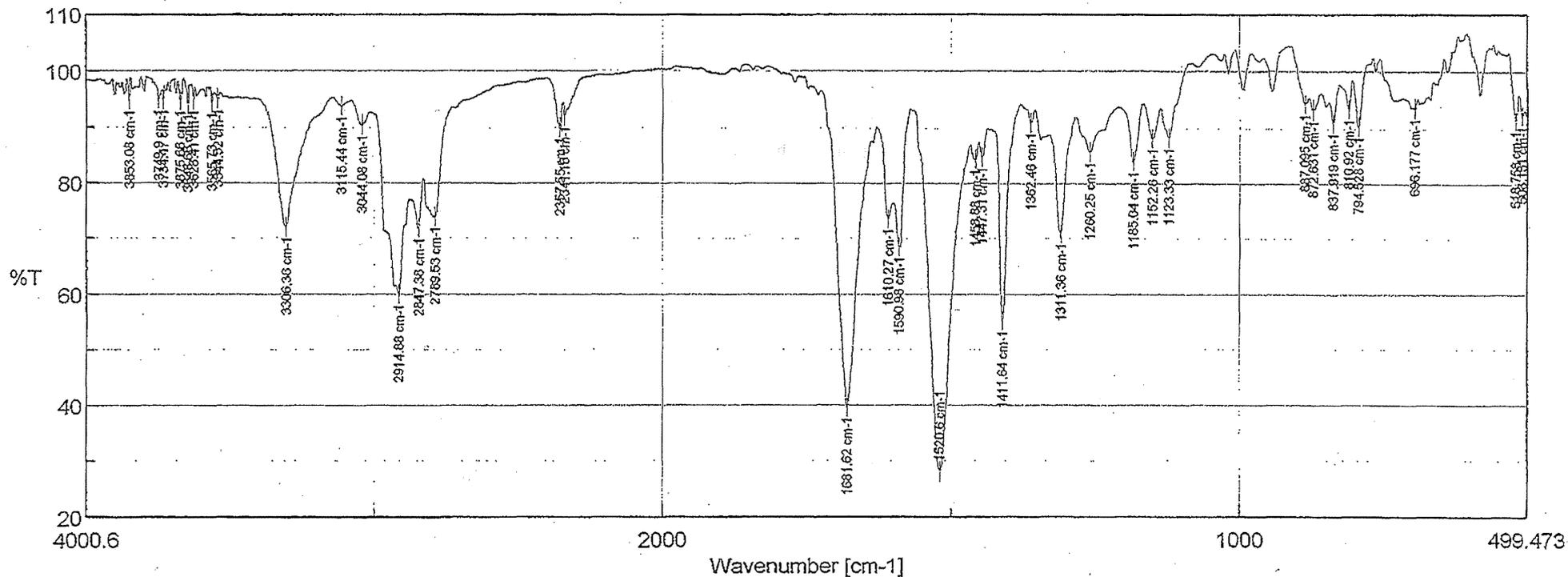


2ロット(E5Z6K)



- 115 -

[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
データタイプ
横軸
縦軸
スタート
エンド
データ間隔
データ数

2012/11/06 18:23
等間隔 データ
Wavenumber [cm-1]
%T
499.473 cm-1
4000.6 cm-1
0.964233 cm-1
3632

[測定情報]

機種名
シリアル番号
光源
検出器

FT/IR-4100typeA
A002261016
第1光源
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 (16)

アパーチャー

Auto (7.1 mm)

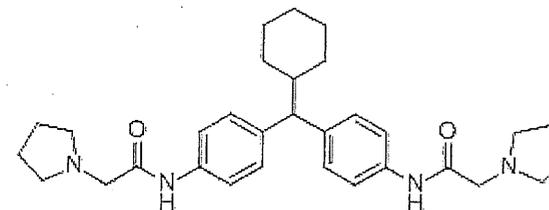
スキャンスピード

Auto (2 mm/sec)

フィルタ

Auto (30000 Hz)

Z4144-150g-E5Z6K-解析後



Z4144 (lot. E5Z6K)

