

10.1.3. 検体の移送

医薬本部から分析提案本部及び検査本部への検体の輸送，及び東京化成工業株式会社深谷工場への検体の輸送は，宅配便（通常便）を用いる。

10.1.4. 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

計画書記載通りとする。

10.2. 試験項目

計画書記載通りとする。

10.3. 規格

本品の規格は下表のとおりとするが，暫定的なものであり，それにとらわれずに，初期値からの変化を確認・評価する。なお，計画書から規格が変更になっているものについては，*マークを付け，表の下に解説を付した。

試験項目／規格	試験法	規格
外観	日局通則	白色の粉末
溶解性*	日局通則	メタノールに溶けやすく，水，エタノールにやや溶けにくい
確認試験1 (赤外吸収スペクトル)	日局一般試験法	KBr錠剤法で，標準品のスペクトルと同一波数に同様の強度の吸収
確認試験2 (薄層クロマトグラフィー)	日局一般試験法	試料溶液から得られたスポットのうちの一つは標準溶液のスポットとRf値及び濃さが同等
確認試験3 (¹ H-核磁気共鳴スペクトル)	日局一般試験法	標準品のスペクトルと同等のスペクトル
pH**	日局一般試験法	3.5～5.0
純度試験1(溶状)***	社内試験法	熱水に対する5%溶液は無色で微濁あり
純度試験2(塩化物)	日局一般試験法	0.01%以下
純度試験3(重金属)	日局一般試験法	20ppm以下
純度試験4(類縁物質)	社内試験法	1%以下
水分	日局一般試験法	10%以下（容量滴定法，直接法）
強熱残分	日局一般試験法	0.1%(1.0)g以下
定量	社内試験法	99%以上
非水滴定	社内試験法	99%以上
粉末X線結晶構造回折	社内試験法	標準品のスペクトルと同等のスペクトル

溶解性*は，計画書では「水に溶けやすく，メタノールおよびエタノールにやや溶けやすい」となっていたものを，依頼者の指示により変更。

pH**は，計画書では4.0～5.5となっていたものを依頼者の指示により変更。

溶状***は，計画書では「5%水溶液は無色澄明」となっていたものを，依頼者の指示により変更。

11. 試験方法

試験の繰り返し回数は各項目に記載がない限り、1回繰り返しとする。

11.1. 検体の乾燥

試験は、特に指示がない場合原則として乾燥しない検体を用いて行うが、乾燥の指示がある場合、取り出した検体のうち適量を、シリカゲル入りデシケーター内に入れて減圧にし、約60℃で24時間以上放置することにより行う。乾燥した検体を乾燥検体という。乾燥検体は適切に混合、粉碎を行うことができる。

11.2. 外観

日本薬局方通則に準拠し、外観を観察する。すなわち、検体1gを白紙又は白紙を敷いた時計皿にとり、肉眼的に観察する。

11.3. 溶解性

11.3.1. メタノールに対する溶解性

検体1.0gをネスラー管に正確に採り、メタノール1.0mLを正確に加え、 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ で5分ごとに強く30秒振り混ぜる、30分経過した時点で観察し、不溶分が残っていることを確認する。

検体1.0gをネスラー管に正確に採り、メタノール10.0mLを正確に加え、 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ で5分ごとに強く30秒振り混ぜる、30分以内に全量溶解していることを目視で確認する。

11.3.2. 水に対する溶解性

検体0.10gをネスラー管に正確に採り、水3.0mLを正確に加え、 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ で5分ごとに強く30秒振り混ぜる、30分経過した時点で観察し、不溶分が残っていることを確認する。

検体0.10gをネスラー管に正確に採り、水10.0mLを正確に加え、 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ で5分ごとに強く30秒振り混ぜる、30分以内に全量溶解していることを目視で確認する。

11.3.3. エタノールに対する溶解性

検体0.10gをネスラー管に正確に採り、エタノール(95) 3.0mLを正確に加え、 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ で5分ごとに強く30秒振り混ぜる、30分経過した時点で観察し、不溶分が残っていることを確認する。

検体0.10gをネスラー管に正確に採り、エタノール(95) 3.0mLを正確に加え、 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ で5分ごとに強く30秒振り混ぜる、30分以内に全量溶解していることを目視で確認する。

11.4. 確認試験1 (赤外吸収スペクトル)

