

6.7	特性試験及び安定性試験の判定基準	12
7.	結果	13
7.1	性状（色，形状）	13
7.2	確認試験（IR）	13
7.3	純度	13
8.	考察	13
9.	特記事項	13
9.1	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	13
9.2	試験計画書に従わなかったこと	13
9.2.1	被験物質の保管条件の誤り	13
表		
	表 1 試験結果	14
図		
	図 1 確認試験（IR）の赤外吸収スペクトル（1回目特性試験）	15
	図 2 確認試験（IR）の赤外吸収スペクトル（2回目特性試験）	15
	図 3 純度の代表的なクロマトグラム（1回目特性試験）	16
	図 4 純度の代表的なクロマトグラム（2回目特性試験）	17
添付資料		
	添付資料 1 分析証明書（分析証明書番号：P140711-COA1）	18
	添付資料 2 分析証明書（分析証明書番号：P140711-COA2）	20
	信頼性保証証明書	22

3. 試験実施概要

3.1 表題

P092・マレイン酸塩の特性試験及び保存安定性試験

3.2 試験番号

P140711

3.3 試験目的

P092・マレイン酸塩の特性試験を実施し、その特性及び保存安定性を確認する。

3.4 適用ガイドライン

なし

3.5 適用 GLP

厚生省令第21号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」
(平成9年3月26日、一部改正 厚生労働省令第114号、平成20年6月13日)

3.6 試験委託者

国立大学法人岐阜大学
岐阜県岐阜市柳戸1番1
委託責任者 桑田 一夫

3.7 試験受託者

株式会社LSIメディエンス
〒101-8517 東京都千代田区内神田一丁目13番4号

3.8 試験施設

株式会社LSIメディエンス 熊本研究所
〒869-0425 熊本県宇土市栗崎町1285番地

3.9 試験責任者

古賀 善幸
株式会社LSIメディエンス
創薬支援事業本部 試験研究センター 安全性研究部
TEL: 0964-23-5111, FAX: 0964-23-5122

3.10 試験従事者

被験物質管理 小島 徳子, 馬場 歩
分析者 馬場 歩

3.11 試験日程

試験開始	2014年12月19日
1回目特性試験開始	2014年12月24日
1回目分析証明書作成	2015年1月7日
2回目特性試験開始	2015年3月5日
2回目分析証明書作成	2015年3月9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

4. 試験責任者署名

表 題：P092・マレイン酸塩の特性試験及び保存安定性試験

試験番号：P140711

試験責任者：

2015年3月16日

古賀 善幸

古賀 善幸
株式会社LSIメディエンス
創薬支援事業本部 試験研究センター
安全性研究部

5. 要約

P092・マレイン酸塩の特性試験を実施し、その特性及び保存安定性を確認した。全ての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したため、被験物質は2014年12月25日から2015年3月5日までの間、安定であったと判断した。

6. 材料及び方法

6.1 被験物質

6.1.1 名称

P092・マレイン酸塩*¹

*¹ 被験物質送付書中の名称

N,N'-[(シクロヘキシルメチレン)ジ-4,1-フェニル]ビス[2-(1-ヒドロキシニル)アセトアミド]ニマレイン酸塩

試験委託者にて貼付した容器ラベルの名称

P092・2 マレイン酸塩

6.1.2 ロット番号

KS14001

6.1.3 入手量

1.9900 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, 気密*¹, 窒素封入

*¹ 9.2.1 項 被験物質の保管条件の誤り, 参照

試験施設受領日～最終使用日(2014年12月12日～2015年3月5日)までの実測値:4.0～5.6°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 残余の被験物質の処理

2015年3月12日に被験物質管理責任者へ返却した。

6.2 機器

名称	型式	メーカー名
化学天秤	AT250	メトラー・トレド株式会社
フーリエ変換赤外分光装置	Thermo Fisher	Nicolet iS10
高速液体クロマトグラフ	Agilent Technologies Inc.	1100 シリーズ (システム C)
デガッサ		G1322A
クォータナリ・ポンプ		G1311A
オートサンプラ		G1313A
カラム恒温槽		G1316A
UV-Vis 検出器		G1314A
データ処理システム		ChemStation for LC System

6.3 試薬

名称	規格	メーカー名
臭化カリウム	IR 吸収測定用	和光純薬工業株式会社
蒸留水 (水)	高速液体クロマトグラフ用	和光純薬工業株式会社
トリフルオロ酢酸 (TFA)	メーカー特級	純正化学株式会社
アセトニトリル	高速液体クロマトグラフィー用	関東化学株式会社

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。

6.4.2 性状

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。

6.4.3 確認試験 (IR)

赤外吸収スペクトル測定法により確認した。

臭化カリウム錠剤法により被験物質の赤外吸収スペクトルを測定した (測定範囲 4000 cm^{-1} ~ 400 cm^{-1}) 。

6.4.4 純度試験

6.4.4.1 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式会社)

カラム温度 : 40°C

移動相 A : アセトニトリルに 0.2%になるように TFA を添加して調製したもの

移動相 B : 水 1000 mL に TFA 2 mL を加え振り混ぜて調製したもの

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

6.4.4.2 試料溶解液の調製

アセトニトリル 1 容量と移動相 B 1 容量を振り混ぜ、試料溶解液とした。

6.4.4.3 移動相の調製

アセトニトリル 1000 mL に TFA 2 mL を加え、混合・脱気した (移動相 A)。

水 1000 mL に TFA 2 mL を加え、混合・脱気した (移動相 B)。

6.4.4.4 試料溶液の調製

- (1) 被験物質約 20 mg を精密に量った。
- (2) 試料溶解液を加え正確に 20 mL とし試料溶液とした (1000 μg/mL)。
- (3) 上記の操作を繰り返し、試料溶液を 3 本調製した。
- (4) 試料溶解液をブランク溶液とした。

6.4.4.5 HPLC 測定及び純度の計算

- (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及びマレイン酸のピーク (約 3 分付近に溶出) は除いて評価した.
- (5) ピーク面積の総和に対する被験物質 (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.

6.5 計算及び統計学的方法

6.5.1 使用した計算ソフト

計算は, 計算処理ソフト Microsoft® Office Excel 2010 (Microsoft Corporation) を利用した.

6.6 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, 被験物質の特性及び安定性が保証されたとする. 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する.

7. 結果

各試験項目の結果を表1に示した。

7.1 性状（色，形状）

1回目特性試験及び2回目特性試験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及び図2に示した。

7.3 純度

代表的なクロマトグラムを図3及び図4に示した。

被験物質（P092）の純度（平均値）は1回目特性試験：99.7%，2回目特性試験：99.7%であり，判定基準（95.0%以上（HPLC面積%））に適合した。

8. 考察

P092・マレイン酸塩の特性試験を実施し，その特性及び保存安定性を確認した。

全ての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したため，被験物質は2014年12月25日から2015年3月5日までの間，安定であったと判断した。

9. 特記事項

9.1 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なし

9.2 試験計画書に従わなかったこと

9.2.1 被験物質の保管条件の誤り

試験計画書，2.1.5 保管条件の項に被験物質を密封保管する旨，規定していたが，実際の保管容器は気密容器であった。保管容器は，試験施設で入手した時点から一貫して，気密容器であったため，当該事態を発見した時点で試験計画書変更書（No.1）を発行した。

密封保管は，試験計画書中に記載した保管条件の誤りであるため，被験物質の安定性に影響しない。従って，試験の信頼性に与える影響は無いと判断した。

表 1 試験結果

試験項目	判定基準	結果	
		1回目特性試験	2回目特性試験
性状(色, 形状)	なし	白色の粉末	白色の粉末
確認試験(IR)	なし	IR測定結果を図1に示した.	IR測定結果を図2に示した.
純度	95%以上 (HPLC面積%)	99.7% (99.7, 99.7, 99.7)	99.7% (99.7, 99.7, 99.7)
	判定	適合	適合

