

指摘事項 3：

適格性判定委員会はどのタイミングで介入するのか？現在のプロトコルでは仮登録の際に委員会にかけることになっているが本登録までに病状が進行していることも考えられるため委員会を諮問機関と位置づけ本登録前にも委員会にかけられるよう変更すべきである。

主治医の判断で仮登録から本登録までに大きく状態の変化がない患者は委員会に報告のみとし、大きく状態が変化した患者は再度委員会にかけられるよう変更すべきである。

[回答]：

ご指摘通り、本登録までに病状が進行していることも考えられるため委員会を諮問機関と位置づけ本登録前にも委員会にかけられるよう修正いたしました。

また、主治医の判断で仮登録から本登録までに大きく状態の変化がない患者は委員会に報告のみとし、大きく状態が変化した患者は再度委員会に諮問するよう修正致しました。

(実施計画書 P16)

指摘事項 4 :

患者説明文書 3. 「臨床研究への参加同意と同意撤回はいつでも自由にできます」の項について

「なお、撤回される場合もできる限り、担当医と面談の上、その後の治療法などについても説明を受けるようにしてください。」の文言は治療プロトコルではないので削除すること。

[回答] :

ご指摘に従い、同意説明文書 3. 「臨床研究への参加同意と同意撤回はいつでも自由にできます」の項について「なお、撤回される場合もできる限り、担当医と面談の上、その後の治療法などについても説明を受けるようにしてください。」の文言は治療プロトコルではないので削除致しました（同意説明文書 P2）。

指摘事項 5：

患者説明文書の下線数字と同意書の項目の番号とで相違が生じているため修正すること。

[回答]：

ご指摘の通り、同意説明文書の下線数字の項目と同意書の項目とで相違がありました。同意書を修正致しました。

また、同意書において、「臨床研究」という言葉を用いるべき箇所に「治療」という言葉が残っていましたので、これを修正致しました。（「⑤治療の方法」を「⑥臨床研究の方法」に修正）

指摘事項 6 :

患者説明文書 13. 健康被害が生じた場合の補償について
どの保険会社とどの程度の補償の契約がなされているか説明できる書類が別途必要である。

[回答] :

現在、三井住友から見積もりをいただいております。本臨床研究の承認後、契約を結ぶ予定です。見積もりの内容を添付します。

契約後、保険会社とどの程度の補償の契約がなされているか説明できる書類を別途用意いたします。

指摘事項 7：

「機能性」と表記すべきところが「有効性」という記載のままになっている個所がある。

[回答]：

ご指摘の通り、同意説明文書に「有効性」を意味する記載が残っておりましたので、修正致しました。

2. 委員会からの提言について

提言：

この臨床研究が開始されることが社会に公表される場合、現時点では患者に対する利益はない事を考え、社会・患者に過度の期待を与えないよう十分内容を検討すること。また、患者会とも連携をとる必要がある。

提言の内容を遵守致し、本臨床研究が開始されることを社会に公表する場合には、現時点では患者に対する利益はない事を考え、社会・患者に過度の期待を与えないよう十分内容を検討致します。また、患者会ともこれまで以上に緊密な連携をとります。

3. その他

患者説明用DVDについてこれまでにご指摘いただきました点を修正したものを作成中です。

IV. 高密度3次元形状脳表グリッド電極 関連資料

1. 高密度3次元形状脳表グリッド電極の 細胞毒性試験

陳 述 書

表題：高密度3次元形状脳表グリッド電極の細胞毒性試験

試験番号：SR11072

1. 本試験は GLP 基準「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 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の一部を改正する省令」(平成 20 年 6 月 13 日 厚生労働省令第 115 号)および「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の一部を改正する省令の施行について」(平成 20 年 6 月 13 日 薬食発第 0613010 号 厚生労働省医薬食品局長)に従い、試験方法は「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」(平成 15 年 2 月 13 日 医薬審発第 0213001 号)、「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」(平成 15 年 3 月 19 日 事務連絡 医療機器審査 No.36)、ISO 10993-5: 2009(E) Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity および ISO 10993-12: 2007(E) Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials に基づいて実施したものであります。
2. 本試験は、試験計画書に従って実施し、試験の信頼性に影響を及ぼす事態は認められませんでした。

