

[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

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



国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部



中岡 竜介
nakaoka@nihs.go.jp

筆頭発表者のCOI開示

筆頭発表者氏名：中岡 竜介

なし

* 本講演の内容は個人の見解を含みます

標準とは？

材料、製品、手法やサービスの目的を達成するために、それらに対する要求事項、仕様、ガイドライン、あるいは特徴を規定した文書

From ISO HP

世界中での製品の移動(輸出入)を容易にするため、以下が対象となる

- 測定方法等の標準化 (unit, test methods)
- 製品の安全性や品質を確保するためのルールを規定
- 製品の互換性や相互接続性を保持
- 製品、システム及び環境の品質を保証するためのシステムを規定



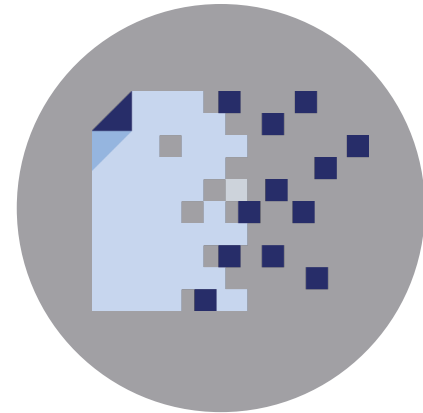
標準は何故重要か？



一貫性



予測可能性



信頼性

= サイエンスに基づいた判断(共通理解)



