

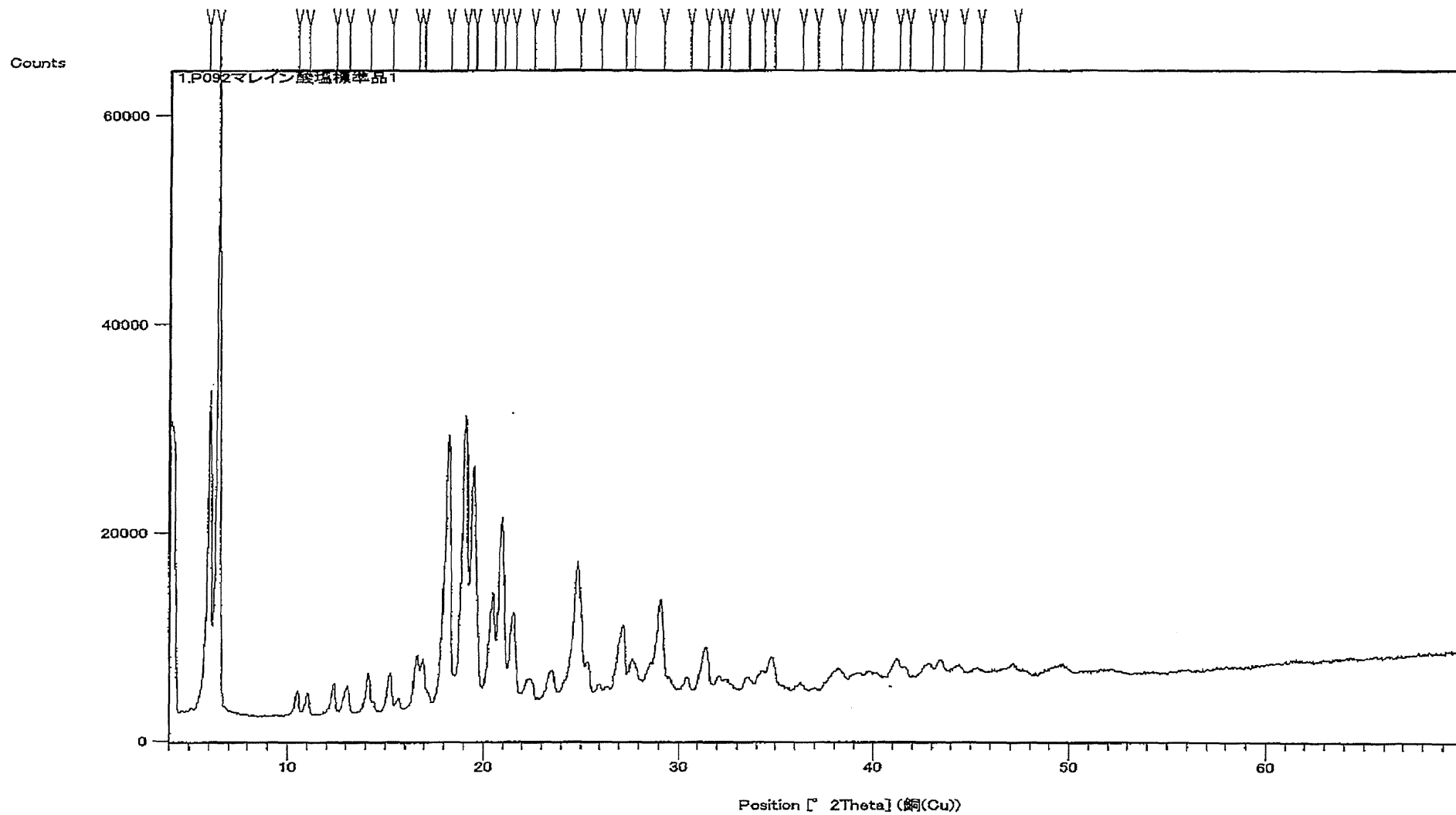
長期安定性試験成績書 (3ヶ月)

