

# 認証機関向けトレーニング (生物学的安全性評価) ～ISO & JIS & 通知改正を受けての審査ポイント～

医薬品医療機器総合機構 医療機器審査第二部

# 主な内容：

- 生物学的安全性評価の考え方
- 医療機器の生物学的安全性評価について  
～ISO10993-1改正後何がかわるのか？
- ISO10993-1:2018に従った生物学的安全性評価の流れ(例)
- 生物学的安全性評価試験について
- 化学分析データ取り扱いの難しさについて
- それでも、、、どうしても化学分析で評価するなら・・・

# 生物学的的安全性評価の考え方

Q:なぜ医療機器製造販売において生物学的安全性を評価しなくてはいけないのか？

●医療機器の安全性を定められた手法(JISやISO等)により、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必要がある。

●医療機器の意図する使用又は意図する目的及び医療機器の安全性に関する特質を明確化し、既知又は予見できるハザードを特定し、各ハザードによる不利益のリスクを推定する必要がある。

## Q: 生物学的安全性におけるハザードとは？ リスクとは？

- ハザードとは、ヒトの健康に不利益な影響を及ぼす原因となりうる遺伝毒性、感作性、慢性全身毒性等の要素をいう。
- リスクとは、ハザードにより引き起こされる、ヒトの健康に及ぼす不利益な影響の発生確率及びその重大さとの組合せをいう。

## ●医療機器の生物学的安全性評価の考え方

### 【医療機器が生体に与える有害作用の原因と試験結果との関係】

- ①**材料の安全性: 材料そのもの**  
(デザイン、強度、埋植試験における組織反応、発がん性 等)
- ②**材料から溶出される物質の安全性**  
(細胞毒性、感作性、遺伝毒性、組織反応、発熱性)
- ③**材料の界面の安全性**
  - a)材料－細胞・組織反応  
(材料表面の形状: スムース、凹凸、吸着性)
  - b)材料－血液系細胞反応  
(補体活性化、不活化表面、血小板凝集反応の亢進、  
血液の流れ(シェアストレス)による血小板の活性化、  
付着、凝集反応の亢進)



### 【実際の生物学的安全性試験では・・・】

- 材料から溶出される物質の安全性は、材料から得られた抽出物を調整する
- 試験系の感度、試験試料の適用方法により、材料からの抽出物(溶液)の調整方法(抽出溶媒等)は異なる

# ●医療機器の生物学的安全性を検出するための典型的な例(リスクアセスメント)

## <医療機器の特徴>

### 種々の材料から構成される;

- ・多種類の材料の組み合わせ
- ・製造工程での化学変化
- ・高分子材料の特性
- ・可塑剤、重合剤、接着剤の使用

種々の材料の何が生体に悪影響なのか？

患者に接触/埋植した際、どんな物質がどんな有害な影響を及ぼすのかどうかの評価が必要

リスク評価や試験方法のガイドラインがある「ISOシリーズ」

原材料

添加剤、製造過程からの混入物、残留量  
ISO-7

包装材料

最終製品等からの溶出物  
ISO-17,18

分解生成物  
ISO-9,13,14,15

物理的特性

最終製品との相互作用、最終製品の性能

一つのデバイスに関係する、様々なリスク因子が、臨床使用時にどのような生物学的な有害作用(毒性ハザード)を引き起こすのかについて、リスク評価を実施する

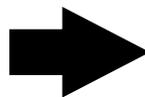
リスク評価結果に応じて、生物学的安全性試験を実施する

# 生物学的安全性評価を改めて行う必要がある場合

- 新たに人への使用実績の無い新規の原材料を用いた品目
- 供給元又は規格が変更された場合
- 原材料の種類又は配合量、製造工程、最終製品の滅菌方法又は一次包装形態が変更された場合
- 保存中、最終製品に変化があった場合
- 最終製品の使用目的に変更があった場合
- 有害事象を起こすかもしれない知見が得られた場合

「Equivalence (同等性)」の考え方

生物学的安全性において  
同等である場合



必ずしも試験の再実施を求めない  
(妥当性の説明を行うこと)

注意)このケースの承認申請の種類:新規原材料であらたな製品であれば「新規申請」、既承認品からの変更ということであれば、「一部変更申請」該当するが、販売戦略等により、軽微な製品変更が行なわれ、新規申請品となる場合もある

## Q: 生物学的安全性における原材料とは？

● 医療機器を構成する材料または医療機器の製造工程中で用いられる材料のこと。

例：合成または天然高分子化合物、金属、合金、セラミックス、その他の化学物質

## Q: 生物学的安全性における最終製品とは？

●包装を含む全ての製造工程を終えた医療機器又は医療機器の構成部材をいう。該当する場合は滅菌処理も含む。

ただし、出荷後、用時加工・調製され使用されるものにあっては、実際に使用される状態の製品をいう。

【包装材料も含めた最終製品として、生物学的安全性評価が必要な例】

- 充填液入りのコンタクトレンズ
- プレフィルドシリンジ(販売時にはシリンジに本品が充填された形となる)
- 取り出しやすいように湿潤させて包装されたデバイス など

→いずれも、包装材料と本品または充填剤が接触した状態から、臨床使用時の評価についても確認が必要 ※安定性などについても別途評価が必要

## Q: 生物学的安全性における医療機器の接触部位による分類とは？

- 医療機器の生物学的安全性を評価では、臨床使用時の接触部位ごとに、必要とされる生物学的安全性評価が異なる
- 表面接触（皮膚、粘膜、損傷表面）、体内と体外を連結する（血液流路間接的、組織/骨/歯質、循環血液）、体内植込み（組織/骨、血液）に分類される

● 現行生安通知の評価項目内訳→○は評価必須項目

医療機器の分類		接触期間	生物学的安全性評価項目									
機器の種類	接触部位	A: 一時的接触 (24時間以内) B: 短・中期的接触 (1~30日) C: 長期的接触 (30日を超えるもの)	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	
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	B	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
		C	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
		A	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	循環血液	B	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		C	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		A	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
体内植込み機器	組織/骨	A	○	○	○							
		B	○	○	○	○	○	○		○		
		C	○	○	○	○	○	○		○		
	血液	A	○	○	○	○	○		○	○	○	
		B	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
		C	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

(注意)  
 接触リスク分類はJISや通知改正後も大きく変わりません

### 【接触部位による分類】

#### ＜生物学的安全性評価は不要＞

- 非接触: デバイスは生体に全く接触しない(例: ソフトウェア、血液貯留バッグ)