株式会社 化合物安全性研究所

試験責任者

河村 公太郎



2011 年 10 月 20 日

最終報告書

表 題：高密度3次元形状脳表グリッド電極の細胞毒性試験

試験番号：SR11072

株式会社 化合物安全性研究所

この書面は原本を正際に複写
したものであります。
2011年10月20日
運営管理者 松浦正男

信頼性保証陳述書

表題：高密度3次元形状脳表グリッド電極の細胞毒性試験

試験番号：SR11072

本試験は、株式会社 化合物安全性研究所 QAUによって、下記のとおり査察された。

査 察 段 階	査 察 日	試 験 責 任 者 への 報 告 日	運 営 管 理 者 への 報 告 日
試験計画書	2011年7月22日	2011年7月22日	2011年7月22日
試験計画書変更書(No.1)	2011年10月3日	2011年10月3日	2011年10月3日
被験物質の受入・表示・保存	2011年7月22日	2011年7月22日	2011年7月22日
試験液の調製	2011年8月4日、5日	2011年8月5日	2011年8月5日
試験の実施	2011年8月5日	2011年8月5日	2011年8月5日
標本作製	2011年8月11日	2011年8月11日	2011年8月11日
観察	2011年8月17日	2011年8月17日	2011年8月17日
生データ	2011年10月3日、4日	2011年10月4日	2011年10月4日
最終報告書(草案)：図表	2011年10月3日、4日	2011年10月4日	2011年10月4日
最終報告書(草案)：本文	2011年10月3日、4日	2011年10月4日	2011年10月4日
	2011年10月5日	2011年10月5日	2011年10月5日
最終報告書	2011年10月20日	2011年10月20日	2011年10月20日

1. 本試験は、「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 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の一部を改正する省令」(平成20年6月13日 厚生労働省令第115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の一部を改正する省令の施行について」(平成20年6月13日 薬食発第0613010号 厚生労働省医薬食品局長)、「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」(平成15年2月13日 医薬審発第0213001号)、「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」(平成15年3月19日 事務連絡 医療機器審査 No.36)、ISO 10993-5：2009(E) Biological evaluation of medical devices-Part 5：Tests for in vitro cytotoxicity および ISO 10993-12：2007(E) Biological evaluation of medical devices-Part 12：Sample preparation and reference materials に従い実施された。
2. 本試験は、試験計画書に従って実施され、また、本報告書には当該試験に使用した方法および手順が正確に記載されており、試験成績には当該試験の実施過程において得られた生データが正確に反映していることを確認した。

株式会社 化合物安全性研究所

QAU責任者

木口 雅夫



2011年10月20日

目次

	頁
表題、試験番号、試験目的、試験実施基準および試験法ガイドライン、試験委託者、 試験施設	1
試験責任者、試験従事者およびその業務分担、試験期間	2
要約	3
緒言	4
材料および方法	4
成績	10
考察	11
予見することができなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態および 試験計画書に従わなかつたこと	12
資料の保存	12
試験責任者の記名なつ印	12
図表	添付
表 1 高密度 3 次元形状脳表グリッド電極抽出液の V79 細胞を用いたコロニー形成 法による細胞毒性試験結果 (SR11072)	
表 2 陰性対照材料および陽性対照材料 A・B の V79 細胞を用いたコロニー形成法 による細胞毒性試験結果 (SR11072)	
図 1 高密度 3 次元形状脳表グリッド電極抽出液および陽性対照材料 A・B の V79 細胞を用いたコロニー形成法による細胞毒性試験の用量－反応関係 (SR11072)	
表 3 陽性対照物質 (ZDBC) の V79 細胞を用いたコロニー形成法による細胞毒性試験 結果 (SR11072)	
図 2 陽性対照物質 (ZDBC) の V79 細胞を用いたコロニー形成法による細胞毒性試験 における用量－反応関係 (SR11072)	
表 4 各試験群の対照群におけるコロニー数およびコロニー形成能 (SR11072)	