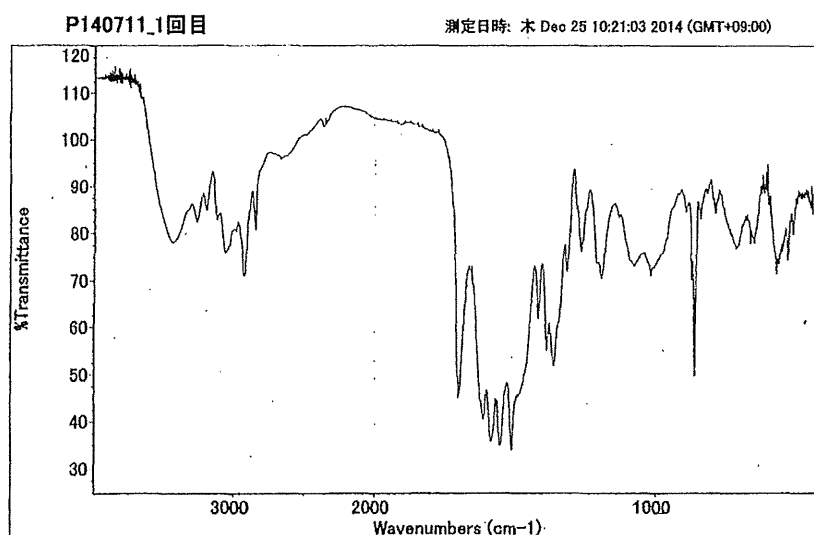


図 1 確認試験 (IR) の赤外吸収スペクトル (1 回目特性試験)

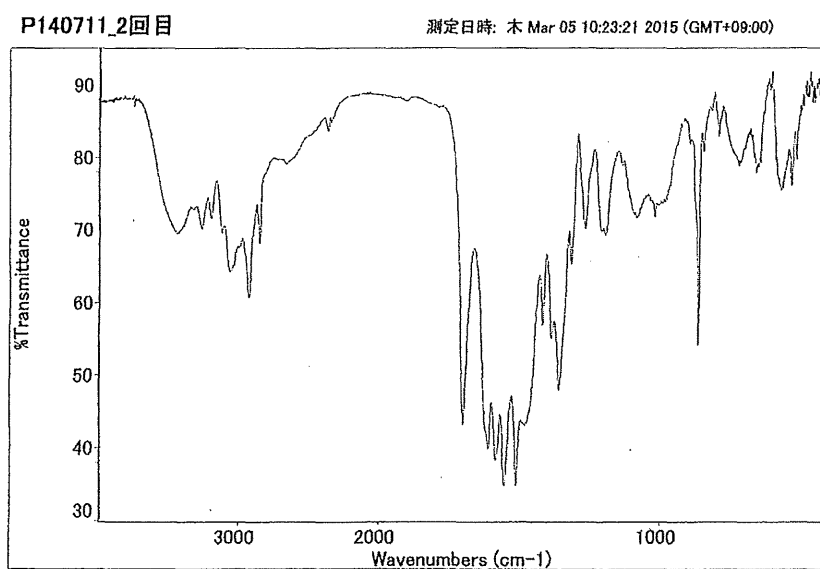


図 2 確認試験 (IR) の赤外吸収スペクトル (2 回目特性試験)

