

①第一工程

シクロヘキシルカルボキシアルデヒド(以下 CCA)250g にアニリン 824g と濃塩酸(conc.36%)23g を添加して、窒素置換後、80℃に昇温してアニリン付加反応を行い、シクロヘキシルメチレンジアニリン(以下 CDA)反応液を得た。反応後、5%水酸化ナトリウム溶液 9.3g とジエチレングリコール 1020g を添加し、減圧蒸留でアニリンを留去した。留去後、2N 塩酸溶液とトルエンを添加しアニリン留去物を溶解し、5%水酸化ナトリウムで pH を 1 に調整した後、水層を分液した。さらに 2 回トルエン添加、分液を繰り返した後、水層を 5%水酸化ナトリウム溶液で pH を 3 に調整し、分液した。水層にトルエンを加え、分液・洗浄をする操作をさらに 4 回行った後、トルエン洗浄した水層に活性炭を添加し、室温で 30 分攪拌し、ろ過により活性炭を除き活性炭処理液を得た。pH を 12 にコントロールしながら活性炭処理液と 5%水酸化ナトリウム溶液を添加し中和晶析を行った。析出した結晶を濾取して、45℃で減圧乾燥後 CDA369g を得た。

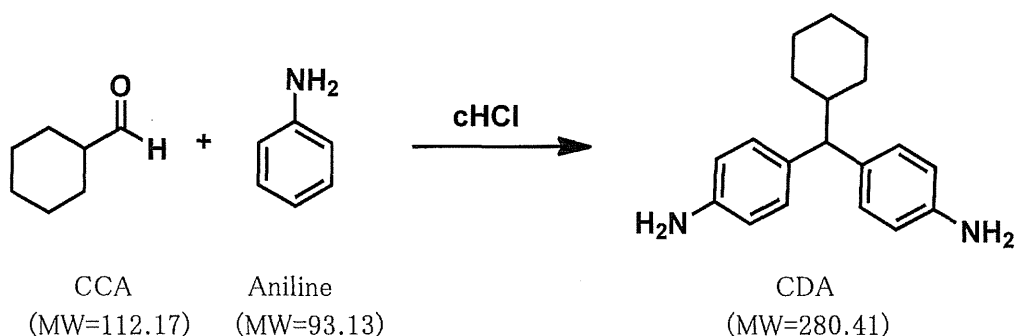


図 6: 第一工程合成ルート

予め設定した管理項目を表-10 に結果のまとめを表-11 に示す。

表 10: 第一工程 管理項目結果まとめ

工程	項目	基準	nonGMP KS14001	GMP 15001	GMP 15002
アニリン付加反応	反応温度	75~85℃	78.2~79.7℃	75℃~81.1℃	75.1℃~83.2℃
	反応時間	18~24hr	22hr	23hr	22hr
	冷却温度	50℃以下	44.1℃	49.1℃	49.2℃
アニリン留去	留去温度	60~140℃	135℃	140℃	140℃
	アニリン残存	HPLC エリア 0.1%以下	0.02%	0.03%,0.05%	0.02%,0.04%
トルエン洗浄-1	pH 調整	0.8~1.2	1.06	1.05	1.06
	内温	30℃以下	22.8℃	23.5℃	24.6℃
トルエン洗浄-2	pH 調整	2.8~3.2	3.1	3.1	3.09
	内温	30℃以下	20.5℃	22.1℃	24.6℃
中和晶析	晶析後 pH	10.0~12.5	11.24	11.03	11
	攪拌時間	1hr 以上	1hr	1hr	1hr
水スラリー	攪拌時間	1hr 以上	1hr	1hr	1hr
乾燥	水分	1.2%以下	0.5%	0.3%	0.3%

表-10 に示したように、予め設定した管理項目については、すべて基準内であった。

表 11: 第一工程結果まとめ

項目	東京化成 LotFA5QJ	Non-GMP LotKS14001	GMP Lot15001	GMP Lot15002
仕込み原料	350g	250g	250g	250g
反応温度、時間	140℃、5hr	80℃、21.5hr	80℃、23hr	80℃、22hr
収量	426g	388.2g	370g	369.4g
収率	48.7%	62.1%	59.2%	59.1%
HPLC 純度	—	84.7%	84.9%	83.7%
晶析状態	—	良好	良好	良好

表-11 に示したように Lot15002 は、収率 59.1%と Lot15001 とほぼ同じ収率であったが、HPLC 純度は 83.7%と若干低い結果あった。nonGMP を合わせて同スケールで 3 ロット行ったが、大きな違いはなく、第一工程については安定的に製造できるものと考えられる。

②第二工程

CDA369g にジクロロメタン 3985mL とトリエチルアミン 314g を添加して、窒素置換した。窒素置換後、氷冷してクロロアセチルクロライド 351g 添加し、10℃以下でクロロアセチル化反応を行い、N’N’-[(シクロヘキシルメチレン)ジ-4,1-フェニレン]ビス(2-クロロアセトアミド)反応液(以下 CPCA) 反応液を得た。CDA 残存が規定ないであることを確認後、反応液を濾過洗浄して粗 CPCA 結晶 wet 体を得た。得られた wet 体をジクロロメタンで 3 回スラリー洗浄後、濾過、乾燥して粗 CPCA を 534g 得た。粗 CPCA534g にテトラヒドロフラン/シクロペンチルメチルエーテル(2:1)溶液 6936mL を加え、攪拌しながら 70~80℃に加温して溶解させた。溶解後、徐々に温度を下げて晶析させ、10℃以下で 2 時間以上攪拌した後、濾過、洗浄後、45℃で減圧乾燥させて CPCA 結晶 428g を得た。

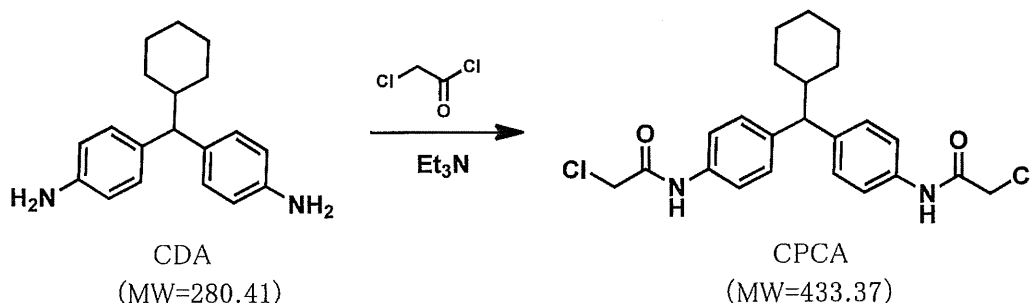


図 7: 第二工程合成ルート

予め設定した管理項目を表-12 に結果のまとめを表-13 に示す。

表 12: 第二工程 管理項目結果まとめ

工程	項目	基準	nonGMP	GMP 15001	GMP 15002
クロロアセチル化反応	反応温度	10℃以下	10℃以下	-2.9~5.4℃	-2.2~5.1℃
	CDA 残存量	HPLC エリア 1%以下	N.D.	0.02%	0.01%
ジクロロメタン洗浄-1	攪拌時間	10 分以上	13 分	25 分	11 分
ジクロロメタン洗浄-2	攪拌時間	10 分以上	20 分	14 分	12 分
ジクロロメタン洗浄-3	攪拌時間	10 分以上	15 分	20 分	11 分
再結晶	晶析温度	10℃以下	0.4~8.0℃	0.4~9.7℃	0.4~9.2℃
	晶析時間	2hr 以上	2hr	2hr	2hr
乾燥	乾燥減量	1%/hr 以下	0.7%/hr	0.09%/hr	0.0%/hr

