

201324042A (1/3)

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25年度 総括・分担研究報告書

(1/3)

研究代表者 桑田 一夫

平成26(2014)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 25 年度 総括・分担研究報告書

( 1 / 3 冊 )

2013 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 26(2014)年 3 月

March, 2014

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 開発候補物概要書	15
資料 2 開発候補物の製剤・製品の規格、製造工程記録一式、及び安定性試験	
1. 規格 (案)	85
2. 製造工程	89
3. GMP 合成検討	127
4. 製剤検討	145
5. 安定性試験	251

(2 / 3 冊)

QA 調査報告書	1
資料 3 薬事承認までのロードマップ	319
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	327
2. P092 のカニクイザルを用いた単回経口投与 PK 試験	335
3. サル血漿中及び脳脊髄液中の P092 濃度測定試験 (マレイン酸塩経口投与試験)	361
4. サル血漿中及び脳脊髄液中の P092 濃度測定試験 (コハク酸塩経口投与試験)	369
5. サル血漿中及び脳脊髄液中の P092 濃度測定試験 (コハク酸塩/マレイン酸塩 静脈内投与試験)	377
6. サル血漿中及び脳脊髄液中の P092 濃度測定試験 (マレイン酸塩静脈内投与試験)	391
7. マウス血漿中 P092 濃度測定試験 (塩酸塩及びマレイン酸塩腹腔内投与)	405

8. ラット血漿中及び脳脊髄液中 P092 濃度測定試験（塩酸塩及びマレイン酸塩腹腔内投与）	411
9. P092 マレイン酸塩のヒト血液に対する溶血性試験	417
10. 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	429
11. [14C]P092 マレイン酸塩の合成	661

(3 / 3 冊)

#### 資料 5 薬理・薬効試験

1. P092 塩によるプリオン感染カニクイザル治療実験	1
2. P092 塩によるプリオン感染マウス治療実験	37

#### 資料 6 医師主導治験実施計画

1. 自然歴調査	39
2. 医師主導治験プロトコール	63

#### 資料 7 開発候補物に関わる特許の出願・取得状況を示す資料

85

#### 資料 8 医薬品医療機器総合機構（PMDA）が実施する相談事業（薬事戦略相談）の結果や経過を示す書類

1. 相談内容	113
2. 機構の意見	119
3. 相談の経過を示す書類	137

## 〔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験	365
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

371

## 〔IV〕 研究成果の刊行物・別刷

373

## プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発

研究代表者：桑田一夫 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科 教授

**研究要旨** プリオン病は、我が国において、非典型例も含め、増加しつつある可能性もあり、確立された治療法がないことは、社会にとって大きな脅威である。本研究はプリオン病に対する低分子シャペロンをプリオン病治療薬として実用化するものであり、達成されれば国民の安心安全の確保、及び医療費の抑制につながり、厚生労働行政にも貢献できる。平成25年度は、平成24年度に引き続き、医師主導治験への移行を目的とし、被験物質P092の有機合成、プリオン感染動物の治療実験、及び非臨床安全性試験（GLP）の一部を実施した。またオールジャパンで医師主導治験を実施するための組織（JACOP）を整備し、自然歴調査を開始した。実施した研究の概要は、以下の様である。

- (1) 治験薬概要書（案）を作成した。（資料1参照）
- (2) P092の塩系結晶化試験を行い、P092に最適な塩を決定した。（資料2参照）
- (3) P092原薬の6ヶ月加速試験、P092原薬及び塩に対する過酷試験を行い、原薬の安定性を確認した。また、P092塩に対する長期の安定性試験を開始した。（資料2参照）
- (4) P092塩製造のためのGMP有機合成施設を設置し、バリデーションを行った。（資料2参照）
- (5) P092塩GMP製造のためのSOP作成を開始した。（資料2参照）
- (6) 複数の塩で、カニクイサルに経口投与、及び静脈内投与を行い、血漿中、及び脳脊髄液内濃度を測定した。（資料3参照）
- (7) 薬理薬効試験において、プリオンに感染したげっ歯類の寿命が優位に延長した条件において、P092の血漿中、及び脳脊髄液内濃度を測定した。（マウス血漿中P092濃度測定試験、ラット血漿中及び脳脊髄液中P092濃度測定試験）（資料3参照）
- (8) P092経口投与に伴うサル血漿中及び脳脊髄液中のP092濃度測定試験、P092のカニクイザルを用いた単回経口投与PK試験、P092塩経口投与に伴うサル血漿中及び脳脊髄液中のP092濃度測定試験、P092塩静脈内投与に伴うサル血漿中及び脳脊髄液中のP092濃度測定試験、P092塩のヒト血球に対する溶血性試験、P092塩のラットにおける4週間間歇静脈内投与毒性試験を行った。また、吸収・分布（ADE）試験を行う目的で、<sup>14</sup>CラベルP092塩の合成を行った。（資料3参照）
- (9) P092の投与経路として、静脈内投与とすることを確定し、治験（FIH）までに必要な非臨床試験計画を確定し、開発へのロードマップを策定した。（資料4参照）
- (10) 医薬基盤研究所霊長類医科学研究センターP3感染実験施設において、カニクイサルを用いた薬理薬効試験を開始した。カニクイサル6頭に対し、8月21日、及び22日にBSE株を脳内接種した。（資料5参照）
- (11) 岐阜大学生命科学総合研究支援センターP3感染動物実験室において、マウスを用いた薬理薬効試験を開始した。マウス20匹に対し、2月26日に福岡株を脳内接種した。（資料5参照）
- (12) 医師主導治験（GCP）を本格的に実施するためのプロトコール作成のための準備として、患者登録及び自然歴調査を含む臨床研究体制として日本プリオン病コンソーシアム（JACOP）を中心として、自然歴調査を開始した。また、医師主導治験プロトコールの作成を開始した。（資料6参照）

