

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。

11.2.4. 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。

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する。n=1で行う。

11.3. 核磁気共鳴スペクトル

11.3.1. 試料溶液の調製

検体10~50mgをTMS入り重クロロホルム0.5mLに溶かし、NMR測定用チューブに封入する。

11.3.2. 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。測定条件は標準のスペクトルと同一条件で以下のように行う。

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。

Oppm付近のTMS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。

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する。n=1で行う。

11.4. 純度

11.4.1. 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。

11.4.2. 試料溶解液の調製

アセトニトリル1容量と11.4.1で調製した移動相B 1容量を振り混ぜる。

11.4.3. 試料溶液の調製

検体約5mgを量り、試料溶解液に溶かし、20mLにする。n=3で実施する。

11.4.4. 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う。

11.4.5. HPLC分析

試料溶液5 μ 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。

11.4.6. 純度の計算式

本品の純度(%)

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

11.5. 粉末X線回折測定

11.5.1. 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、軸のイニシャライズを行い、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 $^{\circ}$ 付近のピーク強度を確認し、感度を確認する。

11.5.2. 試料の調製

検体1～2 gを乳鉢に採り、すり潰して測定試料を調製する。

11.5.3. 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。

11.5.4. 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)

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）

12.2. 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〉」，「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。物理的変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，「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。HPLCチャートは，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，写真のプリントアウト，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，東京化成工業株式会社が保管する。保存期間は5年とする。

残余検体の取り扱いは岐阜大学の指示に従う。

以上



Quality Assurance Department

4-10-1 Nihonbashi-Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-0023, JAPAN
Phone : +81-3-5640-8860 Fax : +81-3-5640-8025
Website : <http://www.tokyokasei.co.jp>

加速試験報告書

平成 25 年 02 月 25 日

岐阜大学

大学院連合創薬医療情報研究科

桑田 一夫 先生

東京化成工業株式会社

品質保証部 松尾 宏



P 092 原薬の加速試験の初期値(0 ヶ月)の試験結果をご報告いたします。

記

1. 試験結果

融点 : 177.0°C (3 回の平均値)

赤外吸収スペクトル : 標準スペクトルに一致(チャート添付)

核磁気共鳴スペクトル : 標準スペクトルに一致(チャート添付)

純度 (HPLC) : 99.1%

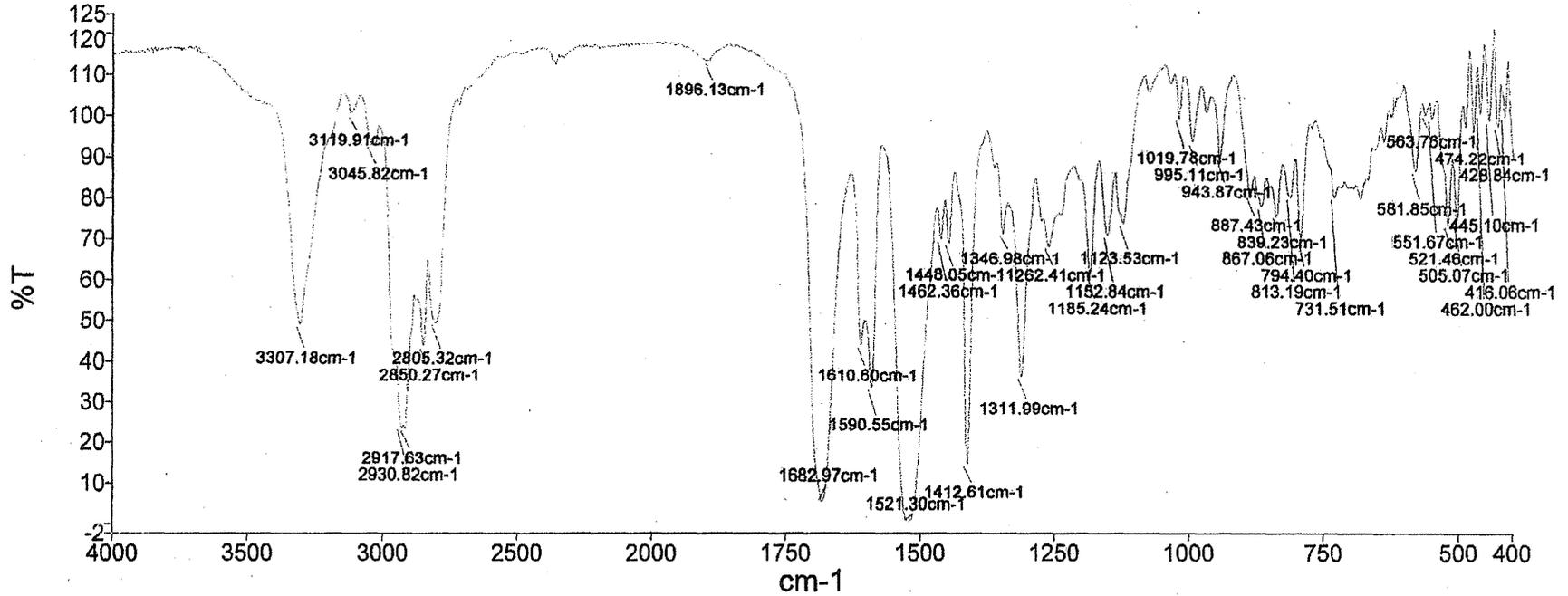
粉末 X 線結晶構造解析 : 測定のみ(チャート添付)

*本報告書は、加速試験委託先の(株)クレハ分析センターの仮報告を元に弊社で作成したものです。
クレハ分析センターからの正式報告書は、加速試験終了時に提出されます。

以上

測定者
日付

Administrator
2013年1月31日 10:29



- 279 -

サンプル名	記述
11401633-保存開始時(P092原薬)	

松井ゆかり 2013.1.31

千葉忠彦 2013/1/31

11401633-0M
1H
cdcl3/TMS 0.03%
SW
OP/iiijima

Sample Name: 11401633-保存開始時

Data Collected on:
Agilent-NMR-inova500
Archive directory:

Sample directory:

FidFile: PROTON

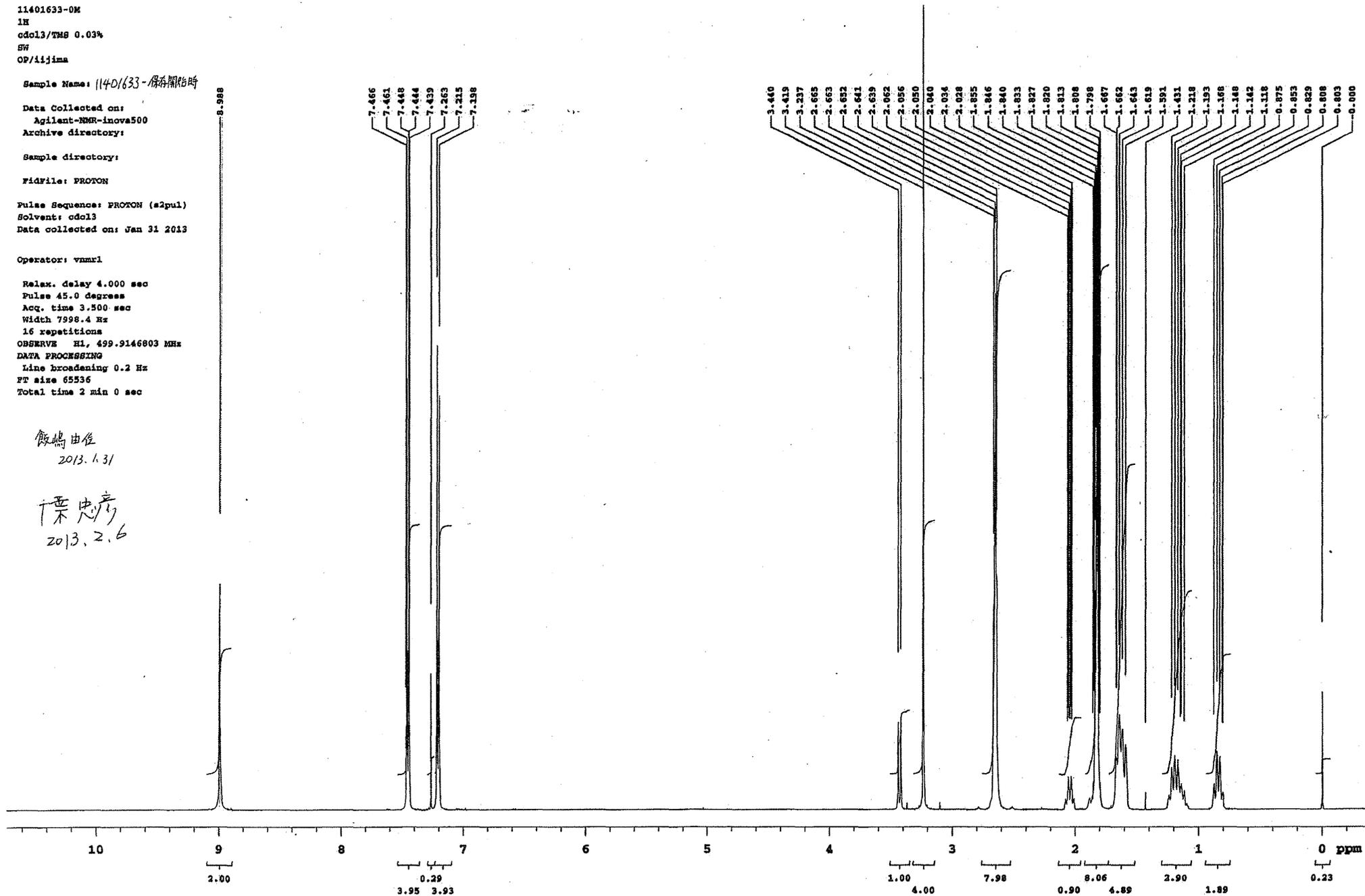
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: cdcl3
Data collected on: Jan 31 2013

Operator: vnmr1

Relax. delay 4.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 3.500 sec
Width 7998.4 Hz
16 repetitions
OBSERVE H1, 499.9146803 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.2 Hz
FT size 65536
Total time 2 min 0 sec

飯嶋由佳
2013.1.31

標忠彦
2013.2.6



2	7.53833	7.36007	3.954
3	7.29241	7.23516	0.289
4	7.23516	7.09659	3.931
5	3.50519	3.3458	1.004
6	3.31587	3.14282	4.000
7	2.75898	2.52477	7.980
8	2.13225	1.9527	0.895
9	1.91952	1.7302	8.057
10	1.7289	1.51487	4.889
11	1.29593	1.05847	2.898
12	0.940069	0.742948	1.889
13	0.0530973	-0.0672571	0.226

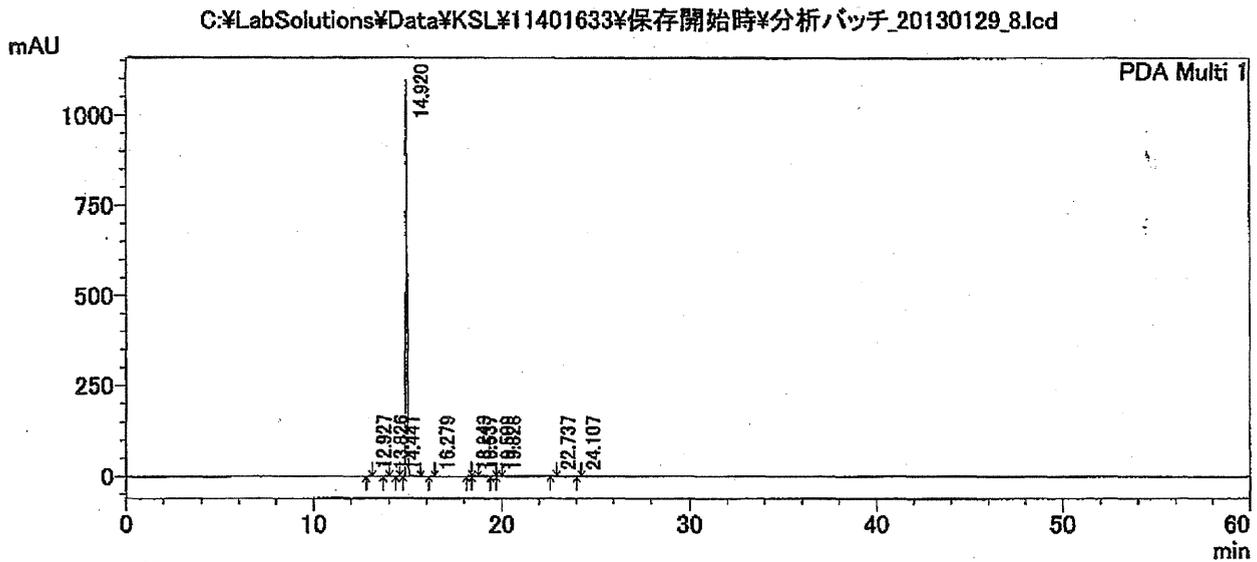
銀嶋由位 2013.1.31

==== Shimadzu LCsolution 分析レポート ====

<サンプル情報>

分析者 : System Administrator
 サンプル名 : 試料溶液-1
 サンプルID : 試料溶液-1
 バイアル番号 : 8
 注入量 : 5 uL
 データファイル : 分析バッチ_20130129_8.lcd
 メソッドファイル : 解析メソッド.lcm
 バッチファイル : 解析バッチ.lcb
 レポートファイル : 分析レポート.lcr
 分析日時 : 2013/01/29 20:55:20
 解析日時 : 2013/01/30 10:18:03

