生物学的安全性評価について



【講習内容】

- 生物学的安全性評価(JIS T0993-1改正に伴う内容)
 - i. 改正JISの概要
 - ii. 審査ポイント
 - iii. 補足

i. 改正JISの概要

1. JIS T0993-1 改正の経緯及び 改正点(本文)

- 2. JIS T0993-1 改正点(附属書A, B)
- 3. 国内ガイダンス(2020)の改定点を含めた改正の影響

生物学的安全性試験のガイダンス

第1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の改正について **厚生労働省医薬・生活衛生局** (**薬生機審発0106第1号**) **令和2年1月6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, 2020 (updated)





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



JIS! 2020

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		201	[5		2020
	1997		2003		2009				2018	
T20	ISO 10993-1 2nd ed.		3rd ed. 4		4th ed.			5th ed.		
	1995		2003			2012				2020
	薬機99号	[医療機器審查No.36			薬食機発0301第20			:0号	0106号
	1995						2013	2016	5	2020
	#G95-1*	評価項目の追加				7	Draft guidance	Final guida	nce	Updated
		リフ	スクアセス>	くン	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)



JIS

2005 JIS T0993-1 2012改正

2020 改正

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<mark>保護具</mark>の場合には,<mark>医療従事者</mark>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における生物学的評価実施のガイダンス (附属書 B)



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>

- 生物学的評価を管理する一般原則
- 身体接触形態および接触期間に基づく医療機器のカテゴリ
- 適切な出典からの既存データの評価
- ギャップの特定に基づくリスク分析
- 必要な追加データの特定
- 医療機器の生物学的安全性のリスクアセスメント









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の指針にも使える
 - 経時的な変化等のリスク
 - 破損による新規材料への曝露



- ●力学的試験:機器に固有の規格で対応
- 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 西暦年あり: 細胞毒性 記載の年版を適用 埋植 残留EO 改正版は適用しない 分解物 西暦年なし: 刺激性/感作性 その最新版を適用する 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

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



- 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

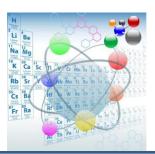


材料キャラクタリゼーション(3.13項, 4.3項)

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



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)

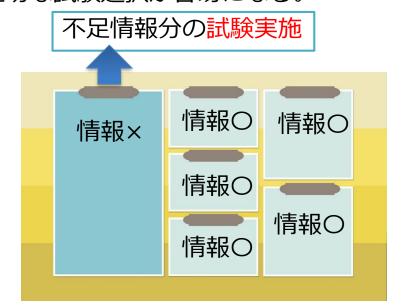


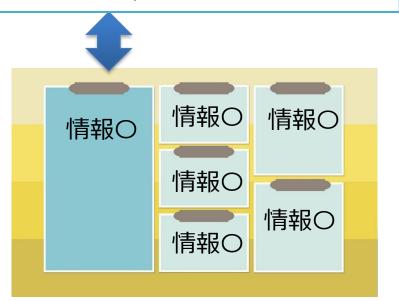
利用可能な情報を評価することによって, ギャップ分析が可能になり, 適切な試験選択が容易になる。 <評価に必要な事項の決定要因>

- 医療機器または材料について特定されたハザード
- ・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



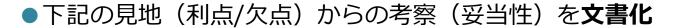


追加された考え方③



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

- a) 医療機器の構成(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<

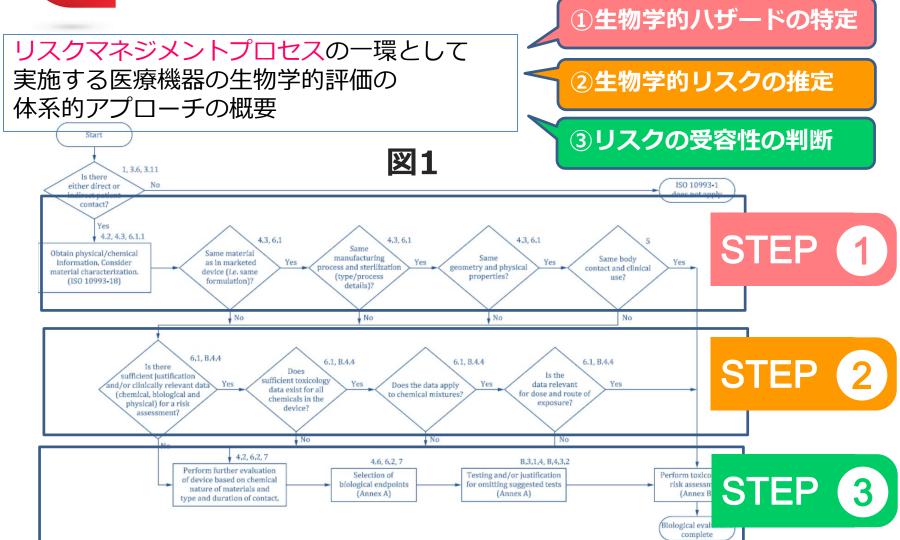
既に文書化されていれば 文献引用可

- c) 臨床使用の実績またはヒト曝露データ・
- d) 製品及び部品材料,並びに,分解生成物及び 以前の承認実績利用可 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)



追加された評価①



物理学的および/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 キャラクタリ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!!

物理学的/化学的情報 を収集

材料のキャラクタリ 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 <mark>臨床使用</mark>は 同じか?

追加された評価②

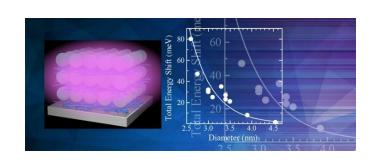


適用の拡大(1項)

- ●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

Manufacturing



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



●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

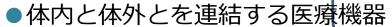


身体との接触形態によるカテゴリ分類

(5.2 項)

●非接触医療機器

- ●表面接触医療機器
 - a)皮膚
 - b) 粘膜
 - c) 損傷表面



- a)血液流路間接的
- b) 組織/骨/歯質
- c)循環血液
- ●体内植込み機器
 - a)組織,骨
 - b) 血液

身体と直接、間接のどちらの接触もない

⇒ 生体適合性の評価は 必要ではない



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







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







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

く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>