- (13) P092塩の発明に対する出願を行った。(資料7参照)
- (14) PMDAにおける対面助言を実施し、原薬の塩決定、薬理試験プロトコール、非臨床安全性検査項目の妥当性、投与経路の妥当性などに関する機構の見解を得た。(資料8参照)
- (15) 最も重要な事実として、治験が開始された場合において、患者様の血液中の薬物動態を解析する手段が、これまで整備されてこなかった、ということが分かった。患者様の血中薬物動態は、基本的にP3検査室で行う必要があるが、これを行える企業は、わが国に存在しない。大学においても、P3室内にLC/MS/MSシステムを備える教室はないことが分かった。そこで、次年度以降、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科のP3実験室内(西田教授)に、LC/MS/MSシステムを整備し、治験時の薬物動態解析を行える体制を具体的に整備することとした。

以上、本研究事業が開始されてから、短期間ではあるが、プリオン病の治療を目指した薬事法及びICHに基づく治験体制が本格的に整備されることとなった。

研究分担者：水澤英洋 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 教授  
 研究協力者：三條伸夫 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 講師  
 研究協力者：山田正仁 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学 教授  
 研究協力者：浜口 毅 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学 助教  
 研究協力者：岩崎 靖 愛知医科大学加齢医科学研究所 講師  
 研究協力者：佐藤克也 長崎大学医歯薬学総合研究科感染分子 講師  
 研究協力者：坪井義夫 福岡大学神経内科 教授  
 研究協力者：岸田日帯 横浜市立大学付属市民総合医療センター 講師  
 研究協力者：佐藤恒太 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科神経内科学  
 研究協力者：犬塚 貴 岐阜大学大学院神経内科・老年学分野 教授  
 研究協力者：林 祐一 岐阜大学大学院神経内科・老年学分野 講師  
 研究協力者：堂浦克美 東北大学大学院医学系研究科プリオン蛋白分子解析分野 教授  
 研究協力者：青木正志 東北大学大学院神経内科 教授  
 研究協力者：雪竹基弘 佐賀大学神経内

科 講師

研究協力者：藤田浩司 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床神経科学分野 助教  
 研究協力者：田中章影 横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学 教授

## A. 研究目的

本研究は、最適化を行った新規抗プリオン化合物(P092)に対し、有機合成(治験薬GMP施設)、及び非臨床安全性試験(GLP)を実施すると共に、医師主導治験プロトコールを作成することにより、薬事法に基づく承認申請を目指すものである。(P092に関する特許出願：2011-513378,PCT/JP2010/058129, 2009-118076, 2014-23838)

プリオンは、UCSFのスタンリー・B・プルシナー教授(1997年ノーベル賞)により発見されたプリオン病を伝達する蛋白性感染粒子すなわち病原性タンパク質そのものである。治療候補物質探索が行われているが、既発表の化合物の効果は低く、脳内に移行しにくい、という共通の問題点があり、現時点においてプリオン病の確立された治療法はない。

一方、我々が開発したGN8(Kuwata et al., PNAS 2007) 類縁体の構造最適化を進めた結果(Kimura et al., Bioorganic Med. Chem.

Lett. 2011)、最終的に得られたP092の抗プリオン効果は現時点において世界で最も強く (IC<sub>50</sub>~200nM)、脳内にも確実に移行することがPET イメージングにより確認された(特願2009-218247、Kimura et al., ChemMedChem, 8, 1035-1039, 2013)。また、プリオンに感染したマウスにP092を末梢投与(腹腔内)すると、有意な寿命の延長効果があることが見出された。さらに、マウス、ラット、イヌ、カニクイザルを用いた非臨床試験(非GLP)において、特段の副作用が認められないことが判明している(厚生労働科学研究費補助金 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 資料2、Hosokawa-Muto et al., Drug Chem Toxicol. 2011)。本研究の独創性は、プリオンの立体構造を直接制御することにより、従来の酵素阻害剤よりも遥かに副作用の少ない低分子化合物(低分子シャペロン)であるP092をプリオン病治療薬として実用化するため、非臨床安全性試験(GLP)を本格的に行い、医師主導治験を実施するための基盤を築くところにある。

平成24年度は主に被験物質P092の有機合成(治験GMP施設)、安定性試験、及び非臨床安全性試験(GLP)の一部を実施し、医師主導治験に向けたオールジャパンの臨床研究のためのコンソーシアムを構築した。平成25年度は、塩の決定、有機合成(治験GMP施設)、吸収試験、非臨床安全性試験、投与経路の決定、用量設定、マウスとサルを用いた薬理・薬効試験の開始、及びJACOPによる自然歴調査を開始した。平成26年度は、P092塩のGMP製造、製剤、非臨床安全性試験、薬理・薬効試験、及び医師主導治験に向けたプロトコール作成を行う。承認申請に向けたロードマップは、資料4を参照されたい。

研究班全体としては、First in Human に入るのに必要な非臨床試験項目を全て実施することにより、医師主導治験プロトコールを作成し、平成28年度に治験を開始する予定である。

非臨床試験(資料3)の実施計画及び結果は、医師主導治験プロトコール内容に大きく影響するため、岐阜大学と東京医科歯科大学間での密な連携のもとにこれを行う。一方、クロイツフ

ェルトヤコブ病は100万人に1人の希少疾患であり、医師主導治験においては、病型の選択やエンドポイントの設定、投与時期などを慎重に考慮する必要がある。これに関しては、P092塩によるプリオン感染サルを用いた薬理・薬効試験を、医薬基盤研究所霊長類医学研究センターにおいて行っている(資料5参照)。サルのプリオン病モデルにおいては、発症初期にうつ状態、食欲減退、驚愕反応などの精神症状、中期にミオクローヌス、けいれんなどの神経症状、末期には無動・無言状態があり、ヒトのヤコブ病とよく似た経過を辿る。この霊長類プリオン感染モデルを用い、P092の投与時期、エンドポイント設定の根拠のひとつとする。また、プリオン病においては脳血液関門(BBB)が一部破壊されている可能性があるため、正常のサルのみでなく、プリオン病感染サルを用いた毒性試験が必須となる。さらに、げっ歯類を用いた薬理・薬効試験として、岐阜大学生命科学総合研究支援センター内感染動物実験室(P3)において、プリオン感染マウスを用いた治療実験を行っている。

