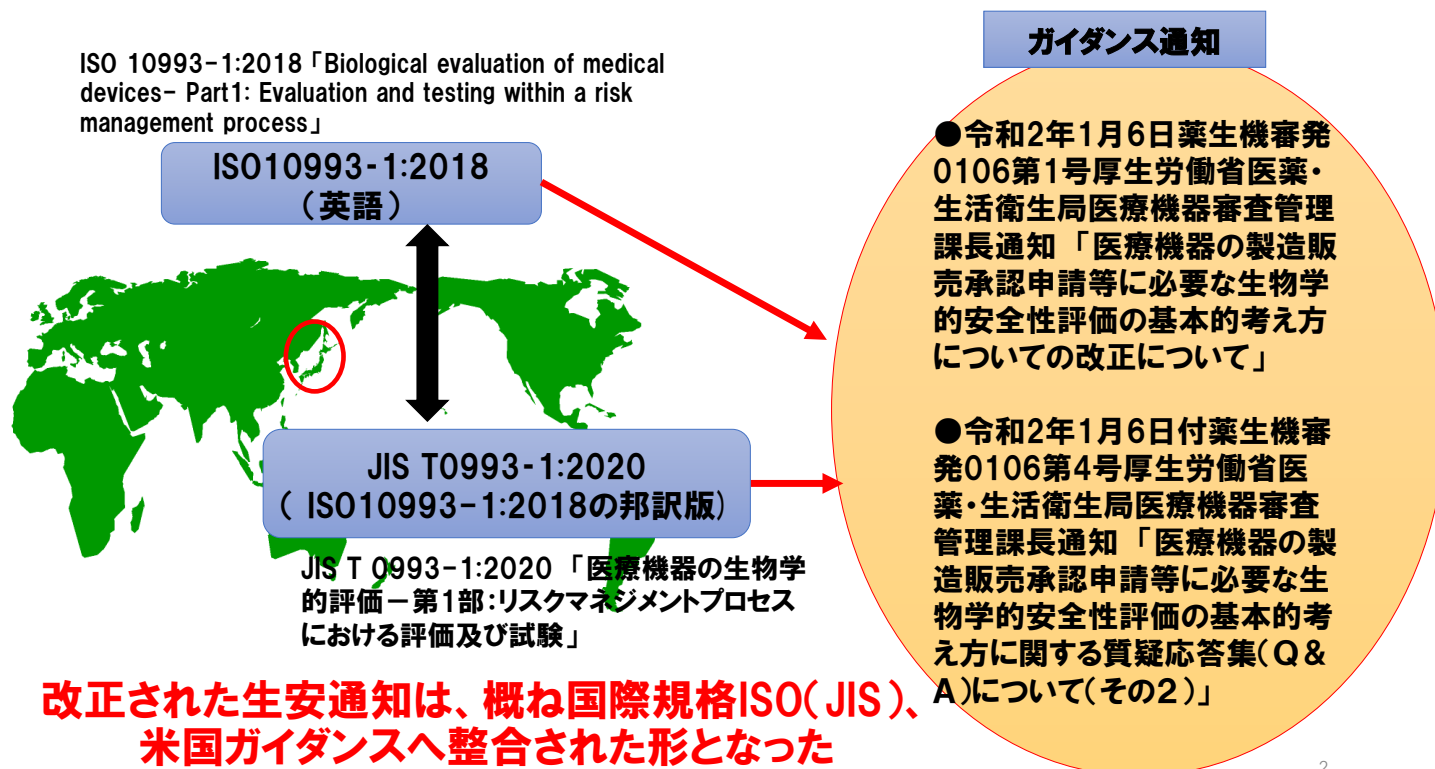


生物学的安全性評価の流れに関する解説

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
医療機器審査第二部 穴原玲子

1



2

このスライド以降、以下のような省略記載を行います
よろしくお願ひします

・「**生物学的安全性**」を「**生安**」

・令和2年1月6日薬生機審発0106第1号厚生労働省医
薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知「**医療機器の
製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基
本的考え方についての改正について**」
を「**生安ガイダンス通知**」もしくは「**ガイダンス通知**」

3

**生物学的安全性に関する旧通知(0301第20号)
の経過措置期間が終わりました！**

(記)

1. (省略)
2. (省略)
3. **令和4年12月31日までに**行う製造販売承認申請等に係る資料については、**なお従前の例によることができること。**

また、既に実施された試験、現在実施中の試験、医療機器の製造販売承認申請等以外の目的で実施された試験又は外国での医療機器の承認申請その他の目的で実施された試験であつて、本基本的考え方の意図する評価項目を満たし、得られた結果が品質、有効性評価又は、臨床上の安全性評価に足るものであると判断される試験については、個々の試験方法が改正後の基本的考え方に示された試験方法に合致しないものであつても、判断根拠を明らかにした上であれば、**原則、改正後の基本的考え方に基づく試験と見なして差し支えないこと。**

経過措置以降の薬事申請は薬生機審発0106第1号の考え方に従った生物学的安全性評価が必要

4

経過措置期間終了後の申請取り扱い

改正前に承認・認証し、販売している場合

不具合等の安全性上の問題がなければ、次の一部変更申請時までは手続きは不要

改正後、原材料変更等で近々一部変更承認・認証申請を行う場合

改定通知の機器カテゴリに応じた試験について評価

評価試験項目が増えている場合

評価対象材料の臨床使用実態に鑑み試験実施有無や評価内容を品目ごとに判断
(ISO14971、ISO10993-1)

5

改正前のISO準拠試験の取り扱い

Q: 既に承認、認証又は製造販売届出された医療機器の取扱いとして、留意すべき点はあるか。

A: 上市後の医療機器はJIS T 14971又はISO 14971により管理されるべきであり、通知及びISO 10993シリーズの改訂ごとに、生物学的安全性の再評価を必ずしも求めるものではない。

