

3.10 試験従事者

小島 徳子, 馬場 歩 (被験物質の管理)

原 典子 (性状 (色, 形状), 確認試験 (IR), 純度)

3.11 試験日程

試験開始 2012年09月19日

ロット番号: 7J7XB

1回目特性試験開始 2012年09月24日

1回目分析証明書作成 2012年10月02日

1回目分析証明書修正書作成 2012年11月13日

2回目特性試験開始 2013年02月05日

2回目分析証明書作成 2013年02月12日

ロット番号: E5Z6K

1回目特性試験開始 2012年11月06日

1回目分析証明書作成 2012年11月13日

2回目特性試験開始 2013年02月21日

2回目分析証明書作成 2013年02月27日

ロット番号: 65E3H

1回目特性試験開始 2012年11月07日

1回目分析証明書作成 2012年11月13日

2回目特性試験開始 2013年02月19日

2回目分析証明書作成 2013年02月27日

ロット番号: QV48N

1回目特性試験開始 2012年11月08日

1回目分析証明書作成 2012年11月13日

2回目特性試験開始 2013年02月20日

2回目分析証明書作成 2013年02月27日

試験終了

本最終報告書への試験責任者署名日とする。

3.12 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。

3.13 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

3.14 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

3.14.1 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

P092(ロット番号：E5Z6K)の1回目の特性試験(2012年11月6日測定)において性状(色、形状)及び確認試験(IR)の測定結果が規格外となった。試験委託者に確認し、被験物質(P092)の合成手法は未確立のため性状(色、形状)及び確認試験(IR)の判定基準は確立できていないとの情報を入手した。測定記録を確認し測定上の異常は認められなかったことから、委託者からの情報も踏まえて試験計画書に記載した判定基準を削除する試験計画書変更書を作成し、測定を継続した。性状及び確認試験は結果を記録するにとどめ、特性及び安定性は、純度試験(HPLC面積%)による被験物質の保持時間、ピーク形状及びピーク面積を確認することで判定可能であったことから試験の信頼性に与える影響は無いと判断した。

3.14.2 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。

4. 試験責任者署名及びなつ印

表 題： P092 の特性試験及び保存安定性試験

試験番号： P120567

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

5. 要約

P092（ロット番号：7J7XB, E5Z6K, 65E3H 及び QV48N）の品質試験（純度）を2回実施し、その特性及び保存安定性を確認した。その結果、全ての測定時点において試験項目の判定基準に適合し、被験物質は以下の期間安定であったと判断した。

被験物質名	ロット番号	期間
P092	7J7XB	2012年09月24日～2013年02月05日
	E5Z6K	2012年11月06日～2013年02月21日
	65E3H	2012年11月07日～2013年02月19日
	QV48N	2012年11月08日～2013年02月20日

6. 材料及び方法

6.1 被験物質

6.1.1 名称

P092

6.1.2 ロット番号

- ① 7J7XB
- ② E5Z6K
- ③ 65E3H
- ④ QV48N

6.1.3 入手量

- ① 1.8000 g
- ② 2.0 g
- ③ 2.0 g
- ④ 2.0 g

6.1.4 供給源

試験委託者

6.1.5 保管条件

冷蔵 (1-10 °C) , 遮光, 密封, 窒素封入

試験施設受領日～最終使用日 (2012年09月03日～2013年02月21日) までの実測値 ; 3.7 ~5.2 °C *

* : GXP/LDM サーバシステムの中央管理装置のバージョンアップ作業に伴い, 温度データが欠測したため自記記録計データを確認し, 温度異常及び警報がなかったことを確認した.

欠測日時 : 2012年10月17日 10:08~12:48 (161分)

自記記録計データの温度実測値 ; 4~6 °C

6.1.6 保管場所

被験物質保管室 J009 内の薬用冷蔵庫

6.1.7 取扱い上の注意

特になし

6.1.8 残余被験物質の処理

分析終了後に試験委託者に返却した.

6.2 機器

名称	型式	メーカー名
化学天秤	ME215P, BP221S	ザルトリウス (株)
超音波洗浄器	US-1	アズワン (株)
フーリエ変換赤外分光装置	AVATAR 360	Thermo Nicolet
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	

6.3 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)
臭化カリウム	IR 吸収測定用	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)

6.4 特性試験の概要

下記試験項目につき特性試験を実施した。なお、繰り返し回数とは、被験物質の採取から測定までの過程の繰り返し回数を指す。

試験項目	繰り返し回数	判定基準
性状 (色, 形状)	1	なし (観察結果を報告する)
確認試験 (IR)	1	なし (測定結果を報告する)
純度	3	95.0%以上 (HPLC 面積%)

6.4.1 共通事項

繰り返し回数が3の試験項目については、3回の平均値を算出して規格 (判定基準) への適合又は不適合を判定した。

6.5 各試験操作の留意事項

6.5.1 性状 (色, 形状)

被験物質約 100 mg を白紙上に置いた時計皿にとり色及び形状を観察した。結晶性粉末は目視にて確認した。

6.5.2 確認試験 (IR)

被験物質 1 ~ 2 mg をめのう製乳鉢で粉末とし、これに赤外吸収スペクトル用臭化カリウム 0.1 ~ 0.2 g 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。同様にして対照臭化カリウム錠剤を製した (測定範囲 4000 cm^{-1} ~ 400 cm^{-1}) 。

6.5.3 純度試験

6.5.3.1 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

6.5.3.2 試料溶液の調製

- (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、試料溶液を 3 本調製した。
- (5) アセトニトリル/0.2% トリフルオロ酢酸混液 (1:1) をブランク溶液とした。

6.5.3.3 HPLC 測定および純度の計算

- (1) ブランク溶液、試料溶液の順に、上記の HPLC 条件で分析した (ブランク溶液 : 2 回測定, 試料溶液 : 各 1 回測定)。
- (2) ブランク溶液の 1 回目は装置の安定化のための測定とした。
- (3) 各溶液のクロマトグラムについて自動積分を行った。
- (4) 試料溶液のクロマトグラムをブランク溶液 (2 回目) 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。
- (5) 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。
- (6) 計算は 3 本の試料溶液について行い、これらの平均値を算出した。

6.6 計算及び統計学的方法

6.6.1 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。

6.6.2 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
純度	純度 (%)	小数点以下 1 桁	小数点以下 1 桁

6.7 特性試験及び保存安定性試験の判定基準

各測定時点において、全試験項目の測定結果が判定基準に適合するとき、被験物質は分析的に保証されたとした。また、すべての測定時点において分析的に保証されたとき、被験物質は安定と判断した。安定性を評価する期間は、1 回目特性試験の分析最終日から最終回特性試験の分析開始日までとした。

7. 結果

各試験項目の結果を表 1 及び表 2 に示した。

7.1 性状（色，形状）

ロット番号：7J7XB は，1 回目及び 2 回目ともにうすい黄色の結晶性粉末，ロット番号：E5Z6K，65E3H 及び QV48N は，1 回目及び 2 回目ともに白色の粉末であった。

7.2 確認試験 (IR)