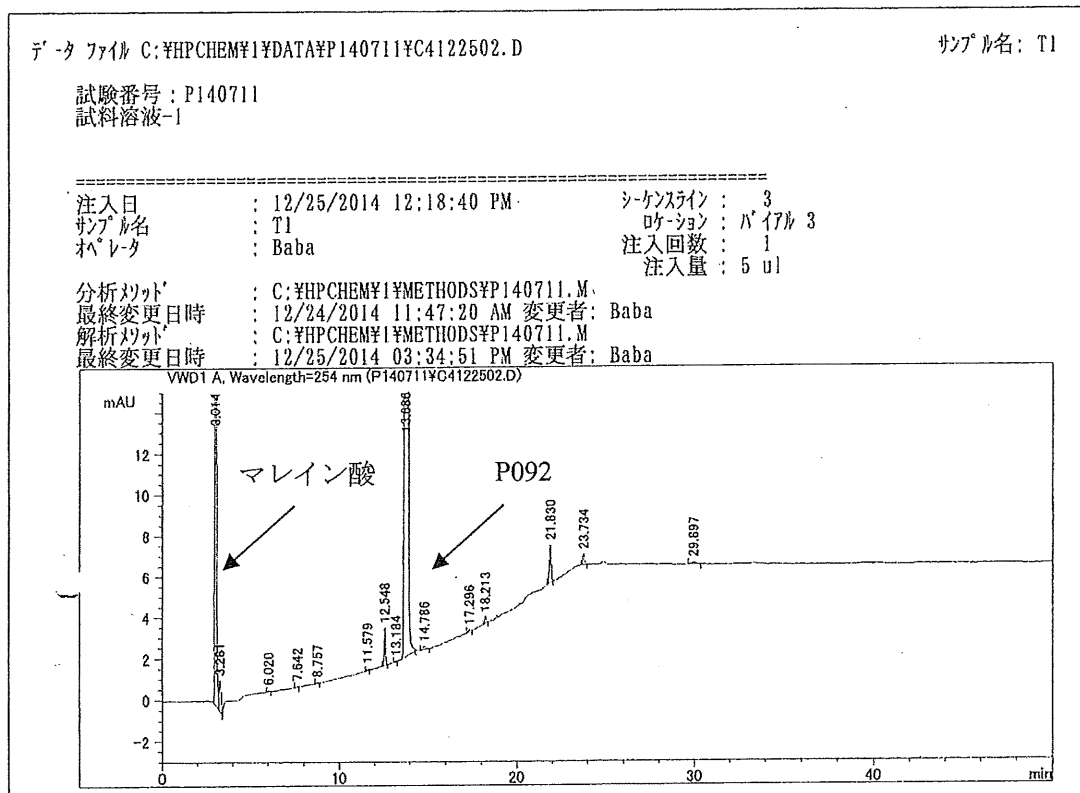
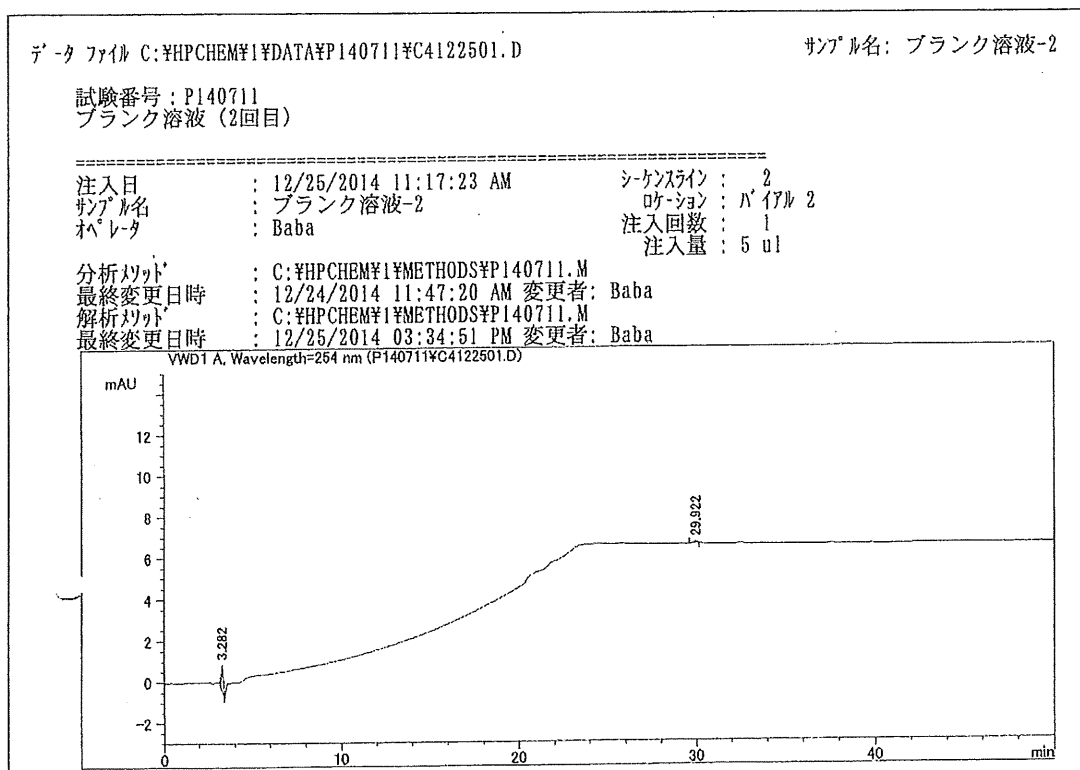


