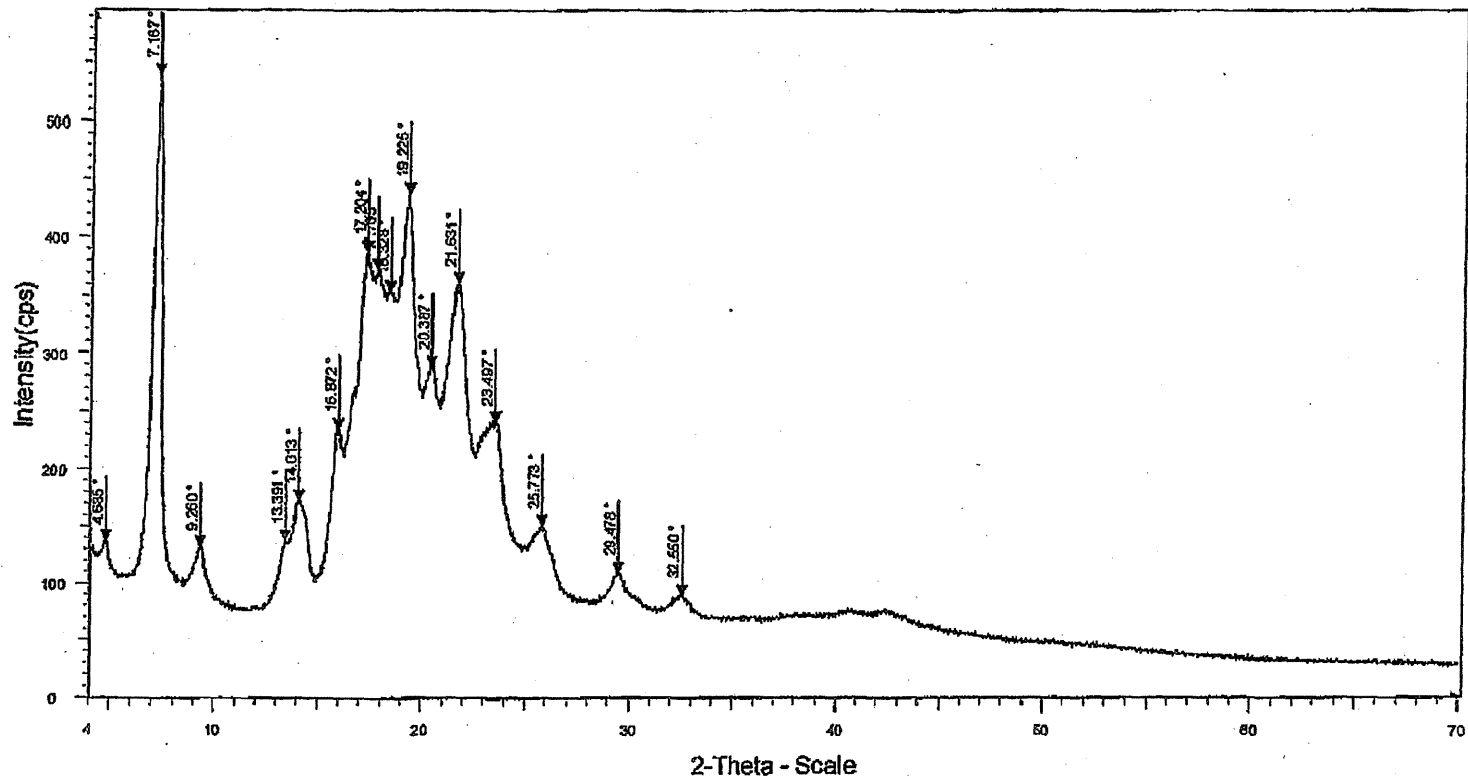


XRD 初期値



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: Slip XAlpha2 0.500 | Import

