

クリーンルーム MBCR-7500GMP

特 徴

- ・日本薬局方参考情報グレードB/Cの清浄度
- ・0.3 μ mの微粒子を捕集効率99.99%で捕集できるHEPAフィルタを装備
- ・医療機器開発向けに設計されたレイアウト
- ・製造エリア、サプライエリア、1stGW1・2、2ndGW、出荷エリアから構成
- ・医療機器開発に必要な設備を想定した電源コンセントをルーム内に用意
- ・外部からの汚染を防ぐために、ユニット内を常に陽圧に維持する

製品仕様書

	製造ユニット	2ndGW	サプライユニット	1stGW1・2	出荷ユニット
清浄度グレード	グレードB		グレードC		
ユニット面積	10~15㎡	1~5㎡	2~5㎡	1~2㎡	1㎡~3㎡
温 度	24℃			成り行き	24℃
パネル面材	内外カラー鋼板				
断 熱 材	不燃級発泡樹脂				
扉	エアタイト扉装備				
床仕上げ	長尺塩ビシート貼り				

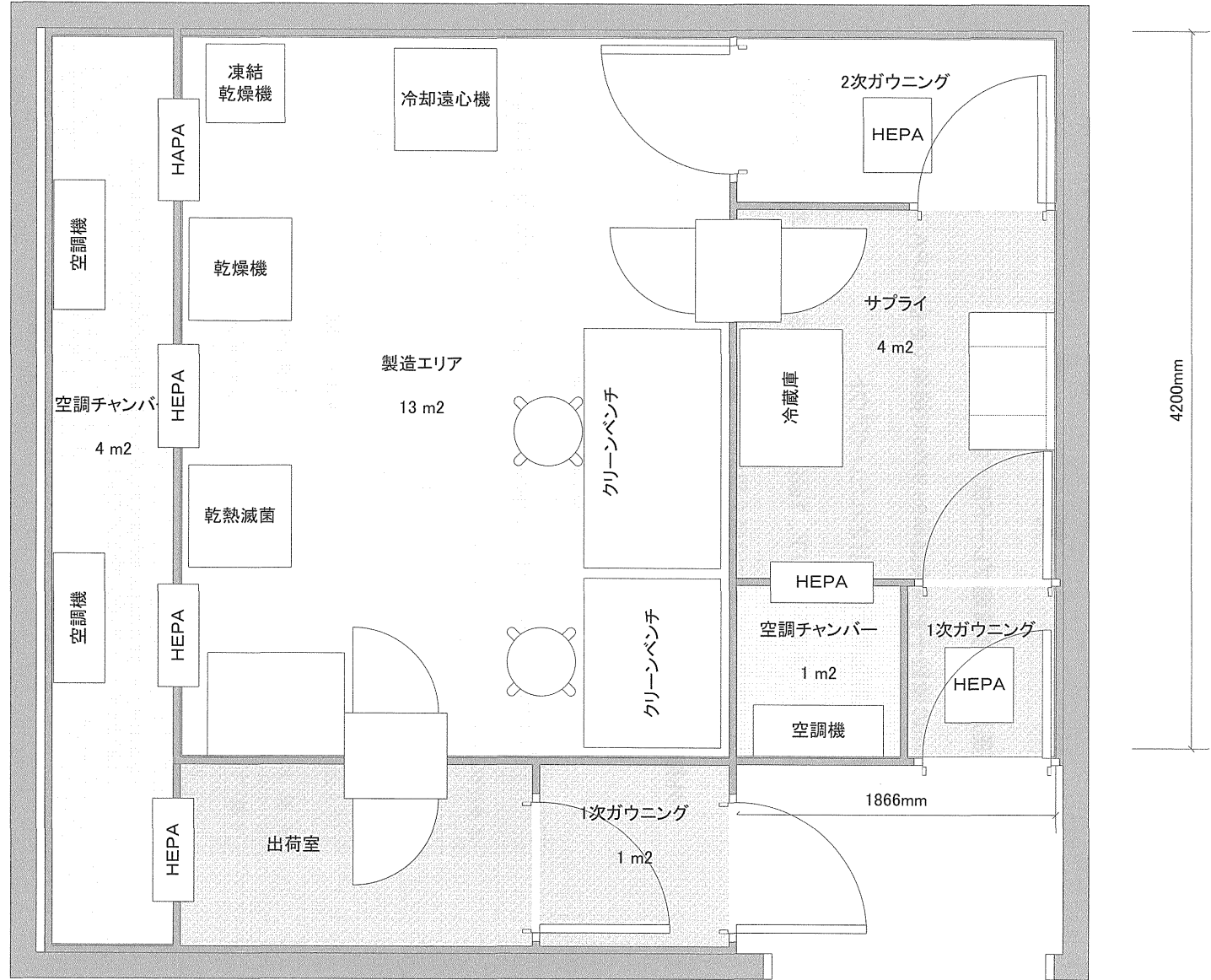
* 電源コンセント、COガス配管、観測窓の装備及びLAN、電話回線の取り出しにつきましては、お打合せの上、オプション対応とさせていただきます。

問い合わせ先:

大阪府守口市京阪本通り2-5-5
 パナソニック ヘルスケア株式会社
 マーケティング本部
 バイオメディカ営業統括グループ
 TEL 06-6994-7498
 FAX 06-6994-3533

パナソニック ヘルスケア株式会社 バイオメディカビジネスユニット

医療機器製造クリーンユニットシステム3



2012年12月25日

国立大学法人 京都大学 御中

大阪府守口市京阪本通2丁目5-5
パナソニック株式会社
マーケティング本部
バイオメテックグループ
西日本営業グループ 近畿営業所
所長 相楽 武健 太



【医療機器製造クリーンルーム】カタログ補足説明書

クリーンルーム MBCR-7500GMPのカタログ等に記載のない事項を補足致します。

1. 製造エリアについて

1-4: 製造エリアに装備されるパスボックスには、インターロック機構を装備します。

2. 作業支援エリアについて

2-2-9: サプライエリアは薬品保冷庫を設置できるように、横 800 mm、奥行 800 mm、高さ 1800 mmのスペースを確保します。

2-2-11: サプライエリアはファン付HEPAユニットが1台装備されており、HEPAフィルタで濾過した空気を送り込み、同じ量の空気（外気導入分は除く）をチャンバーエリアに戻します。

3. 空調チャンバーエリアについて

3-1-1: サプライ用空調チャンバーエリア内の温度を、エアーコンディショニングユニットにて 20~25℃の温度範囲で任意に温度設定が可能です。

3-1-2: サプライ用空調チャンバーエリアは外気を導入する構造になっています。

3-2-1: 製造エリア・出荷エリア用空調チャンバーエリアには、エアーコンディショニングユニットにて 20~25℃の温度範囲で任意に温度設定が可能です。

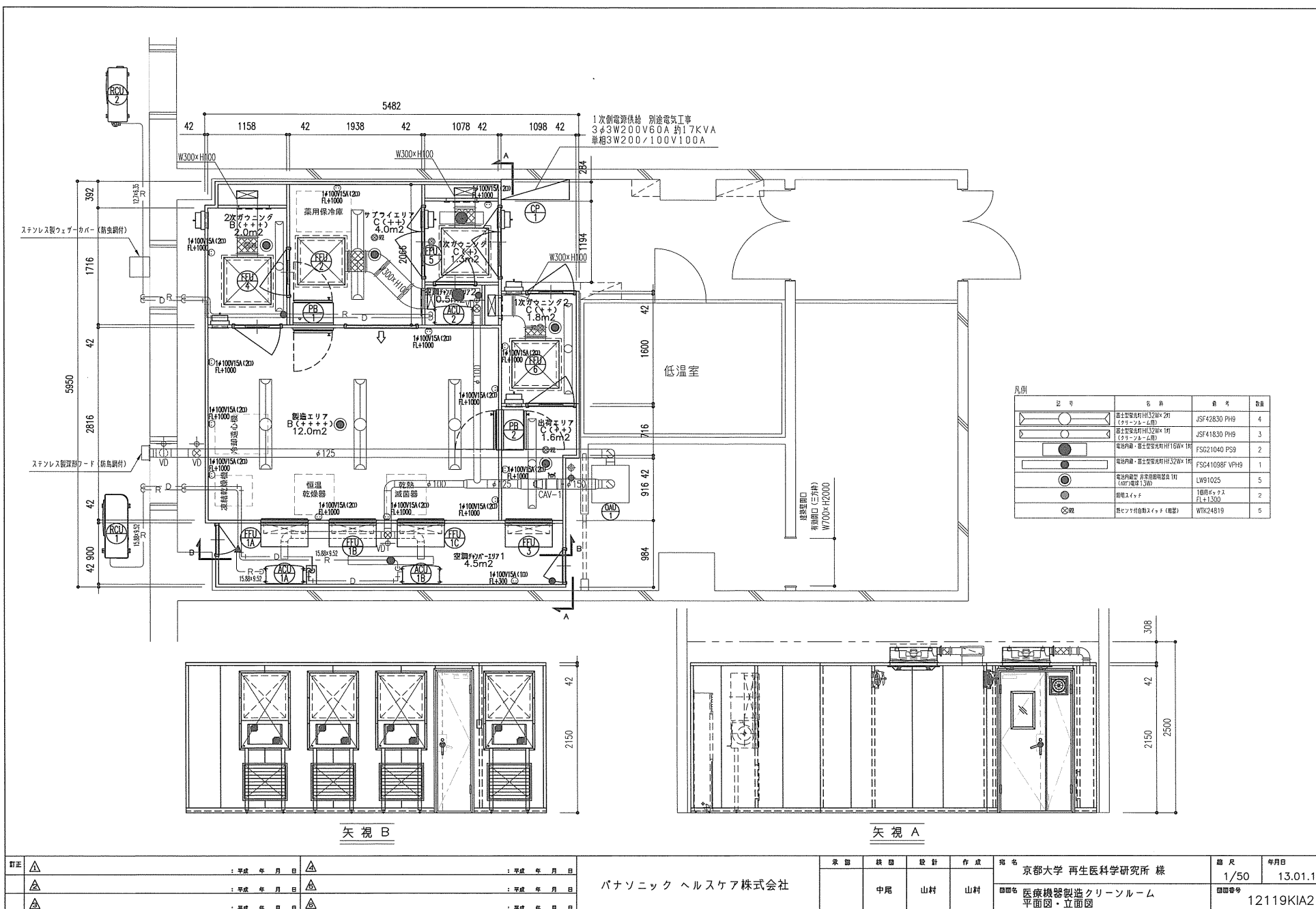
3-2-2: 製造エリア・出荷エリア用空調チャンバーエリアには、ファン付HEPAユニットが4台装備されており、製造エリア・出荷エリアにHEPAフィルタで濾過した空気を送り込み、同じ量の空気（外気導入分は除く）を製造エリア・出荷エリアから戻します。

