

後発医薬品の原薬に係る CTD 第3部（モジュール3）

記載例（モックアップ）

3.2 データ又は報告書

原薬名：●●●

日本医薬品原薬工業会
法規委員会

目次

1. CTD 第 3 部の構成.....	3
2. CTD3.2.S の構成.....	3
3. 各項目での記載事項.....	4
【3.2.S.1 一般情報】	4
【3.2.S.1.1 名称】	4
【3.2.S.1.2 構造】	4
【3.2.S.1.3 一般特性】	5
【3.2.S.2 製造】	6
【3.2.S.2.1 製造業者】	6
【3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール】	7
【3.2.S.2.3 原材料の管理】	8
【3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理】	9
【3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価】	10
【3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯】	11
【3.2.S.3 特性】	19
【3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明】	19
【3.2.S.3.2 不純物】	24
【3.2.S.4 原薬の管理】	26
【3.2.S.4.1 規格及び試験方法】	26
【3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）】	28
【3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション】	33
【3.2.S.4.4 ロット分析】	37
【3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性】	40
【3.2.S.5 標準品又は標準物質】	49
【3.2.S.6 容器及び施栓系】	52
【3.2.S.7 安定性】	53
【3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論】	53
【3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施】	55
【3.2.S.7.3 安定性データ】	57

1. CTD 第 3 部の構成

CTD 第 3 部は、以下の構成で成り立っている。

- 3.1 目次
- 3.2 データ又は報告書
 - 3.2.S データ又は報告書のうち、原薬について
 - 3.2.P データ又は報告書のうち、製剤について
- 3.3 参考文献

よって、原薬の MF を申請する場合の添付資料としては、3.2.S のパートを作成する必要がある。

2. CTD3.2.S の構成

3.2.S の基本的な目次は以下のとおりとなっている。

- 3.2 データ又は報告書
 - 3.2.S 原薬（品名、製造業者）
 - 3.2.S.1 一般情報（品名、製造業者）
 - 3.2.S.1.1 名称（品名、製造業者）
 - 3.2.S.1.2 構造（品名、製造業者）
 - 3.2.S.1.3 一般特性（品名、製造業者）
 - 3.2.S.2 製造（品名、製造業者）
 - 3.2.S.2.1 製造業者（品名、製造業者）
 - 3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール（品名、製造業者）
 - 3.2.S.2.3 原材料の管理（品名、製造業者）
 - 3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理（品名、製造業者）
 - 3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価（品名、製造業者）
 - 3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯（品名、製造業者）
 - 3.2.S.3 特性（品名、製造業者）
 - 3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明（品名、製造業者）
 - 3.2.S.3.2 不純物（品名、製造業者）
 - 3.2.S.4 原薬の管理（品名、製造業者）
 - 3.2.S.4.1 規格及び試験方法（品名、製造業者）
 - 3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）（品名、製造業者）
 - 3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（品名、製造業者）
 - 3.2.S.4.4 ロット分析（品名、製造業者）
 - 3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性（品名、製造業者）
 - 3.2.S.5 標準品又は標準物質（品名、製造業者）
 - 3.2.S.6 容器及び施栓系（品名、製造業者）
 - 3.2.S.7 安定性（品名、製造業者）
 - 3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論（品名、製造業者）
 - 3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（品名、製造業者）
 - 3.2.S.7.3 安定性データ（品名、製造業者）

3. 各項目での記載事項

【3.2.S.1 一般情報】

【3.2.S.1.1 名称】

【3.2.S.1.1 記載例について】

- ・この項では、原薬の名称に関する事項を記載する。

3.2.S.2 一般情報（化合物 H、JBPMA 株式会社）

3.2.S.1.1 名称（化合物 H、JBPMA 株式会社）

原薬名： ▲▲▲▲▲
一般名： ▲▲▲▲▲
販売名： ▲▲▲▲▲
化学名： Dihydro-xxxxxxxxxx
IUPAC： 5,5'-bis(aaaaaaaaa)-9,9'-xxxxxxxx-10,10'-tetrahydro-9,9'-bbbb-2,2'-dicarboxylic acid
CAS： ▲▲▲▲▲
527xx-yy-zz

【その他記載時の注意点】

- ・公定書収載品の場合は公定書収載名を記載する。
- ・一般名称と販売名も記載する。
- ・化学名には、日本名及び英名を記述する。
- ・化学名はIUPACにて記載する。
- ・JAN（日本名）及びJAN（英名）は、登録されている場合には記載する。
- ・表形式で表現しても良い。

【3.2.S.1.2 構造】

【3.2.S.1.2 記載例について】

- ・この項では、原薬の構造式、分子式等に関する事項を記載する。

3.2.S.1.2 構造（化合物 H、JBPMA 株式会社）

構造式： （略）
分子式： $C_{17}H_{29}O_6NCl$
分子量： 378.87

【その他の記載時の注意点】

- ・日本薬局方収載品（以下「日局品」とする。）については、日本薬局方に掲載されている構造式と同形式で記載することが望ましい。

【3.2.S.1.3 一般特性】

【3.2.S.1.3 記載例について】

- ・ この項では、原薬の一般的な特性（性状、溶解性等）に関する事項を記載する他、結晶形や先発品との違いがある場合等、特に必要と判断した特性について記載する。
- ・ 構造決定等に関する詳細な情報については「3.2.S.3 特性」の項へ記載する。

3.2.S.1.3 一般特性（化合物 H、JBPM A 株式会社）

表 3.2.S.1.3-1 化合物 H の一般的な特性

項目	物理的・化学的特性
性状	白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末
溶解性	水に溶けやすく、××・・・にやや溶けにくく、メタノール、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、○○・・・にほとんど溶けない。
吸湿性	殆ど吸湿性はない
融点	226 ～ 230 ℃
pH	4.5 ～ 5.5 （化合物 H の水溶液（1→100））
旋光度	N,N-ジメチルホルムアミド溶液（1→25）は旋光性を示さない
光安定性	光によって徐々に黄白色となる
結晶多形	結晶多形は報告されていない。

【その他記載時の注意点】

下記項目について該当する項目の必要性を判断し、記載する。

- ・ 性状（外観、色、形状（結晶又は非晶質）、臭い、味。日局品は規定されている性状を記載する。
- ・ 溶解性（水、エタノール(99.5)、試験に使用する溶媒、原薬の特徴を示す溶解性のある溶媒について溶解濃度(mg/mL)、溶解性及び生理的条件下のpH1～pH8の範囲の緩衝液に対する溶解性）等、必ずしも規格と一緒にする必要はなく、溶ける溶媒、溶けない溶媒の情報を記載する。
- ・ 吸湿性
- ・ 融点及び熱分解
- ・ pH（化合物の特性として必要な場合に記載）
- ・ 解離定数（pKa）
- ・ 分配係数
- ・ 旋光度（不斉炭素を有する化合物）
- ・ 結晶多形の有無は重要な情報であるため記載は必須である。結晶多形が存在する場合、結晶形が何種類あるか、対象とする原薬はどの結晶形のものを製造するのかについて記載する。
- ・ 結晶多形（溶媒和物、水和物等の偽多形を含む）についてはホットステージ顕微鏡を含む融

点測定、IR測定、粉末X線回折法、熱分析法（DSC、TGA、DTA）、ラマンスペクトル法、光学顕微鏡法及び固体NMR測定等を用いて確認する。

- ・結晶多形が無い場合には、「結晶多形は報告されていない」との記載を推奨する。
- ・先発品と水和物違いによる差があれば記載する。

【3.2.S.2 製造】

【3.2.S.2.1 製造業者】

【3.2.S.2.1 記載例について】

- ・この項では、受託者を含むすべての製造業者の名称、住所及び分担の範囲、並びに試験に係わるすべてを記載する。

3.2.S.2 製造（化合物 H、JBPMA 株式会社）

3.2.S.2.1 製造業者（化合物 H、JBPMA 株式会社）

製造所の情報

製造所の名称：JBPMA 株式会社恵比寿工場

製造所の所在地：●●県●●市◆◆町○丁目○番○号

[参考：複数製造所の場合]

中間体と原薬の製造を別の製造所で行う場合を想定。

想定：B 株式会社 Y 工場：出発物質[1]及び出発物質[2]～中間体[3]

A 株式会社 X 工場：中間体[3]～最終中間体[4]～原薬[5]

MF の登録者は A 株式会社

（以下記載例）

化合物 H は、B 株式会社 Y 工場にて、出発物質[1]及び出発物質[2]より中間体[3]を製造する。さらに、A 株式会社 X 工場にて、中間体[3]から最終中間体[4]を経て製造される。

出発物質[1]及び出発物質[2]から中間体[3]の製造は、以下の製造所で行う。

製造所の情報

製造所の名称：B 株式会社 Y 工場

製造所の所在地：●●県●●市◆◆町○丁目○番○号

中間体[3]から最終中間体[4]、及び原薬[5]の化合物 H の製造は、以下の製造所で行う。

製造所の情報

製造所の名称：A 株式会社 X 工場

製造所の所在地：●●県●●市◆◆町○丁目○番○号

【その他記載時の注意点】

- ・ 外部試験機関がある場合はそれを記載する。
- ・ 委託の範囲は、文章だけでなく、図表等を用いることも出来る。
- ・ 出発物質から最終原薬に至るまでの、簡潔な製造フローを記載すると良い。

【3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール】

【3.2.S.2.2 記載例について】

- ・ この項では、製造工程の概略、製造工程の流れ図、製造方法及びプロセス・コントロール（工程管理等）を記載する。
- ・ 製造方法及びプロセス・コントロールは、MF 登録申請書における「製造方法」欄と同じ記載とする。
- ・ 製造工程流れ図は、MF 登録申請書に添付する製造工程流れ図と同じ記載とする。

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール（化合物 H、JBPMA 株式会社）

(1) 製造工程の概略

出発物質から化合物 H までの製造工程の概略を以下に示す。

ここに、反応式を記載する。

(2) 製造工程の流れ図

ここに、MF 申請書に添付する製造工程流れ図を記載する。

(3) 製造方法

ここに、MF 申請書の製造方法欄と同一の製造方法を記載する。

(4) プロセス・コントロール

プロセス・コントロールとして、工程分析 1 を設定した。

【工程分析 1】

管理項目：化合物 H 中の残留溶媒アセトンの残存率

管理値：残留溶媒アセトンが●ppm 以下（GC）

目 的：乾燥終点を確認するために設定した。

管理値設定の根拠：化合物 H の品質に影響しない残存量とした。

【その他記載時の注意点】

- ・製造方法（製造スケール等）が複数ある場合は、それぞれ製造方法の内容ごとに番号を付す等により区別して記載する。
- ・略称を使用する場合は、化合物の化学名との一覧を作成する。
- ・登録時はパイロットスケールで製造した製造工程の実績に基づいて記載することもできる。なお、審査開始までには実生産スケールにおける仕込み量やパラメータを含め、製造方法を確定しておく必要がある。
- ・原則、実生産スケールの実績にて記載する。ただし、パイロットスケールでの記載を行った場合は実生産バリデーション時期を記載しておくといよい。（例：実生産バリデーションは、●●年●月頃を予定している。等）
- ・製造工程にて溶媒、中間体、原薬等を回収し再利用する場合は、製造方法に反映させるとともに、管理すべき項目をプロセス・コントロールに記載する。

【3.2.S.2.3 原材料の管理】**【3.2.S.2.3 記載例について】**

- ・原薬の製造に使用される原材料（原料、出発物質、溶媒、試薬、触媒等）について、使用される工程を明らかにした上で一覧表を作成する。ここでは、原材料と製造工程による一覧表とした。
- ・原材料の品質及び管理について記述する。

3.2.S.2.3 原材料の管理（化合物 H、JBPMA 株式会社）

原材料について、使用される工程を一覧としたもの及びその管理について以下に示す。

3.2.S.2.3.1 原材料の管理（化合物 H、JBPMA 株式会社）

製造工程毎に使用する原材料一覧を表 3.2.S.2.3-1、原材料の管理を表 3.2.S.2.3-2 に示す。

表 3.2.S.2.3-1 原材料一覧

原材料名	Step 1	Step 2	Step 3
酢酸エチル	○		○
化合物 A（出発物質）	○		
化合物 B（出発物質）	○		
N-N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド	○		
無水硫酸マグネシウム	○	○	
ヘプタン	○		
ジクロロメタン		○	
塩化水素ガス		○	
アンモニアガス		○	
アンモニア水		○	
酢酸アンモニウム		○	

表 3.2.S.2.3-2 原材料の管理

原材料名	使用工程	管理項目	管理値	試験方法
出発物質 化合物 A [1]	Step1	外観 確認試験 類縁物質●● 含量	褐色の結晶性の粉末 適合 ××%以下 ○○%以上	肉眼観察 IR HPLC、面積百分率 HPLC、面積百分率
出発物質 化合物 B [2]	Step1	外観 確認試験 類縁物質▲▲ 含量	褐色の結晶性の粉末 適合 ××%以下 ○○%以上	肉眼観察 IR HPLC、面積百分率 HPLC、面積百分率
...	...	...	...	...
酢酸エチル	Step1 Step3	外観 確認試験 純度	無色透明の液体 適合 ○○%以上	COA 確認 COA 確認 COA 確認

【その他記載時の注意点】

- ・ MF 登録申請書に記載する原材料は整合性をとる。
- ・ 最終中間体以降の工程に使用する全ての原材料（溶媒等を含む）は管理項目及び管理値を設定する。

【3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理】

【3.2.S.2.4 記載例について】

重要工程

- ・ 製造工程のうち3.2.S.2.2 で示された重要工程において、工程が管理されていることを保証するために実施されるプロセス・コントロール、試験方法及び規格値／判定基準、重要工程に設定した理由を記載する。
- ・ 重要工程の選定理由として、例えば、原薬の基本骨格の構築工程、不純物・類縁物質の生成や除去、特殊設備の使用、工程管理パラメータ（クリティカルパラメータ、一変としたパラメータ）の重要性などを検討し設定することができる。

重要中間体

- ・ 製造工程中で単離される中間体のうち管理されるものを重要中間体として記載する。
- ・ 重要中間体の品質、管理方法および管理値の妥当性、ならびに重要中間体として設定した理由についてデータを示して記述する。

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理（化合物 H、JBPMA 株式会社）

(1) 重要工程

表 3.2.S.2.4-1 重要工程の選定理由

工程	選定理由
Step○	原薬骨格が形成される反応工程であり、管理すべき不純物成分△△が副生することから重要工程と設定した。反応温度は重要プロセスパラメータである。

関連する記載を 3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロールおよび 3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯に記す。

(2) 重要中間体

中間体 A の不純物 B は原薬において・・・のため重要中間体とした。

表 3.2.S.2.4-2 重要中間体

重要中間体	管理項目・管理値		
	管理項目	管理値	試験方法
中間体 A	外観	白色粉末状結晶	目視
	乾燥減量	1.0%以下	日局 乾燥減量
	含量	95%以上	HPLC
	不純物 B	0.2%以下	HPLC

【その他記載時の注意点】

- ・重要工程については、工程名、一変としたパラメータ、重要工程とした選定理由、根拠を記述するが、パラメータの具体的設定値等は 3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロールに選定理由を記載し、3.2.S.2.6 の製造工程開発の経緯に設定根拠を記載してもよい。その場合には参照できるように記載場所を示すとよい。
- ・工程管理の内で承認事項となる工程、工程分析等がある場合、データ、根拠を記載する。
- ・重要中間体の品質及び管理方法を記述するが、それらは 3.2.S.2.3 原材料の管理に記載してもよい。
- ・重要中間体の管理戦略及び設定の妥当性として、重要中間体の品質管理が最終原薬の品質にどのように寄与するのかを考慮し、中間体の特性や管理項目（例えば含量、不純物、類縁物質、金属不純物、残留溶媒など）と管理値などを基にして説明することができる。なお、他のセクションに記載した場合には参照できるように記載場所を示すとよい。
(例：重要中間体の設定根拠は 3.2.S.2.6 不純物の管理戦略 に記した。)

【3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価】

【記載例について】

- ・非無菌の化学薬品事例の場合は記載には該当しないので、「該当なし」と記載する。
- ・パイロットスケールでの記載を行った場合は実生産バリデーション時期を記載しておくとうい。 (例：実生産バリデーションは、●●年●月頃を予定している。等)

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価 (化合物 H、JBPMA 株式会社)

該当なし

【3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯】

【3.2.S.2.6 について】

- ・本セクションは、製造工程の開発情報を記載することが要求されている。新医薬品、後発医薬品を問わず、製造工程開発検討の過程において得られた知見を基に各種工程パラメータや管理値などが構築される。製造工程の開発情報は MF 登録申請側と審査側の相互の工程理解及びリスクコミュニケーションの観点で重要である。ラボスケール実験、パイロット試験等の検討結果、及びリスク評価から得られた情報・知識を工程パラメータ、管理値、工程分析・規格などの管理戦略の要素の確立にどのように用いているか説明することが重要である。
- ・種々検討している開発時のデータを利用して管理戦略に関する説明を記載することができる。

【3.2.S.2.6 記載の考え方について】

- ・M4Q では後発医薬品原薬で記載しなければならない項目は触れておらず、近年発出された ICHQ11 では製造工程開発情報や原薬の重要品質特性（CQA）の設定理由に関する記載要求はあるが、具体的な記載項目は規定されていない。そこで、近年の後発医薬品原薬製造プロセス審査上で言及される、原薬の品質確保上重要な不純物の管理戦略を中心に委員会内事例として抽出された MF 審査照会事項の実績を踏まえ、その代表的な関連項目について抽出し、記載項目の例を提示することとした。
- ・また、他セクションとは異なり、品目や製造プロセスにより記載内容や表現が異なる可能性があり、一律の記載事例配置は難しい。従って、まず記載項目例とともに記載の「考え方」を例示することとし、可能なものは表形式の記載例を載せた。
- ・作成に当たっては、前述の平成 23 年度厚生労働科学研究 サクラミル原薬 S2 モック、ICH Q11 のほか、出発物質の記載については ICH Q11 Q&A および ICHQ11Q&A の Training Material 等も参考にすることができる。

ここに提示した記載内容を含め、どのような項目を記載するかは各社品目及びプロセス構築内容に応じて判断されたい。

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯（化合物 H、JBPMA 株式会社）

『記載項目』の例として以下の項目を選定し、次いで各項目の各論を記載した。

1. 記載項目
 - (1) 合成法の概要
特許情報対策を含むプロセススキーム構築の概要等
 - (2) 原薬の重要品質特性（CQA）
必要ならば CQA のリスト及びその根拠等

- (3) 出発物質の設定根拠と妥当性
 - ①出発物質の合成ルート（合成法）の説明
 - ②出発物質中の不純物及び管理戦略
 - ③出発物質の管理項目・管理値とロット分析
 - ④出発物質の妥当性
- (4) 不純物の管理戦略
 - ①最終原薬において混入することが想定される不純物類
 - ②不純物実測値データおよび管理戦略の妥当性
- (5) 原薬の物理特性
必要ならば結晶形などの物理特性についての記載やコントロール方法
- (6) プロセスパラメータ
管理戦略上の観点からのプロセスパラメータ管理
- (7) 管理戦略のまとめ
原料、中間体、重要プロセスパラメータ、原薬規格との相関のまとめ

2. 各論

(1) 合成法の概要

【考え方】

- ・ 特許情報対策を含むプロセススキーム構築の概要等を記載する。
- ・ 構造式、フロー図、フローチャート等を用いて構築したプロセスの概要を示してもよい。
- ・ 不純物管理戦略を説明するための前段階としてもプロセスの全体像を提示すると良い。
- ・ 後発医薬品原薬の製造プロセスは先発医薬品の物質特許、製法特許及び関連するその他の製法特許について精査し、これらを踏まえた上で開発される。プロセススキーム構築の背景を審査側に理解してもらうための情報としても特許情報対策を記載すると良い。

<プロセススキームの記載>

- ・ 工程情報、特許情報からのプロセススキーム選択の説明などを含む

(2) 原薬の重要品質特性 (CQA)

【考え方】

原薬の CQA 及びその設定理由については、例えば、以下の項目を検討し、原薬の CQA の特定に至る説明をする。

1) 製剤情報

製剤の剤形、投与経路について情報がある場合はこれを記載する。

2) 原薬の物理的特性

結晶形など、原薬の物理的特性について必要な要求事項がある場合はこれを記載する。

3) 原薬の不純物の管理

管理すべき不純物について記載する。

4) 原薬に見込まれる CQA

原薬の見込まれる CQA は、原薬の規格（暫定規格を含む）と考えられる。また、例えば、合成、後処理、精製における不純物の副生・残留の潜在的な原因、結晶形などの物理的特性なども考慮する。

5) 原薬の CQA

見込まれる CQA に対し、不純物管理、物理的特性、製剤情報、或いは製剤特性への影響、原薬規格より重要度を考慮し原薬の CQA を特定する。

CQA 特定については後述の(3)出発物質の設定根拠と妥当性における不純物管理、(4)不純物の管理戦略、(5)原薬の物理特性 の項と関連しており、これらと相互参照しながら記載することができる。

原薬 CQA の検討に関する事例は前述の平成 23 年度厚生労働科学研究 サクラミル原薬 S2 モックにも記載されているので参照のこと。

表 3.2.S.2.6-1 原薬に見込まれる重要品質特性（CQA）の例

品質特性	試験項目	根拠
性状	性状	規格に設定すべき試験項目
確認試験	IR、UV	規格に設定すべき試験項目
含量	定量法	規格に設定すべき試験項目
純度	類縁物質	規格に設定すべき試験項目
	残留溶媒	溶媒を使用するため
	重金属	製造工程で混入する可能性を考慮
	強熱残分	製造工程で混入する可能性を考慮
物理化学特性	融点	示性値確認、結晶多形判別のため
結晶多形	XRD	結晶多形判別のため
水分	乾燥減量	吸湿の可能性があるのであるため

原薬に見込まれる CQA から原薬の CQA を設定した際に、採用しなかった項目については、その理由を十分説明する必要がある。検討により判明した結果、内容を基に記載を行う。例えば以下の様な記載を含めることができる。

本原薬には結晶多形は存在しないため、融点及び XRD は CQA として採用しなかった。

.....

また、3.2.S.3 特性に記載の通り、吸湿性はないため、乾燥減量は CQA として採用しなかった。

.....

重金属については.....

強熱残分は.....

以上より、原薬の CQA を以下の通り設定した。

表 3.2.S.2.6-2 原薬の重要品質特性（CQA）の例

品質特性	試験項目	根拠
確認試験	IR、UV	規格に設定すべき試験項目（構造確認のため）
含量	定量法	規格に設定すべき試験項目
純度	類縁物質	規格に設定すべき試験項目
	残留溶媒	Class2 の溶媒を使用するため

(3) 出発物質の設定根拠と妥当性

【考え方】

- ICH Q11 の一般原則、ICH Q11Q&A（ディシジョンツリーを含む）を基に、出発物質選定の妥当性について記載する。
- 例えば、以下の①~③のような項目を基に説明することができる。
- 供給元の製造所情報、GMP 適用の有無については通常要求されないが、原薬製造工程数が少ない等の場合は（リスクの観点から）説明・要求される場合がある。

① 出発物質の合成法

【考え方】

- ・ 出発物質の合成法（合成ルート）について記載する。
- ・ 構造式、フロー図等を用いてもよい。

② 出発物質中の不純物及び管理戦略

【考え方】

- ・ 出発物質中に含まれる不純物、出発物質合成ルートから潜在的に混入する可能性のある不純物が原薬品質に与える影響を検討して、原薬品質確保のため出発物質中の不純物の管理戦略（規格管理等）を記載する。
- ・ 出発物質中の不純物の閾値（規格値）の説明については、後述の(4)不純物の管理戦略 の項と関連することもあるため、整理して記載する。
- ・ 出発物質中の不純物でクリティカルな対象がない場合は、その旨理由を含め十分な説明を記載する。

ここに出発物質の管理戦略を説明する。

出発物質中の不純物の由来を示す場合は以下の表の様に記載することもできる。

表 3.2.S.2.6-3 出発物質**中の不純物（類縁物質の例）

名称（略号）	化学名	由来
Imp-1	1,1- . . .	反応副生物（**工程）
. . .	. . .	. . .
. . .	. . .	. . .

③ 出発物質の管理項目・管理値及びロット分析

【考え方】

- ・ 出発物質管理のための管理項目（試験項目）及び管理値（規格値）の説明と、製造又は購買実績に基づくロット分析結果について記載することができる。

管理戦略に基づいて設定した規格・管理値と実績・分析結果等を説明する。

表3.2.S.2.6-4 出発物質**の管理値・管理項目及びロット分析 の例

管理項目	管理値	ロット No.		
		1	2	3
. . .	. . .	. . .	. . .	. . .
. . .	. . .	. . .	. . .	. . .

④ 出発物質の妥当性

【考え方】

- ・ ICH Q11 の一般原則、ICH Q11Q&A（ディシジョンツリーを含む）、前述①～③の記載を基に、出発物質選定の妥当性について記載する。
- ・ 妥当性については必要ならば以下 (4)不純物の管理戦略 と関連させて記載する。

①～③から導いた結論を記載する。

(4) 不純物の管理戦略

【考え方】

- ・ 有機不純物、無機不純物等につき、原薬品質に影響を与える不純物の管理戦略を記述する。
- ・ 最終原薬において混入することが想定される不純物類（例えば類縁物質、残留溶媒等）を記載する場合は一覧形式（名称、構造及び由来）などで記載してもよい。不純物の由来については明確化したほうが良い。
- ・ 不純物をコントロールするための手法については、品目の製造プロセスの特性に応じて、原材料管理、プロセスパラメータ管理、工程内試験管理、中間体規格管理、最終原薬規格管理等により管理されるが、これらの内容を設定理由も含め記載することが出来る。
- ・ スパイクテストなどの不純物挙動に関する根拠データ、不純物除去状況・除去効率などの実験又はパイロットスケール製造実績値などのデータも記載することが出来る。
- ・ 設定された管理戦略・管理手法に応じた、プロセスパラメータの実測結果、工程内試験結果、原材料、中間体、原薬等における不純物量の実測値、などを管理戦略の妥当性確認のためのデータとして記載することが出来る。
- ・ 記載した管理項目及び管理値などが他のセクションの記載内容と関連している場合は相互参照できるように記載場所を示すとよい（例：3.2.S.3.2 不純物 等）。

表 3.2.S.2.6-5 原薬に混入することが想定される不純物一覧 の例

略号	構造式及び化学名	由来
ABC	1,2,3,-Trimethyl- . . .	未反応出発物質
DEF	. . .	Step●由来反応副生成物
. . .	. . .	. . .

表 3.2.S.2.6-6 原薬に混入することが想定される残留溶媒 の例

溶媒名	由来
JKL	Step● (反応溶媒)
...	...
...	...

