

7.4. 乾燥

機器名	型式	機体番号	製造業者
精密恒温器	DH410	46400013R	ヤマト科学 (株)
U字型真空計	U-300	GS2347	(株) 岡野製作所
真空ポンプ	GCD-135XA	70658	(株) 日立製作所
上皿電子天びん	XS204V	B104105790	メトラー・トレド(株)

7.5. 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)

7.6. 水分 (カールフィッシャー法)

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)
カールフィッシャー水分計	MKC-510N	LNA10B87	京都電子工業(株)

7.7. 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 スタートキット-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

7.8. 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)

7.9. 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	10321.000697 19.001	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-20A<sub>5</sub>，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

7.10. 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
上皿電子天びん	AG204	1116441333	メトラー・トレド(株)

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
アセトフェネチジン	融点測定用標準試料	C02694A	キシダ化学(株)

8.2. 水分測定法（カールフィッシャー法）

試薬名	品質規格	ロット番号	製造業者
HYDRANAL-Coulomat AG	—	SZBC2260V	Sigma-Aldrich
HYDRANAL-Coulomat CG	—	SZBC300GV	Sigma-Aldrich
HYDRANAL-Coulomat Water Standard 1.00	—	SZBC2120V	Sigma-Aldrich
メタノール	特製	M74613C	キシダ化学(株)

8.3. 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)

8.4. 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
ジメチルスルホキシド-D <sub>6</sub> (TMS 0.03 %入り)	NMR測定用	A0305910	Acros Organica

8.5. 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	F98086C, C98413D, D98572D	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	D98499D, F98730D	キシダ化学(株)
精製水	日局	181781, 181792	共栄製薬(株)

9. 使用した器具等

以下の器具等を使用した。

- ・ スパーテル, ピンセット, 時計皿, ストップウォッチ
- ・ 白紙
- ・ メノウ乳鉢・乳棒
- ・ ルーペ
- ・ NMR測定用チューブ ((株) シゲミ : 外径5mm, 長さ180mm)
- ・ ペトリ皿 (ガラス製, 直径90±10mm)
- ・ バスツールピペット, 三角フラスコ, バイアル瓶, サンプル瓶, スクリュー管瓶などの汎用のガラス器具
- ・ シリカゲルを詰めた気密容器 (輸送用, シリカゲルが青色であることを確認した)
- ・ メスシリンダー, 全量フラスコ, プッシュボタン式液体用微量体積計などの化学用体積計 (使用したプッシュボタン式液体用微量体積計 : eppendorf, 機体番号 041155)
- ・ 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)
- ・ タッチミキサー
- ・ 除電器
- ・ 日本薬局方浸線付温度計 (Lot No. 2510) 90~150℃用 製造業者 : 東亜計器製作所
- ・ 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)
- ・ ポリスチレン膜 ((株) パーキンエルマー製, ロット番号 : PE08606)
- ・ セブタム
- ・ プラスチックシリンジ (2.5mL, テルモ製, ロット番号 : 121115N, 1mL, テルモ製, ロット番号121202F)
- ・ 注射針 (テルモ, 22G×1 1/4", ロット番号 : 130305B, 130418B)
- ・ 試料ホルダ (素材 : PMMA), アルミナ焼結板

10. 検体の調製方法

被験物質約5gをペトリ皿に取り, ほぼ均一に平らにした。ペトリ皿を含めた全重量を精

密に測定し、記録した。これに蓋をし、検体とした。4枚調製した(0週間保存品, 2週間取出し用, 4週間取出し用, 予備検体各1枚)。秤量の結果を下表にまとめた

保存期間	管理番号	被験物質の秤量値	ペトリ皿を含めた全重量
0週間	W6ANM-0週間	5.000 g	58.359 g
2週間	W6ANM-2週間	5.000 g	57.622 g
4週間	W6ANM-4週間	5.000 g	58.350 g
予備検体	W6ANM-予備検体	5.000 g	57.818 g

なお、本試験では、被験物質のロット番号に保存期間(若しくは予備検体)を付与したものを検体の管理番号として用いた。

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。保存条件は温度:40℃±2℃, 湿度75%RH±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(0週間保存品)	2013年7月9日(火)
2週間保存品取出し	2013年7月23日(火)
4週間保存品取出し	2013年8月6日(火)