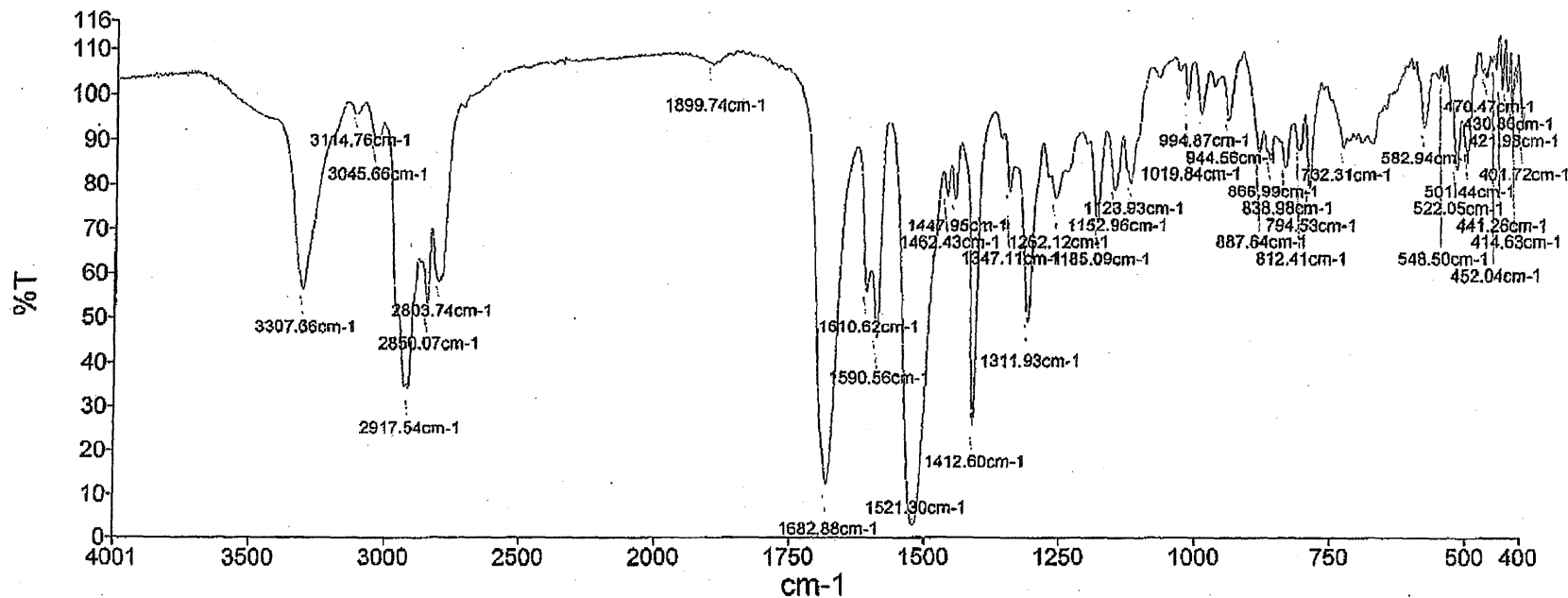
11401633-保存開始時

2013. 1. 31 石川 雄大

IR 1箇月保存品

PerkinElmer Spectrum バージョン 10.03.06
2013年3月1日 12:53

測定者 Administrator
日付 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 中カリ

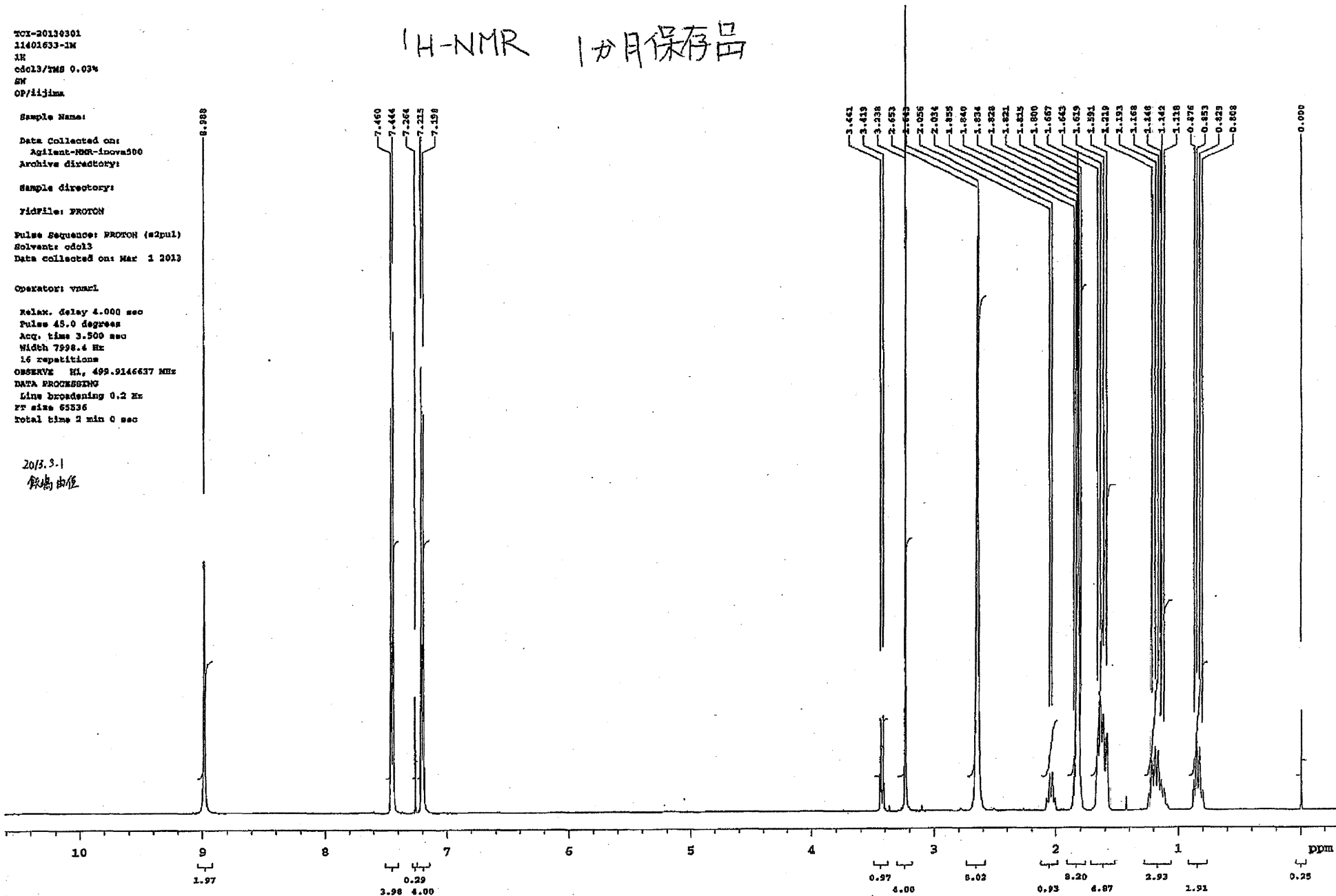
SD 確認 2013.3.1.
千葉 忠彦

TOX-20130301
 11401633-1M
 1H
 cdcl3/TMS 0.03%
 5M
 OP/ijima

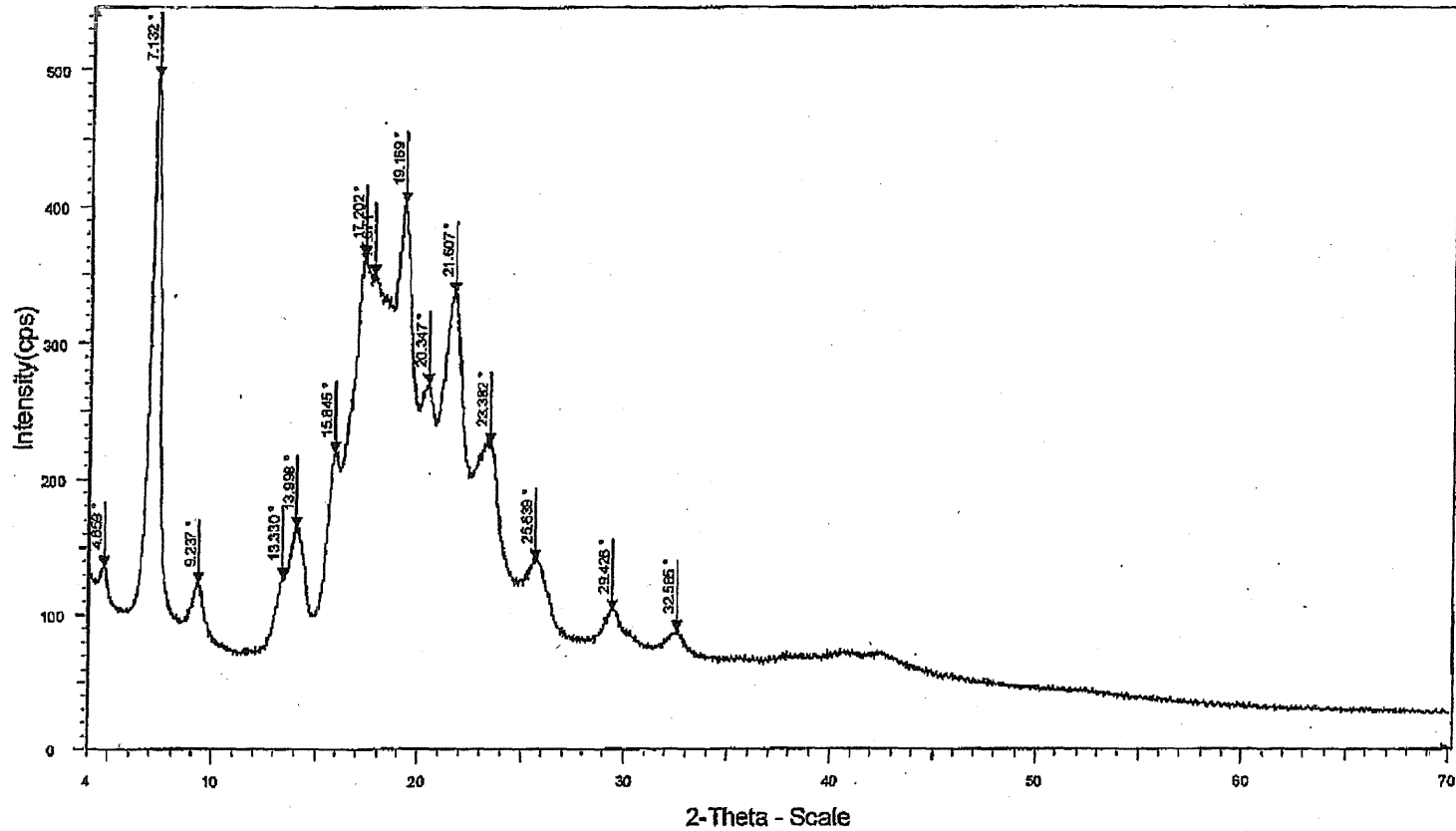
1H-NMR 1ヵ月保存品

Sample Name:
 Data Collected on:
 Agilent-NMR-inova500
 Archive directory:
 Sample directory:
 fidFile: PROTON
 Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
 Solvent: cdcl3
 Data collected on: Mar 1 2013
 Operator: ymar1
 Relax. delay 4.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 3.500 sec
 Width 7998.4 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE H1, 499.9146637 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.2 Hz
 FT size 65536
 Total time 2 min 0 sec

2013.3.1
 飯島由佳



XRD 1箇月保存品



File: 11401633-1.raw - Type: Locked Coupled - Start: 4.000 ° - End: 70.194 ° - Step: 0.021 ° - Step time: 116.2 s - Temp.: 25 °C (Room) - Time Started: 15 s - 2-Theta: 4.000 ° - Theta: 2.000 ° - Chi: 0.00 ° - Phi Operations: Strip (Alpha 2 0.500) Import

