

表1 P092原薬の加速試験結果

項目		化合物コード名： P092		ロット番号： QWAUD		保存開始日： 2013年1月29日	
		製造日： 2013年1月21日		製造場所： 東京化成工業株式会社		保存開始日： 2013年1月29日	
		保存温湿度条件： 40°C±2°C/75%±5%RH					
保存/取出し日		方法	規格	初期値	1箇月保存品	3箇月保存品	6箇月保存品
融点	1回目	日局融点測定法	172~177°C	2013年1月29日	2013年2月28日	2013年5月7日	2013年7月29日
	2回目			177.4°C	177.7°C	176.7°C	177.2°C
	3回目			177.2°C	177.7°C	177.1°C	177.2°C
	平均値			176.5°C	177.0°C	177.4°C	177.3°C
	SD			177.0°C	177.5°C	177.1°C	177.2°C
	RSD			0.5°C	0.4°C	0.4°C	0.1°C
	規格の適否			0.27%	0.23%	0.20%	0.03%
赤外吸収スペクトル	日局赤外吸収スペクトル測定法	標準スペクトルに一致する	規格に適合した	規格に適合した	規格に適合した	規格に適合した	規格に適合した
核磁気共鳴スペクトル	日局核磁気共鳴スペクトル法	標準スペクトルに一致する	規格に適合した	規格に適合した	規格に適合した	規格に適合した	規格に適合した
粉末X線回折	日局粉末X線回折測定法	規格を決定しない	—	初期値とほぼ同一だった	初期値とほぼ同一だった	初期値とほぼ同一だった	初期値とほぼ同一だった
純度	1回目	日局液体クロマトグラフィー	本品のピーク面積が、保持時間4分から35分の間に得られたピーク面積の99%以上	99.19%	99.07%	98.72%	98.44%
	2回目			99.15%	98.86%	98.82%	98.38%
	3回目			99.11%	99.04%	98.65%	98.46%
	平均値			99.15%	98.99%	98.73%	98.43%
	SD			0.04%	0.11%	0.09%	0.04%
	RSD			0.04%	0.11%	0.09%	0.04%
	規格の適否			適合(99%)	適合(99%)	適合(99%)	不適合(98%)

試験報告書

試験名：P092 原薬の苛酷試験

—オープン状態での保存安定性—

試験番号：11433843

東京化成工業株式会社

化成品部



東京都日本橋本町 4-10-1

試験番号：11433843

試験名：P092 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：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-matsu@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. 使用した器具等	7
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・考察	13
14. 疑義あるデータの評価・検討の記録	15
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	15
16. 準拠した基準並びにガイドライン名	15
17. データの解析方法	16
18. 生データの定義	16
19. 保存する資料, 保存場所, 保存期間	16
別紙 各測定時点における赤外吸収スペクトル, NMR スペクトル, 粉末 X 線回折 のスペクトル	別紙

1. 要約

新規医薬品の候補化合物であるP092原薬を無包装で、温度:40℃±2℃、湿度:75%RH±5%RH条件下で4週間保存し、その安定性を評価した。その結果、本試験において試験項目として設定した外観、融点、水分、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル、粉末X線結晶構造回折、純度について、明確な変化が認められた項目はなく、P092原薬は、無包装でも、温度:40℃±2℃、湿度:75%RH±5%RHで4週間安定に保存できるものと考えられた。

2. 試験目的

新規医薬品の候補化合物であるP092原薬の無包装状態での温度: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、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

<sup>1</sup>H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5月14日（試験操作開始日は、試料の保存開始日とする）

5.2. 試験操作終了日：2013年6月20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. 試験報告書作成日：2013年6月24日

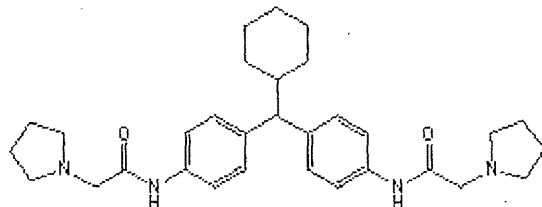
6. 被験物質及び標準品の名称，略称又は識別符号等

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：C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>