P092塩の生産体制としては、これまで、治験薬GMP施設における高品質のP092を2kg程度安定的に製造できる体制を確立してきたが、本年度は、防爆対応GMP準拠有機合成施設を、アカデミアとして初めて設置した。今後の非臨床試験、及びやサルやげっ歯類を用いた薬理・薬効試験には、同施設を使用することが可能となった(資料4:ロードマップ参照)。一方、治験に用いるP092塩としては、次年度よりGMP製造(有機合成、及び製剤)を行う計画である。

これまでの非臨床試験、及び薬理・薬効試験から、投与経路、及び安全な臨床用量が、おおまかに分かってきた。これらの情報に基づき、医師主導治験プロトコールを決定する。希少疾患であるため、オールジャパン体制で治験を実施する必要がある。本年は、東京医科歯科大学を中心にコンソーシアム(JACOP)において、自然歴調査を開始した。海外の医療機関とも連携し、平成28年度より、年間10名程度の患者さんに対し、治験を実施する予定である。

現在治療法がなく発症すれば数ヶ月で無動

無言状態に至る、クロイツフェルト・ヤコブ病に対し、人類で初めて用意周到な治療体制を確立することを目的とする。

## B. 研究方法

プリオン異常化反応を抑制する低分子化合物P092塩の有機合成（委託：治験GMP施設内合成）、非臨床安全性試験（GLP）を実施し、医師主導治験のプロトコール（GCP）を作成する。ヒト初回投与試験の安全性を確保し（薬食審査発0402第1号）、第1相臨床試験の安全を確保するために必要な項目を実施する。

これらの非臨床試験結果を踏まえ、医師主導治験プロトコールを作成する。希少疾患であることから、オールジャパン体制で治験体制を整えたとともに、海外の医療機関とも連携する。

また当該研究は、アカデミックにおいてFirst in Humanにおいて医師主導治験を行う、貴重な試金石となり得る。このため、GMPに準拠した有機合成、GLPに準拠した非臨床試験、GCPに準拠した医師主導治験に精通した、次代の創薬を担える若手研究者を育成することが重要である。非臨床試験、及びオールジャパンの治験体制を整える中で、若手研究者を結集し、レギュラトリーサイエンスのノウハウを集積できる組織作りを行う。

### A:P092 の有機合成（岐阜大学）

治験GMP施設における合成:非臨床安全性試験（GLP）を行うための試験物(P092)を委託製造（治験GMP施設内）する。治験GMP施設内において合成し、製造記録、及び製品の分析を行う。またプリオン感染細胞や感染動物を用いた毒性試験を行う目的で、学内にGMPに準拠した有機合成設備を整備し、上記委託化合物の規格を満たすP092を必要に応じ随時合成できる体制を整備する。

### B:P092 の薬物動態試験、及び非臨床安全性試験（GLP）（岐阜大学）

薬物動態試験（TK）、及び非臨床安全性試験（GLP）を、委託により実施する。試験内容に関しては、PMDAによる事前面談を実施し、その指導に従う。

- ① P092経口投与に伴うサル血漿中及び脳脊髄液中のP092濃度測定試験
- ② P092のカニクイザルを用いた単回経口投与PK試験
- ③ P092塩経口投与に伴うサル血漿中及び脳脊髄液中のP092濃度測定試験
- ④ P092塩静脈内投与に伴うサル血漿中及び脳脊髄液中のP092濃度測定試験
- ⑤ P092塩のヒト血球に対する溶血性試験、P092塩のラットにおける4週間間歇静脈内投与毒性試験
- ⑥ 14CラベルP092塩の合成

### C:医師主導治験プロトコールの作成（東京医科歯科大学）

厚生労働省難治疾患克服研究事業「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班(代表者):水澤英洋 教授」の関係者を中心に協議を進め、オールジャパン体制で治験の母体となるプリオン病の臨床研究のためのコンソーシアムJapanese Consortium of Prion Disease (JACOP)を立ち上げ、患者登録、治験時の評価項目に関わる自然歴調査の体制を開始し、登録準備を進める。

#### （倫理面への配慮）

組み換えDNA 実験は岐阜大学の組み換え実験指針に従い、組換え実験委員会の承認の下に行う（平成24年3月27日承認）。動物実験は岐阜大学の動物実験指針に従い、動物実験委員会の審査を受けて行う（平成22年3月18日承認、必要に応じ申請予定）。

本研究における細胞感染実験、動物感染実験は、岐阜大学生命科学棟一階細胞実験施設（P3）、同三階動物実験施設内感染実験室（P3）で行う。感染性プリオン（福岡1株）の取り扱いも同様にP3室で行う。実験動物は苦痛軽減に配慮し、エーテル麻酔科にて安楽死させる（平成22年3月18日承認、必要に応じ申請予定）。医薬基盤研究所霊長類医科学研究センターにおいて実施予定のプリオン感染サルを用いた実験に関しては、同センターの規則に従ってこれを行う（平成25年4月承認）（資料5参照）。

また、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律、実験動



物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準、研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針に基づいて、実験を推進した。被験者の人権、安全及び福祉の保護のために、治験の科学的な質と信頼性を確保する。このため医師主導治験においては、厳密にGCPに準拠してプロトコールを作成する。