11401633-1 箇月

2-13. 3. 4 石川 雄大

3/22 納品分
P092のLCチャート

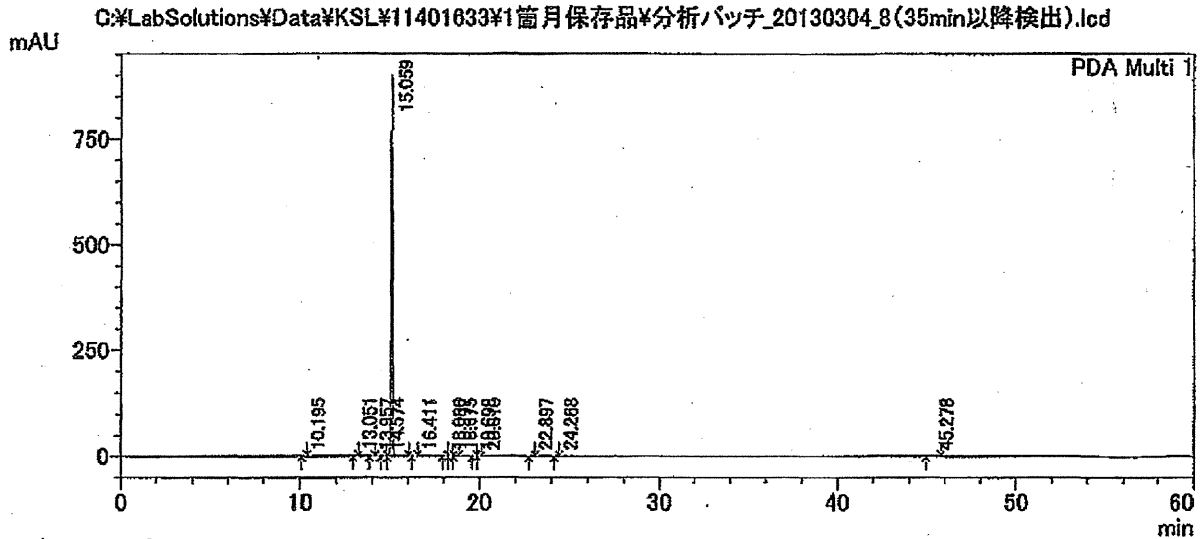
==== Shimadzu LCsolution 分析レポート ====

<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_20130304_8(35min以降検出).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 : 2013/03/04 18:05:44
 解析日時 : 2013/03/15 9:15:34

1か月保存品

<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	シフト係数(テーリング)	面積%
1		10.195	1116	168	65330.250	1.882	0.022
2		13.051	11815	2297	149918.380	1.189	0.233
3		13.957	5432	1019	161009.189	1.194	0.107
4		14.574	5648	955	160275.318	1.574	0.112
5	P092原薬	15.059	5006982	900704	168953.824	1.266	98.942
6		16.411	1709	183	58710.402	0.836	0.034
7		18.080	1457	180	125476.833	0.953	0.029
8		18.377	2688	458	226931.705	1.146	0.059
9		18.675	4772	795	228024.270	1.137	0.094
10		19.699	2775	400	203154.983	1.688	0.055
11		20.010	1211	186	231758.690	0.000	0.024
12		22.897	5928	899	284429.953	1.241	0.117
13		24.268	2359	369	316386.889	1.104	0.047
14		45.278	8647	262	65398.784	1.166	0.131
合計			5060538	908876			100.000