被験物質の赤外吸収スペクトルを図 1～図 8 に示した。

各ロットとも，1 回目及び 2 回目の IR スペクトルのパターンは一致した。

7.3 純度

代表的なクロマトグラムを図 9～図 16 に示した。

P092 の純度（平均値）はロット番号：7J7XB は 1 回目 97.4%，2 回目 97.1%，ロット番号：E5Z6K は 1 回目 99.2%，2 回目 99.1%，ロット番号：65E3H は 1 回目 99.1%，2 回目 99.1%，ロット番号：QV48N は 1 回目 99.1%，2 回目 99.2%であり，各ロットとも判定基準（95.0%以上（HPLC 面積%））に適合した。

8. 考察

P092（ロット番号：7J7XB, E5Z6K, 65E3H 及び QV48N）の品質試験（純度）を2回実施し、その特性及び保存安定性を確認した。その結果、全ての測定時点において試験項目の判定基準に適合し、被験物質は以下の期間安定であったと判断した。

被験物質名	ロット番号	期間
P092	7J7XB	2012年09月24日～2013年02月05日
	E5Z6K	2012年11月06日～2013年02月21日
	65E3H	2012年11月07日～2013年02月19日
	QV48N	2012年11月08日～2013年02月20日

表 1 試験結果 (1回目)

試験項目	判定基準	結果			
		ロット番号			
		7J7XB	E5Z6K	65E3H	QV48N
性状 (色, 形状)	なし	うすい黄色の 結晶性粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
確認試験 (IR)	なし	—	—	—	—
純度	95%以上 (HPLC 面積%)	97.4% (97.3, 97.4, 97.4)	99.2% (99.2, 99.1, 99.2)	99.1% (99.1, 99.1, 99.0)	99.1% (99.1, 99.0, 99.1)
	判定	適合	適合	適合	適合

表 2 試験結果 (2回目)

試験項目	判定基準	結果			
		ロット番号			
		7J7XB	E5Z6K	65E3H	QV48N
性状 (色, 形状)	なし	うすい黄色の 結晶性粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
確認試験 (IR)	なし	—	—	—	—
純度	95%以上 (HPLC 面積%)	97.1% (97.1, 97.1, 97.1)	99.1% (99.1, 99.1, 99.1)	99.1% (99.1, 99.2, 99.1)	99.2% (99.2, 99.2, 99.1)
	判定	適合	適合	適合	適合

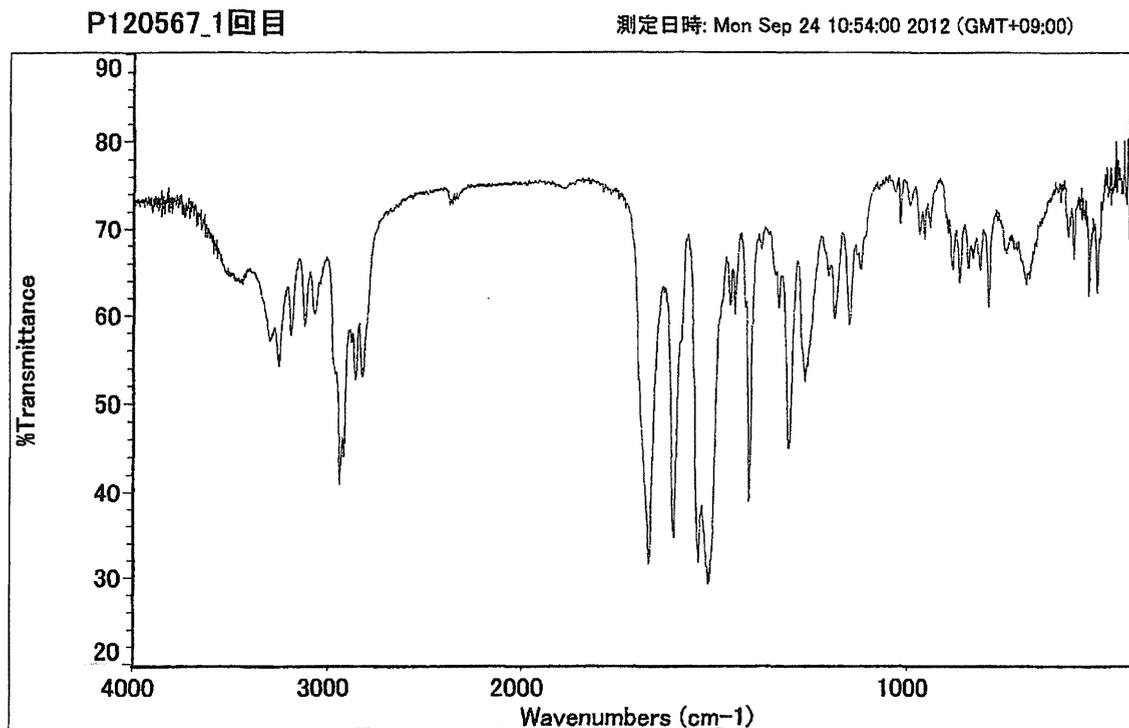


図 1 確認試験 (IR) の赤外吸収スペクトル (ロット番号 : 7J7XB (1 回目))

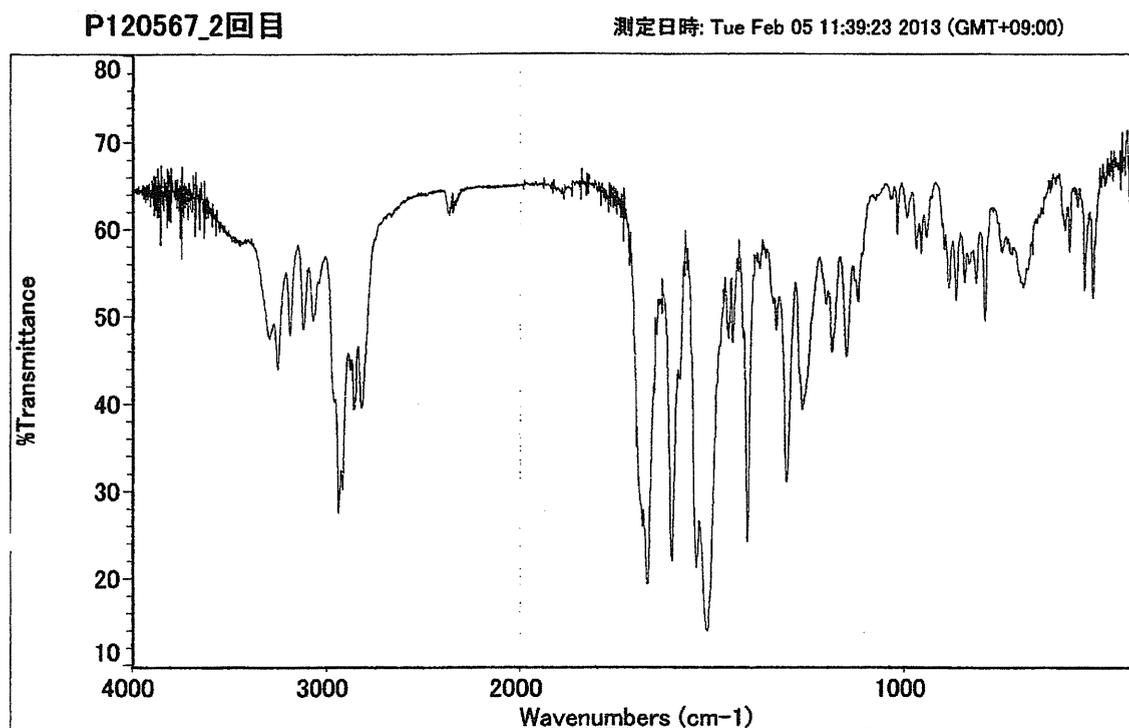


図 2 確認試験 (IR) の赤外吸収スペクトル (ロット番号 : 7J7XB (2 回目))

