

この記録は原本を
複写したものです
日付: 2016.05.17
署名: 松岡 千明

試験番号 I-15-248

最終報告書

MC ウォーターのモルモットにおける皮膚感作性試験 (Maximization test)

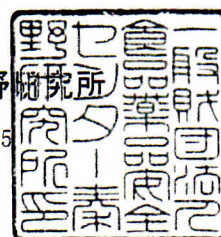
株式会社 Santa Mineral 委託

試験施設

一般財団法人食品薬品安全センター 秦野

〒257-8523 神奈川県秦野市落合 729 番地の 5

TEL 0463-82-4751



試験契約書番号 15-契-146

試験委託者 株式会社 Santa Mineral
(東京都港区浜松町 2-6-4-1401)

試験番号 I-15-248

被験物質 MC ウォーター

試験項目 皮膚感作性試験 (Maximization test)

試験開始日 2016 年 3 月 1 日

試験終了日 試験責任者の押印日

資料保存場所 秦野研究所資料保存施設

保存期間 試験終了後 5 年間
その後の保存については試験委託者と協議する。

運営管理者 一般財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所
所長 小島幸一

試験は、「Biological Evaluation of Medical Devices-Part1: Evaluation and Testing within a Risk Management Process」(ISO 10993-1, October 15, 2009)に基づき、「医療機器の製造販売承認申請等に必要となる生物学的安全性評価の基本的考え方について」(平成 24 年 3 月 1 日、薬食機発 0301 第 20 号)、「Biological Evaluation of Medical Devices-Part 10: Tests for Irritation and skin sensitization」(ISO 10993-10, August 1, 2010)および「Biological Evaluation of Medical Devices-Part 12 : Sample Preparation and Reference Materials」(ISO 10993-12, July 1, 2012)に準拠し、厚生労働省令第 37 号「医療機器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 17 年 3 月 23 日、一部改正 厚生労働省令第 115 号 平成 20 年 6 月 13 日および厚生労働省令第 87 号 平成 26 年 7 月 30 日)を遵守して実施したものである。

2016 年 5 月 17 日

試験責任者 松岡千明



試験従事者

試験責任者	松岡千明(安全性評価室)
試験担当主任者	高岡裕
試験担当者	
投与・観察	高岡裕、松岡千明、磯江孝治、下澤和廣、村田龍介、横田世奈、 駒野紗織
検体調製	稲田浩子、西垣嘉人
動物飼育管理(検疫を含む)	堀内伸二、高岡裕、松岡千明、磯江孝治、下澤和廣、村田龍介、 横田世奈、駒野紗織、三ッ谷健司、今野稔
被験物質管理	三枝克彦(被験物質管理責任者)

目次

要約.....	5
試験目的	5
試験ガイドラインと GLP.....	5
動物愛護	5
材料と方法	6
1. 被験物質	6
2. 陽性対照物質.....	6
3. 免疫増強剤と感作増強剤	6
4. 溶媒と器材.....	7
5. 投与検体.....	7
6. 使用動物と飼育条件.....	7
7. 群分け法と個体識別法.....	8
8. 予備試験.....	8
9. 本試験	8
予見する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.....	11
試験成績と考察	11
参考文献	12
表	13
写真.....	19
資料.....	21

(最終ページ:21 ページ)

信頼性保証陳述書

要約

生物学的安全性評価の情報を得るために、MC ウォーター（以下、試験液と記す）のモルモットにおける皮膚感作性試験（Maximization）を実施した。

一次感作（処置第 1 日）では、試験液と免疫増強剤である Freund's complete adjuvant をモルモットの肩甲骨上部に皮内投与した。二次感作（処置第 8 日）では、その前日に 10 w/w% ラウリル硫酸ナトリウムを開放塗布しておいた皮内投与部位を含む肩甲骨上部の区域に試験液を 48 時間閉塞貼付した。惹起（処置第 22 日）では、試験液および注射用水を 24 時間閉塞貼付した。判定は、貼付物除去後 24 時間および 48 時間に Draize 法の判定基準（1959 年）に準拠して行った。その結果、いずれの判定時間においても被験物質による陽性反応は認められなかった。

以上の結果より、この試験条件下では、MC ウォーターは、モルモットに対して皮膚感作性を示さないと結論した。

試験目的

生物学的安全性評価の情報を得るために、MC ウォーターのモルモットにおける皮膚感作性試験（Maximization test）を実施した。

試験ガイドラインと GLP

試験は、「Biological Evaluation of Medical Devices-Part1: Evaluation and Testing within a Risk Management Process」(ISO 10993-1, October 15, 2009)に基づき、「医療機器の製造販売承認申請等に必要生物学的安全性評価の基本的考え方について」(平成 24 年 3 月 1 日、薬食機発 0301 第 20 号、以下、薬食機発 0301 第 20 号と記す)、「Biological Evaluation of Medical Devices-Part 10: Tests for Irritation and skin sensitization」(ISO 10993-10, August 1, 2010、以下、ISO 10993-10 と記す)および「Biological Evaluation of Medical Devices-Part 12 : Sample Preparation and Reference Materials」(ISO 10993-12, July 1, 2012、以下、ISO 10993-12 と記す)に準拠し、厚生労働省令第 37 号「医療機器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 17 年 3 月 23 日、一部改正 厚生労働省令第 115 号 平成 20 年 6 月 13 日および厚生労働省令第 87 号 平成 26 年 7 月 30 日)を遵守して実施した。