#### ＜生物学的安全性評価を行なう必要があるもの＞

- 体表面接触: 体表面のみに接触

- ・皮膚(例: 皮膚電極やそれを留めるもの、絆創膏・補綴材)
- ・粘膜(例: コンタクトレンズ、尿道カテーテル、人工肛門、気管支チューブ)
- ・損傷表面(例: 手術ドレープ、損傷皮膚保護剤)

- 体内と体外とを連結

- ・血液流路間接的(例: 輸液投与セット、拡張チューブ、輸血セット)
- ・組織／骨／歯質(例: 腹腔鏡、ドレナージシステム、皮膚ステープラー)
- ・循環血液(例: 血管内カテーテル、一時使用ペースメーカーリード、人工肺、血液濾過/濃縮器)

- 体内植込み

- ・組織／骨(例: 整形外科用ピン/プレート、人工関節類、ペースメーカー本体、縫合クリップ、縫合糸、乳房インプラント)
- ・血液(例: 永久ペースメーカーリード、心臓弁、人工血管)

## Q: 生物学的安全性における医療機器の接触期間による分類とは？

- 医療機器の生物学的安全性を評価では、臨床使用時の接触期間ごとに、必要とされる生物学的安全性評価が異なる
- 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)に分類される

### 【用時加工前評価も必要な事例】

臨床使用時に、いくつかの材料を混合して使用する際、用時加工前の材料(未反応体含む)が生体に接触する可能性を回避できない場合、用時加工前の材料に係る生物学的安全性評価も必要

● 現行生安通知の評価項目内訳→○は評価必須項目

医療機器の分類		接触期間	生物学的安全性評価項目								
機器の種類	接触部位	A: 一時的接触 (24時間以内) B: 短・中期的接触 (1~30日) C: 長期的接触 (30日を超えるもの)	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
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	○	○	○	○	○	○	○	○	○

(注意)  
接触時間の分類はJISや通知改正後も大きく変わりません

### 【接触期間による分類】

#### ●超短期接触:

短時間の接触(例:ランセット(外科手術具)、皮下注射針、接触が1分以内のキャピラリーチューブ)

→超短期接触デバイスには、生物学的安全性試験は原則不要だが、コーティングや潤滑剤がデバイス除去後に生体内に残る場合は、生物学的安全性リスクアセスメントは必要。累積的な使用になる場合も生物学的安全性評価は必要。

#### ●一時的接触:

単回または複数回使用され、その累積接触期間が24時間以内

#### ●短・中期的接触:

単回または複数回使用され、その累積接触期間が24時間から30日以内

#### ●長期的接触:

単回または複数回使用され、その累積接触期間が30日を超える

# 接触期間の異なる部品が組み合わされた製品の場合

●接触期間から考えたリスクがより厳しいと考えられる試験実施、もしくはエンドポイント評価を行なう

●累積影響や途中で意図した形で接触時間が変化するデバイス(分解性ポリマーなど)については、それぞれの状態において評価が必要

例:接触時、分解時(分解産物それぞれのリスク評価)、完全に重合した際など段階を分けて評価が必要

例1;ステントが装着されたデリバリーシステム

デリバリーシステム(単回使用、一時的接触、循環血液)

ステント(長期的接触、血管内埋植)

→試験を行なう際の抽出操作においても、リスクの異なる部材を一緒に抽出すると重量の大きなものに偏った抽出物を得ることになるため、別々の抽出操作が必要

例2;2剤混合型の止血剤(使用時はA,B剤が別々になっていて、止血時に混在させた後、重合し止血剤となるパターン)

例3;生体吸収性材料を使用したステント類、整形材料

# 医療機器の生物学的安全性評価について ～ISO10993-1改正後何がかわるのか？

●医療機器の生物学的安全性評価は、リスクマネジメントプロセスの検証作業の一つであることを明記

●生物学的安全性評価の進めかたをフロー図で示し、現在のように機械的に星取表の試験を実施するのではなく、構成部材毎の接触部位及び接触期間によるカテゴリ分類に応じ、エンドポイントを評価する方法へ

→「評価」であり、「試験実施」ではない。つまり、化学的・物理学的特性評価により、生安試験自体の省略は可能

# ISO改正前後の医療機器承認審査(認証含む)生物学的安全性評価について

## 【原則論】

医療機器の意図する使用方法等から予見されるハザードを特定し、生物学的な有害作用(毒性ハザード)のリスク評価を行なう→主に人体接触の有無を中心に確認

### <生物学的安全性としてリスク評価を考える項目>

- ・原材料由来
- ・製造工程由来(滅菌、工程の変更)
- ・付加価値(コーティング、薬剤)
- ・使用方法→人体への接触部位及び期間における評価

Annex Bの中で、ISO14971のリスクマネジメントプロセス中の生物学的安全性評価についての位置付け説明が追加

現在

- JIS T及び生安通知「考慮すべき評価項目」の星取表から、当該医療機器のリスク評価に必要な評価試験を選び、試験を実施(※)。
- 化学的分析をISO14971に基づき実施

改正後

- リスク評価の明確化(見える化?)  
「リスクアセスメント」を必ず実施する
- ・事前に物理学的及び化学的情報を収集し、リスクを評価する
- 「情報」による評価を行ない、必要に応じて評価が必要な生安試験も実施

### <申請書>

- ・STED: 生安評価の概要及び実施した試験のダイジェスト、もしくは、既承認前例や既存毒性データ等から試験実施の省略の妥当性を考察し、安全性評価を行なう。
- ・添付資料: 実施した試験の最終報告書(※)

※高度管理医療機器ではGLP準拠試験であること

### 問題点:

ISO10993-17や-18が改正中のため、具体的な「情報の解釈」や「リスクアセスメント」の対応方法が定まっていない  
→申請者の解釈にバラツキ発生の可能性あり!

