

原典子（分析バリデーション）

2.11 試験日程

試験開始	2012年09月05日
実験開始	2012年09月06日
実験終了	2012年09月06日
試験終了	本最終報告書への試験責任者署名日とする。

2.12 保存

次項に示す試験関係資料を試験施設の資料保存施設に保存する。保存期間は試験終了後 10 年間とし、以後の保存は試験委託者と協議の上、決定する。

2.13 保存する資料

- (1) 試験計画書及び試験計画書変更書
- (2) 被験物質に関する資料
- (3) 試験結果に関する資料
- (4) 最終報告書
- (5) 通信文書等の記録文書
- (6) その他の試験に関する資料

2.14 予見することができなかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかったこと

2.14.1 予見することができなかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態

該当する事象は無かった。

2.14.2 試験計画書に従わなかったこと

該当する事象は無かった。

3. 試験責任者署名及びなつ印

表 題： P092 の分析法バリデーション

試験番号： P120566

試験責任者：

2012 年 9 月 19 日

佐藤 保夫



佐藤 保夫

三菱化学メディエンス株式会社

創薬支援事業本部 試験研究センター

安全性研究部 安全性 4 グループ

4. 要約

P092 の純度につき分析バリデーションを実施した結果, 全てのバリデーション項目の判定基準に適合し, 分析法は妥当であると判断した.

5. 材料及び方法

5.1 被験物質

5.1.1 名称

P092

5.1.2 ロット番号

7J7XB-FS

5.1.3 入手量

0.2000 g

5.1.4 供給源

試験委託者

5.1.5 保管条件

冷蔵 (1-10 °C) , 遮光, 密封, 窒素封入

入手日～最終使用日 (2012年09月03日～2012年09月06日) までの実測値 ; 4.0～5.1°C

5.1.6 保管場所

被験物質保管室 J009 内の薬用冷蔵庫

5.1.7 取扱上の注意

特になし.

5.1.8 残余被験物質の処理

分析終了後に被験物質管理責任者に返却した.

5.2 機器

名称	型式	メーカー名
化学天秤	ME215P	ザルトリウス (株)
超音波洗浄器	US-1	アズワン (株)
高速液体クロマトグラフ	LC-2010C _{HT}	(株) 島津製作所
LCワークステーション	LCsolution	

5.3 試薬

名称	規格	メーカー名
蒸留水	高速液体クロマトグラフ用	和光純薬工業 (株)
トリフルオロ酢酸	メーカー特級	純正化学 (株)
アセトニトリル	高速液体クロマトグラフ用	和光純薬工業 (株)

5.4 分析バリデーション

バリデーション判定基準:

特異性: P092 の溶出位置に妨害ピークが検出されないこと.

直線性: 相関係数は 0.999 以上であり, 残差プロットは一定の傾向がなく 0 をはさんで適当なばらつきを示すこと. y 切片の 95%信頼区間に 0 を含むこと.

併行精度: 繰り返し 6 回の相対標準偏差は 2.5%以下であること.

5.4.1 HPLC 条件

カラム : Inertsil ODS-2 (4.6 mm i.d. × 250 mm, 5 μm, ジーエルサイエンス (株), Serial No.3IS11054)

カラム温度 : 40 °C

移動相 A : アセトニトリル

移動相 B : 0.2% トリフルオロ酢酸

リニアグラジエント条件:

Time (min)	Ratio of mobile phases (%)	
	A	B
0	20	80
20	60	40
50	60	40
50.1	20	80
60	20	80

流速 : 1.0 mL/min

検出波長 : UV 254 nm

注入量 : 5 μL

洗浄液 : 移動相 A

データ処理時間 : 溶媒ピークの後ろから 50 分までの範囲

5.4.2 被験物質原液の調製

- (1) 被験物質約 25 mg を 100 mL のメスフラスコに正確に量った.
- (2) アセトニトリル/0.2% トリフルオロ酢酸混液 (1:1) 約 50 mL を加え超音波により溶かした.
- (3) アセトニトリル/0.2% トリフルオロ酢酸混液 (1:1) を加え正確に 100 mL とし被験物質原液とした (250 μg/mL) .