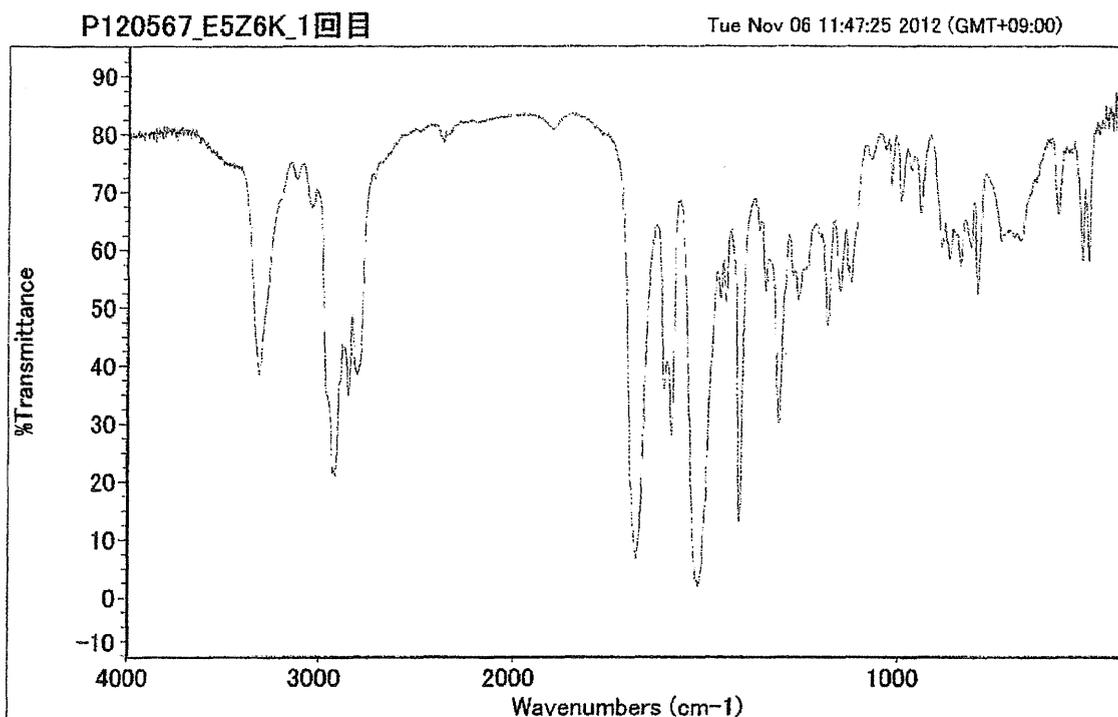


図 3 確認試験 (IR) の赤外吸収スペクトル (ロット番号 : E5Z6K (1 回目))

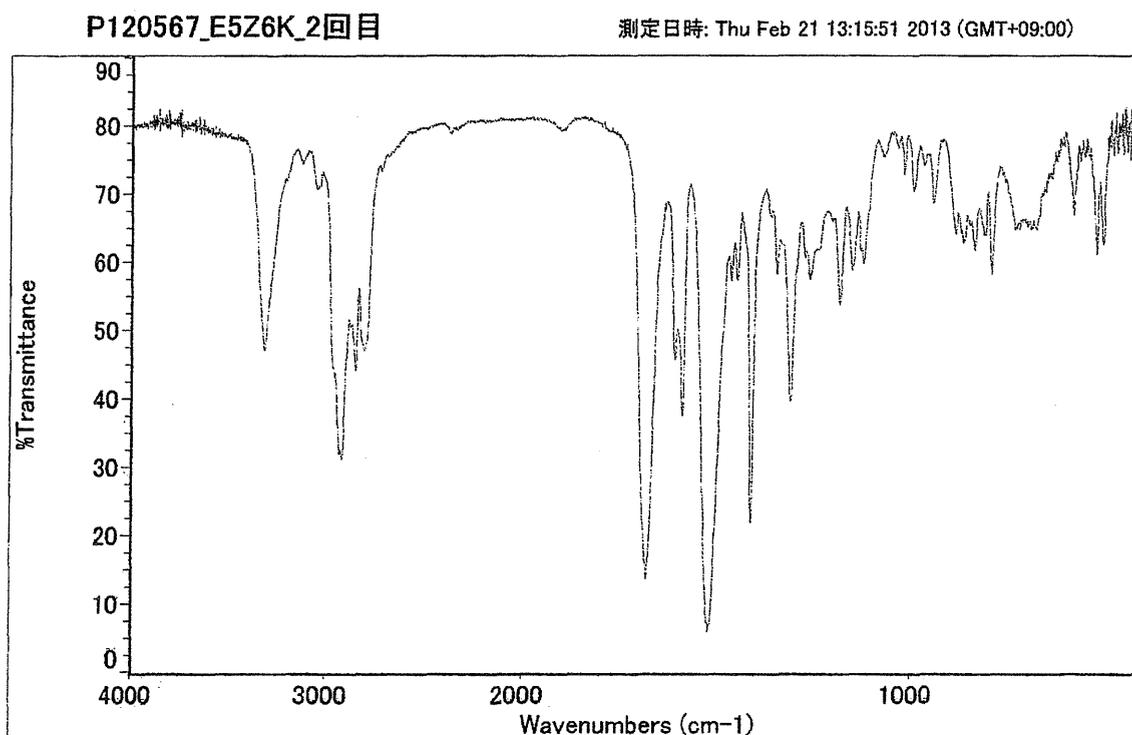


図 4 確認試験 (IR) の赤外吸収スペクトル (ロット番号 : E5Z6K (2 回目))

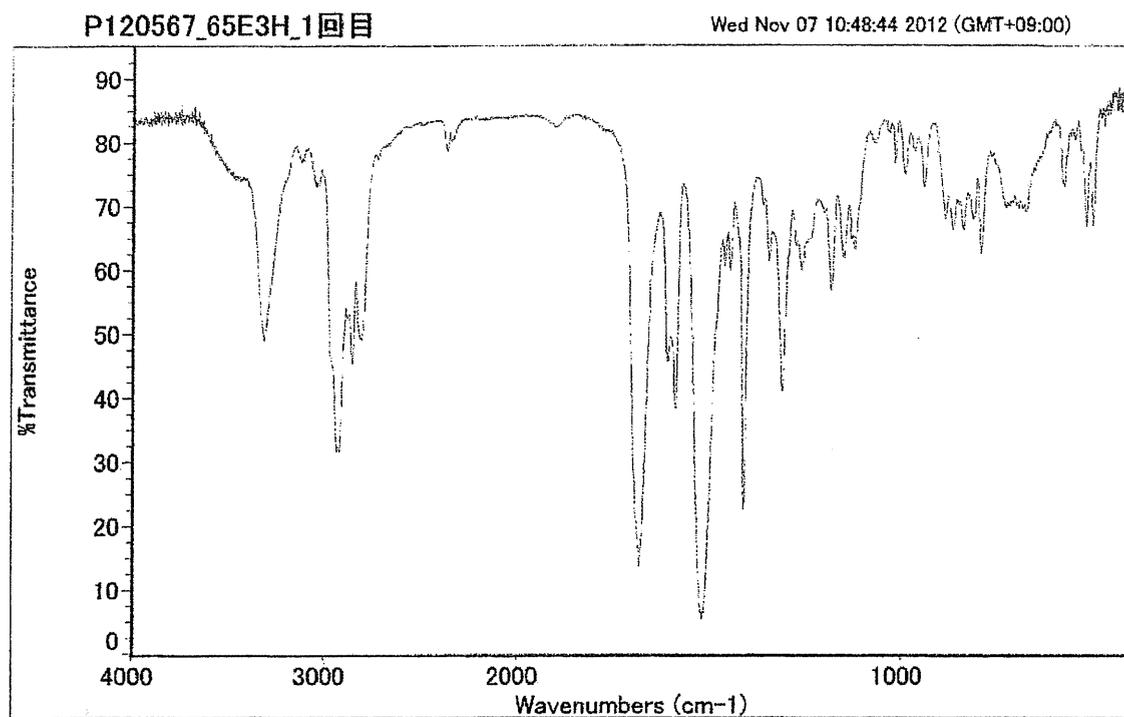


図 5 確認試験 (IR) の赤外吸収スペクトル (ロット番号 : 65E3H (1 回目))

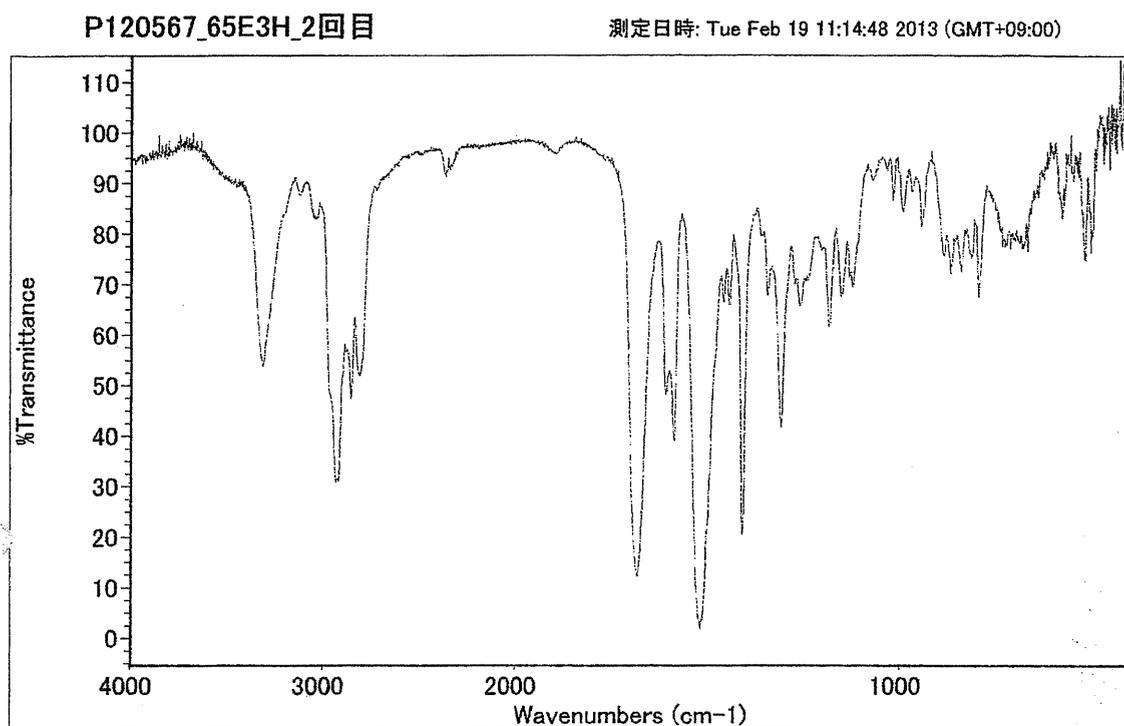


図 6 確認試験 (IR) の赤外吸収スペクトル (ロット番号 : 65E3H (2 回目))

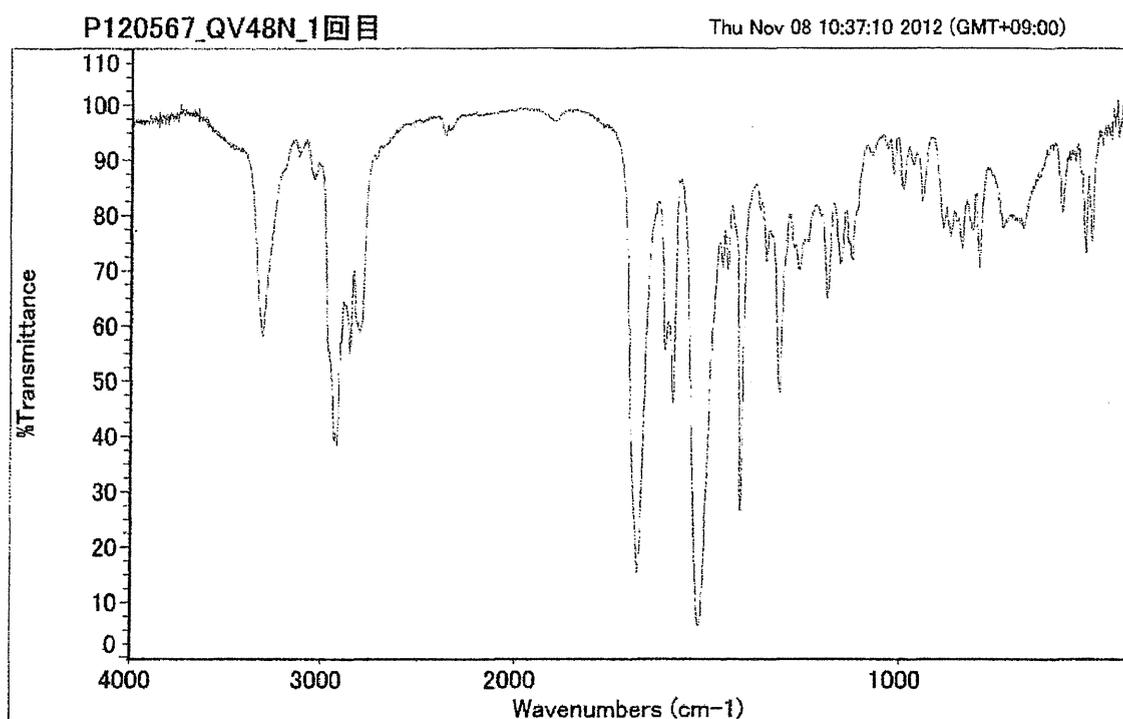


図 7 確認試験 (IR) の赤外吸収スペクトル (ロット番号 : QV48N (1 回目))

