



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

令和3年度 認証基準該当性の考え方等に関 する説明会 事前質問回答オンライン説明会 ① 生物学的安全性評価

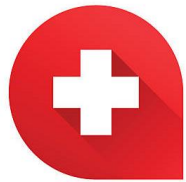
令和4年2月25日・3月3日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
医療機器調査・基準部

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

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

● 下記の見地（利点/欠点）からの考察（妥当性）を**文書化**

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

以前の承認実績利用可

d) 製品及び部品材料，並びに，分解生成物及び

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

2 (3-1-1 p.13 専門家)



“専門家”が評価するとされましたが、“専門家”に何らかの基準は存在しますか？
また、今後の運用として専門家の基準が変更される可能性はありますか？



基準はありません。

各施設、企業が適切に設定することになります。

少なくとも薬事的に生物学的安全性評価を理解した方、つまり、得られた試験結果や情報をもとに、評価対象機器の毒性学的リスク評価を総合的に行える方が専門家であると考えます。

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

リスクマネジメント報告書

Risk management report

リスクマネジメント報告書

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

- a) 当該医療機器の生物学的評価についての**戦略及び計画**内容
- b) リスクマネジメント計画に沿って、当該材料がその使用目的において許容できるかどうかを決定する**基準**
- c) **材料特定**の適切性
- d) **試験の選択**／省略の論拠
- e) 既存データ及び試験**結果**の説明
- f) 生物学的評価を**完全**にするための追加データの必要性について
- g) 当該医療機器についての生物学的安全性の**総合的な結論**



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

改正の影響③

附属書 B

B.4 生物学的評価における具体的な留意事項

B.4.5 一般的なガイダンス

B.4.5.3 生体適合性評価の**文書化**

- 医療機器の一般的な説明や図面
- **5.2**で定義されているような直接，間接に接触する全ての医療機器成分の材料の構成や配合に関する定量的な情報，物理学的特性に関する定量的・定性的な情報
- 製造による混入物質の発生の可能性がある加工条件の説明
- **5.2**で定義されている直接，間接に接触する医療機器の各部品に関連する入手可能な毒性データや既存のデータ（臨床使用実績など）のレビュー
- 生物学的安全性試験の報告書
- データの評価
- リスク分析及びリスクコントロールが完了したことを示す陳述書

3 (3-1-1 p.13、3-1-2 p.22、3-1-3 p.11～ 評価責任者の帰属)

3-1-1 改正JISの概要 1 JIS T0993-1 改正の経緯及び改正点 (本文) Page13

3-1-2 改正JISの概要 2 JIS T0993-1 改正点 (附属書A, B) Page22

3-1-3 改正JISの概要 3 国内ガイダンス (2020) の改定点を含めた改正の影響 Page11

評価責任者 (4.1項)、附属書B 生体適合性評価の文書化 (B.4.5.3)

国内の医療機器製造販売において、この評価責任者の所属組織に対する制限はないと理解してよいでしょうか。

例えば設計製造所で生物学的安全性評価を実施されている場合においては設計製造所において、適切に評価可能な責任者が設定されていれば製造販売業者においては本件に関する追加の評価は必須ではないと考えてよいでしょうか。

3-1-3 改正JISの概要 3 国内ガイダンス (2020) の改定点を含めた改正の影響 スライド(P11～)の中でも「医療機器の設計文書とすること及びリスクマネジメントファイルの、構成要素として扱うことが望ましい」とございますため念のため確認させていただきます。



申請者として全体の責任を負うことが可能であれば、組織内の責任分担には関知しません。

JIS T 0993-1の改正

生物学的安全性の評価手法の改革

- ①星取表に沿った試験を実施
- ②陽性反応などがみつかったら、
リスクアセスメントをする

JIS T 0993-1

2012



JIS T 0993-1

2020

- ①全体のリスクアセスメントを立案
- ②リスクアセスメントに必要な情報を収集
- ③完全にアセスメントができない場合
試験の実施を考える
 - 1st 化学的・物理学的試験
 - 2nd *in vitro*試験
 - 3rd *in vivo*試験

4 (3-1-3 p.12 文書化)

