

- III. 生物学的安全性評価（JIS T 0993-1 改正に伴う内容）
 - ii. 審査のポイント
 - 1. 生物学的安全性評価の考え方

III. 生物学的安全性評価（JIS T 0993-1 改正に伴う内容）
ii. 審査のポイント
1. 生物学的安全性評価の考え方
（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

2、JIS の改正を受けた審査のポイントを説明します。

Slide 2

まず、生物学的安全性評価の考え方についてお話しします。

Slide 3

最初のクエスチョンとして、「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？」を挙げてみました。

回答です。

まず第一に、JIS や ISO 等医療機器の安全性を定めた手法により、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、つまり、毒性ハザードのリスク評価を行う必要があるからです。

また、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からです。

Slide 4

次のクエスチョンは「生物学的安全性におけるハザードとは？リスクとは？」です。

まず、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、感受性、慢性全身毒性等の要素をいいます。

一方、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います。

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 5

III. 生物学的安全性評価（JIS T 0993-1 改正に伴う内容）

ii. 審査のポイント

1. 生物学的安全性評価の考え方

ISO 10993 や、JIS T 0993 の改正が活発なため、生物学的安全性評価さえ行えば、医療機器のリスク確認は大丈夫だというような意見も聞かれます。

しかしながら、医療機器の生物学的安全性評価は、あくまで医療機器全体のリスクマネジメントプロセスの中の一部の作業でしかありません。

つまり、生物学的安全性評価の完了と、機器のリスクマネジメントの完了は同じ意味ではありません。

Slide 6

医療機器の生物学的安全性評価の考え方です。

医療機器が生体を与える有害作用の原因と試験結果との関係には、次のようなものがあります。

- ① 材料の安全性：これはデザイン、強度、埋植試験における組織反応、発がん性等、材料そのものの安全性を指しています。
- ② 材料から溶出される物質の安全性：たとえば、細胞毒性、感作性、遺伝毒性、組織反応、発熱性などがあります。
- ③ 材料の界面の安全性：
これには a と b の 2 つの反応系があり、
 - a) a) とは、材料と細胞・組織反応のことです。これはたとえば、材料表面の形状：スムーズ、凹凸、吸着性などによる反応です。
 - b) b) とは、材料と血液系細胞反応のことです。これは補体活性化、不活化表面、血小板凝集反応の亢進、血液の流れによる血小板の活性化、付着、凝集反応の亢進などがあります。

これらの有害作用を実際の生物学的安全性試験で評価する場合には、材料から溶出される物質の安全性評価では、材料から得られた抽出物を調製します。

試験系の種類、試験試料により、抽出物や抽出液の調製方法、たとえば、抽出溶媒等は異なります。

Slide 7

次に、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）についてです。

医療機器の特徴として、種々の材料から構成されることが挙げられます。具体的には、

- 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
- などです。

III. 生物学的安全性評価（JIS T 0993-1 改正に伴う内容）

ii. 審査のポイント

1. 生物学的安全性評価の考え方

これら種々の材料の何が生体に悪影響なのか？すなわち、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の評価が必要ということです。

実際には、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」を利用します。

まず、原材料、添加剤、製造過程からの混入物、エチレンオキサイドガスの残留量については ISO 10993-7 参照、包装材料、最終製品等からの溶出物については ISO 10993-17、18 参照、分解生成物については ISO 10993-9、13、14、15 参照、物理的特性、最終製品との相互作用、最終製品の性能などの情報を収集します。

次に、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、リスク評価を実施します。

その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ことになります。

Slide 8

次に「生物学的安全性評価を改めて行う必要がある場合」とは、

- 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
- 供給元又は原材料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

です。

生物学的安全性において同等である場合には、必ずしも試験の再実施を求めないことになっています。ただし妥当性の説明を行うことが必要です。

注意点として、このようなケースの認証申請の種類は、新規原材料で新たな製品であれば「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」となりますが、販売戦略等により、軽微な製品変更が行なわれて、新規申請となる場合もあります。

Slide 9

次のクエスチョンは「生物学的安全性における原材料とは？」です。

回答は、「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。」です。

例として、「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」があります。

Slide 10

III. 生物学的安全性評価（JIS T 0993-1 改正に伴う内容）

ii. 審査のポイント

1. 生物学的安全性評価の考え方

次のクエスチョンは「生物学的安全性における最終製品とは？」です。

回答は、「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。」です。

ただし、出荷後、用時加工、調製されて使用されるものにあつては、実際に使用される状態の製品をいいます。

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として、

まず、充填液入りのコンタクトレンズ、

それから、販売時にはシリンジに本品が充填された形となるプレフィルドシリンジ、

それから、取り出しやすいように湿潤させて包装されたデバイス、

などが挙げられます。

いずれも、包装材料と本びん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、確認が必要です。

また、安定性などについても別途評価が必要となります。

Slide 11

次のクエスチョンは「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？」です。

回答は、「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ります。

皮膚、粘膜、損傷表面との表面接触、血液流路間接的、組織/骨/歯質、循環血液などを介して体内と体外を連結する場合、組織/骨、血液などと体内植込み接触に分類されません。」

Slide 12

これは、令和2年に改正された国内通知の表1 考慮すべき評価項目です。

接触部位によるリスク分類は、JIS や通知の改正後も大きく変わっていません。

Slide 13

医療機器のカテゴリ分類のうち、接触部位による分類を示しました。

まず、生物学的安全性評価が不要となるものは、非接触医療機器、つまりデバイスが生体に全く接触しないものです。例としてソフトウェア、採血管などがあります。

次に、生物学的安全性評価を行なう必要があるものです。これは、大きく3種類に分けられます。

まず、体表面接触、つまり、体の表面のみに接触する医療機器です。

これは、さらに3種類に分類されます。

一つ目は皮膚です。例として皮膚電極やそれを留めるもの、絆創膏、圧迫包帯などがあ

III. 生物学的安全性評価（JIS T 0993-1 改正に伴う内容）

ii. 審査のポイント

1. 生物学的安全性評価の考え方

ります。

二つ目は粘膜です。例としてコンタクトレンズ、尿道カテーテル、腸内医療機器、気管チューブなどがあります。

三つ目は損傷表面です。例として損傷治癒機器、閉塞性パッチなどがあります。

次は、体内と体外とを連結する機器です。

これも、3種類に分類されます。

一つ目は血液流路間接的です。例として輸液セット、延長チューブ、輸血セットなどがあります。

二つ目は組織／骨／歯質です。例として腹腔鏡、排液システム、皮膚ステープルなどがあります。

三つ目は循環血液です。例として血管内カテーテル、一時使用ペースメーカー電極、人工肺、血液透析器、血液成分吸着器などがあります。

最後に、体内植込み、インプラント機器です。

これは2種類に分類されます。

一つ目は組織／骨です。例として整形外科用ピン/プレート、人工関節類、ペースメーカー本体、結紮クリップ、乳房インプラントなどがあります。

二つ目は血液です。例として永久ペースメーカー電極、心臓弁、人工血管などがあります。

Slide 14

次のクエスチョンは「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？」です。

回答は、「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ります。」

Aは24時間以内の一時的接触、Bは24時間を超え30日以内の短・中期的接触、Cは30日を超える長期的接触に分類されます。

さらに、用時加工前の評価も必要な事例があります。

臨床使用時に、いくつかの材料を混合して使用する際、未反応体を含めて、用時加工前の材料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となります。

Slide 15

これは、令和2年に改正された国内通知の表1 考慮すべき評価項目です。

接触時間によるリスク分類は、JIS や通知の改正後も大きく変わっていません。

Slide 16

III. 生物学的安全性評価（JIS T 0993-1 改正に伴う内容）

ii. 審査のポイント

1. 生物学的安全性評価の考え方

医療機器のカテゴリー分類のうち、接触期間による分類を示しました。

まず、生物学的安全性評価が不要となるものは、超短期接触医療機器です。例としてランセット、皮下注射針、接触が1分以内のキャピラリーチューブなどがあります。

これら超短期接触デバイスでは、生物学的安全性試験は原則不要ですが、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可能性のある場合は、生物学的安全性のリスクアセスメントは必要となります。

また、累積的な使用になる場合も、生物学的安全性評価は必要です。

次に、生物学的安全性評価を行なう必要があるものです。これは、大きく3種類に分けられます。

まず、一時的接触です。単回または複数回使用され、その累積接触期間が24時間以内のものであります。

次は、短・中期的接触です。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日以内のものであります。

最後に、長期的接触です。単回または複数回使用され、その累積接触期間が30日を超えるものであります。

Slide 17

接触期間の異なる部品が組み合わされた製品の場合の考え方です。

原則として、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の実施、もしくはエンドポイント評価を行ないます。

累積影響や、分解性ポリマーなど、途中で、意図した形で接触時間が変化するデバイスについては、それぞれの状態において評価が必要となります。

たとえば、接触時、分解時、この際には、分解産物それぞれのリスク評価が必要となり、さらに完全に重合した際など段階を分けての評価が必要となります。

例1として、ステントが装着されたデリバリーシステムがあります。

デリバリーシステムは単回使用、一時的接触、循環血液に接触に分類され、ステントは長期的接触、血管内埋植機器になります。

このような機器では、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となります。

例2として、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として、生体吸収性材料を使用したステント類、整形材料 があります。

例2と例3は段階を分けての評価が必要な事例です。

以上

p.6