IR

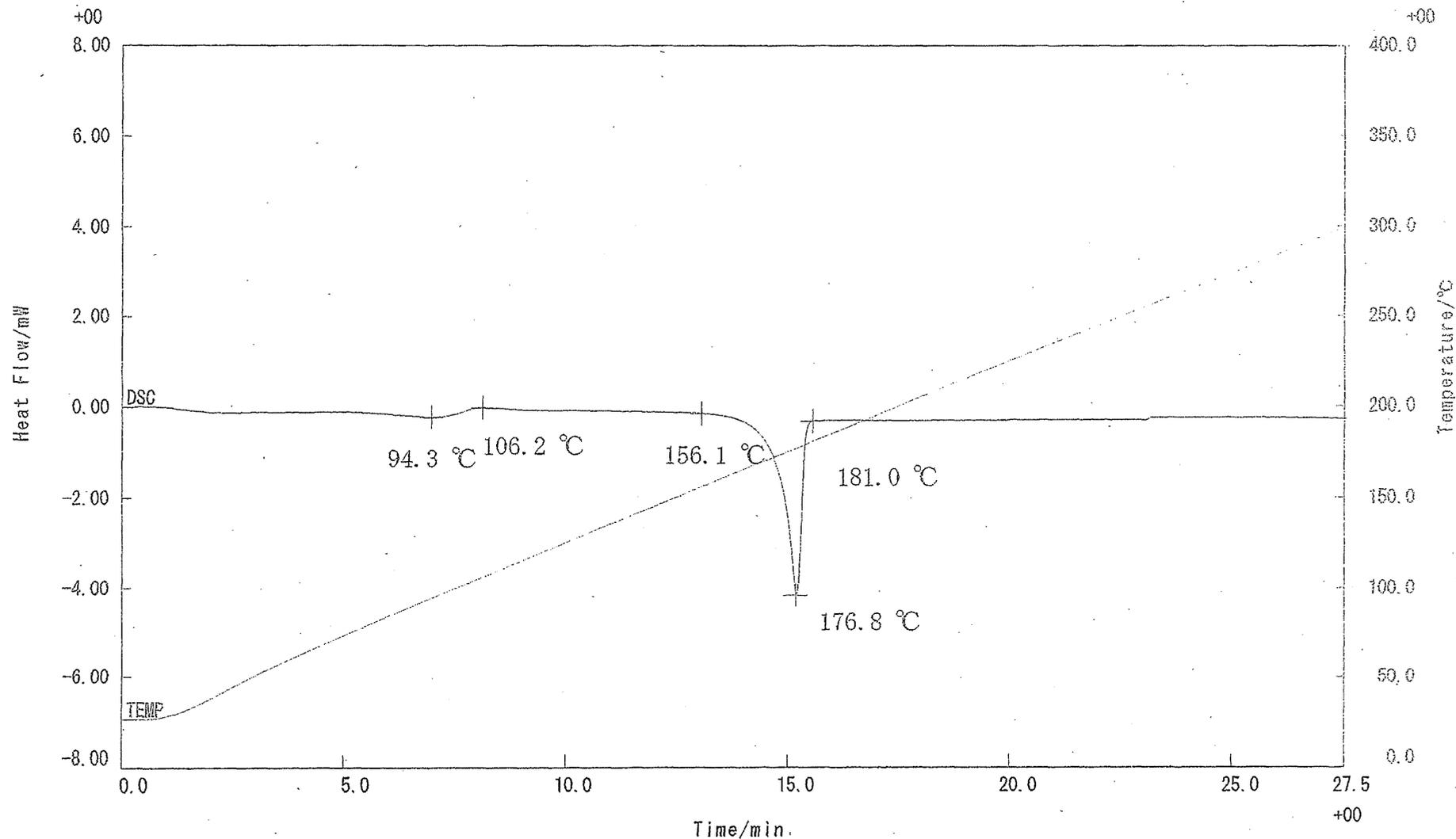
2ロット (E5Z6K)

Nickname : Evo2 DSC8230
Model : DSC8230
Sample : Z4144-2ロット-DSC
Weight : 1.700 mg
Sample Pan : Al
Comments1 :
Comments2 :

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

Directory : C:\TpEvo\Data\玉之内
Meas File : Z4144-2ロット-DSC-121...
Record : 2012/12/12 13:56:45
Print Out : 2012/12/12 14:59:59