5.4.3 80%～120%試料溶液の調製

下表に従い、被験物質原液をアセトニトリル/0.2% トリフルオロ酢酸混液 (1:1) で段階的に希釈し、対試験濃度 80～120%試料溶液とした。

採取溶液の名称	採取量 (mL)	定溶液量 (mL)	P092 濃度 (μg/mL)	対試験濃度 (%)	希釈後の溶液の名称
被験物質原液	8	20	100	80	L-1
被験物質原液	9	20	112.5	90	L-2
被験物質原液	10	20	125	100	L-3
被験物質原液	11	20	137.5	110	L-4
被験物質原液	12	20	150	120	L-5

5.4.4 特異性

アセトニトリル/0.2% トリフルオロ酢酸混液 (1:1) をブランクとし、ブランクの 5 μL につき 5.4.1 項の試験条件で 1 回分析し、P092 の溶出位置における妨害ピークの有無を確認した。

5.4.5 直線性

- (1) 80%, 90%, 100%, 110% 及び 120% の各試料溶液 5 μL につき、5.4.1 項の試験条件でそれぞれ 1 回分析した。
- (2) P092 の濃度 (μg/mL) を x 軸、ピーク面積を y 軸として直線性のグラフを作成した。
- (3) 回帰分析により求めた直線の傾き、y 切片、相関係数、残差プロット及び残差平方和を求めた。

5.4.6 併行精度

- (1) 被験物質約 2.5 mg を 20 mL のメスフラスコに正確に量った。
- (2) アセトニトリル/0.2% トリフルオロ酢酸混液 (1:1) 約 10 mL を加え超音波により溶かした。
- (3) アセトニトリル/0.2% トリフルオロ酢酸混液 (1:1) を加え正確に 20 mL とし試料溶液とした (125 μg/mL)。
- (4) (1)～(3) の操作を繰り返し、併行精度用試料溶液を 6 本調製した。
- (5) 各試料溶液 5 μL につき、5.4.1 項の試験条件でそれぞれ 1 回分析した。
- (6) 試料溶液のクロマトグラムをブランク溶液と比較し、明らかにブランク由来と判断されるピークは除いて評価した。
- (7) ピーク面積の総和に対する P092 のピーク面積百分率を純度 (%) とした。
- (8) 全 6 回の純度 (%) の平均値、標準偏差及び相対標準偏差を求めた。

5.5 計算及び統計学的方法

5.5.1 使用した計算ソフト

計算は、計算処理ソフト Microsoft® Excel 2003 (Microsoft Corporation) を利用した。
データ処理は LCsolution (Version 1.22 SP1、株式会社島津製作所) を利用した。

5.6 数値の桁数の取り扱い

数値は、求める桁数+1 桁目を四捨五入して、以下の桁数まで求めた。ただし、秤量値、保持時間、ピーク面積は出力された桁数のまま使用した。

試験項目	求める数値		求める桁数	
			個々の値	平均値
分析バリデーション	直線性	P092 濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	有効数字 4 桁	—
		直線の傾き	有効数字 5 桁	—
		y 切片	有効数字 5 桁	—
		相関係数	小数点以下 4 桁	—
		残差平方和	有効数字 5 桁	—
	併行精度	純度 (%)	小数点以下 4 桁	小数点以下 4 桁
		標準偏差	小数点以下 1 桁	—
		相対標準偏差	小数点以下 1 桁	—

6. 結果

6.1.1 特異性

特異性のクロマトグラムを図 1に示す。

アセトニトリル/0.2% トリフルオロ酢酸混液 (1:1) のクロマトグラムにおいて P092 の溶出位置に妨害となるピークは認められず、判定基準 (P092 の溶出位置に妨害ピークが検出されないこと。) に適合した。

6.1.2 直線性

直線性の結果を表 1に、回帰直線及び残差プロットを図 2に示す。

被験物質の濃度が 99.96~149.9 $\mu\text{g/mL}$ の範囲における直線性の相関係数は 1.0000 で、残差プロットにも一定の傾向が認められなかった。さらに、y切片の95%信頼区間は -26320 ~4778 で 0 を含み、判定基準 (相関係数は 0.999 以上であり、残差プロットは一定の傾向がなく 0 をはさんで適当なばらつきを示すこと。 y切片の95%信頼区間に 0 を含むこと。) に適合した。

6.1.3 併行精度

併行精度の結果を表 2に、代表的なクロマトグラムを図 3に示す。

測定を 6 回繰り返したときの純度の相対標準偏差は 0.0%であり、判定基準 (繰り返し 6 回の相対標準偏差は 2.5%以下であること。) に適合した。

7. 考察

P092 の純度につき分析バリデーションを実施した結果, 全てのバリデーション項目の判定基準に適合し, 分析法は妥当であると判断した.

