

Appendix 8 Organ Weight

B131138

Sex: Female Day(s) Relative to Start Date

1 mg/kg	Organ Weight (Rat)													
	Final Body Weight (g)	Brain (g)	Brain Ratio (%)	Pituitary (mg)	Pituitary Ratio ( $\times 10^{-3}\%$ )	Thyroids (mg)	Thyroids Ratio ( $\times 10^{-3}\%$ )	Thymus (mg)	Thymus Ratio ( $\times 10^{-3}\%$ )	Submand. GLs (g)	Submand. GLs Ratio (%)	Lungs (g)	Lungs Ratio (%)	Heart (g)
	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
50201	244.2	1.91	0.78	21.8	8.9	28.9	11.8	313	128.2	0.46	0.19	1.19	0.49	0.79
50202	231.8	2.03	0.88	21.7	9.4	22.8	9.8	217	93.6	0.41	0.18	1.06	0.46	0.81
50203	235.3	1.96	0.83	19.7	8.4	20.8	8.8	316	134.3	0.52	0.22	1.17	0.50	0.80
50204	244.2	1.86	0.76	25.0	10.2	19.4	7.9	215	88.0	0.40	0.16	1.28	0.52	0.81
50205	248.7	1.82	0.73	20.1	8.1	21.3	8.6	384	154.4	0.50	0.20	1.11	0.45	0.86
50206	259.6	1.85	0.71	23.8	9.2	29.0	11.2	247	95.1	0.49	0.19	1.23	0.47	0.85

Appendix 8 Organ Weight

B131138

Sex: Female Day(s) Relative to Start Date

1 mg/kg	Organ Weight (Rat)										
	Heart Ratio (%)	Liver (g)	Liver Ratio (%)	Spleen (g)	Spleen Ratio (%)	Kidneys (g)	Kidneys Ratio (%)	Adrenals (mg)	Adrenals Ratio (×10 <sup>-3</sup> %)	Ovaries (mg)	Ovaries Ratio (×10 <sup>-3</sup> %)
	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
50201	0.32	6.07	2.49	0.60	0.25	1.67	0.68	59.1	24.2	80.8	33.1
50202	0.35	6.49	2.80	0.52	0.22	1.73	0.75	68.4	29.5	75.2	32.4
50203	0.34	5.72	2.43	0.64	0.27	1.51	0.64	63.6	27.0	80.3	34.1
50204	0.33	6.04	2.47	0.50	0.20	1.68	0.69	66.7	27.3	89.3	36.6
50205	0.35	6.29	2.53	0.67	0.27	1.59	0.64	79.8	32.1	98.9	39.8
50206	0.33	7.08	2.73	0.62	0.24	1.84	0.71	77.5	29.9	92.7	35.7

Appendix 8 Organ Weight

B131138

Sex: Female Day(s) Relative to Start Date

10 mg/kg	Organ Weight (Rat)													
	Final Body Weight (g)	Brain (g)	Brain Ratio (%)	Pituitary (mg)	Pituitary Ratio ( $\times 10^{-3}\%$ )	Thyroids (mg)	Thyroids Ratio ( $\times 10^{-3}\%$ )	Thymus (mg)	Thymus Ratio ( $\times 10^{-3}\%$ )	Submand. GLs (g)	Submand. GLs Ratio (%)	Lungs (g)	Lungs Ratio (%)	Heart (g)
	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
50301	240.6	1.85	0.77	20.6	8.6	22.0	9.1	363	150.9	0.38	0.16	1.17	0.49	0.87
50302	234.3	2.04	0.87	25.4	10.8	27.7	11.8	261	111.4	0.54	0.23	1.29	0.55	0.97
50303	252.7	1.91	0.76	21.6	8.5	22.9	9.1	354	140.1	0.47	0.19	1.28	0.51	0.81
50304	236.7	1.87	0.79	24.6	10.4	22.3	9.4	244	103.1	0.39	0.16	1.21	0.51	0.81
50305	228.4	1.90	0.83	20.7	9.1	18.5	8.1	238	104.2	0.40	0.18	1.26	0.55	0.96
50306	277.7	1.89	0.68	22.8	8.2	25.5	9.2	444	159.9	0.45	0.16	1.28	0.46	1.03