検体は、保存開始日に3枚保存し、各取出し日に1枚ずつ取出した。取出した1枚は、速やかに風袋を含めた全重量を測定し、保存に伴う質量変化を確認した。予備検体は原則として4週間保存するものとするが、本試験で何らかの異常が発生した場合に、試験責任者の判断により途中で取り出して追加分析に供することができることにした。しかし、再分析の必要な事象は生じなかったため、分析には使用されなかった。なお、質量変化の結果は下表の通りであった。

保存期間	管理番号	全質量(初期値)	全重量(取出し時点)	保存中の増減
0週間	W6ANM-0週間	58.359 g	二	二
2週間	W6ANM-2週間	57.622 g	58.045 g	0.423 g
4週間	W6ANM-4週間	58.350 g	57.971 g	-0.379 g
予備検体	W6ANM-予備検体	57.818 g	57.925 g	0.107 g

11.1.3. 社内での検体の移送

医薬本部から分析提案本部技術部への検体の移送のための包装は、乾燥検体(12で定義)をサンプル瓶に詰め、サンプル瓶を、シリカゲルを詰めた気密容器に入れたものとした。輸送は、宅配便(通常便)を用いた。

書式変更: 中央揃え, 英単語の途中で改行しない  
 表の書式変更  
 書式変更: 中央揃え  
 書式変更: 中央揃え  
 書式変更: 中央揃え  
 書式変更: 中央揃え  
 書式変更: 中央揃え

削除:  
 表の書式変更  
 書式変更: インデント: 左 -0.65 字, 右 -0.52 字, 英単語の途中で改行しない  
 書式変更: フォント: (英) MS P明朝, (日) MS P明朝  
 削除:  
 書式変更: 箇条書きと段落番号

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した。その結果、逸脱時間計算の対象になる1時間以上の長時間の逸脱は生じなかった。また、予期せぬ異常も発生しなかった。

予定していた対応方法

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なわない。

逸脱時間の合計が12時間以上36時間未満の場合：4週間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4週間保存品の取り出しを1日ずつ延期する。

この場合、安定性試験器の扉の開閉等によって生じる1時間以内の短時間の逸脱は逸脱時間の合計の計算に含めないものとする。

なお、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。

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。

試験項目／保存期間	保存開始時 (0週間)	2週間	4週間
外観	○	○	○
融点	○	○	○
水分	○	○	○
赤外吸収スペクトル	○	○	○
核磁気共鳴スペクトル	○	○	○
純度	○	○	○
粉末X線回折	○	○	○

注) ○：実施した。

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ことにしたが、この規定に反する逸脱はなかった。分析を開始するまでは、小分けした検体を室温にて保存した。

11.3. 規格

本品は規格を設定せず、初期値からの変化を確認・評価することにした。

12. 試験方法

12.1. 検体の乾燥

外観及び水分以外の試験は、乾燥した検体を用いて行った。乾燥条件は、外観及び水分測定に必要な分を取り除いた全量を、シリカゲル入りデシケーター内に入れ、約60℃で24時間以上減圧乾燥することにより行った。この操作を行っ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ものとした。なお，この乾燥前後で，風袋を含めた検体の重量を測定した。乾燥前後の質量測定結果を下表に示した。

保存期間	管理番号	全重量(乾燥前)	全重量(乾燥後)	乾燥による増減
0週間	W6ANM-0週間	56.3338 g	56.2460 g	0.0878 g
2週間	W6ANM-2週間	56.0052 g	55.6806 g	0.3246 g
4週間	W6ANM-4週間	56.7978 g	56.4690 g	0.3288 g

表の書式変更

削除:

## 12.2. 外観

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

## 12.3. 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。

### 12.3.1. 器具の乾燥及び試料の調製

#### 12.3.1.1. 器具の乾燥

毛細管を，シリカゲル入りデシケーター内で24時間以上乾燥した。

#### 12.3.1.2. 融点測定器適合性用試料の調製

アセトフェネチジン（予想融点 $134.9 \pm 0.8^\circ\text{C} \sim 135.2 \pm 0.8^\circ\text{C}$ ）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。粉碎し乾燥したアセトフェネチジン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。

