

静脈内投与

- 1) 25mg/kg(12.5mg/mL), 100mg/kg(50mg/mL)をボラス静脈内投与(投与液量:2mL/kg)

<マレイン酸塩静脈内投与>		Plasma concentration of analyte (ng/mL)					B130598
Dose (mg/kg)	Animal No.	0.083 h	2 h	4 h	8 h	24 h	
25	50201	768	146	73.7	26.6	BLQ	
100	50301	247000	-	-	-	-	

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

*100 mg/kg投与動物は投与時にショック症状を呈し死亡, 溶血に伴うショックと考えられる.

**25 mg/kg投与動物でも血液は溶血, 血尿も見られる.

AUC 0-24h
(ng·h/mL)

1580

- 2) 100mg/kg(12.5mg/mL液)を, 0.5mL/minの速度で静脈内投与(投与液量:8mL/kg)

<マレイン酸塩静脈内投与>		Plasma concentration of analyte (ng/mL)					B130597
Dose (mg/kg)	Animal No.	0.083 h	2 h	4 h	8 h	24 h	
100	50201	2120	983	628	582	86.9	

*血尿及び体温低下が見られたが, 瀕死状態には至らず, 回復.

AUC 0-24h
(ng·h/mL)

12500

- 3) 10mg/kg(0.2mg/mL液)を, 2mL/minの速度で静脈内投与(投与液量:50mL/kg)

<マレイン酸塩静脈内投与>		Plasma concentration of analyte (ng/mL)					B130597
Dose (mg/kg)	Animal No.	0.083 h	2 h	4 h	8 h	24 h	
10	50301	161	33.2	19.1	9.85	5.57	

*溶血等異常は見られなかった.

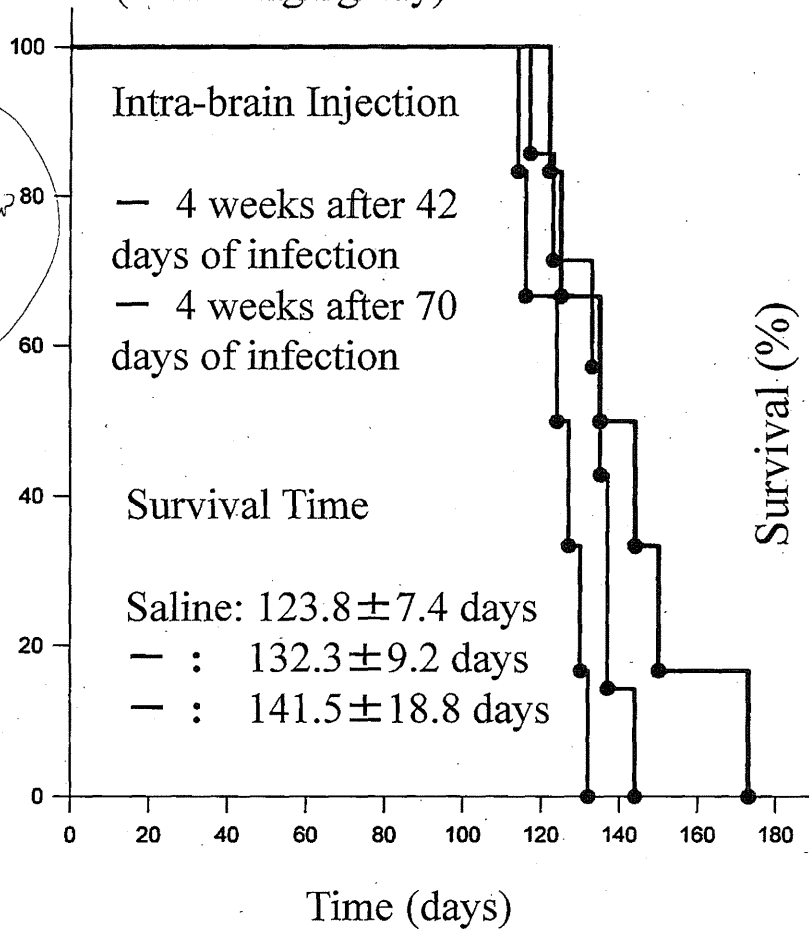
AUC 0-24h
(ng·h/mL)

434

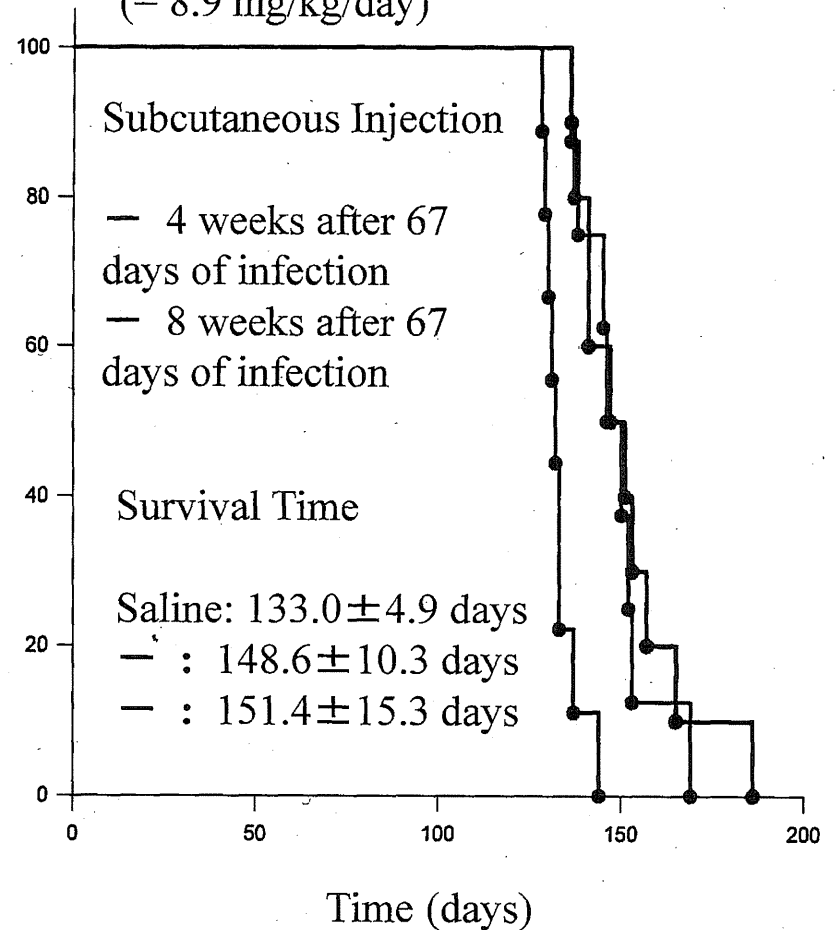
Survival Analysis

Brain homogenate from Fukuoka-1 infected mice was injected into the ddY mice, and then GN8 was administered using the osmotic pump (Alzet).

GN8 1.4 mg/ml
(= 0.25 mg/kg/day)



GN8 50 mg/ml
(= 8.9 mg/kg/day)



Handwritten notes:
 4 weeks after 42 days of infection
 4 weeks after 70 days of infection
 Survival Time

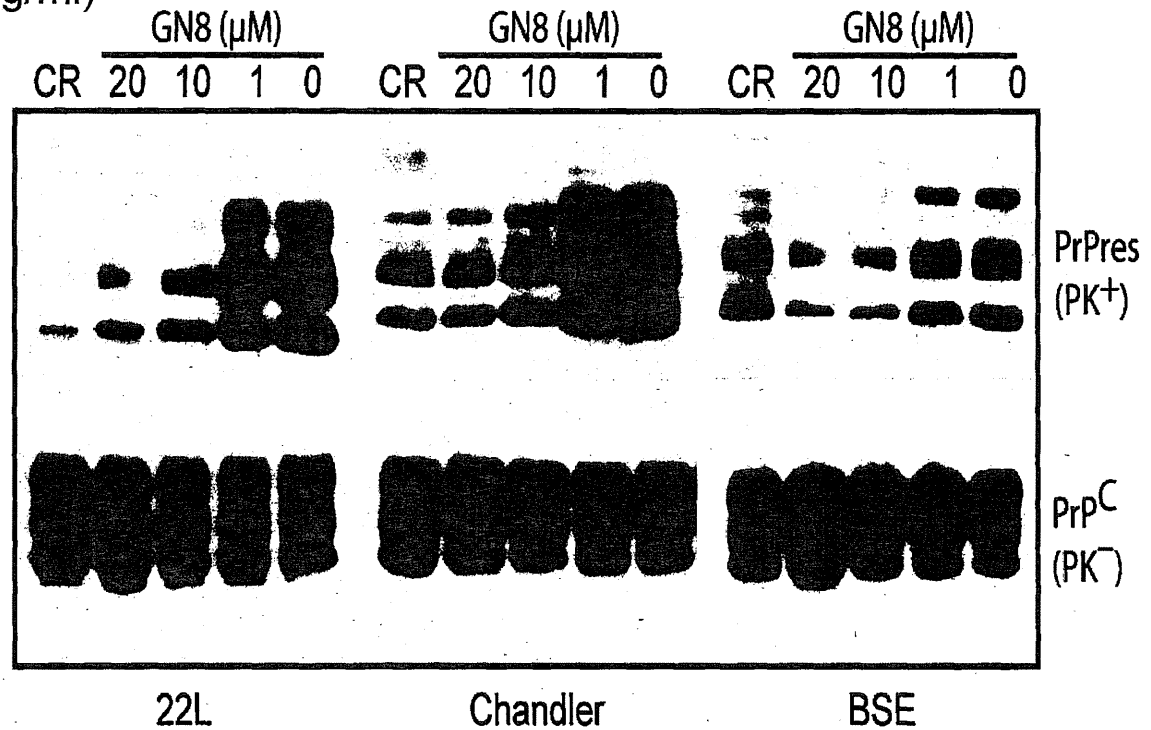
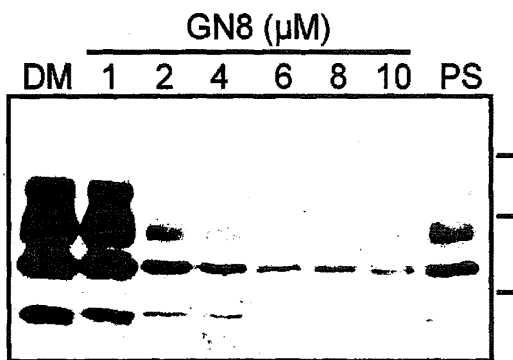
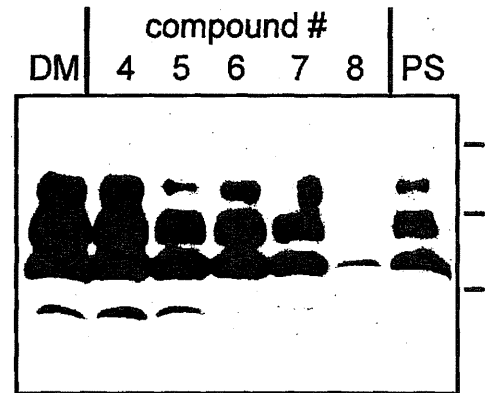
Strain Independence

GN8, $C_{25}H_{32}N_4O_2$ (M.W.=420)

DM: DMSO 0.1%

PS: Pentosan polysulfate (10 μ g/ml)

CR: Congo Red (10 μ g/ml)



GN8 efficiently suppressed the PrP^{Sc} formation of Fukuoka-1, 22L, Chandler and BSE strains in GT1-7 cell. (IC_{50} =1.35 μ M).

P092マレイン酸塩 ラットにおける4週間間歇静脈内投与毒性試験

P092マレイン酸塩をラット(雌雄各6匹/群)にカテーテルを用い、4週間間歇静脈内投与(週1回)し、現れる毒性変化を確認。併せて、最終投与後、48時間の採血後に脳脊髄液中の薬物濃度を測定。

用量:0、1、10、及び25mg/kg、投与速度:5.43mL/kg/h(持続投与 約23時間)、投与液量:125mL/kg

結果

10mg/kg群の雄3例、25mg/kg群の雄4例、雌6例が死亡。(死因:投与カテーテル先端付近の大静脈からの出血と考えられる)

一般状態観察:少数例に貧血、歩行異常

体重:異常なし

摂餌量の減少:10及び25mg/kg群雄で第4週に認められた

血液学的検査:貧血傾向、好中球増加(10及び25mg/kg群雄)ヘマトクリット値低下、ヘモグロビン濃度低下傾向、好中球増加(1及び25mg/kg群雌)

血液生化学的検査:ASAT、LDH、 γ GT、クレアチンキナーゼ、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニンの増加、A/G比及びアルブミン低下(10及び25mg/kg群雄10mg/kg雌)、 α_1 、 α_1 、 β グロブリン増加、血清ナトリウム、カリウム増加、血清クロール低下(10及び25mg/kg群雄)

器官重量測定:腎臓の実重量及び相対重量増加(25mg/kg群雄)、腎臓相対重量増加(10mg/kg雌)

病理解剖検査:投与部位(大静脈)結節(1mg/kg群雌及び10mg/kg以上の用量群雄雌)、白色斑(1mg/kg群雄)、大静脈の血腫、腹腔内臓器の癒着、脾臓の腫大

尿検査、眼科学検査:変化なし

血漿中濃度測定

10及び25mg/kg群:投与後5分をピークに徐々に濃度低下、1mg/kg群:定量下限未満

脳脊髄液中濃度測定

定量下限未満(10及び25mg/kg群少数例では検出)

サル4週間静脈投与毒性試験(Ⅱ)

- 試験動物: カニクイザル (中国、未使用、3.5~5歳)
- 群構成: 投与群 雄2匹/群×4群 (被験物質群3群+対照群1群)
雌2匹/群×4群 (被験物質群3群+対照群1群)
- 投与方法、期間: 静脈内投与、4週間 (週1回の間隔で合計5回)
- 投与液調整: 週1回 (用時調製)
- 投与液濃度分析、投与液安定性分析: なし
- 検査項目等
- 一般状態観察: 3回/日 (投与日)、1回/日 (その他の期間)
 - 摂餌量測定: 毎日
 - 体重測定: 週1回
 - 尿検査: 投与前1回+投与期間1回、13項目
 - 血液学的検査: 投与前1回+投与期間1回、12項目
 - 血液生化学検査: 投与前1回+投与期間1回、21項目
 - 眼検査: 投与前1回+投与期間1回
 - 心電図検査: 投与前1回+投与期間1回
 - 剖検: あり(最終投与翌日に実施)
 - 器官重量測定: あり
 - 病理組織標本作製: あり [雄43器官+雌42器官、投与部位(両足静脈)]
 - 病理組織学的検査: あり 同上の臓器について実施

First in Humanまでに必須と考えられる試験(本年予算、残り3000万円、どれをやるべきか?)