動物愛護

全ての実験操作は、「Biological Evaluation of Medical Devices - Part 2: Animal Welfare Requirements」(ISO 10993-2, July 15, 2006)を参考に、「動物の愛護及び管理に関する法律」(昭和 48 年 10 月 1 日、

法律第 105 号、平成 26 年 5 月 30 日 一部改正)、「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」(平成 18 年 4 月 28 日、環境省告示第 88 号、平成 25 年 8 月 30 日 一部改正)および「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」(平成 27 年 2 月 20 日、科発 0220 第 1 号)を遵守し、「一般財団法人食品薬品安全センター動物実験に関する指針(機関内規程)」(平成 2 年 10 月 1 日、平成 27 年 4 月 20 日改定)に基づいて実施(動物実験承認番号:1150407A)した。なお、承認された動物実験計画からの変更はなかった。

材料と方法

1. 被験物質

- | | |
|-------------|---|
| 1) 名称 | MC ウォーター |
| 2) 概要 | MC ウォーター製造装置を用いて水道水より調製した pH12 前後の MC ウォーター |
| 3) 組成 | カルシウム、炭素を含む水 |
| 4) 外観、性状 | 無色無臭のミネラル分散液 |
| 5) 受領日(採水日) | 2016 年 3 月 22 日(一次感作日)、2016 年 3 月 29 日(二次感作日)、2016 年 4 月 12 日(惹起日) |
| 6) 安定性 | GLP 基準での確認はされていないが、試験委託者からの情報(資料 1 参照)に基づき、3 回の投与は採水後 5 時間以内に実施したため安定であり、試験結果の信頼性に影響しないと判断した。 |
| 7) 保管条件 | 室温(保管せずに直ちに用いた) |
| 8) 提供者 | 株式会社 Santa Mineral |

2. 陽性対照物質

陽性対照物質には、1-Chloro-2,4-dinitrobenzene(DNCB、ロット番号:YSJ7205、CAS No. 97-00-7、外観・性状:淡黄色の結晶、使用期限:2019 年 1 月 4 日、製造元:和光純薬工業、保管条件:室温、遮光)を選択した。DNCB は、一次感作および二次感作ではオリーブ油、惹起ではエタノールに溶解した。DNCB の濃度は、皮膚感作性が誘発されることが知られている濃度、すなわち、一次感作および二次感作では 0.1 w/v%、惹起では 0.1 および 0.01 w/v% を検体とした。検体は、いずれも用時調製した。

3. 免疫増強剤と感作増強剤

一次感作時には、免疫増強剤として Freund's complete adjuvant(FCA、ロット番号:4287998、使用期限:2017 年 10 月 12 日、製造元:Difco、保管条件:室温(開封後は冷蔵))を用いた。FCA と注射用水または試験液は、等量(v/v)ずつポリエチレンチューブで接続したルアーロックシリンジに入れて混合し、油中水(w/o)型乳化物とした。FCA と DNCB とは等量混合液とし、それぞれの検体とした。これらの検体は、いずれも用時調製した。

二次感作時には、感作増強措置として 10 w/w% ラウリル硫酸ナトリウム[10 w/w% SLS、有効期限：2016 年 12 月 9 日(調製後 1 年間)、保管条件：冷蔵、基剤：白色ワセリン(ロット番号：PDQ6798、製造元：和光純薬工業、室温保管)、SLS(ロット番号：PDG9007、製造元：和光純薬工業、保管条件：室温)]を用いた。

4. 溶媒と器材

試験には、下記の溶媒および器材(動物試験用)を使用した。

名称(略称) [サイズ、処理]	ロット番号	製造元
溶媒		
日本薬局方注射用水(注射用水)	C53VT1(製造番号)	光製薬
日本薬局方オリーブ油(オリーブ油)	TL-04(製造番号)	小堺製薬
エタノール	KPM0117	和光純薬工業
器材		
バイタック VF-81(VF-81)		サンゴバン
濾紙 No.131(濾紙)[約 2×4 cm、VF-81 で裏打]		東洋濾紙
粘着性伸縮包帯		アルケア
リント布[約 1.5×1.5 cm、VF-81 で裏打]		スズラン

