

1.11 保存

次項に示す試験関係資料を試験施設の資料保存施設に保存する。保存期間は試験終了後 10 年間とし、以後の保存は試験委託者と協議の上、決定する。

1.12 保存する資料

- (1) 試験結果に関する資料
- (2) 最終報告書

2. 試験責任者署名

表 題：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）

試験番号：B130928

試験責任者：

2013 年 12 月 25 日

松元 さなえ



松元 さなえ
三菱化学メディエンス株式会社
創薬支援事業本部 試験研究センター
分析代謝研究部

3. 材料及び方法

3.1 測定検体

マウス血漿

投与物質	検体表記	番号
P092・塩酸塩	1日後	6, 7, 8, 9
	1週間後	16, 17, 18, 19, 20
	2週間後	11, 12, 14, 15
	練習用・1日後	1, 3, 4, 5
	練習用・2週間後	26, 27, 28, 29
P092・マレイン酸塩	1日後	31, 32, 35
	1週間後	21, 22, 24, 25
	2週間後	37, 38, 39, 40

3.2 血漿中 P092 濃度の測定

ラット血漿中 P092 濃度測定法バリデーション（試験番号：B120711）の方法に準じて、薬物濃度を測定した。

4. 結果

次ページ以降に血中濃度測定結果を示す。

塩酸塩及びマレイン酸塩投与群ともに、1日後の検体において、定量下限（5 ng/mL）を上回る検体が散見された（塩酸塩投与群：8 検体中 4 検体，マレイン酸塩投与群：3 検体中 2 検体）。

1 週間後では、塩酸塩を投与した 1 検体のみで定量下限を上回っていた（塩酸塩投与群：5 検体中 1 検体）。一方、2 週間後検体では、いずれにおいても定量下限未満であった。

塩酸塩とマレイン酸塩投与の間に明確な差は認められなかった。

定量下限未満の参考値も考慮すると、血漿中濃度は定量下限値（5 ng/mL）付近で変動していると推察された。

Sample	Animal No.	Plasma concentration of analyte (ng/mL)
	6	6.33
	7	BLQ
	8	BLQ
	9	BLQ
	16	BLQ
	17	BLQ
	18	17.2
	19	BLQ
	20	BLQ
P092塩酸塩	11	BLQ
	12	BLQ
	14	BLQ
	15	BLQ
	1	8.91
	3	6.27
	4	7.64
	5	BLQ
	26	BLQ
	27	BLQ
	28	BLQ
	29	BLQ
	31	16.3
	32	5.04
	35	BLQ
マレイン酸塩	21	BLQ
	22	BLQ
	24	BLQ
	25	BLQ
	37	BLQ
	38	BLQ
	39	BLQ
	40	BLQ

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

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)

本写しは原本と相違ありません
三菱化学メディエンス㈱ 鹿島研究所
2018年12月25日
試験責任者 木元 じゅん

最終報告書

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)

(試験番号 : B131101)

三菱化学メディエンス株式会社

1. 試験実施概要

1.1 表題

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）

1.2 試験番号

B131101

1.3 試験目的

P092・塩酸塩及びマレイン酸塩を腹腔内投与されたラット血漿中及び脳脊髄液中の薬物濃度を測定する。

1.4 適用ガイドライン

なし

1.5 適用 GLP

なし

1.6 試験委託者

国立大学法人岐阜大学

〒501-1193 岐阜県岐阜市柳戸 1 番 1

委託責任者 桑田 一夫

TEL : 058-230-6143, FAX : 058-230-6144

1.7 試験受託者

三菱化学メディエンス株式会社

〒108-8559 東京都港区芝浦四丁目 2 番 8 号

1.8 試験施設

三菱化学メディエンス株式会社 鹿島研究所

〒314-0255 茨城県神栖市砂山 14 番地 1

1.9 試験責任者

松元 さなえ

三菱化学メディエンス株式会社

創薬支援事業本部 試験研究センター 分析代謝研究部

1.10 試験日程

検体受領： 2013 年 11 月 13 日

測定： 2013 年 11 月 25, 26 日

試験終了： 本最終報告書への試験責任者署名日とする。

1.11 保存

次項に示す試験関係資料を試験施設の資料保存施設に保存する。保存期間は試験終了後 10 年間とし、以後の保存は試験委託者と協議の上、決定する。

1.12 保存する資料

- (1) 試験結果に関する資料
- (2) 最終報告書

2. 試験責任者署名

表 題：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）

試験番号：B131101

試験責任者：

2013年12月25日

松元 さなえ



松元 さなえ

三菱化学メディエンス株式会社

創薬支援事業本部 試験研究センター

分析代謝研究部

3. 材料及び方法

3.1 測定検体

ラット血漿及び脳脊髄液

投与物質	検体表記	番号
P092・塩酸塩	1日後	1, 2, 3, 4, 5
	1週間後	6, 7, 8, 9, 10
	2週間後	11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19
P092・マレイン酸塩	1日後	21, 22, 23, 24, 25
	1週間後	26, 28, 29, 30, 31
	2週間後	32, 33, 34, 37, 38, 40