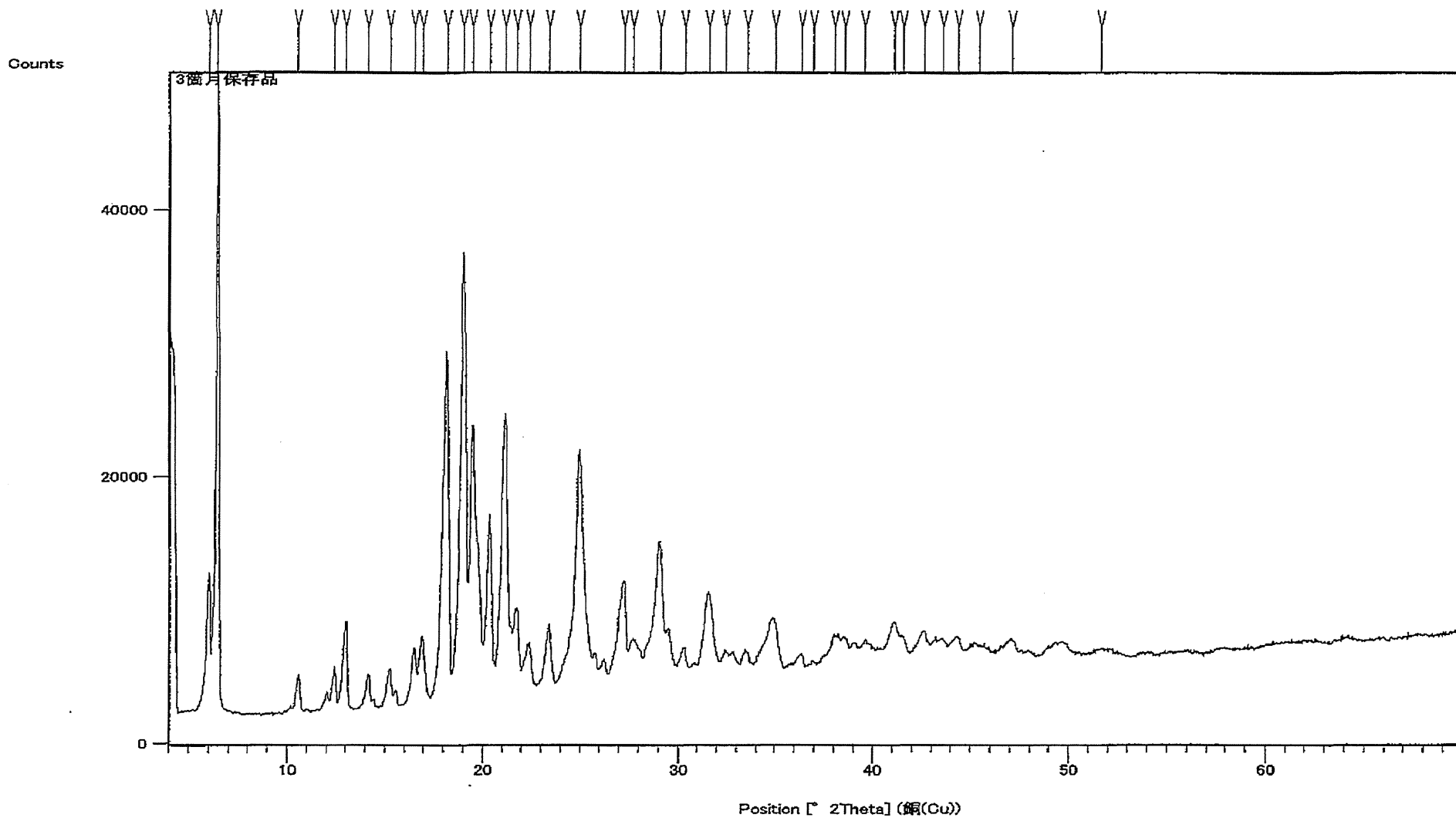
試料取り出し日：2014年3月20日

試験項目	試験法	規格	試験結果	備考
外観	日局通則	白色の粉末	適合	
pH	日局一般試験方法	3.5~5.0	4.0	
溶状	社内試験方法	無色で微濁	不適合 ^(注1)	
類縁物質(検体)	社内試験方法	1%以下	適合 (0.5%)	3回測定の平均値
類縁物質(標準品)	社内試験方法	適合	適合	3回測定
類縁物質(システム適合性)	社内試験方法	適合	適合	
水分	日局一般試験方法	10%以下 (容量滴定法、直接法)	適合(6.1%)	3回測定 of 平均値
定量法 (電位差滴定)	社内試験方法	99%以上	適合(100.7%)	3回測定 of 平均値
融点	社内試験方法	測定すること	132~154°C(分解) ^(注2)	
NMR 測定	社内試験方法	標準品と同等のスペクトルを示す	適合	
XRD 測定	社内試験方法	標準品と同等のスペクトルを示す	適合	

