

事前質問回答オンライン説明会

事前質問及びその回答

① 生物学的安全性評価

事前質問回答オンライン説明会

事前質問及びその回答

①生物学的安全性評価

(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

それでは、説明会資料に関する質問に入りたいと思います。

はじめに、「生物学的安全性評価」に関して、全部で14件質問をいただきましたのでご紹介します。

Slide 2

最初の5件は、ISO10993-1 に関するものです。

Slide 3

はじめは、JIS T0993-1:2020で追加された4.1項「評価責任者」に関する質問です。4.1項では、「生物学的評価は知識及び経験豊富な専門家が実施する」旨が規定されています。この「専門家」に基準あるのか、という質問を受けました。

Slide 4

質問です。

「”専門家”が評価するとされましたが、”専門家”に何らかの基準は存在しますか？また、今後の運用として専門家の基準が変更される可能性はありますか？」という質問でした。

回答です。

「基準はありません。各施設、企業が適切に設定することになります。少なくとも薬事的に生物学的安全性評価を理解した方、つまり、得られた試験結果や情報をもとに、評価対象機器の毒性学的リスク評価を総合的に行える方が専門家であると考えます。」こちらが回答となります。

Slide 5

続いて、「評価責任者」に関する質問です。

こちらは、評価責任者はどこに帰属する人間であるか、質問を受けました。

事前質問回答オンライン説明会

事前質問及びその回答

① 生物学的安全性評価

Slide 6～8

関係するスライドを示します。

Slide 9

質問です。

「国内の医療機器製造販売において、この評価責任者の所属組織に対する制限はないと理解してよいでしょうか。例えば設計製造所で生物学的安全性評価を実施されている場合においては設計製造所において、適切に評価可能な責任者が設定されていれば製造販売業者においては本件に関する追加の評価は必須ではないと考えてよいでしょうか。3-1-3 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スライド(P11～)の中でも「医療機器の設計文書とすること及び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」とございますため念のため確認させていただきます。」という質問でした。

回答です。

「申請者として全体の責任を負うことが可能であれば、組織内の責任分担には関知しません。」

こちらが回答となります。

Slide 10

続いて、評価結果として作成されたレポートの提出が必要かという質問です。

Slide 11

質問です。

「改正前からの要求事項ではありますが、「生物学的評価は、知識及び経験が豊かな専門家によって計画、実施し、かつ、文書化する。」とあります。

3-1-3 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Page12の変更概要を参考とすると、2020年版ではJIS T0993-1 (ISO10993-1) への適合評価結果として示される記録はこの評価責任者が実施したJIS T0993-1全体のリスクアセスメント並びに最終確認した記録(報告書など)が別途求められるでしょうか。

もしくは認証申請書添付資料の説明で各エンドポイント試験等の選択の妥当性を説明することも、上記の評価の文書化の一部ととらえてもよろしいでしょうか。

ご教示いただけますと幸いです。」という質問でした。

回答です。

「STED（認証申請書添付資料）に、評価項目における試験等の選択の妥当性に係る説

事前質問回答オンライン説明会

事前質問及びその回答

① 生物学的安全性評価

明など、JIS T0993-1:2020に適合すると判断した適切な理由とともに、生物学的安全性評価結果の概要を記載していただくことで差支えありません。また、実施試験結果、その他評価結果を含めた、生物学的リスクアセスメント評価結果の内容が記載されたレポート等を添付資料の別添として登録認証機関に提出することでも差支えないと考えます。」

こちらが回答となります。

STED 4 項「設計検証及び妥当性確認文書の概要」の欄に、JIS T0993-1 に適合している旨の説明が記載されるわけですが、単に「適合」としか記載していないものをよく見かけます。

「適合」だけでなく、適合していると判断した理由も STED に記載していただくようお願いいたします。

Slide 12

続いては、5.3.2 項「一過的に接触する医療機器」に関する質問です。

ここには生体適合性評価不要の旨が規定されており、この解釈について質問されました。

Slide 13

質問です。

「『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』とありますが、ディスポーザブルカバーを介して口に唾えるような患者装着部を持つ医療機器であるかつ、上記のように使用時間が1分未満のように一過性のものであれば、実際に口に触れる医療機器の一部であるディスポーザブルカバーに対して生体適合性の評価はしなくても問題ないのでしょうか？」という質問でした。

