

who appreciates the benefits and risks of the device may be more willing to allow retrieval than a person who has unreasonably optimistic expectations about lifelong success.

Policymakers must have all the information given to patients, as well as other data. They must understand that innovation is complex. They must appreciate the importance of analysis of explants, the economic impact of systems of retrieval and analysis, and the barriers to retrieval and analysis. Detailed, specific case histories of past failures of devices will help them understand how to establish policy.

The medical community should have all the information given to patients and policymakers, but they need still more information. Specifically, practicing physicians must decide which of the competing devices to use in a specific patient. To make that decision, they need comparative information about device models. Data on performance, with appropriate denominators, should help inform their choices. An educational program for physicians should stress that part of the standard of care should include retrieval of devices and return of retrieved devices to a laboratory along with the relevant medical history of the patient from whom the device was retrieved. A Web-based collaborative support system, modeled after the methods currently in use by physicists and engineers, could provide support for multisite collaborative research and analysis. Manufacturers, in their quest for improved devices, should have all the information available to the other stakeholders, in addition to their own proprietary information.

An effective educational program should be multifaceted. Books and pamphlets, brochures, packet inserts, and videos all should be available, each written at a level of sophistication appropriate to the audience for which it is designed.

In addition, a Web-based educational forum would allow rapid access to relevant data. The Web has a number of excellent medical sites with scientifically up-to-date information accessible both to professionals and the lay public. A Web site dealing with devices, modeled on one of these, would provide useful information. The portal page should have five themes. First, it should have a link to a section that educates the user about the fact that things in general eventually fail. This introduction should serve as a reminder that any medical device has a finite life. Second, it should link to a discussion of risk. This section should help patients understand how to assess the level of risk they personally are willing to assume. Third, it should link to a discussion of informed consent. Fourth, it should link to a section that describes the importance of retrieval and analysis. This part of the Web site should point out that the altruism of previous recipients of devices has contributed to the development of the current available devices, and it should encourage patients to think about allowing retrieval of their devices when they are no longer of use to them.

The fifth and most extensive part of the portal page should be a set of links to more specialized Web sites that contain information about specific devices. The lay user will choose a body part (for example, a hip, an eye, a knee), which will link to a page containing all the patient-relevant information described earlier (for example, descriptions of the disease, the devices, and

their lifespans). This page will also link to other relevant sites. Professional users may select by body system; their choices will include Web sites with more technical information.

Maintaining and updating the Web site will require considerable effort. The group responsible for the main site will need to provide critical appraisals of the linked sites so that the user will not be misled by raw data and biased selection. Cooperation between the FDA and NIH on developing and maintaining the Web site would be ideal.

Finally, an ongoing educational program should include support groups (both real and virtual), computer chat rooms, and list servers that allow patients and professionals to learn about the various devices.

▲ 5. What future research and institutional support is necessary to ensure continuing advances in implantable devices?

The NIH should develop an aggressive research and development program, sensors, and other telemetry devices for early detection of potential problems.

The NIH has an exceptional opportunity to enhance the process of improving care of patients with implants by providing support for state-of-the-art core laboratories for analysis of retrieved implants. This analysis would be done in full collaboration with and through participation of the medical specialty societies and medical device industry, which should identify areas of need for basic bioengineering analysis of implants.

For new or significantly altered MIDs, studies should be funded competitively by the NIH to follow recipients regularly for a prolonged time in order to collect data on clinical and implant function and patient satisfaction. Sampling methods should be used to ensure valid epidemiologic inference where appropriate. Persons admitted to the study should be required to permit retrieval of the implant when it is no longer of value.

Current databases on devices should be examined, by an independent body commissioned by the NIH and FDA, for their completeness and their use in improving MIDs.

The field of medical implants is entering the exciting new phase of tissue engineering. It is recommended that the U.S. government prepare and plan to construct the regulatory protocols required by the nature of this new class of implants. For tissue engineered products, where there will be no implant to retrieve, alternate means of analysis of failures and successes need to be developed.

Informed consent documents should educate the patient before surgery regarding benefits, risks, potential complications, expected longevity of the

device, need for follow-up, and possible future examination of the implant. The patient should be provided with copies of the informed consent document.

Technology assessments should be conducted on selected MIDs to assist patients, providers, and society in evaluating the clinical and economic outcomes associated with their use. Multicenter studies with longer term outcomes than those associated with pre-market approval should be funded by the NIH. These studies should include basic science aspects. Existing databases should be provided funding and coordinated with one another.

Subspecialty medical societies should be involved in public education about devices, collaboration with the FDA, and dissemination of information to pathology laboratories and medical examiner's offices regarding the mechanism of forwarding the devices to the core laboratories.

Conclusions

Implant retrieval and analysis is of critical importance in the process of improving care of patients in need of implants.

Attention needs to be directed toward reducing various obstacles to implant retrieval and analysis, particularly legal and economic disincentives.

Society and patient expectations of the risks and benefits of medical implants are often unrealistic, especially as to the lifespan of the implant. A significant source of patient dissatisfaction with the outcome of an implant procedure is a failure of the informed consent process that may adversely affect patient consent for an explant.

The failure to appreciate the value of MID retrieval and analysis is a serious impediment to research in devices. A focused educational program will provide the information necessary for improving the quality of future devices.

The field of medical implants is entering the exciting new phase of tissue engineering. It is recommended that the U.S. government begin active preparation and planning to construct the regulatory protocols required by the nature of this new class of implants.

Recommendations

1. The NIH and FDA should sponsor a consensus development conference on the relationship between (and possible adverse effects of) litigation and medical innovation.

2. Patients should be provided with a card containing information about their implant(s), including date of implantation, make, model, and serial number. The card should also serve as an implant "donor" consent form, analogous to an organ donor card, to simplify post-mortem retrieval.

3. Develop an aggressive educational program for teaching patients, policymakers, the medical community, and device manufacturers about the importance of device retrieval and analysis. To support this activity, develop a Web site that links to databases of devices. Encourage NIH/FDA cooperation in this educational activity.

4. We should build on existing strengths in the medical device industry to enhance the process of implant retrieval and analysis by sharing information regarding adverse experiences with interested parties.

5. Encourage the professional societies to form groups such as the Orthopaedic Device Forum (representatives of the orthopaedic community, orthopaedic industry, government [FDA and NIH], the ASTM, and the public).

