

②噴霧の形状の確認

本品のボトルに青色色素入り精製水を入れ、1回～5回の噴霧を実施した。その結果は下図のとおりである。

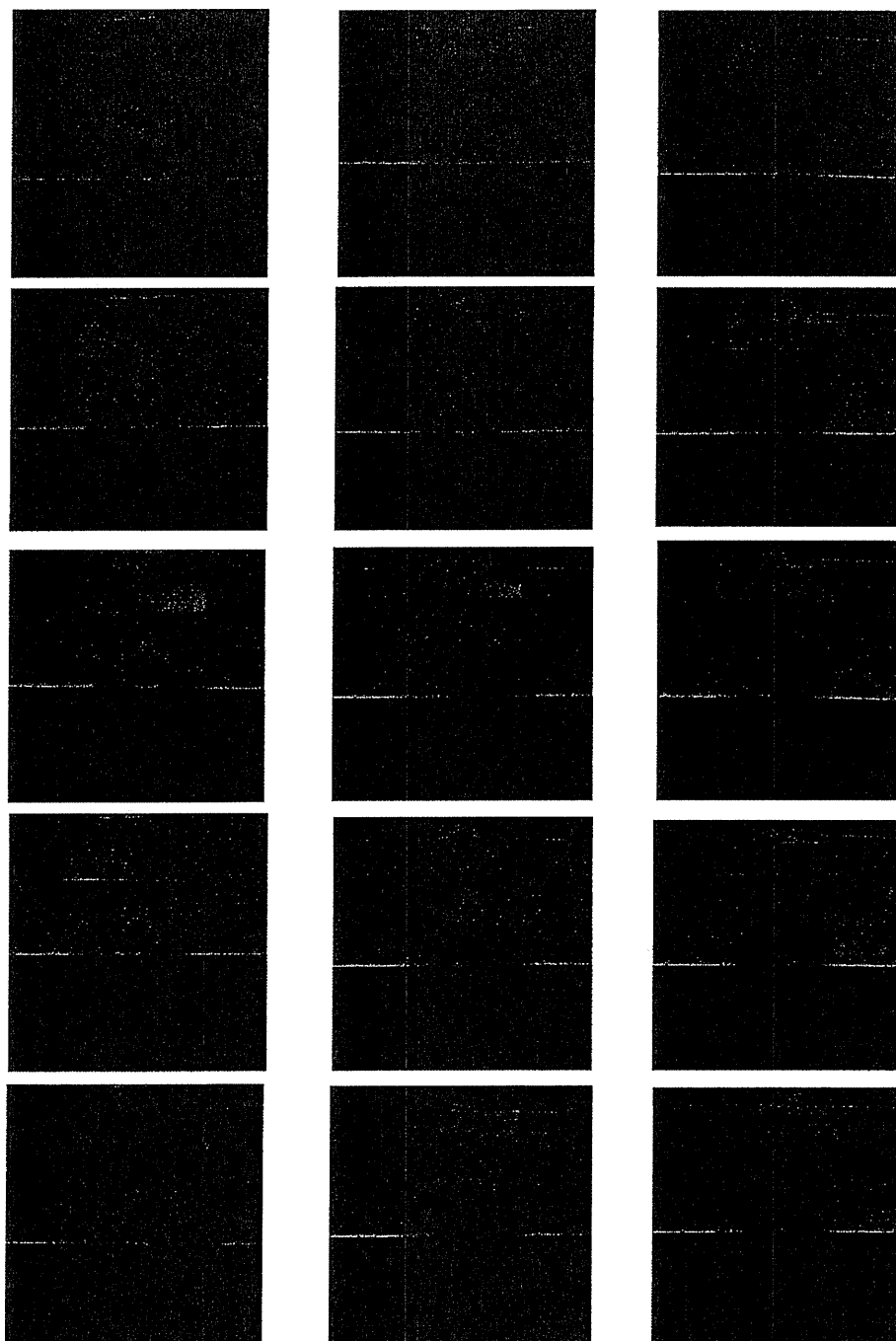


図 本品容器のスプレーの状態

8. 試験法の設定及び分析法バリデーション

8.1. 原薬の受入試験

8.1.1. 試験法の設定

本品について、受入試験として必要な試験項目として、性状、確認試験、純度試験を選択し、規格及び試験方法を設定する。

本法は、委託元より提供された資料（SR-0379の品質試験）を参照して実施した。

規格及び試験方法案を添付資料(5)に示す。

8.1.2. 分析法バリデーションの概要

性状、確認試験、純度試験のうち、確認試験及び純度試験について分析法バリデーションを実施した。

分析能パラメータ及び判定基準は、下記のとおりである。

試験項目	分析能パラメータ	判定基準	
確認試験	特異性	ブランク溶液につき、SR-0379 及び類縁物質 (1-Meto, 13-Meto, 1, 13-Meto) のピークを妨害するピークを認めない	
純度試験	特異性	ブランク溶液につき、SR-0379 及び類縁物質 (1-Meto, 13-Meto, 1, 13-Meto) のピークを妨害するピークを認めない	
	検出限界	RSD が 20%以下, かつ, SN 比が 3 以上	
	定量限界	RSD が 10%以下, かつ, SN 比が 10 以上	
	直線性	相関係数	0.995 以上
		Y 切片の 95%信頼区間	原点を含むこと
		残差平方和	算出する
		回帰直線	グラフを作成する
		残差プロット	特定の傾向が観察されない
		真度	各濃度での回収率の平均値
		各濃度での個々の回収率	100±20%
		各濃度の回収率の標準偏差	算出する
		全データの平均回収率	100±10%
		回収率の 95%信頼区間	100±10%
	併行精度	各濃度の回収率の標準偏差	算出する
		全データの標準偏差	算出する
		相対標準偏差	10%以内
		標準偏差の 90%信頼区間	算出する
範囲	直線性, 真度, 併行精度	0.05%~30%の範囲で適合すること	
溶液安定性	標準溶液の安定性	確認する	

詳細を添付資料(6)に示す。

8.1.3. 分析法バリデーションの結果

分析法バリデーションの結果を示す。結果、いずれの試験項目も判定基準を満たしており、本法の妥当性が確認された。結果の詳細を添付資料(7)に示す。

【確認試験】

分析能パラメータ	判定基準	結果	適否