5. 投与検体

食品薬品安全センターで実施した、惹起の濃度を決定するための「8. 予備試験」の結果、被験物質の適用部位では紅斑および浮腫は認められなかったことから、一次感作、二次感作および惹起では被験物質をそのまま試験液として用いた。

6. 使用動物と飼育条件

4 週齢のモルモット(Slc:Hartley、SPF)を、日本エスエルシーから購入し、入荷日を含む 7 日間の検疫・馴化終了後、検疫室から飼育室に移して群分けを行い、実験開始までの 5 日間をさらに馴化期間とした。動物の一般状態および体重推移に異常は認められなかった。以下に、購入動物の入荷日、入荷動物数、性および体重を示した。なお、体重値の処理には、小数第 1 位を四捨五入した数値を用いた。

動物の入荷日、入荷動物数、性および体重

動物入荷日：2016 年 3 月 10 日

入荷動物数、性：25 匹、雌(非妊娠、未経産)

入荷時体重：246～279 g

検疫終了時体重：291～348 g

予備試験動物の適用日体重(3 匹)：310～366 g

本試験動物の実験開始日体重(20 匹)：338～394 g

動物は、許容温度 21.0～25.0℃、許容湿度 40.0～75.0%、換気設定約 15 回／時、明暗サイクル 12 時間(7 時～19 時:点灯、19 時～7 時:消灯)に設定された飼育室で、金属製金網床ケージ(260 W×380 D×200 H mm)に、検疫期間中は 3 または 2 匹ずつ、群分け後は 2 または 1 匹ずつ収容した。また、固型飼料(RC4、オリエンタル酵母工業)および飲料水(秦野市水道局給水)は自由摂取とした。

なお、飼育期間中の温湿度の実測値(温度:23.0～23.5℃、湿度:52.0～69.0%)は許容範囲内にあった。また、供給した飼料および飲料水の分析結果では、試験に支障をきたす可能性のある混入物は認められなかった。

7. 群分け法と個体識別法

本試験用の動物は、検疫終了時の体重を基に体重別層化無作為抽出法により 10 匹 1 群(被験物質群)と 5 匹 2 群(陰性対照群および陽性対照群)の 3 群に群分けした。動物の個体識別は、検疫期間中には動物の頭・背部に同一ケージ内の動物識別表示を、群分け後には動物の耳介背面に動物番号を、必要に応じて動物の頭部に同一ケージ内の動物識別表示を油性フェルトペンで記入して行った。さらに、検疫期間中は、動物カードに試験番号および馴化番号を、群分け後は、群ごとに色の異なる動物カード(I 群:桃色、II 群:緑、III 群:黄土色)に試験番号、動物番号および感作物質名を、予備試験動物については、動物カード(白)に、試験番号、予備試験動物番号を、余剰動物については、動物カード(白)に試験番号、余剰動物番号を記入し、それを動物番号順に配置したケージに掛けた。なお、余剰動物(2 匹)については、処置第 1 日にスキルトレーニングのための試験(試験番号:S-15-081)に移管した。予備試験の動物(3 匹)は予備試験の判定終了日に、本試験動物(20 匹)については、本試験の判定終了日に炭酸ガス吸入法で安楽死させた。

8. 予備試験

本試験の惹起時に用いる被験物質の刺激性の有無を確認する目的で、「ISO 10993-10」および「薬食機発 0301 第 20 号」に準拠して予備試験を行った。

動物は、適用前日に適用部位をバリカンおよびシェーバーを用いて剪毛および剃毛した。試験は、被験物質および注射用水の各 0.1 mL を 24 時間閉塞貼付(側腹部、3 匹)した。その結果、全身毒性の発現は認められなかった。適用部位の観察を、本試験の判定基準に準拠して、貼付物除去後 24 時間および 48 時間に観察した結果、刺激性は認められなかった。

以上の結果に基づいて、一次感作、二次感作および惹起では被験物質をそのまま試験液として適用することとした。

9. 本試験

1) 試験法選択理由

試験液は、皮内投与が可能であると判断し、「ISO 10993-10」および「薬食機発 0301 第 20 号」に準拠して Maximization test 法¹⁾で試験を実施することとした。なお、投与量、投与方法、投与経路、投与回

数および投与期間については「ISO 10993-10」および「薬食機発 0301 第 20 号」に記載された方法に準拠した。

2) 群構成、動物数および動物番号

以下に、群構成、動物数および動物番号を示した。

群	動物数	動物番号
I 群 : 被験物質群(試験液)	10 匹	(I-1~I-10)
II 群 : 陰性対照群(注射用水)	5 匹	(II-1~II-5)
III 群 : 陽性対照群(DNCB)	5 匹	(III-1~III-5)
計 20 匹		

