

化学分析と生物学的安全性評価についての質疑応答

2021年8月

番号	資料ページ	質問	回答
事前1	4ページ	累積接触期間の累積とはどこまでを累積としてカウントするのか。連続して使用し続ける場合は累積として考えるのはわかるが、例えば1日おきに使用する場合、累積として考えるのか？または累積として見なさない場合はどういった期間での使用になるのか目安が知りたい。	累積接触期間の原則論としては、想定する医療機器の使用（接触）期間が積算して24時間を超えれば「短・中期的接触期間」、30日間を超えれば「長期的接触期間」となる。 例えば、間欠使用であっても、次に製品を使用するまでに溶出物がすべて体内で代謝されて生体影響がなくなることを説明できるのであれば、累積接触とみなさなくてよいと考える。
事前2	6ページ	化学分析評価における生物学的安全性試験の省略として、AC滅菌、放射線滅菌、EO滅菌、いずれか一つの生物学的安全性評価試験データを保有しており、化学分析評価として評価担保する場合、保有するGC、HPLC、分光等での比較で担保は可能となるのでしょうか。	(滅菌方法の変更により溶出する化合物種や量が変化することが想定されるものの) 当該ケースにおいて、適切な手法による溶出/抽出物の化学分析の結果、生物学的安全性が担保されている滅菌方法を施した製品と同等以下のリスクであることを示すことができれば、当該分析結果により生物学的安全性の担保は可能と考える。
事前3	8-10ページ	化学分析のみで、生物学的安全性評価を行うことが難しいという事については同意であるが、一方で国際調和を図っていただきたい。これまでは海外データが日本で受け入れられない、或いは日本データが海外で受け入れられないというケースが多く、改正に当たっては、どういった所で国際調和が図られているのか、明記して頂きたい。 【補足事項】 日本から海外進出するにあたって、日本の考え方が理解されず、最終的に再試験を実施することになるケースがあまりにも多い。企業にとってBicompatibility testを行うことは金額面でも大きな負担になっており、これが弊害になって海外進出を諦めるケースも珍しくない。未だ日本と海外との間でISO 10993-1の考え方が違うとされている中、日本だけが独自の解釈であるということだと、企業にとって海外進出も日本上市も大きな負担となる。	(背景が明確ではないため、単純な情報提供のみといたします) 化学分析評価のみを使用して、薬事承認申請に必要な生物学的安全性評価を省略する際は、最低でも分析しようとする物質を定量的に特定することや、分析バリデーション等がしっかりなされた測定方法であることが重要である。 一方で、国内外で実施された生安試験については、ISO10993-1、JIS、通知の改正により、要求すべき試験項目等のギャップは埋められ、おおむね調和されている。
事前4	9,10ページ	抽出条件の設定、化学分析の手段の選定、分析条件の設定の妥当性はどのような情報（説明）が求められるのでしょうか？ 例えば抽出条件の選択において、短期接触の医療機器では生理食塩水と植物油での抽出が基本となるため、化学分析ではそれを模擬した極性溶媒と中極性溶媒（水/エタノール混合液など）が選択可能と考えて宜しいでしょうか？	化学分析手法の妥当性説明においては、臨床使用環境において最終製品から溶出等することが想定される化合物の種類を網羅できるような抽出・分析条件となっているかを論点の一つとしている。本観点において適切と判断されれば模擬溶媒の選択も可能である。分析計画を立てる際にはISO10993-18:2020等も参考にされたい。 その他ISO10993-18:2020には、化学分析に用いる際の溶出、抽出の条件が記載されているので、こちらも参考にされたい。

番号	資料ページ	質問	回答
事前5	9ページ	上記とも関連致しますが、資料内に多施設間で分析した際に同じ結果にならなかった事例が記載されております。化学分析は実施施設や測定者、測定日による様々なバラツキの要因がありますが、測定値のバラツキはどこまで考慮したら宜しいでしょうか？例えば、推奨されるn数はありますか？	WG15で報告された施設間差については、プロトコル等が明確に決められていなかったことも要因であることから、測定方法の均一化について新たなISO WG立ち上げの動きがある。 測定データの信頼性・正確性・真正性等が担保されることが重要であることから、各施設においてバリデートされた機器を用い、専門の技術者がSOPに則って実施することが重要である。N数については、統計学的に評価できる数なども考慮すること。
事前6	16ページ	毒性評価のスタートはAETの算出からになっているが、AETを行わずに暴露量（MOS値の算出）を評価しても差し支えないか。もしそれが評価に悪影響をあたえるような場合があれば、その場合を教えてください。	抽出物質中もしくは最終製品中の化学物質の特定、物質量が明確に把握できているのであれば、AETを事前に算出する必要はない。また、ICP-MSによる金属分析では完全に検出物が同定できるため、AETを設定する必要はない。
事前7	18, 19ページ	既承認品との差分が形状・構造のみの場合、抽出液を用いる試験については実施不要という理解でよろしいでしょうか。実施不要とできる場合、フローチャートのプロセスとしては、『試験の実施 及び/又はその省略の正当化』で判断するという理解でよろしいでしょうか。	既承認品との差分が形状・構造のみであり、原材料や添加物、製造工程中の混入物質に特段の差異がないのであれば物質ベースの生物学的安全性評価は不要である。しかしながら、形状、構造が変化する際は、物理学的な評価が必要である。
事前8	23,24ページ	「まずはじめに、評価すべき製品の基本情報を得て、既承認品との同等性評価を行う」、そして評価結果についてはSTEDに記載とある。さらにp.24の事例では別紙規格における同一性の確認とある。ここで行うべき同等性評価の方法として、例えばどのような評価方法があるのか教えてください。	原材料や添加物、製造工程中の混入物質に差異がないかなど、形状・構造の差異、接触リスクや臨床使用の差異などの確認が該当する。 ※今まで行ってきた既承認品との同等性評価と大きな変更はない。
事前9	23, 24ページ	既承認品との形状・構造と同一・同等性評価について、物理学的に形状が異なっているも、既承認品から有効性・安全性への影響が認めなければ同等と判断してよろしいのでしょうか。それとも、ここは物理学的にのみ形状・構造の同一・同等性を評価しなければなりませんか。	同等である。
事前10	25ページ	ナノマテリアルはフィジカルキャラクリゼーションが必要との記載がありますが、ナノマテリアルに関する規格のISO10993-22はTR規格となっております。現時点において、どこまで対応する必要があるのでしょうか？	最終製品においてもナノマテリアルに関する評価が必要なのであれば、現時点においては、TR規格を参照されたい。
事前11	28ページ	「変更前後の製品の溶出試験による差分評価を実施し、AETを上回らなければ生安評価終了」との記載がありますが、医療機器に使用される全ての材料の安全情報や成分が開示されず、TTCの情報入手が困難な場合があります。 臨床使用実績の製品と変更後の溶出物試験から臨床使用実績より溶出される物質量が同等以下であることの確認を以って生安評価とすることは可能でしょうか。	可能である。 ただし、抽出方法（溶媒の選択も含む）や分析方法が妥当なものであることの説明は必要である。 注意：「TTC（AET）を使わなくてよい？」という視点が含まれているのであれば、別途議論が必要。 ※例えば、非常に検出感度が悪い方法で分析した場合は、見かけ上、検出されたピークが既承認品と同等以下に見えるが、実際は高感度の分析を行えばピーク発現内容が異なるといったことが考えられる。

番号	資料ページ	質問	回答
事前12	31ページ	発がん性に関する評価が必要な医療機器において、使用する高分子材に新たに配合する化学物質のSDSには発がん性等の毒性について評価を記述していないことがある。この場合は発がん性試験を実施しなければならないのか。 また、国際がん研究機関（IARC）の発がん性リスク評価においてランクが低い（例えばグループ3以下）時には、この結果を評価結果として扱えるのか。	物質の発がん毒性情報はすでに複数の毒性データベースが存在することから、可能な限り複数のデータベースを用いて総合的に評価する必要がある。他方、遺伝的ながん原性評価であれば、（データベースだけでなく）実施した遺伝毒性試験の結果を使用するなど、必ずしも、化学分析結果のみで対処するのではなく、生物学的安全性試験結果や、国内外の長期販売実績などを用い総合的に評価してほしい。
事前13	33ページ	設定したDBTやUFの妥当性としてどのような説明（情報）が求められるかを教えて頂けないでしょうか？ 例えば、短期接触の医療機器の場合はその接触時間に応じたDBTを設定可能と考えて宜しいでしょうか？	ISO10993-18：2020 AnnexEを参照されたい。
