

III. 生物学的的安全性評価（JIS T 0993-1 改正に伴う内容）

iii. 補足

III. 生物学的的安全性評価（JIS T 0993-1 改正に伴う内容）

iii. 補足

（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

JIS T 0993-1 改正に関する補足説明をします。

Slide 2

補足の内容はここに示した 4 項目、

1. 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
2. ISO 10993-18 を利用した分析はオプション
3. 生物学的的安全性の評価に文献利用が可能
4. 溶出物試験等、認証基準引用 JIS で規定された分析試験は従来どおりとなります。

Slide 3

まず最初は、「1. 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」について説明します。

こちらの表は、「附属書 A 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」で示されている表 A.1 です。

今回の改正で、ピンクのマーカーで示した部分が増えました。

「物理学的及び/又は化学的情報」はすべてのカテゴリで追加されています。

他に、「材料由来発熱性」、「急性全身毒性」、「慢性毒性」、「発がん性」が大きく増えています。

Slide 4

今回の改正で「材料由来発熱性」と「急性全身毒性」が追加された理由です。

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があるため
- ・ 粘膜を経由して全身循環、リンパ系及び/又は脳脊髄液へ取り込まれる可能性があるため
- ・ 体内・体外連結及び埋植機器では全身の循環、リンパ系及び/又は脳脊髄液へ取り込

III. 生物学的安全性評価（JIS T 0993-1 改正に伴う内容）

iii. 補足

まれる可能性があるため

と考えたことが理由です。

これは FDA の基本的な考え方が示されたことに依ります。この FDA ガイダンスで、初めて血液以外の組織液も全身を循環するものだから、発熱性の評価が必要であるということが示されました。

今までは直接、あるいは間接的に血管内に入らない医療機器については、発熱性の評価は求められていませんでした。

同様に急性全身毒性についても、今までは溶出液が直接、大量には入らない、とされていた粘膜や創傷面に接触する医療機器にも適用されました。

Slide 5

ここで確認しておくことは、表 A.1 は試験実施の星取表ではなく、評価のためのエンドポイントであるということです。増えた項目全てについて、試験の実施を求めているのではなく、評価することを求めているということになります。

先ほど述べたように、今回の追加項目は、新たなリスクとして評価しなければならないものが増えたのではなく、対象となる範囲を拡大したことによるものです。したがって、対象となる医療機器において発熱性などの懸念が低いことを説明することで、評価可能と考えられるということになります。

試験を実施せずに説明による評価を行う場合の例として、急性全身毒性については、

- 対象となる製品が、損傷表面に短時間接触する医療機器であり、溶出液が短時間に大量に体内に流入することはなく、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。
- また、材料由来発熱性については、本品の原材料は、PTFE、ポリウレタンであり、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。対象となる製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。

などが考えられます。

Slide 6

このスライドは、2019 年の認証機関向けトレーニングのグループワークで使用したものです。亜慢性、慢性、がん原性の評価も追加された項目であり、実際に試験を行うには大量の被験物質と多額の試験費用が必要となります。

これらの評価を試験を実施せずに行うには、まず、

1. 生体に影響があると考えられる化学物質の情報が把握できていること
例えば、

III. 生物学的安全性評価（JIS T 0993-1 改正に伴う内容）

iii. 補足

- 既承認/認証品の原材料同一性
- 製造工程、滅菌の同等性
- 使用部位、使用期間のリスクが同等以上
- 実臨床下における有害事象の情報

次に、

2. 最終製品から生体に影響があると考えられる化学物質が分かっており、それらの長期毒性評価が、文献や毒性データベース及び毒性試験結果などから確認できること
これらが適切に行われ、文章化ができていれば、試験の省略が可能となります。

Slide 7

これは、追加説明です。

JIS T 0993-1 の 6.3.2.6 項には、「可能であれば、亜急性及び亜慢性毒性試験プロトコル並びに埋植試験プロトコルに急性全身毒性の評価を含めてもよい。」という記載があります。

この記載の気を付ける点としては、急性全身毒性試験を省略できる、ということではないということです。そもそも急性毒性とは、製品の溶液あるいは抽出液を一度に大量に静脈内（腹腔内）に投与した場合の毒性を評価する試験です。通常の反復投与毒性より大量に投与することから、反復投与試験 1 日目の投与後の評価では不十分です。また、埋植試験の埋植日直後では、埋植手術の影響が強く残っているため、評価不能です。したがって、「可能な場合」は存在しないといえます。

Slide 8

次は、ISO 10993-18 に関する説明です。

新規格の図 1、フロー図の最初に「物理学的・化学的情報を収集する。必要に応じて材料キャラクタリゼーション (ISO 10993-18) についても考慮する」とあります。これは記載の通り、他の情報をもとに評価可能であれば、材料キャラクタリゼーションは必須ではありません。

Slide 9

ここに示したフロー図の 1 段目の最初の問題に YES と答えるには、ISO 10993-18 での分析が有用ですが、YES か NO かを確認するレベルであれば、申請書記載の内容で十分です。

また、材料の同等性の評価には、原材料通知を利用できます。

Slide 10

ISO 10993-18 の分析を考える前に、自分たちが情報として何を持っていて、何が足

III. 生物学的安全性評価（JIS T 0993-1 改正に伴う内容）

iii. 補足

りないかをしっかり把握し、不足分を補うために何が最善かを考えることが重要です。同等であることを科学的に説明するためには、適切な手順・手法のもとに実施された分析試験結果が必要となります。これが ISO 10993-18 に基づいた化学分析となります。

しかし、ISO 10993-18 にしたがって化学分析を行っただけでは、毒性の評価とはなりません。ISO 10993-17 にしたがって、毒性評価を行う必要があります。

よって、化学分析を基に毒性評価を行うには、分析、毒性評価の専門知識が必要です。

Slide 11

このスライドも、グループワークで使用したものです。

STED に記載された評価内容です。大きく 2 つに分けられます。

- ・ 1. の細胞毒性、感作性、刺激性、発熱性、埋植については、実際に試験を実施し、且つ、いずれも問題となる結果はなかった。

というものと、

- ・ 2. の急性全身毒性・亜急性全身毒性・亜慢性全身毒性・慢性全身毒性・遺伝毒性・発がん性については、溶出試験を行い、化学分析をおこなった。各物質の毒性を示唆するデータは得られておらず、抽出試験においても、新規原材料由来の物質が検出されていないことから、リスクは許容できる。

という判断をしたものです。

2. で示した化学分析の概要は、

- ・ 無機化合物（金属）：50℃の水で 24 時間抽出、ICP-MS により定性・定量
- ・ 有機化合物のうち、揮発性の物質：50℃の水、エタノール、ヘキサンの 3 種類の溶媒で、24 時間抽出、GC-MS により定性・定量
- ・ 有機化合物のうち、半揮発性・無揮発性の物質：50℃の水、エタノール、ヘキサンの 3 種類の溶媒で、24 時間抽出、LC-MS により定性・定量

となります。

Slide 12

こちらが、回答です。

実際に試験を行った 1. については、実施した試験結果を受け入れることは可能です。溶出物の化学分析で評価した 2. については、受け入れ不可となります。

その主な理由は、

- ・ 分析の目的に合わせた分析種類であるかの妥当性の説明が不明。そもそも何を分析したいのかわからない。
- ・ ICP-MS、GC-MS、LC-MS に用いる抽出物が、適切に分離できているか不明。分析したいものがわからないので、適切な抽出法がわからない。

III. 生物学的安全性評価（JIS T 0993-1 改正に伴う内容）

iii. 補足

- ・ 質量分析だけで、全ての成分が特定できているか不明。
- ・ 分析システムの妥当性の説明が不明。
- ・ 得られた閾値の算出方法や、妥当性が説明できているか不明。
- ・ 化学物質のリスク評価が明確ではない。

つまり、分析を用いた評価は、今までの ISO、JIS に則った生物安全の試験を実施するほど容易ではありません。

Slide 13

これは、それぞれの分析方法の特徴をまとめたものです。

基本的に化学分析は、分析対象が分かっているときに、その分析対象を検出するための手段です。分析対象に対して、最適な分析条件、例えば抽出溶媒、温度、検出器、カラム等を設定することが必要です。

分析対象が一般的なものであり、標準品が入手できるもの、分析条件が確立しているものであれば、比較的容易に分析することができますが、化学反応の副産物や分解物などが複数存在する場合には、それぞれの物質に合わせた条件が必要になったり、より感度の高い検出器が必要になったりします。

Slide 14

繰り返しになりますが、化学物質のリスクは、当該物質の性質・特徴・使用方法などに応じて適切な手順・手法により、精確に評価されなければなりません。やみくもに分析しても、何もわからない！解決しない！ことが多いため、実は、特に接触リスクの低いデバイスにおいては、普通に試験を実施したほうがコストパフォーマンスが良いということです。

Slide 15

3 番目の補足は、生物学的安全性の評価に文献を利用できるということです。

生物学的安全性の評価は、試験ありきではなく、多くの既存の情報をもとに評価すべきである、という考え方に沿ったものです。

既存の情報の一つとして、文献情報を利用できるということです。

ただし、どんな文献でもいいというわけではなく、JIS T 0993-1:2020 の付属書 C 推奨する文献精査の手順を参考にして、適切な文献を選択する必要があります。また、文献で用いられた材料（製品）と、本品の原材料（製品）との同等性を説明する、あるいは文献利用が可能であるとする根拠、橋渡しの情報を述べる必要があります。

Slide 16

文献利用の例を示しました。

III. 生物学的安全性評価（JIS T 0993-1 改正に伴う内容）

iii. 補足

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で、

- ・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、一般的な承認前例のあるコーティング方法である
- ・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があるとき、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を説明できる必要があります。この場合は、原材料特定で用いる一般名、CAS ナンバーが同じであることも有用です。

文献以外にも、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などの情報も、併せて利用して評価することもできます。

Slide 17

4 番目の補足は、溶出物試験等、認証基準引用 JIS で規定された分析試験は、従来通り、PMDA に相談不要です。

昨年発行された「三者協議事項（Bulletin）202001 号（2020 年 9 月 17 日）」を参照してください。

そこには、

- ・ 今まで、生物学的安全性以外の評価として認めていた化学分析は、そのまま認めること

が記載されています。

Slide 18

これが Bulletin の該当箇所です。

他にも有用な情報が記載されていますので参考にしてください。

以上、JIS T 0993-1 改正に関する補足説明を終わります。

以上