特異性	妨害ピークを認めない	ブランク溶液につき、SR-0379 及び類縁物質 (1-Meto, 13-Meto, 1, 13-Meto) のピークを妨害するピークを認めなかった	適

【純度試験】

分析能パラメータ	判定基準	結果	適否
特異性	妨害ピークを認めない	ブランク溶液につき、SR-0379 及び類縁物質 (1-Meto, 13-Meto, 1, 13-Meto) のピークを妨害するピークを認めなかった	適
検出限界	$RSD \leq 20\%$, $S/N \geq 3$	0.46 $\mu\text{g/mL}$ (0.05 %相当)	適
定量限界	$RSD \leq 10\%$, $S/N \geq 10$	・ $RSD = 1.7\%$ ・ $S/N = 29$	
直線性	$R \geq 0.995$	0.50~300 $\mu\text{g/mL}$ (0.05%~30%相当) $R = 0.99999$	適
	Y 切片の 95%信頼区間 が原点を含む	-12.2~10.8	適
	残差平方和 (算出)	971	—
	回帰直線	$Y = 28.368X - 0.6844$	—
	残差プロット	特定の傾向を認めなかった	適
真度	各濃度での 回収率平均 $100 \pm 10\%$	0.1mg/mL (10%) 付近:98% 0.2mg/mL (20%) 付近:97% 0.3mg/mL (30%) 付近:97%	適
	各濃度での 個々の回収率 $100 \pm 20\%$	0.1mg/mL (10%) 付近:95~101% 0.2mg/mL (20%) 付近:95~101% 0.3mg/mL (30%) 付近:95~101%	適
	各濃度の回収率の標 準偏差 (算出)	0.1mg/mL (10%) 付近:3% 0.2mg/mL (20%) 付近:4% 0.3mg/mL (30%) 付近:3%	—
	全データの平均回収 率 $100 \pm 10\%$	97%	適
	回収率の 95%信頼 区間 $100 \pm 10\%$	95~99%	適
併行精度	各濃度の回収率の標 準偏差 (算出)	0.1mg/mL (10%) 付近:3% 0.2mg/mL (20%) 付近:4% 0.3mg/mL (30%) 付近:3%	—
	全データの標準偏差 (算出)	3%	—
	相対標準偏 10%以内	3%	適
	標準偏差の 90%信頼 区間 (算出)	2~5%	—
範囲	0.05~30%で適合	直線性, 真度, 精度ともに適合した	適
溶液安定性	標準溶液の安定性 (算出)	1日後 98%	—