P092マレイン酸塩 非臨床試験実施状況

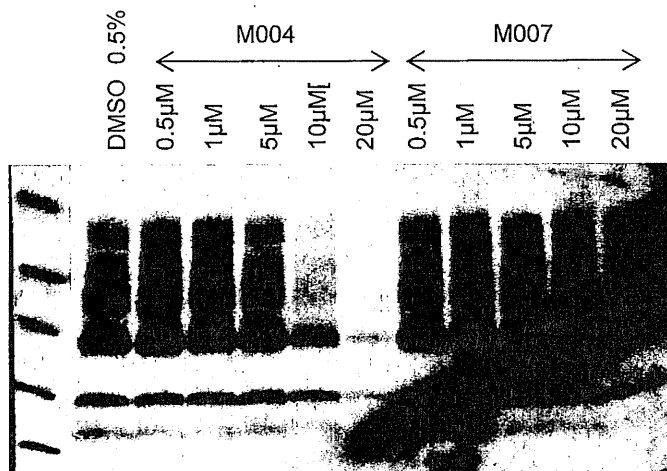
順着
SUN ACo

330
220
996
▷ 330
▷ 1070

	FIH必須	状態	予算(万)
毒性試験			
ラット4週	○	済	
サル4週	○	契約中	
サル3ヶ月	?		
ラット6ヶ月	?		
サル9ヶ月	○		
薬物動態			
蛋白質結合(予備) (本試験)	○		330 490
血球移行試験(予備) (本試験)	?		490
in vitro 代謝種差(予備) (本試験)	○		990 810
分子種同定	*		
CYP阻害	⊗		500
CYP推定	*		650
CYP誘導・mRNA発現量	*		990
ADE			
ラットADE(予備) (本試験)	*	予備試験中	800
サルADE(予備) (本試験)	*		330 690
光毒性			
In vitro 光毒性試験	*		

	FIH必須	状態	予算(万)
遺伝毒性			
投与液バリデーション、投与液安定性、 原体安定性			80、90、 190
Ames試験	○		110
染色体異常試験	*		250
小核試験	*		350
安全性薬理			
ラット中枢神経	○		170
サル心血管系・呼吸試験	○		1030
hERG電流	○		450
その他			
ラットICH-3	*		
非妊娠ウサギ	*		
ウサギICH-3	*		
ラットICH-2	*		
免疫毒性試験	*		
胎盤胎児試験	*		
乳汁移行試験	*		
ラット・サル3ヶ月反復(がん原性予備)			
がん原性	○		

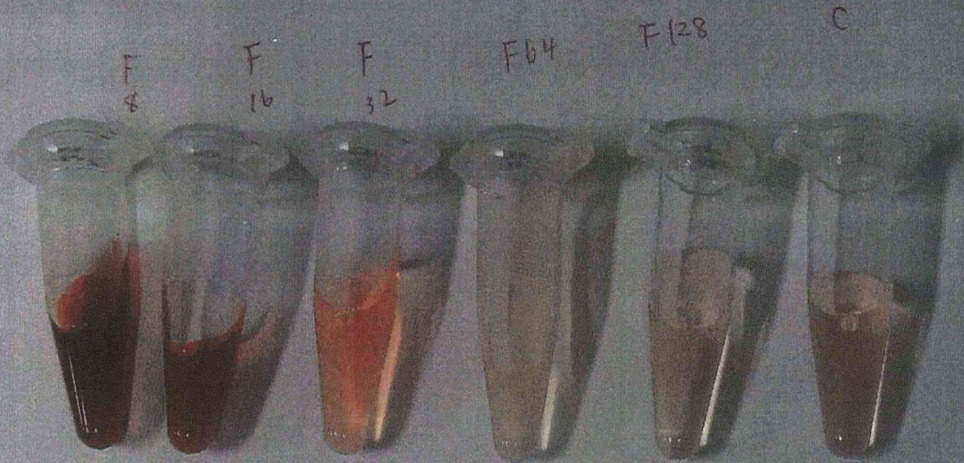
3210
2720
10710
P2A試験
1650
3050



- 5μl / レーン
- 2013.9に新しく起こした細胞(GT+FK③new細胞)使用
- 14/05/12回収分
- Mini-PROTEAN TGXゲル (15%) 使用
(泳動時間22分、180V)
→スマイリング防止のため電圧を200Vから180Vに下げた。

