

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

2. JIS T0993-1 改正点（附属書 A, B）

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

2. JIS T0993-1 改正点（附属書 A, B）

（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

次に、JIS T 0993-1 の附属書 A 及び B の改正点について説明します。

Slide 2

附属書 A についてです。

Slide 3

大きく変わった表 A の 1 について説明します。

この表のタイトルは、「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」です。

旧版では「念頭に置くべき評価試験」でしたが、試験からエンドポイントに変わりました。

これは試験実施が目的ではなく、生物学的安全性を評価することが目的であることを、明確にするための変更です。

エンドポイントの項目のうち、紫色の枠で囲んだ 6 項目が追加されました。

また、表の中の記号が X と E になっています。詳細は次ページ以降説明しますが、X はリスクアセスメントに先立って必要となる情報、E は評価すべきエンドポイントを表しています。

リスクアセスメントとは、下記のいずれかが該当します。

- 既知の毒性情報を用いた評価。
- エンドポイントに示された生物学的安全性試験の実施。
- 試験を省略する場合にはその妥当性の説明。

新規材料が使用され、かつ毒性情報が得られない場合は、表で示された E より多くの評価が必要となる場合があります。

医療機器の特性によって、適切なエンドポイントを選択することが必要です。

Slide 4

これは、各カテゴリ分類の、エンドポイントを示したものです。

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
2. JIS T0993-1 改正点（附属書 A, B）

ピンクの四角に、E と記載された箇所は、旧国内通知の 20 号と比べて、今回の JIS で増えたところ。表面接触機器で、増加が目立ちます。

一方、緑色の丸が1か所あり、ここは、今回消えたところ。

*印が、体内体外連結機器、循環血液に一時的に接触する機器の、遺伝毒性のところについています。

これは、体外循環装置に使用される機器のみに、適用される、と注意書きがあります。

Slide 5

こちらは、2016 年の FDA ガイダンスとの比較です。ほとんど一致していますが、FDA ガイダンスでは、粘膜、短・中期および長期接触機器に、材料由来発熱性のエンドポイントが多くなっています。

Slide 6

では、個別にみていきましょう。

まず、すべてのカテゴリで必須となっている、「物理学および、または化学的情報」です。

全ての医療機器において、これらの情報は、更なる生物学的安全性試験の要否を判断するために使用されます。

まず、物理学、化学的情報を収集し、どういう製品なのかを明らかにし、それらをフロー図に当てはめてみて判断します。

Slide 7

次に「刺激性又は皮内反応」です。

今回、新たに、体内体外連結機器のカテゴリの、血液流路に間接的、かつ長期的に接触する機器に追加されました。

長期的に血液と間接接触する構成成分、例えば、点滴システムなどは、血流中に刺激性物質をもたらす可能性がある、という考えからです。

Slide 8

次に「材料由来の発熱性および急性全身毒性」です。

今回、表面接触機器の、粘膜、損傷表面や、体内体外連結機器の組織/骨/し質、体内植込み機器の組織/骨に接触する医療機器に追加されました。

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可能性、
- 粘膜を経由して全身の循環、リンパ系および、または脳脊髄液へ取り込まれる可能性、

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

2. JIS T0993-1 改正点（附属書 A, B）

- 組織/骨周辺の組織液から全身の循環、リンパ系および、または脳脊髄液へ取り込まれる可能性

があるからです。

粘膜からも溶出物は吸収され、全身循環に入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との考えです。

Slide 9

次に「亜急性毒性」です。

今回、表面接触機器の、粘膜、損傷表面や、体内体外連結機器で血液流路に間接的に、短・中期的に接触する医療機器に追加されました。

24 時間を超える医療機器、または構成成分の使用により、抽出物または溶出物が全身の循環、リンパ系、および/または 脳脊髄液へ取り込まれる可能性があると考えました。

24 時間を超えて、溶出物が体内に入る可能性のある場合は、亜急性毒性の評価が必要となりました。

Slide 10

次に「亜慢性毒性および慢性毒性」です。

今まで同一カラムに入っていた、亜急性と亜慢性を分離したため、皮膚表面接触を除くすべての接触部位で、長期的接触機器に追加されました。

30 日を超える、医療機器または構成成分の使用により、抽出物又は溶出物が、長期的に全身の循環、リンパ系、脳脊髄液へ取り込まれる可能性があると考えました。

カテゴリ分類上、30 日を超えたら長期となるため、慢性毒性の評価も必要という判断になりました。

Slide 11

次に「埋植の影響」です。

今回、表面接触機器の粘膜、損傷表面の短中期および長期接触機器や、体内体外連結機器の、血液流路間接的の長期接触する医療機器に、追加されました。

基本的には、体内に植込んだ際の局所および全身的影響を検討することが目的ですが、表面接触機器の場合、埋植というより、組織の局所反応を評価することを目的としています。

また、体内・体外連結機器、血液流路に間接的に接触する医療機器については、直接接触の医療機器を併用する場合、血液と間接的に接触する医療機器からの抽出物、または溶出物が血流中に取り込まれ、併用される医療機器の、直接接触により引き起こされる炎症反応に、影響をおよぼす可能性があるため、評価することになりました。

埋植の影響は、植込み部位の組織液を通じて、全身に溶出物が循環して起こる影響の評

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
 2. JIS T0993-1 改正点（附属書 A, B）