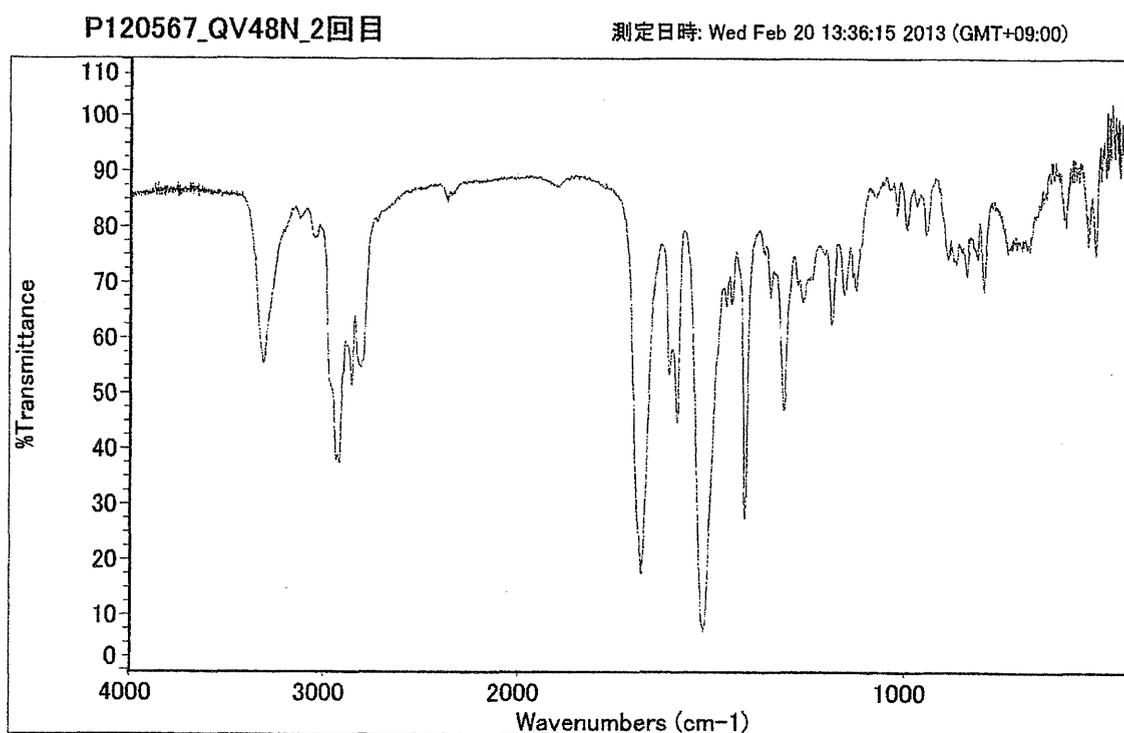


図 8 確認試験 (IR) の赤外吸収スペクトル (ロット番号 : QV48N (2 回目))

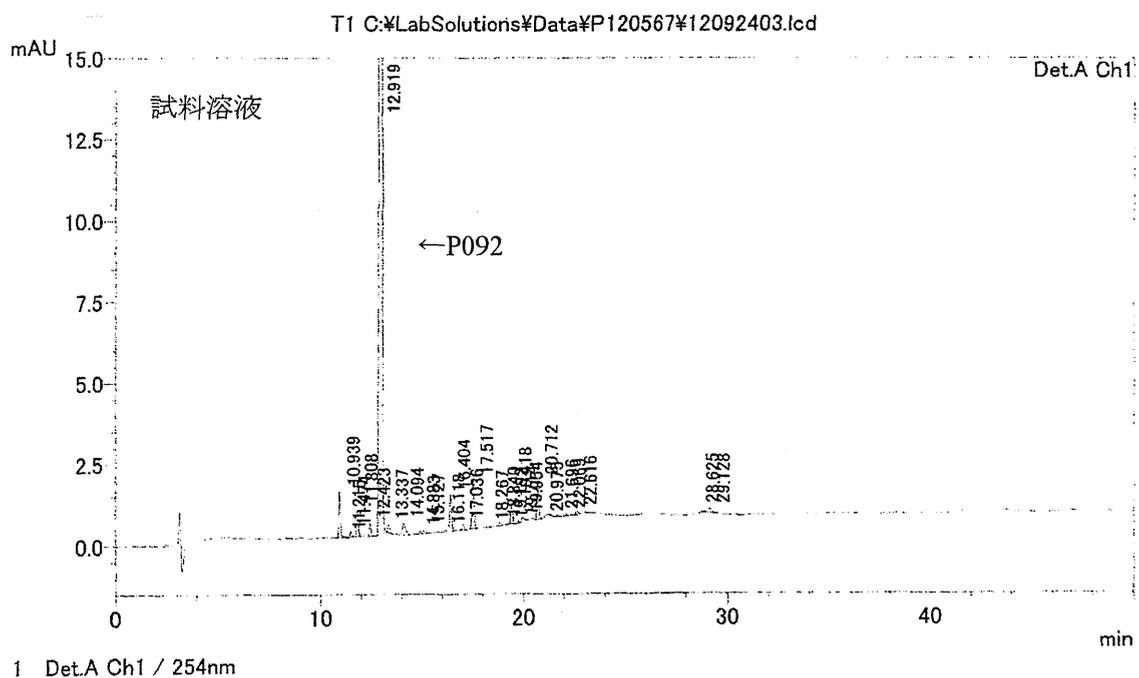
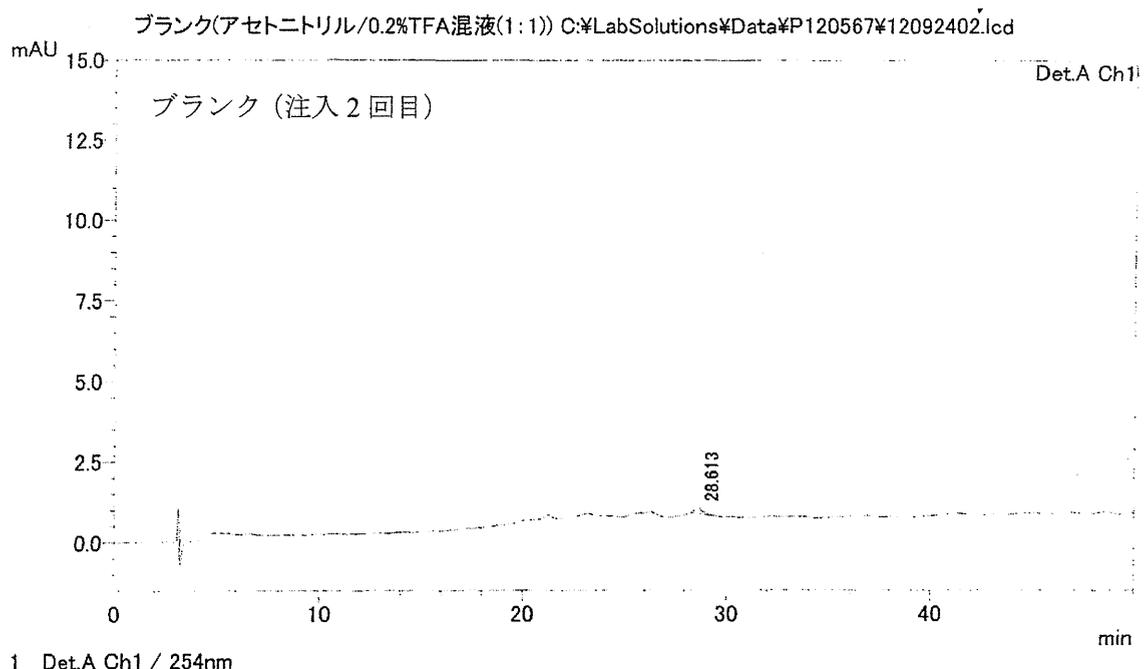


図 9 純度 (ロット番号: 7J7XB (1回目))

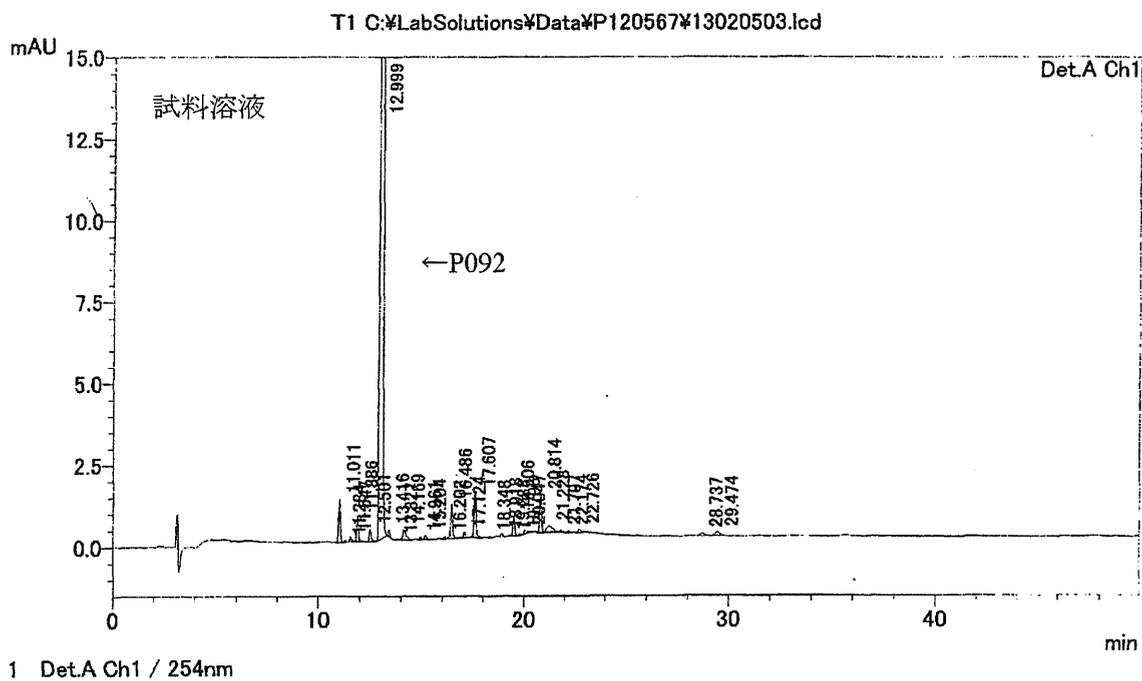
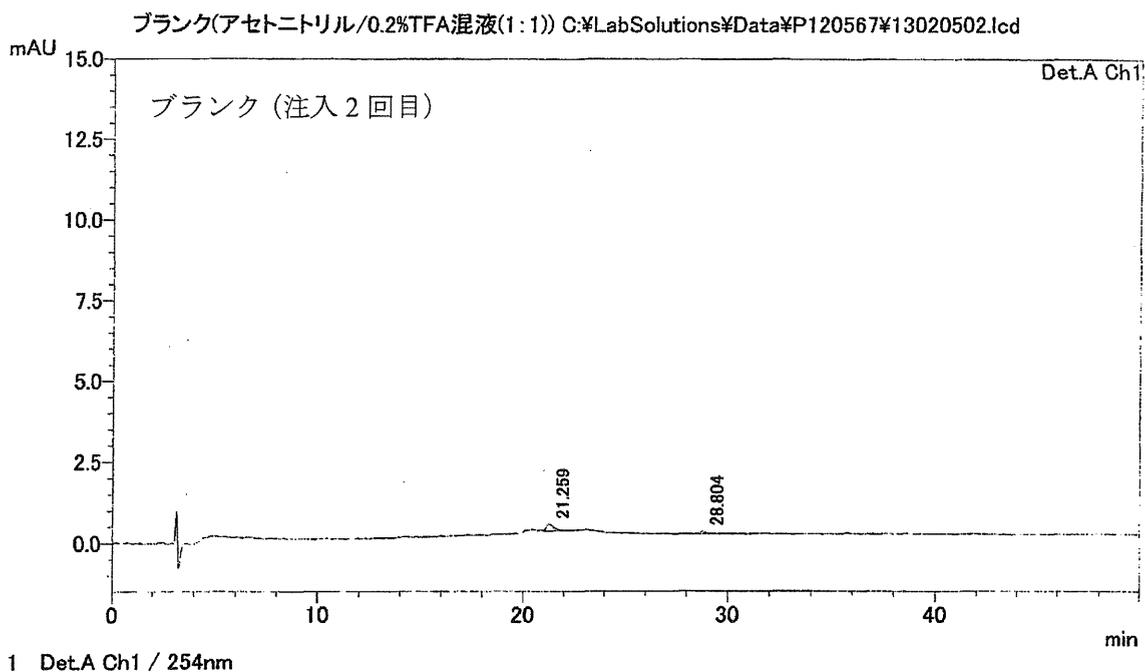


図 10 純度 (ロット番号 : 7J7XB (2回目))

