

試験番号【11448097-2】

保存期間【 (2週間)】

ワークシート(核磁気共鳴スペクトル 1/2)

| | | |
|------|--|-----|
| 試験名 | P092 マレイン酸塩原薬の苛酷試験－オープン状態での保存安定性－ | QC欄 |
| 試験施設 | (株)クレハ分析センター 医薬本部 医薬部 安定性試験室 (株)クレハ 医薬品事業部 吸着医薬技術センター 製剤研究室 | ✓ |

保存検体に関する記録

| | | |
|------|--------------------|-----|
| 保存期間 | 管理番号 | QC欄 |
| 2週間 | W6ANM - <u>2週間</u> | ✓ |

使用機器に関する記録

| 機器名 | 型式 | 機体番号 | 製造業者 | 使用の有無* | QC欄 |
|---------|-----------------------|------------|-----------------|--------|-----|
| 核磁気共鳴装置 | UNITY INOVA 500 | S010295 | アジレント・テクノロジー(株) | (有)・無 | ✓ |
| | AX504 | 1120473798 | メトラー・トレド(株) | 有・(無) | |
| 上皿電子天びん | XS204 | 1127380778 | | 有・(無) | |
| | XS204V | B104105790 | | (有)・無 | |
| | AE163 | D48522 | | 有・(無) | |

*：使用の有無：該当する方に○をする

使用する試薬に関する記録

| 試薬名 | 規格・純度等 | 製造業者 | ロット番号 | 開封日 | QC欄 |
|-----------------------------|---------|-------------------|----------|-----------|-----|
| ジメチルスルホキシド-D6(TMS 0.03%) | NMR 測定用 | Acros Organics | A0305910 | 2013.7.25 | ✓ |

器具類に関する記録（以下に記載するものから使用し、使用したものには☑を記入する。記載の無い汎用器具を使用した場合、ワークシートに使用記録を記入する。）

| 器具名及び確認内容 | 確認 | QC欄 |
|---|----|-----|
| ☑スパーテル | ✓ | ✓ |
| ☑パスツールピペット | | |
| ☑バイアル瓶 | | |
| ☑NMR用測定チューブ（(株)シゲミ：外径5mm，長さ180mm） | | |
| ☑ボルテックスミキサー | | |
| □プッシュボタン式液体用微量体積計 (名称：Finnpipette F2，機体番号：HJ01028) | | |

備考欄(記載が無い場合は斜線)

| 備考欄(記載が無い場合は斜線) | QC欄 |
|---|-----|
| 溶媒はアソルメを用いたため、プッシュボタン式液体用微量体積計を使用しなかった。2013.7.25 飯島由佳 | ✓ |

| | | | |
|------|------------------|------|------------------|
| 試験実施 | 担当者氏名： 飯島由佳 | QC実施 | 担当者氏名： 島崎 昭 |
| | 日付： 2013.7.25 | | 日付： 2013.7.29 |

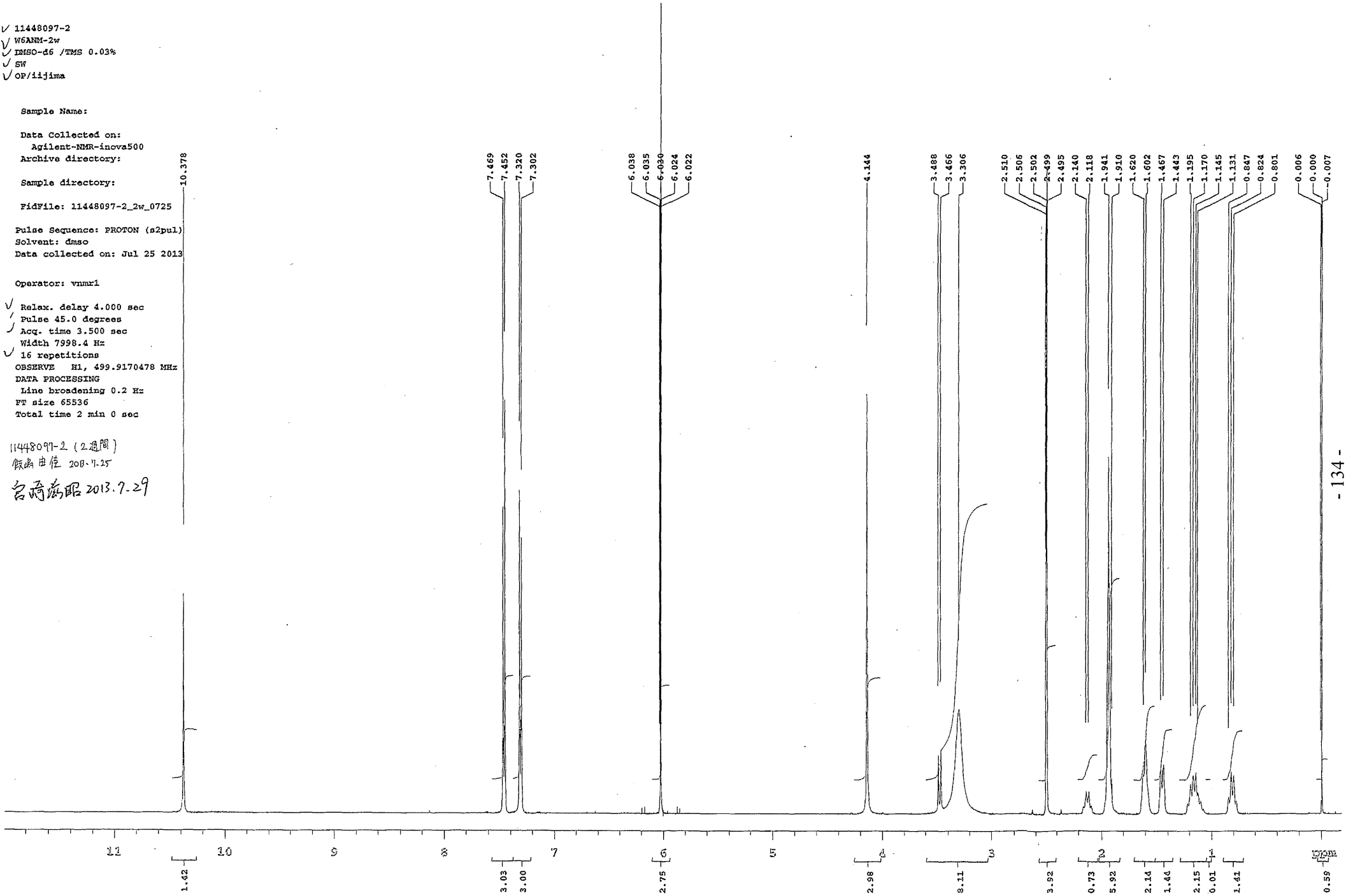
✓ 11448097-2
 ✓ W5ANM-2w
 ✓ DMSO-d6 /TMS 0.03%
 ✓ SW
 ✓ OP/Iijima