(注1)溶状：わずかに着色したため不適合と判定

(注2)融点：日本薬局方では測定出来ないため東京化成工業(金属ブロック式)にて測定。





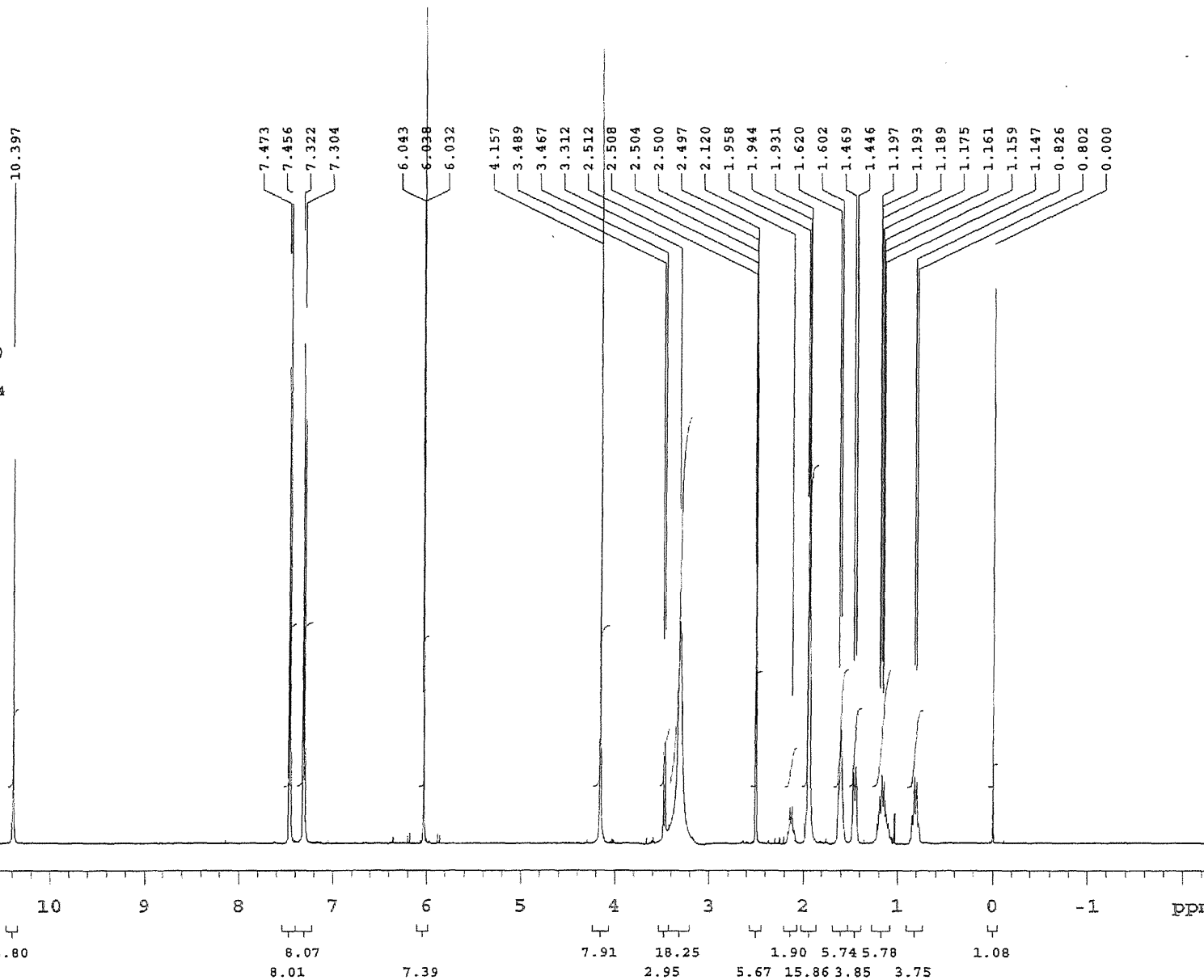
- 410 -

KSL S25PF-3M
 20140624
 DMSO-d6/TMS 0.03%
 SW
 OP/nakazawa

Sample Name:
 Data Collected on:
 Agilent-NMR-inova500
 Archive directory:
 Sample directory:
 FidFile: 11508446-3M
 Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
 Solvent: DMF
 Data collected on: Jun 24 2014

Operator: vnmr1
 Relax. delay 4.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 3.500 sec
 Width 7998.4 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE H1, 499.9170445 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.2 Hz
 FT size 65536
 Total time 2 min 0 sec

11508446-3谱图
 2014.6.24 甲谱由位
 2014.6.26 宏谱由位



Integral	start (ppm)	end	value
1	10.4619	10.3378	3.798
2	7.53598	7.38974	8.008
3	7.38974	7.21721	8.067