想定される不純物から、最終的に管理すべき不純物を設定した際に、管理対象として採用しなかった不純物については、その理由を十分説明する。

表 3.2.S.2.6-7 原薬に混入する可能性のある管理すべき不純物の管理方法 の例

対象不純物	管理方法
ABC	Step● 反応転化率 (工程管理)
...	出発物質の規格 類縁物質●● : ××%以下
...	Step▼ 乾燥終点での工程管理 ●● : △△%以下

管理戦略に応じた不純物管理の実績値を記載する。他に記載がある場合は参照先を記載する。
(製品 : 3.2.S.3 出発物質 : 3.2.S.2.6 など)

(5) 原薬の物理特性

【考え方】

- ・ 原薬の CQA に結晶形などの物理特性が要求される場合はその内容を記載する。
- ・ 結晶形設定の根拠、結晶形特定方法、結晶形のコントロール方法を記載することが出来る。
- ・ 要求される規格値があれば、これを記載することができる。
- ・ 必要であれば 3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明の項等と相互に関連する様にするといよい。

(6) プロセスパラメータ

【考え方】

- ・ 原薬の CQA に影響を与える製造工程中のパラメータについて設定根拠と共に記載する。
- ・ 製品中へ残留する不純物の発生原因となる閾値、除去効果の根拠となるパラメータの閾値などを記載する (例えば、副生成物副生閾値のための反応条件パラメータの設定根拠、再結晶精製工程における不純物除去効果と再結晶工程における晶析条件パラメータの設定根拠など)。
- ・ 軽微変更届出のパラメータの設定根拠についても記載する。
- ・ 製造方法に記載しなかったものについては、その根拠をできるだけ記載する。
- ・ パラメータの設定の根拠についてはリスクアセスメントの手法を用いることもできる。

【参考】

リスクアセスメントを含むプロセスパラメータの事例検討

「平成 24 年度法規委員会研修報告 5. 承認申請書に係る製造方法欄の合理的な記載方法について」

(7) 管理戦略のまとめ

【考え方】

- ・管理戦略のまとめとして、原薬の重要品質特性（規格値）と工程管理（工程内試験とプロセスパラメータ含む）、原材料及び中間体等の物質特性管理、原薬規格との関連のまとめを記載することが出来る。
- ・まとめた内容は、規格及び試験方法の妥当性 (3.2.S.4.5) の内容として解釈することが出来る。
(⇒3.2.S.4.5 の項と関連した記載にすることができる)

表 3.2.S.2.6-8 原薬の管理戦略のまとめ の例

原 薬 CQA (3.2.S.2.6) / 限度値・規格値↓	工程管理（工程内試験 とプロセスパラメー タを含む）	物質特性管理 (原材料 /出発物質 /中間体)	CQA は原薬で試験される か/ 原薬の規格に含まれる か (3.2.S.4.1)
類縁物質 (1) BCD 0.1%以下		中間体××における不純物▼▼ が 0.5%以下 (▼▼は BCD の前駆体)	Yes/Yes
類縁物質 (2) XYZ 0.1%以下	Step●の結晶化工程の 冷却速度 ××℃/hr 以下		Yes /Yes
- その他の不純 物 0.10%以下			Yes/Yes
- 不純物の合計 0.5%以下			Yes/Yes
...	...	...	...
残留溶媒 - エタノール 5000 ppm 以下			Yes/Yes
含量 定量値 98～102%			Yes/Yes

【3.2.S.3 特性】

【3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明】

【3.2.S.3.1 記載例について】

- ・この項では、機器分析結果等に基づいた構造決定の結果を示す。
- ・異性体存在の可能性、立体構造の決定等について記述する。
- ・結晶性を確認し、結晶多形の存在の有無について記述する。
- ・本セッションの記載例では、結晶多形が無い記載例を提示する。

3.2.S.3 特性（化合物 H、JBPMA 株式会社）

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明（化合物 H、JBPMA 株式会社）

化合物 H のロット番号（L-001）を用いて、元素分析、紫外吸収スペクトル(UV)、赤外吸収スペクトル(IR)、質量スペクトル(MS)、核磁気共鳴スペクトル（NMR）及び粉末 X 線結晶構造解析及び旋光分散（ORD）、円偏光二色性（CD）の測定を行い、化合物 H の化学構造式を確認した。化合物 H は機器分析結果等に基づいた構造決定の結果、結晶多形及び異性体存在の可能性は示されなかった。

(1) 元素分析

元素分析値は理論値とよく一致した。

表 3.2.S.3.1-1 元素分析値（％）

元素	C	H	O	N	Cl
理論値	**	**	**	**	**
分析値	**	**	**	**	**

(2) 紫外吸収スペクトル

化合物 H の水溶液（1→50000）の極大吸収波長（ $\lambda_{\max}$ ）は 247nm 及び 291nm 付近に認められた。極大吸収波長（ $\lambda_{\max}$ ）における吸光係数は○であった。

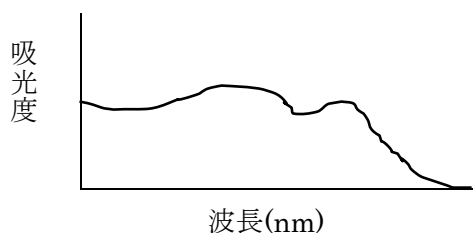


図 3.2.S.3.1-2 化合物 H の紫外吸収スペクトル

(3) 赤外吸収スペクトル

化合物 H について、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、以下のような特徴的な吸収帯の帰属を示す。

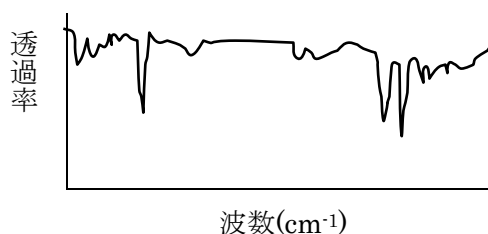


図 3.2.S.3.1-3.1 化合物 H の赤外吸収スペクトル

表 3.2.S.3.1-3.1 化合物 H の赤外吸収スペクトルの帰属

吸収帯(cm^{-1})	帰属
**	C-H 伸縮
**	C=O 伸縮
**	C=C 伸縮
**	C=C 伸縮
**	C=C 伸縮
**	C=C 伸縮
**	C-H 変角

(4) 質量スペクトル

本品について〇〇中で、試料導入を直接導入法とし、イオン化を電子衝突イオン化法として測定した質量スペクトルを図 3.2.S.3.1-4.1 に、フラグメントイオンの測定結果を図 3.2.S.3.1-4.2 に、主要フラグメントイオンの相対強度を表 3.2.S.3.1-4.1 に示す。

これらに示すように、質量スペクトル及び主要フラグメントの帰属は化合物 H の構造を支持した。

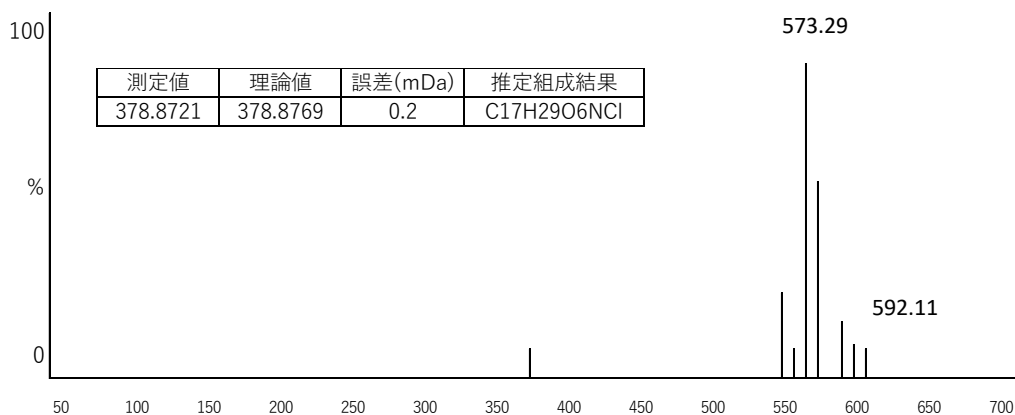


図 3.2.S.3.1-4.1 化合物 H の LC/MS の測定結果

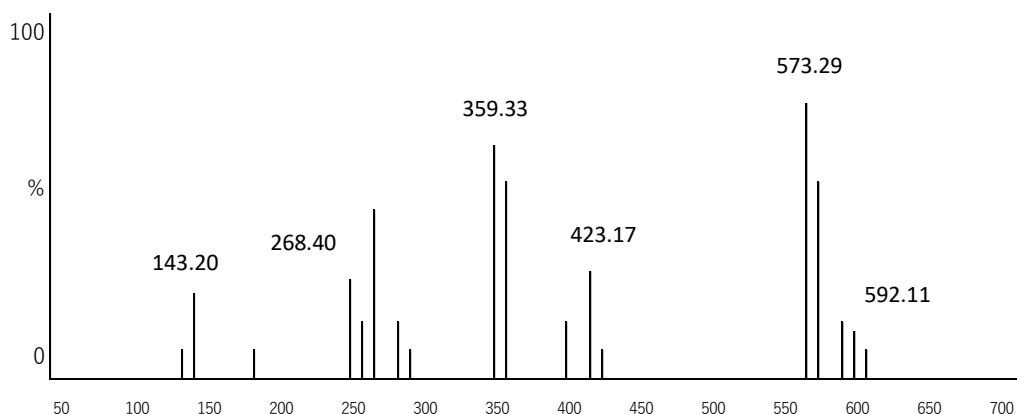


図 3.2.S.3.1-4.2 化合物 H の LC/MS の測定結果（フラグメントイオン）

表 3.2.S.3.1-4.1 質量スペクトルにおける主要フラグメントイオンの相対強度

質量数 (m/z)	相対強度
592.11	****
573.29	****
423.17	****
359.33	****
268.40	****
143.20	****

※ 推定開裂も併せて示す。

(5) 核磁気共鳴スペクトル

本品について重クロロホルム中で測定した ^1H -及び ^{13}C -核磁気共鳴スペクトルを図 3.2.S.3.1-5.1 及び図 3.2.S.3.1-5.2 に、その帰属を表 3.2.S.3.1-5.1 及び表 3.2.S.3.1-5.2 に示す。これらに示すように、それぞれのスペクトルの帰属は化合物 H の構造を支持した。

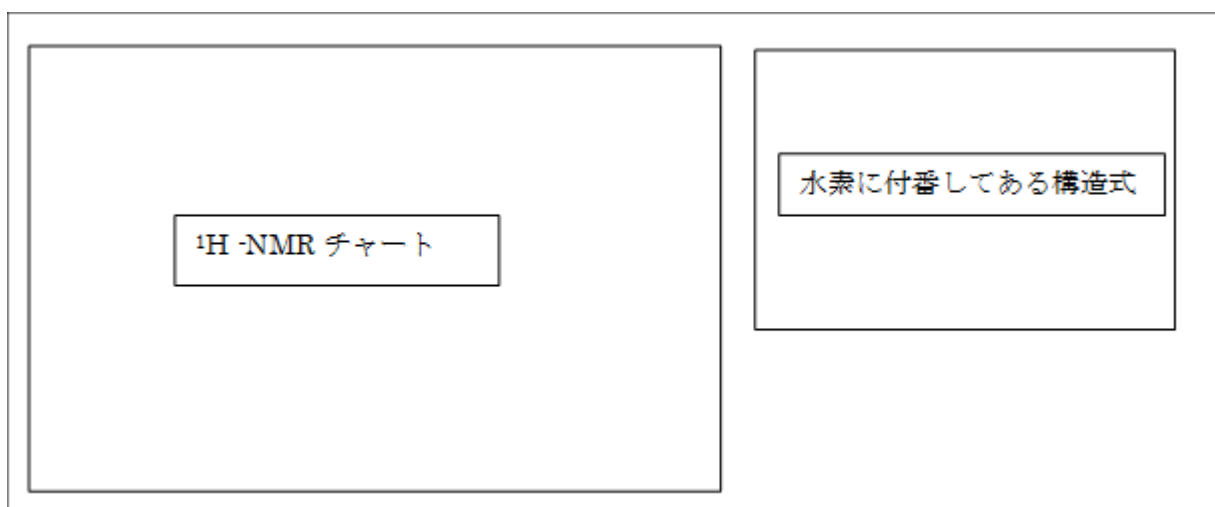


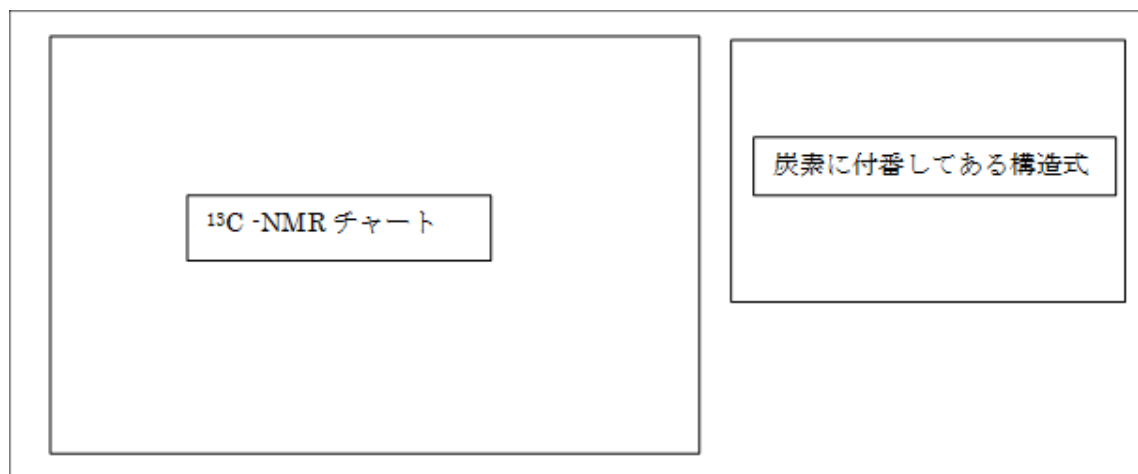
図 3.2.S.3.1-5.1 化合物 H の ^1H -核磁気共鳴スペクトル

表 3.2.S.3.1-5.1 化合物 H の ¹H-核磁気共鳴スペクトル

化学シフト δ (ppm)	スピン-スピン 結合定数 J (Hz)	多重度**	シグナル面積強度 (H)	帰属
***	11.9, 7.4	dd	1	a
***	12.0, 5.2	dd	1	b
***	7.4, 5.2	dd	1	c
***	-	m	1	d
***	c-	s	1	e
***	8.4,2.0	dd	1	f
...	...	...	...	...