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
EGWYC	2013年3月21日

保存条件：室温

6.2. 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した。なお、IR及びNMRの標準スペクトルは、被験物質のロットQWAUDの試験番号：11401633「P092原薬の加速試験」において、株式会社クレハ分析センターが保存開始時に測定したスペクトルとした。

7. 使用した機器

下表に示す機器を使用した。

7.1. 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)

7.2. 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)

7.3. 外観

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)

## 7.4. 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)

## 7.5. 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)

## 7.6. 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 XS204	B104105790 1127380778	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

## 7.7. 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	AE163 XS204	D48522 1127380778	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)

## 7.8. 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

## 7.9. 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
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. 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	販売業者*
HYDRANAL-Coulomat AG	—	SZBC2260V	林純薬工業(株)
HYDRANAL-Coulomat CG	—	SZBC300GV	林純薬工業(株)
HYDRANAL-Coulomat Water Standard 1.00	—	SZBC2120V	林純薬工業(株)
メタノール	JIS 特製	D71524Y, M74613C	キシダ化学(株)

\*HYDRANALはシグマ-アルドリッチの製品を林純薬工業(株)が販売している。

## 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
重クロロホルム (TMS0.03%入り)	NMR測定用	303N2178	関東化学(株)

## 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	A98112D, F98086C, C98413D, L98745C	キシダ化学(株)
トリフルオロ酢酸	特級	YJMQJ-AE	東京化成工業(株)
蒸留水	HPLC用	D98499D	キシダ化学(株)



## 9. 使用した器具等

以下ものを使用した。

- ・ スパーテル, 時計皿, ピンセット, ストップウォッチ, ステンレス漏斗などの汎用の器具
- ・ 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)
- ・ ペトリ皿 (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, サンプル瓶などの汎用のガラス器具
- ・ 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は, Finnpiptette F2(機体番号: HJ01028), eppendorf (機体番号: 041155)を使用した.)
- ・ 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. 4063) 150~200℃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 (ロット番号: PE08608, (株) パーキンエルマー製)
- ・ セプタム
- ・ プラスチックシリンジ (テルモ, 1mL (ロット番号: 121202F), 2.5mL (ロット番号: 121115N), 5mL (ロット番号: 101226M), 10mL(ロット番号: 120322B))
- ・ 注射針 (テルモ, 22G×1 1/4" (ロット番号: 121127C, 130305B))
- ・ 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。これに蓋をし, 検体とした。3枚調製した (2週間取出し用, 4週間取出し用, 予備検体各1枚)。残りを, 0週保存品 (初期値) 分析用の検体としてサンプル瓶 (気密容器) に取った。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	2013年5月14日（火）
2週間保存品取出し	2013年5月28日（火）
4週間保存品/予備検体取出し	2013年6月11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枚から気密性のある適当なサンプル瓶に小分けして各分析に用いた。予備検体は4週間保存して取り出したが、分析には供さなかった。

#### 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、サンプル瓶に詰めた状態で行い、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

安定性試験器の扉の開閉による短時間の逸脱及び、停電による温湿度の逸脱があったが、すべて短時間の逸脱であり、保存期間の延長の必要はないと判断した。

### 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	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) ○：実施した。

それぞれの分析は、検体を取り出した日以降速やかに実施した。各取出しについて、全ての分析は7労働日以内に終了した。検体は、分析を開始するまでは、室温で保存した。

## 11.3. 規格

本品の規格は下表のとおりである。

試験項目	試験方法	規格
外観	日局通則	白色～ほとんど白色の粉末
融点	日局一般試験法 融点測定法	174～179℃
水分	日局一般試験法 水分測定法（カールフィッシャー法）	規格を設定しない
赤外吸収スペクトル	日局一般試験法 赤外吸収スペクトル測定法	標準スペクトルに一致する
核磁気共鳴スペクトル	日局一般試験法 核磁気共鳴スペクトル法	標準スペクトルに一致する
純度	日局一般試験法 液体クロマトグラフィー	本品のピーク面積が、保持時間4分から35分の間に得られたピーク面積の99%以上
粉末X線結晶構造回折	日局一般試験法 粉末X線回折測定法	規格を設定しない