事前14	33,34ページ	TQ<TSLであれば、これ以上の毒性リスクアセスメントは不要と記載があり、TSLはTTC、接触日数および累計接触の機器数から求める記載があります。一方、TTCは感作性や皮内反応などの局所毒性には適用できないと言われてますが、TTCを使うTSLも感作性や皮内反応がエンドポイントとなる製品には適用できないのでしょうか？あるいは溶出量が定量できていれば発がん性物質などを除けばどの製品に適用しても良いものでしょうか？	現在改訂作業中のISO10993-17（DIS）の中では、刺激性評価としてのTCL（Toxicological Contact Limit）という概念が入る。 なお、TSLの概念はTTCと同様に局所毒性には適用できない。 （ISO TS21726参照）
事前15	35ページ	設定したPOD（NOAEL、LOAELなど）の妥当性としてどのような説明（情報）が求められるかを教えて頂けないでしょうか？ 引用元として推奨されるデータベース等はございますでしょうか？	一般論として、PODが保守的かつ妥当な値であることを説明することや、選択した値が、接触リスクレベルの最小値である等の説明が必要。
事前16	—	局所影響について、現在のところ、安全性情報からリスク評価を行うのは難しいですが、近年、感作性についてのDST（Dermal Sensitization Threshold）を提案する文献（Nishijoら、2020）が公表されるなど、進展があります。今後局所影響のリスク評価に向けて何らかの取り組みがありましたら、ご教示ください。	DSTは化粧品に使用される化学物質を対象としているので、医療機器からの溶出物にそのまま外挿できるかどうかは不明。医療機器に使用される化学物質に対する刺激性や感作性の毒性データベースは化粧品ほど充実していない。また現時点においては、DSTの概念は一部の専門家の考えにとどまり、規格基準として用いられるまでにはもう少し時間がかかる可能性があることに留意されたい。
当日1	—	FDAで受け入れられたが国内で受け入れられない場合、どの企業様も再度フルの試験を実施されているケースが多いのでしょうか？（化学分析の件）	事前質問3と同様に、分析結果そのものに疑義が生じる場合は分析のやり直しもしくは生物学的安全性試験の実施が必要となる。
当日2	—	Nano materialに関してですが、必ずしも原材料にNano Materialを使用しているかどうかではなく、使用時にNano Particleが発生する場合（Ex.歯科の充填材で口腔内で研磨、切削する場合にNano Particleが発生するケースなどをISO TC106 WG10で実験方法の検討がすすめられています。Nanoの取り扱いは今後どうなるのでしょうか？	歯科材料のナノと取扱いについては、別途歯科関連のISOを注視していただきたい。

番号	資料ページ	質問	回答
当日3	—	動物試験の代替法に関して、信頼性のある方法（承認実績など）のリストはあるのでしょうか？ 原材料通知の強制度合いについて、ノウハウに当たるような原材料の場合でも通知しなければならぬのでしょうか？	動物代替試験については、OECDのガイドラインを参考にされたい。 原材料の同等性や使用前例の解釈については、現在の通知をもとに、通知改正を行いながら新たに整理が必要であると考えている。
当日4	—	ナノマテリアルについては、10993-22において摩耗などで発生する場合も含まれており、ナノマテリアルのリスク評価についても記載されていますが、ナノマテリアルのリスク評価方法はISO10993-17等に今後書かれている方法と同様に実施できるよう進むのでしょうか？	本邦審査においてナノマテリアルに特化した承認前例が存在しないため適切な回答が難しいが、事前質問10の回答の通り、TR規格を参照されたい。
当日5	—	ISO-10993 11にある全身毒性等は化学分析評価ができるとのことですが付属書Gにある材料媒介の発熱（エンドトキシン及び材料媒介）に関しては化学分析では評価できず試験を行うことが推奨なののでしょうか。	発熱性起因の毒性データベースが乏しく保守的な評価ができない可能性があること。また、TTCベースの場合、発熱性評価は含まれていないことから、現時点で化学分析データによる評価は難しく、発熱性試験を実施することが望ましい。