その時の申請内容や製品の特性から個々に判断

注) もちろん、すべての製品評価に化学分析データを必須としていない
(参照)

- ・ガイダンス通知4. 1)
- ・「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方に関する質疑応答集(Q&A)について(その2)」薬生機審発0106第4号のQ&A1

6

毎年業界の方々から毎年いただくお悩みの一部

通知改定の情報提供時から
相談内容は変わらない
6年くらい……

- ・「生物学的安全性評価が分からないんです」
- ・「亜急性全身毒性の試験省略記載例を教えてください/STEDの記載例を教えてください」
- ・「海外認可で認めてもらった試験結果を受け入れてくれないって本当ですか？」
- ・「海外と日本の生安評価方法は違うんですか？日本のほうが要求が多いように思うのですが？」
- ・「化学分析の事例を示してほしい」
- ・「GLPの適合はPMDAが確認すればいいのに」



- ・「生物学的安全性評価が分からないんです」 ← **どこが分からないのかをまず明確にして、対面助言など利用しては？**
ちなみに、新通知・規格対応のガイダンスはもう5年以上いろいろな形で説明してきているのですが……
- ・「亜急性全身毒性の試験省略記載例を教えてください/STEDの記載例を教えてください」 ← **申請品目の臨床使用や接触リスクなどを考慮して省略有無を考える必要があるため、記載例は各社が考えることでは？**
- ・「海外認可で認めてもらった試験結果を受け入れてくれないって本当ですか？」 ← **具体的にどの製品でどの品目が受け入れられなかったのでしょうか？**
- ・「海外と日本の生安評価方法は違うんですか？日本のほうが要求が多いように思うのですが？」 ← **概念や考え方は同じです。法律と行政の認可体制は各国で異なりますので多少の違いはあります**
- ・「化学分析の事例を示してほしい」 ← **その前に、具体的な製品情報や何を分析したいのか教えてください**
- ・「GLPの適合はPMDAが確認すればいいのに」 ← **法律上、申請利用するGLP試験のGLP適合確認の責任は申請者なんです……**

8

もしかして、、通常の申請資料全体に占める生物学的安全性評価の割合をかなり多く見積もっていませんか？



主な医療機器承認申請資料の内訳

申請書

① 類別、名称（一般的名称及び販売名）
② 使用目的又は効果
③ 形状、構造及び原理
④ 原材料
⑤ 性能及び安全性に関する規格
⑥ 使用方法
⑦ 保管方法及び有効期間
⑧ 製造方法
⑨ 製造販売する品目の製造所
⑩ 備考

生安関連この一部だけ



添付資料

項目	対応する資料
イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料 生安関連この一部だけ	1.開発の経緯に関する資料 2.類似医療機器との比較 3.外国における使用状況
ロ. 設計及び開発に関する資料	1. 性能及び安全性に関する資料 2. その他設計検証に関する資料
ハ. 法第四十一条第三項に規定する基準への適合性に関する資料	1. 基本要件基準への適合宣言に関する資料 2. 基本要件基準への適合に関する資料
ニ. リスクマネジメントに関する資料	1. リスクマネジメント実施の体制に関する資料 2. 安全上の措置を講じたハザードに関する資料
ホ. 製造方法に関する資料	1. 製造工程と製造所に関する資料 2. 滅菌に関する資料
ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料	1. 臨床試験の試験成績に関する資料 2. 臨床評価に関する資料
ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第二条第一項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料	1. 製造販売後調査等の計画に関する資料
チ. 法第六十三条の二第一項に規定する添付文書等記載事項に関する資料	1. 添付文書に関する資料

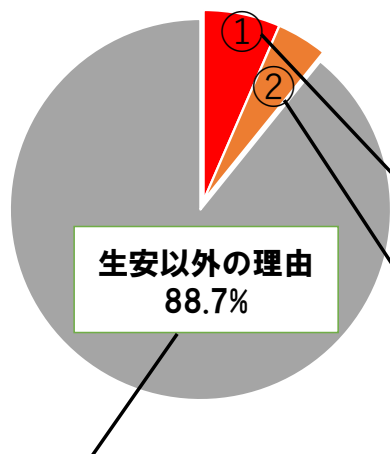
製品の特定情報が記載される

ここに記載された内容以外で製品を製造する場合は申請書のアップデートが必要（軽微変更、一部変更承認申請）

申請書を特定するために必要な根拠データ

実際に申請取り消し要因となった 生物学的安全性評価関連事項の割合

2021年度の承認申請取り消し品目（100品目）のうち、生物学的安全性関連要因の取り消し割合：
11.3%



【グラフ内訳】

- ① 生物学的安全性に関する評価項目が不足しており、省略理由も妥当でない（取り消し件数全体の6.8%）
- ② 提出された生物学的安全性試験がGLP非適合である（取り消し件数全体の4.5%）