「通知改正の主な変更点は？」

医療機器の分類		接触期間	生物学的安全性評価項目																		
機器の種類		A: 一時的接触 (24時間以内)	細胞毒	感	刺	毒	垂	遺	伝	毒	性	発	熱	性	埋	植	血	液	適	合	性
		B: 短・中期的接 触 (1~30日)																			
		C: 長期的接触 (30日を超える もの)																			

現行の生安通知の星取表が大きく変更します！

表面接触機器	粘膜	A	○	○	○																		
		B	○	○	○																		
		C	○	○	○																		
体内と体外とを連結する機器	粘膜	A	○	○	○																		
		B	○	○	○																		
		C	○	○	○																		
	骨/骨/歯質	A	○	○	○																		
		B	○	○	○																		
		C	○	○	○																		

改正ISO、改正JIS、改正生安通知では、  
評価項目数が変更されます！

注) 今まで通りでは、評価が足りなくなるものがでてきます！

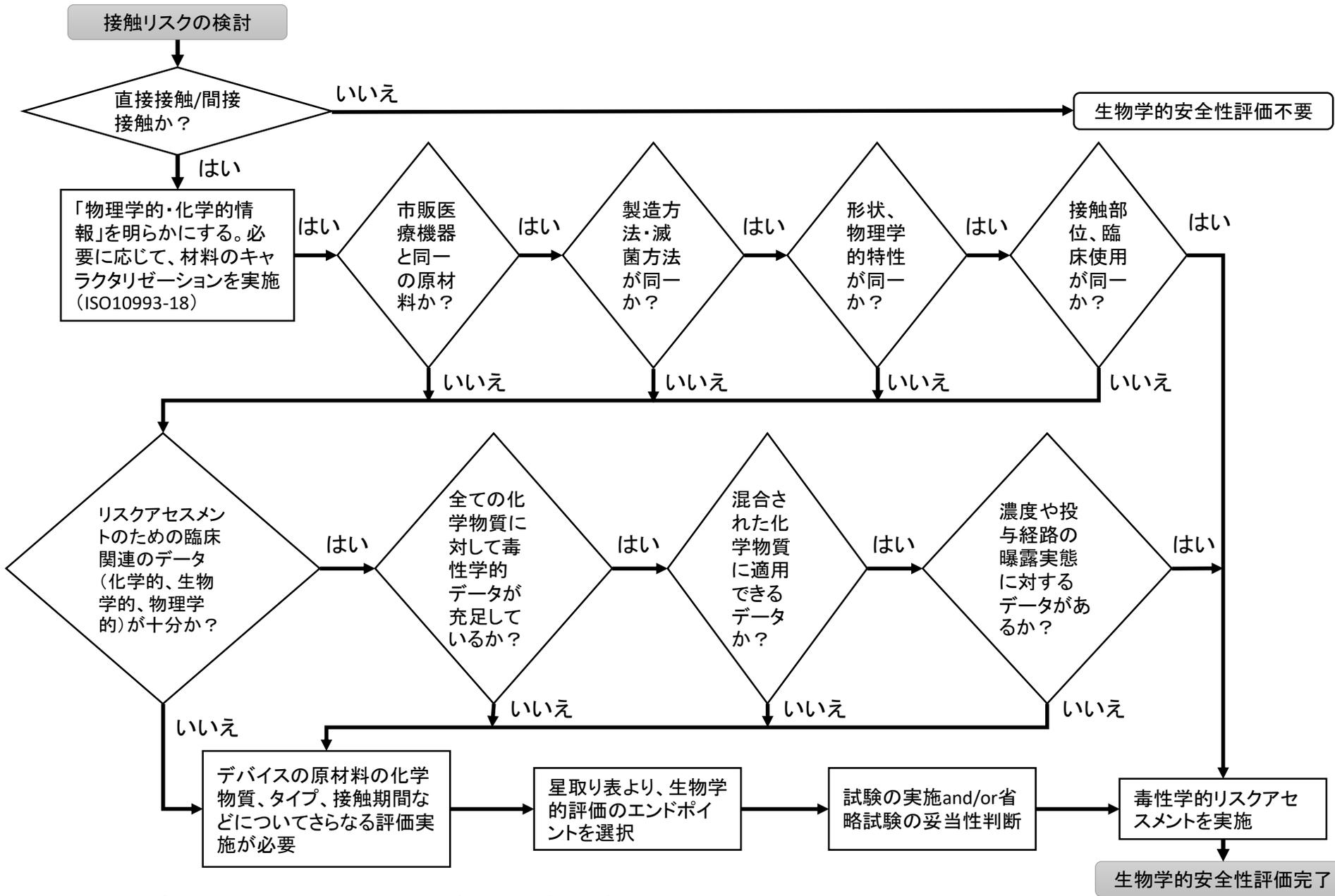
		C	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
--	--	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

# ●新ISOによる評価項目の内訳→ハイライト部分が新規追加

接触期間（累積）： 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）		生物学的安全性評価項目														
		物理学的・化学的情報	細胞毒性	感作性	刺激性/皮内反応	発熱性	急性全身毒性	亜急性全身毒性	亜慢性全身毒性	慢性全身毒性	埋植	血液適合性	遺伝毒性	がん原性	生殖発生毒性	生分解性
非接触機器																
表面接触機器	皮膚	A	要	E	E	E										
		B	要	E	E	E										
		C	要	E	E	E										
	粘膜	A	要	E	E	E										
		B	要	E	E	E		E	E			E				
		C	要	E	E	E		E	E	E	E	E		E		
	損傷表面	A	要	E	E	E	E	E								
		B	要	E	E	E	E	E	E			E				
		C	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E	
体内と体外を結ぶ機器	血液路間の	A	要	E	E	E	E	E					E			
		B	要	E	E	E	E	E	E				E			
		C	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	
	組織/骨/歯質	A	要	E	E	E	E	E								
		B	要	E	E	E	E	E	E			E		E		
		C	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E	
	循環血液	A	要	E	E	E	E	E					E	E*		
		B	要	E	E	E	E	E	E			E	E	E		
		C	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	
体内植込み機器	組織/骨	A	要	E	E	E	E	E								
		B	要	E	E	E	E	E			E		E			
		C	要	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E		
	血液	A	要	E	E	E	E	E				E	E	E		
		B	要	E	E	E	E	E	E			E	E	E		
		C	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	

