

未知の有機物質に対する分離分析・検出手法の選択 ～医療機器ケミカルキャラクタリゼーションの視点から～

1 はじめに

医療機器の生物学的安全性評価（以降安全性評価と略す、ISO10993-1¹⁾）において、動物福祉やリスクアセスメントの観点から、医療機器を構成する部材の化学的情報に基づいた毒性学的リスク評価（以下、リスク評価）が、生物学的安全性試験の実施要否の判断を含めた医療機器安全性評価の手段として用いられるようになりました。本稿では、化学的情報の収集手段である“ケミカルキャラクタリゼーション”に用いられる化学分析について、主に有機物質に対する分離分析の観点から解説いたします。

医療機器安全性評価では、生物学的安全性試験／化学分析のいずれにおいても機器の抽出液に対する試験・評価が基本です。リスク評価は、臨床使用時に生体へ移行する機器由来物質の推定量と、物質の毒性情報に基づき設定した許容量との比較によりリスクを判断します。そのため、化学分析の目的は評価目的に応じ調製された抽出液に含まれる、機器由来の未知物質の種類・量を明らかにすることにあります。

ここでは、未知の有機物質に対する化学分析において考慮すべき3つのポイント、(1) 分離手法の選択、(2) 検出器の選択、(3) 閾値の設定について、概要を解説いたします。

2 未知の有機物質に対する試験デザイン

(1) 分離手法の選択

医療機器に使用される高分子材料には性能向上目的や製造時の助剤として、様々な添加剤や有機溶剤などが使用されており、機器より放出され得る有機物質を網羅的に解析できる手法が求められます。とりわけ医療機器は、実使用に近い条件・溶媒で評価を行うことが困難であるため、安全サイドでハザードをスクリーニングできるよう、臨床使用では接触しないような溶媒を含め、極性の異なる複数の溶媒での抽出試験が必要となります。純水等の溶媒では親水性の有機／無機物質が抽出され、アルコールや*n*-ヘキサン等の有機溶媒では、有機物質の極性の

違いによって抽出・分類されます。また、分子量や沸点の違いによって物質を分類すると、揮発性有機物質（VOC）、半揮発性有機物質（SVOC）、不揮発性有機物質（NVOC）および無機物質（IC）の4種類となります。これら特性に対する分離手法の関係を図1に示しました。有機物質に対する分離手法については、VOC／SVOCに対しガスクロマトグラフィー（GC）、NVOCに対し液体クロマトグラフィー（LC）を選択することが一般的です。

(2) 検出器の選択

GCやLCは分離手法であり、物質を検出し定性・定量するには、適切な検出器の選択・併用が必要となります。ここでは、未知の有機物質に対する、ノンターゲット分析での定性・定量を例に説明いたします。

定性には物質の組成情報が得られる質量分析計（MS）が必要です。GC-MSはEIと呼ばれるイオン化法を標準とした装置が一般的で、物質ピークのマススペクトル情報が得られます。EI法でのマススペクトルは、ライブラリが充実しており、その検索により定性を行うことが可能です。一方、LC-MSは分離条件やイオン化条件などが多様であることからGC-MSと比べるとライブラリが充実しておらず、多くの類似組成物質の中から候補を絞り込むには、物質ピークの精密質量情報がカギとなります。そのため、フーリエ変換型質量分析計（FTMS）や飛行時間型質量分析計（TOFMS）等、精密質量情報を取得できる高分解能型質量分析計が必須になります。またGC-MS、LC-MSいずれにおいても、評価対象の詳細な原材料情報が定性解析の際に有用な参考情報になります。

一方、定量では、事前に標準物質を準備することができないため、代替物質を用いるのが基本です。ただし、物質の検出感度は用いる検出器の特性に依存し、同じ濃度であっても物質間で感度が異なります。この感度差による過小／過大評価の懸念があることから、代替物質の選択はケミカルキャラクタリゼーションにおける非常に

難しい課題となります。ISO10993-18²⁾では、過小評価による閾値超過物質の見落としに対処するため、後述の分析評価閾値（AET）算出式中に不確実係数（UF）を用いるとしており（図2）、GC-FIDやGC-MSでは

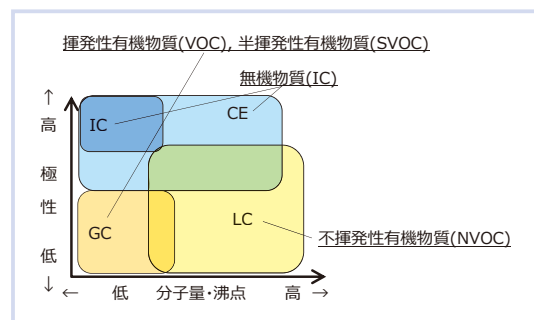


図1 対象物質と分離分析手法の関係図

【算出式】

$$AET = \frac{DBT \times \frac{A}{BC}}{UF}$$

※AET単位: µg/mL

- A 抽出した機器の数
B 抽出液の体積 (mL)
C 臨床使用時にばく露される、機器の数(1日当たり)
DBT TTC等、用量に基づいた閾値 (µg/day)
UF 不確実係数

図2 AET算出式 (ISO10993-18:2020参照)

