

## (a) 溶血性試験

## a) 概要

溶血性試験は、血液に接触する可能性の高い医療用具や医療材料の溶血性を評価するための試験法である。

## b) 手法

## 6. 試験操作

試験液 10 に対して脱線維血 0.2 の割合で添加後栓をして 1 回転倒混和した後、 $37 \pm 2^\circ$  で 1 時間、2 時間及び 4 時間のインキュベーション後、750xg で 5 分間遠沈し、上清を分取する。

上清の吸収スペクトルを測定し 1)、酸素化ヘモグロビンの吸収波形を示す場合には第 I 法を、メトヘモグロビン等の吸収を認めた場合には II 法によって溶血率を算出する。試験は、各試験液 (E1、E2、E3) それぞれについて 1 回ずつ行い、その平均値を算出して当該時間における溶血率とする。

備考 4: 血球の溶出試験液との接触時間に伴う溶血性の経時的な変化を把握する。

備考 5: 試料量が少ないために十分な量の溶出試験液が得られない場合は、インキュベーション時間を 4 時間のみとしてもよい。

備考 6: メトヘモグロビン等とは、メトヘモグロビン、カルボキシヘモグロビンなどの酸素化ヘモグロビン以外のものをさす。

[第 I 法] 得られた上清は、そのまま酸素化ヘモグロビンの極大吸収 540nm 又は 576nm における吸光度を測定する。別に空試験液並びに陽性対照の吸光度を測定し、次式により溶血率を求める。

$$\text{溶血率 (\%)} = \frac{(\text{試験液吸光度}) - (\text{空試験液吸光度})}{(\text{陽性対照吸光度}) - (\text{空試験液吸光度})} \times 100$$

[第 II 法] 上清の総ヘモグロビン量をシアンメトヘモグロビン法 2) により測定し、この値から溶血率を算出する。

1) Drabkin 試液調製法 ;  $K_3 [Fe(CN)_6]$  200mg, KCN 50mg 及び  $NaHCO_3$  1.0g を蒸留水に溶かし、1 ㍺とする。

2) 操作 ; 試験管に Drabkin 試液 4.5ml をとり試験液上清、陽性対照及び空試験液をそれぞれ 0.5ml 加え混和後 20 分間室温放置し、生成したシアノメトヘモグロビンの吸光度を 540nm で測定する。

下記の計算式よりヘモグロビン(Hb)量を算出する。

$$\text{Hb [mg/dl]} = \frac{D \lambda \text{max (MHbCN)} \times 64500 \times 5}{44.0 \times 10 \times d \times 0.5}$$

$$= 146.6 \times D \lambda \text{max (MHbCN)} \times 10$$

(D:吸光度, d:液の厚さ(cm))

次式より溶血率を算出する。

$$\text{溶血率 (\%)} = \frac{(\text{試験液 Hb}) - (\text{空試験液 Hb})}{(\text{陽性対照 Hb}) - (\text{空試験液 Hb})} \times 100$$

### c) 評価

同じく、日本のガイドラインでは、次の評価が提示されている。

#### 7. 評価

インキュベーション 1、2 及び 4 時間における溶血率を%で記録する。

参考として、ASTMF756 に基づく次の判定表を用いて、溶血性の程度をグレードわけする評価方法も考えられる。

Hemolytic Index above the negative control	Hemolytic Grade
0-2	nonhemolytic
2-5	slightly hemolytic
>5	hemolytic

### ③参考規格

- ・ ASTM Standards : F756 Practice for Assessment of Hemolytic Properties of Materials.
- ・ ISO 10993-4: Biological evaluation of medical devices - Part 4: Selection of tests for inter- actions with blood

## 8) 感作性試験

### ①目的

この試験は、遅延型アレルギー反応の有無を確認することを目的に、医療用具から遊離してくる化学物質による接触アレルギーの発現因子の有無を評価する試験である。この試験では、主に、Maximization Test 又は Adjuvant and Patch Test が採用されることが多い。試験方法の選択順位としては、Maximization Test を第一とし、それが適用できない場合には、Adjuvant and Patch Test を用いる。

材料又は最終製品の感作性の強さは、主に、それらに含まれる感作性物質（アレルゲン）の感作性強度とその材料あるいは最終製品中の濃度に依存する。そのため、材料あるいは最終製品中のアレルゲン候補物質があらかじめ特定できる場合には、その物質の最低感作濃度（感作性の強さの指標）と当該物質の材料あるいは最終製品中の濃度を測定することが現実的で推奨できる方法である。アレルゲン候補物質が未知の場合には、材料あるいは最終製品の抽出物の試験を行って材料や最終製品の感作性を評価することが必要になる。その場合、抽出物中の未知アレルゲンの濃度が試験結果を左右する重要な因子となる。抽出溶媒や抽出条件が適切でない場合には、本来陽性になるべきものも陰性と判定されることにもなる。推定アレルゲン物質と材料の化学的、物理的性質との関連において、抽出条件が選択される必要がある。

