

細胞毒性試験の評価結果によって細胞に与える毒性がないと結論が得られている場合、粘膜組織に与える毒性は細胞毒性試験結果を基にどの程度安全性を担保することが出来るのか。

皮内反応試験（刺激性試験）の担保として細胞毒性試験の試験データを使用することは可能か。



## 回答

## 101

細胞毒性試験は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、抽出溶媒は培地を使う。

一方で、刺激性試験は原因物質よりダメージを受けた際の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ことから、試験の性質が異なるため、皮内反応試験(刺激性試験)の担保として細胞毒性試験の試験データを使用することは**不可能である**



JIST0993-1の図1のフローに従って評価する場合、市販医療機器との同等性について4つの質問があります。評価する製品が既存製品の場合で安全使用についての十分な実績がある場合は、当該製品を市販医療機器として同等（又は同一）として評価しても良いでしょうか？



## 回答

## 102

ここでいう「市販医療機器」とは、本邦で薬事承認・認証・届出等の許可を得ているものを指します。また、認可があればいいというのではなく、販売実績の程度、有害事象発生や、製品の原材料配合組成の同等性などの確認が必要です。

海外の許認可製品を同等品とするのであれば、少なくとも認可された行政体制の程度も関係してくることから、PMDA(大臣承認品を想定)の全般相談等で個別確認をお願いいたします。



**眼内インプラント製品（長期接触）について、EOG滅菌から過酸化水素水に変更する場合、どのような生安評価が必要と考えられますか。**



## 回答

## 103

**一般論として、滅菌方法を変更する際は、変更する滅菌方法を実施した最終製品に対して接触カテゴリに対するエンドポイント試験の生物学的安全性評価が必要です。実際の試験の有無については、個々の製品としてPMDAの相談制度を利用してください。また、そもそも過酸化水素水滅菌方法が相談対象製品に適した滅菌方法であるか否かについても、個々の製品として、別途PMDAの相談等で確認が必要と考えます。**



申請品目の使用期間から考えて慢性毒性試験が必要とされる場合でも、亜慢性毒性試験の結果、全く異常が見られない結果であった場合は、慢性毒性試験を省略できる理由となるのでしょうか。

また、先ほどのご説明では、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）であれば、それ以上の評価期間は必要でないとおっしゃいましたが、毒性作用がプラトーとはどのような意味でしょうか。



## 回答

## 104

あくまで、評価する製品(検体)の臨床使用期間を考慮したうえでの全身毒性の評価期間を設定することが重要。

例えば、対象製品の材料が生体内で大きく変化しない構造である場合や留置部位の組織特性上、埋植一定期間を超えれば、物理的、化学的にも変化が認められないことが材料としてわかっている場合であれば、亜慢性全身毒性試験の中期、後期の評価結果が対照群とほぼ変わらない等の状況から、慢性毒性の評価期間まで確認する必要性が小さくなる可能性があります。

ただし、上記結果のみをもって生物学的安全性評価が完了するわけではなく、その他の試験結果や評価、原材料の毒性情報、臨床試験結果などから総合的に生体への安全性が評価される必要があります。



近年、生体適合性を謳う樹脂材料が販売されておりますが、これらを使用して医療機器の製造を行う場合、樹脂材料の生体適合性の情報のほかに、成形時の温度、金型材料等の成形条件を用いることで、評価は不要と判断することはできるのでしょうか。



## 回答

## 105

残念ながら、どういった製品が、誰が誰にどう使って、どの程度生体に影響するか？について詳細情報がないため、回答できません。

また、素材自体の新規性の程度よりも、既承認品との生物学的安全性に関する同等性評価や、比較対象となる既承認品の生物学的安全性評価情報・試験結果をどの程度入手しているかを整理する必要があります。さらに、必要に応じて、ISO/TS 10993-19の物理学的特性評価等も含めて総合的に確認される必要があることを忘れないようにしてください。



あくまで、液体等により化学物質が医療機器に移行する可能性のある包装材料のみが申請書の原材料欄において原材料の特定が必要であり、例えば、包装状態において液体等を介することはなく、化学物質が移行する可能性はないと申請者が判断している場合、簡略記載で問題ないという理解でお間違いないでしょうか。