<クロマトグラム>



<ピークレポート>

PDA Ch1 254nm 4nm

ピーク#	化合物名	保持時間	面積	高さ	理論段数	シムトリ係数(テーリング)	面積%
1		12.927	14553	2886	153466.876	1.189	0.242
2		13.826	6384	1238	167564.177	1.186	0.106
3		14.441	1392	266	176383.708	1.233	0.023
4	P092原薬	14.920	5966825	1096642	172859.863	1.283	99.186
5		16.279	1323	187	129315.151	0.879	0.022
6		18.243	3335	565	227461.304	1.163	0.055
7		18.537	5946	1020	239253.431	1.146	0.099
8		19.509	3635	589	239830.053	1.403	0.060
9		19.828	1716	283	272718.297	1.140	0.029
10		22.737	7614	1184	300244.073	1.269	0.127
11		24.107	3043	481	327181.674	1.078	0.051
合計			6015766	1105340			100.000



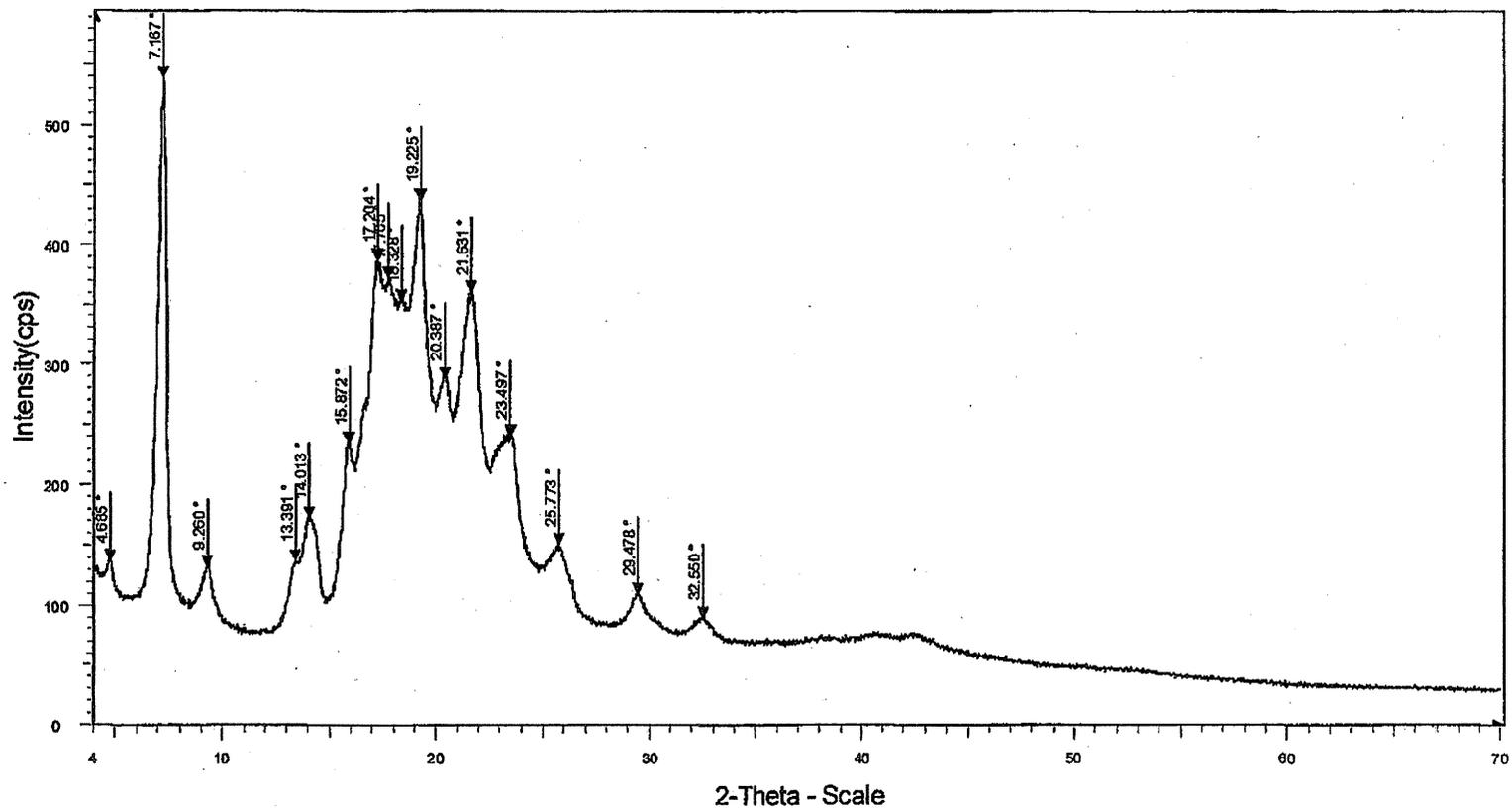
==== Shimadzu LCsolution ブラウザレポート ====

<< PDA >>

ID#1 化合物名: P092原薬

タイトル	サンプル名	サンプルID	注入量	保持時間	面積	高さ	理論段数	シフト係数(テーリング)	面積%
分析バッチ 20130129_7.lcd	wash	wash	5	0.000	0	0	0.0	0.000	0.000
分析バッチ 20130129_8.lcd	試料溶液-1	試料溶液-1	5	14.920	5966825	1096642	172859.9	1.283	99.186
分析バッチ 20130129_9.lcd	試料溶液-2	試料溶液-2	5	14.912	6745526	1220837	168449.7	1.303	99.148
分析バッチ 20130129_10.lcd	試料溶液-3	試料溶液-3	5	14.913	5963171	1090975	172487.3	1.286	99.105

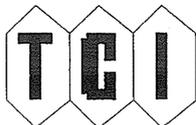




File: 11401633.raw - Type: Locked Coupled - Start: 4.000 ° - End: 70.134 ° - Step: 0.021 ° - Step time: 115.2 s - Temp.: 25 °C (Room) - Time Started: 13 s - 2-Theta: 4.000 ° - Theta: 2.000 ° - Chi: 0.00 ° - Phi: Operations: Strip kAlpha2 0.500 | Import

11401633-保存開始時

2013. 1. 31 石川 雄大



TOKYO CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.