表 1 直線性の結果

対試験濃度 (%)	P092 の濃度($\mu\text{g} / \text{mL}$)	P092 のピーク面積	ピーク面積の予測値	残差
80	99.96	1738734	1737229.5	1504.5
90	112.5	1955513	1956516.5	-1003.5
100	125.0	2173505	2175104.0	-1599.0
110	137.4	2391780	2391942.8	-162.8
120	149.9	2611602	2610530.3	1071.7

観測数 (N)	5		
相関係数 (r)	1.0000		
回帰直線の傾き (a)	17487		
回帰直線の y 切片 (b)	-10771		
残差平方和	7002300		
y 切片の 95%信頼区間		上限	4778
		下限	-26320

P092 の採取量 (mg) : 24.99

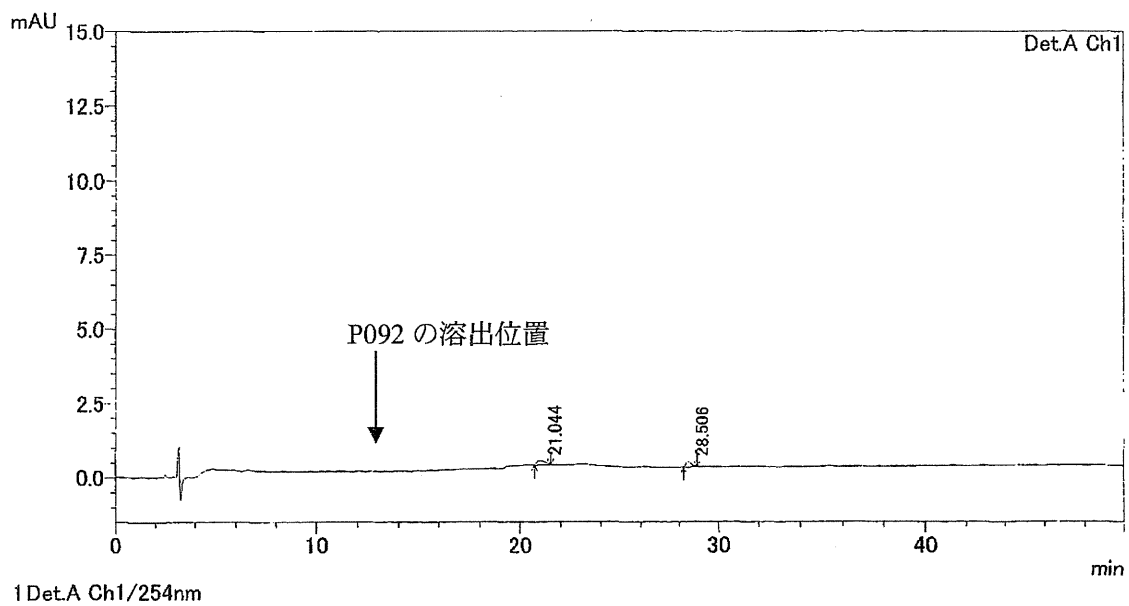


図 1 特異性溶液 (アセトニトリル/0.2% トリフルオロ酢酸混液 (1:1))

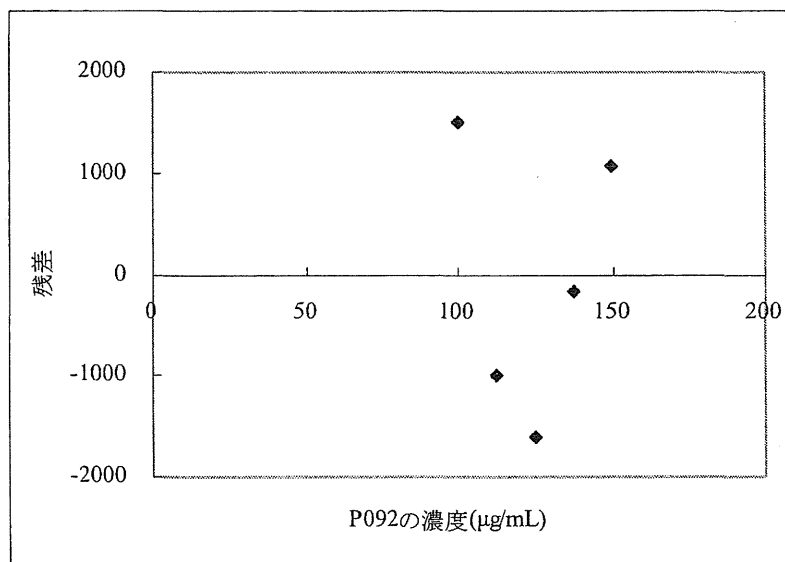
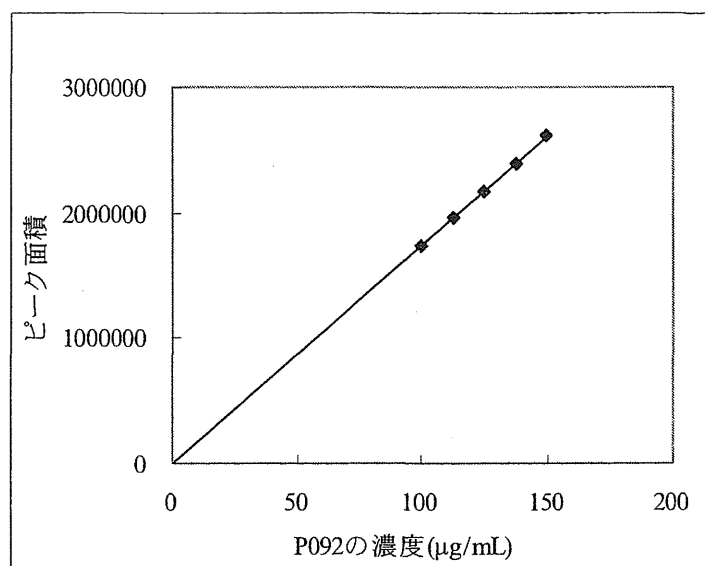


