

Day numbers relative to Start Date

Group	Sex	Animal	Clinical Sign	Site	1	1	1	1	1	1	2	
					Before dosing	Time 10	Time 20	Time 30	Time 40	Time 50	a.m.	
8	f	60401	No Abnormalities Detected		X	X	X	.	X	X	X	
			Diarrhea		.	.	X	
		60402	No Abnormalities Detected		X	X	X	.	X	.	X	
			Diarrhea		.	.	.	X	.	X	.	
		60403	No Abnormalities Detected		X	X	X	X
			Diarrhea		.	.	.	X	X	X	.	

Severity Codes: X = Present

Group 5 - 0 mg/kg Group 6 - 50 mg/kg Group 7 - 150 mg/kg Group 8 - 500 mg/kg

Time 10 : About 0.5 hours after dosing; Time 20 : About 1 hours after dosing; Time 30 : 2 hours after dosing; Time 40 : About 4 hours after dosing;

Sex: Male Bodyweight (g)

0 mg/kg	Day(s) Relative to Start Date	
	1	2
20101	164.7	189.4
20102	169.5	192.0
20103	163.5	184.2

Sex: Male Bodyweight (g)

50 mg/kg	Day(s) Relative to Start Date	
	1	2
20201	157.5	178.3
20202	173.9	191.0
20203	166.3	183.8

Sex: Male Bodyweight (g)

150 mg/kg	Day(s) Relative to Start Date	
	1	2
20301	167.0	182.2
20302	169.4	185.6
20303	162.8	176.4

Appendix 9

Body Weight

TK satellite group

B120716

Sex: Male Bodyweight (g)

500 mg/kg	Day(s) Relative to Start Date	
	1	2
20401	169.4	175.3
20402	168.9	178.4
20403	157.5	170.2

Sex: Female Bodyweight (g)

0 mg/kg	Day(s) Relative to Start Date	
	1	2
60101	129.7	153.4
60102	144.0	162.7
60103	135.6	146.6

Appendix 9

Body Weight

TK satellite group

B120716

Sex: Female Bodyweight (g)

50 mg/kg	Day(s) Relative to Start Date	
	1	2
60201	133.2	152.2
60202	135.7	155.3
60203	140.3	159.0

Sex: Female Bodyweight (g)

150 mg/kg	Day(s) Relative to Start Date	
	1	2
60301	134.4	149.9
60302	137.1	153.6
60303	142.3	163.1

Appendix 9

Body Weight

TK satellite group

B120716

Sex: Female Bodyweight (g)

500 mg/kg	Day(s) Relative to Start Date	
	1	2
60401	141.8	143.1
60402	134.0	140.6
60403	135.9	142.4

