シンポジウム４

医療機器分野における動物実験代替法の開発状況と今後の展望

山本　栄一

国立医薬品食品衛生研究所　医療機器部

eyamamoto@nihs.go.jp

筆頭発表者のCOI開示

筆頭発表者氏名：山本栄一

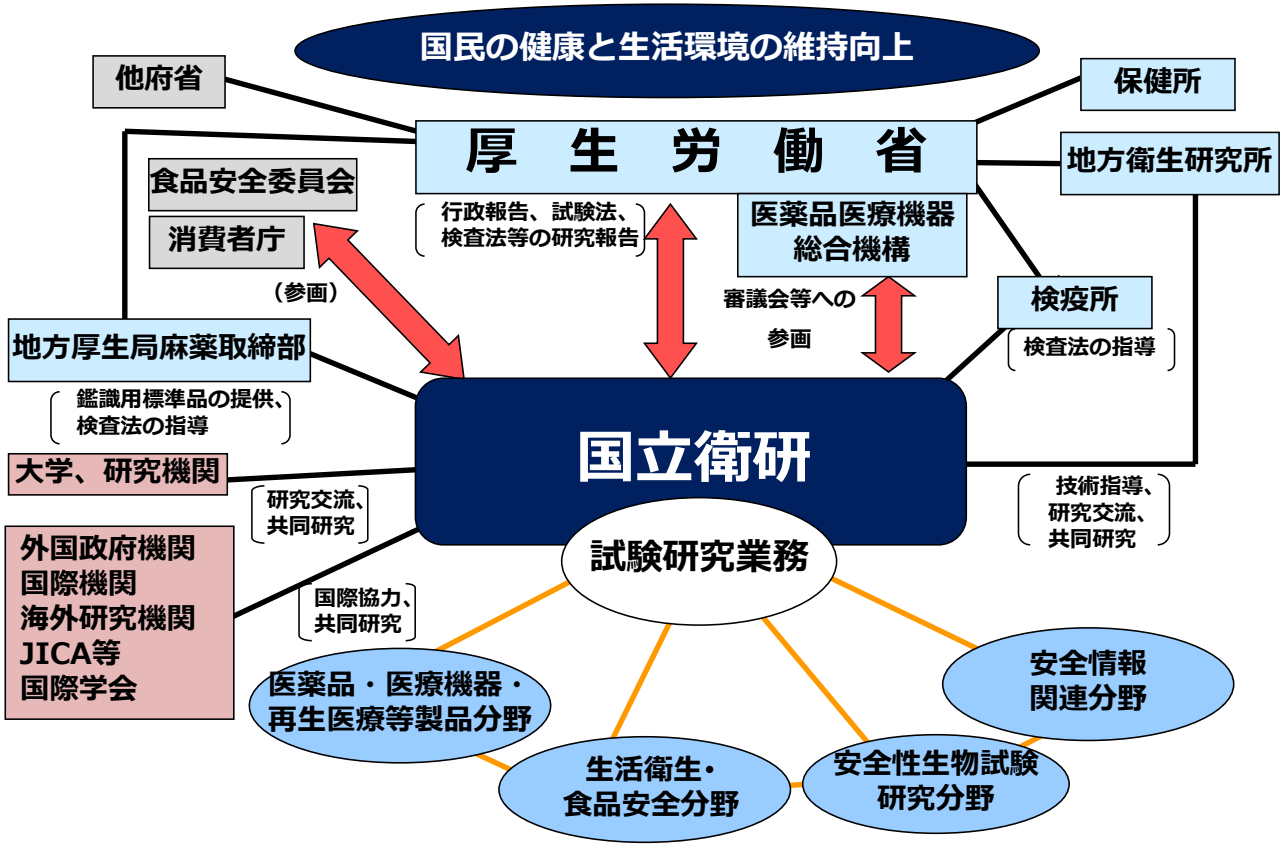
な し

＊本講演の内容は規制当局等の正式見解ではありません
加えて、個人の見解を含みます

国立衛研の使命

国立衛研は、医薬品、医療機器および再生医療等製品等の他、食品あるいは生活環境中に存在する化学物質の人間への影響について、その品質、安全性および有効性を科学的に正しく評価するための　試験・研究や調査（レギュラトリーサイエンス）を行うことを任務とする機関であり、その成果を厚生労働行政に反映させることを使命とする。

