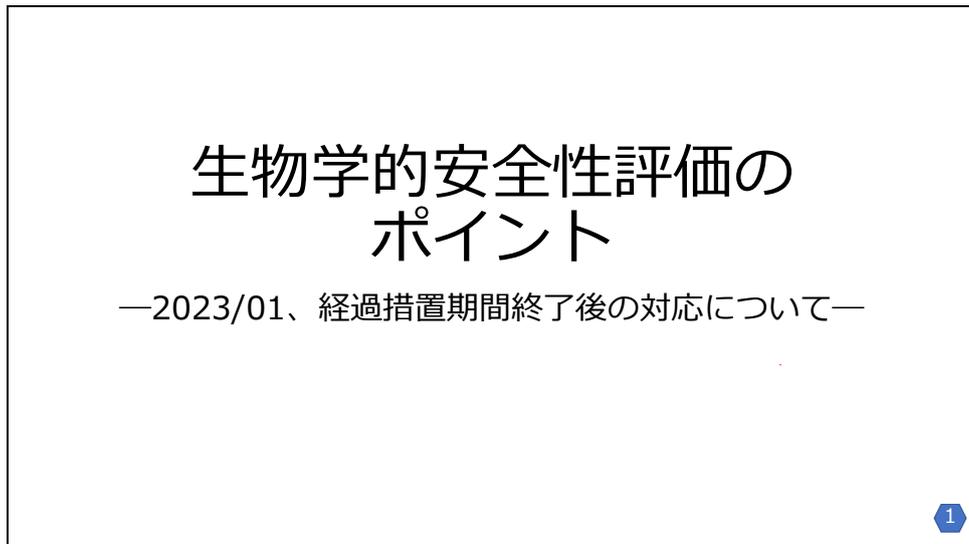


3 生物学的安全性評価（JIS T 0993-1:2020 に基づく評価）

3. 生物学的安全性評価（JIS T 0993-1:2020 に基づく評価）

（令和4年度 製造販売業者向け医療機器プログラム（SaMD）の審査ポイント等に関する説明会資料）

Slide 1



では、生物学的安全性評価のポイントについて、特に2023年1月以降、経過措置期間が終了したことを受けての対応について説明します。

Slide 2

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



考え方を変える必要がある
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

2

まず、「令和通知」への対応についてです。

ここでは、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」と、JIS T 0993-1:2020 を合わせて「令和通知」と表現しています。

2022年12月31日をもって、これらの「令和通知」の経過措置期間が終了しました。

その結果、これらの「令和通知」に対応することとなり、まずエンドポイント数が増加したことへの対応が必要となります。

併せて、物理的・化学的情報の整理、試験を実施するあるいは省略するどちらの場合にもその判断根拠を示す必要がでてきました。

この時点で、考え方を変える必要があるということです。

つまり、試験ありきではなく、評価ありき、何を使ってでも評価ができればいいということです。

Slide 3

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



3

「令和通知」の対応策について、4つの観点から説明します。

まず「生物学的安全性評価の考え方」、次に「増えたエンドポイント」への対応、次に「ケミカルキャラクタリゼーション」、最後に「これからの生物安全」の観点から対応策を考えます。

Slide 4

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

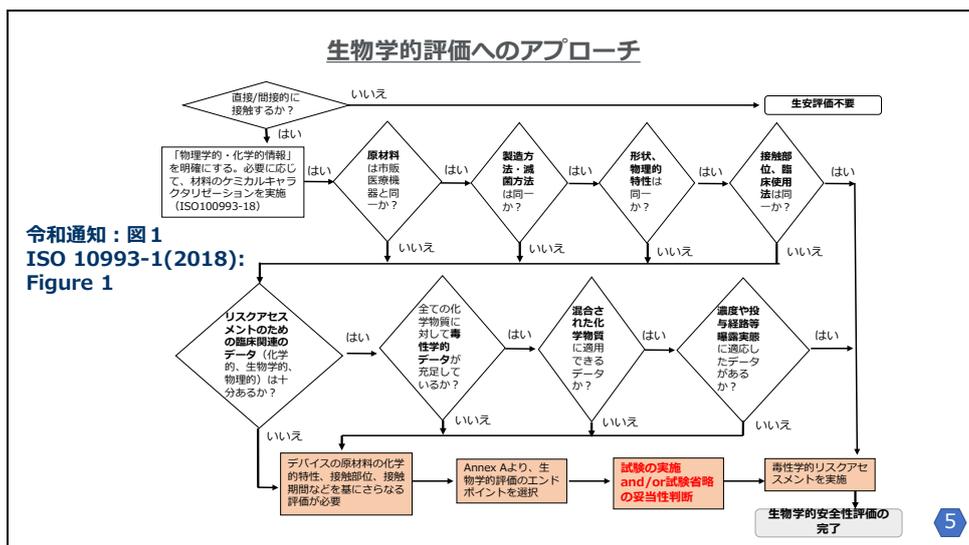


生物学的安全性評価の考え方についてです。

評価に必要な情報として、「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」を行い、そのエンドポイントの評価のために「試験を実施」。

最後にこれらの経緯や妥当性を含めて「文書化」します。

Slide 5



このフローチャートは「令和通知」の図1です。

これが生物学的評価のアプローチの流れです。

前のスライドで求めた種々の情報を、このフローチャートに当てはめていきます。

Slide 6

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部品は何か？（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？（ ）



では、実際に情報を整理してみましょう。

今回は非中心循環系塞栓除去用カテーテルについてです。

この医療機器は

人体に接触しますか？

接触する場合、生物学的安全性評価が必要な構成部品は何でしょうか？

吸収・分解性の製品でしょうか？

この医療機器の接触部位別カテゴリは何でしょうか？

また、医療機器の接触期間カテゴリはどこにあたりますか？

それでは、カテゴリで要求されるエンドポイントはなんでしょうか？

Slide 7

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** ）



回答です。

人体に接触します。

接触する材料はカテーテル全体です。（細かく言うと触れない部分もあります。）

吸収・分解はしません。

接触部位のカテゴリは、体内・体外連結の医療機器で循環血液に接触する、です。

接触期間のカテゴリは、一時的接触、です。

最後に、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、となります。

3 生物学的安全性評価（JIS T 0993-1:2020 に基づく評価）

Slide 8

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	刺激性	材料由来の発熱性	急性全身毒性	亜慢性全身毒性	慢性全身毒性	埋植適合性	血液適合性	遺伝毒性	がん原性	生殖発生毒性
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 B C	要 要 要	E E E	E E E	E E E								
	粘膜	A B C	要 要 要	E E E										
	損傷表面	A B C	要 要 要	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 B C	要 要 要	E E E										
	組織／骨／歯肉	A B C	要 要 要	E E E										
	循環血液	A B C	要 要 要	E E E										
インプラント	組織／骨	A B C	要 要 要	E E E										
	血液	A B C	要 要 要	E E E										

■ 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

この表は「令和通知のエンドポイント」を示した表です。
 実施すべき試験項目ではなく、評価すべきエンドポイントという位置づけです。
 ピンク地に青字で示した部分が今回増えたものです。一方、緑の○は今回削除された部分です。
 経過措置期間が終わっているため、増えたエンドポイントも含めて評価が必要になりました。

Slide 9

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
- **急性全身毒性**：実際の適用方法（健常皮膚への貼付、・・・）では、急激に大量に溶出物が体内に入ることはない。溶出試験でも大量の溶出物はなかった
- **埋植**：実際の適用方法（体表面接触、間接接触）では、体内に長期的に存在しない。適用部位に有意な炎症反応は認められない
- **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

9

増えたエンドポイントの一部については、その医療機器の使用方法や、原材料などの情報を利用することで、試験を実施しなくても評価が可能な項目もあると考えています。ここでは、「原材料由来の発熱性」、「急性全身毒性」、「埋植」、「発がん性」について例示しました。

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
- **急性全身毒性**：実際の適用方法（健常皮膚への貼付、・・・）では、急激に大量に溶出物が体内に入ることはない。溶出試験でも大量の溶出物はなかった
- **埋植**：実際の適用方法（体表面接触、間接接触）では、体内に長期的に存在しない。適用部位に有意な炎症反応は認められない
- **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

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。

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

9

昨年の説明会及び事前質問回答オンライン説明会でも触れていますので、参考にしてください。

また、超短期接触という考え方が明示され、1分以内の使用となる皮下針などは試験不要の場合もあると記載されています。

この場合、材料が既知で、コーティングなどされていないような場合を想定しています。

Slide 10

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



10

次は、ケミカルキャラクタリゼーションです。

化学分析結果をもとに毒性評価をするという考えです。

しかし、ここに示したように、「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」ので、ハードルはとても高いです。

Slide 11

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

11

動物や細胞、微生物を用いた生物学的安全性試験を実施せずに、化学分析で評価しようとする場合、以下の点に注意する必要があります。

まず、そもそも何を分析したいのかをはっきりさせることが重要です。その物質を検出する方法としてどの分析法が適切なのを見極める必要があります。

次に、適切な計画を立て、それに従って実施する必要があります。その際には、分析機器の検出限界や測定値のばらつきの許容範囲なども事前に設定しておく必要があります。結果をみってから決めることはデータを恣意的に利用することになります。

さらに検出された物質について毒性評価をしなくてもいいという閾値を計算しますが、その算出方法が妥当であることを説明する必要があります。

言うまでもありませんが、分析機器・システムには多くの種類があり、それぞれに得意分野があります。金属を分析したいのか、揮発性の物質を検出したいのかなど、目的に合った分析システムを用いる必要があります。

最終的には、これらを STED の生物学的安全性評価の部分にまとめて記載することになります。

Slide 12

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

12

次に、化学分析結果から、その化学物質のリスク評価を行う場合の注意点です。前のスライドで説明した化学分析が適切に行われ、信頼性が確保されていることが大前提です。

まず同定された化学物質の有害性を確認し、曝露評価がおこなわれていること。

リスク判定に用いる計算値が適切であること。

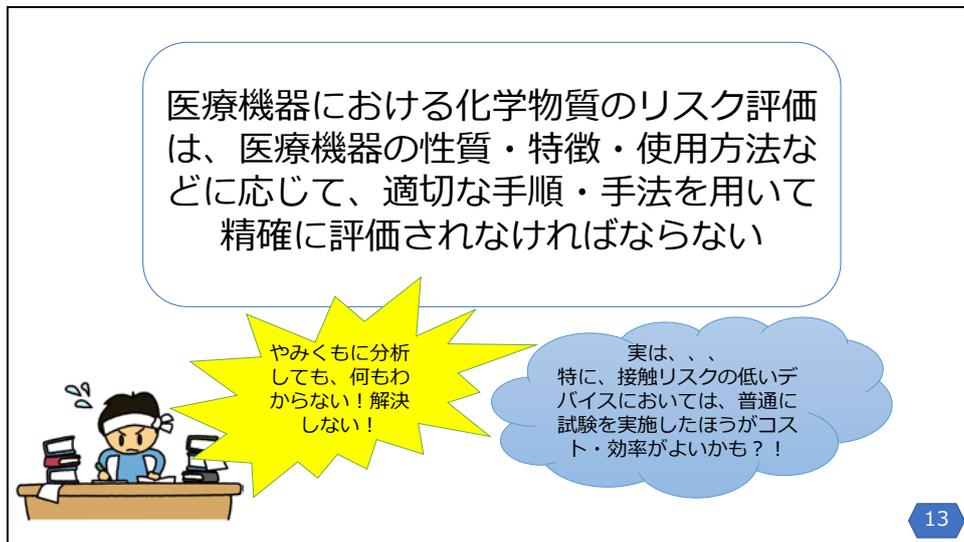
実際の臨床使用条件での最大曝露量が見積もられていること。

そのうえで、安全域が設定され、分析結果と曝露量から導かれた値の安全性が評価されることとなります。

詳細はISO10993-17を参照してください。

これらについても、STEDの生物学的安全性評価の部分に記載することとなります。

Slide 13



2枚のスライドを使って、ケミカルキャラクタリゼーションによる毒性評価の概要を説明しましたが、実際に実施することはかなりハードルが高いと思われます。目的をはっきりさせたいと実施しなければ、適切な分析結果は得られません。医療機器の多くは複数の化学物質から作られています。それらが、種々の化学反応により最終製品を形成しているため、溶出する物質も多岐にわたります。それらを一つずつ同定するには、時間も費用もかかります。実際に、生物学的安全性試験を実施した方が、コストパフォーマンスがいい場合もありそうです。

Slide 14

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！

14

ケミカルキャラクタリゼーションに関する質問です。

「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でしょうか。」

回答です。

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です。適切に実施すれば、一部の生物学的安全性試験の代わりに、臨床上のリスクを評価することが可能です。

一方、エンドポイントの表にある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れば、十分有用です。

この段階では、必ずしも化学分析の実施を求めているものではありません。

判断が難しい場合には、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。

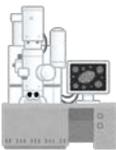
まずは全般相談からどうぞ。

Slide 15

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！



15

最後に、これからの生物学的安全性についてまとめました。

「令和通知」により、今まで以上にリスクマネジメントの考え方が基本になります。試験を実施しなくても、適切な情報があれば、リスク評価は可能という考え方です。

また、動物福祉の考えから、動物を使用しない代替法が増えます。今までなかなか開発できなかった皮膚感作性試験においても、代替法の導入に向けて研究が進められています。

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。

今までとは異なる対応が求められてくるので、承認申請品目はもちろんですが、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りますので、どうぞご利用ください。

まずは全般相談からどうぞ。

Slide 16

質問を受け付けます！

今回のスライドに関するものに加え、令和通知の解釈、昨年実施のセミナー内容に関する質問も受け付けます。
（昨年のセミナーで使用したスライドは、下記URLからご覧いただけます。）

<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/symposia/0025.html>

ユーザトップページ右上の(?) からどうぞ



16

最後のスライドです。

今回の内容に加え、「令和通知」の解釈、昨年実施のセミナー内容に関する質問も受け付けます。

どうぞご利用ください。

質問は、ユーザトップページ右上の?からどうぞ。

以上