lot. E5Z6K



*** マルチプロット ***

ファイル名 : 199772Y#2

サンプル名 : #2 Lot No. E5Z6K

コメント : #2 Lot No. E5Z6K

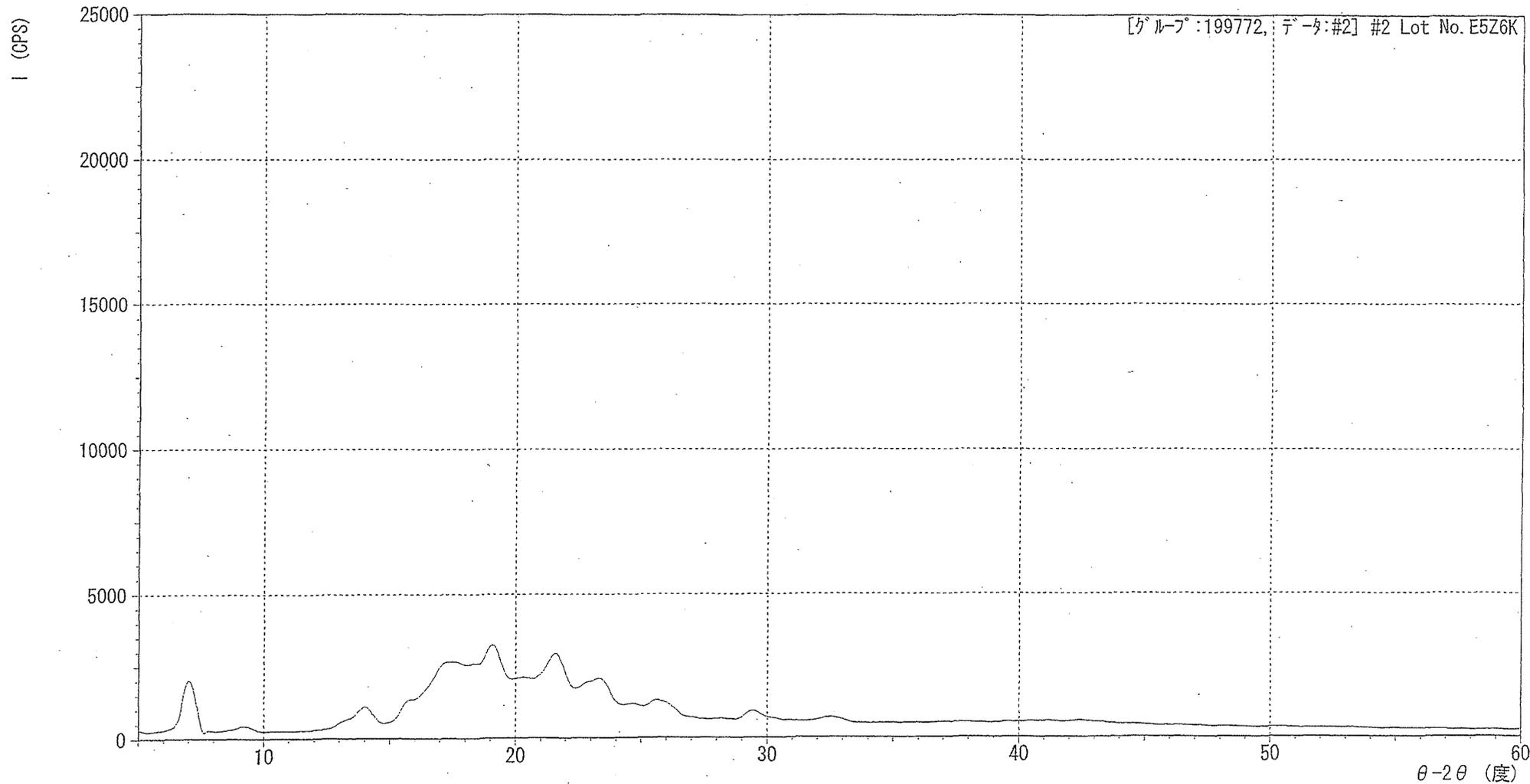
分析日時 : 12-12-17 11:42:24

分析条件

X線管球 : Cu(1.54060 Å) 管電圧 : 40.0 kV 管電流 : 30.0 mA

測定範囲 : 5.0000 ~ 60.0000 度 ステップ幅 : 0.0200 度

計数時間 : 0.30 秒 スリット DS : 0.10 度 SS : 0.10 度 RS : 0.30 mm



*** 基本データ処理 ***

グループ : 199772
 データ : #2

#	3強線 番号	ピーク 番号	2θ (度)	d (Å)	I/I1	半価幅 (度)	強度 (Counts)	積分強度 (Counts)
1	7		19.0200	4.66228	100	1.56000	493	37218
2	9		21.5600	4.11841	86	1.16400	426	32550
3	6		17.2600	5.13352	80	1.78000	393	32005

#	ピーク 番号	データ リスト	2θ (度)	d (Å)	I/I1	半価幅 (度)	強度 (Counts)	積分強度 (Counts)
1			7.0194	12.58300	71	0.59700	352	11031
2			9.2100	9.59446	8	0.70000	38	1480
3			13.1000	6.75286	8	0.42660	38	1052
4			13.9300	6.35231	25	0.78000	123	4660
5			15.8400	5.59038	29	0.83340	142	6202
6			17.2600	5.13352	80	1.78000	393	32005
7			19.0200	4.66228	100	1.56000	493	37218
8			20.2800	4.37536	53	0.00000	260	0
9			21.5600	4.11841	86	1.16400	426	32550
10			23.3000	3.81464	52	1.08000	257	18670
11			24.6800	3.60438	18	0.00000	87	0
12			25.6200	3.47422	24	1.42400	120	8557
13			29.4400	3.03154	14	0.76000	68	2543
14			30.1600	2.96079	4	0.48000	20	671
15			32.5450	2.74905	7	0.93000	33	1657
16			40.9166	2.20384	3	1.40670	16	1552
17			42.4350	2.12843	5	1.13000	24	1562

*** 基本データ処理 ***

データ情報

サンプル番号 : 199772
 データ番号 : #2
 サンプル名 : #2 Lot No. E5Z6K
 コメント : #2 Lot No. E5Z6K
 日付 & 時刻 : 12-12-17 11:42:24

測定条件

X線

ターゲット : Cu
 管電圧 : 40.0 (kV)
 管電流 : 30.0 (mA)

スリット

Auto Slit : not Used
 ダイバージェンス : 0.10 (度)
 スキャリング : 0.10 (度)
 レジビンス : 0.30 (mm)

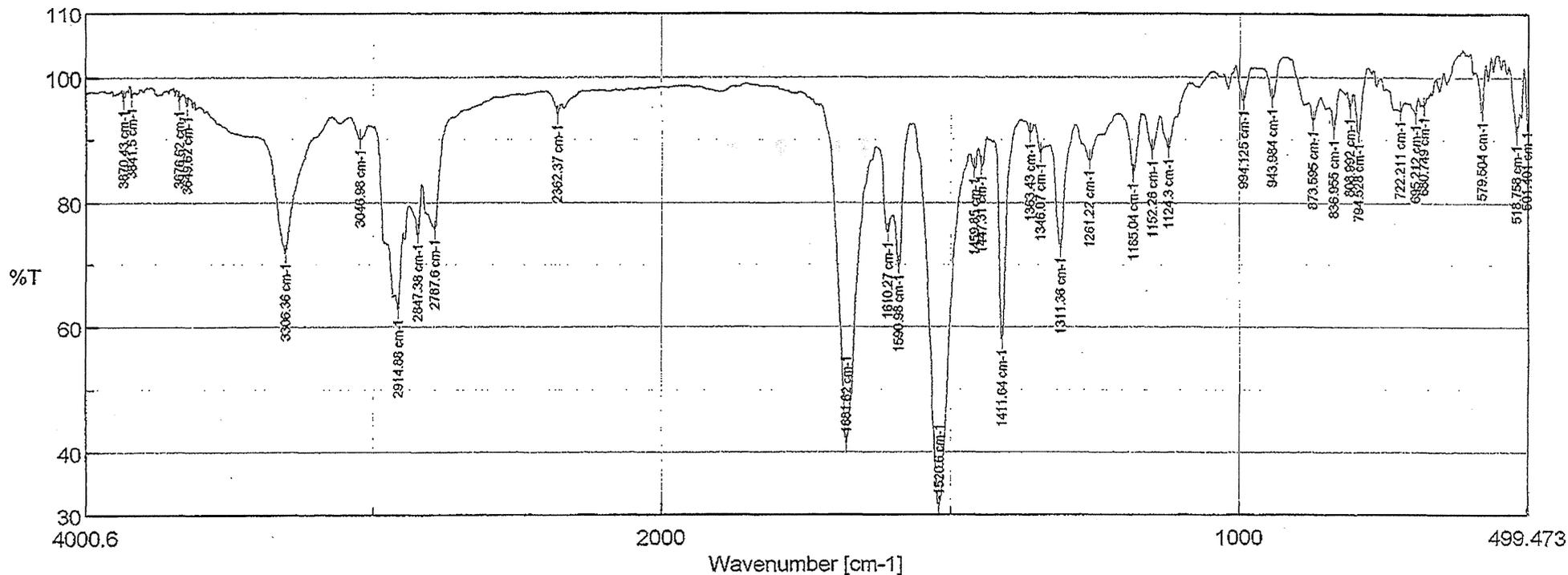
走査

駆動軸 : $\theta - 2\theta$
 範囲 : 5.0000 - 60.0000 (度)
 モード : 連続 スキャン
 速度 : 4.0000 (度/分)
 ステップ : 0.0200 (度)
 計数時間 : 0.30 (秒)

データ処理条件

スムージング : [自動]
 平滑化点数 : 51
 バックグラウンド除去 : [自動]
 サンプル間隔 : 51
 繰り返し回数 : 30
 Ka1-a2 分離 : [手動]
 Ka1-a2 比 : 50 (%)
 ピークサーチ : [自動]
 微分点数 : 51
 半価幅しきい値 : 0.0500 (度)
 強度しきい値 : 30 (par mil)
 半価幅比 (n-1)/n : 2
 系統誤差補正 : [NO]
 内/外標準法補正 : [NO]

2ロット(QV48N)



- 121 -

[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
データタイプ
横軸
縦軸
スタート
エンド
データ間隔
データ数

2012/11/06 18:01
等間隔データ
Wavenumber [cm-1]
%T
499.473 cm-1
4000.6 cm-1
0.964233 cm-1
3632

[測定情報]

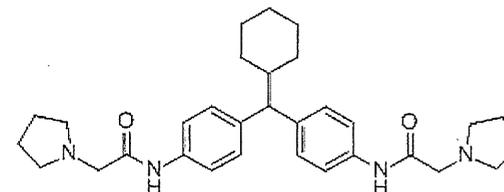
機種名
シリアル番号
光源
検出器

FT/IR-4100typeA
A002261016
第1光源
第1検出器

積算回数
分解
ゼロフィリング
アポダイゼーション
ゲイン
アパーチャー
スキャンスピード
フィルタ

16
4 cm-1
On
Cosine
Auto (16)
Auto (7.1 mm)
Auto (2 mm/sec)
Auto (30000 Hz)

GI6HK121106(Z4144-150g-Lot. QV48N-解析後)



Z4144(lot.QV48N)

IR

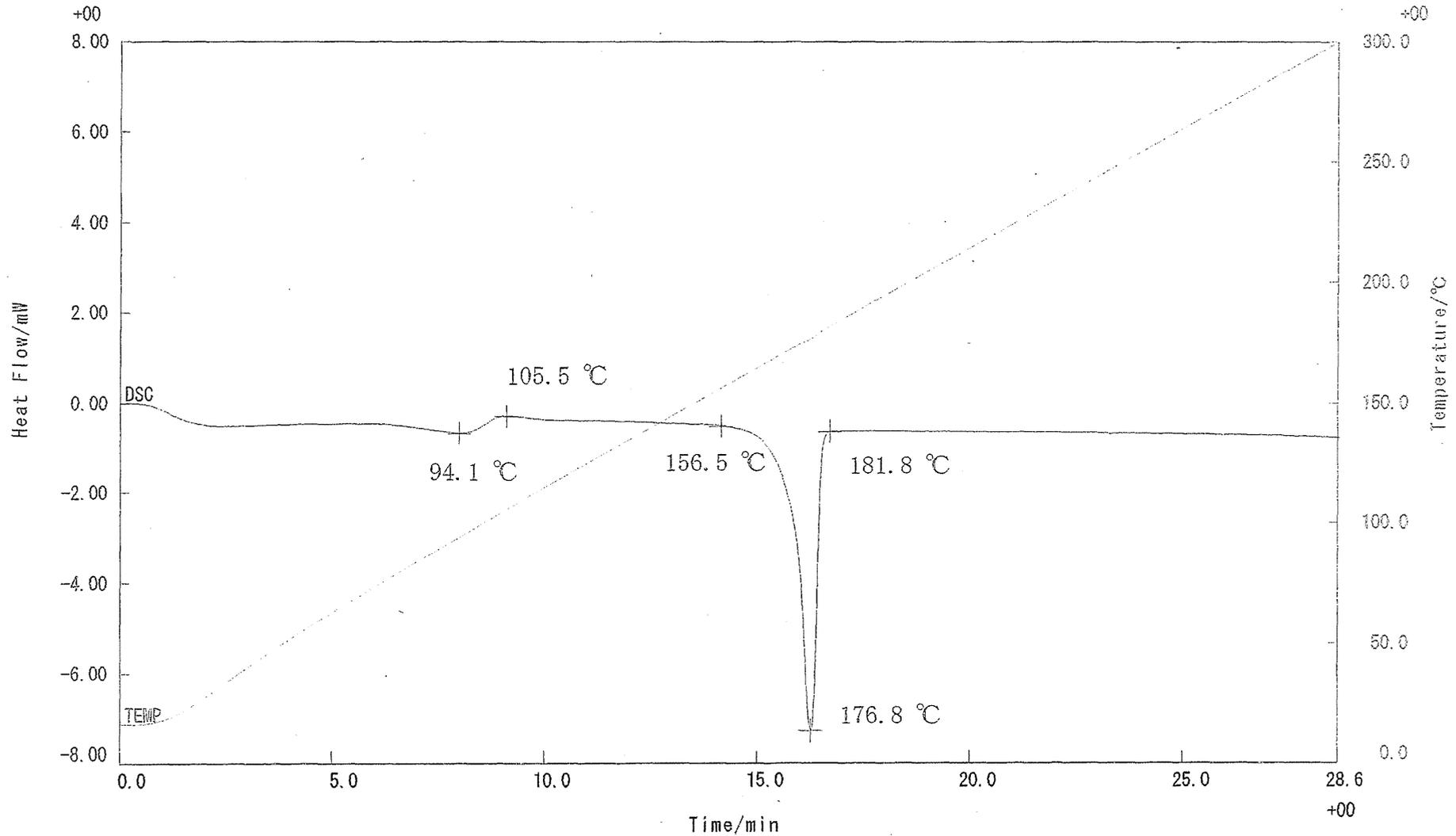
2ロット(QV48N)