6. The NIH should support training programs to develop persons expert in analysis of retrieved MIDs.

7. Health care practitioners and researchers should take the opportunity to define a standard of care in medical implant retrieval and analysis to moderate some of the legal system's disincentives.

Current Accessible Databases Around the World

Michio Sato, Ph.D.

Implant Databases in the World

Within the UK there are five implant databases funded by MDA and some analysis center for explant. (See Table) The main aim of database is to provide data on longevity and an early warning of failure, or providing clinical performance and identify unsatisfactory devices. (Hammersmith, NIHS, National Pacemaker, Salisbury)

Swedish nation-wide multicenter study for knee and hip implant (55,000 implants, 1975 - 1997) have been done for prosthetic survival analyses. (Lewold, NIHS)

The Australian tracking system had been proposed. Implantable devices are labeled by the manufacturer with bar codes. Bar codes and Medicare numbers are collected by hospital staff and forwarded to a federal agency. Medicare data linked patient addresses. (NIHS)

Table : Implant Registry and Explant Analysis Center in UK

System	Center	City	Number of Data
National Pacing Database	Royal Brompton Hospital	London	200,000 (Sep. 1997)
Heart Valve Registry	Hammersmith Hospital	London	ca. 5,000 / year
National Breast Implant Registry	Salisbury Hospital	Salisbury	ca. 25,000 (1998)
Trent Regional Arthroplasty Study	Grobby Road Hospital	Leicester	21,500 (Aug. 1995)
Analysis of Knee Explant	University College	London	
Analysis of Heart Valve Explant	Sheffield University	Sheffield	

Japanese Regulation for Implant

Medical devices are classified into four classes according to the severity of patients' health risks: Class I - IV. The Class IV contains implantable devices and tissue products. A part of Class IV must be "TRACKED." These devices are as follows: (a) implantable pacemakers, (b) their leads, (c) implantable defibrillators, (d) their leads, (e) artificial heart valves, (f) heart valve rings, (g) vascular prostheses for coronary artery, thoracic aorta, and abdominal aorta.

"Tracking" is mandatory for the manufacturers and importers of the specified devices, and they must record the following data and maintain them appropriately: (1) device: brand name, model No., and production or lot No. (2) recipient: name, date of birth, address, sex, phone No. (3) implantation: site and date of implantation; hospital where the device was implanted (hospital name, address, phone No., and division) (4) clinic with whom the recipient consult about the device and care (clinic's name, address, phone No., and division) (5) registered date.

Medical facilities are required to present the information needed for tracking to the manufacturers, unless the patients refuse it. The patients' privacy is protected with penalty.

Japanese Adverse Event Monitoring

Adverse events of medical devices during clinical use are reported voluntarily from all medical facilities, and mandatory from manufacturers. There is a panel for reviewing each event to find a countermeasure. The system is not necessarily going well: number of report per year was very small (a few hundreds), while quality of report is high. We made database accessible via network for limited user. This system is helpful for countermeasure at each event and for approval of new devices.

Japanese Trial for Making Registry and Analyzing Explant

There is no nationwide data system for device registry and explant analysis, while there are several trials of registry and/or explant analysis partly funded by NIHS.

- 1) Japanese Soc. for Artificial Organs organized programs for device registry in 1979, 1990 and 1996. Data of brand and type of device, efficacy and failure were collected by questionnaire to medical facilities, and evaluated for various devices. The results were published in a special issue of the Japanese J. of Artificial Organs. (JSAO)
- 2) Japanese Orthopaedic Association has its own program for orthopaedic implants. The data of breakage of various orthopaedic implants were collected from 2220 hospitals by questionnaire and reviewed in 1997. (JSAO)
- 3) Japanese Soc. for Cataract &

Refractive Surgery is trying to make nationwide explant data system for intraocular lenses (IOL) in order to evaluate currently used IOL and to accumulate clinical data for further development of IOL. They established the method for collecting explant, made explant database (See Figure), and are analyzing explanted IOL. (Saika, Yamanaka)

4) Tokyo Women's Medical College made a in-hospital database for heart valve and vascular graft. Although this is an independent work, they accumulated over 5,000 detail data.

5) Prof. Sakai (Meijo University) researched the current status for device tracking system through questionnaire to manufacturers. (Sakai)

6) Prof. Uchida (Nara Medical University) and his colleagues are trying to make stent implant database.

References

- Hammersmith Hospital. The United Kingdom Heart Valve Registry 10 Year Report (1986-1995). London, 1999; pp.106.
- Japanese Society for Artificial Organs. Registry of Artificial Organ - 1996. Jpn. J. Artificial Organs. 1998; 27: Suppl. pp.150 in Japanese. (*)
- Lewold S. The Swedish Knee Arthroplasty study with special reference to unicompartamental prostheses. Lund University Hospital, Lund, Sweden: 1997.
- National Institute of Health Sciences. Implant Data System: Its Purpose and Structure - 1995 Symposium Proceeding. Tokyo. 1997; pp.116. (*)
- National Pacemaker Database. <http://www.heart.org.uk/bpeg>. 1999.
- Saika S, et al. Immunohistochemical identification of proteoglycan types in fibrotic human capsules with intraocular lens implants. Jpn J Ophthalmol. 1998; 42:368-372.
- Sakai J. Information Management for Implant in Manufacturer. Meijo University, 1998. pp.100. in Japanese. (*)
- Salisbury District Hospital. National Breast Implant Registry - Annual Report 1997-1998. Salisbury, UK. 1999; pp.21.
- Yamanaka A, Sawa M et al. Epitome and Operation Report of Committee for Intraocular Lens Implant Data System. IOL & RS. 1997; 11:281-284, in Japanese. (*)

COVER STORY

A body of work in spare parts

Implants abound, though quality control doesn't

By Rita Rubin
USA TODAY

Not counting transplanted organs, an estimated one in 10 Americans are walking around with body parts they weren't born with.

Intraocular lenses replace those clouded by cataracts. Dental implants substitute for teeth gone bad. Artificial hips get individuals crippled by arthritis back on the dance floor.

"We're all going to leave Planet Earth part synthetic," notes Robert Baier, executive director of the industry/University Center for Biosurfaces at the State University of New York at Buffalo.