3) 一般状態の観察および体重測定

一般状態の観察は、動物飼育期間中毎日 1 回行った。体重測定は、実験開始日〔一次感作日(処置第 1 日)〕、二次感作開始日(処置第 8 日)、処置第 15 日、惹起開始日(処置第 22 日)および実験終了日〔貼付物除去後 48 時間判定日(処置第 25 日)〕に行った。余剰動物については、実験開始日まで体重測定を行った。また、体重測定の結果に関しては、群の平均値と標準偏差を求めた。なお、体重値の処理には、小数第 1 位を四捨五入した数値を用いた。

4) 一次感作

感作皮内投与を行う前日にバリカンを用いて剪毛しておいた肩甲骨上部皮膚のうち、約 2×4 cm の区画の 6 か所(図 1 の A~C、左右対称)に油性フェルトペンで印をつけた後、以下の A~C に示した投与検体を 0.1 mL ずつ皮内投与(処置第 1 日)した。

感作皮内投与物質

A(前方左右)

全群共通 : FCA と注射用水の 1:1 の油中水(w/o)型乳化物

B(中部左右)

I 群 : 試験液

II 群 : 注射用水

III 群 : 0.1 w/v% DNCB オリーブ油溶液

C(後方左右)

I 群 : FCA と試験液の 1:1 の油中水(w/o)型乳化物

II 群 : FCA と注射用水の 1:1 の油中水(w/o)型乳化物

III 群 : FCA と 0.2 w/v% DNCB オリーブ油溶液の 1:1 の混合液

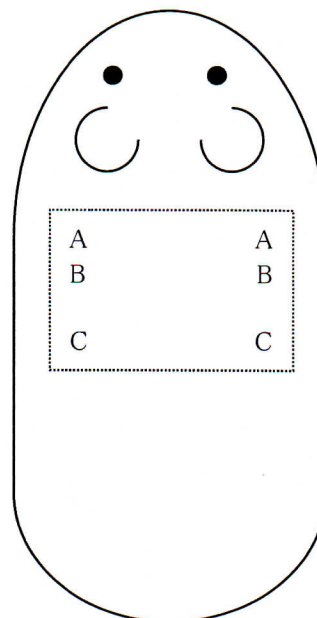


図 1

5) 二次感作

一次感作の 6 日後(処置第 7 日)に、皮内投与部位を含む肩甲骨上部の区域(図 1 の点線内)に 10 w/w% SLS 0.2 mL を開放塗布し、その翌日(処置第 8 日)、SLS をティシュペーパーで拭き取った後、二次感作を開始した。SLS の塗布では、前日に、塗布予定部位をバリカンとシェーバーを用いて剪毛お

よび剃毛しておいた。二次感作では、SLS 塗布部に、以下に示した投与検体を 0.2 mL ずつ吸収させた濾紙を貼付し、さらにその上を粘着性伸縮包帯で保持して 48 時間閉塞貼付した。なお、貼付物除去後、貼付部位には投与検体の残留は認められなかったため、拭き取りは行わなかった。

感作貼付物質

- I 群 : 試験液
- II 群 : 注射用水
- III 群 : 0.1 w/v% DNCB オリーブ油溶液

6) 惹起

二次感作を開始した 14 日後(処置第 22 日)に惹起を開始した。惹起に先立ち、前日にバリカンおよびシェーバーを用いて左右側腹部を剪毛および剃毛した。惹起では、図 2 に示した各部位(1~3)に、以下に示した投与検体を 0.1 mL ずつ吸収させたリント布を貼付し、さらにその上を粘着性伸縮包帯で保持して 24 時間閉塞貼付した。貼付物除去後、各貼付部位の 4 隅に油性フェルトペンで印をつけ、貼付部位とその周辺部をシェーバーを用いて軽く剃毛した。なお、貼付物除去後、貼付部位には投与検体の残留は認められなかったため、拭き取りは行わなかった。

惹起物質

I、II 群 :

[左側腹部]

前部・腹側 1 : 試験液

前部・背側 2 : 注射用水

III 群 :

[左側腹部]

腹側 1 : 0.1 w/v% DNCB エタノール溶液

背側 2 : 0.01 w/v% DNCB エタノール溶液

[右側腹部]

3 : エタノール

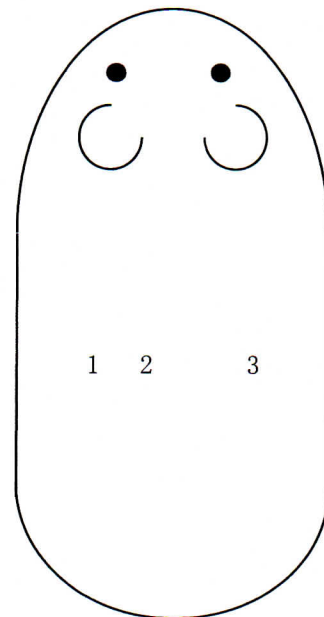


図 2

7) 判定および評価

判定は、貼付物除去後 24 ± 2 時間および 48 ± 2 時間における各貼付部位の皮膚反応について、以下に示した Draize 法の判定基準(1959 年)に準拠して行った。