4	6.09808	5.98388	7.388
5	4.23669	4.0617	7.909
6	3.53139	3.41966	2.947
7	3.41966	3.20029	18.254
8	2.56133	2.43974	5.669
9	2.20031	2.06639	1.904
10	2.02039	1.8536	15.855
11	1.68157	1.5189	5.744
12	1.5189	1.38334	3.852
13	1.27161	1.07607	5.775
14	0.905095	0.735028	3.753
15	0.0469514	-0.0532814	1.076

11508446-3谱图

2014.6.24 中译由位

2014.6.26 吕崎海版

P092 マレイン酸塩 6 カ月安定性試験

仕 様 書

平成26年 6 月

国立大学法人岐阜大学

1. 件名

P092 マレイン酸塩 6 カ月安定性試験

2. 業務内容

6 カ月保存品分析

- ・25℃／60%RH で行うこと。
- ・類縁物質、水分、定量法は各時点3回繰り返すこと。
- ・分析内容は次のとおりとする。

1) pH

2) 溶状

3) 類縁物質(検体) 3 回測定 (標準品の分析及びシステム適合試験を含む)

4) 水分 3 回測定

5) 定量法(電位差滴定) 3 回測定

6) 融点

7) NMR 測定

8) XRD 測定

3. 提出書類

試験成績書

4. 報告期限

平成 26 年 9 月 30 日

5. 機密保持

受注者は業務上及び技術上の機密を第三者に開示しないこととする。

6. その他

本仕様書に定めのない事項等についてこれを定める必要がある場合は、発注者・受注者間において協議して定めるものとする。

試験報告書

試験名： P092 マレイン酸塩原薬の長期安定性試験
(6ヶ月)