#### 12.3.1.3. 融点測定用試料の調製

乾燥検体（予想融点 $95^\circ\text{C} \sim 130^\circ\text{C}$ ）を適量採り，メノウ乳鉢に入れメノウ乳棒で細かく粉碎した。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。

### 12.3.2. 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 $10^\circ\text{C}$ 下の温度まで徐々に上げた。12.3.1.2及び12.3.1.3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 $3^\circ\text{C}$ 上昇するように加熱して温度を上げ，予想した融点の終点の約 $5^\circ\text{C}$ 低い温度から1分間に約 $1^\circ\text{C}$ 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，融点の測定値とすることにした。3回繰返し測定し，測定値の平均値を小数点以下第1位に丸めて融点とすることにした。しかしながら，後述のように，この方法では融点を測定できなかった。

## 12.4. 水分測定

### 12.4.1. 試料の調製及び測定

検体約100mgをスクリー管瓶等の最適なサイズのセプタム蓋付ガラス瓶に精密に量り、メタノール約2mLを、シリンジを用いて加えた。防湿のためシールした後、溶解するまで振り混ぜ、試料とした。試料の約1mLを採り、カールフィッシャー水分計に入れ、電量滴定法にて水分量を測定した。同じ方法で空試験を行い、得られた水分量をバックグラウンドの水分量とした。

削除:る

### 12.4.2. 水分量の計算

カールフィッシャー水分計のMethod 2・計算式No.3にて自動計算させた。同一ロットで3回繰返し分析し、平均値を求めた。

水分量(ppm)は次式で求められる。

$$\text{水分量(ppm)} = F \left( \frac{\text{Data} - \text{Drift} \times t - \text{Blank}}{\text{Wt1} - \text{Wt2}} \right) \times \left( \frac{\text{B} + \text{Wt0}}{\text{Wt0}} - \frac{\text{A} \times \text{B}}{\text{Wt0}} \right)$$

ただしここで

F：ファクター値

Data:総水分量（滴定セル内で滴定された総水分量）（ $\mu\text{g}$ ）

Drift:ドリフト値（滴定セル中に入ってくる水分の変化量）（ $\mu\text{g/s}$ ）

t：時間(s)

Blank：滴定セル内に試料以外から供給された水分量（ $\mu\text{g}$ ）

Wt0：メタノールへの被験物質投入量(g)

Wt1：試料投入前のシリンジとメタノールの合計質量(g)

Wt2：水分計に投入後のシリンジ質量(g)

A：抽出溶媒の水分濃度(ppm)

B：抽出溶媒量(g)

なおBは、(Wt0) + ガラス瓶 + セプタムの質量をWt3とし、これにメタノールを添加後の重量をWt4とすると、 $B = (\text{Wt4}) - (\text{Wt3})$ となる。

なお、水分計に入力する数値はWt0, Wt1, Wt2, A, Bであり、残りの数値は自動計算で得られる。

## 12.5. 赤外吸収スペクトル

### 12.5.1. 検体入り臭化カリウム錠剤の調製

乾燥検体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。

### 12.5.2. 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。

### 12.5.3. 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  $\text{cm}^{-1}$ 付近の極小と2850  $\text{cm}^{-1}$ 付近の極大における透過率(%)の差は18%以上である。また、1589  $\text{cm}^{-1}$ 付近の極小と1583  $\text{cm}^{-1}$ 付近の極大の透過率(%)の差は12%以上であることを確認した。

削除: する

波数目盛は、ポリスチレン膜の特性吸収波数 ( $\text{cm}^{-1}$ ) のうち、3060.0( $\pm 1.5$ )及び1028.3( $\pm 1.0$ )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った。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  $\text{cm}^{-1}$ 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  $\text{cm}^{-1}$ 付近で5  $\text{cm}^{-1}$ 以内、1000  $\text{cm}^{-1}$ 付近で1  $\text{cm}^{-1}$ 以内であることを確認した。