回答です。

「接触する部分の材料が食品等の包装材料、医薬品等で一般的に使用されている材料であることや、接触部位が健常皮膚や自然開口部であることなど、また超短期接触期間のうちに、その材料から毒性物質が溶出するような状況ではないこと等が説明できれば、「生物学的安全性の試験は不要」と考えます。

JIS T 0993-1:2020 5.3.2項で「生体適合性の評価を必要としない」と記載されていますが、ISO 10993-1や国内通知の記載に鑑みると、これは「生物学的安全性の試験実施による評価が不要」の意味と考えられます。」

こちらが回答となります。

ここは、三者協議事項 Bulletin202001 号 Q&A2 でも整理されているところです。補足説明です。

事前質問回答オンライン説明会

事前質問及びその回答

① 生物学的安全性評価

JIS T0993-1 では「試験」という言葉が抜けてしまって、「評価不要」となっており、それによって誤解を招いていると認識しております。今までは「評価」＝「試験」「試験で評価する」と考えられてきました。しかし、今回の改正で、試験以外で評価する方法があることが明確になりました。JIS のベースになっている ISO10993-1 や国内通知でも「試験は不要」と明確に記載されていることから、「試験不要」と理解していただければと思います。

Slide 14

続いて、リスクアセスメントの対象、それから、溶出物試験により生安性の試験が不要かという質問をいただきましたので、ご紹介します。

Slide 15

リスクマネジメント、リスクアセスメントに関するガイダンスが附属書 B に記載されています。

Slide 16

質問です。

「JIS T 0993-1 改正医療機器の生物学的安全性では、リスクアセスメントを開発から販売、付帯サービスに至るまで行う必要があるとの話でした。

- ① アセスメントの対象は、生物学的安全性においてリスクが許容できないと考えられるフェイズとすることでよいでしょうか？
- ② その際、一般的名称や接触部位・接触期間が同等である既承認品との比較において、生物学的安全性評価として溶出物試験等が同等であれば、生物学的安全性試験までは不要と考えてよいでしょうか？」

という質問でした。

回答です。

「JIS T0993-1はあくまで、JIS T14971のリスクマネジメントの一部として位置付けられています。このため、①のように生物学的安全性評価において問題が発生した場合は、JIS T14971の流れに従い、臨床使用や販売時を想定したリスクコントロールが必要になります。

②は、あくまで生物学的安全性評価に特化したご質問かと思しますので、①とは切り離してお答えしますが、溶出物試験さえ行えば同等性が確認できるというわけではありません。例えば、血栓性や埋植の影響などには、医療機器の物理的性状も影響します。溶出物試験を実施する場合には、規格等で決められた溶出物試験がある医療機器を除き、なぜ溶出物試験で生物学的安全性評価が十分であるかを科学的に説明できたうえで、適切な試験方法を選択し実施する必要があります。」

事前質問回答オンライン説明会

事前質問及びその回答

① 生物学的安全性評価

こちらが回答となります。

以上が、ISO10993-1 に関する質問でした。

Slide 17

続いて紹介する7件の質問は、生物学的安全性評価に関するものです。

Slide 18

初めは、超短期接触についてです。

Slide 19

質問です。

「審査ポイントの接触期間の分類において、「超短期接触」について具体的な定義はないのでしょうか？」

（例えば、単回または複数回使用され、その累積接触期間が10分以内等）」

という質問でした。

回答です。

「JIS T0993-1:2020 の 5.3.2 「一過的に接触する医療機器」を参考にしてください。」

こちらが回答となります。

Slide 20

続いては、2020 年版で追加された評価項目の評価・試験の温度感に関する質問です。

Slide 21

関係するスライドを示します。

Slide 22

質問です。

「JIS T0993-1:2020を適用して新規申請を行う際、原材料の使用前例となる既認証品があるものの、それがJIS T0993-1:2012で評価された品目で、且つJIS改正で評価項目が追加された身体接触カテゴリの場合、追加の試験又は評価が必要となるのか。どのように(どの程度)妥当性を示せば追加の試験を実施しなくとも良いことになるのか。」という質問でした。

回答です。

「JIS T0993-1:2020を適用して新規申請を行う場合、JIS改正に伴い追加された評

事前質問回答オンライン説明会

事前質問及びその回答

① 生物学的安全性評価

価項目を含めた評価が必要です。追加された評価項目については、物理的、化学的特性等の情報を収集、整理して試験の実施が必要か、あるいは収集した情報を基にした評価のみで完結できるかを判断する必要があります。該当する評価項目に関して試験実施の要否を判断する際、当該説明会スライド3-3.補足p.3~7を参考にしてください。」

