

医薬機審発 0311 第 1 号
令和 7 年 3 月 11 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

「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」の全部改正について

医療機器の製造販売承認申請等に際して添付すべき資料のうち、生物学的安全性評価に関する資料の取扱いについては、「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」（令和 2 年 1 月 6 日付け薬生機審発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。以下「旧生安性通知」という。）に基づき取り扱ってきたところです。今般、医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方について、医療機器の製造販売業者が、製造販売承認申請等の対応に特化した形で生物学的安全性試験の方法等を参照できるよう、旧生安性通知の見直しを行い、下記のとおり改正しましたので、貴管内関係団体、関係業者等への周知方お願いします。なお、本通知の発出に伴い旧生安性通知は廃止します。

また、本通知の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、一般社団法人日本医療機器産業連合会会長、一般社団法人米国医療機器・IVD工業会会長、欧州ビジネス協会医療機器・IVD委員会委員長及び医薬品医療機器等法登録認証機関協議会代表幹事宛て送付することを申し添えます。

記

1. 序文

医療機器の製造販売承認申請、認証申請及び届出（一部変更承認申請、一部変更認証申請及び届出事項変更届出を含む。以下「製造販売承認申請等」という。）を行う際、直接的もしくは間接的に人体に接触する医療機器（構成材料）については生物学的安全性評価が必要とされている。生物学的安全性評価を行う際は、評価対象となる医療機器が生体適合性を有していることの確認や、臨床で使用された際に許容できない生物学的リスクが存在しない

ことの確認を、国際規格である ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices—Part 1（以下「ISO 10993-1」という。）若しくは JIS T 0993-1「医療機器の生物学的評価—第1部：リスクマネジメントプロセスにおける評価及び試験」（以下「JIS T 0993-1」という。）に従って実施すべきである。

本通知は、申請者が製造販売承認申請等に係る申請書を作成する際、生物学的安全性評価に関する事項の資料作成上の留意点を医療機器全般に対して示したものであり、特定の種類の医療機器を想定したものではないことに留意すること。

なお、生物学的安全性評価試験が必要かどうかを決定するための判断方法や試験概要については、最新の関連公的規格等を参考とすること。

2. 医療機器の生物学的安全性評価について

- （1）生物学的安全性評価は最終製品に対して行うこととし、その際、医療機器の構成材料、意図された臨床使用や人体の接触部位や期間等の情報を明らかにし、生体適合の観点から潜在的なリスクを特定すべきである。また、構成材料については、医療機器を構成する原材料だけでなく、残留する可能性のある加工助剤又は添加物や滅菌後の残留物についても考慮すること。なお、各構成材料の使用前例を最終製品の評価に利用する場合は、製造方法および滅菌方法の違いについても留意すること。

また、ISO 10993-1 及び JIS T 0993-1 に述べられているように、医療機器の生物学的安全性評価は、ISO 14971 Medical devices – Application of risk management to medical devices（以下「ISO 14971」という。）又は JIS T 14971「医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用」（以下「JIS T 14971」という。）のリスクマネジメントプロセスの一環として実施される。このため、もし生物学的安全性評価の結果、生物学的リスクが認められた場合は、直ちにその医療機器が不適格であると判断するのではなく、ISO 14971 及び JIS T 14971 に従い、生物学的安全性評価結果を含む総合的なリスクアセスメントを実施したうえで、適切なリスクコントロールが行われるべきである。

- （2）ISO 10993-1 及び JIS T 0993-1 では、生物学的リスクアセスメントを行う際、まずリスクアセスメントを行い、そこで得られた情報をもってリ

スク評価を行うこととしている。医療機器のカテゴリ分類は、「接触期間によるカテゴリ分類」と「接触部位によるカテゴリ分類」とに分かれており、これらを組み合わせたグループごとに生物学的安全性エンドポイントが設定されている。ただし、この医療機器カテゴリ分類は、医療機器全体を対象としていることから、申請者は実際の臨床使用を想定し、カテゴリ分類の項目以外にもエンドポイント評価として必要となる生物学的安全性の項目がある場合は追加する必要があることに留意すること。

- ・「接触期間によるカテゴリ分類」では、累積的な総接触時間が 24 時間以内とされる「一時的接触」、総接触時間が 24 時間を超え 30 日以内の「短・中期的接触」そして総接触時間が 30 日を超える「長期的接触」に分類されている。
- ・「接触部位によるカテゴリ分類」では、組織、粘膜、血液等への接触部位ごとに分類されている。
- ・生物学的安全性評価に必要なエンドポイントには、「細胞毒性」、「感作性」、「刺激性」、「全身毒性（急性、亜急性、亜慢性、慢性）」、「埋植」、「遺伝毒性」、「発がん性」、「血液適合性」が規定されているが、医療機器の臨床使用実態に鑑みて「材料由来の発熱性」、「生体内分解性」や「生殖発生毒性」をエンドポイントに含めることについても別途検討する必要がある。

- (3) 試験に動物を用いる際の動物の取扱いについては、動物の愛護及び管理に関する法律（昭和 48 年法律第 105 号）、実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準（平成 18 年環境省告示第 88 号）、「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」（平成 27 年 2 月 20 日付け科発 0220 第 1 号厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知）及び ISO 10993-2 などに従い、動物実験代替法の 3R の原則[1.Replacement（実験動物の置き換え）、2.Reduction（実験動物数の削減）、3.Refinement（実験方法の改善による動物の苦痛の軽減）]に則り動物の福祉に努めること。

(4) (2) に挙げた生物学的安全性評価に必要と考えられる試験については、「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」（平成 26 年 11 月 21 日付け薬食審査発 1121 第 9 号・薬食機参発 1121 第 13 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）通知）に基づき、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（平成 17 年厚生労働省令第 37 号）で定める基準（Good Laboratory Practice。以下「GLP」という。）に従って実施すること。ただし、当該製品に求められる機能性／有効性を評価する試験で安全性評価の目的が副次的である場合には、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則（昭和 36 年厚生省令第 1 号）第 114 条の 22 の規定を順守すること。

すなわち、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。性能確認試験など、その他の目的で実施する場合は、必ずしも GLP 準拠が求められるものではないことに留意する必要がある。

なお、指定管理医療機器において、生物学的安全性試験には GLP は適用されない。

3. 申請書添付資料に生物学的安全性評価結果を記載する際の留意点

申請者は、申請対象となる医療機器に対し、生物学的安全性評価を以下の手順に沿って行い、その結果を添付資料（STED）に記載すること。また、実施した試験については、試験成績書等を別添資料として添付すること。

なお、評価方法の具体的な流れや添付資料（STED）記載事例については、別途、医薬品医療機器総合機構ウェブサイト

(<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/devices/0055.html>) を参考のこと。ただし、本記載事例については、あくまで作成の一例であり、当該記載の通りでなければ認めないものではなく、「医療機器の製造販売承認申請書添付資料の作成に際し留意すべき事項について」（平成 27 年 1 月 20 日付け薬食機参発 0120 第 9 号厚生労働省大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）通知）、「医療機器の製造販売認証申請書添付資料の作成に際し留意すべき事項について」（平成 27 年 2 月 10 日付け薬食機参発 0210 第 1 号厚生労働省大臣

官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）通知）等の関連通知に従い、十分な説明がされていれば差し支えない。

また、登録認証機関への認証申請においては、試験成績書等の添付は必ずしも必要ではない。

手順1．申請対象における生物学的安全性リスクアセスメントを行う。

- （1）生物学的安全性評価対象の有無
- （2）評価対象に関する臨床使用情報及び物理学的・化学的情報の収集
- （3）既承認品/既認証品/既届出品との生物学的同等性情報の収集

手順2．評価対象に対する医療機器カテゴリと要求エンドポイントを確認する。

手順3．試験実施の要否を確認する。不足していると判断した試験については実施する。

手順4．申請対象における総合的な生物学的安全性のリスク評価（生物学的リスクアセスメント）を行う。

4．個々の生物学的安全性試験に関連する公的規格リスト

- ・ ISO 10993-3 : Biological evaluation of medical devices - Part 3
（遺伝毒性、がん原性及び生殖発生毒性）
- ・ ISO 10993-4 : Biological evaluation of medical devices - Part 4
（血液適合性）
- ・ ISO 10993-5 : Biological evaluation of medical devices - Part 5
（細胞毒性）
- ・ ISO 10993-6 : Biological evaluation of medical devices - Part 6
（埋植：組織接触後の局所作用）
- ・ ISO 10993-10 : Biological evaluation of medical devices - Part 10
（感作性）
- ・ ISO 10993-11 : Biological evaluation of medical devices - Part 11
（全身毒性）
- ・ ISO/TS 10993-20 : Biological evaluation of medical devices - Part
20 （免疫毒性）

- ISO 10993-23 : Biological evaluation of medical devices – Part 23
(刺激性)

5. その他、主な生物学的安全性評価に関わる公的規格リスト

- ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices—Part 1
(基本的考え方)
- ISO 10993-2 : Biological evaluation of medical devices – Part 2
(動物愛護)
- ISO 10993-7 : Biological evaluation of medical devices – Part 7
(エチレンオキサイド残留物)
- ISO 10993-12 : Biological evaluation of medical devices – Part 12
(検体調整)
- ISO 10993-17 : Biological evaluation of medical devices – Part 17
(毒性学的リスクアセスメント)
- ISO 10993-18 : Biological evaluation of medical devices – Part 18
(ケミカルキャラクタリゼーション)

など ISO 10993 シリーズ全て

その他、生物学的安全性評価に関係する主な参考規格

- ISO/TS 21726 : Biological evaluation of medical devices –
Application of the threshold of toxicological
concern (TTC) for assessing biocompatibility of
medical device constituents
- ISO 18562 series : Biocompatibility evaluation of breathing gas
pathways in healthcare applications
- ISO 14971 : Medical Devices – Application of risk management to
medical devices
- ISO 9394 : Ophthalmic optics – Contact lenses and contact lens
care products – Determination of biocompatibility by
ocular study with rabbit eyes

以上