

生物学的安全性評価の審査ポイント

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

2025 年 6 月 4 日

目次

はじめに	3
1. 適用範囲	4
2. 医療機器の生物学的安全性評価について	4
3. 医療機器の接触リスクと生物学的影響評価について	5
3-1. 医療機器の接触期間によるカテゴリ分類	5
3-2. 医療機器の接触部位によるカテゴリ分類	7
4. 生物学的安全性試験のカテゴリ分類と選択事例	11
4-1. 健常な皮膚に接触する医療機器	11
4-2. 健常な粘膜に接触する医療機器	11
4-3. 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	13
4-4. 血液に接触する医療機器	13
4-5. ガス間接部材となる医療機器	16
4-6. 包装材料の生物学的安全性評価の考え方	16
5. 個々の生物学的安全性試験について	17
5-1. 細胞毒性試験 参考規格:ISO 10993-5	17
5-2. 感作性試験 参考規格:ISO 10993-10	17
5-3. 刺激性試験 参考規格:ISO 10993-23	18
5-4. 全身毒性試験 参考規格:ISO 10993-11	18
5-5. 埋植試験(組織接触後の局所作用) 参考規格:ISO 10993-6	20
5-6. 遺伝毒性試験 参考規格:ISO 10993-3	20
5-7. がん原性試験 参考規格:ISO 10993-3	21
5-8. 血液適合性試験 参考規格:ISO 10993-4	21
5-9. その他の試験	22
5-10. 試験検体の選定方法について	23
6. 製品の抽出に対する考え方 参考規格 ISO 10993-12	23
7. 生物学的安全性評価における化学的特性データの利用について	23
7-1. 化学的特性データを用いた毒性学的リスクアセスメントの進め方	24
7-2. 化学的特性データの取得	25
7-3. 毒性学的リスクアセスメントの実施	29
7-4. 毒性学的情報(TCL、TI、TSL 及び TTC)を用いて評価可能な生物学的安全性試験	31
7-5. TSL の利用	31
7-6. TI (Tolerable Intake)	33
7-7. TTC について	36
7-8. ばく露量の推定について	36

7-9.MoS 安全マージンについて.....	37
別添 A カテゴリ別医療機器例.....	38
別添 B 化学分析を含めた生物学的安全性評価の事例	40
別添 C 用語解説	44

生物学的安全性評価の審査ポイント

はじめに

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について、国際規格である ISO 10993-1 もしくは JIS T 0993-1 の情報とともに整理し、公表する。

- 本審査ポイントは、承認・認証申請に際し、資料の作成の効率化及び審査の迅速化に資するため、規定する適用範囲に示す医療機器について、必要な評価項目等を示すものであること。
- 本審査ポイントは、現時点における科学的知見に基づき審査の考え方について示したものであり、今後の科学技術の進歩等に応じて随時見直され、改定されるべきものであること。

1. 適用範囲

本審査ポイントの適用範囲は、医療機器の製造販売承認申請及び認証申請（一部変更承認申請、一部変更認証申請を含む。以下「製造販売承認申請等」という。）に際し、ISO 10993-1 もしくは JIS T 0993-1 に準拠した生物学的安全性評価を対象とする。

2. 医療機器の生物学的安全性評価について

医療機器の生物学的安全性評価は最終製品に対して生体適合の観点から潜在的なリスクを特定する必要がある。特に、製造販売承認申請等を行う予定の医療機器については、国際規格である ISO 10993-1 もしくは JIS T 0993-1 に従った生物学的安全性評価が求められている。生物学的安全性評価では、医療機器の製造工程、意図された臨床上の使用方法や人体の接触部位及び接触期間等の情報を事前に明らかにしたのち、評価対象となる医療機器に使用される原材料と、残留する可能性のある加工助剤又は添加物や滅菌後の残留物について考慮する必要がある。

しかしながら、国内外に流通する医療機器は接触リスクが異なる多種多様な製品が存在していることから、すべての医療機器に対し一律の生物学的安全性評価を求めることは非現実的と考えられている。そのため ISO 10993-1 もしくは JIS T 0993-1 では、すべての医療機器を同一リスクとみなして一律に評価するのではなく、対象医療機器の臨床的な接触リスク（接触形態、接触部位や接触期間）からいくつかのカテゴリに分類した評価方法を提示している。

従って本書では、ISO 10993-1 もしくは JIS T 0993-1 及び ISO 10993 シリーズにある試験規格に従った評価を基本とし、本邦の製造販売承認申請等時に必要とされる生物学的安全性評価の具体的な事例等について解説していく。また、本書の内容は 2025 年 5 月時点の ISO 10993-1/FDIS の内容を反映させたものとなっていることに留意されたい。

3. 医療機器の接触リスクと生物学的影響評価について

3-1. 医療機器の接触期間によるカテゴリ分類

A. 一時的接触機器：

生体に単一もしくは累積接触する合計時間が 24 時間以内となる医療機器。

B. 短・中期的接触：

生体に単一もしくは累積接触する合計時間が、24 時間を超え、30 日以内となる医療機器。

C. 長期的接触：

生体に単一もしくは累積接触する合計時間が、30 日を超える医療機器。

注1：なお、このカテゴリのうち、接触期間がさらに短い、単回もしくは累積的な接触期間がおおよそ 1 分未満となる医療機器（ランセット、皮下注射針など）については「一過的接触医療機器」とする。原則、一過的接触医療機器には生物学的安全性評価は不要である。ただし、当該医療機器が生体から除去された後も身体組織に残存する可能性のあるコーティング剤や潤滑剤等が存在する可能性がある場合は、生物学的安全性評価（試験実施含む）の検討が必要であることに留意すること。

注2：複数の構成部品からなる医療機器においては、ワーストケース評価として、構成部品の中で最も長い接触期間を適用するか、接触期間ごとに構成部品を分類して評価を行うこと。

注3：生体に複数回接触する場合は、単一患者の合計接触期間として算出すること。

注4：連続して長期間使用する医療機器については、構成部品を含む医療機器の最初の使用から同一製品を反復的に使用した際の合計日数から接触期間を選択する。なお、考え方等の詳細情報は、最新の ISO 10993-1 を参照のこと。ただし、接触リスクが低く、1 回の臨床使用時間が短く、非薬剤・非吸収分解素材のものであれば、1 日換算ではなく、接触期間の積算による評価を行うことも可能である。

例えば、治療期間を通して交換される単回使用の栄養チューブの場合は、1 日数時間を複数日使用するため、使用日の積算を行うと、短～中期的接触となりうる。しかしながら、製品が広く臨床現場で使用実績があることや、原材料が一般名レベルにおいて毒性学的に問題が生じていないことなどが文献等からも明らかであれば、臨床使用時間の累積加算により接触期間とすることでも問題がない。

一方で、臨床使用において、血液に接触し、1 患者について十数年以上の使用が想定される中空糸型人工透析器や、薬剤コーティングもしくは薬剤と併用されることで循環血液に接触する製品などは、保守的に 1 日換算にて接触期間の累積加算を行う必要がある。

注5: 生体中で重合もしくは最終製品が吸収・分解される製品については、生体接触時の成分、分解中の成分、完全に重合した状態の成分やその後の分解・吸収に至るまでの製品の状態を考慮する必要がある。

3-2. 医療機器の接触部位によるカテゴリ分類

① 非接触医療機器：

生体と直接・間接的に接触しないため、原則、生物学的安全性評価は不要である。なお、ここでいう「生体」とは製品を操作する使用者も含まれているが、例えば、製品を臨床下で使用する際、使用者がグローブ、ガウン、マスク、洋服などを着用しており、直接的に皮膚や粘膜に製品の一部が接触しないような状態となっている場合は、「非接触」と解釈することで問題ない。
(例) 診断ソフトウェア、医療画像用 X 線発生器、体外診断用医療機器 など

② 健常な皮膚に接触する医療機器(表1)：

健常な皮膚に接触するもの。なお、試験を実施せずとも、重大な生物学的リスクがないことが分かっているものについては、その根拠等を STED 等に記載すること。

なお、キーボード、スイッチボタン、ダイヤル、タッチスクリーンなど、健常な皮膚に直接接触はするものの、そのリスクが明らかに少ないもしくは重大な生物学的リスクがないことが明らかである場合は、試験／評価の実施は不要である。

● 皮膚と接触する医療機器

(例) 電極、固定テープ、圧迫包帯、血圧計カフ部、パルオキシメーター（指挿入部）、マッサージ器（マッサージ部が健常な皮膚と接触する場合） など

表1. 健常な皮膚に接触する医療機器に必要とされる生物学的安全性評価

接触期間/Contact duration	細胞毒性 (Cytotoxicity)	感作性 (Sensitization)	刺激性 (Irritation)	全身毒性 (Systemic Toxicity)	埋植 (Local effects after tissue contact)	遺伝毒性 (Genotoxicity)	がん原性 (Carcinogenicity)	血液適合性 (Hemocompatibility)
A 一時的 (24時間以内) /Limited	○	○	○					
B 短・中期的 (24時間超 ～30日以内) /Prolonged	○	○	○					
C 長期間 (30日を越え る) /Longterm	○	○	○					

※ISO 10993-1:2018 以降の改定版では、「Implantation」という名称が「Local effects after tissue contact」に変更されるが、本ガイダンスでは引き続き「埋植」と記載する

③ 健常な粘膜に接触する医療機器（表2）：

（例）コンタクトレンズ、尿道カテーテル、膣内・腸内挿入器具、気管内チューブ、一部の歯科補綴物及び歯列矯正器具 など

表2. 健常な粘膜に接触する医療機器に必要とされる生物学的安全性評価

接触期間/Contact duration	細胞毒性 (Cytotoxicity)	感作性 (Sensitization)	刺激性 (Irritation)	全身毒性 (Systemic Toxicity)	埋植 (Local effects after tissue contact)	遺伝毒性 (Genotoxicity)	がん原性 (Carcinogenicity)	血液適合性 (Hemocompatibility)
A 一時的（24時間以内） /Limited	○	○	○					
B 短・中期的（24時間超 ～30日以内）/Prolonged	○	○	○	○	○	○		
C 長期間（30日を越え る）/Longterm	○	○	○	○	○	○	○	

※ISO 10993-1:2018以降の改定版では、「Implantation」という名称が「Local effects after tissue contact」に変更されるが、本ガイダンスでは引き続き「埋植」と記載する

④ 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（表3）：

●損傷した表面（皮膚・粘膜）と接触する医療機器。

（例）ドレッシング、皮膚熱傷などに使用するパッチ など

●骨、象牙質、体内組織または臓器に接触する医療機器。

（例）腹腔鏡、関節鏡、ドレナージシステム（ドレンチューブ）、歯科用根管充填材料、皮膚ステープル、骨や歯髄に接触する製品 など

●組織または骨に埋め込まれる医療機器。

（例）整形用ピン・プレート類、人工関節、乳房インプラント、消化管用ステント、結紮クリップ、ペースメーカー、子宮内デバイス など

表3. 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に
必要とされる生物学的安全性評価

接触期間/Contact duration	細胞毒性 (Cytotoxicity)	感作性 (Sensitization)	刺激性 (Irritation)	全身毒性 (Systemic Toxicity)	埋植 (Local effects after tissue contact)	遺伝毒性 (Genotoxicity)	がん原性 (Carcinogenicity)	血液適合性 (Hemocompatibility)
A 一時的 (24時間以内) /Limited	○	○	○	○				
B 短・中期的 (24時間超 ～30日以内) /Prolonged	○	○	○	○	○	○		
C 長期間 (30日を越え る) /Longterm	○	○	○	○	○	○	○	

※ISO 10993-1:2018以降の改定版では、「Implantation」という名称が「Local effects after tissue contact」に変更されるが、本ガイダンスでは引き続き「埋植」と記載する

⑤ 血液に接触する医療機器 (表4):

