

医療機器等からの 抽出物及び浸出物（E&L）評価における 許容一日ばく露量（PDE）設定及びリスク評価

発 表 者：田辺 愛子（安全性評価技術研究所）

1. はじめに

医療機器及び医薬品容器包装（以下、医療機器等）において、抽出物（Extractables）とは溶媒の存在下のようなより厳しい条件で医療機器等から遊離する可能性のある化合物、浸出物（Leachables）とは医療機器・製剤の使用条件下で遊離する化合物である。抽出物と浸出物は、これらの頭文字をとって、まとめて「E&L」と呼ばれる。E&L はプラスチック製医療器具、合成容器、配管のパッキン、医薬品の梱包材等に含まれる可能性があり、E&L の具体例としては材料のモノマー、添加剤等、浸出物のみに当てはまる例としては薬剤と反応して生成する物質等が考えられる（図 1）。

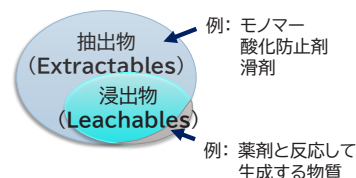


図 1 E&L の例

欧米をはじめ我が国でも、医療機器等の承認申請資料としてヒトへ移行する可能性のある化合物のリスクに関する情報収集が求められており、E&L に関する試験・評価は、生物学的安全性を確保するための試験・評価として注目されている。

2. E&L 試験・評価の概要

抽出物を確認する試験を E 試験、浸出物を確認する試験を L 試験といい、これらをまとめて「E&L 試験」と呼ぶ。ここではさらに、後述する毒性学的リスク評価も含めて「E&L 試験・評価」と呼ぶことにする。

E&L 試験・評価のガイドライン等は様々な組織・団体から発行されている（図 2）。これらのガイドライン等では様々な試験・試験方法が示されているが、個々の医療機器等に対する試験法の選択・適用方法、評価方法は明確に規定されていない。そのため、E&L



図 2 E&L 試験・評価のガイドライン等を発行している組織・団体

ISO：国際標準化機構、USP：米国薬局方、PQRI：Product Quality Research Institute

試験・評価のガイドラインや規格を参考にしながら、適切な試験・評価方法を選択することが重要となる。

図 3 に E&L 試験・評価のフローを示す。E&L 試験・評価では、まず、E 試験により医療機器等からの抽出物を確認し、検出された成分について毒性学的リスク評価の要否を検討する。また、この段階で模擬 L 試験として浸出物のノンターゲット分析を行う場合もある。これらの試験によって評価対象物質が検出された場合は、毒性学的リスク評価を行う。通常、毒性学的懸念の閾値（TTC）^{*1}を基に算出された分析評価閾値（AET）を超えて検出された物質が毒性学的リスク評価の対象となる。

毒性学的リスク評価では、通常、対象となる化学物質についてヒトの健康への有害影響がみられない量（ここでは許容一日ばく露量（PDE））と医療機器等を使うヒトのばく露量の推定値（推定ばく露量）を算出し、両者を比較することでリスクの有無を判定する。毒性学的リスク評価の結果「リスクあり」と判定された物質については、L 試験で定量を行い、実際の使用条件でのリスクの有無を判定する。

^{*1} あらゆる化学物質について、それ以下のばく露量では明らかな有害影響が現れないとするヒトばく露の閾値として設定される値。

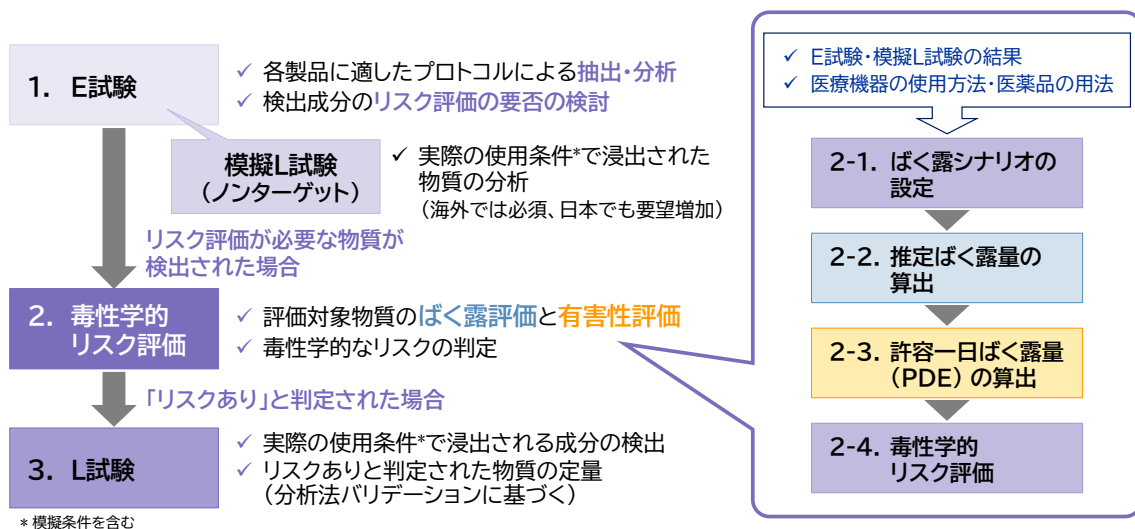


図 3 E&L 試験・評価のフロー

3. E&L 試験・評価における毒性学的リスク評価事例

本技術報告では、輸液バッグから抽出物として検出された化合物 A の毒性学的リスク評価事例について紹介する。評価に用いたばく露シナリオや毒性情報は例示であり、実際の医療機器における評価ではないことにご留意いただきたい。