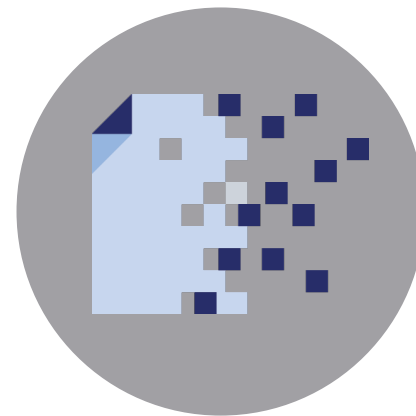
標準は何故重要か？



一貫性



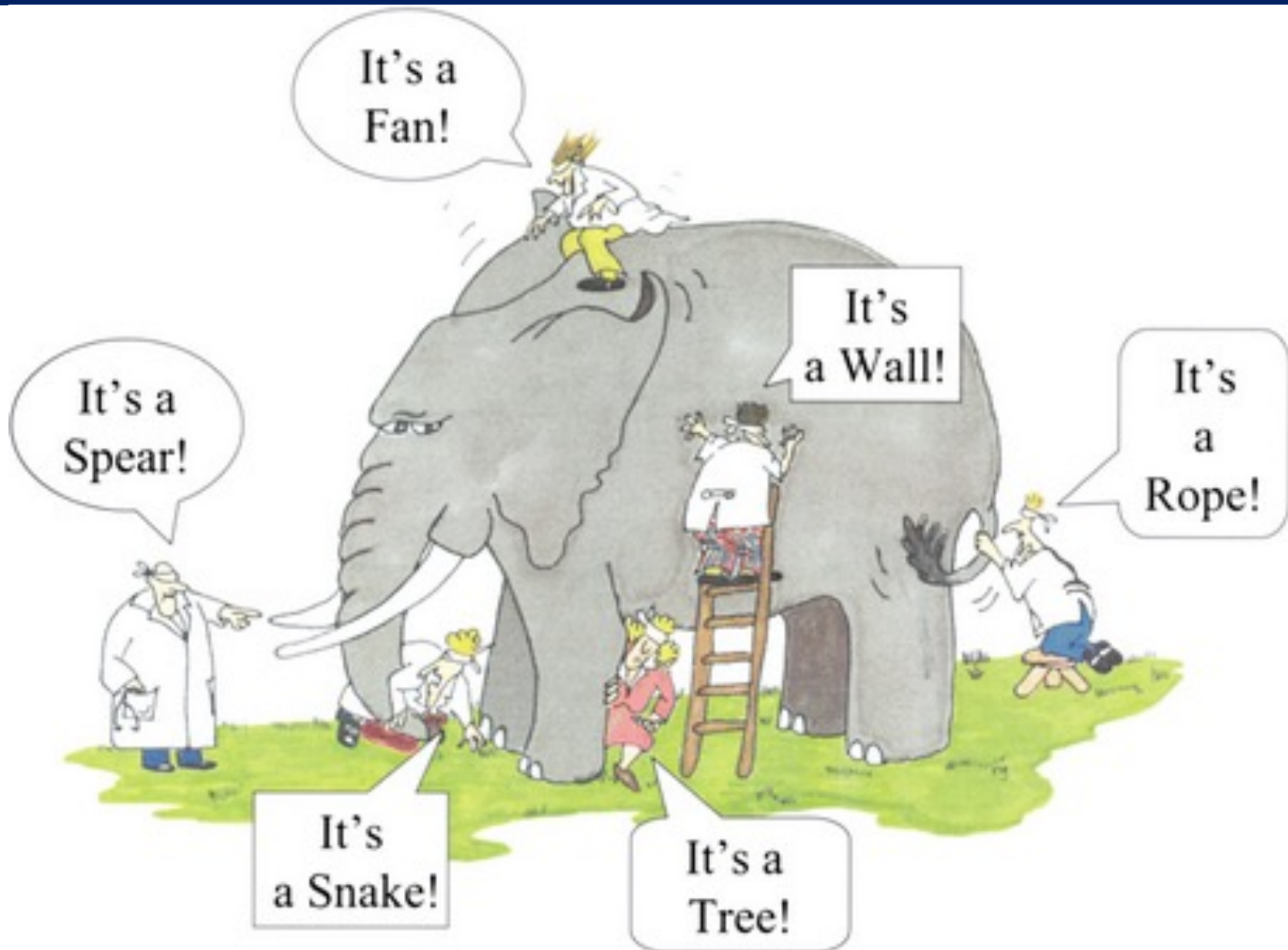