表-12 に示したように、予め設定した管理項目については、すべて基準内であった。

表 13: 第二工程結果まとめ

項目	東京化成 LotFA5QJ	Non-GMP LotKS14001	GMP Lot15001	GMP Lot15002
仕込み原料	426g	385g	370g	369g
反応時間	3hr	0.5hr	0.5hr	0.5hr
粗体収量	625g	554.9g	535.5g	534.2g
粗体収率	94.9%	93.3%	93.6%	93.7%
粗体 HPLC 純度	—	98.4%	98.1%	98.2%
精製収量	515g	450.8g	429.0g	428.4g
精製後収率	78.2%	75.8%	75.0%	75.2%
精製品 HPLC 純度	—	98.7%	99.5%	99.5%

表-13 に示したように Lot15002 は、収率 75.2%、HPLC 純度 99.5%と良好な結果であった。収率、純度とも LotKS14001 および Lot15002 とほぼ同等の結果であり、第二工程についても安定的に製造ができているものと考えられる。

③第三工程

ピロリジン 310g に CPCA428g を分割添加し、室温で攪拌してピロリジン付加反応を行い、P092 反応液を得た。反応液をイオン交換水、飽和食塩水で順次洗浄後、有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧濃縮により粗 P092 を 477g 得た。次に粗 P092 477g にテトラヒドロフラン/ジイソプロピルエーテル(2.5:1)溶液を 3338mL 加え、攪拌しながら 70~80℃に加温して溶解させた。溶解後、徐々に温度を下げて晶析させ、10℃以下で 2 時間以上攪拌した後、濾過、洗浄後、45℃で減圧乾燥させて P092 再結晶体を 481g 得た。得られた P092 再結晶体 481g に無水エタノールを 2861mL 加え 70~80℃加温して溶解させた後、徐々に温度を下げて晶析させ、10℃以下で 2 時間以上攪拌した。濾過、洗浄後、45℃減圧乾燥させて P092 を 398g 得た。

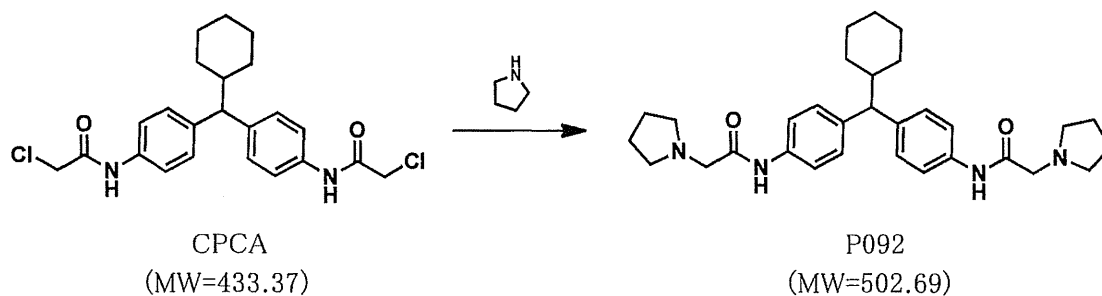


図 8: 第三工程合成ルート

予め設定した管理項目を表-14 に結果のまとめを表-15 に示す。

表 14:第三工程 管理項目結果まとめ

工程	項目	基準	nonGMP	GMP 15001	GMP 15002
ピロリジン付加反応	反応温度	1~30℃	21.2~25.6℃	21.2~25.7℃	14.7~24.8℃
	HPLC r.r.t.1.20 付近 imp	1%以下	N.D.	0.02%	0.01%
再結晶	晶析温度	10℃以下	0.7~8.3℃	0.7~9.6℃	0.9~9.8℃
	晶析時間	2hr 以上	2hr	2hr	2hr
濾過-2	HPLC r.r.t.1.26 付近 imp	0.1%以下	0.11%	0.003%	0.004%
乾燥-1	乾燥減量	1%hr 以下	-	-	-
エタノール再結晶	晶析温度	10℃以下	0.9~9.9℃	0.9~9.1℃	0.3~9.4℃
	晶析時間	2hr 以上	2.5hr	3hr	3.4hr
濾過-3	HPLC r.r.t.1.16 付近 imp	0.1%以下	0.17%	0.14%	0.17%
エタノール再結晶-2	晶析温度	10℃以下	0.4~7.7℃	0.4~7.8℃	0.3~9.6℃
	晶析時間	2hr 以上	2hr	2hr	2hr
濾過-3	HPLC r.r.t.1.16 付近 imp	0.1%以下	0.07%	0.06%	0.07%
乾燥-2	乾燥減量	1%/hr 以下	0.24%	0.00%	0.00%

表-14 に示したように、予め設定した管理項目については、すべて基準内であった。なお、エタノール再結晶については、1 回目の処理で HPLC r.r.t.1.16 付近の imp が 0.17%(HPLC area%)と基準を超えていたため、2 回目の再結晶を実施し、0.07%(0.1%以下)とした。

表 15:第三工程結果まとめ

項目	東京化成 LotFA5QJ	Non-GMP LotKS14001	GMP Lot15001	GMP Lot15002
仕込み原料	515g	450g	429g	428g
反応時間	18hr	20.5hr	21.5hr	22hr
粗体収量	580g	519.2g	496.5g	477.0g
粗体収率	96.8%	99.5%	99.8%	96.0%
粗体 HPLC 純度	-	98.7%	98.5%	98.9%
精製1収量	-	521.5g	491.8g	481.1g
精製1収率	-	99.9%	98.9%	96.9%
精製晶1HPLC 純度	-	99.3%	99.5%	99.5%
精製2収量	450g	440.5g	-	-
精製2収率	75.3%	84.4%	-	-
精製晶2HPLC 純度	-	99.3%	99.6%	99.5%
精製3収量	-	425.4g	408.0g	397.8g
精製3収率	-	81.5%	82.1%	80.2%
精製晶3HPLC 純度	-	99.6%	99.7%	99.7%

表-15 に示したように Lot15002 は、収率 80.2%、HPLC 純度 99.7%と良好な結果であった。100g スケールにおいて認められた反応遅延は、Lot15002 でも確認されず、対策が適切であったと判断する。Imp4 の area% については 0.004%と Lot15001 と同様に目標の 0.10%以下にすることができた。LotKS14001、Lot15001、Lot15002 と同スケールでの製造結果がほぼ同じであったことから、第三工程についても安定的に製造が行えるものと考えらる。

④第四工程 粗体

P092 398g をテトラヒドロフラン 7960mL に溶解後、活性炭 39.8g を添加し、室温で 30 分攪拌した後、活性炭をろ過により除去し、活性炭処理液を得た。活性炭処理液を氷冷した後、テトラヒドロフランに溶解したマレイン酸 202g を活性炭処理液に少しずつ滴下し、マレイン酸付加反応を行った。室温で 4 時間以上攪拌し、結晶を晶析させた後、濾過、洗浄後、結晶を 45°C で減圧乾燥させて粗 P092・2 マレイン酸塩 604g を得た。

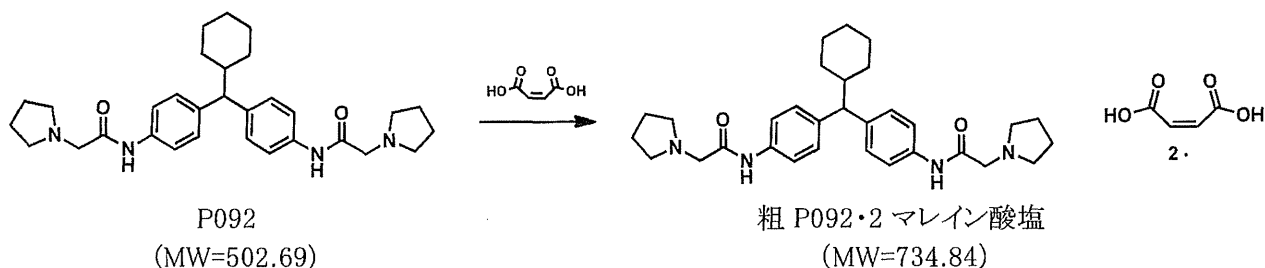


図 9: 第四工程 粗体 合成ルート

予め設定した管理項目を表-16 に示す。

表 16: 第四工程 粗体工程 管理項目結果まとめ

工程	項目	基準	nonGMP	GMP 15001	GMP 15002
マレイン酸塩化反応	添加温度	10°C以下	1.8~4.1°C	1.6~3.8°C	2.0~4.0°C
	反応温度	20~30°C	20~30°C	21.3~24.5°C	20.1~24.5°C
	反応時間	4hr 以上	4hr	4hr	4hr
乾燥	乾燥減量	1%/hr 以下	0.18%	0.02%	0.05%

