

iii. 補足

補足内容

- i. 評価項目の増えたカテゴリの製品では、（多くの場合）追加項目は説明でOK
- ii. ISO 10993-18を利用した分析はオプション
- iii. 生物学的安全性の評価に文献利用可
- iv. 溶出物試験等、認証基準引用JISで規定された分析試験は従来通り（PMDAへの相談不要）

i. 評価項目の増えたカテゴリの製品では、 (多くの場合) 追加項目は説明でOK

新規格で評価項目の増えたカテゴリがある

例：材料由来発熱性、急性全身毒性、慢性、発がん性等

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	感受性	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	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										
		B	X	E	E	E	E	E	E				E					
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E		E		E			
	組織／骨／歯質	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		E		E			
循環血液	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		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				
		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			
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E		E		E			

- i. 評価項目の増えたカテゴリの製品では、
(多くの場合) 追加項目は説明でOK

材料由来発熱性、急性全身毒性が追加された理由

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**を経由して全身循環, リンパ系, and/or 脳脊髄液へ取り込まれる
- **体内・体外連結及び埋植機器**では全身の循環, 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は**すべて**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。

- i. 評価項目の増えたカテゴリの製品では、
(多くの場合) 追加項目は説明でOK

＜試験を実施せず、説明による評価を行う場合の例＞

- **急性全身毒性**：本品は、**損傷表面に短時間接触する**医療機器であり、溶出液が短時間で大量に体内に流入することはない。感度の高い抽出液を用いた細胞毒性試験においても、陽性反応が認められていないことから、急性全身毒性が認められる可能性は、非常に低いと考えられる。
- **材料由来発熱性**：本品の原材料は、**PTFE, PU**であり、血管内に用いられる医療機器の原材料として、多くの実績のあるものである。また、本品の使用時間は**短時間**であり、最終製品の溶出物が大量に溶出することは想定されないため、材料由来の発熱性が認められる可能性は非常に低いと考えられる。

Q2 : (亜) 慢性全身毒性試験やがん原性試験を実施せずに、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

急性全身毒性試験省略に係る追加説明

JIS T0993-1

6.3.2.6 急性全身毒性

「可能であれば、亜急性及び亜慢性毒性試験プロトコル並びに埋植試験プロトコルに急性全身毒性の評価を含めてもよい。」
という記載がありますが・・・。

⇒急性毒性は製品の溶液あるいは抽出液を一度に大量に静脈内（腹腔内）に投与した場合の毒性を評価する試験である。通常の反復投与毒性より大量に投与することから、1日目の投与後の評価では不十分である。また、埋植試験の埋植日直後では、埋植手術の影響が強く残っているため、評価不能である。

したがって、「可能な場合」は存在しない！

ii. ISO 10993-18を利用した分析はオプション

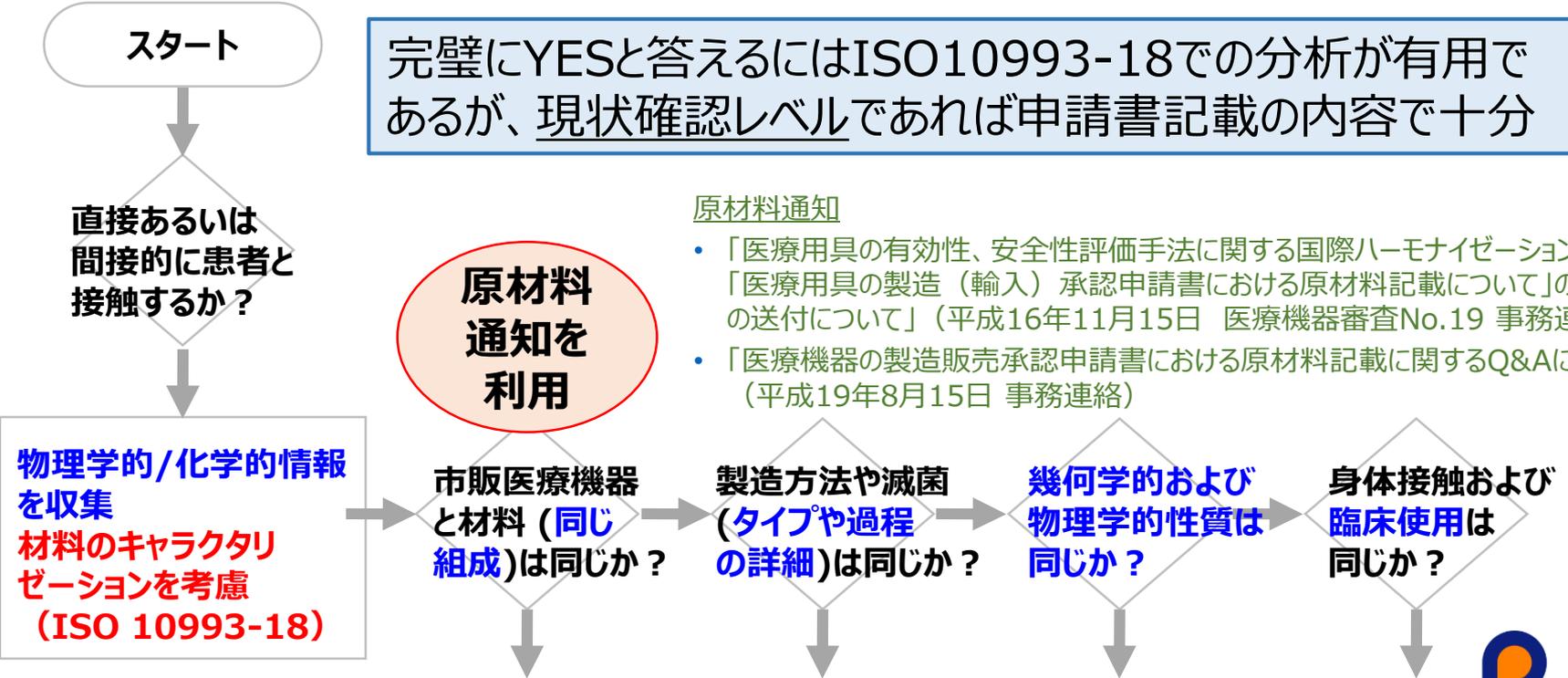
図1 リスクマネジメントプロセスの一環として実施する医療機器の生物学的安全性評価の体系的な手引（要約）に則って評価を行う際、フロー図の最初にある「物理学的・化学的情報を収集する。必要に応じて材料キャラクタリゼーション(ISO10993-18)についても考慮する」については、