## ②試験法の類型

皮膚感作性とは遅延性過敏反応の一つで、化学物質により過剰な免疫反応により皮膚にかぶれが起こる現象である。感作性を有する物質によりリンパ節中の感作 T 型細胞が増殖し、再び同一化学物質に触れると認識された T 型細胞からリンホカインが放出され皮膚炎症を引き起こす。皮膚感作性には幾つかの試験法があり、以下に主な試験法の概要を示す。

表 類型

試験方法	GPMT 法 (Maximization test)	APT 法 (Adjuvant & patch test)	Buehler 法	LLNA 法 (Local Lymph Node Assay)
検知方法	アレルギー発生・観察	同左	同左	増殖 T 型細胞を 検出
供試動物	モルモット	同左	同左	マウス
免疫増強剤	使用	使用	使わない	使わない
感作方法	皮内注射＋塗布	塗布	塗布	塗布
検出感度	◎	○	△	△
OECD TG	OECD TG406	—	OECD TG 406	OECD TG 429

EPA TG

OPPTS870.2600

-

OPPTS870.2600 OPPTS870.2600

## (a) Maximization Test

## a) 手法

1) あらかじめ刈毛したモルモットの肩甲骨上部皮膚（約 2 X 4 cm）に、以下のものを左右対称に 0.1 ml ずつ皮内注射する。

- ・ 蒸留水と Freund's Complete Adjuvant (FCA) の 1 : 1 の油中水型(W/O) 乳化物 (E-FCA)
- ・ 試料溶液

試料はオリーブ油、dimethylsulfoxide (DMSO) 又は蒸留水に溶解又は均一に分散させる。これらに溶解せずアセトンに溶解する場合は、アセトンに溶解させた後、その溶液をオリーブ油又は DMSO に混ぜながらアセトンを揮散させて分散させることもよい方法である。濃度は 10% とする。ただし、諸般の事情で困難な場合は 5% 以下でもよいが、その理由を報告書に説明すること。

- ・ 試料溶液と FCA との等量乳化混合物

2) 皮内注射後 1 週間目に、皮内注射部位（刈毛した肩甲骨上部皮膚部）にラウリル硫酸ナトリウム（ワセリン中 10%）を塗布する。翌日、ワセリンを拭き取った後、同一部位に試料溶液(b) 0.2 ml を 48 時間閉塞パッチする。

## b) 評価

閉塞パッチの場合は、24 時間後にパッチを取り去り、パッチ後、48、72 時間目に皮膚反応を通常の評価基準（Draize の評点など、下表参照）に従って評価し、以下のように表示する。

表 Draize による皮膚反応の評点

紅斑及び痂皮の形成		
	紅斑なし	0
	非常に軽度な紅斑(かろうじて識別できる)	1
	はっきりした紅斑	2
	中程度ないし高度紅斑	3
	高度紅斑から僅かな痂皮の形成(深部損傷まで)	4
		[最高点 4]
浮腫の形成		
	浮腫なし	0
	非常に軽度な浮腫	1
	軽度浮腫	2
	中等度浮腫(1mmの膨隆)	3
	高度浮腫(1mm以上の膨隆と曝露範囲を超えた広がり)	4
		[最高点 4]
		[紅斑・痂皮及び浮腫の合計点数の最高点 8]

## (b) Adjuvant and Patch Test

## a) 手法

- 1) あらかじめ刈毛したモルモットの肩甲骨上部皮膚(約 2 x 4 cm)の4隅に、4.1.1 (a) E-FCA を0.1 ml ずつ皮内注射する。
- 2) E-FCA 注射部位に注射針を用いて#型の傷をつける。その部位に試料約0.1ml (粉末試料の場合は0.1g)を24時間閉塞パッチする。
- 3) 1日1回、計3回連続して2)の操作を繰り返す。
- 4) 感作開始1週間後に、皮内注射部位(刈毛した肩甲骨上部皮膚部)にラウリル硫酸ナトリウム(ワセリン中10%)を塗布する。
- 5) 翌日、ワセリンを拭き取った後、同一部位に試料0.2 ml (粉末試料の場合は0.2g)を48時間閉塞パッチする。
- 6) 閉塞パッチ後2週間目に、あらかじめ刈毛した背部又は側腹部に試料のワセリン希釈物(10%、1%、0.1%、0.01%、0.001%)約0.1 g (又は0.1ml)を24時間閉塞パッチする。

## c) 評価

惹起後、48、72時間目に皮膚反応を通常の評価基準にしたがって評価し、Maximization Testと同様に表示する。

## ③参考規格等

- ・医薬品毒性試験法ガイドライン
- ・OECD ガイドライン
- ・ISO 10993-10(2002)Biological evaluation of medical devices-Part10:Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity.