予測可能性



信頼性

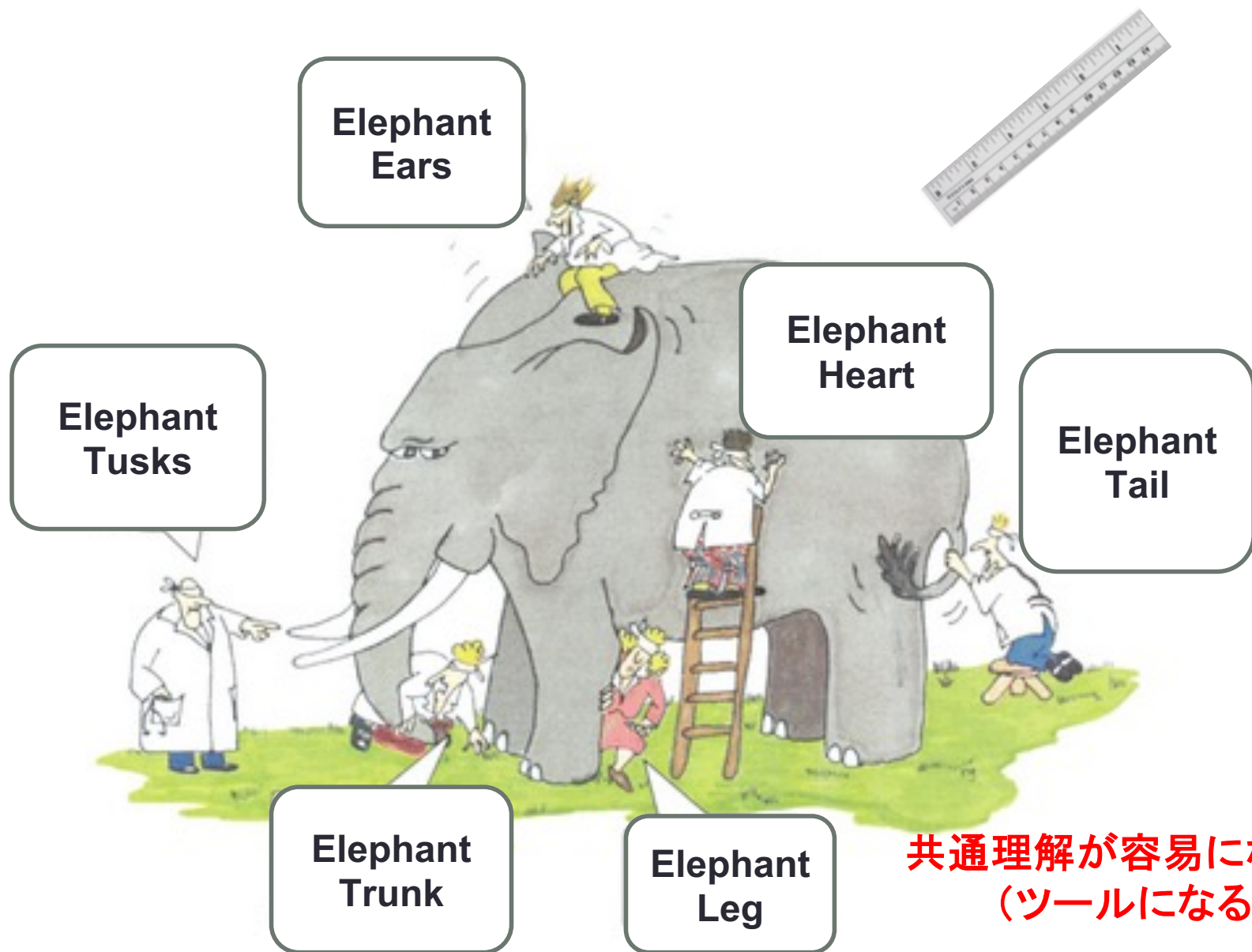
各々を担保するためには、関係者間で合意された手法が必要
= 標準(共通言語)の必要性