① 紅斑および痂皮の形成(紅斑)

	評価点
紅斑なし	0
非常に軽度の紅斑(かろうじて識別できる)	1
はっきりした紅斑	2
中等度ないし高度紅斑	3
高度紅斑からわずかな痂皮の形成(深部損傷まで)	4
	[最高点 4]

②浮腫の形成(浮腫)

	評価点
浮腫なし	0
非常に軽度の浮腫(かろうじて識別できる)	1
軽度浮腫(はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる)	2
中等度浮腫(約 1 mm の膨隆)	3
高度浮腫(1 mm 以上の膨隆と暴露範囲を超えた広がり)	4
	[最高点 4]

[紅斑・痂皮および浮腫の合計点数の最高点 8]

惹起濃度ごとに評価点が 1 以上を示した動物を陽性として、陽性率および平均評価点を各々次式から求めた。

陽 性 率 : (群の陽性動物数/群の動物数) × 100

平均評価点 : 群の評価点の総計/群の動物数

試験液の皮膚感作性の有無に対する評価は、陽性率、平均評価点およびそれらの経時的変化、さらに陰性および陽性対照群の結果を考慮した上で総合的に行った。

8) 写真撮影

貼付物除去後 24 時間判定時に全例を撮影し、記録の補助とした。

予見する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

試験期間中に「予見することができなかった試験へ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」はなかった。

試験成績と考察

被験物質の投与に起因したと考えられる動物の途中死亡および一般状態の異常は認められなかった(表 1)。また、個体別体重を表 2 に示したが、体重の推移に異常を示した動物は認められなかった。

皮膚感作性試験の結果は表 3 に、貼付物除去後 24 時間判定および 48 時間判定における個体別評価点は表 4-1～4-2、表 5-1～5-2 に示した。また、貼付物除去後 24 時間判定時に撮影した写真のうち各群の代表例(写真 1～写真 4)を添付した。

被験物質群では、試験液で惹起した場合、いずれの判定時間においても陽性反応は認められなかった。また、注射用水で惹起した場合も、反応はすべて陰性であった。

陰性対照群では、試験液および注射用水で惹起した場合、反応はすべて陰性であった。

陽性対照群においては、0.1 w/v% DNCB エタノール溶液で惹起した場合、いずれの判定時間においても、陽性率 100%、平均評価点 6.0 の陽性反応が認められた。また、0.01 w/v% DNCB エタノール溶液で惹起した場合、いずれの判定時間においても、陽性率 100%、平均評価点、3.0 の陽性反応が認められた。一方、エタノールで惹起した場合、反応はすべて陰性であった。

以上の結果より、この試験条件下では、MC ウォーターは、モルモットに対して皮膚感作性を示さないと結論した。

参考文献

- 1) Magnusson, B. and Kligman, A. M.: The identification of contact allergens by animal assay. The guinea pig maximization test. J. Invest. Derm. 52:268 - 276 (1969)

表 1 MC ウォーターのモルモットにおける皮膚感作性試験 (Maximization test)

一般状態		
群	動物番号	所見
I 被験物質 (試験液)	I - 1	—
	I - 2	—
	I - 3	—
	I - 4	—
	I - 5	—
	I - 6	—
	I - 7	—
	I - 8	—
	I - 9	—
	I - 10	—
II 陰性対照 (注射用水)	II - 1	—
	II - 2	—
	II - 3	—
	II - 4	—
	II - 5	—
III 陽性対照 (DNCB)	III - 1	—
	III - 2	—
	III - 3	—
	III - 4	—
	III - 5	—

—: 試験期間中の一般状態に異常なし

表 2 MC ウォーターのモルモットにおける皮膚感作性試験 (Maximization test)

個体別体重(g)

群	動物番号	処置第 1 日 (一次感作日)	処置第 8 日 (二次感作 開始日)	処置第 15 日	処置第 22 日 (惹起開始日)	処置第 25 日 (貼付物除去後 48 時間判定日)
I 被験物質 (試験液)	I-1	394	452	457	519	527
	I-2	343	370	391	433	441
	I-3	381	410	460	525	521
	I-4	392	429	472	530	542
	I-5	351	364	403	436	449
	I-6	379	422	474	518	521
	I-7	370	422	455	491	496
	I-8	342	364	407	440	456
	I-9	388	428	457	519	518
	I-10	351	387	428	480	481
	平均値	369	405	440	489	495
	標準偏差	±21	±31	±31	±40	±36
II 陰性対照 (注射用水)	II-1	338	352	397	437	442
	II-2	354	388	437	504	510
	II-3	355	380	421	480	482
	II-4	369	383	427	473	486
	II-5	367	410	430	488	496
	平均値	357	383	422	476	483
	標準偏差	±12	±21	±15	±25	±25
III 陽性対照 (DNCB)	III-1	349	400	441	505	514
	III-2	338	361	410	447	452
	III-3	350	385	443	520	522
	III-4	354	390	443	502	512
	III-5	384	437	482	560	572
	平均値	355	395	444	507	514
	標準偏差	±17	±28	±26	±41	±43

