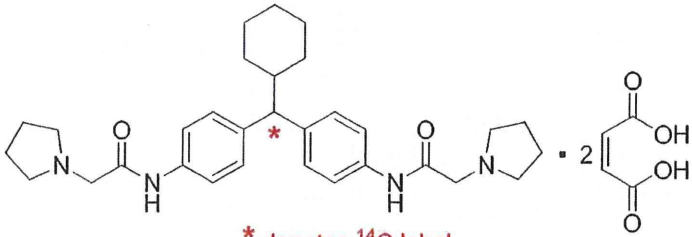


Material Safety Data Sheet

1. IDENTIFICATION OF SUBSTANCE AND SUPPLIER	
Name on Label	[¹⁴ C]P092 maleate
Lot Number	K0262-16
Supplier	Curachem, Inc. Curachem, Inc. #837 Mecha-zone, 117, Hwanggeum-ro, Yangchon-eup, Gimpo-si, Gyeonggi-Do 415-843, Korea Phone: +82-31-999-7663; Fax: +82-31-999-7669 E-mail: yskim@curachem.com Emergency Telephone Number: +82-10-6717-7660
Alternative Names	None in common use.
2. COMPOSITION AND INFORMATION ON COMPONENTS	
Name	[¹⁴ C]P092 maleate
Radioisotope / Beta Energy	C-14 / 156keV
Total Activity	50 mCi (1850 MBq)
CAS No.	Not available
3. HAZARDS IDENTIFICATION	
Designation	Radioactive material
General Risk	May be toxic; avoid inhalation, contact with skin or eyes, and ingestion.
4. FIRST AID MEASURES	
Inhalation	Remove to fresh air. In cases of serious discomfort seek medical attention.
Eye Contact	Flush with copious amounts of water for at least 15 minutes. Seek urgent medical attention.
Skin Contact	Remove contaminated clothing. Rinse affected area with copious amounts of water. Rinse thoroughly. In case of skin damage seek urgent medical advice. Show the physician the container details.
Ingestion	Rinse out mouth and drink lots of water. Seek urgent medical attention and show physician the container details.
5. FIRE FIGHTING MEASURES	
Extinguishing Medium	Use fire fighting measures which suit the environment and take into account other materials which may be involved. In general, water-based extinguishers should not be used for fires involving organic materials. Use carbon dioxide or dry powder.
Protective Equipment	Wear self-contained breathing apparatus and protective clothing.
6. ACCIDENTAL RELEASE MEASURES	
Personal Protection	Avoid inhalation or contact of spilled material with skin or clothing. Wear protective equipment including chemical-resistant gloves, and eye protection. Keep unprotected persons away.
Environmental Protection	Take precautions to ensure product does not contaminate the ground or enter the drainage system.
Collection	Contain or adsorb, as appropriate. Minimize dust generation, where applicable. Dispose according to Section 13.
7. HANDLING AND STORAGE	
Handling	Chemicals should be used only by those trained in handling potentially hazardous materials. Chemical resistant gloves, eye protection and protective clothing should be worn. Operations should be carried out in an efficient fume hood or equivalent system. Avoid formation of dust.
Storage	Store in tightly sealed containers at -80 °C, unless indicated on bottle. Protect from moisture.
8. EXPOSURE CONTROLS AND PERSONAL PROTECTION	
Respiratory	Avoid inhalation of product. Handle in an efficient fume hood or equivalent system.
Eye	Avoid eye contact. Wear safety glasses, goggles or, for larger quantities, a full-face mask.
Hands and Body	Avoid skin contact. Wear chemical-resistant gloves and, for larger quantities, full arm and body protection. Wash hands thoroughly after handling.

Continued on next page

9. PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES	
Appearance	White Solid
Physical Constants	Radioactive material (100% β -decay : 156keV)
Molecular Formula	$^{14}\text{C}_1\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_{10}$
Water Solubility	Not available
Flash Point	Not available
Formula Wt.	736.70
Density	Not available
Melting Point	Not available
Structure	 <p style="text-align: center;">* denotes ^{14}C label</p>
10. STABILITY AND REACTIVITY	
	No specific data regarding stability, incompatibility, or reactivity is currently available
11. TOXICOLOGICAL INFORMATION	
Toxicity Data	The toxicological properties of this compound have not been investigated. However, as a minimum precaution, it should be considered to be harmful. Precautions should be taken and procedures adopted to prevent exposure.
12. ECOLOGICAL EFFECTS	
General	Take care to prevent chemicals from entering the ground, water bodies, or drainage systems.
13. DISPOSAL CONSIDERATIONS	
Disposal	Disposal should be via an approved contractor according to all federal, state and local regulations.
14. TRANSPORT INFORMATION	
	UN2910
15. REGULATORY INFORMATION	
	Not Available
16. OTHER INFORMATION	
It must be recognized that the physical and chemical properties of any product may not be fully understood and that new, possibly hazardous products may arise from reactions between chemicals. The information given in this data sheet is based on our present knowledge and shall not constitute a guarantee for any specific product features and shall not establish a legally valid contractual relationship. THIS SUBSTANCE IS FOR RESEARCH AND DEVELOPMENT PURPOSES ONLY.	
Date of Last Revision	February 21, 2014

CURACHEM	QC Data of [¹⁴C]P092 maleate		
Chemical Purity	R-CODE	C0188	E-NOTE No.
	DATE	February 21, 2014	

