

6.8.6 標本作製

- (1) 処理終了の2時間前にコルセミドを最終用量が0.1 µg/mLとなるように各プレートに加え、分裂中期細胞を蓄積した。
- (2) 処理終了後、細胞表面をPBS(-)で洗浄した。
- (3) 0.25%トリプシン-EDTA で処理 (37°C, 5分) にて細胞を剥離した。
- (4) MEM培地を加え、細胞を回収した。
- (5) 細胞浮遊液を遠心管に回収し、遠心分離 (1000 rpm, 5分間; 以下同様) により細胞を集めた。
- (6) 上清を除去後、各遠心管に0.075 mol/L 塩化カリウム溶液4 mLを加えて低張処理(37°C, 15分)を行った。
- (7) 冷却したエタノール固定液 (エタノール・酢酸混合液 [3 : 1, v/v]) 0.5 mLを加え、混和した後に、遠心分離し、上清を除去した。
- (8) 冷却したエタノール固定液4 mLを加え、混和した後に、遠心分離し、上清を除去した。
- (9) (8)の操作を再度実施した。
- (10) 適量の冷却したエタノール固定液に細胞を浮遊させた。
- (11) 濡らした手ぬぐいの上に置いたスライドガラスに2箇所滴下して乾燥させた。プレートあたり2枚の標本作製した。
- (12) 3%ギムザ溶液で20分間染色し、水洗、乾燥した。
- (13) カバーガラス及び封入剤で封入した。

6.8.7 細胞増殖率の測定

- (1) 6.8.6 (4)項で得られた細胞浮遊液の一部を採取し、細胞計数分析装置を用いて細胞を計数した。なお、陽性対照群については計測しなかった。
- (2) 陰性対照群の測定値 (平均) を100%として、細胞増殖率を算出した。

6.8.8 観察

6.8.8.1 観察標本の選定

-S9 mix では1 µg/mL, +S9 mix では6 µg/mLの用量で細胞増殖率が50%付近となった。24時間処理では0.5 µg/mLで細胞増殖率が39.0%, 0.25 µg/mLで細胞増殖率が66.5%となった。24時間処理の0.5 µg/mLはやや細胞毒性が強いものの、染色体異常を評価する上で最高標本観察用量とすることが適切であると判断した。

これらの結果を基に、以下に示す用量の標本を観察標本として選択した。

-S9 mix : 0.25, 0.5 及び 1 µg/mL

+S9 mix : 2, 4 及び 6 µg/mL

24時間処理 : 0.125, 0.25 及び 0.5 µg/mL

6.8.8.2 予備鏡検

6.8.8.1項で選択した用量の標本ならびに対照群の標本について、以下の条件を満たしていることを確認した。

予備鏡検は、メタフェーズ自動検索システムを使用した。

- (1) 各プレートから作製した2枚の標本で合わせて100個以上の分裂中期細胞が得られる。
- (2) 陰性対照群及び陽性対照群において、染色体異常を持つ細胞の出現頻度が適切である。

6.8.8.3 観察

6.8.8.3.1 標本のコード化

標本をランダムに並べ替え、情報記載部分をラベルで覆った後に観察した。

6.8.8.3.2 観察対象とした分裂中期細胞の選択基準

- (1) 染色体がよく広がっている。
- (2) 構造異常：染色体数が 25 ± 2 である。
数的異常：染色体数が 25 ± 2 または38以上である。

6.8.8.3.3 観察細胞数

プレートあたり100個（用量あたり200個）

6.8.8.3.4 構造異常^[1]

- (1) 染色分体型切断
- (2) 染色分体型交換
- (3) 染色体型切断
- (4) 染色体型交換（二動原体、環状染色体など）
- (5) 断片化

6.8.8.3.5 ギャップ

ギャップは、染色分体に見られる非染色部分の幅が染色分体の幅よりも狭いものとした。他の異常と区別して記録し、構造異常には含めなかった。

6.8.8.3.6 数的異常

- (1) 動原体数が38以上の倍数性細胞
- (2) 核内倍加細胞

6.8.9 判定基準

6.8.9.1 染色体異常細胞

構造異常細胞：染色体構造異常を1個以上持つ細胞

数的異常細胞：染色体数的異常を持つ細胞

6.8.9.2 データ採用基準

観察可能な分裂中期細胞数がプレートあたり100個（用量あたり200個）得られた標本のデータを採用データとした。

6.8.9.3 試験成立基準

以下の基準を満たしている場合に試験成立とした。

- (1) 陰性対照群及び陽性対照群ならびに3用量以上の被験物質処理群について、データ採用基準を満たしている。
- (2) 陰性対照群において、構造異常細胞及び数的異常細胞の出現頻度が5%未満である。
- (3) 陽性対照群において、構造異常細胞の出現頻度が10%以上である。

6.8.9.4 判定基準^[2]

陰性：いずれの被験物質処理群においても、構造異常細胞及び数的異常細胞の出現頻度が5%未満である。

疑陽性：いずれかの被験物質処理群において、構造異常細胞または数的異常細胞の出現頻度が5%以上10%未満である。

陽性：いずれかの被験物質処理群において、構造異常細胞または数的異常細胞の出現頻度が10%以上であり、用量依存的な増加傾向が認められる。

6.8.9.5 統計学的手法

判定に統計学的手法は用いなかった。

7. 結果

7.1 細胞増殖抑制試験（表 1, 図 1~6）

すべての処理条件において, 125 µg/mL 以上で処理終了時に被験物質の沈殿が認められた. IC₅₀ は, -S9 mix で 1.3 µg/mL, +S9 mix で 6.6 µg/mL, 24 時間処理で 0.5 µg/mL であった.

7.2 染色体異常試験（表 2~4, 図 1~9）

いずれの処理条件のいずれの用量においても, 処理開始時及び終了時に被験物質の沈殿等は認められなかった.

-S9 mix では 1 µg/mL, +S9 mix では 6 µg/mL の用量で, 細胞増殖率が 50%付近となった. 24 時間処理では 0.5 µg/mL で細胞増殖率が 39.0%, 0.25 µg/mL で細胞増殖率が 66.5%となった. 24 時間処理の 0.5 µg/mL はやや細胞毒性が強いものの, 染色体異常を評価する上で最高標本観察用量とすることが適切であると判断した. 細胞増殖率測定の結果から, -S9 mix では 0.25, 0.5 及び 1 µg/mL, +S9 mix では 2, 4 及び 6 µg/mL, 24 時間処理では 0.125, 0.25 及び 0.5 µg/mL の標本を観察用量として選択した. 予備鏡検の結果, すべての用量の標本は観察可能であると判断した.

標本観察の結果, いずれの処理条件のいずれの用量においても, 構造異常細胞及び数的異常細胞の出現頻度は 5%未満であった.

陰性対照群における構造異常細胞及び数的異常細胞の出現頻度は, いずれの処理条件においても 5%未満であった. また, 陽性対照群における構造異常細胞の出現頻度は, いずれの処理条件においても 10%以上であった.

8. 考察及び結論

P092・マレイン酸塩の染色体異常誘発性を検討するため, ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験を実施した.

標本観察の結果, 構造異常細胞及び数的異常細胞の出現頻度は, いずれの処理条件においても 5%未満であった.

陰性対照群及び陽性対照群では, 染色体異常細胞の出現頻度は期待通りの値を示し, 当試験が技術的に成立していることが示された (Appendix 3).

従って, P092・マレイン酸塩は, 当試験条件下において CHL/IU 細胞に対する染色体異常誘発性を有さないと結論した.

9. 参考文献

- [1] 日本製薬工業協会・医薬品評価委員会・基礎研究部会・第3分科会・遺伝毒性ワーキンググループ編「医薬品のための遺伝毒性試験 Q&A」サイエンティスト社, 東京, 2000
- [2] 祖父尼俊雄監修「染色体異常試験データ集・改訂 1998 年版」株式会社エル・アイ・シー, 東京, 1999

10. 特記事項

10.1 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
なし

10.2 試験計画書に従わなかったこと
なし

表 1 細胞増殖抑制試験の結果

用量 ($\mu\text{g/mL}$) †	細胞増殖率 (%)		
	短時間処理法		連続処理法
	-S9 mix	+S9 mix	24 時間処理
陰性対照 (生食)	100.0	100.0	100.0
0.244	68.0	93.6	67.1
0.488	59.1	92.3	50.6
0.977	51.7	88.9	46.0
1.95	46.7	86.3	12.7
3.91	44.1	72.8	3.4
7.81	14.1	42.6	3.7
15.6	1.1	33.6	8.0
31.3	0.5	6.8	7.5
125 P	0.3	0.3	0.9
500 P	4.6	1.3	14.5

†: フリー体として

P: 処理終了時に被験物質の沈殿が認められた。

表 2 染色体異常試験の結果 (短時間処理法・-S9 mix)

被験物質の名称 P092・マレイン酸塩

処理-回復 時間(h)	S9 mix	被験物質の用量 (µg/mL) [†]	染色体構造異常細胞数(出現頻度%)							ギャップ の出現数	細胞増殖率 (%)	染色体数的異常細胞数(出現頻度%)				
			観察細胞数	染色分体型切断	染色分体型交換	染色体型切断	染色体型交換	断片化	総異常細胞数(%)			観察細胞数	倍數体	核内倍加	総異常細胞数(%)	
6-18	-	陰性対照 (生食)	100	1	0	0	0	0	0	1	0	96.9	100	0	0	0
			100	2	1	0	0	0	0	3	0	103.1	100	0	0	0
			200	3 (1.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.0)	0	100.0	200	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
6-18	-	0.0625	観察対象外							94.8	観察対象外					
			88.6													
			91.7													
6-18	-	0.125	観察対象外							80.7	観察対象外					
			80.6													
			80.7													
6-18	-	0.25	100	1	0	0	0	0	1	0	66.6	100	0	0	0	
			100	1	0	0	0	0	0	1	0	66.4	100	0	0	0
			200	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0	66.5	200	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
6-18	-	0.5	100	4	0	0	0	0	4	1	54.5	100	0	0	0	
			100	1	0	0	0	0	0	1	0	56.9	100	0	0	0
			200	5 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.5)	1	55.7	200	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
6-18	-	1	100	1	0	0	0	0	1	1	51.8	100	0	0	0	
			100	4	0	0	0	0	0	4	0	51.1	100	0	0	0
			200	5 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.5)	1	51.5	200	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
6-18	-	2	観察対象外							44.2	観察対象外					
			43.4													
			43.8													
6-18	-	4	観察対象外							32.3	観察対象外					
			36.1													
			34.2													
6-18	-	8	観察対象外							6.6	観察対象外					
			7.2													
			6.9													
6-18	-	陽性対照 (MMC 0.1)	100	30	27	1	0	0	46	0	/	100	0	0	0	
			100	43	28	5	0	0	56	0		100	0	0	0	
			200	73 (36.5)	55 (27.5)	6 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	102 (51.0)	0		200	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

生食:生理食塩液
†:フリー体として

MMC:マイトマイシンC

表 3 染色体異常試験の結果 (短時間処理法・+S9 mix)

被験物質の名称 P092・マレイン酸塩

処理-回復時間(h)	S9 mix	被験物質の用量(μg/mL) [†]	染色体構造異常細胞数(出現頻度%)							ギャップの出現数	細胞増殖率(%)	染色体数的異常細胞数(出現頻度%)			
			観察細胞数	染色分体型切所	染色分体型交換	染色体型切所	染色体型交換	断片化	総異常細胞数(%)			観察細胞数	倍数体	核内倍加	総異常細胞数(%)
6-18	+	陰性対照(生食)	100	0	0	0	0	0	0	0	100.0	100	0	0	0
			100	0	1	0	0	0	1	0	100.0	100	0	0	0
			200	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0	100.0	200	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
6-18	+	0.5	観察対象外							99.5	観察対象外	観察対象外			
			101.9	観察対象外											
			100.7	観察対象外											
6-18	+	1	観察対象外							95.9	観察対象外	観察対象外			
			97.6	観察対象外											
			96.8	観察対象外											
6-18	+	2	100	0	0	0	0	0	0	90.7	100	0	0	0	
			100	1	0	0	0	0	1	0	88.4	100	0	0	0
			200	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0	89.6	200	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
6-18	+	4	100	1	0	0	0	0	1	0	75.4	100	1	0	1
			100	0	0	0	0	0	0	0	67.8	100	0	0	0
			200	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0	71.6	200	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
6-18	+	6	100	1	0	2	0	0	3	0	48.3	100	0	0	0
			100	0	0	0	0	0	0	0	49.3	100	0	0	0
			200	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.5)	0	48.8	200	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
6-18	+	7	観察対象外							33.3	観察対象外	観察対象外			
			28.2	観察対象外											
			30.8	観察対象外											
6-18	+	8	観察対象外							24.7	観察対象外	観察対象外			
			26.3	観察対象外											
			25.5	観察対象外											
6-18	+	16	観察対象外							26.4	観察対象外	観察対象外			
			25.1	観察対象外											
			25.8	観察対象外											
6-18	+	陽性対照(BP15)	100	20	33	2	0	0	47	0	/	100	0	0	0
			100	31	50	1	0	0	64	0		100	0	0	0
			200	51 (25.5)	83 (41.5)	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	111 (55.5)	0		200	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

生食:生理食塩液
†:フリー体として

BP:ベンゾ [a] ピレン

表 4 染色体異常試験の結果 (連続処理法)

被験物質の名称 P092・マレイン酸塩

処理-回復 時間(h)	被験物質の用量 (µg/mL) [†]	染色体構造異常細胞数(出現頻度%)							ギャップ の出現数	細胞増殖率 (%)	染色体数的異常細胞数(出現頻度%)			
		観察細胞数	染色体型切断	染色体分体型交換	染色体型切断	染色体型交換	断片化	総異常細胞数(%)			観察細胞数	倍数体	核内倍加	総異常細胞数(%)
24-0	陰性対照 (生食)	100	1	0	0	0	0	1	0	101.2	100	0	0	0
		100	0	0	0	0	0	0	0	98.8	100	1	0	1
		200	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0	100.0	200	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
24-0	0.0156	観察対象外								103.5	観察対象外			
										98.2				
										100.9				
24-0	0.0313	観察対象外								102.1	観察対象外			
										99.5				
										100.8				
24-0	0.0625	観察対象外								88.6	観察対象外			
										82.0				
										85.3				
24-0	0.125	100	1	0	1	0	0	2	0	75.9	100	0	0	0
		100	2	0	0	0	0	2	0	67.6	100	0	0	0
		200	3 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.0)	0	71.8	200	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
24-0	0.25	100	3	0	0	0	0	3	1	68.6	100	0	0	0
		100	1	0	0	0	0	1	0	64.4	100	0	0	0
		200	4 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.0)	1	66.5	200	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
24-0	0.5	100	4	0	0	0	0	4	0	38.4	100	0	0	0
		100	5	0	0	0	0	5	0	39.6	100	0	0	0
		200	9 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (4.5)	0	39.0	200	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
24-0	1	観察対象外								30.9	観察対象外			
										23.6				
										27.3				
24-0	2	観察対象外								3.2	観察対象外			
										3.7				
										3.5				
24-0	陽性対照 (MMC 0.05)	100	46	29	1	0	0	56	0		100	0	0	0
		100	43	31	2	0	0	61	0		100	0	0	0
		200	89 (44.5)	60 (30.0)	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	117 (58.5)	0		200	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

生食:生理食塩液

MMC:マイトマイシンC

†:フリー体として

図1 P092・マレイン酸塩処理における細胞毒性
(短時間処理法・-S9 mix)

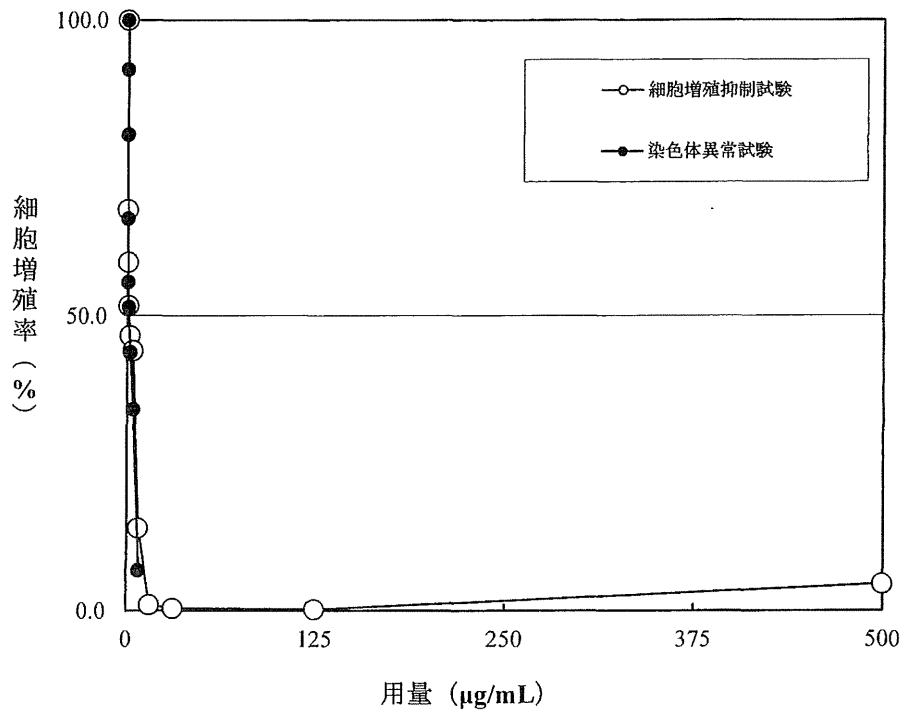


図2 P092・マレイン酸塩処理における細胞毒性
(短時間処理法・-S9 mix, 低用量域)

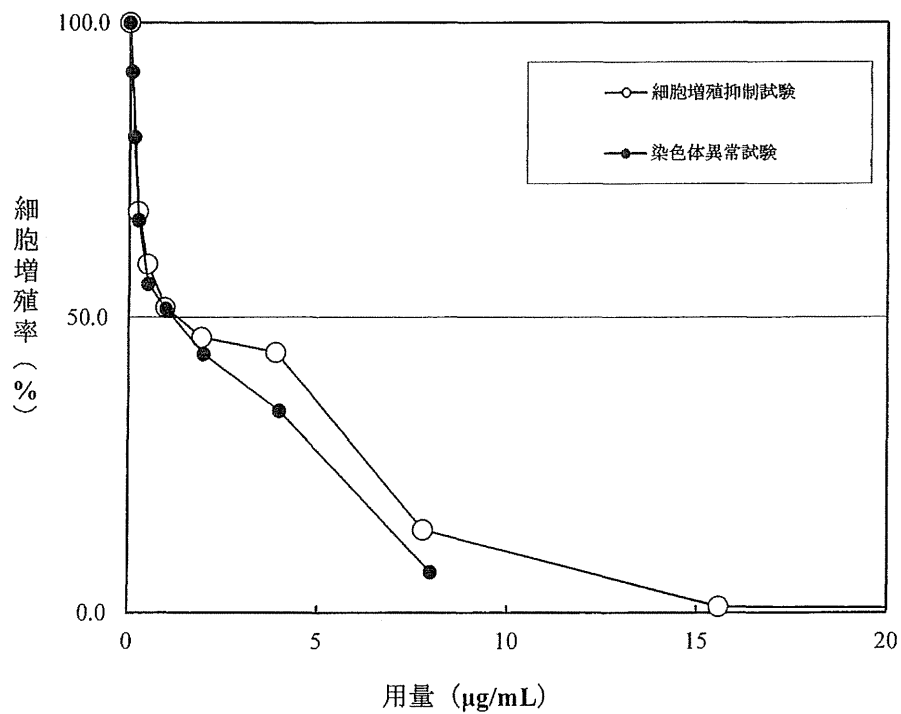


図3 P092・マレイン酸塩処理における細胞毒性
(短時間処理法・+S9 mix)

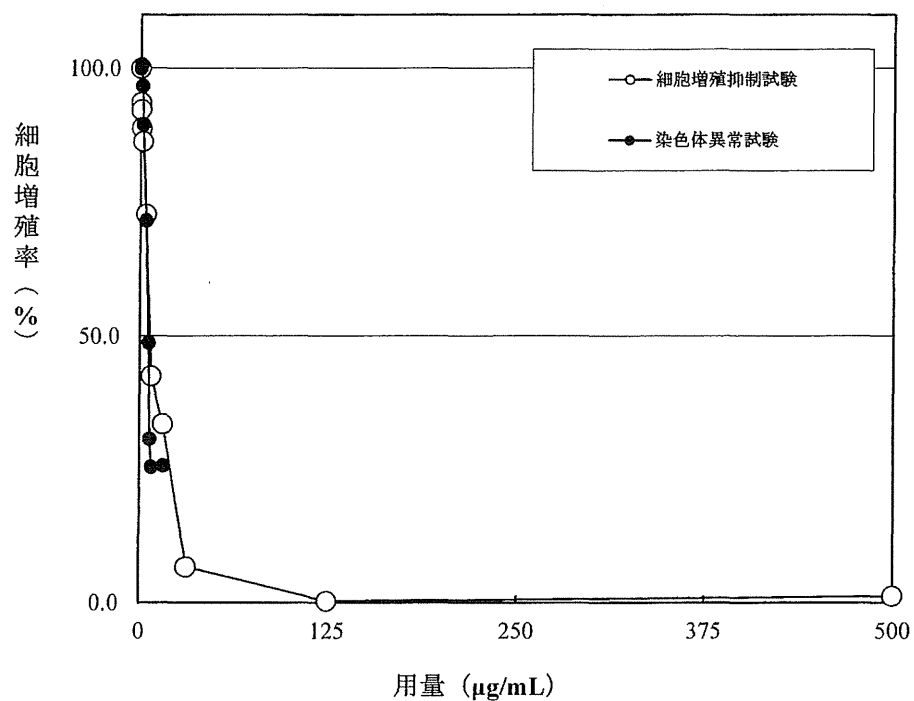


図4 P092・マレイン酸塩処理における細胞毒性
(短時間処理法・+S9 mix, 低用量域)

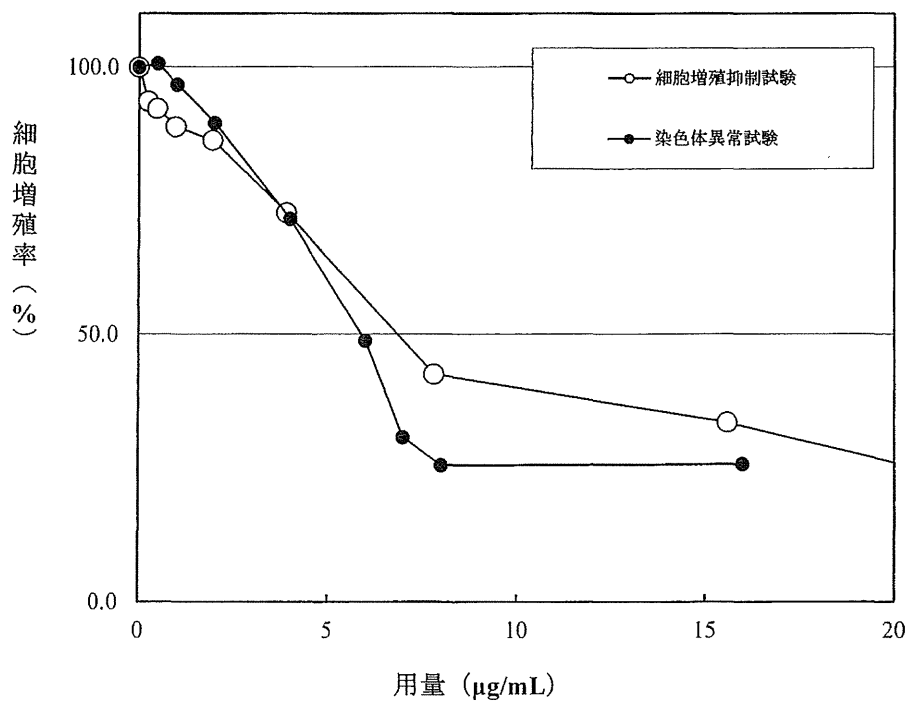


図5 P092・マレイン酸塩処理における細胞毒性
(連続処理法)

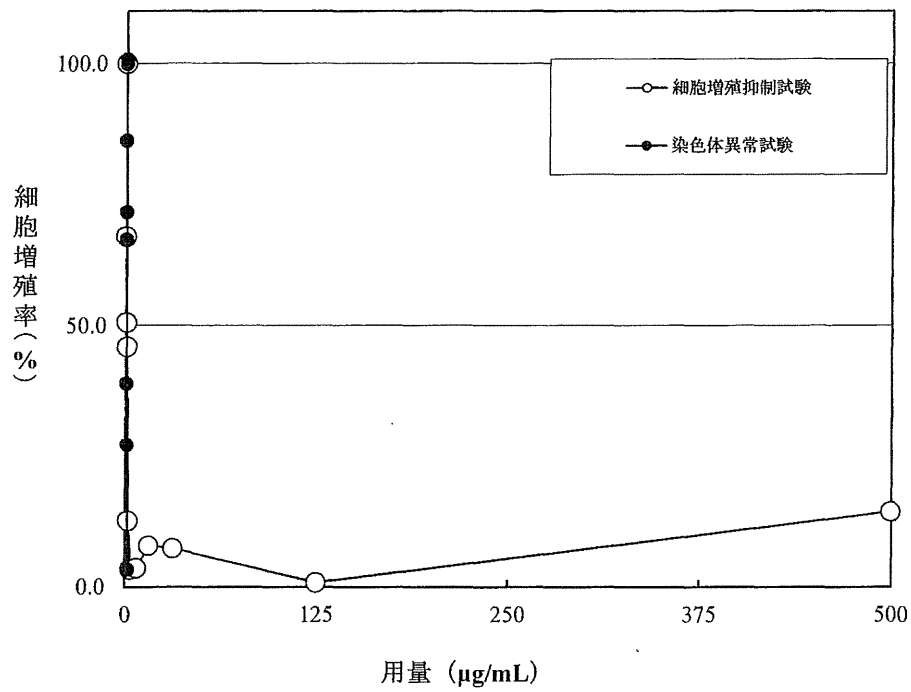


図6 P092・マレイン酸塩処理における細胞毒性
(連続処理法, 低用量域)

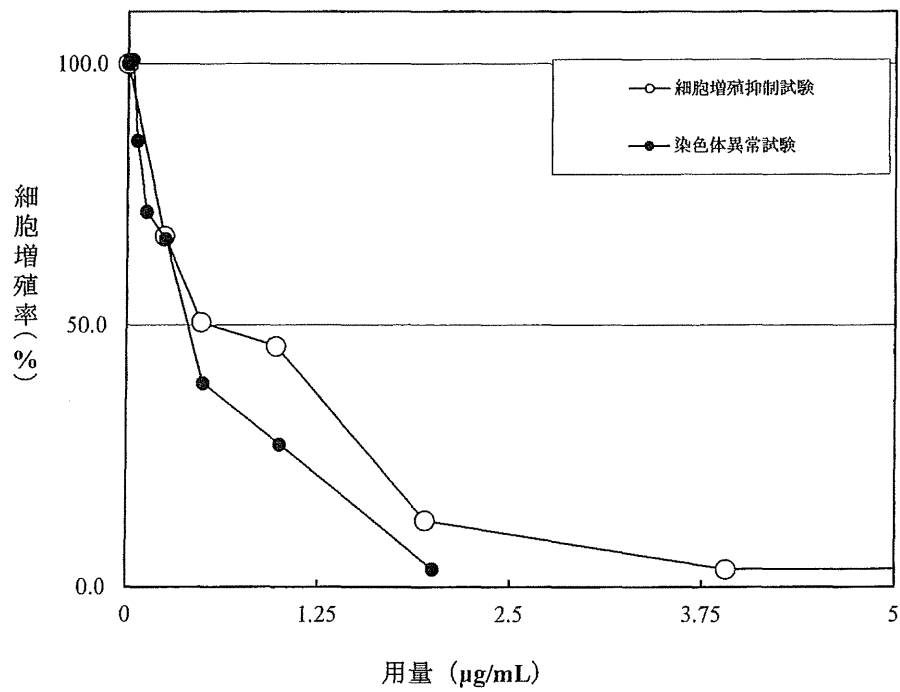


図7 P092・マレイン酸塩処理における染色体異常細胞出現頻度
(短時間処理法・-S9 mix)

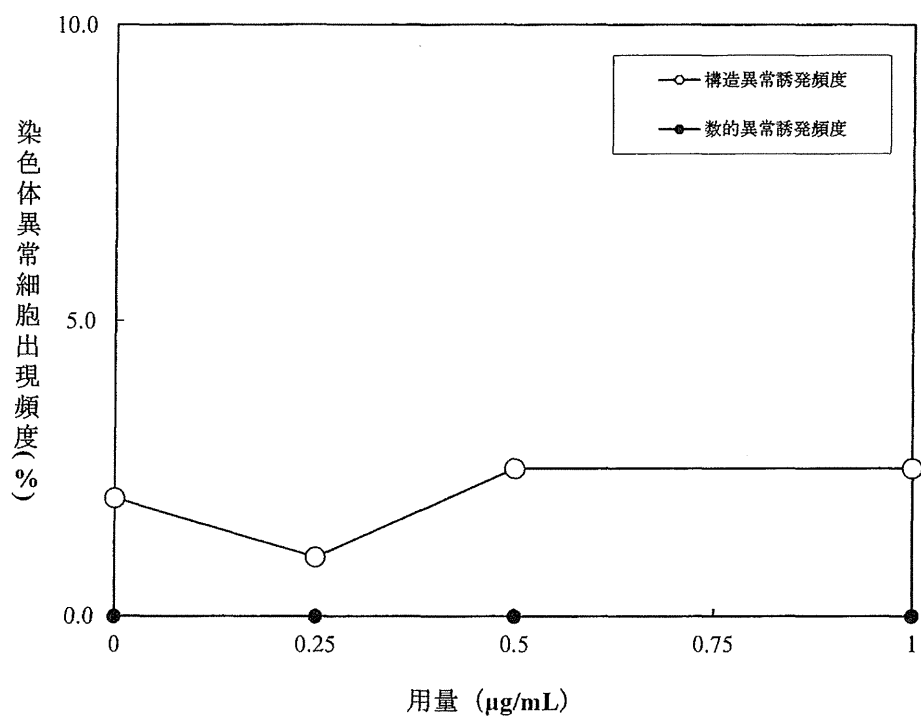


図8 P092・マレイン酸塩処理における染色体異常細胞出現頻度
(短時間処理法・+S9 mix)

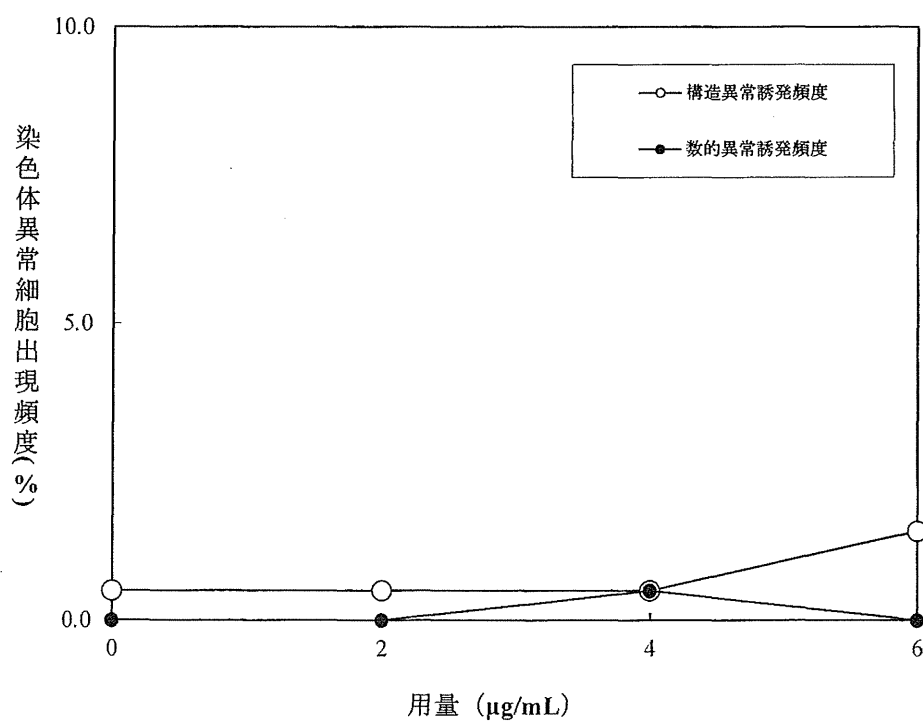
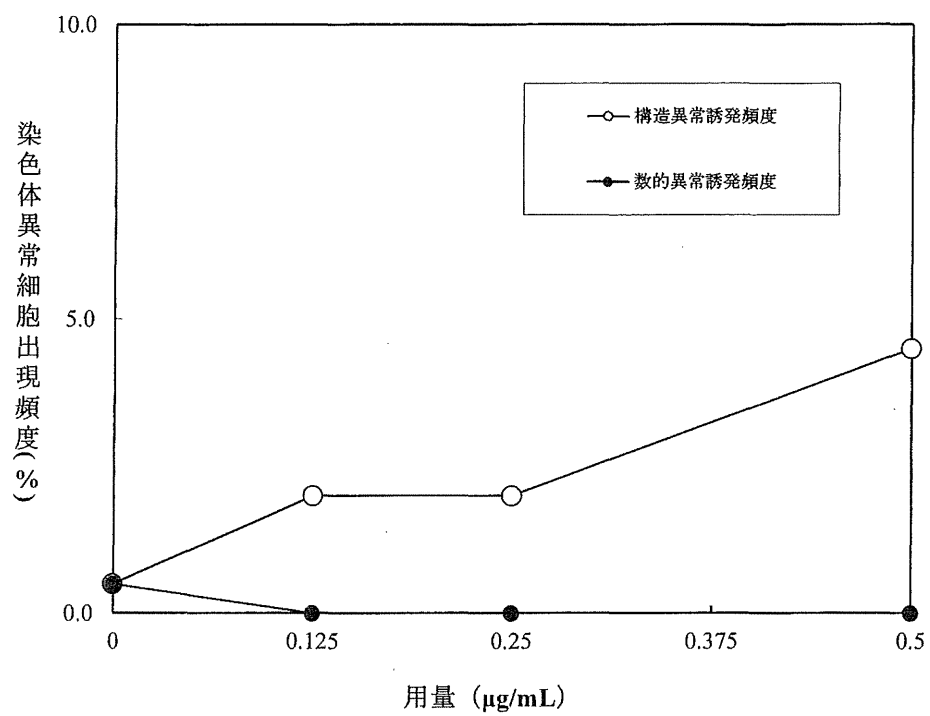


図9 P092・マレイン酸塩処理における染色体異常細胞出現頻度
(連続処理法)



Appendix 1 分析証明書 (No. P140711-COA1)

P140711-COA1

分析証明書

分析証明書番号 : P140711-COA1
 試験委託者 : 国立大学法人岐阜大学
 試験番号 : P140711
 表題 : P092・マレイン酸塩の特性試験及び保存安定性試験
 試験施設 : 株式会社LSIメディエンス 熊本研究所
 適用 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)
 被験物質 : P092・マレイン酸塩
 ロット番号 : KS14001
 保管条件 : 冷蔵 (1~10°C), 遮光, 気密, 窒素封入
 保管場所 : 被験物質保管室 J009 内の薬用冷蔵庫
 分析日 : 2014年12月24日及び2014年12月25日 (被験物質の使用日)
 試験結果 :

試験項目	判定基準	結果	判定
性状 (色, 形状)	なし (観察結果を報告する)	白色の粉末	—
確認試験 (IR)	なし (測定結果を報告する)	IR 測定結果を図1に示した	—
純度 ^{*1}	95.0%以上 (HPLC 面積%)	99.7%	適
<備考>			
*1 繰り返し3回測定の平均値を結果に記載した。			

試験責任者: 2015年 / 月 / 日

古賀 善幸

古賀 善幸
 株式会社LSIメディエンス
 創薬支援事業本部 試験研究センター
 安全性研究部

Appendix 1 (続き)

P140711-COA1

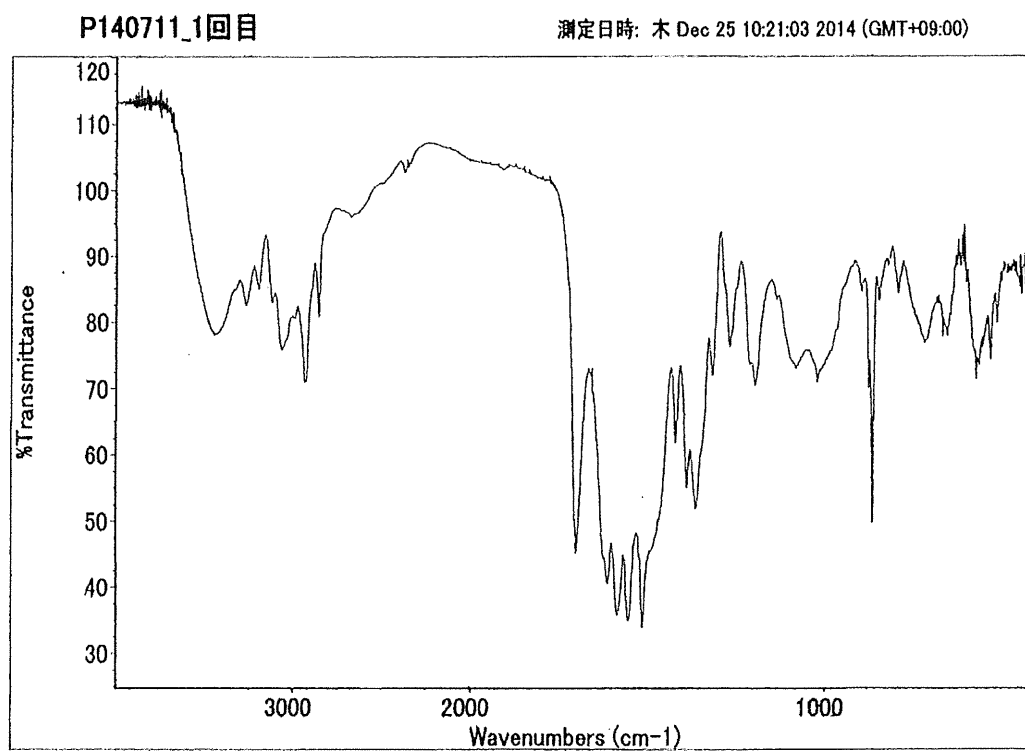


図 1 IR スペクトル

Appendix 2 分析証明書 (No. P140711-COA2)

P140711-COA2

分析証明書

分析証明書番号 : P140711-COA2
 試験委託者 : 国立大学法人岐阜大学
 試験番号 : P140711
 表題 : P092・マレイン酸塩の特性試験及び保存安定性試験
 試験施設 : 株式会社L S I メディエンス 熊本研究所
 適用 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)
 被験物質 : P092・マレイン酸塩
 ロット番号 : KS14001
 保管条件 : 冷蔵 (1~10°C), 遮光, 気密, 窒素封入
 保管場所 : 被験物質保管室 J009 内の薬用冷蔵庫
 分析日 : 2015 年 3 月 5 日 (被験物質の使用日)
 試験結果 :

試験項目	判定基準	結果	判定
性状 (色, 形状)	なし (観察結果を報告する)	白色の粉末	—
確認試験 (IR)	なし (測定結果を報告する)	IR 測定結果を図 1 に示した	—
純度 ^{*1}	95.0%以上 (HPLC 面積%)	99.7%	適
<備考>			
*1 繰り返し 3 回測定の平均値を結果に記載した。			

試験責任者: 2015 年 3 月 9 日

古賀 善幸

古賀 善幸
 株式会社L S I メディエンス
 創薬支援事業本部 試験研究センター
 安全性研究部

Appendix 2 (続き)

P140711-COA2

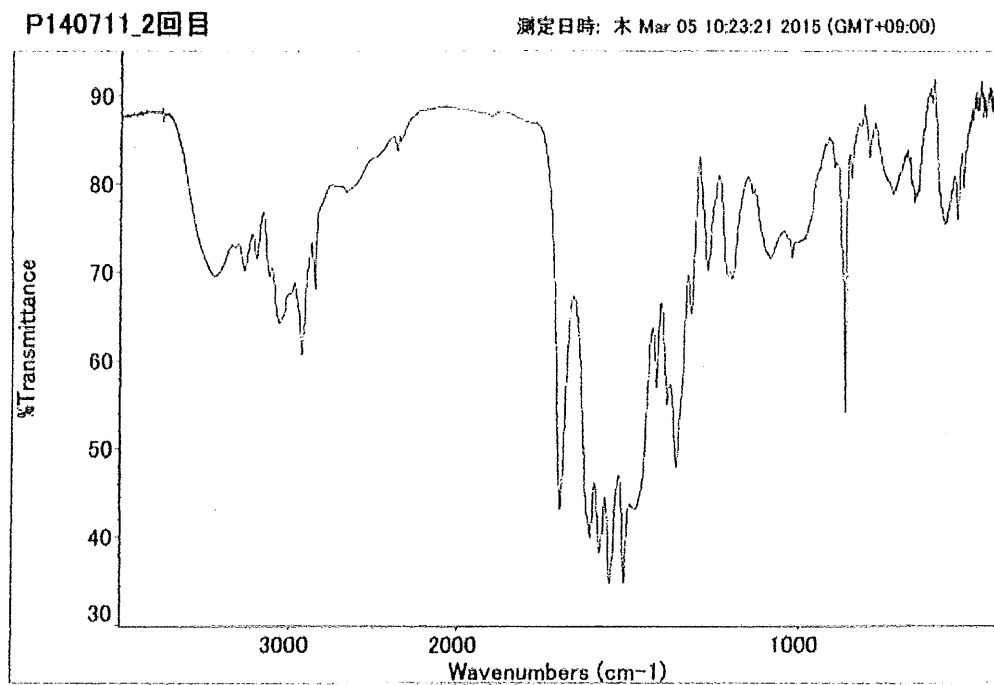


図 1 IR スペクトル

Appendix 3 背景データ (2014.1~2014.12)

短時間処理法-S9 mix

データ数	74			
群	陰性対照		陽性対照 (MMC 0.1 µg/mL)	
	構造異常 (%)	数的異常 (%)	構造異常 (%)	数的異常 (%)
平均	1.1	0.0	57.4	0.0
標準偏差 (SD)	1.0	0.2	9.0	0.2
+2SD	3.1	0.4	75.4	0.4
-2SD	(0)	(0)	39.4	(0)
最大値	4	2	82	1
最小値	0	0	33	0

短時間処理法+S9 mix

データ数	74			
群	陰性対照		陽性対照 (BP 15 µg/mL)	
	構造異常 (%)	数的異常 (%)	構造異常 (%)	数的異常 (%)
平均	1.0	0.1	55.8	0.1
標準偏差 (SD)	1.1	0.5	18.6	0.4
+2SD	3.2	1.1	93.0	0.9
-2SD	(0)	(0)	18.6	(0)
最大値	3	2	94	2
最小値	0	0	21	0

連続処理法24時間処理

データ数	62			
群	陰性対照		陽性対照 (MMC 0.05 µg/mL)	
	構造異常 (%)	数的異常 (%)	構造異常 (%)	数的異常 (%)
平均	0.9	0.1	54.4	0.1
標準偏差 (SD)	0.9	0.4	10.2	0.3
+2SD	2.7	0.9	74.8	0.7
-2SD	(0)	(0)	34.0	(0)
最大値	3	2	69	2
最小値	0	0	28	0

(0): 負の値となるため, 0とする。

信 頼 性 保 証 証 明 書

試験委託者 : 国立大学法人 岐阜大学
 表 題 : P092・マレイン酸塩のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験
 試験番号 : B141052

本試験は下記の基準に従って実施され、本最終報告書は、試験の方法、結果が正確に記載されていることを保証する。調査の内容、調査日および報告日を以下に示す。

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)

調 査 内 容	調 査 日	報 告 日	
		試験責任者	運営管理者
試験計画書			
試験計画書 (再調査)	2015年01月08日 2015年01月13日	2015年01月08日 2015年01月13日	2015年01月08日 2015年01月13日
試験計画書変更書 (1)	2015年01月21日	2015年01月21日	2015年01月21日
試験実施状況			
被験物質溶液の調製	2015年01月26日	2015年01月26日	2015年01月26日
細胞処理	2015年01月26日	2015年01月26日	2015年01月26日
標本作製,細胞増殖率の測定	2015年01月27日	2015年01月28日	2015年01月28日
標本観察	2015年02月02日	2015年02月02日	2015年02月02日
試験資料・最終報告書			
試験資料・最終報告書草案 (再調査)	2015年02月19日 2015年02月20日	2015年02月19日 2015年02月20日	2015年02月19日 2015年02月20日
試験資料・最終報告書	2015年03月17日	2015年03月17日	2015年03月17日

2015年 3 月 17 日
 信頼性保証部門責任者

東川 国男

東川 国男
 株式会社LSIメディエンス
 鹿島研究所