Sample Name:
 Data Collected on:
 Agilent-NMR-inova500
 Archive directory:
 Sample directory:
 FidFile: 11448097-2_2w_0725
 Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
 Solvent: dmsd
 Data collected on: Jul 25 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, 499.9170478 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.2 Hz
 FT size 65536
 Total time 2 min 0 sec

11448097-2 (2週間)
 鉄晶由位 2013.7.25
 白崎病館 2013.7.29



| Integral | start (ppm) | end | value |
|----------|-------------|------------|-------|
| . | 10.4797 | 10.2566 | 1.418 |
| 2 | 7.57088 | 7.38174 | 3.028 |
| 3 | 7.38174 | 7.21883 | 3.003 |
| 4 | 6.10879 | 5.94534 | 2.745 |
| 5 | 4.26137 | 4.01974 | 2.976 |
| 5 | 3.59663 | 3.04067 | 8.108 |
| 7 | 2.57858 | 2.41622 | 3.919 |
| 3 | 2.21025 | 2.04515 | 0.726 |
| 3 | 2.03258 | 1.83851 | 5.916 |
| 0 | 1.70717 | 1.52349 | 2.135 |
| . | 1.52349 | 1.36386 | 1.442 |
| 2 | 1.29345 | 1.0562 | 2.154 |
| 3 | 1.0562 | 1.01246 | 0.010 |
| 1 | 0.900944 | 0.71945 | 1.414 |
| 5 | 0.0440536 | -0.0543469 | 0.593 |

11448097-2 (2週間)

假崎由佳 2013.7.25

宮崎落胆 2013.7.29

11448097-2
W6AMM-2w
DMSO-d6 /TMS 0.03%
SW
OP/iiijima

Sample Name:

Data Collected on:
Agilent-NMR-inoava500
Archive directory:

Sample directory:

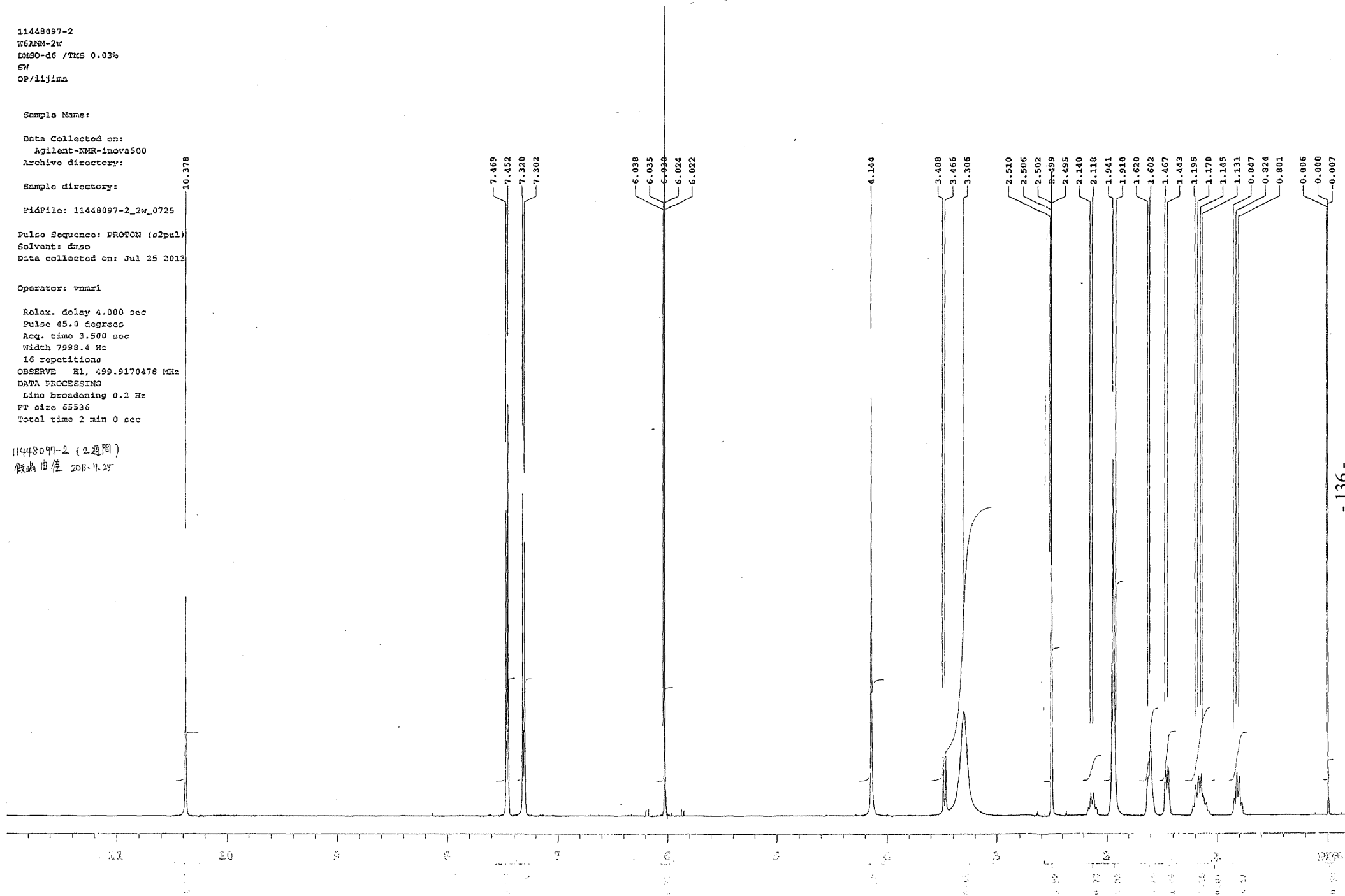
FidFile: 11448097-2_2w_0725

Pulse Sequence: PROTON (e2pu1)
Solvent: dmsc
Data collected on: Jul 25 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, 499.8170478 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.2 Hz
FT size 65536
Total time 2 min 0 sec