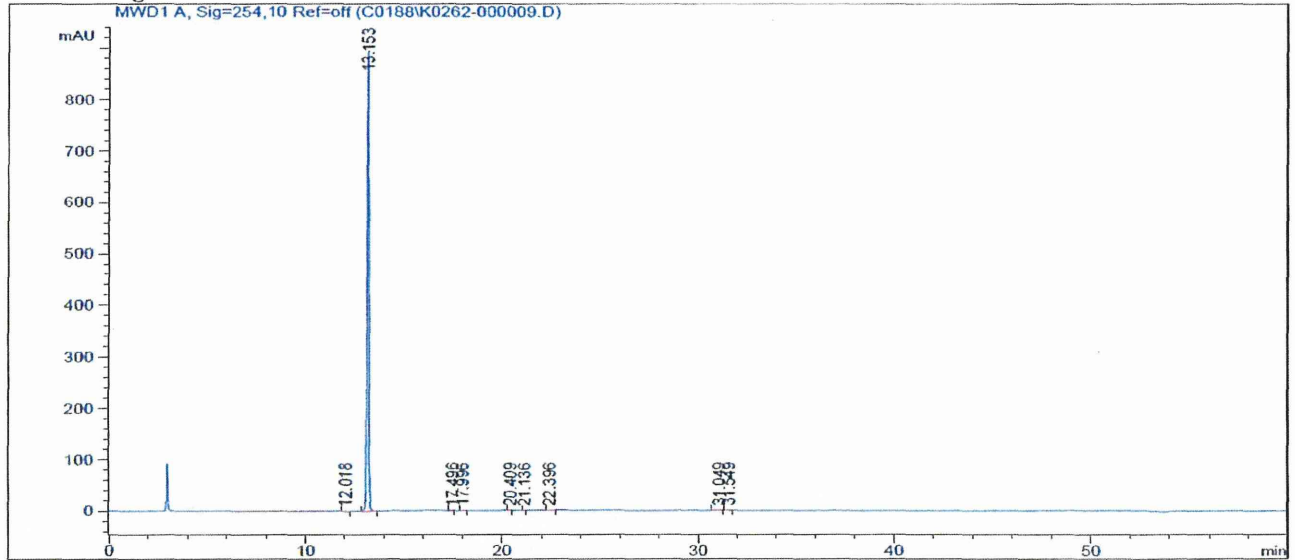
Information

Product Name	: P092 maleate	Lot Number	: -
Analysis Method	: C:\CHEM32\1\DATA\C0188\C0188.M	Data File	: C:\CHEM32\1\DATA\C0188\K0262-000009.D
Injection Date	: 02/21/2014 12:33:19 PM	Instrument	: Agilent 1200
Operator	: JungKu Lee	Comment	: -

HPLC Condition

Column	: Inertsil ODS-2 (4.6 × 250 mm, 5 μm)
Mobile phase	: A = 0.2% TFA Water B = Acetonitrile
Gradient	: Time 0 20 50 50.1 60 %B 20 60 60 20 20
Flow rate	: 1.0 mL/min
Column Temperature	: 40 °C
Concentration of sample	: 1.0 mg/mL (dissolved in 50% Acetonitrile)
Injection volume	: 5 μL
Detection	: UV 254 nm

Chromatogram



RetTime [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
12.018	5.75557	0.886791	0.1050
13.153	5429.51758	897.82770	99.0947
17.496	2.23454	0.363457	0.0408
17.996	9.98884	1.39396	0.1823
20.409	2.12994	0.287053	0.0389
21.136	1.83861	0.286765	0.0336
22.396	4.54323	0.287542	0.0829
31.049	12.12930	0.783266	0.2214
31.549	10.98307	0.738117	0.2005

CURACHEM	QC Data of [¹⁴C]P092 maleate		
Chemical Purity	R-CODE	C0188	E-NOTE No. K0262
	DATE	February 21, 2014	