当日6	—	化学分析とは少し逸れるのですが、ご回答いただけますと幸いです。 T 0993-1：2020の箇条5.5.2 表面接触機器のa)皮膚 注記 の類似する接触形態で広く一般的に使用される材料から作られている場合には更なる生物学的安全性評価を必要としない、とは具体的にどのような材料を指しますか？生活雑貨も範囲に含まれますか？ 例えば、衣服やソファの表面材料などです。	一般的な材料を用いて製造された医療機器であり、健常皮膚（表面）への一時的接触であれば生物学的試験の実施は不要な場合が多い。一方で、健常皮膚接触であったとしても、製品や構成材料等の特性に応じて接触リスクを考慮する必要がある。また、申請時には試験や評価が不要である理由を申請資料に記載・説明する必要がある。
当日7	—	化学分析について質問です。 分析に用いる装置の種類や解析手法、分析条件によっては、適切な検出感度が担保されていないことが起こりうると理解しています。 一方、適切な検出感度が担保できていることを確認する方法にはどのようなものが適切と考えられますでしょうか。	検出感度以下の量で存在する化合物について毒性学的リスクが許容できるかが論点となると考える。例えば、定量下限がAET以下であることを確認するといった方法があると考えられる。
当日8	—	累積期間について、一般的な使用方法としては30日以内であるが、患者様によってはワーストを想定した場合、30日を超えたり、その後も繰り返し使用されることが想定しうるのであれば、長期として評価する必要がありますか？	接触期間の考え方は、評価する製品が想定しうる期間を考慮したうえで設定する必要がある。設定根拠の一例としては、質問事項にあるように、ワーストケース下の最大接触期間を考慮して設定するという方法もあるかとおもう。 なお、承認申請時には設定した期間の根拠についても説明すること。

番号	資料ページ	質問	回答
当日9	—	発熱性物質評価（ウサギ）に加え、エンドトキシン試験（カプトガニ抽出物など）は常に実施する必要がありますか？ 海外ではエンドトキシン試験をスキップしているケースがあり、日本独特の要求かと感じておりますが、正しい理解でしょうか。	<p>生物学的安全性評価としての材料由来の発熱性物質評価の中で、すでにウサギの発熱性試験を実施しているのであれば、新たに局方等に従ったエンドトキシン試験を求めることは無い。例えば、天然由来材料から構成される医療機器について、エンドトキシンの評価も含まれる試験（例：ウサギの発熱性試験）を実施しているのであれば、その結果をもって、発熱性とエンドトキシンの評価が可能となる。</p> <p>なお、主に循環血液に接触する医療機器、及び生体吸収性材料を用いた医療機器については、承認・認証基準含め最終製品へのエンドトキシンの混入/汚染リスクの有無について評価が求められていることから、材料由来の発熱性試験結果の考察だけでなく、最終製品がエンドトキシンフリーであることを別途説明し評価する必要がある。</p>
当日10	—	化学分析における抽出温度・時間について、生物試験の抽出条件を定めたISO10993-12記載の条件を参考にすることが多いと思います。例えばISO10993-12を参考にしたとき、50℃、72時間で試験する条件について、1日あたりの溶出量でリスク評価するなどのロジックが立てられれば、50℃、24時間での抽出に変更しては可能でしょうか。	ISO 10993-12に示された抽出条件は、もともと生物安全の試験に用いることを前提としたものである。したがって、化学分析では適切でない場合も考えられる。新たに抽出条件を設定する場合は、その妥当性を説明する必要がある。
当日11	—	亜慢性や慢性全身毒性について、単純に急性全身毒性及び埋植試験の結果から評価することでは妥当ではないかと思えます。亜急性試験の結果から亜慢性や慢性全身毒性を評価することは可能でしょうか。どのようなことを考慮すればよろしいでしょうか。	<p>長期全身毒性評価を単純に急性全身毒性及び埋植試験の結果のみから評価することでは妥当ではない。その理由として、急性毒性試験は、試験液中の潜在的な急性全身毒性を有する物質の存在確認試験であり、埋植試験においては埋植周囲組織に引き起こされる組織反応の種類と程度を評価することが目的であり、長期全身性評価のための検査項目が含まれていない。</p> <p>亜急性全身毒性結果を長期全身毒性に外挿するのであれば、少なくとも、亜急性全身毒性評価の最終ポイントで生じた全身反応が、経時的にこれ以上変化（悪化）せず、評価が十分であることを説明できることが必要である。</p> <p>試験を計画する段階で全身毒性の検査項目が含まれていれば、連日の抽出液投与ではなく、埋植による長期接触で評価することは可能である。</p>