Despite the pervasiveness of medical implants, though, Americans are more likely to learn that their car brakes might fail than their artificial joint might give out.

In the USA, as in most countries, there is no systematic tracking of who gets what medical implants and how well such devices wear. Most recipients are never told the make and model of their implants.

At a National Institutes of Health (NIH) meeting this week, the chief executive of a leading maker of orthopedic implants noted that doctors don't see package inserts — the leaflets that contain detailed product information — until they unwrap the device in the operating room.

"We sort of concluded that's where we ought to keep our trade secrets, because nobody reads that stuff," says Dane Miller, CEO of Biomet Inc. in Warsaw, Ind.

The situation is particularly worrisome when one considers that the manufacturers of many, if not most, medical implants won Food and Drug Administration approval to

"It's just a scientific disgrace that we have not gathered data on these scientific experiments we have conducted on our population."

— Robert Baier, State University of New York at Buffalo

Shoulder implant

Artificial shoulders and other joints are made of superalloy metals and polyethylene. Each year, about 1,600 Americans must have their artificial shoulders replaced.

Artificial heart valves

Artificial heart valves replace diseased valves that decrease the heart's ability to pump.

Breast implant

Breast implants are used for cosmetic purposes as well as reconstruction after cancer surgery. Silicone implants stirred the most controversy, but little is known about the saline implants that have replaced them.

Hip implant

Hips and other artificial joints are most often used to relieve pain and restore motion in osteoarthritis patients.

market their devices without first having to submit clinical data about their products' safety and effectiveness.

After the Dalkon Shield intrauterine device was linked to more than a dozen deaths and dozens of miscarriages, Congress passed legislation in 1976 that for the first time gave the FDA authority to regulate implants and other medical devices.

But devices already on the market were grandfathered in. And most newer products have been approved under a paragraph of the legislation that allows companies to bring devices to market simply by showing that they are "substantially equivalent" to what's already being sold.

"Most implants are approved without any direct clinical evidence at all," David Feigal, head of the FDA branch that regulates devices,

Intraocular lenses

Intraocular lenses restore vision for cataract patients who are unable to be treated for thickened lenses. They are the most widely used implants.

Dental implants

Dental implants are used to anchor false teeth. They are the second-most common type of implant in the world.

Heart pacemaker

Heart pacemakers implanted in the chest regulate hearts that beat too slowly. On average, they last five years before needing to be replaced.

More than 200,000 Americans have had heart pacemakers implanted. Most are replaced at least once every five years.

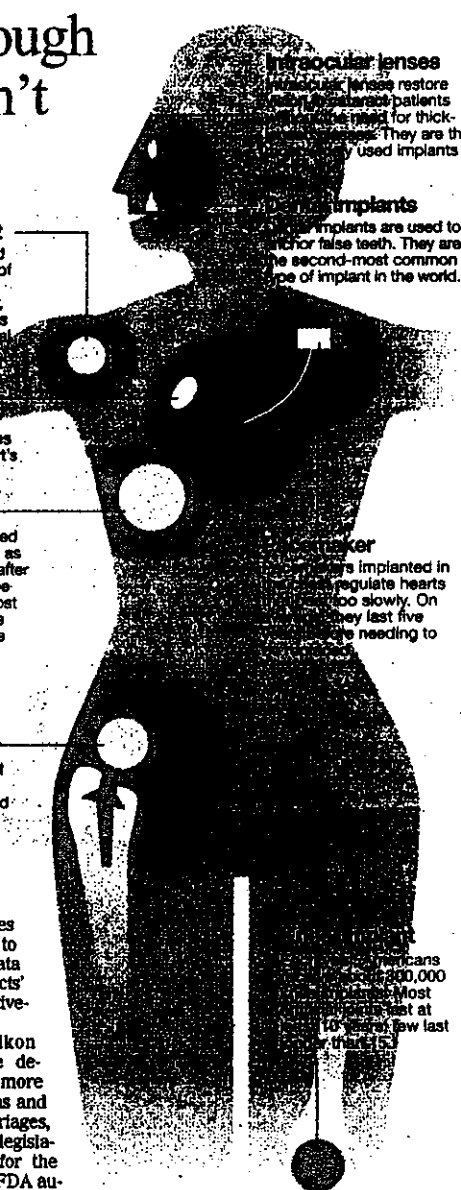
By Sam Ward, USA TODAY

said at the NIH conference, which focused on medical implants.

Instead, Feigal says, an implant typically gets approved if the manufacturer can show "it won't be any worse than anything already on the market."

The FDA can call for safety and

Please see COVER STORY next page ▶



No system tracks who gets what

Continued from 1D

effectiveness data once an implant is on the market, but it usually doesn't, Baier says.

"What we face is the consequence of a failure of public and professional leadership," says Baier, a biomaterials engineer who criticizes his own profession as well as physicians, manufacturers and government agencies. "It's just a scientific disgrace that we have not gathered data on these scientific experiments we have conducted on our population."

Registry, protocols

For years, Baier has been in the forefront of efforts to develop an implant tracking system. It would include a registry of patients who receive implants and protocols for retrieving implants that have been removed — or explants — and analyzing them.

Manufacturers are cool to the notion of a third party studying explants. They fear it could trigger even more lawsuits by patients or their families over implant imperfections.

Proponents argue that systematic follow-up of implants could avert medical disasters like the Bjork-Shiley heart valve and the lawsuits that ensue.

The Bjork-Shiley valve had a tendency to fracture, causing death or serious injuries to hundreds of patients.

Medic Alert, a foundation that maintains registries of people with various health problems, had to be enlisted in the early 1990s to help track down and alert the 23,000 surviving U.S. patients who unknowingly carried that particular model in their hearts.

If a registry had been in place when the first Vitek device was implanted in 1983 to treat a condition called temporomandibular joint disorder (TMJ), evidence of joint destruction and other problems would have been available within six months and the device's use halted, says Terrie Cowley, president of the TMJ Association, a Milwaukee-based patient advocacy group.

Instead, the implant, intended to replace a disc between the jaw bone and the skull, remained on the market until

COVER STORY

1990. A decade later, Cowley says, patients still call the TMJ Association asking how they're supposed to find out whether they have that particular implant.

The Vitek disaster spurred DuPont, a major developer and supplier of raw materials used in implants, to forbid companies from using its products for medical purposes.