8. 2. 製剤の出荷試験

8. 2. 1. 試験法の設定

本品の出荷試験に必要な試験項目として、日本薬局方の製剤総則に準じて、性状、確認試験、pH、含量、類縁物質、微生物限度試験を選択し、規格及び試験方法を設定する。本規格及び試験方法を添付資料(8)に示す。

なお、洗浄確認試験については、類縁物質を準用して実施する。

8. 2. 2. 分析法バリデーションの概要

性状、確認試験、pH、含量、類縁物質(洗浄性確認兼用)、微生物限度試験のうち、確認試験、含量、類縁物質(洗浄性確認兼用)、微生物限度(生菌数試験、特定微生物試験)について、分析法バリデーションを実施した。分析能パラメータ及び判定基準は、下記のとおりである。

試験項目	分析能パラメータ	判定基準	
確認試験	特異性	ブランク溶液につき、SR-0379 及び類縁物質(1-Meto, 13-Meto, 1, 13-Meto)のピークを妨害するピークを認めない	
含量 (定量法)	特異性	ブランク溶液につき、SR-0379 及び類縁物質(1-Meto, 13-Meto, 1, 13-Meto)のピークを妨害するピークを認めない	
		直線性	相関係数
	Y 切片の 95%信頼区間		原点を含むこと
	残差平方和		算出する
	回帰直線		グラフを作成する
	残差プロット		特定の傾向が観察されない
	真度	各濃度での回収率の平均値	100.0 ± 2.0%
		各濃度での個々の回収率	100 ± 3.0%
		各濃度の回収率の標準偏差	算出する
		全データの平均回収率	100.0 ± 5.0%
		回収率の 95%信頼区間	100.0 ± 5.0%
	併行精度	各濃度の回収率の標準偏差	算出する
		全データの標準偏差	算出する
		相対標準偏差	2.0%以内
		標準偏差の 90%信頼区間	算出する
範囲	直線性、真度、併行精度	80% ~ 120%の範囲で適合すること	
溶液安定性	標準溶液の安定性	確認する	

試験項目	分析能パラメータ	判定基準	
純度試験	特異性	ブランク溶液につき, SR-0379 及び類縁物質 (1-Meto, 13-Meto, 1, 13-Meto) のピークを妨害するピークを認めない	
	検出限界	RSD が 20%以下, かつ, SN 比が 3 以上	
	定量限界	RSD が 10%以下, かつ, SN 比が 10 以上	
	直線性	相関係数	0.995 以上
		Y 切片の 95%信頼区間	算出する
		残差平方和	算出する
		回帰直線	グラフを作成する
		残差プロット	特定の傾向が観察されない
	真度	各濃度での回収率の平均値	100±10%
		各濃度での個々の回収率	100±20%
		各濃度の回収率の標準偏差	算出する
		全データの平均回収率	100±10%
		回収率の 95%信頼区間	100±10%
	併行精度	各濃度の回収率の標準偏差	算出する
		全データの標準偏差	算出する
相対標準偏差		10%以内	
標準偏差の 90%信頼区間		算出する	
範囲	直線性, 真度, 併行精度	0.05%~30%の範囲で適合すること	
溶液安定性	標準溶液の安定性	確認する	
微生物限度 (生菌数)	適合性試験	生菌数測定法適合性評価に適合する	
特定微生物 (黄色ブドウ球菌)	適合性試験	特定微生物 (黄色ブドウ球菌) 適合性評価に適合する	
特定微生物 (緑膿菌)	適合性試験	特定微生物 (緑膿菌) 適合性評価に適合する	

詳細を添付資料 (9) に示す。

8. 2. 3. 分析法バリデーションの結果

分析法バリデーションの結果を示す。結果、いずれの試験項目も判定基準を満たしており、本法の妥当性が確認された。確認試験、定量法及び純度試験の詳細を添付資料(10)、微生物限度試験に関する詳細を添付資料(11)に示す。

【確認試験】

分析能パラメータ	判定基準	結果	適否
特異性	妨害ピークを認めない	ブランク溶液につき、SR-0379 及び類縁物質 (1-Meto, 13-Meto, 1, 13-Meto) のピークを妨害するピークを認めなかった	適

