

添付資料3 投与液中のSR-0379の濃度測定報告書

JCL14073306  
14K2906G

濃度測定報告書

「SR-0379の無麻酔サルを用いた心血管系安全性薬理試験（試験番号：14K2906G）」

における投与液中のSR-0379の濃度測定

測定番号：JCL14073306

濃度測定報告書作成日：2014年12月18日

測定委託者： 株式会社シミックバイオリサーチセンター

測定受託者： 株式会社JCLバイオアッセイ

これは正本(原本)から正確に複写されたものです。

2014年12月19日

試験主任者： 北野 隆行

1

## 目次

要約 .....	3
1 測定表題及び測定番号 .....	4
2 測定の目的 .....	4
3 試験場所の名称及び所在地 .....	4
4 測定委託者の名称及び所在地 .....	4
5 試験表題及び試験番号 .....	4
6 試験施設の名称, 所在地及び試験責任者 .....	4
7 試験主任者の氏名及び所属 .....	4
8 測定担当者の氏名及び所属 .....	5
9 遵守した GLP .....	5
10 分析法バリデーション .....	5
11 測定実施日程 .....	5
12 被験物質 .....	5
13 使用試薬 .....	6
14 主な機器 .....	6
15 測定の実施 .....	6
16 予見することができなかった測定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 .....	9
17 測定結果及び考察 .....	10
18 試験関係資料の保存 .....	13
19 濃度測定報告書の訂正 .....	13
20 濃度測定報告書の作成 .....	13
21 信頼性保証陳述書 .....	14

JCL14073306  
14K2906G

要約

本測定は、複数場所試験として行われた「SR-0379 の無麻酔サルを用いた心血管系安全性薬理試験（試験番号：14K2906G）」の一部として、投与液中の SR-0379 の濃度を確認した。

その結果、0.5 mg/mL, 1.5 mg/mL 及び 5 mg/mL 投与液（媒体：生理食塩液）の表示濃度に対する割合（%）は判断基準を満たしたため、投与液は正しく調製されていると判断した。

JCL14073306  
14K2906G

## 1 測定表題及び測定番号

測定表題： 「SR-0379 の無麻酔サルを用いた心血管系安全性薬理試験  
(試験番号：14K2906G)」における投与液中の SR-0379 の濃度測定  
測定番号： JCL14073306

## 2 測定の目的

本測定は、複数場所試験として行われた「SR-0379 の無麻酔サルを用いた心血管系安全性薬理試験 (試験番号：14K2906G)」の一部として、投与液中の SR-0379 の濃度を確認することを目的とした。

## 3 試験場所の名称及び所在地

名称： 株式会社 JCL バイオアッセイ 大阪ラボ  
所在地： 〒564-0043 大阪府吹田市南吹田 5 丁目 16-26  
TEL：06-6338-8102 FAX：06-6368-2756

## 4 測定委託者の名称及び所在地

名称： 株式会社シミックバイオリサーチセンター  
所在地： 〒408-0044 山梨県北杜市小淵沢町 10221 番地

## 5 試験表題及び試験番号

試験表題： SR-0379 の無麻酔サルを用いた心血管系安全性薬理試験  
試験番号： 14K2906G

## 6 試験施設の名称、所在地及び試験責任者

名称： 株式会社シミックバイオリサーチセンター  
所在地： 〒408-0044 山梨県北杜市小淵沢町 10221 番地  
TEL：0551-36-2455 FAX：0551-36-3895  
試験責任者： 清水 茂一 (E-mail：shigekazu-shimizu@cmic.co.jp) (2014 年 9 月 30 日まで)  
星合 清隆 (E-mail：kiyotaka-hoshiai@cmic.co.jp) (2014 年 10 月 1 日より)

## 7 試験主任者の氏名及び所属

北野 隆行 (大阪ラボ) (E-mail：t.kitano@jclbio.com)

JCL14073306  
14K2906G

## 8 測定担当者の氏名及び所属

繁水 裕子 (大阪ラボ)

今野 志保 (大阪ラボ)