The quarter-size Vitek implant contained about a nickel's worth of DuPont's Teflon, says Ross Schmucki, a DuPont attorney. After Vitek went bankrupt, plaintiffs turned on DuPont, he says. Although 56 courts ruled that DuPont was not at fault and shouldn't be sued, the company was hit with more than 650 lawsuits, he says.

Schmucki spent eight years successfully defending the company — all over less than \$50 worth of Teflon. "That is not a positive reinforcement for supplying raw materials," Schmucki told participants at the NIH meeting.

Shortage concerns

Baier says he's concerned that problems with other implants — problems that could be avoided by studying explants — will drive other companies out of the business of supplying raw materials, leading to a critical shortage.

For now, Baier says, most explants are discarded and implants buried, taking valuable information with them. Even after all the controversy about silicone breast implants, he notes, no one has systematically collected and studied those that have been removed.

Implant retrieval currently occurs only on a piecemeal basis. Some manufacturers collect explants for analysis, although many companies are far too small to do the job. A few academic research centers retrieve explants for study, sometimes with the financial support of manufacturers.

At the Brigham and Women's Hospital in Boston, for example, Frederick Shoen, director of cardiac pathology, serves as a consultant for several heart valve manufacturers.

He studies valves removed at

autopsy at his institution and others, trying to determine why they failed. Although he is paid by manufacturers, Shoen says, he is free to publish whatever he finds, good or bad.

Schoen's research has shown that calcium deposits play a major role in artificial valve failure and has led to the development of preventive steps.

Recommendations

At this week's NIH meeting, Schoen and Baier, along with other engineers, physicians, manufacturers, patients and government officials, presented their views to an expert panel convened by NIH to develop recommendations. The panel Wednesday concluded that a universal implant data bank "appears to be prohibitively expensive just now."

Instead, the panel called for educational efforts to better inform patients about their implants.

"Society and patient expectations of the risks and benefits of medical implants are often unrealistic, especially as to the life span of the implant," the panel noted in a statement.

"There's a sense that if the FDA approves it, it's perfect," says panel co-chair Edward Brandt, director of the Center for Health Policy at the University of Oklahoma Health Sciences Center.

The NIH and the FDA should collaborate on a Web site with links to databases of devices, the panel recommended. In addition, patients should receive a card containing information about their implants — such as make, model and serial number.

The card should also serve as a kind of donor consent form, alerting medical authorities to the patient's desire to have the implant removed for research purposes after death.

Panel member William Wulf, president of the National Academy of Engineering, added a cautionary note. Information gathered from retrieved implants would provide information mainly about devices introduced years earlier, Wulf says.

"I think we have to be very careful not to make it appear to consumers that we can give them reliable information about today's products."

厚生科学研究費補助金（医薬安全研究事業）
分担研究報告書

ISO/TC172 の現状調査

分担研究者 土屋利江 国立医薬品食品衛生研究所・療品部第三室長

1.組織について

ISO TC172/SC7 はコンタクトレンズ、眼内レンズなどを含む光学機器などの国際標準化に関する技術委員会であり、その組織を構成する working group(WG)は WG1 から WG8 までである。

WG1：用語の定義、 WG2：眼鏡フレーム、 WG3：眼鏡レンズ、
WG4：コンタクトレンズ I（機械的特性評価）、WG5：コンタクトレンズ II（生物学的評価）、WG6：眼科機器、WG7：眼内レンズ、WG8:情報処理

ISO TC172/SC7 に特徴的な組織であるが、少人数で、プロジェクトグループが編成されて、このプロジェクトグループでのミーティングで、スタンダードの骨格をつくり、その案を WG の会議で討議するスタイルとなっている。各 WG への参加者は多く WG5 や WG7 は数十人の規模である。米国からは、常に、数名から 10 名程度の参加者がそれぞれのグループに参加している。

WG の前のプロジェクトグループによるミーティングの開催は、全体で討議していると、時間的に無理があるためかと思われるが、このプロジェクトグループでのミーティングに参加することが、わが国の立場を考えつつ、国際調和への方策を、積極的に練っていく上で重要である。

私は、主に、コンタクトレンズ、眼内レンズに関連する WG に参加した。それぞれの分野で現在取り上げられている議題について報告する。

2.WG5 およびケア用品について、

WG5 はコンタクトレンズの生物学的評価に関する working group である。生物学的試験方法については、原則的に TC194 に従うことになっている。しかし、TC194 で、討議されない、コンタクトレンズ特有の内容については、この WG5 の中で討議される。その中のひとつが、ケア用品に関すること、トライアルレンズの取り扱い等である。トライアルレンズが最近話題に上っているのは、英国で発生したプリオン病感染への危惧が上げられる。

まずケア用品について、

project group: Hygienic management of multipatient use contact lenses:

このプロジェクトが決める主な内容は、

- 1.多くの患者が使用するコンタクトレンズについて、メーカーの取り扱いに関する規定、
- 2.多くの患者が使用するコンタクトレンズを取り扱う眼科医に、衛生上、メーカーが提供

する情報に関する規定

コンタクトレンズメーカーとケア製品メーカーが異なる時、最終的には、他社のケア製品を使用しておきた事故は、レンズメーカーに責任がある。

コンタクトレンズメーカーは、そのレンズに適切でない熱、化学処理について、その旨を指示する。

市販後の調査では、コンタクトレンズとケア製品の適合性がよくない時、レンズメーカーおよびケアメーカーともに不適合性を知らせなければならない。

soaking solution タイプのケア製品は、滅菌が完全ではないので、多くの患者使用レンズ、トライアルレンズには適切でない。

stand alone soaking solutions は、レンズ容器の材質、例えば、吸着等による変化も考えて、その適合性を評価する。

バクテリアの負荷試験もコンタクトレンズ容器全体で、その消毒効果を評価する必要がある。消毒効果としては、バクテリア、カビに対する効果、ウイルステストがある。

アカントアメーバは確立した試験法がない。水道水使用等の使用法の間違いで発生する。メーカーからの製品の段階では問題がない。

何回レンズを使用したか、消毒後の据え置き期間等はメーカーが眼科医にしらせるべき事項である。

等の意見が出された。

消毒剤の殺菌効果の有効期限を明示すべきであるという強い意見もでた。化学消毒剤の殺菌効果がどの程度のものなのか明示しないと事故を起こすという眼科医からの意見があった。保存にも消毒にも使用可能といわれているタイプの消毒剤では特に注意が必要である。