【定量法】

分析能パラメータ	判定基準	結果	適否	
特異性	妨害ピークを認めない	ブランク溶液につき、SR-0379 及び類縁物質 (1-Meto, 13-Meto, 1, 13-Meto) のピークを妨害するピークを認めなかった	適	
直線性		1% 0.3% 0.1% 0.01%		
	R \geq 0.999	0.99982	0.99929	適
	Y 切片の 95%信頼区間	584~2038	-334~87	—
	残差平方和 (算出)	384572	6921	—
	回帰直線	Y= 26134X+1311	Y= 26553X-123	—
	残差プロット	特定な傾向を認めなかった	特定な傾向を認めなかった	適
真度	各濃度での回収率平均 100.0 \pm 2.0%	80%付近 (1%, 0.1%製剤) / 67% (0.3%製剤) : 100.8 100%付近 (1%, 0.1%製剤) / 83% (0.3%製剤) : 100.0 120%付近 (1%, 0.1%製剤) / 100% (0.3%製剤) : 99.3 150%付近 (1%, 0.1%製剤) / 125% (0.3%製剤) : 98.4	80%付近 : 99.7 100%付近 : 99.8 120%付近 : 100.0	適

	各濃度での 個々の回収率 100±3.0	80%付近 (1%, 0.1%製剤) / 67% (0.3%製剤) : 100.6~101.8 100%付近 (1%, 0.1%製剤) / 67% (0.3%製剤) : 99.5~100.3 120%付近 (1%, 0.1%製剤) / 67% (0.3%製剤) : 98.9~99.7 150%付近 (1%, 0.1%製剤) / 67% (0.3%製剤) : 97.9~98.9	80%付近 : 99.6~99.7 100%付近 : 99.4~100.0 120%付近 : 99.8~100.3	適
	各濃度の回収率の標 準偏差 (算出)	80%付近 (1%, 0.1%製剤) / 67% (0.3%製剤) : 0.9 100%付近 (1%, 0.1%製剤) / 67% (0.3%製剤) : 0.4 120%付近 (1%, 0.1%製剤) / 67% (0.3%製剤) : 0.4 150%付近 (1%, 0.1%製剤) / 67% (0.3%製剤) : 0.5	80%付近 : 0.1 100%付近 : 0.3 120%付近 : 0.3	—
	全データの 平均回収率 100.0±5.0%	99.6%	99.8%	適
	回収率の 95%信頼区間 100.0±5.0	98.8~100.4%	99.6~100.0	適
併行精度	各濃度の回収率の標 準偏差 (算出)	80%付近 (1%, 0.1%製剤) / 67% (0.3%製剤) : 0.9 100%付近 (1%, 0.1%製剤) / 67% (0.3%製剤) : 0.4 120%付近 (1%, 0.1%製剤) / 67% (0.3%製剤) : 0.4 150%付近 (1%, 0.1%製剤) / 67% (0.3%製剤) : 0.5	80%付近 : 0.1 100%付近 : 0.3 120%付近 : 0.3	—
	全データの標準偏差 (算出)	1.051	0.255	—
	相対標準偏 2.0%以 内	1.055	0.256	適
	標準偏差の 90%信頼 区間 (算出)	0.755~1.798	0.183~0.436	—
溶液安定性	標準溶液の安定性 (算出)	1日後 98%		—

※0.01%製剤で、直線性のR=0.995となった。

【純度試験, 洗浄確認】

分析能パラメータ	判定基準	結果	適否
特異性	妨害ピークを認めない	ブランク溶液につき, SR-0379 及び類縁物質 (1-Meto, 13-Meto, 1,13-Meto) のピークを妨害するピークを認めなかった	適
検出限界	RSD \leq 20%, S/N \geq 3	0.46 μ g/mL ・ RSD=1.7% ・ S/N=29	適
定量限界	RSD \leq 10%, S/N \geq 10		
直線性	R \geq 0.995	0.41~16.31 μ g/mL R=0.99952	適
	Y 切片の 95%信頼区間 (算出)	-12.9~2.5	—
	残差平方和 (算出)	160	—
	回帰直線	Y= 28.10X-5.21	—
	残差プロット	特定な傾向を認めなかった	適
真度	各濃度での回収率平均 100 \pm 10%	添付資料 (10) 純度試験 P. 9/12 のとおり 4~16 μ g/mL で判定基準を満たした	適
	各濃度での個々の回収率 100 \pm 20%	添付資料 (10) 純度試験 P. 9/12 のとおり 4~16 μ g/mL で判定基準を満たした	適
	各濃度の回収率の標準偏差 (算出)	添付資料 (10) 純度試験 P. 9/12 のとおり	—
	全データの平均回収率 100 \pm 10%	0.5~20 μ g/mL: 89.4 1~20 μ g/mL: 95.2 5~20 μ g/mL: 99.0	1 μ g/mL 以上で 適
	回収率の 95%信頼区間 100 \pm 10%	0.5~20 μ g/mL: 81.6~97.2 1~20 μ g/mL: 90.7~99.7 5~20 μ g/mL: 97.4~101.5	1 μ g/mL 以上で 適
併行精度	各濃度の回収率の標準偏差 (算出)	添付資料 (10) 純度試験 P. 9/12 のとおり	—