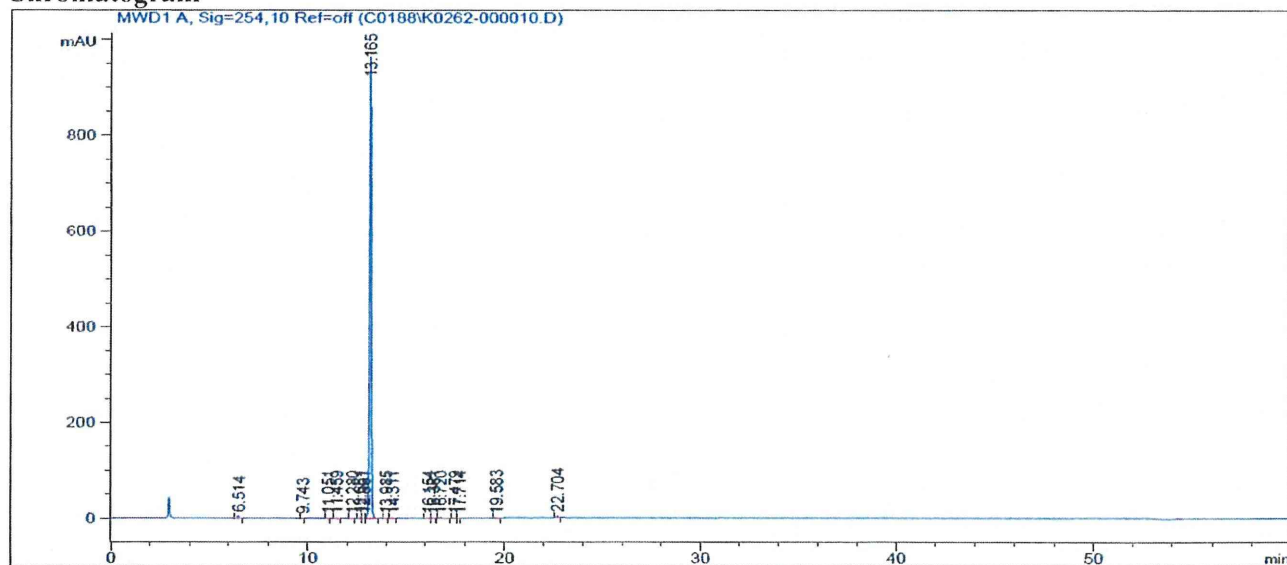
Information

Product Name	: [¹⁴ C]P092 maleate	Lot Number	: K0262-16
Analysis Method	: C:\CHEM32\1\DATA\C0188\C0188.M	Data File	: C:\CHEM32\1\DATA\C0188\K0262-000010.D
Injection Date	: 02/21/2014 01:35:09 PM	Instrument	: Agilent 1200
Operator	: JungKu Lee	Comment	: -

HPLC Condition

Column	: Inertsil ODS-2 (4.6 × 250 mm, 5 μm)
Mobile phase	: A = 0.2% TFA Water B = Acetonitrile
Gradient	: Time 0 20 50 50.1 60 %B 20 60 60 20 20
Flow rate	: 1.0 mL/min
Column Temperature	: 40 °C
Concentration of sample	: 1.0 mg/mL (dissolved in 50% Acetonitrile)
Injection volume	: 5 μL
Detection	: UV 254 nm

Chromatogram



RetTime [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %	RetTime [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
6.514	31.93848	4.35561	0.5314	14.311	3.57558	0.387934	0.0595
9.743	0.720396	0.124885	0.0120	16.154	4.54859	0.550327	0.0757
11.051	1.36788	0.251780	0.0228	16.381	4.84589	0.801667	0.0806
11.459	4.29101	0.676973	0.0714	16.720	7.62009	0.441638	0.1268
12.280	3.60330	0.464964	0.0600	17.479	0.841130	0.106080	0.0140
12.651	7.81768	1.29458	0.1301	17.714	0.584975	0.0899495	0.009733
12.861	5.26462	0.855417	0.0876	19.583	5.10057	0.739182	0.0849
13.165	5899.35645	964.24988	98.1601	22.704	27.18540	3.80092	0.4523
13.985	1.27035	0.237603	0.0211				

CURACHEM	QC Data of [¹⁴C]P092 maleate		
Radiochemical Purity	R-CODE	C0188	E-NOTE No. K0262
	DATE	February 21, 2014	

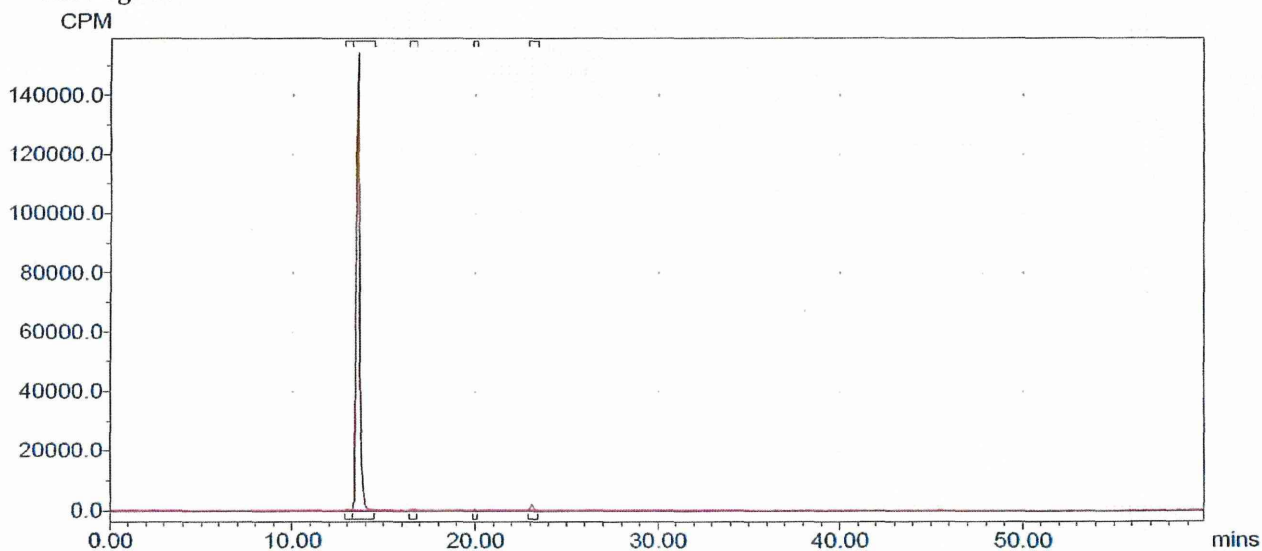
Information

Product Name	: [¹⁴ C]P092 maleate	Lot Number	: K0262-16
Analysis Method	: [¹⁴ C]P092 maleate	Data File	: C:\Laura\DATA\C0188-K0262 RUN 1
Injection Date	: 02/21/2014 01:35:09 PM	Instrument	: β-RAM Serial no 1107225
Channel	: ¹⁴ C	Dwell	: 6s
Cell Volume	: 500 μL	Cell Type	: Liquid
Efficiency	: 100.0%	Operator	: JungKu Lee