ケア製品は、ISO で約 10 年前から討議を行っていたとのこと、プロジェクトグループは、年 2 回開かれ、急ピッチで作業が進んでいる。

3.WG7 について、

WG7 は、眼内レンズの生物学的安全性に関する国際標準化を主に取り扱う working group である。眼内レンズについて、長年、討論されているため、それほど、新しく述べることはないが、ISO では、眼内レンズの動物眼への埋入試験が試験項目として採用されている。

しかし、最近話題になっているのが、IOL 以外の眼に使用する眼科材料に関する国際標準化である。

現在以下の 3 プロジェクトグループが開かれている。

1.Ocular Endotamponades

2.Ophthalmic Viscosurgical Devices

3.Irrigating Solution

私は、Ocular Endotamponades のグループに参加しているので、その調査内容について報告する。このグループでは物理化学的に非常に異なる物質（ガス、液体、オイル）が対象となる。

例：Perfluorgases、Perfluoro liquids、Silicone oil

会議では、Working Draft にそって修正、加筆が全面的に行われた。その中で重要な内容について、記す。

シリコン油中に混在する粒子の評価方法をどのようにするのか、シリコン油中に混在する粒子を取り除く方法はどのようにするのか、いずれもシリコン油に特有の困難な課題である。従って、製造の段階から、粒子が混入しないようにする等、確立していない点等が浮き彫りにされた。

更に、ガス状の物質の in vitro 試験法をどのように行えばよいのか等、試験実施上の問題点があげられた。

また、この分野の臨床試験については、例数が少なく、患者ごとに微妙に治療法や、病因が異なり、統計的に処理して有効性を判断できる状況ではない等の議論があった。

Irrigating solution は現在、日本では医薬品に分類されているが、今後その取り扱いをどのように整理していくのか、ISO の活動を行う上で、はじめに、議長を含め、各国から、質問される課題である。

わが国では、IOL 以外の眼内への埋入製品も、審査対象として、少しずつではじめており、この方面の規格、基準の標準化に関する会議への出席は重要である。

年 2 回のペースでプロジェクトグループが開かれ、急ピッチに国際標準化が進んでいる。

感想：

コンタクトレンズは、メーカーの関心が高く、日本のメーカーから、常に 3 名は参加している。外国のメーカーで参加しているのは、アルコン、アラガン、チバビジョン、ボシユロムと大手のメーカーで、いずれも、自社で、消毒剤を製造しているメーカーであり、従って、その立場からの意見が強い。

眼内レンズは、日本のメーカーからの参加は少なく、おそらくあまり国産の眼内レンズが市場に出ていないのも一因かもしれない。ましてや、その他の眼内に使用される材料については、市場価値がそれほどないため、メーカーからの参加は、点眼薬を扱っている企業 1 社のみである。しかし、この分野の安全性は不明なものが多く、それだけリスクも高い。政府関係者が常に出席できる体制にする必要があると思われる。

分担研究報告書

医療用具の安全性評価の為の細胞毒性試験および感作性試験に用いる標準材料の確立

分担研究者 田中憲穂 食品薬品安全センター 細胞毒性学研究室室長
研究協力者 渡辺美香、金澤由基子 食品薬品安全センター 秦野研究所

研究要旨

医療用具(材料)等の生物学的安全性試験において、毒性の強さを比較する為の指標として、標準材料を用いる方法が有用である。本件究で用いた細胞毒性試験用の標準材料は、わが国で実用化し、ISO/TC194 で国際評価試験を実施した材料である。国内で広く用いられるようになってきた事から、各試験機関によって同一ロットの材料を用いて得られた値、および、同一試験機関内で得られた値などを調べ標準材料としての再評価を行った。また、感作性試験に関しても、ISO/TC194 の国際会議で標準材料の試用が提案され、我が国を中心として、我が国のガイドラインとISO10993-10に示す被験物質の抽出法の違いを焦点に、国内外の研究機関が協力し、バリデーションテストを行うこととなった。本研究では、バリデーションテストに用いる標準材料の感作性の確認および試験法の違いによる反応性の違いを調べた。その結果、MBTを高濃度(2.0phr)に含む標準材料Aおよび、低濃度(0.2phr)に含む標準材料Bでは、ISO 基準、国内ガイドラインのどちらの抽出法を用いても、明らかな陽性反応が認められた。一方、ZnDBC を含む低感作性の標準材料Cでは、感作性陽性とは評価できなかった。これらの結果から、今回作製した標準材料のうち、MBT を 0.2phr 以上含むものが標準材料として有用であることが示された。

A. 研究目的

医療用具(材料)等の生物学的安全性試験の方法とその適用に関しては、国際的なハーモナイゼーションが叫ばれているにもかかわらず、試験分野によっては各国行政機関の安全性に対する考え方や歴史的な背景もあり、世界中で統一化された試験法を採用する事が困難な場合もある。たとえば、細胞毒性試験がその良い例で、米国では寒天重層法や抽

出法が採用されており、どちらかと言えば、定性的な試験法が採用されている。一方わが国では、医療用具における毒性の程度を把握する為に感度の高いコロニー試験法を採用している。そして、用具による毒性の強さを比較する指標として標準材料を用いる事を推奨し、すでに実用化している。そこで、各国で採用している試験方法が異なっても一定の毒性を示す標準材料を基準として用いる事により、被験

材料の毒性の程度を比較する事ができる事から、ISO/TC194 の細胞毒性部会で標準材料の有用性を提案し、わが国の標準材料を用いての国際評価試験を実施した経緯がある。

感作性試験の分野でも、抽出法を中心として試験方法が各国で異なり、試験法の統一が望まれている。しかし、細胞毒性試験と同様、統一には障害が大きい。そこで、次善の策として、標準材料の試験結果を評価基準として、試験方法の異なる場合でも毒性評価の比較ができるよう、国内外の研究機関が協力し、バリデーションテストを行うこととなった。本研究では、バリデーションテストに用いる標準材料の感作性の確認および試験法の違いによる反応性の違いを調べ、今後の国際協調の基礎的資料を作成することを目的とした。