## 回答

## 106

残念ながら、具体的な製品、製品リスク、どのような形態の包装、包装材料かを把握できないため、本質問への正式な回答は、個々の製品に対する相談という形でPMDA等の相談をご利用ください。



**化学分析でUnknownが出て、そのピークからやはり物性が特定できない場合は、各種安全性試験の実施は避けられないと考えるのが妥当でしょうか。**



回答

107

**そもそも、どんな製品をどのように抽出し、どの物質を目的に化学分析を行っているのかの情報がないため、回答できません。お手数ですが、個別品目としてPMDA等の相談をご利用ください**



今回の改正で連結医療機器・間接的血液流路で「発熱性試験」が追加されたのは、ISO10993の改正に則っているとは存じていますが、ISOでの改正の根拠はどこから来ているのか？



## 回答

## 108

発熱性試験については、製品が臨床使用される際、発熱を引き起こす物質が含まれているかを確認する試験です。

ISO10993-1:2018改定では、創傷表面や体内・外連結の組織等及び埋植組織等に新たに発熱性試験のエンドポイント評価が追加されました。いずれも、本品を臨床使用する際に接触部位周辺の組織液を経て全身循環に入る可能性を完全に無視することが難しいという考えから追加されました。



**発熱性試験でPyrogen試験（カプトガニ）とウサギ試験との  
良し悪しは判りますか？**



回答

109

**カプトガニを用いた試験はエンドトキシン試験、ウサギを用いた  
試験はPyrogen試験となっています。また、ウサギを用いた試験で  
は非エンドトキシンによる発熱性も評価可能です。**



医療機器からの溶出液として、生食・オイル・培地が用いられているようですが、その良し悪しは判りますか？ 詳細な記述はどこかにありますか？



回答

110

ISO10993-12をご確認ください。



「令和4年度 製造販売業者向け医療機器プログラム（SaMD）の審査ポイント等に関する説明会」の事前質問回答オンライン説明会における16. 間接接触する原材料の申請書の記載に関して、液体・液状の原材料と接触する包装資材からの溶出物等が懸念点であり、粉体や固形物原材料と接触する包装資材に対しては、間接接触する原材料として申請書に明記する必要がありますでしょうか。本件も申請品目における適用方法、リスク等を鑑み生体接触に関して考慮して判断するという考え方で宜しいでしょうか。



## 回答

## 111

まずは、製品の臨床使用状況から包装材を含めた評価が必要かどうかを考えてください。その他、個々の製品に対する相談という形でPMDA等の相談をご利用ください。



医療機器から抽出される化学物質量の分析を行い、毒性リスクを算出し、全身毒性等を省略する場合は、PMDAの対面助言を受けた方が良いでしょうか？



回答

112

その方が効率的ではないかと思えます。



分析対象がわからないものをやみくもに試験してもわからないというお話は理解できるのですが、おおよそ生物学的安全性のリスクは同等であろうと考えられるケースもあるかと思えます。

例えば、下記2つのケースは、医療機器の種類を問わず、化学分析による差分評価によって試験省略できる可能性があると考えます。

ISO 10993-18のTable 4に掲載された試験のうち、最も広く採用されている方法を特性ごとに実施することで、試験省略するというロジックは成り立ちますでしょうか。

- ・滅菌後の検体と滅菌直後に加速劣化を行った検体の生物学的安全性リスクの比較
- ・他社で製造販売を行っている滅菌済の医療機器を未滅菌で購入し、自社の滅菌済医療機器の構成品とする。滅菌方法は同一だが、他社との滅菌パラメータの同一性は比較不可能



回答

113

まずは、どういった接触リスクの製品であるか、臨床使用を想定した際の化学的な毒性ハザードなどが何かが分かっている前提であること、そして、分析目的とする物質群などがおおむね把握できており、それらを分析するための条件等についても適切に設定できているのであれば、例示いただいた2件について化学分析を用いた毒性評価は可能な場合があるかと思えます。

しかしながら、個々の製品としてまずはPMDAの相談を受けて、詳細部分を確認されたほうが良いと思えます。