3-2-4: 製造エリア・出荷エリア用空調チャンバーエリアは外気を導入する構造になっています。

以上

II. 調達物品に備えるべき技術的要件 (性能、機能に関する要件) 医療機器製造クリーンルーム 一式			
1. 製造エリア 1式		製造エリア 1式	
1 -1	面積は10㎡以上であること。	面積は12.0㎡です。	図面(12119KIA2)参照
1 -2	冷却遠心機、凍結乾燥機、恒温乾燥機、乾熱滅菌器を設置するためのコンセント(100V 15A 2口)を8箇所有すること。	冷却遠心機、凍結乾燥機、恒温乾燥機、乾熱滅菌器を設置するためのコンセント(100V 15A 2口)を8箇所有します。	図面(12119KIA2)、カタログ参照
1 -3	原材料受入用のパスボックスと、製品出荷用のパスボックスを有すること。	原材料受入用のパスボックスと、製品出荷用のパスボックスを有します。	図面(12119KIA2)参照
1 -4	1-3のパスボックスは、インターロック機構を装備していること。	1-3のパスボックスは、インターロック機構を装備します。	図面(12119KIA1)、カタログ補足説明書参照
1 -5	HEPAフィルタを通過する空気循環回数は、1時間当たり40回以上であること。	HEPAフィルタを通過する空気循環回数は、1時間当たり40回以上とします。	カタログ参照
1 -6	2-3の2次ガウニングとの間に、エアタイト扉を有すること。	2-3の2次ガウニングとの間に、エアタイト扉を有します。	図面(12119KIA2)、カタログ参照
1 -7	1-6のエアタイト扉は、製造エリアに押し開きとなっていること。	1-6のエアタイト扉は、製造エリアに押し開きとします。	図面(12119KIA2)参照
1 -8	エリア内の温度を22℃±3℃以内で制御する機能を有すること。	エリア内の温度を22℃±3℃で制御する機能を有します。	図面(12119KIA1)、カタログ参照
1 -9	2-3の2次ガウニングよりも高い室圧になっていること。	2-3の2次ガウニングよりも高い室圧とします。	図面(12119KIA1)、カタログ参照
1 -10	床の四隅は、直角ではなく曲線(R仕上げ)であること。	床の四隅は、直角ではなく曲線(R仕上げ)とします。	図面(12119KIA1)、カタログ参照
1 -11	床仕上げについては、耐薬品性の塩ビシート仕上げであること。	床仕上げについては、耐薬品性の塩ビシート仕上げとします。	図面(12119KIA1)、カタログ参照
2. 作業支援エリア 1式		作業支援エリア 1式	
2 -1 サプライエリア用1次ガウニング 1式		サプライエリア用1次ガウニング 1式	
-1 -1	面積は1.0㎡以上、3.0㎡未満であること。	面積は1.3㎡です。	図面(12119KIA2)参照
-1 -2	HEPAフィルタを通過する空気循環回数は、1時間あたり20回以上であること。	HEPAフィルタを通過する空気循環回数は、1時間あたり20回以上とします。	カタログ参照
-1 -3	100Vコンセント(100V 15A 2口)を1箇所以上有すること。	100Vコンセント(100V 15A 2口)を1箇所有します。	図面(12119KIA2)、カタログ参照
-1 -4	外部との間にエアタイト扉を有すること。	外部との間にエアタイト扉を有します。	図面(12119KIA2)、カタログ参照
-1 -5	2-1-4のエアタイト扉は外部からサプライエリア用1次ガウニングに押し開きとなっていること。	2-1-4のエアタイト扉は外部からサプライエリア用1次ガウニングに押し開きとします。	図面(12119KIA2)参照
-1 -6	床の四隅は、直角ではなく曲線(R仕上げ)であること。	床の四隅は、直角ではなく曲線(R仕上げ)とします。	図面(12119KIA1)、カタログ参照
-1 -7	外部よりも高い室圧になっていること。	外部よりも高い室圧とします。	図面(12119KIA1)、カタログ参照
-1 -8	床仕上げは、耐薬品性の塩ビシート仕上げであること。	床仕上げは、耐薬品性の塩ビシート仕上げとします。	図面(12119KIA1)、カタログ参照
2 -2 サプライエリア 1式		サプライエリア 1式	
-2 -1	面積は3.0㎡以上、15.0㎡未満であること。	面積は4.0㎡です。	図面(12119KIA2)参照
-2 -2	HEPAフィルタを通過する空気循環回数は、1時間当たり20回以上であること。	HEPAフィルタを通過する空気循環回数は、1時間当たり20回以上とします。	カタログ参照
-2 -3	エリア内の温度を22℃±3℃以内に制御する機能を有すること。	エリア内の温度を22℃±3℃に制御する機能を有します。	図面(12119KIA1)、カタログ参照
-2 -4	2-1のサプライエリア用1次ガウニングとの間にエアタイト扉を有すること。	2-1のサプライエリア用1次ガウニングとの間にエアタイト扉を有します。	図面(12119KIA2)、カタログ参照
-2 -5	2-2-4のエアタイト扉は、サプライエリアに押し開きとなっていること。	2-2-4のエアタイト扉は、サプライエリアに押し開きとします。	図面(12119KIA2)参照
-2 -6	2-1のサプライエリア用1次ガウニングよりも高い室圧になっていること。	2-1のサプライエリア用1次ガウニングよりも高い室圧とします。	図面(12119KIA1)、カタログ参照
-2 -7	床の四隅は、直角ではなく曲線(R仕上げ)であること。	床の四隅は、直角ではなく曲線(R仕上げ)とします。	図面(12119KIA1)、カタログ参照
-2 -8	床仕上げは、耐薬品性の塩ビシート仕上げであること。	床仕上げは、耐薬品性の塩ビシート仕上げとします。	図面(12119KIA1)、カタログ参照
-2 -9	薬品保冷庫を設置できるように、横800~1000mm、奥行800~1000mm、高さ1800~2000mmのスペースを確保すること。	薬品保冷庫を設置できるように、横800mm、奥行800mm、高さ1800mmのスペースを確保します。	カタログ補足説明書参照
-2 -10	薬品保冷庫を稼働できるように、コンセント(100V 15A 2口)を1箇所以上有すること。	薬品保冷庫を稼働できるように、コンセント(100V 15A 2口)を1箇所有します。	図面(12119KIA2)、カタログ参照
-2 -11	ファン付HEPAユニットを装備し、HEPAフィルタにて濾過した空気を送り込み、その同じ量の空気(外気導入分は除く)をチャンバー内に戻す構造であること。	ファン付HEPAユニットを装備し、HEPAフィルタにて濾過した空気を送り込み、その同じ量の空気(外気導入分は除く)をチャンバー内に戻す構造とします。	図面(12119KIA3)、カタログ補足説明書参照
-2 -12	HEPAフィルタにて0.3μmの微粒子を捕集効率99.99%取り除いた空気を供給すること。	HEPAフィルタにて0.3μmの微粒子を捕集効率99.99%取り除いた空気を供給します。	図面(12119KIA1)、カタログ参照
-2 -13	ファン付HEPAユニットを1台以上有すること。	ファン付HEPAユニットを1台有します。	図面(12119KIA2)参照
2 -3 2次ガウニング 1式		2次ガウニング 1式	
-3 -1	面積は1.0㎡以上、3.0㎡未満であること。	面積は2.0㎡です。	図面(12119KIA2)参照
-3 -2	HEPAフィルタを通過する空気循環回数は、1時間当たり40回以上であること。	HEPAフィルタを通過する空気循環回数は、1時間当たり40回以上とします。	カタログ参照
-3 -3	コンセント(100V 15A 2口)を1箇所以上有すること。	コンセント(100V 15A 2口)を1箇所有します。	図面(12119KIA2)、カタログ参照
-3 -4	サプライエリアとの間にエアタイト扉を有すること。	サプライエリアとの間にエアタイト扉を有します。	図面(12119KIA2)、カタログ参照
-3 -5	2-3-4のエアタイト扉は、サプライエリアから2次ガウニングに押し開きとなっていること。	2-3-4のエアタイト扉は、サプライエリアから2次ガウニングに押し開きとします。	図面(12119KIA2)参照
-3 -6	床の四隅は、直角ではなく曲線(R仕上げ)であること。	床の四隅は、直角ではなく曲線(R仕上げ)とします。	図面(12119KIA1)、カタログ参照
-3 -7	サプライエリアよりも高い室圧になっていること。	サプライエリアよりも高い室圧とします。	図面(12119KIA1)、カタログ参照
-3 -8	床仕上げは、耐薬品性の塩ビシート仕上げになっていること。	床仕上げは、耐薬品性の塩ビシート仕上げとします。	図面(12119KIA1)、カタログ参照
2 -4 出荷エリア用1次ガウニング 1式		出荷エリア用1次ガウニング 1式	
-4 -1	面積は1.0㎡以上、3.0㎡未満であること。	面積は1.8㎡です。	図面(12119KIA2)参照
-4 -2	HEPAフィルタを通過する空気循環回数は、1時間あたり20回以上であること。	HEPAフィルタを通過する空気循環回数は、1時間あたり20回以上とします。	カタログ参照
-4 -3	コンセント(100V 15A 2口)を1箇所以上有すること。	コンセント(100V 15A 2口)を1箇所有します。	図面(12119KIA2)、カタログ参照
-4 -4	外部との間にエアタイト扉を有すること。	外部との間にエアタイト扉を有します。	図面(12119KIA2)、カタログ参照
-4 -5	2-4-4のエアタイト扉は外部に押し開きとなっていること。	2-4-4のエアタイト扉は外部に押し開きとします。	図面(12119KIA2)参照
-4 -6	床の四隅は、直角ではなく曲線(R仕上げ)であること。	床の四隅は、直角ではなく曲線(R仕上げ)とします。	図面(12119KIA1)、カタログ参照
-4 -7	外部よりも高い室圧になっていること。	外部よりも高い室圧とします。	図面(12119KIA1)、カタログ参照

-4	-8	床仕上げは、耐薬品性の塩ビシート仕上げであること。	床仕上げは、耐薬品性の塩ビシート仕上げとします。	図面(12119KIA1)、カタログ参照
2	-5	出荷エリア 1式	出荷エリア 1式	
-5	-1	面積は1.5㎡以上、5.0㎡未満であること。	面積は1.6㎡です。	図面(12119KIA2)参照
-5	-2	HEPAフィルタを通過する空気循環回数は、1時間当たり20回以上であること。	HEPAフィルタを通過する空気循環回数は、1時間当たり20回以上とします。	カタログ参照
-5	-3	コンセント(100V 15A 2口)を1箇所以上有すること。	コンセント(100V 15A 2口)を1箇所有します。	図面(12119KIA2)、カタログ参照
-5	-4	出荷エリア用1次ガウニングとの間にエアタイト扉を有すること。	出荷エリア用1次ガウニングとの間にエアタイト扉を有します。	図面(12119KIA2)、カタログ参照
-5	-5	2-5-4のエアタイト扉は、出荷エリア用1次ガウニングに押し開きとなっていること。	2-5-4のエアタイト扉は、出荷エリア用1次ガウニングに押し開きとします。	図面(12119KIA2)参照
-5	-6	床の四隅は、直角ではなく曲線(R仕上げ)であること。	床の四隅は、直角ではなく曲線(R仕上げ)とします。	図面(12119KIA1)、カタログ参照
-5	-7	出荷エリア用1次ガウニングよりも高い室圧になっていること。	出荷エリア用1次ガウニングよりも高い室圧とします。	図面(12119KIA1)、カタログ参照
-5	-8	床仕上げは、耐薬品性の塩ビシート仕上げになっていること。	床仕上げは、耐薬品性の塩ビシート仕上げとします。	図面(12119KIA1)、カタログ参照
3		空調チャンパーエリア 1式	空調チャンパーエリア 1式	
3	-1	サブライエリア用空調チャンパーエリア 1式	サブライエリア用空調チャンパーエリア 1式	
-1	-1	エリア内の温度を、エアークンディショニングユニットにて20～25℃を含む範囲に制御する機能を有すること。	エリア内の温度を、エアークンディショニングユニットにて20～25℃の範囲に制御する機能を有します。	カタログ補足説明書参照
-1	-2	外気を導入する機能を有すること。	外気を導入する機能を有します。	図面(12119KIA3)、カタログ補足説明書参照
3	-2	製造エリア・出荷エリア用空調チャンパーエリア 1式	製造エリア・出荷エリア用空調チャンパーエリア 1式	
-2	-1	エリア内の温度を、エアークンディショニングユニットにて20～25℃を含む範囲に制御する機能を有すること。	エリア内の温度を、エアークンディショニングユニットにて20～25℃の範囲に制御する機能を有します。	カタログ補足説明書参照
-2	-2	ファン付HEPAユニットを装備し、1の製造エリア及び2-5の出荷エリアにHEPAフィルタにて濾過した空気を送り込み、その同じ量の空気(外気導入分は除く)をチャンパー内に戻す構造であること。	ファン付HEPAユニットを装備し、1の製造エリア及び2-5の出荷エリアにHEPAフィルタにて濾過した空気を送り込み、その同じ量の空気(外気導入分は除く)をチャンパー内に戻す構造です。	図面(12119KIA3)、カタログ補足説明書参照
-2	-3	3-2-2のHEPAフィルタにて0.3μmの微粒子を捕集効率99.99%取り除いた空気を供給すること。	3-2-2のHEPAフィルタにて0.3μmの微粒子を捕集効率99.99%取り除いた空気を供給します。	図面(12119KIA1)、カタログ参照
-2	-4	外気を導入する機能を有すること。	外気を導入する機能を有します。	図面(12119KIA3)、カタログ補足説明書参照
-2	-5	ファン付HEPAユニットを3台以上有すること。	ファン付HEPAユニットを4台有します。	図面(12119KIA2)参照
(性能、機能以外の要件)				
1. 搬入・据付け調整等				
		1) 本学再生医科学研究所 南部総合研究実験棟1階104号室(別紙図面のとおり)に搬入し、据付け、配線、配管、調整を行うこと。	1) 貴学再生医科学研究所 南部総合研究実験棟1階104号室(別紙図面のとおり)に搬入し、据付け、配線、配管、調整を行います。	
		2) 本学が用意した一次側電源設備(単相3線式200/100V, 100A, 1系統及び三相3線式200V, 60A 17KVA, 1系統)以外に必要な設備があれば、供給者において用意すること。なお、これに要する費用は、本調達に含まれる。	2) 貴学が用意した一次側電源設備(単相3線式200/100V, 100A, 1系統及び三相3線式200V, 60A 17KVA, 1系統)以外に必要な設備があれば、供給者において用意します。なお、これに要する費用は、本調達に含みます。	
2. 保守体制等				
		1) 本装置の修理、部品供給、その他アフターサービス、メンテナンスに対しては速やかに対処すること。	1) 本装置の修理、部品供給、その他アフターサービス、メンテナンスに対しては速やかに対処します。	
		2) 導入後、1年以内に通常の使用により故障が生じた場合は、無償で修理すること。	2) 導入後、1年以内に通常の使用により故障が生じた場合は、無償で修理します。	
3. その他				
		1) 日本語版、英語版の使用説明書を各1部完備していること。	1) 日本語版の使用説明書を各1部完備します。	
		2) 利用者に対して、本装置の使用方法及び日常保守等についての教育訓練を実施すること。	2) 利用者に対して、本装置の使用方法及び日常保守等についての教育訓練を実施します。	



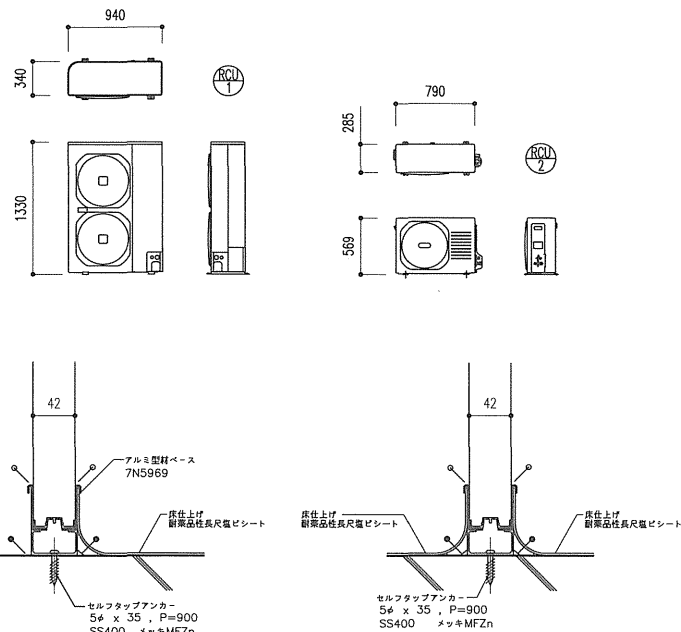
室仕様

室名	清浄度(0.5μm以上)			室圧 Pa	温度 ℃	湿度 %
	クラス	AR	IO			
製造エリア	10000		○	++++	22±3	成行
サブライエリア	100000		○	++	22±3	成行
出荷エリア	100000		○	++	※	成行
2次ガウニング	10000		○	+++	成行	成行
1次ガウニング1	100000		○	+	成行	成行
1次ガウニング2	100000		○	+	成行	成行