改正前からの要求事項ではありますが、「生物学的評価は、知識及び経験が豊かな専門家によって計画、実施し、かつ、文書化する。」とあります。

3-1-3 改正JISの概要 3 国内ガイダンス（2020）の改定点を含めた改正の影響 Page12の変更概要を参考とすると、2020年版ではJIS T0993-1（ISO10993-1）への適合評価結果として示される記録はこの評価責任者が実施したJIS T0993-1全体のリスクアセスメント並びに最終確認した記録（報告書など）が別途求められるのでしょうか。

もしくは認証申請書 添付資料の説明で各エンドポイント試験等の選択の妥当性を説明することも、上記の評価の文書化の一部ととらえてもよろしいでしょうか。ご教示いただけますと幸いです。



STED（認証申請書 添付資料）に、評価項目における試験等の選択の妥当性に係る説明など、JIS T0993-1:2020に適合すると判断した適切な理由とともに、生物学的安全性評価結果の概要を記載していただくことで差支えありません。また、実施試験結果、その他評価結果を含めた、生物学的リスクアセスメント評価結果の内容が記載されたレポート等を添付資料の別添として登録認証機関に提出することでも差支えないと考えます。



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



<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>



5 (3-1-1 p.20 一過的に接触する医療機器)



『一過的に接触する医療機器、使用時間が1分未満の、血糖値測定用などのランセットや皮下注射しん、毛細管チューブについては、通常、生体適合性の評価は必要としない』とありますが、

ディスポーザブルカバーを介して口に咥えるような患者装着部を持つ医療機器であるかつ、上記のように使用時間が1分未満のように一過性のものであれば、実際に口に触れる医療機器の一部であるディスポーザブルカバーに対して生体適合性の評価はしなくても問題ないのでしょうか？



接触する部分の材料が食品等の包装材料、医薬品等で一般的に使用されている材料であることや、接触部位が健常皮膚や自然開口部であることなど、また超短期接触期間のうちに、その材料から毒性物質が溶出するような状況ではないこと等が説明できれば、「生物学的安全性の試験は不要」と考えます。

JIS T 0993-1:2020 5.3.2項で「生体適合性の評価を必要としない」と記載されていますが、ISO 10993-1や国内通知の記載に鑑みると、これは「生物学的安全性の試験実施による評価が不要」の意味と考えられます。

