

W6ANM-4週間のXRDパターン
ピーク位置と強度

試験番号：11448097-2

Angle 2-Theta °	Intensity Cps
6.1	902.0
6.6	2990.0
10.6	138.0
11.1	101.0
12.5	148.0
13.1	226.0
14.2	126.0
15.3	129.0
16.7	193.0
17.0	161.0
18.3	635.0
19.1	725.0
19.6	528.0
20.5	314.0
21.2	343.0
21.8	145.0
23.6	139.0
25.0	293.0
25.5	148.0
27.3	177.0
29.2	201.0

ピークは手動で検出した。

2013.8.12 石川 雄介

W6ANMの回折ピーク位置の比較

開始時	4週間	差
6.1	6.1	0.0
6.6	6.6	0.0
10.6	10.6	0.0
11.1	11.1	0.0
12.5	12.5	0.0
13.2	13.1	0.1
14.2	14.2	0.0
15.3	15.3	0.0
16.7	16.7	0.0
17.0	17.0	0.0
18.3	18.3	0.0
19.2	19.1	0.1
19.6	19.6	0.0
20.6	20.5	0.1
21.1	21.2	-0.1
21.6	21.8	-0.2
23.7	23.6	0.1
25.0	25.0	0.0
25.5	25.5	0.0
27.3	27.3	0.0
29.2	29.2	0.0

ピーク位置の差が0.2以下であるため、構造的には変化はないものと思われる。

2週間、4週間とで違いはあまり見れないが、11.1° のピークが今回は確認されたが、ピークが小さいため、測定の誤差でピークとして検出されたのだと思われる。

2013 8. 12 石川 雅夫

別紙様式 2

保管資料リスト

お客様	東京化成工業株式会社
試験番号/管理番号	11408097-2
試験名	P92 マレイン酸原薬の苛酷試験ーオープン状態での保存安定性ー
保管している書類	HPLC のクロマトグラム
保管開始日	2013年7月3日
試験責任者署名	千葉 忠彦

HPLC Date 13.6.25 製造者 技研(三山)

Code Z4327 318505746 等級:

品名: N,N'-[[Cyclohexylmethylene)di-4,1-phenylene]bis[2-(1-

Sample 5mg→20ml(CH3CN:H2O=1:1)

注入量(μl) 5 流速(ml/min) 1.0 圧力(kg/cm2)

Column Inertsil ODS-2 長さ(cm) 25 温度(°C) 40

移動相 A:CH3CN B:0.2%TFA

Gradient A:B=20:80-->60:40(20min) 60:40(10min)

Detector UV 波長(nm) 254 分析Lot OJS 11053

Chart Speed(mm/min) 使用機種 HP1100-2

Net IPc 測定者 塩野

純度 (HPLC 254nm area%) 99.5%

ズレイン酸のピークを除去

WF0VH

89-37626

希釈率 : 1.0000

シグナル 1: DAD1 A, Sig=254, 8 Ref=off

ピーク #	RT [min]	タイプ	幅 [min]	面積 [mAU*s]	高さ [mAU]	面積 %
1	11.229	BB	0.0870	2.03055	3.64537e-1	0.0630
2	12.107	BB	0.0877	3.31680	5.88740e-1	0.1028
3	12.740	BB	0.0970	6.33194e-1	1.07039e-1	0.0196
4	13.226	PB	0.0880	3208.53711	566.94293	99.4747
5	14.055	PB	0.0884	2.35643e-1	3.90767e-2	7.306e-3
6	14.548	PB	0.1159	8.66828e-1	9.73102e-2	0.0269
7	16.512	PB	0.0914	8.38676e-1	1.40927e-1	0.0260
8	16.804	BB	0.0962	1.45018	2.34237e-1	0.0450
9	17.645	BV	0.0973	1.83060	2.91487e-1	0.0568
10	17.891	VP	0.1033	1.30168	1.91601e-1	0.0404
11	18.189	BP	0.0753	2.46239e-1	4.53899e-2	7.634e-3
12	21.083	BP	0.0958	2.54602	4.13497e-1	0.0789
13	22.398	BV	0.1038	1.64676	2.34875e-1	0.0511

トータル : 3225.48027 569.69165

拡張 インテグレーション

*** End of Report ***

別紙様式 2

保管資料リスト

お客様	東京化成工業株式会社
試験番号/管理番号	11408097-2
試験名	P92 マレイン酸原薬の苛酷試験ーオープン状態での保存安定性ー
保管している書類	試験成績書（製品ロット：W6ANM）
保管開始日	2013年7月5日
試験責任者署名	千葉忠彦

