

淺談醫療器械的 毒理學風險評估

Part II

level
Discovering
new boundaries

醫材快訊

毒理學之父 Paracelsus 有一句名言：“所有的東西都是有毒的，沒有任何毒藥；只有劑量才能成為毒藥”，這是現代毒理學的基本原則，用於醫療器械生物學評估的風險管理過程也是基於這一原則，ISO 10993-1 標準的最新版本描述了從器械釋放的可溶出化學化合物的鑑定和定量，及患者暴露於這些化合物的潛在毒理學風險評估，可作為醫療器械的生物學評估的替代方法，由於這種方法可以使用已發表文獻中的毒性數據進行，因此使用這種方法對某些終點進行生物學評估，特別是全身毒性和致癌性，會減少對該器械進行動物試驗的需要，並可能縮短上市時間。

目前美國FDA及歐盟對大多數醫療器械皆要求提交毒理學風險評估報告，這些評估建立在下述概念的基礎上：如果已知醫療器械的所有成分，則可以基於這些成分的毒理學來評估器械的安全性，而”ISO 10993-17：可溶出物質允許限量的建立”標準，提供了用於推導從醫療器械釋放出化合物的可接受暴露水平的方法。

根據 ISO 14971 醫療器械-風險管理在醫療器械中的應用，科學嘗試識別和估計醫療器械的真實風險，在四個主要步驟中進行毒理學風險評估，這些主要步驟是：

- 危害識別，
- 危害表徵，
- 暴露評估，
- 風險表徵。

ISO 10993-17 沒有規範性地定義完成這四個步驟的程序，相反地 ISO 10993-17 標準提供了一種系統性的方法，來評估數量和質量差異很大的複雜毒理學數據，以便充分解決這四個步驟，該方法的一般概述如圖1所示。

第一步是判定醫療器械對患者造成的潛在危害，識別這些危害是基於器械相關的暴露時間和暴露路徑，重要的是要注意，在許多情況下這些危害並不是那麼的直截了當，必須了解其與患者間接接觸的可能性，例如IV輸液袋不會與患者接觸，然而藥袋內的藥物溶液將直接與患者接觸，因此必須對IV輸液袋進行評估，就好像它們要與患者直接接觸一樣。

第二步是通過可萃取/可溶出試驗識別出化合物來表徵潛在的危害，這是經由對每種化合物相關的毒理學數據進行廣泛的科學評估來完成的，有各種各樣的數據庫用於搜索毒理學訊息，包括：

- **美國國家醫學圖書館 (TOXNET)**
- **美國國家毒理學報告 (NTP)**
- **美國有毒物質和疾病登記處 (ATSDR)**
- **歐洲化學品管理局的註冊物質數據庫 (ECHA)**
- **經濟合作與發展組織化學品數據庫 (OECD)**

如果可溶出物的毒理學數據有限或沒有，則可以先使用其化學結構來預測化合物的毒性，可用於計算機毒理學預測的軟件包括 ToxTree 和 Derek Nexus，其次在該表徵期間確定是否存在足夠的數據來執行對器械的適當評估。

第三步是推導出了可溶出化合物暴露的允許限量(AL)(圖1)，通常這將通過應用不確定因子方法來計算可容忍的暴露和攝入限制來完成，這可以使用有關可溶出化合物的毒理學文獻的相關現有數據來實現，包括無可觀察的不良反應水平(NOEL)和最低可觀察的不良反應水平(LOEL)，然後將這些值除以一系列不確定因子，這些因素考慮了人類族群中的個體間差異，可用數據的種間外推和總體數據質量，該步驟的最終目標是確定不會導致可溶出物的可耐受暴露對患者有任何明顯的不良反應。

醫療器械毒理學風險評估的第四步也是最後一步是整體風險表徵，在這步驟這會對醫療器械相關的利益與風險進行權重及評估，對器械進行可行性評估以判定在技術上或經濟上是否可行，以減少高於可耐受暴露上限的任何化合物的量，雖然有時器械含有高於可耐受暴露量的可溶出化合物，在醫療器械的毒理學風險評估是不安全的，但也應考慮該器械的利益;簡而言之，使用該器械預期的健康益處越大，可接受的健康風險就越大，在某些情況下如果器械所含的那些可溶出化合物具有毒理學問題已經盡可能地減少，則可以通過引入有益因子(BF)來修改高度有益器械的可容忍暴露上限，以便推導允許限量，但是需要滿足這些新的允許限量。