JIS T 0993-1:2020

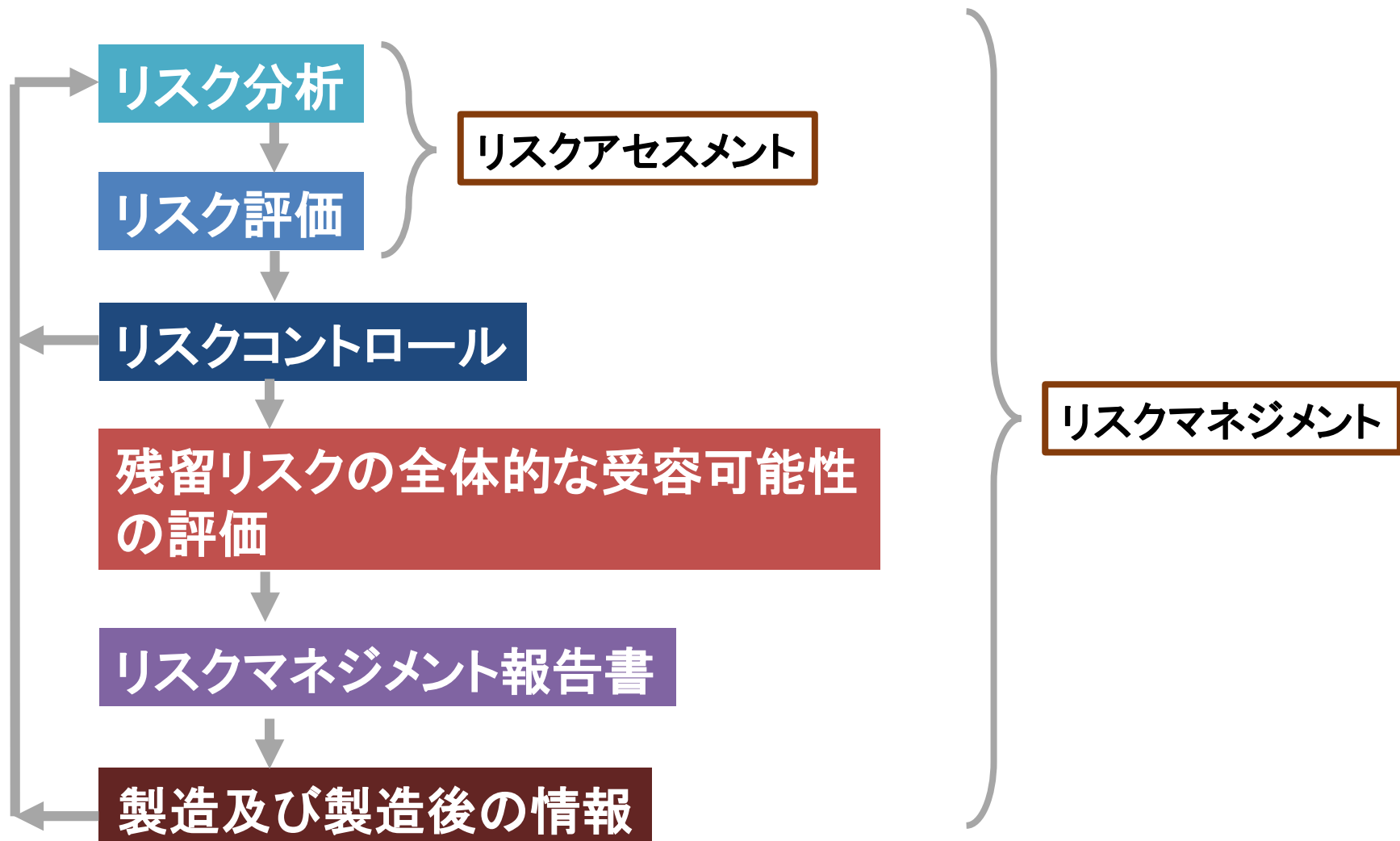
附属書B

JIS T 0993-1:2012

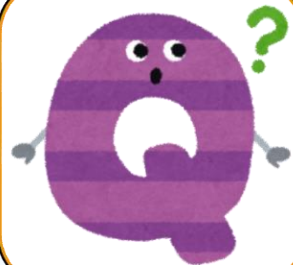


B.3 リスクマネジメントに関するガイダンス

図 B.1 リスクマネジメントプロセスの概要 (JIS T 14971から引用)



6 (3-1-2 p.17 リスクアセスメント、溶出物試験)



JIS T 0993-1 改正 医療機器の生物学的安全性では、リスクアセスメントを開発から販売、付帯サービスに至るまで行う必要があるとの話でした。

①アセスメントの対象は、生物学的安全性においてリスクが許容できないと考えられるフェイスとすることでよいでしょうか？

②その際、一般的名称や接触部位・接触期間が同等である既承認品との比較において、生物学的安全性評価として溶出物試験等が同等であれば、生物学的安全性試験までは不要と考えてよいでしょうか？



JIS T0993-1はあくまで、JIS T14971のリスクマネジメントの一部として位置付けられています。このため、①のように生物学的安全性評価において問題が発生した場合は、JIS T14971の流れに従い、臨床使用や販売時を想定したリスクコントロールが必要になります。

②は、あくまで生物学的安全性評価に特化したご質問かと思いますので、①とは切り離してお答えしますが、溶出物試験さえ行えば同等性が確認できるというわけではありません。例えば、血栓性や埋植の影響などには、医療機器の物理的性状も影響します。溶出物試験を実施する場合には、規格等で決められた溶出物試験がある医療機器を除き、なぜ溶出物試験で生物学的安全性評価が十分であるかを科学的に説明できたうえで、適切な試験方法を選択し実施する必要があります。

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

【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**

7 (3-2-1 p.16 超短期接触)



審査ポイントの接触期間の分類において、「超短期接触」について具体的な定義はないのでしょうか？

（例えば、単回または複数回使用され、その累積接触期間が10分以内等）



JIS T0993-1:2020の5.3.2「一過的に接触する医療機器」を参考にしてください。

1. 生物学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

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

8 (3-2-2 p.6 新規格で追加された評価項目)



JIS T0993-1:2020を適用して新規申請を行う際、原材料の使用前例となる既認証品があるものの、それがJIS T0993-1:2012で評価された品目で、且つJIS改正で評価項目が追加された身体接触カテゴリーの場合、追加の試験又は評価が必要となるのか。どのように(どの程度)妥当性を示せば追加の試験を実施しなくとも良いことになるのか。