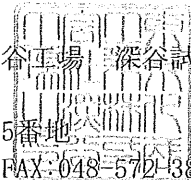


試験成績書

2013年07月04日

株式会社クレハ分析センター 御中

東京化成工業(株)深谷工場 深谷試験グループ
 〒366-0816
 埼玉県深谷市榎合725番地
 TEL:048-571-1107、FAX:048-572-3859



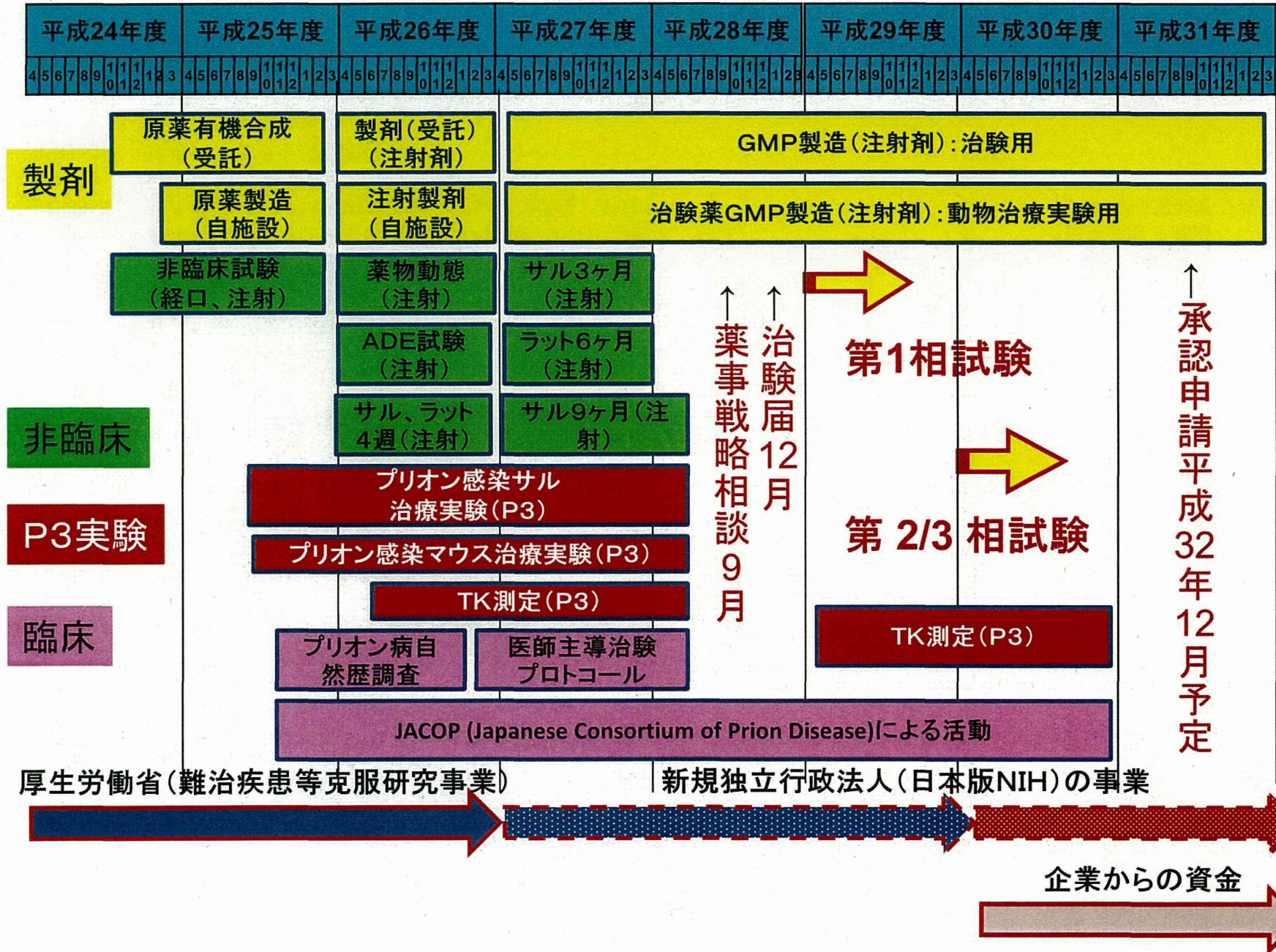
製品名 : N,N'-[(シクロヘキシルメチレン)ジ-4,1-フェニル]ビス[2-(1-ヒドロキシエチル)アセトアミド] マレイン酸					
製品コード : Z4327	等級 :	製品ロット : W6ANM	判定 : 合格	数量 : 10g×6	
CAS :					

項目	結果
外観	ほとんど白色粉末
純度 (HPLC)	99.5 area%
純度 (非水法)	98.0 %
メタノール溶状	澄明

資料 3

薬事承認までのロードマップ

開発スケジュール(ロードマップ)