## 12. 試験方法

## 12.1. 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、肉眼で観察した。

## 12.2. 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。

## 12.2.1. 試料の調製

## 12.2.1.1. 融点測定器適合性用試料の調製

スルファニルアミド（予想融点 $165.6 \pm 0.8^\circ\text{C}$ ～ $166.1 \pm 0.8^\circ\text{C}$ ）をメノウ乳鉢にとりメノウ乳棒で細かく粉砕し、シリカゲル入りデシケーター内で24時間以上乾燥した。また、毛細管もシリカゲル入りデシケーター内で24時間以上乾燥した。

粉砕し乾燥したスルファニルアミド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。

## 12.2.1.2. 融点測定用試料の調製

検体（予想融点 $174 \sim 179^\circ\text{C}$ ）を適量採り、メノウ乳鉢にとりメノウ乳棒で細かく粉砕し、シリカゲル入りデシケーター内で24時間以上乾燥した。また、毛細管もシリカゲル入りデシケーター内で24時間以上乾燥した。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。

## 12.2.2. 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。12.2.1.1及び12.2.1.2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℃上昇するように加熱して温度を上げ、予想した融点の約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位に丸めて融点とした。

### 12.3. 水分測定

#### 12.3.1. 試料の調製及び測定

検体約100mgをバイアル瓶に精密に量り、メタノール約10mL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1.0mL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。なお、全ての取り出しにおいて、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 $\mu$ g以下になったため、試料の採取量を2.5mLとして測定を行なった。結果は、追加測定を示す。

#### 12.3.2. 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)は次式で求めた。

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

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) ( $\mu$ g)

Drift: ドリフト値 (滴定セル中に入ってくる水分の変化量) ( $\mu$ 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 ( $\mu$ 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) + バイアル瓶 + 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。

### 12.4. 赤外吸収スペクトル

#### 12.4.1. 検体入り臭化カリウム錠剤の調製

融点測定で用いる乾燥粉末の一部を使用した。乾燥した検体を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した。n=1で行った。

#### 12.4.2. 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した。n=1で行った。

#### 12.4.3. 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%以上であった。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。

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した。波数にずれがなかったため波数補正は行わなかった。なお( )内の数値はこれらの値の許容範囲を示した。

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。

#### 12.4.4. 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。

対照臭化カリウム錠剤の吸収スペクトルと検体入り臭化カリウム錠剤の吸収スペクトルとを比較し得られた検体のスペクトルと、標準のスペクトルを比較した。n=1で行った。

### 12.5. 核磁気共鳴スペクトル

#### 12.5.1. 試料溶液の調製

検体10~50mgをTMS入り重クロロホルム0.75mLに溶かし、NMR測定用チューブに封入した。

#### 12.5.2. 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。測定条件は標準のスペクトルと同一条件で以下のように行った。

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。

Oppm付近のTMSシグナルをOppmに設定し、Oppm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。

検体のスペクトルと標準のスペクトルを比較し、両者のスペクトルの化学シフト、多

重度，結合定数，シグナル面積強度比を比較した。n=1で行った。

## 12.6. 純度

### 12.6.1. 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，調製した。

### 12.6.2. 試料溶解液の調製

アセトニトリル50mLと12.6.1で調製した移動相B 50mLとを振り混ぜた。

### 12.6.3. 試料溶液の調製

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。

### 12.6.4. 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回繰り返して測定したときの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った。各取出し時のシステム適合性のパラメータを下表に示した。

	ピーク理論段数	シンメトリー係数	ピーク面積のRSD
保存開始時	166375.6	1.263	0.101%
2週間保存品*	166846.7	1.268	0.299%
4週間保存品	167283.2	1.255	0.178%

\*このデータは再々測定のものである（再々測定に至った経緯は14.「疑義あるデータの評価・検討の記録」に記載した）。

### 12.6.5. 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分間この条件を保った。

液量：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分付近に検出された。

## 12.6.6. 純度の計算式

本品の純度(%)