表-16 に示したように、予め設定した管理項目については、すべて基準内であった。

⑥第四工程 精製

粗 P092・2 マレイン酸塩 604g に無水エタノール/水 (30:1) 溶液を加え、攪拌しながら 70~80°C に加温して溶解させた。溶解後、温度 75°C で溶液を 0.2 μm フィルター濾過し、濾液を回収した。攪拌させながら徐々に温度を下げて晶析させ、10°C 以下で 2 時間以上攪拌し、濾過、洗浄後、40°C-80°C で減圧乾燥させて精 P092・2 マレイン酸塩 518g 得た。

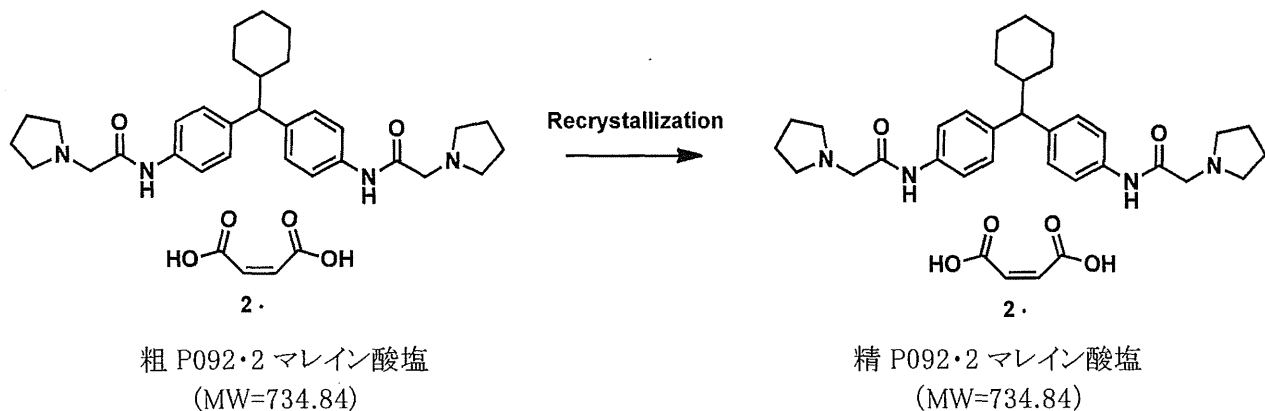


図 10: 第四工程 精製 合成ルート

予め設定した管理項目を表-17 に示す。

表 17: 第四工程 精製 工程管理項目 まとめ

工程	項目	基準	nonGMP	GMP 15001	GMP 15002
溶解	溶解温度	70~80℃	77.9℃	77.4℃	77.4℃
晶析	晶析温度	10℃以下	0.3~10℃	0.5~10℃	0.8~10℃
	晶析時間	2hr 以上	2.4hr	2hr	2.5hr
乾燥	残留溶媒エタノール	3500ppm 以下	2219ppm	50ppm	499ppm

表-17 に示したように、予め設定した管理項目については、すべて基準内であった。

第四工程 粗体、精製の製造結果を表-18 に示す。

表 18: 第四工程 製造結果まとめ

項目	東京化成 LotFA5QJ	Non-GMP LotKS14001	GMP Lot15001	GMP Lot15002
仕込み原料	450g	400g	400g	398g
反応時間	4hr	4hr	4hr	4hr
粗体収量	719g	624.7g	602.3g	604.1g
粗体収率	109%	106.7%	103.0%	103.7%
粗体 HPLC 純度	—	99.7%	99.8%	99.8%
精製収量	584g	506.5g	519.2g	517.9g
精製後収率	88.9%	86.6%	88.7%	89.1%
精製晶 HPLC 純度	99.6%	99.7%	99.9%	99.8%
Total yield	25.5%	33.2%	32.3%	31.7%

表-18 に示したように、精製後収率は 89.1%、HPLC 純度は 99.8%と Lot15001 とほぼ同じ結果となった。第一工程から Total 収率は 31.7%と LotKS14001、Lot15001 とほぼ同じであり、安定的に製造が行えているものと判断した。結晶の着色については、Lot15002 と同様、炭処理により粗体の着色は改善されたが、精製工程の加温溶解操作で着色が強くなった結果、LotKS14001、Lot15001 と同様、精晶に若干の黄色着色が認められた。

3. 試験結果

品質管理課による Lot15001、Lot15002 の試験結果を LotKS14001 の結果とともに表-19 に示した。

表 19: Lot15001、Lot15002 試験結果まとめ

試験項目		規格案	nonGMP LotKS14001	Lot15001	Lot15002	
性状	外観	白色から微黄色の結晶性粉末	わずかに黄色の結晶性粉末	わずかに黄色の結晶性粉末	わずかに黄色の結晶性粉末	
確認試験	IR	標準品の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	適	適	適	
	マレイン酸性 (TLC)	試料溶液から得られたスポットのうち一つは標準溶液のスポットと Rf 値及び濃さが同等	適	適	適	
pH		3.5~5.0	pH4.0	pH3.9	pH3.9	
純度試験	溶状	無色又は微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	
	塩化物	0.01%以下	0.01%以下	0.01%以下	0.01%以下	
	重金属	20ppm 以下	20ppm 以下	20ppm 以下	20ppm 以下	
	砒素	2ppm 以下	2ppm 以下	2ppm 以下	2ppm 以下	
	類縁物質 (HPLC)	1%以下(個々の不純物 0.15%以下)	1%以下(最大不純物 0.11%、総不純物 0.3%)	1%以下(最大不純物 0.09%、総不純物 0.2%)	1%以下(最大不純物 0.09%、総不純物 0.2%)	
	残留溶媒	・エタノール	5000ppm 以下	5000ppm 以下 (2066ppm)	5000ppm 以下 (28ppm)	5000ppm 以下 (355ppm)
		・THF	720ppm 以下	720ppm 以下 (153ppm)	720ppm 以下 (19ppm)	720ppm 以下 (15ppm)
		・トルエン	890ppm 以下	890ppm 以下 (0ppm)	890ppm 以下 (0ppm)	890ppm 以下 (0ppm)
		・ジクロロメタン	600ppm 以下	600ppm 以下 (0ppm)	600ppm 以下 (0ppm)	600ppm 以下 (0ppm)
		・CPME	5000ppm 以下	5000ppm 以下 (0ppm)	5000ppm 以下 (0ppm)	5000ppm 以下 (0ppm)
・酢酸エチル		5000ppm 以下	5000ppm 以下 (0ppm)	5000ppm 以下 (0ppm)	5000ppm 以下 (0ppm)	
・IPE		5000ppm 以下	5000ppm 以下 (0ppm)	5000ppm 以下 (0ppm)	5000ppm 以下 (0ppm)	
エンドトキシン	0.5EU/mg 以下	0.5EU/mg 以下	0.5EU/mg 以下	0.5EU/mg 以下		
水分		10%以下	10%以下 (0.3%)	10%以下 (0.4%)	10%以下 (0.4%)	
強熱残分		0.1%以下	0.1%以下(0.01%)	0.1%以下(0.03%)	0.1%以下(0.04%)	
定量(非水滴定)		98%~102%	99.6%	99.3%	99.4%	
微生物試験		細菌 50 ヶ/g 以下 真菌 10 ヶ/g 以下 大腸菌群 陰性	細菌 50 ヶ/g 以下 真菌 10 ヶ/g 以下 大腸菌群 陰性	細菌 50 ヶ/g 以下 真菌 10 ヶ/g 以下 大腸菌群 陰性	細菌 50 ヶ/g 以下 真菌 10 ヶ/g 以下 大腸菌群 陰性	
判定			合格	合格	合格	

