

医療機器の生物学的評価

— ISO 10993-1 改訂と材料の化学的キャラクタリゼーション —

安全性評価部 吉岡 孝文 / 千葉ラボラトリー 福永 辰也

1 はじめに

ISO 10993 は、医療機器の生物学的安全性（生体適合性）評価のための国際標準規格です。2018年8月、このシリーズの中で「生物学的評価の基本的な枠組み」を規定する規格が、ISO 10993-1:2018¹⁾として9年ぶりに改訂されました。併せて、材料の化学分析に係るISO 10993-18²⁾の改訂も進められています。これらの改訂は、今後の医療機器の生物学的評価の方向性を示す動きです。

2 ISO 10993-1 改訂のポイント

ISO 10993-1:2018 は、旧規格の運用における各国審査当局の考え方の進化を示しています。用語定義の充実や医療機器から放出されるナノマテリアルの評価に関する言及などの追加もありますが、重要な点は以下の2点と考えられます。

2.1 医療機器の生物学的評価項目 (Biological endpoints) の見直し (付属書 A)

付属書 A には、接触の部位や期間によって分類される医療機器のカテゴリ毎に、評価されるべき生物学的評価項目 (Biological endpoints) がマトリクス形式で示されています。改訂では、全カテゴリの医療機器に関して、事前の評価項目として「物理的・化学的情報」が追加されました。医療機器の生物学的影響は、使用時に製品から溶出する化学物質や表面構造のような物理的特性に起因します。このため、材料の物理的・化学的情報は、既存製品との同等性評価や、材料に起因する潜在的なハザードとリスクを特定するリスク分析の重要な 1st step と位置付けられています。

その他の評価項目では、発熱性物質、発がん性、生殖発生毒性、および全身毒性として急性、亜急性、亜慢性、慢性毒性の4区分が個別にリストされ、医療機器に対する評価項目の適用が見直されています。この見直しでは、特に米国の評価の考え方³⁾が反映され、評価項目の日米欧の共通化が進んだこととなります。

2.2 リスクマネジメント・プロセスにおける生物学的評価の指針 (付属書 B)

生物学的評価が、ISO 14971⁴⁾に基づく医療機器のリスクマネジメントの1要素であることが詳述され、リスクアセスメントに基づく生物学的評価プランの立案と実践の重要性が示されています。これは、生物学的評価は単に生体適合性 (付属書 A) の試験結果に基づく評価プロセスではないことを意味しています。

リスクアセスメントでは、材料のキャラクタリゼーション (特性解析) としての材料組成、溶出物の情報と毒性などの関連情報、効能検

証の動物試験や類似製品の臨床情報等の活用の有用性が示されています。最終的な生体暴露に関係する溶出物のリスクアセスメントでは、毒性学的懸念の閾値 (TTC: Threshold of Toxicological Concern, それ以下の暴露量では明らかな有害影響が表れないとする値) の概念導入による微量の抽出物/浸出物の評価に対する有用性に言及しています。また、生物学的評価は、物理的・化学的キャラクタリゼーションと *in vitro* スクリーニング試験から *in vivo* 動物試験の段階的実施が推奨され、不必要な動物試験を回避するための手続きという側面も持っています。

製造者は、リスクアセスメントを計画的に実施し、生物学的試験の追加の要否や既存製品との同等性を含む生物学的評価を論理的に説明し、実施することが重要になります。

3 材料の化学的キャラクタリゼーション

材料の化学的キャラクタリゼーションの規格案 ISO/DIS 10993-18:2018²⁾ が議論されています。現行 ISO 10993-18 は、化学的キャラクタリゼーションのステップの定義や、分析パラメータと分析法の例示が中心ですが、改訂案は材料組成または抽出物/浸出物のプロファイリングの原則と手順の詳細に踏み込んでいます。

材料の物理的・化学的情報の収集は生物学的評価の重要な 1st step であり、材料に由来する抽出物/浸出物は生体影響を評価すべきリスク因子となります。医療機器の臨床使用を模擬した一定条件における抽出物の定性・定量的な分析は、それらの化学物質の毒性情報等と合わせてリスクアセスメントを可能にします。抽出物/浸出物のプロファイリングでは、リスクアセスメントに基づく分析評価閾値 (AET: Analytical Evaluation Threshold, それ以下では浸出物あるいは抽出物の特定や評価が必要なくなる値) の概念や設定の考え方にも言及され、医療機器から溶出する不特定の微量成分に対する評価対象のターゲティングへの活用等、その有用性が示されています。材料の化学的キャラクタリゼーションは、化学的同等性を判断する重要な因子で、物理的同等性や毒性学的同等性ととも生物学的同等性を判断し、更には生物学的安全性評価を行うために不可欠なものに位置付けられています。

医療機器と臨床使用の多様性は、画一的な化学的キャラクタリゼーションの試験法の設計を難しくしています。本改訂案の議論を通して、より実用性の高い試験規格に集約されること期待されます。

4 おわりに

ISO 10993-1:2018 は、今後、医療機器の生物学的評価のグローバル標準として共有されることとなります。国内でも、この改訂版との整合のために、2012年以降運用されている生物学的評価のガイドライン⁵⁾の改正が進められています。

このような規制動向のなかで、材料の化学的キャラクタリゼーションの活用による生物学的評価の効率化/合理化に対する期待が増大しています。当社は、高分子材料、セラミック、金属材料等の医療用材料や医療機器の化学分析と化学物質の毒性調査・評価の技術・経験を組み合わせ、国際標準である ISO 10993-1:2018 の枠組みに適合した材料のキャラクタリゼーションやリスクアセスメントサービスを通して、お客様の医療機器開発を支援してまいります。

文献

- 1) ISO 10993, Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within risk management process (2018).
- 2) ISO/DIS 10993, Biological evaluation of medical devices - Part 18: Chemical characterization of medical device materials within a risk management process (2018).
- 3) Use of International Standard ISO 10993-1, Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, April 23, 2016
- 4) ISO 14971, Medical devices - Application of risk management to medical devices (2007).
- 5) 薬食機発0301第20号 平成24年3月1日「医療機器の製造販売承認申請等に必要生物学的安全性評価の基本的な考え方について」別添 医療機器の生物学的安全性評価の基本的な考え方



吉岡 孝文
(よしおか たかふみ)
安全性評価部



福永 辰也
(ふくなが たつや)
千葉ラボラトリー