11.4.1. 標準品または検体入り臭化カリウム錠剤の調製

標準品、及び検体を乾燥し、その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する。

ただし、必要ならば、0.67kPa以下の減圧下に錠剤の単位面積 (cm^2) 当たり50~100

kN (5000~10000kg) の圧力を5~8分間加えて透明な錠剤を製する。

11.4.2. 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する

ただし、必要ならば、0.67kPa以下の減圧下に錠剤の単位面積 (cm²) 当たり50~100 kN (5000~10000kg) の圧力を5~8分間加えて透明な錠剤を製する。

11.4.3. 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する。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%以上であることを確認する。

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回繰り返し測定するとき、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。

11.4.4. 赤外吸収スペクトルの測定

対照臭化カリウム錠剤、標準品入り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する。なお、標準品の測定は保存開始時のみに行い、各取出し時には測定しない。検体と対照のスペクトルの差スペクトルをとり、保存開始時に測定した標準品と対照のスペクトルの差スペクトルと比較する。

11.5. 確認試験2 (薄層クロマトグラフィー)

11.5.1. 試料溶液の調製

検体約100mgにメタノール3mL加えて溶解させる。

11.5.2. 標準溶液の調製

マレイン酸約100mgに水10mLを加えて溶解させる。

11.5.3. 展開溶媒の調製

ジエチルエーテル70mL, メタノール20mL, 酢酸7mL, 水3mLを取り、混ぜ合わせる。なお必要に応じて、同じ比率で調製量を変更することができる。

11.5.4. 薄層クロマトグラフィー

試料溶液及び標準溶液各5μLを薄層板の下端から20mm, 薄層板の両端からそれぞれ10~20mm離れた位置に直径2~6mmになるようにマイクロピペットまたはガラスキ

ャピラリーを用いて円形状にスポットし、風乾する。

あらかじめ展開用容器の内壁に沿ってろ紙を巻き、ろ紙を展開溶媒で潤し、更に展開溶媒を約10mmの深さになるように入れ、展開用容器を密閉し、常温で約1時間放置する。その後プロットした薄層板を器壁に触れないように入れて立て、容器を密閉し、常温で約12cm展開し、風乾する。

この薄層板に紫外線照射灯を用いて紫外線（主波長254nm）を照射し、スポットを確認する。

試料溶液から得られた2個のスポットのうち1個が標準溶液から得られたスポットと同程度の濃さでかつRf値が等しいことを確認する。なお、計算式は次のとおりとする。

$Rf = \frac{\text{原線からスポット中心までの距離}}{\text{原線から溶媒先端までの距離}}$

11.6. 確認試験3（核磁気共鳴スペクトル）

11.6.1. 試料溶液の調製

検体10~50mgをDMSO-D₆ 0.5~1.0mLに溶かし、NMR測定用チューブに封入する。

11.6.2. 標準品溶液の調製

標準品10~50mgをDMSO-D₆ 0.5~1.0mLに溶かし、NMR測定用チューブに封入する。

11.6.3. ¹H-核磁気共鳴スペクトルの測定

均一に溶解した標準品溶液または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を測定する。測定条件は以下の通りとする。

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

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、フーリエ変換を行う。

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う。

化学シフト、多重度、結合定数、シグナル面積強度比を求める。

なお、標準品の測定は保存開始時のみに行い、各取出し時には測定しない。検体のスペクトルと保存開始時に測定した標準品のスペクトルとを比較する。

11.7. pH

11.7.1. 水の調製

精製水を適量なガラス容器に適量とり、適量な加熱装置を用いて沸騰させる。沸騰が開始してから3分以上維持し、ガラス容器を適量な方法で冷却し、常温まで下げる。

11.7.2. 試料溶液の調製

検体1.0gを取り、11.7.1で調製した水に溶かして100mLにする。

11.7.3. pHメーターの校正

pHメーターは、フタル酸塩標準液とリン酸塩標準液とを用いて二点校正する。

11.7.4. pHの測定

試料溶液のpH測定する。このとき試料溶液の温度と校正液の温度の差が2℃以内であることを確認する。

11.8. 純度試験1（溶状）

検体1.0gをネスラー管にとり、熱水を20mL加えて溶かす。白紙を背景にして色及び濁りの有無を観察する。熱水は、精製水を適当なガラス容器に適量とり、適当な加熱装置を用いて沸騰させて調製する。