例：明らかに性能試験が不足37.5%
開発の意図が達成されていること評価していない10.8%

生安要因の割合
少ないですよ？！



薬事承認申請において、生物学的安全性試験評価の不備は
申請取り消しの主要原因ではないのに、
なぜ毎年、生安についての質問が繰り返されるのか？



✓ 申請する製品の臨床使用を理解したうえで生物学的安全性の
リスクマネジメントを行っていますか？

✓ 製品の臨床使用を理解したうえで、申請書を作成していますか？

✓ 製品の特性を考えて評価する必要があるのに、規格・通知を
やみくもにチェックリストとして扱っていませんか？

とりあえず、申請がうまくいかないのは
「全部生安試験が悪い」ことにしてませんか？

12

生物学的安全性評価を行う上で、 最も重要なことは・・・



本製品を誰が誰にどう使うのか？
申請者が理解しないと評価できません

➡ 製品の臨床的位置づけと使用目的を
明らかにしてから
具体的な評価へ進めませんか？

STEDに何を書いたらいいのか・・・

文章は各社でご自身の承認・認証事例をもとにブラッシュアップすることが前提におもえますが・・・

- **製品の臨床使用に鑑みて**評価に必要とされる**エンドポイント試験**を
列挙し、試験実施有無について明記
- 通知のフロー図に従い、**試験を実施しない場合は、**
「やらなくてもよい」根拠について科学的な説明が必要
- **実施試験結果と実施しない試験評価を合わせ、総合的な生物学的
リスクアセスメント評価結果が必要**
※ISO14971対応として・・・
- **実施した試験レポート類は(今まで通り)別添として申請書に添付を！**

実施した各試験結果はダイジェスト版ではなく、「最終報告書」を添付すること！

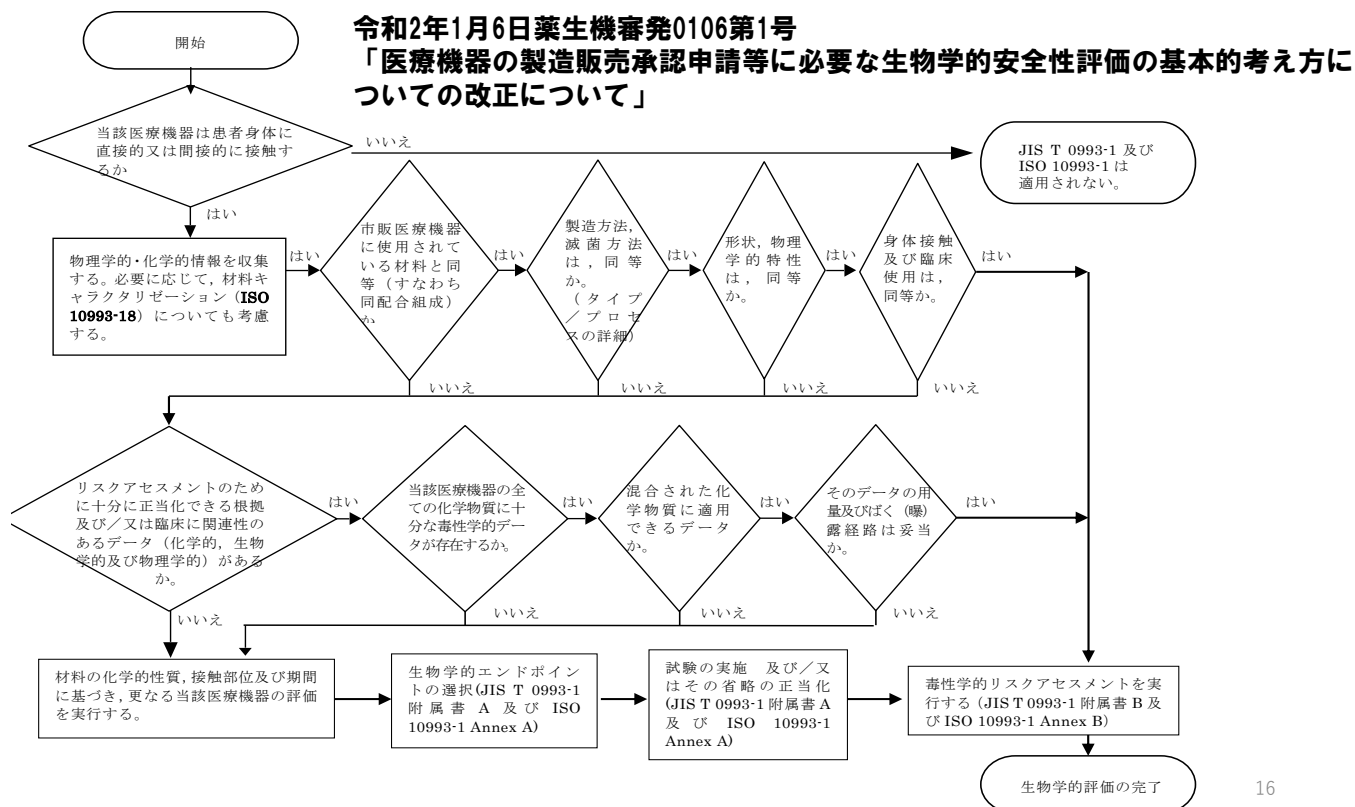
「医薬品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売承認申請等の際に添付すべき医薬品、医療機器及び再生医療等製品の安全性に関する非臨床試験に係る資料の取扱い等について」(薬食審査発1121第9号、薬食機参発1121第13号平成26年11月21日)