信 頼 性 保 証 証 明 書


試験委託者 : 国立大学法人岐阜大学
 表 題 : P092 のラットを用いる単回経口投与毒性試験
 試験番号 : B120716

本試験は下記の基準に従って実施され、本最終報告書は、試験の方法、結果が正確に記載されていることを保証する。調査の内容、調査日および報告日を以下に示す。

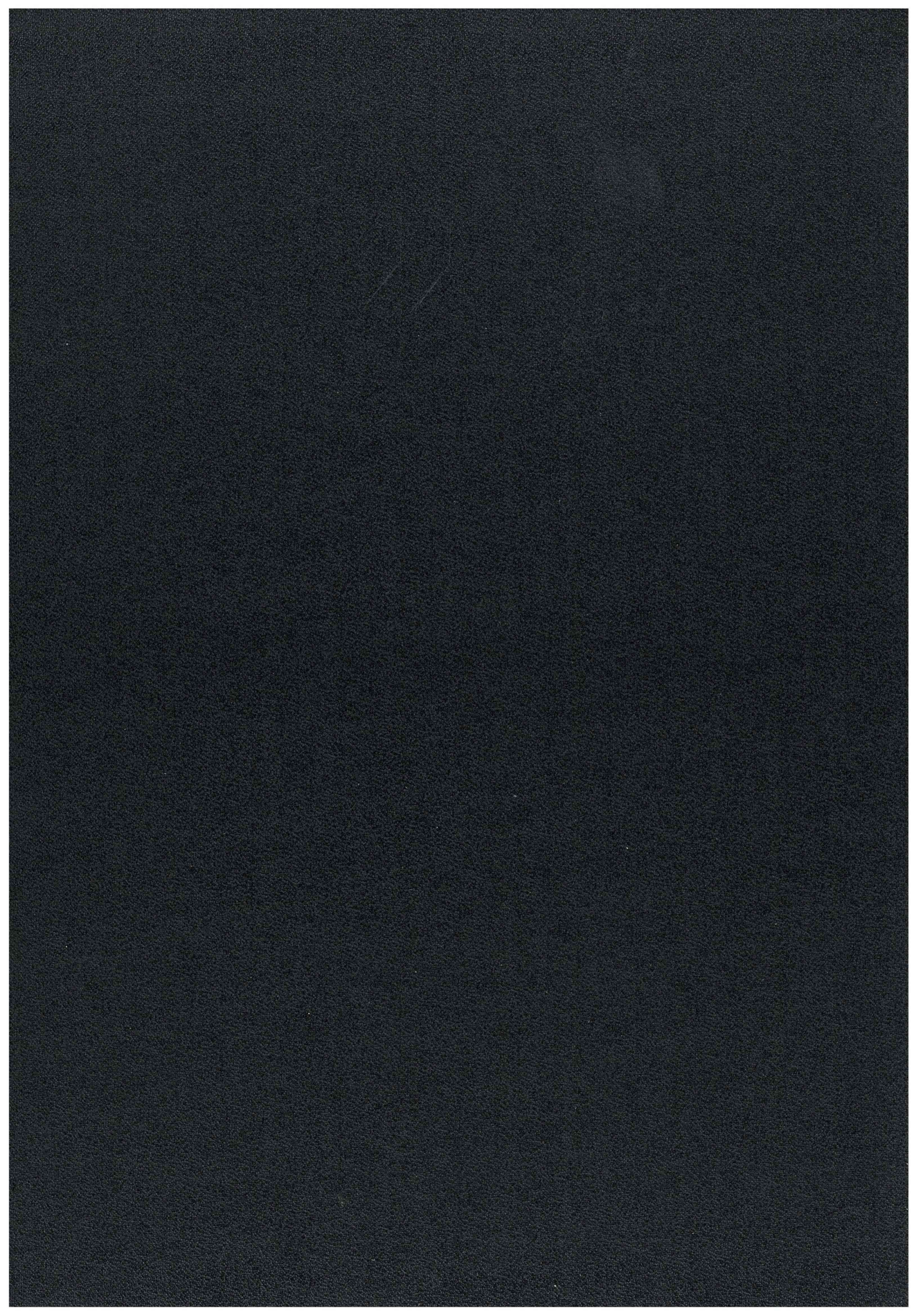
厚生省令第21号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」
 (平成9年3月26日、一部改正 厚生労働省令第114号、平成20年6月13日)

調査内容	調査日	報告日	
		試験責任者	運営管理者
試験計画書			
試験計画書	2012年11月13日	2012年11月13日	2012年11月13日
(再調査)	2012年11月15日	2012年11月15日	2012年11月15日
コンピュータプロトコール	2012年11月14日	2012年11月14日	2012年11月14日
コンピュータプロトコール	2012年11月20日	2012年11月20日	2012年11月20日
試験計画書変更書 (1)	2012年11月15日	2012年11月15日	2012年11月15日
試験実施状況			
動物入荷,体重測定	2012年11月14日	2012年11月14日	2012年11月14日
被験物質投与液の安定性・均一性分析	2012年11月16日	2012年11月16日	2012年11月16日
群分け	2012年11月20日	2012年11月20日	2012年11月20日
(再調査)	2012年11月21日	2012年11月21日	2012年11月21日
被験物質投与液の調製	2012年11月20日	2012年11月20日	2012年11月20日
投与,一般状態観察,採血	2012年11月21日	2012年11月21日	2012年11月21日
摂餌量測定	2012年11月28日	2012年11月28日	2012年11月28日
標準溶液の調製	2012年11月28日	2012年11月28日	2012年11月28日
分析前処理,TK測定	2012年11月28日	2012年11月28日	2012年11月28日
病理解剖検査	2012年12月05日	2012年12月05日	2012年12月05日
試験資料・最終報告書			
試験資料・最終報告書草案	2013年03月08日 ～2013年03月11日	2013年03月11日	2013年03月11日
(再調査)	2013年03月13日	2013年03月13日	2013年03月13日
試験資料・最終報告書	2013年03月14日	2013年03月14日	2013年03月14日

2013 年 3 月 14 日
 信頼性保証部門責任者

東川 国男 

東川 国男
 三菱化学メディエンス株式会社
 鹿島研究所



201231105A (2/3)

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)

プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発

平成24年度 総括・分担研究報告書

(2/3冊)

研究代表者 桑田 一夫

平成25(2013)年3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)

プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

(2 / 3 冊)

研究代表者 桑田 一夫

平成 25 (2013) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)

プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

(2 / 3 冊)

2012 Annual Report of the Research Committee of
Development of Medical Chaperone for Prion Diseases,
Research on Intractable Diseases etc.