*内部基準物質としてテトラメチルシランを使用し重クロロホルム中，400MHz で測定

**多重度；s：singlet，d：doublet，dd：double-doublet，m：multiplet

図 3.2.S.3.1-5.2 化合物 H の ¹³C-核磁気共鳴スペクトル表 3.2.S.3.1-5.2 化合物 H の ¹³C-核磁気共鳴スペクトル

化学シフト δ(ppm)	帰属	化学シフト δ(ppm)	帰属
***	6	***	10
***	9	***	3
***	2	***	7
***	8	***	4
***	5	***	1

*内部基準物質としてテトラメチルシランを使用し重クロロホルム中，100MHz で測定

(6) 粉末 X 線回折分析

化合物 H について、粉末 X 線回折分析したところ、結晶形の回折パターンより、多形の存在は確認できなかった。

表（略）

(7) 旋光分散 (ORD)

化合物 H について、旋光計を用いて測定（測定波長〇〇、温度△△、濃度□□）の結果、旋光性は認められなかった。

表（略）

(8) 円偏光二色性 (CD)

化合物 H について、円偏光二色性(CD)スペクトル測定の結果、スペクトル強度の差はないことを確認した。

表（略）

【その他記載時の注意点】

- ・ 化合物の特性を考慮し、構造決定に必要な項目（例：元素分析、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル、質量スペクトル（分子イオンピーク又はフラグメントイオン、推定開裂）等を組み合わせて記載する。
- ・ 結晶性の確認：X線回折分析結果等を基に結晶多形存在の有無について記述する。
- ・ 原薬が光学活性体であるときは、立体異性体のどちらか一方か又は立体異性体の混合物であるかを示すとともに、製剤に使用される原薬の立体の情報を記載する。
- ・ 異性体：鏡像異性体及びジアステレオマー、幾何異性体、軸不斉体等の存在の有無を旋光分散 (ORD) もしくは円偏光二色性 (CD) 等を必要に応じて選択し記載する。
- ・ 先発品と一致する根拠、例えば立体構造に関する資料、結晶形などを記載する。既存化学品的の場合、構造を決定するためにどこまで実施するか判断は化合物の複雑性を考慮し、特徴及び試験選択の根拠を明確にしたうえで適切に組み合わせる。
- ・ 先発品が公定書に記載され、また標準品が入手可能な場合は、公定書収載済みの情報の入手や標準品の分析を実施しておくといよい。

【3.2.S.3.2 不純物】

【3.2.S.3.2 の記載例について】

- ・この項では、不純物についての考察とその安全性の確認に関する情報を記載する。
- ・3.2.S.2.6には存在する可能性のある不純物を記載し、この項目には原薬中に残留する不純物のみを記載する。

3.2.S.3.2 不純物（化合物 H、JBPM A 株式会社）

化合物 H に残存する不純物及び分解物一覧表

(1) 有機不純物

名称	構造式	起源	規格設定	規格値
類縁物質 A	***	Step**副生成物	有	0.10 %以下
類縁物質 B	***	Step**副生成物	有	0.05 %以下
類縁物質 C	***	Step**副生成物	無	
類縁物質 D	構造未知不純物	Step**副生成物	無	
類縁物質 E	構造未知不純物	Step**副生成物	無	
総類縁物質	—	Step**副生成物	有	0.50 %以下

(2) 残留溶媒

名称	起源	規格設定	規格値
クロロホルム (class 2)	Step**反応溶媒	有	50ppm 以下
アセトン (class 3)	Step**反応溶媒	有	5,000ppm 以下

(3) 元素不純物

名称	起源	規格設定	規格値
パラジウム (class 2B)	Step**触媒	有	70ppm 以下

上記以外に残存してくる可能性のある不純物は、「3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯」の項に記載する。

(4) 実機製造時における不純物量

名称	限度値	製造ロット		
		B-001	B-002	B-003
類縁物質 A	0.10 %以下	xx	xx	xx
その他の類縁物質	0.05%以下	xx	xx	xx
総類縁物質	0.50%以下	xx	xx	xx
クロロホルム	50 ppm 以下	xx	xx	xx
アセトン	5,000 ppm 以下	xx	xx	xx
パラジウム	70 ppm 以下	xx	xx	xx

【その他記載時の注意点】

- ・類縁物質（出発物質及び試薬由来の不純物、中間体、副産物、分解物を含む）の検出法は、理論上生成しうる化合物並びに強制分解試験及び安定性試験で検出された化合物の構造、性質を踏まえて、十分検討の上で選定された方法であること。
- ・構造決定の閾値を超えるレベルで存在する不純物の構造決定に関する情報も記載する。
- ・略号（略称）：化学名、由来等を記載する。
- ・不純物については、ICH Q3A（新有効成分含有原薬の不純物に関するガイドライン）、第十七改正日本薬局方第二追補の参考情報「化学合成される医薬品原薬及びその製剤の不純物に関する考え方」を参考にし、評価することが望ましい。
- ・有機不純物：製造工程で用いるか、又は製造工程中や保存中に生じるものである（出発原料、副生成物、中間体、分解生成物、試薬・配位子・触媒等）。
- ・類縁物質が複数ある場合には、一覧表：「3.2.S.4.4 ロット分析」の項に記載する。
- ・無機不純物：試薬・配位子・触媒、重金属、無機塩類を記載する。
- ・残留溶媒：製造工程中で使用される溶媒を記載する。
- ・残留溶媒については、ICH Q3C（医薬品の残留溶媒ガイドライン）、第十七改正日本薬局方第二追補等最新の日局の一般試験法、及び関連通知の内容を踏まえ、評価すること。
- ・元素不純物については、ICH Q3D（医薬品の元素不純物ガイドライン）、第十七改正日本薬局方第二追補の一般試験法を参考にすること。また、今後の第十八改正日本薬局方での製剤に対する管理の取り扱いの動向と内容についても注視しておくこと。また、クラス1、2Aの元素について、リスクアセスメントする場合には、実測値にてその評価とする事も可能である。
- ・DNA反応性不純物については、ICH M7（潜在的発がんリスクを提言するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理）関連の今後の取り扱いに関する動向に注視すること。

【3.2.S.4 原薬の管理】

【3.2.S.4.1 規格及び試験方法】

【3.2.S.4.1 記載例について】

- ・試験項目、測定法名、判定基準を表形式で記述する。
- ・本セクションの記載例では、一般的な試験項目について規格及び試験方法を提示する。

3.2.S.4 原薬の管理（化合物 H、JBPMa 株式会社）

3.2.S.4.1 規格及び試験方法（化合物 H、JBPMa 株式会社）

試験方法の概要及び規格を表 3.2.S.4.1-1、図 3.2.S.4.1-1 及び 3.2.S.4.1-2 に示す。

表 3.2.S.4.1-1 化合物 H の規格及び試験方法

試験項目			品質規格	試験方法
性状			白色～淡黄色の結晶 又は結晶性の粉末	目視観察
確認 試験	紫外可視吸収スペクトル		参照スペクトルと同一 波長のところに同様の 強度の吸収を認める	紫外可視吸光度測定法〈日局〉
	赤外吸収スペクトル		参照スペクトルと同一 波数のところに同様の 強度の吸収を認める	赤外吸収スペクトル測定法〈日局〉 (測定法：臭化カリウム錠剤法)
pH			4.5～5.5	pH 測定法〈日局〉
融点			226～230℃	融点測定法〈日局〉
純度 試験	重金属		10ppm 以下	重金属試験法〈日局〉 (第 4 法、鉛標準液 2.0mL)
	パラジウム		70ppm 以下	原子吸光光度法〈日局〉
	類縁物質	類縁物質 A	0.10%以下	液体クロマトグラフィー〈日局〉 (測定波長：254nm)
		その他	0.05%以下	
		総類縁物質	0.50%以下	
	残留溶媒	クロロホルム	50ppm 以下	ガスクロマトグラフィー〈日局〉
		アセトン	5000ppm 以下	
乾燥減量			0.5%以下	乾燥減量試験法〈日局〉 (試料秤取量：1g)
強熱残分			0.1%以下	強熱残分試験法〈日局〉 (試料秤取量：0.5g)
定量法			98.5～101.0%	滴定終点検出法〈日局〉 (電位差滴定法)

図 3.2.S.4.1-1 化合物 H の参照紫外可視吸収スペクトル
(略)

図 3.2.S.4.1-2 化合物 H の参照赤外吸収スペクトル
(略)

【その他記載時の注意点】

- ・ 規格及び試験方法の設定には ICH Q6A のほか、不純物に関するガイドライン等も参照し、3.2.S.3.2 の記載との整合を図る。
- ・ 残留溶媒の規格は ICH Q3C の上限値を記載するのではなく、恒常的な製造管理の観点から適切な管理値を設定する。

【3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）】

【3.2.S.4.2 の記載例について】

- ・ 原薬の規格及び試験方法における試験方法の詳細を示す。
- ・ 日本薬局方原案作成要領を参考に記載する。
- ・ 本セクションの記載例では、3.2.S.4.1 記載例に示した規格及び試験方法に対する試験方法例を提示する。

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）（化合物 H、JBPMa 株式会社）

3.2.S.4.2.1 性状

本品を目視により観察するとき、白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

3.2.S.4.2.2 確認試験

(1) 紫外可視吸収スペクトル

本品のメタノール溶液（1→50000）につき、紫外可視吸光度測定法〈日局〉により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又は化合物 H 標準物質について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 赤外吸収スペクトル

本品につき、赤外吸収スペクトル測定法〈日局〉の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又は化合物 H 標準物質について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

3.2.S.4.2.3 pH〈日局〉

本品 1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は 4.5～5.5 である。

3.2.S.4.2.4 融点〈日局〉

226～230℃

3.2.S.4.2.5 純度試験

(1) 重金属〈日局〉

本品 2.0g をとり、第 4 法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液 2.0mL を加える（10ppm 以下）。

(2) パラジウム

本品約 1.0g を精密に量り、石英製のるつぼにとり、注意して加熱して炭化した後、550℃を超えないように強熱して灰化する。冷後、硫酸水素カリウム 0.5g を加え、加熱して融解する。冷後、1mol/L 塩酸試液 2mL を加え、穏やかに加熱して融解物を溶かし、10mL のメスフラスコに移す。るつぼを 1mol/L 塩酸試液 2mL ずつで 3 回洗い、洗液を合わせ、1mol/L 塩酸試液を加えて正確に 10mL とし、必要ならばろ過し、試料溶液とする。別にパ

ラジウム標準液 1mL を正確に量り、1mol/L 塩酸試液を加えて正確に 100mL とし、標準溶液(1)とする。標準溶液(1)2mL、5mL、10mL 及び 15mL を正確に量り、それぞれ 1mol/L 塩酸試液を加えて正確に 100mL とし、標準溶液(2)、(3)、(4)及び(5)とする。また、硫酸水素カリウム 0.5g を石英製のるつぼにとり、加熱融解以降の操作を同様に行い、空試験液とする。試料溶液、空試験液並びに標準溶液(2)、(3)、(4)及び(5)につき、次の条件で原子吸光度法〈日局〉により試験を行う。標準溶液から得た検量線を用いて試料溶液及び空試験液のパラジウムの量 A_T 及び A_B (μg) を求め、次式により計算するとき、本品中のパラジウムの量は 70ppm 以下である。

(数式 1)

$$\begin{aligned}\text{パラジウム(Pd)の量(ppm)} &= \text{パラジウム(Pd)の量}(\mu\text{g/mL}) / \text{試料溶液の本品濃度} \\ &= [(A_T - A_B) - \text{検量線の切片}] / \text{検量線の傾き} / \{\text{本品の量(g)} \times 10(\text{mL})\} \\ &= [(A_T - A_B) - \text{検量線の切片}] / \{\text{検量線の傾き} \times \text{本品の量(g)}\} \times 10\end{aligned}$$

使用ガス：可燃性ガス アセチレン

支燃性ガス 空気

ランプ：パラジウム中空陰極ランプ

波長：247.6nm

(3) 類縁物質〈日局〉面積百分率法による記載例

本品 50mg を溶解液 10mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 20 μL につき、次の試験条件で液体クロマトグラフィー〈日局〉により試験を行う。試料溶液の各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率測定法によりそれらの量を求めるとき、化合物 H に対する相対保持時間約 0.8 の類縁物質 A のピークの量は 0.10% 以下であり、化合物 H 及び上記以外のピークの量は 0.05% 以下である。また、化合物 H 以外のピークの合計量は 0.50% 以下である。

溶解液 移動相(A)/移動相(B)混液(1 : 1)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長 254nm）

カラム：内径 4.6mm、長さ 25cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相(A):アセトニトリル/メタノール/リン酸混液(900 : 100 : 1)

移動相(B):メタノール/アセトニトリル/リン酸混液(900 : 100 : 1)

移動相の送液：移動相 A 及び移動相 B の混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間 (分)	移動相 A : (vol%)	移動相 B : (vol%)
0～10	80	20
10～20	80→20	20→80
20～30	20	80