AR:無負荷
IO:有負荷
※出荷エリアは製造エリア冷却用に温度制御された、空調チャンバーエリア1の冷却空気を導入。

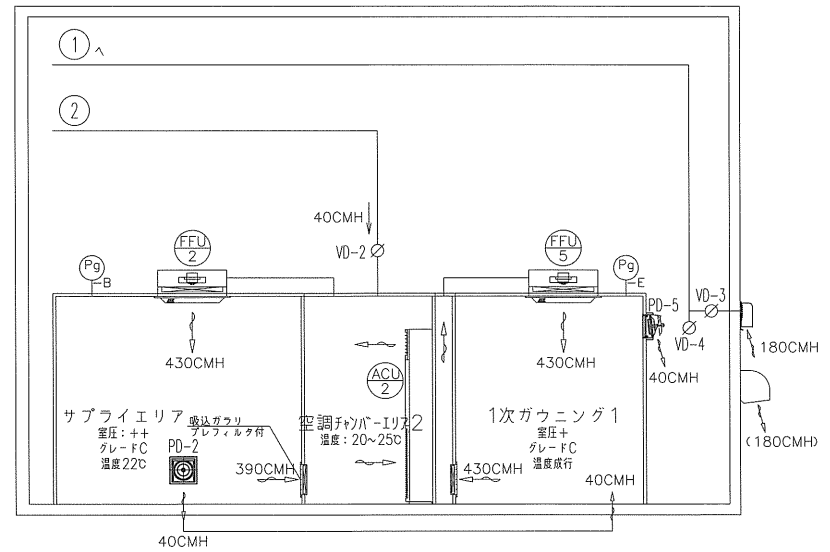
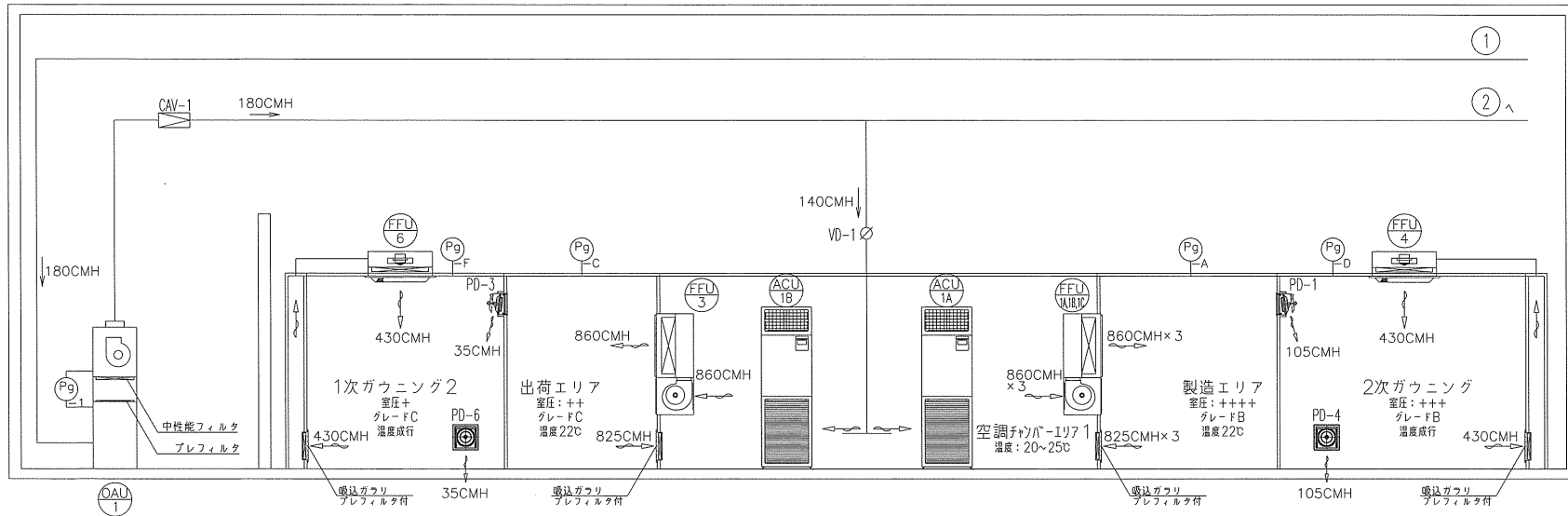
機器仕様

記号	名称	機器仕様	電容量	台数
	ヒートポンプ式エアコン室内機 CS-P80B3x2 ヒートポンプ式エアコン室外機 CU-P160X3	床置形 冷房能力:14.0KW 暖房能力:16.0KW 室内機定格風量:急19, 強17, 弱15CMM x2 定格消費電力:4.69KW (冷房時) 圧縮機出力:3.6KW 質量:内43kg x2, 外95kg	3相200V 21.8A	1
	ヒートポンプ式エアコン室内機 CS-P56B3 ヒートポンプ式エアコン室外機 CU-P56X3	床置形 冷房能力:5.0KW 暖房能力:5.6KW 室内機定格風量:急17, 強15, 弱13CMM 定格消費電力:1.70KW (冷房時) 圧縮機出力:1.1KW 質量:内43kg, 外42kg	3相200V 11.2A	1
	ファン付HEPAフィルタユニット	壁面取付形 処理風量:960CMH HEPAフィルタ:-捕集効率99.99%(0.3μm) アプレッケー付	3相200V 260W	4
	ファン付HEPAフィルタユニット	天井取付形 処理風量:480CMH HEPAフィルタ:-捕集効率99.99%(0.3μm) アプレッケー付	3相200V 168W	4
	外気処理フィルタユニット	床置形 処理風量:180CMH 中性化フィルタ:-捕集効率90%(光触媒精算法) アプレッケー付	3相200V	1
	バスボックス PPB-5541-KCS	通路有効:W500xH500xD400 本体材質:外装カウ-鋼板, 通路内面SUS304 機械式インナーロック付, 錠面灯無し		2
	制御盤	壁掛け型 W1000xH2350xD300 (寸法は参考)		1



一般(外周)部 室内間仕切り部

訂正	△	: 平成 年 月 日	△	: 平成 年 月 日	パナソニックヘルスケア株式会社	承認	中尾	設計	山村	作成	山村	発注先	京都大学 再生医科学研究所 様	縮尺	1/50	年月日	13.01.15
	△	: 平成 年 月 日	△	: 平成 年 月 日									図名	医療機器製造クリーンルーム 仕様表, バスル床部断面図, 室外機外觀図	図番	12119KIA1	



凡例

記号	名称	台数
RCU-1,2	空調室外機	2
ACU-1A,1B,2	空調室内機	3
OAU-1	外気処理ユニット	1
FFU-1A,1B,1C,3	ファン付HEPAフィルタユニット(壁掛)	4
FFU-2,4,5,6	ファン付HEPAフィルタユニット(天井取付)	4
CAV-1	定风量装置(機械式)	1
VD-1~4	风量調整ダンパー	4
PD-1~6	差圧ダンパー	6
Pg-A~F,1	差圧ゲージ	6

RCU-1 — ACU-1A (3HP)
(6HP) — ACU-1B (3HP)

RCU-2 — ACU-2 (2.3HP)

訂正	△	: 平成 年 月 日	△	: 平成 年 月 日
	△	: 平成 年 月 日	△	: 平成 年 月 日
	△	: 平成 年 月 日	△	: 平成 年 月 日

パナソニック ヘルスケア株式会社

承認	機器	設計	作成
	中尾	山村	山村

発注先 京都大学 再生医科学研究所 様
 図名 医療機器製造クリーンルーム 空調系統図

縮尺	年月日
1/50	12.12.26
図番	
12119KIA3	

納入先: 京都大学再生医科学研究所 殿

工 程 表

自 H25 年 2 月 1 日
至 H25 年 3 月 31 日

工事名: 医療機器製造クーラー室設置工事

H25 年 2 月 7 日 作成

担当者 南野 敏和

月 日	2月														3月																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
項目	金	土	日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	日	
【プレハブユニットクーラー室工事】 準備作業	現地調査、機器手配、図面作図																															
既設撤去・改修															壁面・天井障害物撤去 床面障害物撤去・補修、壁開口(三方枠取付)1ヶ所																	
機器搬入															▲ OAU 1台 ▲ 天井FFU 4台 ▲ 制御盤、エアコン1式 ▲ 壁FFU4台、PB2台 ▲ HEPAフィルター ▲ 室内機器(別途)																	
機器据付工事															OAU 天井FFU 制御盤 エアコン・壁FFU・PB HEPA取付																	
内装パネル組立て工事	量出し パネル製作														パネル組立 床シート 建具取付																	
ダクト工事															OA系統 天井FFU 4台保温工事 器具付け																	
冷媒・ドレン配管工事																																
保温工事															OAダクト FFU ダクト、配管																	
電気・計装配線工事															配線、結線 照明・コンセント器具付け																	
バリデーションIQ、試運転調整															IQ 空運転 調整 予備 簡易清掃																	
騒音・振動 (アンカー打ち)																																
消防工事(除外工事)																																
バリデーションOQ・サニテーション 別途工事3/23以降															OQ サニテーション																	
備 考:	※パネル量出しは2月6日若しくは2月7日のどちらかで行います。 ※パネル組立と、天井FFU据付及びそのダクト・保温工事は相番工事(2月26日~28日) ※各書類の提出日はOQ・サニテーション完了後(4月以降、詳細別途打合せ)																															

