

目次

項目	頁
1. 試験目的	3
2. 試験施設	3
3. 試験責任者，試験管理者，試験担当者の氏名	3
4. 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
5. 被験物質及び標準品の名称，略称又は識別符号等	3
6. 使用する機器	4
7. 使用する試薬	6
8. 使用する器具等	7
9. 検体の調製方法	8
10. 試験スケジュール及び試験項目並びに規格	8
11. 試験方法	10
12. 準拠する基準並びにガイドライン名	14
13. 再測定・再分析の基準	14
14. データの解析方法	14
15. 生データの定義	15
16. 保存する資料，保存場所，保存期間	15

1. 試験目的

新規医薬品の候補化合物であるP092マレイン酸塩原薬の未包装状態での温度:40℃±2℃，湿度:75%RH±5%RHの保存条件における安定性を確認する。

2. 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，外観の観察，融点の測定，赤外吸収スペクトルの測定，水分の測定，純度（液体クロマトグラフィー）の測定

株式会社クレハ分析センター

分析提案本部技術部技術試験室

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

3. 試験責任者，試験管理者，試験担当者の氏名

3.1. 試験責任者

千葉忠彦

3.2. 試験管理者

大槻成章

3.3. 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）

試験担当者は以上のものから選任し，実際に試験操作に携わったものを試験報告書に記載する。

4. 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

4.1. 試験操作開始予定日：2013年7月9日（試験操作開始日は，試料の保存開始日とする）

4.2. 試験操作終了予定日：2013年8月22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）

4.3. 試験報告書（草案）作成予定日：2013年8月29日

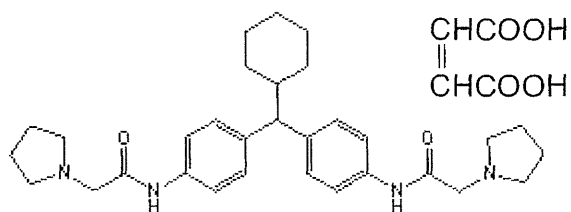
5. 被験物質及び標準品の名称，略称又は識別符号等

5.1. 被験物質

P092マレイン酸塩原薬

製造業者名：東京化成工業株式会社

構造式： $C_{31}H_{42}N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4$



分子量：618.77

ロット番号及び製造年月日

ロット番号	製造年月日
W6ANM	報告書に記載

未使用品の保存条件：冷蔵

5.2. 標準品

本試験では被験物質に係る標準品を使用しない。分析の標準品は試薬の欄に記載する。

6. 使用する機器

下表に示す機器から使用し、実際に使用した機器を試験報告書に記載する。なお、今回の試験は、本被験物質の初めての試験であり、予期せぬ変化等が起こりえる。この場合、試験責任者の判断で、計画書記載外の試験機器を使用できるものとし、その場合、使用した機器名（形式、機体番号を含む）を生データに追記し、試験報告書にて報告する。

6.1. 検体の調製／取出し

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)
	XS204	1127380778	
	XS204V	B104105790	
	AE163	D48522	

6.2. 検体の保存

機器名	型式	機体番号	製造業者
エタック安定性試験器	LX330	170511002	楠本化成 (株)
環境モニタリングシステム	—	—	ヴァイサラ (株)

6.3. 外観

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)
	XS204	1127380778	
	XS204V	B104105790	
	AE163	D48522	

6.4. 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
	AX504	1120473798	
上皿電子天びん	XS204	1127380778	メトラー・トレド(株)
	XS204V	B104105790	
	AE163	D48522	

6.5. 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)
	AX504	1120473798	
上皿電子天びん	XS204	1127380778	メトラー・トレド(株)
	XS204V	B104105790	
	AE163	D48522	

6.6. 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	XS204	1127380778	メトラー・トレド(株)
	XS204V	B104105790	
カールフィッシャー水分計	MKC-510N	LNA10B87	京都電子工業(株)

6.7. 赤外吸収スペクトル

機器名	型式	機体番号	製造業者
	AX504	1120473798	
上皿電子天びん	XS204	1127380778	メトラー・トレド (株)
	XS204V	B104105790	
	AE163	D48522	
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

6.8. 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	AX504	1120473798	メトラー・トレド(株)
	XS204	1127380778	
	XS204V	B104105790	
核磁気共鳴装置	AE163	D48522	アジレントテクノロジー(株)
	UNITY	S010295	
	INOVA 500		

6.9. 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	10321.00069 719.001	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

6.10. 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)

7. 使用する試薬

下表に示す試薬を使用する。ロット番号は試験報告書に記載する。

7.1. 融点

試薬名	品質規格	製造業者
アセトフェネチジン	融点測定用標準試料	キシダ化学(株)

7.2. 水分測定法（カールフィッシャー法）

試薬名	品質規格	製造業者
HYDRANAL-Coulomat AG	—	Sigma-Aldrich
HYDRANAL-Coulomat CG	—	Sigma-Aldrich
HYDRANAL-Coulomat Water Standard 1.00	—	Sigma-Aldrich
メタノール	特製	キシダ化学(株)