本試験は、岐阜大学 桑田一夫先生のご依頼により東京化成工業株式会社が製造した P092 マレイン酸原薬の長期安定性試験を株式会社クレハ分析センターに分析委託した件の試験報告書である。

株式会社クレハ分析センターの試験報告書は、東京化成工業株式会社 品質保証部 松尾 および 化成品部 小野 が内容を確認したものである。

2014年9月26日

東京化成工業株式会社

品質保証部 マネージャー

松尾 宏



化成品部 グループリーダー

小野 隆

印

長期安定性試験成績書
(6ヶ月)

試料取り出し日：2014年6月20日

試験項目	試験法	規格	試験結果	備考
外観	日局通則	白色の粉末	適合	
pH	日局一般試験方法	3.5~5.0	4.0	
溶状	社内試験方法	無色で微濁	不適合 ^(注1)	
類縁物質(検体)	社内試験方法	1%以下	適合 (0.4%)	3回測定の平均値
類縁物質(標準品)	社内試験方法	適合	適合	3回測定
類縁物質(システム適合性)	社内試験方法	適合	適合	
水分	日局一般試験方法	10%以下 (容量滴定法、直接法)	適合(7.7%)	3回測定の平均値
定量法 (電位差滴定)	社内試験方法	99%以上	適合(102.1%)	3回測定の平均値
融点	社内試験方法	測定すること	77~156°C(分解) ^(注2)	
NMR 測定	社内試験方法	標準品と同等のスペクトルを示す	不適合 ^(注3)	
XRD 測定	社内試験方法	標準品と同等のスペクトルを示す	不適合 ^(注4)	

(注1)溶状：わずかに着色したため不適合と判定

(注2)融点：日本薬局方では測定出来ないため東京化成工業(金属ブロック式)にて測定。
試料投入温度で差が出るため70°Cから始めたデータを記載。

(注3)NMR：標準品と比較して1.02ppm付近に微小ピークが認められるため不適合だが化学構造には変化はない。

(注4)XRD：標準品と比較して結晶構造に微小な変化が認められるため不適合としたがNMRの結果から化学構造に変化はない。

P092 マレイン酸塩 9 カ月安定性試験

仕 様 書

平成26年 9 月

国立大学法人岐阜大学

1. 件名

P092 マレイン酸塩 9 カ月安定性試験

2. 業務内容

9 カ月保存品分析

- ・25°C/60%RH で行うこと。
- ・類縁物質、水分、定量法は各時点3回繰り返すこと。
- ・分析内容は次のとおりとする。

1) pH

2) 溶状

3) 類縁物質(検体) 3 回測定 (標準品の分析及びシステム適合試験を含む)

4) 水分 3 回測定

5) 定量法(電位差滴定) 3 回測定

6) 融点

7) NMR 測定

8) XRD 測定

3. 提出書類

試験成績書

4. 報告期限

平成 26 年 12 月 26 日

5. 機密保持

受注者は業務上及び技術上の機密を第三者に開示しないこととする。

6. その他

本仕様書に定めのない事項等についてこれを定める必要がある場合は、発注者・受注者間において協議して定めるものとする。

試験報告書

試験名： P092 マレイン酸塩原薬の長期安定性試験
(9ヶ月)

本試験は、岐阜大学 桑田一夫先生のご依頼により東京化成工業株式会社が製造した P092 マレイン酸原薬の長期安定性試験を株式会社クレハ分析センターに分析委託した件の試験報告書である。

株式会社クレハ分析センターの試験報告書は、東京化成工業株式会社 品質保証部 松尾 および 化成品部 小野 が内容を確認したものである。

2014年12月24日

東京化成工業株式会社

品質保証部 マネージャー

松尾 宏



化成品部 グループリーダー

小野 隆



長期安定性試験成績書
(9ヶ月)

