

第7回学術講演会 医療機器開発の最新動向

【主催】株式会社化合物安全性研究所
タワーホール船堀 / 平成30年6月25日

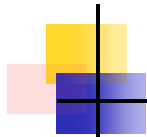
医療機器の生物学的安全性評価 － 化学分析の導入を中心に －

国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部



Division of
Medical
Devices

齋島 由二
haishima@nihs.go.jp



本日のアジェンダ

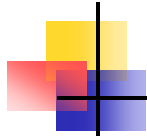
- ① ISO 10993 Part 1, 17, 18, 19 等の改訂動向
- ② 化学分析を併用した生安性評価の現状と課題
- ③ 分析パッケージの戦略的開発(提案)
- ④ 国内ガイダンス改訂準備特別作業班の活動予定
- ⑤ 国立医薬品食品衛生研究所の紹介

国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部



Division of
Medical
Devices

齋島 由二
haishima@nihs.go.jp



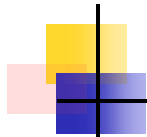
ISO/TC194 の体制とISO 10993シリーズ

ISO/TC194 Biological evaluation of medical devices

WG/SC No.	WG name	ISO 10993 Series
WG1	Approach to biological evaluation and terminology	Part 1: Evaluation and testing in the risk management process
WG2	Degradation aspects related to biological testing	Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys
WG3	Animal protection aspects	Part 2: Animal welfare requirements
WG4	Clinical investigations of medical devices in humans	ISO 14155 Good clinical practice
WG5	Cytotoxicity	Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
WG6	Mutagenicity, carcinogenicity and reproductive toxicity	Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
WG7	Systemic toxicity	Part 11: Tests for systemic toxicity Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices
WG8	Irritation, sensitization	Part 10: Tests for skin sensitization Part 23: Determination of skin irritation of medical device extracts using Reconstructed human Epidermis (RhE)
WG9	Effects on blood	Part 4: Selection of tests for interactions with blood
WG10	Implantation	Part 6: Tests for local effects after implantation
WG11	Allowable limits for leachable substances	Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances DTS 21726 Application of the threshold of toxicological concern (TTC) for assessing biocompatibility of extractable substances from medical devices
WG12	Sample preparation and reference materials	Part 12: Sample preparation and reference materials
WG13	Toxicokinetics	Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables
WG14	Material characterization	Part 18: Chemical characterization of materials Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials
WG15	Strategic approach to biological assessment	TR 15499 Guidance on the conduct of biological evaluation within a risk management process
WG16	Pyrogenicity	DTR 21582 Principle and method for pyrogen testing of medical devices
WG17	Nanomaterials	Part 22: Guidance on nanomaterials

その他に細胞組織加工製品を扱うSC1が存在

P-member 30カ国, O-member 18カ国



ISO 10993 シリーズの主な改訂状況 ①

ISO 10993シリーズの発行目的

この規格の主要な目的は、医療機器の使用によって惹起される**潜在的な生物学的リスクからヒトを護る**ことにある。この規格は、医療機器の生物学的評価に関する数多くの国際規格、国内規格及び指針を結合したものである。
(JIS T 0993-1:2012序文)

● ISO/FDIS 10993-1 (Ed 5) 「基本的考え方」

Evaluation and testing within a risk management process.

投票期間:2018.3.31~2018.5.26

賛成20票, 反対0票, 棄権10票 ⇒ IS として成立

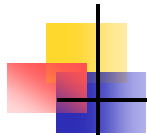
陽性対照材料
Y-3 (溶血性試験)
Y-4 (刺激性試験)

● ISO/WD 10993-12 「サンプル調製・標準材料」

Sample preparation and reference materials.

投票期間:2017.12.21~2018.1.19

賛成19票, 反対0票, 棄権10票 ⇒ Approved Work Item として成立, WD 審議中



ISO 10993 シリーズの主な改訂状況 ②

● ISO/NP 10993-17 (Ed 2) 「曝露量評価」

旧タイトル: Establishment of allowable limits for leachable substances.

新タイトル: Toxicological risk assessment of medical device constituents.

投票期間: 2018.1.22~2018.4.16

賛成14票, 反対0票, 棄権6票 ⇒ AWI として成立

● ISO/CD 10993-18.2 「化学的特性評価」

Chemical characterization of materials.

投票期間: 2018.1.19~2018.3.16

賛成17票, 反対1票, 棄権11票 ⇒ デルフト会議で DIS 移行決定

● ISO/DTR 10993-19 「物理化学的特性評価」

Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials.

投票期間: 2018.1.19~2018.3.16

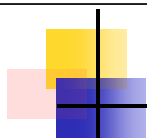
賛成17票, 反対0票, 棄権12票 ⇒ TR として発行予定

● ISO/DTS 21726 「毒性学的懸念の閾値:TTC」

Application of the threshold of toxicological concern (TTC) for assessing biocompatibility of extractable substances from medical devices.

投票期間: 2018.1.19~2018.3.16

賛成15票, 反対1票, 棄権13票 ⇒ DTS として成立



ISO 10993 シリーズの主な改訂状況 ③

● ISO/WD 10993-10 「皮膚感作性試験」

旧タイトル: Tests for irritation and skin sensitization.

新タイトル: Tests for skin sensitization.

投票期間: 2018.1.19~2018.3.16

賛成17票, 反対0票, 棄権12票 ⇒ AWI として成立

本文

Guinea pig maximization Test (GPMT)

Adjuvant and patch test (A&P)

Lymph node assay (LLNA)

Annex (Informative)

Direct peptide reactivity assay (DPRA)

RE-Nrf2 luciferase test method (KeratiSens)

Human cell line activation test (h-CLAT) etc.

● ISO/NP 10993-23 「刺激性試験」

Tests for irritation.

投票期間: 2017.6.30~2017.9.22

賛成12票, 反対1票, 棄権7票

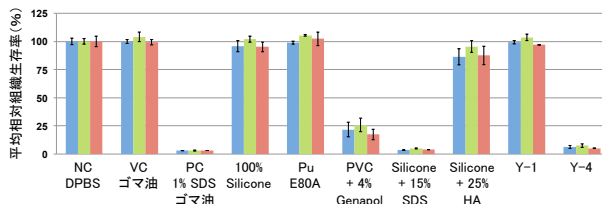
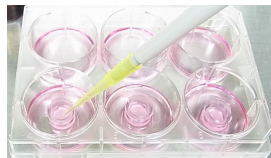
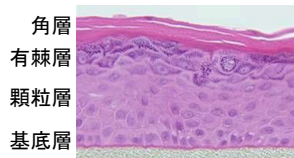
⇒ AWI として成立, WD 審議中