- 医薬品、食品、化学物質の品質や安全性に係わる試験・研究の実施と関連情報の収集・解析・評価・提供
- 各種試験法、規制・基準、ガイドラインの作成
- 厚生行政に係わる各種審議会の参画と政策立案への関与
- 国際協力への取組



国立衛研の取り組み

本来の研究業務であるレギュラトリーサイエンスの実践に加えて、研究機関、企業や大学と連携し、革新的医薬品・医療機器、再生医療等の先端医療製品のグローバルビジネスの推進に貢献する。

国民ひとりひとりに最適、最速に世界最高レベルの医療を提供する

先端的医薬品・医療機器等の開発にむけたレギュラトリーサイエンス研究の推進

川崎市殿町国際戦略拠点　キング スカイフロント

国立衛研での研究・勤務にご興味のある方はご連絡ください。

医療機器とは

【医薬品医療機器法 第２条第４項】
人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること、又は人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等（再生医療等製品を除く）であって、政令で定めるもの

① 診断機器

ＰＥＴ、ＰＥＴ－ＣＴシステム

内視鏡（ビデオスコープ）

超音波診断装置

ＭＲＩ

Ｘ線撮影フィルム、
体温計、
血圧計、
心電計　等

② 治療機器

人工関節

カテーテル

心臓ペースメーカ

注射器

人工心肺システム
（ローラーポンプ、人工肺）

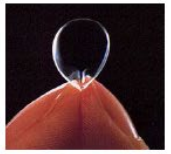
③ その他

歯科材料
歯科用ユニット

家庭用
マッサージ器

手術用手袋

コンタクトレンズ



経済産業省における
医療・福祉機器産業
政策について
令和２年２月　経済
産業省　医療・福祉
機器産業室

医療機器の生物学的安全性評価

薬生機審発 0106 第1号
令　和　2 年　1 月　6 日

各都道府県衛生主管部(局)長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
(　公　印　省　略　)

医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方についての改正について

医療機器の製造販売承認申請等に際して添付すべき資料のうち、生物学的安全性評価に関する資料の取扱いについては、「医療機器の製造販売承認申請等に必要な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 日付け薬食機審発 0301 第 20 号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知。以下「旧生安性通知」という。)に基づき取り扱ってきたところです。今般、医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方について別紙のとおり改正しましたので、下記に御留意の上、貴管内関係団体、関係業者等への周知方お願いします。

また、これに伴い、旧生安性通知は、下記3記載の経過措置期限日の翌日から廃止します。

なお、本通知の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、一般財団法人日本医療機器産業連合会会長、一般社団法人米国医療機器・IVD 工業会会長、欧州ビジネス協会医療機器・IVD 委員会委員長及び医薬品医療機器等法登録認証機関協議会代表幹事宛て送付することを申し添えます。