Appendix 8 Organ Weight

B131138

Sex: Female Day(s) Relative to Start Date

10 mg/kg	Organ Weight (Rat)										
	Heart Ratio (%)	Liver (g)	Liver Ratio (%)	Spleen (g)	Spleen Ratio (%)	Kidneys (g)	Kidneys Ratio (%)	Adrenals (mg)	Adrenals Ratio (×10 <sup>-3</sup> %)	Ovaries (mg)	Ovaries Ratio (×10 <sup>-3</sup> %)
	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
50301	0.36	6.48	2.69	0.55	0.23	1.60	0.67	59.0	24.5	83.5	34.7
50302	0.41	6.32	2.70	0.62	0.26	1.74	0.74	61.5	26.2	91.4	39.0
50303	0.32	6.34	2.51	0.62	0.25	1.89	0.75	90.6	35.9	89.7	35.5
50304	0.34	6.08	2.57	0.46	0.19	1.67	0.71	63.9	27.0	72.0	30.4
50305	0.42	7.17	3.14	2.03	0.89	1.99	0.87	99.3	43.5	91.3	40.0
50306	0.37	7.64	2.75	0.65	0.23	1.89	0.68	76.8	27.7	100.4	36.2

Appendix 8 Organ Weight

B131138

Sex: Female Day(s) Relative to Start Date

25 mg/kg	Organ Weight (Rat)													
	Final Body Weight (g)	Brain (g)	Brain Ratio (%)	Thymus (mg)	Thymus Ratio ( $\times 10^{-3}\%$ )	Submand. GLs (g)	Submand. GLs Ratio (%)	Lungs (g)	Lungs Ratio (%)	Heart (g)	Heart Ratio (%)	Liver (g)	Liver Ratio (%)	Spleen (g)
	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
50401	236.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50402	245.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50403	302.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50404	238.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50405	276.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50406	231.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