笹原 里美 (大阪ラボ)

## 9 遵守した GLP

厚生省令第 21 号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成 9 年 3 月 26 日, 一部改正 厚生労働省令第 114 号 平成 20 年 6 月 13 日)

## 10 分析法バリデーション

本測定に使用した分析法バリデーションは,「SR-0379 の 0.9%生理食塩水中の分析法バリデーション及び安定性試験」(試験番号: JCL12095351, 報告日: 2013 年 1 月 15 日)にて報告済みである。

## 11 測定実施日程

測定開始日: 2014 年 7 月 23 日

測定日: 2014 年 8 月 26 日, 2014 年 9 月 2 日及び 2014 年 9 月 9 日

測定終了日: 2014 年 12 月 18 日

## 12 被験物質

SR-0379

Lot No.: Y01011C1

含量: 82.5% (合成時の Certificate of Analysis, GLP 非適用, 2010 年 3 月 25 日)

純度 (HPLC): 98.47% (Certificate of Analysis, 2013 年 3 月 1 日)

保管条件: 冷凍 (許容範囲:  $-30^{\circ}\text{C}$ ~- $15^{\circ}\text{C}$ , 実測値:  $-22.1^{\circ}\text{C}$ ~- $19.7^{\circ}\text{C}$ )

供給元: 試験施設

入手日: 2014 年 8 月 20 日

入手量: 0.0812 g

残余の取扱い: 試験責任者の指示を受け, 残余の被験物質を 2014 年 9 月 25 日に返却した。

備考: 秤量の際, 含量補正を行った (補正係数 1.21)。

JCL14073306  
14K2906G

## 13 使用試薬

## 13.1 試薬

試薬名	等級	メーカー
大塚生食注 (生理食塩液)	日本薬局方生理食塩液	大塚製薬工場
アセトニトリル	高速液体クロマトグラフ用	和光純薬工業
トリフルオロ酢酸 (TFA)	高速液体クロマトグラフ用	和光純薬工業

## 13.2 超純水 (水)

超純水製造装置で製造した。

## 14 主な機器

機器名	型式	メーカー
高速液体クロマトグラフ	LC-20A システム (No. 1)	島津製作所
Empower2 ソフトウェア	バージョン情報 (ビルド番号) : 2154-J	ウォータース
超純水製造装置	Elix UV/Milli-Q Advantage A10 システム	メルク
電子分析天秤	ME235S	ザルトリウス
エッペンドルフピペット	4910	エッペンドルフ
サーモレコーダ	TR-71S	ティアンドデイ

## 15 測定の実施

## 15.1 実施内容

- 試料： ①0.5 mg/mL の投与液 (媒体：生理食塩液)  
②1.5 mg/mL の投与液 (媒体：生理食塩液)  
③5 mg/mL の投与液 (媒体：生理食塩液)
- 提供者： 試験施設
- 入手量： ①約 15 mL  
②約 15 mL  
③約 15 mL
- 保存条件： 冷蔵 (4°C 設定), 遮光
- 保存場所： プログラム低温恒温器 (IN604) No. 1  
(保存期間中はサーモレコーダ (TR-71S) にて温度をモニターし, 実測値は 3.4°C~4.6°C であった.)
- 入手日： ①2014 年 8 月 26 日

JCL14073306  
14K2906G

②2014年9月2日

③2014年9月9日

測定項目： 投与液中のSR-0379の濃度  
測定回数： 試料溶液を2本調製し、各試料溶液につき2回測定した。  
残余の取扱い： 試験責任者の指示を受け、残余試料を2014年9月25日に廃棄した。

## 15.2 試液の調製

[移動相A：水/TFA混液(1000：1)]

水2000 mL及びTFA 2 mLを混合した。減圧下、超音波による脱気後、使用した。

[移動相B：アセトニトリル/TFA混液(1000：1)]

アセトニトリル500 mL及びTFA 0.5 mLを混合した。減圧下、超音波による脱気後、使用した。

[ニードル洗浄液：アセトニトリル/水混液(4：1)]