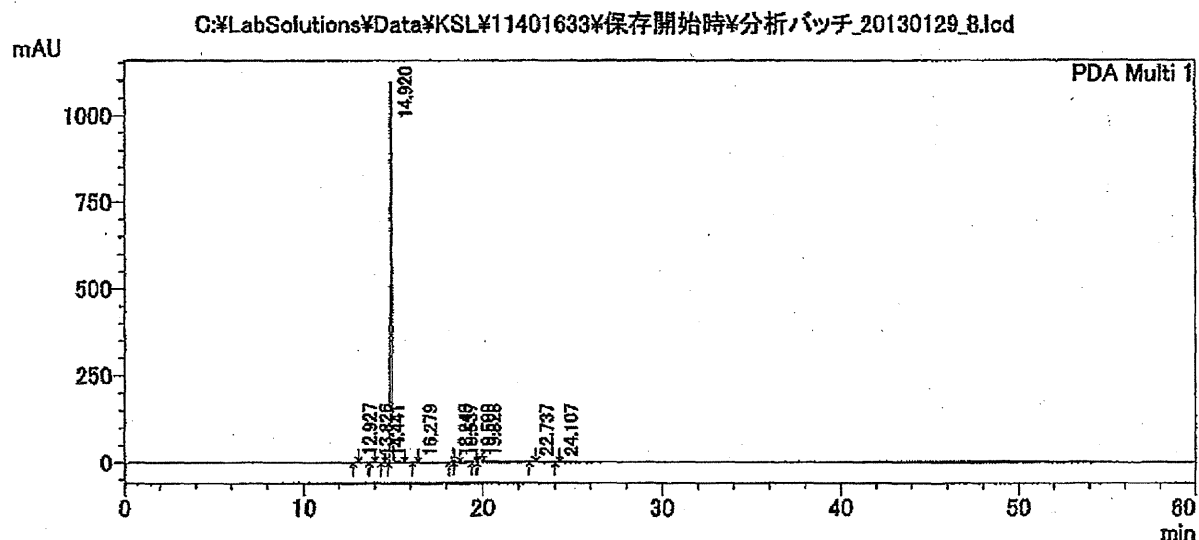
==== Shimadzu LCsolution 分析レポート ====

＜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 μ l
 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.lem
 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

初期値

＜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	シノリ係数(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	5986825	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



資料 1 有機合成

6. 塩形成の検討

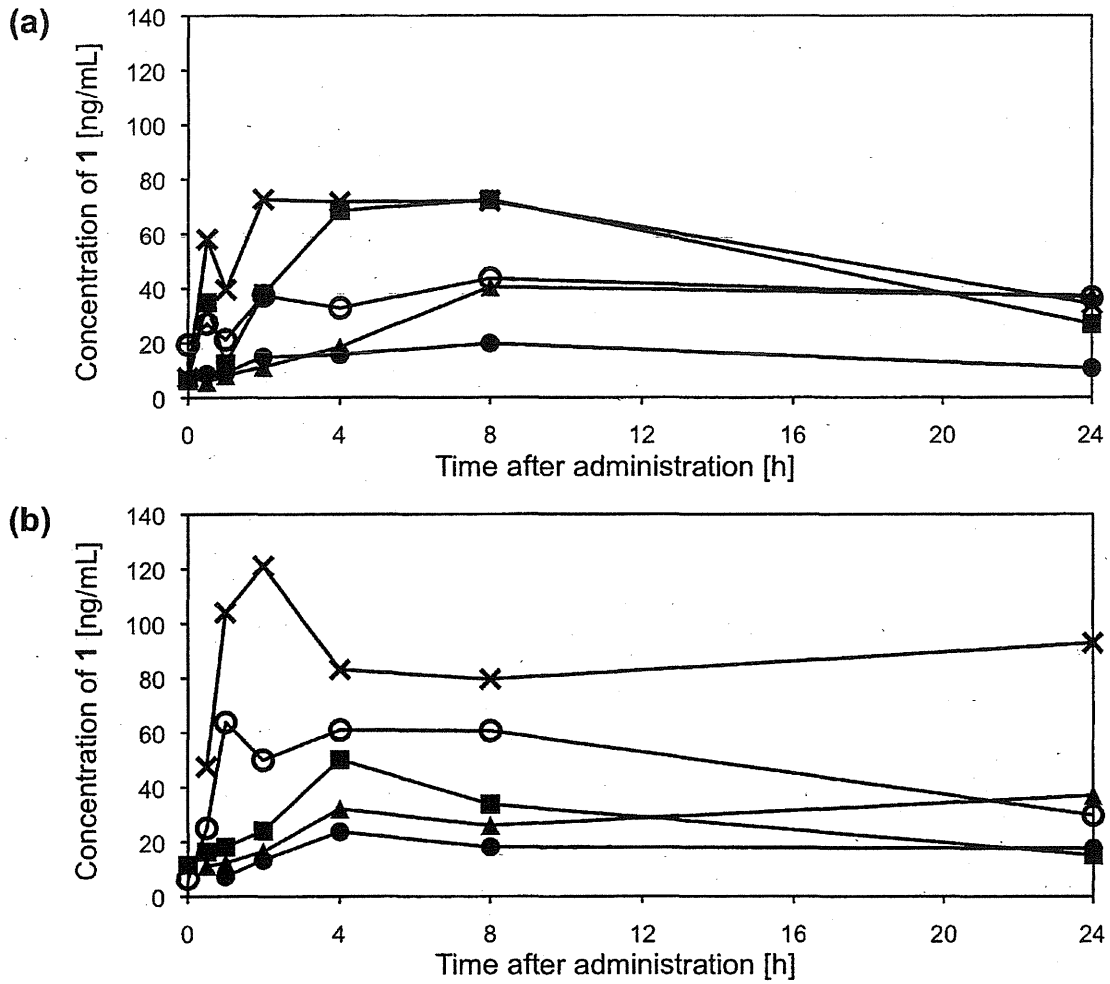


Fig. 3. The time course of plasma concentrations of compound 1 in (a) male and (b) female cynomolgus monkeys treated at dose levels of 15 mg/kg (black circles), 30 mg/kg (black triangles); 60 mg/kg (black squares), 125 mg/kg (white circles), 250 mg/kg (crosses) over 24 hours following oral administrations.