非臨床試験一覧

2012年度

試験番号	試験内容	計画書	報告書
P120567	特性試験及び保存安定性試験		有
B120710	投与液濃度確認のための分析法バリデーション		有
B120711	ラット血漿中P092濃度測定法バリデーション		有
B120712	サル血漿中P092濃度測定法バリデーション		有
B120713	細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames試験)		有
B120714	哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験		有
B120716	ラット単回投与		有
B120965	ラット2週間反復 (予備試験)		有
B120717	サル単回投与		有
B120718	ラット2週間反復		有
B121072	サル2週間反復 (予備試験)		有
B120719	サル2週間反復		有
B120720	ラット4週間反復		有

2013年度

B130426	サル血漿・脳脊髄液中の濃度 (フリー体, 経口)		有	
B130595	サル血漿・脳脊髄液中の濃度 (マレイン酸塩, 経口)		有	
B130596	サル血漿・脳脊髄液中の濃度 (コハク酸塩, 経口)		有	
B130597	サル血漿・脳脊髄液中の濃度 (コハク酸/マレイン酸塩, 静注)		有	*投与速度を調節
B130598	サル血漿・脳脊髄液中の濃度 (マレイン酸塩, 静注)		有	*100mg/kg溶血でショック死
N-O458	BOZO サル単回投与 (???酸塩, 経口)		草案	
B131101	岐阜大 ラット腹腔内投与 標識化合物の合成	資料は有り		

2014年度 試験予定

薬物動態試験 (in vitro)

蛋白質結合 (予備試験)

蛋白質結合 (本試験)

血球移行試験 (予備試験)

血球移行試験 (本試験)

in vitro 代謝 (Ms, 肝細胞) (予備試験)

in vitro 代謝 (Ms, 肝細胞) (本試験)

分子種同定

CYP阻害

CYP誘導・mRNA発現量

ADE試験

ラットADE (予備試験)

ラットADE (本試験)

マウスADE腹腔内 (予備試験)

マウスADE腹腔内 (本試験)

サルADE (予備試験)

サルADE (本試験)

サル4週間毒性試験 (静脈内)

ラット4週間毒性試験 (静脈内)

溶血試験

2015年度 試験予定

Ames試験

染色体異常試験

小核試験

安全性薬理

ラット中枢神経

サル心血管系

hERG電流

ラット6ヶ月毒性試験

サル9ヶ月毒性試験

2013年度(H25年度)

	項目	2013年												2014年			
		4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月				
薬剂合成	RI合成																
	新規結晶型																
	加速試験		■														
	マレイン酸・コハク酸塩の合成 14C標識体の合成				■												
CMC	塩の検討		■														
	適切な塩でP092合成(GMP)		■	■	■												
	塩原薬の安定性(加速、過酷試験)			■	■	■	■	■	■								
	フリー体の安定性(加速、過酷)		■	■	■	■	■	■	■								
非臨床試験	P092塩酸塩 サル血漿中濃度測定(経口)			■	■	■	■										
	フリー体+生食 サル血漿中濃度測定(経口)			■	■	■	■										
	コハク酸塩 サル血漿中濃度測定(経口)						■	■									
	マレイン酸塩 サル血漿中濃度測定(経口)						■	■									
	塩酸塩 サル血漿中濃度測定(注射)						■	■									
	コハク酸塩 サル血漿中濃度測定(注射)						■	■									
非臨床 (再試験)	マレイン酸塩 サル血漿中濃度測定(注射)						■	■									
	原体安定性バリデーション									■	■	■	■	■	■	■	■
	原体安定性										■	■	■	■	■	■	■
	投与液分析バリデーション										■	■	■	■	■	■	■
	ラット血漿中濃度測定法バリデーション										■	■	■	■	■	■	■
	サル血漿中濃度測定法バリデーション										■	■	■	■	■	■	■
毒性試験	サル脳脊髄液中濃度測定法バリデーション									■	■	■	■	■	■	■	■
	ラット2週間毒性									■	■	■	■	■	■	■	■
	溶血試験															■	■
	プリオン感染マウス試験																■
	プリオン感染サル試験																■
				・支援契約	25サル納入		・プリオン接種										・P092投与開始?

