

- 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
 - 3. 国内ガイダンス（2020）の改定点を含めた改正の影響

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
3. 国内ガイダンス（2020）の改定点を含めた改正の影響
（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

最後の項目は、国内ガイダンス 2020 年版の改定点、及び JIS 改正の影響です。
特に、化学的キャラクタリゼーション、文書化とリスクアセスメントについて説明します。

Slide 2

まず、日本と海外ガイダンス、考え方の違いについて考えます。
最初に、前版 20 号と、ISO 10993-1 の 2009 年版のギャップです。

Slide 3

日本の基本的考え方、ガイダンスは、2003 年の医療機器審査 No.36 から、2012 年に薬食機発 0301 第 20 号へ変わりました。
この改定では、2009 年に発行された ISO 10993-1 に整合させることも意図されました。
しかし、もともとの No.36 の考え方もある程度踏襲されることになったため、第 20 号においても、ISO 10993-1 2009 年版との間にギャップが残りました。
今回 ISO 10993-1 が 2009 年版から 2018 年版に改定されたことを受け、国内ガイダンスも変わったところですが、整合はどこまでできたのでしょうか。

Slide 4

日本と海外の考え方の違いの一つ目は、医療機器不具合の責任です。
日本では、承認した国が責任を負いますが、海外では医療機器製造販売する企業が責任を負うことが多いです。
これは 2009 年版から変わっていないギャップです。
最終的に国が被害者を救済することになるので、国はできる限り不具合が起こらないよう、審査の段階でしっかり確認したいとの考えがあります。

- 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
 - 3. 国内ガイダンス（2020）の改定点を含めた改正の影響

Slide 5

考え方の違いの二つ目はハザードとリスクです。

これは、国内ガイダンスと JIS T 0993-1 の 2012 年版との違いでもあります。

前のスライドで示したように、日本では国が責任を負うため、できる限りハザードを明らかにし、その上でリスク評価をしたいという考えが昔からあります。そのため、ハザードを明らかにする方法の一つとして、過酷抽出を考えました。

有機溶媒抽出を行い、その溶媒を濃縮乾固し、別の溶媒に溶解し直すことにより、より高濃度の抽出液を調製することが可能です。そうすることで、ハザードの検出力が高まります。

一方 ISO や JIS では、臨床使用時のリスク評価が目的となっているので、臨床適用条件での抽出、すなわち極性溶媒と、非極性溶媒での抽出となっています。

Slide 6

三つ目の違いは、生物学的安全性を評価するサンプルの考え方です。

これも以前の ISO 10993-1 の 2009 年版から変わっていないギャップです。

日本では、ハザードを特定することを重視するため、医療機器の原材料による評価も認める、という考えがあります。

医療機器を構成する原材料を、個別に評価することは、最終製品の評価よりも、ハザードの特定力が高いと考えます。例えば、医療機器の最終製品では、少量しか使用されていない材料は、製品として抽出すると、抽出液中の濃度は低くなりますが、原材料単独で抽出すれば、抽出液中濃度はより高くなることから、ハザードの特定に適していると考えます。

ただし、最終製品に加工する際に、熱や化学物質等により変化が起こる場合は、原材料評価だけでは不十分となります。

海外では、患者に使う際のリスク評価が重要なので、実際に患者に使う直前の条件での抽出が求められる場合があります。

Slide 7

以上のように、基本的に国内ガイダンスは、ISO 10993-1 への整合を意図して改定されてきました。

今回、2018 年版の ISO 10993-1 が前版から大きく変わったことから、前版との整合を意図していた 2012 年の薬食機発 0301 第 20 号は、2018 年版の ISO 10993-1 と、また新たなギャップが生じることになりました。

今回の国内ガイダンスの改定では、2018 年版の ISO 10993-1 との整合を意図しているため、薬食機発 0301 第 20 号から大きく変わることになりました。

- 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
 - 3. 国内ガイダンス（2020）の改定点を含めた改正の影響

Slide 8

今回改定された国内ガイダンス、薬生機審発 0106 第 1 号の、薬食機発 0301 第 20 号からの改正点です。

同時期に改正された JIS T 0993-1 との調和を考慮し、主として以下の改正を行いました。

- 1) 医療機器の生物学的安全性評価が、JIS T 14971、又は ISO 14971 の、リスクマネジメントプロセスにおける、検証作業の一環として行われるものであることを追記しました。
- 2) JIS T 0993-1 に規定された定義、用語、及び評価の進め方と整合を取りました。
- 3) 再使用可能な医療機器、ナノマテリアル、Transitory-contacting medical device、生分解性評価、生殖発生毒性および、がん原性の評価に関する注意事項を記載しました。
- 4) 試験は原則 GLP に従って実施することを追記しました。
しかし、以前からの考え方の違いもまだ残っています。

Slide 9

今回の改正で、生物学的評価に材料キャラクタリゼーションの考え方が入ってきました。材料キャラクタリゼーションの中に、化学的キャラクタリゼーションがあります。

この化学的キャラクタリゼーションが有効な場合は、

- 知的所有権の問題が解決し得るとき、
- 少数の化学成分が変更されるとき、
- 化学成分の毒性データが入手しやすいとき、
- 抽出・分析による化学試験が容易なとき、

となります。

Slide 10

B.4.4 には生物学的安全性アセスメントの記載があり、B.4.4.2 に「投与量及び経路の妥当性をもつ“十分な毒性データ”」についての留意事項が示されています。

化学的キャラクタリゼーションで、溶出物の種類は特定できても、それらすべてについて適切な毒性データが入手できない場合がある、ということです。

また、毒性データの多くは経口摂取、静脈内投与あるいは、経皮曝露が中心で、医療機器の適用部位と異なることが多い、と考えられます。

投与経路が異なる場合の外挿方法も存在しますが、利用するには注意が必要です。

高濃度曝露の結果を用いて、臨床使用濃度での影響を評価する場合も、注意が必要です。

詳細は、ISO 10993-17などを参照してください。

- 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
 - 3. 国内ガイダンス（2020）の改定点を含めた改正の影響

Slide 11

次は文書化についてです。

B.4.5.3 に記載があります。

文書化に必要な項目は以下のとおりです。

- 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、間接的に接触する、全ての医療機器成分の、材料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、間接的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、臨床使用実績などの既存のデータのレビュー、
- 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。

これらの情報を、設計管理プロセスの一部として、医療機器の設計文書とすることが望ましい、また、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、とされています。

Slide 12

今回の JIS T 0993-1 の改正は、生物学的安全性の評価方法の改革となりました。

今までは、星取表に沿った試験を実施し、陽性反応など不適合が生じた場合、リスクアセスメントをするという流れでした。

今回の改正では、リスクアセスメントの手法にそって、生物学的安全性の評価を行うこととなります。

つまり、

- ① 全体のリスクアセスメントを立案し、
- ② リスクアセスメントに必要な情報を収集します。
- ③ 情報だけで完全にアセスメントができない場合、初めて試験の実施を考えることとなります。

また試験についても、順番があり、

1 番目、化学的・物理学的試験、

2 番目、*in vitro* 試験、

3 番目、*in vivo* 試験、

です。

とりあえず試験をやるという考えではなく、必要な試験を選んで実施する、ということをお求めています。

- 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
 - 3. 国内ガイダンス（2020）の改定点を含めた改正の影響

以上、JIS T 0993-1 改正の概要の説明を終わります。

以上