要：リスクアセスメントに先立って必要な情報、E：リスクアセスメントにおいて評価するエンドポイント、\*：体外循環装置に使用される全ての機器は評価対象23

# 生物学的安全性評価におけるリスクアセスメントの流れ(デバイスのハザードを特定する)



※各カラム内容は、JIS及び通知のフロー図をわかりやすく編纂

つまり…

## ＜原則論＞

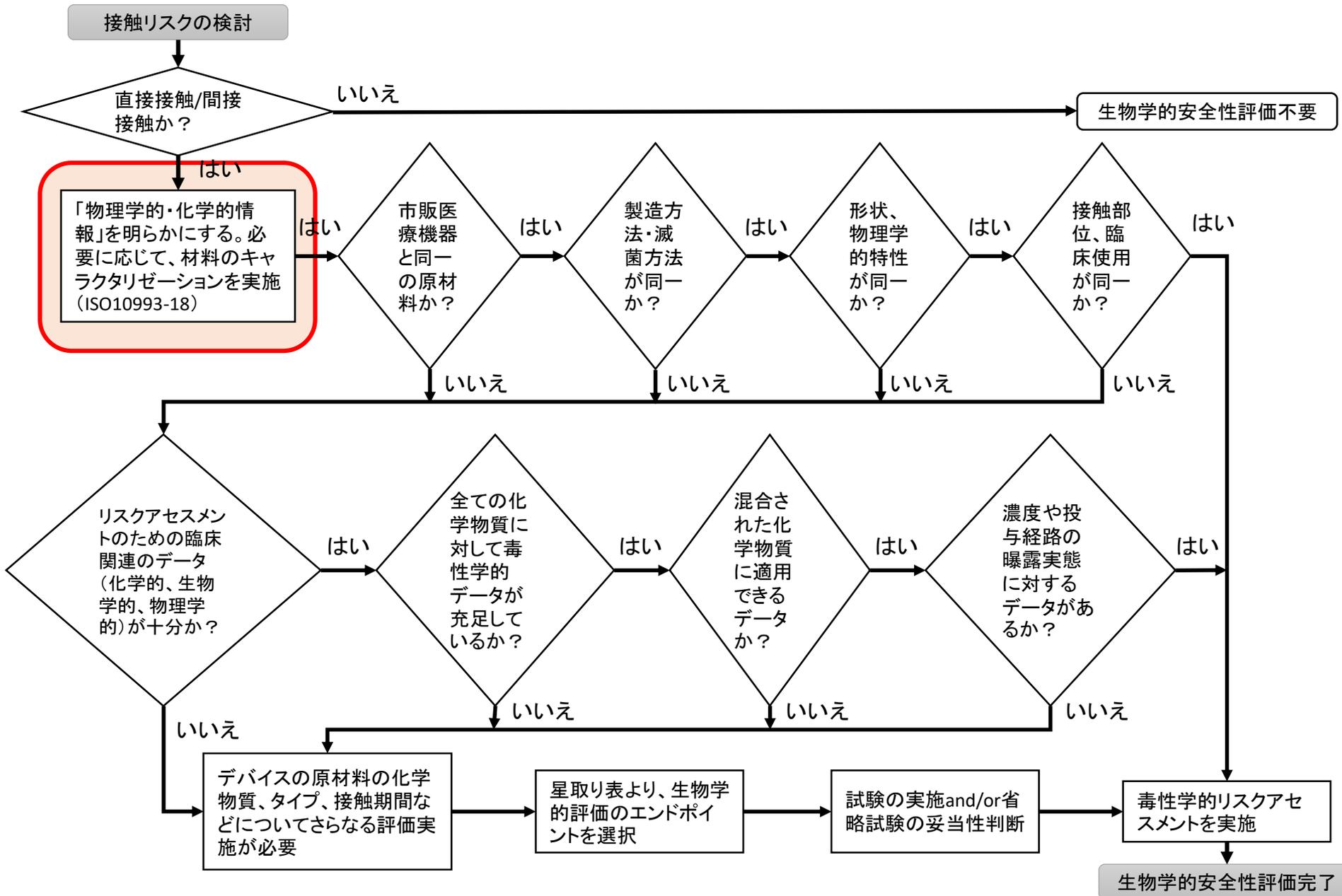
できるだけ動物試験を少なくして、適切な  
生物学的安全性評価を行うこと



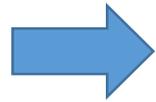
- ・同等性情報、使用前例情報を最大限利用し、試験省略の妥当性を丁寧に説明
- ・やむを得ず試験実施の場合は、動物代替試験を積極的に選択

# ISO10993-1:2018に従った生物学的安全性評価の流れ(例)

# 生物学的安全性評価におけるリスクアセスメントの流れ(デバイスのハザードを特定する)



●「物理学的・化学的情報」として必要とされること



総合的な製品の情報と生物学的ハザードや臨床上のリスクをどのように見積もり、どのような生物学的安全性評価を実施するかの説明

①機器の形状・構造 Device description

②生物学的ハザード検出 Biological Hazard identification

<原材料中のリスク> ※生体分解性のものは分解産物についても確認

<製造工程中のリスク>

・添加剤の有無、製造工程中の残留物の有無、滅菌工程や洗浄工程時の残留物の有無の確認 → 化学物質の毒性データを確認

③臨床使用上のリスク分析 Risk analysis of actual clinical situation

・実使用における生体接触リスク評価、販売実態データ、不具合発生時のデータ解析



●生物学的リスク分析を実施し、デバイスの生物学的安全性評価に必要なエンドポイントとなる試験の選定とその試験の実施有無の妥当性を説明する



## Step1 本品の機器情報の確認

- 本品構成の原材料(公的規格の有無)
- 使用目的及び適応患者
- 外観形状・色・サイズ
- 機器全体の構成
- 包装形態(※生物学的安全性評価に関係する場合)
- 滅菌の有無
- 吸収(分解)性材料含有の有無
- 接触/非接触の有無
- ヒトに接触する部分の機器の構造及び接触期間
- 安定性
- 保存期間(有効期限がある場合はその情報も)

すでに、申請書(別紙規格含む)に書いてある内容

※【申請書】「形状、構造」、「原材料(別紙規格)」、「製造方法」、「外観写真」など参照



## Step2 本品リスクの洗いだし

### <リスクの洗いだし>

#### ●原材料中のリスク

※生体分解性のものは分解産物についても確認

#### ●製造工程中のリスク

※添加剤や不純物の有無、製造工程中の残留物の有無、滅菌工程や洗浄工程時の残留物の有無の確認

→ 化学物質の毒性データ(文献、公的規格などの有無)を確認

#### ●臨床使用上のリスク

・実使用における生体接触リスク評価、販売実態データ、不具合発生時のデータ解析

STED: 生物学的安全性評価の項目内で本品の潜在的リスクとして述べる



# Step3 エンドポイント試験の選択と試験実施有無の妥当性確認

接触期間（累積）： A: 一時的接触 (24時間以内) B: 短・中期の接触 (24時間を超え30日以内) C: 長期的接触	生物学的安全性評価項目													
	物理学的・化学的性質	細胞毒性	感受性	刺激性 (皮内反応)	発熱性	急性全身毒性	亜急性全身毒性	亜慢性全身毒性	慢性全身毒性	埋植	血液適合性	遺伝毒性	がん原性	生殖発生毒性