Quality Assurance Department

4-10-1Nihonbashi-Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-0023, JAPAN
Phone : +81-3-5640-8860 Fax : +81-3-5640-8025
Website : <http://www.tokyokasei.co.jp>

加速試験報告書

平成 25 年 03 月 18 日

岐阜大学

大学院連合創薬医療情報研究科

桑田 一夫 先生

東京化成工業株式会社

品質保証部 松尾 宏



P 092 原薬の加速試験の初期値(1ヶ月)の試験結果をご報告いたします。

記

1. 試験結果(2013年2月28日取り出し)

融点 : 177.5°C (3回の平均値)

赤外吸収スペクトル : 標準スペクトルに一致(チャート添付)

核磁気共鳴スペクトル : 標準スペクトルに一致(チャート添付)

純度(HPLC) : 99.0%(チャート後日送付)

粉末 X 線結晶構造解析 : 初期値とほぼ同じ(チャート添付)。

*本報告書は、加速試験委託先の(株)クレハ分析センターの試験中間報告書(草案)を元に弊社で作成したものです。クレハ分析センターからの正式試験中間報告書は、後日提出いたします。

以上

TCI-20130301
11401633-1M
1H
cdol3/TMS 0.03%
SN
OP/iijima

Sample Name:

Data Collected on:
Agilent-NMR-inova500
Archive directory:

Sample directory:

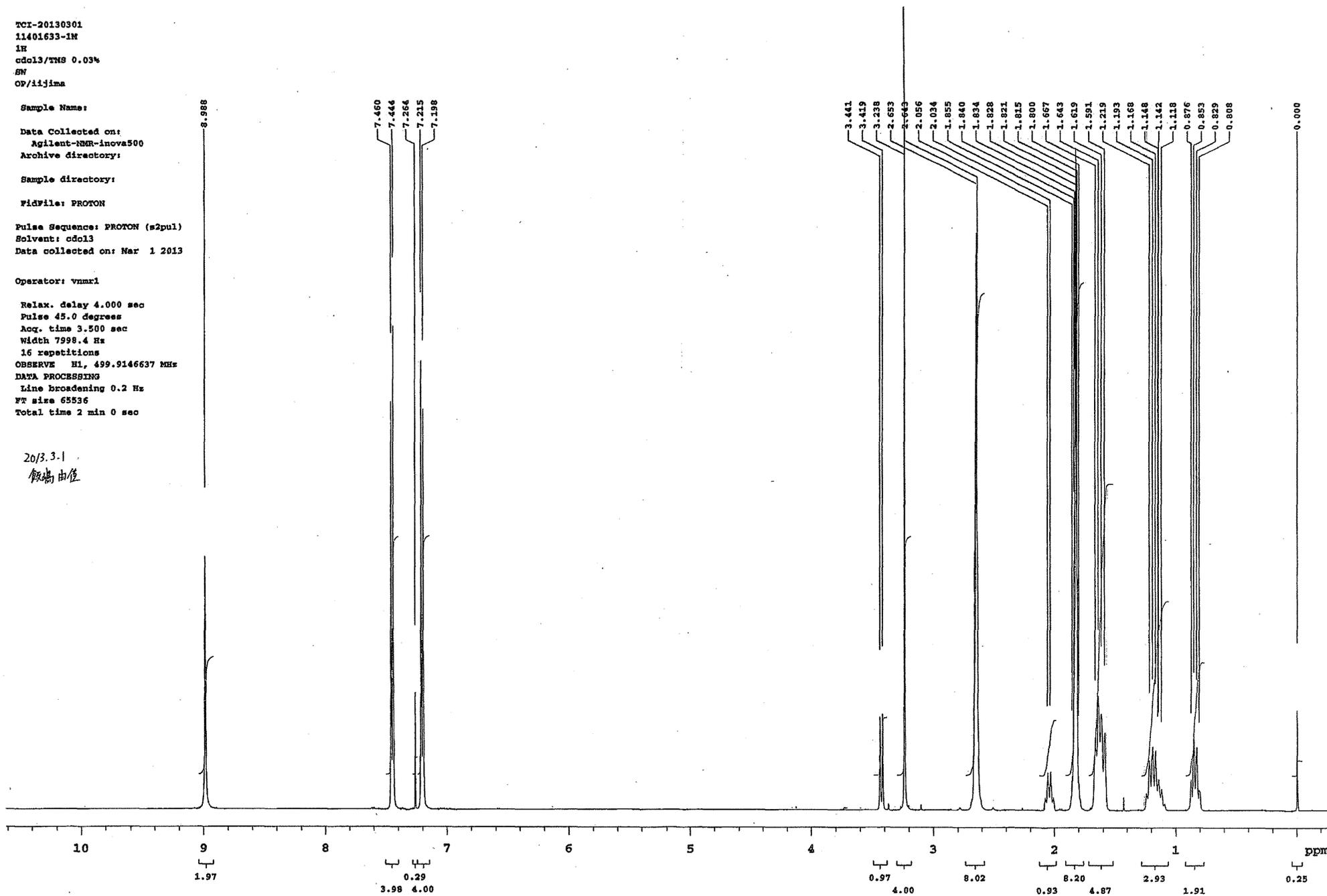
Fidfile: PROTON

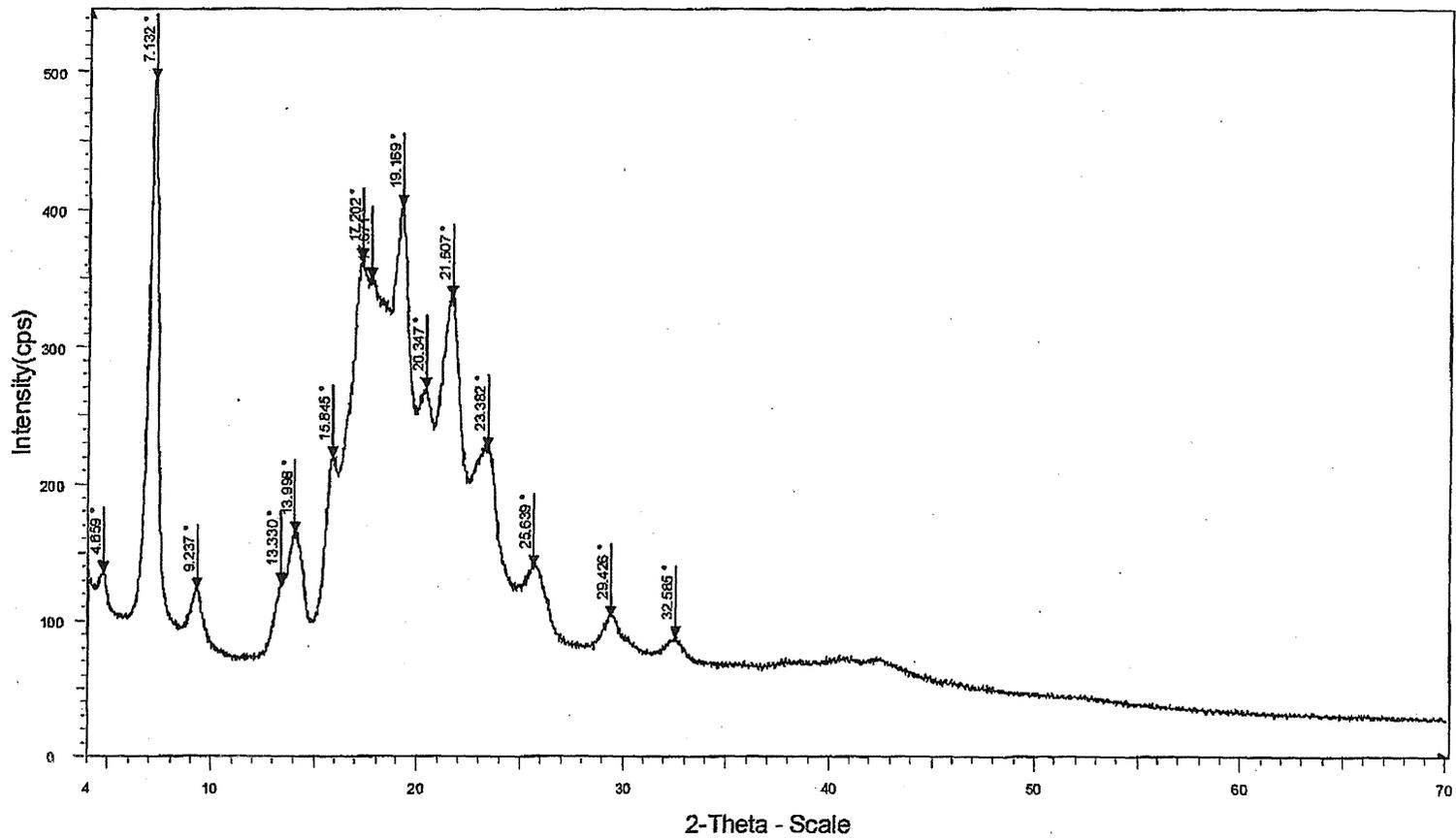
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: cdol3
Data collected on: Mar 1 2013

Operator: vnmr1

Relax. delay 4.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 3.500 sec
Width 7998.4 Hz
16 repetitions
OBSERVE HL, 499.9146637 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.2 Hz
F2 size 65536
Total time 2 min 0 sec

2013.3.1
飯島由佳





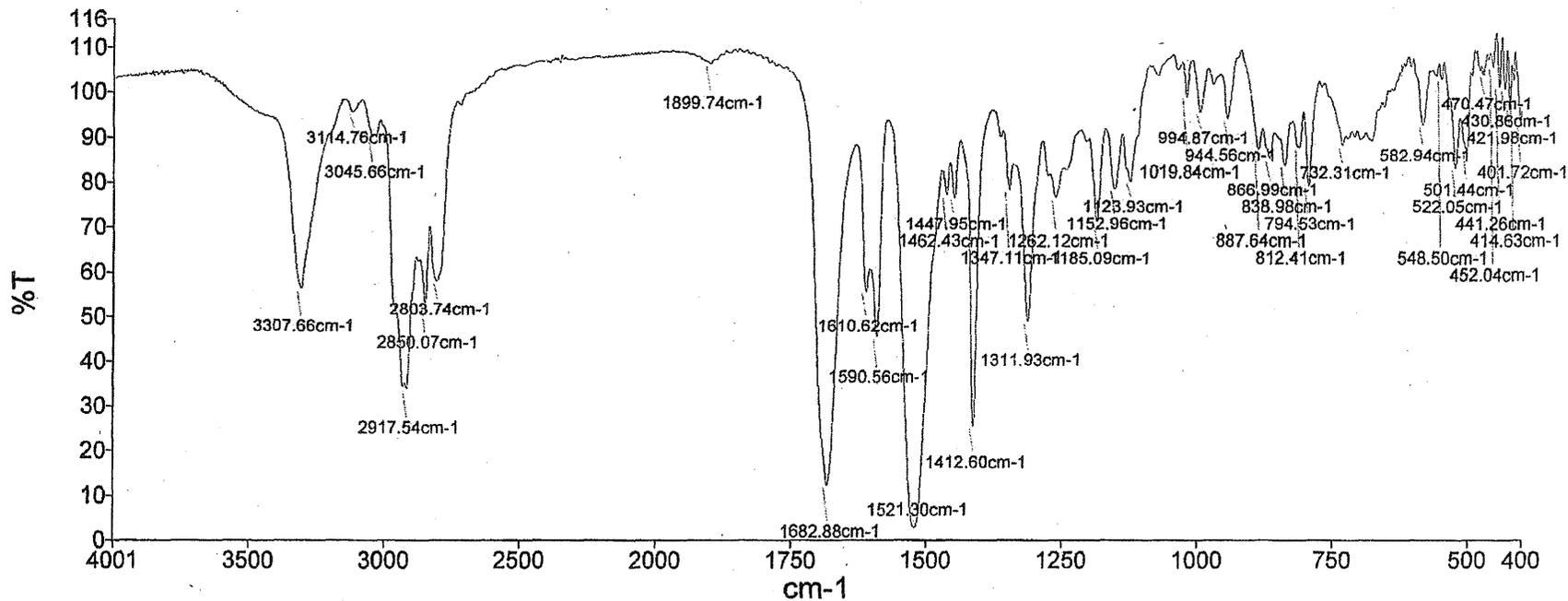
File: 11401633-1.raw - Type: Locked Coupled - Start: 4.000° - End: 70.134° - Step: 0.021° - Step time: 115.2 s - Temp.: 25 °C (Room) - Time Started: 15 s - 2-Theta: 4.000° - Theta: 2.000° - ChI: 0.00° - Ph Operations: Strip kAlpha2 0.500 | Import