2014/05/13

74-体



mg/ml 1.56^{mg}/_{ml} 0.78 0.39 0.195 0.0975 対照-16

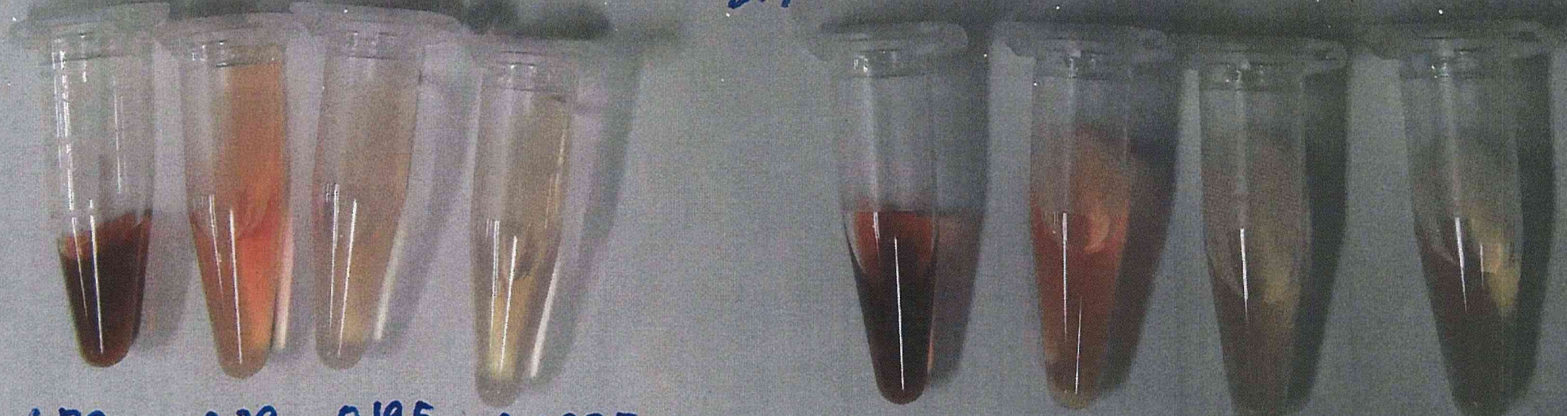
- 1901 -

アミノ酸塩
PH調整液

M 16 M 32 M 64 M 128

PH調整
液

M 16 PH M 32 PH M 64 PH M 128 PH



mg/ml 0.78 0.39 0.195 0.0975 0.78 0.39 0.195 0.0975

カニクイザルを用いたBSEプリオン感染実験

脳内接種

脳内接種は塩酸ケタミンとキシラジンの混合麻酔下において頭部を剃毛後イソジンで消毒し、頭皮膚切開、側頭部頭蓋骨に直径 2mm の穿孔部を作成し、視床に脳乳剤 0.2ml を注入した。注入後、皮膚を縫合し、手術日より 3 日間抗生物質の筋肉内投与を行った。

検査方法

1、行動解析

① 自由行動観察 (ビデオ)

5 分間自由行動を撮影した後、餌 (リンゴ、固形飼料) をケージ前面におき 10 分間ビデオ撮影を行う。

A)精神症状

抑うつ

自傷

食欲不振

飲水量低下

あくび

驚愕反応

搔痒感

多動

B)神経症状

運動失調

振戦

ミオクローヌス

運動麻痺

姿勢反射生涯

動作緩慢

動作停止

歩行困難

筋力低下

起立不能

C) 律動性運動

律動性運動はさらに a, 平衡移動運動 b, 旋回運動 c, 振り子運動に分類される。旋回運動には b-1, 水平面での一方向性、b-2, 途中で方向を変える旋回、b-3 垂直方向の旋回運動に分かれる。振り子運動には c-1, 正立、c-2, 倒立（後肢でケージの上をつかんで）の2種類が観察された。これらすべての律動的運動自体はBSEの脳組織の投与の有無に関わらず観察される。留意すべき点は I 頻度 II 速度、III 運動時の頭部と体幹の位置関係（姿勢反応）である。

感染・疾病の進行を示唆する運動の異常（神経制御異常）

一般に中枢神経の異常の初期、疾病に進行時には

I, 頻度を増大（運動休止期の短縮）、II、運動速度の大きくなる III、体幹と頭部の位置関係の異常：頭部の安定、両眼の水平維持が保たれない傾向（頭を上下に大きく動かす、下あごを先行させて旋回運動を行なう、頭部を下げて旋回を行なう）が見られる。

D) 非律動性運動および姿勢

a) 姿勢：駐立姿勢、座位、ケージの上におら下がるなどの姿勢、また 尾などに見られる筋緊張、これらを基準にサルの状態を判断するのは困難である。

b) 眼球運動：体位と眼球の位置、定位にあるときの眼球の位置変動の大きさ、その頻度、視線、これらはサルの精神状態を評価するにはいい指標となるように思われる。

c) 口：口をあけて、歯をむき出して威嚇する、ケージの前面（透明）をなめる、もぐもぐものを食べているように口をしきりに動かす、腕、後肢の指をくわえる、上腕、大腿部をかじる

d) 頭部、頭の震顫、足でかく。

これらは、サルの中枢神経の異常状態を評価する情報になりうる。

一般に症状が進行（接種からの時間経過とともに）、①頭が固定されているときの眼球の特に水平方向への眼球振動が多くなる、頭部の運動と眼球の運動の分離が著しくなる。②口を大きく開けて、ケージの錠前の部分をかじる（正常な場合、指でいじることが多い）、前面の透明な部分をなめるなど、手で行っていた行動を口で行なうようになったと考えられる行動が多くなる、体の一部を口にくわえる行動が時間経過とともにかじるような運動になり、後肢、臀部をかじろうとして旋回運動を行なうのが観察される。③個体によっては頭部の震顫が見られる固体があった。

以上をまとめると異常な行動としては

1、律動性の頻度が増し、同じ姿勢を維持する時間が短縮する。

2、頭と体幹の位置関係が変化する。下顎の運動が旋回運動に先行する、頭が下がる。

3、垂直な旋回運動が多く見られるようになる。

4、駐立、座位時に視線（眼球運動）の目的のない運動が顕著になる、

5、体の一部を強くかむ（自傷行動）が出現する。

があげられる。これらが行動観察による評価基準となるうる可能性がある。

② アップルテスト・食物回収試験（運動能力と記憶力のテスト）

行動観察・ビデオ撮影

アップルテスト（運動機能評価）

アップルテストは両手指の運動機能障害の程度を評価する試験であり、左右それぞれの手を使って、トレイ上の報酬をつかみ取る行動をビデオ撮影し前肢運動機能の評価を行う。

左右トレイに奥行4段階にリンゴをおいて回収する過程を観察

4個づつ 3回（24試行）

回収時の指先の症状、利き手について観察。

回収時間のタイム解析

③ 食物回収試験

食物回収試験は9つの報酬穴の開いたパネルに報酬のリンゴ片を入れて、動物が指先で回転させて開けることができる不透明な蓋で穴を塞ぎ、9つの穴からリンゴ片を回収する行動により、短期記憶能の評価を行う。9つの穴全てにリンゴ片を入れ、全てのリンゴを取り終わるまでの行動を1試行とし、5試行実施した。サルの報酬穴とそれを覆うフタへの反応は、正ストロークと誤ストロークに分類した。正ストロークとは、報酬の入っている報酬穴あるいはその上のフタへ触れ、報酬を回収することである。誤ストロークとは、報酬の入っていない穴に指を入れる、あるいはその上のフタを動かして報酬穴を露出させる行動である。連続して行う正ストローク数と誤ストローク数により、評価を行う。