●血液経路と直接的または間接的に接触する医療機器。

(例) 輸液投与セット (延長チューブなど)、血液投与セット、一時的ペースメーカー電極、血液吸着剤 など

●循環血液と接触する体外と体内を連結する医療機器。

(例) 血管内カテーテル、人工肺、体外人工肺チューブ及び付属品、透析器、透析用チューブ類、血液吸着器 など

●血管や心臓などに埋め込まれ、循環血液と接触する医療機器。

(例) 心臓血管系内のペースメーカー電極・リード、人工血管、心臓弁、血管用ステント、血管グラフト、薬剤送達用カテーテル など

表4.血液に接触する医療機器に必要とされる生物学的安全性評価

接触期間/Contact duration	細胞毒性 (Cytotoxicity)	感作性 (Sensitization)	刺激性 (Irritation)	全身毒性 (Systemic Toxicity)	埋植 (Local effects after tissue contact)	遺伝毒性 (Genotoxicity)	がん原性 (Carcinogenicity)	血液適合性 (Hemocompatibility)
A 一時的 (24時間以内) /Limited	○	○	○	○		○		○
B 短・中期的 (24時間超 ～30日以内) /Prolonged	○	○	○	○	○	○		○
C 長期間 (30日を越え る) /Longterm	○	○	○	○	○	○	○	○

※ISO10993-1:2018以降の改定版では、「Implantation」という名称が「Local effects after tissue contact」に変更されるが、本ガイダンスでは引き続き「埋植」と記載する

その他、カテゴリ別医療機器の具体例については、別添 A を参照のこと。

4. 生物学的安全性試験のカテゴリ分類と選択事例

4-1. 健常な皮膚に接触する医療機器

【事例1】

- 評価対象:「体表面筋電計電極(クラス I)」/ 新規申請
- 医療機器カテゴリ分類で要求される評価項目:
皮膚接触/一時的接触(24 時間以内)のため、カテゴリ要求評価項目は「細胞毒性」、「感作性」及び「刺激性」である。
- 試験実施の判断:
生体貼付部位の粘着パット部分について刺激性等の問題がないか確認が必要であり、自社販売実績(例):既承認、既認証)がないため、「細胞毒性試験」、「感作性試験」及び「刺激性試験」を実施して評価することとした。

【事例2】

- 評価対象:超音波装置の部材の一部「タッチパネル」/ 新規申請
- 医療機器カテゴリ分類で要求される評価項目:
皮膚接触/一時的接触(24 時間以内)のため、カテゴリ要求評価項目は「細胞毒性」、「感作性」及び「刺激性」である。
- 試験実施の判断:
タッチパネル部分に触れる際、医療環境下であればグローブを着用したまま触れるため、非接触部位と判断ができる。また、直接指等で触る場合においても、通常流通されている電化製品と同様の素材を用いた画面であり、触れたことによる手指の有害事象報告が認められない。以上より試験実施による生物学的安全性評価は不要であると考える。

4-2. 健常な粘膜に接触する医療機器

【事例1】

- 評価対象:「長期的使用泌尿器用フォーリーカテーテル(クラス III)」/ コーティング剤「X」への一部変更申請
- 医療機器カテゴリ分類で要求される評価項目:
粘膜接触/長期的接触のため、カテゴリ要求評価項目は「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。
- 試験実施の判断:
同一一般名称の既承認品に使用されているコーティング剤を新規のコーティング剤「X」に変更するため、新たな生物学的安全性評価が必要となった。また、評価検体は、コーティング剤「X」を有するカテーテル(最終製品)とした。

評価が必要な項目のうち、「細胞毒性」、「感作性」、「刺激性」は試験を実施するが、「急性全身毒性」、「亜急性全身毒性」、「埋植」、「遺伝毒性」及び「がん原性」は試験を省略する。

省略の理由としては、本品の大半を占めるカテーテル部分については、自社既承認品と同一であり、変更前のコーティング剤を含めてすでに生物学的安全性が担保されている。

次に、コーティング剤「X」については、材料の一般名レベルにおいて変更前後で同一であり、主原料に差分がないこと、差分は触媒として用いるZZ化合物がYY化合物に変更されることである。ただし、触媒がYYに変更されたとしても、コーティング剤の基材に変更がなく、その性能は既承認品と大きく変わらないことを別途性能試験のAやB等で評価済みである。

なお、変更予定の製品は、すでに海外において年間およそXX本が使用されており、報告された有害事象の中で、遺伝毒性やがん原性を疑うような事象や、全身性の毒性や臨床使用時における埋植部位周辺への影響を疑うような事象等、生物学的安全性に懸念が生じるような事象は認められていない。

以上から、最もハザード検出の感度が高いとされる「細胞毒性試験」と、コーティング剤「X」を含めた溶出物による局所的な毒性を「感作性試験」及び「刺激性試験」により確認し、いずれも最終製品としての安全性が確認されたことから「埋植試験」の実施も省略した。

【事例2】

●評価対象：「単回使用視力補正用色付コンタクトレンズ(クラスⅢ)」/ 新規申請

●医療機器カテゴリ分類で要求される評価項目：

粘膜接触/長期的接触(累積反復使用と考え「30日を超える」)のため、カテゴリ要求評価項目は「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。

●試験実施の判断：

本品は、既承認品と原材料が異なるため、新たな生物学的安全性評価が必要となった。「亜急性全身毒性」、「亜慢性全身毒性」、「慢性全身毒性」及び「埋植」は、実際の使用を想定した「家兎眼装用試験」により評価した。さらに、「刺激性」についても「家兎眼装用試験」において眼刺激性を評価した。また、「急性全身毒性」は、眼刺激性における評価に代えることができることから、上記の家兎眼装用試験において評価した。

以上から、「感作性試験」、「遺伝毒性試験」及び「家兎眼装用試験」を実施し、生物学的安全性評価を行った。なお、本品は眼粘膜に接触する材料であることから、「細胞毒性試験」については、「直接接合法によるコロニー形成法」及び「培地抽出法によるコロニー形成法」を行った(注6及び7)。また、いずれも保存液を含む最終製品で、申請範囲

に含まれている着色剤等の添加剤を最大量添加し、環状着色レンズは、レンズエッジから環状着色部外径までの距離が最小である検体を用いて試験実施した。

注6:新規性のある原材料等が使用されたり、製造工程を大きく変更する等、ハザード検出を厳しく行う必要がある場合は、要求される試験種が適切なものであるかどうか別途検討する必要がある。

注7:なお、評価対象が再使用可能なソフトコンタクトレンズの新規申請の場合は、化学消毒剤で30回繰り返し処理したレンズの生物学的安全性評価も求められるが、性能評価試験や使用模擬試験の位置付けではないため、GLP(医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令)が適用される点に留意すること。

4-3. 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

【事例Ⅰ】

●評価対象:「陰圧創傷治療システム(クラス III)」/「ドレッシング」の原材料 X がサプライヤー変更の関係で原材料 Y へ変更されるための一部変更申請

●医療機器カテゴリ分類で要求される評価項目:

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/短・中期的接触のため、カテゴリ要求評価項目は「細胞毒性」、「感作性」、「刺激性」、「全身毒性」、「埋植」、及び「遺伝毒性」である。

●試験実施の判断:

本品は、既承認品と原材料、製造工程及び製造工程中の不純物等が異なるため、「細胞毒性」、「感作性」、「刺激性」、「亜急性毒性試験」、「埋植」及び「遺伝毒性」については新たに試験を実施した。

「全身毒性」については、評価対象であるドレッシングが臨床使用時の接触期間の中で、24 時間以内に全身血流への大量ばく露が考えられず、非吸収性素材であること、さらに、変更予定の原材料は一般名レベルであるが、広く医療機器で使用されていることなどを総合的に鑑み、試験は「亜急性全身毒性試験」のみを実施し、「急性全身毒性試験」は試験を実施しないこととした。

4-4. 血液に接触する医療機器

【事例Ⅰ】

●評価対象:「体外式膜型人工肺(クラス III)」/ 新規申請

●医療機器カテゴリ分類で要求される評価項目:

循環血液と接触する体外と体内を連結する医療機器/一時的接触(24 時間以内)のため、カテゴリ要求評価項目は「細胞毒性」、「感作性」、「刺激性」、「全身毒性」、「遺伝毒性」及び「血液適合性」である。

●試験実施の判断:

本品の構成品のうち、貯血槽は既承認品 XX と同一であり、XX の承認申請時に生物学的安全性が担保されている。従って、本申請における生物学的安全性試験の評価対象は貯血槽を除いた部材(最終製品)とした。

カテゴリ要求評価項目のうち「細胞毒性」、「感作性」、「刺激性」、及び「血液適合性」は評価対象製品を用いて試験を実施した。「血液適合性試験」で実施する試験項目については、「溶血性」、「血液凝固」、「血小板活性化」、「補体活性」及び「血液学的評価」を選択した。これらの試験においては本品の実使用において想定される使用時間を踏まえた試験方法を設定した。また、「急性全身毒性」と「遺伝毒性」については、評価対象製品の溶出物について化学分析を行ったところ、AET (Analytical Evaluation Threshold) 以下の物質のみであったため、試験は実施しなかった。

注8:「血液適合性試験」で実施する試験項目については、ISO 10993-4 を参考に、機器の特性を踏まえて血栓症リスクを検討し、選択すること。また、人工心肺用回路システムのように、血栓形成リスクが高いことが想定される機器等においては、想定される使用時間を踏まえた血液適合性評価が必要になる可能性があることに留意すること。

In vitro の血栓性の試験では、血液の性状が変化しない数時間のうちに試験を完了する必要がある。臨床的な実使用時間の方が明らかに長い場合は、in vitro 試験以外の方法を検討すること。

注9:化学分析結果を用いた生物学的安全性評価方法については、別添 B を参考のこと。

【事例2】

●評価対象:「単回使用採血用針(クラス II)」/ 新規申請

●医療機器カテゴリ分類で要求される評価項目:

循環血液と接触する体外と体内を連結する医療機器/一時的接触(24 時間以内)のため、カテゴリ要求評価項目は「細胞毒性」、「感作性」、「刺激性」、「全身毒性」、「遺伝毒性」及び「血液適合性」である。

●試験実施の判断:

本品は単回使用の採血針であり、循環血液に接触するものの、臨床使用時の最大接触期間は数分以内であり、一時的な接触である。血液に直接触れる部分の材料は金属のステンレス鋼(SUS304 等)であり、公的規格:XXX により十分な安全性が担保されている。さらに、穿刺時に採血針表面(外表面)に付着している可能性がある製造用物質などの影響もない。

また、間接的接触となるチューブ部分などの構成材料からの溶出についても、想定される臨床使用時間内（ワーストケース含め）に生体へ溶出される可能性のある化学物質はほぼないと考えられることや、本品の使用目的が「採血（血管内に注入するのではなく血管内から採取する）」であることから、本品中の化学物質が臨床使用時に生体内に溶出される懸念は限りなく低いと考える。

以上の理由から、生物学的安全性は評価できていると判断し、試験は実施しない。

注10：総合的な生物学的安全性リスクアセスメント方法については、ISO 10993-1 に従って実施すること。

【事例 3】

●評価対象：「人工腎臓装置（クラス III）」/ 新規申請（原材料の一般名が新規の場合）

●医療機器カテゴリ分類で要求される評価項目：

循環血液と接触する体外と体内を連結する医療機器/長期的接触（累積反復使用と考え30日を超える）のため、カテゴリ要求評価項目は「細胞毒性」、「感作性」、「刺激性」、「全身毒性」、「埋植」、「遺伝毒性」、「がん原性」及び「血液適合性」である。