2014年度(H26年度)

	項目	2014年										2015年		
		4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	
薬剂合成	製剂(受託)	████████████████████												
	注射製剂(自施設)	████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████												
薬物動態 (in vitro)	蛋白質結合、血球移行(予備試験)			████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████							
	” (本試験)			████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████							
	in vitro代謝(Ms、幹細胞)			████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████							
	分子種同定			████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████							
	CYP阻害			████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████							
	CYP誘導・mRNA測定			████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████							
ADE試験	ラット単回投与ADE(予備試験)					████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████					
	ラット単回投与ADE(本試験)					████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████					
	サル単回投与ADE(予備試験)					████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████					
	サル単回投与ADE(本試験)					████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████					
毒性試験	ラット4週毒性							████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████	
	サル4週毒性							████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████	
P3試験	プリオン感染マウス治療実験	████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████												
	TK測定							████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████	
	プリオン感染サル試験												発症予定	

2015年度(H27年度)

大項目	中項目	項目	2015年												2016年		
			4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月			
	薬剂合成	GMP製造(注射剂):治験用	■														
		治験薬GMP製造(注射剂):動物実験用				■											
非臨床試験	遺伝毒性	Ames試験		■													
		染色体異常試験		■													
		小核試験		■													
	毒性試験	サル3ヵ月毒性(脳髄液内濃度)		■													
		ラット6ヵ月毒性		■													
		サル9ヵ月毒性(脳髄液内濃度)		■													
		In Vitro 光毒性試験				■											
P3試験	プリオン感染マウス治療実験	TK測定	■														
		プリオン感染サル試験	■														
			■														

2016年度以降

大項目	中項目	項目	2016年												2017年		
			4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月			
2016年度 (H28)	安全性試験	安全性薬理(ラット中枢神経)	■	■	■												
		安全性薬理(サル心血管系)	■	■	■												
		安全性薬理(hERG電流)	■	■	■												
	毒性試験	サル9ヵ月毒性(脳髄液内濃度)	■	■	■												
大項目	中項目	項目	2017年												2018年		
			4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月			
2017年度 (H29)目安		ラットICH-3 (予備試験)				■	■	■	■	■							
		〃 (本試験)									■	■	■	■	■		
		非妊娠ウサギ予備試験				■	■	■	■	■							
		〃 (本試験)									■	■	■	■	■		
		ウサギICH-3(予備試験)				■	■	■	■	■							
		〃 (本試験)									■	■	■	■	■		
		ウサギTK/バリデーション		■	■	■											
		ラットICH-1				■	■	■	■	■							
		ラットICH-2 (予備試験)				■	■	■	■	■							
		ラットICH-2 (本試験)									■	■	■	■	■		
		免疫毒性試験				■	■	■	■	■							
		胎盤胎児試験				■	■	■	■	■							
		乳汁移行試験				■	■	■	■	■							
		ラット・サル3ヶ月反復(がん原性予備)							■	■	■	■	■	■	■	■	
がん原性														■	■		

資料 4

非臨床試験総括報告書

1. サル血漿中及び脳脊髄液中の
P092 濃度測定試験

本写しは原本と相違ありません
三菱化学メディエンス(株) 鹿島研究所
2013年6月28日
試験責任者 大西 厚之 印

最終報告書

サル血漿中及び脳脊髄液中の P092 濃度測定試験

(試験番号 : B130426)

三菱化学メディエンス株式会社

1. 試験実施概要

1.1 表題

サル血漿中及び脳脊髄液中の P092 濃度測定試験

1.2 試験番号

B130426

1.3 試験目的

P092 をカニクイザルに単回経口投与し、血漿中及び脳脊髄液中の濃度推移を確認する。

1.4 適用ガイドライン

なし

1.5 適用 GLP

なし

1.6 試験委託者

国立大学法人岐阜大学

〒501-1193 岐阜県岐阜市柳戸 1 番 1

委託責任者 桑田 一夫

TEL : 058-230-6143, FAX : 058-230-6144

1.7 試験受託者

三菱化学メディエンス株式会社

〒108-8559 東京都港区芝浦四丁目 2 番 8 号

1.8 試験施設

三菱化学メディエンス株式会社 鹿島研究所

〒314-0255 茨城県神栖市砂山 14 番地 1

1.9 試験責任者

大西 康之

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

TEL : 0479-46-3461, FAX : 0479-46-7505

1.10 試験日程

試験開始 : 2013 年 5 月 23 日

動物移管 : 2013 年 5 月 24 日

投与： 2013年5月28日
試験終了： 2013年6月28日

1.11 保存

次項に示す試験関係資料を試験施設の資料保存施設に保存する。保存期間は試験終了後10年間とし、以後の保存は試験委託者と協議の上、決定する。

1.12 保存する資料

- (1) 試験計画書
- (2) 被験物質に関する資料
- (3) 使用動物に関する資料
- (4) 試験結果に関する資料
- (5) 通信記録等の記録文書
- (6) 最終報告書


2. 試験責任者署名

表 題：サル血漿中及び脳脊髄液中の P092 濃度測定試験

試験番号：B130426

試験責任者：

2013 年 6 月 28 日

大西 康之 

大西 康之
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