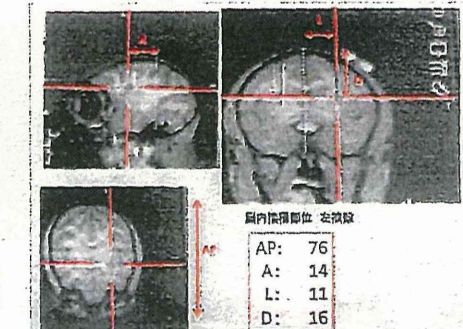
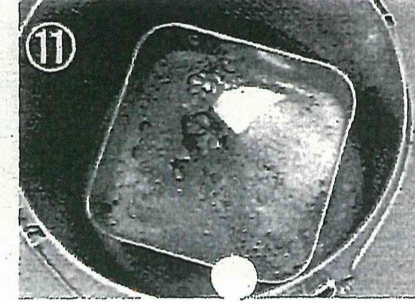
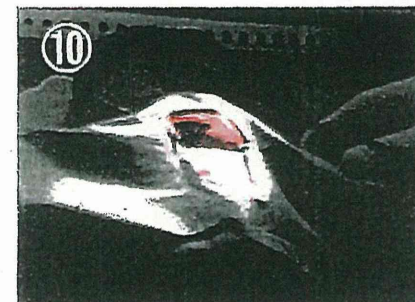
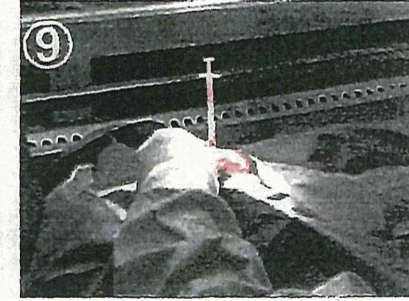
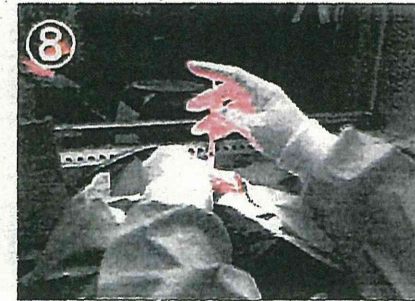
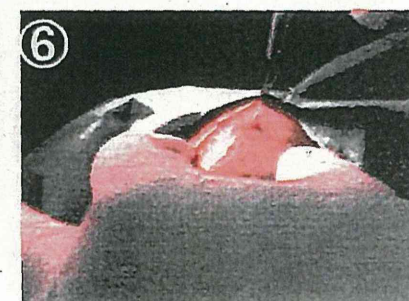
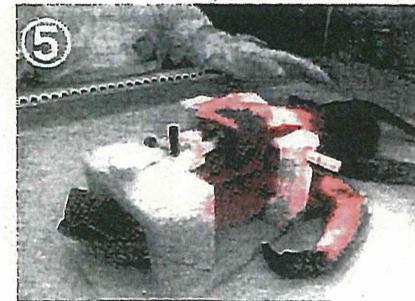
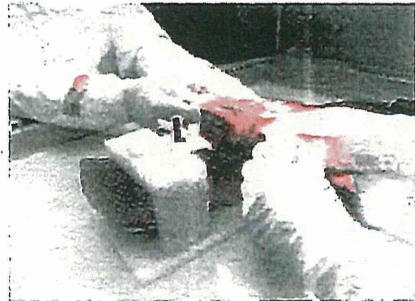
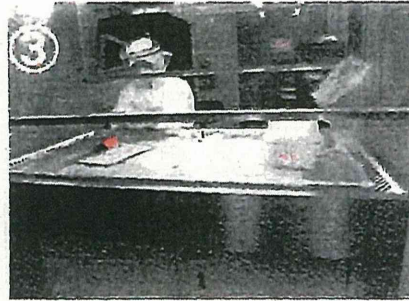
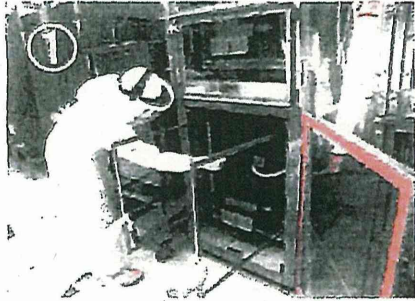
2、定期サンプリング

接種後、定期的に血液および脳脊髄液の採取を行った。動物は塩酸ケタミン麻酔下で血液は大腿静脈より採取した。脳脊髄液は背部剃毛後イソジンで消毒し、第3～第5腰椎椎間より採取した。

採血量 クエン酸 4.5ml（WBC および血漿を分注し-80℃保存）

CSF 0.5～1ml 採取

ABSL3感染実験 プリオン脳内接種



- ① 換体を引いて麻酔、頭部剃毛
- ② 体重測定
- ③ 安全キャビネット内脳固定装置
- ④ イヤーバーを挿入
- ⑤ 眼窩、上顎を固定、イソジン塗布
- ⑥ 無菌操作で皮膚切開
- ⑦ 頭蓋骨所定の位置にドリルで穿孔
- ⑧ 0.2ml/2minでプリオン注入
- ⑨ 針挿入のまま5分間静置
- ⑩ 皮膚縫合
- ⑪ 器具類は10%SDS液内でオートクレーブ
- ⑫ 翌日の様子



Kazuo Kuwata

差出人: 福西 克弘 <fukunishi-katsuhiko@pmda.go.jp>
送信日時: 2014年5月16日金曜日 12:19
宛先: Kazuo Kuwata
件名: RE: サル感染実験の件

岐阜大学 大学院連合創薬医療情報研究科
桑田一夫様

連絡ありがとうございます。

当日にプリオン感染サル試験の概要を示すパワポ打ち出し資料をお持ち頂ければと考えています。
資料に反映して頂く内容は、メールと電話でお伺いした以下のような内容です。

・プリオン感染治療実験は、平成 25 年度及び 26 年度の 2 回実験を行う。

・ 1 実験の内容は

<群構成>

I 群; コントロール群 2 頭

II 群; P092 早期投与群 2 頭

III 群; P092 後期投与群 2 頭

早期は、症状発現前投与。

後期は、症状が発現後投与。

- ・評価判定方法
- ・投与量の設定根拠
- ・その他

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(PMDA)

マネジメント部 薬事戦略相談課

福西克弘

TEL:03-3506-9562

FAX:03-3506-9593

From: Kazuo Kuwata [mailto:kuwata@gifu-u.ac.jp]

Sent: Friday, May 16, 2014 10:19 AM

To: 福西 克弘

Subject: RE: サル感染実験の件

福西 先生

有難うございました。

当日参加者は、現在、情報を収集中です。

来週、火曜日に、最終的にご連絡させて

戴きます。

群構成は、先生の言われるとおり、

I 群 ; コントロール群 2 頭
II 群 ; P092 早期投与群 2 頭
III 群 ; P092 後期投与群 2 頭

としたいと思います。
大変、有難うございます。

では、宜しくお願い申し上げます。

桑田

〒501—1193 岐阜市柳戸 1-1
岐阜大学 大学院連合創薬医療情報研究科
大学院医学系研究科 遺伝発生学分野 (併)
応用生物科学部野生動物管理学研究センター 一人獣感染防御学研究室 (併)
学術院 生命科学研究部門

教授 岐阜大学 大学院連合創薬医療情報研究科 TEL:058—230—6143, FAX:058—230—6144

E-mail: kuwata@gifu-u.ac.jp, URL: <http://www1.gifu-u.ac.jp/~ceid/>

From: 福西 克弘 [mailto:fukunishi-katsuhiro@pmda.go.jp]
Sent: Friday, May 16, 2014 9:58 AM
To: Kazuo Kuwata
Subject: サル感染実験の件

岐阜大学 大学院連合創薬医療情報研究科
桑田一夫様

お早うございます。
追加資料ありがとうございました。
恐れ入りますが、面談当日に参加される人数と氏名並びに所属についてお教えてください。
また、プリオン感染サルを用いた薬理試験は、頂きました資料では以下のように記載されていますが、ご相談の計画と同じと考えてよろしいでしょうか。

群構成 (これでよろしいでしょうか)

I 群 ; コントロール群 2 頭
II 群 ; P092 早期投与群 2 頭
III 群 ; P092 後期投与群 2 頭

早期とは、症状発現前との理解でよろしいでしょうか。
後期とは、症状が発現後との理解でよろしいでしょうか。

ご教授頂ければ幸甚です。
よろしく願いいたします。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(PMDA)
マネジメント部 薬事戦略相談課
福西克弘
TEL:03-3506-9562
FAX:03-3506-9593

From: Kazuo Kuwata [<mailto:kuwata@gifu-u.ac.jp>]

Sent: Thursday, May 15, 2014 4:27 PM

To: 福西 克弘

Cc: 宇山 佳明; 増田 広之

Subject: 追加事前面談資料

福西 先生

本日、午前中にお話をしました追加資料につきまして、
本メールに添付させていただきますので、ご査収のほど
お願い申し上げます。

桑田

From: Kazuo Kuwata [<mailto:kuwata@gifu-u.ac.jp>]

Sent: Wednesday, May 14, 2014 10:16 PM

To: 'fukunishi-katsuhiko@pmda.go.jp'

Cc: 'uyama-yoshiaki@pmda.go.jp'; 'masuda-hiroyuki@pmda.go.jp'

Subject: 事前面談資料

福西 先生

5月22日の事前相談の資料を添付ファイルでお送りいたしますので
宜しくお願い申し上げます。

桑田

〒501—1193 岐阜市柳戸 1-1

岐阜大学 大学院連合創薬医療情報研究科

大学院医学系研究科 遺伝発生学分野（併）

応用生物科学部野生動物管理学研究センター人獣感染防御学研究室（併）

学術院 生命科学研究部門

教授 桑田一夫 TEL:058—230—6143, FAX:058—230—6144

E-mail: kuwata@gifu-u.ac.jp, URL: <http://www1.gifu-u.ac.jp/~ceid/>

PMDA 薬事戦略相談 事前面談
議事録(Draft)