表-19 に示したように Lot15001、Lot15002 ともにすべての試験項目で規格を満足した。

品質に問題がないことが確認できたため、Lot15001 を製品 Lot001WCM として、Lot15002 を製品 Lot002WCM として、100g ずつ 3 本に分けて小分け包装を行った。



図 11:P092・2 マレイン酸塩 Lot001WCM(Lot15001)の小分け包装



図 12:P092・2 マレイン酸塩 Lot002WCM(Lot15002)の小分け包装

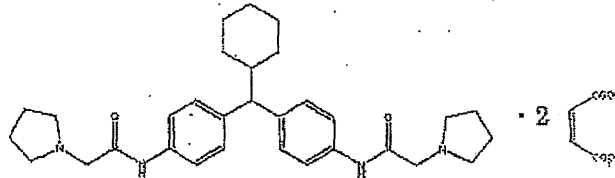
開示工場の製品試験案

製品試験(案)

製品名：P092 マレイン酸塩

1. 化学名：
N,N'-((Cyclohexylmethylene)di-4,1-phenylene)bis(2-(1-pyrrolidine)acetamide
Dimaleate

2. 構造式：



3. 示性式：C₃₁H₄₂N₄O₂ · 2C₄H₄O₄
4. 試験方法：日本薬局方 (JP) に準じる。
5. 本品を乾燥したものを定量するとき、P092 マレイン酸塩 99%以上含む。
6. 性状：本品は白色の粉末である。本品はメタノールに溶けやすく水およびエタノールにやや溶けにくい。本品は吸湿性が強い。
7. 確認試験：本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の KBr 錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと標準品の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。
8. 確認試験：本品 0.10g をメタノール 3mL に溶かし試料溶液とする。別にマレイン酸 105.3mg を水 10mL に溶かし標準溶液とする。これらの液について薄層クロマトグラフィーにより試験を行う。試料溶液および標準溶液 5μL ずつ薄層クロマトグラフィー用薄層板 (Silicagel 70F254) にスポットする。次にジエチルエーテル/メタノール/酢酸/水溶液 (70 : 20 : 7 : 3) を展開溶媒として約 12cm 展開したのち薄層板を風乾する。これに紫外線を照射するとき試料溶液から得た 2 個のスポットのうち 1 個のスポットは標準溶液から得たスポットと同じ程度の濃さでありそれらの R_f 値は等しい。
9. 確認試験：本品 10~50mg を重ジメチルスルホキシド 0.5~1.0mL に溶かし、NMR 試料管に入れ核磁気共鳴スペクトル測定装置でプロトン及びカーボン NMR を測定する
10. pH：本品 1.0g を新たに煮沸して冷却した水 100mL に溶かした液の pH は 3.5~5.0 である。
11. 純度試験：溶状 本品 1.0g を熱水 20mL に溶かすとき、液は無色わずかな微濁である。
12. 純度試験：塩化物 本品 1.0g をネスラー管にとり、水に溶かし 40mL とする。これに希硝酸 6mL、0.1mol/L 硝酸銀溶液 1mL 及び水を加えて 50mL とする。これを検液とし、試験を行う。比較液は、0.01mol/L 塩酸 0.28mL に希硝酸 6mL、0.1mol/L 硝酸銀溶液 1mL 及び水を加えて 50mL とする。
13. 純度試験：重金属 本品 1.0g をとり第 3 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(20ppm 以下)。
14. 純度試験：類縁物質
本品を減圧デシケータ (シリカゲル) で 60℃、24 時間以上乾燥し、その約 10mg をアセトニトリル 1 容量と水 1 容量を混合した溶液 20mL に溶かし試料溶液とする。
この液 1mL を正確に取りアセトニトリル 1 容量と水 1 容量を混合した溶液を加えて正確に 100mL とし標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10μL ずつを正確に取り、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき試料溶液の P092 以外のピークの合計面積は標準溶液の P092 のピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器、カラム、移動相および流量は P092 の試験条件を準用する。

面積測定範囲：P092の保持時間の2.5倍

システム適合性試験

システムの性能及びシステムの再現性はP092のシステム適合性を準用する。

15. 水分：10%以下 (0.1g、メタノール、容量滴定法)

16. 強熱残分：0.1%以下 (1.0g)

17. 定量法

本品及びP092標準品を減圧デシケータ（シリカゲル）で60℃、24時間以上乾燥し、その約40mgずつを正確に量り、それぞれに内標準溶液5mLを正確に加えた後、アセトニトリル1容量と水1容量を混合した溶液、100mLに溶かし試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液5μLにつき次の条件で高速液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するP092のピーク面積の比QT及びQSを求める。

$$P092の量(mg) = MS \times QT/QS$$

MS：P092標準品の秤取量(mg)

内標準溶液：パラオキシ安息香酸ブチルのアセトニトリル1容量と水1容量の混合溶液(5→1000)

試験条件

検出器：紫外可視吸光光度計(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

(Inertsil ODS-2、4.6mmI.D.×250mm または同等のカラム)

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相A：アセトニトリル1000mLにトリフルオロ酢酸2.0mLを加え混ぜる。

移動相B：水1000mLにトリフルオロ酢酸2.0mLを加え混ぜる。

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分間保つ。

流量：本品の保持時間が約15分になるように調整する。試料溶液注入量：5μL

分析時間：50分間

システム適合性

システムの適合性

標準溶液2μLにつき、上記の条件で操作するとき、P092、内標準物質の順に溶出しその分離度は6以上である。

システムの再現性

標準溶液5μL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P092のピーク面積の比の相対標準偏差は1.0%以下である。

18. 非水滴定：本品を減圧デシケータ（シリカゲル）で60℃、24時間以上乾燥し、その約0.5gを精密に量り、酢酸25mLに溶かした後、アセトニトリル25mLを加えてよく混ぜる。0.1mol/L過塩素酸・酢酸溶液で電位差滴定を行う。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L過塩素酸1ml=36.742mg C₃H₄ClO₂・2C₄H₄O₄




20. 融点：USPに準拠 (USP<741>Apparatus II相当)

試験成績書

SEKISUI 積水メディカル株式会社
 東京都中央区日本橋三丁目13番5号
 TEL: 03-3272-0671

品名	P092・2マレイン酸塩		
準拠規格	社内規格	試験成績書発行日	2015年01月05日
ロットNo.	KS14001	試験完了日	2014年12月24日
ロットの大きさ	300g	×	1PC

試験項目	規格値	試験結果
外観	白色から微黄色の結晶性粉末	わずかに黄色の結晶性粉末
確認試験		
(1) IR	標準品の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	IR: 適
(2) マレイン酸性	試料溶液から得られたスポットのうち一つは標準溶液のスポットとRf値及び濃さが同等	(+)
pH	3.5 ~ 5.0	4.0
溶状	無色から微黄色澄明	微黄色澄明
塩化物	0.01% 以下	0.01% 以下
重金属	20ppm 以下	20ppm 以下
ヒ素	2ppm 以下	2ppm 以下
類縁物質	1% 以下 個々の不純物 0.15% 以下	合計 0.3% 最大 0.11%
残留溶媒		
エタノール	5000ppm 以下	2066ppm
THF	720ppm 以下	153ppm
トルエン	890ppm 以下	N.D.
ジクロロメタン	600ppm 以下	N.D.
CPME	5000ppm 以下	N.D.
酢酸エチル	5000ppm 以下	N.D.
IPE	5000ppm 以下	N.D.
水分	10% 以下	0.3%
強熱残分	0.1% 以下	0.01%
定量	98 ~ 102%	99.6%
エンドトキシン	0.5EU/mg 以下	0.5EU/mg 未満
微生物試験		
(1) 細菌数	50 ヶ/g 以下	50 ヶ/g 以下
(2) 真菌数	10 ヶ/g 以下	10 ヶ/g 以下
(3) 大腸菌	陰性	陰性