流量：毎分 1.0mL

面積測定範囲：試料溶液注入後 30 分間

システム適合性

検出の確認：試料溶液 1mL を正確に量り、溶解液を加えて正確に 100mL とし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液 2mL を正確に量り、溶解液を加えて正確に 20mL とする。この液 20μL から得た化合物 H のピーク面積が、システム適合性試験用溶液の化合物 H のピーク面積の 7～13%になることを確認する。

システムの性能：システム適合性試験用溶液 20μL につき、上記の条件で操作するとき、化合物 H のピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 30000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 20μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、化合物 H のピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

(4) 残留溶媒〈日局〉

本品 0.1g を正確に量り、20mL ヘッドスペース用バイアルに入れ、内標準溶液 5mL を正確に加え、直ちにフッ素樹脂で被覆したシリコーンゴム製セプタムをアルミニウム製のキャップを用いてバイアルに固定して密栓する。バイアルを注意して振り混ぜた後、内容物を試料溶液とする。別に、あらかじめ溶解液 10mL を入れた 20mL メスフラスコに、クロロホルム約 0.1g を精密に量り、溶解液を加えて正確に 20mL とし、クロロホルム原液とする。別に、あらかじめ溶解液 10mL を入れた 20mL メスフラスコに、アセトン約 0.1g を精密に量り、溶解液を加えて正確に 20mL とし、アセトン原液とする。クロロホルム原液 5mL 及びアセトン原液 5mL を正確に量り、溶解液を加えて正確に 25mL とし、標準原液とする。標準原液 2mL を正確に量り、内標準原液 2mL を正確に加え、溶解液を加えて正確に 100mL とする。この液 5mL を 20mL ヘッドスペース用バイアルに入れ、直ちにフッ素樹脂で被覆したシリコーンゴム製セプタムをアルミニウム製のキャップを用いてバイアルに固定して密栓する。バイアルを注意して振り混ぜた後、内容物を標準溶液とする。別に、20mL ヘッドスペース用バイアルに内標準溶液 5mL を正確に加え、直ちにフッ素樹脂で被覆したシリコーンゴム製セプタムをアルミニウム製のキャップを用いてバイアルに固定して密栓する。バイアルを注意して振り混ぜた後、内容物を空試験液とする。試料溶液、標準溶液及び空試験液のそれぞれにつき、次の条件でガスクロマトグラフィー〈日局〉により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するクロロホルム及びアセトンのピーク面積の比 $Q_{T(\text{クロロホルム})}(=A_{T(\text{クロロホルム})}/A_{T(\text{IS})})$ 、 $Q_{T(\text{アセトン})}(=A_{T(\text{アセトン})}/A_{T(\text{IS})})$ 、 $Q_{S(\text{クロロホルム})}(=A_{S(\text{クロロホルム})}/A_{S(\text{IS})})$ 、 $Q_{S(\text{アセトン})}(=A_{S(\text{アセトン})}/A_{S(\text{IS})})$ を求め、下式より本品中のクロロホルム及びアセトンの量(ppm)を算出する。

クロロホルムの量(ppm)

$$= \text{クロロホルムの秤取量(g)}/\text{本品の量(g)} \times Q_{T(\text{クロロホルム})}/Q_{S(\text{クロロホルム})} \times 1000$$

$$= \text{クロロホルムの秤取量(g)}/\text{本品の量(g)} \times A_{T(\text{クロロホルム})}/A_{T(\text{IS})} \times A_{S(\text{IS})}/A_{S(\text{クロロホルム})} \times 1000$$

アセトンの量(ppm)

$$= \text{アセトンの秤取量(g)}/\text{本品の量(g)} \times Q_{T(\text{アセトン})}/Q_{S(\text{アセトン})} \times 1000$$

$$= \text{アセトンの秤取量(g)}/\text{本品の量(g)} \times A_{T(\text{アセトン})}/A_{T(\text{IS})} \times A_{S(\text{IS})}/A_{S(\text{アセトン})} \times 1000$$

溶解液：水酸化ナトリウム溶液(1→125)

内標準原液：2-ブタノールの溶解液溶液(1→2500)

内標準溶液：内標準原液 2mL を正確に量り、溶解液を加えて正確に 100mL とする。

ヘッドスペース装置の操作条件

バイアル内平衡温度：100℃付近の一定温度

バイアル内平衡時間：20 分間

ニードル温度：110℃付近の一定温度

注入ライン温度：120℃付近の一定温度

キャリアーガス：ヘリウム

加圧時間：2.0 分

注入時間：0.08 分

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器(FID)

カラム：内径 0.53mm、長さ 30m のフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフィー用 6%シアノプロピルフェニル-94%ジメチルシリコンポリマーを厚さ 3μm に被覆する。

カラム温度：40℃を 5 分間、その後、毎分 20℃で 140℃まで昇温し、140℃を 1 分間保持する。

注入口温度：150℃付近の一定温度

検出器温度：220℃付近の一定温度

キャリアーガス：ヘリウム

流量：クロロホルムの保持時間が約 3.7 分になるように調整する。

スプリットガス流量：毎分 20mL

システム適合性

検出の確認：標準原液 2mL を正確に量り、溶解液を加えて正確に 20mL とする。この液 2mL を正確に量り、内標準原液 2mL を正確に加え、溶解液を加えて正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、20mL ヘッドスペース用バイアルに入れ、直ちにフッ素樹脂で被覆したシリコーンゴム製セプタムをアルミニウム製のキャップを用いてバイアルに固定して密栓する。バイアルを注意して振り混ぜた後、内容物を検出の確認用溶液とする。検出の確認用溶液につき、上記の条件で操作するとき、得られた内標準物質のピーク面積に対するクロロホルム及びアセトンのピーク面積の比が、標準溶液の内標準物質のピーク面積に対するクロロホルム及びアセトンのピーク面積の比の 7～13%であることを確認する。

システムの性能：標準溶液につき、上記の条件で操作するとき、クロロホルム、アセトン及び2-ブタノール(内標準物質)の順に流出し、その分離度は 1.5 以上である。

システムの再現性：標準溶液につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するクロロホルム及びアセトンのピーク面積の比の相対標準偏差は 5.0%以下である。

3.2.S.4.2.6 乾燥減量〈日局〉

0.5%以下 (1g、105℃、3 時間)

3.2.S.4.2.7 強熱残分〈日局〉

0.1%以下 (1g)

3.2.S.4.2.8 定量法

本品を乾燥し、その約 0.2g を精密に量り、酢酸(100)80mL に溶かし、0.1mol/L 過塩素酸で滴定〈日局〉する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 〇〇.〇〇mg $C_xH_yO_z$

【その他記載時の注意点】

- ・ MF 登録申請書のとおりに記載すること。ただし、「医薬品の品質に係る承認事項の変更に係る取扱い等について」（平成 30 年 3 月 9 日、薬生薬審発 0309 第 1 号、薬生監麻発 0309 第 1 号）に基づき、MF 登録申請書の規格及び試験方法の欄の記載を合理化した場合でも、CTD 第 2 部及び第 3 部には、試験実施手順の概要等、規格及び試験方法の適切性を判断するために必要な程度の詳細な記載が求められる。

【3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション】

【3.2.S.4.3 の記載例について】

- ・ 原薬の試験方法の分析法バリデーションについて、試験成績を示し、記述する。
- ・ 本セクションの記載例では、3.2.S.4.2 記載例に示した規格及び試験方法に対する試験方法（分析方法）のバリデーション例を提示する。

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（化合物 H、JBPMA 株式会社）

以下に示す原薬（化合物 H）1 ロットを用い、「分析法バリデーションに関するテキストについて」（平成 7 年 7 月 20 日薬審第 755 号）及び「分析法バリデーションに関するテキスト（実施方法）について」（平成 9 年 10 月 28 日医薬審第 388 号）を参考にしてバリデーションを実施した。

表 3.2.S.4.3-1 使用した原薬（化合物 H）

ロット番号	製造スケール	製造年月	製造場所
A-001	XXkg	2017 年 6 月	JBPMA 株式会社 恵比寿工場

表 3.2.S.4.3-2 各試験項目で実施したバリデーション

分析能 パラメータ 試験法		特異性	真度	併行 精度	室内再 現精度	検出 限界	定量 限界	直線性	範囲
性状		—	—	—	—	—	—	—	—
確認 試験	(1)UV	◎	—	—	—	—	—	—	—
	(2)IR	◎	—	—	—	—	—	—	—
pH		—	—	—	—	—	—	—	—
融点		—	—	—	—	—	—	—	—
純度 試験	重金属	◎	◎	—	—	◎	—	—	—
	パラジウム	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
	類縁物質	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
	残留溶媒	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
乾燥減量		—	—	—	—	—	—	—	—
強熱残分		—	—	—	—	—	—	—	—
定量法		—	◎	◎	◎	—	—	◎	◎

◎について実施し、以下にその内容を記載した

なお、◎のない項目については、日局一般試験法に準じて実施するもので自社にて適切に分析ができることを確認している。

3.2.S.4.3.1 確認試験

(1) 紫外可視吸収スペクトル

本品のスペクトルと参照スペクトルの比較において波長 247nm 及び 291nm のところに同様の吸収の極大を認めたことで、化学構造を確認した（図 3.2.S.4.3-1 参照 略）。

(2) 赤外吸収スペクトル

本品のスペクトルと参照スペクトルの比較において 2942cm⁻¹(C-H)、 1754cm⁻¹(C=O)、 1717cm⁻¹(C=O)、 1615cm⁻¹(C=C)、 1549cm⁻¹(C=C)、 1476cm⁻¹(C=C)、 750cm⁻¹(C-H)の同一波数のところに同様の強度の吸収を認めたことで、化学構造及び固体状態での構造を確

認した（図 3.2.S.4.3-2 参照 略）。なお、臭化カリウムと本品の混合や製錠化等に係る各種条件においてスペクトルへの影響を認めなかった。

3.2.S.4.3.2 純度試験

(1) 重金属：10ppm 以下

本品は水にほとんど溶けず、重金属試験法の第 2 法から第 4 法について検討した結果、第 4 法で良好な添加回収率（約 95%）が得られた。

(2) パラジウム：70ppm 以下

本品と本品にパラジウムを添加した試料から検出されるピークは一致し、空試験液と空試験液にパラジウムを添加した試料から検出されるピークは単一であった。

本品に A ppm、B ppm、C ppm、D ppm、E ppm 相当のパラジウムを添加した結果、添加回収率はそれぞれ 80～120%であり良好であった。

本品に 50ppm 相当のパラジウムを添加した試料での併行精度（n=6）は、平均値 F ppm、標準偏差 G ppm であり、良好な結果を示した。また、分析日、分析者、分析装置及び試薬を変動要因として選択し、それぞれ複数の変動要因についてランダムに分析日に割り付け、6 回（それぞれ各 2 回）の分析を実施したところ、室内再現精度は平均値 H ppm、標準偏差 I ppm となり、良好な結果であった。

良好な直線性（ $y=0.77777x-0.88888$ 、 $r=0.9999$ ）及び回収率が添加検量線にて得られ、これらの結果から範囲を 7～120ppm とした（検出限界：3ppm、定量限界：7ppm）（図 3.2.S.4.3-3 参照 略）。

(3) 類縁物質：類縁物質 A 0.10%以下、その他 0.05%以下（個々）、類縁物質（総量）0.50% 以下

HPLC の移動相について、本品と類縁物質 A との分離を検討した結果、下記の試験法（移動相(A) / 移動相(B)の混液を用いたグラジエント法）が、最も良好であった。また、本品のピークについて PDA 検出器を用いて分析し、単一ピークであることを確認した。

移動相(A):アセトニトリル/メタノール/リン酸混液(900 : 100 : 1)

移動相(B):メタノール/アセトニトリル/リン酸混液(900 : 100 : 1)

注入後の時間 (分)	移動相 A : (vol%)	移動相 B : (vol%)
0～10	80	20
10～20	80→20	20→80
20～30	20	80

本品に既知の類縁物質 A をそれぞれ a%、b%、c%、d%、e%添加したときの添加回収率の範囲は 80～120%で良好であった。

本品に 0.2%相当の類縁物質 A を添加した試料での併行精度(n=6)は平均値±標準偏差が、それぞれ $f\pm0.04\%$ 、 $g\pm0.05\%$ 、 $h\pm0.06\%$ の良好な結果を示した。また、分析日、分析者、分析装置及び分析カラムを変動要因として選択し、それぞれ複数の変動要因についてランダムに分析日に割り付け、6 回（それぞれ各 2 回）の分析を実施したときの室内再現精度は、

平均値±標準偏差がそれぞれ $i \pm 0.06\%$ 、 $j \pm 0.09\%$ 、 $k \pm 0.10\%$ であり、良好な結果であった。
良好な直線性 ($y = 77777X - 88888$, $r = 0.9999$) 及び回収率が添加検量線にて得られ、これらの結果から範囲を 0.05～2.0%とした (類縁物質 A の検出限界：0.02%、類縁物質 A の定量限界：0.05%) (図 3.2.S.4.3-4 参照 略)。

(4) 残留溶媒：クロロホルム 50ppm 以下

クロロホルム (JIS 特級) と本品から検出される溶媒ピークのそれぞれの保持時間が一致し、本品にクロロホルムを添加した試料から得られるピークは単一であった。また、製造工程に使用されるアセトン、メタノール、クロロホルムの溶媒ピークはそれぞれ分離した。

本品に J ppm、K ppm、L ppm、M ppm、N ppm 相当のクロロホルムを添加した結果、添加回収率 ($n=3$) はそれぞれ 89～120%であり良好であった。