11448097-2 (2週目)
假晶出位 2013.7.25



| egral | start (ppm) | end | value |
|-------|-------------|------------|-------|
| 1 | 10.4797 | 10.2566 | 1.418 |
| 2 | 7.57088 | 7.38174 | 3.028 |
| 3 | 7.38174 | 7.21883 | 3.003 |
| 4 | 6.10879 | 5.94534 | 2.745 |
| 5 | 4.26137 | 4.01974 | 2.976 |
| 5 | 3.59663 | 3.04067 | 8.108 |
| 7 | 2.57858 | 2.41622 | 3.919 |
| 3 | 2.21025 | 2.04515 | 0.726 |
| 9 | 2.03258 | 1.83851 | 5.916 |
| 0 | 1.70717 | 1.52349 | 2.135 |
| 1 | 1.52349 | 1.36386 | 1.442 |
| 2 | 1.29345 | 1.0562 | 2.154 |
| 3 | 1.0562 | 1.01246 | 0.010 |
| 4 | 0.900944 | 0.71945 | 1.414 |
| 5 | 0.0440536 | -0.0543469 | 0.593 |

11448097-2 (2週間)
 飯島由佳 2013.7.25

試験番号【11448097-2】

保存期間【 (4週間)】

ワークシート(核磁気共鳴スペクトル 1/2)

| | | |
|------|--|-----|
| 試験名 | P092 マレイン酸塩原薬の苛酷試験-オープン状態での保存安定性- | QC欄 |
| 試験施設 | (株)クレハ分析センター 医薬本部 医薬部 安定性試験室 (株)クレハ 医薬品事業部 吸着医薬技術センター 製剤研究室 | ✓ |

保存検体に関する記録

| | | |
|------|-------------------|-----|
| 保存期間 | 管理番号 | QC欄 |
| 4週間 | W6ANM- <u>4週間</u> | ✓ |

使用機器に関する記録

| 機器名 | 型式 | 機体番号 | 製造業者 | 使用の有無* | QC欄 |
|---------|-----------------------|------------|-----------------|--------|-----|
| 核磁気共鳴装置 | UNITY INOVA 500 | S010295 | アジレント・テクノロジー(株) | 有・無 | ✓ |
| 上皿電子天びん | AX504 | 1120473798 | メトラー・トレド(株) | 有・無 | |
| | XS204 | 1127380778 | | 有・無 | |
| | XS204V | B104105790 | | 有・無 | |
| | AE163 | D48522 | | 有・無 | |

*：使用の有無：該当する方に○をする

使用する試薬に関する記録

| 試薬名 | 規格・純度等 | 製造業者 | ロット番号 | 開封日 | QC欄 |
|-----------------------------|--------|-------------------|----------|----------|-----|
| ジメチルスルホキシド・D6(TMS 0.03%) | NMR測定用 | Acros Organics | A0705910 | 2013.8.8 | ✓ |

器具類に関する記録(以下に記載するものから使用し、使用したものには☑を記入する。記載の無い汎用器具を使用した場合、ワークシートに使用記録を記入する。)

| 器具名及び確認内容 | 確認 | QC欄 |
|--|----|-----|
| ☑スパテル ☑パスツールピペット ☑バイアル瓶 ☑ピンセット ☑NMR用測定チューブ((株)シグミ:外径5mm,長さ180mm) ☑ボルテックスミキサー □プッシュボタン式液体用微量体積計 (名称: Finnpiptette F2, 機体番号: HJ01028) | ✓ | ✓ |

| 備考欄(記載が無い場合は斜線) | QC欄 |
|---|-----|
| 溶媒はバイアル入りを使用したため、プッシュボタン式液体用微量体積計は使用しなかった。 2013.8.8 飯島由佳 | ✓ |

| | | | |
|------|--------------|------|--------------|
| 試験実施 | 担当者氏名: 飯島由佳 | QC実施 | 担当者氏名: 吉崎 裕昭 |
| | 日付: 2013.8.8 | | 日付: 2013.8.9 |

ワークシート(核磁気共鳴スペクトル 2/2)

試料溶液の調製に関する記録

| 操作 | 確認 | QC欄 |
|--|--|-------------------|
| 乾燥検体 10~50mg を DMSO-D ₆ (TMS0.03%入り) 0.5~1.0mL に溶かす。NMR 測定用チューブに封入する。 | <p>秤量記録添付欄</p> <p>11448097-2</p> <p>08.08.13 09:57:14</p> <p>W6ANM- 0.0119 g</p> <p>4週間 飯嶋由佳</p> | <p>✓</p> <p>✓</p> |

核磁気共鳴スペクトルの測定に関する記録

| 操作 | 確認 | QC欄 |
|--|----|-----|
| 指図：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：核磁気共鳴装置に装着した500MHz ¹ H- ¹⁹ F/ ¹⁵ N- ³¹ P 5mm PFG Switchable P robe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。 | ✓ | ✓ |
| 条件の確認 (確認したものに☑を記入する) | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> 回転数 (16Hz) <input checked="" type="checkbox"/> 測定温度 (常温) (<u>24.3</u> °C) <input checked="" type="checkbox"/> パルス角度 45度 <input checked="" type="checkbox"/> 照射時間 3.5 秒 <input checked="" type="checkbox"/> ディレイ間隔 4 秒 <input checked="" type="checkbox"/> 積算回数 16 回 <p style="text-align: center;">TMS ^{確認証} 2013.8.29 飯嶋由佳</p> | ✓ | ✓ |
| 指図：0ppm 付近の TSP 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。化学シフト、多重度、結合定数、シグナル面積強度比を求める。n=1 で行い、経時的なスペクトルの変化の有無を確認する。 得られたスペクトルは別途添付する | ✓ | ✓ |

| 備考欄(記載が無い場合は斜線) | QC欄 |
|---|-----|
| 保存開始時の 1.033 及び 1.044 付近に検出されていた 3 がルの強度が保存期間 4 週間において消失した。 2013.8.8 飯嶋由佳 | ✓ |

| | | | |
|------|--------------|------|--------------|
| 試験実施 | 担当者氏名: 飯嶋 由佳 | QC実施 | 担当者氏名: 名前 義昭 |
| | 日付: 2013.8.8 | | 日付: 2013.8.9 |

11448097-2
W6ANM-4w
DMSO-d6 / TMS 0.03%
SW
OP/iiijima

11448097-2
Sample Name: W6ANM-4週間

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

Sample directory:

Fidfile: PROTON

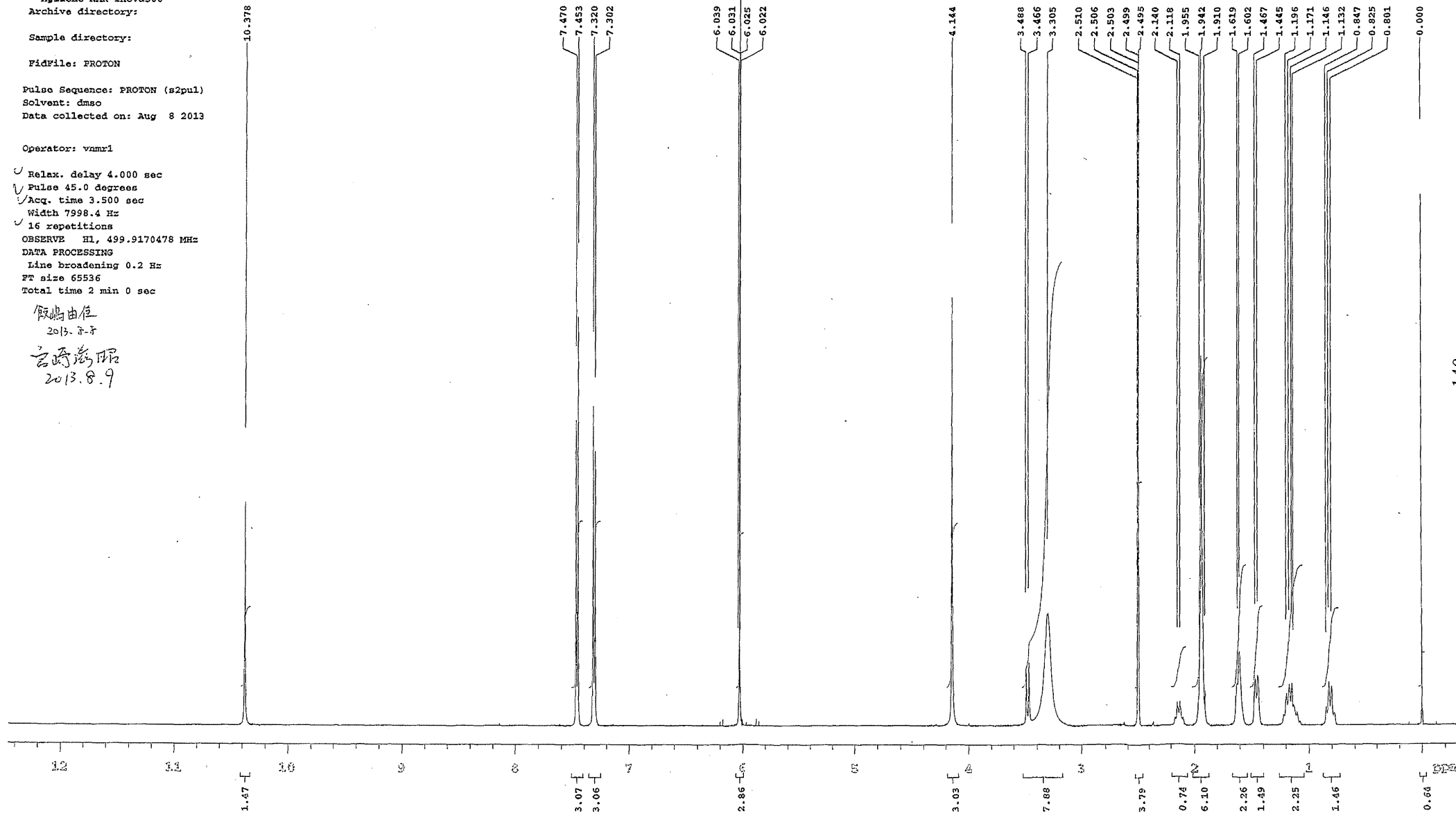
Pulse Sequence: PROTON (s2pu1)
Solvent: dmsc
Data collected on: Aug 8 2013

Operator: vnmr1

Relax. delay 4.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 3.500 sec
Width 7998.4 Hz
16 repetitions
OBSERVE H1, 499.9170478 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.2 Hz
FT size 65536
Total time 2 min 0 sec

飯嶋由佳
2013.8.9

吉野海平
2013.8.9



11448097-2 W6ANN -4週開

飯嶋由佳 2013.8.8

宮崎裕昭 2013.8.9

| egral | start (ppm) | end | value |
|-------|-------------|------------|-------|
| 1 | 10.4141 | 10.3293 | 1.474 |
| 2 | 7.51 | 7.41118 | 3.067 |
| 3 | 7.35754 | 7.25181 | 3.064 |
| 4 | 6.06123 | 5.99472 | 2.857 |
| 5 | 4.19024 | 4.09173 | 3.028 |
| 6 | 3.52132 | 3.17592 | 7.881 |
| 7 | 2.53911 | 2.46445 | 3.794 |
| 8 | 2.19871 | 2.06789 | 0.743 |
| 9 | 2.02101 | 1.8836 | 6.098 |
| 0 | 1.66969 | 1.54169 | 2.264 |
| 1 | 1.51189 | 1.4024 | 1.494 |
| 2 | 1.26781 | 1.04852 | 2.251 |
| 3 | 0.882544 | 0.736665 | 1.463 |
| 4 | 0.0284313 | -0.0280379 | 0.636 |

11448097-2
W6ANM-4w
DMSO-d6 / TMS 0.03%
SW
OP/ijima

11448097-2

Sample Name: W6ANM-4w

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

Sample directory:

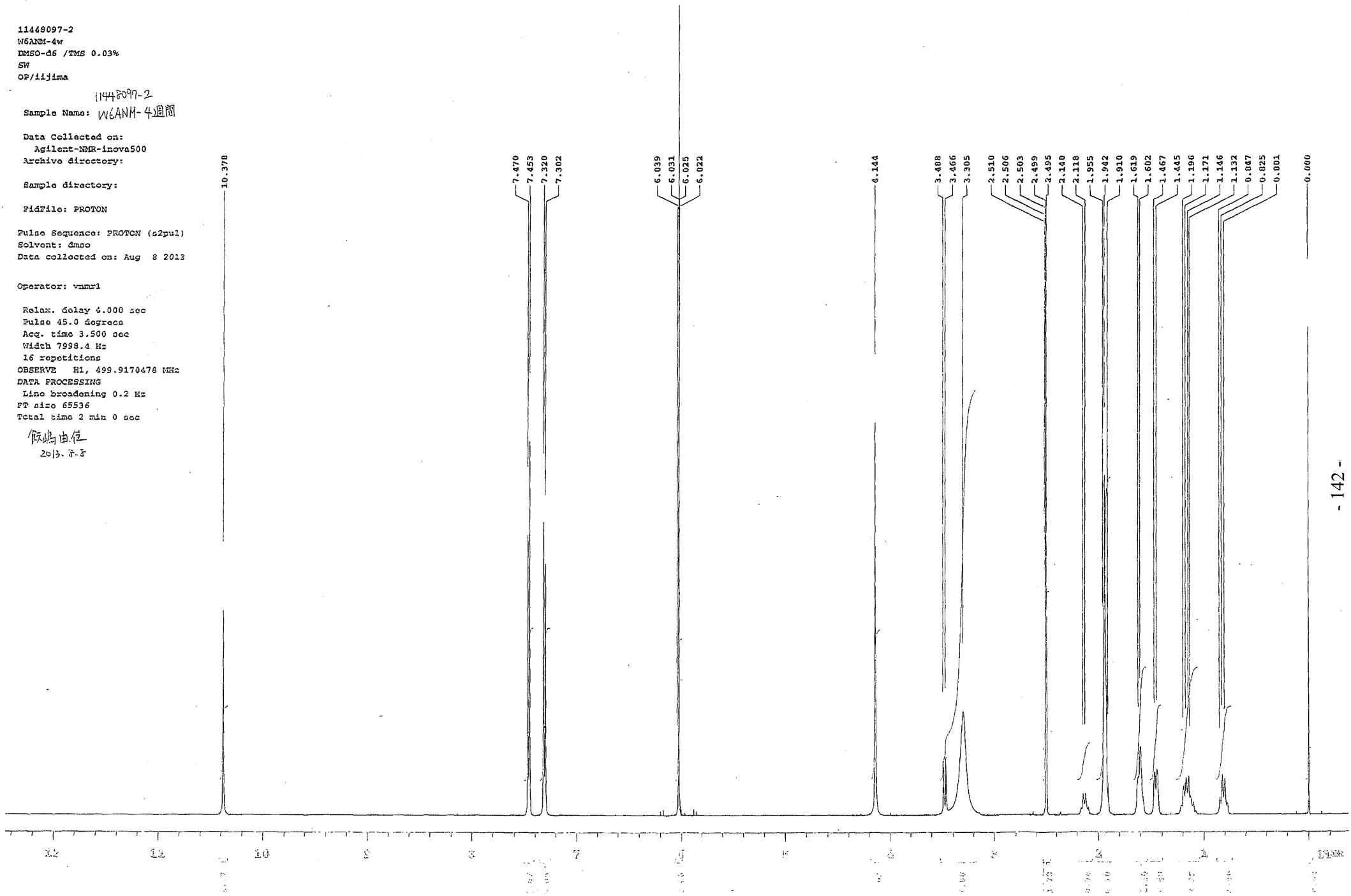
FidFile: PROTON

Pulse Sequence: PROTON (a2pul)
Solvent: dms
Data collected on: Aug 8 2012

Operator: vnmr1

Relax. delay 4.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 3.500 sec
Width 7998.4 Hz
16 repetitions
OBSERVE H1, 499.9170478 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.2 Hz
FT size 65536
Total time 2 min 0 sec

作成由位
2013.8.8



| egral | start (ppm) | end | value |
|-------|-------------|------------|-------|
| 1 | 10.4141 | 10.3293 | 1.474 |
| 2 | 7.51 | 7.41118 | 3.067 |
| 3 | 7.35754 | 7.25181 | 3.064 |
| 4 | 6.06123 | 5.99472 | 2.857 |
| 5 | 4.19024 | 4.09173 | 3.028 |
| 6 | 3.52132 | 3.17592 | 7.881 |
| 7 | 2.53911 | 2.46445 | 3.794 |
| 8 | 2.19871 | 2.06789 | 0.743 |
| 9 | 2.02101 | 1.8836 | 6.098 |
| 0 | 1.66969 | 1.54169 | 2.264 |
| 1 | 1.51189 | 1.4024 | 1.494 |
| 2 | 1.26781 | 1.04852 | 2.251 |
| 3 | 0.882544 | 0.736665 | 1.463 |
| 4 | 0.0284313 | -0.0280379 | 0.636 |

11448097-2 W6ANM - 4週期
飯嶋由佳 2013.5.8

試験番号【 11448097-2 】

保存期間【 〇 週間 】

ワークシート(純度 1/3)

| | | |
|------|--|-----|
| 試験名 | P092 マレイン酸塩原薬の苛酷試験-オープン状態での保存安定性- | QC欄 |
| 試験施設 | (株)クレハ分析センター 医薬本部 医薬部 安定性試験室 (株)クレハ 医薬品事業部 吸着医薬技術センター 製剤研究室 | ✓ |

保存検体に関する記録

| | | |
|------|--------------|-----|
| 保存期間 | 管理番号 | QC欄 |
| 〇 週間 | W6ANM - 〇 週間 | ✓ |

使用機器に関する記録

| 機器名 | 型式 | 機体番号 | 製造業者 | 使用の有無* | QC欄 |
|-------------------|------------|--------------------|-------------|--------|-----|
| 上皿電子天びん | AX504 | 1120473798 | メトラー・トレド(株) | (有)・無 | ✓ |
| 超音波洗浄器 | RK510H | 10321.00069719.001 | BANDELIN | 有・(無) | |
| 高速液体クロマト グラフィー | LC20A シリーズ | 試験計画書に記載 | (株)島津製作所 | (有)・無 | |

*使用の有無：該当する方に○をする

使用した試薬に関する記録

| 試薬名 | 品質規格 | 製造業者 | ロット番号 | 開封日 | QC欄 |
|----------|-------|-----------|-------|-----|-----|
| アセトニトリル | HPLC用 | キシダ化学(株) | | | ✓ |
| トリフルオロ酢酸 | 特級 | 東京化成工業(株) | | | |
| 蒸留水 | HPLC用 | キシダ化学(株) | | | |
| 精製水 | 日局 | 共栄製薬(株) | | | |

器具類に関する記録 (記載が無い場合は斜線をする)

| 器具名 | 備考 | 確認 | QC欄 |
|------------------|---|----|-----|
| カラム | Inertsil ODS-2 250×4.6 mmI.D. (株)ジーエルサイエンス | ✓ | ✓ |
| 化学用体積計 | メスシリンダー, 全量フラスコ, 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を使用した場合の名称: — 機体番号: —) | ✓ | |
| 汎用器具類 | 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する) | ✓ | |
| | タッチミキサー | ✓ | |
| | 除電器 | ✓ | |
| | スパーテル | ✓ | |
| | パスツールピペット, 三角フラスコ, バイアル瓶などの汎用のガラス器具 | ✓ | |
| 計画書のある その他の器具 | | | |
| 計画書に記載 が無い器具 | | | |