図 2 回帰直線及び残差プロット

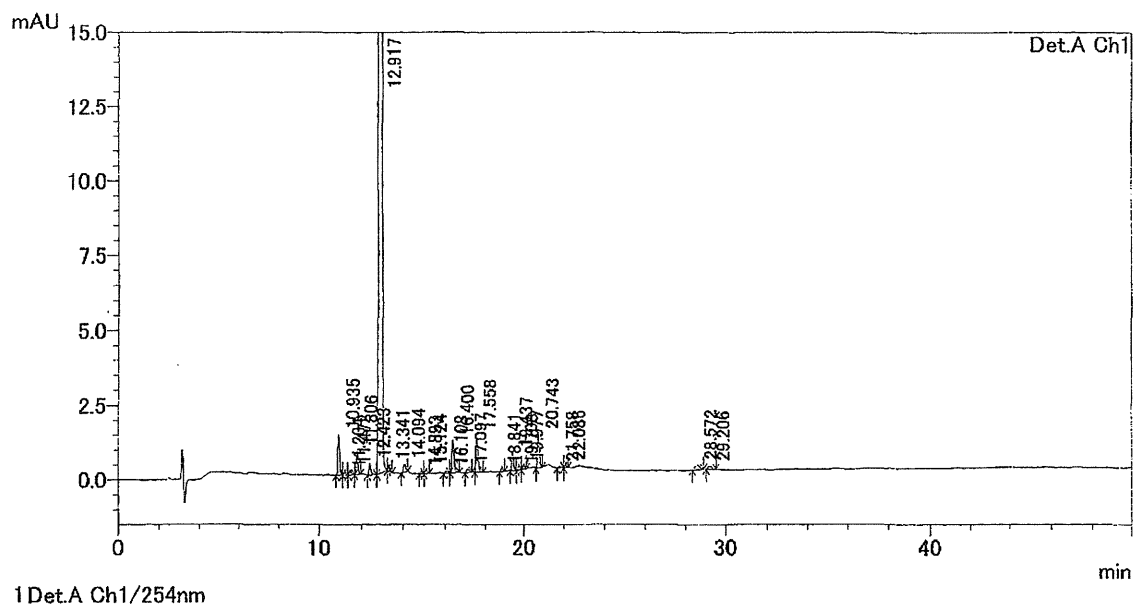


図 3 併行精度の代表的なクロマトグラム (T1)

資料 2 非臨床試験

2. 特性試験及び保存安定性試験

本写しは原本と相違ありません
三菱化学メディエンス㈱ 熊本研究所
2013年3月14日
試験責任者 佐藤保夫

最終報告書

P092 の特性試験及び保存安定性試験

(試験番号 : P120567)

三菱化学メディエンス株式会社

1. 陳述書

表 題 : P092 の特性試験及び保存安定性試験

試験番号 : P120567

本試験は下記の基準に従って実施したものである。

厚生省令第 21 号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」
(平成 9 年 3 月 26 日, 一部改正 厚生労働省令第 114 号, 平成 20 年 6 月 13 日)

試験責任者 :