本品に 50ppm 相当のクロロホルムを添加した試料での併行精度 ($n=6$) は、平均値 O ppm、標準偏差 P ppm であり、良好な結果を示した。また、分析日、分析者、分析装置及び分析カラムを変動要因として選択し、それぞれ複数の変動要因についてランダムに分析日に割り付け、6 回 (それぞれ各 2 回) の分析を実施したところ、室内再現精度は平均値 Q ppm、標準偏差 R ppm となり、良好な結果であった。

良好な直線性 ($y = 0.77777x - 0.88888$, $r = 0.9999$) 及び回収率が添加検量線にて得られ、これらの結果から範囲を 5～250ppm とした (検出限界：1ppm、定量限界：5ppm) (図 3.2.S.4.3-5 参照 略)。

(5) 残留溶媒：アセトン 5000ppm 以下

アセトン (JIS 特級) と本品から検出される溶媒ピークのそれぞれの保持時間が一致し、本品にアセトンを添加した試料から得られるピークは単一であった。また、製造工程に使用されるアセトン、メタノール、クロロホルムの溶媒ピークはそれぞれ分離した。

本品に S ppm、T ppm、U ppm、V ppm、W ppm 相当のアセトンを添加した結果、添加回収率 ($n=3$) はそれぞれ 80～120%であり良好であった。

本品に 7500ppm 相当のアセトンを添加した試料での併行精度 ($n=6$) は平均値 X ppm、標準偏差 Y ppm であり、良好な結果を示した。また、分析日、分析者、分析装置及び分析カラムを変動要因として選択し、それぞれ複数の変動要因についてランダムに分析日に割り付け、6 回 (それぞれ各 2 回) の分析を実施したところ、室内再現精度は平均値 Z ppm、標準偏差 AA ppm となり、良好な結果であった。

良好な直線性 ($y = 0.7777x - 0.08888$, $r = 0.9999$) 及び回収率が添加検量線にて得られ、これらの結果から範囲を 500～15000ppm とした (検出限界：100ppm、定量限界：500ppm) (図 3.2.S.4.3-6 参照 略)。

3.2.S.4.3.3 定量法

含量：98.5%～101.0%

本法は滴定終点検出法 (電位差滴定法) に従い、試験濃度の 50、75、100、125、150%濃度相当の検体を調製して測定したところ、相関係数 0.999 の良好な直線性を示した。また、80、100、120%濃度の繰り返し 3 回での測定結果並びに 100%濃度で分析日、分析者及び分析装置を変動要因とした繰り返し 2 回での測定結果では、いずれも良好な併行精度並びに室内再現精度を

示したことから、本法がそのまま採用できることを確認した(図 3.2.S.4.3-7 参照 略)。

【その他記載時の注意点】

- バリデーションは、原薬を用い「分析法バリデーションに関するテキスト（実施項目）について」（平成 7 年 7 月 20 日、薬審第 755 号）及び「分析法バリデーションに関するテキスト（実施方法）について」（平成 9 年 10 月 28 日、医薬審第 338 号）を参考にして実施する。
- 日局品の場合、日本薬局方に従い自社にて適切に分析ができていることを確認している旨を記載する。

【3.2.S.4.4 ロット分析】

【3.2.S.4.4 の記載例について】

- ・ロット及びロット分析結果について記述する。
- ・原則として、3 ロットについて、1 ロットにつき 3 試料（計 9 試料）を測定したデータを記載する。
- ・安定性試験、規格設定等のロット分析結果を申請資料中に活用した全ロットをまとめて記載する。
- ・本セクションの記載例では、3.2.S.4.1 記載例に示した規格及び試験方法について、プロセス・バリデーション品のロット分析例を提示する。

3.2.S.4.4 ロット分析（化合物 H、JBPMA 株式会社）

本原薬のプロセス・バリデーション品 3 ロットのロット番号、バッチサイズ及び製造年月日を表 3.2.S.4.4-1 に、ロット分析結果の一覧を表 3.2.S.4.4-2 に示す。

表 3.2.S.4.4-1 化合物 H のロット番号、製造スケール、製造年月日、製造場所、製造方法、規格及び試験方法、用途

ロット番号	B-001	B-002	B-003
製造スケール	XX kg	XX kg	XX kg
製造年月	2017 年 12 月	2017 年 12 月	2017 年 12 月
製造場所	JBPMA 株式会社 恵比寿工場		
製造方法	3.2.S.2.2 参照		
規格及び試験方法	3.2.S.4.1 及び 3.2.S.4.2 参照		
用 途	プロセス・バリデーションロット、規格設定用（残留溶媒）、安定性試験用		

表 3.2.S.4.4-2 化合物 H のロット分析結果

試験項目		品質規格	回数	ロット番号		
				B-001	B-002	B-003
性状		＊ ¹	1	白色の結晶	白色の結晶	白色の結晶
			2	白色の結晶	白色の結晶	白色の結晶
			3	白色の結晶	白色の結晶	白色の結晶
確認試験	紫外可視吸収 スペクトル	＊ ²	1	適合	適合	適合
			2	適合	適合	適合
			3	適合	適合	適合
	赤外吸収 スペクトル	＊ ³	1	適合	適合	適合
			2	適合	適合	適合
			3	適合	適合	適合
pH		4.5～5.5	1	5.0	5.2	5.2
			2	5.0	4.9	5.1
			3	4.8	4.9	5.0

融点			226～230℃	1	228	228	227
				2	228	228	227
				3	228	229	228
純度試験	重金属		10ppm 以下	1	限度内	限度内	限度内
				2	限度内	限度内	限度内
				3	限度内	限度内	限度内
	パラジウム		70ppm 以下	1	57	63	64
				2	60	61	63
				3	58	63	64
	類縁物質	類縁物質 A	0.10%以下	1	0.08	0.08	0.08
				2	0.06	0.06	0.06
				3	0.07	0.07	0.07
		その他	0.05%以下	1	0.04	0.04	0.04
				2	0.03	0.03	0.03
				3	0.03	0.03	0.03
		総類縁物質	0.50%以下	1	0.35	0.36	0.35
				2	0.28	0.23	0.28
				3	0.32	0.36	0.34
	残留溶媒	クロロホルム	50ppm 以下	1	29	10	31
				2	32	12	29
				3	28	11	26
		アセトン	5000ppm 以下	1	3700	2630	3300
				2	3650	2680	3280
				3	3710	2600	3360
乾燥減量			0.5%以下	1	0.4	0.4	0.4
				2	0.3	0.2	0.3
				3	0.3	0.4	0.3
強熱残分			0.1%以下	1	0.1	0.0	0.0
				2	0.1	0.1	0.1
				3	0.0	0.1	0.1
定量法			98.5～101.0%	1	99.9	100.0	100.3
				2	99.6	100.6	100.3
				3	100.2	99.6	99.9

*¹ 白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末

*² 参照スペクトルと同一波長のところに同様の強度の吸収を認める

*³ 参照スペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認める

【その他記載時の注意点】

- ロット番号、製造スケール、製造年月日、製造方法、製造場所、用途、試験項目、試験結果、分析方法等を一覧表で示す。
- 分析法バリデーションにより精度が確保される等、試験項目の中でロット内のバラツキが結果に影響しないことを説明できる場合は、その試験項目については、 $n=1$ で記載することも可能である。
- 安定性試験に用いたロットがロット分析で示したロットと異なる場合は、安定性試験に用いたロットについて記載例の表 3.2.S.4.4-1 及び 3.2.S.4.4-2 を新たに設け、試験結果を記載する。また、安定性試験に用いたロットとロット分析で示したロットが同じ品質であることを示す必要があり、製造方法、規格の適合性の他に不純物プロファイル (ICH Q3A)、結晶多形、残留溶媒 (ICH Q3C)、元素不純物 (ICH Q3D)等に関しても評価を行う。

【3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性】

【3.2.S.4.5 の記載例について】

- ・ 原薬の規格及び試験方法の妥当性について記述する。
- ・ 規格としなかった項目についても記述する。
- ・ 本セクションの記載例では、3.2.S.4.1 記載例に示した規格及び試験方法に対する妥当性の例を提示する。

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性（化合物 H、JBPMA 株式会社）

3.2.S.4.5.1 化合物 H

実生産工程を反映して製造された原薬 3 ロットの実測値に基づいて、規格を設定した。

表 3.2.S.4.5-1 規格の設定に用いた化合物 H

ロット番号	A-001	A-002	A-003
製造スケール	XX kg	XX kg	XX kg
製造年月	2017 年 6 月	2017 年 6 月	2017 年 6 月
製造場所	JBPMA 株式会社 恵比寿工場		
用 途	規格設定用		

(1) 製品の規格及び試験方法

製品の試験項目は、性状、確認試験、pH、融点、純度試験、乾燥減量、強熱残分、定量法である。

1. 性状

本品 3 ロットの観察結果は、いずれも白色の結晶であったが、この観察結果以外のロットにおいて、淡黄色の結晶又は結晶性の粉末が存在する例が認められた（表 3.2.S.4.5-2 略）。

白色の結晶の原薬と淡黄色の結晶の原薬について、製品の規格試験をそれぞれ実施したところ、いずれも判定基準に適合し、両者の数値に差はなかった（表 3.2.S.4.5-3 略）。したがって、白色の結晶の原薬と淡黄色の結晶の原薬の品質は同等であると判断した。

結晶性の粉末の発生は、一般的な結晶の性質として認められる現象と同様に、本品を乾燥させたために生じたものであると考えられた。外観が粉末状のものを光遮蔽法で測定した結果、100 μ m 以下の粒子であった。同様に、粉末 X 線回折で測定した結果、結晶であることを確認した。

上記から、性状の規格を「白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末」とした。

2. 確認試験

本品の化学構造を確認する方法として、本品の紫外可視吸収スペクトル及び赤外吸収スペクトルと本品の参照スペクトル又は定量法に標準物質を使用していることから標準物質のスペクトルとの比較法を採用した。

2.1 紫外可視吸収スペクトル

本品 3 ロットについて 3 回繰り返して測定した結果、いずれのロットも参照スペクトル（代表的吸収帯；247nm 及び 291nm）と同一波長のところに同様の強度の吸収が認められた。

2.2 赤外吸収スペクトル

本品 3 ロットについて 3 回繰り返して測定した結果、いずれのロットも参照スペクトル（代表的吸収帯；2942cm⁻¹(C-H)、1754cm⁻¹ (C=O)、1717cm⁻¹ (C=O)、1615cm⁻¹ (C=C)、1549cm⁻¹ (C=C)、1476cm⁻¹ (C=C)、750cm⁻¹ (C-H)) と同一波数のところに同様の強度の吸収が認められた。

また、3.2.S.3.1 に示す結果と一致した。

3. pH

本品 3 ロットについて 3 回繰り返して測定した結果、最大値 5.21、最小値 4.78、平均値 5.00 であった。また、実測値の平均値±3 標準偏差は 4.58～5.41 であったが、分析条件の測定値への影響度を検討した結果、規格は「4.5～5.5」とした。

表 3.2.S.4.5-4 化合物 H の pH 分析結果

Lot No.	回数	結果
A-001	1	5.01
	2	5.21
	3	5.17
A-002	1	5.02
	2	4.86
	3	5.11
A-003	1	4.78
	2	4.88
	3	4.96

4. 融点

本品 3 ロットについて 3 回繰り返して測定した結果、最大値 228.7℃、最小値 227.1℃、平均値 227.8℃であった。また、実測値の平均値±3 標準偏差は 226.4～229.2℃であったため、規格は「226～230℃」とした。

表 3.2.S.4.5-5 化合物 H の融点分析結果
(単位：℃)

Lot No.	回数	結果
A-001	1	227.5
	2	228.0
	3	227.3
A-002	1	228.1
	2	227.8
	3	227.1
A-003	1	227.9
	2	228.7
	3	228.3

5. 純度試験

5.1 重金属

本品 3 ロットについて 3 回繰り返して測定した結果、実測値はいずれも比較液よりも濃くなかった。肉眼的観察の精度を考慮して「10ppm 以下」とした。

5.2 パラジウム

本品の一日の投与量から限度値は 100ppm 以下となるが、3 ロットについて 3 回繰り返して測定した結果、最大値 64ppm、最小値 57ppm、平均値 61ppm であった。また、実測値の平均値 $\pm$ 3 標準偏差は 54~69ppm であったため、規格は「70ppm 以下」とした。

表 3.2.S.4.5-6 化合物 H のパラジウム分析結果
(単位 : ppm)

Lot No.	回数	結果
A-001	1	57
	2	60
	3	58
A-002	1	63
	2	61
	3	63
A-003	1	64
	2	63
	3	64

5.3 類縁物質

純度試験として、目的物質由来不純物である分子変化体を検出する方法として液体クロマトグラフィーを設定した。

1) 類縁物質 A

本品 3 ロットについて 3 回繰り返して測定した結果、類縁物質 A は、最大値 0.079%、最小値 0.057%、平均値 0.069%であった。また、実測値の平均値 $\pm$ 3 標準偏差は 0.044～0.093%であったため、規格は「0.10%以下」とした。

表 3.2.S.4.5-7 化合物 H の類縁物質 A 分析結果

(単位：%)

Lot No.	回数	結果
A-001	1	0.075
	2	0.077
	3	0.079
A-002	1	0.059
	2	0.057
	3	0.058
A-003	1	0.072
	2	0.071
	3	0.073

2) その他

本品 3 ロットについて 3 回繰り返して測定した結果、その他の類縁物質は、最大値 0.039%、最小値 0.027%、平均値 0.032%であった。また、実測値の平均値 $\pm$ 3 標準偏差は 0.020～0.043%であったため、規格は「0.05%以下」とした。

表 3.2.S.4.5-8 化合物 H のその他類縁物質分析結果

(単位：%)

Lot No.	回数	結果
A-001	1	0.035
	2	0.037
	3	0.039
A-002	1	0.029
	2	0.027
	3	0.028
A-003	1	0.032
	2	0.031
	3	0.033