B. 研究方法

1. 細胞毒性試験の標準材料について

試験材料として、わが国の医療用具試験のガイドラインで推奨されている陽性の標準材料 A(強い細胞毒性を示す)と標準材料 C(弱い細胞毒性を示す)、および、陰性の標準材料 C を用いた。試料を所定の方法で細切し、24時間、培地抽出した。その抽出液を用いて、時期を変えて47回のコロニー形成試験を実施し、IC50値を算出した。一方、これらの標準材料を頒布した各機関へアンケート調査を実施し、その機関で得られているコロニー形成試験のデータを比較する事で、試験機関およびロット間での IC50 値のばらつきなどを調べた。

2. 感作性試験に用いる標準材料の確立

1) 標準材料の作製

標準材料として、以下に示した3物質を使用し

た。

A: (強感作性) 2-mercaptobenzothiazole (MBT) を高濃度を含むゴムシート

B: (中等度感作性) 2-mercaptobenzothiazole (MBT) を低濃度を含むゴムシート

C: (低感作性) zinc dibutyldithiocarbamate (ZnDBC)を含むゴムシート

それぞれの組成は表1に示した。

表1 標準材料の組成

成分	標準材料		
	A	B	C (phr)
NR	100	100	100
酸化亜鉛	5	5	5
ステアリン酸	1	1	1
充填剤	62	62	62
種黒サブ	5	5	5
サンタイトs	1.3	1.3	1.3
硫黄	2.0	2.0	2.0
加硫促進剤			
MBT	2.0	0.2	-
ZnDBC	-	-	0.5
合計	178.3	176.5	176.8

2) 試験試料の調製

2)-1 ISO 基準¹⁾による試験のための抽出

各標準材料 60cm²を細切し、20 mLのオリーブ油中で 37℃、72 時間抽出し、抽出液をそのまま試料とした。対照群にはオリーブ油のみを同様に処理したものをを用いた。

2)-2 国内ガイドライン²⁾による試験のための抽出

各標準材料 70 gを細切し、500 mL容のフラスコに入れ、そこにアセトン-クロロホルム (1:1)混液 200 mLを加え、室温で 30 min 抽出した。この操作を5回行い、抽出液をすべて合わせ、ろ紙を用いてろ過した。この抽出液をロータリーエバポレータを用いて減圧濃縮し、濃縮物を得た。試験には、濃縮物をオリーブ油(皮内投与時)あるいはワセリン(惹起時)に懸濁して使用した。対照群にはオリーブ油(皮内投与時)あるいはワセリン(惹起時)を投与した。

3) 投与検体の調製

3)-1 ISO 基準による試験のための検体調製

2)-1 で調製した抽出液をそのまま用いた。感作皮内投与では、抽出液原液と FCA を等量混合したもの、抽出原液、FCA と注射用水の油中水型乳化物を投与した。

3)-2 国内ガイドラインによる試験のための検体調製

2)-2 で調製した抽出物を適当な媒体で希釈して用いた。感作皮内投与では、抽出物の 10%オリーブ油懸濁液と FCA を等量混合したもの、抽出物の 5%オリーブ油懸濁液、FCA と注射用水の油中水型乳化物を投与した。感作貼付では、抽出物の 5%オリーブ油懸濁液、惹起ではワセリンを媒体として 5%、1%、0.1%、0.01%、0.001%軟膏を調製した。

4) 動物実験

実験には4週齢の Hartley 系モルモット (雌) を各群5匹使用した。群構成を以下に示した。

- I 群:標準材料 A オリーブ油抽出群
- II 群:標準材料 B オリーブ油抽出群
- III 群:標準材料 C オリーブ油抽出群
- IV 群:オリーブ油投与群
- V 群:標準材料 A (A-C 抽出) 群
- VI 群:標準材料 B (A-C 抽出)群
- VII 群:標準材料 C (A-C 抽出)群
- VIII 群:オリーブ油投与群

I から IV 群は ISO 基準、V から VIII 群は国内ガイドラインの Maximization test に準拠した。

C. 研究結果

1. 細胞毒性試験の標準材料について

秦野研で実施した標準材料 A (lot. 96005A)、および標準材料 B (lot. 96008B) の抽出液を用いた47試験について、IC50値を算出し、管理限界を平均値の±標準偏差×3として、管理図で示した(図 1)。

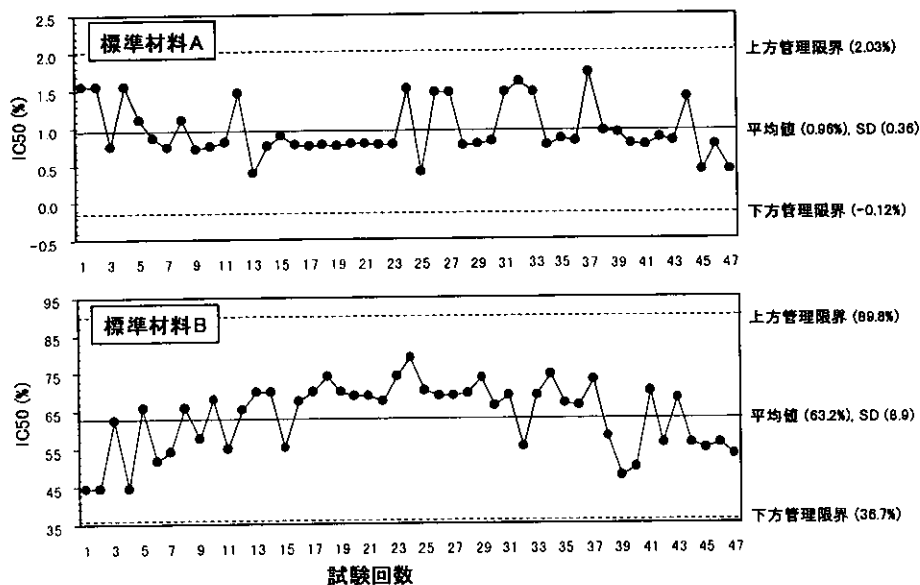


図 1. 秦野研における標準材料 A および B の IC50 値管理図

その結果、毒性の強い標準材料 A については、IC50値の平均は0.96%を示し、いずれも上方および下方の管理限界の範囲内にあった。また、ガイドラインに示す基準値の7%未満に合致するものであった。一方、標準材料 B に関しては、その平均値は63.2%を示し、これも管理限界内の値を示し、標準材