11401633-1 箇月

2-13. 3. 4 石川 雄大

測定者
日付

Administrator
2013年3月1日 12:53



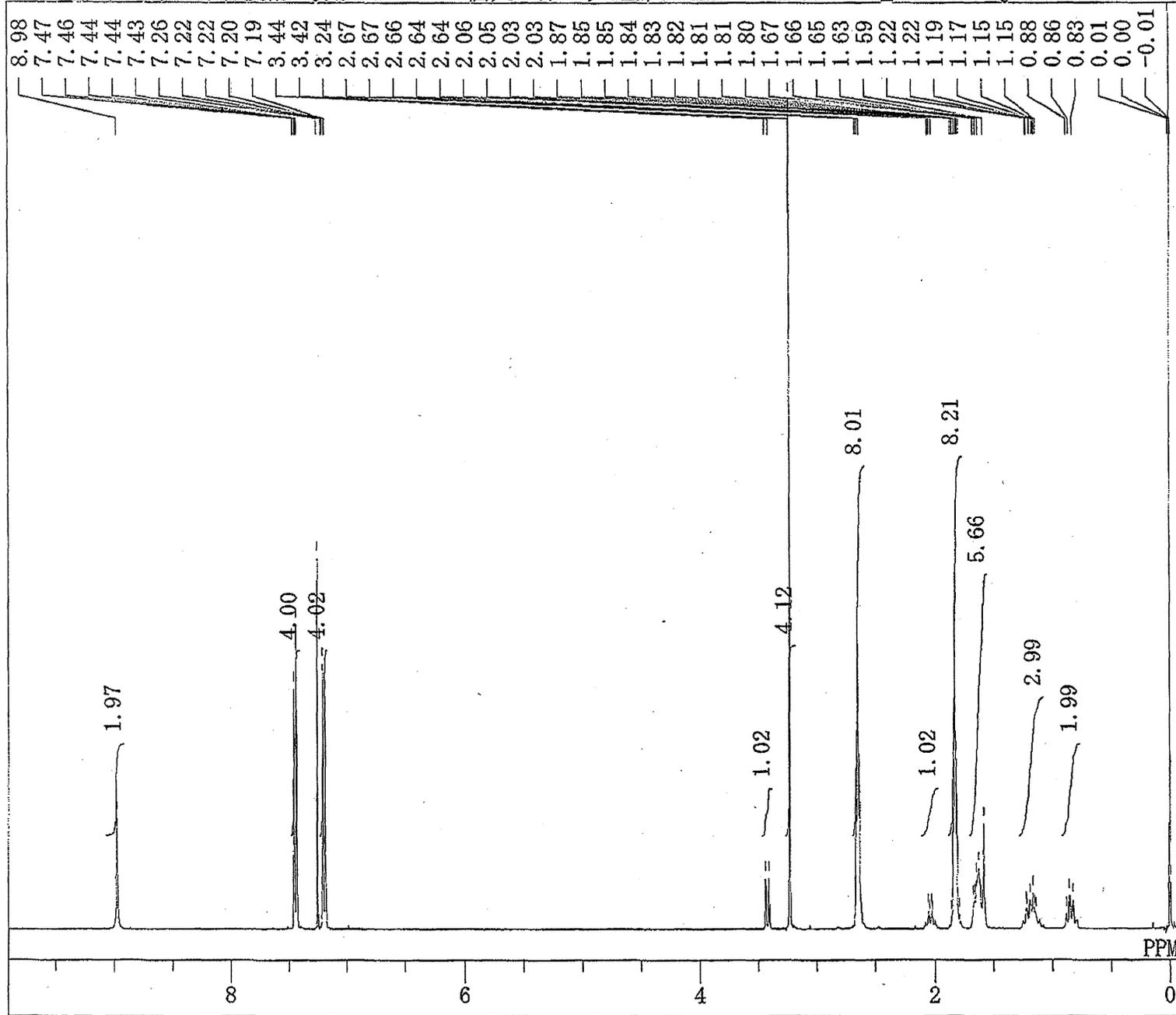
サンプル名	記述
11401633-1箇月 (P092原薬)	