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

## 12.7. 粉末X線回折測定

## 12.7.1. 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した。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、感度を確認した。

## 12.7.2. 試料の調製

検体適量を乳鉢に採り、すり潰して測定試料を調製した。

## 12.7.3. 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。

## 12.7.4. 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。

P092原薬、ロットEGWYCを無包装条件で40°C/75%RHに4週間保存した。

その結果、

外観：全ての測定時点で「白色の粉末」であり変化を示さなかった。この結果は規格を満足した。

融点：全ての測定時点で178°Cであり、変化を示さなかった。この結果は規格を満足した。

赤外吸収スペクトル：全ての測定時点で標準スペクトルに一致するスペクトルが得られ、変化を示さなかった。この結果は規格を満足した。

核磁気共鳴スペクトル：全ての測定時点で標準スペクトルに一致するスペクトルが得られ、変化を示さなかった。この結果は規格を満足した。

粉末X線回折：保存期間中変化を示さなかった。

水分：初期値、2週間保存品、4週間保存品で、それぞれ、0.12%、0.16%、0.07%という水分量が得られた。40°C/75%RHという高温高湿度条件下で保存して、原薬中の水分量がほとんど変化していないことから、P092原薬はほとんど吸湿性がないものと考えられた。

純度：全ての測定時点での平均値が99.49%であり、変化を示さなかった。この結果は規格を満足した。

以上の結果は、P092原薬は40°C/75%RHという高温高湿度条件下に無包装で保存しても、品質が変化せず、安定に保存できることを示すものである。

表1 P092原薬の苛酷(オープン)試験結果

	化合物コード名： P092	ロット番号： EGWYC
	製造日： 2013年3月21日	製造場所： 東京化成工業株式会社

保存温湿度条件： 40℃±2℃/75%RH±5%RH		保存開始日：2013年5月14日			
項目	方法	規格	初期値	2週間保存品	4週間保存品
保存/取出し日			5月14日	5月28日	6月11日
外観	日局通則	白色～ほとんど白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
融点	1回目	日局融点測定法 174～179℃	178.0 °C	177.9 °C	178.1 °C
	2回目		178.3 °C	178.1 °C	178.0 °C
	3回目		178.2 °C	177.6 °C	178.3 °C
	平均値		178.2 °C	177.9 °C	178.1 °C
	SD		0.15 °C	0.25 °C	0.15 °C
	RSD		0.09 %	0.14 %	0.09 %
	適否判定		適合	適合	適合
赤外吸収スペクトル	日局赤外吸収スペクトル測定法	標準スペクトルに一致する	適合	適合	適合
核磁気共鳴スペクトル	日局核磁気共鳴スペクトル法	標準スペクトルに一致する	適合	適合	適合
粉末X線回折	日局粉末X線回折測定法	規格を決定しない	—	初期値とほぼ同一だった	初期値とほぼ同一だった
水分	1回目	日局水分測定法(カールフィッシャー法) 単位：ppm	1088.0	1762.4	587.3
	2回目		1242.1	1626.0	673.5
	3回目		1247.4	1332.6	819.4
	平均値		1193	1574	693
	SD		91	220	117
	RSD		7.6 %	14.0 %	16.9 %
純度	1回目	日局液体クロマトグラフィー 本品のピーク面積が、保持時間4分から35分の間に得られたピーク面積の99%以上	99.48 %	99.49 %*	99.49 %
	2回目		99.52 %	99.49 %*	99.49 %
	3回目		99.48 %	99.49 %*	99.49 %
	平均値		99.49 %	99.49 %*	99.49 %
	SD		0.02 %	0 %*	0 %
	RSD		0.02 %	0 %*	0 %
	適否判定		適合	適合	適合

\*このデータは再々測定のものである(再々測定に至った経緯は14.「疑義あるデータの評価・検討の記録」に記載した)。



## 14. 疑義あるデータの評価・検討の記録

## 14.1. 停電の発生とその対応

2013年5月29日16時過ぎ、百人町三丁目地区に停電が発生した。原因は東京都が実施中の工事におけるケーブル切断である。停電は約2分後に復旧したが、本試験に関しては以下の影響があった。