実用化に向けての非臨床試験に関する研究

研究代表者 大森 孝一（福島県立医科大学医学部）

研究要旨

医療機器の販売においてその安全性を確認するために必要な試験が医療機器ガイドラインにより定められている。本研究事業である人工気管の性質を考慮し、今後必要とされる非臨床試験の種類とその内容について検討を行った。試験を実施するにあたって、抽出条件の検討が必要となるため、今年度は人工気管の抽出条件検討予備試験を行ったところ、良好な抽出結果が得られた。

A. 研究目的

医療機器の販売においてその医療機器としての用途を考慮して必要な非臨床試験について検討する。

B. 研究方法

平成24年3月1日に通知された「医療機器の製造販売承認申請等について必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」（薬食機発0301第20号）（以下、医療機器ガイドライン）に準じて医療機器の安全性を確認するために必要な試験が選択される。人工気管の生体への接触部位及び接触期間を考慮し、一般的な非臨床試験の内容を確認し、必要と考えられる試験を開始する。この際に新日本科学を連携企業として実施する。

（倫理面への配慮）

該当なし

C. 研究結果

医療機器の安全性を確認するために必要な試験の種類については、平成24年3月1日に通知された「医療機器の製造販売承認申請等について必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」（薬食機発0301第20号）（以下、医療機器ガイドライン）に準じて試験の選択を行う必要がある。医療機器ガイドラインでは、医療機器の市販前の安全性評価の一環として、生物学的有害作用（毒性ハザード）のリスク評価を行うための生物学的安全評価に関する基本的考え方示したものであり、評価すべき試験の選択については医療機器ガイドライン中に示されている。医療機器ガイドラ

イン中では医療機器の接触部位及び接触期間による分類に応じて試験が選択され、評価を行う必要がある。本研究事業である、人工気管は、分類として体内植込み機器・組織／骨に、接触期間としては長期的接触（30日を超える）に該当する。この分類では生物学的安全性評価項目として細胞毒性、感作性、刺激性／皮内反応、急性全身毒性、亜急性全身毒性、遺伝毒性、埋植についての評価が必要とされる。

さらに人工気管は移植術後、終生使用される医療機器であることを考慮すると、亜慢性毒性試験もしくは慢性毒性試験も考慮される。（添付資料1）

これらの試験を行う上で抽出条件の検討が必要となるため、今年度は人工気管の抽出条件検討予備試験を行った。

人工気管の生物学的安全性試験を実施するにあたって、遺伝毒性試験及び感作性試験用抽出条件に4種類の有機溶媒（メタノール、アセトン、シクロヘキサン／2-プロパノール混液あるいはヘキサン）を用いて抽出を行い、適切な抽出溶媒を確認した。更に皮内反応試験及び急性全身毒性試験用に2種類の抽出溶媒（生理食塩液及びゴマ油）を用いて、被験物質の耐えられる最高温度条件を確認した。なお、被験物質の入手量が少ないため、各検討は被験物質を分割させたもので検討を行った。

2種類の抽出溶媒（生理食塩液及びゴマ油）を121℃で1時間00分間抽出を行った結果、被験物質に変化はみられなかった。なお、抽出終了後、生理食塩液及びゴマ油の抽出溶媒中に被験物質の一部（綿状のもの）が浮遊していたため抽出溶媒を遠心分離し、被験物質の一部（綿状のもの）は分離可能なことを確認した。

以上の結果から、遺伝毒性試験、感作性試験、皮内反応試験及び急性全身毒性試験のための抽出事前検討の結果、いずれにおいても、良好な抽出結果が得られた。次実施予定の抽出検討試験では、遺伝毒性試験及び感作性試験用抽出条件の検討については、抽出率の高かった2種類の有機溶媒（メタノール、アセトン）を用いた検討を、皮内反応試験及び急性全身毒性試験用抽出条件の検討については、被験物質に変化がみられなかった $121 \pm 2^\circ\text{C}$ 、 1 ± 0.1 時間の抽出条件で検討することが適当と考えられた。なお、本試験の結果より、有機溶媒による抽出率はいずれも0.5%未満のため、遺伝毒性試験では有機溶媒以外の抽出溶媒を選択し、感作性試験では第2法（抽出液を用いる方法）での試験実施が予測されるが、最終的には次実施予定の抽出検討試験で確認する予定である。

D. 考 察

医療機器はその種類・性質毎に生体との接触部位や接触期間が異なる。「医療機器の製造販売承認申請等について必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」に準じると医療機器の接触部位による分類では非接触機器、表面接触機器、体内と体外とを連結する機器、体内植込み機器に分類され、接触期間による分類では一時的接触、短・中期的接触、長期的接触に分類される。医療機器の性質に応じて分類し必要な試験が考慮される。分類のいずれも該当しない医療機器を評価する場合は、最も近いと思われる分類を選択する。人工気管は気管軟骨の代用として頸部皮下・気管前面に移植され、移植後は半永久的に組織との接触が必要になる。よって人工気管は分類として体内植込み機器・組織／骨に、接触期間としては長期的接触（30日を越える）に該当し、必要な試験が細胞毒性、感作性、刺激性／皮内反応、急性全身毒性、亜急性全身毒性、遺伝毒性、埋植試験である。

上記以外の試験として発熱性物質試験、血液適合性試験があげられ、発熱性物質試験は、医療機器又は原材料中に存在する発熱性物質（エンドトキシン及び非エンドトキシン性発熱性物質）の有無を調べる試験であり、血液適合性試験は血液に接触する医療機器又は原材料の血液適合性を評価するための試験である。

今年度は抽出条件検討予備試験を行い、その結果を考慮すると、遺伝毒性試験及び感作性試験用抽出条件の検討については、抽出率が高かった2種類の有機溶媒（メタノール、アセトン）を用いた検討を、皮内反応試験及び急性全身毒性試験用抽出条件の検討につい

ては、被験物質に変化がみられなかった $121 \pm 2^\circ\text{C}$ 、 1 ± 0.1 時間の抽出条件で検討することが適当と考えられた。

E. 結 論

医療機器の安全性を確認するために必要な試験の種類については、「医療機器の製造販売承認申請等について必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」に準じて試験の選択を行う必要がある。人工気管の性質から、細胞毒性、感作性、刺激性／皮内反応、急性全身毒性、亜急性全身毒性、遺伝毒性、埋植試験が必要と考える。

人工気管の抽出条件検討予備試験として遺伝毒性試験、感作性試験、皮内反応試験及び急性全身毒性試験のための抽出事前検討の結果、いずれにおいても、良好な抽出結果が得られた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 大森孝一, 多田靖宏, 野本幸男, 谷 亜希子, 金丸眞一, 中村達雄. 〈患者まで届いている再生医療〉生体内組織再生誘導型の人工気管を用いた気道再建. 再生医療. 12 (1) : 57-63, 2013.
- 2) 大森孝一, 多田靖宏, 野本幸男, 谷 亜希子, 金丸眞一, 中村達雄. 声門・声門下・気管狭窄の外來治療 : 喉頭気管溝形成と気道再建を中心に. 日本気管食道科学会会報. 63 (2) : 124-129, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

該当なし

人工気管の非臨床試験について

医療機器の製造承認を受けようとする者等が行う医療機器の承認申請等で添付または提出する資料のうち医療機器の生物学的安全性試験に関する非臨床試験については、医療機器の非臨床試験に関する遵守事項を定めた「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」(厚生労働省令第37号、平成17年3月23日、一部改正 厚生労働省令第115号 平成20年6月13日)(以下、「GLP 省令」)に従って、試験を実施する必要がある。

また、医療機器の安全性を確認するために必要な試験の種類については、平成24年3月1日に通知された「医療機器の製造販売承認申請等に必要生物学的安全性評価の基本的考え方について」(薬食機発0301第20号)(以下、医療機器ガイドライン)に準じて、試験を選択する。

この医療機器ガイドラインでは、医療機器の製造販売承認申請、認証申請及び届出に際しての生物学的安全性評価の基本的考え方を示したものであり、医療機器の市販前の安全性評価の一環として、生物学的有害作用(毒性ハザード)のリスク評価を行うための生物学的安全性評価に関する基本的考え方を示したものである。

〈評価項目の選択について〉

医療機器の生物学的安全性について評価すべき試験の選択については、次の頁に示した医療機器ガイドライン中の「表1 考慮すべき評価項目」に示され、医療機器の接触部位及び接触期間による分類に応じて試験が選択され、評価を行う必要がある。生物学的安全性評価項目選択のための原則を示す。(表1)