STEDの生安評価において、以下の結果を記載

●評価に必要な試験のリストアップの適切性を確認した結果

●試験を実施する場合、省略する場合の妥当性の説明

体内植込み機器	循環血液	A	要	E	E	E	E	E			E	E				
		B	要	E	E	E	E	E			E	E	E			
		C	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		
	組織/骨	A	要	E	E	E	E	E								
		B	要	E	E	E	E	E			E		E			
		C	要	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E		
		血液	A	要	E	E	E	E	E			E	E	E		
			B	要	E	E	E	E	E			E	E	E		
			C	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	

# 生物学的的安全性評価試験について

# 主な生物学的安全性試験と関連情報

- 抽出媒体の選択方法について
- 遺伝毒性試験
- 発がん性試験
- 細胞毒性試験
- 感作性試験
- 刺激性試験
- 埋植試験
- 全身毒性試験
- 発熱性試験
- エンドトキシン試験 (non-GLP)
- 血液適合性試験
- 生殖発生毒性試験

# ●生物学的安全性評価のエンドポイントとすべき試験の種類

接触期間（累積）： 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)		生物学的安全性評価項目														
		物理学的・化学的情報	細胞毒性	感作性	刺激性/皮内反応	発熱性	急性全身毒性	亜急性全身毒性	亜慢性全身毒性	慢性全身毒性	埋植	血液適合性	遺伝毒性	がん原性	生殖発生毒性	生分解性
非接触機器																
表面接触機器	皮膚	A	要	E	E	E										
		B	要	E	E	E										
		C	要	E	E	E										
	粘膜	A	要	E	E	E										
		B	要	E	E	E							E			
		C	要	E	E	E							E	E		
	損傷表面	A	要	E	E	E										
		B	要	E	E	E										
		C	要	E	E	E							E	E		
体内と体外を結ぶ機器	血液路間接的	A	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	
		B	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	
		C	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	
	組織/骨/歯質	A	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	
		B	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	
		C	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	
	循環血液	A	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	
		B	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	
		C	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	
体内植込み機器	組織/骨	A	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		
		B	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E			
		C	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E			
	血液	A	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		
		B	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		
		C	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		

物理学的・化学的情報を整理後、必要に応じて試験を実施する

# 抽出媒体の選択方法について

## ●医療機器の材料特性を考慮する。

例えば、化学物質、水に溶/不溶、金属、低分子・高分子有機化合物(樹脂)・・・

## ●製品の使用条件を考慮する。

例えば、接触部位、期間

## ●試験の目的を考慮する。

例えば、ハザードの検出/臨床使用時のリスク評価

## ●各試験に必要な抽出時間の適切性を考慮する。

例えば、実臨床時とワーストケースどちらを選ぶか？

## 変異原性 (mutagenicity) とは？

- ・生体の遺伝物質に作用し、突然変異を起こす力＝遺伝毒性
- ・体細胞に作用する場合：癌化や老化に関係
- ・生殖細胞に作用する場合：次世代に影響

## 突然変異 (mutation) とは？

- ・遺伝子突然変異 (gene mutation)：体細胞変化においては発がん性に関係
- ・染色体異常 (chromosomal aberration)：染色体の数や形態が変化する

## ＜主な変異原性試験法＞

指標	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>
遺伝子突然変異	AMES テスト ( <u>復帰突然変異試験</u> ) 培養細胞法 ( <u>マウス・リンフォーマTK突然変異</u> ) その他	スポットテスト 特定座位法 その他
染色体異常	培養細胞法 ( <u>染色体異常試験</u> ) その他 ( <u>姉妹染色体交換</u> )	小核法 ( <u>小核試験</u> ) 優性致死法 相互転座 その他
DNA損傷	Rec-assay 不定期DNA合成	—

## 発がん性 (carcinogenicity) とは？

- ・生体に作用し、癌を発生させる作用

## 発がん物質の種類は？

● 遺伝子毒性型発がん物質 (genotoxic carcinogen)

→ 変異原性に基づく化学物質

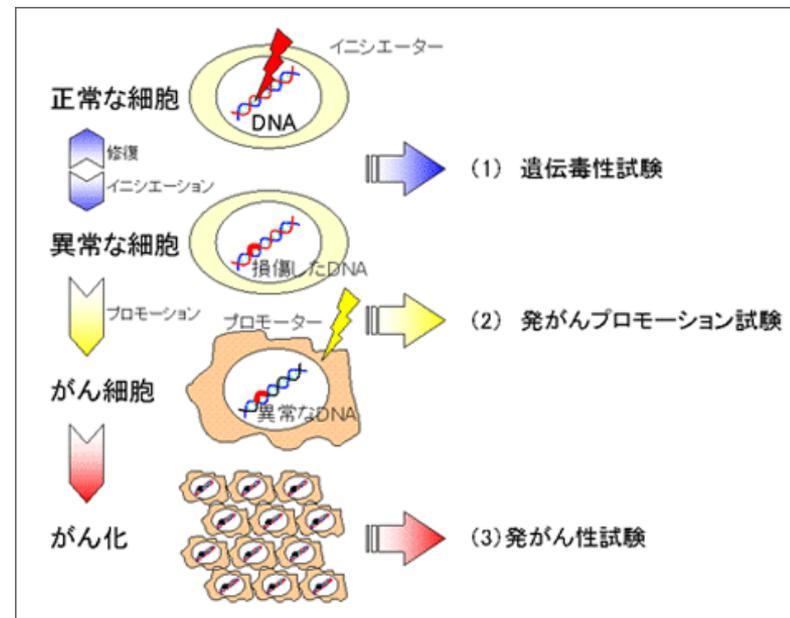
(遺伝子に直接的な影響)

→ 遺伝毒性試験でスクリーニングが可能

● 非遺伝子型発がん物質 (non-genotoxic carcinogen)

→ 遺伝子に直接的な障害を与えずに発がんを起こす

→ 遺伝子毒性試験ではスクリーニングができない(動物への長期間投与など)