14

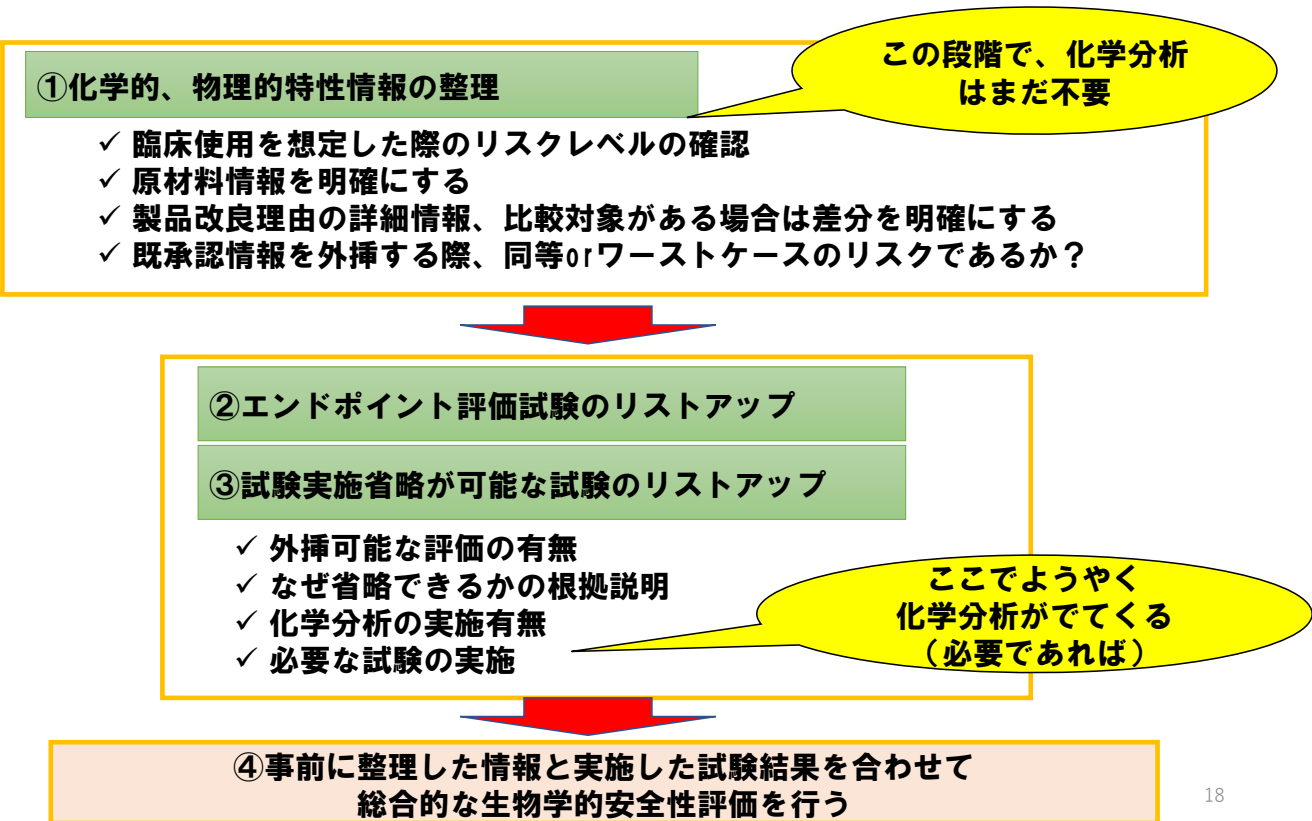
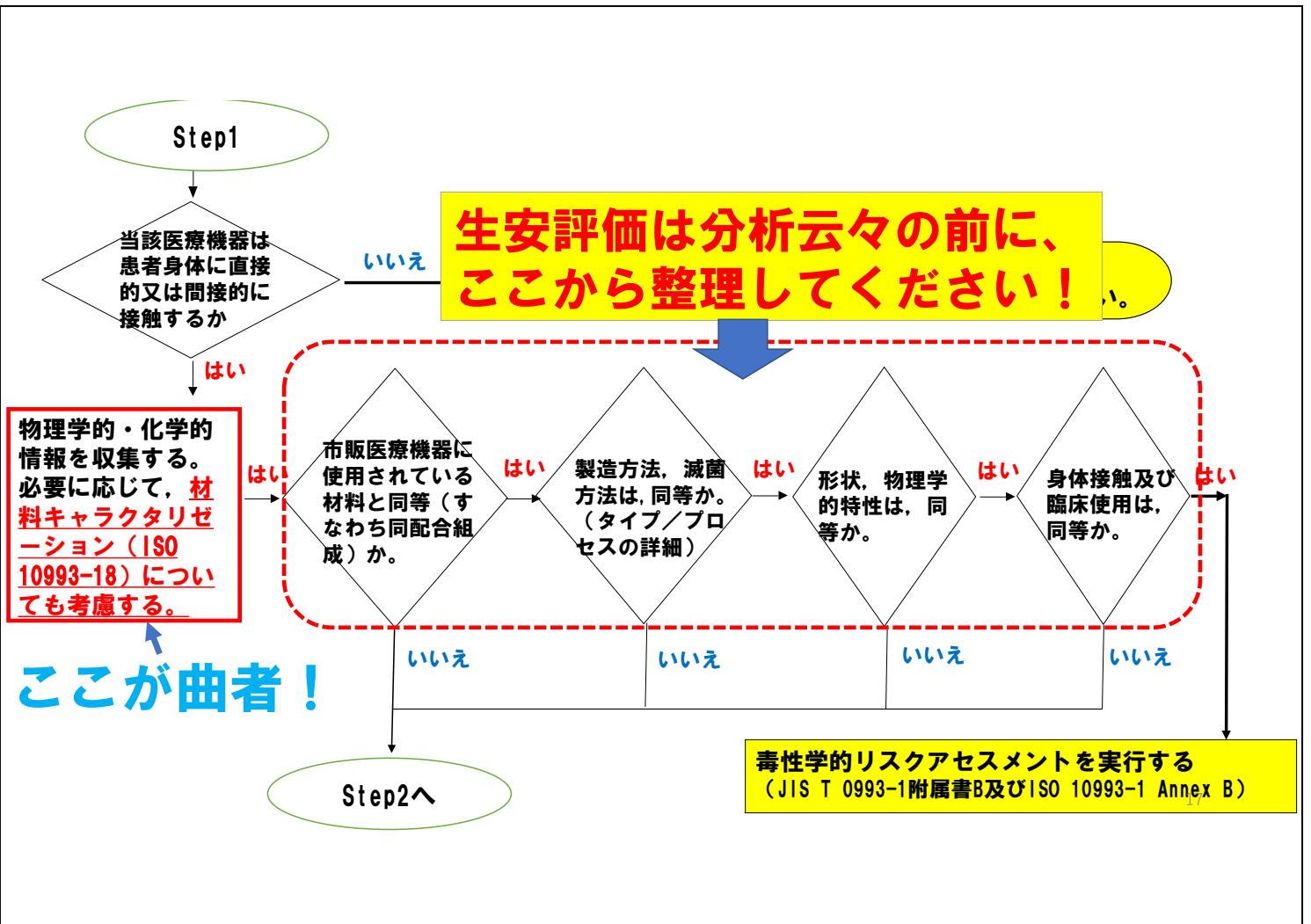
例えば、最低限以下の情報を整理してから文書にしませんか？