削除: する

### 12.5.4. 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。

n=1で行い、経時的なスペクトルの変化の有無を確認した。

削除:

## 12.6. 核磁気共鳴スペクトル

### 12.6.1. 試料溶液の調製

乾燥検体10~50mgをDMSO- $\text{D}_6$  0.5~1.0mLに溶かし、NMR測定用チューブに封入した。

### 12.6.2. 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。測定条件は以下の通りである。

NMRに装着した500MHz  $^1\text{H}$ - $^{19}\text{F}$ / $^{15}\text{N}$ - $^{31}\text{P}$  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。

化学シフト、シグナル面積強度比を求めた。n=1で行ない、経時的なスペクトルの変化の有無を確認した。

## 12.7. 純度

### 12.7.1. 移動相Bの調製

蒸留水2000mLにトリフルオロ酢酸4mL加え振り混ぜた。

### 12.7.2. 試料溶解液の調製

アセトニトリル1容量と精製水 1容量を振り混ぜた。

### 12.7.3. 試料溶液の調製

乾燥検体約5mgを量り、試料溶解液に溶かし、20mLにした。n=3で実施した。

削除：する

### 12.7.4. 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）に注入した。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た。システム適合性試験の結果に、問題はなかった。

### 12.7.5. HPLC分析

試料溶液5 $\mu$ 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。

流量：1.0mL/min

試料溶液注入量：5 $\mu$ 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。

### 12.7.6. 純度の計算式

本品の純度(%)

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

## 12.8. 粉末X線回折測定

### 12.8.1. 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行った。その後アルミナ焼結板を測定して35 $^{\circ}$  付近のピーク強度を確認し、感度を確認した。

### 12.8.2. 試料の調製

乾燥検体適量を乳鉢に採り、すり潰して測定試料を調製した。

### 12.8.3. 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。

#### 12.8.4. 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・考察

結果を表1にまとめた。

#### 13.1. 外観

P092マレイン酸塩原薬を $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ の環境下に無包装で保存したとき、4週間保存まで外観に変化は認められず、白色粉末の状態を維持した。

#### 13.2. 融点

P092マレイン酸塩原薬の融点は、本試験の試験計画書に記載した日局法では明確な融点を観測することができなかった。即ち、保存開始時の試料でも、日本薬局方浸線付温度計（90～150℃用）の測定下限である90℃で一部が融解を始めるが、測定上限である150℃でも完全な融解が認められなかった。この現象は、2週間保存品、4週間保存品でも同様だった。従って、本品は、日局融点測定法では測定不能と判断した。即ち、保存によって融点が変わったかどうかは不明である。

#### 13.3. 水分

本被験物質の水分は、無包装で保存したため、経時的に増加した。保存開始時の3.6%が、2週間保存で9.0%、4週間保存で9.6%と増加した。

#### 13.4. 赤外吸収スペクトル

赤外吸収スペクトルは、大きな構造変化を想像させるようなスペクトルの変化は確認できなかった。ただし、保存開始時に痕跡しか認められなかった $2360 \text{ cm}^{-1}$ 付近のピークが、 $2364$ と $2346 \text{ cm}^{-1}$ （2週間保存品）または $2375$ と $2330 \text{ cm}^{-1}$ （4週間保存品）のピークが明確に見えるように変化した。 $650 \text{ cm}^{-1}$ 以下の波数領域では、保存開始時の分析、2週間保存品ではノイズが認められたが、4週間保存品では明確なノイズは認められなかった。なお、これらの変化は同時に測定したP092コハク酸塩でも観察され、また、 $2360 \text{ cm}^{-1}$ 付近の吸収は、本品の2週間保存品と4週間保存品の間に取り出して分析したP092原薬の6箇月保存品の赤外吸収スペクトルでも観察されていることから、錠剤の基剤となる臭化カリウムの影響なども考えられ、本品の分解等を示唆する変化ではない可能性が強いと考えるが、P092の共通構造を反映した変化である可能性は否定できない。