アセトニトリル800 mL及び水200 mLを混合した。減圧下、超音波による脱気後、使用した。

[試料溶解液：移動相A/移動相B混液(9：1)]

移動相A 630 mL及び移動相B 70 mLを混合した。

移動相A 450 mL及び移動相B 50 mLを混合した。

## 15.3 留意事項

試料溶液及び標準溶液の調製には、シリコナイズ処理を施したメスフラスコ(褐色)及びホールピペットを使用した。HPLCバイアルは不活性バイアル(褐色)を使用した。

## 15.4 投与液の濃度確認試験法

## 15.4.1 試料溶液の調製

[0.5 mg/mL 投与液]

0.5 mg/mL 投与液2 mLを正確に取り、試料溶解液を加えて正確に20 mLとした。この溶液2 mLを正確に取り、試料溶解液を加えて正確に50 mLとした。

[1.5 mg/mL 投与液]

1.5 mg/mL 投与液2 mLを正確に取り、試料溶解液を加えて正確に30 mLとした。この溶液

JCL14073306  
14K2906G

2 mL を正確に取り，試料溶解液を加えて正確に 100 mL とした。

[5 mg/mL 投与液]

5 mg/mL 投与液 2 mL を正確に取り，試料溶解液を加えて正確に 50 mL とした。この溶液 2 mL を正確に取り，試料溶解液を加えて正確に 200 mL とした。

#### 15.4.2 標準溶液の調製

SR-0379 を相対湿度 30%以下の条件で 2 時間以上調湿した（実測値：24.9%～29.5%）。調湿後の SR-0379（2014 年 8 月 26 日秤量：実測値 10.00 mg，含量補正後 12.10 mg，2014 年 9 月 2 日秤量：実測値 10.00 mg，含量補正後 12.10 mg，2014 年 9 月 9 日秤量：実測値 10.02 mg，含量補正後 12.13 mg）を正確に量り，生理食塩液を加えて正確に 50 mL とした。この液 2.5 mL を正確に取り，試料溶解液を加えて正確に 100 mL とした。この液 8 mL を正確に取り，試料溶解液を加えて正確に 20 mL とした。

#### 15.4.3 測定条件

試料溶液及び標準溶液 80  $\mu$ L につき，次の条件で液体クロマトグラフィーにより測定を行い，SR-0379 のピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を自動積分法により求め，投与液中の SR-0379 濃度 ( $\mu$ g/mL) より表示濃度に対する割合 (%) を求めた。

$$\text{投与液中の SR-0379 濃度 } (\mu\text{g/mL}) = C_S \times A_T/A_S \times D$$

$C_S$  : 標準溶液の濃度 ( $\mu$ g/mL) (被験物質の採取量より算出)

$A_T$  : 試料溶液のピーク面積

$A_S$  : 標準溶液のピーク面積

$D$  : 希釈係数 (0.5 mg/mL 投与液 : 250, 1.5 mg/mL 投与液 : 750, 5 mg/mL 投与液 : 2500)

計算に用いたピーク面積は 2 回注入の試料溶液の平均値及び試料溶液前後の標準溶液の平均値を用いた。

$$\text{表示濃度に対する割合 } (\%) = C \times 100 / L$$

$C$  : 投与液中の SR-0379 濃度 ( $\mu$ g/mL)

$L$  : 表示濃度 ( $\mu$ g/mL)

[測定条件]

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 220 nm)



JCL14073306  
14K2906G

カラム： COSMOSIL Protein-R Packed Column (4.6 mmI.D.×250 mm)  
ガードカラム： COSMOSIL Protein-R Guard Column (4.6 mmI.D.×10 mm)  
カラム設定温度： 25°C  
移動相 A： 水/TFA 混液 (1000 : 1)  
移動相 B： アセトニトリル/TFA 混液 (1000 : 1)  
ニードル洗浄液： アセトニトリル/水混液 (4 : 1)  
流量： SR-0379 の保持時間が約 7 分になるように調整した (1.170, 1.200 及び  
1.250 mL/min) (移動相 A : 72%, 移動相 B : 28%)  
注入量： 80 µL  
オートサンプラー設定温度： 5°C