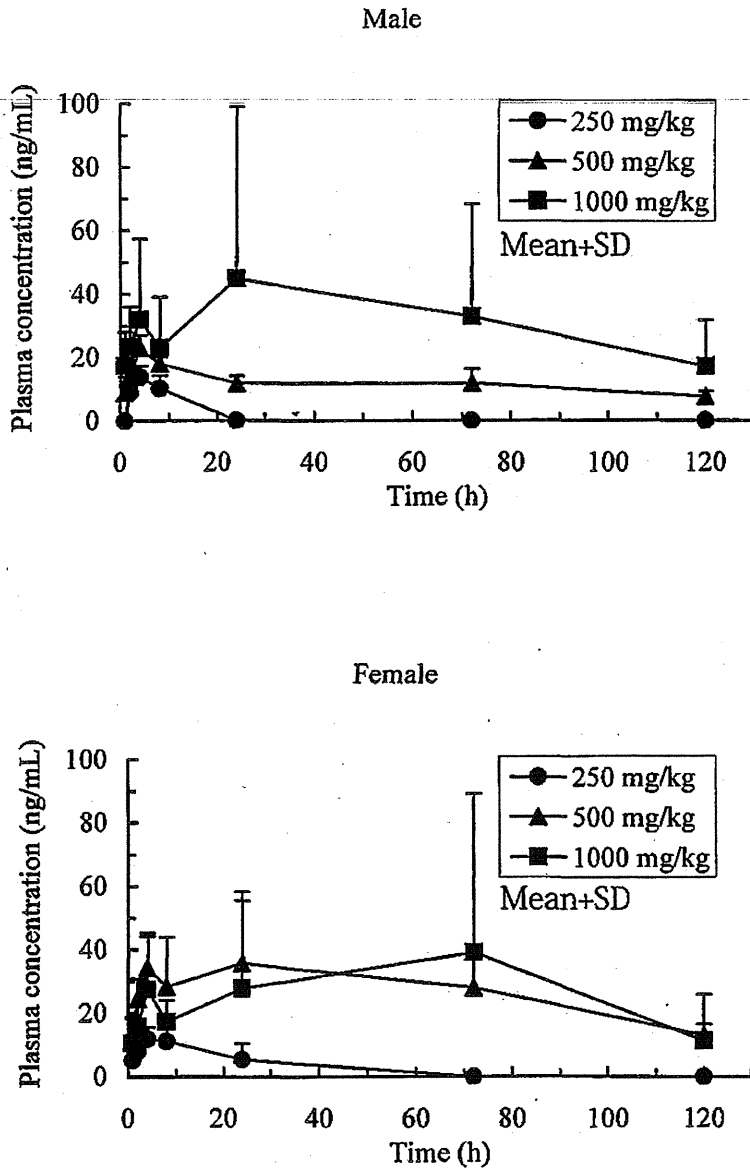


Figure 1 Mean Plasma Concentration Time Profiles of P092

2013/03/25
26 Tue

P092 マウス腹腔内投与用 サンプル調製

Sample = P092
東京化成 Z4144 (Lot. QWAUD-GK)
MW = 502,70

*ムト先生のは P092-2HCl 150mg
MW = 575.61

P092 1508g / 30ml (100mM)

HCl → 5% 糖液 (大塚, M9D76) E 20 ml 加える → pH 測定不能

~~0.1N NaOH E 2050 μl 加える → pH~~
5% 糖液 E 30 ml 加える → pH
室温, 遮光保存

全然おかしな感じ
1 M HCl E 400 μl 加えた → pH 5.84?
白濁 (白色, 少しあり) US 3分
1 M HCl E 100 μl 加えた → pH 5.85
US 30s くらい. 9" はたかした
- 1晩 静置.
3/27 Wed
下に沈殿した.
1 M HCl E 5000 μl → '少し白濁' せわらした
4400 pH 5.78
" 720 μl → 黄色がかった透明
pH 5.35