HPLC Condition

Column	: Inertsil ODS-2 (4.6 × 250 mm, 5 μm)
Mobile phase	: A = 0.2% TFA Water B = Acetonitrile
Gradient	: Time 0 20 50 50.1 60 %B 20 60 60 20 20
Flow rate	: 1.0 mL/min
Scint Flow rate	: 3.0 mL/min
Column Temperature	: 40 °C
Concentration of sample	: 1.0 mg/mL (dissolved in 50% Acetonitrile)
Injection volume	: 5 μL
Detector	: β-RAM

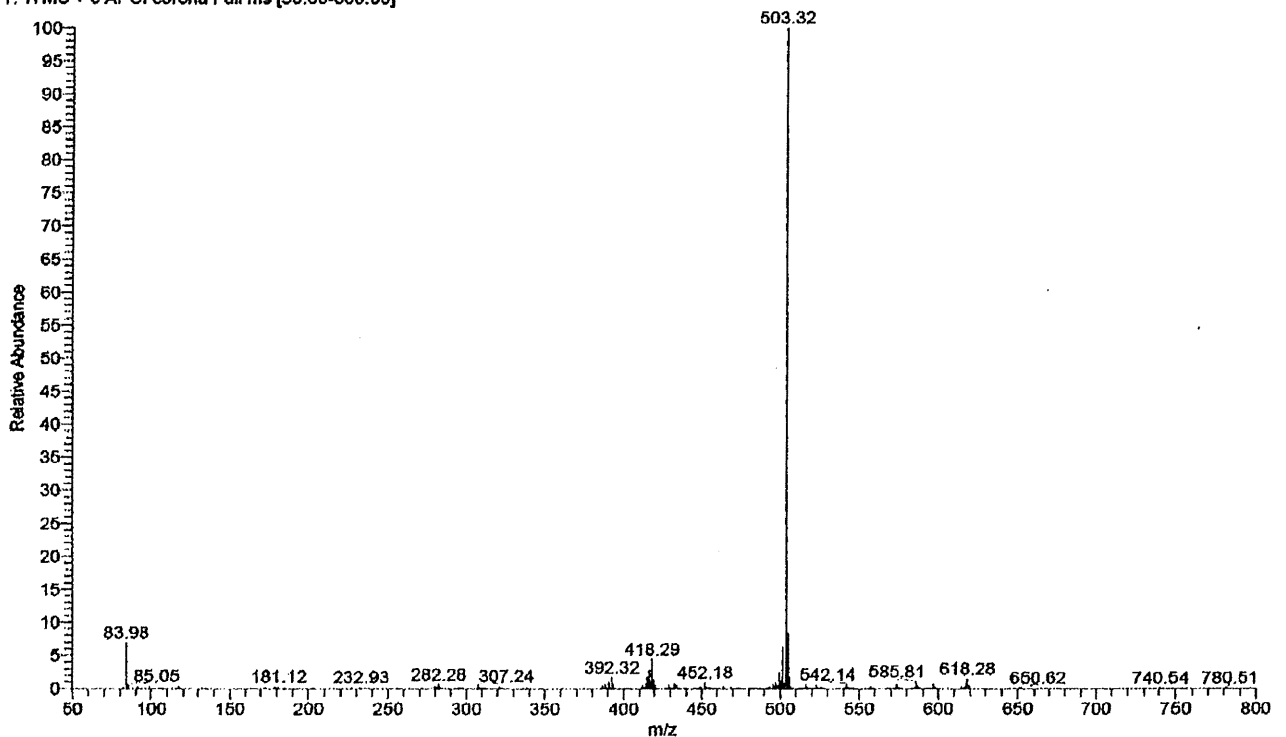
Chromatogram