標準がなければ.



Slide from presentation of Mr. Hany Demian (FDA)

標準があれば.....



**共通理解が容易になる！
(ツールになる)**

医療機器規制における標準利用例

	人工骨		人工関節骨頭
<u>生物学的安全性</u>	生物学的安全性の考え方通知 or ISO 10993 series		
材料の品質	JIS, ISO, 自社規格等	製品に応じて個別の標準を選択	JIS, ISO, 自社規格等
力学的安全性	JIS, ISO, 自社規格等		JIS, ISO, 自社規格等
性能(有効性)	JIS, ISO, 自社規格等		JIS, ISO, 自社規格等
最終製品の品質	QMS省令 or ISO 13485		

既承認品目が存在する場合は審査報告書が、場合によっては承認基準、認証基準、審査ガイドライン等が、要求される特性を評価する上で適切な標準を選択する参考になる

生物学的安全性評価について

医療機器の生物学的安全性評価において考慮すべき項目は、その使用時間と接触部位に応じて定められている（必須ではなく、原則、適切にこれらから選択すること）

使用時間は？

- ・24時間以内か
- ・30日以内か
- ・30日を超えるか

接触部位？

- ・表面（皮膚、粘膜、損傷部位）
- ・体内外を連結（血液（輸液セットなど）、組織/骨/歯質、循環血液（血管内カテーテル、透析器等））
- ・体内植込み（組織/骨、血液）



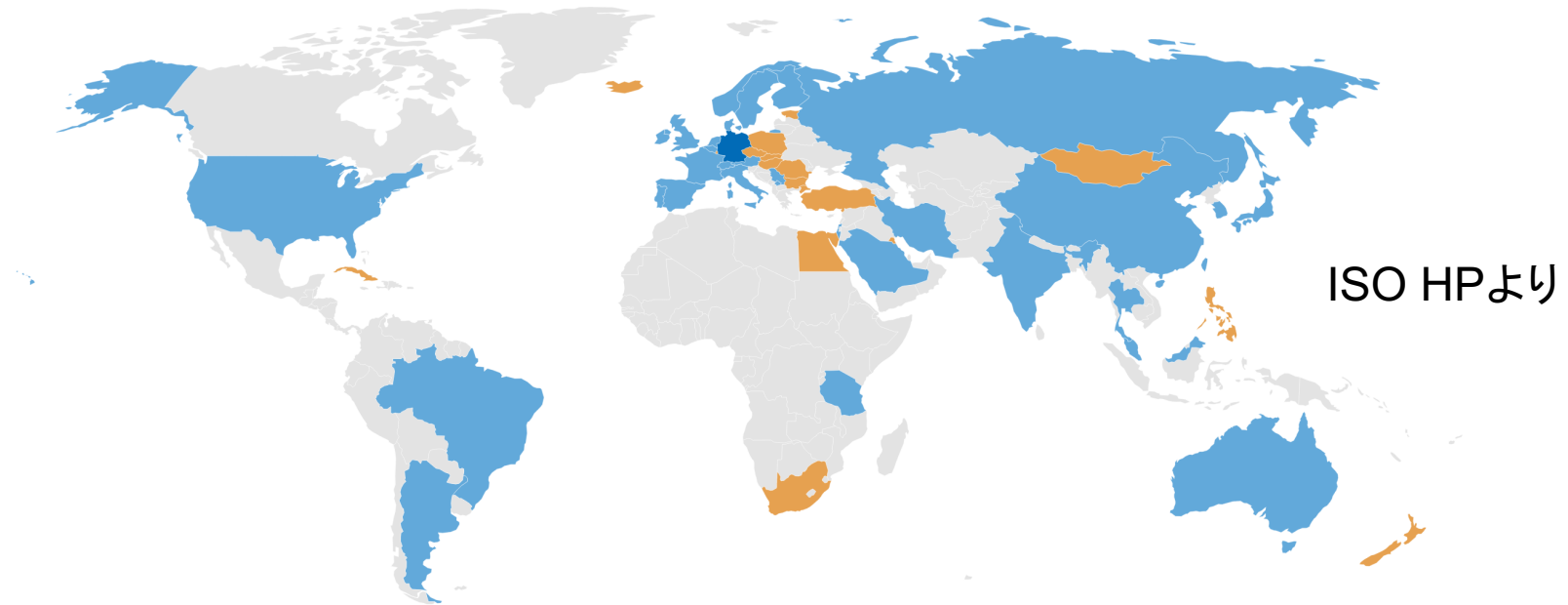
接触期間（累積）： A：一時的接触（24時間以内） B：短・中期の接触（24時間を以て30日以内） C：長期的接触（30日を超える）		生物学的安全性評価項目															
		物理学的・化学的情報	細胞毒性	感受性	刺激性／皮内反応	材料由来の発熱性 ^a	急性全身毒性 ^a	亜急性全身毒性 ^a	亜慢性全身毒性 ^a	慢性全身毒性 ^a	埋植 ^a	血液適合性	遺伝毒性 ^a	がん原性 ^a	生殖発生毒性 ^a	生分解性 ^a	
非接触医療機器																	
表面接触医療機器	皮膚	A	要 ^a	E ^b	E	E											
		B	要	E	E	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・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	E ^d			
		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	E	
インプラント	組織／骨 ^c	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		