↑ P092 + glc 溶液

↑ pH 5.9 < 6.0
- 1晩 放置 後

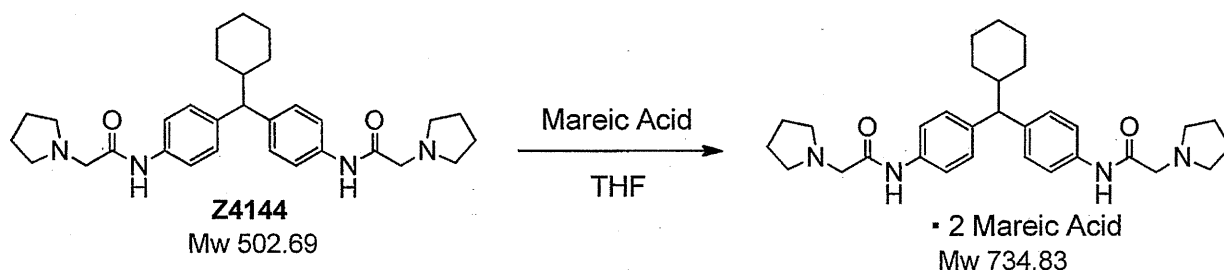
↑ pH 5.4 < 6.0
黄色. ほぼ 透明

Z4144 (P902)マレイン酸塩 実験報告

2013 年 4 月 24 日

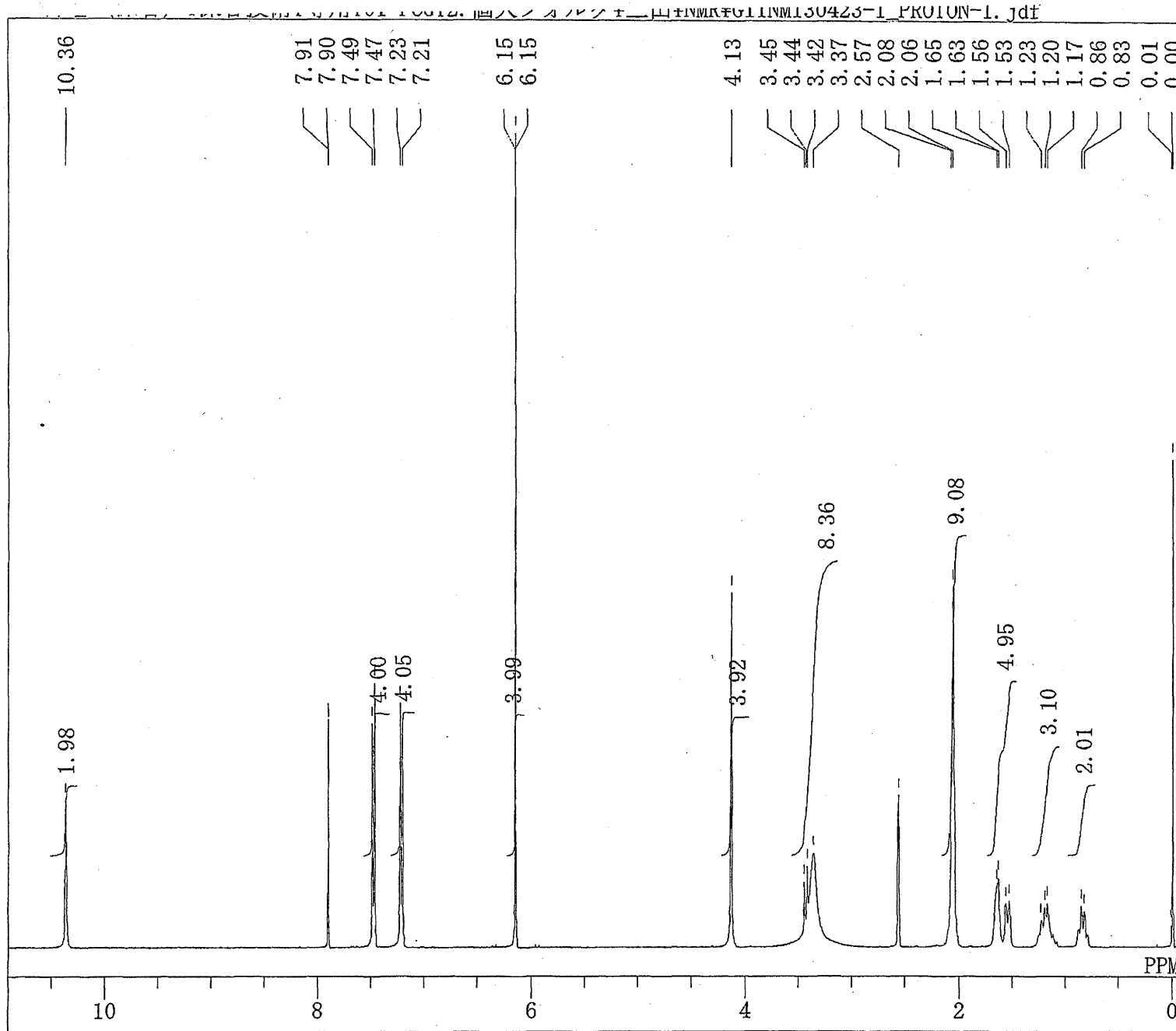
東京化成工業 深谷技術研究所

三山 波砂



《実験結果》

Z4144(free 体) 10g(19.9mmol)を THF 210mL に溶解し、氷冷下マレイン酸 5.1g(43.8mmol)の THF 溶液を滴下した。滴下終了後、室温で 4 時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、粗製 15.7g(粗収率 108%)を得た。この粗製を IPA 変性エタノール-イオン交換水の混合溶液(30:1)から再結晶し、目的物 13.2g(y.91.2%、HPLC99.6%)を得た。