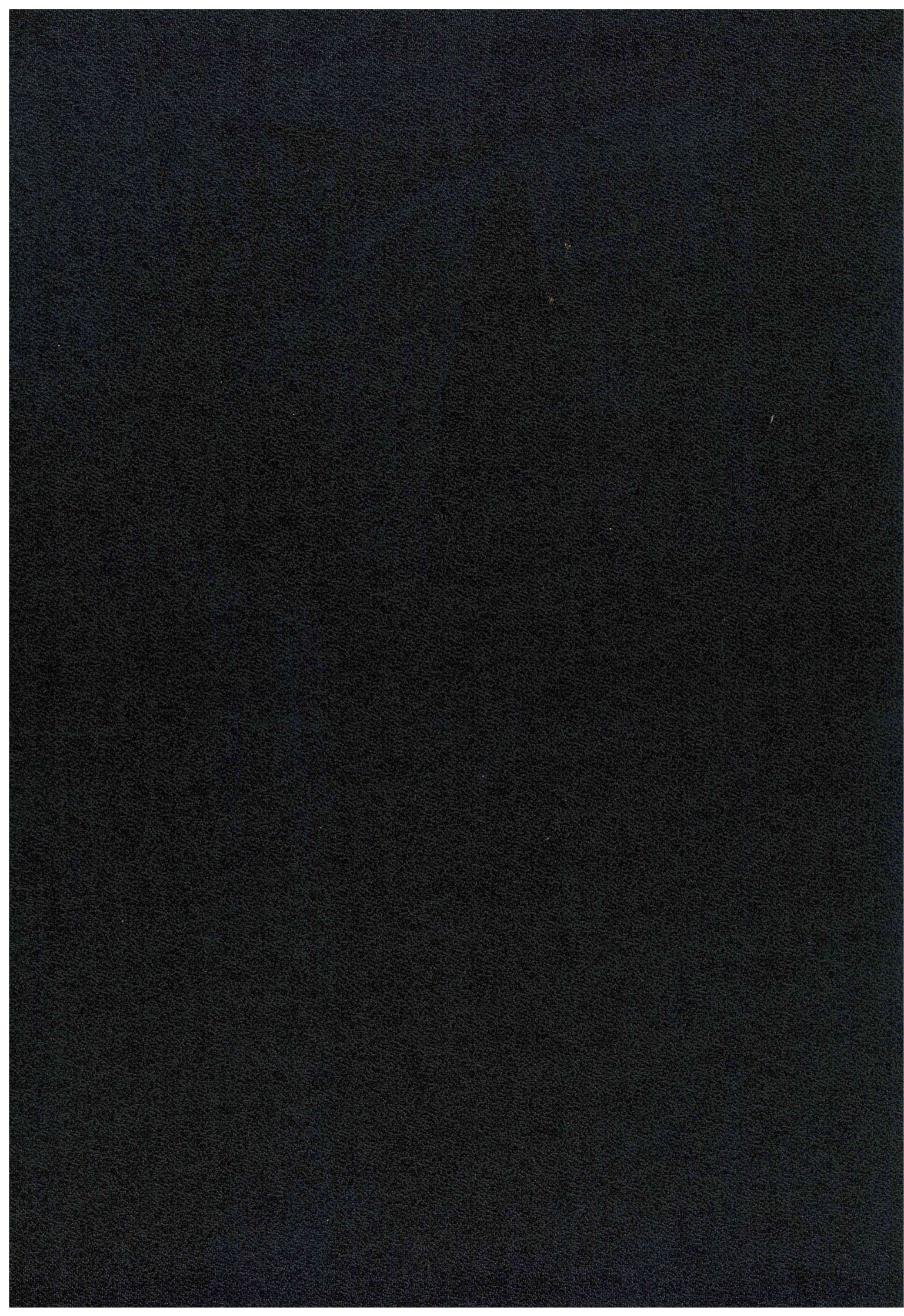
Appendix 8 Organ Weight

B131138

Sex: Female Day(s) Relative to Start Date

25 mg/kg	Organ Weight (Rat)						
	Spleen Ratio (%)	Kidneys (g)	Kidneys Ratio (%)	Adrenals (mg)	Adrenals Ratio ( $\times 10^{\wedge}3\%$ )	Ovaries (mg)	Ovaries Ratio ( $\times 10^{\wedge}3\%$ )
	29	29	29	29	29	29	29
50401	-	-	-	-	-	-	-
50402	-	-	-	-	-	-	-
50403	-	-	-	-	-	-	-
50404	-	-	-	-	-	-	-
50405	-	-	-	-	-	-	-
50406	-	-	-	-	-	-	-







2014/5013B (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24～26年度 総合研究報告書

(2/3)

研究代表者 桑田 一夫

平成27(2015)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 24～26 年度 総合研究報告書

( 2 / 3 冊)

研究代表者 桑田 一夫

平成 27(2015)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 24～26 年度 総合研究報告書

( 2 / 3 冊 )

The 2012~2014 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 27(2015)年 3 月

March, 2015

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] 総合研究報告

プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発	1
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	
平成 24 年度 総括研究報告	1
平成 25 年度 総括研究報告	16
平成 26 年度 総括研究報告	42
資料 1 治験薬概要書	53
資料 2 開発候補物の製造・製品の規格、製造工程（GMP）記録一式、及び GMP 準拠製造施設	
1. 結晶性及び塩の検討	151
2. 製造検討	193
3. 製剤検討	211
4. 規格	219
5. GMP 準拠有機合成施設	229
6. GMP 準拠注射剤製造装置	247
7. GMP 合成	281
資料 3 薬事承認までのロードマップ	457
資料 4 非臨床試験	
1. 非臨床試験総合報告書	467
2. P092 の分析法バリデーション	513