判定	合格	出荷判定 責任者	品質管理 責任者	試験 担当者
				

P092・2マレイン酸塩 残留溶媒測定

解析日 2014/12/12

P092・2マレイン酸塩

ロットNo. KS14001

システム適合性(暫定)

再現性	エタノール	ジクロロメタン	IPE	酢酸エチル	THF	CPME	トルエン
n=1	√122018	√81127	√1275445	√214832	√436658	√316090	√260777
n=2	√121871	√81686	√1296364	√216993	√442046	√318620	√259242
n=3	√121059	√80728	√1281632	√214647	√437319	√315450	√258251
n=4	√119994	√80391	√1272904	√213087	√435283	√312186	√255331
n=5	√117435	√78036	√1223599	√206416	√421124	√303531	√250351
n=6	√115771	√77168	√1216968	√204045	√419095	√298466	√244029
平均	119691.3	79856.0	1261152.0	211670.0	431920.8	310723.8	254663.5
SD	2552.9	1819.2	32754.1	5195.1	9449.6	7970	6377.2
RSD(%)	2.13	2.27	2.59	2.45	2.18	2.56	2.50
n=7	√119732	√79668	√1265092	√212069	√432354	√312221	√256736
回収率(%)	100.03	99.76	100.31	100.18	100.1	100.48	100.81

≤5%

検出の確認(暫定)

	エタノール	ジクロロメタン	IPE	酢酸エチル	THF	CPME	トルエン
100ppm相当	√11073	√8284	√120913	√20642	√41086	√30596	√26229
8~12%	9.2	10.3	9.5	9.7	9.5	9.7	10.2

	エタノール	ジクロロメタン	IPE	酢酸エチル	THF	CPME	トルエン
秤量値	√0.5036	√0.5099	√0.5051	√0.5033	√0.506	√0.5036	√0.5072
Rt	√6.68	√8.42	√9.78	√10.72	√11.08	√13.99	√14.24
mR(g/mL)	0.00010072	0.00010198	0.00010102	0.00010066	0.00010120	0.00010072	0.00010144
PAR n=1	122018	81127	1275445	214832	436658	316090	260777
PAR n=2	121871	81686	1296364	216993	442046	318620	259242
PAR n=3	121059	80728	1281632	214647	437319	315450	258251
PAR Ave	121649.33	81180.333	1284480.3	215490.87	438674.33	316720	259423.33

試料No. KS14001	秤量g n=1	√0.5047	秤量g n=2	√0.494			
	エタノール	ジクロロメタン	IPE	酢酸エチル	THF	CPME	トルエン
mT(g/mL)	0.10094						
PAT n=1	√245221	0	0	0	√65050	0	0
C(ppm)	2011.4	0	0	0	148.6	0	0
mT(g/mL)	0.0988						
PAT n=2	√253154	0	0	0	√67429	0	0
C(ppm)	2121.4	0.0	0.0	0.0	157.4	0.0	0.0
Ave	2066	0	0	0	153	0	0

試料No. KS14001 +比較液	秤量g n=1	√0.5028					
	エタノール	ジクロロメタン	IPE	酢酸エチル	THF	CPME	トルエン
mT(g/mL)	0.10056						
PAT n=1	√393753	√82886	√1384607	√227312	√517940	√332857	√273478
C(ppm)	3242	1035	1083	1066	1188	1053	1063
回収率(%)	118	104	108	106	104	105	106

回収率 = (添加溶媒含量 - 試料溶媒含量) / 1000 × 100

計算式 C(ppm) = PAT × mR × F / PAR / mT

PAT = 試料溶液中の残留溶媒のピークエリア

mR = 参照溶液中の残留溶媒の質量(g/mL)

F = 変換係数 μg/g(ppm): 10⁶

PAR = 参照溶液中の残留溶媒のピークエリア

mT = 試料溶液中の質量(g/mL)



装置: HSG/No.CG-6

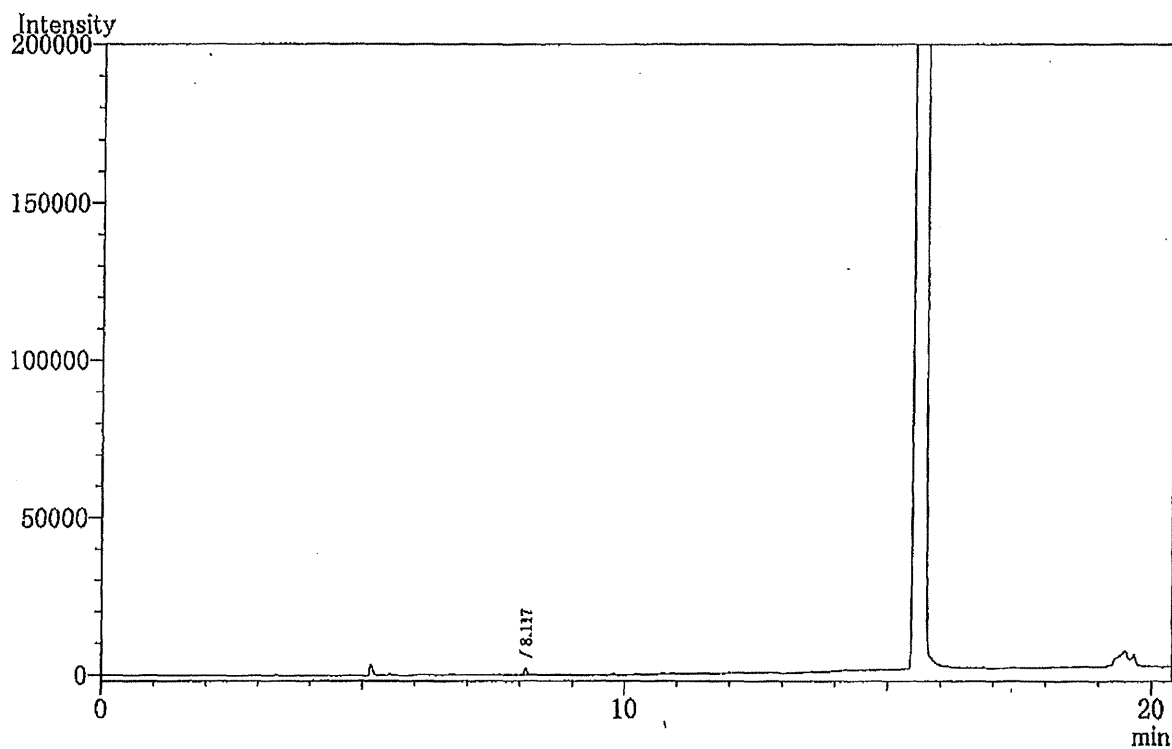
カラム: DB-624 (J&W) No.US9261812H

(Fused Silica, φ0.32 × 60m, 6% cyanopropylphenyl and 94% methylpolsiloxane)

P092・2マレイン酸塩
残留溶媒

分析日時 : 2014/12/11 18:03:45
 分析者 : somazawa
 サンプル番号 : 1
 サンプル名 : ブランク
 サンプルID : ブランク n=1
 サンプルタイプ : 未知
 注入量 : 0.05
 内標量 :

データファイル : C:\Documents and Settings\Administrator\My Documents\P092・2マレイン酸塩¥141211¥001
 ネットファイル : C:\Documents and Settings\Administrator\My Documents\P092・2マレイン酸塩¥141211¥141