医療機器の生物学的安全性評価

目的：生物学的有害作用（毒性ハザード）のリスク評価

1. 構成原材料の特定（物理的・化学的特性）
   情報収集。必要に応じ、化学分析による特性評価

2. 同等性（対照：既存医療機器）/毒性情報検証
   同等性や安全性考察に十分な根拠があれば3.は不要

3. 生物学的安全性試験の実施
   細胞毒性・感作性・刺激性・急性毒性・発熱性物質・溶血性等

4. 毒性リスク評価

5. 安全性判断

医療機器の生物学的安全性評価

・生体に接触する医療機器の承認申請等に際して、生物学的安全性の評価が求められる。
（薬生機審発 0106第1号令和2年1月6日）

市販医療機器との同等性（材料物性、配合・組成、製法・滅菌法、形状・物理特性等、臨床使用法）が示されれば不要。

・考慮すべき評価項目（右表）
- 接触期間と接触部位に依る
- 評価項目選択のための原則
- 細胞毒性、感作性、刺激性はいずれの医療機器においても必須項目

・科学の進歩等を反映した合理的根拠に基づく試験結果を用いることができる。

医療機器の場合、主に抽出液（試験液）が試験に用いられる。

接触期間（累積）： A：一時的接触（24時間以内） B：短・中期的接触（24時間を超え30日以内） C：長期的接触（30 日超）			生物学的安全性評価項目														
			物理学的・化学的情報	細胞毒性	感作性	刺激性／皮内反応	材料由来の発熱性	急性全身毒性	亜急性全身毒性	亜慢性全身毒性	慢性全身毒性	埋植	血液適合性	遺伝毒性	がん原性	生殖発生毒性	生分解性
非接触医療機器																	
表面接触医療機器	皮膚	A	要	E	E	E											
		B	要	E	E	E											
		C	要	E	E	E											
	粘膜	A	要	E	E	E											
		B	要	E	E	E		E	E			E					
		C	要	E	E	E		E	E	E	E	E		E			
	損傷表面	A	要	E	E	E	E	E									
		B	要	E	E	E	E	E	E			E					
		C	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E		
体内と体外とを連結する医療機器	血液流路（間接的）	A	要	E	E	E	E	E					E				
		B	要	E	E	E	E	E	E				E				
		C	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		
	組織／骨／歯質	A	要	E	E	E	E	E									
		B	要	E	E	E	E	E	E			E		E			
		C	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E		
	循環血液	A	要	E	E	E	E	E					E	已			
		B	要	E	E	E	E	E	E			E	E	E			
		C	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		
インプラント	組織／骨	A	要	E	E	E	E	E									
		B	要	E	E	E	E	E	E			E		E			
		C	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E		
	血液	A	要	E	E	E	E	E				E	E	E			
		B	要	E	E	E	E	E	E			E	E	E			
		C	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		

薬生機審発 0106第1号令和2年1月6 日より抜粋

医療機器の生物学的安全性評価

抽出媒体の選択方法

バイオマテリアル 39-1:34-39, 2021より一部改変・抜粋

- ▶ 医療機器の材料特性を考慮する（金属，セラミックス，高分子，天然医用材料 等）
- ▶ 製品の使用条件を考慮する（接触部位，期間 等）
- ▶ 試験の目的を考慮する（ハザードの検出・臨床使用時のリスク評価 等）
- ▶ 各試験に必要な抽出時間の適切性を考慮する（実臨床条件 vs ワーストケース 等）

基本的には、生理食塩液（極性）及びゴマ油等の植物油（非極性）で調製した抽出液（試験液）を試験に供する

試験試料/抽出溶媒比

試験試料の形状又は厚さより、以下に示した試料/溶媒比を用いる

厚さ （mm）	抽出溶媒1 mL に対する試験試料の量（許容範囲±10%）	試験試料の形状の例
＜0.5	6 cm^2	フィルム，シート，チューブ
0.5 ～1.0	3 cm^2	チューブ，平板，小型の成型物
＞1.0	3 cm^2	大型の成型物
＞1.0	1.25 cm^2	ゴム栓等の弾性材料
不規則な形状の硬質材料	0.2 g	粉末，ペレット，フォーム状，非吸収性成型物
不規則な形状の多孔性材料(低密度材料)	0.1 g	メンブランフィルター，繊維製品

抽出温度・時間

(1)	121 ± 2℃	1 ± 0.1時間
(2)	70 ± 2℃	24 ± 2時間
(3)	50 ± 2℃	72 ± 2時間
(4)	37 ± 1℃	72 ± 2時間

上記条件のうち、試験試料が耐えられる条件を選択する。試験試料が耐えられる条件とは、以下を満たすものである。

1) 抽出温度は材料の融点より低い。
2) 抽出条件で材料が著しく変形しない。
3) 溶出物質が揮発あるいは分解しない。

原則、撹拌・循環抽出を行う

薬生機審発 0106第1号通知より改変・抜粋

-私見-
医療機器の生物学的安全性評価における動物埋植実験の改良・代替

埋植試験

表 1　長期埋植における動物種の選択

種	埋植期間（週）				
	13	26	52	78	(104)
マウス	○	○	○		
ラット	○	○	○		
モルモット	○	○	○		
ウサギ	○	○	○	○	○
イヌ	○	○	○	○	○
ヒツジ	○	○	○	○	○
ヤギ	○	○	○	○	○
ブタ	○	○	○	○	○