3. P092 の投与液濃度確認のための分析法バリデーション	531
4. サル血漿中 P092 濃度測定法バリデーション	535
5. サル血漿中及び脳脊髄液中の P092 濃度測定試験	567
6. サル血漿中及び脳骨髄液中の P092 濃度測定試験(マレイン酸塩静脈投与試験)	575
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)	589
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)	595
9. P092 マイン酸塩の人血液に対する溶血性試験	601
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	613

(2 / 3 冊)
-----------

11. [ <sup>14</sup> C]P092 マレイン酸塩の合成	845
12. P092 マレイン酸塩のサルにおける投与用量設定試験及び4週間間歇静脈内投与毒性試験	857
13. [ <sup>14</sup> C]P092 マレイン酸塩のラットにおける単回投与後の薬物動態予備試験	1207
14. [ <sup>14</sup> C]P092 マレイン酸塩のカニクイザルにおける単回投与後の薬物動態予備試験	1243
15. [ <sup>14</sup> C]P092 マレイン酸塩の In Vitro 代謝予備試験	1277
16. [ <sup>14</sup> C]P092 マレイン酸塩の代謝物組成分析予備試験	1303
17. [ <sup>14</sup> C]P092 マレイン酸塩をラットに単回静脈内投与したときの放射能の血中濃度、排泄及び分布	1345
18. [ <sup>14</sup> C]P092 マレイン酸塩をカニクイザルに単回静脈内投与したときの放射能の血中濃度、排泄及び分布	1403
19. [ <sup>14</sup> C]P092 マレイン酸塩のカニクイザルにおける反復投与時の薬物動態予備試験	1451
20. [ <sup>14</sup> C]P092 のマウス腹腔内投与時の薬物動態予備試験	1495
21. P092 マレイン酸塩のラットを用いる小核試験	1521



22. P092 マレイン酸塩の細菌を用いる復帰突然変異試験	1561
23. P092 マレイン酸塩の哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	1591

<b>(3 / 3 冊)</b>
------------------

資料 5 薬理・薬効試験 P092 塩によるプリオン感染カニクイザル治験実験	1627
--	------

資料 6 医師主導治験実施計画	
-----------------	--

1. 自然歴調査	1673
----------	------

2. 医師主導治験プロトコール	1701
-----------------	------

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	1795
-------------------------------	------

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. 対面助言	1895
---------	------

2. 事前面談	2131
---------	------

資料 9 企業との協力	2187
-------------	------

## [ 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	2245
------------------------------	------

水澤 英洋 — 国立精神・神経医療研究センター病院

BSE 感染カニクイザルにおける早期診断法の開発および血中 P092 濃度測定法の確立	2255
---	------

西田 教行 — 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

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 .....	2257
三條 伸夫 — 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科神経病態学	
プリオン感染サルの特徴解析、及び脳病理診断.....	2268
小野 文子 — 千葉科学大学危機管理学部動物危機管理学科	
P3 施設におけるプリオン感染サルへの治験薬静脈内投与・採血及び脳脊髄採取 .....	2272
柴田 宏昭 — 独立行政法人医薬基盤研究所 霊長類医科学研センター	

<b>[ III ] 研究成果の刊行に関する一覧表 .....</b>	<b>2277</b>
-------------------------------------	-------------

<b>[ IV ] 研究成果の刊行物・別刷.....</b>	<b>2285</b>
--------------------------------	-------------



1. 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  
(続き)

SEX: MALE

GROUP	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4		
REMOVAL REASON	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	D	F	D	F	D	D	F	F	D	D	D	F	D
ANIMAL	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
NUMBER	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	

Necropsy Findings; .....	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+				
Present .....	.	.	.	.	.	.	P	.	.	.	.	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P				
Absent .....	P	P	P	P	P	P	.	P	P	P	P	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.				
Jejunum; .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	+	.	.				
Abnormal contents; dark red .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	P	.	.				
Ileum; .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	+	.	.				
Abnormal contents; dark red .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	P	.	.				
Lungs (And Bronchus); .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	+	.	.				
Edema .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	P	.	.				
Kidney; .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	+	.				
Enlargement; unilateral .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	P	.				
Prostate; .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	+	.				
Dark reddish change .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	P	.				
Skin; .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	+	.				
Edema; subcutis .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	P	.				
Administered Site; .....	.	.	.	.	.	.	+	.	.	.	.	.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+				
Nodule .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	P	P	.	P	P	.
Whitish patch .....	.	.	.	.	.	.	.	P	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Hematoma .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	P	P	P	P	P	.	.	.	.	P	P	.	.	P	