11.9. 純度試験2（塩化物）

11.9.1. 希硝酸の調製

硝酸10.5mLを取り、水を加えて100mLにする。なお必要に応じて、同じ比率で調製量を変更することができる。

11.9.2. 0.01mol/L塩酸試液の調製

塩酸9mLに水を加えて100mLにする。この1mLを正確にとり、水を加えて正確に100mLにする。なお必要に応じて、同じ比率で調製量を変更することができる。

11.9.3. 硝酸銀試液の調製

硝酸銀0.175gを水に溶かし、10mLとする。(0.1mol/L)

11.9.4. 検液の調製

検体1.0gをネスラー管にとり、水に溶かし、40mLとする。これに希硝酸6mL及び水を加えて50mLとする。

11.9.5. 比較液の調製

0.01mol/L塩酸試液0.28mLに希硝酸6mL及び水を加えて50mLとする。

11.9.6. 混濁の比較

検液及び比較液に硝酸銀試液1mLずつを加えて混和し、直射日光を避けて5分間放置した後、黒色の背景を用い、ネスラー管の上方または側方から観察して混濁を比較し、検液の呈する混濁が比較液の呈する混濁より濃くないことを確認する。

11.10. 純度試験3（重金属）

11.10.1. 王水の調製

塩酸6mLに硝酸2mLを加える。使用する日に調製する。

11.10.2. フェノールフタレイン試液の調製

フェノールフタレイン0.1gをエタノール(95)10mLに溶かす。なお必要に応じて、同じ比率で調製量を変更することができる。

11.10.3. アンモニア試液の調製

アンモニア水(28)40mLに水を加えて100mLとする。なお必要に応じて、同じ比率で調製量を変更することができる。

11.10.4. 希酢酸の調製

酢酸(100) 6gに水を加えて100mLとする。なお必要に応じて、同じ比率で調製量を変更することができる。

11.10.5. 硫化ナトリウム試液の調製

硫化ナトリウム・九水和物1gを水2mL及びグリセリン6mLの混液に溶かす。なお必要に応じて、同じ比率で調製量を変更することができる。

11.10.6. 検液の調製

検体1.0gを石英製または磁製のるつぼに量り、初めは注意して弱く加熱した後、卓上電気炉にて、500~600℃で強熱し灰化する。冷後、王水1mLを加え、水浴上で蒸発乾固し、残留物を塩酸3滴で潤し、熱湯10mL加えて2分間放置する。次にフェノールフタレイン試液1滴を加え、アンモニア試液を液が微赤色になるまで滴下し、希酢酸2mLを加え、不溶分が確認された場合はろ過し、ろ紙を水10mLで洗い、ろ液と洗液とをネスラー管に入れ、水を加えて50mLとする。

11.10.7. 比較液の調製

王水1mLを加え、水浴上で蒸発乾固し、残留物を塩酸3滴で潤し、熱湯10mL加えて2分間放置する。次にフェノールフタレイン試液1滴を加え、アンモニア試液を液が微赤色になるまで滴下し、希酢酸2mLを加え、不溶分が確認された場合はろ過し、ろ紙を水10mLで洗い、ろ液と洗液とをネスラー管に入れ、鉛標準液2.0mLと水を加えて全量を50mLにする。

11.10.8. 色の比較

検液及び比較液に硫化ナトリウム試液1滴ずつを加えて混和し、5分間放置した後、両管を白色の背景を用い、上方か側方から観察して液の色を比較し、検液の呈する色が比較液の呈する色より濃くないことを確認する。

11.11. 純度試験4(類縁物質)

11.11.1. 移動相Bの調製

11.14.1で調製するものを使用する。

11.11.2. 試料溶解液の調製

11.14.2で調製するものを使用する。

11.11.3. 試料溶液の調製

検体10mgをとり、試料溶解液に溶かして全量を20mLにする。これを試料溶液とする。
n=3で実施する。

11.11.4. 標準溶液の調製

試料溶液1mLを正確にとり、試料溶解液を加えて全量を正確に100mLにする。これを標準溶液とする。n=3で実施する。

11.11.5. システム適合性試験

試料溶液の1本について、上記の分析条件で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する。また、6回繰り返し測定したときの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純度試験を行う。

11.11.6. HPLC測定

試料溶液と標準溶液10 μ Lずつを正確にとり、次の条件でHPLCにより試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法で求め、試料溶液のP092以外のピーク面積を合算する。