	全データの標準偏差 (算出)	0.5~20 $\mu\text{g/mL}$: 18.449% 1~20 $\mu\text{g/mL}$: 9.976% 5~20 $\mu\text{g/mL}$: 3.249%	—
	相対標準偏 10%以内	0.5~20 $\mu\text{g/mL}$: 18.449% 1~20 $\mu\text{g/mL}$: 9.976% 5~20 $\mu\text{g/mL}$: 3.249%	1 $\mu\text{g/mL}$ 以上で 適
	標準偏差の 90%信頼 区間 (算出)	0.5~20 $\mu\text{g/mL}$: 14.919~24.454% 1~20 $\mu\text{g/mL}$: 7.960~13.544% 5~20 $\mu\text{g/mL}$: 2.550~4.549%	—
溶液安定性	標準溶液の安定性 (算出)	1日後 98%	—

【微生物限度試験：生菌数試験】

測定項目	試験菌株	試験対照液	試料溶液 (CFU)	計測値 (%)	判定
TAMC	<i>Staphylococcus aureus</i> NBRC13276	48	45	93.7	適
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NBRC13275	42	38	90.4	適
	<i>Bacillus subtilis</i> NBRC3134	18	15	83.3	適
	<i>Candida albicans</i> NBRC1594	23	19	82.6	適
	<i>Aspergillus brasiliensis</i> NBRC9455	14	12	85.7	適
TYMC	<i>Candida albicans</i> NBRC1594	27	23	85.1	適
	<i>Aspergillus brasiliensis</i> NBRC9455	15	12	80.0	適
陰性対照		0		適	
総合判定		生菌数測定法適合性評価：適合			

【特定微生物試験：黄色ブドウ球菌】

陰性対照	試験対照液	試料溶液	判定
菌の発育を認めない	良好な発育を認めた	良好な発育を認めた	適
総合判定	特定微生物（黄色ブドウ球菌）適合性評価：適合		

【特定微生物試験：緑膿菌】

陰性対照	試験対照液	試料溶液	判定
菌の発育を認めない	良好な発育を認めた	良好な発育を認めた	適
総合判定	特定微生物（黄色ブドウ球菌）適合性評価：適合		

9. 安定性試験

9.1. 試験検体

7項で試作した検体を用いる。検体のロット番号は下記のとおりである。

なお、安定性試験については、最低濃度（0.01%）・最高濃度（1%）の2濃度で実施することを計画していたが、本品の最低濃度は有効性確認最低濃度であり、製品濃度として採用される可能性が低いとの情報から、これら2濃度に加え、中間濃度（0.1%）も加えて、安定性試験を実施した。

試験検体

検体濃度	1%	0.1%	0.01%
ロット番号	Z0301	Z0302	Z0303
試作日	2014/3/14	2014/3/14	2014/3/14
試作スケール	500mL	500mL	500mL

9.2. 保管条件

本品につき苛酷試験を行い、本品の安定性を評価する。

保管条件

区分	条件	保管期間
熱苛酷試験	60℃/なりゆき湿度	1日, 3日, 5日
	80℃/なりゆき湿度	1日, 3日, 5日
光安定性試験	25℃/なりゆき湿度	60万 Lux, 120万 Lux

9.3. 試験項目

本品につき以下の項目について安定性試験を実施する。

安定性試験項目

試験項目	判定基準案	試験方法
性状	無色澄明な液	本品の規格及び試験方法
確認試験	ピークの保持時間が等しい	
pH	3.0~5.0	
含量	残存率が90~110%	
類縁物質	総量20%以下	

9.4. 試験結果

結果を以下の表、詳細を添付資料(12)に示す。

主剤濃度	保存温度	保存期間	性状	確認試験	pH	含量 (%)	残存率 (%)	硬度(面積)							
								SR=0.9311 29.41 0.911	SR=0.964 30.0 0.964	SR=0.979 30.4 1.000	SR=1.047 31.3 1.017	SR=1.023 32.0 1.023	SR=1.033 33.3 1.033	SR=1.016 33.0 1.016	
1% (Z0301)	60°C	開始時	-	無色澄明な液	適合	4.03	100.2	100	0.033	0.108	-	0.218	0.261	N/D	0.620
		1d	無色澄明な液	適合	4.02	99.5	99.3	0.033	0.106	-	0.232	0.245	N/D	0.616	
		3d	無色澄明な液	適合	4.02	100.3	100.1	0.033	0.121	-	0.258	0.274	N/D	0.686	
		5d	無色澄明な液	適合	4.01	100.1	99.9	0.050	0.188	-	0.315	0.307	N/D	0.860	
	80°C	1d	無色澄明な液	適合	4.02	99.6	99.4	0.038	0.180	-	0.353	0.296	N/D	0.867	
		3d	無色澄明な液	適合	4.02	99.4	99.2	0.110	0.227	-	0.516	0.315	0.028	1.196	
		5d	無色澄明な液	適合	4.02	99.0	98.8	0.175	0.225	-	0.687	0.349	0.128	1.564	
	光	60万Lux	無色澄明な液	適合	4.04	99.9	99.7	0.018	0.122	-	0.212	0.298	N/D	0.650	
		120万Lux	無色澄明な液	適合	4.05	100.0	99.8	0.029	0.118	-	0.241	0.273	N/D	0.661	
	0.1% (Z0302)	60°C	開始時	-	無色澄明な液	適合	4.03	101.9	100	N/D	0.190	-	0.318	0.337	N/D
1d			無色澄明な液	適合	4.04	101.7	99.8	N/D	0.161	-	0.291	0.291	N/D	0.743	
3d			無色澄明な液	適合	4.04	101.8	99.9	0.083	0.175	-	0.274	0.303	N/D	0.835	
5d			無色澄明な液	適合	4.06	102.2	100.3	0.061	0.185	-	0.374	0.305	N/D	0.925	
1d			無色澄明な液	適合	4.04	101.7	99.8	0.120	0.223	-	0.361	0.308	N/D	1.012	
80°C		3d	無色澄明な液	適合	4.04	101.8	99.9	0.228	0.260	-	0.486	0.284	0.146	1.404	
		5d	無色澄明な液	適合	4.06	101.1	99.2	0.306	0.326	-	0.599	0.340	0.243	1.814	
		60万Lux	無色澄明な液	適合	4.16	101.9	100.0	0.021	0.213	-	0.300	0.322	N/D	0.856	
光		120万Lux	無色澄明な液	適合	4.19	102.1	100.2	0.047	0.236	-	0.296	0.313	N/D	0.892	
		0.01% (Z0303)	60°C	開始時	-	無色澄明な液	適合	4.05	91.4	100	N/D	N/D	-	N/D	N/D
1d	無色澄明な液			適合	4.05	91.1	99.7	N/D	N/D	-	N/D	N/D	N/D	N/D	0.000
3d	無色澄明な液			適合	4.05	90.9	99.5	N/D	N/D	-	N/D	N/D	N/D	N/D	0.000
5d	無色澄明な液			適合	4.04	90.7	99.2	0.279	0.267	-	N/D	N/D	N/D	N/D	0.546
1d	無色澄明な液			適合	4.05	90.4	98.9	N/D	N/D	-	N/D	N/D	N/D	N/D	0.000
80°C	3d		無色澄明な液	適合	4.06	89.9	98.4	1.078	0.908	-	N/D	N/D	N/D	N/D	1.986
	5d		無色澄明な液	適合	4.04	88.2	96.5	1.518	2.294	-	N/D	N/D	N/D	N/D	3.812
	60万Lux		無色澄明な液	適合	4.32	92.7	101.4	N/D	N/D	-	N/D	N/D	N/D	N/D	0.000
光	120万Lux		無色澄明な液	適合	4.26	92.0	100.7	N/D	N/D	-	N/D	N/D	N/D	N/D	0.000

* 類縁物質の検出限界は 0.46 μg/mL であり、0.01% 製剤の 0.5% に相当する。そのため、本製剤濃度 0.01% (0.1mg/mL) では、他の濃度と比較して、類縁物質が検出できないと考えられる。

これらの結果をまとめると、以下のとおりである。

- ・1%製剤：熱苛酷により、未知類縁物質（RRT 0.911, 0.964, 1.017, 1.033）の増加を認めた
- ・0.1%製剤：熱苛酷により、未知類縁物質（RRT 0.911, 0.964, 1.017, 1.033）に増加を認めた
- ・0.01%製剤：本法では0.5%以下の類縁物質は検出が難しい。未知類縁物質（RRT0.911, 0.964）に増加を認めた
- ・光安定性（120万Lux, 25℃）：全ての検体で、いずれの試験項目も変化を認めなかった

10. 標準物質の調製

10.1. 標準物質の調製方法

外部提供可能な標準物質の調製方法を設定した。

【調製方法】

- ① SR-0379 標準品を相対湿度 30%以下の条件下で 2 時間以上調湿する。
 - ② ①の約 24mg を取り、試料溶解液を加えて溶かし、正確に 20mL とし、標準物質とする。
- ※ 試料溶解液：0.1%トリフルオロ酢酸を含む、水／アセトニトリル混液（9：1）

【充填方法】

以下のバイアルに充填し、ゴム栓を装填し、巻締め機にて巻締めを行う。

バイアル	NEG 低アルカリ瓶 茶 NV-5, 23×42, 5mL	日電理化硝子(株)
ゴム栓	ブチルゴム栓	日電理化硝子(株)
キャップ	NEG アルミシール大 B	日電理化硝子(株)

10.2. 標準物質の品質評価

各時点において、以下の品質評価を行う

評価項目	判定基準 (仮)
性状	無色澄明
確認	ピークの保持時間が等しい
pH	(実測値の測定)
含量	(95%以上)
類縁物質	個々の類縁物質が2%以下

試験方法

- ① 性状：目視により確認
- ② pH：pHメーターにより測定
- ③ 含量：
 - ・ 試料溶液の調製：
調製した標準物質を試料溶液とする。
 - ・ 標準溶液の調製：
標準品 約 24mg (相対湿度 30%以下の条件下で 2 時間以上調湿後) を量り、試料溶解液を加えて溶かし、正確に 20mL とする。
 - ・ 試料溶解液：
0.1%トリフルオロ酢酸を含む、水／アセトニトリル混液（9：1）

・HPLC条件：

検出器：紫外吸光光度計 220nm

カラム：COSMOSIL Protein-R Packed Column 4.6×250mm

ガードカラム：COSMOSIL Protein-R Guard Column 4.6×10mm

カラム温度：40℃付近の一定温度

サンプルクーラー：5℃付近の一定温度

移動相：グラジエント

移動相 A：トリフルオロ酢酸 1mL に水 1000mL を加えて混和した液

移動相 B：トリフルオロ酢酸 1mL にアセトニトリル 1000mL を加えて混和した液

移動相の送液：移動相 A 及び移動相 B の混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

注入後の 時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
0 ~ 5	95	5
5 ~ 40	95 → 60	5 → 40
40 ~ 45	95	5

流量：1.2 mL/min

ニードル洗浄液：アセトニトリル/水の混液 (4:1)

注入量：80 μL

④ 類縁物質：

・試料溶液の調製：

調製した標準物質を試料溶液とする。

・HPLC条件：

含量測定と同条件にて実施する

・類縁物質質量算出方法：

得られたクロマトグラムより、面積百分率にて各類縁物質質量を測定する

10.3. 標準物質の品質評価結果

結果は以下に示したとおりで、いずれの条件においても安定した品質のものが得られることが確認された。

保管温度	保管期間	性状	確認試験	pH	含量 (残存率)	類縁物質質量 (%)		
						uk0.996	Uk0.984	total
開始時	-	無色澄明の液	適合	1.83	100	0.10	0.17	0.27
5℃	1d	無色澄明の液	適合	1.84	100.1	0.14	0.12	0.26
	2d	無色澄明の液	適合	1.80	99.9	0.09	0.16	0.25
	3d	無色澄明の液	適合	1.79	99.7	0.07	0.12	0.19
-20℃	1d	無色澄明の液	適合	1.82	100.0	0.07	0.13	0.20
	2d	無色澄明の液	適合	1.80	99.8	0.05	0.09	0.14
	3d	無色澄明の液	適合	1.78	100.0	0.09	0.09	0.18

以上

最終報告書

試験表題：SR-0379 をラットに単回皮下投与及び単回静脈内投与した時の
血漿中濃度推移

試験番号：13K6752R

試験期間 2013年12月25日 ～ 2014年3月18日

株式会社シミックバイオリサーチセンター

試験責任者署名：

小松 弘幸

小松 弘幸

2014年3月18日

本報告書は表紙を含む50枚

目次

	(頁)
1. 試験表題	4
2. 試験番号	4
3. 試験目的	4
4. 試験委託者	4
5. 試験施設	4
6. 試験実施	4
7. 試験責任者	4
8. 担当責任者	4
9. 試験の基準	5
10. 動物実験倫理	5
11. 使用したコンピュータシステム	5
12. 試験関係資料の保存	5
13. 要約	6
14. 試験材料及び方法	7
14.1. 被験物質及び投与検体	7
14.1.1. 被験物質	7
14.1.2. 投与検体	7
14.2. 使用動物及び飼育環境	7
14.2.1. 使用動物	7
14.2.2. 飼育環境	8
14.2.3. 個体識別方法	8
14.3. 群分け	8
14.4. 群構成及び投与量	9
14.5. 投与量の設定理由	9
14.6. 投与	9
14.7. 観察, 測定及び検査	10
14.7.1. 一般状態	10
14.7.2. 死亡及び瀕死動物の取り扱い	10
14.7.3. 体重	10
14.7.4. 採血	10
14.7.5. 試料の送付	10
14.7.6. 動物処理	10
14.7.7. 結果の取り扱い	10
14.7.8. 統計学的処理	11
15. 試験結果	11
15.1. 一般状態	11
15.2. 体重	11
15.3. 血漿中濃度測定	11
16. 考察及び結論	12

17. 予見したことができなかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び 試験計画書に従わなかったこと.....	12
18. 参考文献	12

Table 1 Clinical signs

Table 2 Body weights

Appendix 1-1 Clinical signs during quarantine and acclimation periods

Appendix 1-2 Body weights during quarantine and acclimation periods

添付資料 1 測定報告書

SR-0379 をラットに皮下投与及び静脈内投与したときの血漿中濃度
推移-血漿中濃度測定-

1. 試験表題

SR-0379 をラットに単回皮下投与及び単回静脈内投与した時の血漿中濃度推移

2. 試験番号

13K6752R

3. 試験目的

SR-0379 をラットに 1, 10, 100 mg/2 mL/kg の用量で単回皮下または 0.5 mg /1 mL/kg の用量で単回静脈内投与し、経時的に SR-0379 の血漿中濃度を測定し、被験物質の血漿中濃度推移について検討した。なお、SR-0379 の血漿中濃度測定は積水メディカル株式会社にて行った。

4. 試験委託者

国立大学法人大阪大学大学院連合小児発達学研究所 健康発達医学寄附講座
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-1
大阪大学産学連携本部 D 棟 5 階 連合小児健康発達医学
TEL/FAX 06-6879-4142
試験委託者：中神 啓徳
委託担当者：富岡 英樹

5. 試験施設

株式会社シミックバイオリサーチセンター
〒408-0044 山梨県北杜市小淵沢町 10221 番地
TEL 0551-36-2455 FAX 0551-36-3895

6. 試験実施

試験期間	2013 年 12 月 25 日 ～ 2014 年 3 月 18 日
試験開始日	2013 年 12 月 25 日
動物受入日	2013 年 12 月 25 日
検疫期間	2013 年 12 月 25 日 ～ 2013 年 12 月 29 日
馴化期間	2013 年 12 月 25 日 ～ 2014 年 1 月 5 日
群分け日	2014 年 1 月 5 日
投与・採血日	2014 年 1 月 6 日, 2014 年 1 月 7 日
試験終了日	2014 年 3 月 18 日

7. 試験責任者

小松 弘幸
株式会社シミックバイオリサーチセンター

8. 担当責任者

検疫, 馴化 石原 勝