

医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方

1. 目的

本文書は、医療機器の市販前の安全性評価の一環として、生物学的有害作用（毒性ハザード）のリスク評価を行うための生物学的安全性評価に関する基本的考え方を示すものである。

2. 定義

本文書において用いられる用語の定義は以下によるものとする。

1) 原材料

医療機器の材料又は医療機器の製造工程中で用いられる材料をいい、合成又は天然高分子化合物、金属、合金、セラミックス、その他の化学物質などをいう。

2) 最終製品

出荷可能な医療機器をいい、滅菌品については滅菌後の製品をいう。ただし、出荷後、用時加工・調製され使用されるものにあつては、実際に使用される状態の製品をいう。

3) ハザード

人の健康に不利益な影響を及ぼす原因となりうる遺伝毒性、感作性、慢性全身毒性などの要素をいう。

4) リスク

ハザードにより引き起こされる人の健康に不利益な影響の発生確率及びその影響の程度をいう。

3. 公的規格の活用

医療機器の生物学的安全性評価は、原則として、JIS T 0993-1 あるいは国際規格である ISO 10993「医療機器の生物学的評価」シリーズに準拠して行うこととする。すなわち、JIS T 0993-1 及び ISO 10993-1「リスクマネジメントプロセスにおける評価及び試験」に準拠して、個々の医療機器の接触部位と接触期間に応じて必要な評価項目を選定し、更に各評価項目は ISO 10993 シリーズの各試験法ガイダンスを参考として適切な試験法を選定し安全性評価を行うこととする。各試験法については、医療機器の安全性評価を適切に行える場合にあつては、他の公的規格に準拠した試験法による評価も受け入れることができる。また、ISO 10993 シリーズ中の各試験法ガイダンスでは、多くの場合、評価項目ごとに複数の試験法が列記されているが、個々の医療機器についてどの試験法をどのように適用することが適切であるか、また試験結果をそれぞれの医療機器の評価にどのように用いるべきかは明確に規定されていない。このため、試験実施にあたっては、4. 以下を踏まえて適切な試験法を選択することが必要である。本文書及び別添の「医療機器の生物学的安全性試験法ガイダンス」では、生物学的安全性評価で留意すべき点を追記している。

なお、公的規格及び基準は科学技術の進展に伴って逐次改訂されるものであるため、試験を実施する時点における最新の規格・基準を考慮し、適切な試験法を選択する必要がある。

4. 生物学的安全性評価の原則

- 1) 医療機器及び原材料の生物学的安全性評価は、JIS T 14971「医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用」に示されたリスク分析手法により実施されなければならない。すなわち、意図する使用又は意図する目的及び医療機器の安全性に関する特質を明確化し、既知又は予見できるハザードを特定し、各ハザードのリスクを推定する必要がある。このようなリスク分析手法のアプローチにおいては、陽性結果は、ハザードが検出・特定できたことを意味するものであって、それが直ちに医療機器としての不適を意味するものではなく、当該医療機器の安全性は、引き続き行われるリスク評価により評価されるものである。
- 2) 生物学的安全性評価は、以下の情報や本文書に準拠して実施された安全性試験結果、当該医療機器に特有の安全性評価項目の試験結果、関連の最新科学文献、非臨床試験、臨床使用経験（市販後調査を含む）などをふまえて、リスク・ベネフィットを考慮しつつ、総合的に行う必要がある。
 - ア) 原材料に関する情報
 - イ) 原材料、製造過程からの混入物、それらの残留量に関する情報
 - ウ) 溶出物に関する情報（例えば、最終製品からの溶出物質の定性・定量）
 - エ) 分解生成物に関する情報
 - オ) その他の成分及びそれらの最終製品における相互作用に関する情報
 - カ) 最終製品の性質、特徴（物理的特性を含む）
- 3) 生物学的安全性評価は、教育・訓練が十分になされ、経験豊富な専門家によって行われなければならない。
- 4) 生物学的安全性評価が既に行われている医療機器において、以下の項目のいずれかに該当する場合には、原則として生物学的安全性評価を改めて行う必要があるが、試験の再実施などの必要性については、十分に検討すること。例えば、最終製品の溶出物が化学的に特定され、その溶出物の量が毒性学的見地から無視し得る場合や、その毒性が既知のものであって受け入れられるものである場合など、生物学的安全性において同等である場合には、必ずしも試験を再実施する必要はない。
 - ア) 原材料の供給元又は規格が変更された場合
 - イ) 原材料の種類又は配合比、製造工程、最終製品の滅菌方法又は一次包装形態が変更された場合
 - ウ) 保存中、最終製品に変化があった場合
 - エ) 最終製品の使用目的に変更があった場合
 - オ) 有害事象を予測する知見が得られた場合

5. 評価項目の選択

- 1) 個々の医療機器の生物学的安全性について評価すべき項目の選択については、JIS T 0993-1及びISO 10993-1に示されているとおりであり、以下に示す医療機器の接触部位及び接触期間による分類に応じて、原則として、表1に示す項目について評価する必要がある。分類のいずれにも該当しない医療機器を評価する場合には、最も近いと思われる分類を選択すること。また、医療機器が複数の接触期間の分類にあてはまる場合は、より長期間の分類に適用される項目について評価すること。また、複数の接触部位の分類にまたがる場合は、それぞれの分類に適用される項目について評価すること。

①医療機器の接触部位による分類

- ア) 非接触機器 : 患者の身体に直接的にも間接的にも触れない医療機器
- イ) 表面接触機器
 - 皮膚 : 健常な皮膚にのみ接触する医療機器
 - 粘膜 : 健常な口腔、食道、尿道などの粘膜器官に接触する医療機器
 - 損傷表面 : 傷ついた皮膚あるいは粘膜器官に接触する医療機器
- ウ) 体内と体外とを連結する機器
 - 血液流路間接的 : 血管と一点で接触し、血管に薬液などを注入する医療機器
 - 組織／骨／歯質 : 組織、骨、歯髄又は歯質と接触する医療機器
 - 循環血液 : 循環血液と接触する医療機器
- エ) 体内植込み機器
 - 組織／骨 : 主として組織又は骨と接触する医療機器
 - 血液 : 主として血液と接触する医療機器

②接触期間による分類

- 一時的接触 : 単回又は複数回使用され、その累積接触期間が 24 時間以内の医療機器
- 短・中期的接触 : 単回又は複数回使用され、その累積接触期間が 24 時間を超えるが 30 日以内の医療機器
- 長期的接触 : 単回又は複数回使用され、その累積接触期間が 30 日を超える医療機器

2) JIS T 0993-1 附属書 B の B.2.2.2 「生物学的ハザードの特定」に記載されている項目に基づき、既承認医療機器又は既認証医療機器との同等性評価や、適切な公表文献による評価などを、表 1 に示す項目の評価に代えることも可能であり、必ずしも全項目の試験実施を求めるものではない。ただし、公表文献による評価を行う場合にあっては、JIS T 0993-1 附属書 C 「推奨する文献レビューの手順」を参考とし、客観性及び第三者による検証に耐え得るよう、その妥当性を明らかにする必要がある。

- 3) 医療機器の接触部位、接触期間、原材料の特性などに応じて、慢性毒性、発がん性、生殖／発生毒性、生体内分解性などに関する評価を実施すること。
- 4) 急性全身毒性、亜急性全身毒性又は慢性全身毒性試験に関しては、埋植試験あるいは使用模擬試験が、各毒性試験で必要とされる観察項目及び生化学データなどを含んでいる場合は、これらの毒性試験に代えることができる。
- 5) 体内植込み機器のリスク評価では、全身的影響及び局所的影響を考慮しなくてはならない。
- 6) 表 1 に示された項目のみで生物学的安全性評価が不十分な場合や単純には適用不可能な場合もあるため、当該医療機器の特質を十分考慮して評価項目を検討する必要がある。例えば、歯科裏装用セメントの場合の歯髄・象牙質使用模擬試験やコンタクトレンズの場合のレンズ装用試験のように医療機器固有の試験が必要となる場合や、毒性試験結果などから免疫毒性が疑われた場合に免疫毒性に関する評価が必要となる場合、細胞組織医療機器のようにここで示された試験を単純に適用するのが困難な場合もある。また、生体内で経時的に吸収されるなど、性状が変化する医療機器では、変化を考慮した試験条件などを設定することも必要で

ある。

6. 試験法

- 1) ISO 10993 シリーズ中の各試験法ガイダンスには、それぞれの評価項目ごとに多様な試験法が並列的に記述されており、その中のどの試験法を選択すべきかについては、明確に規定されていない。ある評価項目に関して複数の試験法の中からどれを選択すべきかについては、目的とする医療機器の生物学的安全性評価の意義との関連において、試験の原理、感度、選択性、定量性、再現性、試験試料の適用方法とその制限などを勘案して決めるべきである。なお、細胞毒性試験、感作性試験及び遺伝毒性試験については以下の点に留意すること。

ア) 細胞毒性試験に関しては、ISO 10993-5 細胞毒性試験に、抽出液による試験法、間接接触法（寒天重層法、フィルター拡散法）、直接接触法が示されている。これらの試験法は、感度、定量性などが異なるため、リスク評価のためのハザード検出に当たっては、感度が高く定量性のある方法（例えば、抽出液による試験法）を用いる必要がある。一般的に、抽出液による試験法は感度が高く、すべての医療機器に適用可能であることから、抽出液による試験法を第一選択とし、半定量的あるいは定性的試験法を選択する場合にはその妥当性を説明する必要がある。

- イ) 感作性試験及び遺伝毒性試験のハザード検出に当たっては ISO 10993-12 の抽出溶媒に関する規定や ISO 10993-3 及び ISO 10993-10 に記載されている抽出法を参照し、各材料に適したものであって、かつ抽出率の高い抽出溶媒を選択して医療機器の安全性を評価することが必要である。その際、抽出溶媒の種類や抽出条件によって試料溶液中の溶出物の濃度や種類が異なることから、結果が偽陰性を示す可能性があることに留意する。
- 2) 全ての医療機器について一律の試験法を定めることは合理的ではなく、特定の試験法を固守するよう求めるものではないが、選定した試験法から得られた結果が臨床使用上の安全性を評価するに足るものであると判断した根拠と妥当性を明らかにする必要がある。

7. 試験試料

- 1) 医療機器の生物学的安全性試験を実施する場合の試験試料としては、最終製品、最終製品の一部及び原材料などが考えられるが、試験試料の選択においては、最終製品の安全性を十分に評価できるかどうかを検討し、その選択の妥当性を明らかにする必要がある。
- 2) 医療機器は複数の材料を組み合わせで製造されることが多く、その製造工程（滅菌工程を含む）において材料が化学的に変化することがある。製造工程において材料が変化する場合には、最終製品から切り出した試験試料、あるいは同じ条件で製造した模擬試験試料を用いて試験を実施する必要がある。一方、製造工程において材料が化学的に変化しない場合には、原材料を試験試料として試験を実施することで差し支えない。
- 3) 原材料の一部の成分を新規の化学物質に変更し、かつ、それが材料中で化学的に変化していない場合などで、原材料又は最終製品を試験試料として試験を実施するよりも当該化学物質について試験を実施する方が試験実施の上でも評価の上でも合理的な場合は、当該化学物質の試験をもって、原材料又は最終製品の試験に

代えることができる。

8. 動物福祉

試験に動物を用いる際の動物の取扱いについては、「動物の愛護及び管理に関する法律の一部を改正する法律（平成 17 年法律第 68 号）」、「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」及び ISO 10993-2 動物福祉に関する要求事項などに従い、動物実験の代替法の 3R の原則 [1.Replacement（実験動物の置き換え）、2.Reduction（実験動物数の削減）、3.Refinement（実験方法の改善による動物の苦痛の軽減）] に則り動物の福祉に努めつつ、適正な動物実験を実施すること。

表1 考慮すべき評価項目

下表は生物学的安全性評価項目選択のための原則である。

本文記載のとおり、表1は実施すべき試験項目として網羅したものではなく、適切なリスク評価を行う際に考慮すべき項目として示したものである。また、特定の医療機器では、この表に示される試験の組み合わせに加えて、慢性毒性、発がん性、生体内分解性、トキシコキネティクス、免疫毒性、生殖/発生毒性、その他臓器特異的毒性についても評価が必要となる場合がある。

| 医療機器の分類 | 接触期間（累積） | 生物学的安全性評価項目 | | | | | | | | | |
|---------------|---------------------------------|--------------|-------------|--------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|------------------|-------------|--------|-----------------------|---|
| 接触部位 | A：一時的接触 (24時間以内) | 細胞 毒 性 | 感 作 性 | 刺 激 性 / 皮 内 反 応 | 急 性 全 身 毒 性 | 亜 急 性 全 身 毒 性 | 遺 伝 毒 性 | 発 熱 性 | 埋 植 | 血 液 適 合 性 | |
| | B：短・中期的接触 (24時間を超え 30日以内) | | | | | | | | | | |
| | C：長期的接触 (30日を超える) | | | | | | | | | | |
| 非接触機器 | | | | | | | | | | | |
| 表面接触機器 | 皮膚 | A | ○ | ○ | ○ | | | | | | |
| | | B | ○ | ○ | ○ | | | | | | |
| | | C | ○ | ○ | ○ | | | | | | |
| | 粘膜 | A | ○ | ○ | ○ | | | | | | |
| | | B | ○ | ○ | ○ | | | | | | |
| | | C | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ | | | |
| | 損傷表面 | A | ○ | ○ | ○ | | | | | | |
| | | B | ○ | ○ | ○ | | | | | | |
| | | C | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ | | | |
| 体内と体外とを連結する機器 | 血液流路間接的 | A | ○ | ○ | ○ | ○ | | | ○ | | ○ |
| | | B | ○ | ○ | ○ | ○ | | | ○ | | ○ |
| | | C | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ |
| | 組織/骨/歯質 | A | ○ | ○ | ○ | | | | | | |
| | | B | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ | |
| | | C | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ | |
| | 循環血液 | A | ○ | ○ | ○ | ○ | | | ○ | | ○ |
| | | B | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | | C | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 体内植込み機器 | 組織/骨 | A | ○ | ○ | ○ | | | | | | |
| | | B | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ | |
| | | C | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ | |
| | 血液 | A | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○ |
| | | B | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | | C | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

本表の評価項目には、JIS T 0993-1の附属書A生物学的評価試験の表A.1の項目に、発熱性を加えている。発熱性については、ISOでは全身毒性（急性）の評価の一部としているが、評価項目として示すことがリスク評価を行う上で有用であると判断し、別項目として記載した。