この合算値が、標準溶液のP092の面積値より小さいことを確認する。

11.11.7. HPLCの試験条件

検出器、カラム、カラム温度、移動相条件、液量は、定量法のHPLC条件と同じとする。

試料溶液注入量：10 μ L

面積測定範囲：4分から40分まで

11.12. 水分測定

11.12.1. カールフィッシャー試液の標定

分析都度の標定は実施しないが、前回の標定から1箇月以上経過している場合は標定を行ってから分析を行う。標定を行わなかった場合は、直近の標定を行った日付とその時の標定値を生データに記録する。

11.12.2. ブランクの測定

滴定セルに水分測定用メタノール（一般用水分測定溶媒S）約50mLを入れる。装置電源を入れ、装置のBLANKキーを押し滴定セル内の水分を消去する。

滴定セル内のスターラーの回転を止め、ガラス栓をはずし、試料投入用プラスチック製シリンジ（クレハ分析センターで改造したもの）を滴定セル内に入れ、10秒間そのままにする。その後、このプラスチック製シリンジを取りガラス栓をする。スターラーを回転させ1分間放置する。

滴定を開始しブランクの滴定量を測定する。シリンジを天びんに乗せ重量を測定しその結果を、測定装置側に伝送する。測定終了時、測定装置にブランクの消費量（mL）を入力する。

11.12.3. 試料の調製及び測定

試料投入用プラスチック製シリンジに試料約0.5gをとり、重量を精密に測定する。

滴定セル内のスターラーの回転を止め、ガラス栓をはずし改造したプラスチック製シリンジを滴定セル内に入れ試料を投入しすばやくガラス栓をする（この間約10

秒)。

スターラーを回転させ1分間放置し試料を溶解させる。

風袋重量を精密に測定し、投入した試料量を確定する。

滴定を開始し試料の滴定量を測定する。

なお、以上方法で測定したときのカールフィッシャー水分計に表示される絶対水分量が30mgを超えた場合、この範囲に入るように検体の秤量値を変更することができる。

n=3で測定し、平均値を検体の水分量とする。

11.12.4. 水分量の計算

水 (H₂O) %

= (試料の滴定量(mL) - ブランクの滴定量(mL)) × F / (試料量(g) × 1000) × 100

ただし、Fは標定したカールフィッシャー試液のファクター

11.13. 強熱残分

あらかじめ、適切なるつぼを600±50℃で30分間強熱し、デシケーター中で放冷後その質量を精密に量る。

このつぼに検体約1gを入れ、その質量を精密に量る。

検体に硫酸1mLを加えて潤し、ホットプレート上に砂浴（適当なステンレスバッドに海砂を敷いたもの）を置き、その砂浴の上になるつぼを適当に埋めて350℃以下で加熱し、試料を完全に炭化させる。いったん放冷した後、硫酸1mLを加え、ホットプレートに置いた砂浴上で白煙が生じなくなるまで徐々に加熱し、更に卓上電気炉中で600±50℃で強熱して残留物を灰化させる。操作中は炎を上げて燃焼しないように注意する。灰化が終了したら、るつぼをシリカゲルデシケーターに入れ放冷する。放冷後その質量を精密に量り、残分の百分率を計算する。

残分の百分率が0.1%以下にならなかった場合は、再度硫酸を1mL加えて湿潤させ、ホットプレート上で白煙が生じなくなるまで徐々に加熱し、更に卓上電気炉中で600±50℃で30分間強熱して残留物を灰化させる操作を繰り返し、前後の秤量差が0.5mg以下になるか、又は残分の絶対量が最初に採取した検体の質量の0.1%以下になった時に試験を終了する。

生データには、実際の操作の経過を記録する。

11.14. 定量法

11.14.1. 移動相Bの調製

蒸留水1000mLにトリフルオロ酢酸2mL加え振り混ぜる。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。

11.14.2. 試料溶解液の調製

アセトニトリル1容量と精製水1容量を振り混ぜる。

11.14.3. 内標準溶液の調製

パラオキシ安息香酸ブチル0.25gを取り、試料溶解液で100mLにする。

11.14.4. 試料溶液及び標準溶液の調製

予め乾燥した検体または標準品約25mgを精密に量り、内標準溶液5mLを加え、更に試料溶解液を加えて溶かし、全量を正確に50mLにする。それぞれn=3で実施する。

11.14.5. システム適合性の確認

標準溶液の1本について、下記の分析条件でHPLC分析を行い、P092，内標準物質の順に溶出し、その分離度が6以上あることを確認する。ただし、このときの試料注入量は2 μ Lとする。