本文記載のとおり、表1は実施すべき試験項目として網羅したものではなく、適切にリスク評価を行う際に考慮すべき項目として示したものである。また、特定の医療機器では、この表に示される試験の組み合わせに加えて、慢性毒性、発がん性、生体内分解性、トキシコキネティクス、免疫毒性、生殖/発生毒性、その他臓器特異的毒性についても評価が必要となる場合がある。

評価項目には、JIS T 0993-1の附属書A生体学的評価試験の表A 1の項目に、発熱性を加えている。発熱性については、ISOでは全身毒性(急性)の評価の一部としているが、評価項目として示すことがリスク評価を行う上で有用であると判断し、別項目として記載した。

この医療機器ガイドラインに準じると、今回の人工気管は、分類として「体内植込み機器」に、接触期間として「組織/長期的接触C (30日を超える)」に該当し、以下の試験が必要と考えられる。各試験の試験デザインについては、次の頁に示す。

なお、今回、医療機器ガイドラインに準じて必要な試験のリストを作成しているが、人工気管の材料はすでに医療機器として認可されている材料を用いて製造されていることおよび人工気管の臨床適用期間が長期にわたることから、必要な非臨床試験および埋植試験および慢性毒性試験の剖検時期については、PMDAとの事前相談が必要と思われる。

- 抽出検討試験 (非 GLP 適用)
- 細胞毒性試験 (GLP 適用)
- 感作性試験 (GLP 適用)
- 皮内反応試験 (GLP 適用)
- 急性全身毒性試験 (GLP 適用)
- 慢性全身毒性試験 (埋植) (GLP 適用)
- 埋植試験 (皮下) (GLP 適用)
- 遺伝毒性試験 (Ames 及び染色体異常試験) (GLP 適用)

上記の試験実施前に、予備試験として、以下の試験を先行して実施する予定である。

- 抽出事前検討試験 (非 GLP 適用)
- 埋植予備検討試験 (非 GLP 適用)

表1 考慮すべき評価項目

医療機器の分類	接触期間（累積）	生物学的安全性評価項目									
		細胞毒性	感作性	刺激性／皮内反応	急性全身毒性	亜急性全身毒性	遺伝毒性	発熱性	埋植	血液適合性	
接触部位	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日を超える）										
非接触機器											
表面接触機器	皮膚	A	○	○	○						
		B	○	○	○						
		C	○	○	○						
	粘膜	A	○	○	○						
		B	○	○	○						
		C	○	○	○		○	○			
	損傷表面	A	○	○	○						
		B	○	○	○						
		C	○	○	○		○	○			
体内と体外とを連結する機器	血液流路間接的	A	○	○	○	○			○	○	
		B	○	○	○	○			○	○	
		C	○	○		○	○	○	○	○	
	組織／骨／歯質	A	○	○	○						
		B	○	○	○	○	○	○		○	
		C	○	○	○	○	○	○		○	
	循環血液	A	○	○	○	○			○	○	
		B	○	○	○	○	○	○	○	○	
		C	○	○	○	○	○	○	○	○	
体内植込み機器	組織／骨	A	○	○	○						
		B	○	○	○	○	○		○		
		C	○	○	○	○	○	○		○	
	血液	A	○	○	○	○	○		○	○	
		B	○	○	○	○	○	○	○	○	
		C	○	○	○	○	○	○	○	○	

【抽出検討試験】

〈試験目的〉

医薬品または化学物質等の安全性試験を行う際には、液体の場合はそのまま使用（または希釈して）、粉末の場合は適切な溶媒に溶解（または懸濁）させた溶液を投与（処置）するが、医療機器の場合には、そのままでは投与（処置）することが困難な場合が多く、基本的には適切な溶媒で溶出させた物質を用いて、安全性を評価することが医療機器ガイドラインに記載されている。

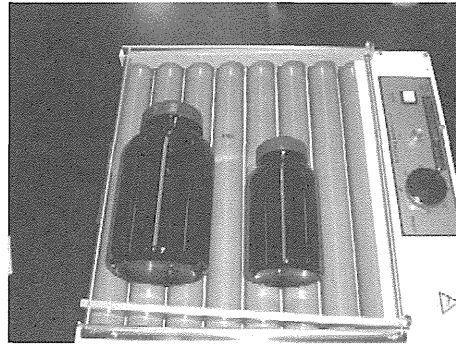
抽出検討試験では、抽出液を用いて実施される感作性試験、遺伝毒性試験、皮内反応試験および急性毒性試験について、最適な抽出条件を設定するために試験が行われる。

〈試験内容〉

1) 皮膚感作性試験及び遺伝毒性試験における抽出条件の検討

検討用有機溶媒としてメタノールおよびアセトンを使用する。ただし、感作性試験では、メタノールおよびアセトンによる抽出において十分に抽出物が得られなかった場合には、ヘキサン及び2-プロパノール/シクロヘキサン（1：1）混合液についても検討する。

細切した試験試料に有機溶媒を加え、室温で遺伝毒性試験では24～25時間、感作性試験では24～73時間攪拌して抽出を行う。抽出終了後、ロータリーバキュームエバポレーター等を用いて可及的に溶媒を留去して抽出物を得る。抽出中、試験試料が溶解したり、原形をとどめないほど変形、変質するような場合は、該当溶媒は不適と判断する。



スウィングロールミキサーを用いた抽出操作

抽出後、残留物（抽出物）の重量を測定し、抽出に使用した医療機器の重量と抽出物重量から抽出率（ $w/w\%$ ）を算出する。感作性試験では、検討した有機溶媒のうち抽出率の最も高い溶媒を抽出溶媒とする。遺伝毒性試験では、メタノールおよびアセトンのうち、抽出率の最も高い溶媒を抽出溶媒とするが、いずれにおいても $0.5w/w\%$ 以上の抽出率が得られなかった場合にはメタノールおよびアセトンは使用せず、復帰突然変異試験ではdimethylsulfoxide（DMSO）を、染色体異常試験では試験で使用する培養液を抽出溶媒とする。また、感作性試験では複数の媒体〔注射用水、ゴマ油、DMSO およびアセトン等〕を用いて、抽出物の溶解性（または懸濁）についても検討する。

2) 皮内反応試験および急性毒性試験における抽出条件の検討

検討用抽出溶媒として生理食塩液と植物油（ゴマ油）を使用する。細切した試験試料に抽出溶媒を加え、以下に示されている条件（表2 抽出温度及び時間）に従って、最適な条件（被験物質が耐えられる最高温度条件）を選択する。

表2 抽出温度及び時間

条件	抽出温度	時間	使用機器
1	$121 \pm 2^\circ\text{C}$	1 ± 0.1 時間	オートクレーブ
2	$70 \pm 2^\circ\text{C}$	24 ± 2 時間	恒温器
3	$50 \pm 2^\circ\text{C}$	72 ± 2 時間	恒温器
4	$37 \pm 1^\circ\text{C}$	72 ± 2 時間	恒温器

【細胞毒性試験】

〈試験目的〉

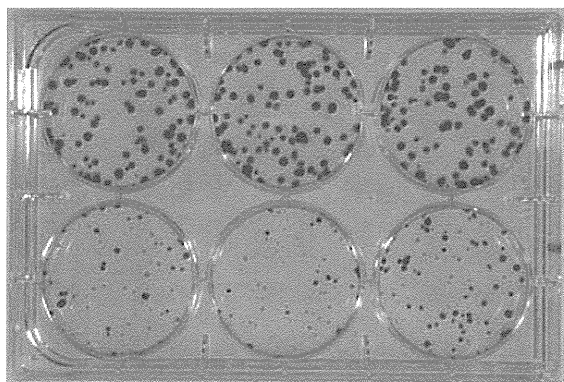
哺乳類培養細胞（V79細胞、L929細胞など）を用いて、試験試料に細胞毒性があるかどうかを調べる。

〈試験内容〉

試験試料は、血清添加培地を用いて抽出を行う。測定は、細胞をシャーレ全体に播種し、抽出液を加えて7日間培養する。陰性対照群、陽性対照群およびコントロール群を設定し、1プレートあたりのコロニー数を計測す

る。判定は、試験試料群のコロニー形成率が、コントロール群に対して30%を超えて低下した場合（コロニー形成率が70%未満の場合）、細胞毒性作用有りと評価する。また、試験試料群のIC₅₀値（コントロール群のコロニー数を50%阻害する試験試料の抽出液の濃度）を陽性対照群と比較し、次の表から被験物質の相対的な細胞毒性強度を評価する。

被験物質の IC ₅₀	細胞毒性強度
100%以上	細胞毒性は無か非常に弱い
陽性対照材料Bより弱い	弱い細胞毒性
陽性対照材料AとBの間	中程度の細胞毒性
陽性対照材料Aより強い	強い細胞毒性



陰性対照群

陽性対照群

【感作性試験】

〈試験目的〉

本試験は、試験試料が遅延型アレルギー性皮膚炎を引き起こす可能性について評価する試験である。試験は、最も高感度な方法とされているモルモットを用いた Maximization 法で行われる。

－ Maximization 法－

Maximization 法は、アジュバント（Freund's complete adjuvant）を用いて感作性に対する動物での感受性を高め、低感作性物質の検出力に優れているとされ、広く行われている方法である。