## [システム適合性]

システムの再現性：15.4.2 で調製した標準溶液 80 µL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すと、SR-0379 のピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下であること。

## 15.4.4 判断基準

表示濃度に対する割合 (%) が 90~110 % の範囲内であること。

## 15.5 数値の取り扱い

採取量： 実測値 (有効数字 4 桁以上)  
ピーク面積： 実測値 (平均値は、四捨五入して実測値と同じ桁数)  
標準偏差： 四捨五入して平均値の最小桁の一つ下  
相対標準偏差： 四捨五入して小数点以下 1 桁  
SR-0379 濃度及び平均値： 四捨五入して有効数字 4 桁  
表示濃度に対する割合 (%)： 四捨五入して小数点以下 1 桁

## 16 予見することができなかった測定の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事象及び試験計画書に従わなかったこと

予見することができなかった測定の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事象及び試験計画書に従わなかったことはなかった。

JCL14073306  
14K2906G

## 17 測定結果及び考察

## 17.1 測定結果

測定結果を表 1 に示す。

0.5 mg/mL, 1.5 mg/mL 及び 5 mg/mL 投与液の表示濃度に対する割合 (%) は判断基準を満たしたため、投与液は正しく調製されていると判断した。

表 1. 投与液中の SR-0379 の濃度確認試験結果

投与液	表示濃度に対する割合 (%)
0.5 mg/mL 投与液 (媒体：生理食塩液)	95.7
	95.5
1.5 mg/mL 投与液 (媒体：生理食塩液)	108.3
	102.6
5 mg/mL 投与液 (媒体：生理食塩液)	101.6
	101.4