●試験実施の判断：

人工腎臓装置においては多種類の部品が、患者と間接的に接触するものの、他の体内と体外を連結する医療機器と比べると、たとえ累積的な接触であったとしても、透析液や透析膜を介すことで接触の可能性がある化学物質が生体に与える影響は少なく、直接的な血液接触はないと考えられる。さらに、装置の部材として使用される原材料等においては、ISO 10993-1 に従い、自社既承認品の使用前例、複数の化学物質毒性データベースや SDS 等から毒性情報の収集を行っている。

このため、全身毒性試験のうち、亜急性全身毒性以降の試験、遺伝毒性試験、及びがん原性試験の評価については、人工腎臓装置の使用実態や承認基準で定められている溶出物試験結果の同等性に基づき、生物学的安全性の同等性評価を行うことで試験実施を省略する。また、埋植試験については前述のとおり、本装置が直接血液に接触するものではないため評価不要と考える。なお、血液適合性試験についても直接血液に接触するものではないことから、材料起因の溶血毒性のみを実施する。

以上から、「細胞毒性試験」、「感作性試験」、「刺激性試験」及び「血液適合性試験（溶血性）」を実施し、生物学的安全性評価を行った。

注11：個別の部材に使用される原材料等において、新たに毒性が認められた場合は ISO 10993-1 のリスクアセスメントに従い別途評価を行う必要があることに留意すること。

4-5. ガス間接部材となる医療機器

【事例Ⅰ】

- 評価対象：「単回使用人工呼吸器呼吸回路（クラス II）」/ 新規申請
- 医療機器カテゴリ分類で要求される評価項目：
間接的接触のみを伴うガス（呼気・吸気）を通過させるだけで、人体には直接接触しない管やコネクタ等は、生体と接触する機器として扱わない。
- 試験実施の判断：
本品の原材料は既承認品（又は既認証品）XX と一般名レベルで同一であり、材料の新規性が無いことから、試験は実施しなかった。

注12：ガス間接部材としての使用実績が十分にあり、知見が蓄積されている原材料については、申請書で一般名レベルの記載をすることで差支えない。

注13：個別の部材に使用される原材料等において、ガス、薬剤、水等と反応して劣化、剥離、物質の溶出、新規物質の生成等の特別な事象の発現が想定される場合は ISO 10993-1 のリスクアセスメントに従い別途評価を行う必要があることに留意すること。

注14：ガスに混入する粒子性物質、揮発性有機化合物及び結露溶出物に関する ISO 18562 については、参考規格として取り扱うこととする。

※参考：三者協議事項（Bulletin）202301 号（2023.9.13）「JIS T 0993-1:2020 の改正点であるガス間接部材の取り扱いについて」

4-6. 包装材料の生物学的安全性評価の考え方

医療機器の包装材料には様々な物質が使用されているが、最終製品として販売される際に例えば、医療機器に包装材料の原材料の一部が接触し、臨床使用時に生体に触れる恐れがあるもの（例：接着剤など）については、包装材料に対する生物学的安全性評価も必要となる。また、保存液中に製品が保存された形で医療現場等に供給される場合は、臨床使用時に、製品が保存液と保存容器と組み合わせられることで毒性の生じる物質が存在しないことや、製品の物理学的な変性が生じないことなどについても評価が必要となることに留意すること。

なお、保存液に係る生物学的安全性の評価を行う際に、試験検体には、保存液を含む最終製品や保存液単体とするかや、保存期間をどのように設定するか等、製品の特性や臨床使用実態に鑑みて選択する必要がある。その他、必要に応じて ISO 10993-18 や ISO 10993-17 を参考に包装材料中の生体接触リスクの可能性のある物質の評価を行うことが望ましい。

5. 個々の生物学的安全性試験について

下記に示す情報は、生物学的安全性評価を行う際に、必要とされる個別の試験に関する一般的知識や製造販売承認申請等時の注意点を示している。実際に製造販売承認申請等を行う際は、試験個別の規格である ISO 10993 シリーズの最新版を参照すること。

その他、個別の試験や個々の申請について事前に確認したい場合は、PMDA の相談を積極的に利用することが望ましい。(認証申請については、認証機関と相談すること)

5-1. 細胞毒性試験 参考規格:ISO 10993-5

細胞毒性試験は哺乳類培養細胞を用いた in vitro 試験であり、すべての医療機器の生物学的安全性評価に必要とされる試験の一つである。細胞毒性試験は、試験検体より溶出された化学物質の細胞傷害性を高感度で検出するための試験であり、抽出溶媒を培地としている。試験検体の潜在的な毒性スクリーニング把握として実施される。このため、他の試験(例:刺激性試験や感作性試験など)と併合して実施することは困難である。

コロニー形成法が以前から典型的な試験法とされているが、ISO 10993-5 では、規格更新にあわせていくつかの試験法が開発されている(例:XTT 法、MTT 法など)。一部の製品については、臨床使用をよりよく反映させるために、直接接触試験の選択が必要な場合もある。例えば、シアノアクリレートのように細胞毒性を本質的に有する物質については、臨床使用時の接触リスクに鑑み、試験溶液の希釈範囲を確認するなど予備試験の実施が必要である。

製造販売承認申請等において新しい試験方法にて試験を実施する際は、試験の感度・再現性・用量依存性などが適切であるか、評価対象の臨床使用実態などから鑑みて妥当な試験方法であるかを申請書等で説明することが望ましい。

5-2. 感作性試験 参考規格:ISO 10993-10

ISO 10993-10 に規定されている感作性試験は、医療機器より遊離してくる化学物質がヒトに対して遅延型のアレルギーリスク(=感作性リスク)があるかどうかを確認する試験である。医療機器の接触期間に関係なく実施される。また、ISO 10993-10 で規定された試験デザインは、経口や吸入ばく露による即時型アレルギー反応を検出する試験ではない。

抽出溶媒は、有機溶媒や生理食塩液など様々な選択肢があることから、評価対象とする製品中の原材料の新規性や臨床的な接触リスクや期間などから総合的に判断する必要がある。選択した溶媒の科学的妥当性については、製造販売承認申請等資料に追記する必要があることに留意すること。

試験手順の再現性と感度を保証するために、同じ系統の動物種を用いて実施する陽性対照試験については、試験都度もしくは定期的に(少なくとも6か月に1回を目安とすべき)GLP試験として実施すること。もしも、定期的な陽性対照試験が失敗した場合、その直近の有効な陽性反応が認められた試験以降の感作性試験は無効とみなされることに注意すること。

5-3. 刺激性試験 参考規格:ISO 10993-23

刺激性試験は医療機器内もしくは表面上に存在する刺激性の原因物質よりダメージを受けた生体細胞から放出された炎症メディエーターによって生じる炎症反応を評価する試験である。生体に直接・間接的に接触する医療機器の接触期間に関係なく実施される。ISO 10993-23 では、再構築ヒト皮膚モデルを用いた in vitro 試験や、ウサギを用いた in vivo 試験、また眼刺激に特化した試験などが掲載されている。

なお、刺激性試験のバックグラウンドデータが豊富な物質であれば、刺激性物質固有の毒性学情報である耐容接触用量「Tolerable Contact Level (TCL)」の適応が可能である(参考:ISO 10993-17)。

コンタクトレンズにおいては、ウサギを用いる眼装用試験が要求される。家兎眼装用試験は、ISO 9394 に規定されており、眼組織への影響を肉眼的及び病理組織学的観察結果をもとに評価される。そのため、対象試験試料がコンタクトレンズで、眼装用試験が実施されている場合には、抽出液による眼刺激性試験を実施する必要はない。

5-4. 全身毒性試験 参考規格:ISO 10993-11

全身毒性試験は哺乳類動物を用いて、医療機器から溶出された物質が全身の血液循環・リンパ系又は脳脊髄液を経由することで、全身の臓器や組織有害な生物学的反応を示すことや、全身性の問題となる反応を示すかについて確認する試験である。投与経路は静脈もしくは腹腔内とし、臨床使用状況に鑑み生体接触・ばく露時間に応じて、急性、亜急性、亜慢性及び慢性と4種類の試験デザインの中から選択する。全身毒性の評価は段階的なアプローチを行う必要があり、健常皮膚接触や限られた時間内で粘膜接触する場合など試験実施が不要となることもある。

カテゴリー表中では、「全身毒性」として表記されているが、具体的にどの接触リスクにおいて、どのような試験デザインを選択すべきかについては、臨床使用時における接触期間を考慮し、表 5 の細分表を参考に選択することも一案である。また、試験を実施する際は、ISO 10993-11 に従って試験計画を設定すること。なお、埋め込みを目的とする医療機器であれば、亜急性～慢性全身毒性試験と埋植試験デザインを併合した試験を実施することも可能である。

表5. 各カテゴリ評価に必要とされる全身毒性試験の種類

	試験の種類		急性	亜急性	亜慢性	慢性
	接触期間					
健常粘膜	一時的					
	短・中期的		○	○		
	長期的		○	○	○	○
損傷皮膚粘膜	一時的		○			
	短・中期的		○	○		
	長期的		○	○	○	○
血液	一時的		○			
	短・中期的		○	○		
	長期的		○	○	○	○

この「急性全身毒性試験」と医薬品の毒性試験である「単回投与毒性試験」の大きな違いとしては、単回投与毒性試験では高用量の被験物質ばく露からの毒性推移を確認することが目的であるのに対し、急性全身毒性試験ではハザード検知の観点から最終製品等から抽出した溶液中に急性的に全身毒性を発現する物質が存在していないことを確認することである。

しかしながら、血液接触カテゴリ以外の製品で、①評価対象なる製品が臨床使用時点から24 時間以内において、生体接触部位もしくは製品から溶出されうる化学物質が全身血流上に大量ばく露されるような状態ではないこと、②非吸収・分解性素材であること、③原材料等が広く医療機器で使用されている物質であるもしくは急性的な毒性評価が文献等から公知である場合は、上記①～③の理由とともに急性全身毒性試験を実施せずに亜急性全身毒性試験を実施することで評価することも可能である。

亜急性以上の反復投与期間については、評価対象の臨床使用下における接触期間を想定し、使用する動物の寿命などと合わせて適切な期間を選択する必要がある。

しかしながら、長期間の接触リスクがあり、亜慢性全身毒性及び慢性全身毒性が要求される製品の場合であったとしても、例えば、亜慢性全身毒性試験期間の終盤の動物の肉眼的所見、血液学的所見（尿検査所見含む）及び組織学的な観察において、試験中盤で認められる結果より明らかに小康状態である場合や、分解吸収反応が明らかに落ち着いており、組織学的にこれ以上の変化は認められないと判断できる場合は、慢性全身毒性まで実施せずに、亜慢性全身毒性の結果をもって評価を行うことも可能である。

なお、全身毒性リスク評価においては、毒性学的スクリーニング限界「Toxicological Screening Limit (TSL)」、耐容摂取用量「Tolerable Intake (TI)」、毒性学的懸念の閾

値「Threshold of Toxicological Concern (TTC)」の適応が可能である（参考：ISO 10993-17）。

5-5. 埋植試験（組織接触後の局所作用） 参考規格：ISO 10993-6

組織接触後の局所作用を確認する埋植試験（注15）は、医療機器に特化した試験である。埋植された医療機器の物理的な存在もしくは組織に浸出した物質による局所組織の影響を病理組織学的に確認することを目的としている。評価対象の埋植部位は、実際の臨床使用下において、製品が埋植され、影響を与える可能性がある臓器や組織を考慮する必要がある。（例：評価対象が血管内に埋植するステントであれば、試験検体を血管内に埋植して評価する等）

なお、全身毒性試験と同様に健常皮膚接触や限られた時間内で粘膜接触する場合など試験実施が不要となることもある。

また、全身毒性試験と併合して実施する場合は、双方の試験観察項目を含み、対照群の設定や埋植量の妥当性等についても対応が必要になることに留意すること。

評価対象が吸収性・分解性の素材である場合は、少なくとも埋植後すぐの分解初期、分解による製品の崩壊や断片化が最も激しい分解中期、そして検体が完全に吸収されるか分解吸収反応がプラトー（反応曲線が頭打ちになり止まっているように見える）になった分解終期の3点を含めた組織観察が必要になる。

