

## ii . 審査ポイント

1. **生物学的的安全性評価の考え方**
2. ISO10993-1の改正点と新しい評価の流れ(例)
3. 生物学的的安全性評価試験について
4. 化学分析データ取り扱いの困難さと利用のポイント

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

## リスクマネジメントの方法

- ISO14971
- JIS T 14971

## 生物学的安全性の評価

☞ 生物学的安全の評価及び試験方法など

- ISO10993シリーズ
- JIS T 0993-1
- ガイダンス通知

## ●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:スムーズ、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製する
- 試験系の種類、試験試料により、抽出物(液)の調製方法(抽出溶媒等)は異なる

# ●医療機器の生物学的安全性を評価するための典型的な例(リスクアセスメント)7

## <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

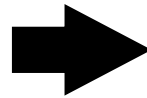
リスク評価結果に応じて、生物学的安全性試験を実施する

## 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)このケースの認証申請の種類:新規原材料であらたな製品であれば「新規申請」、既認証品からの変更ということであれば、「一部変更申請」に該当するが、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の評価では、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

医療機器のカテゴリ			生物学的安全性評価項目															
身体との接触形態		接触期間（累積）	物理学的・化学的情報	細胞毒性	感受性	刺激性／皮内反応	材料由来の発熱性	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	
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）																
表面接触医療機器	皮膚	A	要	E	E	E												
		B	要	E	E	E												
		C	要	E	E	E												
	粘膜	A	要															
		B	要															
		C	要															
	損傷表面	A	要															
		B	要															
		C	要															
体内と体外とを連結する医療機器	血液流路間接的	A	要	E	E	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	E	E	
		C	要	E	E	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	E	E	E
		B	要	E	E	E	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	E	E	E
	循環血液	A	要	E	E	E	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	E	E	E
		C	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
インプラント	組織／骨	A	要	E	E	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	E	E	
		C	要	E	E	E	E	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	E	E	
		B	要	E	E	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	E	E	

(注意)  
 接触リスク分類はJISや通知改正後も大きく変わっていません

## 【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、採血管)

### ＜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、圧迫包帯)
- ・粘膜(例: コンタクトレンズ、尿道カテーテル、腸内医療機器、気管チューブ)
- ・損傷表面(例: 損傷治癒機器、閉そく性パッチ)

- 体内と体外とを連結

- ・血液流路間接的(例: 輸液セット、延長チューブ、輸血セット)
- ・組織／骨／歯質(例: 腹腔鏡、排液システム、皮膚ステープル)
- ・循環血液(例: 血管内カテーテル、一時使用ペースメーカー電極、人工肺、血液透析器、血液成分吸着器)

- 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、結紮クリップ、乳房インプラント)
- ・血液(例: 永久ペースメーカー電極、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

医療機器のカテゴリ			生物学的安全性評価項目																
身体との接触形態		接触期間（累積）	物理学的・化学的情報	細胞毒性	感受性	刺激性／皮内反応	材料由来の発熱性	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		
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）																	
表面接触医療機器	皮膚	A B C	要 要 要																
	粘膜	A B C	要 要 要																
	損傷表面	A B C	要 要 要	E	E	E	E	E	E	E		E				E			
体内と体外とを連結する医療機器	血液流路間接的	A B C	要 要 要	E	E	E	E	E					E						
		組織／骨／歯質	A B C	要 要 要	E	E	E	E	E	E			E		E				
			循環血液	A B C	要 要 要	E	E	E	E	E	E			E	E	E		E	
	インプラント			組織／骨	A B C	要 要 要	E	E	E	E	E	E		E		E		E	
		血液			A B C	要 要 要	E	E	E	E	E	E	●		E	E	E		E
						E	E	E	E	E	E	E		E	E	E		E	

（注意）  
 接触時間の分類はJISや通知改正後も大きく変わっていません

## 【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、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 17

●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tent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)

Stent(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、止血時に混合させた後、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Stent類、整形材料