

- Ⅲ. 生物学的安全性評価（JIS T 0993-1 改正に伴う内容）
 - i. 改正 JIS の概要
 - 1. JIS T0993-1 改正の経緯及び改正点（本文）

Ⅲ. 生物学的安全性評価（JIS T 0993-1 改正に伴う内容）

i. 改正 JIS の概要

1. JIS T0993-1 改正の経緯及び改正点（本文）

（令和3年度 認証基準該当性の考え方等に関する説明会資料）

Slide 1

2020年1月に行われた JIS T 0993-1 改正に伴う生物学的安全性評価について説明します。

Slide 2

JIS T 0993-1 改正の概要を説明します。

Slide 3

最初は JIS T 0993-1 の改正の経緯について、ISO, FDA, 国内ガイダンスとの関係について説明します。

続いて、本文の改正点を説明します。

Slide 4

このスライドでは、主な生物学的安全性試験のガイダンスを示しています。

現在、日本では令和2年1月6日付け薬生機審発0106第1号通知、FDAは2020年の改定版が施行されています。

いずれも ISO 10993-1 2018年版がベースとなっています。

JIS T 0993-1 は ISO 10993-1 の IDT、つまり、修正されていない版となっています。

Slide 5

ここでは、ガイダンスの改定と JIS 規格改正の経緯を示しました。

1995年ごろから各地域に即したガイダンスが作成されるようになりました。その後、国際的な調和を求める声に合わせ、徐々にガイダンスの統一が進んできました。

米国は、ISO 10993-1 の利用をなかなか進めませんでした。2013年に ISO 10993-1 を利用する場合の FDA の考え方を示しました。

このあたりから、三極の統一の動きが大きく前進することになり、2016年の FDA ガ

III. 生物学的安全性評価 (JIS T 0993-1 改正に伴う内容)

i. 改正 JIS の概要

1. JIS T0993-1 改正の経緯及び改正点 (本文)

イダンスを受けて、2018年にISO 10993-1が変わり、それを受けて日本のガイドランスも2020年に変わりました。

一方、JIS T 0993-1は、基本的にISO 10993-1の改定に対応して、数年遅れで改正されています。

Slide 6

JIS T 0993-1の主な改正点を示しました。

まず、a)の適用範囲ですが、今までは医療機器で処置される患者だけが対象として考えられてきましたが、今回、患者には直接接触しないが、医療従事者を保護する機器も対象となりました。また、今までは医療機器の出荷時、つまり、使用前に限定された範囲だったものが、使用開始後の経年劣化や想定される損傷に起因する生物学的ハザードも対象となりました。

次、b)の用語及び定義ですが、生物学的安全性評価に利用される「毒性学的いき値」や、生物学的安全性評価が不要とされる「一過的接触」などの定義が追加されました。

次、c)の医療機器の生物学的評価に適用される一般原則では、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 も変更されました。

次、d)の医療機器の体系的生物学的評価の考慮する事項として、医療機器に直接あるいは間接的に接触する包装材料も含まれました。

次、e)のナノマテリアルを含む医療機器については、ISO/TR 10993-22を参照したうえで、ナノマテリアル特有の危険性について評価することが、求められました。

f)の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については、附属書 A が示されました。

最後、g)の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が、附属書 B として示されました。

Slide 7

今回改正後の目次です。

微妙に表記が変わっていたり、6の項目では、評価のためのプロセスが中心となり、試験法の話の比率が小さくなりました。

では、赤字で示した部分を中心にお話しし、この規格の全体像を押さえておきましょう。

Slide 8

序文では、この規格の目的は、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である、と記載されています。