毒理學風險評估是醫療器械整體評估的一個組成部分，為了減少對醫療器械進行動物試驗的必要性，已經取得了很大進展，醫療器械的風險-利益評估是這項工作的重要組成部分;然而在許多情況下，需要在醫療器械上進行一些體外和體內生物相容性試驗是不可避免的。

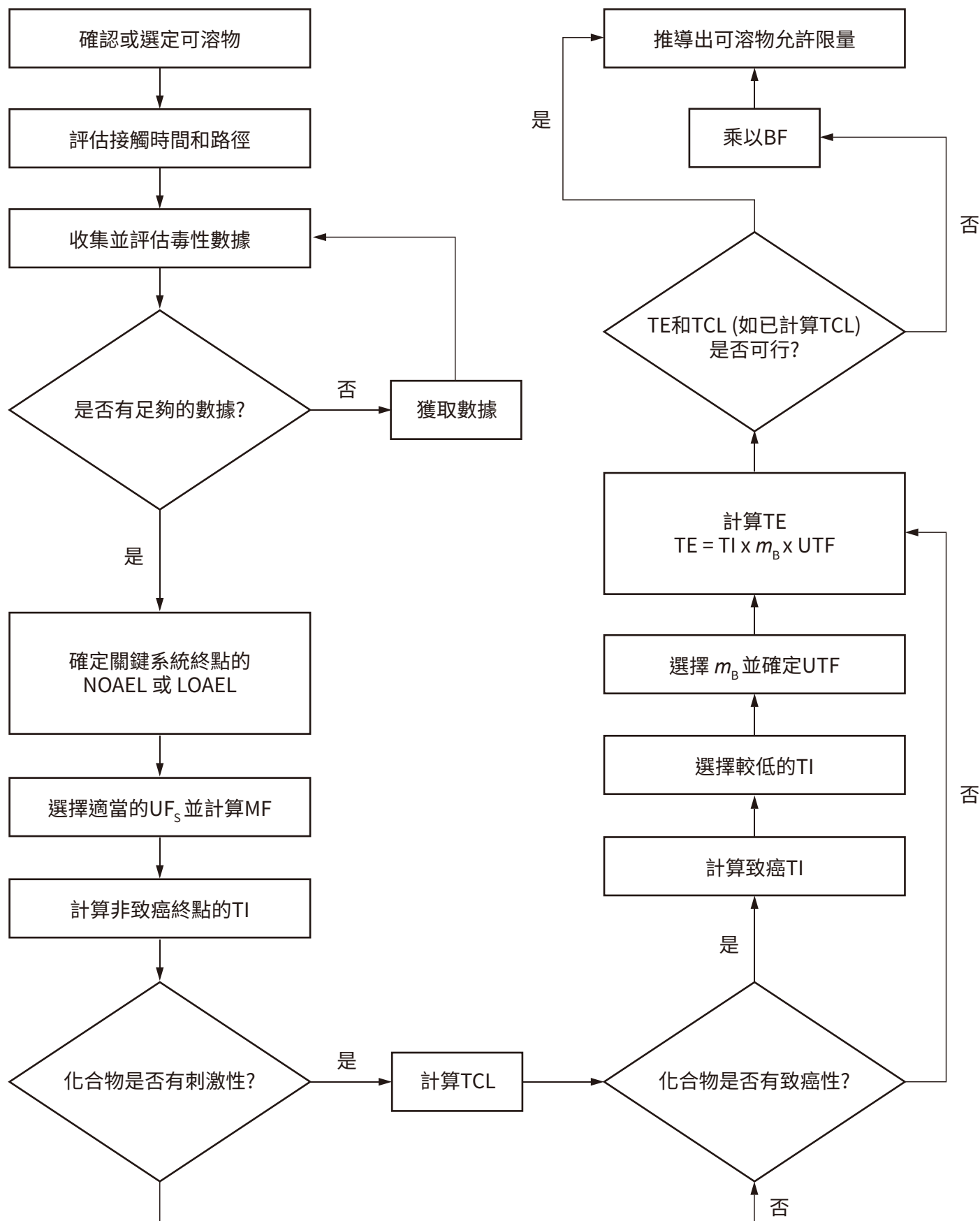


圖1 可溶物允許限量的建立