2.3* 品質に関する概括資料

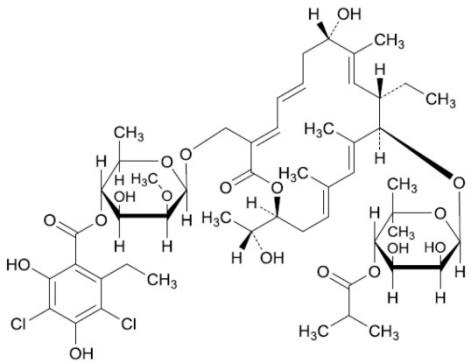
* 2.3 品質に関する概括資料を新薬承認情報提供時に本項と置き換えた。

申請医薬品の販売名，剤形等は以下の通りである。

販売名	ダフクリア錠 200mg
原薬の一般名	フィダキソマイシン
企業名	アステラス製薬株式会社
剤形	フィルムコーティング錠剤
含量	200mg
投与経路	経口
適応症（効能又は効果）	**＜適応菌種＞** 本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル **＜適応症＞** 感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）

2.3.S 原薬

1. 名称に関する項目

一般名	（日本名）フィダキソマイシン（JAN）
	（英　名）Fidaxomicin（JAN）, fidaxomicin（INN）
化学名	（日本名） (3*E*,5*E*,8*S*,9*E*,11*S*,12*R*,13*E*,15*E*,18*S*)-3-({[6-デオキシ-4-*O*-(3,5-ジクロロ-2-エチル-4,6-ジヒドロキシベンゾイル)-2-*O*-メチル-β-D-マンノピラノシル]オキシ}メチル)-12-{[6-デオキシ-5-*C*-メチル-4-*O*-(2-メチルプロパノイル)-β-D-*lyxo*-ヘキソピラノシル]オキシ}-11-エチル-8-ヒドロキシ-18-[(1*R*)-1-ヒドロキシエチル]-9,13,15-トリメチルオキサシクロオクタデカ-3,5,9,13,15-ペンタエン-2-オン（IUPAC） （英　名） (3*E*,5*E*,8*S*,9*E*,11*S*,12*R*,13*E*,15*E*,18*S*)-3-({[6-Deoxy-4-*O*-(3,5-dichloro-2-ethyl-4,6-dihydroxybenzoyl)-2-*O*-methyl-β-D-mannopyranosyl]oxy}methyl)-12-{[6-deoxy-5-*C*-methyl-4-*O*-(2-methylpropanoyl)-β-D-*lyxo*-hexopyranosyl]oxy}-11-ethyl-8-hydroxy-18-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-9,13,15-trimethyloxacyclooctadeca-3,5,9,13,15-pentaen-2-one（IUPAC）
分子量	1058.04
分子式	$C_{52}H_{74}Cl_2O_{18}$
構造式	
CAS 登録番号	*873857-62-6*

2. 物理化学的性質

項目	結果
性状	白色の粉末である
溶解性 （室温 20±5℃）	テトラヒドロフラン，ジメチルスルホキシド及びメタノールに溶けやすく，アセトンにやや溶けやすく，酢酸エチル，エタノール(99.5)，ジクロロメタン及びアセトニトリルにやや溶けにくく，イソプロパノールに溶けにくく，Britton-Robinson 緩衝液（pH8）に極めて溶けにくく，Britton-Robinson 緩衝液（pH4，6 及び 7）にほとんど溶けない。
吸湿性	相対湿度 0～95%の各湿度において吸湿性を示さない。（動的水蒸気吸脱着測定）
融点	融点：177～180℃
酸解離定数	pKa：9.31（室温）
分配計数	LogP=3.7（1-オクタノール/水）
旋光度	$[\alpha]_D^{25}$ ：＋20～＋37°（脱水物に換算したもの 0.5g，ジメチルスルホキシド，50mL，100mm）