当日12	—	GC/MS, LC/MSを用いてAETを閾値として、スクリーニングする際、検出物に対して代替標準物質を用いて半定量実施が必要と考えられます。代替物質の選択方法について、基準などはございますでしょうか？	<p>代替物質の選定方法について、PMDAとして明確な受入れ基準はない。代替物質を用いたAET設定や定量について、審査においては以下のような点に着目している。</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓非常にイオン化されやすい代替化合物を使用する等により、不当に高いAET設定ないしは検出された化合物の定量値の過小評価がなされていないか。 ✓化合物間でレスポンス強度が異なることを加味して評価がなされているか（例えば、AET設定時のUFが適切か、検出された化合物の定量値の補正の要否等）。

番号	資料ページ	質問	回答
当日13	—	体内と体外とを連結する医療機器・血液流路間接的・一時的接触医療機器の場合、最終製品状態で生物学的安全性試験Eポイント6項目を実施し、皮内反応試験でFailが見られてしまった場合を想定して質問させていただきます。抽出液の抽出条件を見直し、（抽出温度を下げる等）で抽出条件を見直した抽出液で再度皮内反応試験を実施して、試験が合格した場合得られた結果を許容されるでしょうか。	まず、Failした要因を分析する必要がある。その上で適切な安全性試験を追加し、総合的に評価することになる。要因として、材料の生体適合性が悪い（毒性物質の溶出）試験試料（評価不要部分を含む）、試験条件（温度、時間、溶媒など）などが考えられる。申請時には、Failした試験結果も含めて追加試験実施の妥当性を説明する必要がある。
当日未1	—	GLP試験が必要な場合に、過去に実施した非GLPで実施した試験は使えず、全てやり直さする必要がありますか？	「医薬品医療機器等法第14条（医薬品）、第23条（医療機器）」に定められている通り「品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣に届出、厚生労働省令で定める基準に従って収集され、かつ、作成されたもの」であることが規定されている。つまり、「厚労省で定める基準」は医療機器GLP省令を指している。以上から、原則、本邦で薬事承認申請を行う場合の生物学的安全性試験は、GLP準拠であることが必要である。
当日未2	—	化学分析を使用する場合に、AETを超えるものを同定・定量できたものとされていますが、AETについては代替標準物質で設定することになると考えますが、定量に関しては同定された成分で定量をするべきなのでしょうか。また、定性した場合に成分が特定できない場合（分解物・酸化物等）はリスクアセスメントは不要でしょうか？	同定された化合物の標品を用いた定量の方が望ましいとは考える（標品と溶出時間やMSスペクトル等の一致を確認することで、定量精度のみならず定性精度も向上するため）。一方で、代替標準物質による定量についても、定量精度の妥当性（定量値の補正の要否等含む）が適切に説明されれば問題ないとする。AETを超えたピークについては、成分が特定できない場合にも何らかの方法（※）でリスクアセスメントが必要と考える。 （※）例えば、原材料変更前の既承認品（生物学的安全性が担保されていることを生物学的安全性試験で確認済）を同時分析した際に、溶出時間やMSスペクトルが同一のピーク（大きさは被験機器と同等以上）が認められることをもって非同定ピークの安全性が説明された例がある。
当日未3	—	胃ろうチューブの評価において、瘻孔が形成されている部分に接触する医療機器について、埋植試験は必要になるのでしょうか。	接触期間に応じて、埋植試験は必要となる。 （参考：「体内と体外とを連結する医療機器」・「組織、歯質、骨」においては、「短・中期的接触」及び「長期的接触」について、「埋植」が評価ポイントとなる。）
当日未4	—	自社既承認品が上市している場合で簡単な形状変更があった場合の仮定です。既承認品はISO10993-1(2009)での試験を行っていたためISO10993-1(2018)への改訂でエンドポイントとして急性全身毒性及び発熱性が増えていますが市販後調査等の販売実績をもって問題ないとする事は可能でしょうか。やはり試験を実施する必要が出てくるのでしょうか。	原材料などに変更なく、ユーザビリティ向上等の形状改良であれば、当該原材料の基本な毒性情報、販売実績などから総合的に判断し、試験省略することも可能である。ただし、一部変更承認申請時には、試験省略の理由及び妥当性について添付資料等で説明する必要がある。 （参考：薬生機審発0106第4号 Q&A Q1/ A1）