観察
- 埋植試験試料周囲組織及び試料
- 肉眼又は拡大鏡

試験動物に何らかの異常がある場合や全身毒性試験を兼ねる場合は、埋植部位以外の臓器を観察し、組織学的観察のための採材を行う。

薬生機審発 0106第1号通知より改変･抜粋

図2　螺旋流完全人工心臓（左下）とそれを埋め込んだヤギ（68日目）

人工心臓 49巻第1号（2020）

人工心臓のヤギでの埋植試験例

新たな非臨床評価
（例）既承認品をコントロール
生体のバイタルサインを精緻計測・解析
（期間（時間）を基準や指標としない）

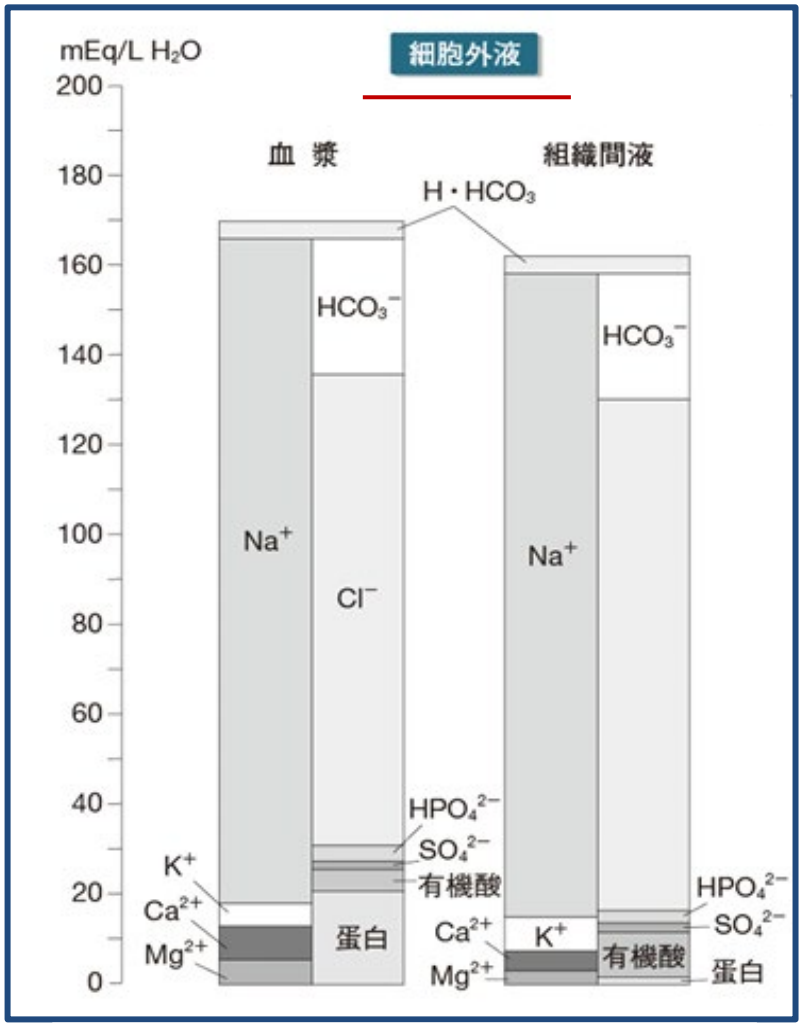
動物に代わる
人工心臓評価用性能評価装置等

科学的根拠の実証
（生体が医療機器に適応？）

データ蓄積・活用

***in vivo*埋植試験期間の短縮**

-私見-
医療機器の生物学的安全性評価用人工抽出液（Simulated fluid）の設計