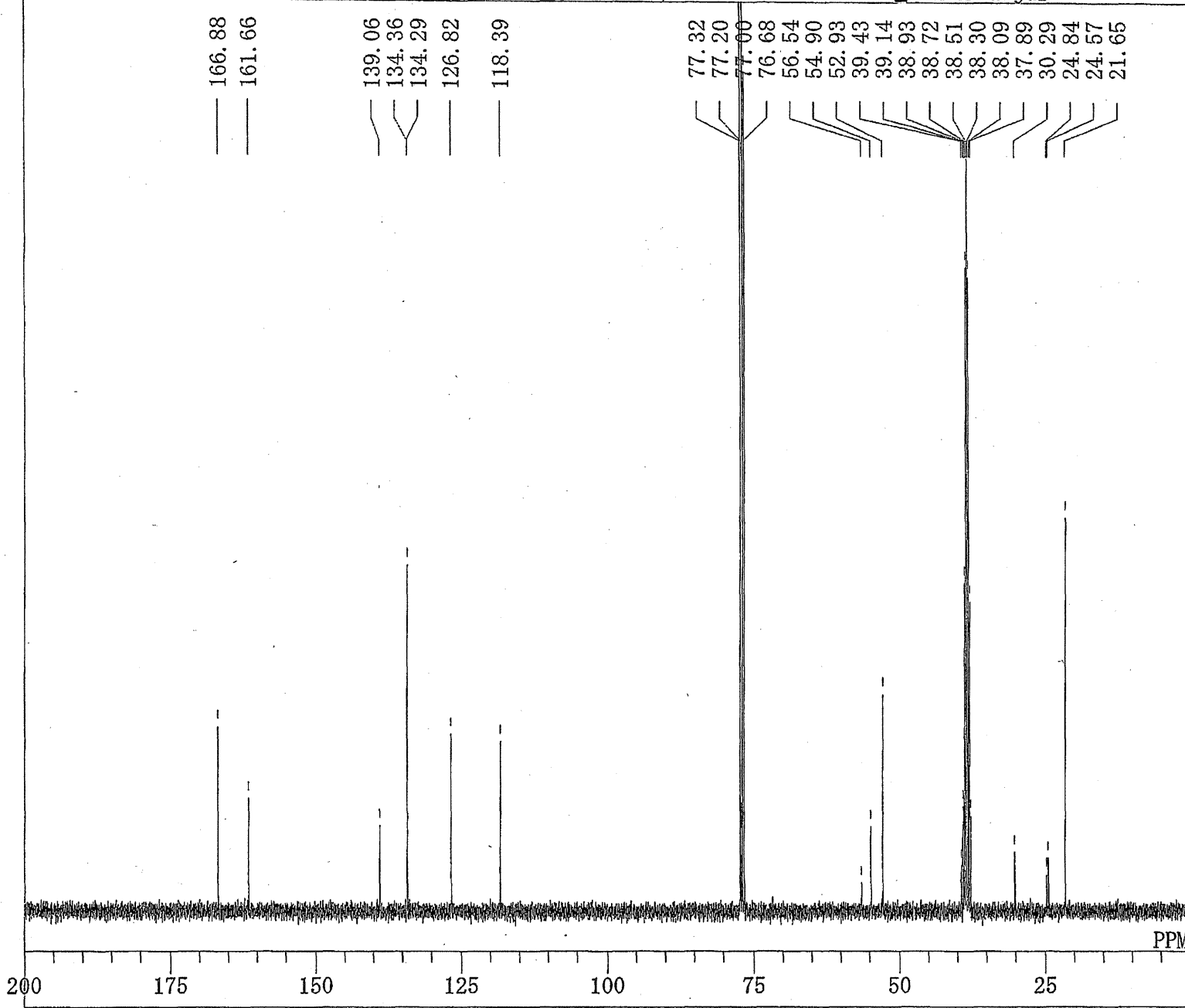


DFILE GI1NM130423-1_PROTON-1.j
COMNT Z4144 Exp67 EtOH-H2O 45C
DATIM 23-04-2013 09:52:58
OBNUC 1H
EXMOD single_pulse.ex2
OBFRQ 399.78 MHz
OBSET 4.19 KHz
OBFIN 7.29 Hz
POINT 16384
FREQU 7503.00 Hz
SCANS 16
ACQTM 2.1837 sec
PD 5.0000 sec
PW1 5.40 usec
IRNUC 1H
CTEMP 20.9 c
SLVNT CDCL3 + DMSO (少量)
EXREF 0.00 ppm
BF 0.12 Hz
RGAIN 46

Z4144

Z-L-酸塩

DFILE GI1NM130423-3 CARBON-1. j
 COMNT Z4144 Exp67
 DATIM 23-04-2013 11:50:39
 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 1000
 ACQTM 1.0433 sec
 PD 2.0000 sec
 PW1 3.00 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 21.4 c
 SLVNT CDCL3 + DMSO (少量)
 EXREF 77.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 60



Z4144

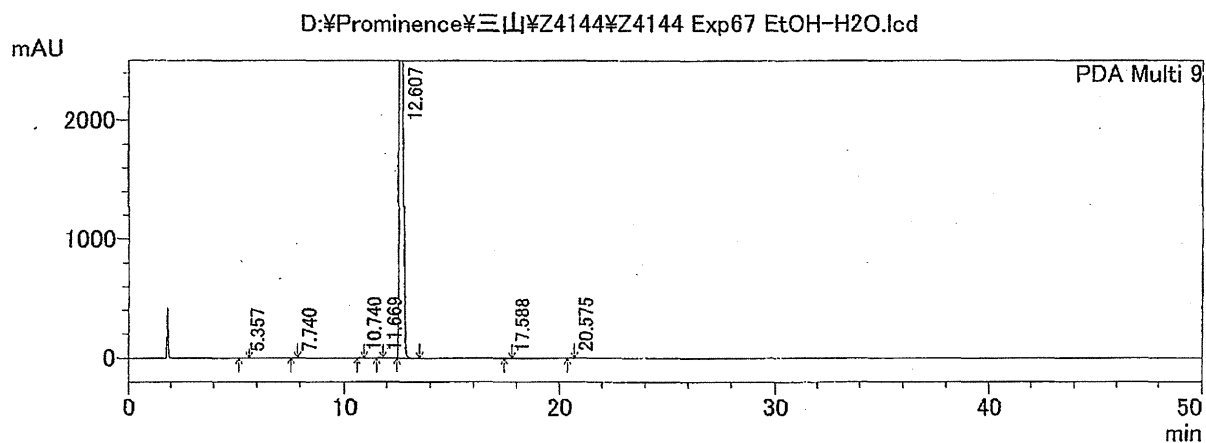
Zレイン酸塩

==== Shimadzu LCsolution 分析レポート ====

サンプル名 : Z4144 Exp67 EtOH-H2O
 サンプルID : Z4144 Exp67 EtOH-H2O
 データファイル : Z4144 Exp67 EtOH-H2O.lcd
 バッチファイル :
 レポートファイル : Default.lcr
 分析日時 : 2013/04/19 17:29:58
 解析日時 : 2013/04/19 18:33:49