備考欄 (使用しない場合は斜線)

| 備考欄 (使用しない場合は斜線) | QC欄 |
|---|-----|
| 移動相反び試料溶解液は試験番号11448097-1 純度で調製したものを使用したため、調製は行われなかった。詳細は同試験のワークシート参照(必要箇所のコピーを別紙添付する)。 | ✓ |

| | | | |
|------|----------------------------------|------|-----------------|
| 試験実施 | 担当者氏名: 浦本キツキ | QC実施 | 担当者氏名: 松井ゆかり |
| | 日付: 2013.7.10, 2013.7.11 - 144 - | | 日付: 2013.7.12 |

試験番号【 11448097-2 】

保存期間【 0 週間 】

ワークシート(純度 2/3)

移動相 B の調製 (調製量は、必要に応じて、同じ比率で変更可)

| 操 作 | QC欄 |
|---|-----|
| 指図：蒸留水 1000 mL にトリフルオロ酢酸 2 mL 加え振り混ぜる。 記録：蒸留水 _____ mL にトリフルオロ酢酸 _____ mL 加え振り混ぜた。 | ✓ |

アセトニトリル及び移動相 B の脱気の記録

| 操 作 | QC欄 |
|---|-----|
| 超音波脱気時間 (アセトニトリル) _____ 月 _____ 日 _____ : _____ ~ _____ 月 _____ 日 _____ : _____ (移動相B) _____ 月 _____ 日 _____ : _____ ~ _____ 月 _____ 日 _____ : _____ | ✓ |

試料溶解液の調製

| 操 作 | QC欄 |
|--|-----|
| 指図：アセトニトリル 1 容量と精製水 1 容量を振り混ぜる。 記録：アセトニトリル _____ mL と精製水 _____ mL を振り混ぜた。 | ✓ |

試料溶液の調製 (n=3)

| 操 作 | 確認 | QC欄 | | | | | | | | |
|--|----------|------|--------------------------|----------|--------------------------|----------|--------------------------|----------|---|---|
| 乾燥検体約 5 mg を量る。 <検体の秤量値> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">乾燥検体</td> <td style="text-align: center;">補本つき</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">12.27.2013 1 8.9919 g</td> <td style="text-align: center;">13:39:22</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">12.27.2013 2 8.9919 g</td> <td style="text-align: center;">13:42:25</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">12.27.2013 3 8.9919 g</td> <td style="text-align: center;">13:44:32</td> </tr> </table> | 乾燥検体 | 補本つき | 12.27.2013 1 8.9919 g | 13:39:22 | 12.27.2013 2 8.9919 g | 13:42:25 | 12.27.2013 3 8.9919 g | 13:44:32 | ✓ | ✓ |
| 乾燥検体 | 補本つき | | | | | | | | | |
| 12.27.2013 1 8.9919 g | 13:39:22 | | | | | | | | | |
| 12.27.2013 2 8.9919 g | 13:42:25 | | | | | | | | | |
| 12.27.2013 3 8.9919 g | 13:44:32 | | | | | | | | | |
| 試料溶解液に溶かし、20 mL にする。 | ✓ | ✓ | | | | | | | | |

| | | | |
|------|---------------|------|---------------|
| 試験実施 | 担当者氏名: 浦本さつき | QC実施 | 担当者氏名: 松井ゆかり |
| | 日付: 2013.7.10 | | 日付: 2013.7.12 |

ワークシート(純度 3/3)

システム適合性の確認

| 操 作 | 確認 | QC 欄 |
|---|----|------|
| 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（試料溶液- <u>1</u> を使用した）。 | ✓ | ✓ |

システム適合性の判定

| 操 作 | 判定*1 | QC 欄 |
|---|----------------|------|
| 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。また、6 回繰り返し測定したときの P092 のピーク面積の相対標準偏差 (RSD) が 2.0 % 以下である。 <u>HPLC のブラウザレポートを参照し、確認する。</u> | 適合 ・ 不適合 | ✓ |

*1：判定：該当する方に○をする。

HPLC 分析

| 操 作 | | QC 欄 | |
|--|--|------|----|
| 試料溶液 5 μL 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】 | | ✓ | |
| 操作条件 | | | 確認 |
| 検出器 | 紫外吸光光度計 (測定波長：254 nm) | | ✓ |
| 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：250×4.6 mmI.D. シリアル番号：2LS11106 | | ✓ |
| カラム温度 | 40℃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分間の直線グラジェント法で60：40にし、その後30分間この条件を保つ。 | | ✓ |
| 液量 | 1.0 mL/min | | ✓ |
| 試料溶液注入量 | 5 μL | | ✓ |
| 備考 (記載がない場合は斜線をする) | / | | |

純度の計算式及び規格合致の判定方法

| 純度の計算式及び規格合致の判定方法 | | | QC 欄 |
|--|---|--------|------|
| 本品の純度 (%) = (P092 のピーク面積) / (保持時間 4 分から 35 分のピーク面積の合計) × 100 | | | ✓ |
| サンプル名 | 判定基準 | 判定*1 | |
| 試料溶液-1 | 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 | 適合・不適合 | |
| 試料溶液-2 | | 適合・不適合 | |
| 試料溶液-3 | | 適合・不適合 | |
| *1：判定：HPLC のブラウザレポートを参照し、該当する方に○をする。 | | | |

| | | | |
|------|-------------------------|------|------------------|
| 試験実施 | 担当者氏名： 浦本 ともき | QC実施 | 担当者氏名： 松井 ゆかり |
| | 日付：2013.7.10, 2013.7.11 | | 日付：2013.7.12 |

ワークシート(純度 1/3)

| | | |
|------|--|-----|
| 試験名 | P092 コハク酸塩原薬の苛酷試験-オープン状態での保存安定性- | QC欄 |
| 試験施設 | (株)クレハ分析センター 医薬本部 医薬部 安定性試験室 (株)クレハ 医薬品事業部 吸着医薬技術センター 製剤研究室 | ✓ |

保存検体に関する記録

| | | |
|------|-------------|-----|
| 保存期間 | 管理番号 | QC欄 |
| 0 週間 | GEKHK- 0 週間 | ✓ |

使用機器に関する記録

| 機器名 | 型式 | 機体番号 | 製造業者 | 使用の有無* | QC欄 |
|-------------------|------------|--------------------|-------------|---------|-----|
| 上皿電子天びん | AX504 | 1120473798 | メトラー・トレド(株) | (有)・無 | ✓ |
| 超音波洗浄器 | RK510H | 10321.00069719.001 | BANDELIN | (有)・無 ✓ | |
| 高速液体クロマト グラフィー | LC20A シリーズ | 試験計画書に記載 | (株)島津製作所 | (有)・無 | |

