

Date	Calibration curve			Back ground (% of LLOQ)			QC sample			
	Concentration (ng/mL)		%RE	Sample	Peak area		Concentration (ng/mL)			%RE
	Nominal	Measured			P092	IS	Nominal No.	Measured		
2013/1/23	5	5.14	2.8	Blank	0	0	10	1	9.15	-8.5
	10	9.23	-7.7		(0.0)	(0.0)		2	8.09	-19.1
	20	--*	--*	Zero	0	285540	50	1	34.9	-30.2
	50	--*	--*		(0.0)	--		2	42.5	-15.0
	100	106	6.0	LLOQ	3834	222144	800	1	719	-10.1
	200	195	-2.5					2	765	-4.4
	500	516	3.2							
	1000	983	-1.7							
2013/1/24	5	4.14	-17.2	Blank	0	0	10	1	9.40	-6.0
	10	9.47	-5.3		(0.0)	(0.0)		2	9.58	-4.2
	20	19.7	-1.5	Zero	0	266836	50	1	53.3	6.6
	50	51.0	2.0		(0.0)	--		2	50.6	1.2
	100	112	12.0	LLOQ	1468	265809	800	1	820	2.5
	200	224	12.0					2	823	2.9
	500	525	5.0							
	1000	941	-5.9							
2013/2/4	5	4.06	-18.8	Blank	0	0	10	1	9.42	-5.8
	10	9.67	-3.3		(0.0)	(0.0)		2	10.1	1.0
	20	19.8	-1.0	Zero	0	211689	50	1	53.8	7.6
	50	56.4	12.8		(0.0)	--		2	58.8	17.6
	100	--*	--*	LLOQ	1399	216026	800	1	841	5.1
	200	228	14.0					2	913	14.1
	500	494	-1.2							
	1000	973	-2.7							

RE: Relative error, LLOQ: Lower limit of quantification

%RE = (measured value - nominal value)/nominal value × 100

The value in parenthesis denotes peak area ratio (%) of back ground peak area to that in LLOQ.

--: Not applicable, *: Since the accuracy did not satisfy the criterion, the calibration curve was constructed again using the results except for these concentrations.

<Male>

Dose (mg/kg)	Animal No.	Time (h)	Reanalysis (ng/mL)	Initial analysis (ng/mL)	RE* (%)
250	10201	4	10.0	14.8	-38.7
	10201	8	12.5	12.0	4.1
	10202	4	19.3	16.7	14.4
	10202	8	15.8	13.1	18.7
500	10301	4	28.0	27.6	1.4
	10301	72	17.9	16.2	10.0
	10302	4	28.1	21.2	28.0
	10302	8	17.6	16.3	7.7
1000	10401	24	20.3	19.7	3.0
	10401	120	12.3	12.0	2.5
	10402	24	83.6	107	-24.6
	10402	120	49.8	33.4	39.4

<Female>

Dose (mg/kg)	Animal No.	Time (h)	Reanalysis (ng/mL)	Initial analysis (ng/mL)	RE* (%)
250	50202	4	8.59	13.1	-41.6
	50202	8	13.7	12.0	13.2
	50203	8	32.8	15.3	72.8
	50203	24	9.91	10.2	-2.9
500	50301	4	46.2	38.1	19.2
	50301	120	18.7	16.1	14.9
	50302	24	55.6	57.9	-4.1
	50302	120	14.2	13.8	2.9
1000	50401	4	61.1	48.0	24.0
	50401	72	12.1	12.7	-4.8
	50402	72	79.8	96.9	-19.4
	50402	120	22.3	27.8	-22.0

*: RE (%)=100×(Reanalysis value-Initial analysis value)/[(Reanalysis value+Initial analysis value)/2]

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 のカニクイザルを用いる単回経口投与毒性試験
 試験番号 : B120717