Nickname : Evo2 DSC8230
Model : DSC8230
Sample : Z4144-2ロット-DSC-2
Weight : 2.500 mg
Sample Pan : Al
Comments1 :
Comments2 :

Reference : Al203
Atmosphere : N2
Rate : 10.0°C/min
Sampling : 1.0 s
Operator :

Directory : C:\TpEvo\Data\玉之内
Meas File : Z4144-2ロット-DSC-121...
Record : 2012/12/18 10:00:33
Print Out : 2012/12/18 11:49:39

lot QV48N



*** マルチプロット ***

ファイル名 : 199772#4

サンプル名 : #4 Lot No. QV48N

コメント : #4 Lot No. QV48N

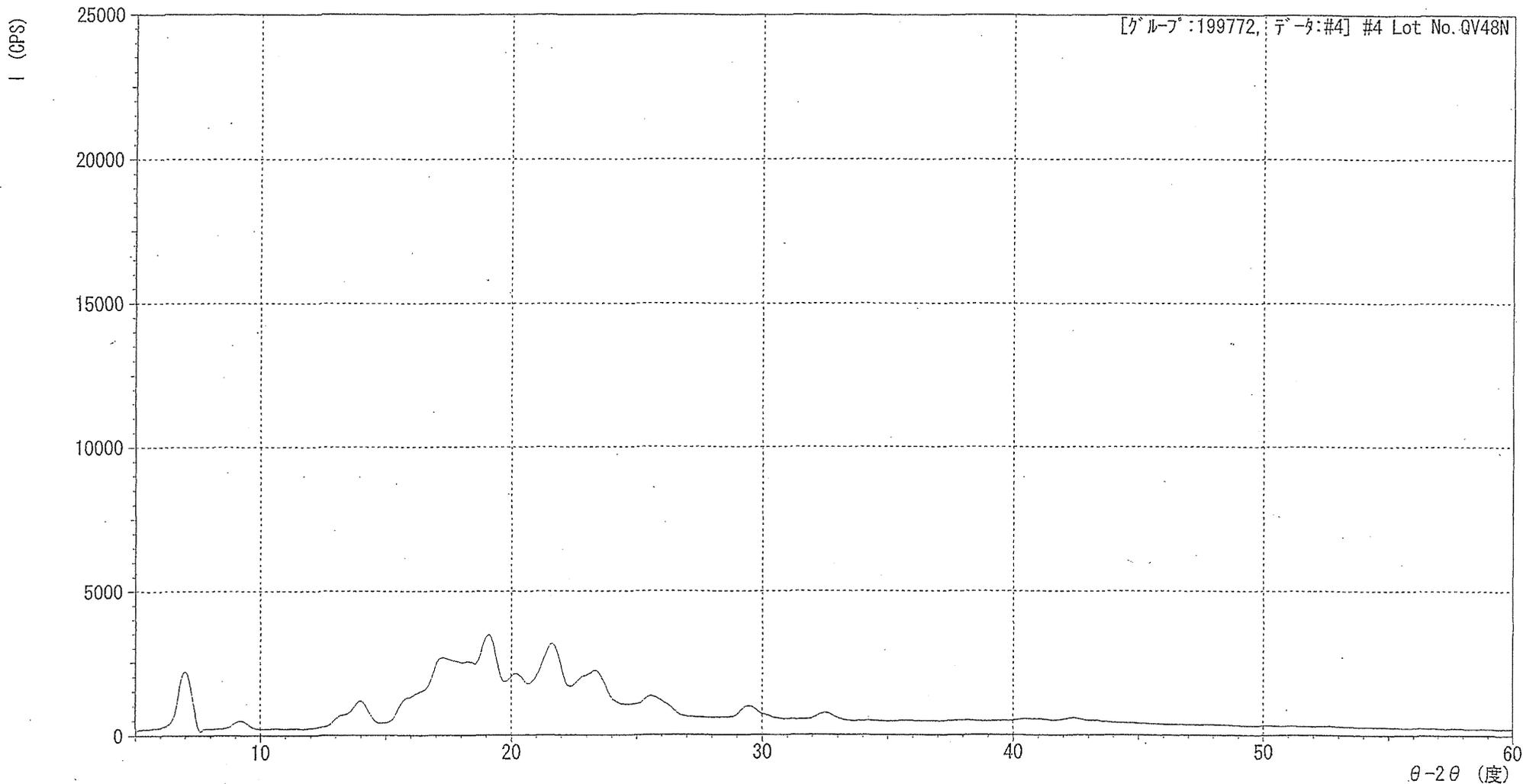
分析日時 : 12-12-17 13:04:19

分析条件

X線管球 : Cu(1.54060 Å) 管電圧 : 40.0 kV 管電流 : 30.0 mA

測定範囲 : 5.0000 ~ 60.0000 度 ステップ幅 : 0.0200 度

計数時間 : 0.30 秒 スリット DS : 0.10 度 SS : 0.10 度 RS : 0.30 mm



*** 基本データ処理 ***

グループ : 199772
 データ : #4

3 強線

番号	ピーク 番号	2θ (度)	d (Å)	I/I1	半価幅 (度)	強度 (Counts)	積分強度 (Counts)
1	7	19.0600	4.65258	100	0.93600	557	36102
2	9	21.5045	4.12891	87	1.18240	486	34636
3	6	17.2000	5.15129	74	1.17340	413	32775

