

生物学的的安全性評価の ポイント

—2023/01、経過措置期間終了後の対応について—

令和通知*への対応

*令和2年1月6日薬生機審発0106第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知
「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方についての改正について」
*JIS T0993-1 (2020)

経過措置期間の終了 ⇒ エンドポイント増加への対応
(2022/12/31)
物理的・化学的情報の整理
試験実施/省略の根拠説明



考え方を考える必要がある

試験ありきではなく、評価ありき
何を使ってでも、評価できればいい

令和通知への対応策



- 生物学的安全性評価の考え方
- 増えたエンドポイント
- ケミカルキャラクタリゼーション
- これからの生物安全

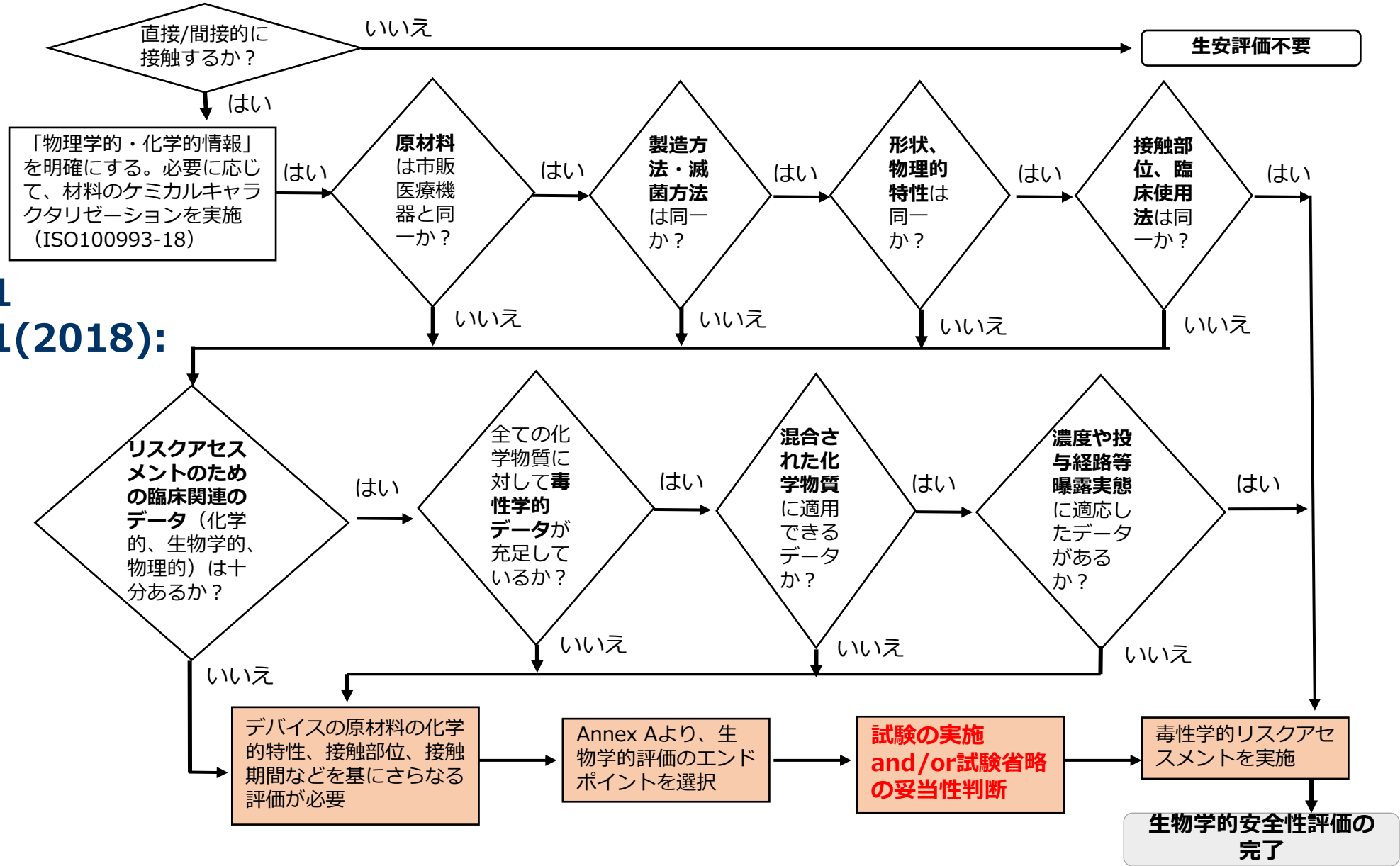


生物学的安全性評価の考え方

- 製品の特長（仕様・目的）
- 原材料の新規性
- 滅菌方法
- 接触部位・適用時間
- エンドポイントの確定
- 持っている情報から省略できるエンドポイントの特定
- 追加で必要なエンドポイントの特定
- 試験の実施
- 文書化



生物学的評価へのアプローチ



令和通知：図1
ISO 10993-1(2018):
Figure 1

XXXの非中心循環系塞栓除去用カテーテルについて、
以下の情報を整理してください



注) 本申請は新規の開発品であり、原材料変更等の一変申請ではありません

- 人体に接触するか？ (Yes/No)
- 接触する場合、生物学的安全性評価が必要な構成品は何か？ (対象部材名：)
- 吸収・分解性の製品か？ (Yes/No)
- 医療機器の接触部位別カテゴリは？ ()
- 医療機器の接触期間カテゴリは？ ()
- カテゴリで要求されるエンドポイントは？ ()



XXX非中心循環系塞栓除去用カテーテル

- 人体に接触するか？ (Yes/No)
- 接触する場合、生物学的安全性評価が必要な構成品は何か？
(対象部材名： **カテーテル全体**)
- 吸収・分解性の製品か？ (Yes/No)
- 医療機器の接触部位別カテゴリは？
(**体内・体外連結、循環血液**)
- 医療機器の接触期間カテゴリは？
(**一時的接触**)
- カテゴリで要求されるエンドポイントは？
(**細胞毒性、感作性、刺激性、発熱性、急性全身毒性、血液適合性**)



増えたエンドポイント

医療機器のカテゴリ			生物学的安全性評価項目																
身体との接触形態		接触期間（累積）	物理学的・化学的情報	細胞毒性	感作性	刺激性／皮内反応	材料由来の発熱性	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	埋植	血液適合性	遺伝毒性	がん原性	生殖発生毒性	生分解性		
カテゴリ	適用部位	A：一時的（24時間以内）																	
		B：短・中期的（24時間超30日以内）																	
		C：長期的（30日超）																	
表面接触医療機器	皮膚	A	要	E	E	E													
		B	要	E	E	E													
		C	要	E	E	E													
	粘膜	A	要	E	E	E													
		B	要	E	E	E		E	E			E							
		C	要	E	E	E		E	E	E	E	E		E					
	損傷表面	A	要	E	E	E	E	E											
		B	要	E	E	E	E	E	E			E							
		C	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E	E			
体内と体外とを連結する医療機器	血液流路間接的	A	要	E	E	E	E	E					E						
		B	要	E	E	E	E	E	E				E						
		C	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E	E			
	組織／骨／歯質	A	要	E	E	E	E	E											
		B	要	E	E	E	E	E	E						E				
		C	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E	E	E		
	循環血液	A	要	E	E	E	E	E						E	E*				
		B	要	E	E	E	E	E	E					E	E				
		C	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E	E	E		
インプラント	組織／骨	A	要	E	E	E	E	E											
		B	要	E	E	E	E	E						E					
		C	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E	E			
	血液	A	要	E	E	E	E	E	●				E	E	E				
		B	要	E	E	E	E	E	E				E	E	E				
		C	要	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E	E			

要：リスクアセスメントに先立って必要となる情報

E：評価すべきエンドポイント

■ **0601 1号**：有
20号：無

● **0601 1号**：無
20号：有

*：体外循環装置に使用される機器のみ適用

20号で実施した昔の試験も使えるが、0601 1号で追加されたエンドポイントについても**評価が必要**

増えたエンドポイントの試験省略の考え方

- **原材料由来の発熱性**：原材料の使用実績（既承認品で使用）、一般名レベルでの情報から、原材料は発熱性物質を含まないと判断できる
- **急性毒性**：急性毒性試験は

令和3年度 認証基準該当性の考え方等に関する説明会及び事前質問回答オンライン説明会資料もご確認ください。
URLは最後のスライドにあります。

- **発がん性**：遺伝毒性は認められていない。原材料（一般名）に発がん性を有するという報告は見当たらない

超短期接触：1分以内 皮下針などは生物学的安全性**試験不要**の場合もあり

ケミカルキャラクタリゼーション

医療機器における化学物質のリスク評価は、医療機器の性質・特徴・使用方法などに応じて、適切な手順・手法を用いて精確に評価されなければならない



試験は行わず化学分析を実施する場合

<分析について>

- 分析の**目的**や、分析**種類**等が適切であるか？
☞ **何を分析したい**のか？ 定性？ 定量？
- 各種分析試験の計画は**目的の化学物質を分析**する上で適切か？（手順の妥当性）
- 得られた**閾値（AETといった安全閾値など）の算出方法及び妥当性**について説明しているか？
- 使用した**分析システム**は適切か？

STEDの生物学的安全性評価の部分に、どういう目的からどういう分析手法を用いてどうしたかを記載する

試験は行わず、得られた化学分析結果から、化学物質のリスク判定を実施する場合

リスク評価方法
の詳細は、
ISO10993-17


<化学物質のリスク評価について>

※あくまでも分析結果が信頼性のおけるものである場合

- 有害性確認を行い、**曝露評価**を行っているか？
- 評価過程における**計算値（例：TI、POD）の適切性**について説明されているか？
- 実臨床使用下における**最大曝露量**を見積もっているか？
- **安全域（MOS）の計算根拠**と結果から導き出される安全性評価が行えているか？

STEDの生物学的安全性評価の部分で、リスク判定の詳細を示したうえで試験を実施せずとも生物学的安全性評価が完了できることを述べる

医療機器における化学物質のリスク評価は、医療機器の性質・特徴・使用方法などに応じて、適切な手順・手法を用いて精確に評価されなければならない



やみくもに分析しても、何もわからない！解決しない！

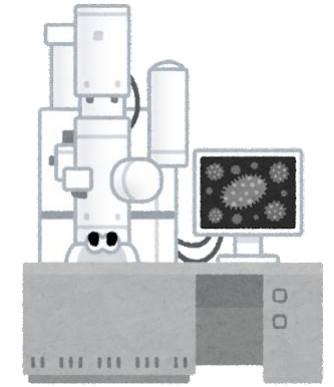
実は、、、
特に、接触リスクの低いデバイスにおいては、普通に試験を実施したほうがコスト・効率がよいかも？！

Q. 化学分析評価結果を用いて、生物学的安全性試験の実施を省略することは可能か。

- 化学分析評価は医療機器の生物学的安全性評価におけるハザードや臨床上リスクを見積もるための選択肢の一つ
☞適切に実施すれば、一部の試験の代わりにリスク評価することは可能
- 物理学的及び化学的情報は、ISO、JIS、国内通知のフロー図にある材料、製造方法、滅菌方法、形状、物理学的特性、身体接触及び臨床使用に関する質問を充足できる内容であることが望ましい
☞必ずしも化学分析を実施することを求めているものではない

認証申請予定品でも、認証申請前であれば機器の評価相談が受けられるシステムになっていますのでご利用ください。まずは全般相談から！

これからの生物安全



- リスクマネジメントの考え方が基本になります
- 動物を使用しない代替法が増えます
- 欧州MDRや米国FDAそれぞれの考え方、必要な資料などが異なり、日本申請との差異が大きくなる可能性があります

認証申請予定品でも、認証申請前であれば機器の評価相談が受けられるシステムになっていますのでご利用ください。
まずは全般相談から！