https://www.jmedj.co.jp/premium/yueki/data/0001/

表1 細胞外小胞の特徴

細胞外小胞	エクソソーム	マイクロベシクル
大きさ	50～150 nm	100～1000 nm
産生機構	多小胞体のエクソサイトーシス	細胞膜からの出芽
マーカー	CD9，CD63，CD81，Hsp60，Hsp70，Hsp90，Alix，TSG101	selectins，CD40，各細胞特異的マーカー
構成成分	タンパク質，RNA，マイクロ RNA，脂質	タンパク質，RNA，マイクロ RNA，脂質
検出方法	電子顕微鏡，ウェスタンブロット，フローサイトメトリー，ELISA	フローサイトメトリー

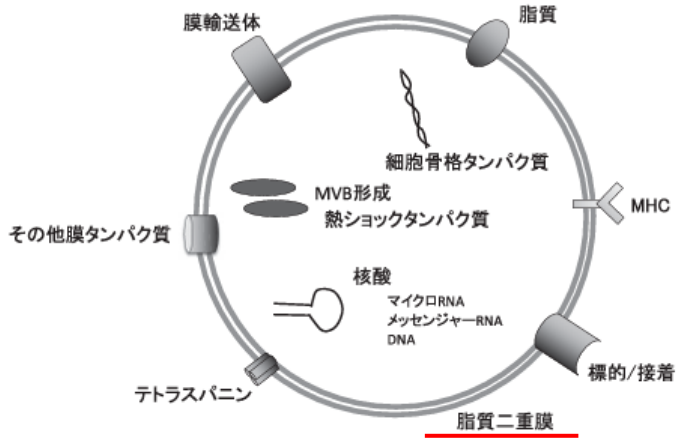
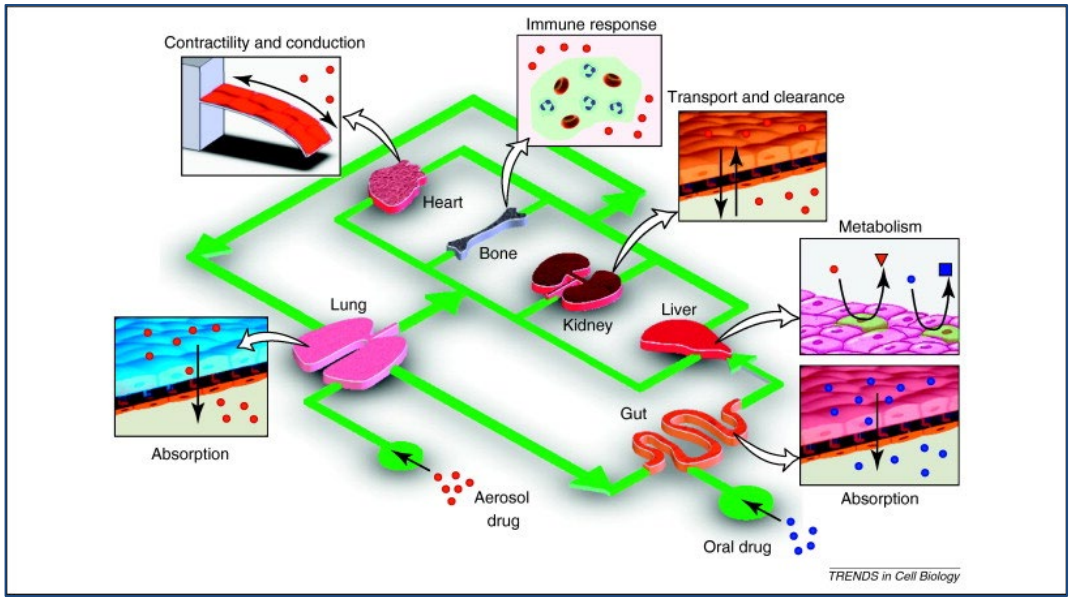


