じた一端を下にしてガラス板上に立てた長さ約70 cmのガラス管の内部に落とし、はずませて固く詰め、層厚が2.5 mm～3.5 mmとなるようにした。以上の操作をn=3で実施した。

12.1.2. 融点の測定

融点測定器内のシリコンオイルを加熱し、予想した融点の約10℃下の温度まで徐々に上げた。12.1.1.1及び12.1.1.2で調製した毛細管を融点測定器に挿入した。その後、1分間に約3℃上昇するように加熱して温度を上げ、予想した融点の約5℃低い温度から1分間に約1℃上昇するように加熱を続けた。試料が毛細管内で液化して固体を全く認めなくなったときの温度計の示度を読み取り、融点の測定値とした。3回繰返し測定し、測定値の平均値を小数点以下第1位に丸めて融点とした。

12.2. 赤外吸収スペクトル

12.2.1. 検体入り臭化カリウム錠剤の調製

融点測定で用いる乾燥粉末の一部を使用した。乾燥した検体を1～2mg及び赤外吸収スペクトル用臭化カリウム0.10g～0.20gを加え、湿気を吸わないように注意し、速やかによくすり混ぜた後、錠剤成形器に入れて加圧製錠した。n=1で行った。
減圧製錠は実施しなかった。

12.2.2. 対照臭化カリウム錠剤の調製

赤外吸収スペクトル用臭化カリウム0.10～0.20 gを、湿気を吸わないように注意し、速やかによくすり混ぜた後、錠剤成形器に入れて加圧製錠し、対照臭化カリウム錠剤とした。n=1で行った。
減圧製錠は実施しなかった。

12.2.3. 装置の調整法

分解能、透過率の再現性及び波数の再現性が以下の試験に適合することを確認した。厚さ約0.04 mmのポリスチレン膜の吸収スペクトルを測定するとき、得られた吸収スペクトルの2870 cm⁻¹付近の極小と2850 cm⁻¹付近の極大における透過率(%)の差は18%以上である。また、1589 cm⁻¹付近の極小と1583 cm⁻¹付近の極大の透過率(%)の差は12%以上である。

波数目盛は、ポリスチレン膜の特性吸収波数(cm⁻¹)のうち、3060.0(±1.5)及び1028.3(±1.0)の二点を用いて波数のずれを確認する。波数にずれがある場合は波数補正を行う。なお()内の数値はこれらの値の許容範囲を示す。

透過率及び波数の再現性は、ポリスチレン膜の3000～1000 cm⁻¹における数点の吸収を2回繰返し測定するとき、透過率の差は0.5%以内とし、波数の差は3000 cm⁻¹付近で5 cm⁻¹以内、1000 cm⁻¹付近で1 cm⁻¹以内であることを確認する。

12.2.4. 赤外吸収スペクトルの測定

対照臭化カリウム錠剤及び検体入り臭化カリウム錠剤をフーリエ変換赤外分光光度計で赤外吸収スペクトルを測定した。

対照臭化カリウム錠剤の吸収スペクトルと検体入り臭化カリウム錠剤の吸収スペクトルとを比較し得られた検体のスペクトルと、標準のスペクトルを比較した。n=1で行った。

12.3. 核磁気共鳴スペクトル

12.3.1. 試料溶液の調製

検体10~50mgをTMS入り重クロロホルム0.5mL以上に溶かし、NMR測定用チューブに封入した。

12.3.2. 核磁気共鳴スペクトルの測定

均一に溶解した試料溶液につき核磁気共鳴スペクトル測定装置でプロトンNMRを測定した。測定条件は標準のスペクトルと同一条件で以下に行った。

NMRに装着した500mHz ^1H - ^{19}F / ^{15}N - ^{31}P 5mm PFG Switchable Probeに検体溶液の入ったNMR測定管を挿入し、16 Hzで回転させた。

測定温度は常温、45度パルスの3.5秒照射、ディレイ間隔4秒のパルスシーケンスで16回積算測定し、フーリエ変換を行った。

0ppm付近のTMSシグナルを0ppmに設定し、0ppmから10ppmの観測範囲のシグナルについてマニピュレーションで積分曲線をつけ、バックグラウンド補正を行った。