試料取り出し日：2014年9月22日

試験項目	試験法	規格	試験結果	備考
外観	日局通則	白色の粉末	適合 ^(注1)	
pH	日局一般試験方法	3.5~5.0	4.1	
溶状	社内試験方法	無色で微濁	不適合	
類縁物質(検体)	社内試験方法	1%以下	適合 (0.5%)	3回測定の平均値
類縁物質(標準品)	社内試験方法	適合	適合	3回測定
類縁物質(システム適合性)	社内試験方法	適合	適合	
水分	日局一般試験方法	10%以下 (容量滴定法、直接法)	適合(5.4%)	3回測定の前平均値
定量法 (電位差滴定)	社内試験方法	99%以上	適合(99.9%)	3回測定の前平均値
融点	社内試験方法	測定すること	69~152°C(分解) ^(注2)	
NMR 測定	社内試験方法	標準品と同等のスペクトルを示す	不適合 ^(注3)	
XRD 測定	社内試験方法	標準品と同等のスペクトルを示す	不適合 ^(注4)	

(注1)溶状：わずかに着色したため不適合と判断。

(注2)融点：日本薬局方では測定出来ないため東京化成工業(金属ブロック式)にて測定。

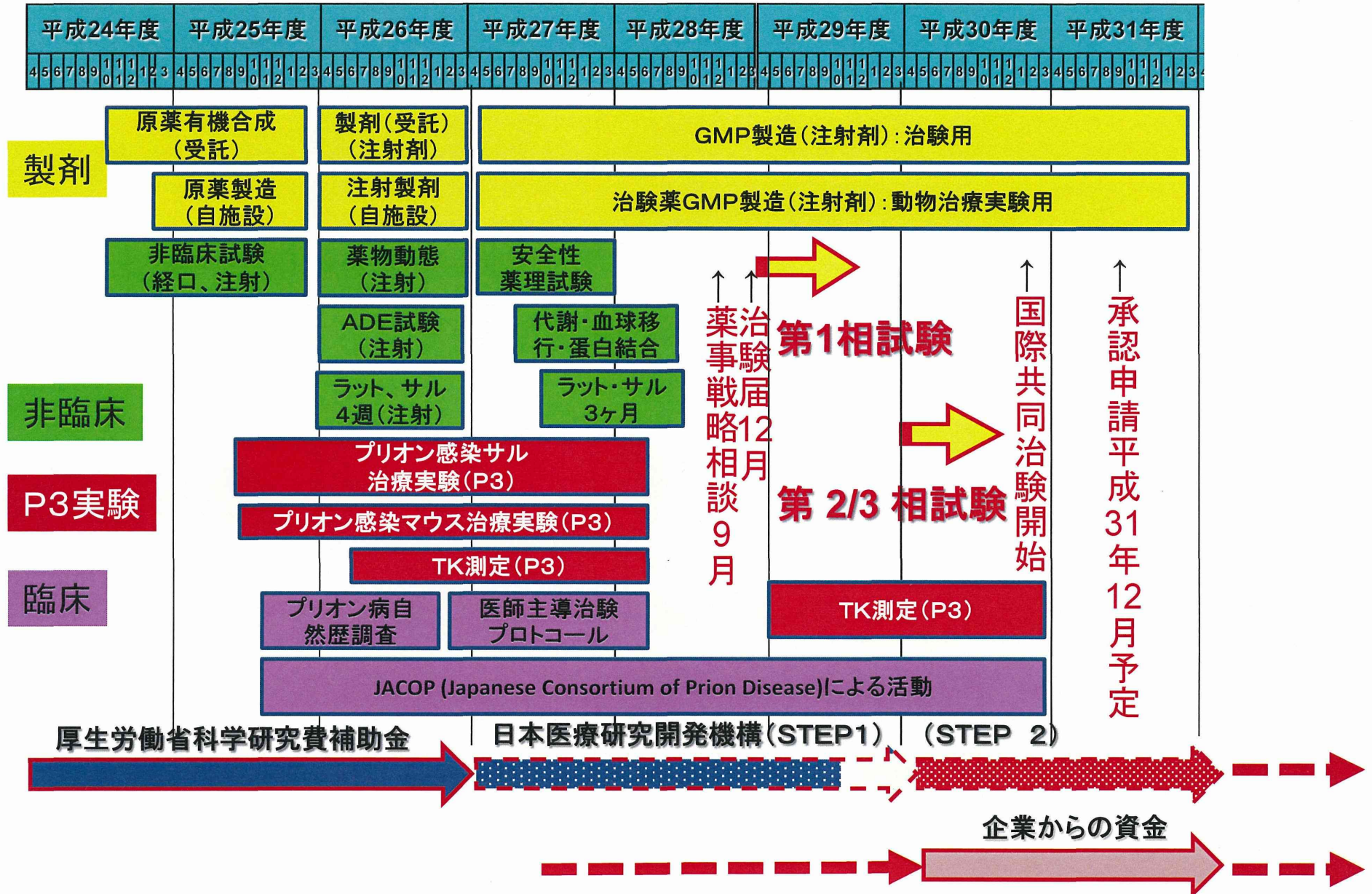
(注3)NMR：標準品と比較して1.02ppm付近に微小ピークが認められるため不適合だが化学構造には変化はない。