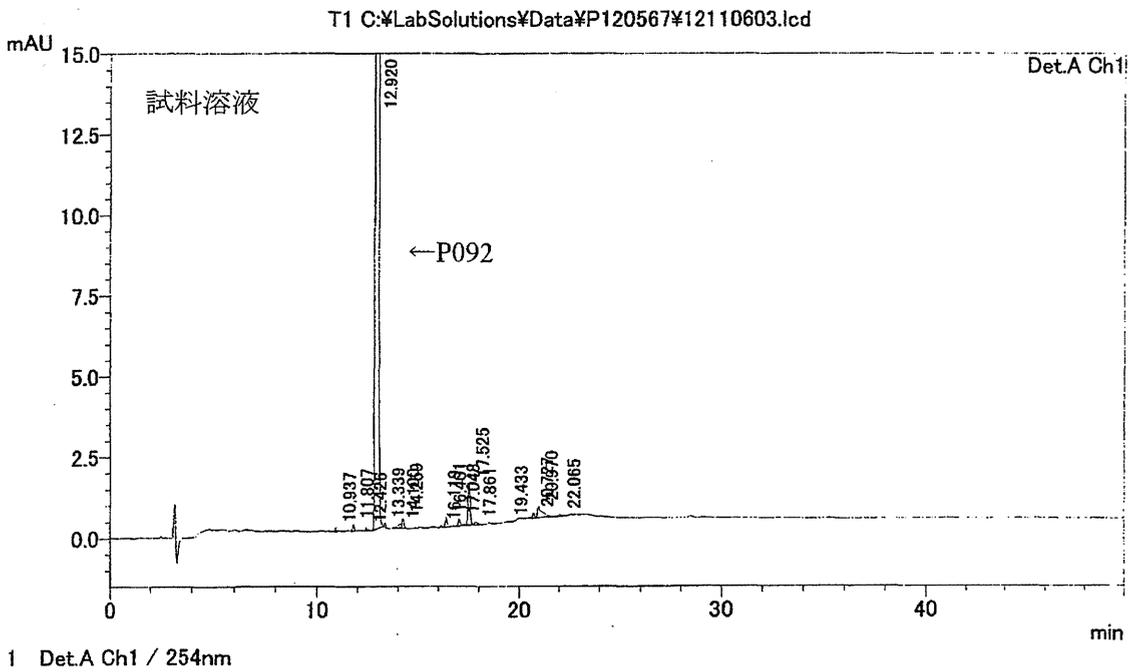
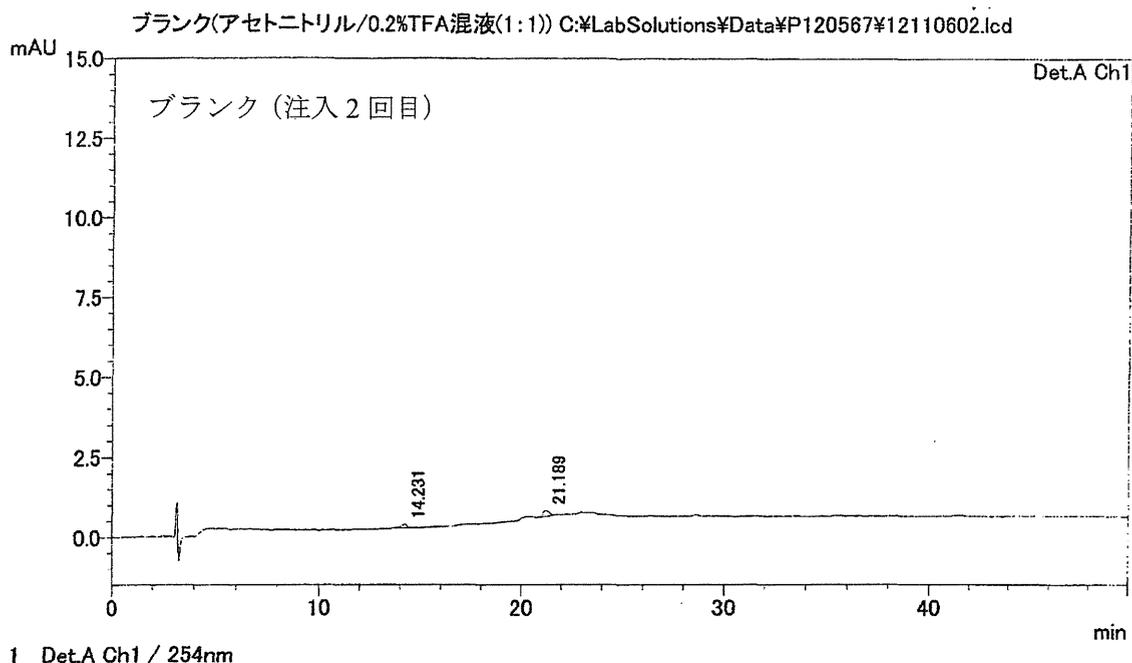


図 11 純度 (ロット番号 : E5Z6K (1回目))

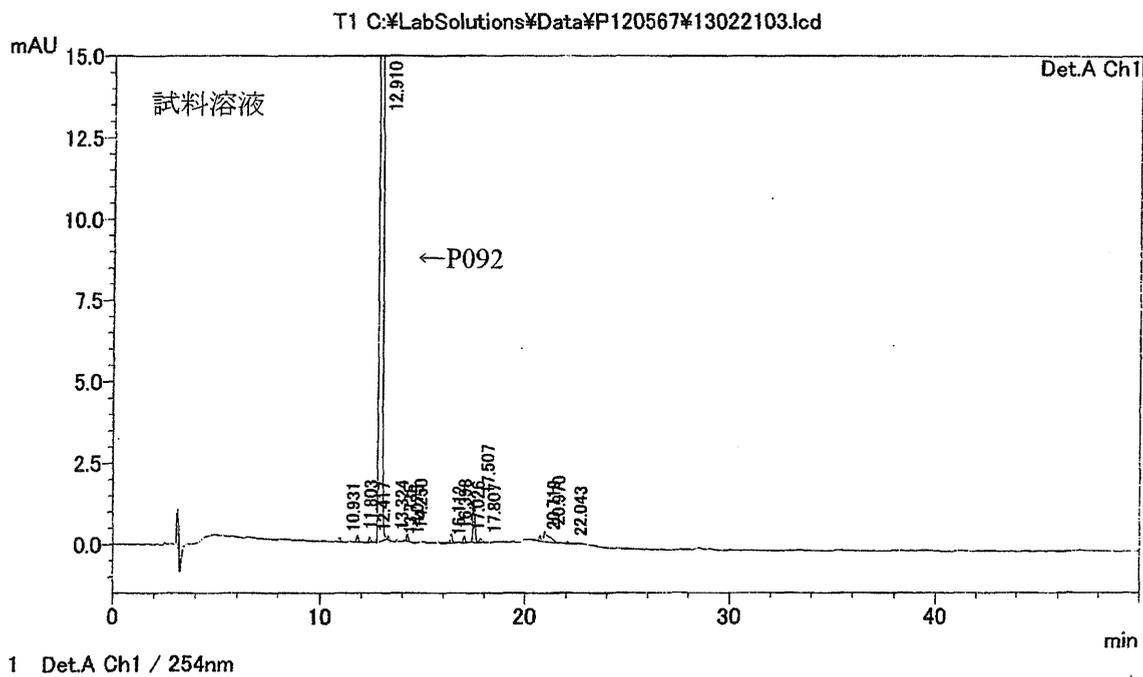
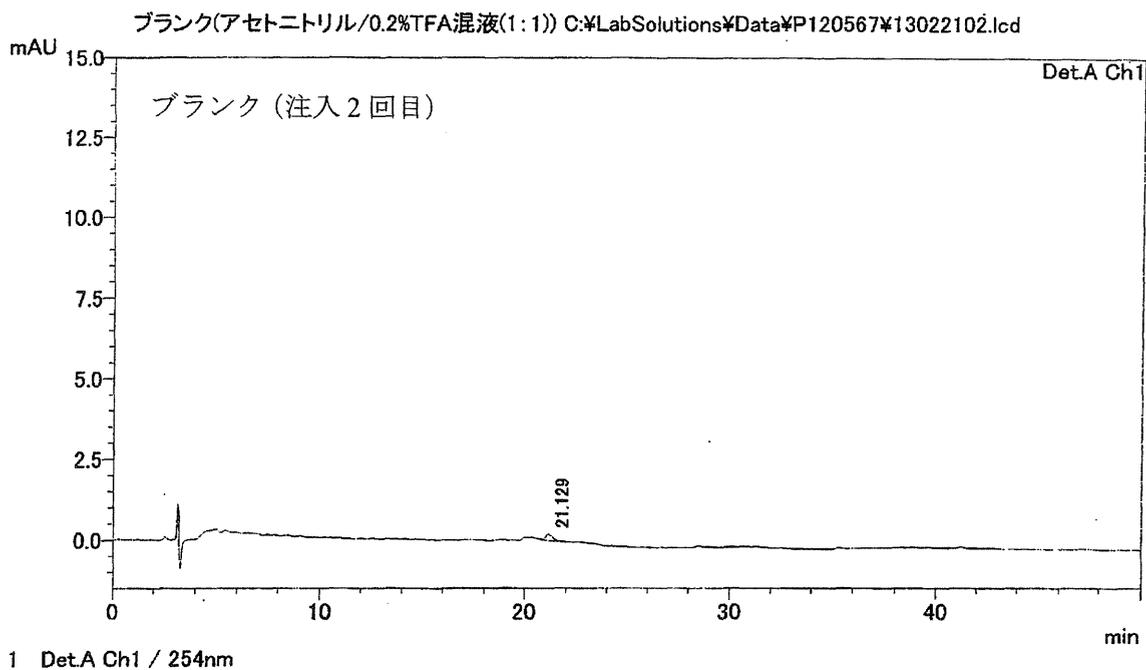