令和2年1月6日付け薬生機審発0106第1号：厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知「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」より引用

生物学的安全性評価の国際標準化

ISO/TC 194 “Biological and clinical evaluation of medical products”が

実施 議長: Dr. Jeremy Tinkler (英国)、幹事国: ドイツ、設立: 1989年



ISO 10993シリーズを含めた医療機器の生物学的安全性評価に関する国際標準化を担当(前頁星取表も元々はこのTCが作成)

P-member(青色) 33ヶ国、O-member(黄色) 19ヶ国

国内審議団体: 日本医療機器テクノロジー協会 (MT JAPAN)

国内委員会(メンバー 48名(産官学))

委員長: [山本栄一](#)、副委員長: 平井俊行(テルモ)、岸田晶夫(東京医歯大)

ISO 10993 seriesの構造

ISO 10993-1 (リスクマネジメントを踏まえた生物学的安全性評価の基本的考え方)

Part 18 化学分析
Part 19 物理的、物理化学的分析

Part 17 毒性学的リスクアセスメント

Part 12 試験液調製、対照材料

Part 5 細胞毒性

Part 9 血液適合性

in vitro

Part 2 動物福祉

Part 3 遺伝毒性

Part 23 刺激性

Part 6 埋植試験

Part 10 感作性

Part 11 全身毒性

TR 21582 発熱性

in vivo

Part 9, 13, 14, 15 各種材料からの分解生成物同定

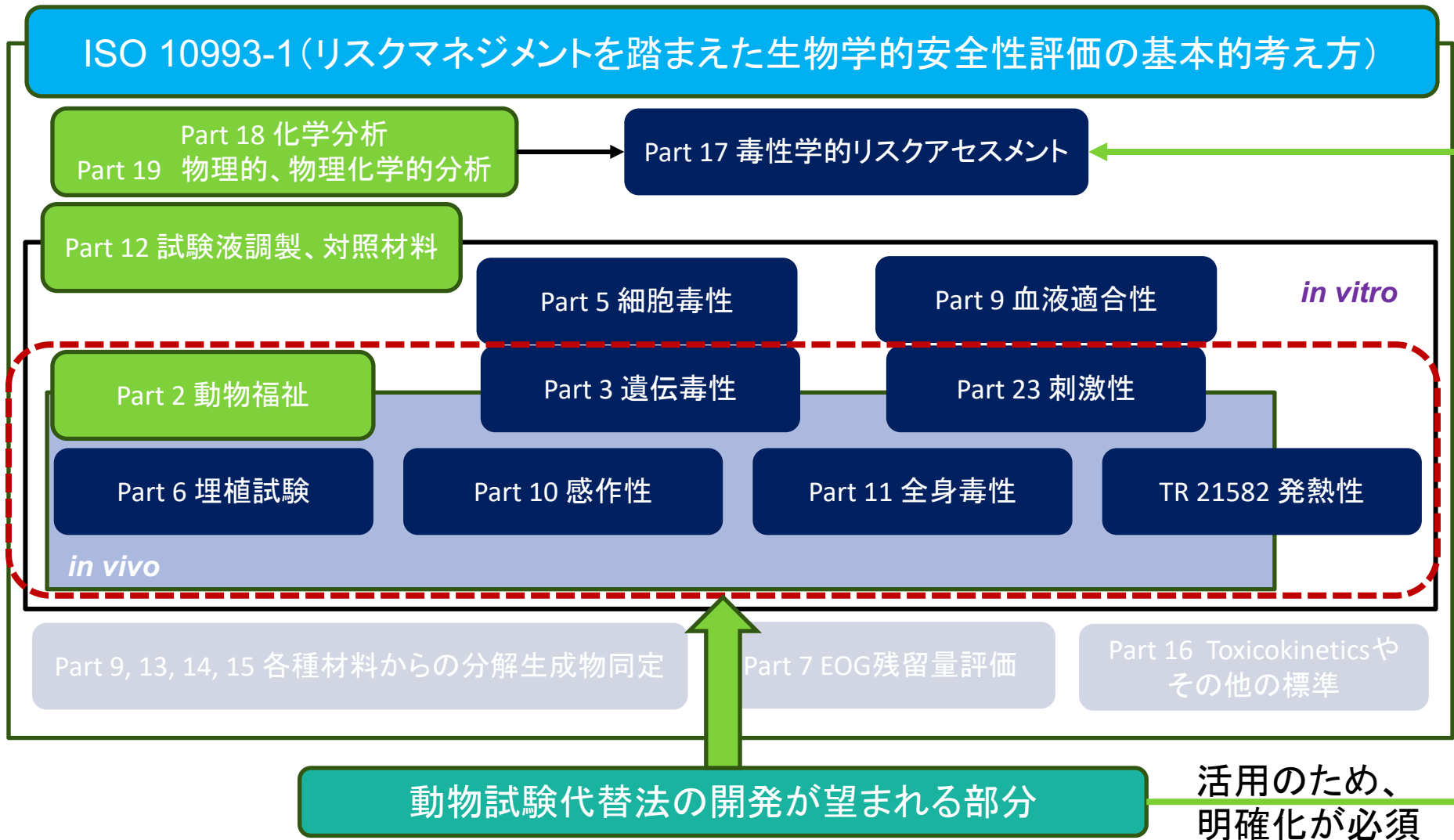
Part 7 EOG残留量評価

Part 16 Toxicokineticsや
その他の標準

星取表を参考に、対象となる医療機器の生物学的安全性評価情報を総括

承認申請資料として使用

ISO 10993 seriesの構造



代替法開発: OECDで確立された試験法を医療機器に適用できるように改変してきている

Part 17

- 以前は、医療機器からの溶出物の許容値設定の標準
- 毒性学専門家を中心に、毒性学的懸念の閾値(Thresholds of Toxicological Concern: TTC)の概念を医療機器の生物学的評価に取り入れることが提案され、決議された
→化学分析に基づく毒性リスクアセスメントによる一部生物学的安全性試験の省略提案
- 毒性学専門家主導で改訂作業が進んだこともあり、それ以外のメンバーからは劇的な内容への改訂や適用への困難さに対する反発が生じ、会議を行うたびに激しい議論がなされた
- 結果、先行して適用するTTCの考え方と具体的な値を記載したTechnical Specificationが発行される(関連するICH文書のコピー)
- より現実に即した内容の標準になるよう改訂作業は進んだが、成立までの締め切りもあり、妥協の産物として2023年9月にPart 17の改訂版が発行された
- 発行後も作業は継続されており、Cohort of Concernsの同定と除去に関する文書等の作成が行われる予定

遺伝毒性、発がん性(Part 3)、全身毒性(Part 11)の代替法としての可能性
適用に必要な分析パッケージの開発研究を実施中(S4-5:岡本ら)

