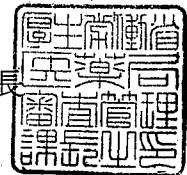


医薬審発第 0213001 号

平成 15 年 2 月 13 日

各都道府県薬務主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局審査管理課長

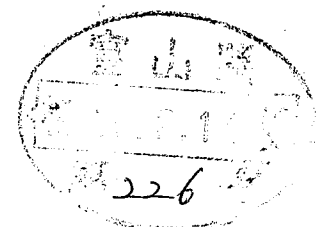


医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な  
生物学的安全性試験の基本的考え方について

医療用具の製造（輸入）承認申請に際して添付すべき資料のうち、生物学的安全性に関する資料の取扱いについては、これまで、平成 7 年 6 月 27 日薬機第 99 号「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的試験のガイドラインについて」により取り扱ってきたところであるが、今般、このガイドラインを廃止し、新たに生物学的な有害作用（毒性ハザード）のリスク評価と生物学的安全性評価試験に関する基本的な考え方を別添のとおり定めたので、貴管下関係業者に対し指導方御配慮願いたい。

本通知は、本年 4 月 1 日以降承認申請されるものに適用するが、本日以降承認申請されるものについて、本通知に基づき生物学的な有害作用（毒性ハザード）のリスク評価及びそのための試験を実施しても差し支えないこと。

なお、本通知の写しを財団法人医療機器センター理事長、日本医療機器関係団体協議会会長、在日米国商工会議所医療機器小委員会委員長及び欧州ビジネス協議会医療機器委員会委員長あて送付することとしている。



# 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の評価の一環として、生物学的な有害作用（毒性ハザード）のリスク評価と生物学的安全性評価試験に関する基本的な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（試験検査工程、滅菌工程を含む）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、その他の化学物質等をいう。

### 2) 最終製品

出荷可能な状態にある試験検査後の医療機器をいい、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

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

### 4) リスク

人の健康に不利益な影響を及ぼすハザードの発生確率及びその影響の程度をいう。

## 3. 国際基準の活用

医療機器の生物学的安全性評価は、原則として、国際基準である 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、ISO 10993-1「評価と試験」の枠組みと原則に準拠し、個々の医療機器の接触部位と接触時間に応じて必要な評価項目を選定し、さらに各評価項目について ISO 10993-2 以降の各試験法ガイダンス等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。

なお、ISO10993 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、示された各試験法のうち、どの試験法をどのように適用することが個々の医療機器について適当であるか、これらの試験において得られた結果をそれぞれの医療機器の評価にどのように用いるかは明らかにされていない。このため、実施するにあたっては、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。

なお、国際基準は科学技術の進展に従って逐次改訂されるものであるので、試験を実施する時点における最新の国際基準を考慮し、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) 原材料及び医療機器の生物学的安全性評価は、ISO 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／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、それが直ちに当該医療機器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じ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、その他の非臨床試験、臨床経験（市販後調査を含む。）等をふまえて、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化学物質の定性・定量）
    - エ) 分解生成物に関する情報
    - オ) その他の成分およ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
- 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) 以下の項目のうちのいずれかに該当する場合には、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、試験項目の追加の必要性については、十分に検討する。たとえば、溶出物の量が毒性学的見地から無視しうる場合や、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等、生物学的安全性において同等である場合には、必ずしも試験の再実施等を行う必要はない。
  - ア) 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量、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) 有害事象を起こすかも知れない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、ISO10993-1 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、医療機器が複数の時間の分類にあてはまる場合は、

より長時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)体表面接触機器

○皮膚 : 健全な皮膚にのみ接触する医療機器

○粘膜 : 健全な口腔、食道、尿道等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)体内と体外を連結する機器

○血液流路間接的 : 血管に薬液などを注入する医療機器で、一点で血管と接触するもの

○組織/骨/歯質 : 組織、骨及び歯髄/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 : 組織及び/又は骨と接触する医療機器

○血液 : 主に血液と接触する医療機器

#### ②接触時間による分類

○一時的接触 : 接触時間が24時間以内である医療機器

○短・中期的接触 : 一回、頻回あるいは長時間使用され、その接触時間が24時間から30日以内である医療機器

○長期的接触 : 一回、頻回あるいは長時間使用され、その接触時間が30日を越える医療機器

- 2) 既承認医療機器との同等性評価や適切な公表文献による評価等を、表1に示す項目についての評価として代えることも可能であり、必ずしも表1に示す全ての試験項目を実施することを求めるものではないが、その場合には、その妥当性を明らかにする必要がある。
- 3) 医療機器の接触期間、接触部位、原材料の特性等に応じて表2を参照のうえ、慢性毒性、発がん性、生殖/発生毒性、生分解性に関する試験の必要性を考慮すること。
- 4) 急性全身毒性、亜急性毒性又は慢性毒性試験に関しては、埋植試験あるいは使用模擬試験が、これら毒性試験で必要とされる観察項目および生化学データを含んでいれば、これらの毒性試験に代えることができる。
- 5) 表1および表2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ので、当該医療機器の特性を十分考慮して評価項目を検討する必要がある。例えば、コンポジットレジンの場合の歯髄刺激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ここに示す試験では不十分であったり、毒性試験結果等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であったり、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。

## 6. 試験方法

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毎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であるかについては、記述されていない。ある評価項目に関して複数の試験法がある場合に、そ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。例えば、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、ISO10993-5 細胞毒性試験(インビトロ試験法)に、抽出液による試験法(コロニー法及びサブコンフルエント法)、間接接触法(寒天重層法、フィルター拡散法)、直接接触法(直接接触によるサブコンフルエント法)が示されている。これらの試験方法は、感度、定量性等が異なるので、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。

イ) 感作性試験及び遺伝毒性試験に関しては、特に、抽出溶媒によって、試料溶液中の溶出物の濃度が低い場合は、試験に用いる溶出物の液量に制限があるので、結果が偽陰性を示す可能性がある。ISO 10993-12の抽出溶媒に関する規定において、リスク評価のためのハザード検出に当たっては苛酷な抽出法も考慮する必要があるとされており、医療機器中に含まれる未知の物質の毒性を評価するためには、抽出率の高い溶媒を選択することが必要である。

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される根拠と妥当性を明らかにしなければならない。

## 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、原材料があるが、どの試験試料を用いて試験するかについては、最終製品の安全性を評価できるかどうかを検討し、その選択の科学的妥当性を示さねばならない。

2) 医療機器は複数の材料を組み合わせて製造されることが多く、その製造過程(滅菌操作も含まれる)において材料が化学的に変化することがある。製造過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行う必要がある。一方、製造過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行うことで差し支えない。

3) 原材料の一部の化学物質を新規の化学物質に変え、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行うより

も当該化学物質について試験を行うほうが試験実施の上でも評価の上でも合理的な場合はその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、動物愛護法およびISO 10993-2 動物福祉に関する要求事項等に従い、動物の福祉に努めること。



表2 補足的な評価のためのガイドライン

医療機器の分類	接触期間	生物学的試験
接触部位	A: 一時的接触 (24時間以内)	慢性毒性
	B: 短・中期的接触 (1~30日)	急性毒性
	C: 長期的接触 (30日を越えるもの)	慢性毒性
<b>非接触機器</b>		
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

○ ○

○

○ ○

○ ○

○ ○