DNCB: 1-Chloro-2,4-dinitrobenzene

表 3 MC ウォーターのモルモットにおける皮膚感作性試験 (Maximization test)

結果									
群	感 作			惹 起		貼付物除去後			
	適用物質	濃 度		適用物質	濃 度	24 時間判定		48 時間判定	
		一次	二次			陽性率	平均評価点	陽性率	平均評価点
I 被験物質 (試験液)	試験液	-	-	試験液	-	0	0.0	0	0.0
				注射用水	-	0	0.0	0	0.0
II 陰性対照 (注射用水)	注射用水	-	-	試験液	-	0	0.0	0	0.0
				注射用水	-	0	0.0	0	0.0
III 陽性対照 (DNCB)	DNCB	0.1	0.1	DNCB	0.1	100	6.0	100	6.0
					0.01	100	3.0	100	3.0
					0*	0	0.0	0	0.0

陽性率: (群の陽性動物数/群の動物数) × 100

平均評価点: 群の評価点の総計/群の動物数

DNCB: 1-Chloro-2,4-dinitrobenzene

溶媒(感作物質): なし(試験液)、オリーブ油(DNCB)

溶媒(惹起物質): なし(試験液)、エタノール(DNCB)

*: エタノール

表 4-1 MC ウォーターのモルモットにおける皮膚感作性試験 (Maximization test)

貼付物除去後 24 時間判定の個体別評価点 (惹起物質: 試験液、注射用水)

群	動物番号	惹起物質			
		試験液		注射用水	
		紅斑	浮腫	紅斑	浮腫
I 被験物質 (試験液)	I-1	0	0	0	0
	I-2	0	0	0	0
	I-3	0	0	0	0
	I-4	0	0	0	0
	I-5	0	0	0	0
	I-6	0	0	0	0
	I-7	0	0	0	0
	I-8	0	0	0	0
	I-9	0	0	0	0
	I-10	0	0	0	0
陽性率		0		0	
平均評価点		0.0		0.0	
II 陰性対照 (注射用水)	II-1	0	0	0	0
	II-2	0	0	0	0
	II-3	0	0	0	0
	II-4	0	0	0	0
	II-5	0	0	0	0
陽性率		0		0	
平均評価点		0.0		0.0	

判定基準

紅斑および痂皮の形成 (紅斑)

評価点

紅斑なし	0
非常に軽度な紅斑 (かろうじて識別できる)	1
はっきりした紅斑	2
中等度ないし高度紅斑	3
高度紅斑からわずかな痂皮の形成 (深部損傷まで)	4

浮腫の形成 (浮腫)

評価点

浮腫なし	0
非常に軽度な浮腫 (かろうじて識別できる)	1
軽度浮腫 (はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる)	2
中等度浮腫 (約1mmの膨隆)	3
高度浮腫 (1mm以上の膨隆と暴露範囲を超えた広がり)	4

陽性率: (群の陽性動物数 / 群の動物数) × 100

平均評価点: 群の評価点の総計 / 群の動物数

表 4-2 MC ウォーターのモルモットにおける皮膚感作性試験 (Maximization test)

貼付物除去後 48 時間判定の個体別評価点 (惹起物質: 試験液、注射用水)

群	動物番号	惹起物質			
		試験液		注射用水	
		紅斑	浮腫	紅斑	浮腫
I 被験物質 (試験液)	I-1	0	0	0	0
	I-2	0	0	0	0
	I-3	0	0	0	0
	I-4	0	0	0	0
	I-5	0	0	0	0
	I-6	0	0	0	0
	I-7	0	0	0	0
	I-8	0	0	0	0
	I-9	0	0	0	0
	I-10	0	0	0	0
陽性率		0		0	
平均評価点		0.0		0.0	
II 陰性対照 (注射用水)	II-1	0	0	0	0
	II-2	0	0	0	0
	II-3	0	0	0	0
	II-4	0	0	0	0
	II-5	0	0	0	0
陽性率		0		0	
平均評価点		0.0		0.0	

判定基準等は表 4-1 参照

表 5-1 MC ウォーターのモルモットにおける皮膚感作性試験 (Maximization test)

貼付物除去後 24 時間判定の個体別評価点(惹起物質:DNCB)