### C. 研究結果

- ①まず、P092における塩の種類を決定した。約20種類の塩を検討した結果(資料7参照)、最終的に、マレイン酸が適当であることが判明した。マレイン酸塩の過酷試験等も行い、安定であることが分かった(資料2参照)。
- ②P092マレイン酸塩の合成ルート(4ステップからなる)を確立し、規格(案)を作成した(資料2参照)。
- ③GMP準拠防爆有機合成施設を設置し、バリデーションを行った。次年度より、PQを開始する予定である。
- ④P092のGMP合成のためのSOPの作成を開始した(資料2参照)。
- ⑤カニクイサルに経口投与、静脈投与試験を行い、血中濃度を調べた(資料3参照)。P092マレイン酸塩の経口投与(250 mg/Kg)では、 $C_{max}=10.7$  ng/mL、 $AUC=86.2$  ng·h/mLであった。一方、10 mg/Kgの静脈内投与では、 $AUC=434$  ng·h/mLであった(表1)。
- ⑥プリオン感染マウスに対して延命効果が認められた用量(腹腔内投与10mg/Kg/Day, 28 days)と等しい条件における血漿内濃度、及び脳脊髄液内濃度を調べた結果、おおよそ10 ng/mLであると考えられた(表2)。
- ⑦ヒト血球に対する溶血性試験を行った結果、0.1 mg/mL以下では溶血しないが、0.2 mg/mL以上では、溶血性があることが分かった(資料3参照)。
- ⑧これらの結果を総合的に勘案した結果、治験においても静脈内投与を行うことで、研究者間で合意をした。経口投与等は、静脈内投与の有効性を確認した後に取り組む。
- ⑨投与経路、及び動物実験での有効用量が確認されたことから、治験までに必要な非臨床試験を確定し、開発へのロードマップ

を策定した(資料4)。

⑩ 医薬基盤研究所霊長類医科学研究センターP3感染実験施設において、カニクイサル6頭を用いた薬理薬効試験を開始した。昨年8月21日、および22日にBSE株を脳内接種したが、本年3月の時点においても、症状はなく、順調に成長しているところである。これまでの動物実験結果から、潜伏期として約1年半が見込まれるので、発症は26年末か、27年に入ってからと予想される(資料5参照)。

⑪ 岐阜大学生命科学総合研究支援センターP3感染動物実験室において、マウスを用いた薬理薬効試験を開始した。マウス20匹に対し、2月26日に福岡株を脳内接種した。現在まで、感染による症状は見られない(資料5参照)。

⑫ 医師主導治験を本格的に実施するためのプロトコール作成のための準備として、JACOPを中心として、自然暦調査を開始した(分担研究報告書(水澤英洋)参照)。また、医師主導治験プロトコールの作成を開始した(資料6)。

⑬ P092塩の発明に対する特許出願を行った(資料7参照)。

⑭ PMDAに対する対面助言を実施し、機構の見解を得た(資料8)。

#### PMDAの見解の要旨

I 第一相試験の対象は亜急性または、緩徐進行性とする。

本剤の第I相試験においては、急速進行型の患者を対象とする場合、本薬投与に起因する有害事象が病態によりマスクされる可能性について十分に考慮する必要がある。

II この場合、サルでの9ヶ月の長期毒性試験が必要。

本剤の臨床試験の対象が、急速進行性のプリオン病患者(孤発性CJDなど)である場合は、抗悪性腫瘍の非臨床評価に関するガイドライン(ICH S9)の進行がん患者を対象とする規定に準じて、3ヶ月間の毒性試験が必要である。また、亜急性または緩徐進行性のプリオン病患者(遺伝性CJDなど)を含める場合は、サル

での9ヶ月の長期毒性試験を取得する必要がある。

### Ⅲ 最も有効性が期待できる投与経路、及び投与量を決定する必要がある。

プリオン感染サルの薬理試験に関して、最も有効性が期待できる投与経路、及び投与量を決定する必要がある。放射性同位元素標識体（マレイン酸塩）の分布試験、マウスの寿命延長が見られた10mg/Kgの腹腔内投与における血中濃度、脳脊髄内濃度測定、及びこれらに基づく有効用量の決定が必要である。また、サルにおいて最も有効性が期待できる投与経路、及び投与量の決定が必要。

PMDAの助言に従い、治験開始までに、9ヶ月の長期毒性試験を実施することとし（資料4参照）、及び最も有効性が期待できる投与経路として、静脈内投与を選択した。さらに、第一相試験としては、亜急性のプリオン病を対象とすることとし、その医師主導治験プロトコール作成に着手することとした。

また、治験が開始された場合に、患者様の血液中の薬物動態を解析する手段が、これまで全く整備されてこなかった、ということが分かった。患者様の血中薬物動態は、基本的にP3検査室で行う必要があるが、これを行える企業は、わが国には存在しない。大学においても、P3室内にLC/MS/MSシステムを備える教室はないことが判明した。そこで、次年度以降、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科（西田教授）に、LC/MS/MSシステムを整備し、治験時の薬物動態解析を行える体制を具体的に整備することとした。この体制が整備されなければ、治験は実施できない。



### 図1 臨床試験の基本体制

本研究事業が開始されてから、短期間ではあるが、プリオン病の治療を目指した治験体制が本格的に整備されることとなった。

#### D. 考察

プリオン病は、100万人に1人の希少疾患ではあるが、感染性があり、国民の誰もが感染する可能性を否定できない。感染して一旦、神経症状が出ると、典型的には4ヶ月程度で無動無言状態に至る。現在、症状の進行を抑える薬は皆無である。プリオン病に効果のある薬剤が臨床現場で使用できるようになれば、その意義は大きい。

英国では、BSEからの感染と考えられる変異型ヤコブ病により、150人以上が死亡している。当該研究において用いられているGN8類縁体は、BSEにも有効であることが、ex vivo実験で証明されている(Kuwata et al., PNAS, 2007)。従って、本薬剤が実用化されれば、変異型ヤコブ病にも有効である可能性が高い。我が国では牛肉の輸入に関しても規制が多く、国際的な摩擦の一因となっている。プリオン病が治療可能になれば、もちろん感染しないに越したことはないが、このような摩擦も部分的に緩和される、と考えられる。このように、プリオン病治療薬の開発は、国際的・社会的意義が極めて高い。

プリオン病の実態は未だに謎に包まれている。病原体とされるプリオンは、主にプリオンタンパク質からなり、正常のプリオンタンパク質とは立体構造が大きく異なり、多くは凝集してオリゴマーなどを形成している。このオリゴマーの多くはプロテアーゼKに耐性があるが、プロテアーゼK感受性株も存在する。P092は、効率よくこのオリゴマー生成を抑制する。しかし、これだけでは十分ではない。アミロイドβオリゴマー形成を阻害する物質が米国で多数開発されたが、フェイズ3で全て失敗している。すなわち、神経変性を阻害する物質の開発は未だに成功していない。これに対し、P092は、プリオン病に感染したマウスの寿命を延長する。このことは、P092が単にオリゴマー形成を抑制するのみでなく、正常型立体構造を安定化し、異常型への構造変換を抑制するものであることを示している。

異常型構造及び立体構造変換反応の詳細を理解し、P092の作用の詳細を理解することは、今後、他の神経変性疾患においても、神経変性を抑制する化合物の開発に資するところが大きいと考えられる。アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患においても、細胞表面のプリオンが関与しているとの報告もあり、今後の研究の進展に期待されることである。

また、プリオンの立体構造変換を効率的に抑制できても、変性した神経細胞を再生しなければ、正常な脳の生理機能を復活させることは難しい。従って、幹細胞等を用いた神経再生の研究を推進する必要がある。

さらに、再生治療における他家幹細胞の移植には、やはり、プリオン感染の可能性を完全には除外できないため、この意味においても抗プリオン薬を予防的に投与する必要がある。iPS細胞の感染性、及びその治療効果についても現在、実験中である。

いずれにしても、抗プリオン化合物の実用化に成功すれば、今後の研究の発展に大きなインパクトを与える、と考えられる。

当該研究において実用化しようとしているP092は、論理的創薬法により開発されたものである。標的蛋白質の構造生物学的情報が詳細に理解されていれば、量子化学的手法を駆使して、新規薬剤を理論的に創製し、かつ実用化することが可能である。P092は、その第一号である。当該手法は、今後、癌、神経変性疾患、糖尿病、自己免疫疾患等、重要な難治性疾患の治療薬開発に適用可能である。

P092に関する医師主導治験プロトコルを研究期間内に作り上げ、治験相談を実施する。治験が開始されれば、本プロトコルに沿って、プリオン病の治療に向けた臨床現場でのP092の活用が事実上開始される。

JACOPでは、治験を前提としてそのための患者登録と自然歴調査を開始しており、そのことのみでも十分にプリオン病の臨床病態の解明と診療向上に貢献する、と期待される。

国内外において、プリオン病の罹患率は人口100万人あたり年間1人であることが明らかになっているが、国内外を問わず、これまでにプリオン病における正確な自然歴を調査された

報告はない。今回の課題の治験薬の臨床試験のためにはもちろん、プリオン病の発症機序の理解のためにも、正確な自然歴調査は必要不可欠であり、JACOP構築の意義はきわめて大きい。

JACOPの構築により、治験に応用可能な自然歴調査のプロトコルの作成ができ、さらに調査体制、試料保存体制も整備でき、自然歴調査を開始することができた。

以上より、P092のヒトへの投与が可能となったときに、迅速かつスムーズにファースト・イン・ヒューマンの治験を開始することができる体制を作りあげることができた。

## E. 結論

現時点において、計画に挙げた目標・目的は順調に達成できている。

### A: P092の有機合成

1. 東京化成に委託し、製剤の確保はできている。治験薬GMPにて99%以上の高純度での合成に成功している。本年度は500 gの大量合成を行うとともに、各種安定性試験を実施した。また、本格的なGMP合成、及び注射剤としての製剤に関する予備的検討を行った（資料2参照）。
2. アカデミアでは全国で初めて、岐阜大学大学院医学研究科（8S31）に、GMP準拠防爆クリーンルーム、及び有機合成システムを設置した（資料2参照）。

### B: 非臨床試験

1. GLP非臨床試験は、基本的に予定通り進んでいる。PMDAの対面助言を受け、各種費臨床試験、及びロードマップ（資料3）を作成した。
2. 資料4にあるように、各種非臨床試験を行った。
3. カニクイサル、及びマウスを用いた薬理・薬効試験を開始した（資料5参照）。

### C: 医師主導治験プロトコルの作成

1. オールジャパン体制で治験の母体となるプリオン病の臨床研究のためのコンソーシアム Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP)を中心に、自然歴調査を開始し、登録を進めている（資料6参照）。

詳細は資料1～8を参照。

今後重点的に取り組むべき課題として、以下の項目が考えられる。

1. P092塩に関するPCT出願を確実に実施する。
2. P092のGMP合成と製剤を推進する。
3. PMDAと頻繁に意見交換を行い、First in Humanのために必要な非臨床安全性試験を、サル9ヶ月試験を含め着実に実施する。
4. 今後更に、<sup>14</sup>CラベルP098を用いた吸収・分布試験、及びADME等のデータを基に、投与量、及びtarget血中濃度を決定する。
5. プリオン感染サル、及びマウスを用いた治療実験により、臨床用量及びエンドポイントを推定する。
6. JACOPを中心に開始された自然歴調査を着実に実施し、その結果に基づき治験プロトコルを作成する。
7. これらを背景として、治験薬概要書、治験実施計画書、添付文書を作成し、医師主導治験プロトコルを完成する。その際、Primary End Pointは安全性に置く。
8. 治験におけるデータ解析は、バリデーションされた計算機システム上で実施する。

今後の見通しとしては、PMDAと連携しつつ、非臨床試験、及び治験を実施可能な組織体制（図1）は、出来ているので、予定通り、平成28年の治験届の提出は可能である。

また、JACOPには「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」が全面的に協力しており、患者さんとその家族の協力があれば十分、目標である治験の実施が可能である。

#### [参考文献]

なし

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表（2013/4/1～2014/3/31 発表）

##### 1. 論文発表

[雑誌]

1. Takehiro Nakagaki, Katsuya Satoh, Daisuke Ishibashi, Takayuki Fuse, Kazunori Sano, Yuji O. Kamatari, Kuwata Kazuo, Kazuto Shigematsu, Yoshifumi Iwamaru, Takato Takenouchi, Hiroshi Kitani, Noriyuki Nishida, Ryouichiro Atarashi.. FK506 reduces abnormal prion protein through the activation of autolysosomal degradation and prolongs survival in prion-infected mice. *Autophagy*, 9(9), 1386-1394, 2013
2. Tsutomu Kimura, Takeo Sako, Siqin, Junji Hosokawa-Muto, Yi Long Cui, Yasuhiro Wada, Yosky Kataoka, Hisashi Doi, Suehiro Sakaguchi, Masaaki Suzuki, Yasuyoshi Watanabe, Kazuo Kuwata.. Synthesis of an <sup>11</sup>C-Labeled Antiprion GN8 Derivative and Evaluation of Its Brain Uptake by Positron Emission Tomography. *ChemMedChem*, 8(7), 1035-1039, 2013
3. Satoshi Endo, Dawei HU, Miho Suyama, Toshiyuki Matsunaga, Kenji Sugimoto, Yuji Matsuya, Ossama El-Kabbani, Kazuo Kuwata, Akira Hara, Yukio Kitade, Naoki Toyooka.. Synthesis and structure-activity relationship of 2-phenyliminochromene derivatives as inhibitors for AKR1B10. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(21), 6378-6384, 2013
4. Kei-ichi Yamaguchi, Yuji O. Kamatari, Mayuko Fukuoka, Reiji Miyaji, Kazuo Kuwata.. Nearly Reversible Conformational Change of Amyloid Fibrils as Revealed by pH-Jump Experiments. *Biochemistry*, 52(39), 6797-6806, 2013
5. Kuwata Kazuo.. Logical Design of Medical Chaperone for Prion Diseases. *Current topics in medicinal chemistry*, 13(19), 2432-2440, 2013
6. 三條 伸夫, 日熊 麻耶, 北本 哲之, 佐藤 克也, 新 竜一郎, 西田 教行, 山田 正仁, 水澤 英洋. プリオン病の最近の進歩 遺伝性プリオン病における病型と髄液所見 *NEUROINFECTION*, 18 巻 1 号, 35-40, 2013
7. Takumi Hori, Nobuo Sanjo, Makoto Tomita, Hidehiro Mizusawa.. Visual Reproduction on

- the Wechsler Memory Scale-Revised as a predictor of Alzheimer's disease in Japanese patients with mild cognitive impairments. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 35 卷, 165-176, 2013
8. Maya Higuma, Nobuo Sanjo, Katsuya Satoh, Yusei Shiga, Kenji Sakai, Ichiro Nozaki, Tsuyoshi Hamaguchi, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Susumu Shirabe, Shigeo Murayama, Masahito Yamada, Jun Tateishi, Hidehiro Mizusawa. Relationships between Clinicopathological Features and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Japanese Patients with Genetic Prion Diseases *PLoS One*, 8(3), e60003, 2013
  9. Sano K, Satoh K, Atarashi R, Takashima H, Iwasaki Y, Yoshida M, Sanjo N, Murai H, Mizusawa H, Schmitz M, Zerr I, Kim YS, Nishida N. Early Detection of Abnormal Prion Protein in Genetic Human Prion Diseases Now Possible Using Real-Time QUIC Assay *PLoS One*, 8(1), e54915, 2013
  10. Tsuyoshi Hamaguchi, Kenji Sakai, Moeko Noguchi-Shinohara, Ichiro Nozaki, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Atsuko Sadakane, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Nobuhito Saito, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. Insight into the frequent occurrence of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, in press, -, 2013
  11. Kenji Sakai, Tsuyoshi Hamaguchi, Moeko Noguchi-Shinohara, Ichiro Nozaki, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Nobuhito Saito, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study *BMJ Open*, 3, e003400, 2013
  12. Zen Kobayashi, Miho Akaza, Yoshiyuki Numasawa, Shoichiro Ishihara, Hiroyuki Tomimitsu, Kazuo Nakamichi, Masayuki Saijo, Tomohiro Morio, Norio Shimizu, Nobuo Sanjo, Shuzo Shintani, Hidehiro Mizusawa. Failure of mefloquine therapy in progressive multifocal leukoencephalopathy: report of two Japanese patients without human immunodeficiency virus infection *Journal of the Neurological Sciences*, 324, 190-194, 2013
  13. Yohsuke Yagi, Nobuo Sanjo, Takanori Yokota, Hidehiro Mizusawa. Tacrolimus monotherapy: a promising option for ocular myasthenia gravis *European Neurology*, 69, 344-345, 2013
2. 学会発表
    1. 桑田一夫(招待講演): MEDICAL CHAPERONE - A NOVEL STRATEGY FOR THE LOGICAL DRUG DESIGN. DRUG DISCOVERY & THERAPY WORLD CONGRESS 2013 6月2日-8日 Boston, USA
    2. 桑田一夫(招待講演): Logical design of a medical chaperone for prion diseases. 韓国蛋白質学会 6月17日-19日 大田広域市, 韓国
    3. 桑田一夫: Medical chaperone- a novel strategy for the logical drug design for prion diseases. Asian Pacific Prion Symposium 2013 7月21日-22日 ハウステンボス
    4. ワリード・オスマン、桑田一夫: Logical design of small molecules for the differentiation of induced pluripotent stem (iPS) cells. 第7回武田科学振興財団薬科学シンポジウム 1月15日-19日 武田薬品研修所
    5. 山口圭一、鎌足雄司、福岡万佑子、宮地礼司、桑田一夫: ダブル pH ジャンプによる H2 アミロイド線維のほぼ可逆的な構造変化 第13回蛋白質科学会年会 6月12日-14日 とりぎん文化会館
    6. 山口圭一、鎌足雄司、福岡万佑子、宮地礼司、桑田一夫: Nearly reversible conformational change of H2 amyloid fibrils as revealed by pH-jump experiments. Asian Pacific Prion Symposium 2013 7月21日-22日 ハウステンボス

7. 馬彪、桑田一夫 : New method for discovery of novel anti-prion compounds: Intermediate structure-based drug design (IBDD) Asian Pacific Prion Symposium 2013 7月21日-22日 ハウステンボス
8. 桑田一夫 : Application アミロイド 2 8月8日-9日 X-FEL第2回会合 独立行政法人理化学研究所 池之端研究棟セミナー室
9. ワリード・オスマン、桑田一夫 : Structure-based drug design of small molecules for the differentiation of induced pluripotent stem (iPS) cells 11月25日-26日 Small RNAs to Stem Cells & Epigenetic Reprogramming Asia-2013 Meeting 東京大学 本郷キャンパス
10. 桑田一夫 : プリオン蛋白質が形成するアミロイド線維の構造とダイナミクス 「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班プリオン班」「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」平成 25 年度合同研究報告会 1月20日-21日 アルカディア市ヶ谷
11. 山口圭一、桑田一夫 : X線自由電子レーザーによるアミロイド線維の一分子構造解析を目指して 第三回岐阜構造生物学・医学・論理的創薬研究会シンポジウム 3月18日 岐阜大学医学部
12. 桑田一夫(招待講演) : メディカルシャペロンによるプリオン病の治療 プリオンに関する講演会 3月18日 臨床研究情報センター
13. 浜口 毅、坂井健二、篠原もえ子、野崎一朗、太組一朗、三條伸夫、中村好一、北本哲之、齊藤延人、水澤英洋、山田正仁 : わが国の硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の特徴 : 海外例との比較。第 54 回日本神経学会学術大会、東京、5.29-6.1、2013.
14. 能勢裕里江、三條伸夫、稲次基希、古木美紗子、阿部圭輔、大久保卓哉、石橋哲、関口輝彦、横田隆徳、大野喜久郎、水澤英洋 . Tumefactive demyelinating disease におけるステロイド治療反応性と再発について。第 54 回日本神経学会学術大会。東京、5月29日、2013年
15. 三條伸夫、三苫博、日熊麻耶、伊藤陽子、堀匠、水澤英洋. 歩行解析器を用いたアルツハイマー病における歩行障害の解析。第 54 回日本神経学会学術大会。東京、5月31日、2013年
16. 馬嶋貴正、三條伸夫、松田博史、横田隆徳、水澤英洋. 多発性硬化症(MS)患者における認知機能低下と MRI での白質萎縮の相関。第 54 回日本神経学会学術大会。東京、5月30日、2013年
17. 古川迪子、三條伸夫、石橋哲、大久保卓哉、石川欽也、水澤英洋. ハンチントン病患者における尾状核萎縮の画像的評価。第 54 回日本神経学会学術大会。東京、6月1日、2013年
18. 堀匠、三條伸夫、水澤英洋. 日本人の軽度認知機能障害患者の転化予測における SPECT での楔前部血流低下の有用性。第 54 回日本神経学会学術大会。東京、5月30日、2013年
19. 浅見裕太郎、大久保卓哉、市野瀬慶子、三條伸夫、横田隆徳、水澤英洋. 認知症を合併した筋萎縮性側索硬化症 10 例の臨床的検討。第 54 回日本神経学会学術大会。東京、5月29日、2013年
20. Maya Higuma, Nobuo Sanjo, Hiroshi Mitoma, Yoko Ito, Takumi Hori, Hidehiro Mizusawa. Quantitative analysis of gait disorders in patients with Alzheimer's disease by using a portable gait rhythmograph. Alzheimer's Association International Conference 2013, Boston, USA, Jul 13-18, 2013
21. Takumi Hori, Nobuo Sanjo, Hidehiro Mizusawa. Visual Reproduction on the Wechsler Memory Scale-Revised as a predictor of Alzheimer's disease in Japanese patients with mild cognitive impairments. Alzheimer's Association International Conference 2013, Boston,

USA, Jul 13-18, 2013

22. 堀 匠、三條 伸夫、松本 裕希子、深山 説子、水澤 英洋. 日本人の軽度認知機能障害患者における視覚性再生検査の特徴. 第 18 回認知神経科学会学術集会. 2013 年 7 月 27・28 日. 東京
23. Nobuo Sanjo, Maya Higuma, Masaki Hizume, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Kenji Sakai, Ichiro Nozaki, Moeko Noguchi-Shinohara, Tsuyoshi Hamaguchi, Fumio Morikawa, Masashi Aoki, Yoshiyuki Kuroiwa, Shigeru Koyano, Masatoyo Nishizawa, Akio Yokoseki, Masatoshi Takeda, Kenji Yoshiyama, Takashi Inuzuka, Yuichi Hayashi, Koji Abe, Hiroyuki Murai, Shigeo Murayama, Masaki Takao, Katsuya Satoh, Masafumi Harada, Nobuhito Saito, Ichirou Takumi, Hidehiro Mizusawa. Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. XXI World Congress of Neurology. Vienna, Austria, Sep 21-26, 2013
24. 古川迪子, 三條伸夫, 工藤俊介, 中道一生, 西條政幸, 鈴木忠樹, 吉岡光太郎, 石橋賢士, 石原正一郎, 石橋哲, 大久保卓哉, 森尾友宏, 江石義信, 横田隆徳, 水澤英洋. BK ウイルス感染による後根神経節炎が疑われた原発性無ガンマグロブリン血症の 30 歳男性. 第 18 回日本神経感染症学会総会学術集会. 2013 年 10 月 11・12 日, 宮崎
25. 浜口 毅, 坂井健二, 野崎一朗, 篠原もえ子, 太組一朗, 三條伸夫, 中村好一, 北本哲之, 斉藤延人, 水澤英洋, 山田正仁. わが国と海外の硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の比較. 第 18 回日本神経感染症学会総会学術集会. 2013 年 10 月 11・12 日, 宮崎
26. 三條伸夫、三苦博、日熊麻耶、水澤英洋. アルツハイマー病における歩行機能と 1 日運動量の解析. 第 32 回日本認知症学会学術集会. 2013 年 11 月 8 日-10 日, 松本
27. 馬嶋貴正、堀匠、伊丹亮、高橋真、尾崎心、大久保卓哉、石橋哲、宮坂尚幸、三條伸夫、横田隆徳、水澤英洋. 発症 1 年 7 ヶ月後の卵巣嚢腫切除にて回復した抗 NMDA 受容体脳炎の 39 歳女性例. 第 31 回日本神経治療学会総会. 2013 年 11 月 21-23 日, 東京
28. 大津信一, 大久保卓哉, 石橋哲, 三條伸夫, 石川欽也, 横田隆徳, 水澤英洋. 小脳・脳幹萎縮を伴う慢性進行型神経ベータレット病不全型と考えられる 1 例. 第 25 回日本神経免疫学会学術集会. 2013 年 11 月 27-29 日, 山口
29. 工藤俊介、三條伸夫、古川迪子、吉岡耕太郎、一條真彦、石原正一郎、石橋哲、横田隆徳、北川昌伸、水澤英洋. 後根神経節に CD8 陽性 T リンパ球浸潤を伴った原発性無ガンマグロブリン血症の 30 歳男性. 第 25 回日本神経免疫学会学術集会. 2013 年 11 月 27-29 日, 山口
30. 西李依子、石橋哲、三條伸夫、三苦博、斎藤文仁、李鍾昊、笈慎治、横田隆徳、水澤英洋. 多系統萎縮症が疑われるも低力価抗 GAD 抗体が検出され、免疫グロブリン大量静注療法が有効であった 51 歳女性例. 第 25 回日本神経免疫学会学術集会. 2013 年 11 月 27-29 日, 山口
31. Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Comparison of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease between Japan and Other countries. Asian Pacific Prion Symposium 2013, Nagasaki, July 21-22, 2013.
32. Hizume M, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Hamaguchi T, Moriwaka F, Aoki M, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Takeda M, Inuzuka T, Abe K, Murai H, Murayama S, Satoh K, Harada M, Saito N, Takumi I, Mizusawa H. Human prion disease in