3.1 ばく露シナリオの設定

本評価事例では、E 試験の結果、輸液バッグ 1 個から化合物 A が 100 μg 抽出された

という例を設定した。化合物 A は、ポリエチレン樹脂に添加される有機化合物である。輸液バッグに入った薬液の用法・用量（化合物 A のばく露シナリオ）は以下の通りとした（図 4）。

- ・ 輸液バッグに入った薬液を点滴投与する
- ・ 投与量は輸液バッグ 1 個分/日
- ・ 投与期間は 3 ヶ月



図 4 ばく露イメージ

3.2 推定ばく露量の算出

3.1 で設定したばく露シナリオに基づき、化合物 A の推定ばく露量を算出した。本評価事例では、表 1 に示すばく露パラメータを設定し、式 1 に従って推定ばく露量を算出した。

表 1 ばく露パラメータ

パラメータ	値
抽出された化合物Aの総量	100 μg/個
1日に使用する輸液バッグの数	1個
1個当たりのばく露日数	1日

化合物 A の推定ばく露量（mg/日）

$$\begin{aligned}
 &= \frac{\text{抽出された化合物 A の総量} \times \text{1 日に使用する輸液バッグの数}}{\text{1 個当たりのばく露日数}} \quad (\text{式 1}) \\
 &= \frac{100 \text{ (}\mu\text{g/個)} \times 1 \text{ (個)}}{1 \text{ (日)}} = 100 \text{ (}\mu\text{g/日)} \\
 &= \underline{\underline{0.100 \text{ (mg/日)}}}
 \end{aligned}$$

3.3 許容一日ばく露量（PDE）の設定

化合物 A の毒性情報（表 2）及び式 2 に従い、化合物 A の PDE を算出した。なお、化合物 A には疫学データがなく、PDE 設定に利用できるデータとしてラット 90 日間反復投与毒性試験があったため、その結果を使用した。

表 2 化合物 A の PDE 設定に用いた毒性情報

試験種類	試験方法	結果	POD	調整係数積	α
ラット 90日間 反復投与 毒性試験	雌雄各20匹/群 経口投与 0、50、160、 500 mg/kg/日	500 mg/kg/日： 体重減少、摂餌量減少、 腎臓重量増加、尿細管拡張 160 mg/kg/日以下では毒性影響なし	NOEL = 160 mg/kg/日	150*2	0.48*3

POD： PDE 算出の出発点となる毒性の指標値（NOEL*4、LOEL*5 等）。

α ： 経路換算係数。

調整係数積：評価に用いるデータの不確実性（実験動物とヒトの種差、個体差、使用条件の違い等）に応じて設定した調整係数の積。調整係数はリスクが不当に小さく見積もられることがないように設定するもので、不確実係数ともいう。

*2 個別の調整係数は種間差、個体差、試験期間、重篤性、NOEL が得られたか、等の項目に対して設定

*3 化合物 A について事前に得られた経口経路でのバイオアベイラビリティ（投与された化合物が、どれだけ全身循環血中に到達し作用するかの指標）に基づき設定

*4 NOEL（無影響量）

*5 LOEL（最小影響量）

$$\begin{aligned}
 \text{許容一日ばく露量 (PDE) (mg/kg/日)} &= \frac{\text{POD} \times \text{BW}^{*6}}{\text{調整係数積}} \times \alpha & (\text{式 2}) \\
 &= \frac{160 \text{ (mg/kg/日)} \times 50 \text{ (kg)}}{150} \times 0.48 \\
 &= \underline{26 \text{ (mg/日)}}
 \end{aligned}$$

*6 BW：体重 (kg)（ここでは ICH Q3C¹⁾に従い 50 kg と設定）

3.4 毒性学的リスク評価

3.2 及び 3.3 で得られた推定ばく露量及び PDE を用いてリスクを判定するために、リスク判定に用いるハザード比を式 3 に従って算出した。

$$\begin{aligned}
 \text{ハザード比} &= \frac{\text{推定ばく露量}}{\text{PDE}} & (\text{式 3}) \\
 &= \frac{0.100 \text{ (mg/日)}}{26 \text{ (mg/日)}} = \underline{0.0038}
 \end{aligned}$$

推定ばく露量が PDE 未満、つまりハザード比が 1 未満の場合、毒性学的リスク評価の結果は「リスクは受容可能 (acceptable) ^{*7}」と判定される。本評価事例では、ハザード比が 1 未満であったことから、化合物 A のリスクは受容可能であることが示された。なお、ハザード比が 1 以上の場合には「リスクの可能性がある」と判定され、その場合には L 試験の実施結果に基づく評価が必要となる。

*7 表現は ISO 10993-17²⁾に従った

4. おわりに

本技術報告では、E&L 試験・評価のうち、毒性学的リスク評価を中心に紹介した。

PDE 設定における POD の選定や調整係数の設定には毒性学的専門性が求められるが、本機構では毒性専門家（日本毒性学会認定トキシコロジスト等）による PDE 設定を実施している。また、毒性学的リスク評価に必要な毒性情報が十分に得られない場合、動物を用いた毒性試験のほか、*in silico* 評価や read-across アプローチ、TTC の適用といった手法も提案可能である。

安全性評価技術研究所 評価事業部は

高分子技術部と連携し、化学物質のリスク評価の豊富な経験・知識を活かした

E&L 試験・評価に関するトータルサポートを承っています。

お気軽にお問い合わせください。

5. 参考文献

- 1) ICH (2024) Harmonised Guideline Impurities: Guideline for residual solvents Q3C (R9)
- 2) ISO 10993-17:2023 Biological evaluation of medical devices
Part 17: Toxicological risk assessment of medical device constituents