記載の通り、他の情報（試験）をもとに評価可能であれば、材料キャラクタリゼーションは必須ではない。

ii. ISO 10993-18を利用した分析はオプション

物理学的大きおよび／または化学的情報（6.1項）
図1ー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的安全性評価の体系的な手引（要約） <フロー図>

完璧にYESと答えるにはISO10993-18での分析が有用であるが、現状確認レベルであれば申請書記載の内容で十分



原材料通知

- 「医療用具の有効性、安全性評価手法に関する国際ハーモナイゼーション研究「医療用具の製造（輸入）承認申請書における原材料記載について」の報告書の送付について」（平成16年11月15日 医療機器審査No.19 事務連絡）
- 「医療機器の製造販売承認申請書における原材料記載に関するQ&Aについて」（平成19年8月15日 事務連絡）



ii. ISO 10993-18を利用した分析はオプション

- 情報として、何を持っていて、何が足りないかをしっかり把握し、不足分を補うために何が最善かを考える
- 同等であることを科学的に完璧に説明するためには、適切な手順・手法のもとに実施された分析試験結果が必要となる。(ISO 10993-18に基づいた化学分析)
- ISO 10993-18に従って化学分析を行っただけでは、毒性の評価とはならない。ISO10993-17にしたがって毒性評価を行う必要がある。

化学分析を基に毒性評価を行うには、分析、毒性評価の専門知識が必要

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℃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℃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℃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)	<ul style="list-style-type: none"> ・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)	<ul style="list-style-type: none"> ・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)	<ul style="list-style-type: none"> ・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)	<ul style="list-style-type: none"> ・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、当該物質の性質・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パがよい！

iii. 生物学的安全性の評価に文献利用可

生物学的安全性の評価は試験ありきではなく、多くの既存の情報をもとに評価すべきである。

生物学的安全性の評価の方法として、文献情報を用いることも可能である。（JIST0993-1:2020付属書C 推奨する文献精査の手順を参考のこと）

しかし、文献で用いられた材料（製品）と、本品の原材料（製品）との同等性を説明する、あるいは文献利用が可能であるとする根拠を述べる必要がある。

（橋渡しの情報が必要）

Ⅲ. 生物学的安全性の評価に文献利用可

例： 新たに親水性コーティング剤でコーティングしたカテーテルを製品化した場合

- コーティング剤以外は既承認品と同じ
- コーティング方法は、一般的なコーティング方法（承認前例あり）
- コーティング剤に関する文献（化学物質としての安全性や効果を調べた文献）あり

文献で使用したコーティング剤と本品で使用したコーティング剤の同等性は？

原材料特定で用いる、一般名、CAS No.が同じである

海外での使用実績や不具合情報から、特にコーティング剤に由来した安全性の懸念はない

iv. 溶出物試験等、認証基準引用JISで規定された
分析試験は従来通り（PMDAへの相談不要）

「三者協議事項（Bulletin)202001号(2020年9月17日) 参照」

今まで、生物学的安全性以外の評価として認めていた
化学分析は、そのまま認める

Q1

令和2年1月6日付け薬生機審発0106第4号通知「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関する質疑応答集 (Q&A) について (その2)」のA6で、「化学分析評価結果を用いて、生物学的安全性試験の実施を省略することは可能。」とあるが、認証申請において、生物学的安全性試験の実施を省略できるケースはどのような場合か。

また、認証基準等において、生物学的安全性とは別に化学分析手法を用いた評価が規定されている場合があるが、これまで通りの運用でよいか。

A1

本邦での化学分析を用いた化学的キャラクタリゼーションによる毒性学的リスク評価を行った実績が少ない現状を踏まえ、生物学的安全性試験省略の妥当性を判断することは、登録認証機関の間の判断に相違が生じる可能性がある。このため、当面の間、認証申請前（認証基準の該当性が未確認の段階）に、評価が必要とされた生物学的安全性試験において、化学分析による毒性学的リスク評価に基づき、その全部または一部の省略が可能とPMDAの対面助言で判断された場合には、当該相談記録を認証申請書に添付することで試験の省略が可能となる。PMDAの対面助言の利用を検討する場合、まずは全般相談もしくは準備面談を受けること。また、類似する事例（例えば、同一JMDNにおける同一の事象など）であって、当該相談記録を活用することの妥当性が認証機関にて確認できた場合には、新たな相談は不要である。

なお、認証基準等で規定された化学分析手法を用いた非毒性学的な評価（生物学的安全性の試験を省略するための化学分析評価とは別の評価。例えば、認証基準に引用されたJISに規定されている溶出物試験など。）については、これまで通りの運用で差し支えなく、PMDA相談は不要である。