*使用の有無：該当する方に○をする

使用した試薬に関する記録

| 試薬名 | 品質規格 | 製造業者 | ロット番号 | 開封日 | QC欄 |
|----------|-------|-----------|------------------|---------------------|-----|
| アセトニトリル | HPLC用 | キシダ化学(株) | F98086C, C98413D | 2013.5.30, 2013.7.9 | ✓ |
| トリフルオロ酢酸 | 特級 | 東京化成工業(株) | YJMQJ-AE | 2013.5.30 | |
| 蒸留水 | HPLC用 | キシダ化学(株) | D98499D | 2013.6.11, 2013.7.9 | |
| 精製水 | 日局 | 共栄製薬(株) | 181781 | 2013.4.25 | |

器具類に関する記録 (記載が無い場合は斜線をする)

| 器具名 | 備考 | 確認 | QC欄 |
|------------------|--|----|-----|
| カラム | Inertsil ODS-2 250×4.6 mmI.D. (株)ジーエルサイエンス | ✓ | ✓ |
| 化学用体積計 | メスシリンダー, 全量フラスコ, 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を使用した場合の名称: eppendorf 機体番号: 041155) | ✓ | |
| 汎用器具類 | デシケータ (汎用のもの, 使用前にデシケータ内のシリカゲルが青色であることを確認する) | ✓ | |
| | タッチミキサー | ✓ | |
| | 除電器 | ✓ | |
| | スパーテル | ✓ | |
| | パスツールピペット, 三角フラスコ, バイアル瓶などの汎用のガラス器具 | ✓ | |
| 計画書のある その他の器具 | | ✓ | |
| 計画書に記載 が無い器具 | | ✓ | |

| 備考欄 (使用しない場合は斜線) | QC欄 |
|------------------|-----|
| | ✓ |

| | | | |
|------|------------------------------------|------|---------------|
| 試験実施 | 担当者氏名: 浦本せつき | QC実施 | 担当者氏名: 松井ゆかり |
| | 日付: 2013.7.9, 2013.7.10, 2013.7.11 | | 日付: 2013.7.12 |

ワークシート(純度 2/3)

移動相 B の調製 (調製量は、必要に応じて、同じ比率で変更可)

| 操 作 | QC欄 |
|--|-----|
| 指図：蒸留水 1000 mL にトリフルオロ酢酸 2 mL 加え振り混ぜる。 記録：蒸留水 <u>2000</u> mL にトリフルオロ酢酸 <u>4</u> mL 加え振り混ぜた。 | ✓ |

アセトニトリル及び移動相 B の脱気の記録

| 操 作 | QC欄 |
|---|-----|
| 超音波脱気時間 (アセトニトリル) <u>7 月 9 日 16:33 ~ 7 月 9 日 16:43</u> (移動相B) <u>7 月 9 日 16:46 ~ 7 月 9 日 16:56</u> | ✓ |

試料溶解液の調製

| 操 作 | QC欄 |
|--|-----|
| 指図：アセトニトリル 1 容量と精製水 1 容量を振り混ぜる。 記録：アセトニトリル <u>100</u> mL と精製水 <u>100</u> mL を振り混ぜた。 | ✓ |

試料溶液の調製 (n=3)

| 操 作 | 確認 | QC欄 |
|---|----|-----|
| 乾燥検体約 5 mg を量る。 <検体の秤量値> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>乾燥検体</p> <p>19.07.2013 13:29:47</p> <p>1 0.0052 g</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>浦本さつき</p> <p>13:29:47</p> </div> </div> <hr/> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>19.07.2013 13:31:29</p> <p>1 0.0051 g</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>印字ミス 2013.7.10 浦本さつき</p> <p>19.07.2013 13:31:58</p> <p>2 0.0052 g</p> </div> </div> <hr/> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>19.07.2013 13:33:57</p> <p>3 0.0052 g</p> </div> </div> | ✓ | ✓ |
| 試料溶解液に溶かし、20 mL にする。 | ✓ | ✓ |

| | | | |
|------|--------------------------------|------|------------------------|
| 試験実施 | 担当者氏名： <u>浦本さつき</u> | QC実施 | 担当者氏名： <u>松井ゆかり</u> |
| | 日付： <u>2013.7.9, 2013.7.10</u> | | 日付： <u>2013.7.12</u> |

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

<< PDA >>

ID#1 化合物名: P092

| 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 | シムトリ係数(テーリング) | 面積% |
|----------------------|-----------|--------|-----|--------|---------|--------|-----------|---------------|--------|
| 分析バッチ 20130711 1.lcd | wash | wash | 5 | 0.000 | 0 | 0 | 0.0 | 0.000 | 0.000 |
| 分析バッチ 20130711 2.lcd | システム適合性-1 | 試料溶液-1 | 5 | 15.220 | 3010984 | 541213 | ✓172712.4 | ✓1.228 | 99.636 |
| 分析バッチ 20130711 3.lcd | システム適合性-2 | 試料溶液-1 | 5 | 15.234 | 3025995 | 543178 | 173096.5 | 1.226 | 99.637 |
| 分析バッチ 20130711 4.lcd | システム適合性-3 | 試料溶液-1 | 5 | 15.220 | 3001032 | 537996 | 171923.5 | 1.230 | 99.630 |
| 分析バッチ 20130711 5.lcd | システム適合性-4 | 試料溶液-1 | 5 | 15.239 | 3031028 | 546437 | 173822.2 | 1.225 | 99.628 |
| 分析バッチ 20130711 6.lcd | システム適合性-5 | 試料溶液-1 | 5 | 15.241 | 3016265 | 542670 | 173392.3 | 1.229 | 99.631 |
| 分析バッチ 20130711 7.lcd | システム適合性-6 | 試料溶液-1 | 5 | 15.233 | 3028612 | 543667 | 173013.7 | 1.228 | 99.669 |
| 平均 | | | | 15.231 | 3018986 | 542527 | 172993.4 | 1.228 | 99.638 |
| %RSD | | | | 0.060 | ✓0.386 | 0.517 | 0.373 | 0.149 | 0.015 |
| 最大 | | | | 15.241 | 3031028 | 546437 | 173822.2 | 1.230 | 99.669 |
| 最小 | | | | 15.220 | 3001032 | 537996 | 171923.5 | 1.225 | 99.628 |
| 標準偏差 | | | | 0.009 | 11667 | 2803 | 645.1 | 0.002 | 0.015 |

QC12013.7.12
松井 伸也



==== Shimadzu LcSolution メソッドファイル ====

ファイル名: C:\LabSolutions\Data\KSL\11448097-2\解析メソッド(システム適合性).lcm

<<システムコントローラ>>

型名 : CBM-20Alite
 イベント1 : OFF
 イベント2 : OFF

<<データ採取時間>>

LC終了時間 : 60.00 min
 --PDA 検出器--
 名称 : PDA
 サンプルング(周期) : 640 msec
 開始時間 : 0.00 min
 終了時間 : 60.00 min
 時定数 : 0.640 sec