検体のスペクトルと標準のスペクトルを比較し、両者のスペクトルの化学シフト、多重度、結合定数、シグナル面積強度比を比較した。n=1で行った。

12.4. 純度

12.4.1. 移動相Bの調製

蒸留水1000mLにトリフルオロ酢酸2mL加え振り混ぜた。なお、調製量は、必要に応じて、同じ比率で変更することができる。

12.4.2. 試料溶解液の調製

アセトニトリル1容量と12.4.1で調製した移動相B 1容量を振り混ぜた。

12.4.3. 試料溶液の調製

検体約5mgを量り、試料溶解液に溶かし、20mLにした。n=3で実施した。

12.4.4. システム適合性の確認

試料溶液の1本について、下記の分析条件で6回繰り返して高速液体クロマトグラフィー（以下、HPLCと略す）に注入する。初めの1回について、P092のピーク理論段数が2000段以上及びシンメトリー係数が2.0以下であることを確認した。また、6回繰り返して測定したときのP092のピーク面積の相対標準偏差（RSD）が2.0%以下のときを適合とし、システム適合性が確認された機器を用いて試料溶液の分析を行った。システム適合性に問題は認められなかった。

12.4.5. HPLC分析

試料溶液5 μ Lに付き、以下の条件で液体クロマトグラフィーを行い、P092のピーク面積を測定した。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254nm）

カラム：オクタデシルシリル化シリカゲル充填カラム

製造業者：株式会社ジーエルサイエンス

名称：Inertsil ODS-2

サイズ：250 \times 4.6 mmI.D.

シリアル番号：2LS11106

カラム温度：40 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相条件：アセトニトリル：移動相Bを20：80から開始して、20分間の直線グラジエント法で60：40にし、その後30分間この条件を保つ。

液量：1.0mL/min

試料溶液注入量：5 μ L

以上の条件で測定したとき、P092は15分付近に検出される。

12.4.6. 純度の計算式

本品の純度(%)

$$= (\text{P092のピーク面積}) / (\text{保持時間4分から35分のピーク面積の合計}) \times 100$$

12.5. 粉末X線回折測定

12.5.1. 機器の校正

X線回折装置を起動し、X線を発生させ、30分ほど安定させた。その後、軸のイニシャライズを行い、X線源と検出器の位置の調整をした。その後アルミナ焼結板を測定して3 $^{\circ}$ 付近のピーク強度を確認し、感度を確認した。

12.5.2. 試料の調製

検体を乳鉢に採り、すり潰して測定試料を調製した。

12.5.3. X線回折パターンの測定

測定試料を試料ホルダに詰め、X線回折装置にて測定した。

12.5.4. X線回折パターンの比較

開始時のX線回折パターンと所定時間経過時のX線回折パターンの回折ピークの位置を比較した。

13. 結果

結果を表1にまとめた。また、保存開始時及び1箇月保存時に測定した赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル、X線回折のスペクトルを付録として添付した。

14. 考察

新規医薬品の候補化合物であるP092原薬の加速試験条件（温度： $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，湿度： $75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ ）での6箇月間の保存安定性を確認中である。

その1箇月保存品の分析の結果，融点が初期値の 177.0°C から 177.5°C に変化し，試験開始前に設定した規格（ $172\text{--}177^{\circ}\text{C}$ ）を外れた。しかし，初期値と1箇月保存品との融点の違いは 0.5°C であり，本品の品質が変化したとまではいえない。6箇月保存まで分析を続けながら変化を注意深く見守る必要がある。

赤外吸収スペクトル，核磁気共鳴スペクトルは，1箇月間の保存で変化は認められなかった。X線回折のスペクトルは初期値で見られた 18.3° のピークが見かけ上消失したが，他のピーク位置に大きな違いはなく，ピーク強度の相対比も特に大きな変化が認められないことから，結晶構造の変化はないものと考えられる。

純度は，初期値が 99.1% ，1箇月保存品が 99.0% であることから，明確な変化はなかったものと考えられる。ただし，計算範囲外である保持時間46分付近に，初期分析ではほとんど見えなかったピークが明らかなピークとして見えている。これがP092原薬の分解である可能性は否定できず，6箇月保存まで分析を続けながら変化を注意深く見守る必要がある。

以上，試験項目として設定した融点，赤外吸収スペクトル，核磁気共鳴スペクトル，純度，粉末X線結晶構造回折について，明確な変化が認められた項目はなく，P092原薬は，温度： $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，湿度： $75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ で1箇月間安定に保存できるものと考えられるが，今後の変化については注意深く見守る必要がある。