群	動物番号	惹起濃度 (w/v%)					
		0.1		0.01		0*	
		紅斑	浮腫	紅斑	浮腫	紅斑	浮腫
Ⅲ 陽性対照 (DNCB)	Ⅲ-1	4	2	2	1	0	0
	Ⅲ-2	4	2	2	1	0	0
	Ⅲ-3	4	2	2	1	0	0
	Ⅲ-4	4	2	2	1	0	0
	Ⅲ-5	4	2	2	1	0	0
陽性率		100		100		0	
平均評価点		6.0		3.0		0.0	

判定基準等は表 4-1 参照

DNCB: 1-Chloro-2,4-dinitrobenzene

*: エタノール

表 5-2 MC ウォーターのモルモットにおける皮膚感作性試験 (Maximization test)

貼付物除去後 48 時間判定の個体別評価点(惹起物質:DNCB)

群	動物番号	惹起濃度 (w/v%)					
		0.1		0.01		0*	
		紅斑	浮腫	紅斑	浮腫	紅斑	浮腫
Ⅲ 陽性対照 (DNCB)	Ⅲ-1	4	2	2	1	0	0
	Ⅲ-2	4	2	2	1	0	0
	Ⅲ-3	4	2	2	1	0	0
	Ⅲ-4	4	2	2	1	0	0
	Ⅲ-5	4	2	2	1	0	0
陽性率		100		100		0	
平均評価点		6.0		3.0		0.0	

判定基準等は表 4-1 参照

DNCB: 1-Chloro-2,4-dinitrobenzene

*: エタノール

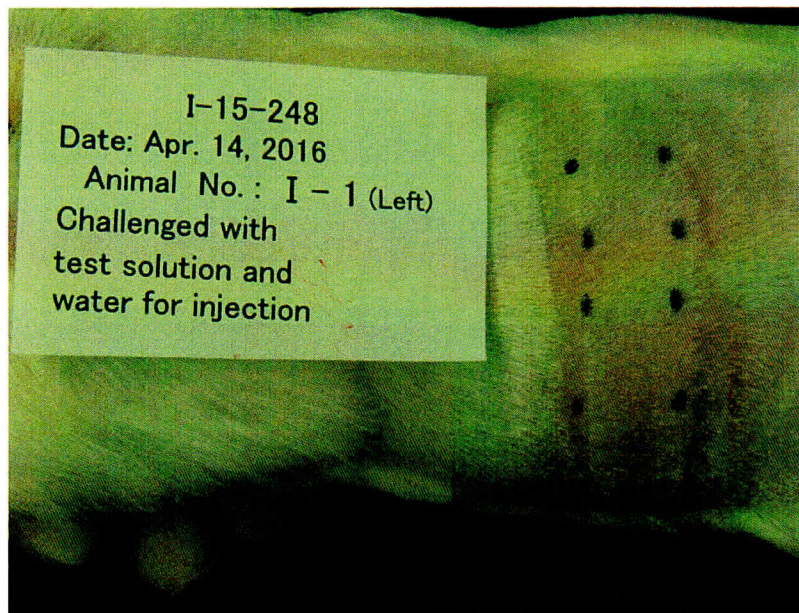


写真 1 被験物質群の左側腹部(動物番号: I - 1、貼付物除去後 24 時間判定時撮影)

惹起物質:〔背側〕注射用水

〔評価点:紅斑 0、浮腫 0〕

〔腹側〕試験液

〔評価点:紅斑 0、浮腫 0〕

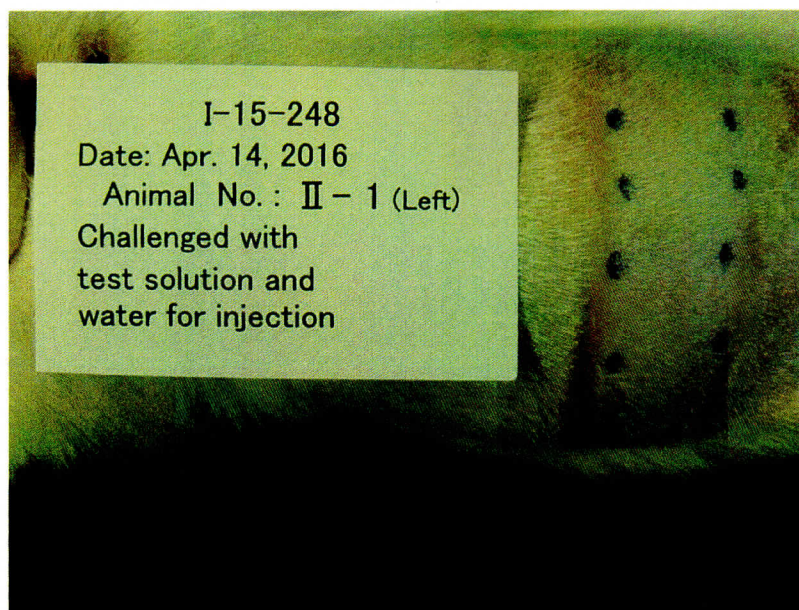


写真 2 陰性対照群の左側腹部(動物番号: II - 1、貼付物除去後 24 時間判定時撮影)