Health and Labour Sciences Research Grants,
The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan

平成 25(2013)年 3 月

March, 2013

研究代表者 桑田 一夫

Chairman: Kazuo Kuwata, M.D., Ph.D.

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

United Graduate School of Drug Discovery and
Medical Information Sciences, Gifu University

目 次

(1 / 3 冊)

[I] 総括研究報告書

桑田 一夫 一 岐阜大学 大学院連合創薬医療情報研究科 1

資料 1 有機合成

1. PMDA 事前面談 13
2. 結晶性及び塩の検討 101
3. GMP 準拠有機合成クリーンルームの設置 143
4. 粉末 X 線回折 233
5. P092 原薬 加速試験 265
6. 塩形成の検討 323

資料 2 非臨床試験

1. P092 の分析法バリデーション 331
2. 特性試験及び保存安定性試験 349
3. P092 の投与液濃度確認のための分析法バリデーション 379
4. ラット血漿中 P092 濃度測定法バリデーション 383
5. 「ラットを用いる単回経口投与毒性試験」のための予備試験 421
6. ラットを用いる単回経口投与毒性試験 463

(2 / 3冊)

【[I] 総括研究報告書— 資料2 非臨床試験】

7. ラットを用いる2週間反復経口投与毒性試験	1
8. ラットを用いる4週間反復経口投与毒性試験	185
9. サル血漿中P092濃度測定法バリデーション	629
10. 「カニクイザルを用いる単回経口投与毒性試験」のための予備試験	661
11. カニクイザルを用いる単回経口投与毒性試験	683

(3 / 3冊)

【[I] 総括研究報告書— 資料2 非臨床試験】

12. カニクイザルを用いる2週間反復経口投与毒性試験	1
13. 細菌を用いる復帰突然変異試験	543
14. ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	577

[II] 分担研究報告

プリオン病の自然歴調査と低分子シャペロン化合物による治療	615
水澤 英洋 — 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学 (神経内科学)	

[III] 研究成果の刊行に関する一覧表	619
------------------------	-----

[IV] 研究成果の刊行物・別刷	621
--------------------	-----

資料 2 非臨床試験

7. ラットを用いる 2 週間反復経口投与毒性試験

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3月14日
試験責任者 中館豊

最終報告書

P092 のラットを用いる 2 週間反復経口投与毒性試験

(試験番号 : B120718)

三菱化学メディエンス株式会社

1. 陳述書

表 題：P092 のラットを用いる 2 週間反復経口投与毒性試験

試験番号：B120718

本試験は、試験計画書及び標準操作手順書に従って実施したものである。

試験責任者：

2013 年 3 月 14 日

中舘 豊



中舘 豊

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

2. 目次

1. 陳述書.....	2
2. 目次.....	3
3. 試験実施概要.....	7
3.1 表題.....	7
3.2 試験番号.....	7
3.3 試験目的.....	7
3.4 適用ガイドライン.....	7
3.5 適用 GLP.....	7
3.6 試験委託者.....	7
3.7 試験受託者.....	7
3.8 試験施設.....	7
3.8.1 名称及び所在地.....	7
3.8.2 試験責任者.....	7
3.8.3 分担責任者.....	8
3.8.4 主な試験従事者.....	8
3.8.5 試験日程.....	8
3.8.6 保存.....	8
3.8.7 保存する資料.....	8
3.9 その他.....	9
4. 試験責任者署名.....	10
5. 要約.....	11
6. 材料及び方法.....	13
6.1 被験物質.....	13
6.1.1 名称.....	13
6.1.2 ロット番号.....	13
6.1.3 提供者.....	13
6.1.4 保存条件.....	13
6.1.5 取扱上の注意.....	13
6.1.6 残余被験物質の処理.....	13
6.2 媒体.....	13
6.2.1 名称.....	13
6.2.2 試薬.....	13
6.2.3 媒体の調製法.....	13
6.2.4 保存条件.....	14
6.3 投与液.....	14
6.3.1 調製方法及び頻度.....	14
6.4 試験動物.....	14