2013.3.1. 松井中利

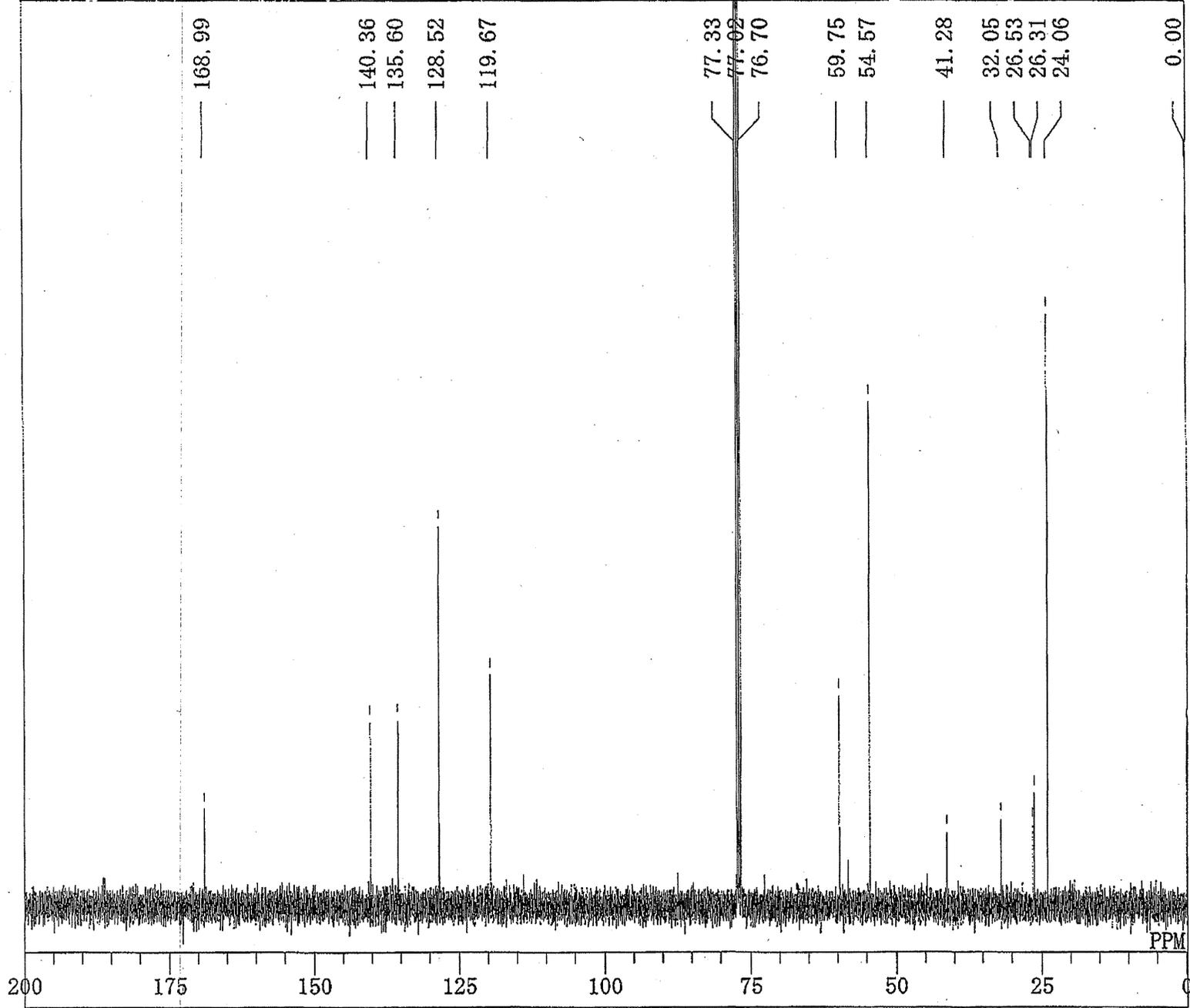
SD確認 2013.3.1.
千葉史彦

Z4144 Exp58 EtOH

H: ¥部署 (深谷) ¥深谷技術 ¥専用 ¥01 PCG ¥2. 個人フォルダ ¥三山 ¥NMR ¥GI6NM130313-3 PROTON-1. jdf



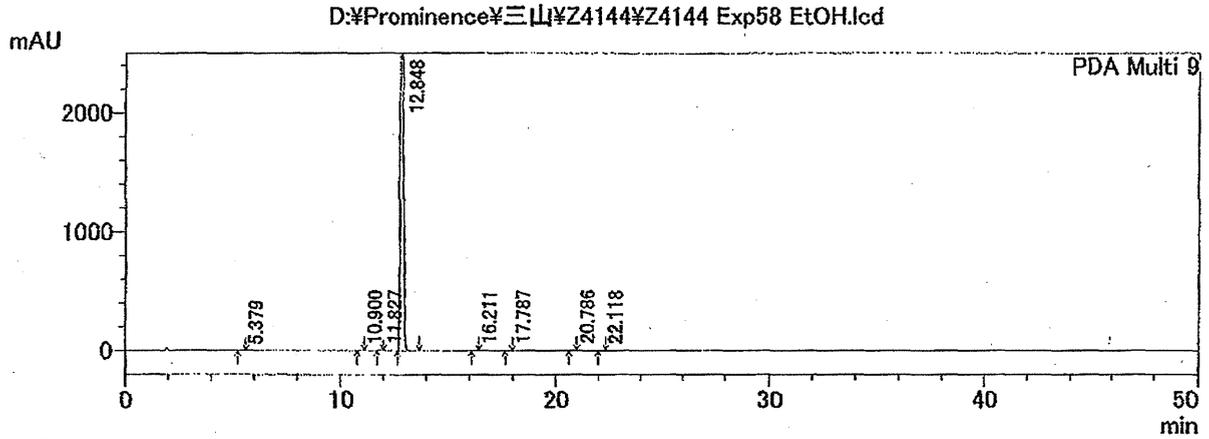
DFILE GI6NM130313-3_PROTON-1. jdf
COMNT Z4144 Exp58 EtOH
DATIM 13-03-2013 10:31:21
OBNUC 1H
EXMOD single_pulse.ex2
OBFRQ 399.78 MHz
OBSET 4.19 KHz
OBFIN 7.29 Hz
POINT 16384
FREQU 7503.00 Hz
SCANS 16
ACQTM 2.1837 sec
PD 5.0000 sec
PW1 5.40 usec
IRNUC 1H
CTEMP 22.7 c
SLVNT CDCL3
EXREF 0.00 ppm
BF 0.12 Hz
RGAIN 46



DFILE GI6NM130313-5 CARBON-1. j
COMNT Z4144 Exp58 EtOH
DATIM 13-03-2013 13:34:34
OBNUC 13C
EXMOD single_pulse_dec
OBFRQ 100.53 MHz
OBSET 5.35 KHz
OBFIN 5.86 Hz
POINT 32768
FREQU 31407.03 Hz
SCANS 512
ACQTM 1.0433 sec
PD 2.0000 sec
PW1 3.00 usec
IRNUC 1H
CTEMP 23.9 c
SLVNT CDCL3
EXREF 0.00 ppm
BF 0.12 Hz
RGAIN 60

==== Shimadzu LCsolution 分析レポート ====

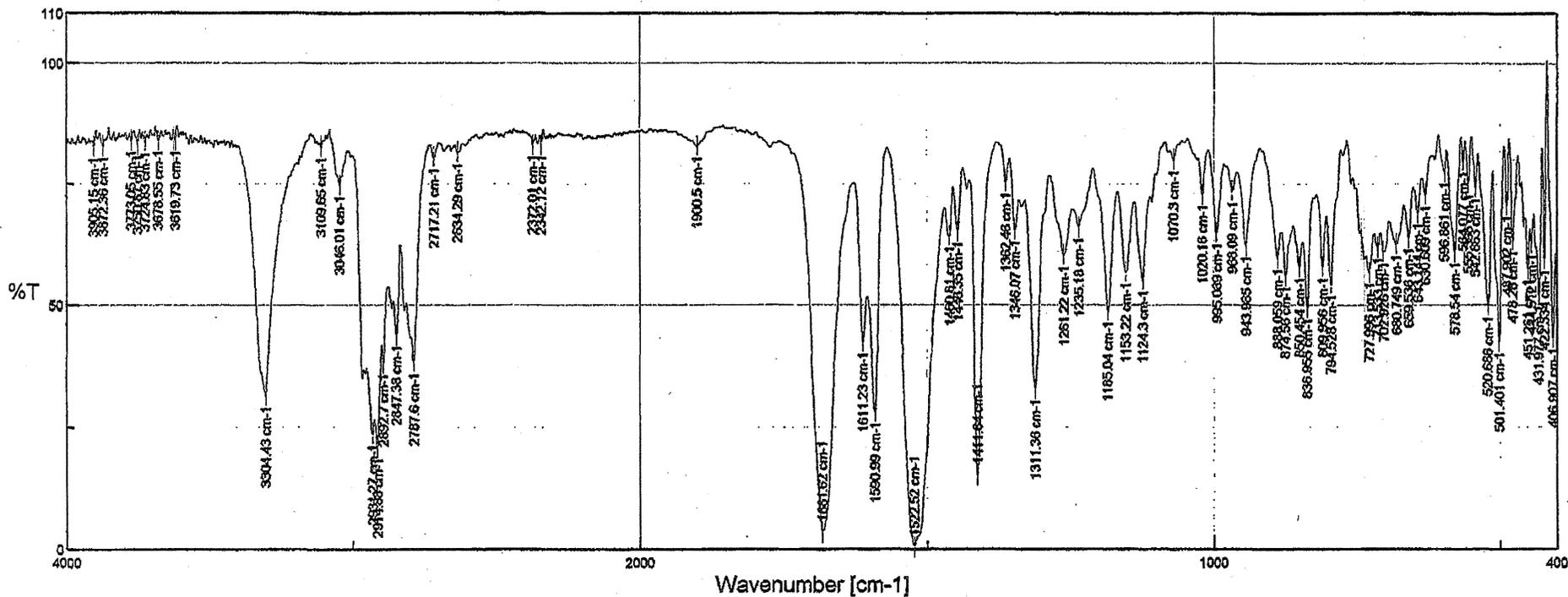
サンプル名 : Z4144 Exp58 EtOH
 サンプルID : Z4144 Exp58 EtOH
 データファイル : Z4144 Exp58 EtOH.lcd
 バッチファイル :
 レポートファイル : Default.lcr
 分析日時 : 2013/03/13 10:33:52
 解析日時 : 2013/03/13 11:33:58