## 【参考文献】

- ・厚生科学研究医療用具の有効性、安全性評価手法に関する国際ハーモナイゼーション研究研究班「医療機器の生物学的安全性評価のための試験法について」(2003年)
- ・厚生労働科学研究総括研究報告書「組織細胞工学技術を用いた医療材料・用具の有効性、安全性、品質評価方法に関する研究」(1997年)
- ・経済産業省「医療機器開発促進のための評価手法動向調査」(2004年)
- ・厚生労働省「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な考え方について」(医薬局審査管理課長通知、2003年)
- ・厚生労働省「医療用具及び医用材料の基礎的な生物学的試験のガイドライン」(1995年)
- ・厚生労働省「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」(医薬安全局長通知、2000年)

- ・厚生労働省「薬事法施行規則の一部を改正する省令等の施行について（細胞組織医薬品及び細胞組織医療用具に関する取扱いについて）（2001年）
- ・厚生労働省「細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について」（医薬発第906号、2000年）
- ・厚生労働省「ヒト又は動物由来成分を原料として製造されている医薬品等の品質及び安全性確保について」（医薬発1314号、2001年）
- ・中村晃忠「細胞・組織の再生医療への利用における品質、安全性確保--厚生科学研究報告を中心に」（Bio industry17巻1号、2000年）
- ・土屋利江「第6分野 幹細胞等を用いた細胞組織医療機器の開発と評価技術の標準化」（「創薬等ヒューマンサイエンス研究重点研究報告書」）
- ・FDA, Guidance on applications for products comprised of living autologous cells manipulated ex vivo and intended for structural repair or reconstruction, 1996.
- ・FDA, Proposed approach to regulation of cellular and tissue-based products, 1997.
- ・Masaaki KURATA and Ikuo HORII: "BLOOD COAGULATION TESTS IN TOXICOLOGICAL STUDIES - REVIEW OF METHODS AND THEIR SIGNIFICANCE FOR DRUG SAFETY ASSESSMENT -"
- ・Atsuya TAKAGI, Kiyoshi SEKITA, Minoru SAITOH and Jun KANNO ACUTE, SUBCHRONIC AND CHRONIC TOXICITY STUDIES OF A SYNTHETIC ANTIOXIDANT, 2,2'-ISOBUTYLIDENE BIS(4,6-DIMETHYLPHENOL) IN RATS
- ・若栗忍=田中憲穂「細胞毒性学 光細胞毒性試験における照射条件と細胞株の基礎的検討」
- ・小島肇夫「眼刺激性試験代替法--細胞毒性試験（特集 動物実験代替法の動向と研究の現状）」
- ・北村和子=諏訪芳秀「化学発光法を用いた細胞毒性試験法の検討」
- ・永井透=設楽篤幸「microplateを用いた定量的細胞毒性試験の検討」
- ・田中憲穂「生殖細胞および培養細胞を用いた遺伝毒性試験法の開発と国際標準化への貢献」
- ・川上久美子=澁谷 徹=原巧他「細菌を用いる光遺伝毒性試験の条件検討」
- ・西川貴史=晴佐久満 =福島明他「皮膚を用いた In vivo 遺伝毒性試験(皮膚小核試験)の開発」
- ・須井哉=原巧=澁谷 徹「トランスジェニックマウスを用いる遺伝毒性試験」
- ・In vitro 光遺伝毒性試験法
- ・足利太可雄=米山 桂子=板垣宏「日本における接触感作性試験代替法の動向（特集 化粧品動物実験代替法の動向）」
- ・足利太可雄=坂口斉「ヒト細胞株(THP-1)を用いた皮膚感作性試験代替法の開発と2施設間バリデーション」
- ・Chloroformの感作性試験--GPMTとLLNA(RI法)の比較