15. 試験計画書からの逸脱及び逸脱が試験結果に与える影響の評価

NMRの測定において，試験計画書では，「検体 $10\text{--}50\text{mg}$ をTMS入り重クロロホルム 0.5mL に溶かし，NMR測定用チューブに封入する」と記載されていたが，ピペットでの 0.5mL 採取では，測定に必要な液深が得られなかったため，0箇月では 0.1mL ，1箇月では 0.2mL 追加して測定を行った。この追加操作により，検体の濃度が変化したが，NMRの測定には元々 $10\text{--}50\text{mg}$ と広い濃度範囲での測定を想定したものであり，試験の信頼性に影響を与えるものではないと判断する。なお，次回の測定からは本逸脱を踏まえ，試験計画変更書を作成して対応する。

16. 準拠する基準並びにガイドライン名

16.1. 準拠する基準

申請資料の信頼性の基準（薬事法施行規則第43条）

16.2. 準拠するガイドライン

安定性試験ガイドライン（平成15年6月3日医薬審発第0603001号 医薬局審査管理課長通知「安定性試験ガイドラインの改定について」別添）

安定性データの評価に関するガイドライン（平成15年6月3日医薬審発第0603004号 医薬局審査管理課長通知「安定性データの評価に関するガイドラインについて」別添）

16.3. 準拠する試験法

第十六改正日本薬局方通則，及び一般試験法「液体クロマトグラフィー（2.01）」，「核磁気共鳴スペクトル測定法（2.21）」，「赤外吸収スペクトル測定法（2.25）」，「粉末X線回折測定法（2.58）」，「融点測定法（2.60）」

17. 再測定・再分析の基準

原則として、再測定・再分析は行なわない。ただし、試験操作に誤りがあり、試験責任者が認めた場合は再測定・再分析を行うことができることにした。なお、本報告書に関する分析で、再分析・再測定は実施していない。

18. データの解析方法

個別のデータ処理は、純度については、HPLCに付設したワークステーションの自動計算結果を用い、それ以外は表計算ソフト Microsoft Office Excel 2003若しくはMicrosoft Office Excel 2010を用いる。計算式は、試験計画書中に記載したとおりとする。物理的変化が疑われる場合は、その変化に応じて適切なデータ処理を行い、その解析内容を報告書に記載する。

経時的な品質の変化が疑われるときは、「安定性データの評価に関するガイドライン」に沿って統計処理を行う。

経時的な品質の変化が明確に認められない場合は統計処理を行わず、個別のデータの規格への適合を確認する。

以上を試験計画書で定めていたが、本中間報告書を作成するに当たって、試験方法の各項目に記載された以上のデータ解析を実施しなかった。

19. 生データの定義

生データの記録には別途作成するワークシートを用いることとし、記載されたワークシート、ワークシートに貼付する天びん等のプリントアウト、及びHPLCチャート等機器分析における一次データの打ち出しを生データとする。なお、表計算ソフトを用いた計算記録のプリントアウトを生データに準じるものとして、生データと同様に管理する。ワークシート及び表計算ソフトを用いた計算記録のプリントアウトは、一葉ごとに試験担当者が日付を記載し署名する。HPLCチャートは、試験担当者が捺印又は日付を記載し署名する。ただし、一連のものとして綴じた場合は、連番を付した上、表紙のページに試験担当者が捺印又は日付を記載し署名することができる。