7.3. 赤外吸収スペクトル

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

7.4. 核磁気共鳴スペクトル

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

7.5. 純度

試薬名	品質規格	製造業者
アセトニトリル	HPLC用	キシダ化学(株)
トリフルオロ酢酸	特級	東京化成工業(株)
蒸留水	HPLC用	キシダ化学(株)
精製水	日局	共栄製薬 (株)

8. 使用する器具等

以下に記載するものから使用し、実際に使用した器具を試験報告書に記載する。記載のない汎用器具についても、試験結果に影響しないものが明らかなものは必要に応じて使用することができる。ロット番号のあるものについては、試験報告書に記載する。なお、今回の試験は、本被験物質の初めての試験であり、予期せぬ変化等が起こりえる。この場合、試験責任者の判断で、計画書記載外の器具を使用できるものとし、使用した器具名(ロット番号のあるものはその番号)を生データに追記し、試験報告書にて報告する。

- ・ スパーテル, 時計皿, ピンセット, ストップウォッチ, ステンレス漏斗
- ・ 白紙
- ・ メノウ乳鉢・乳棒
- ・ NMR測定用チューブ ((株) シゲミ : 外径5mm, 長さ180mm)
- ・ ベトリ皿 (ガラス製, 直径90±10mm)
- ・ 秤量瓶, パスツールピペット, 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容器 (輸送用, シリカゲルが青色であることを確認する)
- ・ メスシリンダー, 全量フラスコ, 全量ピペット, 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 (プッシュボタン式液体用微量体積計を使用した場合は, 名

称と機体番号を生データ及び報告書に記載する)

- ・ 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する)
- ・ 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)
- ・ セプタム
- ・ プラスチックシリンジ (容量各種)
- ・ 注射針 (テルモ, 22G×1 1/4")
- ・ 試料ホルダ (素材：PMMA), アルミナ焼結板
- ・ その他の汎用の器具

9. 検体の調製方法

被験物質約5gをペトリ皿に取り、ほぼ均一に平らにする。ペトリ皿を含めた全重量を精密に測定し、記録する。これに蓋をし、検体とする。このとき空気の流通を確保するために、必要に応じて、紙片を挟むことができる。4枚調製する (0週間保存品用, 2週間取出し用, 4週間取出し用, 予備検体各1枚)。

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る。

10. 試験スケジュール及び試験項目並びに規格

10.1. 保存及び取出しのスケジュール

10.1.1. 保存

検体の保存はエタック安定性試験器 (型式：LX330) で実施する。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する。

10.1.2. 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 (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枚ずつ取出すものとする。取出した1

枚は、速やかに風袋を含めた全重量を測定し、質量増加を確認する。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。

10.1.3. 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（11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容器に入れたものとする。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

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：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。

10.2. 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 (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、小分けした検体を室温にて保存する。なお、このとき必要に応じてシリカゲル入りデシケーター中に保存することができる。

10.3. 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。

11. 試験方法

11.1. 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う。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う。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。なお、この乾燥前後で、風袋を含めた検体の重量を測定しておく。

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。

なお、検体に潮解性があるなどの理由で上記の観察が不可能な場合は、ペトリ皿全体を観察してその様子を記録し、上記の観察が出来なかった旨とその理由を生データに記載する。

11.3. 融点

日本薬局方の融点測定法の第1法に準拠し、融点を測定する。

11.3.1. 器具の乾燥及び試料の調製

11.3.1.1. 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時間以上乾燥する。

11.3.1.2. 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 $134.9 \pm 0.8^\circ\text{C}$ ～ $135.2 \pm 0.8^\circ\text{C}$ ）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時間以上乾燥する。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となるようにする。乾燥以降の操作をn=3で実施する。

11.3.1.3. 融点測定用試料の調製

乾燥検体（予想融点 95°C ～ 130°C ）を適量採り、メノウ乳鉢にとりメノウ乳棒で細かく粉碎する。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となるようにする。以上の操作をn=3で実施する。

なお、この方法で上手く詰まらない場合は、ステンレス針金などを用いて押し固めることができる。

11.3.2. 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℃下の温度まで徐々に上げる。11.3.1.2及び11.3.1.3で調製した毛細管を融点測定器に挿入する。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、予想した融点の終点の約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る。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。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。

11.4. 水分測定

11.4.1. 試料の調製及び測定

検体約50mg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る。防湿のためシールした後、溶解するまで振り混ぜ、試料とする。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する。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する。なお、この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200 μ g～5000 μ gの範囲を外れた場合、この範囲に入るように試料の採取量を変化させるか、検体の秤量値を変更することができる。

11.4.2. 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にて自動計算させる。同一ロットで3回繰返し分析し、平均値を求める。

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）（ μ g）

Drift:ドリフト値（滴定セル中に入ってくる水分の変化量）（ μ 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（ μ 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、 $B = (Wt4) - (Wt3)$ 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。