- 実臨床下では本品を誰が誰にどう使うのか？
 - 人体に接触するか？ ☞ Noなら生安評価はいらないと述べればよい
 - 生体接触し、今回の申請で生物学的安全性評価が必要な構成
品は何か？
 - 吸収・分解性の製品か？
 - 評価する医療機器の接触部位別カテゴリは？
 - 評価する医療機器の接触期間カテゴリは？
 - 上記カテゴリ組み合わせから評価が必要な試験は？
 - 実施する試験は？省略する試験は？どうしてそう判断したか？
- 以降、具体的な試験結果、省略のための評価内容を詳細記載する
注)品目独自の話なので、雛形は存在しない

15



16



参考:原材料変更

以下の変更は、新たに生物学的安全性評価が必要

生安ガイダンス通知(薬生機審発0106第1号)より

原材料及び医療機器において、以下の項目のいずれかに該当する変更や事象が確認された場合には、再度、生物学的リスクの評価を行わなければならない。

- ア) 製品の製造に使用される材料の供給元又は仕様の変更
- イ) 製品の成分・配合、加工、一次包装又は滅菌方法の変更
- ウ) 保管中、最終製品(用時加工・調整される前の製品を含む)に化学変化が認められた場合、有効期限、保管条件及び輸送条件の変更
- エ) 最終製品の使用目的に変更があった場合
- オ) 製品が人体に使用された際、何らかの有害な作用を生じる可能性を示す知見が得られた場合

19

なぜ、生物学的安全性試験は GLP適用が必要なのか？



医療機器の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、各ハザードによる不利益のリスクを推定する必要がある

👉 医療機器の安全性評価にかかる試験は、**適切な試験施設**で、公的ガイドライン(JIS、ISO等)に従い実施されるべき

承認申請時にGLP適用が必要な試験（例）＝GLP省令上適用とされる試験

- ・細胞毒性試験
- ・感作性試験
- ・刺激性/皮内反応試験
- ・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
- ・遺伝毒性試験
- ・発熱性試験
- ・埋植試験
- ・血液適合性試験
- ・慢性毒性試験
- ・がん原性試験
- ・生殖/発生毒性試験
- ・生分解試験
- ・医療機器GLP適用試験等の一部受託

＜日本への薬事承認申請に対し、GLP適用は特段求めていない試験（例）＞

●物理学的試験

例：ステントの伸長率試験、合金表面性状試験

●化学的試験

例：JIS既定の金属系生体材料の溶出試験、材料分析試験、溶出/浸出物化学分析試験（※1）

●生物学的安全性評価総括報告書

例：ケミカルキャラクタリゼーション（レポート）

●使用模擬試験

例：ブタ頸静脈ステント植込み試験（※2）

●個別の生体適合性試験

例：ガス回路のISO18562規格試験

※1：ISO10993-18等を用いて行う複数の化学分析試験

※2：動物試験や化学分析に対してGLP準拠を求める海外当局やガイドラインもあることから、申請国の薬事状況を把握の上対応のこと

医療機器の製造販売承認を受けようとする者等が行う医療機器の安全性に関する非臨床試験は、**医療機器GLP省令**で定められている

【法律】

「医薬品医療機器等法第14条(医薬品)、第23条(医療機器)」

- ・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ること
- ・**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



【医療機器GLP省令】
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

22

認証・承認関係なく 医療機器の安全性に関する非臨床試験(=生物学的 安全性試験)は、通知、規格ともGLP適用とされている

【生安ガイダンス】

8. Good Laboratory Practiceの適用

生物学的安全性評価を目的とした試験はGLPに準拠した実施が求められる。

【JIS T 0993-1】

6.3 生物学的試験の実施

生物学的評価に用いる試験方法は、感度がよく、精密かつ正確でなければならない。生物学的試験を実施する場合は、**優良試験所規範(Good Laboratory Practice, 以下GLPという。)**に従って実施する。

23

申請時に添付予定の
生物学的安全性試験が
GLP適用かどうかを確認するのは誰？



<こたえ>
申請者！

申請者の責任においてGLP適用の試験を委託してください
※GLP試験施設任せ、PMDA任せにしないで！！

「医薬品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売承認申請等の際に添付すべき医薬品、医療機器及び再生医療等製品の安全性に関する非臨床試験に係る資料の取扱い等について」

(薬食審査発1121第9号、薬食機参発1121第13号平成26年11月21日)

24

申請前に評価内容を確認したいときは？

医療機器評価相談(安全性)4試験以上

医療機器に使用した原材料の生物学的安全性、医療機器及び併用する医療機器の電気的安全性等、非臨床試験での安全性に関し、相談を受け指導及び助言を行う(実施済みの試験結果について対応)

認証基準の該当性が未確認の品目であれば、PMDAの対面助言を利用できます

参考①:「三者協議事項(Bulletin)202001号」2020年9月17日

参考②:「医療機器・体外診断用医薬品の相談業務について」

<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0003.html>

生物学的安全性評価を行う上で、最も重要なことは・・・

申請対象となる製品の
臨床的位置づけと
使用目的を明らかにしてから
必要な生安評価を確認
しましょう！

前半の部はここまで！



26

後半の部

その他 事前によせられたお悩みへの解説

お詫び:

時間の関係もあり、寄せられたすべての質問一つ一つに対して個々に回答しておりません

27

健常皮膚接触デバイスの生安について

Q: 健常皮膚接触デバイスの原材料が変更になる場合はどこまで生物学的安全性評価を行うべきでしょうか？

A: 以下のような流れで評価してはいかがでしょうか？

- 本品の臨床での使われ方を整理(接触カテゴリ)
- 健常皮膚に接触する材料(物質)をリスト化
- リストの材料ごとに安全性情報を整理し文書化
例: 科学的公知性(公的規格)、歴史的な毒性情報、自社既承認品
原材料情報などから総合的に評価
- 補足情報として、諸外国での販売実績と有害事象発生との関連性の考察も使用する

その他、ISO、JISや基準等で「評価不要」と例示されていれば評価は不要です

28

一過性の接触リスク

Q.一過性接触の医療機器の生物学的安全性評価の考え方を
おしえてほしい

A:超短期接触の医療機器の例:

接触が1分未満のランセット、皮下注射針、キャピラリーチューブなど

→超短期接触デバイスには、生物学的安全性試験は原則不要。

→コーティングや潤滑剤がデバイス除去後に生体内に残る場合や累積的な使用になる場合も生物学的安全性評価は必要。

その他、短時間の接触時間中に製品からなにか溶出して生体内に入ることがないことや、薬物投与時において、投与される薬剤と製品の接触により安全性に問題となる化学物質が放出されないことなどについても説明が必要

29

併用医療機器との評価

Q.指定した併用機器との生安評価は必要ですか？

A:

まず、併用機器単体の生物学的安全性評価状況を確認してください。
そして、併用した際の臨床使用状況や接触リスクを確認してください。

そのうえで

●本品、併用機器、別々の生物学的安全性評価で十分な
リスク評価が行えるのか？

●臨床使用を想定した際、本品＋併用で新たに生物学的安全性
評価を行ったほうがよいのか？ を確認してください。

☞このような検討内容を申請書等に記載し、何にどのような
生物学的安全性評価が必要かを判断してください

30

検体抽出に使用する有機溶媒について

Q: 遺伝毒性試験の3.3等で「有機溶媒抽出が第一選択」のように見えるが、今後まず第一に有機溶媒抽出を行わねばならないのか？

A: Q&A(薬生機審発0106第4号)のA17にもあるように、現在の科学的背景などに鑑み、新規性のある化合物へのハザード検出を目的とする場合であれば有機溶媒抽出は重要な位置づけになります。

また、新規化合物であっても、同じ接触レベルの医療機器への使用実績が存在する、公的に毒性プロファイルが把握できている等であれば、必ずしも有機溶媒を第一選択とする必要はない。

※申請書等で、選択した溶媒の妥当性について説明が必要

31

細胞毒性試験

Q: ガイダンス通知「第1部 細胞毒性試験」に掲載されていない試験方法で試験を行うことは可能か

A: 「第1部 細胞毒性試験」4.3に記載のとおり、ガイダンス通知では医療機器の安全性評価を目的とすることから、検出感度が高く、広く国内外で用いられている方法が掲載された。

→「ガイダンス通知の試験しか受け入れられない」のではなく、医療機器の特性に応じた細胞毒性評価として、適切な感度・再現性又は用量依存性が示された試験方法を選択したことが説明できれば良い。

※個別の試験方法の受け入れ可否については、PMDAの対面助言等で確認してください

32

全身毒性試験

Q:急性～慢性全身毒性までエンドポイント指定がある場合、もれなくすべての試験を実施しなくてはいけないのか？

A:

- 急性全身毒性試験は製品や材料から溶出した物質に急性の全身毒性を有する物質が存在しないことを確認することから評価や試験は必須。
- 亜急性～慢性の全身毒性試験は、実臨床使用を想定した際の、最長の評価期間から選択すること。
また、試験結果より、XX日以降は全身症状を示さない(毒性作用がプラトー)のであれば、それ以上の評価期間は不要の場合もある。

33

ケミカルキャラクタリゼーション

Q.ケミカルキャラクタリゼーションはいつやるのか？

A: 生物学的安全性評価を行う際の事前情報収集の一つとして実施すること。

ケミカルキャラクタリゼーションを実施すべき条件は、臨床使用時における、最終製品、分解産物の生体曝露状況で異なる。

→具体的な分析方法はISO10993-18を参照のこと

注意)ここでは、どういった物質が溶出されるかも想定せずに、やみくもに化学分析を行うことをケミカルキャラクタリゼーションとは呼ばない。

34

ケミカルキャラクタリゼーション

Q.化学物質評価に資格は必要か？

A: 溶出リスクの物質評価に関するISO規格(例:ISO10993-18、-17など)の中で、トキシコロジストなどの用語は登場しているのは事実であり、毒性学的な曝露評価などはトキシコロジストの専門性が必要。