その方法として、「医療機器」の全体について人体組織への影響評価を考える。また、

III. 生物学的安全性評価（JIS T 0993-1 改正に伴う内容）

i. 改正 JIS の概要

1. JIS T0993-1 改正の経緯及び改正点（本文）

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、とされています。

そして、この規格の役割は、生物学的評価を計画するための枠組みを提供することである、と記載されています。

すなわち、この規格文書自体は規制ではなく、あくまで適切に生物学的安全性を評価するための考え方や方法を示したものである、ということです。

Slide 9

1 適用範囲の項です。

この規格では、次の事項を規定しています。

まず、医療機器のリスクマネジメントプロセスにおける生物学的評価を管理する一般原則。

次、身体との接触形態及び接触期間に基づく医療機器のカテゴリ。

また、適切な出典からの既存データの評価。

次、要求されるデータセットと既存データとのギャップの特定に基づくリスク分析。

次、生物学的安全性の評価に必要な追加のデータの特定。

最後に、医療機器の生物学的安全性のリスクアセスメント。

について規定しています。

Slide 10

適用範囲において、今回追加された部分を示しています。

この規格は、以下が予測される材料や医療機器の評価に適用されます。

まず、意図した使用で患者の身体に接触するもの。

また、使用者の安全も含み、手術用手袋やマスクその他の保護を目的とする医療機器。

この規格は、能動型及び非能動型、埋め込み及び非埋め込み医療機器を含む、すべてのタイプの医療機器に適用可能です。

この規格は、以下に起因する生物学的ハザードの、評価においても指針となります。

まず、医療機器の経時的変化が生物学的安全性に影響するリスク。

また、医療機器又は構成部品の破損によって、生体組織が新規の材料に曝露される場合です。

ISO 10993 の各パートは、生物学的評価、及び関連する試験法について規定していません。

機器に固有の規格には、力学的試験についても記載されています。

細菌、真菌、酵母、ウイルス、伝達性海綿状脳症、TSE、その他の病原体に関連したハザードは、この規格の適用範囲外となります。

III. 生物学的安全性評価（JIS T 0993-1 改正に伴う内容）

i. 改正 JIS の概要

1. JIS T0993-1 改正の経緯及び改正点（本文）

Slide 11

引用規格のリストです。

西暦年の記載のある規格は、記載の年版を適用し、改正版は適用しません。

一方、西暦年のない規格は、最新版を適用します。

Slide 12

用語及び定義です。

今までは黒字で示した 5 個だけだったものが、26 個に増えました。

Slide 13

ここから、追加された考え方を説明して行きます。

まず、「材料キャラクタリゼーション」です。

3.13 に記載された定義では、「材料の化学組成、構造及びその特性、並びに材料特性評価に必要な新規データを対象とした広範囲かつ一般的な既存情報を収集するプロセス」とあります。

また、キャラクタリゼーションの手法としては、既存情報の収集し評価する、新たに試験及び研究を実施して定性的又は定量的なデータを取得するなどがある、と記載されています。

生物学的安全性試験の要否を判断する材料として、まず、医療機器の化学成分を調べ、材料キャラクタリゼーションを行う。これらの情報と、毒性学的いき値を比較検討し、生物学的安全性の評価が十分に行われたかどうか、を判断します。この際の具体的な方法や、計算方法などは ISO 10993-17、18 を参考にします。

毒性評価が十分である、と判断した場合は、追加の生物学的安全性試験は不要となりますが、不足している情報がある場合は、その情報が得られる試験を実施することになります。

Slide 14

次はカテゴリ分類です。

今までは、まず呈取表を見て、該当する試験を一通り実施するという考え方でした。その際にもカテゴリ分類は一応使われていたのですが、今回は、もっとしっかり使いましょうということです。

まず、接触部位や期間から、どこのカテゴリに分類されるかを明確化します。その上で、同じカテゴリ分類の医療機器、たとえば自社の既承認品の申請データなどがあれば、それを使用することによって、充足性などのギャップ分析が可能となり、必要十分な試験選択が容易になります。

生物学的評価において必要な事項は、主に、医療機器または材料について特定されたハ

III. 生物学的安全性評価（JIS T 0993-1 改正に伴う内容）

i. 改正 JIS の概要

1. JIS T0993-1 改正の経緯及び改正点（本文）

ガードと、生体への曝露の性質、および程度、頻度、及び期間によって決定されます。これらの情報が十分にある場合は、試験は不要となります。

Slide 15

次に「評価責任者」という考え方です。

4.1 項では、生物学的評価は、知識及び経験豊富な専門家、つまり評価責任者が計画、実施し、文書化するとあります。

文書化では、下記の利点、または欠点の判断、並びにその妥当性を示すように記載されています。

まず a) 医療機器の構成。これにはサイズ、幾何学的形状、表面の特性などが含まれます。

定性的には、医療機器の材料の組成一覧、

必要に応じて、定量的には、医療機器の各材料の割合、及び量があります。

次、 b) 材料の構成及びそれらの物理学的、化学的性質、

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、分解生成物及び代謝産物に関する既存の毒性データ、及びその他の生物学的安全性データ、

最後に、 e) 試験の手順、

といった観点から文書化することになります。

Slide 16

次に、生物学的評価への体系的アプローチという考え方です。今までもリスクマネジメントをしましょう、という動きはあったのですが、今回、ISO 14971 に則った、リスクマネジメントプロセスを利用して、生物学的安全性を評価しましょう、ということが示されました。