11.5. 赤外吸収スペクトル

11.5.1. 検体入り臭化カリウム錠剤の調製

乾燥検体を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する。n=1で行う。

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。

11.5.2. 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する。n=1で行う。

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。

11.5.3. 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。

11.5.4. 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する。

n=1で行い、経時的なスペクトルの変化の有無を確認する。

11.6. 核磁気共鳴スペクトル

11.6.1. 試料溶液の調製

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。

11.6.2. 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。

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。

11.7. 純度

11.7.1. 移動相Bの調製

蒸留水1000mLにトリフルオロ酢酸2mLを加え振り混ぜる。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。

11.7.2. 試料溶解液の調製

アセトニトリル1容量と精製水1容量を振り混ぜる。

11.7.3. 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にする。n=3で実施する。

11.7.4. 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試料溶液の分析を行う。

11.7.5. HPLC分析

試料溶液5 μ Lにつき、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する。

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。

11.7.6. 純度の計算式

本品の純度(%)

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

11.8. 粉末X線回折測定

11.8.1. 機器の校正

X線回折装置を起動し、X線を発生させ、30分ほど安定させる。その後、軸のイニシヤラ

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。

11.8.2. 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する。

11.8.3. 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する。

11.8.4. 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

申請資料の信頼性の基準（薬事法施行規則第43条）

12.2. 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）

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「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〉」

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。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。

14. 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、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。

物理的变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。

15. 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。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。

16. 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に引き渡す。

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

別紙様式 3

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ーオープン状態での保存安定性ー

試験番号 : 11448097-2



本試験の試験計画書は、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、当該試験で使用する方法、手順及び必要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 8 日

試験計画書（第一次草案）

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：_____ 日付：_____ 年 _____ 月 _____ 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：_____ 日付：_____ 年 _____ 月 _____ 日

試験管理者：大槻成章（医薬本部長）

試験管理者確認

署名：_____ 日付：_____ 年 _____ 月 _____ 日

目次

項目	頁
1. 試験目的	
2. 試験施設	
3. 試験責任者，試験管理者，試験担当者の氏名	
4. 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	
5. 被験物質及び標準品の名称，略称又は識別符号等	
6. 使用する機器	
7. 使用する試薬	
8. 使用する器具等	
9. 検体の調製方法	
10. 試験スケジュール及び試験項目並びに規格	
11. 試験方法	
12. 準拠する基準並びにガイドライン名	
13. 再測定・再分析の基準	
14. データの解析方法	
15. 生データの定義	
16. 保存する資料，保存場所，保存期間	

1. 試験目的

新規医薬品の候補化合物であるP092マレイン酸塩原薬の未包装状態での温度:40℃±2℃，湿度:75%RH±5%RHの保存条件における安定性を確認する。

2. 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，外観の観察，融点の測定，赤外吸収スペクトルの測定，水分の測定，純度（液体クロマトグラフィー）の測定

株式会社クレハ分析センター

分析提案本部技術部技術試験室

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

3. 試験責任者，試験管理者，試験担当者の氏名

3.1. 試験責任者

千葉忠彦

3.2. 試験管理者

大槻成章

3.3. 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）

試験担当者は以上のものから選任し，実際に試験操作に携わったものを試験報告書に記載する。

4. 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

4.1. 試験操作開始予定日：2013年7月8日（試験操作開始日は，試料の保存開始日とする）

4.2. 試験操作終了予定日：2013年8月21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）

4.3. 試験報告書（草案）作成予定日：2013年8月27日

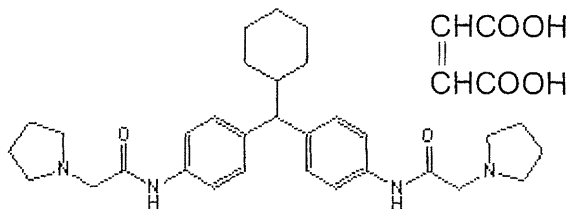
5. 被験物質及び標準品の名称，略称又は識別符号等

5.1. 被験物質

P092マレイン酸塩原薬

製造業者名：東京化成工業株式会社

構造式： $C_{31}H_{42}N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4$



分子量：618.77

ロット番号及び製造年月日

ロット番号	製造年月日
W6ANM	

保存条件：室温

5.2. 標準品

本試験では被験物質に係る標準品を使用しない。分析の標準品は試薬の欄に記載する。

6. 使用する機器

下表に示す機器から使用し、実際に使用した機器を試験報告書に記載する。なお、今回の試験は、本被験物質の初めての試験であり、予期せぬ変化等が起こりえる。この場合、試験責任者の判断で、計画書記載外の試験機器を使用できるものとし、その場合、使用した機器名（形式、機体番号を含む）を生データに追記し、試験報告書にて報告する。

6.1. 検体の調製

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)
	XS204	1127380778	
	XS204V	B104105790	
	AE163	D48522	

6.2. 検体の保存

機器名	型式	機体番号	製造業者
エタック安定性試験器	LX330	170511002	楠本化成 (株)
環境モニタリングシステム	—	—	ヴァイサラ (株)

6.3. 外観

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)
	XS204	1127380778	
	XS204V	B104105790	
	AE163	D48522	