〈試験内容〉

投与物質は、試験試料から有機溶媒を用いて抽出された抽出物を適切な媒体に溶解（懸濁）させ使用する。抽出条件は、抽出検討試験で決定した条件で行う。抽出後、抽出に使用した医療機器の重量と抽出物重量から抽出率を算出して0.5w/w%以上の場合は投与濃度を10%とし、0.5w/w%未満の場合は得られた抽出物に対し試験試料1g当たり1mLの割合で媒体を加えて調製する。また、惹起時には複数濃度を設定する。

試験群構成として、試験試料群、陰性対照群および陽性対照群の3群を設定し、動物数は試験群が10匹、対照群はそれぞれ5匹とする。

群	感作1回目（皮内）	感作2回目（塗布）	惹起	動物数
1	媒体	媒体	10、1、0.1及び	5
2	10w/w% 試験試料抽出液*	10w/w% 試験試料抽出液*	0.01w/w%試験試料 抽出液*及び媒体	10
3	0.1w/v% DNCB	0.1w/v% DNCB	0.1w/v% DNCB	5

*：抽出率が0.5w/w%以上の場合

DNCB：2、4-dinitrochlorobenzene（陽性対照物質として使用）

投与は、感作処置を2回行い、感作終了の約2週間後に惹起処置を1回行う。初回感作として、モルモットの

背部肩甲骨上（図1 投与部位、感作部位）の左右3ヵ所（A、B及びC）に皮内投与を行い、初回感作から約1週間後に、2回目の感作処置として同部位に経皮投与する。2回目の感作処置から約2週間後に惹起処置として図1 投与部位の惹起部位（D、E、F、G及びH）に経皮投与を行う。

惹起後24、48および72時間に皮膚の状態を表3〔皮膚（皮内）反応の評点付けシステム〕に従って肉眼的に観察し、評価する。

表3 皮膚（皮内）反応の評点付けシステム（ISO 10993-10,6 Irritation tests）

紅斑及び痂皮の形成	
紅斑なし	0
非常に軽度な紅斑（かろうじて認識できる）	1
はっきりした紅斑	2
中程度ないし高度紅斑	3
高度紅斑からわずかな痂皮の形成（深部損傷まで）	4
	[最高点4点]
浮腫の形成	
浮腫なし	0
非常に軽度な浮腫（かろうじて認識できる）	1
軽度な浮腫（はっきりとした膨隆による明確な縁が識別できる）	2
中程度浮腫（約1mmの膨隆）	3
高度浮腫（1mm以上の膨隆と暴露範囲を超えた広がり）	4
	[最高点4点]
	[紅斑・痂皮及び浮腫の合計点数の最高点8点]

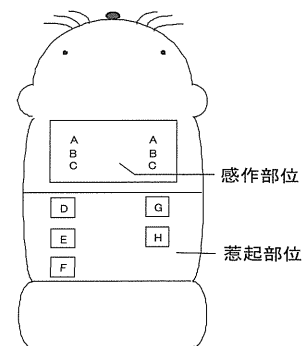
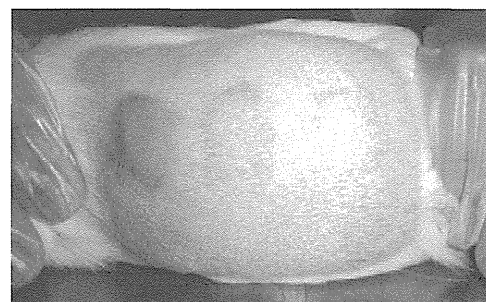


図1 投与部位



惹起部位にみられた皮膚反応

【皮内反応試験】

〈試験目的〉

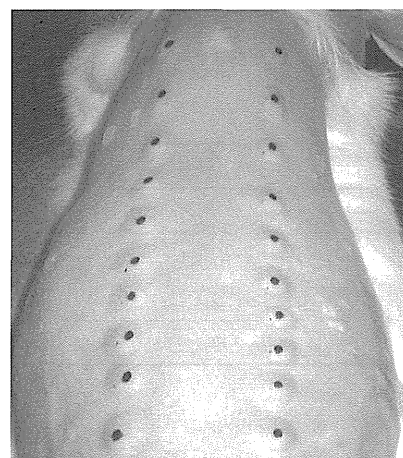
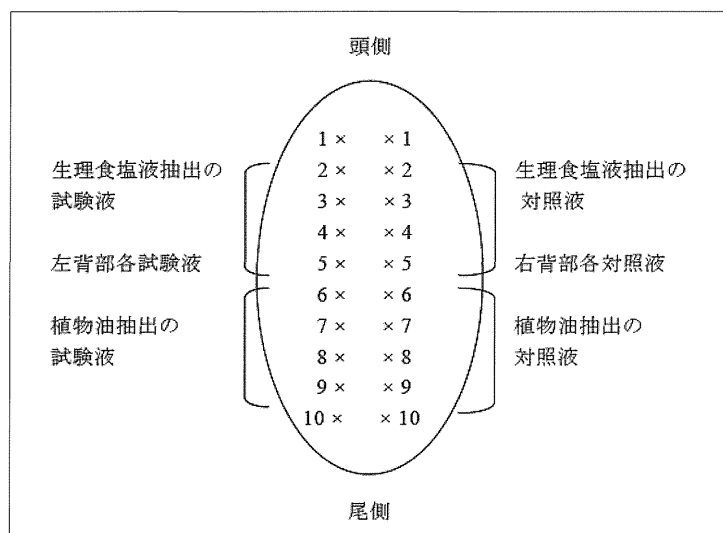
本試験は、試験試料から生理食塩液あるいは植物油（ゴマ油）を用いて抽出した抽出液（試験液）をウサギの皮内へ投与し、投与部位に対する刺激性についての調べる試験である。

〈試験内容〉

抽出溶媒として、生理食塩液およびゴマ油を使用する。抽出条件は、抽出検討試験で決定した条件で行う。対照液として、抽出溶媒単独（試験試料を加えない）で、試験試料と同条件で操作を行ったものを対照液とする。

投与日までに背部の毛刈をしたウサギ3匹を用いて、抽出液を背部に各5ヶ所ずつ皮内投与する〔図2 投与部位（例）参照〕。

図2 投与部位（例）



投与終了後の背部皮膚

投与後24、48および72時間に皮膚の状態を表4〔皮膚（皮内）反応の評点付けシステム〕に従って肉眼的に観察する。紅斑と浮腫のすべての評点から試験液の平均スコアと対照液の平均スコアを求め、その差をもとに評価を行う。なお、3匹の動物を用いた試験の反応が疑わしい場合は、更に3匹を追加して試験を行う。

表4 皮膚（皮内）反応の評価付けシステム（ISO 10993-10,6 Irritation tests）

紅斑及び痂皮の形成	
紅斑なし	0
非常に軽度な紅斑（かろうじて認識できる）	1
はっきりした紅斑	2
中程度ないし高度紅斑	3
高度紅斑からわずかな痂皮の形成（深部損傷まで）	4
	[最高点4点]
浮腫の形成	
浮腫なし	0
非常に軽度な浮腫（かろうじて認識できる）	1
軽度な浮腫（はっきりとした膨隆による明確な縁が識別できる）	2
中程度浮腫（約1mmの膨隆）	3
高度浮腫（1mm以上の膨隆と暴露範囲を超えた広がり）	4
	[最高点4点]
	[紅斑・痂皮及び浮腫の合計点数の最高点8点]

【急性全身毒性試験】

〈試験目的〉

本試験は、試験試料から生理食塩液あるいは植物油（ゴマ油）を用いて抽出した抽出液をマウスの静脈内あるいは腹腔内に単回投与し、急性毒性を示すかを調べる試験である。

〈試験内容〉

抽出溶媒として、生理食塩液およびゴマ油を使用する。抽出条件は、抽出検討試験で決定した条件で行う。対照液として、抽出溶媒単独（試験試料を加えない）で、試験試料と同条件で操作を行ったものを対照液とする。

生理食塩液の抽出液および生理食塩液の対照液では静脈内投与、植物油の抽出液および植物油の対照液では腹腔内投与とし、いずれの抽出液も体重1kg当たり50mLの投与容量で各5例のマウスに投与を行う（表5 試験群構成参照）。

表5 試験群構成

群	投与物質	投与経路	投与容量（mL/kg）	動物数
1	生理食塩液の対照液	静脈内	50	5
2	生理食塩液の抽出液	静脈内	50	5
3	ゴマ油の対照液	腹腔内	50	5
4	ゴマ油の抽出液	腹腔内	50	5

検査項目：

一般状態観察

全例について投与直後、投与後4、24、48および72時間に観察を行う。なお、死亡例が認められた場合は、ただちに剖検する。

体重測定

全例について投与直後、投与後4、24、48および72時間に測定を行う。

剖検

投与後72時間の観察期間終了後、全例について、投与部位、心臓、肺、消化管、肝臓、脾臓、腎臓および生殖器を含む主要器官を肉眼的に観察する。

判定方法：

観察期間を通して、試験液投与群の全ての動物に、対照液投与群と比較して強い反応が認められない場合には急性全身毒性はないと判定する。

【慢性毒性試験】

〈試験目的〉

本試験は、試験試料を長期間曝露することにより生じる毒性変化について調べる試験である。通常、医療機器の慢性毒性試験は、抽出溶媒として生理食塩液を使用し、試験試料から抽出した抽出液を使用するが、今回は適用経路を勘案して気管埋植による慢性毒性試験が考慮される。