課 題：プリオン病に対する P092 (低分子シャペロン) 治療薬の開発

日 時：2014 年 5 月 22 日 (金) 17 時～18 時

場 所：医薬品医療機器総合機構 第 26 会議室 (14 階)

参加者：

PMDA 側：福西氏、増田氏、他 CMC 関係者及び非臨床関係者数名(名簿配布なし)

相談出席者：

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科 桑田一夫

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学治験準備事務局 石村優子

東京化成工業(株) 小野隆、玉之内啓満

積水メディカル(株) 鈴木啓正

三菱化学メディエンス(株) 中井弘司、曾田雄

POC クリニカルリサーチ(株) 瀬川美秀

ノーベルファーマ(株) 西垣正利

「敬称略」

相談内容

1. 原体規格から融点を除外することについて
2. 本剤の投与方法を静脈内投与に変更することの妥当性
3. サル感染モデルにおける投与方法を週 1 回の静脈内投与することの妥当性
4. サル感染モデルの投与開始する時期の変更 (症状発症後→発症前) について

決定事項

1. 現段階では原体規格の項目から融点を外すことは薦めない。
2. サル反復毒性試験成績は得られていないが、感染モデル試験の実施は構わない。
3. 本剤の治療コンセプトは変更されたものと理解する。
4. ラット 4 週間反復投与毒性試験は再試験を実施すべき。

議事内容

〔I〕以下の資料を基に桑田教授がプレゼンテーションした。

【資料挿入】(桑田先生へ、最新の資料を送ってください)

〔II〕質疑応答 (相談事項の質疑応答順に記載)

PMDA より相談内容 2～4 は一括回答したい。

1. サル感染モデル試験について

【PMDA】

- サル反復投与毒性試験成績のない現段階であっても、実施可能との仮定を否定する根拠もないので、サル感染モデル試験の実施を止める立場にはない。
- 投与液量と投与時間に関し、試験の成功確率が上がるよう実施すべきであるが、本試験は初めてのモデルでもあり有効量を投与せざるを得ないことも理解する。リスクがあることを知って欲しい。
- これまでの相談議事録を見ると、本剤はプリオン病の治療薬、すなわち「発症後の治療」と考え、前回の相談では本モデル試験でも発症後投与と述べた。しかし、今回の説明では「発症前の予防」とし、本剤のコンセプトが変更となったと理解する。
- 本剤のコンセプトが変更となっても構わないが、予防とすると BSE で既に感染させたこのタイミングで投与する意味はあるのか不明である。但し、相談者の判断に従う。

2. 原体規格案、CMC 関連について

原体の融点に関し、本剤の高い吸湿性から分解融点が起こり数値が一定でないので、日局法では測定できないことを説明した。

【PMDA】

- この早い段階で原体規格案から融点を項目から外す必要はない。融点の幅を広く設定しておき、種々データから最終的に外す／外さないを決めればよい。
- 一貫して同じ製剤が製造されているか明確でないので、CMC に関する基礎的データは可能な限り多く集積すべきである。

3. 今後の実施する非臨床試験について

FIH までに必須と考えられる試験リストを説明した。

【PMDA】

- サル 3 か月、ラット 4 か月試験の要不要は短期的毒性試験成績を見ないと判断できない。現段階ではガイドラインに従って実施してくださいとしか言えない。
- 少なくとも、薬物動態試験を早期に実施し基礎的データは押さえることを進める。
- ラット 4 週投与毒性試験は実施済みとしているが、この試験は毒性試験として成立しておらず、再試験を行うべきである。但し、試験規模はフルの毒性試験でも構わないと考える。

4. ヒト P1/2 試験について

対象患者は遺伝性プリオン患者とし、非臨床試験の成績から、ヒトでの安全性が確保できる極めて低い用量から試験を開始してもよいか確認した。

- 本剤の対象患者は、試験計画骨子等今後の相談で対応したい。
- 有効性は示されないが安全性は担保できる用量から実施しても構わない。
- ヒトでは予想できない有害事象が起こり得るので、長期投与による忍容性の評価が必要となってくる。

以上

2. 事前面談 (3 月)

F A X 送 信 表



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

平成 27 年 2 月 5 日

送付先： 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科
桑田 一夫 様
TEL： 058-230-6143
FAX： 058-230-6144
送信枚数： 1 (このページを含む)

〒100-0013 東京都千代田区霞が関3-3-2 新霞が関ビル
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
審査マネジメント部 薬事戦略相談課
担当氏名： 福西克弘
TEL：03-3506-9562
FAX：03-3506-9593

連絡事項

平素より大変お世話になっております。
ご相談頂いております「平成 27 年 2 月 2 日申込」の事前面談は、
平成 27 年 3 月 16 日 (月) 17 時より実施致します。
当日は、14 階の受付にて、薬事戦略相談課 福西をお呼び出し下さい。

お願い

宛名人以外の方が、誤ってこの文書(添付文書を含む)を受け取られた場合には、上記宛、お電話によりご連絡下さい。また、添付書類を含む本文書は、コピー及び転送することなく、すべて廃棄して頂くようお願い申し上げます。ご理解とご協力をお願い致します。

This fax and the attached documents are intended only for the use of the addressee. If you are not the addressee, please do not copy or deliver this to anyone else. If you receive this telefax by mistake, please telephone the sender.
Thank you.