システム適合性結果：

システムの再現性；相対標準偏差は 1.2 % 及び 1.3 % であり、判断基準を満たした。

## 17.2 クロマトグラム

試料溶液 (0.5 mg/mL, 1.5 mg/mL 及び 5 mg/mL 投与液) 及び標準溶液のクロマトグラムの一例を図 1～図 4 に示す。

JCL14073306  
14K2906G

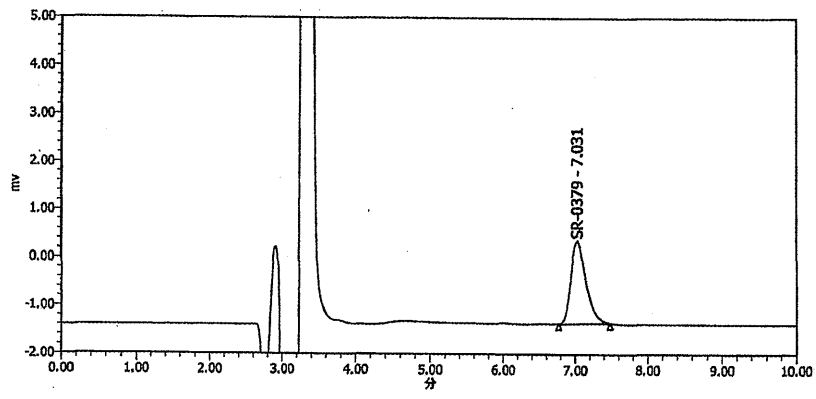


図 1. 試料溶液 (0.5 mg/mL 投与液) のクロマトグラム

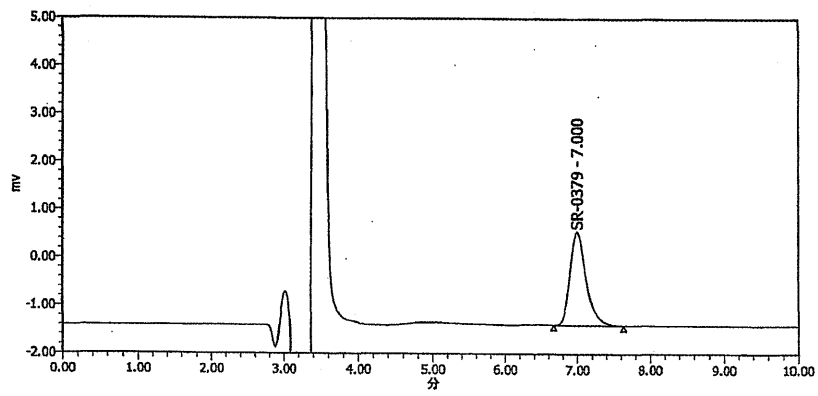


図 2. 試料溶液 (1.5 mg/mL 投与液) のクロマトグラム

JCL14073306  
14K2906G

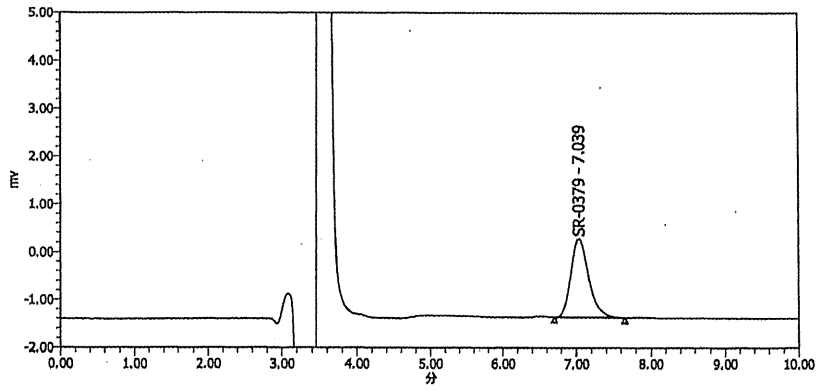


図 3. 試料溶液 (5 mg/mL 投与液) のクロマトグラム

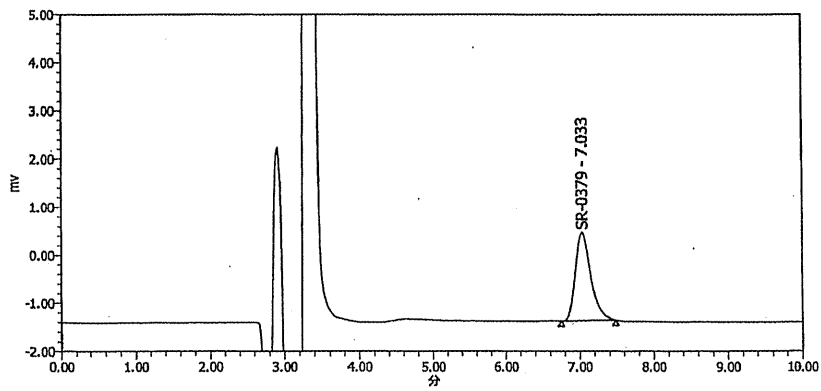


図 4. 標準溶液のクロマトグラム

JCL14073306  
14K2906G

## 18 試験関係資料の保存

保存書類：試験計画書の写し，試験計画書変更書の写し，濃度測定計画書，濃度測定計画書変更書，生データ，濃度測定報告書及びその他の記録文書

保存施設：株式会社JCLバイオアッセイ 大阪ラボ 資料保存施設

保存期間：濃度測定報告書作成日から10年間保存する。その後の保存については測定委託者と協議の上決定する。

## 19 濃度測定報告書の訂正

濃度測定報告書を訂正する場合，試験主任者は，訂正事項，理由，内容を文書「濃度測定報告書訂正書」に明記し，署名を行い，試験責任者にその写しを提出する。また，原本は，試験関係資料として濃度測定報告書とともに試験場所資料保存施設に保存する。