Part 10

- 以前は、感作性と刺激性とが同じ標準 (Part 10) となっていたが、代替法の導入に伴い、別々の標準として取りまとめることになった

<Part 10: Sensitization>

- 現在のPart 10では、参考情報としてAnnexにOECD TG 442 seriesに収載・整理されたKey Event毎の*in vitro*試験法が掲載されている
→具体的な代替法 (パッケージ) に関する記載はない
- 医療機器への適用を検証するため、国際ラウンドロビン試験の実施が望まれ、その実施のためのガイダンスをTechnical Specificationとして発行
- 陰性対照材料からの抽出液に対して感作性化学物質をスパイクして陽性対照材料とすることも含め、試験の考え方が当該ガイダンスに記載されたが、内容に従っての試験実施には高いハードルが存在する
- 野村らが試験に使用可能な感作性試験用陽性対照材料を開発し性能評価結果も示したが、DNCBの強感作性が問題視されてTC 194で採択されていない
- Key Eventに応じたOECD試験法の医療機器評価法としての検証を実施中

感作性試験用陽性対照材料の開発と性能評価 (S4-4: 野村ら)
医療機器の感作性評価に適用可能なOECD試験法パッケージの改変 (S4-3: 宮島ら)

Part 23

- 以前は、感作性と刺激性とが同じ標準 (Part 10) となっていたが、代替法の導入に伴い、別々の標準として取りまとめることになった

<Part 23: Irritation>

- 2004年のTC 194 Tromso総会において、ECVAMで実施されていた再構築ヒト表皮モデルによる刺激性試験を医療機器の刺激性評価に適用できないか提案があり、討議が開始された
- 医療機器への適用を検証するため、pre-validationを経て、2016年に国際ラウンドロビン試験が実施され、日本からは加藤らが参加した
- 日本が開発した溶血性試験用陽性対照材料が刺激性試験に転用できることが判明し、国際ラウンドロビン試験にも使用された
- 試験結果は良好であり、その内容も本文に含める形で刺激性試験単独の標準がPart 23として作成され、2021年1月に発行された(提案から17年！)
- J-TECのLabcyteをPart 23に収載するためのCatch Up試験を実施
→成果を基にAmendment作成提案が成立(加藤がCo-Project Leaderに)

医療機器の刺激性評価に適用可能な代替法の開発と検証(S4-2:加藤ら)

Part 6、11、18

<Part 6>

- 埋植試験代替法については、現時点で議論になっていない
- 現在改訂中のPart 1の星取表では評価項目の“Implantation”を“Local effects on contact tissue”と表現を変更したが、実質的には埋植試験、あるいは既存のデータや文献に基づく評価実施を求める内容となっている
→代替法の開発は難しい試験系であり、今後、どのような流れとなるか想像がつかない

<Part 11>

- Part 17の発行に伴い全身毒性の代替法を検討する余地が生じたが、現時点で議論は始まっていない
→Part 17に基づいた適切な評価が進めば、論点が整理され代替法、あるいはそのための考え方が提示される可能性がある

<Part 18>

- Part 17の運用に化学分析は不可欠であるため、そのために特化した抽出プロセス及び分析法ガイダンスに関する標準を作成する予定となっている

Part 1

<Part 1>

- 2021年、オーストラリアから改訂提案があり、提案者をProject Leaderとして改訂作業がスタートする
- ISO 10993シリーズの基本的考え方を示す標準だが、リスクマネジメントの一環として位置付けようとする意見が強く、ISO 14971との重複が多数存在する
- 記載整備は進んだが、化学分析により多くの評価を代替可能と考えている国があり、その限界についての議論と情報共有を進め、Part 17はあくまでもPart 1における有用なツールの1つであることが確認された
- 現在、Draft of International Standard (DIS)として発行すべく作業が進んでいるが、現時点での大きな変更点としては以下の点が挙げられる
 - 生物学的安全性評価フロー図の大幅修正（+ISO 14971部分の明確化）
 - 適用部位毎に星取表を分割（4つ）
 - 一旦入れ込むことになった“Material mediated pyrogenicity”が星取表からは削除（本文には記述が残る）
 - Guidanceの位置付けだったAnnex Aを評価特有の留意点を残し簡素化
 - 変更経緯と論点、妥当性を記述したAnnexを追加

**再度コメント収集を行い、3月に東京でWG 1会議を開催予定
（代替法に関する追加検討の可能性あり）**

謝辞(敬称略)

- 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部の皆様
- TC 194国内委員会及び規制当局関係者各位
- TC 194に参画する全ての海外メンバー

ご静聴ありがとうございました



国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部



中岡 竜介
nakaoka@nihs.go.jp