

グループワーク (質問と回答)

①原材料特定

原材料のみが変更する申請資料において、申請者は「変更する原材料が既承認・認証前例があることから、生物学的安全性試験は行わない」と説明している。

・参考1:平成25年3月29日付け薬食機発0329第7号「医療機器の原材料の変更手続について」

・参考2:平成16年11月15日付事務連絡 医療機器審査No.19

Q1:使用前例の根拠として、下記に示すように既認証品の申請書 原材料欄の別紙規格の写しが添付されていた。この記載内容をもって、生物学的安全性試験が省略可能と判断できるか？(歯科用医療機器を除く)

Q2:STEDで説明(記載)されるべきポイントは？

A. 一般名又は通称	ポリカーボネート
B. 一般的な化学情報	
1. 化学名	Polycarbonate
2. CAS 番号、USAN 名、化審法届出番号	-
3. 構造式	-
4. 分子量、その他	-
C. 原材料製造者等からの情報	
1. 製造業者名	-
2. 製品名(または商品名)	-
3. 製造番号あるいは記号	-
4. 原材料規格、製品仕様	-
5. 添加剤成分の種類と配合量	-
D. 公的規格名と番号	
1. JIS、ISO およびASTM の医療機器材料規格	-
2. JP、USP、EP の医療機器又は医薬品規格	-
3. その他の公的規格	-
E. マスターファイル登録番号	-
F. 化学分析	
1. 有機溶媒抽出物の同定と定量	-
2. 材料化学試験	-
3. ポリマー構造の解析	-

回答(例)

Q1:使用前例の根拠として、下記に示すように既認証品の申請書 原材料欄の別紙規格の写しが添付されていた。この記載内容をもって、生物学的安全性試験が省略可能と判断できるか？(歯科用医療機器を除く)

A1: 不可

理由: 化学名だけでは使用前例同一品と特定できない
※歯科用医療機器については、関係通知を参照のこと

受け入れ可能な記載例: 事務連絡No.19を参考とする

A. 一般名又は通称	ポリカーボネート
B. 一般的な化学情報	
1. 化学名	Polycarbonate
2. CAS 番号、USAN 名、化審法届出番号	-
3. 構造式	-
4. 分子量、その他	-
C. 原材料製造者等からの情報	
1. 製造業者名	XXXX株式会社
2. 製品名(または商品名)	ABCDE-1
3. 製造番号あるいは記号	0000000ABC
4. 原材料規格、製品仕様	-
5. 添加剤成分の種類と配合量	ABC繊維: <XX%
D. 公的規格名と番号	
1. JIS、ISO およびASTM の医療機器材料規格	-
2. JP、USP、EP の医療機器又は医薬品規格	-
3. その他の公的規格	-
E. マスターファイル登録番号	-
F. 化学分析	
1. 有機溶媒抽出物の同定と定量	-
2. 材料化学試験	-
3. ポリマー構造の解析	-

Q2:STEDで説明(記載)されるべきポイントは？

A2:承認又は認証前例により生物学的安全性試験を省略する場合、少なくとも次の事項について説明が必要

- ・原材料の同一性
- ・製造工程、滅菌の同等性(製造工程が異なる場合、その影響が無いか。)
- ・使用部位、使用期間のリスクが同等以上

②長期埋植系のデバイス評価 (例：非吸収性縫合糸)

Q1:

下記、非吸収性縫合糸における生物学的安全性試験/評価として受け入れ可能と考えられるものはどれか？その理由/根拠も含めて説明してください(複数選択可)

試験A: 埋植試験の結果をもって、急性全身毒性試験の評価を行う(埋植試験と急性全身毒性試験で要求されている項目を評価する試験デザイン)

試験B: 埋植試験の結果をもって、亜急性全身毒性試験の評価を行う(埋植試験と亜急性全身毒性試験で要求されている項目を評価する試験デザイン)

試験C: 埋植試験の結果をもって、遺伝毒性試験の評価を行う

Q1: 下記、非吸収性縫合糸における生物学的安全性試験/評価として受け入れ可能と考えられるものはどれか？

A1:

試験B: 埋植試験の結果をもって、亜急性全身毒性試験の評価を行う(埋植試験と亜急性全身毒性試験で要求されている項目を評価する試験デザイン)

<その他の試験が受け入れ不可能な理由>

試験Aについて:

●急性全身毒性試験は、試験資料から抽出した抽出液中に急性全身毒性を有する物質が存在しないことを確認する試験であることから、局所性の評価を主とした試験では評価することができない。

試験Cについて:

●遺伝毒性試験は、1個の細胞に生じたDNA傷害から派生して、細胞や個体レベルでの遺伝子突然変異を誘発する遺伝毒性物質の検出を目的とする試験である。

このため、通常、生物学的安全性評価として求められている遺伝毒性試験は、試験評価系が確立された、細菌を用いた「復帰突然変異試験」や哺乳類細胞を用いた「染色体異常試験」などで評価される。

Q2:

(亜)慢性全身毒性試験やがん原性試験を実施せずに、非吸収性縫合糸における長期全身毒性の生物学的安全性評価を行う際、どのような点について評価/説明が行われていれば受け入れ可能か？

なお、本品の原材料や製造工程中の不純物等の化学物質は、初めて人に使用される等の特段の新規化合物ではない。

Q2: (亜)慢性全身毒性試験やがん原性試験を実施せずに、長期全身毒性の生物学的安全性評価を行う場合は？

A2:

①生体影響があると考えられる化学物質の情報が把握できていること

- ・既承認/認証品の原材料同一性
- ・製造工程、滅菌の同等性(製造工程が異なる場合、その影響が無いか。)
- ・使用部位、使用期間のリスクが同等以上
- ・実臨床下における有害事象の情報

②最終製品から生体に影響があると考えられる化学物質がわかっており、それらの長期毒性評価が文献や毒性データベースおよび毒性試験結果などから確認できること

以上の評価が適切に行われ、説明ができていれば省略可

Q3:

以下の評価結果はどの部分が受け入れ可能で、どの部分が受け入れ不可と考えるか？

<STED記載の評価内容>

1. 細胞毒性、感作性、刺激性、発熱性、埋植については試験を実施し、且ついずれも問題となる結果はなかった
2. 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・遺伝毒性・発がん性については溶出試験を行い化学分析をおこなった。各分析結果について各物質の毒性を示唆するデータは得られておらず、抽出試験においても新規原材料由来の物質が検出されていないことからリスクは許容できる。

<実施された化学分析の概要(分析レポート添付あり)>

- ① 無機化合物(金属): 50°Cの水で24h抽出、ICP-MSにより定性・定量
- ② 有機化合物のうち、揮発性の物質: 50°Cの水/エタノール/ヘキサンで24h抽出、GC-MSにより定性・定量
- ③ 有機化合物のうち、半揮発性・無揮発性の物質: 50°Cの水/エタノール/ヘキサンで24h抽出、LC-MSにより定性・定量

Q3: 化学分析データが入った生物学的安全性評価結果

A3:

1. については、実施した試験結果を受け入れることは可能

2. については、受け入れ不可

主な理由:

●分析の目的に合わせた分析種類であるかの妥当性の説明が不明

→そもそも何を分析したいのかわからない

●ICP-MS、GC-MS、LC-MSに用いる抽出物が適切に分離できているか不明

→分析したいものがわからないので、適切な抽出法がわからない

●質量分析だけですべての成分が特定できているか不明

●分析システムの妥当性説明が不明

●得られた閾値の算出方法や妥当性が説明できているか不明

●化学物質のリスク評価(毒性学的評価)が明確ではない

まだまだ指摘すべきところはたくさんある。。。。

→つまり、分析を用いた評価は、ISO/JIS試験を実施するほど容易ではない

各分析方法で測定できるもの

分析対象	分析方法
主成分、高分子 (ポリエチレン、ポリ塩化ビニル等)	・FT-IR(フーリエ変換赤外分光) ・不揮発性残渣の重量
揮発性物質 (残留モノマー、残留溶媒等)	・GC/MS (ガスクロマトグラフィー/質量分析) ・LC/MS (液体クロマトグラフィー/質量分析)
難揮発性物質 (可塑剤、酸化防止等)	・LC/MS (液体クロマトグラフィー/質量分析)
金属成分 (亜鉛、マグネシウム、ニッケル等)	・ICP(誘導結合プラズマ)

- 化学分析は、分析対象が分かっているときに、その分析対象を検出するための手段
- 分析対象に対して、最適な分析条件を設定することが必要
(抽出溶媒、検出器、カラム等)

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！

③試験結果に懸念が生じた場合

Q: XXXXの医療機器の生物学的安全性評価として、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験を実施し、細胞毒性が認められた場合、どのような審査を行うべきか？

●細胞毒性試験:「弱毒性」あり

- ・被験物質の24h及び72h抽出液、濃度100%における相対コロニー形成率0.0%であり、IC50:64%
- ・陽性対照(0.25%ZDBC)のIC50:57%

●感作性試験:「感作性なし」

●皮内反応試験:「刺激性なし」

Q: 生物学的安全性試験の結果に問題があった場合の審査方法

A: 「細胞毒性陽性」の考え方

●細胞毒性試験の結果は、他の生物学的安全性試験結果や医療機器の使用目的などを考慮して評価すべきである。

●細胞毒性作用有りという結果が得られた場合には、血清の濃度や血清不含の培養液を用いた抽出法による追加試験や原因物質の特定などの他の試験を実施することを検討する。

●何らかの細胞毒性作用が考えられる場合においても、それは生体内における毒性の可能性を示唆する結果ではあるが、必ずしも医療機器として不適切であるということの意味する訳ではない。

したがって、STEDでは以下のような論点の整理がなされることが重要

- ①原因の特定: 試験の状況から鑑みて、何が細胞毒性陽性を引き起こしたかの確認
- ②他の試験結果および生物学的安全性評価の分析
- ③総合的にみた本品の臨床使用方法を鑑みたリスク分析と評価

【細胞毒性試験の位置づけ】

●細胞毒性試験は感度の高い試験系であり、in vivoでの毒性作用の可能性を検索するために、全てのカテゴリーの医療機器の生物学的安全性評価項目となっている。

●本試験系は、動物レベルでの毒性試験結果を、より単純な実験系として、細胞レベルで明らかにしようとするものであり、主に、毒性発現メカニズムを明らかにするための手段として、初代培養細胞や樹立細胞株を用いて研究されてきた。

●しかし、通常試験に使用されている細胞株の場合には、生体臓器を構成する細胞とは異なる感受性をもっており、in vivoでの有害作用とは完全には相関しないことも常に考慮しておくことが重要である。

●その一方で、従来からある方法のみにとらわれることなく、科学的根拠に基づいた精度の高いデータを得るための代替試験法を取り入れて評価することも重要である。