ピークデータリスト

番号	ピーク 番号	2θ (度)	d (Å)	I/I1	半価幅 (度)	強度 (Counts)	積分強度 (Counts)
1		6.9967	12.62377	72	0.60810	403	13638
2		9.2000	9.60487	10	0.70000	58	2357
3		13.3600	6.62202	13	0.88000	70	2704
4		13.9125	6.36026	28	0.77500	156	4756
5		15.7400	5.62567	25	0.55340	137	5305
6		17.2000	5.15129	74	1.17340	413	32775
7		19.0600	4.65258	100	0.93600	557	36102
8		20.1400	4.40546	50	0.00000	277	0
9		21.5045	4.12891	87	1.18240	486	34636
10		23.2800	3.81787	54	1.12580	298	19681
11		25.4833	3.49255	24	1.64670	133	10534
12		29.4733	3.02819	15	0.74670	82	3637
13		32.5100	2.75193	9	0.70000	49	1952
14		40.8350	2.20806	4	1.27000	21	1768
15		42.3400	2.13299	5	0.96000	30	1298
16		43.2800	2.08882	3	0.52000	17	656

*** 基本データ処理 ***

データ情報

グループ : 199772
 データ : #4
 サンプル名 : #4 Lot No. QV48N
 コメント : #4 Lot No. QV48N
 日付 & 時刻 : 12-12-17 13:04:19

測定条件

X線

ターゲット : Cu
 管電圧 : 40.0 (kV)
 管電流 : 30.0 (mA)

スリット

Auto Slit : not Used
 ダイバージェンス : 0.10 (度)
 スキャタリング : 0.10 (度)
 レシービング : 0.30 (mm)

走査

駆動軸 : $\theta - 2\theta$
 範囲 : 5.0000 - 60.0000 (度)
 モード : 連続 スキャン
 速度 : 4.0000 (度/分)
 ステップ : 0.0200 (度)
 計数時間 : 0.30 (秒)

データ処理条件

スムージング : [自動]

平滑化点数 : 51

バックグラウンド除去 : [自動]

サンプル間隔 : 51

繰り返し回数 : 30

Ka1-a2 分離 : [手動]

Ka1-a2 比 : 50 (%)

ピークサーチ : [自動]

微分点数 : 51

半価幅しきい値 : 0.0500 (度)

強度しきい値 : 30 (par mil)

半価幅比 (n-1)/n : 2

系統誤差補正 : [NO]

内/外標準法補正 : [NO]

3. GMP 合成検討

岐阜大学大学院
連合創薬医療情報研究科 御中
桑田 一夫 教授

分析結果報告書

P092・ニマレイン酸塩

2014年 3月 19日

積水メディカル株式会社
医療事業部門 医薬事業部
岩手研究開発センター

検討担当者

宮田 毅

検討責任者

市東 利明

1. 目的

本分析は、プリオン病治療薬 P092 ニマレイン酸塩の治験に向けた準備の一環として、岐阜大学より支給されたサンプル(前臨床用に調製されたもの)を用い、これまでに仮設定された試験項目を追試し、今後の製品規格設定のための予備分析を実施することを目的とする。

2. 試料

貴大学提供品(Lot No. 不明) 800 mg

計 1 検体

3. 試験項目および規格

試験項目	試験方法	規格(案)	結果
融点	日局一般試験法 融点測定法	172~177°C	125~160°C
赤外吸収スペクトル	日局一般試験法 赤外吸収スペクトル測定法	標準スペクトルに一致する	スペクトル測定のみ
核磁気共鳴スペクトル	日局一般試験法 核磁気共鳴スペクトル法	標準スペクトルに一致する	スペクトル測定のみ
純度	日局一般試験法 液体クロマトグラフィー	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	99.6%
粉末 X 線回折測定	日局一般試験法 粉末 X 線回折測定法	規格を決定しない	スペクトル測定のみ

4. 試験方法

4-1. 融点

4-1-1. 測定装置

融点測定器 Buchi 社 B-545 型

4-1-2. 試験方法

日本薬局方一般試験法 融点測定法の第1法に準拠し、測定する。

4-1-3. 結果

125°Cより部分的な溶解が始まるものの、160°Cまで完溶しなかった。

示差熱分析の結果(チャート 1) 144°Cにピークが見られることから、結晶成分と非晶質成分が混在していると推測する。

4-2. 赤外吸収スペクトル

4-2-1. 測定装置および使用した試薬

フーリエ変換赤外分光光度計 HORIBA FT-720 型
臭化カリウム: キンダ化学 赤外スペクトル測定用

4-2-2. 測定方法

日本薬局方一般試験法 赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法に従い測定する。

4-2-3. 結果

測定スペクトル (チャート 2) を参照

4-3. 核磁気共鳴スペクトル

4-3-1. 測定装置および使用した試薬

高分解能核磁気共鳴装置 日本電子 JNM-ECX400P 型
重クロロホルム: ISOTEC 社製
重メタノール : ACROS 社製
重 DMSO : ACROS 社製

4-3-2. 試料溶液の調製

測定試料 10mg に TMS 入り重クロロホルム 0.5mL を加えたが、完溶しなかった。よって、測定試料 10mg を重メタノールもしくは、重 DMSO 0.5 mL に溶解し、TMS を少量いれ、NMR 測定用チューブに封入した。

4-3-3. 結果

測定スペクトル (チャート 3~4) 参照

4-4. 純度(HPLC 測定)

4-4-1. 測定装置および使用した試薬

高速液体クロマトグラフ装置 Prominence 島津製作所製
アセトニトリル : 関東化学 高速液体クロマトグラフ用
トリフルオロ酢酸 : 和光純薬 高速液体クロマトグラフ用