図3 純度の代表的なクロマトグラム (1回目特性試験)
 上: ブランク溶液 (2回目), 下: 試料溶液-1

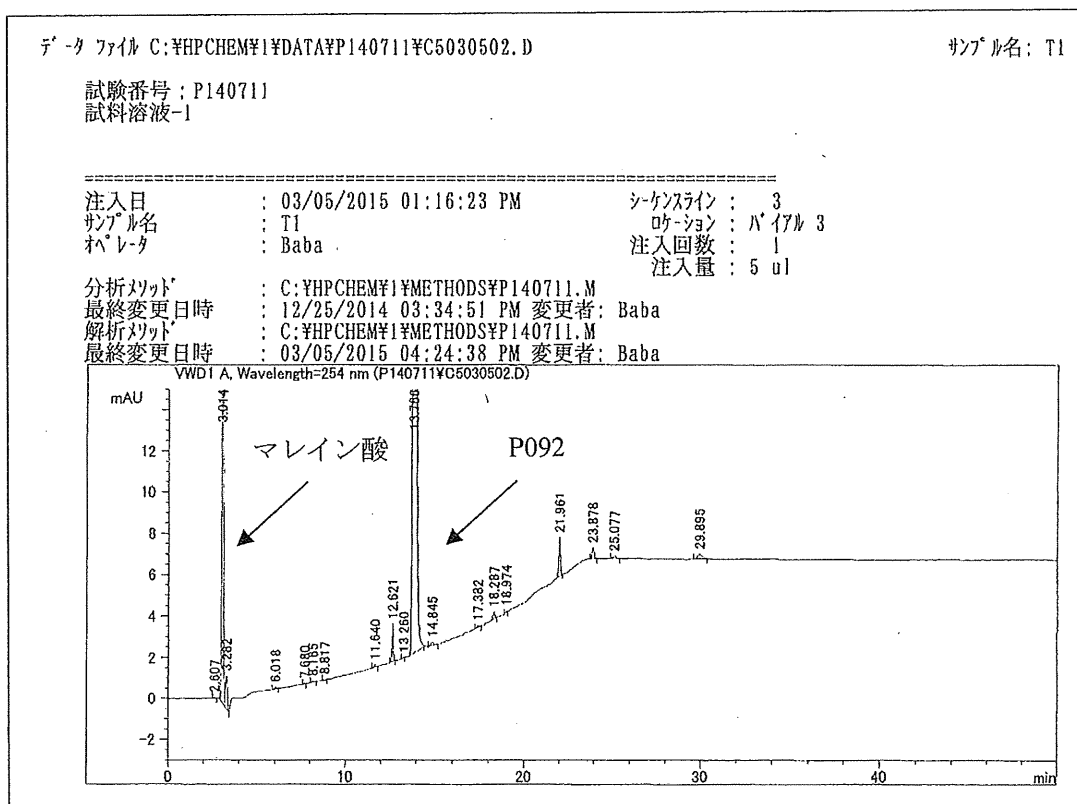
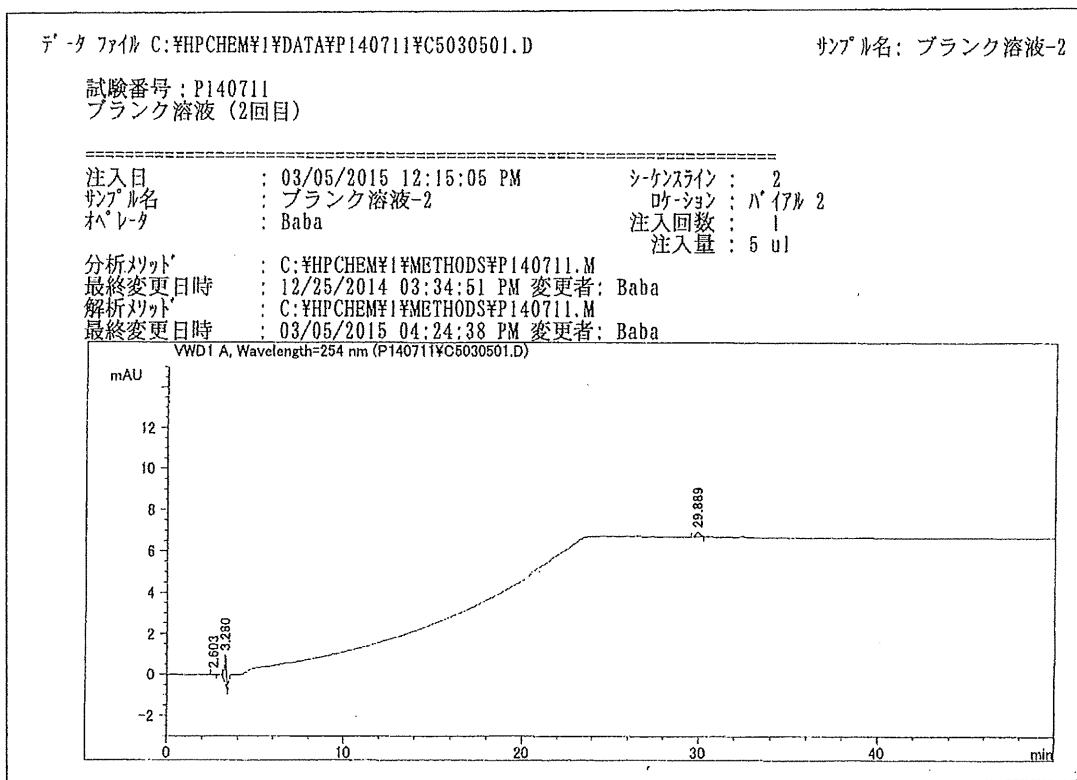