1 PDA Multi 9/254nm 4nm

ピークテーブル

ピーク#	保持時間	高さ	高さ%	面積	面積%
1	5.379	2117	0.052	16933	0.043
2	10.900	2711	0.067	14742	0.037
3	11.827	6922	0.172	37785	0.096
4	12.848	4000003	99.175	39231627	99.480
5	16.211	3184	0.079	19873	0.050
6	17.787	6642	0.165	39876	0.101
7	20.786	9338	0.232	60058	0.152
8	22.118	2372	0.059	15710	0.040
合計		4033290	100.000	39436605	100.000



[コメント情報]

試料名
コメント
測定者
所属
会社

東京化成工業(株)

[データ情報]

作成日時 2013/03/13 15:56
データタイプ 等間隔 データ
横軸 Wavenumber [cm-1]
縦軸 %T
スタート 399.193 cm-1
エンド 4000.6 cm-1
データ間隔 0.964233 cm-1
データ数 3736

[測定情報]

機種名 FT/IR-4100typeA
シリアル番号 A002261016
光源 第1光源
検出器 第1検出器

積算回数 16
分解 4 cm-1
ゼロファイリング On
アポダイゼーション Cosine
ゲイン Auto (32)
アパーチャー Auto (7.1 mm)
スキャンスピード Auto (2 mm/sec)
フィルタ Auto (30000 Hz)

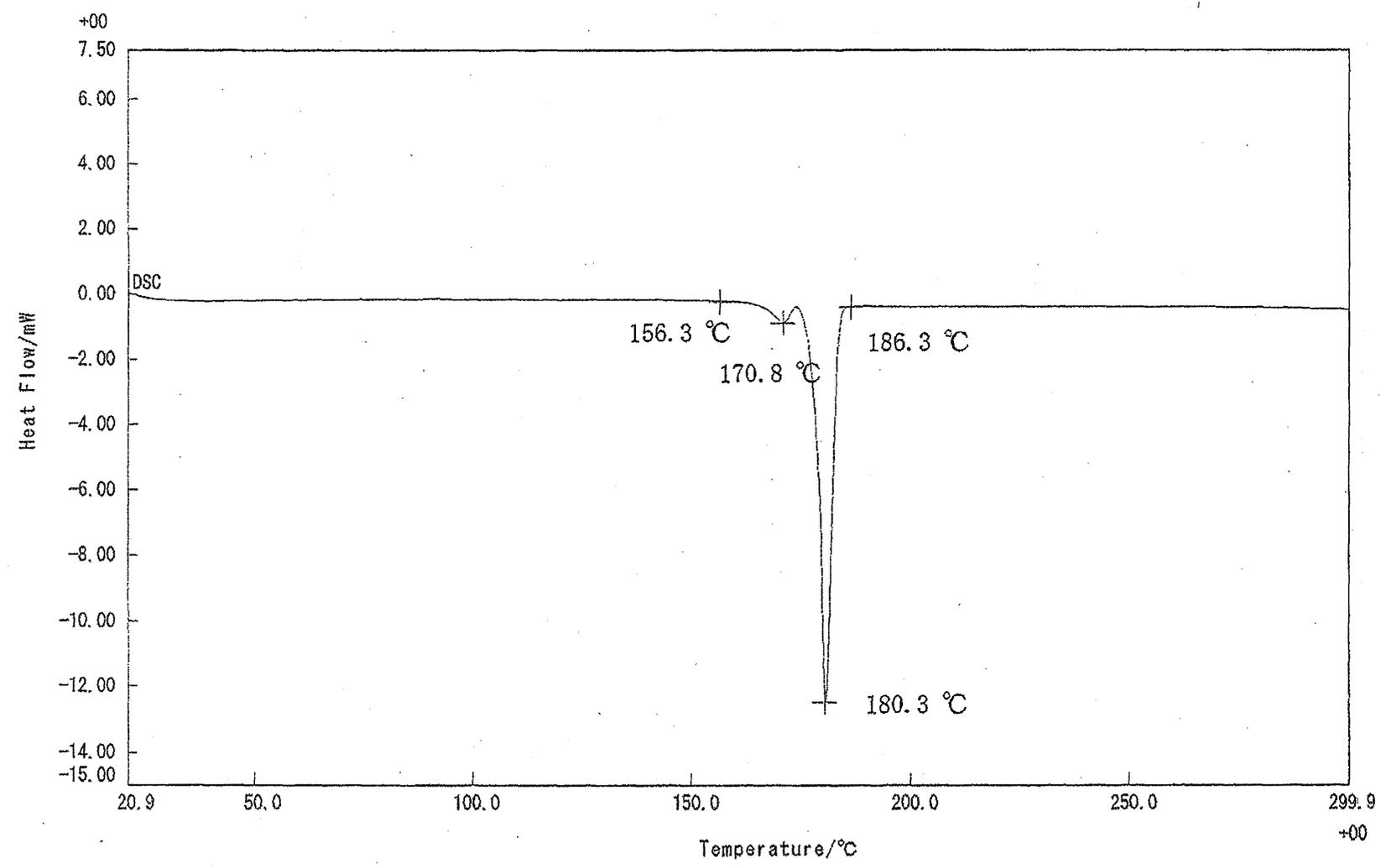
Memory-2

Z4144 Exp58

Nickname : Evo2 DSC8230
Model :
Sample : Z4144 Exp58 EtOH
Weight : 3.100 mg
Sample Pan : Al
Comments1 :
Comments2 :

Reference : Al2O3
Atmosphere : N2
Rate : 10.0°C/min
Sampling : 1.0 s
Operator :

Directory : G:\TpEvo\4Data\三山\Z4144
Meas File : Z4144 Exp58 EtOH
Record : 2013/03/13 12:14:09
Print Out : 2013/03/13 16:13:34



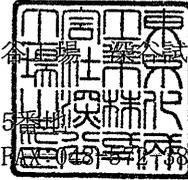


試験成績書

2013年03月21日

国立大学法人岐阜大学大学院
連合創薬医療情報研究科 御中

東京化成工業(株) 深谷工場 薬合試験グループ
〒366-0816
埼玉県深谷市榎合725番地
TEL:048-571-1107、FAX:048-571-1859



製品名 : P092 N,N'-[(シクロヘキシルメチレン)ジ-4,1-フェニル]ピペリジン[2-(1-ヒドロキシエチル)アセトアミド]					
製品コード : Z4144 CAS : 1255766-05-2	等級 :	製品ロット : EGWYC	判定 : 合格	数量 : 60g	
項目			結果		
純度 (HPLC)			99.5 area%		
純度 (Nより)			100.0 %		
融点			175.4 deg-C		