- ・皮膚感作性試験代替法 (特集 動物実験代替法の動向と研究の現状)
- ・佐藤悦久他「モルモットによる接触感作性試験法 (接触皮膚炎とパッチテスト-2-<特集>)」
- ・鈴木登志郎=加藤 利博=北垣忠温他「Calcipotriol(MC903)軟膏の皮膚毒性試験--皮膚一次刺激性試験,皮膚感作性試験,光毒性試験および皮膚光感作性試験」
- ・局所刺激性試験代替法の開発と応用 (特集 薬理学における代替動物実験の展開)
- ・テッィシュエンジニアリング用マテリアルの製品化条件と国際標準化
- ・心疾患の免疫学的研究 特に培養心筋細胞に対する heterophilic 抗体の細胞毒性について
- ・細胞毒性試験法の評価に関する研究 クリスタルバイオレット染色法による 6 化合物の細胞毒性
- ・細胞毒性試験法のバリデーション代替法バリデーションにおいて比較対照となる在来法の評価の重要性について 眼粘膜刺激性を中心に
- ・遺伝子工学的手法を用いた新しい遺伝毒性試験法の開発
- ・小野宏「OECD 試験法ガイドラインにおける刺激性/腐食性試験の状況」
- ・細胞毒性試験法のバリデーション 眼刺激性試験代替法のバリデーション
- ・SM-9527 のウサギにおける筋肉刺激性試験
- ・再生医学のなかでの材料学と要求される試験
- ・急性毒性試験法ガイドラインの改定とその意義

### (3)GLP に準拠した試験プロセス

#### [1] GLP 基準

GLP とは Good Laboratory Practice の略であり、一般的には、医薬品、医療機器、食品、化学物質等の実験や検査等を実施する際の、運営管理、試験設備、試験計画、内部監査体制、信頼性保証体制、試験結果に関する基準を定める仕組みを指している。日本の薬事法上、医療機器、医療用具に関する GLP と言えるものには、「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)がある。この省令は、次のように構成されている。

第一章	総則
第二章	職員及び組織
第三章	試験施設及び機器
第四章	試験施設内における操作
第五章	被験物質等の取扱い
第六章	試験計画書及び試験の実施
第七章	報告及び保存

このうち、信頼性保証部門、試験施設、試験機器、標準作業手順書、最終報告書、に関する内容は、省令では次のように定められている。

(信頼性保証部門)

第八条 信頼性保証部門責任者は、次に掲げる業務を自ら行い、又は試験ごとの担当者を指名し、その者に行わせなければならない。

- 一 試験施設で行われるすべての試験について、試験委託者の氏名（法人にあっては、その名称）、試験責任者の氏名、試験系、試験の種類、試験開始の日付、試験の進捗状況、最終報告書の作成状況等を被験物質ごとに記載した書類の写しを保存すること。
  - 二 標準操作手順書及び試験計画書の写しを保存すること。
  - 三 試験の信頼性を保証することができる適当な時期に、試験の調査を行い、当該試験がこの基準に従って行われていることを確認するとともに、当該調査の内容、結果及び改善のための指摘事項、これに対して講じられた措置並びに再調査の予定等を記載した文書を作成し、これに署名又は記名なつ印の上保存すること。
  - 四 前号の調査において、試験の信頼性に重大な影響を及ぼすおそれのあることを発見したときは、運営管理者及び試験責任者に対して報告するとともに、改善のための勧告を行うこと。
  - 五 試験ごとに、改善のための指摘事項及びこれに対して講じられた措置に関する報告書を作成し、運営管理者及び試験責任者に提出すること。
  - 六 第七条第三号の試験責任者の確認が適切に行われているかどうか確認すること。
  - 七 最終報告書に試験の実施方法が正確に記載され、かつ生データが正確に反映されていることを確認し、運営管理者及び試験責任者に対して報告すること。
  - 八 第三号及び前号の確認を行った日付及びその結果が運営管理者又は試験責任者に報告されていることを記載した文書を作成し、これに署名又は記名なつ印の上試験責任者に提出すること。
  - 九 信頼性保証部門に保存される記録の整理方法を文書により記録し、これを保存すること。
  - 十 その他当該試験施設で行われる試験がこの基準に従って行われていることを保証するために必要な業務
- 2 試験ごとの信頼性保証部門の担当者は、当該試験に従事する者以外の者でなければならない



い。

- 3 第一項の規定により保存される文書は、試験施設又は試験委託者等の指定した場所に保存されなければならない。

(試験施設)

第九条 試験施設は、試験を実施するため必要な面積及び構造を有し、かつ、その昨日を維持するため試験に影響を及ぼすものから十分に分離されていなければならない。

- 2 動物を用いた試験を行う試験施設は、動物を適切に飼育し、又は管理するため、飼育施設、飼料、補給品等を保管する動物用品供給施設その他必要な施設設備を有しなければならない。
- 3 試験施設は、被験物質等の取扱区域、試験操作区域その他の試験を適切に実施するために必要な区分された区域を有しなければならない。
- 4 試験施設は、資料保存施設を有しなければならない。

(機器)