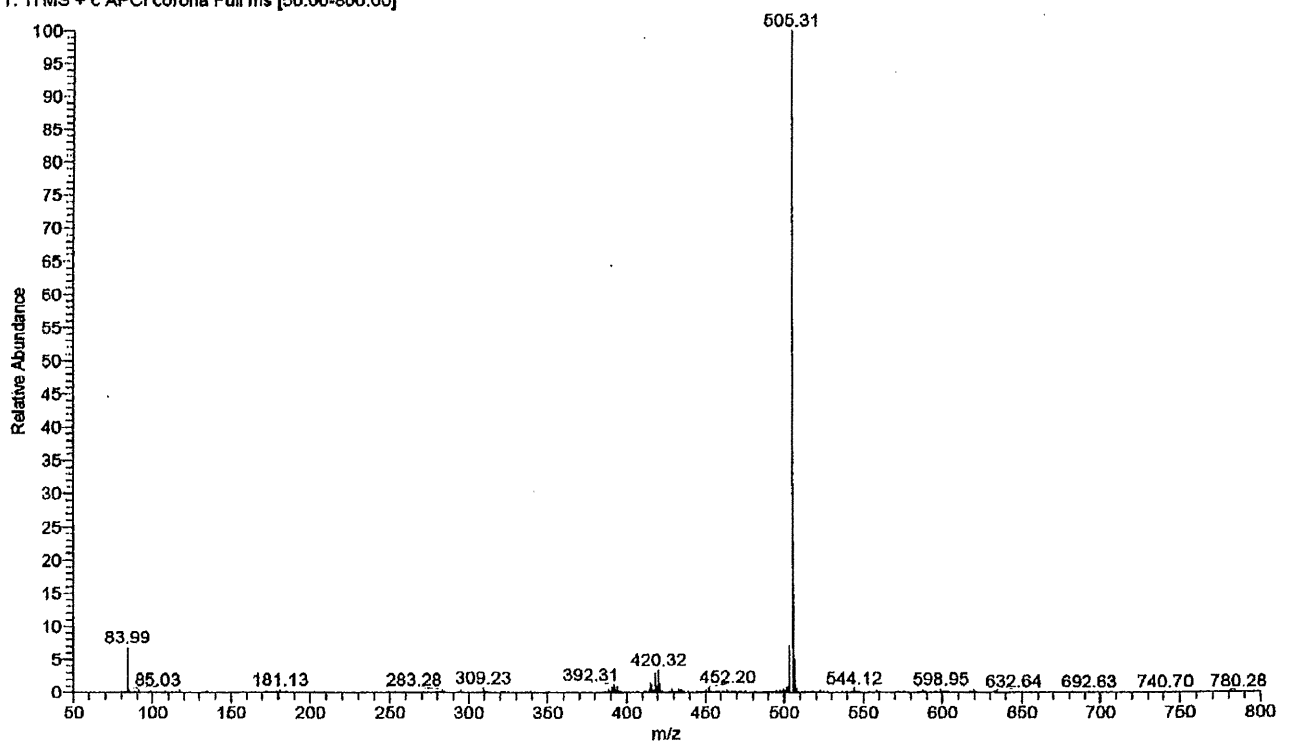
Retention (mins)	Area (CPM)	%Total (%)	%ROI (%)
13.00	740.8	0.21	0.21
13.60	341230.4	98.50	98.54
16.60	684.8	0.20	0.20
20.00	358.4	0.10	0.10
23.10	3264.0	0.94	0.94
	346278.4	99.95	100.00
Total Area :		346436.8 CPM	

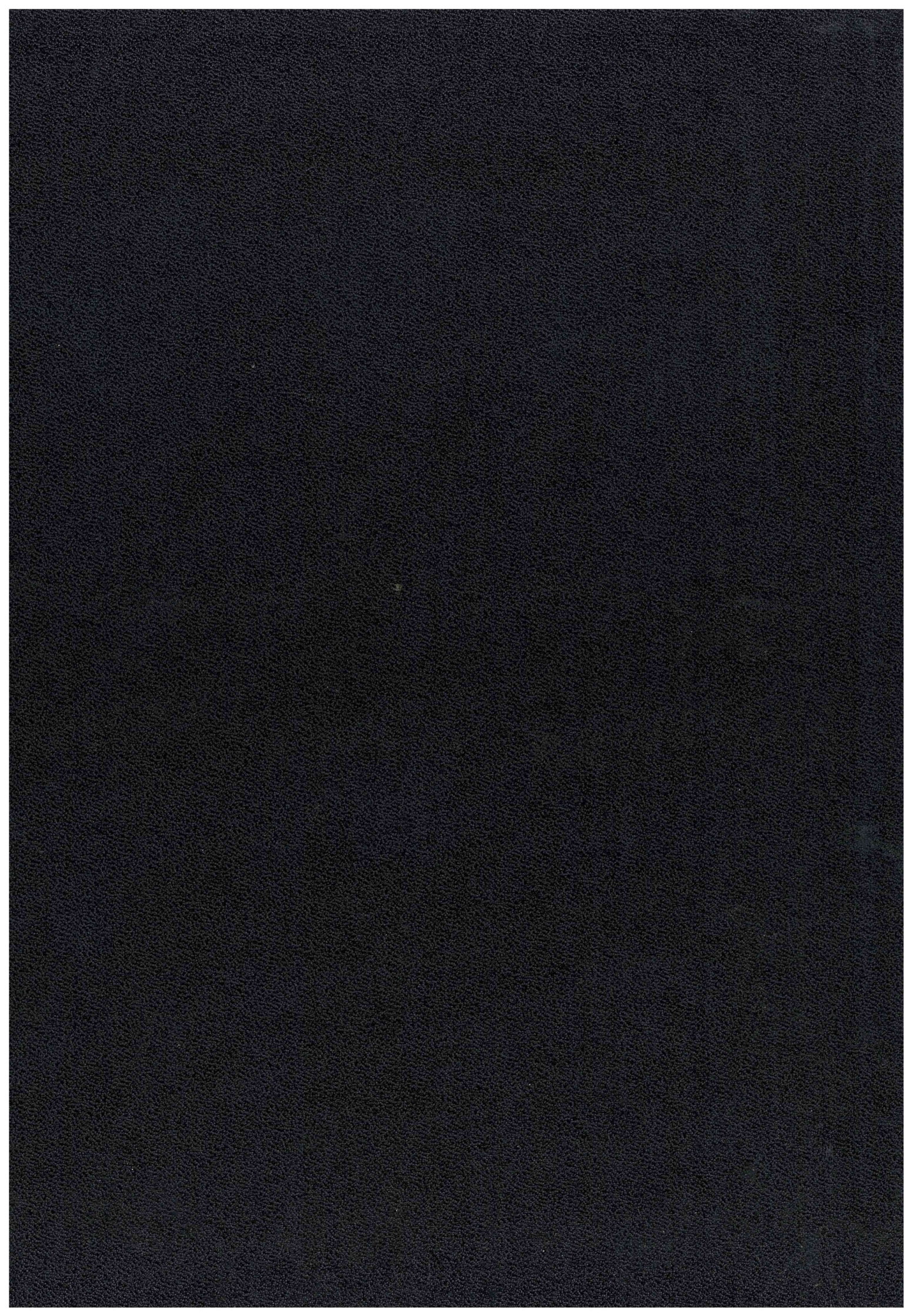
CURACHEM	QC Data of [¹⁴C]P092 maleate		
MS Chart	R-CODE	C0188	E-NOTE No.
	DATE	February 21, 2014	