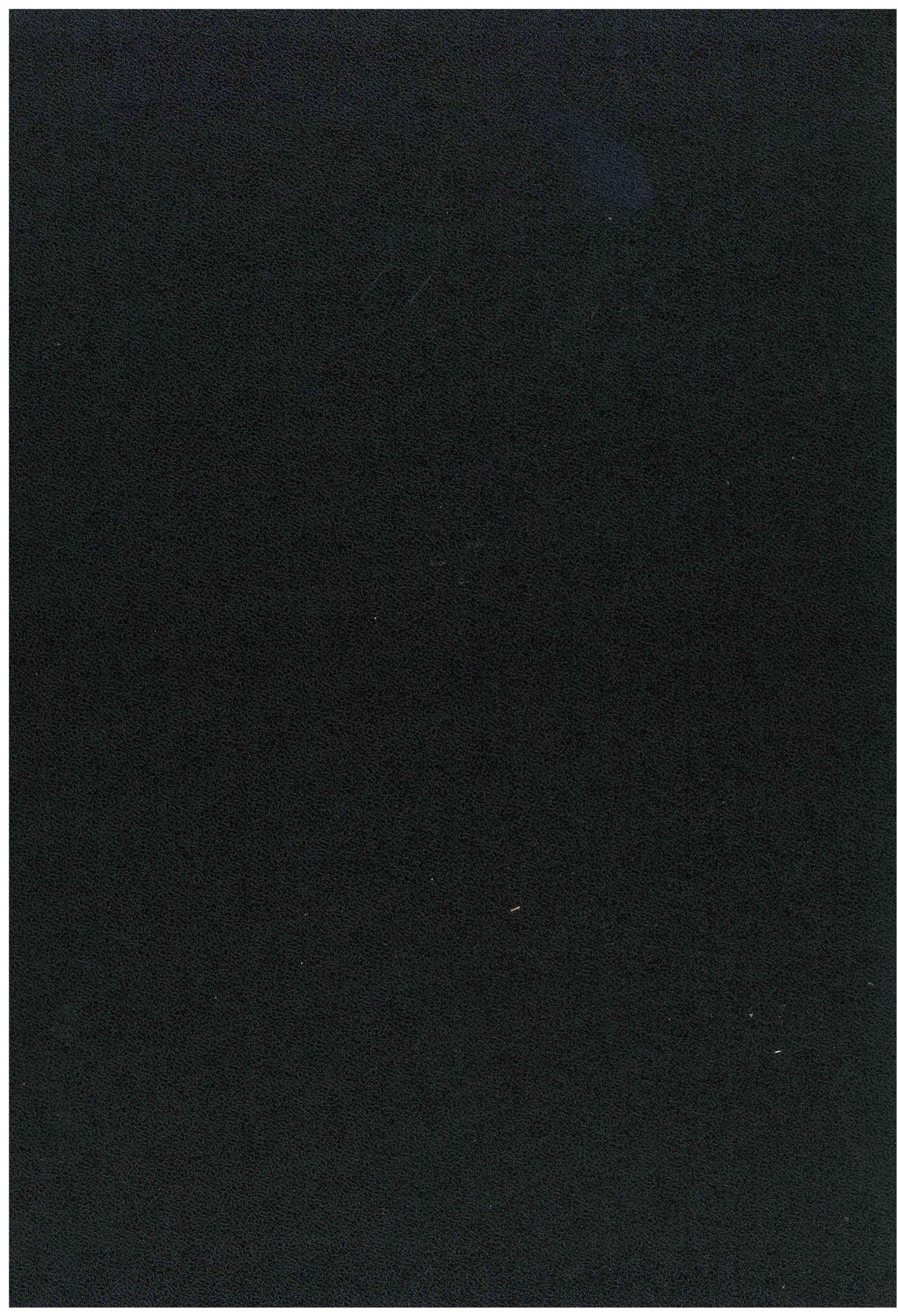
本試験は下記の基準に従って実施され、本最終報告書は、試験の方法、結果が正確に記載されていることを保証する。調査の内容、調査日および報告日を以下に示す。