第十条 試験成績の収集、測定又は解析に使用される機器、施設的环境を保持するために使用される機器その他試験を行うために必要な機器（以下「機器」という。）は、適切に設計され、十分な処理能力を有しなければならない。

- 2 機器は、操作、保守点検、清掃及び修理が容易に行われるよう適切に配置されなければならない。
- 3 前項の保守点検及び修理を行った場合には、その日付、内容及び実施者を文書により記録し、これを保存しなければならない。

(標準操作手順書)

第十一条 運営管理者は、次に掲げる事項に関する実施方法及び手順を記載した標準操作手順書を作成しなければならない。

- 一 被験物質及び対照物質の管理
- 二 施設設備又は機器の保守点検及び修理
- 三 動物飼育施設の整備
- 四 実験動物の飼育及び管理
- 五 実験動物の一般症状等の観察
- 六 試験の操作、測定、検査及び分析
- 七 ひん死の動物及び動物の死体の取扱い
- 八 動物の剖検及び死後解剖検査
- 九 標本の採取及び識別
- 十 病理組織学的検査
- 十一 生データの管理

十二 信頼性保証部門が行う業務

十三 試験従事者の健康管理

十四 その他必要な事項

2 運営管理者は、前項各号に掲げる事項が実施されるそれぞれの区域に標準操作手順書を備え付けなければならない。

3 運営管理者は、標準操作手順書を変更する場合には、その日付を記載するとともに、変更前の標準操作手順書を試験施設に保存しなければならない。

4 試験に従事する者は、やむを得ない理由により標準操作手順書に従わなかった場合には、試験責任者の承認を受けなければならない。

5 試験に従事する者は、前項の標準操作手順書に従わなかったことを生データに記録しなければならない。

(最終報告書)

第十七条 試験責任者は、試験ごとに、次に掲げる事項を記載した最終報告書を作成しなければならない。

一 表題と試験目的

二 試験施設の名称及び所在地

三 試験の開始及び終了の日

四 試験責任者その他の試験に従事した者の氏名

五 被験物質及び対照物質に関する事項

六 試験系に関する事項

七 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及び試験計画書に従わなかったこと

八 試験の実施方法に関する事項

九 生データの解析に使用された統計学的方法に関する事項

十 試験成績及びその考察並びにこれらの要約

十一 生データ及び標本の保存場所

十二 試験責任者の署名又は記名なつ印及びその日付

十三 第八条第一項第八号の規定により信頼性保証部門責任者が作成し、署名又は記名なつ印した文書

十四 その他必要な事項

2 試験責任者は、最終報告書を訂正する場合には、その日付、訂正箇所及び理由その他必要な事項を文書により記録し、これを署名又は記名なつ印の上最終報告書とともに保存しなければならない

非臨床試験等を行う施設に関しては、生体外で患者に移植することになるため、クリー

ン度が制御された特殊清掃培養空間であるクリーンルームを備えた、ヒト細胞のみを扱う専用の施設が必要とされる。そこでは、培養操作環境を安全に保ち、医療に用いる細胞を安全に培養することに注意する必要がある、状況によっては、基礎研究塔とは別に、医療用の細胞専門の施設を独立運営することになる。

このクリーンルームでは、定期的に浮遊細菌、付着細菌、落下細菌の検査による無菌環境を確認し、センサーによる室内と CO<sub>2</sub> インキュベータ内の炭酸ガス濃度や温度のモニタリングを実施する。また、作業員は、入室の際に、感染防止のために消毒を実施し、クリーンウェア、ゴーグル、手袋を着用するなどし、また、自己健康管理、病原性微生物やウイルス等に感染していないことのチェックも重要である。

## [2] 動物実験に関する倫理規定

近年、動物実験代替法と呼ばれる概念が提唱されており、これは、科学研究や教育、毒性試験、生産等の目的のための動物を用いる方法を動物を用いない方法に置き換えること(Replacement)、動物使用数の削減(Reduction)、動物使用に伴う苦痛の削減(Refinement)、のいわゆる「3R」を含む考え方である<sup>11</sup>。代替法開発はもともと動物愛護の精神に根ざすものであるが、同時に無駄な動物実験の廃止や多数の新規化学物質の安全性の経済的な評価、毒性の極めて強い化学物質の毒性を動物実験で調べることに伴う危険の回避、また、ヒトへの外挿のために必要な毒性発現機序に関する情報の確保のためにも有効である。

日本においては、動物に対する生命倫理的な観点から、「動物の愛護及び管理に関する法律」が制定されており、動物の取り扱いに関連する箇所として次のように規定されている。