3) 総類縁物質

本品 3 ロットについて 3 回繰り返して測定した結果、総類縁物質は、最大値 0.364%、最小値 0.229%、平均値 0.319%であった。また、実測値の平均値 $\pm$ 3 標準偏差は 0.188～0.449%であったため、規格は「0.50%以下」とした。

表 3.2.S.4.5-9 化合物 H の総類縁物質分析結果

(単位：%)

Lot No.	回数	結果
A-001	1	0.346
	2	0.364
	3	0.351
A-002	1	0.278
	2	0.229
	3	0.281
A-003	1	0.324
	2	0.358
	3	0.341

5.4 残留溶媒

純度試験として、製造工程で使用するクロロホルムとアセトンの残留を検出する方法としてガスクロマトグラフィーを設定した。

1) クロロホルム

本品 3 ロットについて 3 回繰り返して測定した結果、クロロホルムは、最大値 32ppm、最小値 10ppm、平均値 23ppm であった。また、実測値の平均値 $\pm$ 3 標準偏差は 0～49ppm であったため、規格は「50ppm 以下」とした。

表 3.2.S.4.5-10 化合物 H のクロロホルム分析結果

(単位：ppm)

Lot No.	回数	結果
A-001	1	29
	2	32
	3	31
A-002	1	10
	2	12
	3	11
A-003	1	28
	2	29
	3	26

2) アセトン

本品 3 ロットについて 3 回繰り返して測定した結果、アセトンは、最大値 3710ppm、最小値 2600ppm、平均値 3212ppm であった。また、実測値の平均値 $\pm$ 3 標準偏差は 1905～4519ppm であったため、規格は「5000ppm 以下」とした。

表 3.2.S.4.5-11 化合物 H のアセトン分析結果
(単位 : ppm)

Lot No.	回数	結果
A-001	1	3700
	2	3650
	3	3710
A-002	1	2630
	2	2680
	3	2600
A-003	1	3300
	2	3280
	3	3360

6. 乾燥減量

本品 3 ロットについて 3 回繰り返して測定した結果、最大値 0.36%、最小値 0.23%、平均値 0.31%であった。実測値の平均値 $\pm$ 3 標準偏差は 0.18～0.44%であった。実測値より、規格は「0.5% 以下」とした。

表 3.2.S.4.5-12 化合物 H の乾燥減量分析結果
(単位 : %)

Lot No.	回数	結果
A-001	1	0.35
	2	0.36
	3	0.35
A-002	1	0.28
	2	0.23
	3	0.28
A-003	1	0.32
	2	0.36
	3	0.34

7. 強熱残分

本品 3 ロットについて 3 回繰り返して測定した結果、最大値 0.07%、最小値 0.02%、平均値 0.05%であった。実測値の平均値 $\pm$ 3 標準偏差は 0.04~0.09%であった。実測値より、規格は「0.1% 以下」とした。

表 3.2.S.4.5-13 化合物 H の強熱残分分析結果
(単位：%)

Lot No.	回数	結果
A-001	1	0.05
	2	0.03
	3	0.04
A-002	1	0.06
	2	0.05
	3	0.07
A-003	1	0.02
	2	0.06
	3	0.05

8. 定量法

本品 3 ロットについて 3 回繰り返して測定した結果、最大値 100.56%、最小値 99.56%、平均値 100.03%であった。実測値の平均値 $\pm$ 3 標準偏差は 99.08~100.98%であった。実測値より、規格は「98.5~101.0 %」とした。

表 3.2.S.4.5-14 化合物 H の定量法分析結果
(単位：%)

Lot No.	回数	結果
A-001	1	99.86
	2	99.99
	3	100.34
A-002	1	99.63
	2	100.56
	3	100.32
A-003	1	100.16
	2	99.56
	3	99.89

(2) 規格として設定しなかった項目

1) 製造工程由来不純物

a) 不純物（出発物質、類縁物質 B）

本品を 3.2.S.4.2.5 (3)に記載の試験方法により試験するとき、相対保持時間約 0.5 に出発物質由来のピークが、相対保持時間約 0.7 に類縁物質 B 由来のピークを認めることができるが、3 ロットの分析結果は検出限界以下であったため、規格として設定しなかった。

なお、不純物の管理戦略については 3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯に記載している。

b) 残留溶媒（メタノール、酢酸エチル）

本品のプロセス・バリデーション品を 3.2.S.4.2.5 (4)に記載の試験方法により試験した結果、いずれの溶媒も濃度限度値の 10 分の 1 以下であった。そのため、「日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等について」（平成 27 年 11 月 12 日、薬生審査発 1112 第 1 号）に基づき規格として設定しなかった。

表 3.2.S.4.5-15 化合物 H の残留溶媒（メタノール及び酢酸エチル）分析結果
(単位：ppm)

Lot No.	回数	メタノール (濃度限度値：3000 ppm)	酢酸エチル (濃度限度値：5000 ppm)
B-001	1	29	64
	2	32	62
	3	31	60
B-002	1	22	57
	2	23	56
	3	26	58
B-003	1	28	55
	2	29	54
	3	26	58
検出限界		3	4
定量限界		11	13

2) 性状におけるにおい、溶解性、吸湿性、光安定性について

日局通則の考え方に基づき、性状におけるにおい、溶解性、吸湿性、光安定性については適否の判断基準としない参考情報とする。

3) ヒ素

本品の製造工程においてヒ素が混入する可能性はないため、規格として設定しなかった。また、日局に従い実施した 3 ロットの実測値からもヒ素の混入は認められなかった。

表 3.2.S.4.5-16 化合物 H のヒ素分析結果

A-001	A-002	A-003
0.5ppm 以下	0.5ppm 以下	0.5ppm 以下

【その他記載時の注意点】

- ・実生産工程を反映して製造された原薬 3 ロット以上の実績に基づいて設定する。
- ・製造工程中で使用するすべての有機溶媒について、最終原薬中の残留量が適切に管理されていることを確認する。
- ・「日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等について」（平成 27 年 11 月 12 日、薬生審査発 1112 第 1 号）に基づき、クラス 2 溶媒は残留量が恒常的に濃度限度値の 10 分の 1 以下、クラス 3 溶媒は残留量が恒常的に 0.05%以下に管理可能であるため規格として設定しないとする場合には、実機製造品における分析結果を示す必要がある。
- ・日局品の場合はその旨を記載する。ただし、各条に記載されていない規格については妥当性を示す。
- ・規格として設定しなかった項目の妥当性については、3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯を参照することも可能である。

【3.2.S.5 標準品又は標準物質】

【3.2.S.5 の記載例について】

- ・ 原薬の試験に用いられる標準品又は標準物質について記述する。
- ・ 精製が必要な場合は、精製方法及び当該工程の妥当性について記載する
- ・ 本セクションの記載例では、3.2.S.4.2 記載例に示した規格及び試験方法において用いられると想定した標準物質に対する記載例を提示する。

3.2.S.5 標準品又は標準物質（化合物 H、JBPM A 株式会社）

本原薬の試験で使用する化合物 H 標準物質は以下の規格及び試験方法に適合するものである。必要ならば次に示す方法で精製する。

3.2.S.5.1 精製方法

化合物 H を水／メタノール混液（1：1）で再結晶し、乾燥する。必要あればこの操作を繰り返す。

上記精製方法は 3.2.S.2.2 で示した最終精製方法と同等であり、精製を繰り返すことにより類縁物質が減少することは確認済みである。

3.2.S.5.2 規格及び試験方法

試験方法の概要及び規格を表 3.2.S.5.2-1、図 3.2.S.5.2-1 に示す。

表 3.2.S.5.2-1 化合物 H 標準物質の規格及び試験方法

試験項目			品質規格	試験方法
性状			* ¹	目視観察
確認試験	紫外可視吸収スペクトル		* ²	紫外可視吸光度測定法 〈日局〉
	赤外吸収スペクトル		* ³	赤外吸収スペクトル測定法 (測定法：臭化カリウム錠剤法) 〈日局〉
	核磁気共鳴スペクトル[¹ H]		* ⁴	核磁気共鳴スペクトル測定法 〈日局〉
純度試験	類縁物質	類縁物質 A	0.10%以下	液体クロマトグラフィー 〈日局〉 (測定波長：254nm)
		その他	0.05%以下	
		総類縁物質	0.30%以下	
強熱残分			0.1%以下	強熱残分試験法 〈日局〉 (試料秤取量：0.5g)
水分			0.20%以下	水分測定法 〈日局〉 (カールフィッシャー法)
定量法			99.5～101.0%	滴定終点検出法 〈日局〉 (電位差滴定法)

- *¹ 白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末
- *² 波長 245～249 nm 及び 289～293 nm に吸収を認める
- *³ 波数 2942 cm⁻¹、1754 cm⁻¹、1717 cm⁻¹、1615 cm⁻¹、1549 cm⁻¹、1476 cm⁻¹ 及び 750 cm⁻¹ 付近に吸収を認める
- *⁴ 1.2ppm(二重線)、7.0ppm(二重線)、7.5ppm(二重線)及び 8.3ppm(単一線)付近にシグナルを認め、それらのピーク強度比は 3 : 2 : 2 : 1 である。

図 3.2.S.5.2-1 化合物 H 標準物質の参照核磁気共鳴スペクトル
(略)

3.2.S.5.3 試験方法（分析方法）

化合物 H の試験方法（分析方法）3.2.S.4.2 による。ただし、確認試験の核磁気共鳴スペクトル測定法及び水分（カールフィッシャー法）は下記に従う。

3.2.S.5.3.1 核磁気共鳴スペクトル

本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水／核磁気共鳴スペクトル測定用重塩酸混液(3 : 1)溶液(1→10)につき、核磁気共鳴スペクトル測定用○○○○○を内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法〈2.21〉により ¹H を測定するとき、 δ 1.2 ppm 付近に二重線のシグナル A を、 δ 7.0 ppm 付近に二重線のシグナル B を、 δ 7.5 ppm 付近に二重線のシグナル C を、 δ 8.3 ppm 付近に単一線のシグナル D を示し、各シグナルの面積強度比 A : B : C : D はほぼ 3 : 2 : 2 : 1 である。

3.2.S.5.3.2 水分（カールフィッシャー法）

本品約 1.0g を精密に量り、容量滴定法により水分を測定する。

3.2.S.5.4 分析方法のバリデーション

化合物 H の試験方法（分析方法）のバリデーション 3.2.S.4.3 による。ただし、水分については下記に従う。

・水分：0.20%以下

本法は水分測定法（容量滴定法）に従い、完全に乾燥した検体の水分を測定したところ、水分は検出限界未満であった。上記結果より、水分測定法（容量滴定法）を妨害せず水の特異的に測定できることが確認された。

0.1%、0.2%、0.3%、0.5%、1.0%相当の水分を添加したときの添加回収率（n=2）は 89～120% で良好だった。

0.2%相当の水を添加した試料での併行精度（n=6）は平均値 0.23%、標準偏差 0.05%で良好であった。また、室内再現精度の変動因子として、分析日、分析者及び分析装置を選択し、それぞれ複数個の変動因子をランダムに分析日に割り付け、4 回（それぞれ各 2 回）の分析を実施したときの室内再現精度は平均値 0.25%、標準偏差 0.06%で良好だった。

水で作成した検量線及び添加検量線はいずれも良好な直線性（ $y=0.9999x-0.01234$ 、 $r=0.9988$ ）及び $y=0.9876x-0.01432$ 、 $r=0.9977$ ）を示した。これらの結果から 0.1～1.0%を範囲とした（検出限界：0.02%、定量限界：0.05%）(図 3.2.S.5.4-1 参照 略)。

3.2.S.5.5 ロット分析

化合物 H 標準物質のロット分析結果の一覧を表 3.2.S.5.5-1 に示す。

表 3.2.S.5.5-1 化合物 H 標準物質の分析結果

試験項目			品質規格	回数	ロット番号	
					H-Std-001	H-Std-002
性状			＊ ¹	1	白色の結晶	白色の結晶
				2	白色の結晶	白色の結晶
				3	白色の結晶	白色の結晶
確認試験	紫外可視 吸収スペクトル		＊ ²	1	適合	適合
				2	適合	適合
				3	適合	適合
	赤外吸収 スペクトル		＊ ³	1	適合	適合
				2	適合	適合
				3	適合	適合
	核磁気共鳴 スペクトル[¹ H]		＊ ⁴	1	適合	適合
				2	適合	適合
				3	適合	適合
純度試験	類縁物質	類縁物質 A	0.10%以下	1	0.03	0.04
				2	0.05	0.04
				3	0.03	0.05
		その他	0.05%以下	1	0.02	0.03
				2	0.02	0.02
				3	0.03	0.03
		総類縁物質	0.30%以下	1	0.02	0.03
				2	0.03	0.03
				3	0.03	0.02
強熱残分			0.1%以下	1	0.0	0.0
				2	0.0	0.0
				3	0.0	0.0
水分			0.20%以下	1	0.05	0.09
				2	0.08	0.06
				3	0.06	0.07
定量法			99.5～101.0%	1	99.9	100.2
				2	100.1	99.9
				3	99.8	100.1

*¹ 白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末

*² 波長 245～249 nm 及び 289～293 nm に吸収を認める

*³ 波数 2942 cm⁻¹、1754 cm⁻¹、1717 cm⁻¹、1615 cm⁻¹、1549 cm⁻¹、1476 cm⁻¹ 及び 750 cm⁻¹ 付近に吸収を認める。

*⁴ 1.2ppm(二重線)、7.0ppm(二重線)、7.5ppm(二重線)及び 8.3ppm(単一線)付近にシグナルを認め、それらのピーク強度比は 3 : 2 : 2 : 1 である。