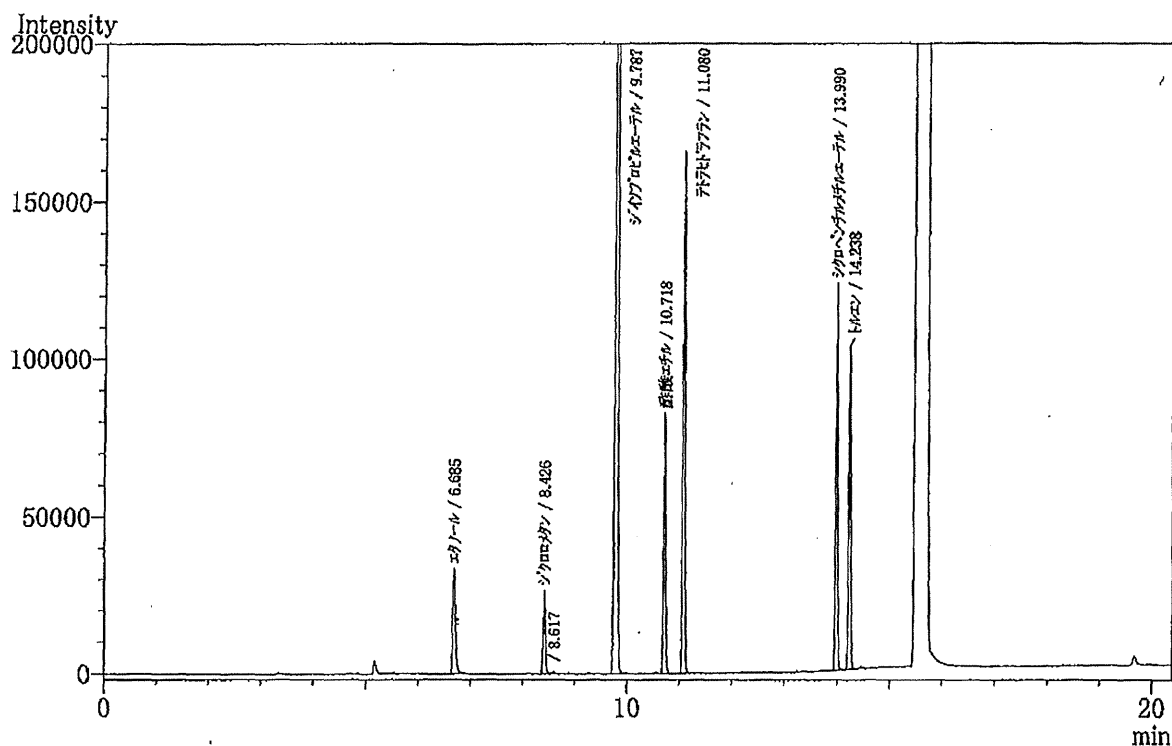
ピーク番号	保持時間	面積	高さ	マーク ID#	化合物名
1	8.117	6594	1906		
合計		6594	1906		



P092・2マレイン酸塩
残留溶媒

分析日時 : 2014/12/11 18:39:48
 分析者 : somazawa
 バイアル番号 : 2
 サンプル名 : システム確認
 サンプルID : 再現性の確認(1000ppm相当) n=1
 サンプルタイプ : 未知
 注入量 : 0.05
 内標量 :

データファイル : C:\Documents and Settings\Administrator\My Documents\P092・2マレイン酸塩¥141211¥002
 メソッドファイル : C:\Documents and Settings\Administrator\My Documents\P092・2マレイン酸塩¥141211¥141

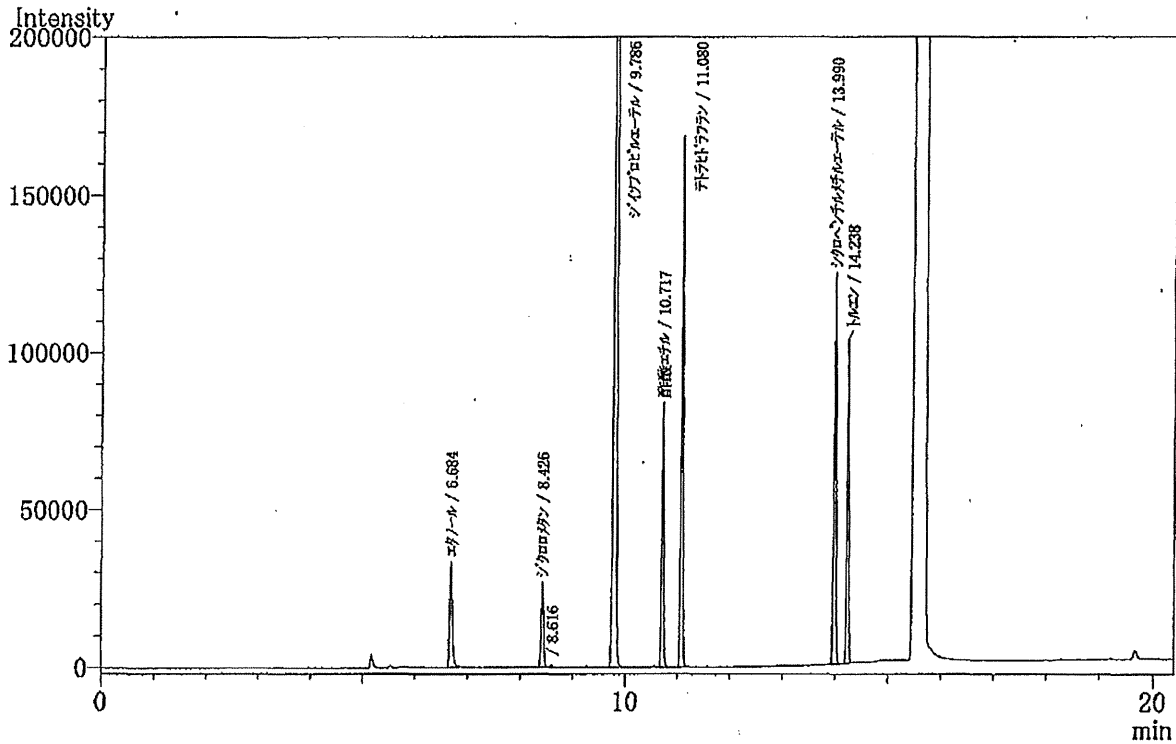


ピーク番号	保持時間	面積	高さ	マーク	ID#	化合物名
1	6.685	✓ 122018	33301		1	エタノール
2	8.426	/ 81127	26131		4	シクロメタン
3	8.617	2601	508	V		
4	9.787	✓ 1275445	369835		7	シンイソプロピルエーテル
5	10.718	✓ 214832	81989		6	酢酸エチル
6	11.080	✓ 436658	161175		2	テトラヒドロフラン
7	13.990	✓ 316090	121696		5	シクロペンチルメチルエーラ
8	14.238	✓ 260777	101414	V	3	トルエン
合計		2709548	896049			

P092・2マレイン酸塩
残留溶媒

分析日時 : 2014/12/11 19:15:48
 分析者 : somazawa
 バイアル番号 : 3
 サンプル名 : システム確認
 サンプルID : 再現性の確認(1000ppm相当) n=2
 サンプルタイプ : 未知
 注入量 : 0.05
 内標量 :

データファイル : C:\Documents and Settings\Administrator\My Documents\P092・2マレイン酸塩¥141211¥003
 ソットファイル : C:\Documents and Settings\Administrator\My Documents\P092・2マレイン酸塩¥141211¥141