図 12 純度 (ロット番号 : E5Z6K (2 回目))

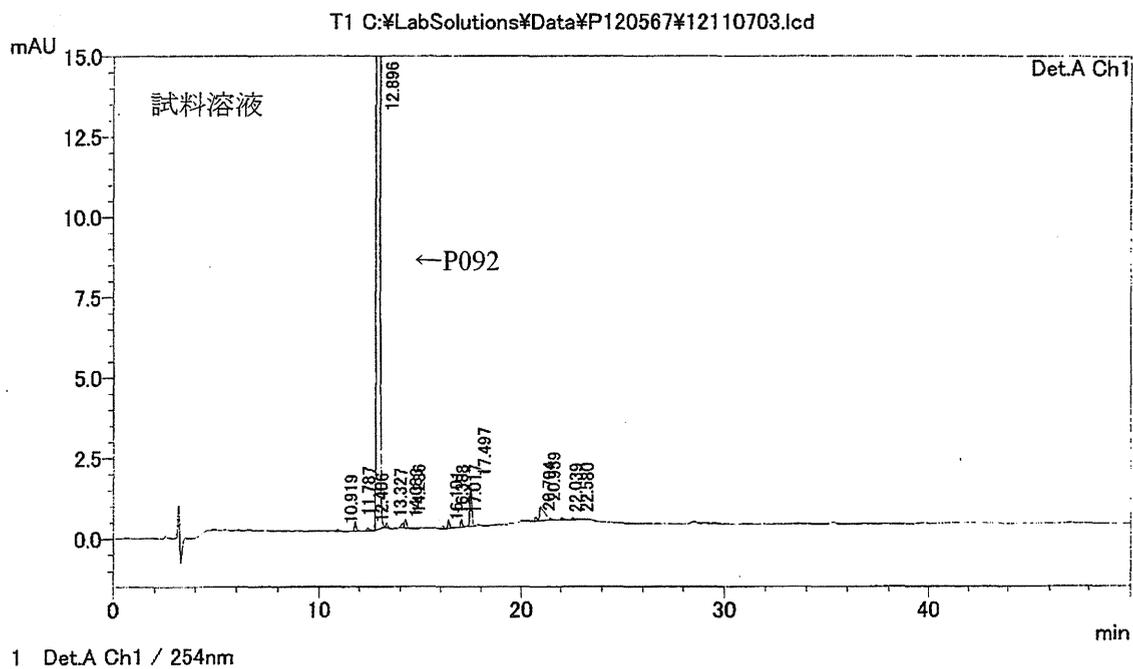
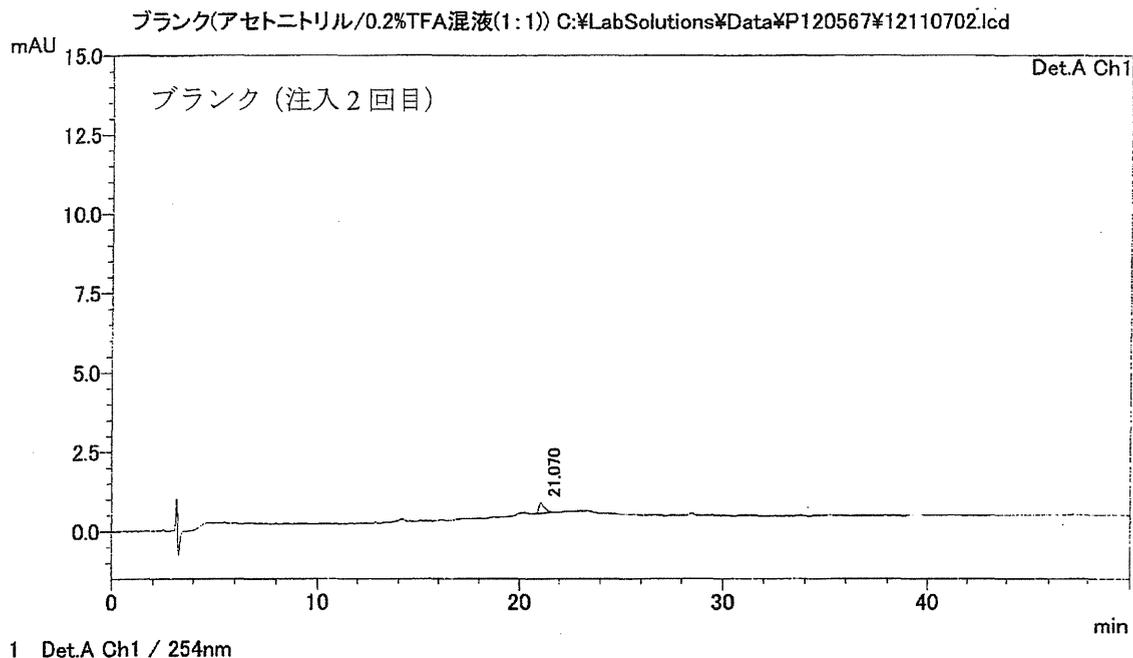


図 13 純度 (ロット番号 : 65E3H (1回目))