料 B としての規定値である IC50値が70%未満の範囲内の値を示した。

次に、秦野研で作成した標準材料 A および B を全国の試験機関に頒布し、それに関して得られたデータを、試験機関およびロットごとに IC50値のばらつきを調べた(図 2、3)。

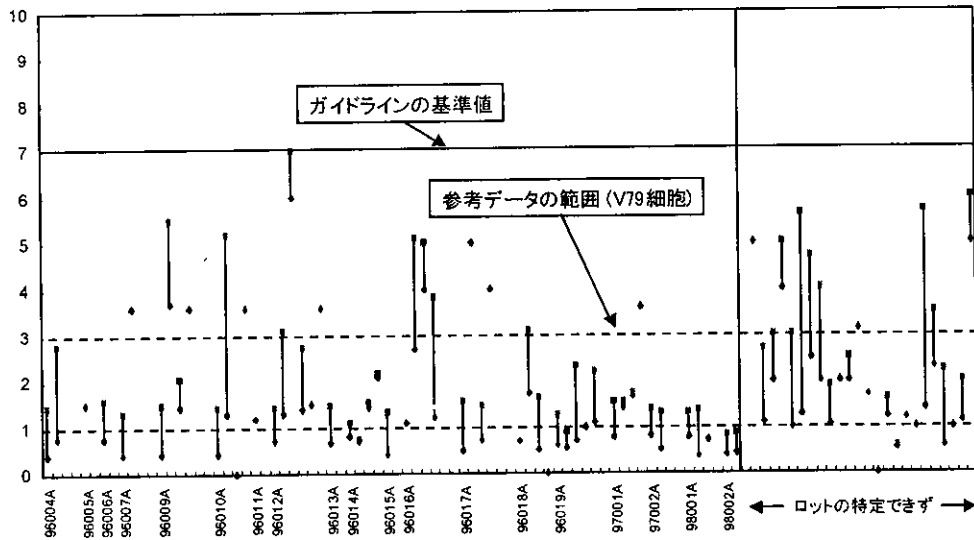


図2. 国内各機関で得られた標準材料 A の IC50 値

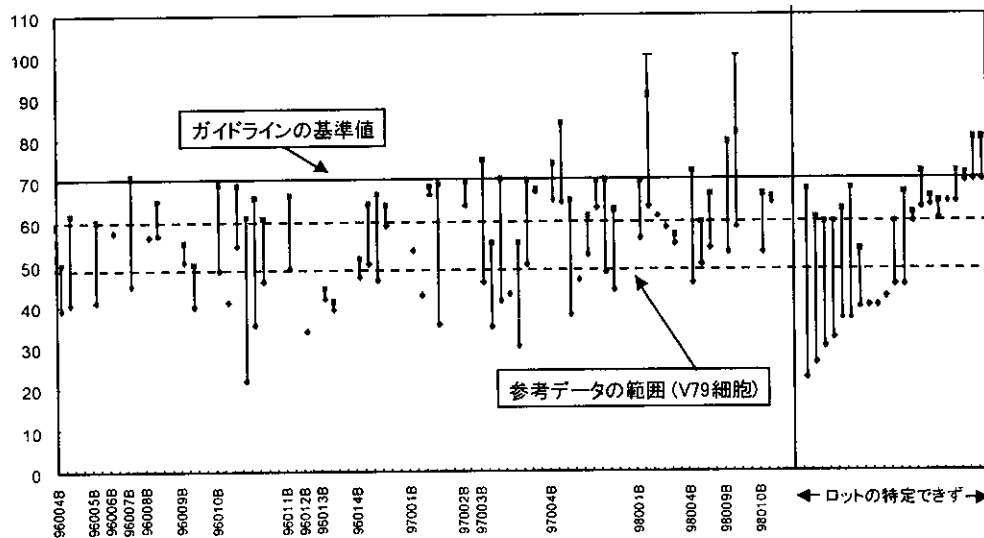


図3. 国内各機関で得られた標準材料 B の IC50 値

先ず、毒性の強い標準材料 A についてみると、大部分の試験機関で、ガイドラインに示す IC50 値の基準値内にはいる値を示したが、ロット No.96009A、96010A、96016A 等では秦野研のデータと大きな差が見られるものもあった。一方、毒性の弱い標準材料 B についてみると、いくつかの機関でガイドラインの基準(70%未満)に外れる IC50 値を示すものが

あった。また、試験機関内でのバラツキも大きい機関がみられた。

2. 感作性試験の標準材料について

ISO 基準(I から IV 群)および国内ガイドライン(V から VIII 群)に従って行った試験結果を表2に示した。

表2 標準材料を用いた感作性試験結果

群	感作	惹起	惹起後48時間		惹起後72時間	
			平均評価点	陽性率 (%)	平均評価点	陽性率 (%)
I	100% Ext. A	100% Ext. A	2.4	100	2.0	100
II	100% Ext. B	100% Ext. B	2.4	100	1.8	100
III	100% Ext. C	100% Ext. C	0.4	40	1.0	100
IV	Olive oil	100% Ext. A	0.6	60	0.8	80
		100% Ext. B	0.6	60	1.0	100
		100% Ext. C	0.4	40	0.8	80
		Olive oil	0.2	20	0.4	40
V	5% Res. A	5% Res. A	5.8	100	4.4	100
		1% Res. A	3.8	100	2.6	100
		0.1% Res. A	1.0	100	1.0	100
		0.01% Res. A	0.2	20	0.6	60
		0.001% Res. A	0	0	0	0
		Vaseline	0	0	0	0
VI	5% Res. B	5% Res. B	4.2	100	3.0	100
		1% Res. B	3.6	100	2.4	100
		0.1% Res. B	1.0	80	0.4	40
		0.01% Res. B	0.2	20	0.2	20
		0.001% Res. B	0	0	0.2	20
		Vaseline	0	0	0	0
VII	5% Res. C	5% Res. C	0.2	20	0.6	60
		1% Res. C	0.2	20	0.6	60
		0.1% Res. C	0	0	0	0
		0.01% Res. C	0	0	0	0
		0.001% Res. C	0	0	0	0
		Vaseline	0	0	0	0
VIII	Olive oil	5% Res. A	0.4	40	0.8	80
		5% Res. B	0.2	20	0.6	60
		5% Res. C	0.2	20	0.4	40
		Vaseline	0	0	0	0