惹起物質:〔背側〕注射用水

〔評価点:紅斑 0、浮腫 0〕

〔腹側〕試験液

〔評価点:紅斑 0、浮腫 0〕



写真 3 陽性対照群の左側腹部(動物番号:Ⅲ-1、貼付物除去後 24 時間判定時撮影)

惹起物質:[背側]0.01 w/v% DNCB

[評価点:紅斑 2、浮腫 1]

[腹側]0.1 w/v% DNCB

[評価点:紅斑 4、浮腫 2]

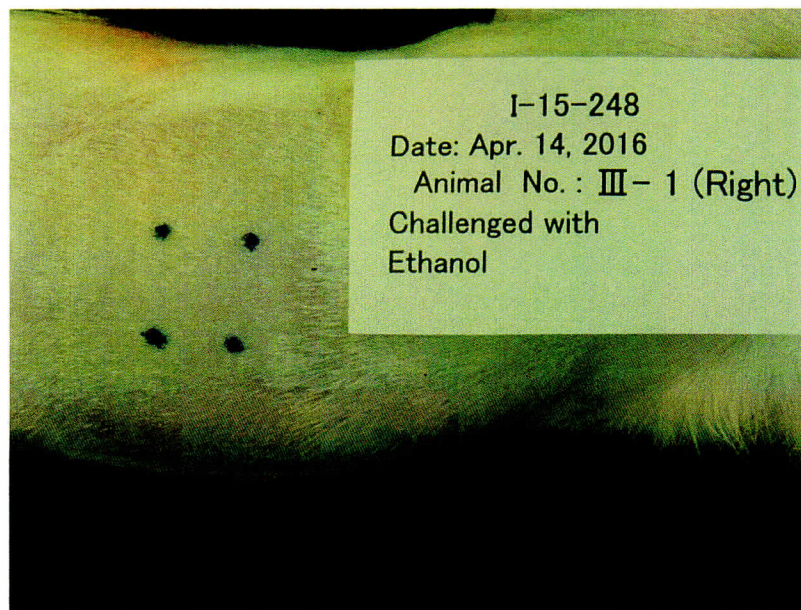


写真 4 陽性対照群の右側腹部(動物番号:Ⅲ-1、貼付物除去後 24 時間判定時撮影)

惹起物質:エタノール

[評価点:紅斑 0、浮腫 0]

資料 1

被験物質の安定性に関する情報

被験物質名称：MC ウォーター

使用期限：採水後 5 時間以内

保管条件：室温 (1-30℃)、直射日光を避ける

安定性情報：生物学的安全性試験用に提供した被験物質は、採取後 5 時間は被験物質内に含まれるミネラルが電子を補充し、被験物質全体を OH⁻ 優位な状態に維持するため、pH12 が維持される。よって、上記の保管条件下で、使用期限内に用いる限り、安定性に問題はない。

2016 年 3 月 2 日

株式会社 Santa Mineral

代表取締役

太西るみ子



信頼性保証陳述書

表題 MC ウォーターのモルモットにおける皮膚感作性試験(Maximization test)

試験番号 I-15-248

この試験に関する信頼性保証部門による調査状況等は下記のとおりであった。

調査項目	調査年月日	運営管理者および試験責任者への報告年月日
試験計画書	2016 年 3 月 1 日	2016 年 3 月 1 日
試験計画書変更書 I-15-248-No.1	2016 年 4 月 11 日	2016 年 4 月 11 日
動物の受入れおよび検疫	2016 年 3 月 10 日	2016 年 3 月 10 日
検体調製、感作皮内投与および 一般状態の観察	2016 年 3 月 22 日	2016 年 3 月 22 日
惹起	2016 年 4 月 12 日	2016 年 4 月 12 日
判定	2016 年 4 月 14 日	2016 年 4 月 14 日
報告書草案および生データ	2016 年 5 月 9 日	2016 年 5 月 9 日
最終報告書	2016 年 5 月 17 日	2016 年 5 月 17 日

試験は、厚生労働省令第 37 号「医療機器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 17 年 3 月 23 日、一部改正 厚生労働省令第 115 号 平成 20 年 6 月 13 日および厚生労働省令第 87 号 平成 26 年 7 月 30 日)を遵守して実施され、この報告書は、試験に使用された方法および手順を正確に記載し、記載された結果は試験の生データを正確に反映していることを保証する。

2016 年 5 月 17 日

一般財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所
信頼性保証部門責任者 山口肇