### (動物を殺す場合の方法)

第 23 条 動物を殺さなければならない場合には、できる限りその動物に苦痛を与えない方法によつてしなければならない。

2 環境大臣は、関係行政機関の長と協議して、前項の方法に関し必要な事項を定めることができる。

### (動物を科学上の利用に供する場合の方法及び事後措置)

第 24 条 動物を教育、試験研究又は生物学的製剤の製造の用、その他の科学上の利用に供する場合には、その利用の必要な限度において、できる限りその動物に苦痛を与えない方法によつてしなければならない。

2 動物が科学上の利用に供された後において回復の見込みのない状態に陥っている場合には、その科学上の利用に供した者は、直ちに、できる限り苦痛を与えない方法によつてその動物を

<sup>11</sup> Russel and Burch 1959

処分しなければならない。

- 3 環境大臣は、関係行政機関の長と協議して、第1項の方法及び前項の措置に関しよるべき基準を定めることができる。

しかし、これらの規定があるものの、動物を用いた実験についての規定であるとはいえない。他方、海外においては、例えば、OECD において、安全性評価のための動物実験代替法の最低基準が定められており、次のような内容が規定されている。

#### OECD 動物実験代替法の基準（概要）<sup>12</sup>

- 1) 試験法の適切性に関する情報がある（科学的な必要性、行政的目的を含む）
- 2) 測定される指標と in vivo での作用との関係や毒性との関係について記述されている。代謝能のような試験法の限界について記述されている。
- 3) 正式かつ詳細なプロトコルがあり、一般のものが入手可能である。プロトコルは試験が正確に実施できるように詳細に記述されている。また、データの分析法や意志決定基準が示されている。
- 4) 試験法とその結果は独立した査読された出版物として得られることが望ましい。結果は独立した科学者により査読されることが望ましい。
- 5) 試験施設内外における反復性や再現性が示されている。
- 6) コード化された被験物質を用いて試験法の performance が示されている。
- 7) 既存の毒性試験結果と対応する標的動物種からの情報との関係において試験法の performance が示されている。
- 8) 試験法の妥当性を評価するため全データが査読可能である。
- 9) 理想的にはデータは GLP principle に則って得られたものである。

日本において安全性評価の非臨床試験に関するガイドラインを策定する場合には、これらの内容を採用する必要はあると言える。

#### 【参考文献】

- ・ 薬事日報社『薬事法令ハンドブック承認許可要件省令 平成 17 年版—構造設備規則、GQP、GVP、GMP、GLP、GCP、GPSP、QM（2005）』（2005 年）
- ・ 厚生労働省「厚生労働省が実施する医療機器の GLP 実地調査に係る実施要領について」（薬事機発第 0715003 号、2005 年）

<sup>12</sup> OECD; Final Report of the OECD Workshop on Harmonization of Validation and Acceptance Criteria for Alternative Toxicological Test methods

- ・ 山根隆志他編『医療機器と再生医療－開発最前線と今後の動向－』（2005年）
- ・ 大野泰雄「動物実験代替法のバリデーション方法と行政的受け入れの現状」（2004年）

（Ⅱ2まで、以上）

補足資料

# 再生医療に関する規格の調査

平成 18 年 2 月 16 日

IBM ビジネスコンサルティングサービス株式会社

## 目次

---

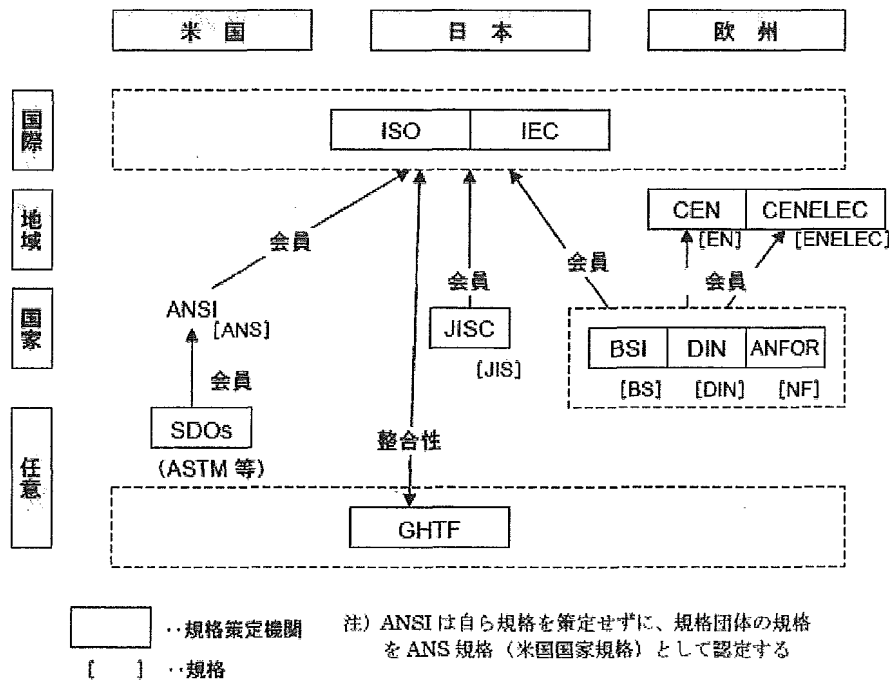
I	国際規格、各地域の規格の概要	3
II	個別規格の具体的内容	4
1.	国際規格 (ISO)	4
	(1) 規格の概要	4
	(2) 規格の具体的内容	7
2.	米国における規格 (ASTM)	20
	(1) 規格の概要	20
	(2) 規格の具体的内容	21
3.	欧州における規格 (EN)	29
	(1) EC 指令	29
	(2) EN 規格の概要	29
	(3) 規格の具体的内容	31