#### 13.5. 核磁気共鳴スペクトル

核磁気共鳴スペクトルは、保存開始時の分析で認められた1.033及び1.045ppmのダブルットが経時的に減少し、2週間保存で痕跡になり、4週間保存では全く認められなくなった。

無包装での保存で時間依存的に消失したことから、このピークは被験物質に含まれている揮発性の残留溶媒であった可能性が考えられる。また3.3ppm付近に認められるブロードなピークも時間依存的に減少していることから、このピークも被験物質に含まれる揮発性物質に由来する可能性がある。

その以外のピーク強度は、保存期間により若干の変動は見たものの、大きなものではなかった。以上から核磁気共鳴スペクトルの観点からは、本被験物質の構造が今回の保存によって変化しなかったものと推察される。

#### 13.6. 粉末X線回折スペクトル

粉末X線回折スペクトルは幾つかの回折ピークの変化が確認されたが、ピーク高さが小さいことから結晶性の物質が一部存在することが考えられる。しかし、その割合は大きくないものと推定される。このスペクトルは、保存時間の違いによる変化がほとんど認められなかったことから、非晶質の割合を含む結晶構造は経時的な変化はなかったものと推察される。

#### 13.7. 純度

純度は、分析ばらつきがほとんどなく、また保存による含量変化も認められなかった。

#### 13.8. まとめ

以上をまとめると、P092マレイン酸塩原薬を $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ の環境下で無包装で4週間保存するとき、

- ① 吸湿はするが、潮解性を示さないこと
- ② 融点の測定は不可能であること
- ③ 赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル、粉末結晶構造解析などの構造変化を見る手法では、スペクトルの微小な変化は認められたが、この変化が構造の変化を支持するものではないと考えられること。
- ④ HPLC法による純度は保存による変化が認められなかったこと。

が確認された。以上から、P092マレイン酸塩原薬は $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 、無包装の条件下で4週間安定に保存できるものと考えられる。

#### 14. 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

試験計画書からの逸脱はなかった。

#### 15. 準拠した基準並びにガイドライン名

##### 15.1. 準拠した基準

申請資料の信頼性の基準（薬事法施行規則第43条）

##### 15.2. 準拠したガイドライン

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）

##### 15.3. 準拠した試験法

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）」、「水分測定法（カールフィッシャー法）（2.48）」、「粉末X線回折測定法（2.58）」、「融点測定法（2.60）」

16. 再測定・再分析

本試験において、再測定・再分析はなかった。

17. 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、水分についてはカールフィッシャー水分計の自動計算結果を用い、融点の計算は表計算ソフト Microsoft Office Excel 2003若しくはMicrosoft Office Excel 2010を用いた。

赤外吸収スペクトル、NMRスペクトル、粉末X線回折については、検出されたピークを目視確認によりその変化を検討した。また必要に応じて表計算ソフト Microsoft Office Excel 2003若しくはMicrosoft Office Excel 2010を用いて数値計算を行った。

経時的な品質の変化があったが、本試験は苛酷試験であり「安定性データの評価に関するガイドライン」の適用外であることから、「安定性データの評価に関するガイドライン」に沿った統計処理を行わなかった。

18. 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、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した。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した。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した。機器分析における一次データの打ち出しは、試験担当者が捺印又は日付を記載し署名した。

19. 保存する資料、保存場所、保存期間

試験計画書、試験報告書、生データ、計算記録のプリントアウト、QCチェック記録、QAチェックの現状報告書、信頼性保証陳述書、その他、本試験で発生する試験関係資料はそのオリジナルを適切にファイリングして、試験終了後速やかに東京化成工業株式会社へ引き渡す。