## 20 濃度測定報告書の作成

作成

試験主任者：

北野 隆行

日付：2014年12月18日

JCL14073306  
14K2906G

## 21 信頼性保証陳述書

測定番号：JCL14073306

本測定が、試験計画書及び標準操作手順書に従って実施され、本濃度測定報告書が、測定の方法及び生データを正確に反映していることを保証いたします。

試験計画書及び試験計画書変更書については、試験場所に関する部分のみ調査しました。

## 試験場所

調査項目	調査日	報告日	
		試験場所 管理責任者	試験主任者
試験計画書	2014年7月23日	2014年7月23日	2014年7月23日
測定の実施-1	2014年8月20日	2014年8月20日	2014年8月20日
測定の実施-2	2014年8月26日	2014年8月26日	2014年8月26日
生データ-1	2014年8月29日	2014年8月29日	2014年8月29日
生データ-2	2014年9月4日	2014年9月4日	2014年9月4日
生データ-3	2014年9月12日	2014年9月12日	2014年9月12日
試験計画書変更書 (第3回目)	2014年10月1日	2014年10月1日	2014年10月1日
濃度測定報告書草案	2014年12月3日	2014年12月3日	2014年12月3日
濃度測定報告書	2014年12月18日	2014年12月18日	2014年12月18日

測定の実施-1：被験物質の入手・管理

測定の実施-2：試料の入手、標準溶液及び試料溶液の調製、HPLC条件

JCL14073306  
14K2906G

## 試験施設

調査項目	報告日		
	運営管理者	主信頼性保証部門 責任者	試験責任者
試験計画書	2014年7月23日	2014年7月23日	2014年7月23日
測定の実施-1	2014年8月26日	2014年8月26日	2014年8月26日
測定の実施-2	2014年8月26日	2014年8月26日	2014年8月26日
生データ-1	2014年12月18日	2014年12月18日	2014年12月18日
生データ-2	2014年12月18日	2014年12月18日	2014年12月18日
生データ-3	2014年12月18日	2014年12月18日	2014年12月18日
試験計画書変更書 (第3回目)	2014年12月18日	2014年12月18日	2014年12月18日
濃度測定報告書草案	2014年12月18日	2014年12月18日	2014年12月18日
濃度測定報告書	2014年12月18日	2014年12月18日	2014年12月18日

測定の実施-1：被験物質の入手・管理

測定の実施-2：試料の入手，標準溶液及び試料溶液の調製，HPLC条件

株式会社JCLバイオアッセイ 大阪ラボ

2014年12月18日

試験場所信頼性保証部門責任者：

森 俊之

## 信頼性保証部門陳述書

試験表題：SR-0379 の無麻酔サルを用いた心血管系安全性薬理試験

試験番号：14K2906G

標記試験は下記 GLP を適用して実施され、最終報告書には試験の実施方法が正確に記載され、かつ生データが正確に反映されていることを確認した。

信頼性保証部門による調査及び報告は、別紙の日程で実施した。

医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令（医薬品 GLP）

（平成 9 年 3 月 26 日 厚生省令第 21 号、

一部改正：平成 20 年 6 月 13 日 厚生労働省令第 114 号）

（信頼性保証部門責任者）

高橋善康

高橋 善康

株式会社シミックバイオリサーチセンター

2015 年 1 月 20 日



# 調査表

試験番号: 14K2906G

調査項目	調査日	試験責任者 報告日	運営管理者 報告日
動物選別	2014年8月25日	2014年8月27日	2014年8月27日
試験計画書	2014年7月23日	2014年7月23日	2014年7月23日
動物受入/検収/個体識別/体重測定	2014年7月23日	2014年7月23日	2014年7月23日
試験計画書変更書(1)	2014年8月5日	2014年8月7日	2014年8月7日
送信器埋込	2014年8月7日	2014年8月7日	2014年8月7日
被験物質の配布	2014年8月19日	2014年8月21日	2014年8月21日
血圧・心拍数・心電図測定(テレメトリー:馴化期間)	2014年8月19日	2014年8月21日	2014年8月21日
試料送付(被験物質)	2014年8月19日	2014年8月21日	2014年8月21日
投与検体の秤量・調製	2014年8月21日	2014年8月21日	2014年8月21日
試験計画書変更書(2)	2014年8月22日	2014年8月22日	2014年8月22日
分析サンプル送付	2014年8月25日	2014年8月27日	2014年8月27日
血圧・心拍数・心電図測定(テレメトリー)/行動観察	2014年9月3日	2014年9月3日	2014年9月3日
検体投与	2014年9月3日	2014年9月3日	2014年9月3日
試験計画書変更書(3)	2014年10月1日	2014年10月1日	2014年10月1日
報告書第1稿及び生データ	2014年11月20日	2014年11月21日	2014年11月21日
最終報告書	2015年1月20日	2015年1月20日	2015年1月20日