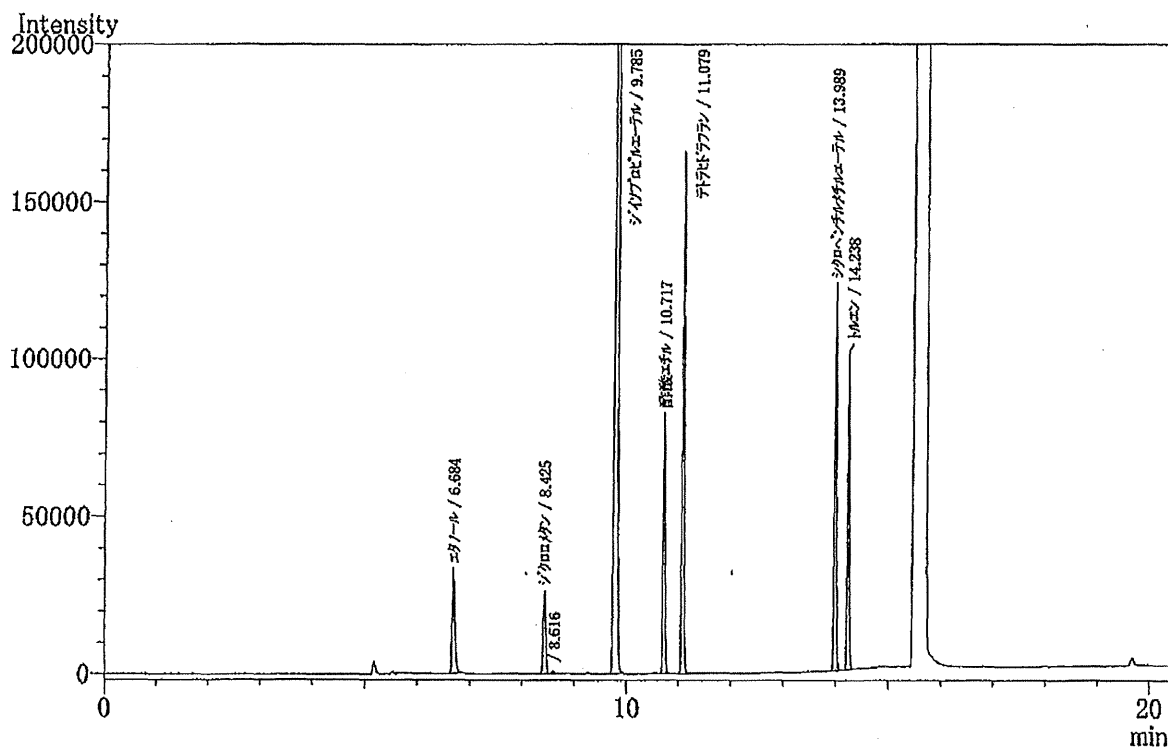


ピーク番号	保持時間	面積	高さ	マーク	ID#	化合物名
1	6.684	✓121871	33351		1	エタノール
2	8.426	✓ 81686	26358		4	シクロメタン
3	8.616	2632	495	V		
4	9.786	✓1296364	376124		7	ジイソプロピルエーテル
5	10.717	✓ 216993	83090		6	酢酸エチル
6	11.080	✓ 442046	164117		2	テトラヒドロフラン
7	13.990	✓ 318620	122537		5	シクロヘンチルメチルエーテ
8	14.238	✓259242	101112	V	3	トルエン
合計		2739454	907184			

P092・2マレイン酸塩
残留溶媒

分析日時 : 2014/12/11 19:51:49
 分析者 : somazawa
 バイアル番号 : 4
 サンプル名 : システム確認
 サンプルID : 再現性の確認(1000ppm相当) n=3
 サンプルタイプ : 未知
 注入量 : 0.05
 内標量 :

データファイル : C:\Documents and Settings\Administrator\My Documents\P092・2マレイン酸塩¥141211¥004
 メソッドファイル : C:\Documents and Settings\Administrator\My Documents\P092・2マレイン酸塩¥141211¥141

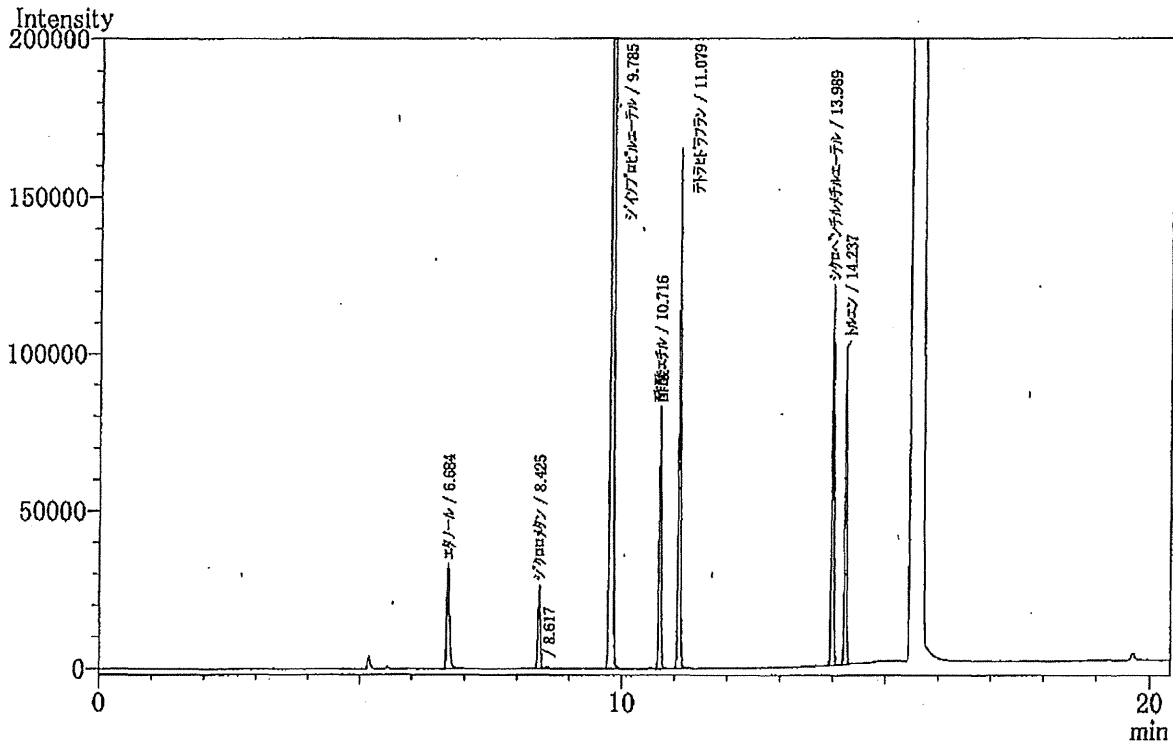


ピーク番号	保持時間	面積	高さ	マーク	ID#	化合物名
1	6.684	✓ 121059	33256		1	エタノール
2	8.425	✓ 80728	25854		4	シクロメタン
3	8.616	2681	492	V		
4	9.785	✓ 1281632	367196		7	ジソプロピルエーテル
5	10.717	✓ 214647	82027		6	酢酸エチル
6	11.079	✓ 437319	162476		2	テトラヒドロフラン
7	13.989	✓ 315450	122070		5	シクロヘンチルメチルエーラ
8	14.238	✓ 258251	99897		3	トルエン
合計		2711767	893267			

P092・2マレイン酸塩
残留溶媒

分析日時 : 2014/12/11 20:27:49
 分析者 : somazawa
 バイアル番号 : 5
 サンプル名 : システム確認
 サンプルID : 再現性の確認(1000ppm相当) n=4
 サンプルタイプ : 未知
 注入量 : 0.05
 内標量 :

データファイル : C:\Documents and Settings\Administrator\My Documents\P092・2マレイン酸塩\F141211\F005
 ソフトファイル : C:\Documents and Settings\Administrator\My Documents\P092・2マレイン酸塩\F141211\F141