4-4-2. 分析条件

検出器: 紫外吸光光度計 (254 nm)

カラム: GL-Sciences 社製 Inertsil ODS-2 4.6φ×250mm, 5μm

カラム温度: 40°C 付近の一定温度

移動相: ミリ Q 水 1000mL にトリフルオロ酢酸 2 mL を加え振り混ぜたものを”移動相 B”とする。

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。

流速 : 1.0 mL/min

試料溶液注入量 : 5 μ L

分析用試料調製

アセトニトリル 1 容量と、移動相 B1 容量を振り混ぜ、試料溶解液とする。分析試料約 5 mg を量り、試料溶解液に溶かし、20mL にする。

4-4-3. 結果

システム適合性

回数	Area	平均	標準偏差	相対標準偏差	判定	判定基準
1	3229528	3225756	4259.512	0.13	適	相対標準偏差が 2.0%以下である
2	3218748					
3	3229922					
4	3227970					
5	3223884					
6	3224485					

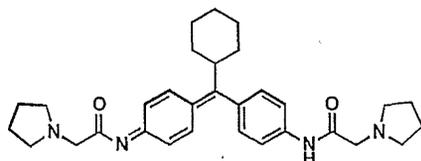
項目	結果	判定基準	判定
理論段数	142586	2000 段以上	適
シンメトリー係数	1.1	2.0 以下	適

分析結果 (チャート 5~8)

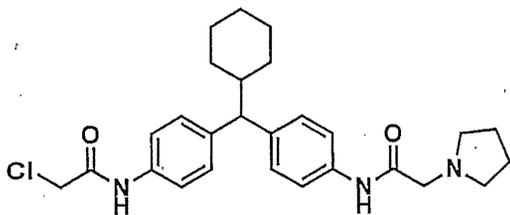
測定回数	P092	Imp. 1 (RRT=0.92)	Imp.2 (RRT=1.28)	Imp.3 (RRT=1.30)	Imp.4 (RRT=1.50)
1	99.6%	0.10%	0.05%	0.17%	0.07%
2	99.6%	0.10%	0.06%	0.16%	0.08%
3	99.6%	0.10%	0.04%	0.17%	0.07%
平均	99.6%	0.10%	0.05%	0.17%	0.07%

Imp.1 および Imp.3 に関して、LC-MS にて分析した結果(チャート 9~11)、以下の構造と推定する。
Imp.2 および Imp.4 は質量データが得られなかった。

Imp. 1 推定構造 分子量 500 (P092 酸化体)



Imp. 3 推定構造 分子量:468 (一置換体)



4-5. 粉末 X 線回折測定

4-5-1. 測定装置

リガク社 X 線回折装置 MiniFlex II

4-5-2. 試験方法

試料を乳鉢に採り、乳棒ですり潰し、専用のディスクに敷き詰める。試料を敷き詰めたディスクを装置にセットし、分析を行う。

4-5-3. 結果

測定スペクトル (チャート 12) 参照

以上

P092・ニマレイン酸塩 添付資料

チャート 1	示差熱分析測定チャート
チャート 2	赤外吸収スペクトル測定チャート
チャート 3～4	核磁気共鳴スペクトル測定チャート
チャート 5～8	HPLC 測定チャート
チャート 9～11	LC-MS 測定チャート
チャート 12	粉末 X 線回折測定チャート