個別表 添付

- 1 高密度3次元形状脳表グリッド電極抽出液のコロニー数およびコロニー形成率 (SR11072)
- 2 陰性対照材料および陽性対照材料 A・B のコロニー数およびコロニー形成率 (SR11072)
- 3 陽性対照物質 (ZDBC) のコロニー数およびコロニー形成率 (SR11072)
- 4 各試験群の対照群におけるコロニー数およびコロニー形成能 (SR11072)

添付資料

- 1 被験物質の形状図および包装形態
- 2 高密度3次元形状脳表グリッド電極 安定性試験報告書

表題

高密度3次元形状脳表グリッド電極の細胞毒性試験

試験番号

SR11072

試験目的

チャイニーズハムスター肺線維芽細胞(JCRB0603:V79)を用いて、高密度3次元形状脳表グリッド電極の抽出液の細胞毒性作用をコロニー形成法により検討することを目的とした。

試験実施基準および試験法ガイドライン

試験実施基準(GLP) : 「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 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の一部を改正する省令」(平成20年6月13日 厚生労働省令第115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の一部を改正する省令の施行について」(平成20年6月13日 薬食発第0613010号 厚生労働省医薬食品局長)

試験法ガイドライン : 「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」(平成15年2月13日 医薬審発第0213001号)

「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」
(平成15年3月19日 事務連絡 医療機器審査 No.36)

ISO 10993-5: 2009(E) Biological evaluation of medical devices
- Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity

ISO 10993-12: 2007(E) Biological evaluation of medical devices
- Part 12: Sample preparation and reference materials

試験委託者

名称 : 株式会社ユニークメディカル

所在地 : 東京都狛江市和泉本町2丁目7番12号 (〒201-0003)

委託責任者 : 塩崎 史尋

試験施設

名称 : 株式会社 化合物安全性研究所

所在地 : 札幌市清田区真栄 363 番 24 (〒004-0839)

運営管理者 : 木口 雅夫 (2011年9月30日まで)

松浦 正男 (2011年10月1日以降)

試験責任者

氏名 : 河村 公太郎
所属 : 株式会社 化合物安全性研究所 安全性研究部

試験従事者およびその業務分担

被験物質管理 : 児玉 志穂(責任者: 2011年9月30日まで)
淵田 博信(責任者: 2011年10月1日以降)
遠藤 郁子、大久保 操子、河村 公太郎、嶋谷 亘
試験操作・観察 : 遠藤 郁子、河村 公太郎、嶋谷 亘

試験期間

試験開始日 : 2011年7月22日
細胞播種日 : 2011年8月4日
抽出開始日 : 2011年8月4日
試験液による処理期間: 2011年8月5日~2011年8月11日
固定・染色日 : 2011年8月11日
試験終了日 : 2011年10月20日

要 約

高密度3次元形状脳表グリッド電極の抽出液の細胞毒性作用を、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞(JCRB0603:V79)を用いてコロニー形成法により検討した。

高密度3次元形状脳表グリッド電極は、構成する全ての部材を約2×15 mmのサイズに細切後、その重量1gに対して10 mLの割合で培地を加え、密栓および遮光し、37℃、振幅70 mm、振盪数100 rpmに設定した振とう培養機で24時間振盪抽出した。対照物質として、検定済みの陰性対照材料(高密度ポリエチレンフィルム)、陽性対照材料A(0.1% zinc diethyldithiocarbamate 含有ポリウレタンフィルム)および陽性対照材料B(0.25% zinc dibutyldithiocarbamate 含有ポリウレタンフィルム)を使用し、その抽出液についても同様に試験を行った。また、陽性対照物質としてzinc dibutyldithiocarbamateを使用し、その溶液についても試験を行った。