しかしながら、医療機器の毒性評価に特化したトキシコロジストや医療機器材料に特化した分析専門家は多くはない。

👉現時点においては、まずは評価者の資格にこだわるより、評価すべき医療機器の性質を理解したうえで評価できているか？を重視してください

35

毒性学的リスクアセスメント

Q.医療機器から抽出される化学物質量を生物学的安全性試験評価として用いる際の注意点は？

A:抽出物中の化学物質量を分析により同定・定量したのち、毒性学的なリスクアセスメントが必要となったら、ISO10993-17:(最新版)に従い毒性リスクの見積もり評価を行うことができる。

ただし、毒性リスクを算出するには、豊富な毒性情報のバックグラウンドデータが必要である。

このため、現時点では文献等の毒性データが比較的豊富とされる、**全身毒性(急性、亜急性、亜慢性、慢性)、遺伝毒性、がん原性、生殖発生毒性や刺激性試験**の安全性評価については、化学分析による溶出量から想定することができる場合がある。

36

事例:原材料変更

「製品の成分・配合の変更」や「加工方法の変更(添加剤などの変更)」

●インプラント製品(組織/骨、長期接触)

必要な試験:

細胞毒性、感作性、刺激性、発熱性、急性、亜急性、亜慢性、慢性、埋植、遺伝毒性、がん原性

変更後の製品から溶出される化学物質の種類・量が増える可能性がある



そもそも
軽微変更は無理

<生安パッケージの例>

●ISO10993-18等よりAET(分析評価閾値)を超えた物質がある場合、その物質の特定・定量を行い、ISO10993-17等による毒性リスク算出し評価する。以下の試験は「実施しない」

・急性、亜急性、亜慢性、慢性、遺伝毒性、がん原性

●ISO10993-17等を用いて毒性リスク算出ができない以下の試験は「GLP適用試験として実施する」

・細胞毒性、感作性、刺激性(※)、発熱性、埋植(※)対象物質の毒性バックグラウンドデータが文献等から算出できないので試験実施

個々の医療機器事例に対する評価パッケージの詳細は対面助言をご利用ください

37

最低限
必要

毒性リスク算出のための主な化学分析の流れ(一例)

ISO10993-12, -18

検体調製

試験条件の
選択

分析・測定

定性

定量

- ◆ 検体の状態(揮発性など)
- ◆ 抽出方法の選択
- ◆ 溶媒比、種類の選択
- ◆ 溶出温度条件・時間の決定
- ◆ AET設定

- ◆ 目的物質の性質(分子量、極性等)に応じた測定手法の選択

- ◆ 適切なライブラリでの検索
- ◆ 精密質量分析
- ◆ 標準品との比較
- ◆ NMR

- ◆ 標準品による定量
- ◆ 基準物質による換算量
- ◆ 面積百分率

*AET: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

臨床曝露量推定(実測モデル)

曝露許容量算出

毒性学的情報がある物質と比較:リスクアセスメント

ISO10993-1, -17

・ただ検体を入れるだけで溶出するであろうすべての化学物質を一度に特定(定量)できてしまうような技術は、**まだ汎用化されていません＝薬事承認申請に耐えられるほどではないです**

(例:某TV科学捜査ドラマのようなことは現実ではまだ無理です)

・化学分析は、何を分析するかがわからないと始められません

ISOでは、分析手法の具体的な基準化は完了していません
☞試験施設側もまだ試行錯誤中です



39

申請前に評価内容を確認したいときは？

医療機器評価相談(安全性)4試験以上

医療機器に使用した原材料の生物学的安全性、医療機器及び併用する医療機器の電気的安全性等、非臨床試験での安全性に関し、相談を受け指導及び助言を行う**(実施済みの試験結果について対応)**

認証基準の該当性が未確認の品目であれば、PMDAの対面助言を利用できます

参考①:「三者協議事項(Bulletin)202001号」2020年9月17日

参考②:「医療機器・体外診断用医薬品の相談業務について」

<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0003.html>

再使用可能な医療機器[👉]再製造品(RSUD)のこと

Q.再使用可能な医療機器に想定される再処理サイクルの最大数の考え方とは？

A:

①まず、実際の臨床使用時はどのくらい再処理されるのか？対象製品の生体接触リスクは？再処理回数増加に対する耐久劣化程度はどの程度か？再処理するたびに化学物質が溶出しやすくなるのか？等を明らかにする

注)耐久劣化や性能面からの再処理限界を考慮すること

②製品の特長を理解したうえで、①の情報から再使用(処理)時に起こるであろうリスクを見積もる

③②のリスク見積もりと、実際の臨床使用実態から想定された再処理ワーストケース(最大数)を算出し、申請書等で根拠とともに説明

例:初回使用最大3回 × 再処理最大5回まで→念のため+αで20回

注)製品関係なく一律にワースト設定はできないことに注意

41

動物試験代替法

Q.生物学的安全性試験における動物試験の代替法試験の考え方を知りたい

A:

現在、ISO10993シリーズの中で、動物試験代替法として記載がある生物学的安全性試験

●**刺激性試験:in vitro皮膚刺激性試験(再構築ヒト表皮試験法)**

注)化学分析手法は厳密には代替法ではなく、「溶出し得る化学物質を網羅的に把握する」ことで、エンドポイント試験実施の有無を判断するツールです

<参考情報>

今後、ISO10993規格として代替法の記載の可能性がある試験

●**感作性試験**

42

血液適合性試験

Q.血液適合性試験の選択方法について解説してほしい

A:血液適合試験とは？

血液と接触する医療機器や原材料の相互作用による血液適合性を評価する試験。直接接触だけでなく、間接的な接触も含む

血液適合性評価が求められる製品例：

血液保存・投与用具、血管内カテーテル、アフェレイシス関連機器、血液と接触する体内植込みデバイスなど様々

→製品の臨床使用実態に鑑みた場合、製品の材料もしくは物理・機械的に生体に接触することで溶血や血栓形成を引き起こす恐れがある場合は、血液適合性評価が必要となる

43

併合試験

Q.併合試験を行う際の注意点について教えてほしい

A:●(実現可能な)併合試験の組み合わせ例：

埋植試験＋亜急性全身毒性or亜慢性全身毒性or慢性全身毒性

→ただし、1試験の中に、2つの試験が要求する評価項目が含まれていること、被験物質群と対照群は別の動物とすることなどの調整が必要

●併合不可能な試験の組み合わせ例：

・埋植試験＋急性毒性試験：

埋植試験での手術・麻酔が急性期の全身性の毒性を与える可能性や試験形態の性状の違い(抽出有り無し)が大きすぎる

・急性毒性試験＋刺激性試験：

規格で推奨されている動物種類、投与経路が異なり、それぞれの試験で重視すべき評価項目が異なるため同時試験での確認が難しい

・全身毒性試験＋発熱性試験：

動物種、動物数(対照群)、1回投与量、抽出溶媒、検査タイミングの違いがある

44

吸収性材料の埋植試験

Q.生体吸収性検体について、埋植評価タイミングはどのように調整すればよいか

A:吸収・分解性材料を検体とする場合、

●埋植局所での反応が、初期と吸収・分解後では異なる可能性が高い
少なくとも、以下3点の埋植時の組織反応の確認が必要

- ・**短期**:分解が無い時期、初期の組織反応を確認する
- ・**中期**:分解が進行中の時期で、崩壊/断片化が始まり、組織学的変化が最も大きいと予測される時期
- ・**長期**:埋植試料がほぼ分解された時期、ごく少量の残存を認める程度の時期における組織反応を確認

45

吸収性素材に特化して気を付けるべき点は？

1. 使用後の分解吸収過程はわかっているか？ = 体内動態の把握

例) 何がどう分解され、どこでどの程度吸収される？分解物は全身性に吸収される？
全部吸収されるまで組織にとどまる？

- ✓分解産物の状況把握
- ✓分解吸収時間の把握
- ✓吸収部位の把握

2. 生物学的安全性エンドポイントの選択

ここでようやく
カテゴリ判断です！

3. 生体適合性の確認（材料表面上の変化に対応）

例) 埋植試験：材料表面性状の変化を経時的に評価
必要であれば・・・血栓性：材料表面上の変化により、血栓形成能の変化

46

【情報提供】

◆ ISO10993シリーズ改定の状況は？

☞ 基本的考え方元であるISO10993-1:2018
の次の改定作業が進行中

☞ ISO10993-17は発行に向けて最終調整中

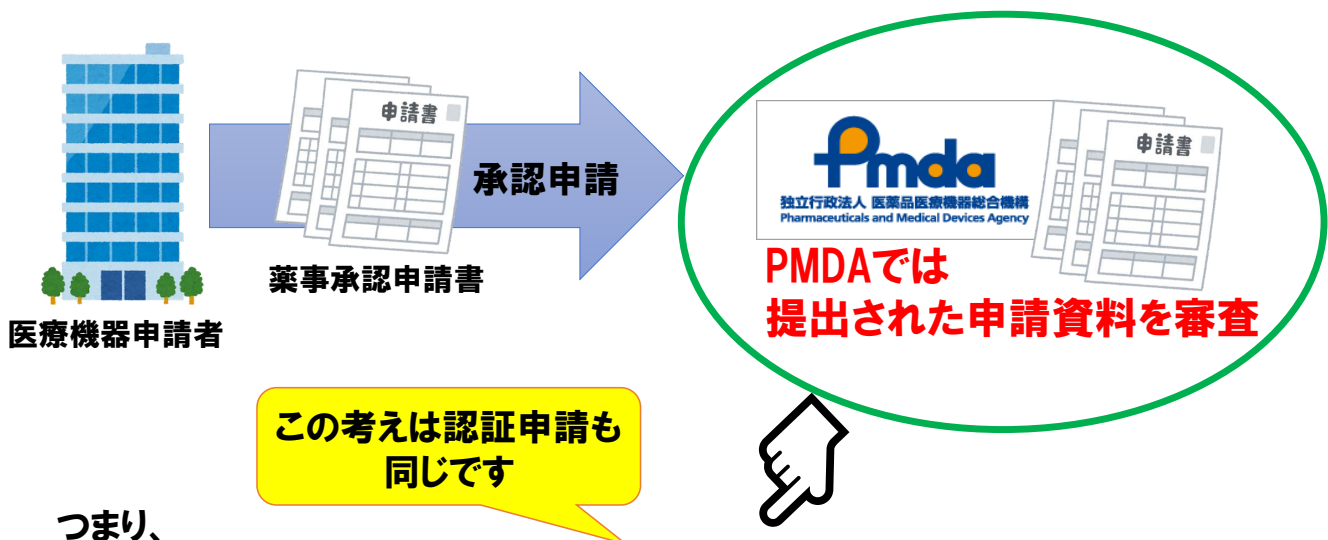
その他、各規格とも定期的な改定作業が進められています

◆ 原材料の変更手続き通知およびQ&A通知の改定作業 が進められています

☞ 事前質問のあった、使用前例の考え方についても
再考する予定ですのでご協力よろしくお願いたします

47

申請書の作りこみは申請者の責任で！



つまり、

申請書類がしっかり作りこまれていないと
審査がすすみません = 承認されません

48

●PMDAについては、ホームページをご活用ください
→キーワード「PMDA」で検索、

PMDA

検索



URL: <https://www.pmda.go.jp>

●薬事承認申請のことで不安なことがございましたら、
審査・相談担当等へご遠慮なくご相談ください

今後も皆様のご理解・ご協力をお願いいたします！！

49