P092 maleate NL: 2.60E5
T: ITMS + c APCI corona Full ms [50.00-800.00]



[¹⁴C]P092 maleate NL: 3.58E5
T: ITMS + c APCI corona Full ms [50.00-800.00]





201324042A(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25年度 総括・分担研究報告書

(3/3)

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

(3 / 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

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

(様式1)

平成25年度 共同利用施設利用申請書 (新規・継続・変更 いずれかに○)

平成 25 年 1 月 15 日

独立行政法人医薬基盤研究所
霊長類医科学研究センター長 殿

(フリガナ) クワタカズオ

氏 名 桑 田 一 夫 印

平成25年度において、独立行政法人医薬基盤研究所 霊長類医科学研究センター共同利用施設
(医科学実験施設・感染症実験施設 どちらかに○)を利用したいので、下記により申請します。

記

1. 研究課題名: 低分子シャペロンによるプリオン感染霊長類の治療研究
2. 研究計画書: 別紙のとおり
3. 全研究期間: 平成 25 年 4 月 1 日 から 平成 28 年 3 月 31 日まで (最長3年)
4. 申請者及び不在時連絡先

申請者 (本人)	①所属機関 (研究室・部局) 職 名	岐阜大学 (大学院連合創薬医療 情報研究科・人獣感染防御研究 室) 教授	②所属機関 所 在 地	〒501-1194 岐阜市柳戸 1-1
	③連絡先	TEL: 058-230-6143 FAX: 058-230-6144 e-mail: kuwata@gifu-u.ac.jp	④専攻科目	人獣感染症学
不在時連絡先 (同一機関の 共同研究者)	フリガナ ⑤氏 名	フクオカ マユコ 福 岡 万 佑 子	⑥連絡先	研究室・部局:岐阜大学・大学院連合創 薬医療情報研究科 TEL: 058-230-6145 FAX: 058-230-6144 e-mail: mfukuoka@gifu-u.ac.jp
経理担当者	フリガナ ⑦氏 名		⑧連絡先	課名: TEL: FAX: e-mail:

平成25年度 共同利用施設利用研究計画書 (新規・継続・変更)

(枠にこだわらず詳細に記入してください。)

申請者氏名: 桑田 一夫

1. 研究分野の別	医学研究 感染症研究 (BSL2) 感染症研究 (BSL3)		
※いずれかに○をつけてください。			
2. 研究概要			
<p>BSE やクロイツフェルト・ヤコブ病に代表されるプリオン病は、致死性の神経変性疾患であるが、治療法は未だ確立していない。独立行政法人医薬基盤研究所・保健医療分野における基礎研究推進事業：プロジェクト ID：06-4：「論理的創薬による蛋白質立体構造制御法の確立とプリオン病治療薬開発への応用」（平成18年度～22年度）において、我々は、正常プリオンタンパク質に結合し、異常型への変換を抑制する低分子シャペロン、P092を開発してきた。P092をプリオン感染マウスに末梢投与（単回）すると、寿命が延長する。P092をヒトプリオン病治療薬として実用化するため、現在、厚生労働省の難治性疾患等克服研究事業（重点研究分野）（平成24年度～）において、First in Humanに必要な非臨床安全性試験（GLP）、及びADME試験などをカニクイザルなどを用いて推進しているところである。しかし、プリオン病では、脳血液関門も一部破壊されるため、適切な臨床用量や投与時期を推定するためには、ヒトプリオン病に対応する症状を発現し、脳移行などもヒトに近い、プリオン病のカニクイザルを用いる必要がある。P3施設においてプリオンに感染したカニクイザルを用いた共同治療実験が可能な施設は、霊長類医学研究センターのみであるため、申請した。本研究においては、プリオンに感染したカニクイザルに対し、P092を用いた治療実験を行う。特に、健康なカニクイザルの反復投与試験から推定された用量のP092を、プリオンに感染したカニクイザルに、異なる病期から経口投与を開始することにより、症状の変化や投与時期によるその違いなどを詳細に観察する。この情報を、ヒトプリオン病に対する、臨床用量や投与時期の推定に役立てる。</p>			
3. 研究組織（共同利用施設を <u>実際に利用する研究者についてのみ</u> 記入してください。）			
研究者名 ※申請者を含む。	所属研究機関・職名	研究分担（研究課題に対する分担事項を記入） ※ <u>研究者全員</u> について記入してください。	連絡先 (TEL・e-mail)
桑田 一夫 福岡 万佑子	岐阜大学・教授 岐阜大学・研究員	P092を用いたプリオン病カニクイザルの治療 異なる群における症状の比較及び解析	058-230-6143・kuwata@gifu-u.ac.jp 058-230-6145・mfukuoka@gifu-u.ac.jp