11.14.6. システムの再現性の確認

標準溶液を6回繰り返して下記の分析条件でHPLC分析を行うとき、P092のピーク面積と内標準物質のピーク面積の比の相対標準偏差 (RSD) が1.0 %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う。

11.14.7. HPLC分析

試料溶液及び標準溶液5 μ Lにつき、以下の条件でHPLC分析を行い、内標準物質のピーク面積に対するP092のピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

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。

11.14.8. 含量の計算式

P092の量(mg)

=P092標準品の採取量(mg) \times Q_T/Q_S

ただしここで、 Q_T ：試料溶液のピーク面積比

Q_S ：標準溶液のピーク面積比

含量(%)=検体中のP092の量/P092検体の秤量値 \times 100

11.15. 非水滴定

11.15.1. 0.1mol/L過塩素酸・酢酸溶液の標定

フタル酸水素カリウム（標準試薬）を105℃で4時間乾燥した後、デシケーター（シリカゲル）中で放冷する。その0.3gを精密に量り、酢酸（100）50 mLに溶かし、0.1 mol/L過塩素酸・酢酸溶液で滴定する。滴定は電位差滴定法で行い、自動滴定装置で滴定終点を自動検出する。

フタル酸水素カリウムを溶解しない酢酸を用いて空試験を行って補正し、ファクターを計算する。n=2で実施し、平均値をファクターとして用いる。

0.1 mol/L過塩素酸・酢酸溶液 1 mL=20.42 mg $\text{KHC}_6\text{H}_4(\text{COO})_2$

11.15.2. 試料の調製

検体を乾燥し、その約0.5gを精密に量り、酢酸(100) 25 mLに溶かした後、アセトニトリル25 mLを加えてよくかき混ぜる。

11.15.3. 滴定

試料を0.1 mol/L過塩素酸・酢酸溶液で電位差滴定を行う。滴定終点は自動検出する。同様の方法で空試験を行い補正する。n=3で実施する。

11.15.4. 計算

0.1 mol/L過塩素酸・酢酸溶液 1 mL=36.742 mg $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

試料中のP092マレイン酸塩の量(%) = (0.1 mol/L過塩素酸・酢酸溶液の消費量 (mL) × 36.742 × f/検体の秤量値(mg)) × 100

11.16. 粉末X線回折測定

11.16.1. 機器の校正

X線回折装置を起動し、X線を発生させ、30分ほど安定させる。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する。その後アルミナ焼結板を測定して35°付近のピーク強度を確認し、感度を確認する。

11.16.2. 試料の調製

標準品または検体適量を乳鉢に採り、すり潰して測定試料を調製する。

11.16.3. X線回折パターンの測定

測定試料（初期値は標準品と検体、それ以外は保存した検体のみ）を試料ホルダに詰め、X線回折装置にて測定する。

11.16.4. X線回折パターンの比較

開始時の標準品の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する。

12. 準拠する基準並びにガイドライン名

12.1. 準拠する基準

計画書に記載

12.2. 準拠するガイドライン

計画書に記載

12.3. 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「塩化物試験法〈1.03〉」、「重金属試験法〈1.07〉」、「液体クロマトグラフィー〈2.01〉」、「薄層クロマトグラフィー〈2.03〉」、「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〉」、「強熱残分試験法〈2.44〉」、「水分測定法（カールフィッシャー法）〈2.48〉」、「滴定終点検出法〈2.50〉」、「pH測定法〈2.54〉」、「粉末X線回折測定法〈2.58〉」、「容量分析用標準液〈9.21〉」、「標準液〈9.22〉」、「試薬・試液〈9.41〉」、

13. 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。なお、カールフィッシャー法による水分測定については、季節要因による異常値の発生が予想される。この場合は、試験担当者の判断で再分析を行うことができるものとするが、再分析を実施した記録を残すものとする。そのほかの分析における再分析は、試験責任者の指示によって実施する。

14. データの解析方法

個別のデータ処理は、自動計算結果を算出可能なものは自動計算結果を用いる。自動計算結果を使用できないデータについては表計算ソフト Microsoft Office Excel 2003若しくはMicrosoft Office Excel 2010を用いる。計算式は、計画書または変更書中に記載したとおりとする。計算式の記載がないものは、一般常識に従う。

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、必要に応じて「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