価と、直接接触している部位の組織の評価が必要となります。

Slide 12

次に「遺伝毒性」です。

今回、体内体外連結機器の循環血液接触、および体内植込み機器の血液接触の、一時的接触医療機器に追加されました。

一時的接触であっても、医療機器からの抽出物、または溶出物が血流内に取り込まれ、医療機器が除去された後も、それらが体内に残存する可能性があるため、評価が追加されました。

体内体外連結機器の循環血液に、一時的に接触する一般的な医療機器では、遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられます。

しかし、体外血液循環システムのリザーバーやチューブなど、接触面積が大きく、可塑剤などの溶出物が一気に入り、それが残存するリスクのある、医療機器の構成部材については評価する必要があると考えました。

Slide 13

次に「発がん性」です。

今回、皮膚、粘膜以外の部位に、長期的に接触する医療機器に追加されました。

今まで項目になかったものですが、医療機器からの抽出物または溶出物が、全身の循環、リンパ系、およびあるいは脳脊髄液へ、長期的に取り込まれる可能性があるため、評価すべきと考えました。

そもそも発がん性は非常に大きいリスクであるため、長期的に接触する医療機器では、当然評価すべきであると考えました。

Slide 14

最後に「生殖及び発生毒性」と「生体内分解性」です。

評価すべき医療機器のカテゴリは、具体的に示されていませんが、いずれも必要に応じて評価すべき項目、として挙げられています。

生殖および発生毒性は、次世代への影響を調べるため、生体内分解性は、機器の性状変化の影響を調べるために挙げられました。

溶出物や分解物が同定され、それらの安全性が確認されていない場合、適切なリスク評価が必要であり、生殖発生毒性も、分解性も、重要な項目と考えられています。

Slide 15

次は、附属書 B についてです。

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
2. JIS T0993-1 改正点（附属書 A, B）

Slide 16

附属書 B は、「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」です。

すなわち、JIS T 14971 をベースにした、生物学的安全性評価のガイダンスであり、医療機器の設計検証の一部として、生物学的安全性評価を行うために、リスクマネジメントプロセスを確立し、維持する際の考え方及び方法を、示しています。

Slide 17

B.3、リスクマネジメントに関するガイダンスの項では、図 B.1、リスクマネジメントプロセスの概要、に示した、各用語を説明しています。

Slide 18

リスク分析、Risk analysis は、特定のハザードを明確にし、その重大さを評価するプロセスです。

図 B.1 にある通り、リスク分析には、

1. 使用目的、安全に関する特徴の明確化、
 2. ハザードの特定、
 3. 個々のハザード状態に対するリスクの推定、
- が必要です。

そのため、医療機器の開発目的、対象、使用上の問題点を明らかにすることが必要です。

リスク分析の注意点として、

使用目的によって、リスク分析に求められるデータ量と分析の深さが異なること、組織との接触状態や期間によって安全に関する要求が異なることが挙げられます。

Slide 19

次はリスク評価です。

これは、リスク分析の次のステップに当たります。

リスク分析の結果、特定されたリスクの重大性を評価し、そのリスクをコントロールする、つまり軽減する要件、及び機会を特定するステップです。

注意点として、

- 生体適合性は、その医療機器に特有の条件で評価されなければならないこと、
- 抽出・溶出した化学物質の毒性の考察には、曝露経路と期間、体内取り込み率などの情報を加味すること、
- 臨床使用歴や類似既承認品のデータが有用であること、

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
2. JIS T0993-1 改正点（附属書 A, B）

が挙げられます。

また、生物学的リスク評価は、専門知識や入手したデータを厳格に評価できる専門家、すなわち、追加試験の要求に対しても、的確な判断ができる人が行うよう、求められています。

Slide 20

次はリスクコントロールです。

リスクコントロールとは、リスク評価で挙げられたリスクを軽減する方法や機会の中から、実際に実行する対策を決定し実行するプロセスとなります。

リスクコントロールにより設計変更につながる場合として、

- 曝露時間の削減、
 - 血栓形成範囲を縮小するために、表面特性や形状を変更、
 - 摩耗粉、コート材の剥離片などの有害物質の発生を防ぐ、
 - 毒性物質を含む材料や組成の変更、
 - 危険な残留物や添加材を削減するための製造工程の変更、
- などがあります。

リスクコントロールの実施後、残留リスクを評価します。また、リスクベネフィットの分析も行います。その結果生じる新たなリスクを特定し、再度リスク分析を行います。これを繰り返すことで、最終的に「リスクコントロール」が完了します。

Slide 21

次は、残留リスクの全体的な受容可能性の評価です。

最終的に残ったリスクについて、受容の可否を判断します。

ここまでの作業結果を精査し、残留リスクを文書化したうえ、ラベル表示や警告、注意などの開示の要否、などを判断します。

リスクコントロールで特定された、不確実性を伴うリスクは、添付文書による、警告、禁忌などによって軽減することも可能です。

Slide 22

次はリスクマネジメント報告書です。

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の項、に具体的な記載があります。

- 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、使用目的における当該材料の許容可否を決定する基準、
- c) 材料特定の適切性、

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

2. JIS T0993-1 改正点（附属書 A, B）

- 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、
- 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

です。

十分な知識および経験を有する専門家がこれらの事項を決定し文書化する、とあります。

Slide 23

最後は、製造及び製造後の情報収集です。

B.3.4 製造後監視の項には、必要に応じて市販後の性能モニタリング、実臨床での安全性評価から得られる新規情報を踏まえて、更新することが望ましいと記載されています。

懸念される医療機器の有害事象に関する情報、類似医療機器や材料に関する最新の知見、関連科学文献の継続的な精査、などを含んで、実施されることが望ましいとあります。

以上