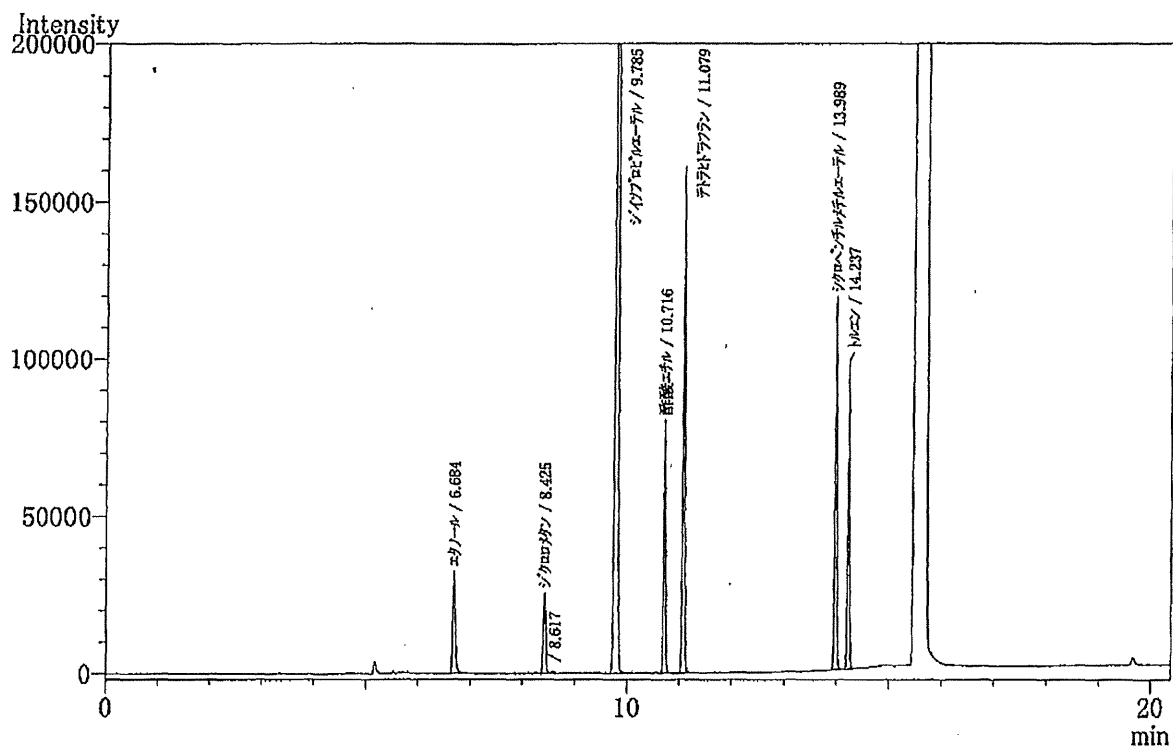


ピーク番号	保持時間	面積	高さ	マーク	ID#	化合物名
1	6.684	✓ 119994	32875		1	エタノール
2	8.425	✓ 80391	25742		4	ジクロロメタン
3	8.617	2656	484	V		
4	9.785	✓ 1272904	363866		7	シンイソプロピルエーテル
5	10.716	✓ 213087	82001		6	酢酸エチル
6	11.079	✓ 435283	162317		2	テトラヒドロフラン
7	13.989	✓ 312186	119829		5	シクロヘンチルメチルエーテル
8	14.237	✓ 255331	99510		3	トルエン
合計		2691832	886624			

P092・2マレイン酸塩
残留溶媒

分析日時 : 2014/12/11 21:03:48
 分析者 : somazawa
 バイアル番号 : 6
 サンプル名 : システム確認
 サンプルID : 再現性の確認(1000ppm相当)n=5
 サンプルタイプ : 未知
 注入量 : 0.05
 内標量 :

データファイル : C:\¥Documents and Settings¥Administrator¥My Documents¥P092・2マレイン酸塩¥141211¥006
 メソッドファイル : C:\¥Documents and Settings¥Administrator¥My Documents¥P092・2マレイン酸塩¥141211¥141

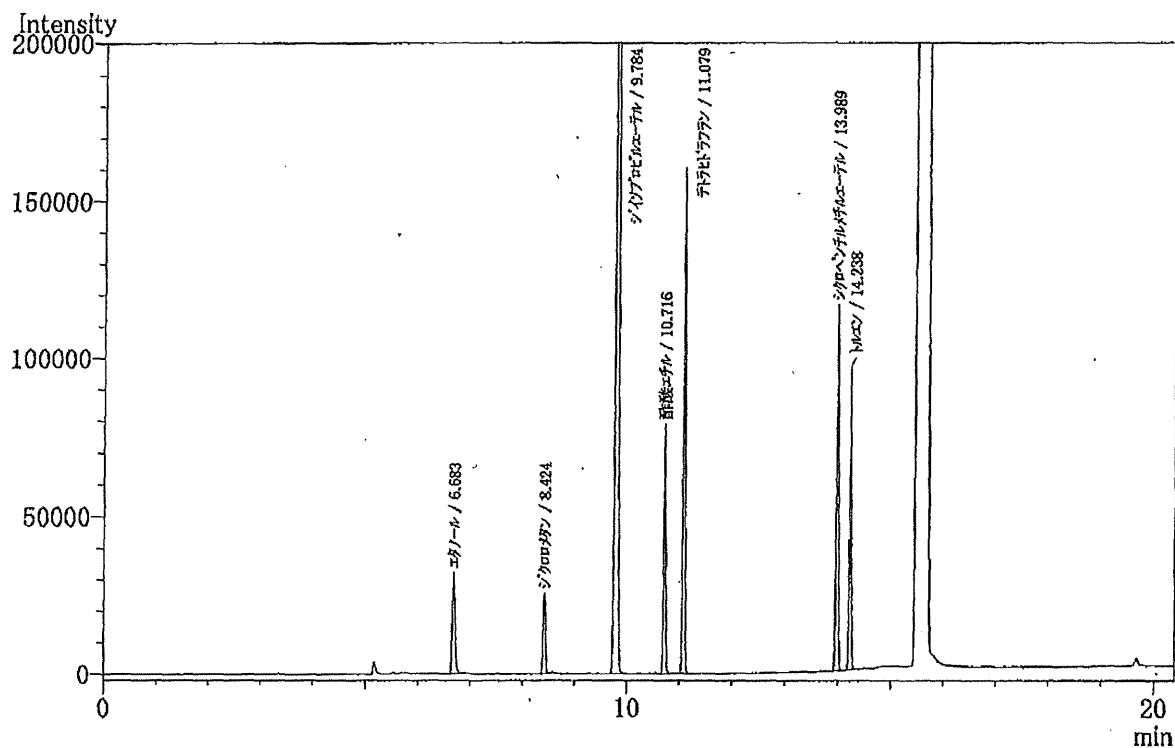


ピーク番号	保持時間	面積	高さ	マーク	ID#	化合物名
1	6.684	✓ 117435	32196		1	エタノール
2	8.425	✓ 78036	24960		4	シクロメタン
3	8.617	2589	468	V		
4	9.785	✓ 1223599	350498		7	シソプロピルエーテル
5	10.716	✓ 206416	79567		6	酢酸エチル
6	11.079	✓ 421124	158029		2	テトラヒドロフラン
7	13.989	✓ 303531	117405		5	シクロヘンチルメチルエーテ
8	14.237	✓ 250351	97217		3	トルエン
合計		2603081	860340			

P092・2マレイン酸塩
残留溶媒

分析日時 : 2014/12/11 21:39:48
 分析者 : somazawa
 ハイアル番号 : 7
 サンプル名 : システム確認
 サンプルID : 再現性の確認(1000ppm相当) n=6
 サンプルタイプ : 未知
 注入量 : 0.05
 内標量 :

データファイル : C:\Documents and Settings\Administrator\My Documents\P092・2マレイン酸塩\F141211\F007
 メソッドファイル : C:\Documents and Settings\Administrator\My Documents\P092・2マレイン酸塩\F141211\F141



ピーク番号	保持時間	面積	高さ	マーク	ID#	化合物名
1	6.683	✓ 115771	31765		1	エタノール
2	8.424	✓ 77168	25021		4	ジクロロメタン
3	9.784	✓ 1216968	349484		7	ジイソプロピルエーテル
4	10.716	✓ 204045	77937		6	酢酸エチル
5	11.079	✓ 419095	167873		2	テトラヒドロフラン
6	13.989	✓ 298466	114686		5	シクロヘンチルメチルエーラ
7	14.238	✓ 244029	95201	V	3	トルエン
合計		2576542	851967			