

認証機関向けトレーニング (生物学的安全性評価) ～改正JISの概要～

JIS原案作成委員会 分科会委員

CONTENTS



01

JIS T0993-1 改正の経緯

ISO, FDA, 国内ガイダンスとの関係

02

JIS T0993-1:の改正点

本文/附属書 A/附属書 B

03

国内ガイダンス（2020）の改定点

04

改正の影響

化学的キャラクタリゼーション
文書化、リスクアセスメント

CONTENTS

01

JIS T0993-1 改正の経緯

ISO, FDA, 国内ガイダンスとの
関係

02

JIS T0993-1の改正点

本文/附属書 A/附属書 B

03

国内ガイダンス（2020）の改定点

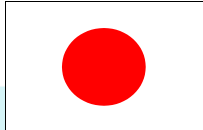
04

改正の影響

化学的キャラクタリゼーション
文書化、リスクアセスメント

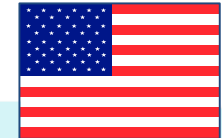
生物学的安全性試験のガイダンス

第20号



医療機器の製造販売承認申請等に
必要な生物学的安全性評価の
基本的考え方について
厚生労働省医薬食品局
(薬食機発0301第20号)
平成24年3月1日

FDA



Use of International Standard
ISO-10993-1,
"Biological Evaluation of Medical Devices
Part 1: Evaluation and Testing within
a risk management process"
Guidance for Industry and Food and
Drug Administration Staff
FDA Guidance, June 16, 2016

ISO

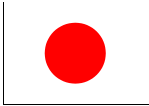
Biological Evaluation of Medical Devices
Part 1 : Evaluation and testing within
a risk management process
ISO 10993-1, August, 2018



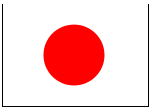
JIS !

ガイダンスの改定とJIS規格改正の経緯

FDAガイダンスとの整合

	2000	2005	2010	2015	2020
	1997 ISO 10993-1 2nd ed.	2003 3rd ed.	2009 4th ed.		2018 5th ed.
	1995 薬機99号	2003 医療機器審査No.36	2012 薬食機発0301第20号		2019 準備中
	1995 #G95-1*			2013 Draft guidance	2016 Final guidance
	評価項目の追加 リスクアセスメントの強化				

*Use of International Standard ISO-10993, 'Biological Evaluation of Medical Devices Part 1: Evaluation and Testing' (Replaces #G87-1 #8294) (blue book memorandum #G95-1)

		2005 JIS T0993-1	2012改正	2020
--	---	---------------------	--------	------

ISO 10993-1の改定に対応して改正されてきた。

JIS T0993-1の主な改正点

a) 適用範囲

手術用手袋のような**保護具**の場合には、**医療従事者**も追加
経年劣化、損傷に起因する生物学的ハザードも対象

b) 用語及び定義

“**毒性学的いき（閾）値** (toxicological threshold) ”

“**一過的接触** (transitory contact) ”

c) 医療機器の生物学的評価に適用される一般原則

物理化学的情報、特に表面形状などの**物理学的特性**比較等を追加し、合わせて附属書A、Bも変更

d) 医療機器の体系的生物学的評価

包装材料の評価

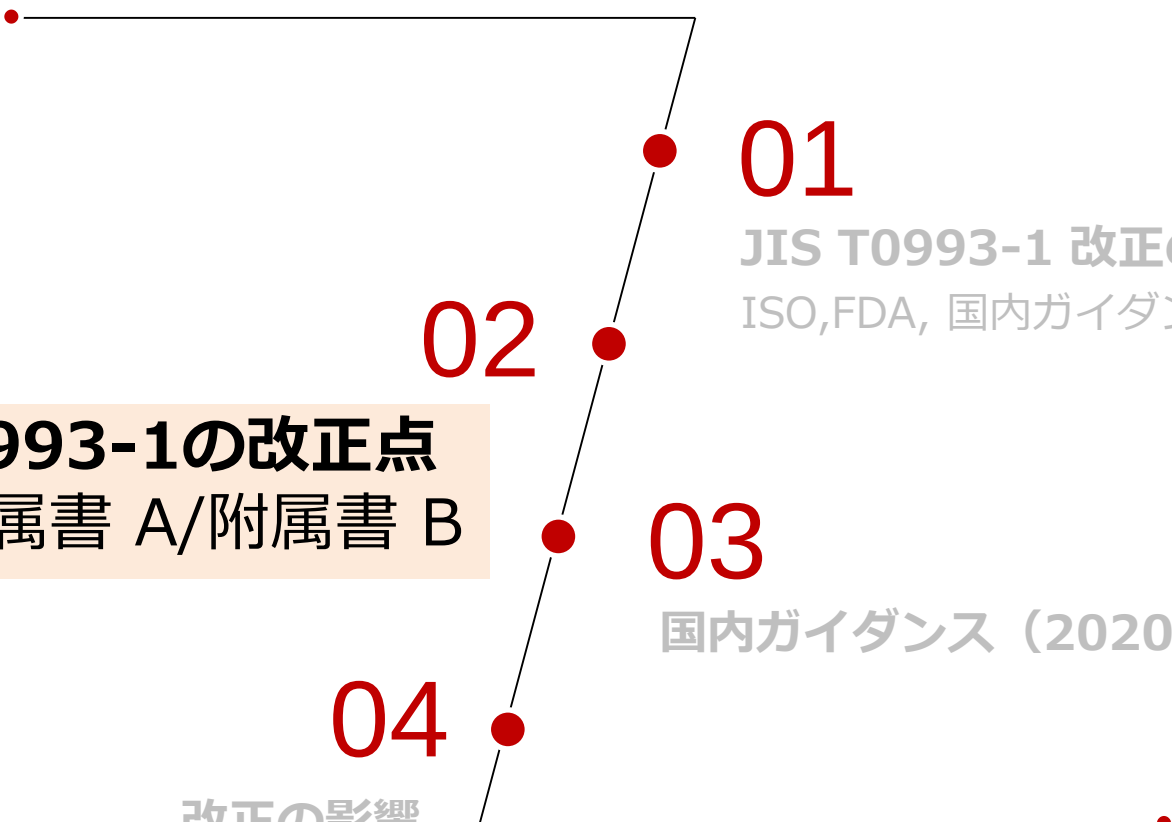
e) **ナノマテリアル**の評価 ISO/TR10993-22

f) 生物学的リスクアセスメントで対処する**エンドポイント**（附属書 A）

g) **リスクマネジメントプロセス**を用いた生物学的評価のガイダンス （附属書 B）



CONTENTS



01

JIS T0993-1 改正の経緯

ISO, FDA, 国内ガイダンスとの関係

02

JIS T0993-1の改正点
本文/附属書 A/附属書 B

03

国内ガイダンス（2020）の改定点

04

改正の影響

化学的キャラクタリゼーション
文書化、リスクアセスメント

目次

序文

- 1 適用範囲
- 2 引用規格
- 3 用語及び定義
- 4 医療機器の生物学的評価に適用される一般原則
- 5 医療機器のカテゴリ分類
 - 5.1 一般
 - 5.2 身体との接触形態によるカテゴリ分類
 - 5.3 接触期間によるカテゴリ分類
- 6 生物学的評価のプロセス
 - 6.1 生物学的リスク分析のための物理学的及び化学的情報
 - 6.2 ギャップ分析及び評価のための生物学的エンドポイントの選択
 - 6.3 生物学的試験の実施
- 7 生物学的評価データの解釈及び総合的な生物学的リスクアセスメント

附属書 A（参考）生物学的リスクアセスメントで対処するエンドポイント

附属書 B（参考）リスクマネジメントプロセスにおける生物学的評価実施の
ガイダンス

附属書 C（参考）推奨する文献精査の手順

参考文献

序文

目的：医療機器の使用によって
生じる潜在的な
生物学的リスクから
ヒトを保護すること



方法：「医療機器」としてその全体について
人体組織への影響評価を考える
漏れなく生物学的安全性を評価するために
臨床使用時の接触の形態と期間によって分類した
エンドポイント表を用いる



役割：生物学的評価を計画するための
枠組みを提供すること



1 適用範囲

＜JIS T0993-1が規定していること＞

- 生物学的評価を律する一般原則
- 医療機器の一般的なカテゴリ
- 情報源からの既存データの評価
- リスク分析に基づくギャップの特定
- 必要な追加データセットの特定
- 医療機器の生物学的安全性のリスク評価





1 適用範囲

- どのような材料や医療機器の評価に適用されるか
 - － 意図した使用：患者の身体に接触
 - － 保護を目的とする医療機器（手術用手袋やマスクなど）：使用者も含む
- どのような医療機器に適用可能か
能動型 & 非能動型，植込み型 & 非植込み型を含む全てのタイプの医療機器
- 下記に起因する生物学的ハザードの評価にも使える
 - － 経時的な変化等のリスク
 - － 破損による新規材料への曝露
- 生物学的評価や試験の特定の部分：ISO 10993の各パートでカバー
- 機械的な試験：特定機器あるいは製品規格で対応
- 適用範囲外：病原体関連のハザード



2 引用規格

ISO 10993-2:2006

ISO 10993-3

ISO 10993-4

ISO 10993-5

ISO 10993-6

JIS T 0993-7

ISO 10993-9

ISO 10993-10

ISO 10993-11:2017

ISO 10993-12

ISO 10993-13

ISO 10993-14

ISO 10993-15

ISO 10993-16

ISO 10993-17

ISO 10993-18

ISO 10993-20

JIS T 14971:2012

動物愛護

遺伝毒性

血液適合

細胞毒性

埋植

残留EO

分解物

刺激性/感作性

全身毒性

サンプル調製

ポリマー分解物

セラミックス分解物

金属/合金分解物

分解物TK

溶出物

化学的キャラクタリゼーション

免疫毒性

リスクマネジメント

西暦年あり：
記載の年版を適用
改正版は適用しない

西暦年なし：
その最新版を適用する

3 用語及び定義

- 1 生体適合性
- 2 生物学的リスク
- 3 生物学的安全性
- 4 **化学成分**
- 5 **データセット**
- 6 直接接触
- 7 体内と体外とを連結
- 8 **最終製品**
- 9 形状、医療機器の構成
- 10 インプラント
- 11 間接的接触
- 12 **材料**
- 13 材料キャラクタリゼーション
- 14 **医療機器**
- 15 ナノマテリアル
- 16 非接触

5
↓
26



- 17 物理学的及び化学的情報
- 18 リスク分析
- 19 リスクアセスメント
- 20 リスク評価
- 21 リスクマネジメント
- 22 有毒（性）
- 23 毒性学的ハザード
- 24 毒性学的リスク
- 25 毒性学的閾値
- 26 一過的接触

追加された考え方①

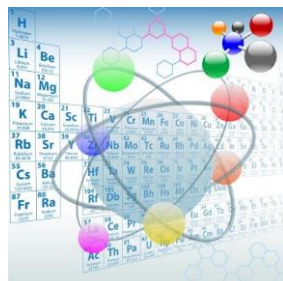


材料キャラクタリゼーション (3.13項, 4.3項)

生物学的試験に先立って実施されなければならない (図 1 参照)

- ・ 医療機器の化学成分 (3.4項) の説明
- ・ 材料のキャラクタリゼーション

(化学的キャラクタリゼーションを含む)



ISO 10993-18参照)

+ 毒性学的閾値



生物学的試験
要否の検討
Annex B
ISO 10993-17
ISO 10993-18

Toxicology

追加された考え方②



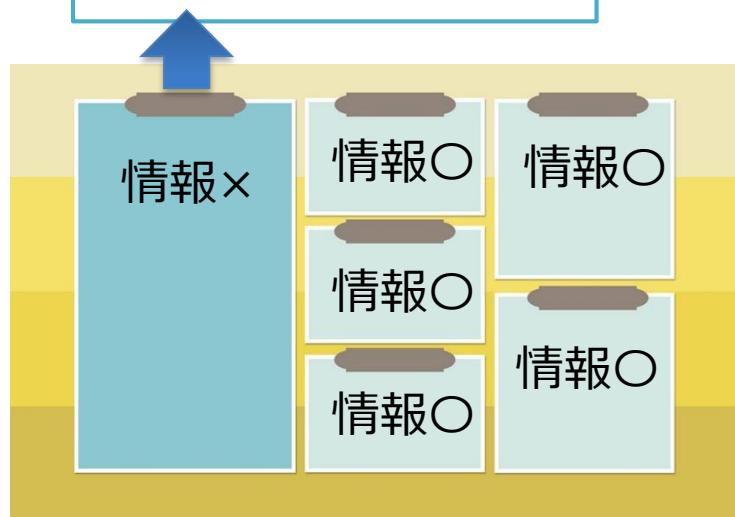
カテゴリ分類（4.4項）

生物学的評価は医療機器の
カテゴリ分類から始める
（5項参照）



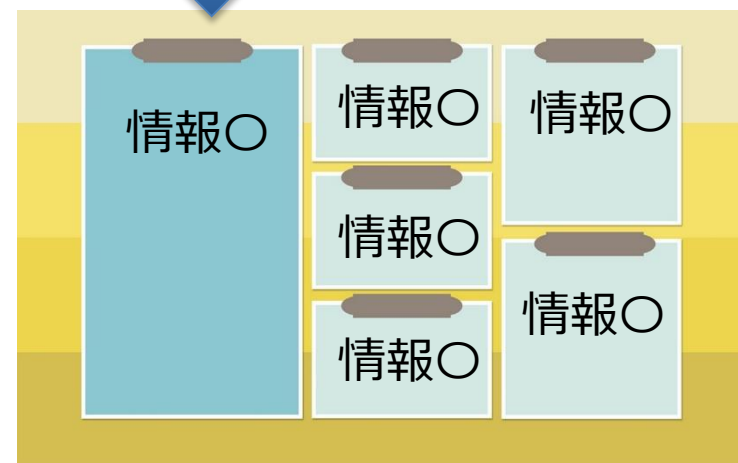
利用可能な情報を評価することによって、
ギャップ分析が可能になり、
適切な試験選択が容易になる。

不足情報分の**試験実施**



＜評価に必要な事項の決定要因＞
医療機器または材料について
同定されたハザード
曝露の性質，程度，頻度および期間

評価に十分な情報があるので、**試験不要**



追加された考え方③



評価責任者（4.1項）

生物学的評価は知識及び経験豊富な専門家が実施する



● 評価責任者

● 下記の見地（利点/欠点）からの考察（妥当性）を**文書化**

a) 医療機器の形状（サイズ，幾何学的形状，表面の特性など）

医療機器の材料の組成一覧（定性的）

医療機器の各材料の割合及び量（重量）（定量的）

必要な場合

b) 材料の構成及びそれらの物理学的，化学的性質

既に文書化されていれば
文献引用可

c) 臨床使用の実績またはヒト曝露データ

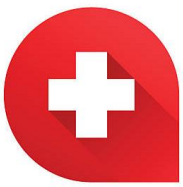
以前の承認実績利用可

d) 製品及び部品材料，並びに，分解生成物及び

代謝産物に関する既存の毒性データ及び生物学的安全性データ

e) 試験の手順

追加された考え方④



生物学的評価への体系的アプローチ（4.1項）

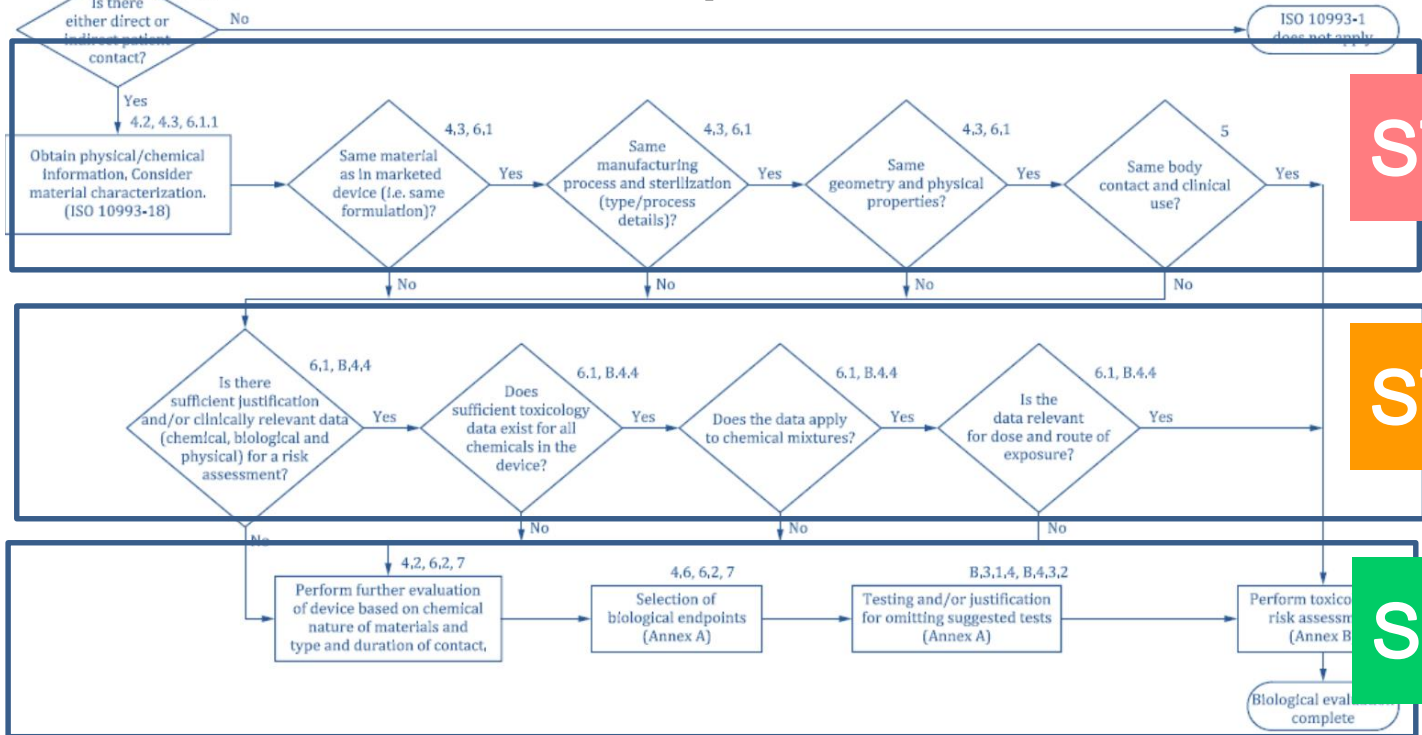
リスクマネジメントプロセスの一環として
実施する医療機器の生物学的評価の
体系的アプローチの概要

①生物学的ハザードの特定

②生物学的リスクの推定

③リスクの受容性の判断

図1

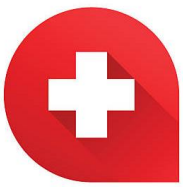


STEP 1

STEP 2

STEP 3

追加された評価①



物理学のおよび／または化学的情報（6.1項）

- ・ 材料の配合
- ・ 医療機器の身体への接触形態及び接触期間

スタート

直接あるいは
間接的に患者と
接触するか？

どの範囲の物理学的and/or化学的
キャラクターゼーションが必要か

STEP 1

これら質問に十分に答えられるように！！

物理学/化学的情報
を収集
材料のキャラクター
ゼーションを考慮
(ISO 10993-18)

市販医療機器
と材料 (同じ
組成) は同じか？

製造方法や滅菌
(タイプや過程
の詳細) は同じか？

幾何学的および
物理学的性質は
同じか？

身体接触および
臨床使用は
同じか？

追加された評価②



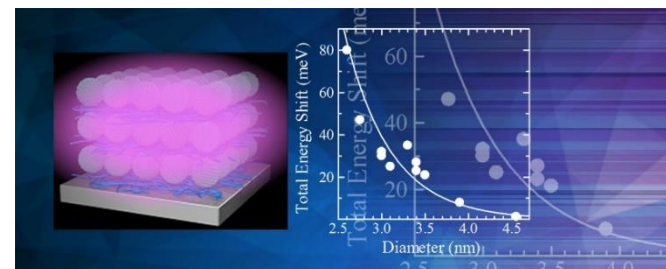
適用の拡大（1項）



- どのような材料や医療機器の評価に適用されるか
 - － 意図した使用： **患者**の身体
 - － 保護を目的とする医療機器（手術用手袋, マスクなど）：**使用者**の身体
- 下記に起因する生物学的ハザードの評価にも使える
 - － **経時的な変化**等のリスク
 - － **破損**による新規材料への曝露



ナノマテリアル （3.15項, 6.3.2項）



- ナノマテリアル（nanomaterial）粒子放出が考えられる場合
→ **ISO / TR 10993-22**
- ナノマテリアルの試験系への適用
ナノマテリアルの試験結果の解釈

特別な問題が起こる可能性あり
例) 分析時の干渉
(ISO/TR 10993-22参照)

追加された評価③



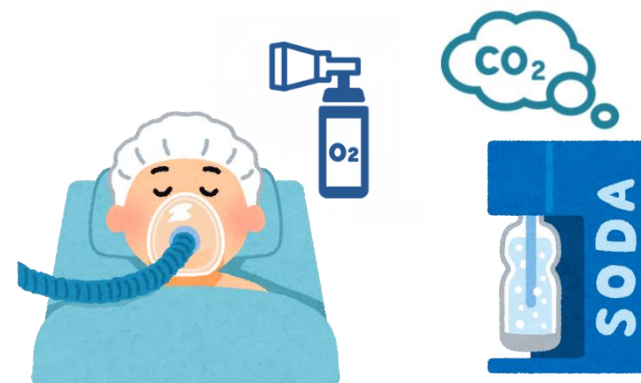
包装材料の影響 (4.3 c)項)

- 直接的あるいは間接的に医療機器と接触
- ➡ 化学物質が医療機器に移行
- ➡ 間接的に患者や臨床従事者に接触する可能性

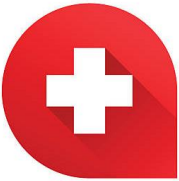


ガスに接触する医療機器 (5.1項 例2)

- ガス流路機器の部品(間接接触のみ)
- ➡ 機器特有の規格 (**ISO 18562** Biocompatibility Evaluation of Respiratory Gas Pathways in Healthcare Applications) を用い, どのような評価が必要かを判断することが望ましい



追加された評価④



医療機器のライフサイクル (4.7項)

- ライフサイクル全体の生物学的安全性を評価



Manufacturing

3
years



Re-usable medical device (4.8項)



「再使用」

ひと、くらし、みらいのために
厚生労働省
Ministry of Health, Labour and Welfare

「再製造」



- バリデートされた再処理サイクルの最大数を考慮し評価



追加された評価⑤



身体との接触形態によるカテゴリ分類 (5.2 項)

● 非接触医療機器

身体と直接、間接のどちらの接触もない
→ 生体適合性の情報は必要ではない



● 表面接触医療機器

- a) 皮膚
- b) 粘膜
- c) 損傷表面

類似する接触性質を持つ一般に利用されている材料で作られている場合

→ 更なる生物学的評価は必要としない



● 体内と体外とを連結する医療機器

- a) 血液流路間接的
- b) 組織/骨/象牙質
- c) 循環血液

— 必ずしも直接組織又は骨に接触しないが、組織または骨へ液体を運ぶ管として働く医療機器または構成品



● 体内植込み機器

- a) 組織, 骨
- b) 血液

評価不要の明記



一過的に接触する医療機器（5.3.2項）

身体との接触が非常に短時間または一時的であるもの

例) 使用時間が1分未満のランセット
皮下注射針
毛細管チューブ



通常、生体適合性について調べる試験を必要としない



<残存する物質に注意> コーティングや潤滑剤

医療機器の使用後、患者さんに何らかの物質が残る可能性がある場合

➡ 詳細な生体適合性評価が必要となる可能性がある。

<累積使用も考える>



JIS T 0993-1:2020

附属書A

JIS T 0993-1:2012



表 A.1

生物学的リスクアセスメントで対処するエンドポイント

医療機器のカテゴリ			生物学的評価のエンドポイント														
身体との接触形態		接触期間	物理学的及び／又は化学的情報	細胞毒性	感作性	刺激性又は皮内反応	材料由来発熱性	急性全身毒性	亜急性毒性	亜慢性毒性	慢性毒性	埋植の影響	血液適合性	遺伝毒性	発がん性	生殖及び発生毒性	生体内分解性
カテゴリ	適用部位	A：一時的 (24時間以内)															
		B：短・中期的 (24時間超30日以内)															
		C：長期的 (30日超)															

X リスクアセスメントに先立って必要となる情報

E 評価すべきエンドポイント

リスクアセスメントとは、下記のいずれかが該当する。

- ・ 既知の毒性情報を用いた評価
- ・ エンドポイントに示された生物学的安全性試験の実施
- ・ 試験を省略する場合にはその妥当性の説明

新規材料の使用 + 毒性情報が得られない ➡ E + α

医療機器の特性 ➡ E ± α

評価を前提としたエンドポイント数

医療機器のカテゴリ			生物学的評価のエンドポイント														
身体との接触形態		接触期間	物理学的及び／又は化学的情報	細胞毒性	感作性	刺激性又は皮内反応	材料由来発熱性	急性全身毒性	亜急性毒性	亜慢性毒性	慢性毒性	埋植の影響	血液適合性	遺伝毒性	発がん性	生殖及び発生毒性	生体内分解性
カテゴリ	適用部位	A：一時的 (24時間以内)															
		B：短・中期的 (24時間超30日以内)															
		C：長期的 (30日超)															
表面接触機器	皮膚	A	X	E	E	E											
		B	X	E	E	E											
		C	X	E	E	E											
	粘膜	A	X	E	E	E											
		B	X	E	E	E		E	E			E					
		C	X	E	E	E		E	E	E	E	E		E			
	損傷表面	A	X	E	E	E	E	E									
		B	X	E	E	E	E	E	E			E					
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E		
体内と体外を連結する機器	血液流路間接的	A	X	E	E	E	E	E					E				
		B	X	E	E	E	E	E	E				E				
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		
	組織／骨／歯質	A	X	E	E	E	E	E									
		B	X	E	E	E	E	E	E			E		E			
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E		
	循環血液	A	X	E	E	E	E	E					E	E*			
		B	X	E	E	E	E	E	E				E	E	E		
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	
体内植込み機器	組織／骨	A	X	E	E	E	E	E									
		B	X	E	E	E	E	E	E			E		E			
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E		
	血液	A	X	E	E	E	E	E	●			E	E	E			
		B	X	E	E	E	E	E	E			E	E	E			
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		



■ JIS：有
20号：無

● JIS：無
20号：有

*：体外循環装置に
使用される機器
のみ適用

JIS T 0993-1とFDAガイダンス



医療機器のカテゴリ			生物学的評価のエンドポイント													
身体との接触形態		接触期間	物理学的及び／又は化学的情報	細胞毒性	感作性	刺激性又は皮内反応	材料由来発熱性	急性全身毒性	亜急性／亜慢性毒性	慢性毒性	埋植の影響	血液適合性	遺伝毒性	発がん性	生殖及び発生毒性	生体内分解性
カテゴリ	適用部位	A：一時的 (24時間以内)														
		B：短・中期的 (24時間超30日以内)														
		C：長期的 (30日超)														
表面接触機器	皮膚	A	X	E	E	E										
		B	X	E	E	E										
		C	X	E	E	E										
	粘膜	A	X	E	E	E	▲	E	E		E					
		B	X	E	E	E	▲	E	E	E	E		E			
		C	X	E	E	E		E	E	E	E		E			
	損傷表面	A	X	E	E	E	E	E								
		B	X	E	E	E	E	E	E		E					
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E		
体内と体外を連結する機器	血液流路間接的	A	X	E	E	E	E	E				E				
		B	X	E	E	E	E	E	E			E				
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		
	組織／骨／歯質	A	X	E	E	E	E	E								
		B	X	E	E	E	E	E	E		E		E			
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E		
	循環血液	A	X	E	E	E	E	E				E	E*			
		B	X	E	E	E	E	E	E		E	E	E			
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		
体内植込み機器	組織／骨	A	X	E	E	E	E	E								
		B	X	E	E	E	E	E	E		E		E			
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E		
	血液	A	X	E	E	E	E	E			E	E	E			
		B	X	E	E	E	E	E	E		E	E	E			
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		

▲ JIS: 無
FDA: 有

*: 体外循環装置に
使用される機器
のみ適用 (JIS)

注:「亜急性全身毒性」と「亜慢性全身毒性」は、FDAガイダンスにおいて一つの項目にまとめられている。

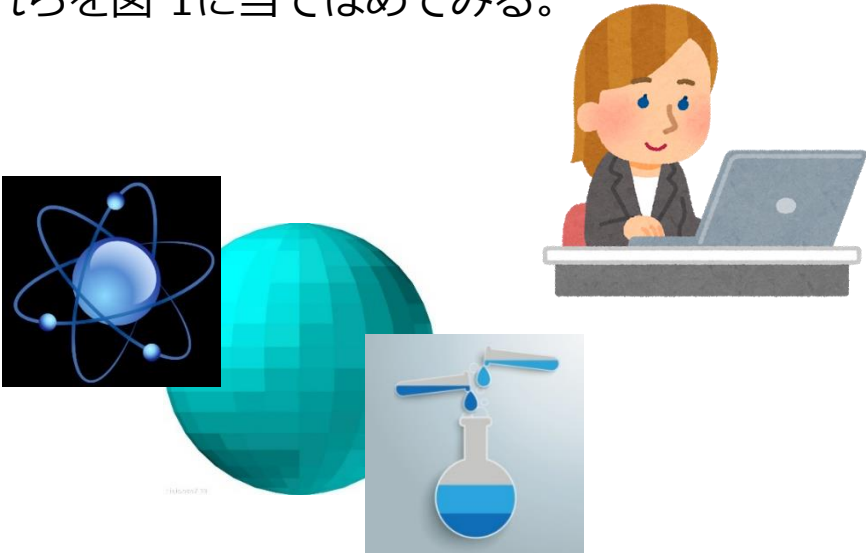
物理学的及び／又は化学的情報

医療機器のカテゴリ			生物学的評価の エンドポイント
身体との接触形態		接触期間	物理学的及び／又は化学的情報
カテゴリ	適用部位	A : 一時的 (24時間超30日以内) B : 長期的	
表面接触機器	皮膚	A	X
		B	X
		C	X
	粘膜	A	X
		B	X
		C	X
	損傷表面	A	X
		B	X
		C	X
体内と体外を 連結する機器	血液流路間接的	A	X
		B	X
		C	X
	組織／骨／歯質	A	X
		B	X
		C	X
体内植込み機器	循環血液	A	X
		B	X
		C	X
	組織／骨	A	X
		B	X
		C	X
	血液	A	X
		B	X
		C	X

必須
項目

全ての医療機器において、この情報は、
更なる生物学的安全性試験の要否を判
断するために使用される

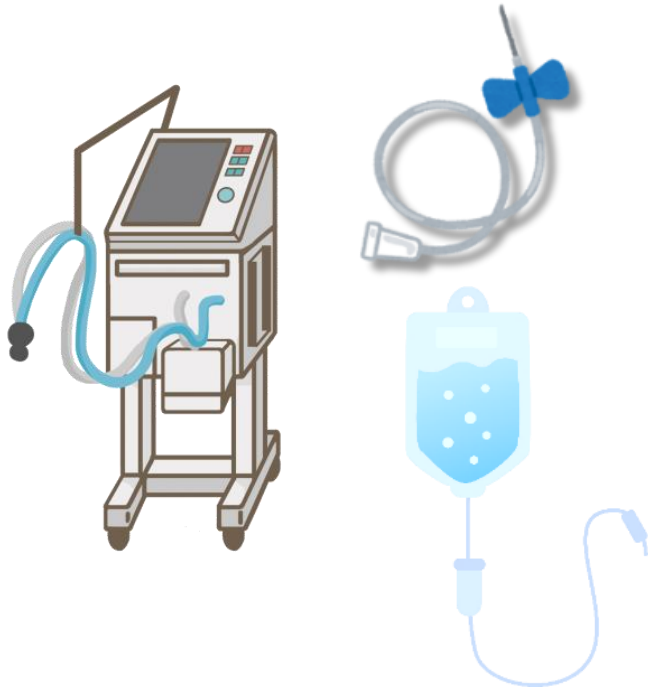
まず、化学的/物理学的情報を収集し、
どういう製品なのかを明らかにする。
それらを図 1に当てはめてみる。



刺激性又は皮内反応

医療機器のカテゴリ			生物学的評価の エンドポイント
身体との接触形態		接触期間	刺激性又は 皮内反応
カテゴリ	適用部位	A：一時的 B：短・中期的 C：長期的	
表面接触機器	皮膚	A	E
		B	E
		C	E
	粘膜	A	E
		B	E
		C	E
	損傷表面	A	E
		B	E
		C	E
体内と体外を 連結する機器	血液流路間接的	A	E
		B	E
		C	E
	組織／骨／歯質	A	E
		B	E
		C	E
体内植込み機器	循環血液	A	E
		B	E
		C	E
	組織／骨	A	E
		B	E
		C	E
	血液	A	E
		B	E
		C	E

長期的に血液と間接接触する構成成分
（例：点滴システム）は、
血流中に刺激性物質を与える
可能性があるため



材料由来の発熱性 急性全身毒性

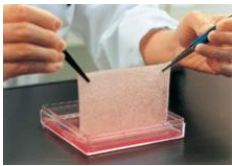
医療機器のカテゴリ			生物学的評価の エンドポイント	
身体との接触形態		接触期間	材料由来 発熱性	急性全身 毒性
カテゴリ	適用部位	A：一時的 B：短・中期的 C：長期的		
表面接触機器	皮膚	A B C		
	粘膜	A B C		E E
	損傷表面	A B C	E E E	E E E
体内と体外を 連結する機器	血液流路間接的	A	E	E
		B	E	E
		C	E	E
	組織／骨／歯質	A	E	E
		B	E	E
		C	E	E
	循環血液	A	E	E
		B	E	E
		C	E	E
体内植込み機器	組織／骨	A	E	E
		B	E	E
		C	E	E
	血液	A	E	E
		B C	E E	E E

抽出物または溶出物が

- ・ 損傷表面を通して全身に循環する
- ・ 粘膜を経由して全身の循環,リンパ系, and/or 脳脊髄液へ取り込まれる
- ・ 全身の循環, リンパ系, and/or 脳脊髄液へ取り込まれる

可能性があるため

全身循環に入るものには発熱性や急性全身毒性も評価すべき。
粘膜からも吸収される。

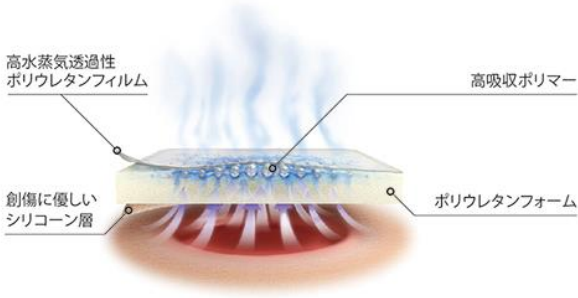


亜急性毒性

医療機器のカテゴリ			生物学的評価の エンドポイント
身体との接触形態		接触期間	亜急性毒性
カテゴリ	適用部位	A：一時的	
		B：短・中期的	
		C：長期的	
表面接触機器	皮膚	A	
		B	
		C	
	粘膜	A	
		B	E
		C	E
	損傷表面	A	
		B	E
		C	E
体内と体外を 連結する機器	血液流路間接的	A	
		B	E
		C	E
	組織／骨／歯質	A	
		B	E
		C	E
	循環血液	A	
		B	E
		C	E
体内植込み機器	組織／骨	A	
		B	E
		C	E
	血液	A	
		B	E
		C	E

24時間を超える医療機器または構成成分の使用により、抽出物または溶出物が全身の循環、リンパ系、and/or 脳脊髄液へ取り込まれる可能性があるため

24時間を超えて、体内に入る可能性のある場合は、亜急性毒性の評価が必要。

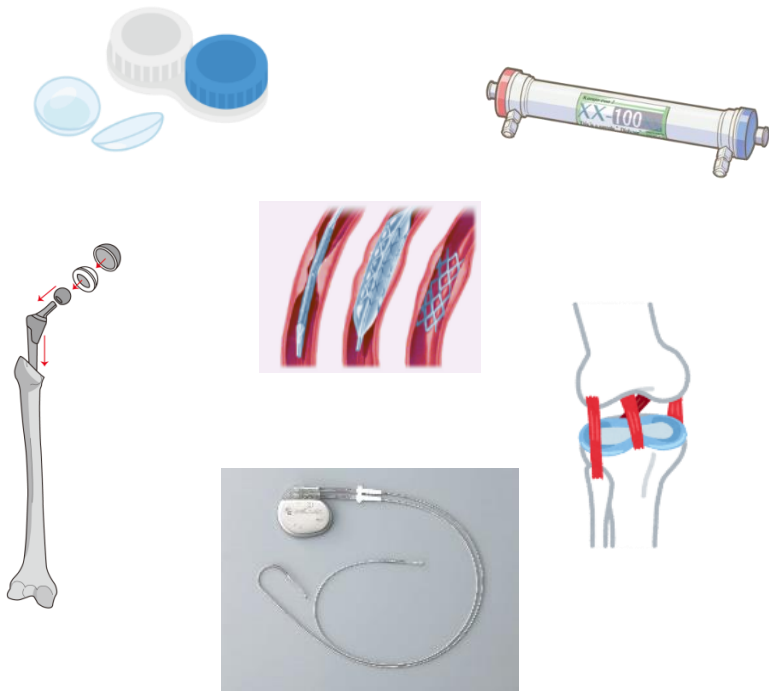


亜慢性毒性 慢性毒性

医療機器のカテゴリ			生物学的評価の エンドポイント	
身体との接触形態		接触期間	亜慢性 毒性	慢性毒性
カテゴリ	適用部位	A：一時的 B：短・中期的 C：長期的		
表面接触機器	皮膚	A		
		B		
		C		
	粘膜	A		
		B		
		C	E	E
	損傷表面	A		
		B		
		C	E	E
体内と体外を 連結する機器	血液流路間接的	A		
		B		
		C	E	E
	組織／骨／歯質	A		
		B		
		C	E	E
	循環血液	A		
		B		
		C	E	E
体内植込み機器	組織／骨	A		
		B		
		C	E	E
	血液	A		
		B		
		C	E	E

30日を超える医療機器または構成成分の使用により，抽出物又は溶出物が全身の循環，リンパ系，脳脊髄液へ取り込まれる可能性があるため

30日を超えたら長期＝慢性。



埋植の影響

医療機器のカテゴリ			生物学的評価の エンドポイント
身体との接触形態		接触期間	埋植の影響
カテゴリ	適用部位	A：一時的 B：短・中期的 C：長期的	
表面接触機器	皮膚	A	
		B	
		C	
	粘膜	A	
		B	E
		C	E
	損傷表面	A	
		B	E
		C	E
体内と体外を 連結する機器	血液流路間接的	A	
		B	
		C	E
	組織／骨／歯質	A	
		B	E
		C	E
	循環血液	A	
		B	E
		C	E
体内植込み機器	組織／骨	A	
		B	E
		C	E
	血液	A	E
		B	E
		C	E

体内に植込んだ際の局所および全身的
影響を検討することが望ましいため

埋植というより、組織の局所反応を
評価しておいてほしい。

直接接触の医療機器を併用する場合、
血液と間接的に接触する構成成分から
血流中に取り込まれた抽出物または
溶出物が、併用される医療機器の
直接接触により引き起こされる
炎症反応に影響をおよぼす可能性が
あるため

⇒全身毒性＋直接接触部位の埋植
の評価

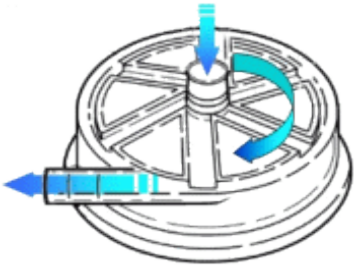


遺伝毒性

医療機器のカテゴリ			生物学的評価の エンドポイント
身体との接触形態		接触期間	遺伝毒性
カテゴリ	適用部位	A：一時的 B：短・中期的 C：長期的	
表面接触機器	皮膚	A	
		B	
		C	
	粘膜	A	E
		B	
		C	
	損傷表面	A	E
		B	
		C	
体内と体外を 連結する機器	血液流路間接的	A	E
		B	
		C	
	組織／骨／歯質	A	E
		B	
		C	
	循環血液	A	E
		B	E
		C	E
体内植込み機器	組織／骨	A	E
		B	
		C	
	血液	A	E
		B	E
		C	E

抽出物または溶出物が血流内に
取り込まれ、医療機器が除去された
後もそれらが体内に残存する
可能性があるため

接触面積が大きく、一気に
溶出物が入り、それが残存する
リスク。可塑剤など。

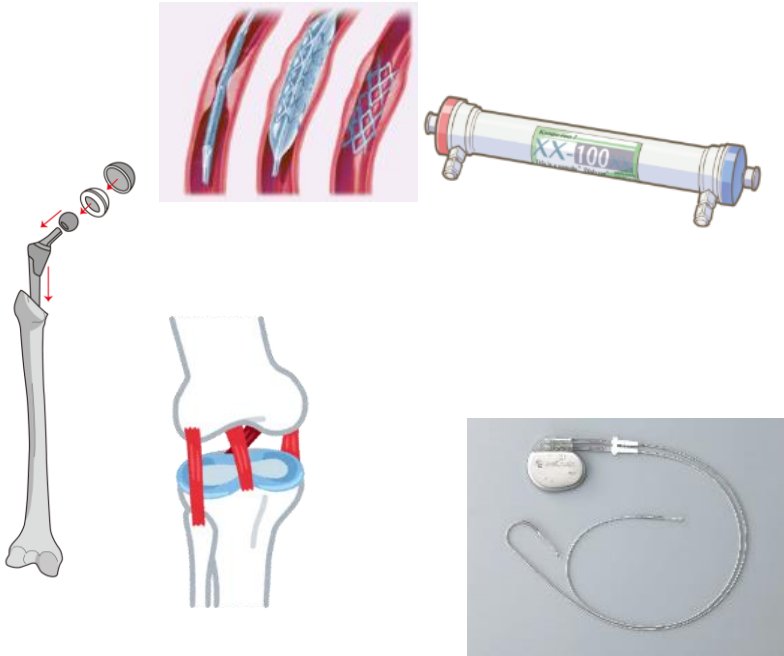


発がん性

医療機器のカテゴリ			生物学的評価のエンドポイント
身体との接触形態		接触期間	発がん性
カテゴリ	適用部位	A：一時的 B：短・中期的 C：長期的	
表面接触機器	皮膚	A	
		B	
		C	
	粘膜	A	
		B	
		C	
	損傷表面	A	
		B	
		C	E
体内と体外を連結する機器	血液流路間接的	A	
		B	
		C	E
	組織／骨／歯質	A	
		B	
		C	E
	循環血液	A	
		B	
		C	E
体内植込み機器	組織／骨	A	
		B	
		C	E
	血液	A	
		B	
		C	E

抽出物または溶出物が
全身の循環,リンパ系,and/or 脳脊髄液
へ取り込まれる可能性があるため

そもそも発がんのリスクは
評価すべきである。



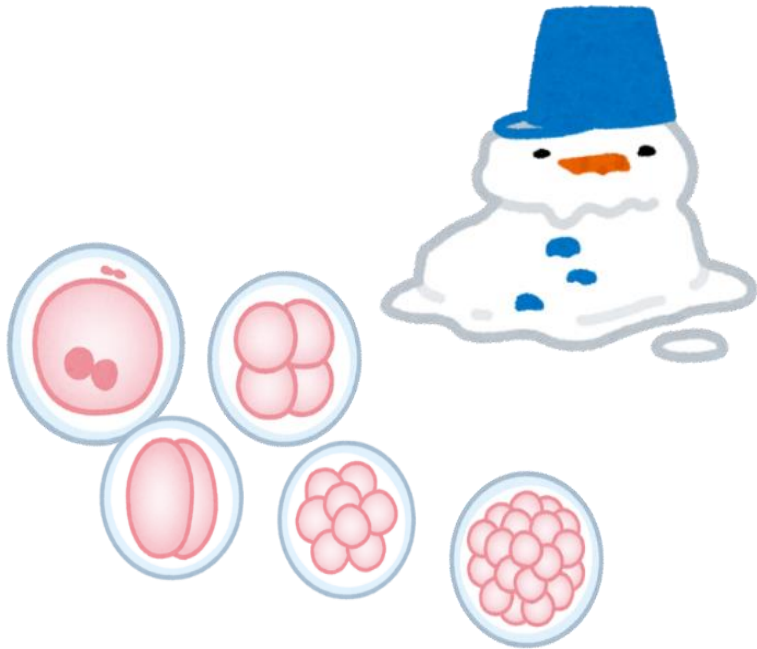
生殖及び発生毒性 生体内分解性

医療機器のカテゴリ			生物学的評価の エンドポイント	
身体との接触形態		接触期間	生殖及び 発生毒性	生体内 分解性
カテゴリ	適用部位	A：一時的 B：短・中期的 C：長期的		
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		

次世代への影響を調べる

機器の性状変化の影響を調べる

溶出物・分解物が同定できていない
場合、リスク評価は必要。
生殖発生毒性も分解性も重要な項目。



JIS T 0993-1:2020

附属書B

JIS T 0993-1:2012



附属書 B

リスクマネジメントプロセスを用いた
生物学的評価の実施の指針

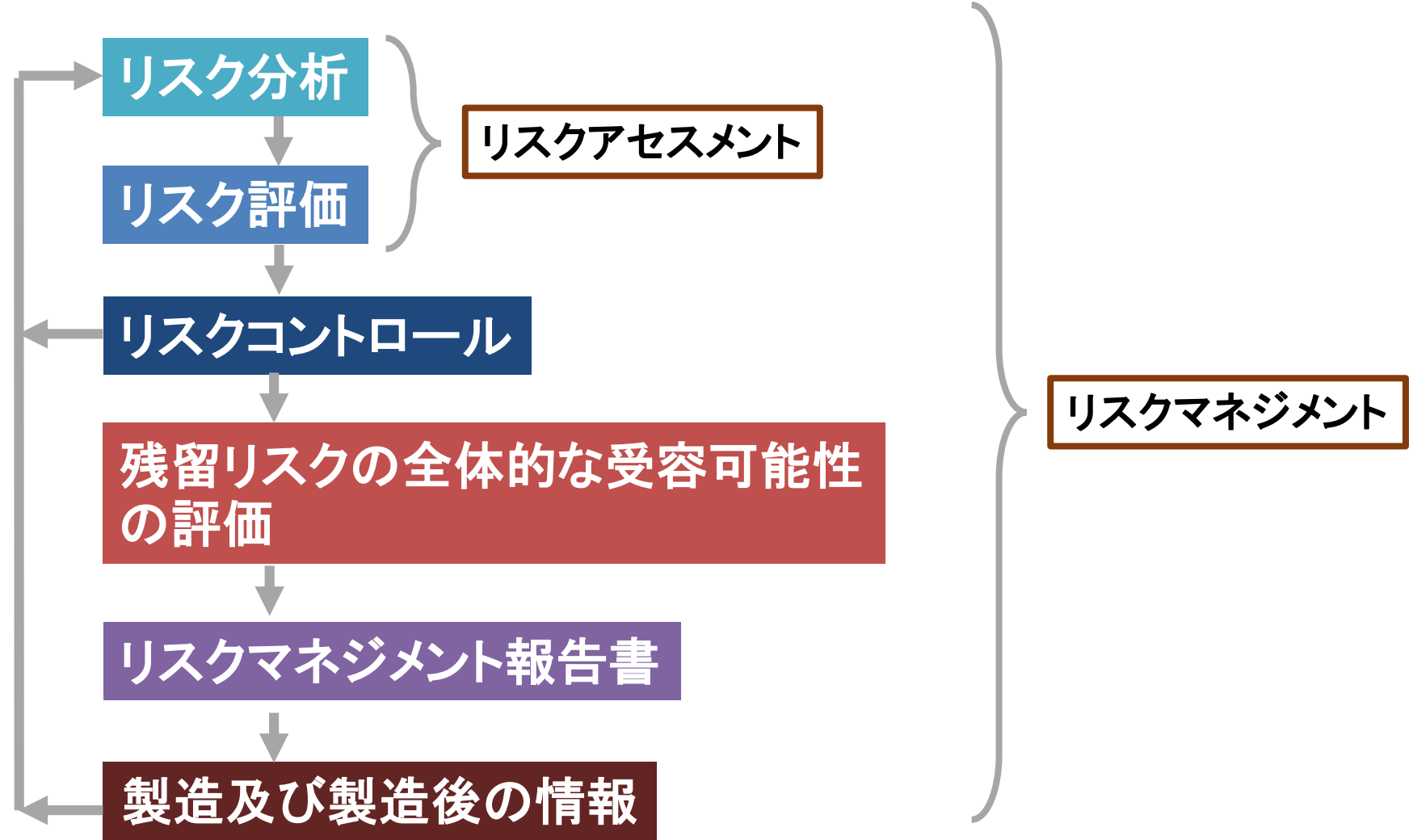


JIS T 14971をベースにした
生物学的安全性評価のガイダンス



B.3 リスクマネジメントに関するガイダンス

図 B.1 リスクマネジメントプロセスの概要 (JIS T 14971から引用)



リスク分析

Risk analysis

リスク分析

1. 使用目的、安全に関する特徴の明確化
2. ハザードの特定
3. 個々のハザード状態に対するリスクの推定



➡ 医療機器の開発目的、対象、使用上の問題点を明らかにする



- 使用目的によって、リスク分析に求められるデータ量と分析の深さが異なる
- 組織との接触状態や期間によって安全に関する要求が異なる

リスク評価

Risk evaluation

B.3.1.4 リスク評価

リスク分析の次のステップ

- リスク分析の結果、重大なリスクと判断されたリスクを評価
- そのリスクをコントロール（軽減）する方法を特定する
 - ・ 生体適合性はその医療機器に特有の条件で評価されなければならない
 - ・ 抽出・溶出した化学物質の毒性の考察には、曝露経路や期間、体内取り込み率などの情報を加味する
 - ・ 臨床使用歴や類似既承認品のデータが有用

生物学的リスク評価:

専門知識や入手したデータを厳密に評価できる**専門家**が行う。
(追加試験の要求に対しても健全な判断ができる人)

リスクコントロール

Risk control

B.3.2 リスクコントロール

リスクを軽減する対策を立て、実行するプロセス

リスクコントロール手段の分析により設計変更につながる場合

- ・ 曝露時間の削減
- ・ 血栓形成範囲を縮小するために表面特性（形状）を変更
- ・ 有害物質の発生（摩耗粉、コート材の剥離片）を防ぐ
- ・ 毒性物質を含む材料や組成変更
- ・ 危険な残留物や添加材を削減するための製造工程の変更

× N

リスクコントロールの実施 → 残留リスクの評価
リスクベネフィットの分析

Risk analysis

リスクコントロールの結果生じる
新たなリスクの特定

最終的に「リスクコントロール」が完成する

残留リスクの全体的な受容可能性の評価

Evaluation of overall residual risk acceptability

B.3.3 残留リスクの受容可能性の評価

先行した作業のレビューを行い、残留リスクを文書化、
残留リスクの開示（ラベル表示や警告・注意）

リスクコントロールで特定された
不確実性を伴うリスクは
警告・禁忌によって軽減する

リスクマネジメント報告書

Risk management report

リスクマネジメント報告書

7. 生物学的評価データの解釈及び総合的な生物学的リスクアセスメント

- a) 当該医療機器の生物学的評価についての**戦略及び計画**内容
- b) リスクマネジメント計画に沿って、当該材料がその使用目的において許容できるかどうかを決定する**基準**
- c) **材料特定**の適切性
- d) **試験の選択**／省略の論拠
- e) 既存データ及び試験**結果**の説明
- f) 生物学的評価を**完全**にするための追加データの必要性について
- g) 当該医療機器についての生物学的安全性の**総合的な結論**



製造及び製造後の情報収集

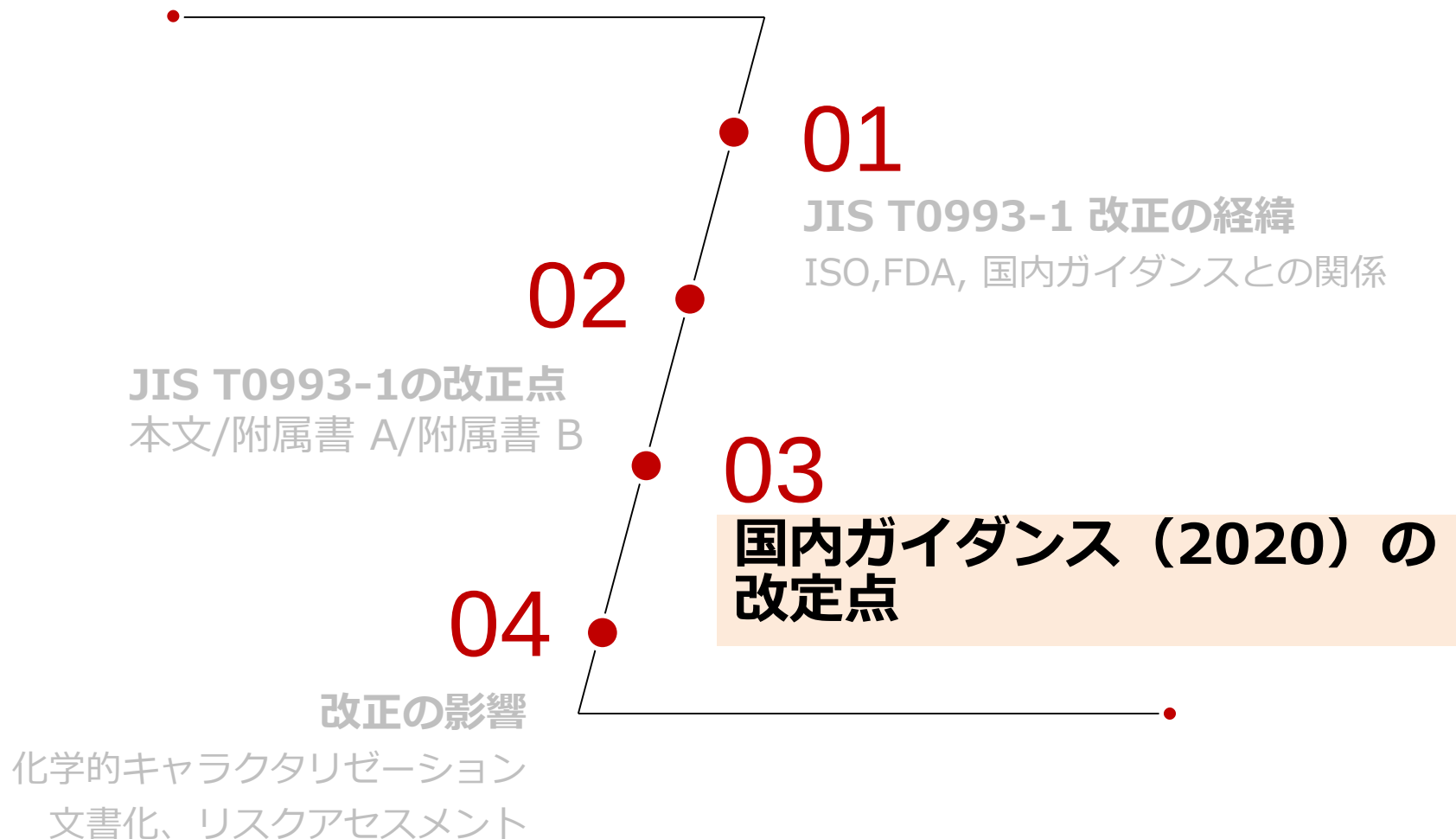
Production and post-production information

B.3.4 製造後監視

市販後の性能モニタリング、実臨床での安全性評価から
得られる新規情報を踏まえて更新する

懸念される医療機器の有害事象に関する情報、
類似医療機器や材料に関する新情報、
進行する関連科学文献のレビューなど
を含んで実施される

CONTENTS



残っていたギャップ

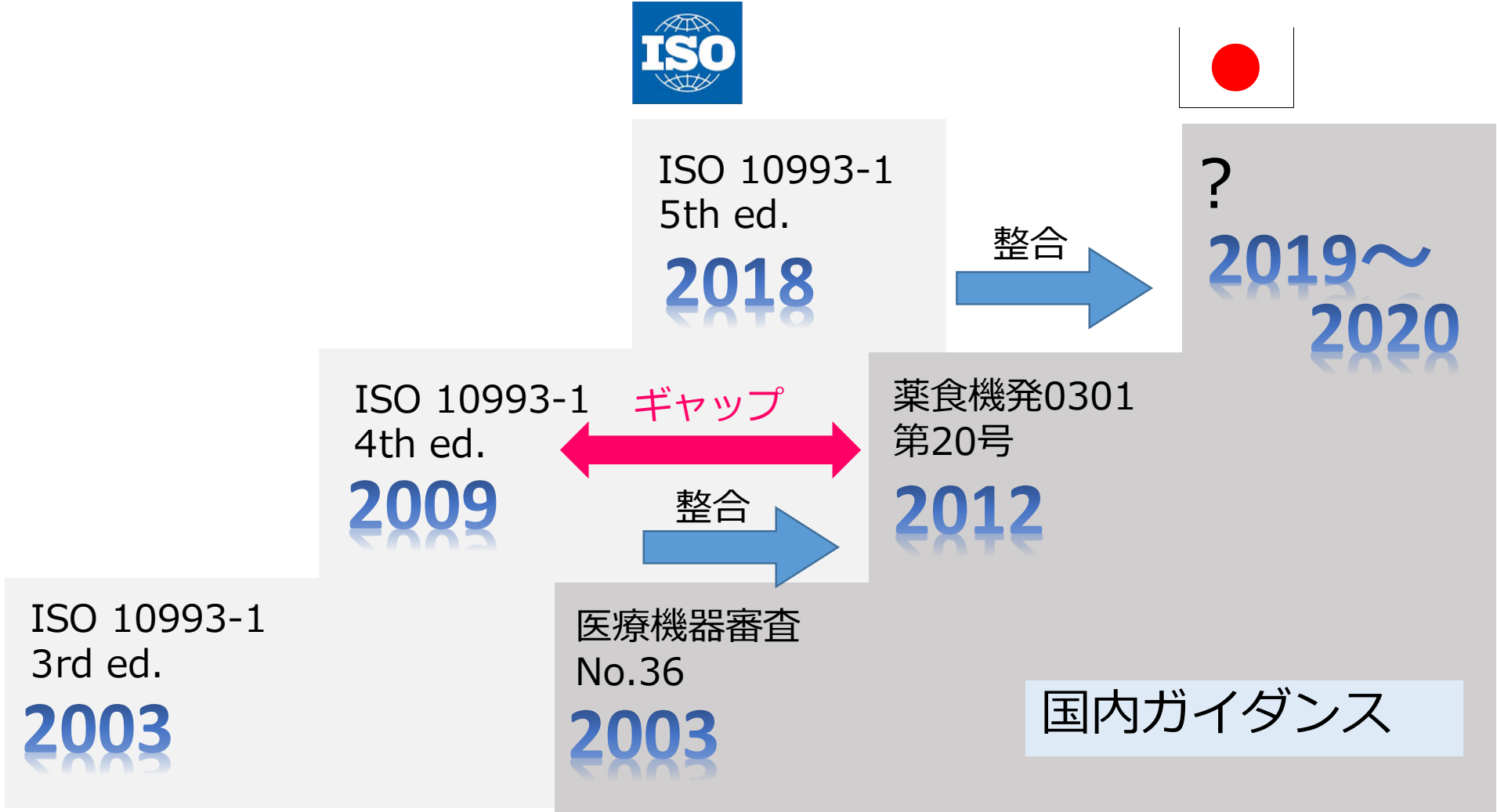
日本と海外：考え方の違い

ISO 10993-1: 2009とのギャップ



さようなら20号
国内ガイダンスの特徴

ギャップの構造



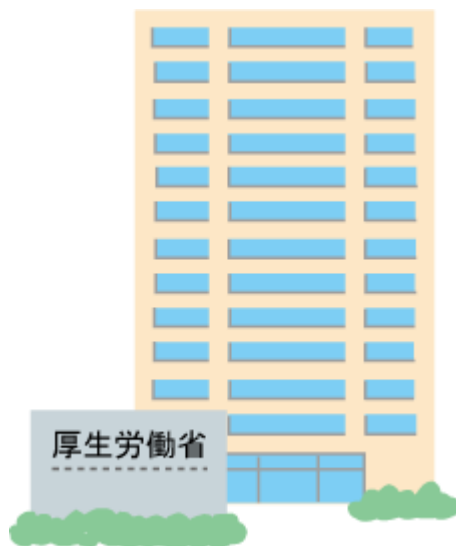
日本と海外：考え方の違い①

ISO 10993-1: 2009とのギャップ

その1 医療機器承認の責任

ひと、くらし、みらいのために
 厚生労働省
Ministry of Health, Labour and Welfare

医療機器
製造・販売
企業



日本と海外：考え方の違い②

JIS T 0993-1: 2012とのギャップ

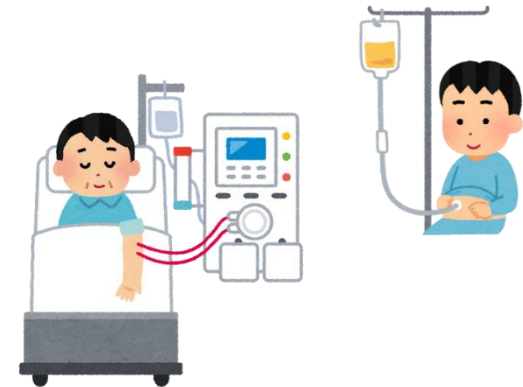
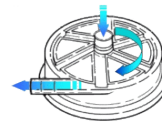
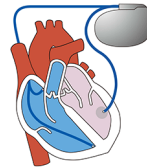
その2 ハザードとリスク 過酷抽出と臨床適用



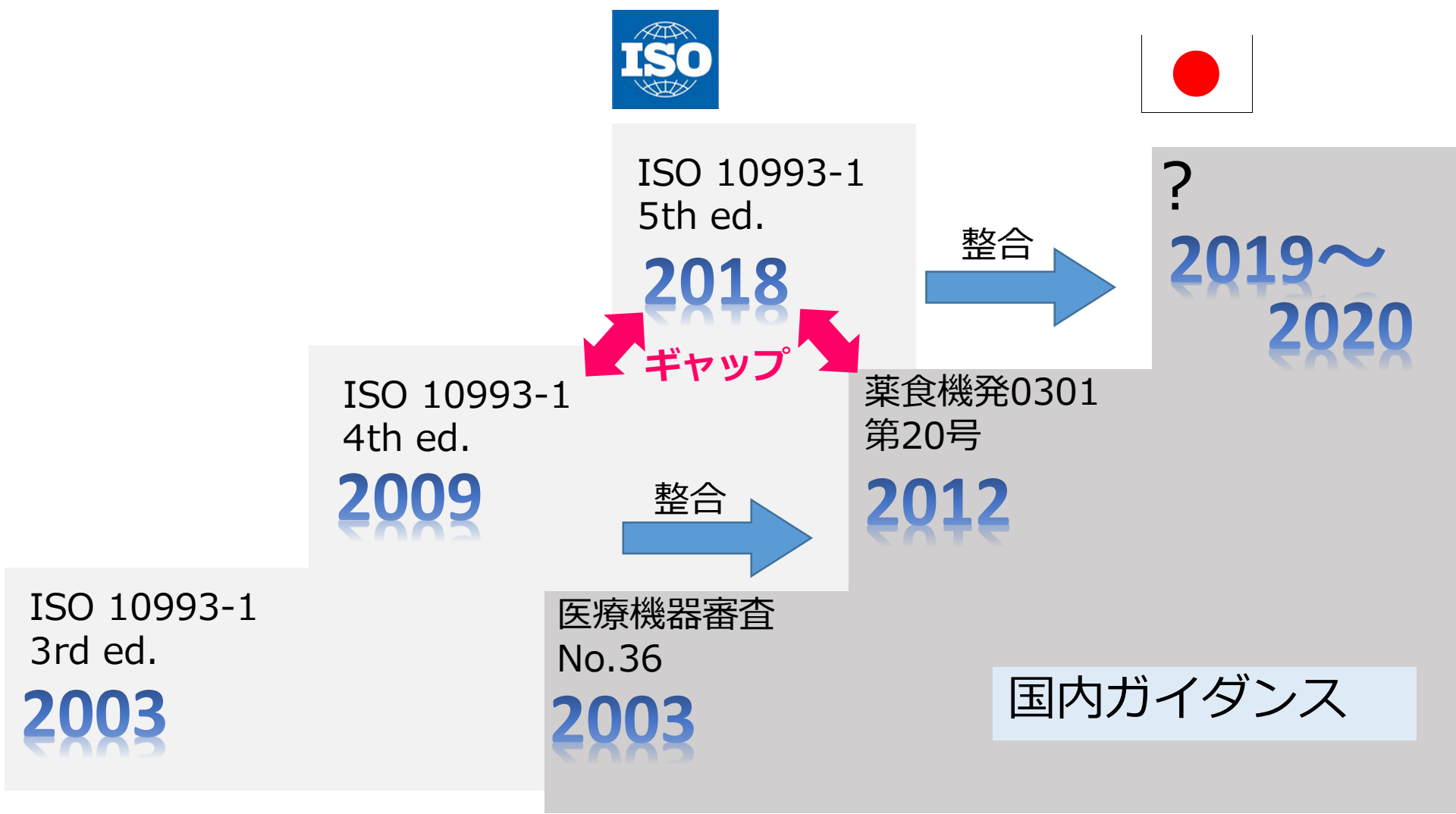
日本と海外：考え方の違い③

ISO 10993-1: 2009とのギャップ

その3 原材料と最終製品



ギャップの構造



薬食機発0301第20号からの改定点

JIS T 0993-1との調和を考慮し、主として以下の改正を行った。

- 1) 医療機器の生物学的安全性評価がJIS T 14971又はISO 14971のリスクマネジメントプロセスにおける検証作業の一環として行われるものであることを追記。
- 2) JIS T 0993-1に規定された定義、用語及び評価の進め方との整合。
- 3) 再使用可能な医療機器、ナノマテリアル、Transitory-contacting medical device、生分解性評価、生殖発生毒性及びがん原性の評価関する注意事項の記載。
- 4) 試験は原則GLPに従って実施することを追記。

未だ、考え方の違いは残っている



CONTENTS

01

JIS T0993-1 改正の経緯

ISO, FDA, 国内ガイダンスとの関係

02

JIS T0993-1の改正点

本文/附属書 A/附属書 B

03

国内ガイダンス（2020）の
改定点

04

改正の影響

化学的キャラクタリゼーション
文書化、
リスクアセスメント

改正の影響①

附属書 B

B.4 生物学的評価における具体的な留意事項

B.4.1 材料キャラクタリゼーション

B.4.1.1 化学的キャラクタリゼーション

化学的キャラクタリゼーションが有効な場合

- 知的所有権の問題解決済
- 少数の化学成分が変更される
- 化学成分の毒性データが入手しやすい
- 抽出・分析による化学試験が容易なとき



改正の影響②

附属書 B

B.4 生物学的評価における具体的な留意事項

B.4.4 生物学的安全性アセスメント

B.4.4.2 投与量及び経路の妥当性をもつ“十分な毒性データ”

化学的キャラクタリゼーションで溶出物の種類は特定できても、それらすべてについて適切な毒性データが入手できない場合がある

投与経路の外挿方法はあるが、注意が必要

高濃度曝露の結果を臨床使用濃度での影響評価に利用する場合も注意が必要

ISO 10993-17参照



改正の影響③

附属書 B

B.4 生物学的評価における具体的な留意事項

B.4.5 一般的なガイダンス

B.4.5.3 生体適合性評価の**文書化**

- 医療機器の一般的な説明や図面
- **5.2**で定義されているような直接，間接に接触する全ての医療機器成分の材料の構成や配合に関する定量的な情報，物理学的特性に関する定量的・定性的な情報
- 製造による混入物質の発生の可能性がある加工条件の説明
- **5.2**で定義されている直接，間接に接触する医療機器の各部品に関連する入手可能な毒性データや既存のデータ（臨床使用実績など）のレビュー
- 生物学的安全性試験の報告書
- データの評価
- リスク分析及びリスクコントロールが完了したことを示す陳述書

JIS T 0993-1の改正

生物学的安全性の評価手法の改革

- ①星取表に沿った試験を実施
- ②陽性反応などがみつかったら、
リスクアセスメントをする

JIS T 0993-1

2012



JIS T 0993-1

2020

- ①全体のリスクアセスメントを立案
- ②リスクアセスメントに必要な情報を収集
- ③完全にアセスメントができない場合
試験の実施を考える
 - 1st 化学的・物理学的試験
 - 2nd *in vitro*試験
 - 3rd *in vivo*試験

ご清聴ありがとうございました