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	2013年01月10日 ～2013年01月11日	2013年01月11日	2013年01月11日
(再調査)	2013年01月18日	2013年01月21日	2013年01月21日
コンピュータプロトコール	2013年01月11日	2013年01月11日	2013年01月11日
コンピュータプロトコール	2013年01月18日	2013年01月18日	2013年01月18日
試験実施状況			
動物移管,体重測定	2013年01月11日	2013年01月11日	2013年01月11日
群分け	2013年01月15日	2013年01月15日	2013年01月15日
被験物質投与液の調製,被験物質投与液の濃度・均 一性分析	2013年01月16日	2013年01月16日	2013年01月16日
投与,一般状態観察,採血	2013年01月17日	2013年01月17日	2013年01月17日
摂餌量測定	2013年01月18日	2013年01月18日	2013年01月18日
標準溶液の調製	2013年01月18日	2013年01月18日	2013年01月18日
前処理,TK測定	2013年01月22日	2013年01月23日	2013年01月23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
 三菱化学メディエンス株式会社
 鹿島研究所



20123/105A(3/3)

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

(3/3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

(3 / 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

(3 / 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 — 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

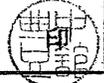
- プリオン病の自然歴調査と低分子シャペロン化合物による治療 615
水澤 英洋 — 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学 (神経内科学)

〔 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

12. カニクイザルを用いる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 中谷 豊 

最終報告書

P092 のカニクイザルを用いる 2 週間反復経口投与毒性試験

(試験番号 : B120719)

三菱化学メディエンス株式会社

1. 陳述書

表題：P092 のカニクイザルを用いる 2 週間反復経口投与毒性試験

試験番号：B120719

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

中館 豊 

中館 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	9
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 純度	13
6.1.4 性状	13
6.1.5 提供者	13
6.1.6 保存条件	13
6.1.7 取扱上の注意	13
6.1.8 安定性の確認	13
6.1.9 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	14
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
6.3.2	保管条件	14
6.3.3	安定性確認及び均一性確認	14
6.4	試験動物	15
6.4.1	動物種	15
6.4.2	種	15
6.4.3	性別	15
6.4.4	系統選択の理由	15
6.4.5	購入先	15
6.4.6	仕出国	15
6.4.7	入荷日	15
6.4.8	入荷時年齢	15
6.4.9	輸入検疫・馴化	15
6.4.10	移管動物数	15
6.4.11	投与前検査	15
6.4.12	投与时年齢	16
6.4.13	投与開始時体重	16
6.4.14	群分け	16
6.4.15	動物の識別	17
6.4.16	余剰動物の取扱	17
6.5	飼育環境	17
6.5.1	飼育室	17
6.5.2	飼育環境	17
6.5.3	飼育器材	17
6.5.4	収容動物数	18
6.5.5	飼料	18
6.5.6	飲用水	19
6.6	群構成	19
6.6.1	投与用量及びその設定理由	19
6.7	投与	20
6.7.1	投与経路	20
6.7.2	投与経路の選択理由	20
6.7.3	投与液量	20
6.7.4	投与回数	20
6.7.5	投与方法	20
6.8	観察・検査項目	20
6.8.1	一般状態	21
6.8.2	体重	21

6.8.3	摂餌量	21
6.8.4	眼科学的検査	21
6.8.5	尿検査	21
6.8.6	血液学的検査	22
6.8.7	血液生化学的検査	23
6.8.8	病理学的検査	24
6.8.9	脳脊髄液中の薬物濃度測定.....	26
6.8.10	TK 測定試料の採取.....	31
6.8.11	脳の採取	32
6.9	統計学的解析	32
6.10	コンピュータシステムの使用	32
7.	結果	33
7.1	死亡・瀕死	33
7.2	一般状態	33
7.3	体重	33
7.4	摂餌量	33
7.5	血液学的検査	33
7.6	血液生化学的検査	34
7.7	器官重量	34
7.8	病理解剖検査	35
7.9	脳脊髄液中薬物濃度測定	35
8.	考察	36
9.	特記事項	37
9.1	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.....	37
9.2	試験計画書に従わなかったこと	37

List of Annexes

Annex 1	分析証明書（分析証明書番号：P120567-COA3）	38
Annex 2	分析証明書（分析証明書番号：P120567-COA4）	40
Annex 3	分析証明書（分析証明書番号：P120567-COA6）	42
Annex 4	分析証明書（分析証明書番号：P120567-COA7）	44
Annex 5	Certificate of Analysis (Certification No.: B120716-001).....	46

List of Tables

Table 1	Clinical Sign - Summary	47
Table 2	Body Weight - Summary	67
Table 3	Food Consumption - Summary.....	71
Table 4	Hematology - Summary.....	83
Table 5	Blood Chemistry - Summary	102

Table 6	Organ Weight - Summary	127
Table 7	Necropsy - Summary	154
Table 8	Cerebrospinal Fluid Concentrations	159

List of Appendices

Appendix 1	Clinical Sign	161
Appendix 2	Body Weight	241
Appendix 3	Food Consumption	257
Appendix 4	Hematology	305
Appendix 5	Bllod Chemistry.....	381
Appendix 6	Organ Weight.....	481
Appendix 7	Necropsy Findings.....	534
Appendix 8	Clinical Sign (Single Oral Dose).....	539
Appendix 9	Body Weight (Single Oral Dose).....	541
Appendix 10	Calibration standards on each analytical day.....	542

最終ページ : 542

3. 試験実施概要

3.1 表題

P092 のカニクイザルを用いる 2 週間反復経口投与毒性試験

3.2 試験番号

B120719

3.3 試験目的

P092 をカニクイザルに 14 日間反復経口投与し、毒性変化を惹起する用量とその変化の内容を検討する。

3.4 適用ガイドライン

なし

3.5 適用 GLP

なし

3.6 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

3.7 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

3.8 試験施設

3.8.1 名称及び所在地

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

3.8.2 試験責任者

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

TEL : 0479-46-7394, FAX : 0479-46-7505

3.8.3 分担責任者

病理学的検査：山田 直明

脳脊髄液中薬物濃度測定：松元 さなえ

3.8.4 主な試験従事者

動物移管，馴化：	小林 大礎
群分け：	中館 豊
投与液の調製：	名雪 香織
投与：	小倉 宏之
一般状態観察：	天野 秀人
体重測定：	天野 秀人
摂餌量測定：	天野 秀人
採血（血液・血液生化学的検査）：	小倉 宏之
血液学的検査：	梶 直子
血液生化学的検査：	花香 奈津美
麻酔：	川端 貫太
剖検：	山田 直明
器官重量測定：	三木 篤子
脳脊髄液採取：	小倉 宏之
脳脊髄液中薬物濃度測定：	鈴木 健吾

3.8.5 試験日程

試験開始：	2012年11月29日
反復投与試験	
動物移管：	2012年11月30日
群分け：	2012年12月10日
投与開始：	2013年1月21日
投与期間終了後解剖：	2013年1月31日*，2013年2月4日
単回投与試験	
動物移管：	2013年2月1日
群分け：	2013年2月6日
投与	2013年2月7日
脳採取	2013年2月8日
試験終了：	本最終報告書への試験責任者署名日とする。

*：500/250 mg/kg/日群は第11日に解剖した。

3.8.6 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。なお、コンピュータシステムに

格納されたデータについては、三菱化学メディエンス株式会社 熊本研究所 安全性研究棟
ホストコンピュータ室 (A007) のホストコンピュータ内に保管する。

3.8.7 保存する資料

- (1) 試験計画書
- (2) 試験計画書変更書 (No. 1~4)
- (3) 被験物質に関する資料
- (4) 使用動物に関する資料
- (5) 試験結果に関する資料
- (6) 標本
- (7) 通信文書等の記録文書
- (8) 最終報告書

3.9 その他

本試験の実施に際し、「動物実験に関する指針 (三菱化学メディエンス株式会社 試験研究センター)」に基づき、動物実験委員会審査及び試験研究センター長の承認 (承認番号：2012-0749) を得た。

4. 試験責任者署名

表 題： P092 のカニクイザルを用いる 2 週間反復経口投与毒性試験

試験番号： B120719

試験責任者：

2013 年 3 月 14 日

中館 豊



中館 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