4. 研究及び実験の目的・方法等	※変更の場合は、 <u>変更箇所</u> にアンダーラインを付して記入してください。
①実験の目的	
<p>I. 安全な用量のP092を、プリオンに感染したカニクイザルに経口投与することにより、症状の変化や投与時期による差などを観察し、ヒトのプリオン病に対する臨床用量や投与時期を推定するための根拠のひとつとすることを、主要な目的とする。</p> <p>II. 現在、プリオンの生理機能は、わかっていない。少なくともマウスのレベルでは、プリオンをノックアウトしても正常である。P092はプリオンに特異的に結合しその結合ポケットを塞ぐが、プリオンの立体構造にこのような摂動を与えた場合、霊長類の脳機能にどのような変化が生ずるかを、世界で初めて観測する。これにより、プリオンの生理機能の理解に迫る。</p> <p>III. プリオン病の実態は、未だに謎に包まれている。P092の投与により、異常プリオンの生成を抑えて、プリオン病のマウスの寿命を延長することはできる。しかし、それを実際にプリオンに感染した霊長類に投与した場合、その臨床症状（精神症状、神経症状など）にどのような影響を与えるのかは、全くわかっていない。プリオンに感染したカニクイザルの治療実験は世界で初めてであり、これによりプリオン病の本態に迫る。</p>	

②実験の内容及び方法 ※動物実験の終了を何によって判断するのか(安楽殺を実施する際の判断点など)、動物実験の期間及び終了予定時期を明記してください。また、研究全体の計画と年次計画との関係、研究分担者の役割、研究実施場所や試料の確保等といった研究を進めるに当たっての状況も踏まえて、記入してください。

実験期間は、平成 25 年 4 月 1 日から、平成 27 年 3 月 31 日までとする。

カニクイザルに感染させるプリオン株は、霊長類医科学研究センターが保有している BSE 感染サル脳乳剤を用いる。6 頭のカニクイザルに塩酸ケタミンとキシラジンの混合麻酔下で、無菌的に、皮膚を切開し、頭蓋骨に直径 2 mm の穿孔部を作製し、片側被殻に 10%BSE 発症サル脳乳剤 200 μ l を接種する。接種後 3 日間抗生物質を投与する。

P092 は、岐阜大学の GMP 対応防爆クリーンルームで、決められた製法で製造された規格品を用いる。P092 は、水に懸濁し、経口投与する。現在、健康なカニクイザルに対して反復経口投与試験 (GLP) が実施されており、治療実験開始時には安全域が得られているが、これにより推定される用量を用いる。現在、9 mg/Kg/day (2 週間) でマウスの寿命延長が確認されているが、250 mg/Kg (単回投与) でカニクイザルに下痢症状が見られている。この間の量を、使用する予定である。

プリオンを接種した 6 頭のカニクイザルを 2 頭ずつの 3 群に分ける。

I 群 コントロール群

II 群 P092 早期投与群

III 群 P092 後期投与群

早期投与、及び後期投与の投与時期は、霊長類医科学研究センターでおこなわれた感染実験の症状発現に関する詳細なデータを考慮した上で、決定する。投与方法についても同様とする。

検査項目に関しては、投与・接種前及びその後経時的 (3 ヶ月に 1 回程度) に、塩酸ケタミン麻酔下において、血液、脳脊髄液を採取する。また、行動観察 (ビデオ撮影) などを行い、P092 の投与に伴う振戦、ミオクローヌス、麻痺、などの神経症状の出現時期やその変化などを観察する。最終的な脳組織病理標本検査、及び脳組織のウエスタンブロット検査も行い、P092 の効果を検証する計画である。

年次計画：

平成 25 年 カニクイザルに BSE 感染サル脳乳剤を脳内接種する。潜伏期は、1 年以上であるため、平成 25 年度は、主に症状観察し、この間に、GLP で進行中の非臨床安全性試験結果に基づき、P092 の投与量、投与時期などを検討する。

平成 26 年 症状が発現する前後で、P092 の投与を開始する。

平成 27 年 対照群が全麻痺状態になった時点で、全群をペントバルビタールの大量投与により安楽死させ、MRI 撮像、組織病理学的検査を行う。

③サル類を用いる動物実験の必要性 ※サル類はヒトに近縁な動物種といった理由以外のことを記入してください。

動物実験代替法の有・ (どちらかに○をつけ、その理由も以下に記入してください。)

クロイツフェルト・ヤコブ病では、第 1 期には、食欲不振、睡眠障害、体重減少などの精神症状、第 2 期には運動障害やミオクローヌスなどの神経症状が出現し、第 3 期では無動無言状態となる。このような症状は、カニクイザルのプリオン病モデルにおいて類似した経過を辿ることが示されているが、他のげっ歯類では観察できない。

また、非臨床安全性試験をカニクイザルで行っており、その結果に応じて、投与方法を決めることになる。脳血液関門の透過性なども同等である必要がある。従って、本研究には、サル類を用いる必要がある。

④使用頭数の算定根拠

投与量は、別途行っている非臨床安全性試験で大体の目安は決まるが、投与時期について少なくとも 2 点取って、その違いを見る必要がある。クロイツフェルト・ヤコブ病で病院を受診される患者さんは、既に症状が進行している。これに対し、家族性のヤコブ病の家系の方は、未発症であっても発症する危険性があるため、安全性を確認した上で、症状が出る以前、或いはその直後に服用して戴けるように、事前登録しておくことが可能である。このような場合には、P092 の効果がさらに有効であることがマウスの実験から類推されるが、実際に各症状にどのくらい有効なのかを、カニクイザルで調べておく必要がある。従って、全体で III 群が必要であり、各群には、最低 2 頭が必要と考え、6 匹

と算定した。

⑤動物の苦痛を排除する手段

脳内投与など全ての外科的な処置に関しては、麻酔を併用し疼痛を除去する。麻酔薬による安楽死をおこなう。

外科処置時には、ケタラールとキシラジン混合の筋肉内投与、および術後3日間の抗生物質投与を行い、採血時などは、ケタラールの筋肉内投与（塩酸ケタミン 6 mg/kg）を行う。

⑥研究及び実験計画に対する倫理面の配慮並びに法令等の遵守への対応

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25年1月承認）。

動物愛護および感染伝播予防の観点から十分な配慮をおこなう。適切な麻酔により苦痛を排除した実験を遂行し、適切な外科手法によりサルへの外科的侵襲を最小限に抑える。実験に際しては、法律第105号「動物の愛護および管理に関する法律」、通知「文部科学省、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験の実施に関する基本指針」、日本霊長類学会「サル類を用いる実験遂行のための基本原則」および霊長類医科学研究センター指針「サル類を用いた実験の詳細」等を遵守する。

⑦厚生行政又はヒトの健康の増進や科学的知識の進歩にどのように貢献するのか

クロイツフェルト・ヤコブ病は約100万人に1人の稀少疾患であるが、感染性疾患であり、国民のだれもが罹患する可能性がある。しかし有効な治療法は確立されておらず、発症した場合の致死率は100%である。同病の特効薬が開発されれば、国民の安心安全の確保、医療費の節減につながり、厚生労働行政にとってその意義は非常に大きい。我々が開発したP092は、プリオン病治療薬候補として非臨床試験（GLP）を進めており、本申請はそれを補完するうえで重要な役割を果たす。

また、タンパク質の立体構造異常が原因となる多くの神経変性疾患やアミロイドーシスがあるが、これらの根本原因を取り除くための治療法は確立していない。本開発の成功により、「低分子シャペロン」の論理的設計技術が確立されれば、民間においても同様の治療薬開発が進み、高齢化社会における医療費の抑制につながる。プリオン病の治療薬開発に対しては、製薬企業の協力も得にくく、医師主導治験を行って、実用化する以外に方法がない。しかしその実用化にこぎつければ、同様の難病に苦しむ患者に希望の灯をともしることができる。このような意味で、厚生労働行政の課題に大きく貢献できる。

貴所属機関における動物実験計画書及びその承認書の写しは必ず提出してください。申請時に提出できない場合は、その理由を以下に明記してください。

5. これまでの研究概要・結果及び継続・変更申請する理由（継続・変更時のみ記入。新規の場合は記入不要。）

6-1. 年度ごとのサル類使用希望(予定)頭数 ※新規申請のみ記入

サルの種類	前年度からの保有頭数 a	平成25年度		平成26年度		平成27年度		全研究期間中に使用する総頭数 = a+b+c+d
		新規使用頭数 b	年度末の保有頭数	新規使用頭数 c	年度末の保有頭数	新規使用頭数 d	年度末の保有頭数	
カニクイザル	0	6	6	0	6	0	6	6
合計	0	6	6	0	6	0	6	6

6-2. 年度ごとのサル類使用希望(予定)頭数 ※変更・継続申請のみ記入

サルの種類	前年度までに		平成24年度末の実際の保有頭数 = a-b	平成25年度		平成26年度		全研究期間中に使用する総頭数 = a+c+d
	承認された総頭数 a	実験を終えた総頭数 b		新規使用頭数 c	年度末の保有頭数	新規使用頭数 d	年度末の保有頭数	
合計								

7. 当該年度のサル類使用希望頭数 6.新規使用頭数と一致するよう、灰色の欄に頭数を記入してください。

サルの種類	性別	年齢	基盤研からの供給希望頭数	外部からの導入頭数	特記事項
					(個体条件・妊娠・胎仔・新生仔・疾患モデルサル等希望する個体条件を詳細に記入してください。)

カニクイザル	雄	2	6	0	疾患モデルサル(L-BSE感染)
合 計			6	0	

8. 外科的処置の詳細 [] ※外科的処置を行わない場合には[]内に×をつけ、9.非外科的処置の詳細に進んでください。

(1)外科的処置の目的 (全ての外科的処置は無菌的な手法を用いてください。同一の動物に2回以上外科的処置を施す場合は、その必要性についても詳細に記入してください。)

プリオンに感染させるために、脳内に接種する。

(2)外科的処置の種類

当該年度 使用する頭数	全研究期間に 使用する頭数
----------------	------------------

外科的処置後、実験が終了した時点で、動物を麻酔下で安楽殺させる。 (臓器採取のみを目的とした解剖は、この外科的処置には含まれない。)	0	0
---	---	---

外科的処置後、動物を生存させる。	6	6
------------------	---	---

同一の動物に対して2回以上外科的処置を繰り返す。	0	0
--------------------------	---	---

(3)手術の詳細 (臓器・組織・部位名、処置方法等について詳細に記入してください。)

脳内接種：塩酸ケタミンとキシラジンの混合麻酔下で、無菌的に、皮膚を切開し、頭蓋骨に直径2 mmの穿孔部を作製し、片側被殻に10%BSE発症サル脳乳剤を200 uL注入する。接種後3日間抗生物質を投与する。

(4)苦痛の軽減、周辺への感染予防対策及び手術後の動物の管理において、必要な項目の[]内に○をつけてください。