ISO 基準で実施した群では、惹起後 48 時間の判定時に、標準材料 A および B で、平均評価点 2.4、陽性率 100%の陽性反応が認められた。標準材料 C では、惹起後 48 時間の判定時に、平均評価点 0.4、陽性率 40%、惹起後 72 時間の判定時に、平均評価点 1.0、陽性率 100%の陽性反応が認められた。対照としてオリーブ油のみを同様に処理したものを

投与した群では、各抽出液に対して弱い紅斑が散見されたが、オリーブ油のみでも同様の反応が認められた。国内ガイドラインで実施した群のうちで標準材料 A の抽出物で感作した群では、惹起後 48 時間の判定時に、0.1%以上の標準材料 A の抽出物濃度の惹起により、陽性率 100%の陽性反応が認められた。それぞれの平均評価点は、惹起濃度 5%で 5.8、

1%で 3.8、0.1%で 1.0 であった。同様に、標準材料 B の抽出物で感作した群では、惹起後 48 時間の判定時に、1%以上の標準材料 B の抽出物濃度の惹起により、陽性率 100%の陽性反応が認められた。それぞれの平均評価点は、惹起濃度 5%で 4.2、1%で 3.6 であった。標準材料 C では、惹起後 48 時間の判定時に、1%以上の標準材料 C の抽出物濃度の惹起により、陽性率 20%、平均評価点 0.2 の陽性反応が認められた。惹起後 72 時間の判定時には同濃度の惹起により、平均評価点 0.6、陽性率 60%の陽性反応が認められた。対照としてオリーブ油を感作投与した群では、各抽出物に対して弱い紅斑が散見されたが、ワセリンのみでは反応は認められなかった。

D. 考察

1. 細胞毒性試験の標準材料について

細胞毒性試験に用いる標準材料に関しては ISO/TC194 の WG5(細胞毒性試験作業部会)において、日本の標準材料を用いて主にフランスのプロトコールにしたがって、国際共同研究を実施したところである。その結果、毒性の程度に応じて細胞毒性を示す事が確認されたが、その結果は試験機関によってある程度バラツキを示す結果が得られた。この要因として、標準材料よりも、試験プロトコールに起因する事が議論された。本研究において、毒性の強い材料に関しては概ね、基準の範囲内であったが、毒性の弱い標準材料に関しては、基準外の値を示すところもあった。これは、特にコロニー形成試験が感度の高い試験法であることから、試験条件が異なるとはずれ値を示す事があることを示している。

2. 感作性試験の標準材料について

現在、医療用具の申請において、国内では国内医療用具ガイドライン、海外では ISO 基準に則った試験実施が求められている。どちらも Maximization test が中心であることに変わりはないが、医療用具製品などで実施される検体の抽出方法に大きな違いがある。ISO 基準では、生理食塩液あるいは植物油による抽出を行い、原液を用いて試験を行う。一方、国内ガイドラインでは、メタノールやアセトンといった有機溶媒で抽出、濃縮し、それを適宜希釈して使用する。ISO 基準では、生体に適用した状態に最も近い条件を設定しているのに対し、国内ガイドラインでは、できるだけ過酷な条件で試験を実施し、被験物質固有の感作性の強さを求めることを目的としている。この分野でも、試験方法のハーモナイゼーションが進められており、ガイドラインの統一化に向けて検討が行われているが、細胞毒性試験と同様、統一には障害が大きい。そこで、次善の策として、標準材料の試験結果を評価基準として、試験方法の異なる場合でも毒性評価の比較ができるよう、国内外の研究機関が協力し、バリデーションテストを行うこととなった。本研究では、バリデーションテストに用いる標準材料の感作性の確認および試験法の違いによる反応性の違いを調べ、今後の国際協調の基礎的資料を作成することを目的とした。その結果、MBT を高濃度(2.0phr)に含むゴムシートである標準材料 A および、低濃度(0.2phr)に含むゴムシートである標準材料 B では、ISO 基準、国内ガイドラインのどちらの抽出法を用いても、明らかな陽性反応が認められた。一方、ZnDBC を含む低感作性のゴムシートである標準材料 C では、紅斑の様相が MBT と異なり陽性反応としてとりにくかった

ことが影響して、オリーブ油などの刺激性反応と区別できず、感作性陽性とは評価できなかった。また、MBT を含むゴムシートにおいては含有濃度の違いが評点には反映されておらず、低濃度 MBT で十分な反応を示すことが明らかとなった。これらの結果から、今回作製した標準材料のうち、MBT を 0.2phr 以上含むゴムシートが標準材料として有用であることが示された。今後、抽出液中の感作性物質濃度のばらつきと結果の再現性との関連性などを検討し、標準材料の有用性を高めることが必要である。

E. 結論

わが国の医療用具のガイドラインで推奨されている細胞毒性試験に用いる陽性および陰性の標準材料は、頒布を開始して約5年になる。その間、国際的な評価試験を行い、さらに国内各機関で得られた試験データの解析により、当初予定された性能、安定性をほぼ満足する標準材料である事が明らかとなった。しかしながら試験の条件によっては、大きなばらつきを示す場合もあり、できるだけ試験条件を一定にする事が重要である事が示された。

感作性試験に用いる標準材料として、MBT を0.2phr 以上含むゴムシートが有用であることが示された。今後、抽出液中の感作性物質濃度のばらつきや結果の再現性などを検討することにより、標準材料の試験結果を評価基準として、抽出条件など試験方法の異なる場合でも毒性評価の比較ができる可能性が示唆された。

F. 引用文献

- 1) ISO 10993-10 Biological evaluation of medical devices-Part 10: Tests for irritation and sensitization
- 2) YAKUKI No. 99 (1995. 6. 27) Guidelines for basic Biological Tests of Medical Materials and Devices, Part II Sensitization Test, the rationale of which is based on the study by Nakamura et al. (1994)

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

金澤 由基子、松田 洋 他:医用材料の安全性評価のための感作性試験における試験条件の比較検討、第 27 回日本トキシコロジー学会学術年会 2000 年 6 月、横浜