引用:花王

## 発がん性が懸念される場合は？

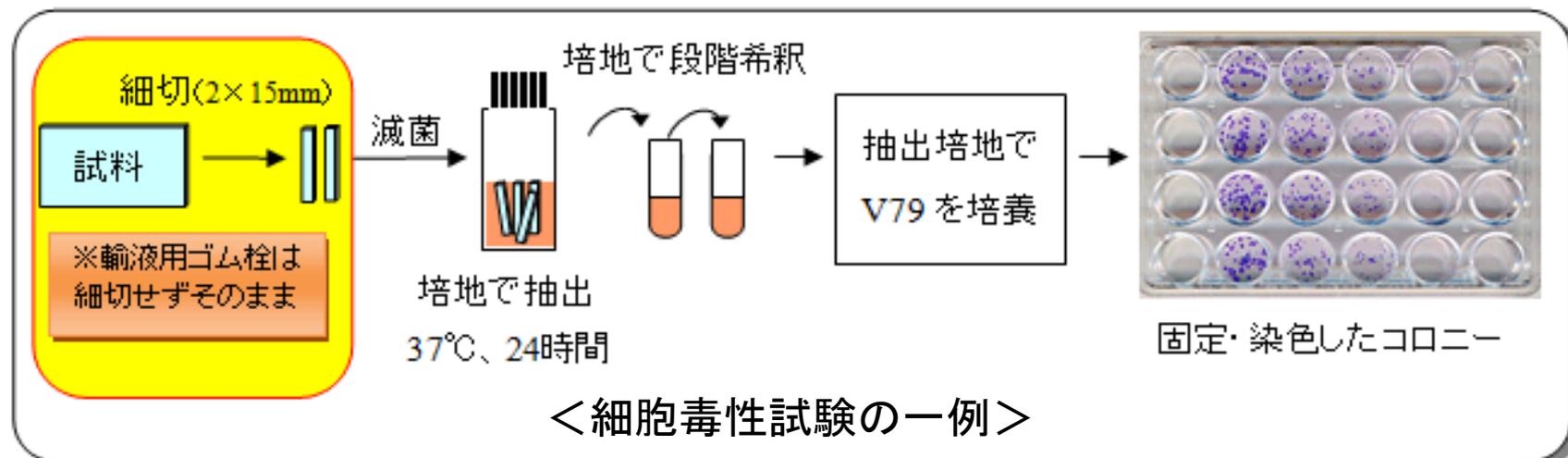
- ① 遺伝毒性試験成績からがん原性が懸念される
- ② 同一原材料などでヒト関連がん原性が知られている
- ③ 構造活性相関から遺伝毒性またはがん原性が示唆される
- ④ 長期試験(亜急性毒性、亜慢性毒性など)から前がん病変が認められる
- ⑤ 未変化体or代謝物が長期間組織に停滞し、局所の組織変化あるいは病的反応を引き起こす

## 細胞傷害 (cellular injury) とは？

- ・低酸素症、物理的因子、化学的因子、感染因子、免疫反応、栄養因子
- ・直接的な障害と環境変化による二次的な障害

## 細胞毒性試験の位置付け

- ・動物レベルでの毒性試験結果をより単純な試験系として、細胞レベルで明らかにしようとするもの
- ・全てのカテゴリーのデバイスに対して実施される試験
- ・材料からの抽出成分と細胞の接触後の反応により評価を行なう
- ・生物学的安全性試験の中では感度が高い試験



## 感作性試験

- ・有害性の未知な因子の生体リスクのスクリーニング試験
- ・材料から遊離してくる化学物質のヒトでの接触アレルギーリスクを予知
- ・経口や吸入曝露による感作性を検出するものではない

### 免疫毒性と抗原性とは？

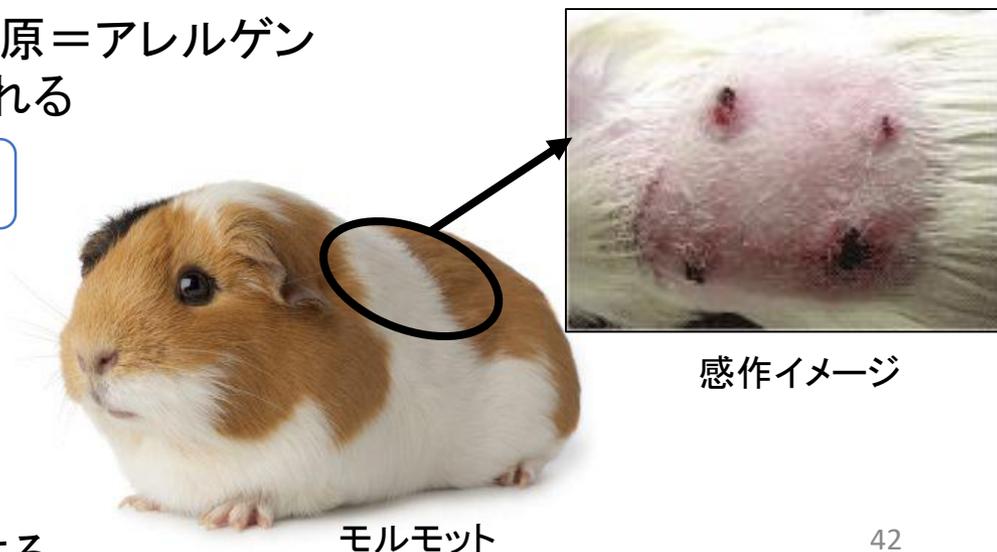
- ・免疫機構に起った組織学的変化及び諸応答の変容を免疫毒性という
- ・化学物質自体が抗原となって起る生体にとって不利益なアレルギー反応を抗原抗体反応という
- ・有害物質→生体に作用→諸応答の変化→組織学的変化(組織学的変化より早く発現)

### アレルギー反応とは？

- ・必要ではない、好ましからざる免疫応答によって生体が障害されるなどの不利益がおこること、過敏反応
- ・アレルギー応答を起こすことになった抗原＝アレルゲン
- ・アレルギー反応は、I型～IV型に分類される

### 感作性の要因とは？

- 1)化学物質の感作性の強さ  
→ 動物で確認、ヒト臨床使用前の確認
- 2)その物質の製品中の濃度と溶出性  
→ 化学分析、ヒト臨床使用前の確認
- 3)そのような製品の使用形態(頻度)
- 4)使用者の体質により毒性強度が変化する