JIS T0993-1:2020を適用して新規申請を行う場合、JIS改正に伴い追加された評価項目を含めた評価が必要です。

追加された評価項目については、物理的、化学的特性等の情報を収集、整理して試験の実施が必要か、あるいは収集した情報を基にした評価のみで完結できるかを判断する必要があります。

該当する評価項目に関して試験実施の要否を判断する際、当該説明会スライド3-3.補足p.3～7を参考にしてください。

9 (3-2-2 p.6 旧規格で必須だった評価項目)



旧規格で必須だった試験項目が改訂した規格ではイントロポイントの「E」となり、旧規格では表示のなかった項目にまで「E」となっている点についての確認です。

新たに追加された試験項目については、物理学的・化学的情報を収集し、評価することにより、試験は省略することが可能との説明です。

使用前例が無い原材料を採用した申請者が、物理学的・化学的情報及び先行して行った試験結果（例えば細胞毒性試験）から、旧規格で必須だった試験項目についても省略することが可能と考える危険性があると想像しますので、この点について質問します。

全ての試験項目が「E」と同じになっているが、新たに追加された試験項目の対応は原材料の特性、使用部位、使用時間により変わる。しかし、旧規格で必須の試験項目は、新たに追加された試験項目の位置づけとは異なり、試験を省略することは難しいとの解釈ですがよろしいでしょうか。



旧規格は試験実施が原則でしたが、新規格では増えた評価項目を含め、必ずしも試験を実施する必要はなく、「評価」によって総合的に生物学的安全性を判断できるようになりました。評価項目間で差分はありません。

生物学的安全性の評価を「JIS T0993-1:2020 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評価の体系的手引」にしたがって実施した結果をもって、試験実施の要否を判断することになります。収集した情報や、材料キャラクタリゼーションとして実施した化学分析の結果などを踏まえ、試験省略を考えることができます。

しかし、スライドでも示した通り、追加された評価項目の多くは説明することで評価可能な場合が多いですが、いわゆる3点セットと呼ばれる評価項目（細胞毒性、感作性、刺激性／皮内反応）は、基本的な評価項目であることから、既認証品（又は既承認品）の原材料との同等性が化学分析結果等から説明できる場合などに限られると考えます。

10 (3-2-2 p.6 軽微変更の範囲)

下記の軽微変更届の範囲の事例「同レベル以上の生物学的安全性リスクを有する品目」の考え方についてご教示ください。
例えば、「血液流路間接的／B」の品目で使用前例のある原材料を「表面接触-粘膜／B」の品目において追加する際に性能等に影響がない場合は、これまでは（JIS T 0993-1:2012で考えた場合）、以下通知※1に基づき軽微変更の範囲として判断できたかと思えます。

2012年版では「表面接触-粘膜／B」の評価項目は全て「血液流路間接的／B」の評価項目として設定されていましたが、2020年版では「表面接触-粘膜／B」のエンドポイントに「血液流路間接的／B」にはない「埋植の影響」が含まれています。つまり、JIS T0993-1:2012では接触部位／接触期間と評価項目の関係が単純（侵襲性が高い／接触期間が長いほど評価項目が多い）でしたが、2020年版では一概にそうとは言えない表になっています。

この場合でも「血液流路間接的／B」の品目は「表面接触-粘膜／B」の品目に対し、上記軽変事例の「同レベル以上の生物学的安全性リスクを有する品目」と判断することで問題ないでしょうか。それともこのような場合には軽微変更届において申請者が同レベル以上の生物学的安全性リスクであると判断した理由を説明する必要がありますでしょうか。

※1：薬食機発第1023001 号の別紙1の3. 原材料

4) 組織・血液に一時的及び短・中期的に接触する原材料で、自社の同レベル以上の生物学的安全性リスクを有する品目に使用されている使用前例のある原材料への変更（ただし、生物由来原材料を除く）。

単純に評価項目の数（種類）で判断するのではなく、原材料、最終製品の臨床使用方法などを総合的に判断し（＝物理的、化学的特性の評価も含む）原材料通知に合致することを確認する必要があります。

この事例では、粘膜接触における埋植評価は、実際に埋め込まれる機器ではないことから、その接触面の組織での炎症反応の程度を評価することになり、特に大きなリスクを想定しているものではありません。ほかの評価項目については、血管内に入る特性による評価を除けば、同等と考えられることから、今回の2品目は、同等の生物学的安全性リスクを有するものと判断できると考えます。したがって、軽微変更届の範囲に該当すると考えます。