図 4 純度の代表的なクロマトグラム (2 回目特性試験)
 上: ブランク溶液 (2 回目), 下: 試料溶液-1

添付資料 1 分析証明書 (分析証明書番号 : P140711-COA1)

P140711-COA1

分析証明書

分析証明書番号 : P140711-COA1
 試験委託者 : 国立大学法人岐阜大学
 試験番号 : P140711
 表題 : P092・マレイン酸塩の特性試験及び保存安定性試験
 試験施設 : 株式会社L S I メディエンス 熊本研究所
 適用 GLP : 厚生省令第 21 号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成 9 年 3 月 26 日, 一部改正 厚生労働省令第 114 号, 平成 20 年 6 月 13 日)
 被験物質 : P092・マレイン酸塩
 ロット番号 : KS14001
 保管条件 : 冷蔵 (1~10°C), 遮光, 気密, 窒素封入
 保管場所 : 被験物質保管室 J009 内の薬用冷蔵庫
 分析日 : 2014 年 12 月 24 日及び 2014 年 12 月 25 日 (被験物質の使用日)
 試験結果 :

試験項目	判定基準	結果	判定
性状 (色, 形状)	なし (視察結果を報告する)	白色の粉末	—
確認試験 (IR)	なし (測定結果を報告する)	IR 測定結果を図 1 に示した	—
純度 ^{*1}	95.0%以上 (HPLC 面積%)	99.7%	適
<備考>			
*1 繰り返し 3 回測定 of 平均値を結果に記載した。			

試験責任者: 2015 年 / 月 / 日

古賀 善幸

古賀 善幸
 株式会社 L S I メディエンス
 創薬支援事業本部 試験研究センター
 安全性研究部

添付資料 1 分析証明書 (分析証明書番号 : P140711-COA1) -続き-

P140711-COA1

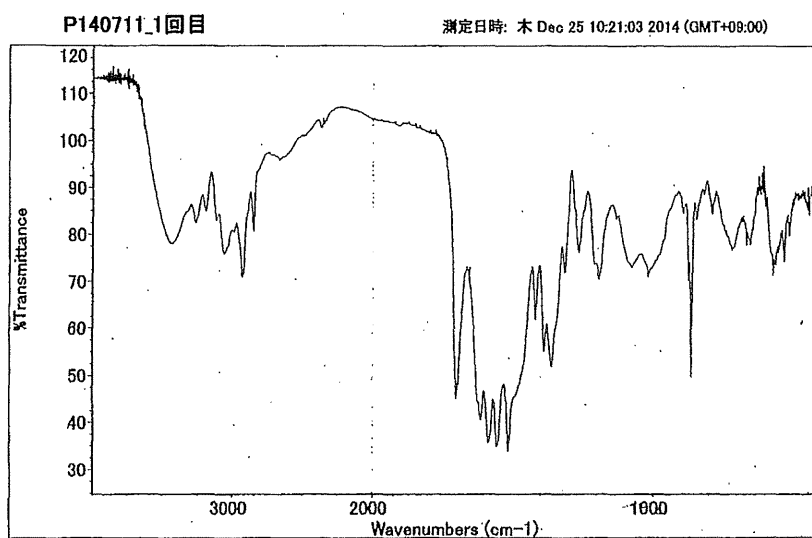


図 1 IR スペクトル

添付資料 2 分析証明書 (分析証明書番号 : P140711-COA2)