チャート1 示差熱分析測定チャート

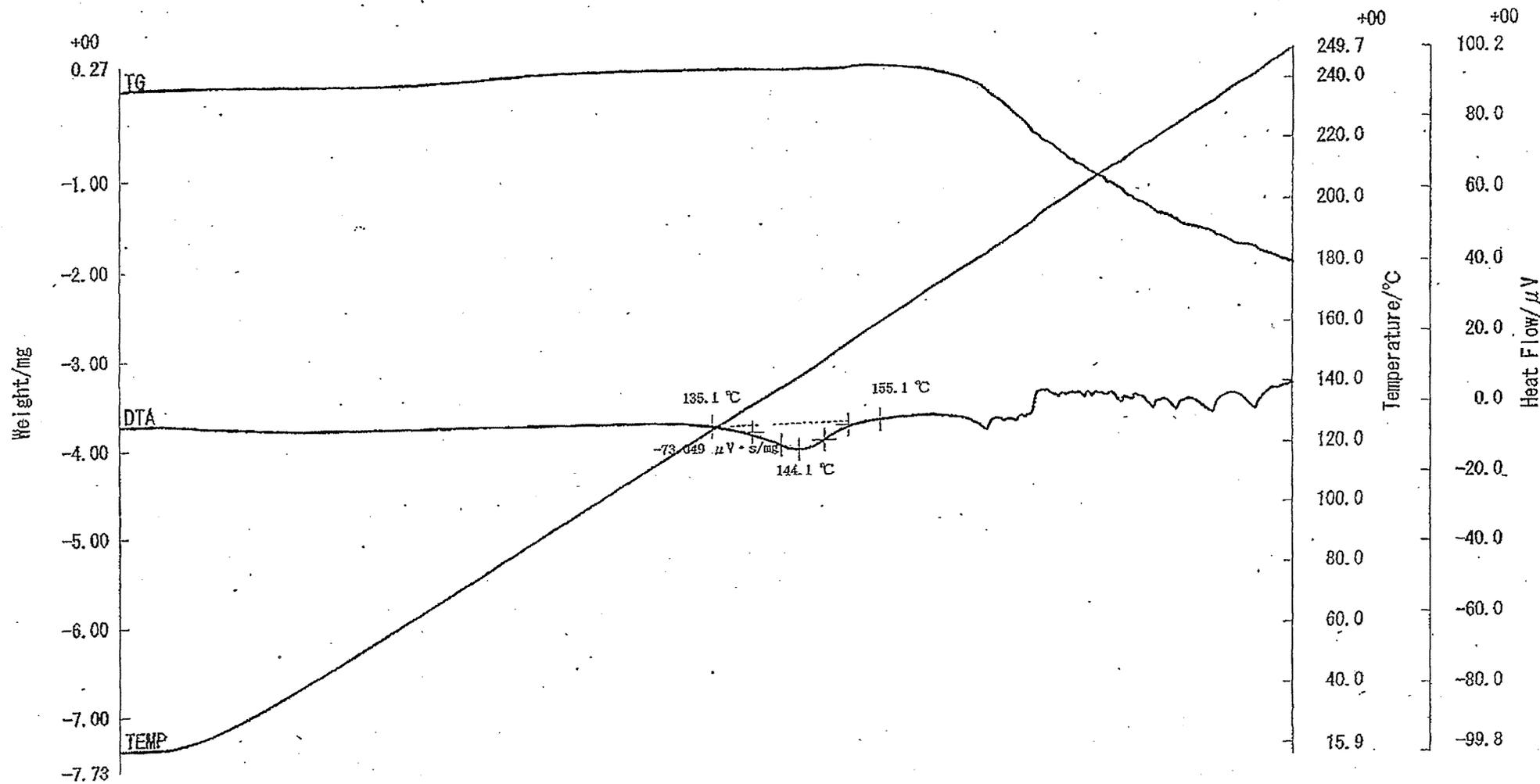
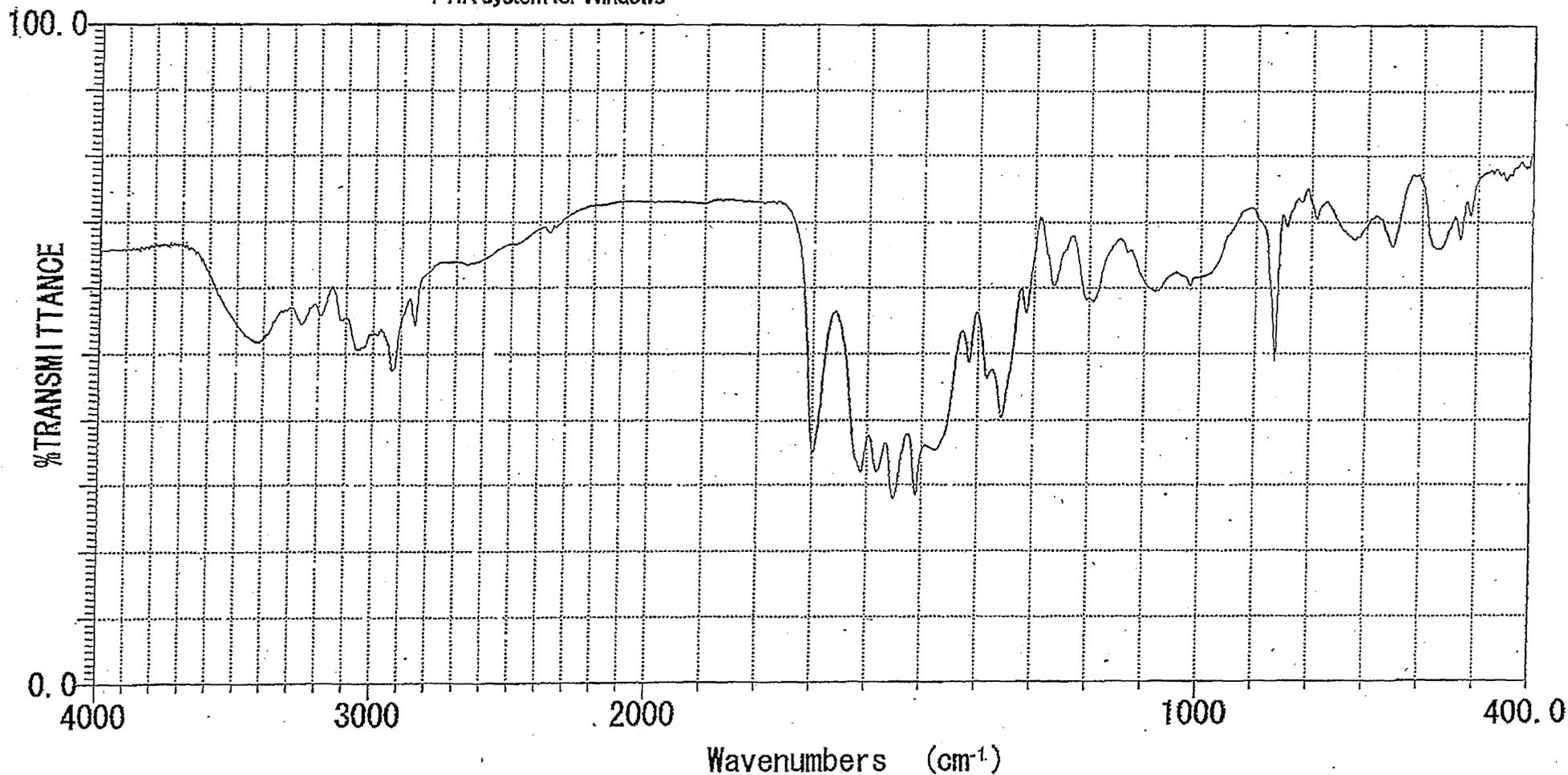


チャート2 赤外吸収スペクトル測定チャート

HORIBA FT-IR for Windows(TM) Ver.4.07
FTIR system for Windows



ファイル名 : 140306a
 タイトル : P092 綾大サブ
 測定日時 : 2014年03月06日 15時01分55秒
 測定分解能 : 4 cm⁻¹
 スキャン回数 : 10 回
 測定ゲイン : 1
 コメント :

メモ	ファイル名	タイトル
メモ 6	140306a	P092 綾大サブ