2013 年 3 月 14 日

佐藤 保夫



佐藤 保夫

三菱化学メディエンス株式会社

創薬支援事業本部 試験研究センター

安全性研究部 安全性 4 グループ

2. 目次

1. 陳述書.....	2
2. 目次.....	3
3. 試験実施概要.....	5
3.1 表題.....	5
3.2 試験番号.....	5
3.3 試験目的.....	5
3.4 適用ガイドライン.....	5
3.5 適用 GLP.....	5
3.6 試験委託者.....	5
3.7 試験受託者.....	5
3.8 試験施設.....	5
3.9 試験責任者.....	5
3.10 試験従事者.....	6
3.11 試験日程.....	6
3.12 保存.....	6
3.13 保存する資料.....	6
3.14 予見することができなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかつたこと.....	7
3.14.1 予見することができなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態.....	7
3.14.2 試験計画書に従わなかつたこと.....	7
4. 試験責任者署名及びなつ印.....	8
5. 要約.....	9
6. 材料及び方法.....	10
6.1 被験物質.....	10
6.1.1 名称.....	10
6.1.2 ロット番号.....	10
6.1.3 入手量.....	10
6.1.4 供給源.....	10
6.1.5 保管条件.....	10
6.1.6 保管場所.....	10
6.1.7 取扱い上の注意.....	10
6.1.8 残余被験物質の処理.....	10
6.2 機器.....	11
6.3 試薬.....	11
6.4 特性試験の概要.....	11
6.4.1 共通事項.....	11

6.5	各試験操作の留意事項.....	11
6.5.1	性状（色，形状）.....	11
6.5.2	確認試験（IR）.....	11
6.5.3	純度試験.....	11
6.5.3.1	HPLC 条件.....	11
6.5.3.2	試料溶液の調製.....	12
6.5.3.3	HPLC 測定および純度の計算.....	12
6.6	計算及び統計学的方法.....	12
6.6.1	使用した計算ソフト.....	12
6.6.2	数値の桁数の取り扱い.....	13
6.7	特性試験及び保存安定性試験の判定基準.....	13
7.	結果.....	14
7.1	性状（色，形状）.....	14
7.2	確認試験（IR）.....	14
7.3	純度.....	14
8.	考察.....	15
表 1	試験結果（1回目）.....	16
表 2	試験結果（2回目）.....	16
図 1	確認試験（IR）の赤外吸収スペクトル（ロット番号：7J7XB（1回目））.....	17
図 2	確認試験（IR）の赤外吸収スペクトル（ロット番号：7J7XB（2回目））.....	17
図 3	確認試験（IR）の赤外吸収スペクトル（ロット番号：E5Z6K（1回目））.....	18
図 4	確認試験（IR）の赤外吸収スペクトル（ロット番号：E5Z6K（2回目））.....	18
図 5	確認試験（IR）の赤外吸収スペクトル（ロット番号：65E3H（1回目））.....	19
図 6	確認試験（IR）の赤外吸収スペクトル（ロット番号：65E3H（2回目））.....	19
図 7	確認試験（IR）の赤外吸収スペクトル（ロット番号：QV48N（1回目））.....	20
図 8	確認試験（IR）の赤外吸収スペクトル（ロット番号：QV48N（2回目））.....	20
図 9	純度（ロット番号：7J7XB（1回目））.....	21
図 10	純度（ロット番号：7J7XB（2回目））.....	22
図 11	純度（ロット番号：E5Z6K（1回目））.....	23
図 12	純度（ロット番号：E5Z6K（2回目））.....	24
図 13	純度（ロット番号：65E3H（1回目））.....	25
図 14	純度（ロット番号：65E3H（2回目））.....	26
図 15	純度（ロット番号：QV48N（1回目））.....	27
図 16	純度（ロット番号：QV48N（2回目））.....	28
信頼性保証証明書.....		29

3. 試験実施概要

3.1 表題

P092 の特性試験及び保存安定性試験

3.2 試験番号

P120567

3.3 試験目的

P092 の特性試験を実施し、その特性及び保存安定性を確認する。

3.4 適用ガイドライン

なし

3.5 適用 GLP

厚生省令第21号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」
(平成9年3月26日, 一部改正 厚生労働省令第114号, 平成20年6月13日)

3.6 試験委託者

国立大学法人岐阜大学
岐阜県岐阜市柳戸1番1
委託責任者 桑田 一夫

3.7 試験受託者

三菱化学メディエンス株式会社
東京都港区芝浦四丁目2番8号

3.8 試験施設

三菱化学メディエンス株式会社 熊本研究所
熊本県宇土市栗崎町1285番地

3.9 試験責任者

佐藤 保夫
三菱化学メディエンス株式会社 創薬支援事業本部
試験研究センター 安全性研究部 安全性4グループ