*, No. 1, 3, 21, 22, 23, 24, 25, 37 は血漿のみ

3.2 血漿中 P092 濃度の測定

ラット血漿中 P092 濃度測定法バリデーション（試験番号：B120711）の方法に準じて、薬物濃度を測定した。

4. 結果

次ページ以降に血中濃度及び脳脊髄液中濃度の測定結果を示す。

血漿中濃度については、塩酸塩及びマレイン酸塩投与群ともに、1日後の検体において、定量下限（5 ng/mL）を上回る検体が散見された（塩酸塩投与群：5検体中2検体、マレイン酸塩投与群：5検体中3検体）。1週間後及び2週間後でも少数例で定量下限を上回っていたが、検出される個体に一定の傾向はなかった。検出された個体値を比較する限りでは、1日後、1週間後及び2週間後の血漿中濃度に大きな差は認められなかった。塩酸塩とマレイン酸塩投与の間に明確な差は認められなかった。また、定量下限を上回った検体の測定値は、先に実施したマウス血漿中濃度測定試験（試験番号 B130928）で得られた値とほぼ同等レベルであると考えられ、マウス・ラット間に大きな差はないと考えられた。

脳脊髄液中濃度については、マレイン酸投与群の2週間後に1例においてのみ、定量下限を上回る検体が認められ、その他の検体ではいずれも定量下限未満であった。しかしながら、定量下限値未満ではあるものの、クロマトグラム上にピークが認められた検体が散見されており（No. 2, 5, 7, 33, 38）、定量下限を上回った1例の値も、5.38 ng/mL とほぼ定量下限値の値であったことから、今回の投与量（50mM）では、脳脊髄液中濃度は定量下限付近で変動している可能性が考えられた。

Table Plasma Concentrations

P092塩酸塩

2013/10/18		2013/10/24		2013/10/31	
No.	1 day	No.	1 week	No.	2 weeks
1	10.5	6	BLQ	11	BLQ
2	BLQ	7	6.95	12	BLQ
3	5.06	8	6.69	13	BLQ
4	BLQ	9	BLQ	14	BLQ
5	BLQ	10	BLQ	16	8.43
				17	BLQ
				18	5.19
				19	BLQ

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	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)

Table CSF Concentrations

P092塩酸塩

2013/10/18		2013/10/24		2013/10/31	
No.	1 day	No.	1 week	No.	2 weeks
1	-	6	BLQ	11	BLQ
2	BLQ	7	BLQ	12	BLQ
3	-	8	BLQ	13	BLQ
4	BLQ	9	BLQ	14	BLQ
5	BLQ	10	BLQ	16	BLQ
				17	BLQ
				18	BLQ
				19	BLQ


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

9. P092 マレイン酸塩の
ヒト血液に対する溶血性試験

本写しは原本と相違ありません
三菱化学メディエンス(株) 鹿島研究所
2014 年 3 月 10 日
試験責任者 大西 康彦 

最終報告書

P092・マレイン酸塩のヒト血液に対する溶血性試験

(試験番号 : B131217)

三菱化学メディエンス株式会社

1. 目次

2. 試験実施概要	4
2.1 表題	4
2.2 試験番号	4
2.3 試験目的	4
2.4 適用ガイドライン	4
2.5 適用 GLP	4
2.6 試験委託者	4
2.7 試験受託者	4
2.8 試験施設	4
2.9 試験責任者	4
2.10 試験日程	4
2.11 保存	5
2.12 保存する資料	5
3. 試験責任者署名	6
4. 要約	7
5. 材料及び方法	8
5.1 被験物質	8
5.1.1 名称	8
5.1.2 ロット番号	8
5.1.3 換算係数（フリー体）	8
5.1.4 性状	8
5.1.5 提供者	8
5.1.6 保存条件	8
5.1.7 取扱上の注意	8
5.2 媒体	8
5.2.1 名称	8
5.3 被験物質溶液	8
5.3.1 調製方法	8
5.4 ヒト血液	9
5.4.1 血液提供者の条件	9
5.4.2 採血人数	9
5.4.3 血液の管理	9
5.4.4 実験終了後の血液の処理	9
5.4.5 採血	9
5.4.6 採血場所	9
5.4.7 採血方法	9
5.4.8 使用時までの保存条件	9

5.5	溶血性確認	9
5.6	統計解析	10
6.	結果及び結論	10
Table	P092・マレイン酸塩のヒト血液に対する溶血性	11

2. 試験実施概要

2.1 表題

P092・マレイン酸塩のヒト血液に対する溶血性試験

2.2 試験番号

B131217

2.3 試験目的

P092・マレイン酸塩をヒトに静脈内投与する場合を想定し、ヒト血液に対する溶血性について検討する。

2.4 適用ガイドライン

なし

2.5 適用 GLP

なし

2.6 試験委託者

国立大学法人岐阜大学

〒501-1193 岐阜県岐阜市柳戸1番1

委託責任者 桑田 一夫

TEL : 058-230-6143, FAX : 058-230-6144

2.7 試験受託者

三菱化学メディエンス株式会社

〒108-8559 東京都港区芝浦四丁目2番8号

2.8 試験施設

三菱化学メディエンス株式会社 鹿島研究所

〒314-0255 茨城県神栖市砂山14番地1

2.9 試験責任者

大西 康之

三菱化学メディエンス株式会社

創薬支援事業本部 試験研究センター 安全性研究部

TEL : 0479-46-3461, FAX : 0479-46-7505

2.10 試験日程

試験開始 : 2014年2月19日

実験日： 2014年2月24日
試験終了： 2014年3月7日

2.11 保存

次項に示す試験関係資料を試験施設の資料保存施設に保存する。保存期間は試験終了後 10 年間とし、以後の保存は試験委託者と協議の上、決定する。

2.12 保存する資料

- (1) 試験計画書
- (2) 被験物質に関する資料
- (3) 試験結果に関する資料
- (4) 通信記録等の記録文書
- (5) 最終報告書

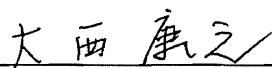

3. 試験責任者署名

表題：P092・マレイン酸塩のヒト血液に対する溶血性試験

試験番号：B131217

試験責任者：

2014 年 3 月 7 日


大西 康之 
大西 康之
三菱化学メディエンス株式会社
創薬支援事業本部 試験研究センター
安全性研究部

4. 要約

P092・マレイン酸塩を生理食塩液に 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5 及び 1 mg/mL の濃度（フリー体換算濃度）で溶解させ、健常ヒト血液（2 例）と等量混合して、溶血性について検討した。溶血性の評価は、遠心分離後の上清を目視、及び上清中のヘモグロビン濃度と LDH（Lactate Dehydrogenase, 乳酸脱水素酵素）濃度を測定することにより行った。生理食塩液をヒト血液に等量加えたものを比較対照とした。

その結果、目視検査では、P092 調製液濃度 0.5 あるいは 1 mg/mL 液より溶血性が確認された。上清中ヘモグロビン濃度を測定したところ、1 mg/mL 液において高値が認められた。一方、上清中 LDH を測定したところ、0.2 mg/mL 以上の濃度より高値が認められた。LDH 測定値の結果から、0.2 mg/mL 以上の濃度では細胞障害性があることが示唆された。

以上のことから、本試験条件下では、P092・マレイン酸塩の生理食塩溶液は、ヒト血球に対して 0.2 mg/mL 以上の濃度では溶血性を示すが、0.1 mg/mL 以下の濃度では溶血性を示さないと結論した。

5. 材料及び方法

5.1 被験物質

5.1.1 名称

P092・マレイン酸塩

5.1.2 ロット番号

CMTPG-RQ

5.1.3 換算係数（フリー体）

1.493

5.1.4 性状

白色の粉末

5.1.5 提供者

国立大学法人岐阜大学

5.1.6 保存条件

冷蔵（許容範囲：1～10°C），遮光，密封（窒素封入）

5.1.7 取扱上の注意

保護メガネ，マスク，ゴム手袋着用

5.2 媒体

5.2.1 名称

局方生理食塩液（株式会社大塚製薬工場）

5.3 被験物質溶液

5.3.1 調製方法

被験物質溶液は，以下の手順で使用当日に調製した．調製は紫外線をカットした蛍光灯下で行った．

- (1) P092・マレイン酸塩をフリー体換算した後，正確に秤量した．
- (2) 媒体を加え，スターラーで攪拌しつつ溶解させた（1 mg/mL）．
- (3) 1 mg/mL 濃度液を段階希釈し，0.5，0.2，0.1，0.05，0.02，0.01 mg/mL 濃度液を調製した．
- (4) 各濃度液の一部（約 10 mL）を分取し，pH を測定し記録した．pH は以下のとおりであった．