残余検体の取り扱いは東京化成工業株式会社の指示に従う。

なお、引き渡した資料のコピー1部を株式会社クレハ分析センターの資料保存施設で保存するものとし、その保存期間は契約書に定める期間とする。

以上

表1 P092 マレイン酸塩原薬の苛酷（オープン）試験結果

化合物コード名： P092 マレイン酸塩	ロット番号： W6ANM
製造日： 2013年7月3日	製造場所： 東京化成工業株式会社

本試験に関しては初期値からの変化を見ることとし規格を設定しない

保存温湿度条件：40℃±2℃/75%RH±5%RH		保存開始日：2013年7月9日		
項目	方法	初期値	2週間保存品	4週間保存品
保存/取出し日		7月9日	7月23日	8月6日
外観	日局通則	白色粉末	白色粉末	白色粉末
融点	1回目	日局融点測定法	測定不能*	測定不能*
	2回目		測定不能*	測定不能*
	3回目		測定不能*	測定不能*
	平均値		—	—
	SD		—	—
	RSD		—	—
赤外吸収スペクトル	日局赤外吸収スペクトル測定法	—	2365cm <sup>-1</sup> 付近のピークが顕著に見える	2330, 2375 cm <sup>-1</sup> 付近のピークが顕著に見える
核磁気共鳴スペクトル	日局核磁気共鳴スペクトル測定法	—	保存開始時に δ =1.033 及び 1.044 付近に認められたシグナルが消失	保存開始時に δ =1.033 及び 1.044 付近に認められたシグナルが消失
粉末 X 線回折	日局粉末 X 線回折測定法	—	個別のピーク強度の変動はあるが、結晶構造が変化した可能性は小さい。	2週間保存品とほぼ同じ結果が得られた。
水分	1回目	日局水分測定法	37237	93805
	2回目	(カール・フィッシャー法)	38316	84822
	3回目		32342	92742
	平均値	単位：ppm	35965	90456
	SD		3184	4908
	RSD		8.9%	5.4%
純度	1回目	日局液体クロマトグラフィー	99.7%	99.7%
	2回目		99.6%	99.7%
	3回目		99.6%	99.7%
	平均値		99.6%	99.7%
	SD		0.1%	0.0%
	RSD		0.1%	0.0%

\* 日局融点測定法では、明確な融点が検出できなかった。

試験計画変更書

試験名：P092 マレイン酸塩原薬の苛酷試験

－オープン状態での保存安定性－

試験番号：11448097-2

変更回数：1回

株式会社クレハ分析センター

試験計画変更書

試験番号：11448097-2

試験名：P092 マレイン酸塩原薬の苛酷試験－オープン状態での保存安定性－

変更回数：1回

試験委託者：

名称：東京化成工業株式会社

所在地：東京都中央区日本橋本町四丁目10番2号

委託責任者：

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

委託責任者承認

署名： 松尾 宏 日付： 2013年7月22日

試験受託者：

名称：株式会社クレハ分析センター

所在地：福島県いわき市錦町落合16

代表者：吉元 恵一

試験責任者：千葉忠彦（医薬部長兼安定性試験室長）

試験責任者確認

署名： 千葉 忠彦 日付： 2013年7月19日

試験管理者：大槻成章（医薬本部長）

試験管理者確認

署名： 大槻 成章 日付： 2013年7月19日

本試験計画書につき、NMR の測定に用いる溶媒を変更する。これは、当初被験物質の溶解の容易な D<sub>2</sub>O を溶媒とすることとしたが、出現するピークがブロードであること、また、被験物質を溶解できる重ジメチルスルホキシド（以下「DMSO-D<sub>6</sub>」と言うことがある）に溶解して測定すると、D<sub>2</sub>O を溶媒とするときよりもシャープなピークを得ることができていることが確認されたためである。

データの採用は次のようにする。0 週間保存品の分析については、D<sub>2</sub>O を溶媒として既に終了しているが、試験責任者の指示の下、試験計画書外の測定として DMSO-D<sub>6</sub> を溶媒として測定を行なったことから、DMSO-D<sub>6</sub> を溶媒とした測定結果を本試験計画変更書のデータとして採用する。また、本試験計画変更書発行後は、本変更書に従う。

なお、試験計画書の変更点は次ページの通りである。

項目	変更前	変更後															
7.4	<p>核磁気共鳴スペクトル</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>試薬名</th> <th>品質規格</th> <th>製造業者</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>重水</td> <td>NMR測定用</td> <td>メルク(株)</td> </tr> <tr> <td>トリメチルシリルプロパン酸 (TSP)</td> <td>-</td> <td>ISOTEC</td> </tr> </tbody> </table>	試薬名	品質規格	製造業者	重水	NMR測定用	メルク(株)	トリメチルシリルプロパン酸 (TSP)	-	ISOTEC	<p>核磁気共鳴スペクトル</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>試薬名</th> <th>品質規格</th> <th>製造業者</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ジメチルスルホキシド-D<sub>6</sub>(TMS0.03%入り)</td> <td>NMR測定用</td> <td>Acros Organics</td> </tr> </tbody> </table>	試薬名	品質規格	製造業者	ジメチルスルホキシド-D <sub>6</sub> (TMS0.03%入り)	NMR測定用	Acros Organics
試薬名	品質規格	製造業者															
重水	NMR測定用	メルク(株)															
トリメチルシリルプロパン酸 (TSP)	-	ISOTEC															
試薬名	品質規格	製造業者															
ジメチルスルホキシド-D <sub>6</sub> (TMS0.03%入り)	NMR測定用	Acros Organics															
11.6.1	<p>試料溶液の調製</p> <p>内部標準物質である TSP を重水に溶解し、0.05%TSP入り重水を作製する。乾燥検体 10~50mg を重水及び0.05%TSP入り重水 0.5~1.0mL に溶かす。このとき、TSP が0.01%になるよう調製する。NMR 測定用チューブに封入する。</p>	<p>試料溶液の調製</p> <p>乾燥検体 10~50mg を DMSO-D<sub>6</sub> 0.5~1.0mL に溶かす。NMR 測定用チューブに封入する。</p>															
11.6.2	<p>核磁気共鳴スペクトルの測定</p> <p>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 を測定する。測定条件は以下の通りとする。</p> <p>NMR に装着した 500mHz <sup>1</sup>H-<sup>19</sup>F/<sup>15</sup>N-<sup>31</sup>P 5mm PFG Switchable Probe に検体溶液の入った NMR 測定管を挿入し、16 Hz で回転させる。</p> <p>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。</p> <p>0ppm 付近の TSP 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。</p> <p>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。n=1 で行ない、経時的なスペクトルの変化の有無を確認する。</p>	<p>核磁気共鳴スペクトルの測定</p> <p>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 を測定する。測定条件は以下の通りとする。</p> <p>NMR に装着した 500mHz <sup>1</sup>H-<sup>19</sup>F/<sup>15</sup>N-<sup>31</sup>P 5mm PFG Switchable Probe に検体溶液の入った NMR 測定管を挿入し、16 Hz で回転させる。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。n=1 で行ない、経時的なスペクトルの変化の有無を確認する。</p>															

以上

別紙様式 4

## 信 頼 性 保 証 陳 述 書

試 験 名 : P092 マレイン酸塩原薬の苛酷試験—オープン状態での保存安定性—

試験番号 : 11448097-2

試験計画変更書番号 : 第1回

本試験の試験計画書変更書は、当試験実施施設で定める「理化学・安定性関連受託試験の試験計画書の作成・承認・変更(GM009- -a)」に基づき作成され、試験計画書変更に必要な事項がすべて適切に記述されていることを保証する。

株式会社クレハ分析センター  
QA 担当者

氏名 石井 権二



日付 2013 年 7 月 19 日

試験計画書

試験名：P092 マレイン酸塩原薬の苛酷試験

－オープン状態での保存安定性－

試験番号：11448097-2

株式会社クレハ分析センター

試験番号：11448097-2

試験名：P092 マレイン酸塩原薬の苛酷試験－オープン状態での保存安定性－

試験委託者：

名称：東京化成工業株式会社

所在地：東京都中央区日本橋本町四丁目 10 番 2 号

委託責任者：

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

委託責任者承認

署名： 松尾 宏 日付： 2013 年 7 月 10 日

試験受託者：

名称：株式会社クレハ分析センター

所在地：福島県いわき市錦町落合 16

代表者：吉元 恵一

試験責任者：千葉忠彦（医薬部長兼安定性試験室長）

試験責任者確認

署名： 千葉 忠彦 日付： 2013 年 7 月 8 日

試験管理者：大槻成章（医薬本部長）

試験管理者確認

署名： 大槻 成章 日付： 2013 年 7 月 8 日