注15：ISO 10993-1：2018 以降の改定版では、「Implantation」という名称が「Local effects after tissue contact」に変更されるが、本ガイダンスでは引き続き「埋植」と記載する

5-6. 遺伝毒性試験 参考規格：ISO 10993-3

遺伝毒性は医療機器から溶出してきた物質が、生体の遺伝物質に作用し突然変異を起こす遺伝毒性（変異原性＝mutagenicity）を持っているかを確認する試験である。試験の結果、遺伝毒性が認められた場合、体細胞性に作用する場合は発がん性、生殖細胞に作用する場合は生殖発生への影響がある可能性が高い。このため、当該遺伝毒性試験で、明らかに問題があると判断された場合は、医療機器中の遺伝子毒性型のがん原性物質の存在を疑う必要がある。

なお、遺伝毒性は全身循環に化学物質が放出されたのちに現れることから、化学物質が放出されるまでの限られた時間内のみで循環血液に接触するような医療機器や、循環血液以外の組織と長期的に接触する医療機器については、遺伝毒性の評価を省略することが可能な場合がある。

遺伝毒性を確認する試験はいくつか存在しているが、通常、医療機器の原材料に対する遺伝毒性評価には、少なくとも遺伝子突然変異と染色体異常を検出する2種類の試験を実施する必要がある（※試験詳細や考え方はISO 10993-3を参照のこと）。

感作性試験と同様に、抽出溶媒の選択は、評価対象とする製品中の原材料の新規性や臨床的な接触リスクや期間などから総合的に判断する必要がある、必ずしも有機溶媒のみを必須としているわけではないことに留意すること。選択した溶媒の科学的妥当性については、製造販売承認申請等資料に追記する必要があることに留意すること。

なお、遺伝毒性のリスク評価には、毒性学的スクリーニング限界「Toxicological Screening Limit (TSL)」、耐容摂取用量「Tolerable Intake (TI)」、毒性学的懸念の閾値「Threshold of Toxicological Concern (TTC)」の適応が可能である（参考：ISO 10993-17）。

5-7. がん原性試験 参考規格:ISO 10993-3

評価対象中から溶出する物質が発がん性を示すかどうかを予測する試験であり、検索される発がん物質は大きく変異原性及び非変異原性発がん物質に分けられる。しかしながら、反復的に一定用量を長期投与することを目的としている医薬品とは異なり、永久埋植型の医療機器であっても、一般的に生体適合性がある原材料が用いられている場合であれば、がん原性試験の実施が不要な場合が多い。また、妊婦や新生児といった感受性の高い集団を除けば、健常皮膚接触の製品において、がん原性を評価する必要はない。

ただし、変異原性や生殖発生毒性が認められている物質が医療機器に含まれている場合は、接触期間に関わらずがん原性の評価が必要と考えられる。その際は、遺伝毒性試験などの情報とともに、溶出の恐れがある化学物質の毒性情報を文献や公的な毒性データ集などを用いて網羅的に収集し、総合的ながん原性評価を行うことが望ましい。

非遺伝性のがん原性物質については、通常がんが発現するまでに長期的なばく露時間を必要とすることから、短期～中期的接触の製品については評価を省略することが可能な場合がある。

なお、がん原性のリスク評価には、毒性学的スクリーニング限界「Toxicological Screening Limit (TSL)」、耐容摂取用量「Tolerable Intake (TI)」、毒性学的懸念の閾値「Threshold of Toxicological Concern (TTC)」の適応が可能である（参考：ISO 10993-17）。

5-8. 血液適合性試験 参考規格:ISO 10993-4

血液と接触する医療機器により、溶血性や血栓性などが引き起こされないことを確認する試験である。接触期間に関係なく、循環血液に直接または間接的に接触する医療機器は、血液適合性を確認する必要がある。アフレーシス機器、人工心臓弁などは機械的起因による溶血性についても確認が必要となる。

試験項目は、溶血と血栓形成の視点から複数あるため、評価対象の臨床使用下での血液接触リスクの程度に応じて、評価すべき試験を選択することが望ましい。

一般的に、循環血液に直接接触する医療機器においては、溶血試験だけでなく、補体活性化、血栓形成試験による評価が必要かどうかについて、製品の特性を踏まえて取舍選択する必要がある。循環血液と間接的に接触する機器であれば、補体活性化や血栓形成試験は不要であり、溶血試験のみの実施で充足する場合がある。

なお、試験項目の充足性については、個々の医療機器の臨床使用方法において変化する可能性もあることから、試験項目の充足性などについてはPMDAの相談などを積極的に利用すること。（認証申請については、認証機関と相談すること）

注16：補体活性は体内の病原体を除去する抗体の能力を補完する生体防御機構の一つである。

5-9. その他の試験

【材料由来の発熱性試験】 参考規格:ISO 10993-11

発熱性を誘発する物質には、細菌のグラム陰性菌のようなエンドトキシン起因のものと、非エンドトキシン性とされる製品由来の物質（合成ポリマーや天然由来の生体材料など）、グラム陽性菌、その他の微生物などがあげられる。このうち、生物学的安全性評価で求められる医療機器の発熱性試験では、材料由来の発熱性物質をターゲットとしている。なお、本試験はエンドトキシンの検出を目的としたものではない。

また、ウサギを用いた発熱性物質試験では、医療機器中に、細菌性エンドトキシンを含めたすべての発熱を引き起こす物質が存在していないかどうかを確認する試験となる。このため、医療機器製造工程中のエンドトキシンの確認については、生物学的安全性試験のウサギを用いた発熱性試験ではなく、リスクマネジメントの一つとして別途要求される「エンドトキシン試験」にて確認する必要があることに留意すること。

埋植機器、心血管系やリンパ・脳脊髄液などと直接・間接的に接触する滅菌器具、及び非発熱性を謳った製品については発熱性試験による評価が必要である。

注17：細菌性のエンドトキシンは、ISO 11737-3等を参考のこと。

【生殖発生毒性試験】

生殖機能、胚発生、出産前や直後の治療等に用いられる医療機器であれば、生殖発生毒性の潜在的な影響の評価が必要である。

5-10. 試験検体の選定方法について

一つの最終製品の中で、異なる接触カテゴリ、もしくは接触期間のものが構成されている場合は、試験検体の選択を慎重に行う必要がある。特に、最終製品に非接触部分が含まれている場合は、接触（予定）部位を被検物質とすべきである。また、埋植と非埋植の部分が 1 製品に含まれる場合においても、非埋植部分を含めて抽出を行うと、検体の希釈が起こる恐れがあるため、埋植と非埋植の部分は同一被験物質に混合すべきではない。

6. 製品の抽出に対する考え方 参考規格 ISO 10993-12

ISO 10993-12 では、生物学的安全性評価にかかわる医療機器の抽出操作や条件等について記載されている。感作性試験や遺伝毒性試験では試験特異的な抽出方法が規定されている。

一般的に、いままでは生体に接触したことがないような新規材料を除き、医療機器の抽出溶媒は、極性溶媒と非極性溶媒を使用することが推奨されている。例えば、直接身体と接触せず、極性溶媒を介して間接的な接触というような状況であれば、非極性溶媒の選択は不要である。抽出液を直接血管内に注入する試験デザインであれば、極性抽出物で十分に確認ができる。

抽出温度については、可能な限り臨床的なワーストケースを想定した温度を選択することが望ましいが、高温すぎると製品の変形により、臨床使用時に想定していない化学物質が溶出される可能性があることに注意が必要である。

7. 生物学的安全性評価における化学的特性データの利用について

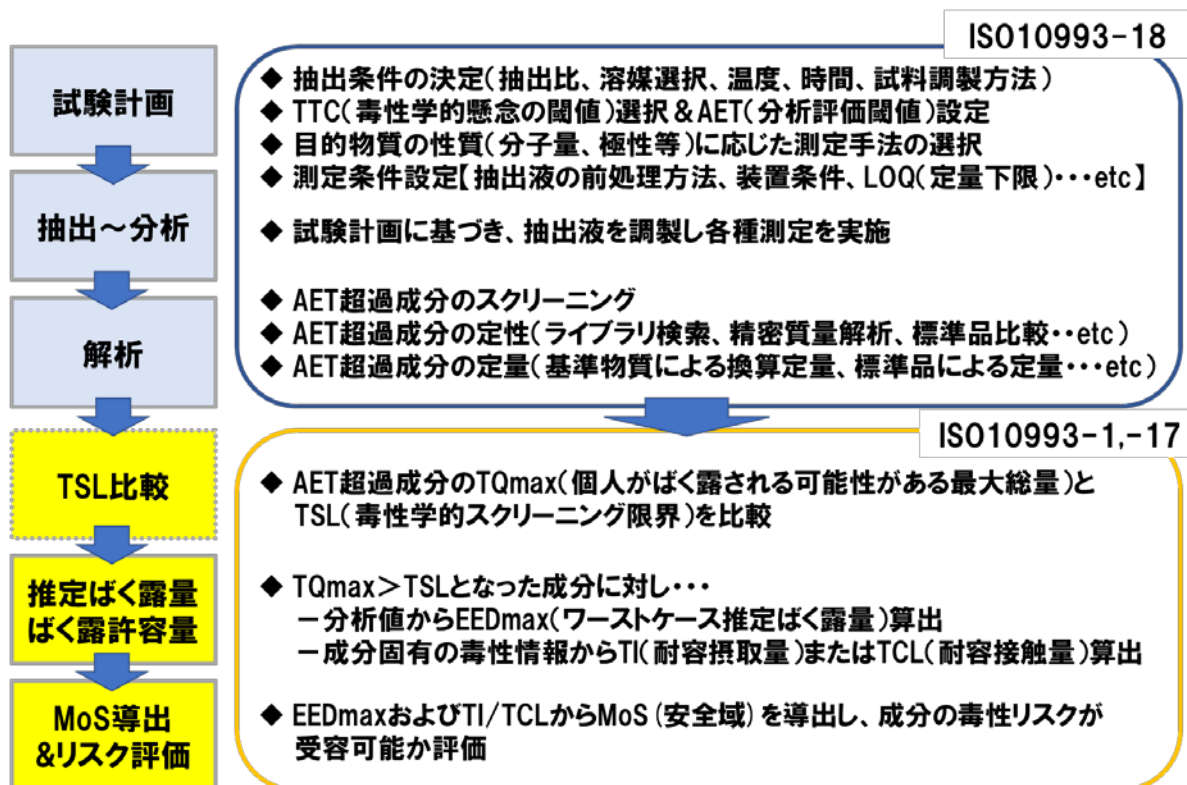
化学的毒性評価の観点から ISO 10993-1 による毒性学的リスクアセスメントの「リスクの見積もり (Risk estimation)」を行う際は、最終製品に至るまでの製造過程や臨床使用時に溶出される可能性がある化学物質の把握が有用である。製品のリスク推定に十分な化学的特性情報が存在する場合は、新たな化学分析を行う必要はない。

新たに、最終製品から溶出される可能性がある物質を特定するのであれば、ISO 10993-18 を中心に化学分析手法を用いる必要がある。さらに、毒性学的に懸念があると特定できた化学物質が、臨床使用時生体にばく露することで問題になるのかどうかについては、ISO 10993-17 を利用して評価・考察を行う必要がある。

また、既承認品等の化学的な同等性評価や、評価対象製品が生体適合性を有しているかを評価するにあたり ISO 10993-18 及び ISO 10993-17 を用いて評価対象製品から溶出する可能性のある化学物質を特定し、臨床使用時の毒性学的影響を評価することで、ISO 10993-1 のカテゴリ別に要求されている生物学的安全性試験の一部を実施せずとも試験の評価として利用することも可能である。

7-1. 化学的特性データを用いた毒性学的リスクアセスメントの進め方

図 1. 製造販売承認申請等における化学的特性評価の主な流れ



7-1-1. 製造販売承認申請等に必要とされる、化学的特性データを用いた毒性学的リスクアセスメントに必要な要求事項

- 1) ISO 10993-1 及び ISO 10993-18 に従い以下の情報が明確になっていること
 - ・医療機器の概要の説明(外観、寸法、原材料情報など)
 - ・医療機器の使用目的(臨床使用時のワーストケースも想定)
 - ・ISO 10993-18 により分析された化学物質の特定情報(分子構造や CASRN など)や量
- 2) ISO 10993-18 に従った化学分析の方法について、その妥当性を説明できること。

説明すべき内容については、例えば以下の点があげられる。

 - ・分析目的を踏まえた上で選択した分析手法、分析装置の妥当性
 - ・選択した抽出溶媒、抽出条件の妥当性

- ・AET (Analytical Evaluation Threshold) の算出根拠
- ・各化合物の定性方法、定性根拠の詳細
- ・各化合物の定量方法の妥当性

3) 各成分の毒性は系統的レビューに基づいて特徴づけられていること

- ・健康被害の性質
- ・ばく露と有害性(用量反応性、経路、期間など)の関係性

4) 毒性学的リスクは成分ごとに以下のいずれかによって評価される必要がある

- ・医療機器構成成分が、意図した使用目的・方法下においては、健康被害を誘発しないと判断できる
- ・医療機器の構成成分の総量(TQmax)が少ないため明らかな健康被害を誘発しないと判断できる
- ・医療機器に存在もしくは放出される構成成分のワーストケースばく露量が TCL (Tolerable contact level) または TI (Tolerable intake) を下回ると判断できる
- ・医療機器からの放出量が該当する TTC (Threshold of toxicological concern) 値未満であると判断できる

7-2. 化学的特性データの取得

医療機器から生体に溶出し得る成分の化学的特性を明らかにするため、ISO 10993-18 に従い化学分析を行い文書化する。原材料構成や製造工程等から予想される溶出物を揮発性有機物質、半揮発性有機物質、不揮発性有機物質、無機元素、イオン成分にカテゴライズし、抽出液に対し必要な評価手法を検討する。

また、医療機器表面のコーティングの物理的な離脱や溶出量について、化学物質の構造解析を行う際、NVR や FT-IR を利用することも有用である。

医療機器は、その最終製品を製造するまでに様々な原材料や添加剤などが混在する製品である。このため、最終製品が臨床使用された際に溶出されうる化学物質を特定する場合、単純に抽出した検体を分析装置にかけるだけですべての化学物質を同定、定量することは不可能である。他方、やみくもに、医療機器から溶出するかもしれない微量の物質すべてを同定、定量する行為も現在の分析化学の技術では対応できない場合が多い。

このため、大小検出される成分群の中から同定・定量すべき検出成分を合理的にターゲットイングするための閾値として、分析評価閾値 AET が利用可能である。

AET は、分析時の化学物質量がその値以下であるならば、対象医療機器の潜在的な毒性評価のために新たにその溶出物質について特定したり定量したりする必要がないと考えることができる閾値である。

つまり、ISO 10993-18 に従い TTC を用いて AET の算出が可能であれば、化学分析で
同定・特定が困難となった評価対象医療機器の微量化学物質のうち、当該 AET を下回った
物質であれば、これ以上の生物学的安全性評価は不要となる。

また、AET を上回った物質については、後述の通り ISO 10993-17 を用い、医療機器の溶
出物の毒性学的リスクアセスメントを行うことが可能である。ただし、ISO 10993-18 の化学
分析手法により評価対象となる物質の特定や定量が行われる必要があることに注意すること。

以上から、化学的特性評価を計画する際は、まず抽出条件及び分析手法に加えて、AET 設
定を検討する必要があることに留意すること。

7-2-1. 化学的特性データ取得に向けた試験計画

1) 抽出条件の検討

検体となる機器に対する毒性学的リスクアセスメントを実施可能とする化学的特性データ取
得に必要な抽出条件を検討する。具体的には毒性学的リスクアセスメントを行う上で、下記を
考慮しながら ISO 10993-17 及び-18 を参照し検討する必要がある。

- ✓ 保守的に苛酷な条件での溶出物特性 (Extractables)、もしくは実臨床使用を模した条
件下での溶出物特性 (Leachables) 等、評価目的に応じた条件となっているか。
- ✓ 検体の生体との接触カテゴリやその特性に合わせ、ばく露量や放出動態を推定しうる抽
出条件となっているか。

抽出溶媒選定の基本的考え方としては、極性の異なる溶媒 (極性、半極性及び非極性) を
用いて臨床使用時よりも過酷な条件で抽出を行い、機器から生体へ溶出し得る可能性を持っ
たハザードを検索することである。

なお、生物学的安全性試験においては非極性溶媒として精製植物油が用いられるが、その
由来成分が成分検出を妨害する恐れがあり、化学分析においては抽出溶媒としては適当では
ない。このため、高純度の有機溶媒を用いることが望ましい。

さらに、臨床使用では想定されないほど検体を大きく変質させるような過度な抽出条件は、
合理的な毒性学的リスクアセスメント実施を阻害するため、条件設定の際は考慮する必要があ
ることに留意すること。

その他、決定した抽出条件の選定根拠は化学分析の報告書等で文書化すること。

2) AET の設定

下記算出式に基づき、AET を設定する。

[算出式]

$$AET(\mu g/mL) = DBT(\mu g/day) \times (A / BC) / UF$$

DBT (Dose Based Threshold 用量に基づく閾値)=TTC 等

A=抽出に供する機器数もしくは面積(個もしくは cm^2)

B=抽出液量(mL)

C=臨床使用時の機器数もしくはばく露面積(個もしくは cm^2)

UF=不確実係数

注18:DBT に関し、不明な有機物質に対する DBT として ISO/TS21726 及び ISO 10993-17 を参照し適切な TTC を選択する。TTC 利用には、製品原材料に CoC (Cohort of Concern)が含まれていないことが前提となる。事前に対象機器の原材料リストから CoCが含まれていないことを調査しておくことが望ましい。無機成分に対しては TTC を適用することができず AET を設定できないとされているため、代わりに ICH-Q3D の PDE (Permitted Daily Exposure, 許容一日ばく露量)等を DBT とし、AET 設定を代替することを検討する。

注19:設定した抽出条件に基づき、A(抽出する機器の数もしくは面積)及び B(抽出液量)を設定する。

注20:保守的な観点から、C(臨床使用時のデバイス数もしくはばく露面積)はワーストケースを想定した設定が望ましい。

注21:設定した AET と同等もしくはそれより低い定量下限(LOQ)もしくは検出下限(LOD)が設定可能か、分析条件を確認しておく必要がある。

注22:UF については、選択する試験手法に合わせ試験施設ごとにデータを取得し設定する。なお、UF 算出の考え方は ISO 10993-18 等を参照するのが望ましい。また、過度に大きな UF 設定は AET 低下を招き、合理的な懸念成分のターゲティング実施を阻害する要因となるため、注意が必要である。

3) 分析手法の検討

分析条件は、下記例(表 6)を参考のこと。

表6. 毒性学的リスクアセスメント実施に向けた化学分析の手法(例)

評価対象	試験手法(例)
揮発性、半揮発性有機物質	HS-GC with FID and/or MS GC with FID and/or MS HPLC with UV, CAD, ELSD and/or MS
不揮発性有機物質	HPLC with UV, CAD, ELSD and/or MS
無機元素	ICP-MS, ICP-AES
イオン成分	IC
[備考] ・有機から無機の溶出物を幅広く定性するため、通例 GC、HPLC 及び ICP-MS(もしくは AES)を組合せ、かつ GC 及び HPLC については定性解析のため、その検出器に MS を組み合わせることが望ましい。 ・定性解析を行うため、LC/MS は精密質量を取得できる MS を組み合わせることが望ましい。	

7-2-2. 分析の実施

- 1) 抽出後、溶出物の変質や吸着を防ぐため、速やかに分析を行うことが望ましい。抽出から測定までに長期保管が生じる場合は、保管の正当性を示す必要がある。
- 2) 抽出液に対し、測定前に希釈、濃縮、ろ過及び溶媒置換等の前処理を加える際は、その実施内容を文書化する。必要に応じ添加回収試験等で実施操作の妥当性を検証する。
- 2) 解析では、AET を超過し、毒性学的リスクアセスメントの実施が必要となった検出成分に対し、定性・定量解析を行う。解析により得られた情報(CAS No., 物質名、組成式、構造式、定性確度、溶出量等)をまとめる。

7-2-3. 化学特性データの文書化

評価後に ISO 10993-18 及びその付属書等を参照し、化学分析結果をまとめ文書化する。

7-3. 毒性学的リスクアセスメントの実施

7-3-1 ISO10993-17:2023 版の毒性学的リスクアセスメントの考え方について

医療機器は複数の材料からなり、また各製品ごとに、生体への接触リスクレベルが異なるため、それぞれのリスクに適した毒性学的リスクアセスメントが必要となった。このため、2023 年版からは、一律に安全な接触レベルを算出するのではなく、製品ごとの生体接触レベルに応じて、ワーストケースばく露量を見積もるための考え方や計算方法が提示されることになった。

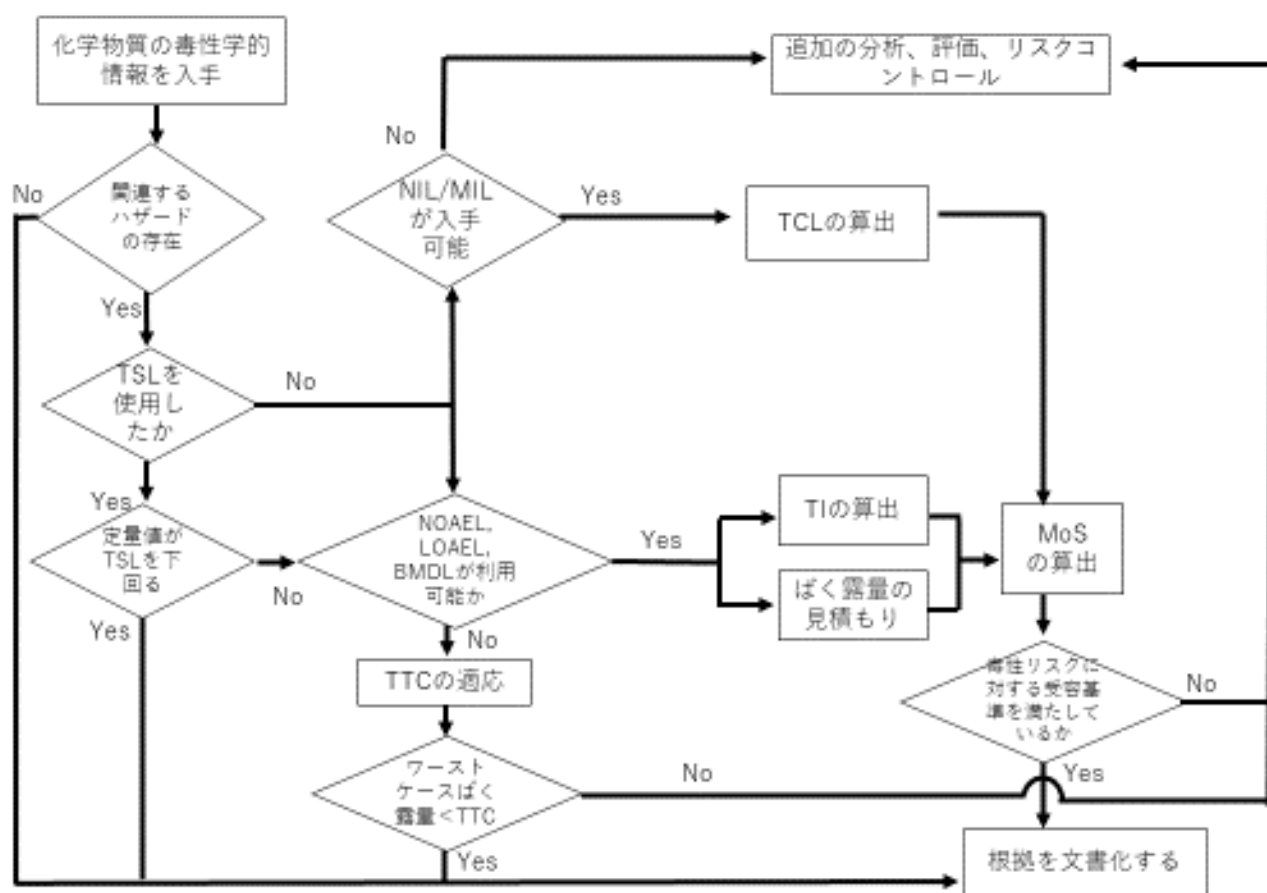
以下、2002 年版から 2023 年版の主な変更点を示す。

- 1) 毒性学的スクリーニング限界 TSL (Toxicological Screening Limits) の概念追加
- 2) 耐容ばく露量 TE (Tolerable exposure) および合併ばく露係数 CEF (Concomitant exposure factor) の用語削除
- 3) ばく露量に関して、医療機器の接触カテゴリーと推定接触期間、利用可能なデータに応じた推定方法を規范文書として追加
- 4) 安全マージン MoS (Margin of safety) の評価方法の明示

7-3-2 毒性学的リスクアセスメント実施プロセス ISO 10993-17

毒性学的リスクアセスメントの実施プロセスを図2に示す。

図2. 毒性学的リスクアセスメントプロセス (ISO 10993-17:2023 より)



7-4. 毒性学的情報 (TCL、TI、TSL 及び TTC) を用いて評価可能な生物学的安全性試験

ハザードの特定に必要な毒性情報は、ISO 10993-1 に従い複数の情報源、データベースから系統的に検索・収集する必要がある。以下の生物学的安全性評価については、毒性学的情報 (TCL、TI、TSL、及び TTC) を利用し、ばく露量や安全域の算出を行うことで、試験を実施せずに生物学的安全性評価が可能である。化学的特性評価を計画する際は、これら毒性学的情報の利用を前提に検討を行うこと。

- ・刺激性 (TCL)
- ・全身毒性 (急性、亜急性、亜慢性、慢性) (TSL、TI、TTC)
- ・遺伝毒性 (TSL、TI、TTC)
- ・がん原性試験 (TSL、TI、TTC)
- ・生殖発生毒性 (TSL、TI、TTC)

注23:その他、入手可能な毒性学的データが適切であれば TSL、TI、TTC 以外で可能な場合もあるが、個別判断が必要

注24:TI 導出が不十分であれば TTC 概念を使用できる

7-5.TSL の利用

TSL は、特定された成分に対する健康に重大な害を及ぼすことのない一定期間の累積ばく露量である。ISO 10993-18 に従い、AET を上回る物質を特定・定量 TQ (Total quantity) したのちに、それらの物質の溶出濃度が、遺伝毒性、がん原性、全身毒性、生殖発生毒性リスクを誘発するほどではないのか否かを確認するために、TSL を利用することができる。なお、本物質が刺激性であるもの、毒性懸念物質もしくは除外化合物であるもの、物質の同定がなされていないものに対しては TSL を適用できない。

TSL が特定の期間ばく露される可能性のある成分の溶出総量もしくは累積総量 (TQmax) より大きい値の場合、毒性学的リスクは無視できるレベルであると判断でき、これ以上の毒性学的リスクアセスメントは不要である。

もし、TSL の値より物質の溶出総量が大きい場合は、ISO 10993-17 を参考に臨床使用下のばく露量推定によるさらなる評価が必要になる。

【TSL の計算】

TSL は健康に重大な害を及ぼすことのない所定の期間における特定成分への累積ばく露量 (μg) で表される。

[算出式]

$$\text{TSL} = \text{TTC} \times \text{D}$$

注25:「D」は ISO 10993-1:2018, 5.3 に従い、単位日あたりで表す。

表7. 想定ばく露期間別の推定 TSL 値

想定ばく露期間	TTC ($\mu\text{g}/\text{d}$)	D (日)	TSL (μg)
30日以下ばく露	120	1	=120 (i.e. 120×1)
30日を超えるばく露	20	30	=600 (i.e. 20×30)

<事例1>

限定的もしくは長期的接触 特定した $100\mu\text{g}$ を単一の医療機器から抽出し、1 つの単回使用医療機器が 30 日以内に接触

$$\text{TSL} = 120 \times 1 = 120\mu\text{g} > \text{TQmax} = 100 \times 1 = 100\mu\text{g}$$

※TQmax が TSL を下回るのでこれ以上の毒性評価は不要

※TQmax = TQ $\times$ SF のうち、SF については、身体に同時接触する機器 1 個 $\div$ 抽出個数 1 個 = 1 より、「1」とした

<事例2>

限定的もしくは長期的接触 特定した $100\mu\text{g}$ を単一の医療機器から抽出し、2 つの単回使用医療機器が 30 日以内に接触

$$\text{TSL} = 120 \times 1 = 120\mu\text{g} < \text{TQmax} = 100 \times 2 = 200\mu\text{g}$$

※TQmax が TSL を上回るため、MoS などの算出が必要

※TQmax = TQ $\times$ SF のうち、SF については、身体に同時接触する機器 2 個 $\div$ 抽出個数 1 個 = 2 より、「2」とした

7-6.TI (Tolerable Intake)

TI (耐容摂取量) は、毒性学的に人が特定の期間 (例えば、急性、亜急性、亜慢性又は慢性) にわたり摂取しても健康に対する有害な影響が現れないと判断されるばく露量で、NOAEL、LOAEL、及びBMD_Lなどから計算される。医療機器では、体重に基づいて、健康に明らかな有害性がないと考えられる特定の期間 (例: 全身毒性における特定成分の1日ばく露量の推定値) を用い、TI の単位は、 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ で示す。

<重篤な有害事象影響に基づいた TI の検出方法>

- ・毒性データの評価と重篤な有害事象の特定
- ・成分が重篤な有害事象を誘導する場合は、最小 PoD (Point of Departure) 値を特定
- ・重篤な有害事象に適用できる適切な毒性許容値 (TCL、TI) を導く

[算出式]

$$\text{TI} = \text{PoD (NOAEL、LOAEL など)} / \text{MF}$$

単位は $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$

注26: $\text{MF} = \text{UF1} \times \text{UF2} \times \text{UFn}$

※具体的な UF 値については、ISO 10993-17:2023 附属書 C を参照のこと

注27: PoD (Point of Departure): 出発点 動物試験から得られた用量-反応評価の結果を、摂取量が小さいヒトに外挿し、用量が小さい場合における健康影響を推定する際の、毒性の基準となる出発点となる値を指す NOAEL、BMD_L 等

注28: BMD_L: ベンチマーク用量信頼下限値: 複数の動物試験から、用量-反応曲線を描き、その 95% 信頼限界の上限、下限曲線を描く。用量-反応曲線で対照群に比べてある一定の割合だけ毒性発現 (発がん頻度など) が増加する投与量 (これをベンチマーク用量「BMD」という。) の安全側 (95% 信頼下限) の信頼限界値を BMD_L という (より安全を見込んだ値)

注29: UF (Uncertainty factors) 不確実係数: 動物試験などのデータから、ヒトへの化学物質許容量を設定する際、リスクが小さく見積もられることがないように UF (不確実係数) を設定する

<UF 算出計算例>

不確実係数積 (MF) = 個人差 (UF1) × 種差 (UF2) × LOAEL の使用 (UFn) × 試験期間 (UFn) × 試験の種類、質 (UFn) などのための係数

※UF1: 大人、子供などの同種差間の差 × 10 がデフォルト (×3 もある)

※UF2: 種差外挿性 × 10 がデフォルト

※UFn: 追加 UF

図3. TI と NOAEL、LOAEL の関係性

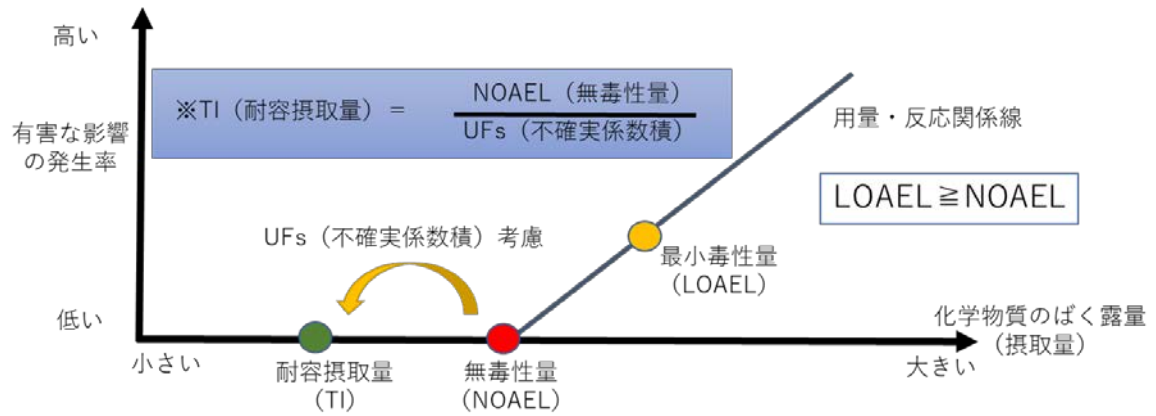
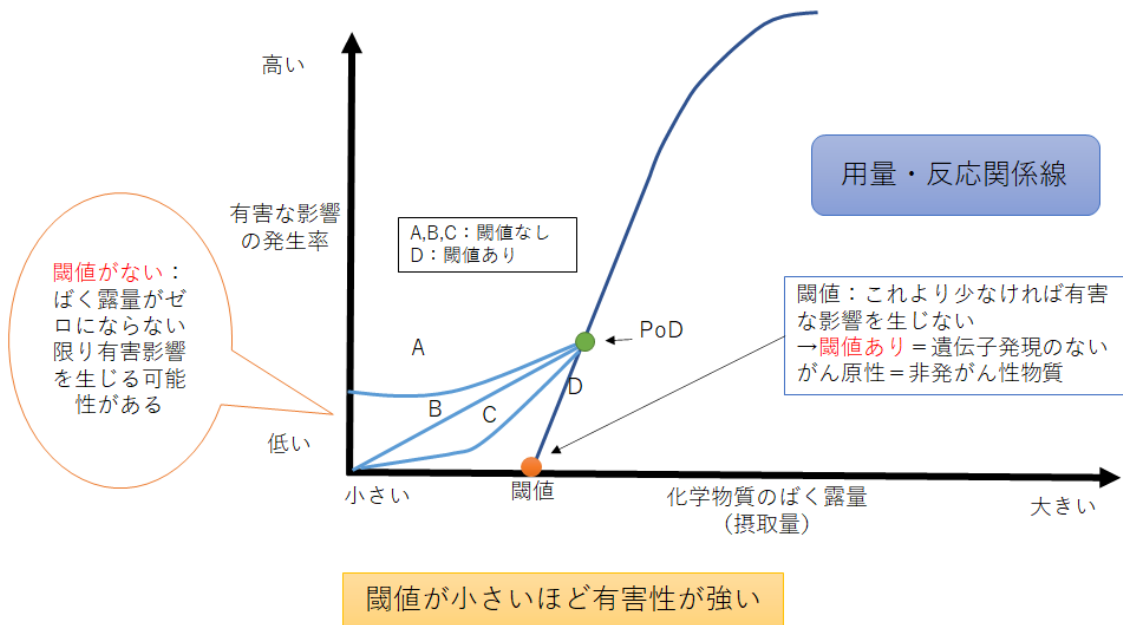


図4. 閾値と用量・反応の関係性

A-Dは、PoD値以下の外挿オプションを示す



7-7.TTC について

TTC はその値を下回れば、ヒト健康に対し明確なリスクがないと考えられる成分ばく露の閾値。ただし、CoC や除外物質など、TTC を適用することができない物質群が存在することに注意が必要。

【TTC の適応について】

- 固有の毒性情報について TI を利用できない場合は TTC を用いる
- TTC アプローチは、遺伝毒性、がん原性、全身毒性（急性、亜急性、亜慢性、慢性）及び生殖発生毒性の評価として用いることができるがそれ以外の試験には使用できない

例えば、保守的なばく露量を見積もった際、その値がTTCより低い場合は、毒性学的にも無視できる用量であると考えられる。

【TTC の選択】

- TTC を選択する際は、遺伝毒性 TTC/がん原性 TTC、非がん原性 TTC どちらにおいても、最も低い TTC 値を毒性リスク評価に使用する
- 遺伝性/がん原性 TTC は遺伝毒性やがん原性応答から見積もることができる
- 非がん原性 TTC は遺伝毒性が生じない場合の毒性情報を指す
- TTC 値は ISO/TS 21726 を参照（医療機器の TTC では成人体重 60kg としている）
- TTC 値の単位は $\mu\text{g/day}$ で表す

7-8.ばく露量の推定について

評価対象の製品から溶出した化学物質（AET 以上及び TSL 以上）については、臨床使用を想定した際のばく露量を推定する必要がある。この場合、1日に生体に接触（侵入）する物質のばく露量（EEDmax）の推定とする。1日当たりのばく露量は、時間をベースにし、1日もしくは累積複数日から見積もる必要がある。ワーストケースばく露量は、以下のような医療機器の臨床使用時の最悪な条件下を想定して設定すること。

（例）

- ✓使用目的に関連した化学物質のばく露情報の種類
- ✓特別な理由がない限り、個人がばく露される最大数量または最大面積
- ✓ばく露想定 of 最小体重量

なお、ばく露量の見積もり方法などは、ISO 10993-17 を参考のこと

7-9. MoS 安全マージンについて

MoS は TI (TCL)、ワーストケース推定ばく露量 (EEDmax) を利用。つまり、TI (TCL) と推定ばく露量 EEDmax の比である。

[算出式]

$$\text{MoS} = \text{TI (or TCL)} / \text{EEDmax}$$

【MoS の評価】

物質のばく露量が明らかに危険性がない/ないかとも考えられる条件は以下のとおり (この逆はリスクがあるということ)

- MoS が 1 を超えている
- MoS を算出するための値が、意図的に MoS が低くなるように選択されている

TI (TCL) や EEDmax が保守的であったとしても、以下のいずれかに該当する場合はさらなるリスク評価が必要となる。その際は、再度 ISO 10993-1 及び ISO 14971 に従って毒性リスクに対処すること。

- ✓ TI (TCL) が使用され、MoS が 1 未満
- ✓ がん原性が疑われる物質又は発がんリスクの 10 万分の 1 を超える
- ✓ MoS が潜在的な毒性学的リスクであると判断される (MoS が 1 未満となる場合を指す)

更なるリスク分析、リスク評価又はリスクコントロールでは、次の事項を扱っている情報を考慮することができる。

- ✓ 危害を引き起こす成分の用量 (LOAEL) の確認
- ✓ 医療機器の臨床使用に対するばく露量の適切性の確認
- ✓ リスクコントロールが实际的でなく、かつ期待されるベネフィットが毒性学的リスクを上回ることを実証できるかの確認

別添 A カテゴリ別医療機器例

ここでは、各カテゴリに当てはまる医療機器を想像しやすくするため、本邦で販売されている代表的な医療機器を掲載した。

ただし、この一覧表にすべての製品が網羅されているわけではないので、最終的には申請者が対象製品がどのカテゴリに当てはまるのかについて、実臨床下の情報から適切なカテゴリに分類することが重要である。

【健常な皮膚接触型医療機器】

A.一時的接触機器	皮膚電極、超音波プローブ、タッチパネル、血圧計、パルスオキシメータ、マッサージ器
B.短・中期的接触	圧迫包帯
C.長期的接触	固定用整形外科用具（シーネ、コルセット）

【健常な粘膜接触型医療機器】

A.一時的接触機器	洗浄用チューブ・カテーテル、検査用チューブ、造影用尿管カテーテル、軟性胃内視鏡、子宮用カテーテル、コンドーム、軟性喉頭鏡、歯周ポケット測定器
B.短・中期的接触	自然開口部より挿入する消化管用チューブ、尿道カテーテル等の泌尿器カテーテル、短期的使用気管内チューブ、酸素投与用カテーテル、タンポン
C.長期的接触	コンタクトレンズ、長期留置型の尿管カテーテル、一部の歯科補綴物及び歯科矯正器具、骨盤臓器脱用ペッサリー

【血液以外の損傷部位、上記以外の組織皮膚・粘膜・組織に接触する医療機器】

- 損傷した皮膚表面に接触する医療機器
- 骨、象牙質、体内組織または臓器に接触する医療機器
- 組織または骨に埋め込まれる医療機器

A.一時的接触機器	手術用ドレープ、熱傷被覆・保護材（使用期間が 24 時間以内の場合）、外科用ステープル装置、関節鏡、単回使用眼内レンズ挿入器、硬性腹腔鏡
B.短・中期的接触	吸収性縫合糸、癒着防止剤、内視鏡用クリップ（マーキング用含む）、救急絆創膏、創傷用吸収パッド（単回もしくは累積使用期間が 24 時間を超え 30 日以内）

C.長期的接触	損傷皮膚保護材（使用期間が 30 日を超える場合）、歯科用根管充填材料、永久埋植型のステープル・血管結紮クリップ類、長期留置型の内視鏡用クリップ、非吸収性人工靱帯、心臓ペースメーカ、眼内レンズ、整形外科用のピン・プレート類、歯科用インプラント、骨補填材
---------	--

【血液に接触する医療機器】

- 血液経路と直接的または間接的に接触する医療機器
- 循環血液と接触する体外と体内を連結する医療機器
- 血管や心臓などに埋め込まれ、循環血液と接触する医療機器。

A.一時的接触機器	心臓手術用カテーテル、血管内検査・診断・手術・留置用カテーテル・サイザー・ガイドワイヤーなど、膜型血漿分離機、膜型人工肺、血管内への薬物投与デバイス（注射針）、採血器具、輸液セット、血液バッグ、汎用注射筒、翼状針
B.短・中期的接触	持続緩徐式血液ろ過器、血管内カテーテル類、輸液フィルター
C.長期的接触	心・血管用ステント、中心循環系心血管用パッチ、植込み型血液透析用カテーテル、透析用チューブ類、中空糸型血液透析器、人工血管、ペースメーカ電極、心臓弁

別添 B 化学分析を含めた生物学的安全性評価の事例

【事例】(仮称)「血管結紮クリップ Q」

I. (仮称)「血管結紮クリップ Q」の生物学的安全性評価について

I-1. 生物学的リスク分析

(1) 生物学的安全性評価対象について

今般、(仮称)「血管結紮クリップ Q」(以下、「本品」という。)を承認申請(承認基準なし臨床なし)するため、最終製品(EO 滅菌済み)を評価対象とする

(2) 評価対象に関する臨床使用情報及び物理的・化学的情報について

本品は、外科手術時等、血管を結紮する際に使用される。主要原材料の XXXX は非吸収性ポリマー素材であり、本品使用後は患者体内に半永久的に残留する。

本品の生物学的安全性に関わる物理学的情報としては、結紮不全や結紮周辺の正常組織に対する物理的な炎症作用について安全性上の影響が考えられる。しかしながら、これらの物理学的作用に関する評価は、性能評価に関する試験(申請書別添資料 XX)より、特段の懸念が無いことが分かっている。

また、化学的情報としては、既承認前世代品「血管結紮クリップ P」の原材料「OOOO」から「XXXX」に変更されるため、本品が生体に埋植されている期間、「XXXX」が結紮部やその周辺の組織に触れることで何らかの影響を及ぼす可能性がある。

(3) 既承認品との生物学的同等性情報

既承認品の「血管結紮クリップ P」の主要原材料「OOOO」が「XXXX」に代わることを除き、製造方法、滅菌方法、形状及び物理学特性、身体への接触、臨床使用に対して前世代品である既承認品と同等または同一である。しかしながら、「XXXX」を用いた製造工程中に発生する可能性のある不純物等は必ずしも「OOOO」と同一とはいえない。

(4) 試験及び評価対象について

以上(1)～(3)のリスク分析の結果、原材料「XXXX」単体の毒性評価ではなく、EO 滅菌済みの最終製品を評価検体とし、ISO 10993 に規定された試験もしくは評価を行うこととした。

1-2. 医療機器のカテゴリ

- ・接触部位:血液以外の損傷部位、上記以外の組織皮膚・粘膜・組織
- ・接触期間:長期的接触

<評価が必要とされる生物学的安全性評価項目>

細胞毒性、感作性、刺激性、急性・亜急性・亜慢性・慢性全身毒性、埋植、遺伝毒性、がん原性
本品は血管結紮クリップであるため、通常の臨床使用において、血液に接触することは考えられないが、念のため血液適合性の評価も加えることとする。

1-3. 生物学的安全性試験実施の有無

本品に使用される原材料「XXXX」は、一般名レベルの毒性情報においても、臨床使用環境下を模擬した際の細胞毒性、感作性、刺激性に関する毒性情報が文献情報から得ることができなかった。また製造工程中の不純物の特定も行うことができないことから、細胞毒性、感作性、刺激性の評価については、滅菌済み最終製品を試験検体として、最新の ISO 10993 に従い試験を実施した。

次に、埋植後の局所影響については、本品の性能試験及び使用模擬試験として実施されたイヌの血管結紮試験の結果を用いて評価を行う。また、血液適合性についても同試験結果、「XXXX」の一般的毒性情報及び本品の臨床的使用などから総合的に評価を行うこととした。

なお、急性・亜急性・亜慢性・慢性全身毒性、遺伝毒性及びがん原性試験については、ISO 10993-18 XXXX に従い本品の最終製品に対して化学分析を行い、得られた結果を用いて ISO 10993-17:XXXX による毒性学的評価を行うことで試験実施を省略することとした。

2. 試験及び化学分析結果

2-1.実施した生物学的安全性試験の結果

実施した個々の試験結果については、表にして掲載する
(結果掲載はここでは省略)

以上より、

実施した試験、細胞毒性、感作性、刺激性の結果はいずれも陰性で臨床使用上問題となるリスクは認められなかった。

また、イヌの血管結紮試験結果より、本品埋植に関する局所影響(血管結紮部及び周辺組織)は認められず、また、本品結紮手技に関連して血液適合性に問題がある結果も認められなかった。

2-2. 化学分析結果

<抽出条件>

E&L抽出:Extractablesプロファイル取得のため、機器に影響を及ぼさない範囲の苛酷条件下で抽出を行うため、最終製品 Xg を水(極性溶媒)、エタノール(半極性溶媒)、ヘキサン(非極性溶媒)にて1サイクル 50℃、24 時間の徹底抽出を行った。

<分析の種類>

原材料や製造工程を踏まえると、最終製品から有機化合物(揮発性、半揮発性、不揮発性)と金属が溶出することが否定できないことから、GC-MS、LC-MS 及び ICP-MS を実施した。

<分析結果>

①金属分析結果について

水抽出液について ICP-MS により測定した結果、Ni $\times \mu\text{g/mL}$ 、Fe $\times \mu\text{g/mL}$ が検出された。

②有機化合物分析結果について

GC-MS、LC-MS による結果、ヘキサン抽出液において AET を超えるピークが2つ確認された。これらピークについて MS ライブラリ検索により仮同定したのち、標準品との溶出時間・MS スペクトルの一致を確認し、化合物 B 及び化合物 C を同定した。定量結果はそれぞれ、y $\mu\text{g/mL}$ 、z $\mu\text{g/mL}$ であった。

<AET の設定>

①金属の Ni 及び Fe はいずれも TTC は適用できないため、保守的に ICH-Q3D の PDE 最小値を DBT として AET を算出し、得られた分析量がいずれも AET を超過したため、ISO 10993-17 に従い毒性学的な安全性評価を行った。

②有機化合物の化合物B及びCについては、TTC を DBT とし、UF は ISO 10993-18 に準じて決定し、AET を設定した。その結果、いずれも AET を超える量であったことから、ISO 10993-17 に従い毒性学的な安全性評価を行った。

<毒性学的評価>

定量した Ni、Fe については複数の文献情報から、生体への毒性影響が認められる量を確認したところ、いずれも最終製品からの総抽出量が、ヒトに対して健康被害を引き起こすと考えられる 1000 分の 1 の量以下であったことから、明らかな健康被害を誘発しないと判断できる。

定量された化合物Bについては、ISO 10993-17 に従い、TQmax を求め TSL と比較した結果、化合物Bについては TQmax < TSL であったためこれ以上の毒性学的懸念は存在しないと考えた。

定量された化合物 C については $TQ_{max} > TSL$ であったため、MoS を求めたが、化合物 C の MoS は 150 であったため、MoS が 1 以上となったことから、毒性学的な懸念は認められないと考えた。

2-3. 化学分析結果を用いて生物学的安全性試験実施を省略することの妥当性について

各成分の毒性評価に用いた情報は、本品に関連した健康被害の有無を確認し、ばく露及び有害性を ISO 10993-17 に従い算出された毒性データを用いて系統的レビューを行った。また、ISO 10993-18 に従い定量された物質のうち、毒性学的な懸念が生じる物質については、ISO 10993-17 に従い評価した結果、生体への長期留置により全身毒性や発がん性のようなりスクが存在しないと判断した。

以上から、急性・亜急性・亜慢性・慢性全身毒性、遺伝毒性、がん原性試験については、本化学分析結果を用いて十分に評価することができることから、試験実施は不要と考える。

3. 総合的な生物学的安全性評価

本品の医療機器カテゴリ生物学的エンドポイントは細胞毒性、感作性、刺激性、急性・亜急性・亜慢性・慢性全身毒性、埋植、遺伝毒性、がん原性である。また、血液適合性を追加した。評価に必要な試験（細胞毒性、感作性、刺激性）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。埋植後の局所影響及び血液適合性については性能試験等の結果から評価を行い、問題がある結果は認められなかった。さらに、急性・亜急性・亜慢性・慢性全身毒性、遺伝毒性、がん原性試験については化学分析結果を用いた毒性学的評価を行った結果、全身毒性や発がん性のようなりスクが存在しなかった。

以上の結果から、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要求されるエンドポイントに対して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する。

【参考】

ここでは、イメージが付きやすいように、事例を提示しているため、個々の申請に添付予定の分析内容等の妥当性については、必要に応じて PMDA の対面助言等を利用されたい。

別添 C 用語解説

●徹底抽出 (Exhaustive Extraction)

- ・長期接触機器などでは、抽出量が最初の抽出量の 10%以下になるまで多段階に抽出操作がおこなわれる

●苛酷抽出 (Exaggerated Extraction)

- ・化学的变化が起らない範囲で、実臨床使用時よりは大量の物質が遊離することを意図

●AET (Analytical Evaluation Threshold: 分析評価閾値)

- ・AET を下回る濃度であれば、追加の分析は不要だというレベル
- ・TTC といった毒性学的懸念の安全域値をベースに算出された、分析評価閾値で、「その分析値未満であれば化学物質の毒性評価を不要と判断する閾値」である。AET を下回った物質はこれ以上の生物学的安全性評価は不要であり、ISO 10993-17 の毒性学的リスクアセスメントに進む必要もない。

●BMD_L (ベンチマーク用量信頼下限値)

- ・用量-反応曲線で対照群に比べてある一定の割合だけ腫瘍の発生(発がん)が増加する投与量(これをベンチマーク用量(BMD)と言う。)の安全側(95%信頼下限)の信頼限界値(より安全を見込んだ値)。

●DBT (Dose Based Threshold: 用量に基づく閾値)

- ・AET を算出するために用いる閾値であり、例えば、TTC や SCT など $\mu\text{g}/\text{日}$ を DBT として計算を行う

●EEDmax (ワーストケース推定ばく露量)

- ・抽出物のワーストケースを想定した場合のばく露を表すばく露量(EEDmax)の推定値

●LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level: 最小毒性量)

- ・特定されたばく露条件下で標的生物に健康被害を引き起こすことが確認された最低濃度または同定された成分の量
- ・動物試験などで求められた「病気などの有害な影響が出ない」最低の投与量
- ・複数の用量群を用いた全身毒性(長期毒性)、生殖発生毒性などから求める

●MFs (Modifying factors)

- ・毒性学者の専門的判断により決定され、実験のデータをヒトの安全性に外挿するための係数。 $MF=UF1 \times UF2 \times UF3$

●MoS (Margin of Safety: 安全域)

- ・文献からの毒性関連情報より、許容可能な閾値 (耐用ばく露量 TE) を設定し、溶出物が閾値を超えたかを MoS で判断
- ・ $MoS=TI(\text{耐容摂取量}) \div EED_{\max}(\text{最大ばく露量} \times)$
※Patient Exposure としている場合もある

●NOAEL (No Observed Adverse Effect Level: 無毒性量)

- ・動物試験などで求められた「この量以下なら、病気などの有害な影響が出ない」最大量
- ・一日あたり体重 1 kg 換算の化学物質量 (mg/kg/day など)
- ・全身毒性 (長期毒性)、生殖発生毒性、発がん性、感作性などで求めることが可能

●NOEL (No Observed Effect Level: 無作用量)

- ・動物試験などで求められた「生物学的なすべての影響が対照群に対して統計的に有意な変化を示さなかった」最高投与量
- ・NOAEL が毒性学的な値に対し、NOEL は「薬量」
- ・複数の用量群を用いた全身毒性 (長期毒性)、生殖発生毒性などから求める

●PDE (Permitted Daily Exposure: 医薬品由来の残留溶媒の許容摂取量)

- ・国際科学物質安全性計画 (IPCS) の TDI、WHO の ADI との混乱をさけるために策定
最も適切な動物実験における最大無作用量 (NOEL) 又は最小作用量 (LOEL)
- ・ $PDE = (NOEL(*) \times \text{ヒトの体重}) / (F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5)$
※LOEL でも可だか NOEL から求めるのが望ましい

●PoD (Point of Departure: 出発点)

- ・動物試験から得られた用量-反応評価の結果を、摂取量が小さいヒトに外挿し、用量が小さい場合における健康影響を推定する際の、毒性の基準となる出発点となる値を指す
「NOAEL」、「 BMD_{L} 」が使用されることが多い
- ・毒性学的に重要なポイント、発がん性が疑われる物質やがんリスク推定に利用できる定量的データ (TD_{50}) などを利用
- ・有効な有害事象評価データが欠損している場合は、構造類似 TTC を用いた毒性リスク評価を行なう

- ・PoD を毒性学的な概念の成分や一つ以上の有害事象を同一投与経路下で利用できれば、最小の PoD 値が重篤な有害事象影響となり TI 値を導くことが可能
- SCT (Safety concern Threshold: 安全性懸念の閾値)
 - ・SCT より下回る濃度であれば、がん原性、非がん原性のリスクを無視してよいレベル
- SF (Scaling Factor)
 - ・身体に接触した医療機器の量(例:cm², g または ml)を抽出試験で使用した医療機器の量で除した比率、 $SF = MD_{b.c.} / MD_{a.r.s.}$
 - MD_{b.c.}は、体に同時に接触する医療機器の最大量(例:cm², g または ml)である;
 - MD_{a.r.s.}は抽出試験で使用された医療機器の数量である。
- TCL (Tolerable Contact Level: 耐容接触用量)
 - ・表面接触ばく露量の推定値
 - ・臨床使用実態を模擬した I 医療機器あたりの定量的で安全な物質量の目安であり、「その量未満であれば表面接触上の毒性影響が無いと判断される I 医療機器あたりの化学物質量
- TDI (Tolerable Daily Intake: 耐容一日摂取量)
 - ・ヒトにおいて、「この量以下なら、ヒトが生涯毎日摂取(ばく露)しても、病気などの有害な影響が出ない量」
 - ・一日あたり体重 1kg 換算の化学物質量 (mg/kg/day など)
 - (参考) ADI (Acceptable Daily Intake) は、許容一日摂取量、食品添加物などに使用される指標
- TI (Tolerable Intake: 耐容摂取量 (TDI と同義))
 - ・人が一生涯にわたり摂取しても健康に対する有害な影響が現れないと判断されるばく露量
 - ・体重に基づいて、健康に明らかな有害性がないと考えられる特定の期間(例えば、急性、亜急性、亜慢性、慢性)における特定成分の I 日ばく露量の推定値
 - ※ばく露量 / TI > 1 有害事象発生を懸念
 - ・ $TI = PoD (NOAEL, LOAEL \text{ など}) / (MFs)$ 単位は $\mu g/kg/day$
 - ・ISO 10993-7 及び-17 で使われている指標
- TQ (Total Quantity)
 - ・医療機器中に存在するか又は医療機器から抽出することができる成分

- TQmax (Total Quantity (maximum))
 - ・個人がばく露される可能性がある最大総量 (累積ばく露量)
 - ・TQ に係数 (身体に接触する機器の最大量/溶出試験に使用した機器の量) を乗じたもの、
 $TQ_{max} = TQ \times SF$ で算出可能

- TTC (Threshold of Toxicological concern: 毒性学的懸念の閾値)
 - ・あらゆる化学物質についてそれ以下のばく露量では明らかな有害影響が現れないとする
 ヒトばく露の閾値として設定される
 - ・数多くの化学物質群あるいは毒性情報が不明の化学物質の安全性評価を包括的に行う
 方法を開発するため、構造的分析和化学的類似性に基づき、過去の毒性試験データの統
 計学的解析により設定される

- TSL (Toxicological Screening Limits)
 - ・臨床使用実態を模擬した I 医療機器あたりの定量的で安全な物質量の目安であり、「そ
 の量未満であれば毒性影響が無い」と判断される I 医療機器あたりの化学物質質量
 - ・TQmax 値が TSL 値を下回った物質においては、これ以上の毒性リスクアセスメントは不
 要であるが、上回った物質に対しては ISO 10993-17 のフローに従い安全域 (MoS) 等
 の評価が必要となる

- UFs (Uncertain factors: 不確実係数)
 - ・化学物質の発がん性推定には不確実性が生じるため、動物試験などのデータから、ヒトへ
 の化学物質許容量を設定する際、リスクが小さく見積もられることがないように設定される
 係数
 (※具体的な UF 値については、参考規格: ISO 10993-17 :2023 附属書 C を参照の
 こと)
 - ・TI を算出する際に使用される
 - ・不確実係数積 = 個人差 (UF1) × 種差 (UF2) × LOAEL の使用 (UFn) × 試験期間
 (UFn) × 試験の種類、質 (UFn) などのための係数
 - ※UFs が多いほど、信頼性が低くなりリスクの件が増大する
 - ※UF3: 急性毒性データやデータベースからの不確実係数 (×1~100)