3. 安定性

＜フィダキソマイシン＞

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		2～8°C	低密度ポリエチレン2重袋/ シリカゲル/ アルミニウム袋/ 高密度ポリエチレンドラム	36箇月	類縁物質の増加が認められたが，規格の範囲内であった。
加速試験		25°C， 60%RH	低密度ポリエチレン2重袋/ シリカゲル/ アルミニウム袋/ 高密度ポリエチレンドラム	6箇月	類縁物質の増加が認められたが，規格の範囲内であった。
苛酷試験	湿度	25°C， 75%RH	ボトル，開放	3箇月	類縁物質の増加が認められたが，規格の範囲内であった。
	熱	50°C	ボトル，開放	2箇月	定量値及び旋光度の低下，類縁物質の増加及び性状の変化が認められた。
	光	光分解[a)]	シャーレ開放（光照射） シャーレ開放＋アルミ箔 （暗対照）	2箇月	定量値及び旋光度の低下，類縁物質の増加及び性状の変化が認められた。

測定項目：性状，定量，類縁物質，旋光度，水分，微生物限度（長期保存試験，加速試験)，粉末X線回折（苛酷試験）

a)ICH Q1Bガイドラインに従い，試料を総照度として120万lx・hr以上及び総近紫外放射エネルギーとして200W・h/m^{2}以上の光に曝して試験を行った。

4. 確認試験法

（1）紫外可視吸光度測定法

（2）赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法)

（3）粉末 X 線回折測定法

5. 定量法

液体クロマトグラフィー

2.3.P　製剤

1.　組成

販売名	ダフクリア錠 200mg
有効成分（活性成分）の含量	1 錠中にフィダキソマイシン 200mg を含有する。
添加剤	結晶セルロース，部分アルファー化デンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，デンプングリコール酸ナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール，酸化チタン，タルク，三二酸化鉄，黄色三二酸化鉄

2.　安定性

＜ダフクリア錠 200mg＞

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25°C，60%RH（暗所）	PTP（両面アルミ）	36箇月	規格の範囲内で類縁物質の増加を認めたが，その他の測定項目では変化は認められなかった。
加速試験		40°C，75%RH（暗所）	PTP（両面アルミ）	6箇月	規格の範囲内で類縁物質の増加及び定量値のわずかな減少を認めたが，その他の測定項目では変化は認められなかった。
苛酷試験	温度	50°C（暗所）	ボトル，開放[b)]	3箇月	類縁物質の増加，わずかな水分の減少，並びに定量値及び溶出率の低下を認めたが，その他の測定項目では変化は認められなかった。
	湿度	25°C，75%RH（暗所）	ボトル，開放[b)]	6箇月	規格の範囲内で類縁物質のわずかな増加，並びに水分の増加を認めたが，その他の測定項目では変化は認められなかった。
	光	D65（1000lx [a)]）	シャーレ（光照射[c)]）	60日	規格の範囲内で類縁物質のわずかな増加，並びに水分の増加を認めたが，暗対照試料の結果とほとんど差は認められなかった。
			シャーレ/アルミ箔（暗対照[d)]）		

測定項目：性状，類縁物質，溶出性，微生物限度，定量法，水分

a)D65蛍光ランプを用い，1000lxになるように調光し，連続照射した（総照度として120万lx・hr以上及び総近紫外放射エネルギーとして200W・h/m^{2}以上となる光に曝した）。

b)ボトルを紙箱及びアルミ袋から取り出し，キャップを外して保存した。

c)ボトルを紙箱及びアルミ袋から取り出した後，ボトルから錠剤を取り出し，シャーレ等の容器内に1層に錠剤を並べ，透明フィルム(サランラップ等)で蓋をして光照射した。

d)ボトルを紙箱及びアルミ袋から取り出した後，ボトルから錠剤を取り出し，シャーレ等の容器内に 1 層に錠剤を並べ，透明フィルム(サランラップ等)で蓋をし，さらにアルミホイル等で遮光した状態で光照射した。

3. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

4. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー