**生物学的安全性評価に関連したSTED記載項目について**

**はじめに**

* 本記載項目については、申請品目に限らず、STEDを作成する際の一例を示した
* 平成27年1月20日付け薬食機参発0120第9号「医療機器の製造販売承認申請書添付資料の作成に際し留意すべき事項について」、平成27年2月10日付け薬食機参発0210第1号「医療機器の製造販売認証申請書添付資料の作成に際し留意すべき事項について」等の関連通知に従い、各項目について十分な説明がされていれば、本書の記載通りでなくとも差し支えない
* 製品のリスク評価内容に応じて、各項の記載有無を判断されたい（例：既承認同一なので、試験も評価も不要であれば、4.4は省略する等）
* 具体的な表現例の文書については、1つの製品に対する一連の記載事例ではなく、各項目ごとに関連した表現例を示していることに留意されたい
* リスクコントロールについては、生物学的安全性評価の結果だけでなく、他の試験や評価などから、製品全体に対して行われる必要があるため、本記載事項には記載していない
* 本文書は、必要に応じて最新のISO 10993シリーズの内容にアップデートする

（参考情報）

本邦における医療機器薬事申請に必要な評価のうち、生物学的安全性評価に係る審査のポイント「生物学的安全性評価の審査ポイント」をISO 10993-1もしくはJIS T 0993-1及びISO 10993シリーズの情報をもとに整理し、公表していますので、合わせてご活用ください。

**STED4項の記載項目例リスト**

4-1.生物学的安全性リスク分析

（1）評価対象の有無について

　　　＜記載例＞【評価対象がある場合】【評価対象がない場合】

【評価対象に変更がない場合】

（2）評価対象に関する臨床使用情報及び物理学的・化学的情報について

＜記載例＞・臨床的使用情報　・物理学的情報　・化学的情報

（3）既承認/既認証品との生物学的同等性情報について

＜記載例＞【情報なし】【情報あり】

（4）試験及び評価対象の選定について

＜記載例＞

4-2.医療機器のカテゴリ

4-3.生物学的安全性評価のためのエンドポイント選択と試験実施の有無

＜表掲載＞実施した生物学的安全性試験リスト

4-4.実施した試験結果概要

　　　＜表掲載＞STEDを作成するうえで最低限必要な情報を挙げたもの

＜記載例＞細胞毒性試験、感作性試験

4-5.生物学的安全性のリスク評価（生物学的リスクアセスメント）

＜記載例＞【試験を実施した場合】【試験を実施し、一部の結果に疑義がある場合】

【一部の試験実施なしの場合】【試験実施なしの場合】

（次ページより具体的なSTED記載文例）

**具体的なSTED4項の記載文例**

※「医療機器の製造販売承認申請書添付資料の作成に際し留意すべき事項について」（薬食参発0120第9号）の「STED形式」４章「設計検証及び妥当性確認文書の概要」中の、「生物学的安全性評価」部分について下記の通り記載文例を表示する

**4．生物学的安全性**

**4-1.生物学的安全性リスク分析（ISO 10993-1　図1参照）**

（1）評価対象の有無について

**【評価対象がある場合】**

・評価対象名を明示する：「製品名」（製品の状態、滅菌情報）

（例）「XXX胆管ステント」（最終製品、EO滅菌済み）

「原材料XX」（申請書別紙○の別紙規格X、一般名称）

　（例）「XXX注射針」（最終製品、EO滅菌済み）

針管：一時的接触

「原材料XX」（申請書別紙○の別紙規格X、一般名称）

潤滑剤：長期的接触（剥がれによる生体内残留リスク）

　　「原材料XX」（申請書別紙○の別紙規格X、一般名称）

キャップ：非接触

※別紙に一般名称の記載がある場合は、一般名称は省略可能とする。

**【評価対象がない場合】**

・評価対象がない理由について説明する。

（例）本品は生体に接触しないため受容できない生物学的リスクが存在しないと判断した。

**【評価対象に変更がない場合】**

・評価対象に変更がない理由について説明する。

（例）本一部変更承認申請においては、本品の臨床使用及び直接的もしくは間接的に人体に接触する構成材料に変更がない。

（2）評価対象に関する臨床使用情報及び物理学的・化学的情報について

**・臨床的使用情報**

（例）本品「XXX胆管ステント」は、胆道狭窄に対し、狭窄部の内腔確保と再狭窄防止を目的とし、ニッケルチタン合金及びシリコンカバーで覆われた胆管用のステントである。ステントは胆管に最大XX日程度留置される。デリバリーシステムはステント留置の際に消化管及び胆管に接触する。

**・物理学的情報**

（例）本品の物理学的情報については、ステントの拡張・展開不良、変形、破損及び留置後の移動等による安全性の影響が考えられる。しかしながら、これら物理学的に引き起こされる可能性がある懸念事項については、本申請の有効性（性能・機能）試験（別添資料XX）の中で確認している。試験の結果、当該規格範囲内で製造されるのであれば物理学的な安全性への懸念は生じないものと判断したため、新たに生物学的安全性評価の中で物理学的な影響を確認する試験は実施しないこととした。

**・化学的情報**

（例）本品の化学的情報については、自社既承認品で使用実績のない原材料・添加物を用いて製品を製造している。滅菌工程はエチレンオキサイド滅菌方法を用いた。

（例）本品はxxの目的で金属Xをコーティングしていることから、金属Xが溶出する可能性がある。当該金属の溶出量については、別途、化学的特性試験（別添資料XX）の中で確認している。

（例）本品の構成品である金属粉末Xは、低密度ポリエチレン(LDPE)マイクロチューブの容器に格納されている。Xが固体の金属であるため、気体であっても金属粉末の粒子の内部まで拡散できない。さらにXの保管条件下では、XXXXの理由から、容器の原材料であるLDPEや添加剤は、Xまで入り込むことができない。従って、Xの有効期間を通じて、容器のマイクロチューブから安全性の懸念をもたらす物質が溶出していないと判断した。

（3）既承認/既認証品との生物学的同等性情報について

**【情報なし】（2）**の情報より生物学的安全性評価を行うことについて明記。

**【情報あり】（3）－1．**以降に進む。

（3）－1.　原材料の同等性

　（例）本品は、自社既承認品XXXと原材料が同一（同配合量）である。

（3）－2.　製造方法、滅菌方法の同等性

　（例）本品は、自社既承認品XXXと製造方法及び滅菌方法が同一である。

　（例）本一部変更承認申請について製造方法及び滅菌方法については変更がない。

　（3）－３.　形状及び物理的特性の同等性、身体接触及び臨床使用の同等性

　（例）本品は、自社既承認品XXXと形状構造のXXにやや差分があるものの、臨床使用はXXであることから接触リスクが同等である。

　（例）本一部変更承認申請について形状構造、臨床使用及び接触リスクに差分がない。

（4）試験及び評価対象の選定について

（例）以上のリスク分析の結果、生物学的安全性試験及び評価が必要と考えられるのは、「（製品名等）」の部材XX部分（具体的に）であると考えた。生物学的安全性試験においては、XX部分を直接検体とする、もしくは溶媒抽出検体とし、ISO 10993に規定された試験を行うこととした。

（例）生物学的安全性試験においては、血液又は体液等に接触する構成部品〇〇を構成する原材料ＸＸ、原材料ＹＹ、原材料ＺＺを溶媒抽出検体とし、これら原材料ＸＸ、原材料ＹＹ、原材料ＺＺをまとめて溶媒に投入してISO 10993に規定された試験を行うこととした。

**・一部評価から省略する部材がある場合はその理由**

　（例）なお、本申請の中のその他の構成品であるデリバリーシステムは、原材料や製造方法及び滅菌方法などが既承認品XXと同一であり、接触部位(血液に接触)、接触期間(一時的)も同等（※）のため試験対象としないこととした。

（例）使用実績が認められない原材料についてのみ生物学的安全性評価の対象として、既承認品において使用実績が認められる原材料については試験を省略するものとした。

（※）複数の既承認品の使用実績から試験を省略する場合には、以下の表等を適宜、活用すること。なお、既承認品で使用実績のある部品に関して、接触部位、接触期間、製造方法及び滅菌方法等についても必要に応じて説明すること。

（例）

|  |  |
| --- | --- |
| 本申請品目 | 既承認品の使用実績 |
| 部品名 | 原材料名 | 製造販売業者 | 販売名 | 部品名 | 接触部位 | 接触期間 |
| デリバリーシステム |  |  |
| アウターチューブ | ポリテトラフルオロエチレン | 自社 | XX（承認番号；00000BZX00000000） | シャフトチューブ |  |  |
| インナーチューブ | ナイロン12 | 自社 | YY（承認番号；00000BZX00000000） | アウターチューブ |  |  |
| 先端チップ | ポリアミドエラストマー | 自社 | XX（承認番号；00000BZX00000000） | 先端チップ |  |  |
| マーカー | プラチナイリジウム合金 | 自社 | ZZ（承認番号；00000BZX00000000） | マーカー |  |  |

**4-2.医療機器のカテゴリ**

（1）医療機器のカテゴリ分類を選択する。

評価対象の①接触部位と②接触期間の組み合わせを行い、その選択理由　を示す。

（例）本品は、胆管に長期的に留置されることから、カテゴリは以下の通りとした。

〇接触部位：損傷した皮膚・粘膜又は血液以外の内部組織に接触する医療機器

〇接触期間：長期的接触（30日を超える）

（2）（1）で選択したカテゴリで要求されるエンドポイントを明らかにする。

　　　（例）医療機器カテゴリの分類に従い、評価が必要と考えるエンドポイントは、「細胞毒性」、「感作性」、「刺激性」、「全身毒性」、「埋植」、「遺伝毒性」及び「がん原性」である。

**4-3.生物学的安全性評価のためのエンドポイント選択と試験実施の有無**

　評価が必要なエンドポイントのうち、試験実施の有無をリスト化する（表X）。

表X.　実施した生物学的安全性試験リスト

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 試験の種類 | 試験実施の有無 | 実施施設 | GLP適用（査察国） | 参考公的規格 | 別添資料 | 備考 |
| 細胞毒性試験 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 |
| 感作性試験 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 |
| 刺激性試験 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 |
| 全身毒性 | 急性全身毒性試験 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 |
| 亜急性全身毒性試験 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 |
| 亜慢性全身毒性試験 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 |
| 慢性全身毒性試験 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 |
| 埋植試験 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 |
| 遺伝毒性試験 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 |
| がん原生試験 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 |
| 血液適合性試験 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 |

例えば、埋植試験のように生物学的安全性試験という形で実施せず、性能評価試験や使用模擬試験の結果を用いて評価を行う場合は、その旨を「備考欄」に追記し、外挿の妥当性をSTEDの中で説明すること。

なお、指定管理医療機器においては、GLP適用欄の設定は不要である。

また、登録認証機関への認証申請においては、試験成績書等の添付は必須ではない。

（例）「細胞毒性」、「感作性」、「刺激性」、「急性全身毒性」、「亜急性全身毒性」、「埋植」及び「遺伝毒性」のうち、今般、新規にシリコンカバーを導入したため、すべての評価試験を本邦のGLP省令と同等の基準である米国FDAのGLP規則に従ったGLP適合試験として行った。表ＸXに試験リストを示す。

**4-4.実施した試験結果概要**

下記記載例はSTEDを作成するうえで最低限必要な情報をあげている。このため、これ以上の情報を入れる必要がある場合は、適宜、申請者の判断に従い追記することは可能である。

「試験名」

|  |  |
| --- | --- |
| 記載が必要な情報 | 記載例 |
| 試験法/参照規格試験 | 感作性試験/ISO10993-10：20XX、併合試験の場合は併合する試験名を併記する |
| 被験検体 | PMDA　SYSTEM |
| 陰性対照（ある場合） | 0.9%塩化ナトリウムUSP溶液 |
| 陽性対照（ある場合） | 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン（DNCB） |
| 抽出溶媒 | ジメチルスルホキシド（DMSO） |
| 抽出方法概要 | 被験検体１検体を切断し、抽出条件をXXとして調製 |
| 試験方法概要（特に、規格試験から逸脱した場合はその理由についても記載） | ISO10993-10:20XX Annex X 「XXX法」に従ったXXX法からの逸脱事項：試験サンプルがXXだったため、XXXとした・・等  |
| 試験結果 | 皮膚所見はXXXX・・・・以下略 |

被験検体が最終製品と異なる場合には、当該検体の試験結果を最終製品の評価に外挿する妥当性について説明する。

なお、結果が陽性だった場合や、毒性を示す結果が認められた場合は、原因分析の結果についても記載する。

参照規格が最新のものではない場合は、試験方法概要にその差分や評価の妥当性を説明する。

（記載例）

（1）細胞毒性試験

|  |  |
| --- | --- |
| 試験法/参照規格試験 | コロニー形成法ISO 10993-5AnnexB：20XX |
| 被験検体 | XXX胆管ステント |
| 陰性対照（ある場合） | 高密度ポリエチレン |
| 陽性対照（ある場合） | 0.1% ZDEC含有ポリウレタンフィルム、0.25％ZDBC含有ポリウレタンフィルム |
| 抽出溶媒 | 5% 血清含有培地 |
| 抽出方法概要 | 被験検体１検体を切断して抽出溶媒で37℃72時間抽出 |
| 試験方法概要（特に、規格試験から逸脱した場合はその理由についても記載） | チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（V79細胞）を用い、12ウェルプレートに40～50個の細胞を播種。抽出液を希釈し、各濃度3ウェル用意。５％CO2、37℃で6日間インキュベート後、コロニー数を計測。  |
| 試験結果 | 陰性対照、陽性対照群のコロニー形成数は、試験成立条件を満たした。被験物質群のコロニー形成率は陰性対照群と同程度で、細胞毒性は認められなかった。 |

（2）感作性試験

|  |  |
| --- | --- |
| 試験法/参照規格試験 | モルモットMaximization 法/ISO 10993-10：20XX |
| 被験検体 | XXX胆管ステント |
| 陰性対照（ある場合） | 0.9%塩化ナトリウムUSP溶液 |
| 陽性対照（ある場合） | 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン（DNCB） |
| 抽出溶媒 | 0.9%塩化ナトリウムUSP溶液、ゴマ油 |
| 抽出方法概要 | 被験検体１検体を切断して抽出溶媒で37℃72時間抽出 |
| 試験方法概要（特に、規格試験から逸脱した場合はその理由についても記載） | ISO 10993-10:20XX Annex X「Guinea Pig Maximization法」に従った。モルモットは試験群10匹、陰性対照群5匹、陽性対照群5匹とした。 |
| 試験結果 | 動物番号XXX（陰性対照群）において、12日目にわずかな体重減少が認められたが、投与部位に変化はなかった。皮膚所見についても被験物質に対する感作の兆候は認められなかった。陽性対照群はすべてグレード3の感作性を示した。 |

**4-5.生物学的安全性のリスク評価（生物学的リスクアセスメント）**

　総合的な生物学的安全性を評価する。

（記載例）

**【試験を実施した場合】**

　本品の生物学的エンドポイント評価に必要な試験を実施した結果、すべての試験において判定基準を満たしていた。よって、本品の原材料や臨床使用時に溶出する可能性がある化学物質が生体に与える影響は限りなく小さいと考えた。

従って、新たなリスクコントロールは不要であり、本品は生物学的安全性が十分に担保できているものと考える。

**【試験を実施し、一部の結果に疑義がある場合】**

　細胞毒性試験において弱い毒性反応が認められたが、細胞毒性試験は感度の高いin vitro試験であること、評価対象の最終製品中に微量の細胞毒性を示すXXが存在していたこと、他のin vivo試験などで組織侵襲性を示すような毒性が認められなかったこと、加えて、海外販売実績などから特段毒性学的に問題が生じているような有害事象が報告されていないことなどから、本結果は生物学的安全性評価において特に問題となる結果ではないと判断した。

従って、新たなリスクコントロールは不要であり、本品は生物学的安全性が十分に担保できているものと考える。

　**【一部の試験実施なしの場合】**

　（例）急性全身毒性：本品は、急性全身毒性の評価を必要とされる医療機器である。本品を実臨床下において使用する際、生体に接触する部位から化学物質等が溶出されないことはXX試験で確認済みである。また、本品は累積的な使用/一定期間体内埋植されることから、亜急性全身毒性試験にて14日間以上の評価がなされているが、当該試験中、試験検体に関わる毒性の兆候はいずれの動物においても認められなかった。以上のことから総合的に考えて、急性全身毒性試験を新たに実施する必要はないと判断した。

（例）急性全身毒性：本品は、損傷表面に短時間接触する医療機器であり、溶出液が短時間で大量に体内に流入することはない。

（例）材料由来発熱性：本品の原材料は、PTFE、 PU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。また、本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。

**【試験実施なしの場合】**

　本品は身体への接触程度及び接触期間が同等である自社既承認品で臨床使用実績のある原材料を使用し、製造方法や滅菌方法も同一である。また、既承認品の市販後実績などから、毒性学的に問題となる情報は認められなかった。よって本品は新たに試験を実施しなくても生物学的安全性が十分に担保できているものと考える。