



201415013B (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24～26年度 総合研究報告書

(3/3)

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

( 3 / 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

( 3 / 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. サル血漿中及び脳脊髄液中の 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

**( 3 / 3 冊 )**

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>
--------------------------------	-------------

## 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: