

主たる作用が機械器具である歯科・整形外科分野埋植型抗菌系薬物・機械器具コンビネーション製品の評価指標（案）

（薬物/コンビネーション項目版）

注意

この文章の内容は、検討の進展や新たな知見に基づき予告なく変更される場合があります。

この文章は厚生労働省 平成 24 年度革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業 医療機器分野に採択された研究（整形・歯科領域、コンビネーションプロダクト。実施機関：筑波大学医学医療系。）に基づき原案が作成され、日本バイオマテリアル学会で検討されたものです。この事業による人材交流の一環で、(独) 医薬品医療機器総合機構医療機器審査第一部の職員が筑波大学に派遣され、その原案作成過程で一部助言等を行ったものです。

備考：第二階層素案及びこの文章で用いられている「品質評価」という用語については、概念的に分り難いという意見が残っており、文案をさらに修正をする必要がある。

平成 28 年 11 月 14 日

原案提案者

伊藤敦夫 産業技術総合研究所健康工学研究部門
柳健一 筑波大学つくば臨床医学研究開発機構
橋本幸一 筑波大学つくば臨床医学研究開発機構
坂根正孝 元筑波大学つくば臨床医学研究開発機構
野口裕史 筑波大学つくば臨床医学研究開発機構

澤田賢則 筑波大学大学院人間総合科学研究科
フロンティア医科学専攻
伊藤祐太郎 筑波大学大学院人間総合科学研究科
フロンティア医科学専攻

オブザーバ 岡本吉弘 元医薬品医療機器総合機構 医療機器審査第二部

原案検討者

日本バイオマテリアル学会第2期コンビネーション製品ガイドライン素案検討ワーキンググループ
委員 (○: 委員長)

○塙隆夫 東京医科歯科大学生体材料工学研究所
石坂春彦 帝人ナカシマメディカル (株)
伊藤嘉浩 理化学研究所
今里聡 大阪大学大学院歯学研究科
内山潔 (株) アイジー研究所
太田信 東北大学流体科学研究所
大塚雄市 長岡技術科学大学
楫野良知 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科
整形外科学
金指幹元 神奈川歯科大学大学院歯学研究科
杉野篤史 メドトロニックソファモダネック (株)

住田知樹 九州大学病院 顔面口腔外科
田畑泰彦 京都大学再生医科学研究所
鄭雄一 東京大学工学系研究科
藪島由二 国立医薬品食品衛生研究所
藤林俊介 京都大学大学院医学研究科
松尾隆史 (株) クラレメディカル事業部
丸川恵理子 東京医科歯科大学歯医学総合研究科
丸山一雄 帝京大学薬学部
茂呂徹 東京大学大学院医学系研究科
山岡哲二 国立循環器病研究センター

WG オブザーバ 金田悠拓 医薬品医療機器総合機構 医療機器審査第一部
高 尚 医薬品医療機器総合機構医療機器審査第二部
筑波大学オブザーバ 柳健一 筑波大学つくば臨床医学研究開発機構 (T-CReDO)

WG 事務局 伊藤敦夫 産業技術総合研究所健康工学研究部門
中村真紀 産業技術総合研究所ナノ材料研究部門
学会事務局 中村成秀

1. 序文

薬剤溶出ステントや抗菌薬入り骨セメントの出現により、薬物と機械器具を組み合わせたコンビネーション製品の臨床現場におけるニーズおよび期待は非常に高まっている。これをふまえ、先に「薬物・機械器具コンビネーション製品の類型分類（案）」（以下第一階層素案と記す）、及び「薬物と機械器具が一体不可分で主たる作用が機械器具にある埋植型コンビネーション製品、及び薬物と機械器具が一体不可分でなく主たる作用が機械器具である埋植型コンビネーション製品（セット製品）における評価指標（案）」（以下第二階層素案と記す）が示されたところである。

上記の第二階層素案は、埋植型の医療機器たる薬物・機械器具コンビネーション製品の品質評価、有効性評価、安全性評価、臨床評価に関し、品目の特定をせずに概念的に示したものである。本評価指標は、当該第二階層素案の対象となる品目のうち、歯科・整形外科分野で使用される埋植型抗菌系薬物・機械器具コンビネーション製品の品質評価、有効性評価、安全性評価、臨床評価に関し、留意すべき事項を示すものである。

2. 本評価指標の対象

2-1 類型番号

本評価指標は、「薬物・機械器具コンビネーション製品の類型分類」ガイドライン素案の分類において下記の類型に該当し、抗菌系薬物を使用した歯科・整形外科分野の薬物・機械器具コンビネーション製品を対象とする。

A	B	C	D	D1	E	E1	E2	E3	E4	F	F1	F2	F3	F4	F5	F6	G	H	I	J	K	L	M
1or2	1	2	-	1	-	-	-	-	-	2or 3or4	2	3or4	1	1	1	3or4	1or2or3	-	-	-	-	-	-

(A=1：薬物と機械器具が一体不可分の製品。 A=2：セット製品)

この類型に属する歯科・整形外科分野の薬物・機械器具コンビネーション製品は下記2-2又は2-3に分類される。なお、平成24年3月1日付け薬食機発0301第5号「歯科材料の製造販売承認申請等に必要な物理的・化学的評価の基本的考え方について」¹表4の高度管理医療機器区分に記載の医薬品含有キット製品、及び表2の医薬品含有歯科材料は下記2-2の(3)に分類されるものとして扱う。

2-2 機械器具部に対する審査ガイドライン又は承認基準又は認証基準がある製品

(1) 審査ガイドラインがある機械器具部が該当する一般的名称は以下を含む。

脊椎内固定器具 (JMDNコード：37272003)

体内固定用大腿骨髄内釘（JMDNコード：33187000）

（2）承認基準がある機械器具部が該当する一般的名称は以下を含む。

歯科用インプラントシステム（JMDNコード：70909000）

歯科用インプラントアバットメント（JMDNコード：70910000）

（3）認証基準がある機械器具部が該当する一般的名称は以下を含む。

歯科用根管充填シーラ（JMDNコード：36095000）

歯科充填用コンポジットレジン（JMDNコード：70847002）

2-3 機械器具部に対する審査ガイドラインや承認基準や認証基準がない製品

このような機械器具部が該当する一般的名称は以下を含む。

脊椎ケージ（JMDNコード：38161003）

人工骨インプラント（JMDNコード：17751000）

2-4 機械器具部と抗菌系薬物が一体不可分でない製品（セット製品）の扱い

本評価指標は、機械器具部と抗菌系薬物が一体不可分である製品を対象に記載しているが、機械器具部と抗菌系薬物が一体不可分でないセット製品については、「5.評価に当たって留意すべき事項」（「5（2）1.2 安定性および保存方法」及び表1を除く）以下の「製品」を「埋植時製品」と読み替えて評価し、「薬物担持部」が関わる評価は不要であること。

3. 本評価指標の位置づけ

本評価指標は、主たる作用が機械器具である歯科・整形外科分野埋植型抗菌系薬物・機械器具コンビネーション製品を対象として、薬物のコンビネーションに伴い新たに必要になる評価事項と留意事項を示したものであるが、問題点、留意すべき事項を網羅的に示したのではなく、現時点で考えられる点について示したものである。したがって、本評価指標が必要事項すべてを包含しているとみなすことが必ずしも適切でない場合もあり、申請内容に関して拘束力を有するものではない。

薬物・機械器具コンビネーション製品の評価にあたっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。

本評価指標の他、国内外のその他の適切な関連ガイドラインを参考にすることも考慮すべきである。また、平成26年10月24日付け薬食審査発1024第2号薬食機参発1024第1号薬食安発1024第9号薬食監麻発1024第15号厚生労働省医薬食品局審査管理課長大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）医薬食品局安全対策課長監視指導・麻薬対策課長通知「コンビネーション製品の承認申請における取扱いについて」の内容を確認すること²。

なお、個別の製品の臨床的意義を確認するための具体的な評価項目については、（独）医薬品医療機器総合機構に相談することを強く推奨する。

4. 用語の定義

本評価指標における用語の定義は第一階層素案、第二階層素案の定義による他、以下のとおりとする。

(1) 機械器具部

上記類型の薬物・機械器具コンビネーション製品において薬物、薬物担持部を除いた機械器具単体のこと。

(2) 抗菌

本評価指標で抗菌とは、細菌、ウイルス、真菌等の微生物全般に対する殺菌（滅菌・消毒）、静菌、除菌、防腐を含めたすべての微生物制御を意味する。

(3) 抗菌系薬物

本評価指標で抗菌系薬物とは、細菌、ウイルス、真菌等の微生物全般に対して抗菌作用を示す薬物のこと。また本評価指標で薬物は抗菌系薬物を指す。単独で流通した場合には抗菌薬や消毒薬に該当することが想定される薬物の他、無機材料や合金の成分等に該当して単独で流通できない薬物（例：無機材料中の銀イオン）も含まれる。

(4) 薬物担持部

上記類型の薬物と機械器具が一体不可分である薬物・機械器具コンビネーション製品において、薬物を担持し、薬物徐放作用、薬物安定作用等を意図しているもの。場合によっては、機械器具部自体がその役割を担う場合もある。

(5) 製品

上記類型の薬物・機械器具コンビネーション製品として、治療に使用されるために流通する状態のもの。

(6) 埋植時製品

上記類型の薬物と機械器具が一体不可分でないコンビネーション製品（セット製品）であって、薬物と機械器具を一体化した後の埋植直前、及び埋植中の状態のもの。薬物と機械器具が一体不可分な埋植型コンビネーション製品にあっては、「製品」と「埋植時製品」は同一である。

(7) 類縁物質

本評価指標で類縁物質とは、薬物のなかに混在している物質であって、薬物と受容体特性が類似している等で薬物と同様の生物活性がある物質、及び薬物の分解等で生成した生物活性のない物質（薬物由来不純物）の両方を指す。例えば、薬物が生物薬品であれば、類縁物質とは目的物質関連物質³（生物活性あり）及び目的物質由来不純物（生物活性なし）のことである。

(8) 表面の微細構造

本評価指標においては、薬物と薬物担持部のコーティングを伴う薬物・機械器具コンビネーション製品におけるコーティング表面の微細な構造とする。

(9) コーティングの完全性・健全性

本指標においては、機械器具にコーティングされている薬物担持部が、(i)意図した範囲を外観上完全に被覆して欠陥（割れ、剥離、膨れ、異物）が無いこと、及び(ii)意図した使用状況と期間内で存続し使用に耐えることをさす。

5. 評価に当たって留意すべき事項

(1) 使用目的又は効果

薬物搭載に基づく製品特性や開発コンセプトに応じ、適応となる患者と疾患名、使用する状況、期待する臨床上的結果、効果等について適切に設定すること。薬物搭載で期待する臨床上的結果、効果等は、臨床で証明する必要がある。臨床試験を実施しても期待する臨床的な効果の証明が困難な場合には、薬物搭載の製品であっても、その「使用目的、効能又は効果」は(i)審査ガイドライン又は承認基準又は認証基準に記載された「使用目的、効能又は効果」の範囲、若しくは(ii)一般的名称の定義の範囲内の使用目的、若しくは(iii)使用する機械器具部が既承認である場合は当該既承認の使用目的又は効果の範囲に限定される。

薬物が医薬品として承認された抗菌薬の場合は、(A)抗菌薬に承認された適応と整合するように対象症例が限定された「使用目的又は効果」であって、(B)原則として抗菌薬に対する感受性の確認が必要である旨、記載されていること。抗菌薬は、予防投与や原因菌が不明の場合の使用については適応としていない点に留意すること。上記(A)の限定を超える症例を対象にする場合は、当該抗菌薬に対して十分な追加的臨床評価が必要であること。

(2) 非臨床評価事項

機械器具部、薬物、薬物担持部、製品を評価の対象として、表1に従って品質評価、有効性評価、安全性評価を行う。

表1 評価対象と実施すべき評価事項

	品質評価	有効性評価	安全性評価
機械器具部	●		●
薬物	○	○ (有効性に関わる生物的作用を評価)	○#
薬物担持部	○		○
製品、埋植時製品	●	○	●#

●：2-2記載の製品については、審査ガイドラインまたは承認基準または認証基準に従って評価すべき事項があることを示す。

#：薬物とその含有量、溶出性、適応疾患、適応部位、薬物確認の状況等によっては一部省略可能な事項があることを示す。

- 製品によっては、一体不可分製品であっても薬物担持部がない場合（製品全体に薬物が混合されている場合等）がある。

- 機械器具部に対する審査ガイドライン又は承認基準又は認証基準がある製品の扱い

機械器具部または製品全体を用い、該当する審査ガイドラインに従って物理的、化学的特性、機械的安全性を評価するか、若しくは、該当する承認基準に従って物理的性質、化学的性質を評価するか、若しくは、該当する認証基準に従った評価を行う。機械器具部と製品ではこれらの特性や性質が異なる可能性が有るので、機械器具部のみを用いてこれら进行评估する場合は、製品全体を使用した評価が必要ないことの妥当性を示す。

上記に加えて、下記の事項（1.1を除く）を評価する。これらを以て表1の評価を充足するとすること。

1 品質評価事項

1.1 機械器具部の品質評価

機械器具部または、製品全体を用い、機械器具部の機械的特性や物理化学的特性を評価する。機械器具部と製品ではこれらの特性が異なる可能性が有るので、機械器具部単独で評価する場合は、製品全体を用いた特性評価が必要ないことの妥当性を示す。

1.2 安定性および保存方法

製品を用い、製品の安定性および保存方法の評価を行う。薬物と機械器具が一体不可分の製品では、担持された薬物と薬物担持部の安定性について留意することが必要

であること。

1.3 薬物の品質評価

製品を用い、含有薬物の確認、薬物含量、薬物分布、薬物の溶出性（溶出速度等）の評価を行う。評価は、期待する薬物の効果持続時間を留意したものである必要がある。また、製品を用い、薬物の類縁物質や不純物についても含有量の評価³⁷を行う。製品中の薬物の類縁物質や不純物の含有量の評価を省略する場合は、十分な妥当性を示す必要がある。

1.4 薬物担持部の品質評価

製品を用い、薬物担持部の厚さや溶出物、表面の微細構造、コーティングの完全性・健全性等、薬物担持部の品質特定に必要な評価を行う。

薬剤担持部が、平成 20 年 10 月 8 日付け薬食機発第 1008001 号「整形インプラント製品の承認申請に際し添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料の取り扱いについて」⁸ II-2-2 生体活性コーティングで規定されたコーティングに該当する場合は、当該通知の別紙 3 表 10 の項目を評価する。

2 有効性評価事項

2.1 薬物使用の妥当性・薬物の生物的作用

薬物使用の妥当性の証明として薬物の抗菌作用を評価する。評価は薬物を対象にして行う。薬物単独を対象にした評価ができない場合は（例：無機材料中の銀イオン）、製品若しくは薬物を担持した薬物担持部を用いて評価することを妨げないが、その場合は十分な妥当性を示す必要がある。

2.2 製品の薬物活性

製品の抽出液若しくは製品全体を用い、薬物の抗菌活性をバイオアッセイで評価する。製品の抽出液を使用して評価する場合は、製品の使用方法に鑑みて妥当な抽出法である必要がある。医薬品として承認された薬物には、医薬品規格を設定するための活性試験法（定量試験法を含む）が定められているが、これらの試験法はサンプルとして原薬が十分確保できることを前提とした活性試験法である場合が多い。一方、薬物と機械器具が一体不可分なコンビネーション製品は、塔載薬物が微量であることや薬物担持部の共存等の理由により、医薬品規格の設定のための原薬の活性試験法は検出限界や定量限界が不十分な場合がある。このような場合には、より妥当な試験法を採用すべきである。

2.3 製品の有効性評価

審査ガイドライン又は承認基準又は認証基準に記載された「使用目的、効能又は効果」の観点、若しくは一般的名称の定義で規定される医療機器性能の観点から評価することに加えて、薬物搭載で期待する結果や効果の観点から有効性を評価する。有効性の評価は製品を用いて *in vivo* 試験で行う。薬物の適正用量を検討するため、用量割り振りで行うことを考慮する。

3 安全性評価事項

薬物に関わる安全性評価として下記 3.3 製品の薬物安全性評価、3.5 薬物動態評価、3.6 薬物の安全性評価を行う。ただし、既承認医薬品を薬物に使用する場合及び単独で原薬として存在し得ない物質（無機材料中の金属イオン等）を薬物に使用する場合は、薬物含量、薬物溶出性、適応疾患、適応部位、薬物確認の状況等によっては、製品の薬物安全性試験、薬物動態試験、薬物の安全性評価のうちの全身的な安全性試験は省略できる場合もあるが、省略する場合は十分な妥当性を示すこと。

医療機器としての生物学的安全性評価は、製品全体を使用した生物学的安全性評価を行うことが原則として必要であり、加えて機械器具部、及び一体不可分製品の場合は薬物担持部の生物学的安全性評価を行う。ただし、機械器具部や薬物担持部の承認の状況等によっては、製品全体、機械器具部、薬物担持部の各対象に対する試験結果や評価結果を組み合わせ、或いは共用して評価することで生物学的安全性試験を一部省略できる場合もあるが、省略する場合は十分な妥当性を示すこと。

3.1 製品の安全性評価

製品全体を用い、製品の生物学的安全性評価⁹⁻¹²、その他の安全性評価（機械的安全性評価等）を行う。機械器具部と製品では特性が異なる可能性があるので、前記の「その他の安全性評価（機械的安全性評価等）」を、機械器具部単独で行う場合は、製品全体を用いた評価が必要ないことの妥当性を示す。

3.2 機械器具部の安全性評価

機械器具部を用い、機械器具部の生物学的安全性評価を行う⁹⁻¹²。

3.3 製品の薬物安全性評価

製品全体を用い、薬物安全性評価（用量割り振り評価、薬物動態評価、使用量を考慮した評価）を行う。なお、複数使用がある製品については、最大使用量を考慮した評

価を行う。

3.4 薬物担持部の安全性評価

薬物担持部の生物学的安全性評価を行う⁹⁻¹²。

3.5 薬物動態

薬物を用い、薬物動態を評価する。

3.6 薬物の安全性評価

薬物を用い、薬物の安全性評価を行う。なお、薬物の全身に対する暴露量と局所に対する暴露量を考慮した評価を行う。

(3) 臨床評価事項

- 薬物単体の安全性評価を行う。ただし、既承認医薬品を薬物に使用する場合及び無機材料や合金の成分等に該当して単独で原薬として存在し得ない物質（無機材料中の金属イオン等）を薬物に使用する場合は、薬物含量、薬物溶出性、適応疾患、適応部位、薬物確認の状況等によっては、省略できる場合もあるが、省略する場合は十分な妥当性を示すこと。
- 製品の有効性と安全性を評価する。有効性は、2-2記載の製品の場合、審査ガイドライン又は承認基準又は認証基準に記載された「使用目的、効能又は効果」の観点から、2-3記載の製品の場合、一般的名称の定義で規定される医療機器性能の観点から評価する。加えて、薬物搭載で期待する結果や効果の観点からも評価して、総合的に臨床上的結果、効果を検証することを推奨する。製品の重複使用における薬物量の増加も考慮すること。
- 安全性評価のための、製品を用いた薬物動態試験が必要になる場合もあるが、他のデータで安全性が評価できる場合は、この限りではない。既承認医薬品を薬物に使用する場合は、薬物含量、薬物溶出性、適応疾患、適応部位、薬物確認の状況等によっては省略できる場合もある。ただし、省略する場合は十分な妥当性を示すこと。

参考資料

3. 本評価指標の位置づけ、について

製品に設定される臨床的な意義の違いによって、その臨床的意義を確認するための非臨床及び臨床の具体的評価項目に違いが生じる。そのため既承認製品の評価項目を踏襲することは必ずしも適切ではない。まず製品の臨床的意義を明確化することが必要であり、具体的な評価項目は、その臨床的意義を達成するのに必要な性能を製品が具備していることを確認するのに必要十分か否かという観点から設定されることが求められる。in silico（コンピュータシミュレーション）で評価する場合は、十分な妥当性を示す必要がある¹³。本評価指標は、評価項目全てを具体的に規定しているわけではないので、個別の製品の具体的な評価項目を設定する際は、(独)医薬品医療機器総合機構に相談することを強く推奨する。

5 (1) 使用目的又は効果について

抗菌薬の適応は種々異なることに留意する必要がある（例：2016年10月現在、ガチフロキサシンは眼科用のみ適応有り）。2016年10月現在、歯科・整形外科分野に関連する抗菌薬の適応には例えば以下のような例がある。

外傷・熱傷及び手術創等の2次感染（例：ゲンタマイシン硫酸塩、トブラマイシン）

外傷・熱傷及び手術創等の2次感染、顎炎（例：アスポキシリン水和物）

外傷・熱傷及び手術創等の2次感染、骨髄炎（例：セファゾリンナトリウム）

歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎（例：ロキシスロマイシン、クラリスロマイシン）

外傷・熱傷及び手術創等の2次感染、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎（例：レボフロキサシン）

外傷・熱傷及び手術創等の2次感染、骨髄炎、歯周組織炎、顎炎（例：ロメフロキサシン塩酸塩）

口腔内の殺菌消毒（例：セチルピリジニウム塩化物水和物）

5 (2) 1.1 薬物の品質評価について

含有薬物の評価は、製造工程中に薬物が変性していないか、また、間違いなく薬物が製品に存在しているかを確認するための評価である。含有薬物の確認試験は、製品中の原薬を確認するものであり、存在すると考えられる非常に類似した構造をもつ化合物同士を識別できるような試験とすべきである。承認された抗菌薬では薬物確認の試験法が、抗菌薬ごとに設定されている。製品に含まれる薬物は、期待する抗菌効果の持続時間が短期的でよいもの、長期的である必要があるもの、或いは体内で失活するもの等の可能性が考えられるため、溶出性評価はそれらを考慮した評価である必要がある。類縁物質や不純物はもともとの薬物（この場合原薬）において含有量が規格として設定されている場合が多い。製品の製造工程で薬物が類縁物質に変化し、類縁物質や不純物含有量が変化することから、製品中の薬物の類縁物質や不純物の含有量を評価する必要がある。

5 (2) 1.2 薬物担持部の品質評価について

薬物担持部の溶出物の評価は、薬物担持部の溶出産物による生体への影響が懸念される場合に必要となる可能性がある。微細構造の評価については、製品表面のコーティングの微細構造の影響により、製品の性能に何等かの影響（例えば、体内固定用ネジの挿入トルクや骨固定性）が生じることが考えられる場合に安全性の観点から必要となる可能性がある。コーティングの完全性・健全性については、コーティング表面の傷、又は治療中や治療後の薬物担持部の剥がれにより、期待される効果が得られない、若しくは、安全性に支障をきたした可能性が考えられる場合に必要となる可能性がある。

5 (2) 2.1 薬物使用の妥当性・薬物の生物的作用について

薬物を用いて評価することが基本であるが、無機の抗菌系薬物のように（例：銀イオン）単独で原薬が存在し得ない場合は、薬物と機械器具のコンビネーションで評価することを妨げない。

5 (2) 2.2 製品の薬物活性について

製造工程中、滅菌工程、セット製品の場合は埋植前の用時調製等によって、薬物活性が低下又は失活している可能性が考えられるため、製品を用いて薬物活性を評価する必要がある。

抗菌薬の抗菌活性の試験法として円筒寒天平板法や穿孔寒天平板法が日本薬局方に記載されている。

埋植型抗菌系薬物・機械器具コンビネーション製品の抗菌活性の試験法として使用が確認されたものとして、Kirby-Bauer法（The Clinical Laboratory Standards Institute, US）に準じた方法がある。なお、これらの抗菌活性試験法は溶出性と拡散性が高い薬物を使用した製品（溶出抗菌性の製品）には適するが、溶出性や拡散性の低い薬物（例えば銀イオン）を使用した製品（接触抗菌性の製品）には適さない。接触抗菌性の製品についてはJIS Z2801やISO 22196等の、より妥当な試験法を用いて製品の抗菌活性を評価すべきである^{14, 15}。

5 (2) 2.3 製品の有効性評価について

薬物無しの機械器具部、若しくは既存のコンビネーション製品と比較して、少なくとも有効性が同等であることを示すべきである。

細菌接種を伴う動物実験を行う場合は、動物実験モデルの妥当性を十分に検討する必要がある。製品の臨床的意義を確認するための妥当な動物実験モデルが存在せず、臨床試験でのみ確認可能である等の場合は、必ずしも細菌接種を伴う動物実験を要しない。細菌接種を伴う動物実験にも、始めに細菌を接種して局所感染を起こし、感染創を搔扱した後に埋植物を埋植する感染動物モデル（例：骨髄炎モデル）と、細菌接種と埋植をはば同時に行う細菌負荷動物モデルがある等、確認すべき臨床的意義に対して適切な動物実験モデルを選択する必要がある。また、薬物に抗菌薬を用いる場合は既承認の適応と動物実験モデルとの整合性にも留意する必要がある。個別の製品における、非臨床有効性評価項目の妥当性については、(独)医薬品医療機器総合機構に相談することを強く推奨する。

5 (2) 3 安全性評価事項について

既承認医薬品を薬物に使用することをもって薬物に関する安全性試験を一部省略する場合は、薬物の品質評価 (1.3) での薬物確認と溶出性評価、及び安定性評価 (1.2) での薬物安定性評価を組み合わせ、製品や埋植時製品に含有された薬物とこれら製品から溶出する薬物が既承認医薬品であることの十分な妥当性を示すこと。

5 (2) 3.3 製品の薬物安全性評価について

製品若しくは埋植時製品を用いた薬物の安全性評価は、有効性評価と同時にすることもできる。また、適正用量を決定するための用量割振り評価、安全性確認を目的とする薬物動態評価、および使用量を考慮した評価を行う。使用量を考慮すべき場合の例としては、ネジやピンを複数同時に使用する場合、あるいは顆粒状製品のように使用量が一義的に定まらない場合等がある。

5 (2) 3.2 薬物担持部の安全性評価について

薬物担持部の生物学的安全性評価を行う。なお、薬物担持部の安全性評価を、製品全体を用いた生物学的安全性評価で代用する場合は、十分な妥当性を示す必要がある。

5 (2) 3.3 薬物動態について

ここでの薬物動態は、薬物単体の動態であり、その試験方法は、製品の使用状況や特性を考慮したものである必要がある。薬物単体の動態は「薬物の安全性評価」で得られた無毒性量で評価し、これと「製品の安全性評価」で得られた製品を用いた薬物動態評価を組み合わせること等により、製品に搭載された薬物の安全性を評価する。

5 (2) 3.4 薬物の安全性評価について

薬物の安全性評価は、薬物の非臨床安全性試験¹⁶⁻¹⁹のデータ等で評価する。無機材料や合金の成分等に該当する抗菌系薬物のように (例：銀イオン) 単独で存在し得ないために当該非臨床安全性試験¹⁵⁻¹⁸が適用できず、これに代わる試験法等で安全性評価を行う場合は、製品の目的とリスク、医療機器の基準のリスク段階²⁰、薬物の使用目的と機序をもとに、十分な妥当性を示す必要がある。

5 (3) 臨床評価事項、について

臨床試験における評価項目は、設定された臨床的意義を達成するために必要となる製品性能が評価できる項目とする必要がある。薬物無しの機械器具部若しくは既存のコンビネーション製品と比較して少なくとも安全性と有効性が同等であることを確認できるように評価することを考慮すること。

具体的な評価項目の設定に際しては必ず (独) 医薬品医療機器総合機構と相談すること。

【関連規格及び参考資料】

1. 平成 24 年 3 月 1 日付け薬食機発 0301 第 5 号通知「歯科材料の製造販売承認申請等に必要なる物理的・化学的評価の基本的考え方について」
2. 平成 26 年 10 月 24 日付け薬食審査発 1024 第 2 号薬食機参発 1024 第 1 号薬食安発 1024 第 9 号薬食監麻発 1024 第 15 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）医薬食品局安全対策課長監視指導・麻薬対策課長通知「コンビネーション製品の承認申請における取扱いについて」
3. 平成 13 年 5 月 1 日付け医薬審発第 571 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定について」
4. 平成 13 年 5 月 1 日付け医薬審発第 568 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」
5. 平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」
6. 平成 18 年 12 月 4 日付け医薬審発第 1204001 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」の一部改定について
7. 平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」
8. 平成 20 年 10 月 8 日付け薬食機発第 1008001 号通知「整形インプラント製品の承認申請に際し添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料の取り扱いについて」
9. 平成 24 年 3 月 1 日付け薬食機発 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「医療機器の製造販売承認申請等に必要なる生物学的安全性評価の基本的考え方について」
10. 平成 24 年 3 月 1 日付け薬食機発 0301 第 1 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「歯科用医療機器の製造販売承認申請等に必要なる生物学的安全性評価の基本的考え方について」
11. JIS T 0993-1 医療機器の生物学的評価—第 1 部: リスクマネジメントプロセスにおける評価及び試験
12. ISO 10993 Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
13. 平成 28 年 3 月 25 日医薬品医療機器総合機構科学委員会報告書「整形外科インプラントの強度評価への数値解析使用に関する報告書」
<https://www.pmda.go.jp/files/000211428.pdf>
14. JIS Z 2801 抗菌加工製品—抗菌性試験方法・抗菌効果

15. ISO 22196 Measurement of antibacterial activity on plastics and other non-porous surfaces
16. 平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発第 0323 第 1 号厚生省厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について」
17. 平成 22 年 2 月 19 日付け薬食審査発 0219 第 4 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンスについて」
18. 平成 24 年 4 月 2 日付け薬食審査発 0402 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「『医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス』について」
19. 平成 22 年 6 月 4 日付け薬食審査発 0604 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて」
20. 平成 17 年 3 月 29 日付け厚生労働省告示第 122 号 - 医療機器の基準 第 7 条 3～5

関連文献

1. 体内埋め込み型材料分野（ハイブリッド型人工骨・骨補填材）開発ガイドライン 2008、平成 20 年 6 月 経済産業省

この行までがガイドライン素案

抗菌能を有する金属系インプラント材料の抗菌性試験方法（案）

Testing for antibacterial activity and efficacy of metallic implants

1. 適用範囲 この規格は、ゲンタマイシンで抗菌加工を施した金属系インプラント材料の細菌に対する抗菌性を、薬剤感受性試験法であるディスク法（Kirby-Bauer法：KB法）に準拠して評価する試験方法、及び体内環境を模擬した溶液（擬似体液）中で試験片レベルでの材料選択において必要となる溶出試験方法について規定する。
2. 引用規格 この規格に引用される引用規格は、この規格の規定の一部を構成する。これらの引用規格は、その最新版を適用する。
3. 定義 この規格で用いる主な用語の定義は、JIS K 3600、JIS K 3610、JIS K 3611 及び JIS K 0211 によるほかは、次による。
 - ① 金属系インプラント材料 皮下・筋肉、骨組織内などに埋入(埋植)され、生体組織と直接接触して利用される金属系生体材料。窒化処理、酸化処理研磨処理などで表面改質した金属系材料も含まれる。
 - ② 参照材料 臨床的に利用され、生体適合性が明らかな金属系インプラント材料。
 - ③ 抗菌性 細菌の増殖を抑制させる性質。
 - ④ 阻止円 金属系インプラントにコーティングした抗菌薬が、平板寒天培地中に拡散し、培養後に細菌の増殖が阻止された試料の周囲の透明な部分の大きさ。
 - ⑤ 精製水 イオン交換、蒸留、活性炭処理、膜処理行って不純物を除去した高度に精製した水。
 - ⑥ プラズマ照射 プラズマ照射により、金属系インプラント材料上の有機物の除去、電極表面の洗浄を行い、プラズマの電離された分子（OH基など）が表面に修飾され、水のぬれ性が劇的に向上する。

- ⑦ 乾熱滅菌 乾熱滅菌器を用い、180℃で1時間以上行う滅菌。ガラス器具類の滅菌は、この方法による。
 - ⑧ 高圧蒸気(オートクレーブ)滅菌 高圧蒸気滅菌器を用い、121℃で15分間以上行う滅菌。高圧蒸気滅菌器が使用可能なPBS(-)溶液、チップなどの滅菌は、この方法による。
 - ⑨ ろ過滅菌 ろ過滅菌器を用いたフィルタによる滅菌。
 - ⑩ 火炎滅菌 火炎を用いる滅菌。
 - ⑪ エタノール滅菌 エタノールを用いた滅菌。
4. 抗菌性試験 **薬剤感受性試験**法であるディスク法(Kirby-Bauer法:KB法)に準拠して判定する。試験片は正円で直径6.35 mmのインプラント材料を用いる。
5. 試験に用いる細菌 スタフィロコッカス・アウレウス(Staphylococcus aureus):黄色ぶどう球菌を用いる。用途により以下の細菌を用いることがある。
- ① クレブシエラ・ニューモニアエ(Klebsiella pneumoniae):肺炎桿菌
 - ② シュドモナス・アルギノーサ(Pseudomonas aeruginosa):緑膿菌
 - ③ エシェリヒア・コリー(Escherichia coli):大腸菌
 - ④ メチシリン レジスタント スタフィロコッカス・アウレウス(Methicillin resistant Staphylococcus aureus):メチシリン耐性黄色ぶどう球菌
6. 試験の準備
- 6.1 細菌取扱い時の条件
- 細菌を取り扱うときは、両手の袖を肘までまくり、体積分率70%~90%のアルコール、又は体積分率0.1%~1%の逆性石けん液を浸したガーゼで両手及び両腕を消毒してから行う。
- 6.2. 薬品、材料及び器具 試験に用いる薬品、材料及び器具は、特に指定がない限り、次による。
- エタノール(C_2H_5OH): JIS K8101に規定する特級のもの。
 - 逆性石けん液: 第15改正日本薬局方の規定に準じるもの。
 - 寒天: JIS K 8263に規定する特級のもの。
 - 精製水: 第15改正日本薬局方の基準に適合するもの又はJIS K 0557に規定

するA2又はA3に適合するもの。

- 水：第15改正日本薬局方の常水基準に適合するもの。
 - 塩化ナトリウム (NaCl)：JIS K 8150に規定する特級のもの。
 - 塩化カリウム (KCl)：JIS K8121に規定する特級のもの。
 - リン酸二水素カリウム (KH₂PO₄)：JIS K 9007に規定する特級のもの。
 - リン酸二水素ナトリウム二水和物 (NaH₂PO₄)：JIS K9009に規定する特級のもの。
 - 水酸化ナトリウム (NaOH)：JIS K8576に規定する特級のもの。
 - 塩酸 (HCl)：JIS K8180に規定する特級のもの。
 - ディッシュ：内径約60mm、35mm等のポリプロピレン製平底ディッシュ。
 - シャーレ：内径約 90 mm のガラス製、又はJIS K 0950に規定する90A号又は 90B号に適合するもの。
 - 乾熱殺菌器：温度を160 °C~170°Cに保てるもの。
 - 恒温乾燥機：温度を100°Cに保てるもの。
 - オートクレーブ：温度 121 °C (圧力103 kPa 相当)に保てるもの。
 - 安全キャビネット：**JIS K 3800**に適合するか又はこれと同等の性能をもつもの。
 - 濁度計：菌液の生菌数濃度を調整する際に用いられるもので、マクファーランドNo. 0.5 に調整した菌液測定可能なもの。
 - クリーンベンチ：微生物試験用のもの。
 - 白金耳：先端のループが約 4 mmのもの。
 - 滅菌綿棒：
 - 培養器：温度 37±2 °Cに保てるもの。
 - チタン製円板：直径 6.35 mmのもの。
 - ピペット：JIS K 0970又はJIS R 3505のクラスAに適合又は精度をもつもの。
-
- ピンセット：メンブランフィルタ取扱い専用のもの。
 - プラスチック試験管：生化学試験用のもの。
 - 試験管かくはん器：微生物試験用のもの。
 - pH 測定器：JIS Z 8805に規定する pH 測定用ガラス電極のもの。

注記：試験管、バイアル瓶、フラスコ、ピンセットなどは、アルカリ又は中性洗剤で丁寧に洗浄し、水で十分すすぎ、乾燥してから乾熱殺菌又は高圧蒸気殺菌したものをを用いる。

6.3 殺菌方法

6.3.1 乾熱滅菌 殺菌する試験器具（ガラス器具等）は、160℃~170℃の乾熱殺菌器に入れ、1時間~2時間保つ。滅菌インジケータータペを器具に貼り、滅菌済みであることを示すことが望ましい。

6.3.2 高圧蒸気滅菌 オートクレーブに水を入れ、殺菌する試験器具、溶液などを金網かごに入れてオートクレーブの棚に載せる。オートクレーブのふたを締めて加熱し、温度121℃（圧力103kPa相当）に15分~20分間保つ。加熱を止め、100℃以下に自然冷却後、排気弁を開き蒸気を抜き去り、ふたを開け殺菌したものを取り出し、必要に応じて乾燥機、クリーンベンチ又は安全キャビネット内で冷却する。なお、オートクレーブは、器具、溶液などによる汚染を防ぎ清浄に保つため、必要に応じ中性洗剤で洗浄し、水で十分にすすぐ。

6.3.3 火炎殺菌

殺菌する試験器具は、ガス又はアルコールの火炎に当てる。白金耳の場合は十分に赤熱し、試験管の場合は2秒~3秒間火炎に当てる。

6.3.4 アルコール殺菌

70体積%エタノールを噴霧器で噴霧後、あるいは、脱脂綿又はガーゼを浸したもので、実験台、両手などをふき取る。

6.4 生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）、培地など

6.4.1 生理食塩水およびPBSは、次によって作製、調製されたものをを用いる。また、同一の組成のものであれば、市販品を用いることができる。ただし、調製後、直ちに使用しないものは5℃~10℃の温度で保存し、1か月以上過ぎたものは使用してはならない。市販品も開封後は、1か月以上経過したものは使用しない。

— 生理食塩水：塩化ナトリウム9gを1Lの精製水で溶解したもの。

— リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) : 塩化ナトリウム 8g、塩化カリウム 0.2g、リン酸水素二ナトリウム 1.44g、リン酸二水素カリウム 0.24gを純水約900 mlに溶解後、塩酸でpHを7.4に調整後、純水を加えて1Lとしたもの。

6.4.2 寒天培地は以下のものを用いる。また、同一の組成のものであれば、市販品を用いることができる。

- ① トリプトソイ寒天培地 精製水1Lあたり、ペプトン 15.0 g、大豆ペプトン 5.0 g、塩化ナトリウム 5.0 g、寒天 15.0gを含みpH7.2±0.1に調整した溶液を121℃、15分間高圧蒸気滅菌後、シャーレに分注する。シャーレへの分注量は、培地の厚さが4mmになるようにする(直径9cmの丸シャーレで25mLとなる)。
- ② ミュラーヒントン寒天培地 精製水1Lあたり、肉エキス(牛または豚) 2.0 g、カゼイン 17.5g、澱粉 1.5g、寒天 17.0gを含みpH7.3±0.1に調整した溶液を121℃、15分間高圧蒸気滅菌後、シャーレに分注する。シャーレへの分注量は、培地の厚さが4mmになるようにする(直径9cmの丸シャーレで25mLとなる)。

6.5 細菌の移植及び保存

細菌の移植は、次の手順によって無菌的に行う。片手に火炎滅菌した白金耳または滅菌綿棒の柄をもち、もう一方の手で移植しようとする元株菌の入ったチューブをもち、白金耳のループ部あるいは綿棒部を差し込んで、元株の一部をとり、トリプトソイ寒天培地に塗抹する。使用後の白金耳は火炎殺菌する。細菌を移植した寒天培地は、37±2℃で24時間~48時間培養し、その後は、温度 5℃~10℃で保存する。細菌移植後、1か月以内に次の細菌移植を同様に行い継代培養する。継代培養は10回を限度とする。また、移植して1か月以上過ぎたものは、次の移植に用いてはならない。

注記 長期保存の場合は凍結乾燥するか、又は培養液にグリセロールが終濃度15% (10-20%)となるように加え、グリセロールストック菌として-80℃で凍結保存してもよい。

7. 抗菌性試験方法 抗菌性試験方法は、次による。

7.1 細菌の調整

- ① トリプトソイ寒天培地で細菌を18~24時間純培養する。

- ② 滅菌した白金耳のループ部あるいは滅菌綿棒で培養コロニーから直接菌をとり、菌のついた白金耳のループ部あるいは綿棒菌部を滅菌生理食塩水に浸して菌を生理食塩水で懸濁する。必要に応じて生理食塩水を加えるなど行い、簡易濁度計でマクファーランド No. 0.5 の濁度に調整して、接種用菌液とする。

7.2 細菌の寒天培地への塗抹 接種用菌を調整後15分以内に以下を行う。

- ① 滅菌綿棒を接種用菌液に浸し、過剰な菌液を取り除いた後、ミュラーヒントン寒天培地全面に隙間がないように注意しながら綿棒で塗抹する(図1、①)。
- ② 培地を60°回転させ、同じ綿棒で先程と同じように培地全面に材料を塗抹する(図1、②)。さらに60°回転させ、同じ綿棒で同様に培地全面に材料を塗抹する(図1、③)。これにより、材料の塗抹ムラをなくし、接種菌の分布を均一化する。
- ③ 培地表面が濡れている場合は3~5分ほど放置し、水分を吸収させる。

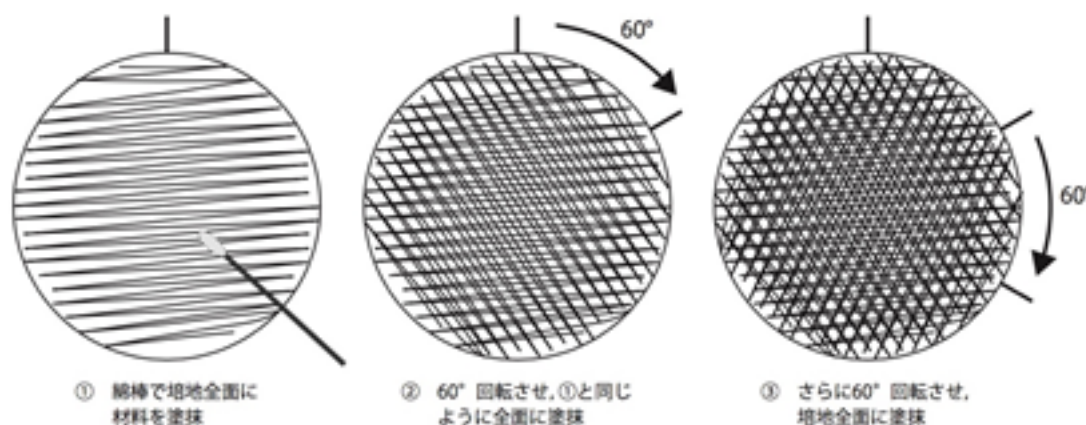


図1 ミュラーヒントン寒天培地への塗抹方法

7.3 ゲンタマイシンで抗菌加工を施した試験片ディスクの設置

細菌を寒天培地に塗抹後15分以内に以下を行う。

- ① 抗菌性を評価したいディスク面を下に培地に均一に密着させて静置する。ディスクは、シャーレの縁から16~17mm以上、各ディスクの間隔は、中心から24mm以上離して並べる。コントロールとしてKBディスク[®]栄研ゲンタマイシン GM:硫酸ゲンタマイシン10ug(力価)/ディスク(E-DF05 栄研化学株式会社)を使用する。1枚の寒天培地に置くディスクは5~6つとする。ディスクをつまむピンセットは、火炎滅菌後冷ますか、消毒綿で消毒後乾燥させ、滅菌状態で使用する。一旦寒天表面にディスクを置いたら、移動させてはならない。

- ② 37℃で16時間～18時間培養する。通常、寒天培地は倒置した状態で培養を行うが、本実験では倒置するとディスクが落ちる可能性があるため、正置した状態とする。

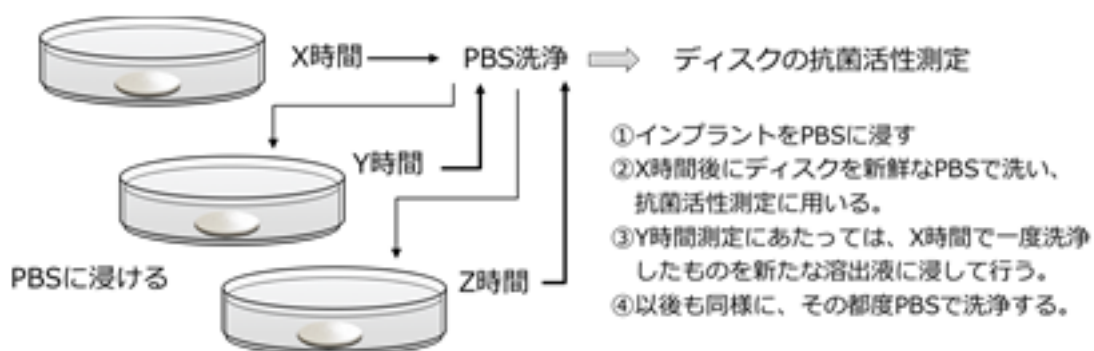
7.4 判定

培養後、ディスクの周囲に形成された阻止円の直径を測定する。測定はノギスを培地の裏側にあって計測する。阻止円は正円でない場合があるため、2ヶ所で測定し、その平均を測定値とする。

薬剤感受性試験法であるディスク法 (Kirby-Bauer 法 : KB 法) に準拠して抗菌活性を評価する (例 : 直径15mm以上を抗菌活性あり、13～14mmを中間、12mm以下を抗菌活性なし)。

8. 抗菌活性溶出方法 以下の溶出は、37±2℃で行う。

- ① 24well プレートに試験片ディスクを静置し、PBSを1ml加え、完全にディスクをPBSに浸す。
- ② 経時的に溶出液を吸引し、ディスクを取り出す。ディスクは、ピンセットで横面をつまみ、新しいPBSで洗浄して抗菌性試験に用いる。1日後、2日後、という条件でディスクを回収する場合、2日目のディスクは、1日後に溶出液を吸引し、ディスクを新しいPBSで洗浄する。洗浄後にディスクを新しいwellに静置し、ここに新たにPBSを1ml加えることとする。



- ③ ディスクを室温乾燥させ、抗菌性試験に用いる。