試験の結果、高密度3次元形状脳表グリッド電極の抽出液を処理した試験群では、80および100%抽出液でコロニーサイズの縮小が観察されたが、コロニー形成率に影響はみられなかった。

各試験系列の対照群のコロニー数は、陰性対照材料の100%抽出液で処理した試験群のコロニー数とほぼ同程度であった。陽性対照材料Aの IC_{50} は0.91%で、陽性対照材料Bの IC_{50} は57.0%であり、いずれも試験の成立条件(陽性対照材料A:7%未満、陽性対照材料B:80%未満)を満たしていた。また、陽性対照物質の IC_{50} は2.31 $\mu\text{g/mL}$ であり強い細胞毒性の発現が認められた。これらのことから、本試験系は細胞毒性作用に対する適切な感度を有していたものと考えられた。

以上のことから、高密度3次元形状脳表グリッド電極の抽出液にコロニー形成率への影響はみられず、高密度3次元形状脳表グリッド電極は、当該試験条件において、コロニー形成率に影響を及ぼす細胞毒性を有しないと判断した。

緒言

高密度 3 次元形状脳表グリッド電極の抽出液の細胞毒性作用を、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞(JCRB0603:V79)を用いてコロニー形成法により検討した。

材料および方法

1. 被験物質

- 名称 : 高密度 3 次元形状脳表グリッド電極
- ロット番号 : 110614
- 物理化学的性質 : 組成 ; 白金、シリコン
形状 ; 被験物質の形状および包装形態を添付資料 1 に示す。
重量 ; 約 5.5 g
- 製造者 : 試験委託者
- 滅菌条件 : EOG ガス滅菌
滅菌者 ; 株式会社 ステリテック
埼玉県加須市花崎 5-13-1
滅菌時期 ; 2011 年 6 月 27 日
- 製造年月 : 2011 年 6 月 14 日
- 提供者 : 試験委託者
- 入手量 : 1 個
- 保存場所 : 被験物質保存室
- 保存条件 : 室温 (1~30℃、実測範囲 : 22~24℃)
- 保存期間 : 2011 年 7 月 13 日 (受入日)~2011 年 8 月 4 日 (抽出開始日)
- 安定性 (非 GLP) : 試験委託者から被験物質の安定性試験結果を入手 (添付資料 2) し、
常温下で保存 (2011 年 6 月 27 日~2011 年 10 月 3 日)された被験物質には品質の劣化はないことを確認した。したがって、試験施設において保存された被験物質は安定であったと判断した。
- 取扱上の注意 : 特になし。
- 残余被験物質の処置 : 関連試験の操作終了後、提供者に返却した。

2. 対照物質

財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所より、検定済みの以下の物質を購入して使用した。

細胞毒性を示さない陰性対照材料として、高密度ポリエチレンフィルム(略称: Negative SRM、ロット番号 C-081、品質保証期間 2015 年 11 月)を使用した。

中程度の細胞毒性を示す陽性対照材料 A として、0.1% zinc diethyldithiocarbamate 含有ポリウレタンフィルム(略称: Positive SRM-A、ロット番号 A-092、品質保証期間 2014 年 10 月)を使用した。

弱い細胞毒性を示す陽性対照材料 B として、0.25% zinc dibutyldithiocarbamate 含有ポリウレタンフィルム(略称: Positive SRM-B、ロット番号 B-106、品質保証期間 2015 年 6 月)を使用した。

3. 陽性対照物質

陽性対照物質として、zinc dibutyldithiocarbamate(略称: ZDBC、和光一級、ロット番号 CEE2557、含量 101.4%、和光純薬工業株式会社)を使用した。

陽性対照物質は冷暗所で保存し、購入より 5 年以内に試験に使用した[2006 年 9 月 11 日購入、使用期限: 2011 年 9 月(購入後 5 年)]。

4. 試験系

試験系として、1994 年 3 月 9 日に東京大学医科学研究所 癌細胞研究部より分与されたチャイニーズハムスター肺線維芽細胞(JCRB0603:V79)を使用した。この試験系は、細胞毒性を有する化学物質の検索に適した細胞として広く受入れられていることから選択した。また、供試細胞と同時に凍結保存した細胞を用いて蛍光染色法によりマイコプラズマチェックを行い、使用細胞はマイコプラズマ陰性であることを確認した。

細胞は液体窒素内で凍結保存し、解凍後は培養フラスコ(75 cm²、FALCON)を用いて 5.0% CO₂、37.0°C に設定した CO₂ インキュベーター(MC0-175、三洋電機株式会社)内で培養した。培養細胞は 3 日あるいは 4 日毎に継代し、受入後の継代数が 11 代目(立上げ後 8 代目)のものを試験に使用した。

5. 培地

5%牛胎児血清含有 MEM 培地(略称: M05 培地)を以下の割合で混合し、無菌的に調製した。

イーグル MEM 培地(Code 05900、カナマイシンおよびフェノールレッド含有、ロット番号 656011、日水製薬株式会社)9.4 g を日本薬局方注射用水(ロット番号 0H87、株式会社大塚製薬工場)に溶解し、全量を 1 L とした。オートクレーブ滅菌後、室温まで冷却し、炭酸水素

ナトリウム(試薬特級、ロット番号 201U1579、関東化学株式会社)溶液で pH7.2~7.4 に調整し、MEM 非必須アミノ酸溶液(ロット番号 879514、GIBCO、最終濃度 0.09 mmol/L)、ピルビン酸ナトリウム溶液(ロット番号 869520、GIBCO、最終濃度 0.11 g/L)および L-グルタミン(試薬特級、ロット番号 STH6490、和光純薬工業株式会社、最終濃度 0.292 g/L)溶液を添加した。さらに牛胎児血清(Cat No. 26140-079、ロット番号 749058、GIBCO)を 56℃で 30 分間非働化した後、最終調製量の 5%になるように加えた。

6. 試験液の調製方法

(1) 被験物質

被験物質 1 個を使用した。抽出には被験物質を構成する全ての部材を用いた。試験液の調製において、器材は滅菌したものを使用し、操作は可能な限りクリーンベンチ内で無菌的に行った。

- 1) 包装より被験物質を取り出し、被験物質を構成する全ての部材を、切断器具を用いて約 2×15 mm に細切した。
- 2) 細切後の被験物質の重量を電子式上皿天秤を用いて秤量し(秤量値：4.95 g)、硼珪酸ガラス製メジューム瓶に入れ、被験物質 1 g に対して 10 mL の割合で培地を加えた。培地の pH を確認後、密栓および遮光し、37℃(実測範囲：36.3~37.0℃)、振幅 70 mm、振盪数 100 rpm に設定した振とう培養機(TB-9R-3FS、高崎科学器械株式会社)で 24 時間振盪抽出した。
- 3) 抽出終了後、培地のみを取り出して 100%抽出液とした。また、培地のみを滅菌容器に入れ被験物質と同一条件で振盪し、この培地(希釈用培地)を用いて 100%抽出液を所定の濃度に希釈調製し、試験液とした。調製は用時に行い、試験液は振盪終了(抽出終了)後 0.8 時間以内に使用した。
- 4) 抽出終了後の被験物質は、気密容器に入れ、被験物質と同一条件下で保存し、残余の被験物質とともに試験委託者へ返却した。また、残余の抽出液は、焼却処分するために産業廃棄物として回収した。

(2) 対照物質

約 2×15 mm に細切された陰性対照材料あるいは陽性対照材料を秤量し、滅菌バッグに入れ高圧蒸気滅菌(115℃、20 分)を施した。各対照材料は 2011 年 7 月 13 日に滅菌を行い、使用時まで培養細胞試験室にて湿気および光を避けて室温で保存(吸引換気条件)した。

滅菌終了後の陰性対照材料あるいは陽性対照材料を滅菌済みの硼珪酸ガラス製メジューム瓶に入れ、それぞれの 1 g に対して 10 mL の割合で培地を加え、密栓および遮光し、37℃、