In vivo 試験

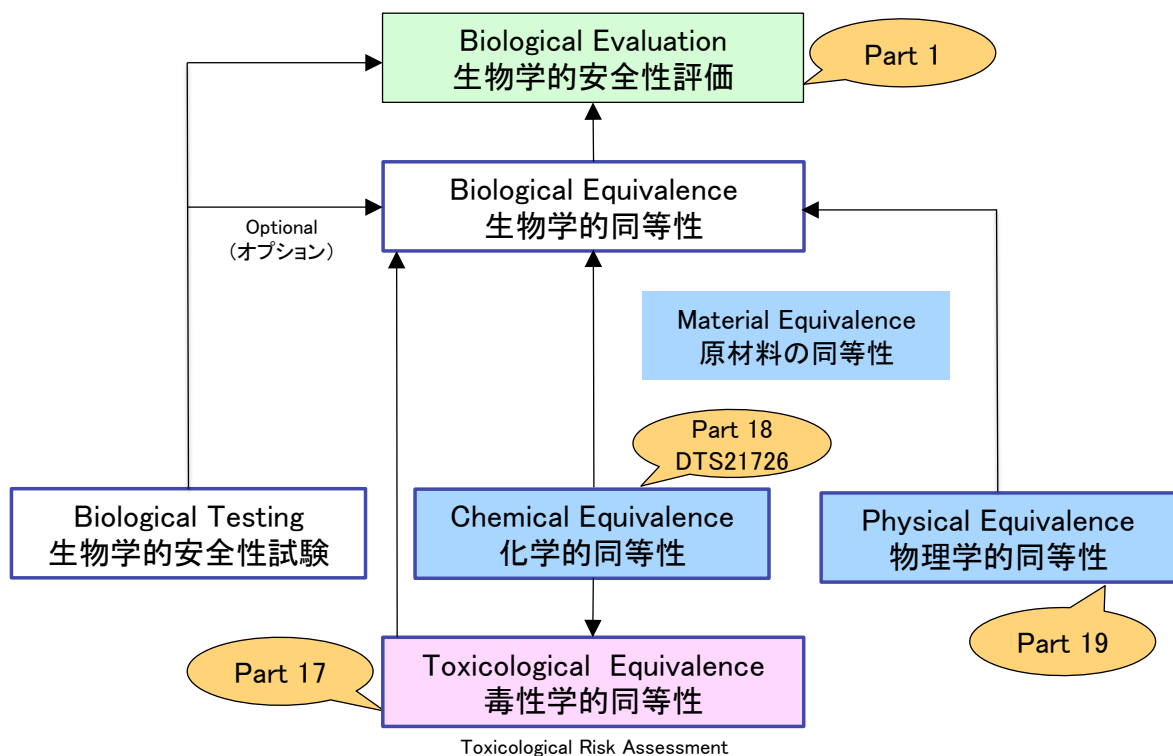
皮内反応試験, 皮膚刺激性試験, 眼刺激性試験

In vitro 試験

再構築ヒト培養皮膚モデルを利用した皮膚刺激性試験



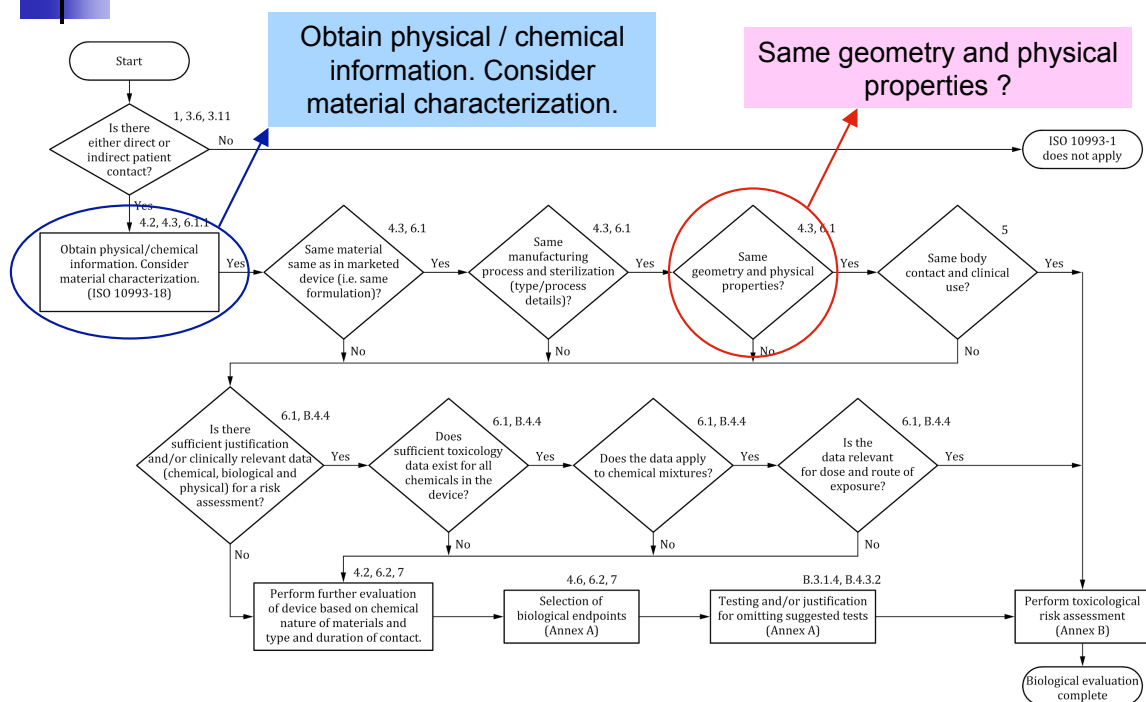
生物学的同等性評価の考え方



ISO 10993-1 の主要改訂項目

- 新たに ISO 10993 シリーズに追加された用語「非接触医療機器」と「一時的 (Transitory) 接触医療機器」の定義と評価情報を追加。
- 評価手順 (図1) : **生物学的安全性試験の免除の要件の厳格性**。原材料など既存品との同等性に加え、形状や物性の要件が加わった。
- Annex A (表A.1) : 項目追加「物理学的/化学的情報」、「原材料由来発熱性物質」、「慢性毒性」、「発がん性」、「生殖発生毒性」、「分解物」、および推奨される評価項目 (Endpoint) を「E」で示した。これにより、FDA ガイダンス (2016) とほぼ調和したが、**長期使用の医療機器は評価項目増加**。
- Annex B を、リスクマネジメントプロセスにおける生物学的評価実施の指針 (ISO/TR 15499) に置き換え。
- ナノマテリアルおよび生分解性材料評価の情報を追加。
- ISO 18562 (Biocompatibility Evaluation of Respiratory Gas Pathways in Healthcare Applications) を参考資料として追加。

ISO 10993-1 改訂版 Figure 1



Summary of the systematic approach to a biological evaluation of medical devices as part of a risk management process

生物学的安全性評価の進め方

1. 構成原材料の特定

情報収集。必要に応じ、Chemical characterizationの実施

2. 同等性 (vs. 既存医療機器) / 毒性情報検証

同等性や安全性考察に十分な根拠があれば、3をスキップ

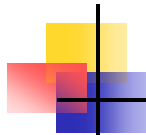
3. 生物学的安全性試験の実施

細胞毒性・感作性・刺激性・急性毒性・発熱性物質・溶血性 (亜急性毒性・遺伝毒性) 等, 表A.1を参考に項目選択

4. 毒性リスク評価

試験データ, 摂取許容値, 使用実績等の情報から

5. 安全性判断と文書化: 総括報告書

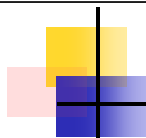


ISO 10993-1 Annex A (表A.1)