<<ポンプ>>

モード : Binary gradient ✓
 PumpA 型名 : LC-20AD
 PumpB 型名 : LC-20AD
 Total Flow : 1.0000 mL/min ✓
 B.Conc : 80.0 % ✓
 B.Curve : 0
 圧力の限界(P.Max) : 20.0 MPa
 圧力の限界(P.Min) : 0.0 MPa

<<オートサンプラ>>

型名 : SIL-20AC
 オートサンプラの使用 : 使用する
 サンプルラック : 1.5mL-70本ラック
 リンス量 : 500 uL
 ニードルストローク : 52 mm
 コントロールバイアル ニードルストローク : 52 mm
 洗浄液吸引速度 : 35 uL/sec
 サンプル吸引速度 : 15 uL/sec
 パージ時間 : 25.0 min
 リンスモード : 前後
 ニードル浸せき時間 : 0 sec
 サンプルクーラの温度 : 4 °C

<<オープン>>

型名 : CTO-20AC
 オープンの使用 : 使用する
 オープン温度 : 40 °C ✓
 上限温度 : 85 °C

<<PDA>>

型名 : SPD-M20A
 ランプタイプ : D2
 開始波長 : 190 nm
 終了波長 : 300 nm
 セル部温調温度を使用 : 使用する
 セル部温調温度 : 40 °C
 スリット幅 : 1.2 nm
 Ref. 補正 : 使用しない
 アナログ出力1 波長 : 250 nm
 アナログ出力1 バンド幅 : 4 nm
 アナログ出力1 出力レンジ : 1.0 AU/V
 アナログ出力1 極性 : +
 アナログ出力2 波長 : 250 nm
 アナログ出力2 バンド幅 : 4 nm
 アナログ出力2 出力レンジ : 1.0 AU/V
 アナログ出力2 極性 : +
 アナログ出力3 波長 : 250 nm

QC: 2013.7.12
 松井ゆかり



アナログ出力3 バンド幅 : 4 nm
 アナログ出力3 出力レンジ : 1.0 AU/V
 アナログ出力3 ポラリティ : +
 アナログ出力4 波長 : 250 nm
 アナログ出力4 バンド幅 : 4 nm
 アナログ出力4 出力レンジ : 1.0 AU/V
 アナログ出力4 ポラリティ : +

<<LCプログラム>>

| 時間 | ユニット | 処理命令 | 数値 | コメント |
|-------|--------|--------|----|------|
| 0.01 | ポンプ | B.Conc | 80 | |
| 20.00 | ポンプ | B.Conc | 40 | |
| 50.00 | ポンプ | B.Conc | 40 | |
| 50.01 | ポンプ | B.Conc | 80 | |
| 60.00 | コントローラ | Stop | | |

<<波形処理>>

<PDA>

チャンネル名 : Ch1 254nm
 Width : 5 sec
 Slope : 1000 uV/min
 Drift : 0 uV/min
 T.DBL : 1000 min
 最大スライス数 : 0
 ピーク頂点検出モード : 標準
 RT補正モード : 標準
 最小面積/高さ : 1000 カウント
 使用データ : 面積
 検出ピークのスペクトルをテーブルに登録する : OFF

<<波形処理タイムプログラム>>

<PDA>

| チャンネル No. 有効 | 時間(min) | 処理命令 | 値 |
|--------------|---------|-----------------|---|
| 1 [Yes] | 0.000 | Integration Off | |
| 2 [Yes] | 3.999 | Integration On | |
| 3 [Yes] | 35.001 | Integration Off | |
| 4 [Yes] | 60.000 | Integration On | |

<<波形処理タイムプログラム(データ)>>

<PDA>

チャンネル : Ch1 254nm
 なし

<<同定処理>>

<PDA>

同定法 : ウィンドウ
 ウィンドウ : 5.00 %
 同定ピーク選択 : 最接近ピーク
 同定されないピークの表示 : しない
 保持時間補正 : 変更なし

<<定量処理>>

<PDA>

定量法 : 外部標準法
 使用データ : 面積
 最大レベル数 : 5
 検量線の種類 : 直線
 原点通過 : 通さない
 重み付け : なし
 検量線表示のX軸 : 面積/高さ
 濃度単位 : mg/L
 濃度値のフォーマットモード : 小数点以下桁数
 桁 : 5

QC:2013.7.12

松井 ゆかり



グルーピング : 使用しない

<<化合物テーブル>>

<PDA>

-- ID# 1 --

化合物名 : P092 /
 タイプ : ターゲット
 解析チャンネル : Ch1 254nm /
 保持時間 : 15.220 min
 濃度 : [1]=1 [2]=1 [3]=1 [4]=1 [5]=1
 同定ピーク選択 : デフォルト(最接近ピーク)
 標準スペクトル : なし
 類似度 : 0.9000
 波長範囲 : 190 - 800
 使用データ : デフォルト(面積)
 検量線 : デフォルト(直線)
 原点通過 : デフォルト(通さない)
 重み付け : デフォルト(なし)
 ウィンドウ/バンド : デフォルト(ウィンドウ)
 添加量 : 0.000
 感度係数 : 1.000000
 標準濃度係数 : 1.000000

<<グルーピングテーブル>>

<PDA>

<<カラムパフォーマンス>>

<PDA>

計算方法 : JP /
 テットタイム : 最初のピークの保持時間
 カラム長さ : 250 mm /
 同定ピークのみ計算 : OFF

<<マルチクロマトグラム>>

-- ID# 1 --

波長 : 254 nm
 バンド幅 : 4 nm
 表示 : 表示する
 表示倍率 : 1.00

-- ID# 2 --

波長 : 254 nm
 バンド幅 : 4 nm
 表示 : 表示しない
 表示倍率 : 1.00

-- ID# 3 --

波長 : 254 nm
 バンド幅 : 4 nm
 表示 : 表示しない
 表示倍率 : 1.00

-- ID# 4 --

波長 : 254 nm
 バンド幅 : 4 nm
 表示 : 表示しない
 表示倍率 : 1.00

-- ID# 5 --

波長 : 254 nm
 バンド幅 : 4 nm
 表示 : 表示しない
 表示倍率 : 1.00

-- ID# 6 --

波長 : 254 nm
 バンド幅 : 4 nm
 表示 : 表示しない
 表示倍率 : 1.00

-- ID# 7 --

QC: 2013.7.12
 松井ゆかり