Japan a prospective surveillance from 1999. APPS 2013, Nagasaki, July 21, 2013.

33. Fujita K, Harada M, et al. Thin-slice diffusion-weighted imaging and arterial spin labeling for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2013, Nagasaki, July 21-22, 2013
34. 浜口 毅、坂井健二、篠原もえ子、野崎一朗、太組一朗、三條伸夫、中村好一、北本哲之、齊藤延人、水澤英洋、山田正仁：わが国と海外の硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の比較。第 18 回日本神経感染症学会総会学術集会、宮崎、10.11-12、2013.
35. Mizusawa H, Nakamura Y, Takumi I, Yamada M. CJD Surveillamce in Japan. European CJD Surveillance Network, Oslo, June 6-7, 2013.
36. Sanjo N, Higuma M, Hizume M, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Hamaguchi T, Moriwaka F, Aoki M, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Takeda M, Inuzuka T, Abe K, Murai H, Murayama S, Satoh K, Harada M, Saito N, Takumi I, Sakai K, Nozaki I,

Noguchi-Shinohara M, Koyano S, Yokoseki A, Yoshiyama K, Takao M, Hayashi Y, Mizusawa H, Prion disease Surveillance Committee, Japan Human prion diseases in Japan: A prospective surveillance from 1999 21st World Congress of Neurology, 2013.9.21-16, Vienna

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

1) 発明の名称：抗プリオン化合物のマレイン酸塩及びその製造方法、並びにその医薬組成物

出願国：日本

出願人：国立大学法人岐阜大学

発明者：桑田一夫

出願番号：特願 2014-023838

出願年月日：2014 年 2 月 10 日

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



表1 P092 マレイン酸塩のカニクイサル経口及び静脈内投与に伴う血漿中濃度の変化

経口投与

Dose (mg/kg)	Animal No.	Plasma concentration of analyte (ng/mL)					C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)
		1 h	2 h	4 h	8 h	24 h		
250			7.2					
	10101	8.27	3	8.72	BLQ	BLQ	8.72	45.3
			12.					
	50101	9.10	6	11.7	6.39	BLQ	12.6	127
	Mean	8.69	2	10.2	BLQ	BLQ	10.7	86.2

静脈内低速投与

Dose (mg/kg)	Animal No.	Plasma concentration of analyte (ng/mL)					AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)
		0.083 h	2 h	4 h	8 h	24 h	
100	50201	2120	983	628	582	86.9	12500
10*	50301	161	33.2	19.1	9.85	5.57	434

BLQ: Below the lower limit of quantification (< 5 ng/mL)

\*: 0.2 mg/mL 液 (溶血が発現しない濃度) を投与

表2 P092 マレイン酸塩のラット腹腔内投与に伴う血漿内、及び脳脊髄液内濃度の変化

血漿内濃度

2013/10/18		2013/10/24		2013/10/31	
No.	1 day	No.	1 week	No.	2 weeks
21	8.66	26	BLQ	32	BLQ
22	10.2	28	BLQ	33	BLQ
23	BLQ	29	BLQ	34	8.89
24	6.81	30	BLQ	37	BLQ
25	BLQ	31	13.1	38	BLQ
				40	25.0

BLQ: Below the lower limit of quantification (< 5 ng/mL)

脳脊髄液内濃度

P092 マレイン酸塩

2013/10/18		2013/10/24		2013/10/31	
No.	1 day	No.	1 week	No.	2 weeks
21	-	26	BLQ	32	BLQ
22	-	28	BLQ	33*	BLQ
23	-	29	BLQ	34	5.38
24	-	30	BLQ	37	-
25	-	31	BLQ	38*	BLQ
				40	BLQ

BLQ: Below the lower limit of quantification (< 5 ng/mL)

-: No samples

\* BLQ だが、ピークは見られた

# 資料 1

## 開発候補物概要書

# 治験薬概要書（案）

## P092 のプロフィール

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. 1

発行日：2013年08月1日