---



## I 国際的規格及び各地域における規格の位置づけ

製品やサービスに関する規格や標準は、策定する組織によって様々に制定されており、主に、個別の企業内で利用される社内規格、複数企業で構成された業界内で利用される団体規格や工業会規格、国家での利用を前提に制定される国家規格、EUなど複数国家が属する一定の地域内で制定される地域規格、複数国家、複数地域を含み国際的に利用が求められる国際規格などに分類することができる。このうち、代表的な国際規格としては、ISO（国際標準化機構）が存在する。米国においては、国家規格の例としてANS規格（ANSIが認定）があり、団体規格の例としてASTM規格（ASTMが策定）がある。また、欧州においては、地域規格と位置づけることができるEC指令に基づいた適合性認証制度（CEマーク）、欧州の地域協定間で定められているEN規格（CENが策定）が存在する。これらの主な規格の位置関係を整理すると、図1のようになる。



- ANSI (American National Standards Institute : アメリカ規格協会)
- ASTM (American Society for Testing and Materials : 米国材料試験協会)
- BSI (British Standards Institution : 英国規格協会)
- CEN (European Committee for Standardization : 欧州標準化委員会)
- CENELEC (European Committee for Electrotechnical Standardization : 欧州電気標準化委員会)
- DIN (Deutsches Institute für Normung : ドイツ規格協会)
- GHTF (The Global Harmonization Task Force : 医療用具規制国際整合化会議)
- ISO (International Organization for Standardization : 国際標準化機構)
- IEC (International Electrotechnical Commission : 国際電気標準会議)
- JICS (Japanese Industrial Standards Committee : 日本工業標準調査会)
- SDO (規格開発機関)

資料：「ヨーロッパからみた国際標準の常識」日本規格協会 を参考に作成

図1 各規格の関係

## II 再生医療に関連する規格

### 1. 国際規格 (ISO)

#### (1) 規格の概要

##### 1) 概要

ISO (国際標準化機構: International Organization for Standardization) は、各国の標準化機関 (ISO 会員団体) により構成される世界的な連盟である。本部はジュネーブにあり、「物質及びサービスの国際交換を容易にし、知的、科学的、技術的及び経済的活動分野の協力を助長させるために世界的な標準化及びその関連活動の発展を図ること」を目的として 1947 年に設立されている。2000 年 1 月現在で、会員数は 135 カ国、専門委員会の中に 2,868 の技術機関が稼働している。専門事務局は 35 の会員団体が運営と技術的サービスを提供することで運営されており、提供されるサービスはフルタイムに換算すると約 500 人分に相当する。国際規格の作成作業は、通常、ISO 専門委員会を通じて実施される。また、ISO は、電気技術の標準化に関するすべての問題について、国際電気標準会議 (IEC) と密接に協力している。

##### 2) 運営体制

ISO の組織は下図の通りである。現在の常任理事国は ANSI (アメリカ)、BSI (イギリス)、AFNOR (フランス)、DIN (ドイツ)、JISC (日本) である。規格策定について、具体的な作業を行っているのは、適合性評価委員会や技術的会議 (TC) である。