- 608 -

SEX: MALE

```

GROUP 1 1 1 1 1 1 2 2 2 2 2 2 3 3 3 3 3 4 4 4 4 4 4
REMOVAL REASON F F F F F F F F F F F F D F F D D F F D D D F D
ANIMAL 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
NUMBER 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
      1 1 1 1 1 1 2 2 2 2 2 2 3 3 3 3 3 4 4 4 4 4 4
      0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
      1 2 3 4 5 6 1 2 3 4 5 6 1 2 3 4 5 6 1 2 3 4 5 6

```

```

Thoracic Cavity; ..... + . . + . . . +
Increase; pleural fluid ..... P . . P . . . P

Abdominal Cavity; ..... + . . + + . + + + . +
Increase; abdominal fluid ..... P . . P P . . P P . . P
Adhesion; multiple organs; hematoma ..... P . . P . . . P . . .
Adhesion; multiple organs; nodule ..... . . P . . P . . .

Whole Body; ..... + . . . . . . .
Anemia ..... P . . . . . . .

```

- 810 -

SEX: FEMALE

GROUP	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4				
REMOVAL REASON	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	D	D	D	D	D			
ANIMAL NUMBER	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4			
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6

Necropsy Findings; .....	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Present .....	.	.	.	.	.	P	.	P	P	.	P	P	P	P	.	P	P	P	P	P	P	P	P	P
Absent .....	P	P	P	P	P	P	.	P	.	.	P	P	.	.	.	P	.	.	.	.	.	.	.	.
Stomach; .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	+	.
Abnormal contents; dark red .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	P	.
Duodenum; .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	+	.
Abnormal contents; dark red .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	P	.
Jejunum; .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	+	.
Abnormal contents; dark red .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	P	.
Ileum; .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	+	.
Abnormal contents; dark red .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	P	.
Lungs (And Bronchus); .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	+	+
Edema .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	P	P
Spleen; .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	+	.
Enlargement .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	P	.
Kidney; .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	+	.
Dilatation; pelvis; unilateral .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	P	.
Urinary Bladder; .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	+	.
Abnormal urine; dark red .....	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	P	.

- 118 -



SEX: FEMALE

```

GROUP 1 1 1 1 1 1 2 2 2 2 2 3 3 3 3 3 4 4 4 4 4
REMOVAL REASON F F F F F F F F F F F F F F F F D D D D D
ANIMAL 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5
NUMBER 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
      1 1 1 1 1 1 2 2 2 2 2 3 3 3 3 3 4 4 4 4 4
      0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
      1 2 3 4 5 6 1 2 3 4 5 6 1 2 3 4 5 6 1 2 3 4 5 6
    
```

```

Adrenal; ..... + . . +
  Enlargement; bilateral ..... P . . P

Administered Site; ..... + . + . . + + + + + + + + +
  Nodule ..... P . P P . . P P P P . . . P . .
  Hematoma ..... . . . . . P . P P P . P P

Abdominal Cavity; ..... + + + + +
  Increase; abdominal fluid ..... P P . P .
  Adhesion; multiple organs; hematoma ..... P . . P
  Adhesion; multiple organs; nodule ..... P . .
    
```

- 812 -

## Key Page

Group  
Code                    Description  
1                        0 mg/kg  
2                        1 mg/kg  
3                        10 mg/kg  
4                        25 mg/kg

Removal Reason  
Code                    Description  
D                        Death  
F                        Scheduled sacrifice

Tissue Result  
Code                    Description  
N                        N.V.L  
-                        Not Recorded  
+                        Tissue Observation Present  
X                        Not Examined

Grade  
Code                    Description  
-                        not recorded  
#                        duplicate  
P                        present - no grade or classification