

図 本品容器とフィブラストスプレー（左：本品，右：フィブラストスプレー）

7.4. 機能性の調査

①噴霧量

本品及びフィブラストスプレーの噴霧量（精製水）を測定した。結果は下表のとおり、本品の容器（スプレーノズル）は、ほぼ安定した噴霧量を示した。一方、噴霧後の残液量はいずれも3g程度あり、何らかの対策又は充填量の調整が必要と考えられた。結果の詳細を添付資料(4)に示す。

仕様		本品の容器			フィブラストスプレー)*1
		n=1	n=2	n=3	
安定噴霧までの噴霧回数		5	8	7	5
噴霧精度 (g) *2	測定噴霧数	63	56	55	65
	平均噴霧量	0.05406	0.05017	0.05208	0.06307
	σ	0.001	0.007	0.002	0.002
	最小	0.04903	0.00314 0.04748*3	0.04578	0.05759
	最大	0.05556	0.05351	0.05558	0.06904
	幅	0.00653	0.05037	0.00980	0.01145
噴霧後の最終残液量(g)		3.549	3.002	3.018	(実施せず)

*1：スプレーノズルのみ使用して、噴霧量を測定

*2：安定した噴霧回数全データにて算出

*3：0.00314 (g) を棄却した場合の最小噴霧量

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．

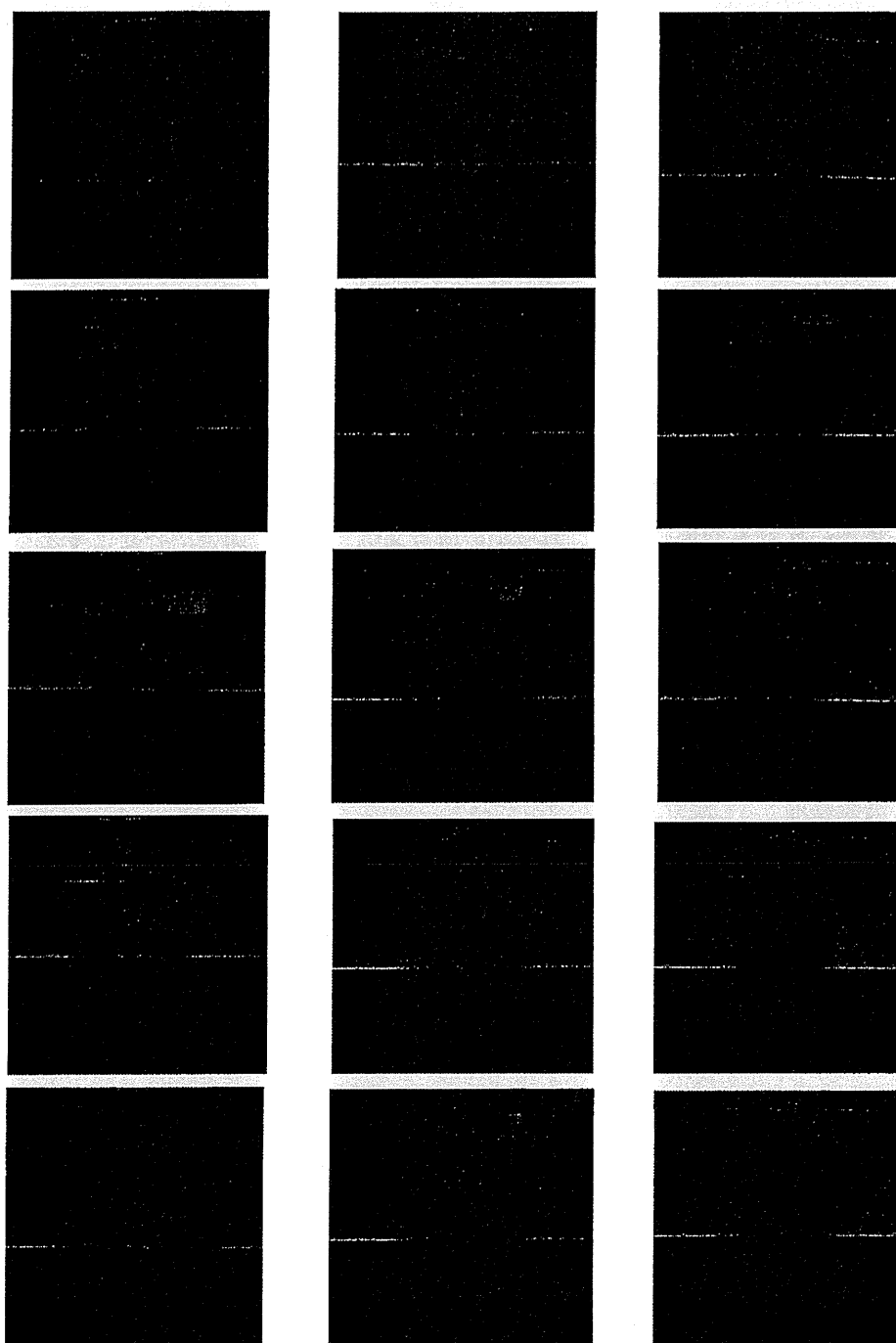


図 本品容器のスプレーの状態

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	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	

詳細を添付資料(6)に示す。

8. 1. 3. 分析法バリデーシヨンの結果

分析法バリデーシヨンの結果を示す。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 μ 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 μ 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 $\mu\text{g/mL}$	適
定量限界	$RSD \leq 10\%$, $S/N \geq 10$	・ $RSD = 1.7\%$ ・ $S/N = 29$	
直線性	$R \geq 0.995$	0.41~16.31 $\mu\text{g/mL}$ $R = 0.99952$	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 $\mu\text{g/mL}$ 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 $\mu\text{g/mL}$ 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 $\mu\text{g/mL}$: 89.4 1~20 $\mu\text{g/mL}$: 95.2 5~20 $\mu\text{g/mL}$: 99.0	1 $\mu\text{g/mL}$ 以上で 適
	回収率の 95%信頼区間 $100 \pm 10\%$	0.5~20 $\mu\text{g/mL}$: 81.6~97.2 1~20 $\mu\text{g/mL}$: 90.7~99.7 5~20 $\mu\text{g/mL}$: 97.4~101.5	1 $\mu\text{g/mL}$ 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.

全容濃度	保存温度	保存期間	性状	確認試験	pH	含量 (%)	残存率 (%) SIN	吸光度(面積)							
								SR-0379 29.4 0.017	SR-0364 30.0 0.964	SR-0379 30.4 1.000	SR-15017 31.6 1.017	SR-12629 32.0 1.023	SR-11039 33.6 1.038	SR-11041	
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)	開始時	-	無色澄明な液	適合	4.05	91.4	100	N/D	N/D	-	N/D	N/D	N/D
60°C	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
80°C	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
	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
光	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
	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

治験実施計画書番号： 561PT
版 番 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）

- パ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⁷⁾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[®]（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[®] を用いて 48 時間塗布する。また、Scanpor tape[®]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
GCP 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