図1 エクソソームの構造
エクソソームは脂質二重膜で囲まれ，タンパク質，核酸，脂質といった様々な構成成分を含有する．

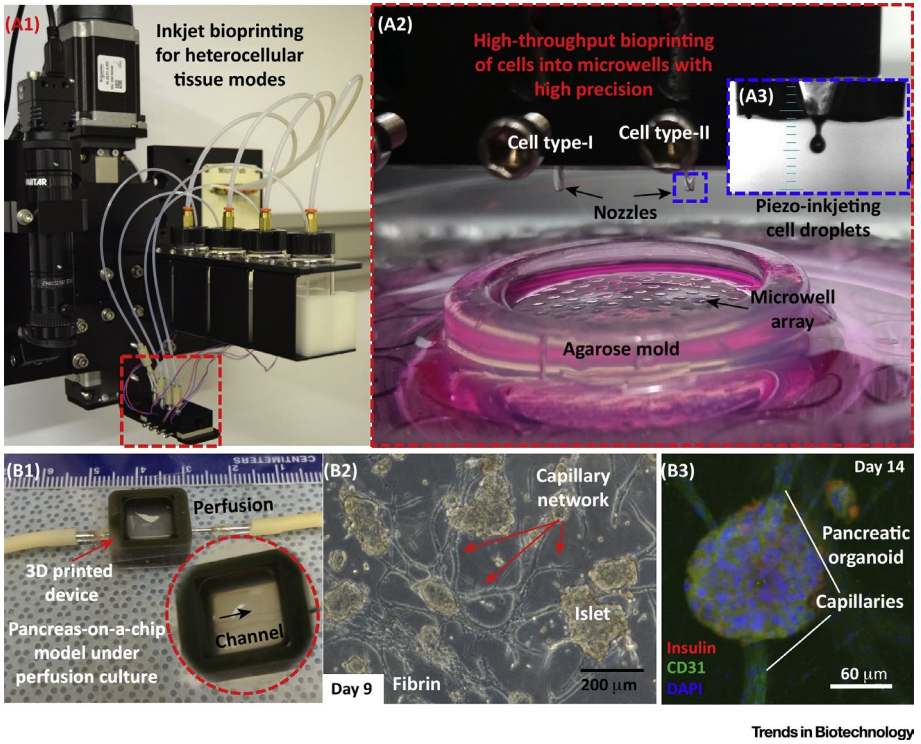
日薬理誌 149 (2017) 119-122

医療機器からの化学物質の溶出や生体内輸送に着目した抽出液の設計

-私見-
医療機器の生物学的安全性評価におけるヒト3次元培養モデルやバイオプリンタ等を使った評価モデルの設計



From 3D cell culture to organs-on-chips
Trends in Cell Biology 21 (2011)745-754



Bio-printed physiologically relevant tissue model
Trends in Biotechnology. 2016;34(9):722-32.

ヒト3次元培養モデルやバイオプリンタ等を利活用した評価モデルの設計と
評価プロトコル及び性能確認法の開発・確立

医療機器の生物学的安全性評価における手法に係る課題と今後の展望（私見）

課題　　**歴史も実績もあることを理解するものの、**

- 動物実験：「時間・期間」での評価
- 抽出溶媒：生理食塩水とゴマ油等の植物油
- 使用する細胞：未だ動物由来の細胞を使用する評価法がある
- 結果の評価：判定（ヒト依存）

展望

- 生体液を模倣した多成分含有媒体による抽出
- ヒト3次元培養モデルの更なる利活用
- バイオプリンタ等を使った評価モデルの設計と評価プロトコル及び性能確認法の開発・確立
- バイタルサインや化学分析等による生物学的応答の定量的評価

国立衛研医療機器部における動物実験代替法に係る活動

- **再構築ヒト培養皮膚モデルを利用した刺激性試験動物実験代替法開発**
  加藤玲子
- **感作性試験動物実験代替法の開発**
  宮島敦子
- **動物実験代替法にも利用可能な感作性試験用陽性対照材料の開発**
  野村祐介
- **化学分析を利用した動物実験代替法**
  岡本悠佑
- **生物学的安全性評価における動物実験代替法の国際標準化動向**
  中岡竜介