20. 保存する資料、保存場所、保存期間

本中間報告書作成時点では、資料の本保存は行わない。最終報告書が作成された時点で資料の本保存を行うものとし、試験計画書の記載に従う。

表1 P092原薬の加速試験結果

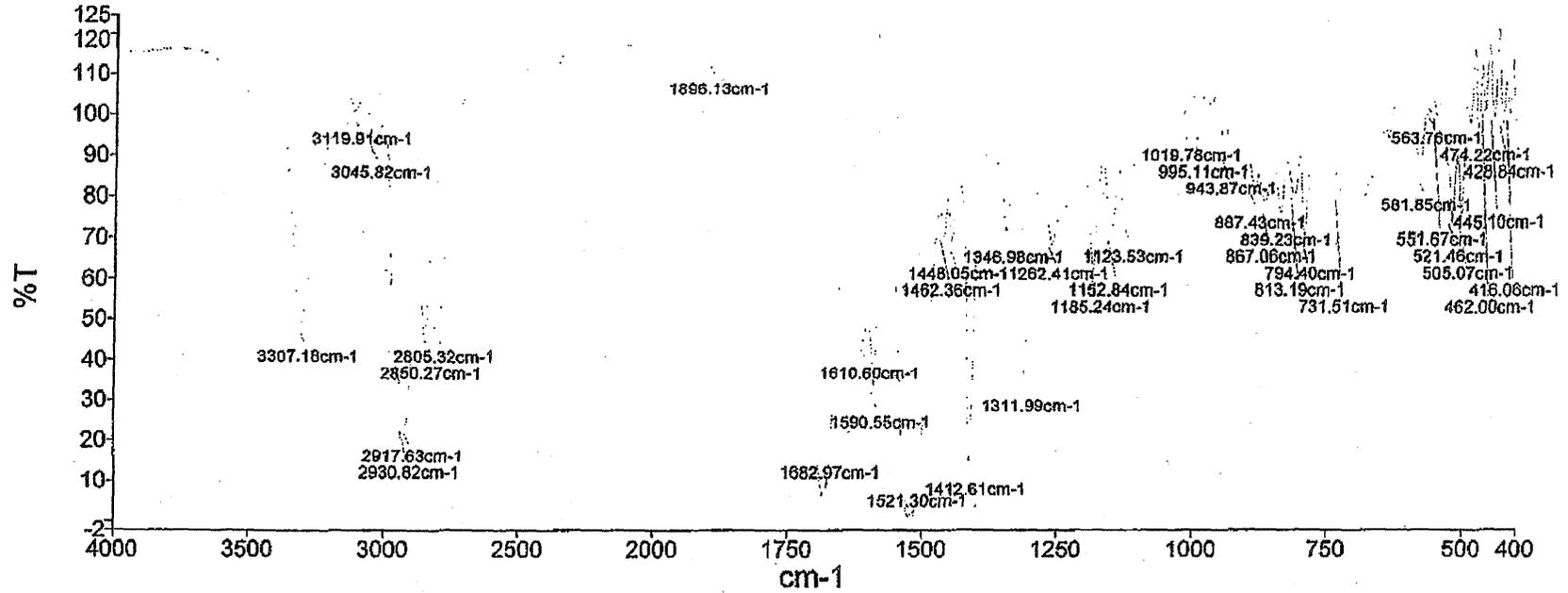
		化合物コード名： P092		ロット番号： QWAUD			
		製造日： 2013年1月21日		製造場所： 東京化成工業株式会社		保存開始日： 2013年1月29日	
		保存温湿度条件： 40℃±2℃/75%±5%RH					
項目	方法	規格	初期値	1箇月保存品	3箇月保存品	6箇月保存品	
保存/取出し日			2013年1月29日	2013年2月28日			
融点	1回目	日局融点測定法	172~177℃	177.4℃	177.7℃		
	2回目			177.2℃	177.7℃		
	3回目			176.5℃	177.0℃		
	平均値			177.0℃	177.5℃		
	SD			0.5℃	0.4℃		
	RSD			0.27%	0.23%		
	規格の適否			適合(177℃)	不適合(178℃)		
赤外吸収スペクトル		日局赤外吸収スペクトル測定法	標準スペクトルに一致する	規格に適合した	規格に適合した		
核磁気共鳴スペクトル		日局核磁気共鳴スペクトル法	標準スペクトルに一致する	規格に適合した	規格に適合した		
粉末X線回折		日局粉末X線回折測定法	規格を決定しない	—	初期値とほぼ同一だった		
純度	1回目	日局液体クロマトグラフィー	本品のピーク面積が、保持時間4分から35分の間に得られたピーク面積の99%以上	99.19%	99.07%		
	2回目			99.15%	98.86%		
	3回目			99.11%	99.04%		
	平均値			99.15%	98.99%		
	SD			0.04%	0.11%		
	RSD			0.04%	0.11%		
	規格の適否			適合(99%)	適合(99%)		

IR 初期値

PerkinElmer Spectrumバージョン 10.03.08
2013年1月31日 10:29

測定者
日付

Administrator
2013年1月31日 10:29



- 314 -

サンプル名	記述
11401633-保存開始時(P092原薬)	

松井ゆかり 2013.1.31

SD 確認 千葉 忠彦 2013/1/31

H-NMR 初期値

11401633-0K
 IN
 cdcl3/TMS 0.03%
 SW
 OP/11jima

Sample Name: 11401633-1305開始時

Data Collected on:
 Agilent-MMR-inova500
 Archive directory:

Sample directory:

Fidfile: PROTON

Pulse Sequence: PROTON (s2pul1)
 Solvent: cdcl3
 Data collected on: Jan 31 2013

Operator: vnmr1

Relax. delay 4.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 3.500 sec
 Width 7998.4 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE H1, 499.9146803 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.2 Hz
 FT size 65536
 Total time 2 min 0 sec

飯島由佳
 2013.1.31

千葉忠彦
 2013.2.6