こちらが回答となります。

3-3 補足スライドに、試験を省略するロジックが例示されていますので、参考にしてください。

補足説明です。

今まで3点セットや古い星取表で求められていた試験は、基本的に実施すべき試験であったと考えています。今回の改正で多くの評価項目が追加され、評価項目は全て「E」と表記されました。基本的には、みな同じ評価項目の位置づけになったということです。したがって、新規に評価する場合は、全ての評価項目について評価する必要があります。しかし、今まで評価していなかった項目については、おそらく使用実績など今まで評価しなくて問題がなかった理由があるはずだと考え、最初にその部分についての情報を集めたり、一般的な考え方やロジックを作ってみることで、試験を実施しないで評価する、という道筋が見えてくると考えます。その例として、説明会のスライドにいくつか示しましたので、参考にいただければと思います。

Slide 23

続いて、2020年版で追加された評価項目の評価・試験の温度感に関する質問です。

質問です。

「旧規格で必須だった試験項目が改訂した規格ではエンドポイントの「E」となり、旧規格では表示のなかった項目にまで「E」となっている点についての確認です。新たに追加された試験項目については、物理学的・化学的情報を取集し、評価することにより、試験は省略することが可能との説明です。

使用前例が無い原材料を採用した申請者が、物理学的・化学的情報及び先行して行った試験結果（例えば細胞毒性試験）から、旧規格で必須だった試験項目についても省略することが可能と考える危険性があると想像しますので、この点について質問します。

全ての試験項目が「E」と同じになっているが、新たに追加された試験項目の対応は原材料の特性、使用部位、使用時間により変わる。しかし、旧規格で必須の試験項目は、新たに追加された試験項目の位置づけとは異なり、試験を省略することは難しいとの解釈ですがよろしいでしょうか。」という質問でした。

回答です。

「旧規格は試験実施が原則でしたが、新規格では増えた評価項目を含め、必ずしも試験を実施する必要はなく、「評価」によって総合的に生物学的安全性を判断できるようになりました。評価項目間で差分はありません。

生物学的安全性の評価を「JIS T0993-1:2020 図1 リスクマネジメントプロセスの一環として実施する医療機器の生物学的評価の体系的な手引」にしたがって実施した結果をもって、試験実施の要否を判断することになります。収集した情報や、材料キャラクター化として実施した化学分析の結果などを踏まえ、試験省略を考えることができます。

しかし、スライドでも示した通り、追加された評価項目の多くは説明することで評価可能な場合が多いですが、いわゆる3点セットと呼ばれる評価項目（細胞毒性、感作性、刺激性／皮内反応）は、基本的な評価項目であることから、既認証品（又は既承認品）の原材料との同等性が化学分析結果等から説明できる場合などに限られると考えます。」こちらが回答となります。

補足説明です。

先ほども言いましたけれど、基本的に全ての評価項目「E」と書かれているところは同じ扱いとなります。ですから、新規に申請を考える場合は、全ての項目について評価することが必要になります。ただし、先ほども申しましたけれど、基本的な評価項目に比べて追加された評価項目の方が、試験を実施せずに評価できる可能性が高いと考えます。今まで試験で評価してきた3点セットのような基本的な項目を説明で評価するためには、原材料の同等性が明確に説明できないと、細胞毒性はやらなくてもいいということまではなかなか言い切れないと考えています。

Slide 24

続いては、2020年版で追加された評価項目により、軽微変更の判断が難しくなったとの質問です。

質問です。

「下記の軽微変更届の範囲の事例「同レベル以上の生物学的安全性リスクを有する品目」の考え方についてご教示ください。

例えば、「血液流路間接的／B」の品目で使用前例のある原材料を「表面接触-粘膜／B」の品目において追加する際に性能等に影響がない場合は、これまでは（JIS T0993-1:2012で考えた場合）、以下通知※1に基づき軽微変更の範囲として判断できたかと思えます。

2012年版では「表面接触-粘膜／B」の評価項目は全て「血液流路間接的／B」の評価項目として設定されていましたが、2020年版では「表面接触-粘膜／B」のエンドポイントに「血液流路間接的／B」にはない「埋植の影響」が含まれています。つまり、JIS T0993-1:2012では接触部位／接触期間と評価項目の関係が単純（侵襲性

事前質問回答オンライン説明会

事前質問及びその回答

① 生物学的安全性評価

が高い／接触期間が長いほど評価項目が多い)でしたが、2020年版では一概にそうとは言えない表になっています。

この場合でも「血液流路間接的／B」の品目は「表面接触-粘膜／B」の品目に対し、上記軽変事例の「同レベル以上の生物学的安全性リスクを有する品目」と判断することで問題ないでしょうか。それともこのような場合には軽微変更届において申請者が同レベル以上の生物学的安全性リスクであると判断した理由を説明する必要がありますでしょうか。

※1：薬食機発第1023001号の別紙1の3. 原材料

4) 組織・血液に一時的及び短・中期的に接触する原材料で、自社の同レベル以上の生物学的安全性リスクを有する品目に使用されている使用前例のある原材料への変更（ただし、生物由来原材料を除く）。という質問でした。

回答です。

「単純に評価項目の数（種類）で判断するのではなく、原材料、最終製品の臨床使用方法などを総合的に判断し（＝物理的、化学的特性の評価も含む）原材料通知に合致することを確認する必要があります。

この事例では、粘膜接触における埋植評価は、実際に埋め込まれる機器ではないことから、その接触面の組織での炎症反応の程度を評価することになり、特に大きなリスクを想定しているものではありません。ほかの評価項目については、血管内に入る特性による評価を除けば、同等と考えられることから、今回の2品目は、同等の生物学的安全性リスクを有するものと判断できると考えます。したがって、軽微変更届の範囲に該当すると考えます。」

こちらが回答となります。

補足説明です。

今まで数の比較だけで、リスクの高低を判断してきたということですが、間接接触と表面直接接触のどちらがリスクが高いかということ、それだけで判断するのは、なかなか難しいところがあると思います。今まで簡単に数の大小で判断できた、というところがもしかしたら間違っていたかもしれません。今回の改正によって表の「E」の項目がかなり多くなったことで、数での判断が難しくなった、ということになります。これからは単純に数での判断ではなく、本当にこの医療機器のリスクはどれくらいなのか、どちらの方が実際に患者さんに使用した時にリスクが高いのだろうか、ということをしっかり考える必要があります。今回の場合、増えた項目は「埋植」のところ、この評価は、今回表面接触機器では体内に埋め込まれるものでないことから、接触部位の炎症反応を病理組織学的に確認するというレベルになります。ということは、特に新たにリスクが高くなったから、その項目をしっかり調べなさいという意図ではない、と言えます。また、一方の間接接触の方は、血液に触れるということで「血液適合性」などが多いのですけれども、それは接触部位の特性によるものと考え、基本的にリス

事前質問回答オンライン説明会

事前質問及びその回答

① 生物学的安全性評価

ク評価に必要な項目は、両方ともあまり変わらない、と考えられると思います。ですから、今回の場合、同レベル以上と言い切れませんが、同レベルというところに落ち着けるので、今までどおり、軽微変更届の範囲と考えて良いと思います。

Slide 25

続いては、評価レポートを STED ではなく別添に飛ばして良いか、という質問です。

Slide 26

3-2 のスライドでは、至る所で、評価結果を STED に記載する旨を示しておりました。

Slide 27

質問です。

「ISO 10993-1: 2018に従った新しい評価の流れ(例)においてご説明頂きました中で、「実施試験結果、その他評価結果を示し、生物学的リスクアセスメント評価結果を STED に記載」とありました。

これら内容を添付資料の別添に飛ばし、別添内で適切に説明がされていることにより進めることでも受入可能と考えておりますが、問題はないでしょうか。」という質問でした。

回答です。

「実施試験結果、その他評価結果を含めた、生物学的リスクアセスメント評価結果の内容が記載されたレポート等を添付資料の別添として登録認証機関に提出することで差し支えないと考えます。STED には、JIS T0993-1:2020 に適合すると判断した適切な理由を含めた、生物学的安全性評価結果の概要を記載してください。」

こちらが回答となります。

Slide 28

続いては、社内資料の提出要否に関する質問です。

質問です。

「生物学的安全性評価の内容は STED に記載とのことだが、試験不要と判断した評価報告書等の社内資料は承認、認証共に提出不要という理解でよいか？」という質問でした。

回答です。

「認証申請の場合、STED に試験不要と判断した理由が適切に記載されていれば、試験不要と判断した評価報告書等の社内資料の提出は必要ありません。しかしながら、試験不要と判断した理由が不明確な場合、認証申請においても当該社内資料の提出が求めら

事前質問回答オンライン説明会

事前質問及びその回答

① 生物学的安全性評価

れることがあります。

JIS T0993-1 は全ての医療機器に適用されますので、試験実施の有無にかかわらず、JIS T0993-1 に適合すると判断した適切な理由を、当該説明会スライドを参考にSTEDに記載するようにしてください。」

こちらが回答となります。

Slide 29

続いては、化学分析結果を利用した申請に関する質問です。

Slide 30

関係するスライドを示します。

Slide 31

質問です。

「化学分析評価結果を用いて生物学的安全性評価を省略することが認証された事例が日本国内にどの程度存在するのか知りたい。」という質問でした。

回答です。

「認証申請では、現時点でほとんどないと認識していますが、これから増えてくる可能性はあると思います。」

こちらが回答となります。

以上が生物学的安全性評価に関する質問でした。

Slide 32

続いては、化学分析結果を利用した申請に関する質問です。

Slide 33

1件目は、説明による試験省略事例の共有に関する質問です。

Slide 34

質問です。

「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とのこと。

急性全身毒性、及び材料由来発熱性について、試験を実施せず説明による評価が可能であるとの事例が示され大変参考になった。

今後、さらに多くの事例を共有頂けると非常にありがたいのでご検討頂きたい。」

という質問でした。

事前質問回答オンライン説明会

事前質問及びその回答

① 生物学的安全性評価

回答です。

「事例が集まった段階で、説明会等の場で共有していきます。」

こちらが回答となります。

今後、定期的にこのような説明会を開催する予定でして、可能な限り共有したいと考えている次第です。

Slide 35

最後は、コーティング剤の同等性評価に際し、文献情報を利用することは可能であると説明したスライドに関する質問です。

この下段で、一般名レベルの同等性評価、海外使用実績情報による同等性評価に関して言及していました。

Slide 36

質問です。

同じような趣旨の質問が2つありましたので、まとめさせていただきました。

1つ目は、

「「iii 生物学的安全性の評価に文献利用可」に関して

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について、CAS No.のみでなく原材料を特定できる規格（例：純度）まで一致しなければ同等と言えないのではないのか？

また、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）とは、社内データではなく公に認められた文献でなければならないのか？

他のスライドでは、「やみくもに分析しても何も解決しない。普通に試験をした方が効率が良い。化学分析は万能ではない。」と説明されているため、文献についても1つだけではなく複数の文献より明らかに安全であることを説明する必要があるのか？」

という質問でした。

2つ目は、

「生物学的安全性の評価における文献情報の利用について、文献の材料と本品との同等性を説明する橋渡しの情報が必要とあります。親水性コーティング剤の例にあるように文献との同等性については「一般名、CASNo.」のみで説明可との理解でよいでしょうか。」

という質問でした。

回答です。

「本件は説明会資料であり、事例を掲載したわけではありません。原材料の同等性評価については、「医療機器の原材料の変更手続について」（平成 25 年 3 月 29 日付け薬食機発 0329 第 7 号通知）の考え方を参考にしてください。本件、同等性を「一般名、

事前質問回答オンライン説明会

事前質問及びその回答

① 生物学的安全性評価

CASNo.」のみで説明した場合、海外での使用実績や不具合情報などを用いた評価も必要という意味です。」

こちらが回答となります。

補足説明です。

これはスライドの作り方が悪かったのか、皆さんスライドの一番下の部分を除いて判断されてしまったようで申し訳ありません。質問にあったとおり、一般名や CAS No.だけで同等性を言うことは、やはりアバウト過ぎるとこちらも考えています。そこまでしと言えない時には、それに加えて、他の情報、海外での使用実績や不具合情報、コーティング剤に特化した安全性情報などを集めて、安全性に問題がないこと、懸念がないことを評価して、合わせ技で何とか文献情報が使えるのではないかと考えました。文献の利用については、JIS T0993-1 Annex C を利用していただければと思います。

「生物学的安全性評価」に関する事前質問及び回答の説明は以上となります。

以上