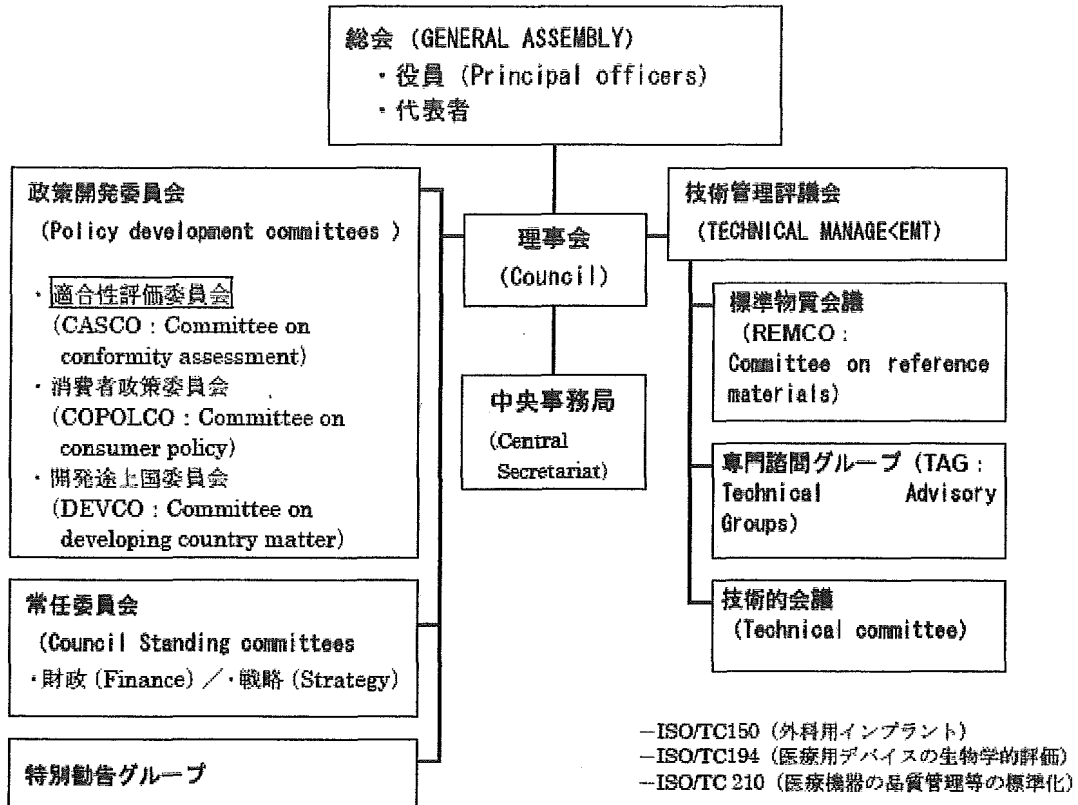


図 2 ISO 組織<sup>1</sup>

①規格策定組織

ISO では、専門委員会 (TC: Technical Committees)、分科委員会 (SC: subcommittees) が、具体的な製品に関する規格や基準の策定を行っている。この TC のうち、医療機器を取り扱っている主な TC は次の表のとおりである。

<sup>1</sup> ISO のウェブサイト参照。

表1 医療用品に関連するTCの例<sup>2</sup>

TC 76	輸血、点滴機器、注射器
TC 84	注入用医療機器
TC 106	歯科材料・機器
TC 121	麻酔および呼吸機器
TC 150	外科用インプラント、人工関節、循環器系機器
TC 157	避妊具
TC 168	人工装具及び支持具
TC 170	外科機器
TC 172	コンタクトレンズ、眼内レンズ
TC 173	身体障害用技術システム
TC 176	品質管理と品質保証
TC 194	医療機器の生物学的評価
TC 198	ヘルスケア製品の滅菌
TC 210	医療機器品質保証など一般

## ②適合性評価

規格の運営においては、特定の製品・サービス・プロセスが、標準・規格・規定を満たしているかどうかを確認する事が必要となり、この確認は適合性評価（Conformity Assessment）と言われる。ISO では、政策開発委員会の一つである CASCO（適合性評価委員会：Committee on Conformity Assessment）が適合性評価の原則と実施に関する問題を扱っている。CASCO は、ISO/CS（中央事務局）が事務局を務めており、現在、Pメンバーとして67カ国、Oメンバーとして25カ国が参加し、次のような活動を行っている。

- ・ 適切な規格又は他の技術仕様に対する製品、プロセス、サービス、マネジメントシステムの適合性評価方法の検討。
- ・ 製品、プロセス、サービスの試験、検査、認証の実施並びにマネジメントシステム、試験所、検査機関、認証機関、認定機関の評価及びそれらの運営と、受入れに関する国際ガイド及び国際規格の作成。
- ・ 国家及び地域の適合性評価システムの相互的な承認と受入れ、並びに試験、検査、認証、評価、及びそれらに関連する目的のための国際規格の適切な使用の促進。

## 3) 他の規格との関連

### ①IEC

<sup>2</sup> ISO/TC194 (<http://dmd.nihs.go.jp/iso-tc194/liaison.html>) 参照