治験実施計画書番号： 561PT

版 号： 第 1.1 版

作成年月日： 2015年1月22日

## SR-0379 液の皮膚刺激性試験（第Ⅰ相臨床試験）

- パッチテストによる皮膚安全性の検討 -

### 治験総括報告書

自ら治験を実施する者

医療法人社団信濃会 信濃坂クリニック

## 自ら治験を実施する者の治験総括報告書の責任者の署名

治験の標題：SR-0379 液の皮膚刺激性試験（第 I 相臨床試験）

- バッチテストによる皮膚安全性の検討 -

治験実施計画書番号：561PT

報告書作成日：2015 年 1 月 22 日

版番号：第 1.1 版

私は、本報告書が正確に治験の実施と結果を記述していることを確認しました。

氏名：武士 仁彦

署名：

武士 仁彦

所属：医療法人社団信濃会 信濃坂クリニック

日付：(西暦) 2015 年 1 月 22 日

## 1. 標題ページ

治 験 の 標 題	SR-0379 液の皮膚刺激性試験 (第 I 相臨床試験) - パッチテストによる皮膚安全性の検討 -
治 験 薬 名	SR-0379 液 ( SR ペプチドを 0% (生理食塩水)、0.02%、0.1%、 0.25%、0.5%含有する水溶液)
対 象	日本人健康成人男性
治 験 デ ザ イ ン	<p>本邦において標準化されているパッチテストの方法<sup>7)</sup>に従って単盲検法で実施する。また、被験者の安全性確認のため自覚症状、他覚所見 (診察)、バイタルサイン、心電図、臨床検査を観察、検査する。</p> <p>Finn chamber on Scanpor<sup>®</sup> (SmartPractice.jp.Inc.社製) 付属の濾紙を白色ワセリンで chamber 上に固定し、その上に SR-0379 液(0% (生理食塩水)、0.02%、0.1%、0.25%、 0.5%)それぞれを 15μL ずつ滴下し、これを背部傍脊椎の左の外見上正常な場所に Scanpor tape<sup>®</sup> を用いて 48 時間塗布する。また、Scanpor tape<sup>®</sup>塗布後、テストユニットを絆創膏で補強する。塗布後 48 時間に除去、軽く清拭する (皮膚所見判定医師以外が行う)。治験薬塗布開始前、治験薬除去後 1 時間、24 時間にはパッチテスト判定をする。</p> <p>各被験者への治験薬の塗布部位は、あらかじめ治験薬割付担当者により作成した割付表に従い、パッチテストの皮膚所見判定医師にはその割付内容を秘匿する。</p>
自ら治験を実施する者	医療法人社団信濃会 信濃坂クリニック
治験実施計画書番号	561PT
開発のフェーズ	第 I 相 (皮膚安全性試験)
治験開始日	2014 年 10 月 22 日 (最初の被験者の同意取得日)
治験の早期中止	なし
治験終了日	2014 年 11 月 13 日 (最終の被験者の観察日)
治験責任医師	医療法人社団信濃会 信濃坂クリニック 院長 武士 仁彦
医学専門家	該当なし
治験統括責任者	該当なし
G C P 準拠の陳述	<p>本治験は、「ヘルシンキ宣言 (ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則) (2013 年 10 月改訂) に基づく倫理的原則、「薬事法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2」に規定する基準、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号) 及び当該省令の一部を改正する省令「以下、GCP」を遵守して実施した。</p> <p>監査担当者: MORE Medical 株式会社 責任者: 取締役 大西 清</p>
報告書作成日	2015 年 1 月 22 日