安定性試験器の湿度逸脱：安定性試験器が停止したことに伴い庫内の湿度が上昇し、約8分間管理範囲の上限（80.4%）を越えた。この逸脱は、検体の取出し時に生じる短時間の逸脱と同等の逸脱であると判断し、これに伴う保存期間の延長は行わないこととした。

HPLCの遮断：停電発生時純度試験を実施中で、HPLCが停止した。このとき、システム適合性試験を実施中であったが、システムが突然遮断されたため、再度システムの安定化を確認する必要があると判断し、再測定を実施した。しかし、再測定におけるシステム適合性試験の最初の分析において、P092原薬のピーク直前に類似のピークが検出された。このピークは、停電によるシステムの遮断時にHPLCのラインの中に残っていた検体が流れたものと考えられたため、ラインの洗浄を行い、再度システムの安定化を確認したのち、再々測定を実施した。

以上の対応は、停電によるシステム遮断の対応のために実施したものであり、試験の信頼性に影響を与えるものではない。なお、初めの測定と再測定及び再々測定の値を比較したところ、大きな変化はなかったことから、安定性は問題がないものと判断し、システムが正常に作動した後測定した再々測定のデータを採用することにした。

## 14.2. 4週間保存品の水分

P092原薬、ロットEGWYCを無包装条件で40℃/75%RHに保存したとき、初期値の水分1193ppmが、2週間保存では、1574ppmに増加したが、4週間保存では、693ppmに減少した。この変動は、絶対水分量が少ない検体を用いて分析しているためのバラツキであると考えられる。元々の水分量が1193ppm、即ち0.12%という量であることから、場所による水分の偏在の可能性も否定できない。また、微量水分を測定していることから、定量限界に近いところでの分析になっている可能性もある。なお、今回の水分定量法は日局に従って実施しているが、P092に合わせたバリデーションは行っておらず、分析法が最適化されているかどうかは分からない。そのため、結果の数字の妥当性については分析法の最適化を確認した上での再検討が望ましいと考えられるが、P092は原薬の水分量は少なく、高温高湿度条件に保存しても吸湿性がないことが明らかになり、P092の物性を検討する目的は達成できたものと判断する。

## 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

該当する事項はなかった。

なお、外観で使用した天びん、粉末X線回折で使用した天びんは、試験計画書に記載していなかったが、この両分析における秤量は大体の量を量ることを目的としたため、天びんの指定をしなかったものである。しかしながら、実際の秤量は電子天びんを使用したことから、報告書では、使用機器を特定することを目的に記載したものである。

## 16. 準拠した基準並びにガイドライン名

## 16.1. 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）

## 16.2. 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）

## 16.3. 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〉」

## 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，それ以外は表計算ソフト Microsoft Office Excel 2003若しくはMicrosoft Office Excel 2010を用いた．計算式は，試験計画書中に記載したとおりとした．なお，保存期間中，経時的な品質の変化が認められなかったことから，更なるデータ処理・データ解析は実施しなかった．

## 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チャート等機器からの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した．機器からの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．