ISO10993-1:2018に従った新しい評価の流れ（例）

認証申請資料中に記載する内容について

●通知のフロー図に従った評価、考察を説明

「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」（令和2年1月6日薬生機審発0106第1号）

●必要とされるエンドポイントを列挙し、試験実施有無とその根拠を説明

●実施試験結果、その他評価結果を示し、生物学的リスクアセスメント評価結果をSTEDに記載

11 (3-2-2 p.9 評価結果をSTED別添にする)



ISO 10993-1: 2018に従った新しい評価の流れ(例)においてご説明頂きました中で、「実施試験結果、その他評価結果を示し、生物学的リスクアセスメント評価結果をSTEDに記載」とありました。

これら内容を添付資料の別添に飛ばし、別添内で適切に説明がされていることにより進めることでも受入可能と考えておりますが、問題はないでしょうか。



実施試験結果、その他評価結果を含めた、生物学的リスクアセスメント評価結果の内容が記載されたレポート等を添付資料の別添として登録認証機関に提出することで差し支えないと考えます。STEDには、JIS T0993-1:2020に適合すると判断した適切な理由を含めた、生物学的安全性評価結果の概要を記載してください。

12 (3-2-2 p.9 社内資料の提出要否)



生物学的安全性評価の内容はSTEDに記載とのことだが、試験不要と判断した評価報告書等の社内資料は承認、認証共に提出不要という理解でよいのか？



認証申請の場合、STEDに試験不要と判断した理由が適切に記載されていれば、試験不要と判断した評価報告書等の社内資料の提出は必要ありません。しかしながら、試験不要と判断した理由が不明確な場合、認証申請においても当該社内資料の提出が求められることがあります。

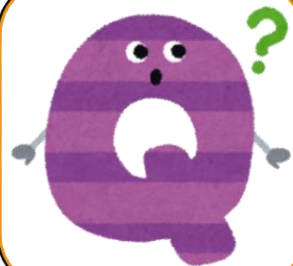
JIS T0993-1は全ての医療機器に適用されますので、試験実施の有無にかかわらず、JIS T0993-1に適合すると判断した適切な理由を、当該説明会スライドを参考にSTEDに記載するようにしてください。

1. 生物学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. 生物学的安全性評価試験について
- 4. 化学分析データ取り扱いの
難しさ**

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ただきたい・・・
- 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と記載する必要があります

13 (3-2-4 p.12 化学分析結果を利用した申請)



化学分析評価結果を用いて生物学的安全性評価を省略することが認証された事例が日本国内にどの程度存在するのか知りたい。



認証申請では、現時点でほとんどないと認識していますが、これから増えてくる可能性はあると思います。

iii. 補足

- 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。

14 (3-3 p.5 説明による試験省略事例の共有)



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とのこと。

急性全身毒性、及び材料由来発熱性について、試験を実施せず説明による評価が可能であるとの事例が示され大変参考になった。

今後、さらに多くの事例を共有頂けると非常にありがたいのでご検討頂きたい。



事例が集まった段階で、説明会等の場で共有していきます。

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

15 (3-3 p.16 文献情報の利用)

「iii 生物学的安全性の評価に文献利用可」に関して

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について、CAS No.のみでなく原材料を特定できる規格（例：純度）まで一致しなければ同等と言えないのではないかな？

また、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）とは、社内データではなく公に認められた文献でなければならないのか？

他のスライドでは、「やみくもに分析しても何も解決しない。普通に試験をした方が効率が良い。化学分析は万能ではない。」と説明されているため、文献についても1つだけではなく複数の文献より明らかに安全であることを説明する必要があるのか？

生物学的安全性の評価における文献情報の利用について、文献の材料と本品との同等性を説明する橋渡しの情報が必要とあります。親水性コーティング剤の例にあるように文献との同等性については「一般名、CASNo.」のみで説明可との理解でよいでしょうか。

本件は説明会資料であり、実例を掲載したわけではありません。原材料の同等性評価については、「医療機器の原材料の変更手続について」（平成25年3月29日付け薬食機発0329第7号通知）の考え方を参考にしてください。本件、同等性を「一般名、CASNo.」のみで説明した場合、海外での使用実績や不具合情報などを用いた評価も必要という意味です。