リスクマネジメントプロセスの体系的アプローチでは、まず、生物学的ハザードを特定し、次に、実際の生物学的リスクの推定を行い、最終的にリスクの受容性を判断するということです。

図1では、この3つのステップを示しています。

Slide 17

次は、追加された評価の考え方です。

まず「物理学的および／または化学的情報」です。今まで、生物学的安全性評価では、物理学的あるいは化学的情報について、あまり考慮してきませんでした。

今回、最初に収集すべき情報として、医療機器の材料キャラクタリゼーションのための、物理学的あるいは化学的情報が挙げられています。

III. 生物学的安全性評価（JIS T 0993-1 改正に伴う内容）

i. 改正 JIS の概要

1. JIS T0993-1 改正の経緯及び改正点（本文）

これらの情報をもとに、ステップ 1 の各質問、材料の製造方法、滅菌方法、形状、物理学的特性、身体接触、及び臨床使用について、十分に答えられる内容であることが望ましい、とされています。これらの情報の広さや深さは 医療機器の種類、例えば、材料の配合が明示されているかや、医療機器の身体接触リスクによって、異なります。

情報が不十分な場合は、例えば ISO 10993-18 を参考に、化学的キャラクタリゼーションを行うこともあります。

Slide 18

次に、適用の拡大です。

1.適用範囲の項にある通り、患者に加えて、医療従事者が保護の目的で使用する医療機器も評価の対象となりました。

また、製造直後の製品の生物学的安全性評価だけでなく、経時的変化、ライフサイクルを意識した評価や、事故による破損での新規材料への曝露における生物学的ハザードの評価にも利用可能としています。

次に、ナノマテリアルについてです。

今まで特に記載はありませんでしたが、今回追加されました。ナノマテリアル粒子放出が考えられる場合は、ISO/TR 10993-22 を参考に評価するよう記載されています。

ナノマテリアルには、試験系や測定系に対し、特有の影響を及ぼす可能性があることから、そのような影響についても考慮するように記載されています。

Slide 19

次に、包装材料の影響の評価です。

例えば、ソフトコンタクトレンズの多くは、保存液とともに容器に入っています。容器から何らかの化学物質が、保存液に溶出した場合、保存液とともにコンタクトレンズに移行し、使用者、つまり患者さんに接触する可能性があることから、容器についても、適切に評価することが求められています。

次に、ガスに接触する医療機器の評価です。

今までは、気体のみが接触する医療機器は、生物学的安全性の評価を行っていませんでしたが、今回追加されました。

気体の通過する部分においても、水蒸気が混じると医療機器からの溶出が起り、それが患者に接触する可能性があるということで、関連の規格 ISO 18562 を参考に評価を考えることが望ましいと記載されています。

Slide 20

III. 生物学的安全性評価（JIS T 0993-1 改正に伴う内容）

i. 改正 JIS の概要

1. JIS T0993-1 改正の経緯及び改正点（本文）

次に、ライフサイクルの考えの導入です。

今までは、製造直後の新品の生物学的安全性を評価すれば十分でしたが、今回、リスクマネジメントの考え方に合わせ、ライフサイクル全体の生物学的安全性を評価する、という考え方が導入されました。

次に、再使用、再製造、医療機器の、生物学的安全性評価の記載が追加されました。バリデートされた、再処理サイクルの最大数を考慮した、生物学的安全性を評価する、という記載が追加されました。

Slide 21

次に、身体との接触形態による、カテゴリ分類の項で追記された内容です。

非接触医療機器の例として、診断用ソフトウェア、体外診断用医療機器、及び採血管があります。日本では体外診断用医薬品も含まれます。

これらは生体適合性の評価は必要ありません。

表面接触医療機器で、健常皮膚に接触するもののうち、電子装置のヒューマンインターフェース、たとえば、コンピューターのキーボード、タッチパネル、USB メモリーなどや、モニターまたは携帯電話、タブレットなどのプログラマーのハウジング、カテーテル用ハンドルなど、滅菌環境下で使用者が手袋を着用した手で接触する機器の構成部材については、類似する接触形態で、広く一般的に利用されている材料から作られている場合は、さらなる生物学的安全性の評価を不要としています。

また、体内と体外とを連結する医療機器、b)の組織/骨/歯質のうち、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の例として、洗浄用チューブ、患者に接触する可能性のある液体と接点をもつ、医療機器または構成物が挙げられました。

Slide 22

次は評価が不要の機器です。

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針、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、と記載されました。

ただし、機器が除去されたあとも残存する可能性のある、コーティングや潤滑剤は評価対象になります。また、累積使用も考慮する必要があります。

以上

p.7