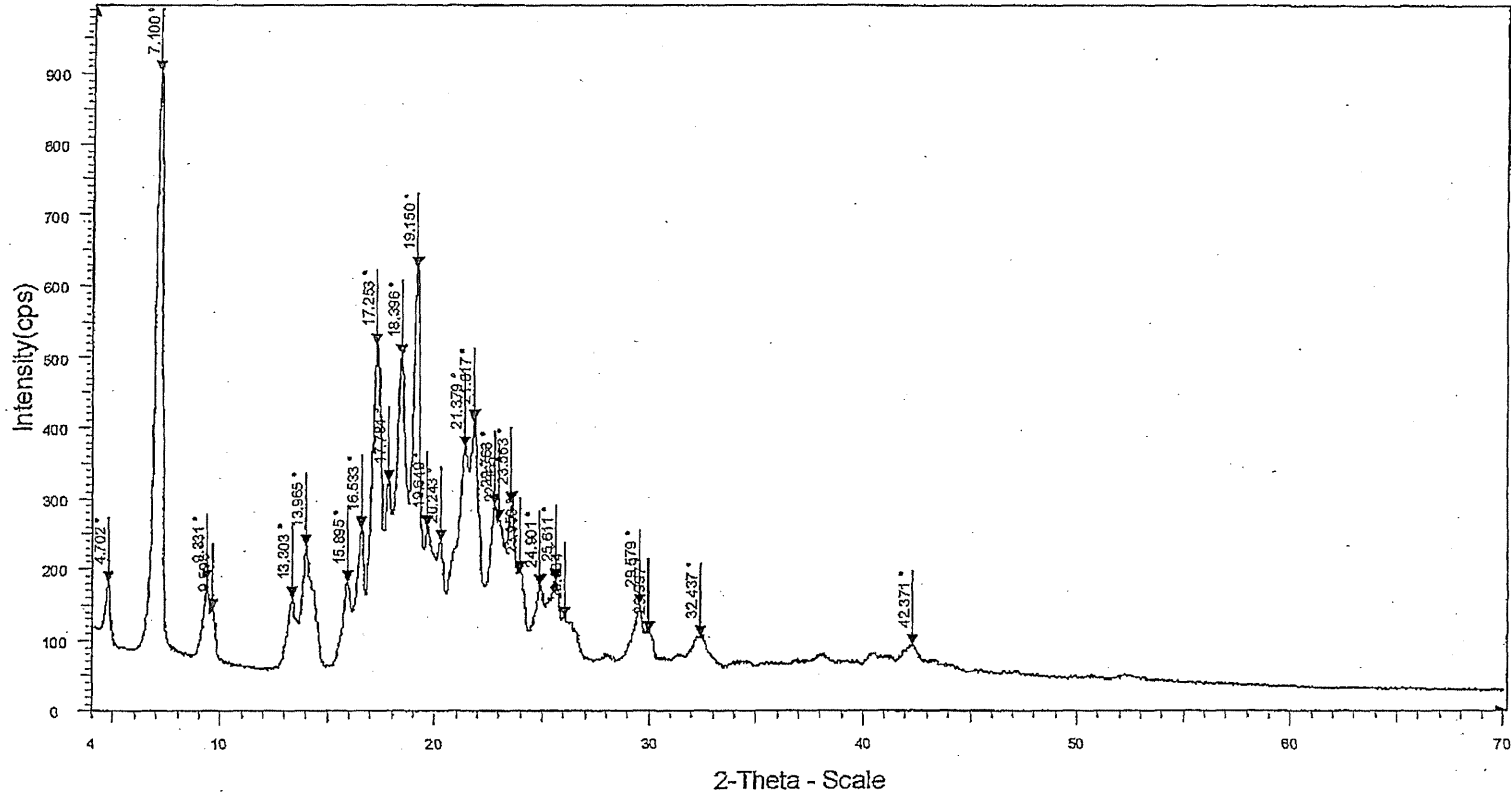
残余検体の取り扱い は東京化成工業株式会社の指示に従う．

なお，引き渡した資料のコピー一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

試馬使番号: 11433843

遑記 2013. 6. 20 石川 雄大



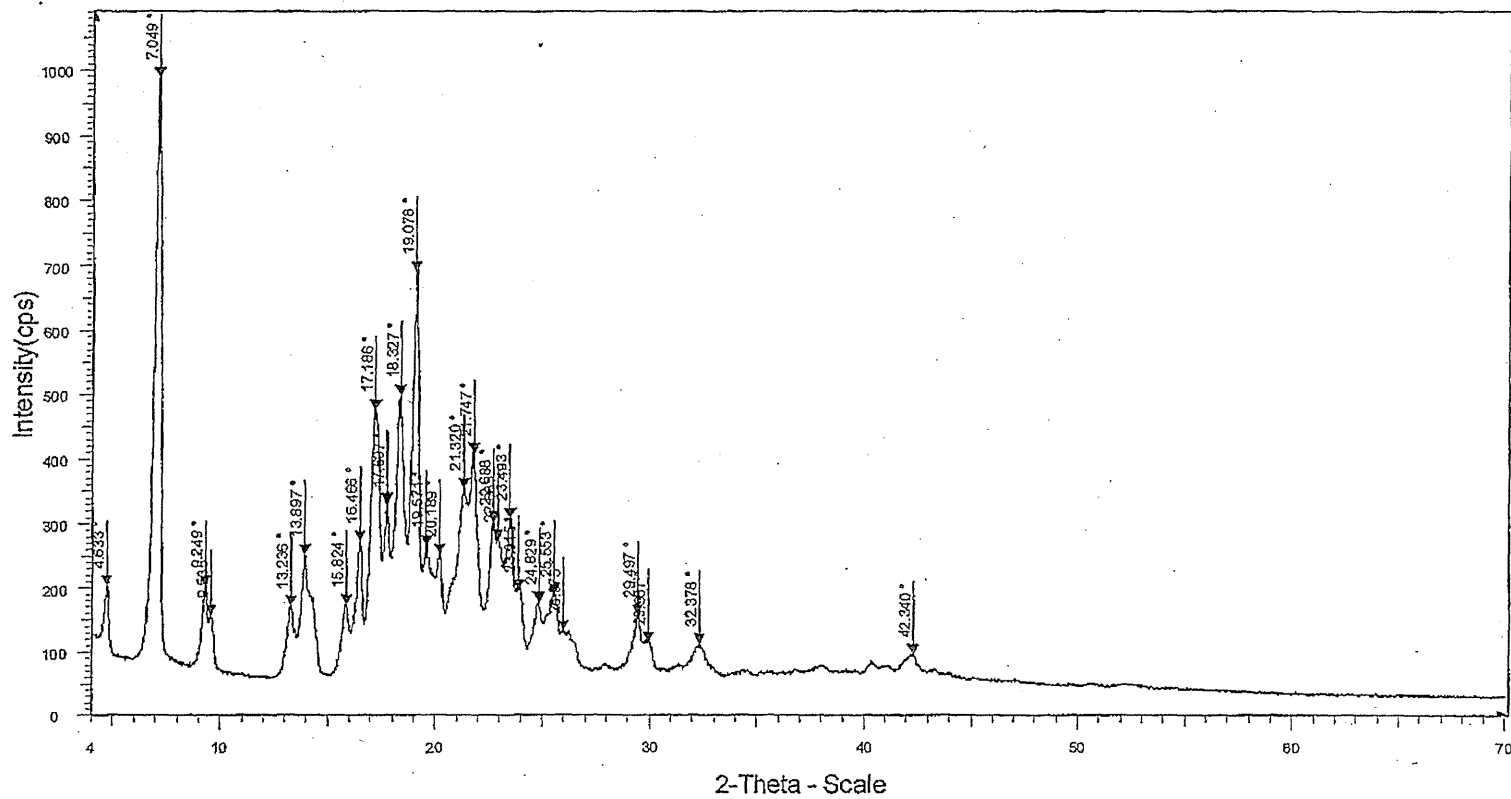
File: EGWYC-0 week.raw - Type: Locked Coupled - Start: 4.000 ° - End: 70.134 ° - Step: 0.021 ° - Step time: 115.2 s - Temp.: 25 °C (Room) - Time Started: 15 s - 2-Theta: 4.000 ° - Theta: 2.000 ° - Chi: 0.00 °  
Operations: Strip kAlpha2 0.500 | Import

EGWYC-0 週間

2013. 5. 16 石川 雄大

試験番号: 11433843

追記: 2013.6.20 石川雄大



File: EGWYC-2 week.raw - Type: Locked Coupled - Start: 4.000 ° - End: 70.134 ° - Step: 0.021 ° - Step time: 115.2 s - Temp.: 25 °C (Room) - Time Started: 14 s - 2-Thota: 4.000 ° - Theta: 2.000 ° - ChI: 0.00 °  
Operations: Strip kAlpha2 0.530 | Import

EGWYC-2 週間

2013.5.30 石川雄大