Endpoints to be addressed in a biological risk assessment

Medical device categorization by			Endpoints of biological evaluation															
Nature of body contact		Contact duration	Physical and/or chemical information	Cytotoxicity	Sensitization	Irritation or intracutaneous reactivity	Material mediated pyrogenicity	Acute systemic toxicity	Subacute toxicity	Subchronic toxicity	Chronic toxicity	Implantation effects	Hemocompatibility	Genotoxicity	Carcinogenicity	Reproductive/developmental toxicity	Degradation	
Category	Contact	A - limited (≤24 h) B - prolonged (>24 h to 30 d) C - Longterm (>30 d)																
Surface medical device	Intact skin	A	X	E	E	E												
		B	X	E	E	E												
		C	X	E	E	E												
	Mucosal membrane	A	X	E	E	E												
		B	X	E	E	E		E	E			E						
		C	X	E	E	E		E	E	E		E		E				
Breached or compromised surface	A	X	E	E	E	E	E	E										
	B	X	E	E	E	E	E	E			E							
	C	X	E	E	E	E	E	E	E		E		E	E				
Externally communicating medical device	Blood path, indirect	A	X	E	E	E	E	E					E					
		B	X	E	E	E	E	E					E					
		C	X	E	E	E	E	E	E	E		E		E	E			
	Tissue/bone/dentin	A	X	E	E	E	E	E						E				
		B	X	E	E	E	E	E						E				
		C	X	E	E	E	E	E	E	E		E		E	E			
Circulating blood	A	X	E	E	E	E	E						E					
	B	X	E	E	E	E	E	E					E					
	C	X	E	E	E	E	E	E	E		E		E	E				
Implant medical device	Tissue/bone	A	X	E	E	E	E	E										
		B	X	E	E	E	E	E										
		C	X	E	E	E	E	E	E									
	Blood	A	X	E	E	E	E	E						E				
		B	X	E	E	E	E	E	E					E				
		C	X	E	E	E	E	E	E	E		E		E	E			

X means prerequisite information needed for a risk assessment. E means endpoints to be evaluated in the risk assessment.



ISO 10993-1 Annex A (表A.1)

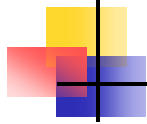
Endpoints to be addressed in a biological risk assessment

Medical device categorization by			物理的・化学的情報の入手が必須															
Nature of body contact		Contact duration	Physical and/or chemical information	Cytotoxicity	Sensitization	Irritation or intracutaneous reactivity	Material mediated pyrogenicity	Acute systemic toxicity	Subacute toxicity	Subchronic toxicity	Chronic toxicity	Implantation effects	Hemocompatibility	Genotoxicity	Carcinogenicity	Reproductive/developmental toxicity	Degradation	
Category	Contact	A - limited (≤24 h) B - prolonged (>24 h to 30 d) C - Longterm (>30 d)																
Surface medical device	Intact skin	A	X	E	E	E												
		B	X	E	E	E												
		C	X	E	E	E												
	Mucosal membrane	A	X	E	E	E												
		B	X	E	E	E		E	E			E						
		C	X	E	E	E		E	E	E		E		E				
Breached or compromised surface	A	X	E	E	E	E	E	E										
	B	X	E	E	E	E	E	E			E							
	C	X	E	E	E	E	E	E	E		E		E	E				
Externally communicating medical device	Blood path, indirect	A	X	E	E	E	E	E					E					
		B	X	E	E	E	E	E					E					
		C	X	E	E	E	E	E	E	E		E		E	E			
	Tissue/bone/dentin	A	X	E	E	E	E	E						E				
		B	X	E	E	E	E	E						E				
		C	X	E	E	E	E	E	E	E		E		E	E			
Circulating blood	A	X	E	E	E	E	E						E					
	B	X	E	E	E	E	E	E					E					
	C	X	E	E	E	E	E	E	E		E		E	E				
Implant medical device	Tissue/bone	A	X	E	E	E	E	E										
		B	X	E	E	E	E	E										
		C	X	E	E	E	E	E	E									
	Blood	A	X	E	E	E	E	E						E				
		B	X	E	E	E	E	E	E					E				
		C	X	E	E	E	E	E	E	E		E		E	E			

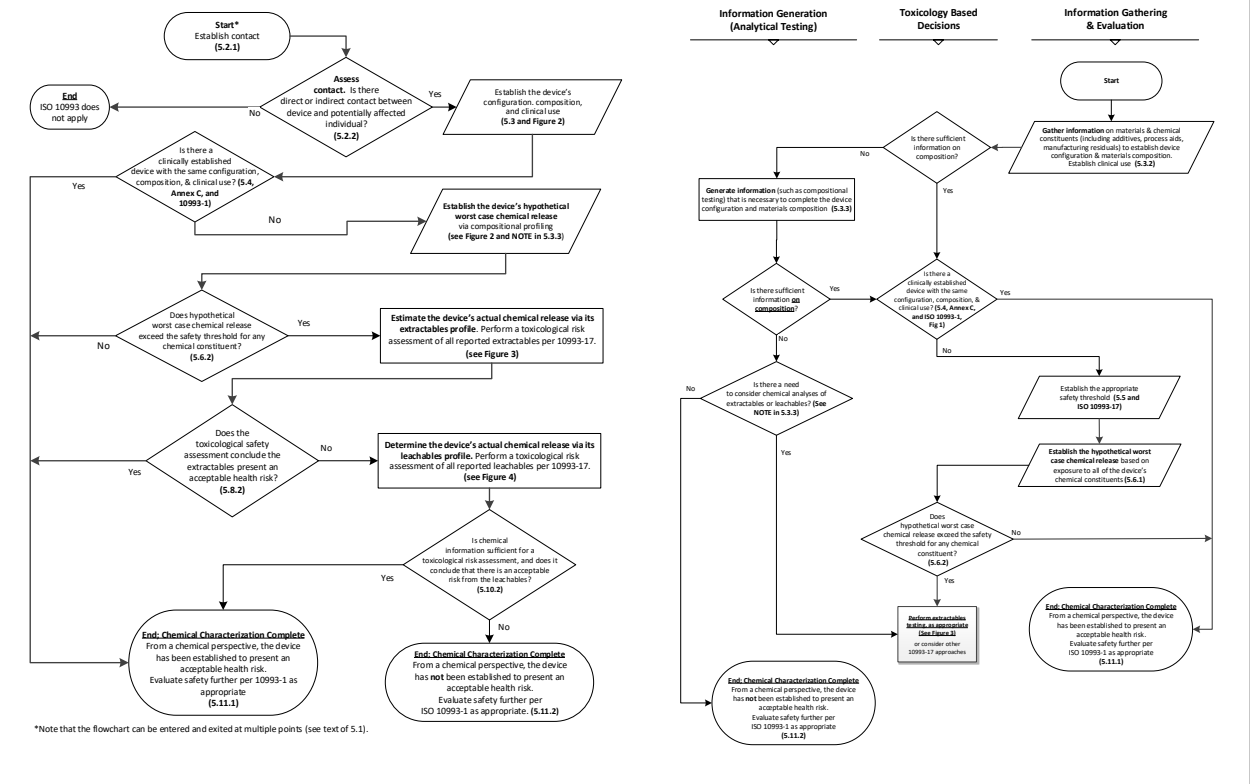
X means prerequisite information needed for a risk assessment. E means endpoints to be evaluated in the risk assessment.

発熱性/慢性毒性/発がん性/生殖発生毒性/生分解性の項追加

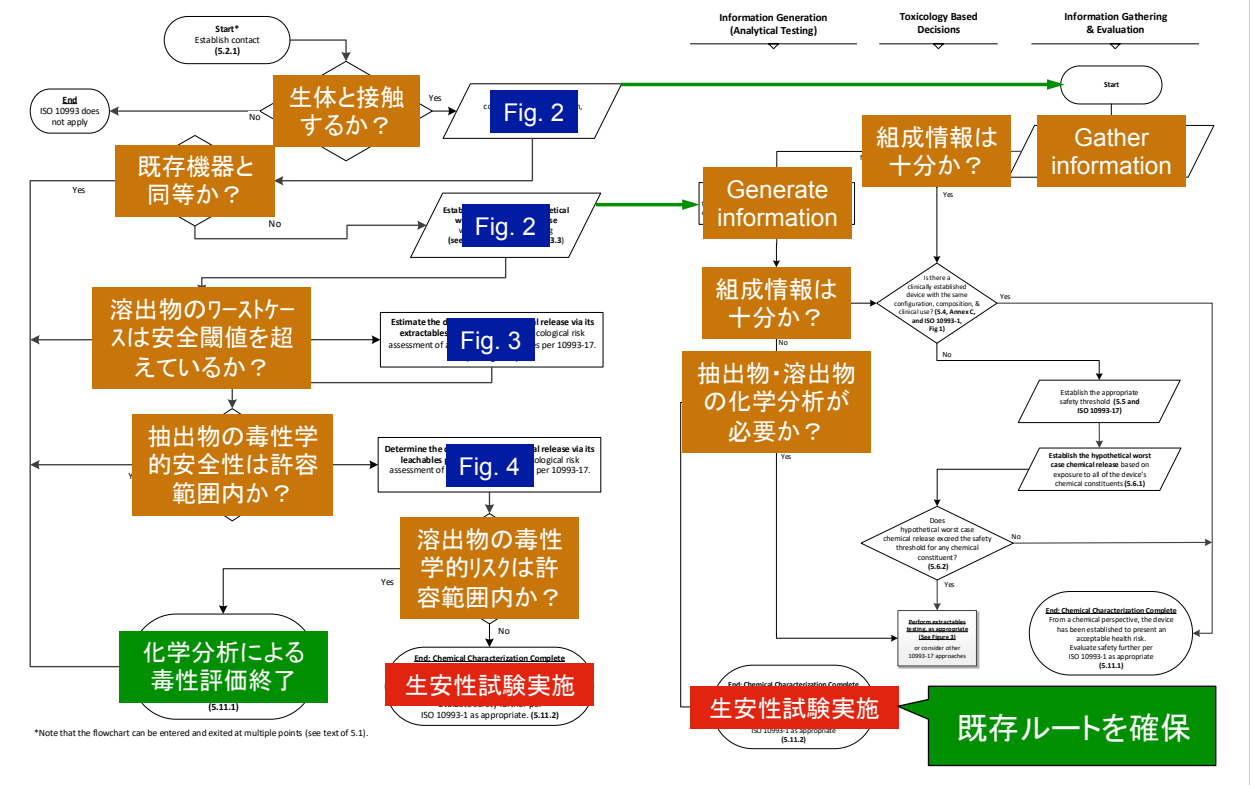
E追加



ISO 10993-18 Figure 1, 2

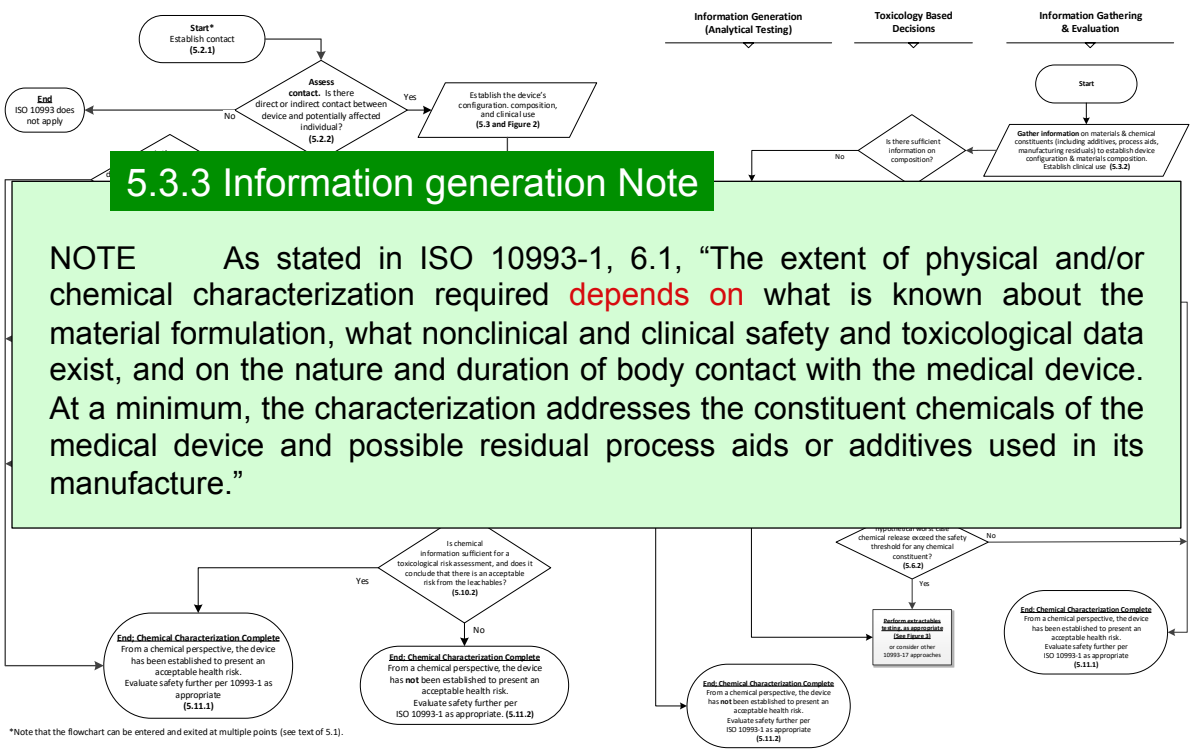


ISO 10993-18 Figure 1, 2





ISO 10993-18 Figure 1, 2



5.3.3 Information generation Note

NOTE As stated in ISO 10993-1, 6.1, “The extent of physical and/or chemical characterization required **depends on** what is known about the material formulation, what nonclinical and clinical safety and toxicological data exist, and on the nature and duration of body contact with the medical device. At a minimum, the characterization addresses the constituent chemicals of the medical device and possible residual process aids or additives used in its manufacture.”

*Note that the flowchart can be entered and exited at multiple points (see text of 5.1).



ISO 10993-18 Table 4

Test methodologies for assessing the structural composition of medical device materials

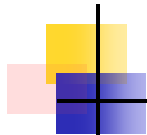
Material type	Characteristic	Example methods	Qualitative	Quantitative
Metals and alloys	Crystallographic phases	X-ray diffraction	X	—
		Electron diffraction	X	—
	Micro/Macro structure	Metallography	X	X
Ceramics	Valency	Colourimetric analysis	X	—
	Phases	X-ray diffraction	X	—
	Microstructure	Microscopy	—	X
Natural macro-molecules	Configuration, pendant group analysis	Titration	—	X
		Spectroscopy	X	X
	Chain configuration, tacticity	Spectroscopy (13C NMR)	X	X
		DSC	X	—
	Chain configuration, presence of crosslinks	Sol-gel extraction	X	—
		Di-sulphide link analysis	—	X
Chain configuration, branching	DMTA	—	X	
	Spectroscopy	X	X	



ISO 10993-18 Table 4

Test methodologies for assessing the structural composition of medical device materials

Material type	Characteristic	Example methods	Qualitative	Quantitative	
Synthetic Polymer	Constituent structure	FTIR, Raman Spectroscopy	X	X	
	Crystallinity	DSC, X-ray diffraction, Raman	X	X	
	Configuration, pendant group analysis	Titration		—	X
		Spectroscopy (NMR)		X	X
	Configuration, presence of double bonds	Spectroscopy (IR/UV)		X	X
		Iodine number		—	X
	Configuration, copolymer characterization	Spectroscopy (IR/NMR)	X	X	
	Chain configuration, tacticity	Spectroscopy (13C NMR)		X	X
		DSC, TGA		X	—
	Chain configuration, presence of cross links	Sol-gel extraction		X	—
		DMTA		—	X
	Chain branching	Spectroscopy (NMR)		X	X
	Configuration	Rheology		X	—
	Molecular mass and/or molecular mass distribution	GPC		—	X
		End group analysis		—	X
Osmometry			—	X	
Static light scattering			—	X	
Solution viscometry			—	X	
Sedimentation			—	X	
	Mass spectrometry		X	X	



化学的特性評価の世界的な方向性

化学分析を併用した生安性評価手法は国際標準になりつつある

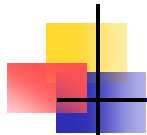
- ISO 10993-1, 17, 18, DTS 21736 の改訂動向
- 動物実験の削減
- 試験コストの削減 (医療機器分野の場合, 化学分析は non-GLP)

分析対象が決まっている場合

- 定性・定量が容易
- プロトコルが決まれば, 自動測定可能
- 対象化学物質の毒性データが存在すれば, 実使用条件を模した溶出試験結果から曝露量評価が可能

分析対象が不明な場合

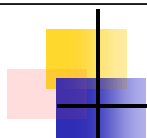
- 原材料メーカーは全情報を開示しない
 - 不純物も含めた全組成が不明な場合, 網羅的な定性・定量分析は科学的に実施不可能
- ➡ 毒性学的懸念の閾値 (TTC) に基づく評価



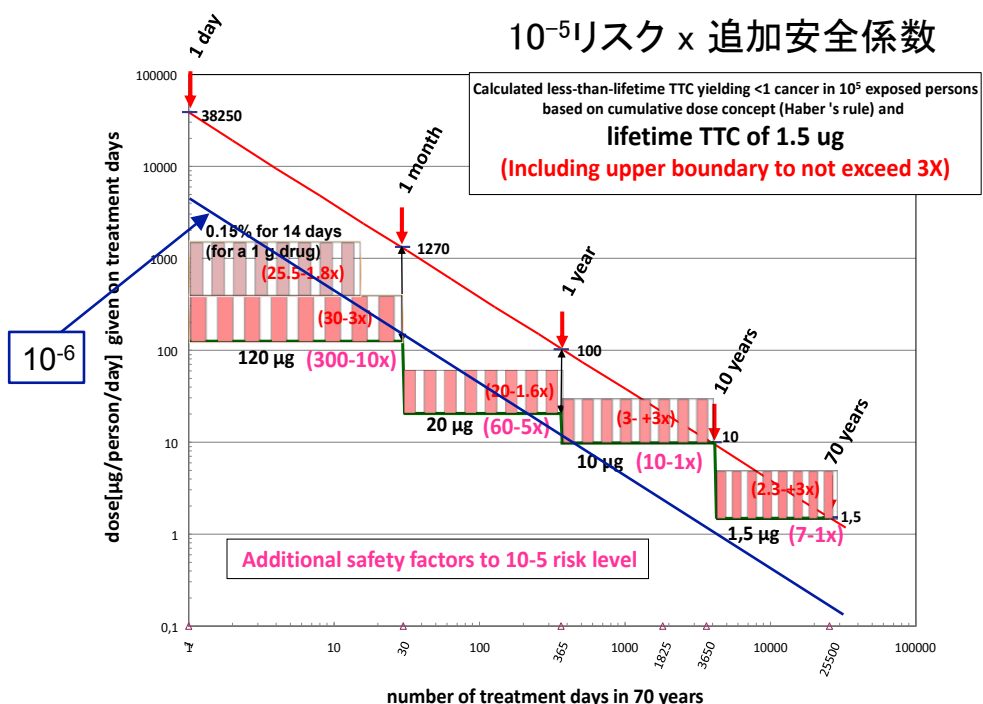
TTCとは？

毒性学的懸念の閾値 TTC (Threshold of Toxicological Concern)

- TTCとは、あらゆる化学物質についてそれ以下の暴露量では明らかな有害影響が現れないとするヒト暴露の閾値として設定される。
- 数多くの化学物質群あるいは毒性情報が不明の化学物質の安全性評価を包括的に行う方法を開発するため、過去の毒性試験データの統計学的解析により発展してきた。
- この手法は、香料や食品包装材料物質のような多くの物質で毒性学的情報は極めて限られているが、暴露量が通常極めて低く、多くの機能的に同類の物質を含む化学物質群を包括的に評価するのに有用であると考えられている。
- 現時点におけるTTCのエンドポイントとしては、保守的にがん原性、全身性、生殖発生毒性の評価を対象としている。その他の細胞毒性、刺激性、感作性等の主に局所性の評価にTTCアプローチを用いることについては、未だ業界的にはコンセンサスが得られていない。



ICH-M7が提唱するTTCレベル





ICH-M7が提唱するTTCレベル

個々の不純物に対する許容摂取量(DTS21726も同様)

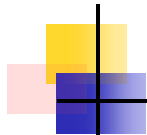
投与期間	≤1カ月	>1~12カ月	>1~10年	>10年, 一生 涯にわたる
1日摂取量 (μ g/day)	120	20	10	1.5

例外規定

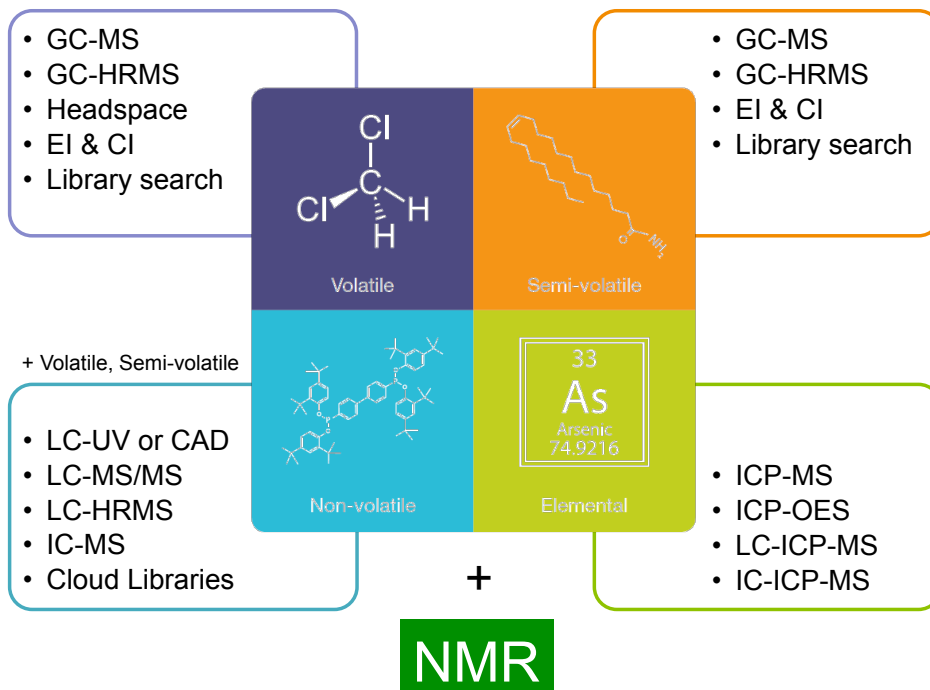
構造アラートにより強力な発がん物質等であってTTCアプローチが不適切な化合物群

- N-Nitroso compounds
- Strained heteronecluar rings
- Heavy metal compounds
- Hydrazines/triazenes/azides/azoxy compounds
- Alpha-nitro furyl compounds
- Polycyclic amines
- Organophosphorous compounds

【DTS21726 Section 5.2】 The TTC approach does not apply to constituents belonging to classes that were excluded from the set of constituents used to originally derive the TTC values [2, 6].

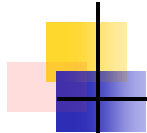
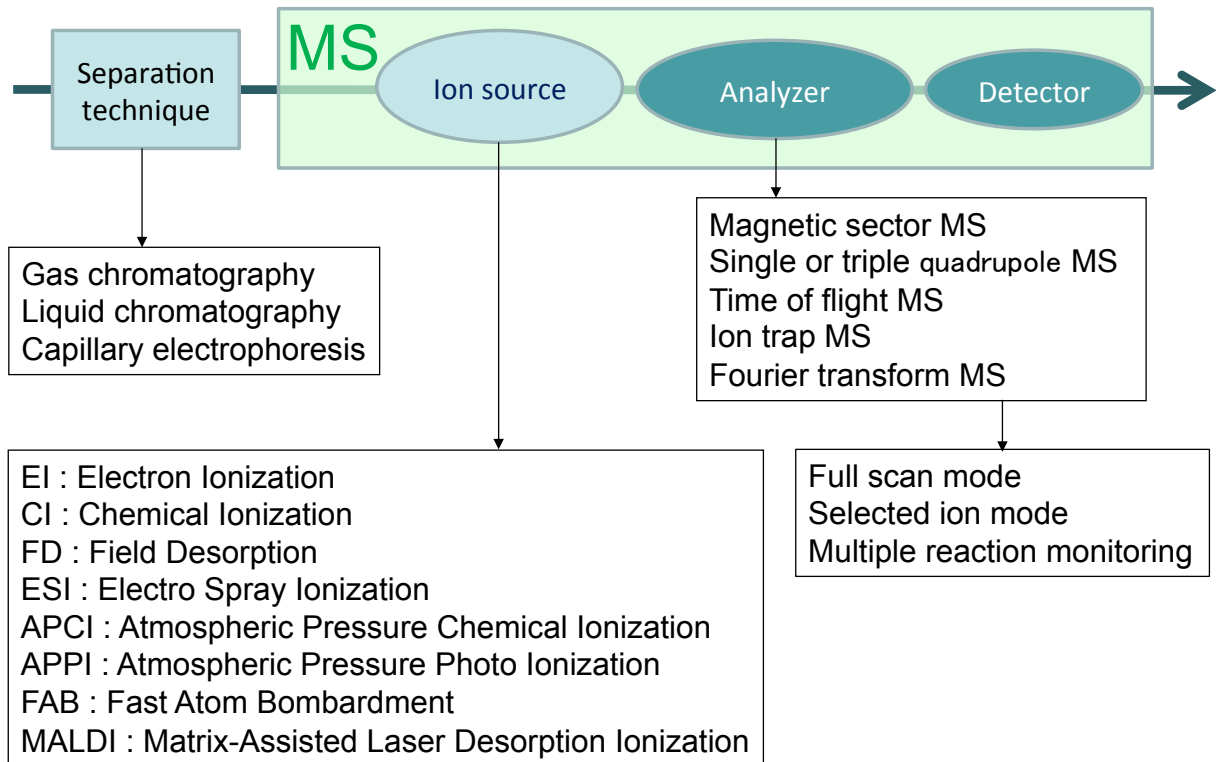


化学分析法の適用分類

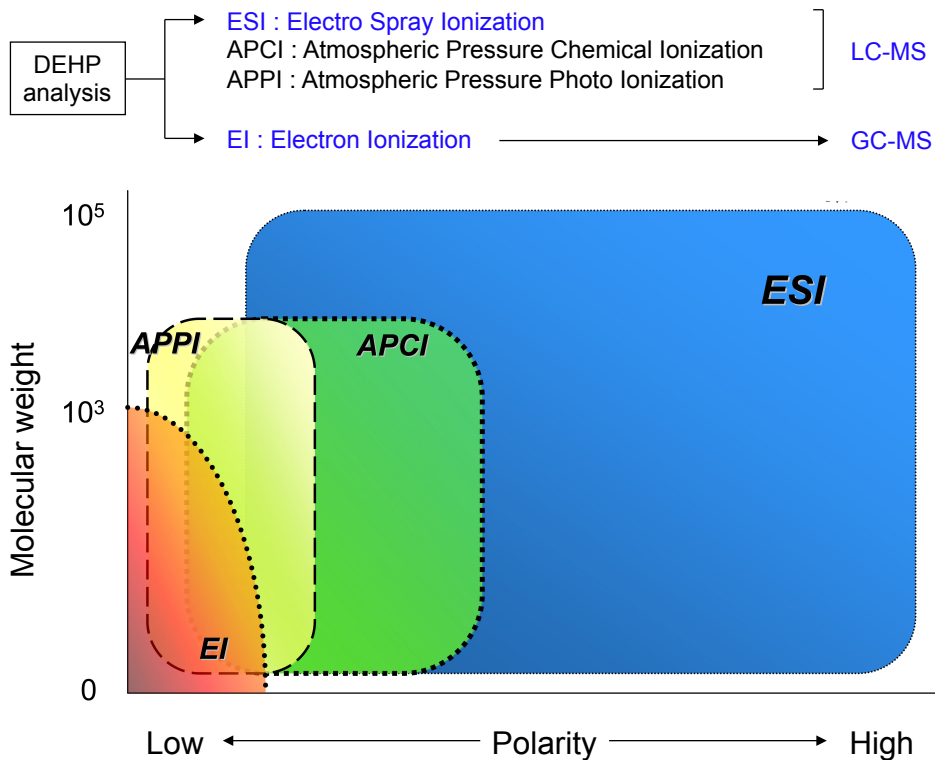




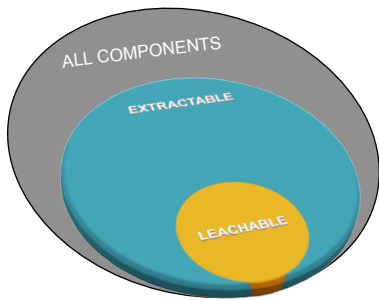
質量分析計を利用した分離分析



イオン化法の選択



抽出物・溶出物 vs ハザード解析・リスク評価



〈資料提供〉 ThermoFisher Scientific

抽出物 (Extractable)

- 有機溶媒を利用した徹底抽出・苛酷抽出
- 多くの化学物質を高回収率で抽出

溶出物 (Leachable)

- 実使用条件による抽出 (疑似溶媒抽出)
- 実際のリスクとなる化学物質を抽出

ハザード

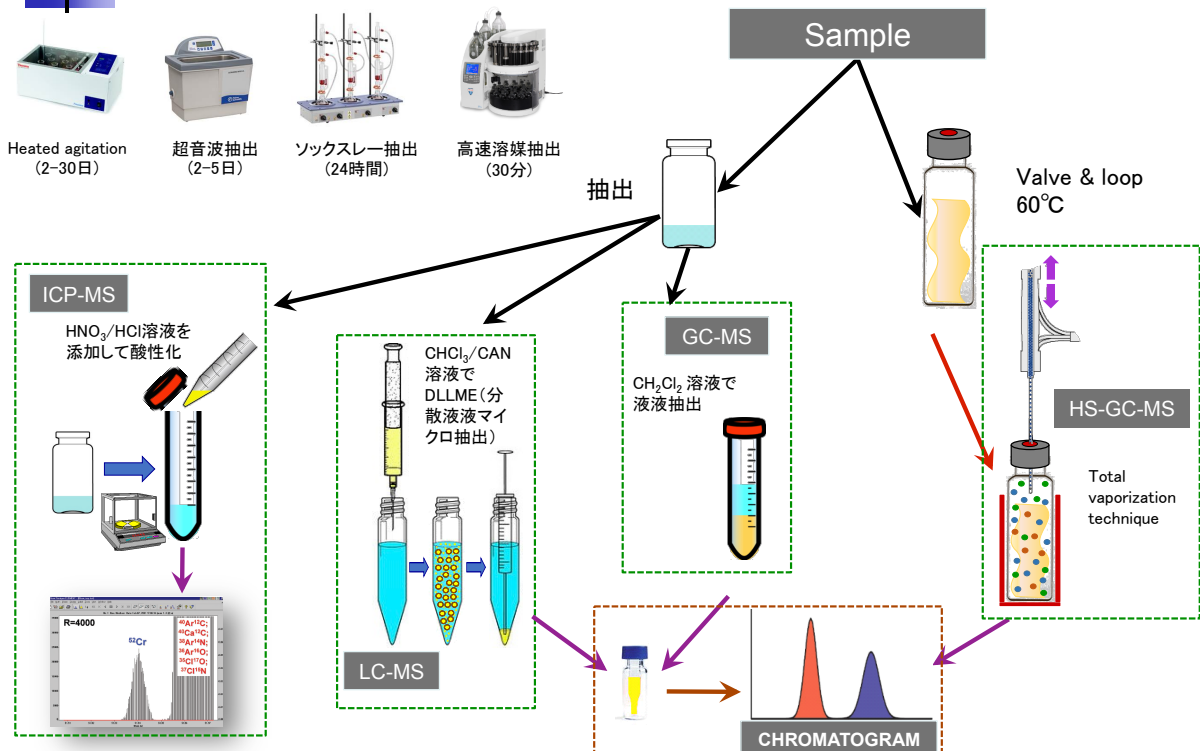
人の健康に不利益な影響を及ぼす原因となりうる遺伝毒性、感作性、慢性全身毒性などの要素

リスク

ハザードにより引き起こされる人の健康に不利益な影響の発生確率及びその影響の程度

- 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、各ハザードのリスクを推定する
- リスク分析手法のアプローチにおいて、陽性結果はハザードが検出・特定できたことを意味するものであって、それが直ちに医療機器としての不適を意味するものではなく、当該医療機器の安全性は、引き続き行われるリスク評価により評価される

サンプル前処理例



〈資料提供〉 ThermoFisher Scientific



実際の分析事例(熱分解 GC-MS)①

TRACE 1310 GC parameters	
Liner/Adapter	Hot Injection Adapter
Inlet temperature	310 °C
Inlet module and mode	SSL, split (20:1)
Carrier gas	He, constant flow, at 1.0 mL/min.
Oven temperature program	
Temperature 1	40 °C
Hold time	5 min
Ramp 1 rate	15°C/min
Temperature 2	300°C
Hold time	5 min

Q Exactive GC Mass spectrometer parameters	
Transfer line temperature	310 °C
Ionization type	EI
Electron energy	70 eV
Ion source temperature	280 °C
Acquisition mode	Full scan
Mass range	m/z 45-600
Mass resolution(FWHM at m/z 200)	60000
Lock masses	m/z 73.04680 m/z 133.01356 m/z 207.03235 m/z 281.05114 m/z 355.06993

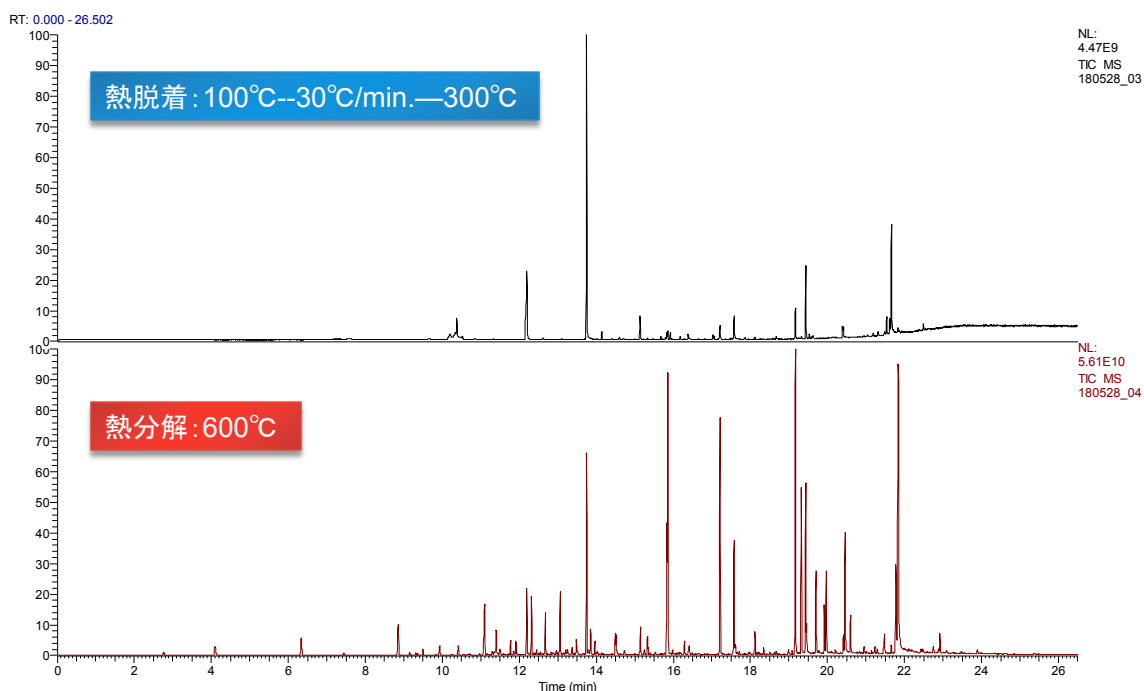
- サンプル:ソフトコンタクトレンズ
- ダブルショット分析
- カラム:Fused Silica Tube, 1 m x 0.15 mm
- EI / Full scan mode



<資料提供> ThermoFisher Scientific



実際の分析事例(熱分解 GC-MS)②



<資料提供> ThermoFisher Scientific

実際の分析事例(熱分解 GC-MS)③

熱脱着GC/MSで19種類, 熱分解GC/MSで146種類の候補化合物

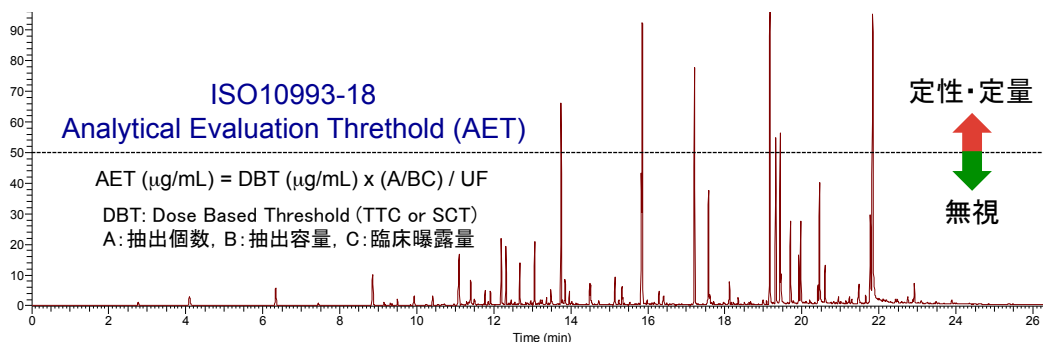
フィルタリングの条件: スペクトル類似度 >700, HRFスコア >90, Retention Index 偏差<3%

Chemical Name	TD	PY	CAS	Chemical Formula	Retention Time	Unique m/z
1,1,3,3,5,5-Hexamethyl-1,5-bis(2-methylpropoxy)trisiloxane		○		C5Si3H15O3	9.318	207.0324
Acetamide, 2-(azepan-1-yl)-N-(2-benzoyl-4-chlorophenyl)-		○		C6H10NO	9.364	112.0757
1,2-Ethanediol, 1,2-di-4-pyridinyl-		○	6950-04-5	C6H9N2	9.437	109.0760
Hydroxylamine, methyl-(1-phenylethyl)-		○		C8H9	9.688	105.0699
Benzeneethanol, .beta.-ethenyl-		○	6052-63-7	C9H9	9.697	117.0699
Benzofuran		○	271-89-6	C8H6O	9.715	118.0413
5H-1-Pyridine, 6,7-dihydro-		○	533-37-9	C8H9N	9.733	119.0730
1H-Pyrrole, 3-ethyl-2,4-dimethyl-		○	517-22-6	C7H10N	9.755	108.0808
2-Propenoic acid, 2-methyl-, propyl ester	○	○	2210-28-8	C4H7O2	9.928	87.0441
2(1H)-Pyridinone, 3-methyl-		○	1003-56-1	C5H6N	9.974	80.0495
2-Piperidinone, 1-methyl-		○	931-20-4	C6H10NO	10.086	112.0757
Diamide		○	10465-78-8	C3H6NO	10.091	72.0444
Glutaric acid, hexa-1,5-dien-3-yl 3-methylbut-2-yl ester		○		C6H11O2	10.21	115.0754
tert-Butyldimethylsilyl methacrylate		○		C6SiH11O2	10.241	143.0523
tert-Butyldimethylsilyl methacrylate		○		C6SiH11O2	10.355	143.0523
Benzene, 1-methyl-2-propyl-		○	1074-17-5	C8H9	10.459	105.0699
2,2,4-Trimethyl-1-oxa-2-silacyclopentanone-5	○		20471-80-1	C4SiH9	10.469	85.0468
2,2,4-Trimethyl-1-oxa-2-silacyclopentanone-5	○		20471-80-1	C4SiH9	10.52	85.0468
Ethyl 2-[1,3-bis(4-amino-3-furazanyl)-2-triazeno]acetate		○	297763-49-6	C6H10NO	10.523	112.0757

<資料提供> ThermoFisher Scientific

現行の分析パッケージの課題

- ハザード解析, リスク評価のどちらか, 若しくは両方必要か?
- ハザード解析の概念の科学的妥当性は?
- 例外規定となる危険な化学物質を確実に検出できるか?
⇒ Full Scan Modeで測定するため, 感度が低い(TOF以外)
- 適用する分析法の科学的妥当性は?
- イオンサプレッションの影響は?
- AETを設定する標準物質の科学的妥当性は?
- 複合材料, 修飾体, 分解物のリスクも検出できるか?
- 分析データから薬事的に何が言えるか?





現行のハザード解析の概念 (ISO 10993-12)

分離, 分解, 溶解, 融解しない抽出条件

10.3.10 For materials or devices not expected to dissolve or resorb under conditions of use, any solvents used in the extraction of a polymeric material or device shall **not cause dissolution** of the polymer formulation.

3.8 Extractables (抽出物)

臨床使用条件より厳しい条件

Substances that can be released from a medical device or material using extraction solvents and/or extraction conditions that are expected to be at least **as aggressive as the conditions of clinical use**



全含量試験ではない

3.4 Exaggerated extraction (苛酷抽出)

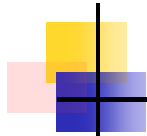
Extraction that is intended to result in a greater amount of a chemical constituent being released as compared to the amount generated under the simulated conditions of use

国内ガイダンスの有機溶媒抽出

3.5 Exhaustive extraction (徹底抽出)

Extraction conducted until the amount of extractable material in a subsequent extraction is less than 10 % by gravimetric analysis of that detected in the initial extraction

対象化学物質を完全抽出できるか?



本来あるべきハザード解析の概念

ハザード解析 = 全含量試験

人の健康に不利益な影響を及ぼす原因となりうる遺伝毒性, 感作性, 慢性全身毒性などの要素(化学物質)を確実に検出すること

軟質ポリ塩化ビニルに含有される可塑剤の抽出法

全含量試験

- THF
- Acetone/Hexane (3:7)

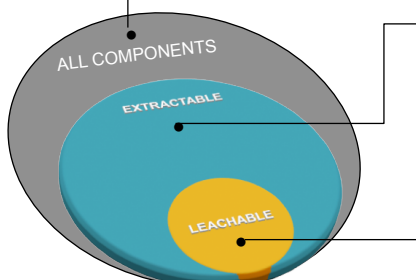
VS

苛酷抽出, 徹底抽出

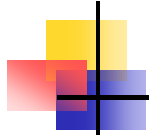
- MeOH
- 2-Propanol
- Acetone
- Hexane
- Di-chloromethane
- Chloroform

ハザード解析としては不十分な条件の試験を実施する意義があるか?

リスク評価のみで十分では?

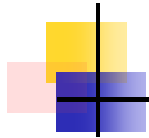


Part 12: 抽出時に変形してはいけない
Part 18: 組成分析時は溶解 (Annex D)



戦略的ハザード解析の提案(高分子材料)

Confidential 当日公開



国内ガイダンス改訂準備特別作業班活動予定

会議	開催日	開催形式	開催場所
第1回	2017.3.22	オープン	PMDA
第2回	2017.10.4	オープン	PMDA
第3回	2017.11.16	オープン	PMDA
第4回	2018.6.20	クローズド	PMDA
第5回	2018.9 予定	セミオープン	PMDA
第6回	2018.11 予定	オープン	PMDA

- 特別作業班
 - 厚生労働省
 - PMDA
- 
- 日本医療機器産業連合会
 - MTJAPAN
 - 安全性試験受託研究機関協議会
 - 日本歯科医師会
 - 認証機関
 - ISO/TC194国内委員会



まとめ

- ① ISO 10993 Part 1, 17, 18, 19 等の改訂動向
- ② 化学分析を併用した生安性評価の現状と課題
- ③ 分析パッケージの戦略的開発(提案)
⇒サーモフィッシャー, フロンティア・ラボ, CERIとの共同研究進行中
- ④ 国内ガイダンス改訂準備特別作業班の活動予定

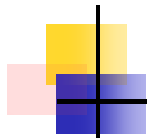
ご質問等があれば、いつでもご照会下さい

国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部



Division of
DMED
Devices

薮島 由二
haishima@nihs.go.jp



終わりに

ご静聴ありがとうございました

国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部



Division of
DMED
Devices

薮島 由二
haishima@nihs.go.jp