試験報告書

試験名：P092 原薬フリー体の加速試験（6ヶ月）

試験番号：11401633

東京化成工業株式会社

化成品部

東京都中央区日本橋本町 4-10-1

試験番号：11401633

試験名：P092 原薬の加速試験

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. 試験操作開始日, 試験操作終了日及び試験報告書 作成日	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	9
13. 結果	12
14. 考察	12
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	13
16. 準拠する基準並びにガイドライン名	14
17. 再測定・再分析の基準	15
18. データの解析方法	15
19. 生データの定義	15
20. 保存する資料, 保存場所, 保存期間	15
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した。その結果，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，純度については低下が認められ，6箇月の保存により，当初定めた純度規格を外れた。すなわち，本品を温度：40℃±2℃，湿度：75%RH±5%RHで気密容器に6箇月間保存したとき，一定の分解が示唆された。

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した。

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

担当業務：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. 試験操作開始日，試験操作終了日及び試験報告書（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. 試験操作終了日：2013年8月5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（3ヵ月）作成日：2013年5月29日

5.4. 試験報告書（6ヶ月） 作成日：2013年9月4日

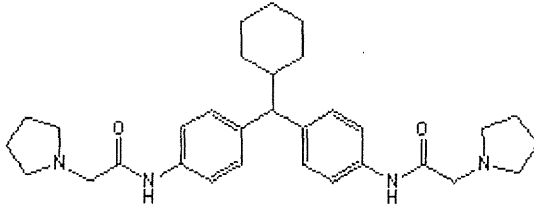
6. 被験物質及び標準品の名称，略称又は識別符号等

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）
	LX330	170511002	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
 オートサンプラ, 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, K98579C, F98086C, A98112D	キシダ化学(株)
トリフルオロ酢酸	特級	YJMQJ-AE, PPXOM-KB	東京化成工業(株)
蒸留水	HPLC用	J98453C, A98157D, F98730D	キシダ化学(株)

9. 使用した器具

以下に記載したものを使用した。

- ・ 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, ビーカー, 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.2LS11106)
- ・ ポリスチレン膜 ((株) パーキンエルマー, ロット番号 : PE08606)
- ・ プッシュボタン式液体用微量体積計 (Finpipette F2, 機体番号 : HJ01028, 及びエッペンドルフピペット (1000 μ L用, 機体番号 : 041155))
- ・ ルーペ

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）で実施した。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た。

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であった。

	日程
保存開始	2013年1月29日（火）
1箇月保存品取出し	2013年2月28日（木）
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た。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ったが、そのような疑義事項は発生しなかったため、追加分析は実施しなかった。

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）を用いた。

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

試験期間中の予期せぬ異常として、検体の保存を行ったエタック安定性試験器（型式：LX330）の故障があり、以下の対応を行った。

発生日時：2013年3月12日22時26分41秒

故障した機器：エタック安定性試験器LX-330（機体番号：170208001）

生じた事象：湿度の上昇と温度低下

対応：2013年3月13日午前0時30分検体を別の40℃±2℃/75%RH±5%RHで運転している同型機（LX-330，機体番号：170511002）に移し保存を継続した。

委託者への報告：2013年3月13日午前10時29分，電子メールにて速報。翌日訪問して対応を報告し確認。

逸脱の評価：本故障の結果，検体は約2時間，加速試験で要求される管理範囲（40℃±2℃/75%RH±5%RH）を逸脱し，低温度高湿度条件に曝露された。この曝露は，全体の保存期間（6箇月間）と比較すると極めて小さいものであり，試験に影響を与えることはなかったものと判断する。

なお，この逸脱の詳細は下表の通りである。

逸脱開始日時	逸脱終了日時	逸脱時間	内容	理由
3月12日22時26分	3月13日0時30分	2時間4分	湿度上昇による管理範囲逸脱	過昇防止器の誤作動と思われる機器異常発生
3月12日23時48分	3月13日1時4分	1時間16分	温度下降による管理範囲逸脱	同上

保存期間中の温湿度の逸脱への対応は以下のとおりとした。

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。

なお，SOPの規定により，扉の開閉によって生じる1時間未満の短時間の逸脱は逸脱としてみなさないこととしている。

以上のことより，本試験期間中の温湿度の管理範囲からの逸脱は，上記の保存器故障によるもののみであり，逸脱時間の合計は2時間4分で，12時間に満たなかったため，保存期間の延長は行わなかった（単純合計すると3時間20分になるが，上記の通り，3月13日0時30分に検体を別の保存機器に移したため，検体が管理範囲逸脱条件化に置かれたのは2時間4分になる）。

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した。

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) ○：実施した。