〈試験内容〉

試験系は、試験試料がそのまま気管内埋植が可能なイヌを使用する。試験群構成は、偽処置群（陰性対照群）および試験試料群の2群とし、埋植期間として26週および52週を設定する。

群	被験物質及び対照物質	埋植期間	動物数	
1	偽処置	26週間	雄 4 匹	雌 4 匹
		52週間	雄 4 匹	雌 4 匹
2	試験試料	26週間	雄 5 匹	雌 5 匹
		52週間	雄 5 匹	雌 5 匹

検査は、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量測定および病理組織学的検査を実施し、評価する。

【埋植試験】

〈試験目的〉

本試験は、試験試料をウサギの背部皮下に埋植したときの、試験試料周囲組織にみられる変化を調べ、試験試料が周辺組織に与える影響について検討する。

〈試験内容〉

試験試料は、厚み0.3～1.0mm、直径約10～12mmの円板状とする。

埋植部位は臨床適用部位に近い皮下とし、埋植期間につき、少なくとも3匹の動物を用いて、試験試料および対照材料ともにそれぞれ合計10ヶ所以上の埋植部位を観察できるように設定する。埋植期間は、臨床適用期間を超える必要はないが、ヒトにおける埋植反応を予測し得る期間とする。吸収・分解性の材料でない場合は、埋植初期の反応、埋植中期の埋植試料と生体界面の組織反応、そして安定化した場合の反応を評価することが望ましいとされる。通常、短期の埋植期間は1週から4週までの間、長期埋植は12週を超える期間とされ、その間を中期埋植とする。

全身麻酔下でウサギの背部に試験試料および陰性対照を各4ヶ所（8ヶ所／1匹）に埋植する。埋植期間終了後剖検を行い、埋植部位の肉眼的観察および組織学的検査を行う。場合によっては、既承認品などを比較対照群として設定する。

試験群構成

被験物質及び対照物質		動物数		
背部左側皮下	背部右側皮下	4週間	8週間	26週間
試験試料	陰性対照	4	4	4

【遺伝毒性試験】

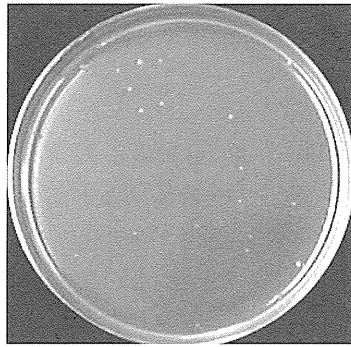
【試験－1 細菌を用いる復帰突然変異試験】

〈試験目的〉

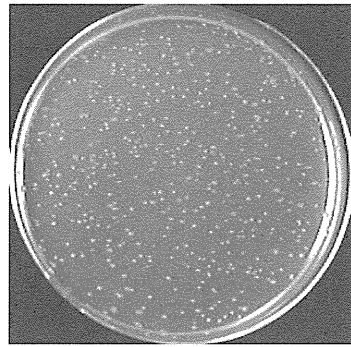
ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) TA98、TA100、TA1535、TA1537の4菌株および大腸菌 (*Escherichia coli*) WP2uvrA を用いて、試験試料に突然変異誘発性があるかどうかを調べる。

〈試験内容〉

試験試料は、抽出検討試験で決定した溶媒（メタノール、アセトンおよびDMSOのいずれか）を用いて抽出を行う。測定は、代謝活性化系の存在下（+S9）及び非存在下（-S9）でプレインキュベーション法にて実施する。陰性対照及び陽性対照を設定し、用量設定試験を実施後、本試験を行う。判定は、プレートあたりの復帰変異コロニー数（平均値）が陰性対照の2倍以上に増加し、用量の増加とともに復帰変異コロニー数が増加を示し、かつ、用量設定試験と本試験の間に再現性が確認された場合に陽性と判定し、それ以外の場合は陰性と判定する。



陰性対照のプレート



陽性対照のプレート

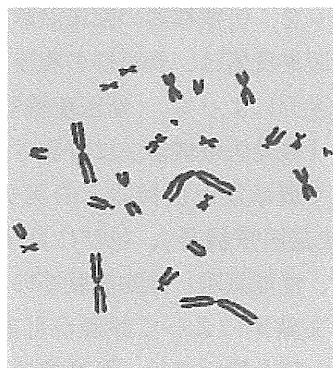
【試験-2 ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験】

〈試験目的〉

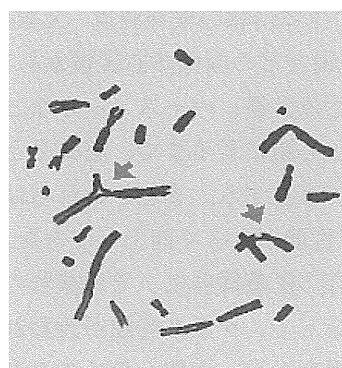
哺乳類培養細胞（CHL細胞、ヒトリンパ球）を用いて、試験試料に染色体異常誘発性があるかどうかを調べる。

〈試験内容〉

試験試料は、抽出検討試験で決定した溶媒（メタノール、アセトンおよび試験に使用する培地のいずれか）を用いて抽出を行う。測定は、代謝活性化系の存在下（+S9）及び非存在下（-S9）で短時間処理法及び連続処理法にて実施する。陰性対照及び陽性対照を設定し、用量設定試験を実施後、本試験を行う。判定は、試験試料処理群の染色体異常を有する細胞の出現頻度について、陰性対照群と比較して明らかに上昇し、かつ、その作用に用量依存性が認められた場合に、陽性と判定する。



正常細胞 (CHL)



構造異常細胞

医療機器開発薬事戦略に関する研究

研究分担者 川上 浩司（京都大学大学院医学研究科）

研究要旨

医療機器の開発についての薬事制度、臨床研究の実施にかかる最近の動向について調査検討した。新規の医療機器開発にあたっては、これらの制度や潮流をよく理解する必要がある。

A. 研究目的

医療機器開発についての薬事制度、臨床研究の実施にかかる最近の動向について調査検討した。

B. 研究方法

医療機器の種別、開発にかかる臨床試験制度と、臨床研究の実施にかかる各種文書を検討した。

（倫理面への配慮）

該当なし

C. 研究結果

C-1. 医療機器のクラス分類

薬事法等で定義されている医療機器は、開腹手術に用いられるハサミ、メス等の鋼製小物、在宅用医療機器、心電計、脳波計などの生体情報の検査装置、X線、CT、MRI、超音波、内視鏡などの画像診断装置から、リニアックなどの放射線治療装置、ペースメカなどの体内埋込機器、補助人工心臓に至るまで、医薬品とは異なり多種多様な形態で存在する。また、これらは改良・改善を繰り返すことで性能が大きく向上してきた。

この多様性のため、既存の医療機器は、その機器の人体等に及ぼす危険度に応じて、クラス分類が行われている。不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが極めて低いと考えられるクラスⅠから、人体への侵襲度が高く、不具合が生じた場合、生命の危険に直結するおそれがあるクラスⅣまであり、薬事法は、医療機器の品質、有効性及び安全性の確保のために、これらに対して種々の規制を設けている。

クラスⅠは製造販売の「届出」を行うことで商品として販売することができる。また、クラスⅡで適合性認証基準がある品目については、第三者の民間登録認

証機関による「認証」となるが、クラスⅡの一部、クラスⅢ、クラスⅣは薬事法に基づく「承認」が必要となる。このため、製造販売の「承認」、「認証」、又は「届出」が行われていない医療機器は全て「未承認医療機器」となる。また、承認等が得られた医療機器であっても、承認範囲外の目的で使用される場合（オフラベルユース）や形状・仕様等を変更した場合は未承認医療機器となり、これらは薬事法の規制によりその製造販売が厳しく制限されている。

クラス分類とは別に、保守管理に特別の技術が必要とされる医療機器は「特定保守管理医療機器」、「特定保守管理医療機器」の中で、設置に特別の技術等が必要とされる医療機器は「設置管理医療機器」として告知され、適正な管理が行われなければ疾病の診断、治療又は予防に重大な影響を与えるおそれがあるものとされている。

C-2. 医療機器の臨床試験制度

医療機器は、新規性の程度による製造販売の承認申請区分によって、「新医療機器」、「改良医療機器」、又は「後発医療機器」に分類される。この中で、原則として既承認医療機器との実質的同等性が認められる「後発医療機器」、並びに臨床的な有効性及び安全性が、性能試験、動物試験等の非臨床試験成績又は既存の文献等によって評価が可能な一部の「改良医療機器」等を除いては、医療機器は臨床試験の試験成績を添付して有効性と安全性を示すことが求められる。

この添付資料の収集を目的とした臨床試験が「治験」であり、「治験」の枠組みの中では、企業は「承認」・「認証」を受けてない医療機器を製造し、医療機関に治験機器として提供することができる。

一方で、「新医療機器」、「改良医療機器」、「後発医療機器」を問わず、より良い医療機器を実用化し、広く社会に還元するため、開発の過程、及び製造販売後