モルモット

感作イメージ

・原因物質よりダメージを受けた皮膚の細胞から放出された炎症メディエーターによって生じる可逆的な炎症反応

## 刺激性の要因とは？

- 1)被験物質の毒性ポテンシャル
- 2)被験物質の皮膚透過性
- 3)炎症メディエーターの変動
- 4)被験物質の皮膚内代謝

※(動物を用いない)動物実験代替法には1)~4)のいずれかが含まれていること

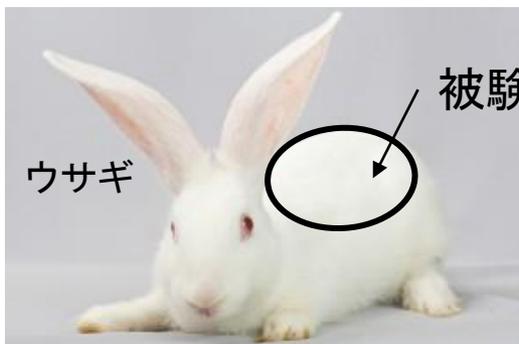
皮膚刺激：  
刺激性(可逆的)や腐食性(不可逆性)の物質に区別。

## 眼刺激試験とは？

- ・眼に接触する可能性のあるもの(コンタクトレンズなど)
- ・結膜の充血、浮腫、角膜の混濁

## 光毒性試験とは？

- ・主に医薬品において、光が関与して初めて発生する刺激反応
- ・光感受性物質を含む製品において評価される(皮膚塗布剤)



投与物質が原因で、投与部位が紅斑・浮腫などの炎症反応を示す



**刺激性あり**

- ・生体内に埋植/留置される物質の局所組織に与える影響
- ※動的な負荷を受けるような機械的/力学的影響をみるものではない

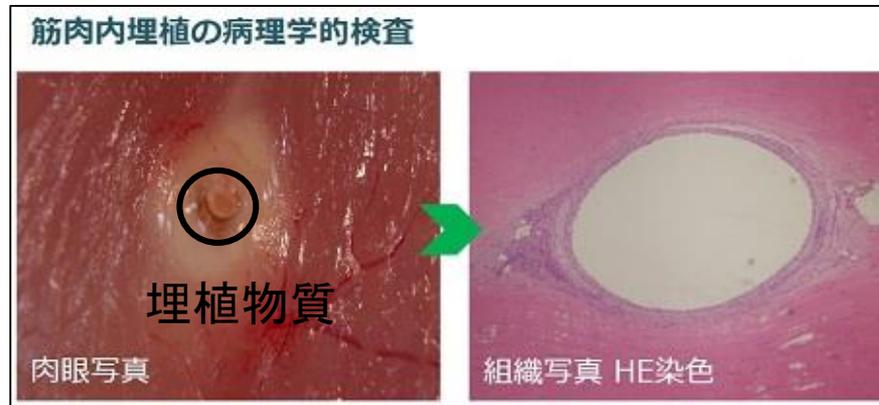
## 埋植試験の種類

- ・現在では、可能な限り実臨床使用実態に合わせた埋植部位を選択
- ・「皮下埋植試験」、「筋肉埋植試験」、「骨内埋植試験」、及び「脳内埋植試験」
- ※使用模擬試験の位置づけとし、上記部位以外での埋植評価が行われる場合もある

## 埋植試験の評価

- ・埋植した周辺組織の評価がメイン
- ・全身性の毒性が確認できる検査項目を入れれば、全身毒性試験として評価可能

注意: 吸収性素材の観察期間は、埋植試験を実施する前に、製品の分解挙動や吸収・代謝の状況を確認してから設定すること



- ・哺乳類動物により医療機器や全身の毒性を評価する試験系で、曝露時間により試験を分けている
- ・投与経路は静脈か腹腔内

### 急性全身毒性試験とは？

- ・最終製品または原材料から抽出した溶液中に急性の全身毒性を有する物質が存在しないことを確認する

※医薬品の「単回投与試験」では、他の試験で用いられないような高用量の被験物質を曝露させ、毒性の推移を解明することであり、医療機器の急性全身毒性試験とは評価する目的が異なる。投与量反復とは異なる。

### 亜急性全身毒性試験とは？

- ・試験検体の反復又は継続的曝露後24時間以降～28日までの時期に生じる毒性（反復投与期間：14～28日間→静脈投与14日間、その他14～28日間）

### 亜慢性全身毒性試験とは？

- ・寿命の一部の期間、試験検体を反復又は継続的に曝露することにより生じる毒性（反復投与期間：齧歯類90日間、他の動物種では寿命の10%を越えない期間。静脈内投与の場合は14～28日間）

### 慢性全身毒性試験とは？

- ・寿命の過半の期間（通常10%を越える期間）にわたり、試験検体を反復又は継続的に曝露することにより生じる毒性（通常、6～12か月の期間で実施される）

- ・新しい材料中の発熱性物質の存在有無を製品設計段階で調べる試験
- ・(工程管理)最終製品が患者に使用する際に体内に入って発熱するかどうか？

## 発熱性物質とは？

- ・合成ポリマーの添加された化学物質
- ・天然由来の生体材料(コラーゲン、ゼラチンなど)のエンドトキシン など

【エンドトキシン】 グラム陰性菌

【非エンドトキシン】 製品由来の物質、グラム陽性菌、病原性真菌、ウイルス

※別途製造工程中の「エンドトキシン」管理については、「エンドトキシン試験」で確認される



抽出物投与



抽出物中の物質が原因で、  
投与動物を発熱させる



**発熱性あり**

### 天然由来の医用材料とは？

- ・キチン、キトサン、植物ガム、ペクチン、アルギン酸、コラーゲン、ゼラチン など

### エンドトキシン試験方法は？

- ・第十六改正日本薬局方エンドトキシン試験 または JIS K 8008 4.3で規定
  - ・抽出物に特殊な試薬で反応をみる
- ※その他、様々な医療機器の承認基準にも要求事項がたてられている

### エンドトキシン汚染リスクの高いと考えられる医療機器は？

- ・天然由来原料から構成されている医療機器
- ・生体吸収材料の医療機器(分解産物が循環血液に取り込まれ排出される)
- ・原材料由来のエンドトキシン混入リスクが高い場合(製造工程以外で混入する場合)

※循環血液に接触する医療機器は一律リスクが高いものと位置付け、エンドトキシンの混入がないことが求められている

血液適合性試験の種類は？

試験項目 (Test category)		評価項目 (Tests by categories)	
溶血性	材料起因	遊離ヘモグロビン測定 (ASTM、NIH)	
	機械的因子起因	遊離ヘモグロビン測定	
血栓性	<i>In vitro</i>	血液凝固	トロンビン-抗トロンビン複合体 (TAT)、フィブリノペプチド A(FPA)、部分トロンボプラスチン時間(PTT)
		血小板活性化	血小板数及び活性化マーカー (血小板放出因子及び活性化マーカー ( $\beta$ -トロンボグロブリン( $\beta$ -TG)、血小板第4因子(PF4)、トロンボキサンB2(TxB2))、 または走査型電子顕微鏡検査による血小板形態観察
		補体	SC5b-9 (C3aを追加してもよい)
		血液学	全血算(CBC)、白血球活性化因子
	<i>In vivo/Ex vivo</i>	肉眼的観察、閉塞率、解剖学的検査、病理組織学的検査、走査型電子顕微鏡検査	