Z4144

Zレイン酸塩



1 PDA Multi 9/254nm 4nm

ピークテーブル

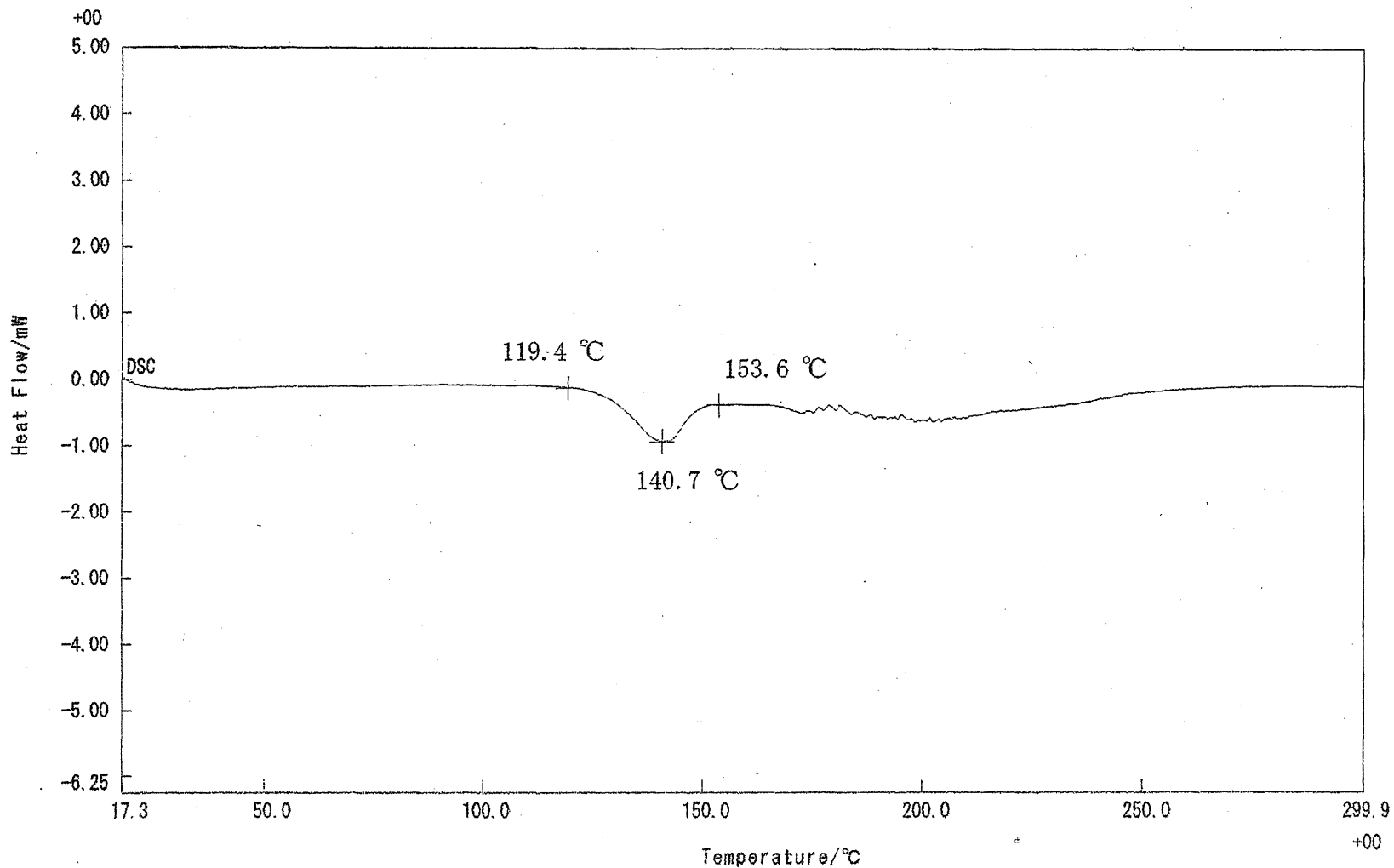
PDA Ch9 254nm 4nm					
ピーク#	保持時間	高さ	高さ%	面積	面積%
1	5.357	2231	0.055	18203	0.035
2	7.740	683	0.017	4573	0.009
3	10.740	9069	0.225	47302	0.092
4	11.669	10533	0.261	55550	0.107
5	12.607	3999792	99.139	51474959	99.612
6	17.588	4310	0.107	25436	0.049
7	20.575	7919	0.196	49603	0.096
合計		4034538	100.000	51675625	100.000

Nickname : Evo2 DSC8230
Model :
Sample : Z4144 Exp67
Weight : 1.600 mg
Sample Pan : Al
Comments1 :
Comments2 :

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


Directory : C:\Tp\Evo\Data\山\Z4144
Meas File : Z4144 Exp67R.MES
Record : 2013/04/23 12:54:02
Print Out : 2013/04/23 12:55:14

Z4144 ZLH>酸塩



資料2 非臨床試験

1. P092 の分析法バリデーション

本写しは原本と相違ありません
三菱化学メディエンス㈱ 熊本研究所
2012年9月19日
試験責任者 佐藤保夫 

最終報告書

P092 の分析法バリデーション

(試験番号：P120566)

三菱化学メディエンス株式会社

1. 目次

1. 目次.....	2
2. 試験実施概要.....	4
2.1 表題.....	4
2.2 試験番号.....	4
2.3 試験目的.....	4
2.4 適用ガイドライン.....	4
2.5 適用 GLP.....	4
2.6 試験委託者.....	4
2.7 試験受託者.....	4
2.8 試験施設.....	4
2.9 試験責任者.....	4
2.10 試験従事者.....	4
2.11 試験日程.....	5
2.12 保存.....	5
2.13 保存する資料.....	5
2.14 予見することができなかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかったこと.....	5
2.14.1 予見することができなかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態.....	5
2.14.2 試験計画書に従わなかったこと.....	5
3. 試験責任者署名及びなつ印.....	6
4. 要約.....	7
5. 材料及び方法.....	8
5.1 被験物質.....	8
5.1.1 名称.....	8
5.1.2 ロット番号.....	8
5.1.3 入手量.....	8
5.1.4 供給源.....	8
5.1.5 保管条件.....	8
5.1.6 保管場所.....	8
5.1.7 取扱上の注意.....	8
5.1.8 残余被験物質の処理.....	8
5.2 機器.....	8
5.3 試薬.....	9
5.4 分析バリデーション.....	9
5.4.1 HPLC 条件.....	9

5.4.2	被験物質原液の調製	9
5.4.3	80%～120%試料溶液の調製.....	10
5.4.4	特異性	10
5.4.5	直線性	10
5.4.6	併行精度	10
5.5	計算及び統計学的方法.....	10
5.5.1	使用した計算ソフト	10
5.6	数値の桁数の取り扱い.....	11
6.	結果.....	12
6.1.1	特異性	12
6.1.2	直線性	12
6.1.3	併行精度	12
7.	考察.....	13
表 1	直線性の結果	14
表 2	併行精度の結果	15
図 1	特異性溶液（アセトニトリル／0.2% トリフルオロ酢酸混液（1:1））	16
図 2	回帰直線及び残差プロット	17
図 3	併行精度の代表的なクロマトグラム（T1）	18

2. 試験実施概要

2.1 表題

P092 の分析法バリデーション

2.2 試験番号

P120566

2.3 試験目的

P092 の分析法の妥当性を評価することを目的として分析法バリデーションを実施する。

2.4 適用ガイドライン

なし

2.5 適用 GLP

なし

2.6 試験委託者

国立大学法人岐阜大学

岐阜県岐阜市柳戸 1 番 1

委託責任者 桑田 一夫

2.7 試験受託者

三菱化学メディエンス株式会社

東京都港区芝浦四丁目 2 番 8 号

2.8 試験施設

三菱化学メディエンス株式会社 熊本研究所

熊本県宇土市栗崎町 1285 番地

2.9 試験責任者

佐藤 保夫

三菱化学メディエンス株式会社 創薬支援事業本部

試験研究センター 安全性研究部 安全性 4 グループ

2.10 試験従事者

小島 徳子, 馬場 歩 (被験物質の管理)