(注4)XRD：標準品と比較して結晶構造に微小な変化が認められるため不適合としたがNMRの結果から化学構造に変化はない。

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)



資料 4

非臨床試験

1. 非臨床試験総括報告書

非臨床試験総括報告書

Non-GLP

P092 マレイン酸塩の非臨床試験プロファイル
プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

桑田 一夫

版番号 : Ver. 0.0.1

目次

1. 要約	1
1.1 物理的・化学的性質	1
1.2 4週間静脈投与毒性(non-GLP)	1
1.3. [14C]P092 マレイン酸塩のラットにおける単回投与後の薬物動態（予備試験） ..	1
1.4. [14C]P092 マレイン酸塩のカニクイザルにおける単回投与後の薬物動態（予備試験）	2
1.5. P092 マレイン酸塩のカニクイザルにおける単回投与後の P092 濃度試験	2
2. (イ) 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料	3
3. (ロ) 物理的・化学的性質ならびに規格及び試験法に関する資料	5
3.1. 原薬の化学構造	5
3.2. 物理的及び化学的性質	6
3.3. 原薬の性状	6
3.4. 原薬の規格及び試験方法	6
4. 安定性試験に関する資料	16
4.1. 加速試験	16
4.2. 苛酷試験	16
4.3. 長期安定性試験	16
5. (ハ) 薬物動態に関する資料	16
5.1 [14C]P092 マレイン酸塩のカニクイザルにおける単回投与後の薬物動態予備試験 ..	16
6. (ニ) 毒性に関する資料	27
6.1. P092 マレイン酸塩のラットにおける4週間間歇静脈内投与毒性試験	27
7. ヒト血液に対する溶血性試験に対する資料	40
8. 参考文献	41

略号一覧

略号	英語表記	日本語表記
A/G	albumin/globulin ratio	アルブミン・グロブリン比
ALAT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ASAT	aspartate transaminase	アスパラギン酸トランスアミナーゼ
AUC _{0-24h}	area under the blood concentration time curve	血中濃度曲線下面積
BSE	bovine spongiform encephalopathy	牛型海綿状脳症
C _{max}	maximum drug concentration	最高血中濃度
CPME	Cyclopentyl Methyl Ether	シクロペンチルメチルエーテル
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
γ GT	Gamma-glutamyl transferase	γ グルタミルトランスフェラーゼ
HPLC	high performance liquid chromatography	高速(高性能)液体クロマトグラフィー
IPE	Isopropylether	イソプロピルエーテル
IR	infrared absorption spectrometry	赤外吸収分析
LDH	lactic acid dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
NMR	nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