- ・化学物質の生殖発生に対する悪影響を検出するスクリーニング試験
- ・ヒトへの外挿性

## 発生毒性とは？

- ・環境要因が生殖細胞の形成から受精、子宮内発育、出生、成熟から死に至る発生過程のいずれかの時期に作用して、早期死亡、発育遅延、形態異常、機能異常を惹起する能力
- ・着床前期、器官形成期、胎児発育期への時期特異性の毒性を確認

## 生殖毒性とは？

- ・主に親世代からみた環境要因による不妊や次世代の発育異常
- ・雄：精子形成や性行動、生殖器等への毒性
- ・雌：性周期、性行動、受精、着床、妊娠、分娩、哺育行動等への毒性

## <試験の種類>

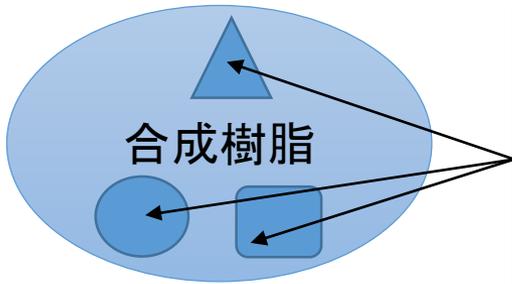
※実際の医薬品の毒性評価ではいくつかの試験の組合せを行い、柔軟な選択による評価が行なわれている

- 「初期胚発生」に関する試験：受胎能～着床まで
- 「出生から母動物の機能」に関する試験：出生前～出生後
- 「胚・胎児発生」に関する試験

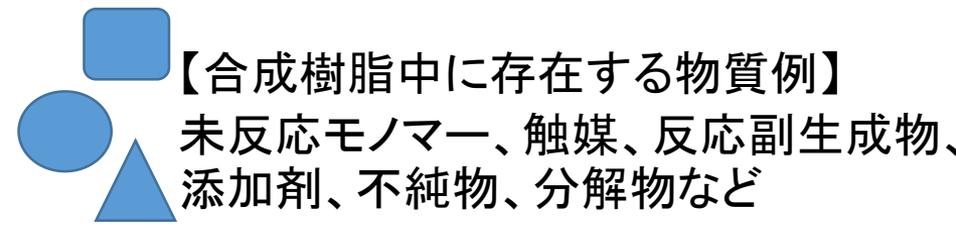
# 化学分析データ取り扱いの難しさについて

# 化学物質特性評価の流れ

## ●高分子化学物質(合成樹脂など)のリスク評価について



合成樹脂中に存在して溶出する化学物質は体内に吸収される可能性がある



- ・合成樹脂などの高分子自体は分子量が大きい  
ため、吸収されにくい
- ・多様な物質から合成されている

### <問題>

- 全ての物質について、安全性情報が十分にあるわけではない
- 高分子化学物質中の全ての物質を同定・評価することは非現実的
- 体内への移行量の測定は困難(様々な条件下で使用される)

ハザード検出においては、苛酷条件下の抽出も必要

例えば。。Ti など

### <対応>

- 臨床使用実態を模擬した溶出試験で溶出量を求め、換算式により推定曝露量を算定
- 臨床使用実態を模擬した溶出試験で溶出量に応じ、毒性試験を実施

生物学的安全性の評価を行なう際、少数の物質が変化していく医療機器においては、抽出物の化学分析データなどを用いたケミカルキャラクタリゼーションは実用的である

<ケミカルキャラクタリゼーションデータをどう使うべきか？>

●ハザード検出ツールとして:

例:ケミカルキャラクタリゼーションの結果、尿毒性の可能性があると特定された物質を含むデバイスであれば、全身毒性試験(急性、亜急性)での評価を行う

●リスクの見積もりツールとして:

最終製品から溶出される成分が、使用される環境をシミュレートでき、十分な毒性学的閾値が得られるなら有害事象が起る可能性のある閾値と実際の曝露量を比較して生物学的安全性を評価することができる

# 化学分析データ取り扱いの難しさ

<化学分析は万能ではない！>

●医療機器を溶出したものを分析する場合、結局、何がでてくるのかわからないし、すべてを同定することは不可能(想定しづらい)

●一つの分析条件で、全ての化学物質を網羅することは不可能

●物質と検出原理との相性で感度は大きく変わってしまう(好きなように検出力を調整できる)

●すでに、ISO/TC194のWG15ベルリン会議において、多施設間比較による分析結果が、大きく異なることが示されている  
→個々の分析レポートまでさかのぼり確認する必要がある

中身をじっくり見ないと分析結果がOKか判断できない

化学物質のリスクは、当該物質の性格・特徴・使用方法などに応じて、適切な手順・手法により精確に評価されなければならない

やみくもに分析しても、何もわからない！解決しない！

実は、、  
特に、接触リスクの低いデバイスにおいては、普通に試験を実施したほうがコスト・効率がよい！

それでも、、、どうしても化学分析で評価するなら・・・

# PMDAが行う対面助言について

## 医療機器評価相談（安全性）4試験以上

- 医療機器に使用した原材料の生物学的安全性、医療機器及び併用する医療機器の電気的安全性等、非臨床試験での安全性に関し、相談を受け指導及び助言を行う（実施済みの試験結果について対応）
  - 生物学的安全性試験の妥当性
  - 原材料の動物試験の評価 など

●認証基準の該当性が未確認の品目であれば、安全性評価の妥当性に関して当該相談(PMDAの対面助言)で受け付けます

●医療機器評価相談(安全性)では、化学分析結果やその結果を利用して生物学的安全性試験実施を省略することの妥当性について個別に確認することができます

# まとめ(認証・承認共通)

- 生物学的安全性評価のレポートリーが増えます  
→ひたすら試験を実施するのではなく、様々な化学的・物理学的情報を利用することで生物学的安全性評価を効率よく行うことができます
- 星取表の試験さえ実施すれば終わり。という安易な対応ができなくなります  
→特に試験省略の場合は、積極的にPMDAの対面助言を利用していきたい・・・
- 申請者の説明事項(評価にいたるまでの考察等)が増えます  
→STEDに評価の経緯や結果の説明をしっかり記載する必要があります  
つまり、、審査する内容が増えます