【その他記載時の注意点】

- ・ 公的な標準品を使用する場合は、その情報を記載する。
- ・ 公的な標準品以外を使用する場合は、構造を確認した情報も含め 3.2.S.4 に準じて記載する。
- ・ 記載項目は、3.2.S.4 に準じる。
- ・ 3.2.S.4.4 と同様に、分析法バリデーションにより精度が確保される等、試験項目の中でロット内のバラツキが結果に影響しないことを説明できる場合は、その試験項目については、n=1 で記載することも可能である。
- ・ 標準品を使用しない場合は、その旨を記載する。

【3.2.S.6 容器及び施栓系】**【3.2.S.6 の記載例について】**

- ・ この項では、容器及び施栓系について、各素材を明らかにすることや包装材料を選んだ理由を含め、記載する。
- ・ また、容器及び施栓系の規格及び試験方法を記載する。

3.2.S.6 容器及び施栓系（化合物 H、JBPM A 株式会社）

化合物 H をポリエチレン袋に入れ、ナイロン製結束バンドで封をする。

このポリエチレン袋をファイバードラムに入れる。

直接包材の材質：低密度ポリエチレン

化合物 H はほとんど吸湿性がないことから、ポリエチレン袋とナイロン製結束バンドで封をすること、また、光により黄変、分解物が増加することからファイバードラムを使用し遮光する必要があると判断した。

直接包材の規格及び試験方法

外観：汚れ、傷がないこと。（目視）

確認試験：上記記載の材質であること。（赤外吸収スペクトル実測）

直接包材は「食品、添加物等の規格基準」（厚生省告示 370 号）に適合していること、及び化合物 H との吸着はないことが確認されている。

【3.2.S.7 安定性】

【3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論】

【3.2.S.7.1 の記載例について】

- ・この項では、実施された試験の種類、試験計画及び試験結果の要約を示す。
- ・苛酷試験、加速試験等の結果を含め、保存条件に関する結論及び必要に応じてリテスト期間又は有効期間に関する結論をまとめる。

3.2.S.7 安定性（化合物 H、JBPMA 株式会社）

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論（化合物 H、JBPMA 株式会社）

(1) 長期保存試験

化合物 H をポリエチレン袋に入れ、遮光、25℃、60%RH で 12 箇月保存した結果、いずれの測定値においても変化は認められなかった。

表 3.2.7.1 化合物 H の長期保存試験計画

測定項目	製造時	3 箇月	6 箇月	9 箇月	12 箇月	18 箇月	24 箇月	36 箇月
性状	○	—	—	—	○	—	—	(○)
確認試験	○	—	—	—	○	—	—	(○)
pH	○	○	○	○	○	(○)	(○)	(○)
融点	○	○	○	○	○	(○)	(○)	(○)
純度試験	○	○	○	—	○	—	(○)	(○)
乾燥減量	○	○	○	○	○	(○)	(○)	(○)
強熱残分	○	○	○	○	○	(○)	(○)	(○)
定量法	○	○	○	○	○	(○)	(○)	(○)

※ ○：実施

※ ()内はデータ取得予定

(2) 加速試験

化合物 H をポリエチレン袋に入れ、遮光、40℃、75%RH で 6 箇月保存した結果、いずれの測定値においても変化は認められなかった。

表 3.2.7.2 化合物 H の加速試験計画

測定項目	製造時	3 箇月	6 箇月
性状	○	—	○
確認試験	○	—	○
pH	○	○	○
融点	○	○	○
純度試験	○	○	○
乾燥減量	○	○	○
強熱残分	○	—	○

(3) 苛酷試験－温度安定性

化合物 H を無色バイアル瓶に入れて密栓したものを、50～60℃で 6 箇月保存した結果、いずれの測定値においても変化は認められなかった。

(4) 苛酷試験－湿度安定性

化合物 H をポリエチレン袋に入れ、遮光、25℃、90%RH で 6 箇月保存したところ、ほとんど吸湿せず、固化や潮解も見られなかった。

(5) 苛酷試験－光安定性

無色のガラスシャーレに化合物 H を入れ、開放状態にしたものをキセノンランプで 24 時間照射（総照度 120 万 Lux・hr、総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m²）したところ、試験開始時と比べてわずかに黄変し、分解物がわずかに増加した。

(6) 結論

化合物 H は光の影響は受けるが、ポリエチレン袋に入れて遮光、25℃・60%RH で 12 箇月間、及び遮光、40℃、75%RH で 6 箇月間保存した結果、経時的变化及び変動をほとんど示さなかった。

これらの結果より、いずれの測定項目においても規格からの逸脱は無く、経時変化は認められなかったことから、遮光保存時のリテスト期間を暫定 2 年間と設定した。

【その他記載時の注意点】

下記項目について該当する項目の必要性を判断し、記載する。

- ・試験に供する検体の情報
- ・長期保存試験
- ・加速試験
- ・苛酷試験:温度、湿度、光
- ・結論
- ・加速6箇月及び長期12箇月のデータが揃っていない場合でも提出時点でのデータを記載する。審査期間中に安定性データの追加提出を予定している場合には、安定性試験は継続中である旨と、長期12箇月のデータの提出時期を記載する。長期12箇月以上のデータでなければ外挿できない。
- ・この記載例では加速データ及び長期データで経時的な変化を示さなかったため、長期データがカバーする期間の12箇月×2倍のリテスト期間を提示した。但しこの場合、統計解析を省略することの妥当性を示す必要があるが、その妥当性については、「安定であるとみなせる理由」を説明できればよい。「長期と加速の比較」、「散布図などを用いて、データが時間軸に平行な帯状になっていることから、経時的な変化及び変動を示さない／ほとんど示さない事の実測データ」等の情報を取得しておく。またどの程度の外挿を考慮できるか、ICHQ1E付録Aのフローチャートが参考になる。
- ・試験項目は、貯蔵中に変化しやすく、品質、安全性および/または有効性に影響を与える可能性のある項目を選ぶ場合、その理由を説明する。

【3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施】

【3.2.S.7.2 の記載例について】

- ・この項では、承認後の安定性試験計画及び試験データの取扱い方を明らかにしておく。
- ・実験室スケール2ロットとパイロットスケール1ロットの3ロットのデータを取得済みであり、今後3年まで安定性試験を継続中であるとして記載例を示す。

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（化合物 H、JBPMA 株式会社）

現在、実験室スケール2ロットとパイロットスケール1ロットについて、同条件で長期保存試験を3年間まで継続して行っている。

2019年12月取得予定のデータを以ってリテスト期間を3年間に設定する予定である。

また、承認後は実生産スケール3ロットについて長期保存試験を実施する。

表 3.2.7.2-1 化合物 H の長期保存試験計画

ロット 番号	開始時	3 箇月	6 箇月	9 箇月	12 箇月	18 箇月	24 箇月	36 箇月
L-001	2017/9	2017/12	2018/3	2018/6	2018/9	2019/3	2019/9	2020/9
L-002	2017/9	2017/12	2018/3	2018/6	2018/9	2019/3	2019/9	2020/9
A-001	2017/12	2018/3	2018/6	2018/9	2018/12	2019/6	2019/12	2020/12

化合物 H の長期保存試験に実施する試験項目は【3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論】に記載した「表 3.2.7.1 化合物 H の長期保存試験計画」の通り。

【その他記載時の注意点】

- 「承認後の安定性試験計画及び試験データの取扱い方を明らかにしておくこと。」とは、ICHQ1Aに従い、試験計画及び実際に得られるデータの保持等の取扱いを記述すること。
(H13.10.22 審査管理課事務連絡)
- 原薬の承認時点において実生産スケールで製造された3ロットを用いた安定性試験の成績が提出できない場合には、申請されたリテスト期間を確認するために、承認後、以下に記載のうち1つの試験を実施（コミットメント）し、安定性を確認する必要がある。(H15.6.3 医薬審発第0603001号)
 1. 添付資料として実生産スケールで製造された3ロット以上のロットの安定性試験の成績に基づき申請される場合には、リテスト期間中試験を継続し、安定性を確認する。
 2. 添付資料として実生産スケールで製造された3ロット未満のロットを用いた安定性試験の成績に基づき申請される場合には、当該試験をリテスト期間中継続する。また、実生産スケールで製造されたロット数の合計が3以上になるよう、実生産スケールで製造されたロットを追加し、リテスト期間を通じて長期保存試験を実施し、安定性を確認する。
 3. 添付資料として実生産スケールで製造されたロットを用いた安定性試験の成績が提出されない場合は、実生産スケールで製造される最初の3ロットについて、リテスト期間を通じて長期保存試験を実施し、安定性を確認する。
- コミットメントとして、安定性の確認のために実施される長期保存試験は、科学的に妥当性がない限り、承認申請時（基準ロット）と同一の安定性試験プロトコールを使用して実施する。(H15.6.3 医薬審発第0603001号) ※ コミットメントとは行政との約束全般を指す言葉ではなく、安定性試験の継続に関して有効期限を軽微変更にて延長する約束を指す。
- MF登録申請時にパイロットスケール以上の3ロットの安定性試験結果を提出するのが困難な場合は、実験室スケール品の試験結果を含めることも可能であるが、その場合、それらの製造方法がMF記載の製造方法を反映するものであることを説明する必要がある。また、実生産スケールにおける安定性試験結果はPMDAへ提出できるようにしておくこと。なお、製造方法、規格の適合性の他に不純物プロファイル、結晶多形（ICHQ3A）、残留溶媒（ICHQ3C）、元素不純物（ICHQ3D）等に関しても同等性の評価を行い、これらを「3.2.S.4.4 ロット分析」の項に記載する。
- 継続中のデータについては取得予定時期を記載し、その最終的なデータ取得によりリテスト期間又は有効期間を設定予定である旨を記載しておくことよい。

例) xx 箇月のデータを以って xx 箇月のリテスト期間とする予定である。

【3.2.S.7.3 安定性データ】

【3.2.S.7.3 の記載例について】

- ・この項では、表、グラフ、文章等適切な方法で安定性試験（長期保存試験、苛酷試験、加速試験等）の結果を示す。
- ・分析方法及びそのバリデーションについても記載する。
- ・なお、本記載例では、安定性データとして実験室スケール2ロットとパイロットスケール1ロットのデータを示す。

3.2.S.7.3 安定性データ（化合物 H、JBPMA 株式会社）

(1) 安定性試験に使用した検体

ロット番号	L-001	L-002	A-001
製造時期	2017 年 9 月	2017 年 9 月	2017 年 12 月
製造スケール	XX g	XX g	XX kg

(2) 長期保存試験の結果

規格項目		規格値	ロット	開始時	3 箇月	6 箇月	9 箇月	12 箇月
性状		白色～淡黄色の結晶 又は結晶性の粉末	L-001	**	—	—	—	**
			L-002	**	—	—	—	**
			A-001	**	—	—	—	**
確認試験	UV	参照スペクトルと同一 波長のところに同様の 強度の吸収を認める	L-001	**	—	—	—	**
			L-002	**	—	—	—	**
			A-001	**	—	—	—	**
	IR	参照スペクトルと同一 波数のところに同様の 強度の吸収を認める	L-001	**	—	—	—	**
			L-002	**	—	—	—	**
			A-001	**	—	—	—	**
pH		4.5～5.5	L-001	XX	XX	XX	XX	XX
			L-002	XX	XX	XX	XX	XX
			A-001	XX	XX	XX	XX	XX
融点		226～230℃	L-001	XX	XX	XX	XX	XX
			L-002	XX	XX	XX	XX	XX
			A-001	XX	XX	XX	XX	XX
純度試験	重金属	10ppm 以下	L-001	XX	XX	XX	—	XX
			L-002	XX	XX	XX	—	XX
			A-001	XX	XX	XX	—	XX
	パラジウム	70ppm 以下	L-001	XX	XX	XX	—	XX
			L-002	XX	XX	XX	—	XX
			A-001	XX	XX	XX	—	XX
	類縁物質 A	0.10%以下	L-001	XX	XX	XX	—	XX
			L-002	XX	XX	XX	—	XX
			A-001	XX	XX	XX	—	XX
	その他	0.05%以下	L-001	XX	XX	XX	—	XX
			L-002	XX	XX	XX	—	XX
			A-001	XX	XX	XX	—	XX
	総類縁物質	0.50%以下	L-001	XX	XX	XX	—	XX
			L-002	XX	XX	XX	—	XX
			A-001	XX	XX	XX	—	XX
	残留クロロホルム	50ppm 以下	L-001	XX	XX	XX	—	XX
			L-002	XX	XX	XX	—	XX
			A-001	XX	XX	XX	—	XX

	残留 アセト ン	5000ppm 以下	L-001	xx	xx	xx	—	xx
			L-002	xx	xx	xx	—	xx
			A-001	xx	xx	xx	—	xx
乾燥減量	0.5%以下		L-001	xx	xx	xx	xx	xx
			L-002	xx	xx	xx	xx	xx
			A-001	xx	xx	xx	xx	xx
強熱残分	0.1%以下		L-001	xx	xx	xx	xx	xx
			L-002	xx	xx	xx	xx	xx
			A-001	xx	xx	xx	xx	xx
定量法	98.5～101.0%		L-001	xx	xx	xx	xx	xx
			L-002	xx	xx	xx	xx	xx
			A-001	xx	xx	xx	xx	xx

(3) 加速試験

(略)

(4) 苛酷試験－温度安定性

(略)

(5) 苛酷試験－湿度安定性

(略)

(6) 苛酷試験－光安定性

(略)

【その他記載時の注意点】

- ・分析法及びバリデーションについては「3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション」の項に記載する。
- ・安定性試験の測定項目で規格及び試験方法以外の測定項目を選定した場合、この項に試験方法及び分析法バリデーションについて記載する。