UF=2 が例示されています。一方、LC では一般的な UV-Vis や MS は選択性が高い、物質間の感度差が大きい等の理由で現実的な UF 設定が困難とされるため CAD や ELSD 等、NVOC を網羅的に検出でき、かつ物質間の感度差が比較的小さい検出器の選択が望ましいと考えられます。ただし、いずれの検出器を用いるにせよ、ケミカルキャラクタリゼーションに基づくリスク評価を行うに際しては、試験所毎に実験データから UF を設定することが求められ始めており、自社 UF データベースの充実度が試験所としての技術力・信頼性に大きく影響することになります。

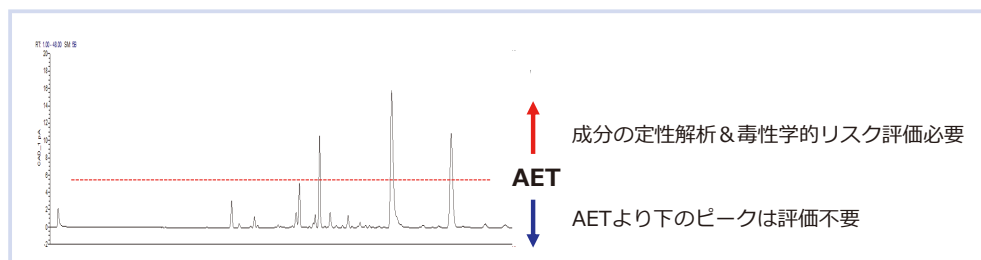


図3 AETを基準とした解析対象成分のターゲティングイメージ

(3) 閾値の設定

GC や LC を用いたノンターゲット分析において、検出される大小全てのピークを定量・定性することは、非常に煩雑で現実的ではありません。そこで検出ピークの中から、検出濃度によって毒性学的リスクが懸念されないと判断し得るピークを足切りし、解析対象を絞り込むための基準として、AET の概念が ISO 10993-18 において説明されています。これは毒性学的懸念の閾値 (TTC, $\mu\text{g}/\text{day}$) 等を分析上の濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) へ変換したもので、機器の生体への接触時間や評価エンドポイントに応じて選択した閾値と、抽出分析における流量や供試面積 (または個数)、臨床使用時の接触面積 (または個数)、UF 等のファクターを式 (図 2) に当てはめることで算出されます。この AET を基準として、測定で得られる検出ピークをスクリーニングすることで定量・定性解析が必要となる物質ピークを絞り込むことが可能になりますが (図 3)、LC や GC 測定における定量下限が AET の濃度レベルに見合った設定となっているか、事前に確認しておく必要があります。

3 さいごに

ケミカルキャラクタリゼーションは医療機器の原材料構成や用途等を考慮した上で、計画・実施される必要があり、例え

データを取得しても、それが適切な化学分析や毒性学的知見に基づいたものでなければ、リスク評価の根拠として利用できないおそれがあります。当社はこれまで培った化学分析技術や知見に基づき、評価ロジック立案から実施までを支援しますので、お気軽にご相談ください。

<本文中の略語>

- ・AET: Analytical Evaluation Threshold 分析評価閾値
- ・CAD: Charged Aerosol Detector 荷電化粒子検出器
- ・ELSD: Evaporate Light Scattering Detector 蒸発光散乱検出器
- ・EI: Electron Ionization 電子衝撃イオン化法
- ・FID: Flame Ionization Detector 水素炎イオン化検出器
- ・FTMS: Fourier Transform Mass Spectrometer フーリエ変換型質量分析計
- ・IC: Inorganic Compounds 無機物質
- ・MS: Mass Spectrometer 質量分析計
- ・NVOC: Non-Volatile Organic Compounds 不揮発性有機物質
- ・SVOC: Semi-Volatile Organic Compounds 半揮発性有機物質
- ・TOFMS: Time of Flight Mass Spectrometer 飛行時間型質量分析計
- ・TTC: Threshold of Toxicological Concern 毒性学的懸念の閾値
- ・VOC: Volatile Organic Compounds 揮発性有機物質
- ・UV-Vis: Ultraviolet-Visible Detector 紫外・可視 (UV-VIS) 検出器

文 献

- 1) ISO 10993-1: "Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing within a risk management process", (2018) .
- 2) ISO 10993-18: "Biological evaluation of medical devices – Part 18: Chemical characterization of medical device materials within a risk management process", (2020) .



福永 辰也
(ふくなが たつや)
千葉ラボラトリー

<主な投稿・学会発表>

- 1) 福永辰也: "医療機器・医療材料のケミカルキャラクタリゼーション", 一般財団法人食品薬品安全センター主催第 22 回医療機器安全性試験セミナー, (2017) .

対象試料	化学品・化成品 金属 セラミックス ガラス プラスチック・樹脂 ゴム 炭素材料 複合材料 フィルム・膜 添加剤 触媒 接着剤・接合剤 燃料 オイル・潤滑油 バイオマス 医薬品 医療機器・医用器械 再生医療等製品 細胞 バイオマーカー 化粧品 食品 食品容器・包装材 自動車 電子機器 電池・キャパシタ 電子部品 ウェーハ 半導体 センサー クリーンルーム 製造環境 作業環境 ガス 薬液 水 (超純水、純水、飲料水、排水)
シーン	研究開発 設計 製造 品質管理 (劣化、異物) 製造管理 (異物、汚染) 廃棄物 (排ガス) 環境影響 (水、河川水、海水、排水、土壌、大気) 安全性 登録 教育
技術・ノウハウ	元素分析・無機分析 クロマトグラフ 表面・形態観察 分光分析 物性評価 化学構造解析 危険性評価 細胞評価 遺伝子解析 オミクス解析 安全性評価 登録申請