P140711-COA2

分析証明書

分析証明書番号 : P140711-COA2
 試験委託者 : 国立大学法人岐阜大学
 試験番号 : P140711
 表題 : P092・マレイン酸塩の特性試験及び保存安定性試験
 試験施設 : 株式会社L S I メディエンス 熊本研究所
 適用 GLP : 厚生省令第 21 号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成 9 年 3 月 26 日, 一部改正 厚生労働省令第 114 号, 平成 20 年 6 月 13 日)
 被験物質 : P092・マレイン酸塩
 ロット番号 : KS14001
 保管条件 : 冷蔵 (1~10°C), 遮光, 気密, 窒素封入
 保管場所 : 被験物質保管室 J009 内の薬用冷蔵庫
 分析日 : 2015 年 3 月 5 日 (被験物質の使用日)
 試験結果 :

試験項目	判定基準	結果	判定
性状 (色, 形状)	なし (観察結果を報告する)	白色の粉末	—
確認試験 (IR)	なし (測定結果を報告する)	IR 測定結果を図 1 に示した	—
純度 ^{*1}	95.0%以上 (HPLC 面積%)	99.7%	適
<備考>			
*1 繰り返し 3 回測定 of 平均値を結果に記載した。			

試験責任者: 2015 年 3 月 9 日

古賀 善幸

古賀 善幸
 株式会社 L S I メディエンス
 創薬支援事業本部 試験研究センター
 安全性研究部

添付資料 2 分析証明書 (分析証明書番号 : P140711-COA2) -続き-

P140711-COA2

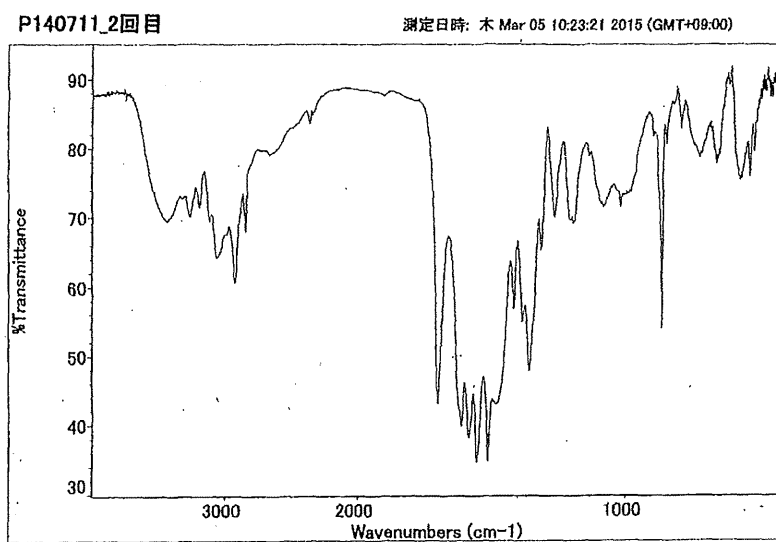


図 1 IR スペクトル

信 頼 性 保 証 証 明 書

試験委託者 : 国立大学法人岐阜大学
 表 題 : P092・マレイン酸塩の特性試験及び保存安定性試験
 試験番号 : P140711

本試験は下記の基準に従って実施され、本最終報告書は、試験の方法、結果が正確に記載されていることを保証する。調査の内容、調査日及び報告日を以下に示す。

厚生省令第21号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」
 (平成9年3月26日、一部改正 厚生労働省令第114号、平成20年6月13日)

調査内容	調査日	報告日	
		試験責任者	運営管理者
試験計画書			
試験計画書	2014年12月19日	2014年12月19日	2014年12月19日
試験計画書変更書(1)	2015年01月08日	2015年01月08日	2015年01月08日
試験計画書変更書(2)	2015年02月09日	2015年02月09日	2015年02月09日
試験計画書変更書(3)	2015年03月10日	2015年03月10日	2015年03月10日
試験実施状況			
性状	2014年12月24日	2014年12月24日	2014年12月24日
純度試験	2014年12月25日	2014年12月25日	2014年12月25日
試験資料・最終報告書			
試験資料・最終報告書草案	2015年03月10日	2015年03月10日	2015年03月10日
試験資料・最終報告書	2015年03月16日	2015年03月16日	2015年03月16日

2015年3月16日
 信頼性保証部門責任者

溝口重光

溝口 重光
 株式会社LSIメディエンス
 熊本研究所

5. Re-purification of [^{14}C]P092 maleate