

การประเมินความเข้ากันได้ทางชีวภาพของเครื่องมือแพทย์และวัสดุทางการแพทย์ในสัตว์ทดลอง

น.ส. ชนิกา ภิญญโรสปทุม¹

¹ งานบริการวิชาการ ศูนย์สัตว์ทดลองแห่งชาติ มหาวิทยาลัยมหิดล นครปฐม 73170

วันที่เขียน 01 กรกฎาคม 2565

ตั้งแต่ปี 2563 แนวโน้มธุรกิจโลกด้านเครื่องมือแพทย์มีการขยายตัวเนื่องมาจากประชาชนให้ความสนใจสุขภาพมากยิ่งขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อถูกกระตุ้นด้วยการแพร่ระบาดของโคโรนาไวรัส (โควิด 19) ยิ่งทำให้ธุรกิจเครื่องมือแพทย์เติบโตอย่างมากในปี 2564 ซึ่งก่อให้เกิดผู้ผลิตเครื่องมือแพทย์รายใหม่เพิ่มมากขึ้น สิ่งที่คุณค่ากับเครื่องมือแพทย์ใหม่ ๆ คือ การทดสอบเครื่องมือแพทย์เป็นระยะ ๆ ระหว่างการผลิต โดยต้องทดสอบทั้งในเชิงกายภาพและชีวภาพ การใช้สัตว์ทดลองเพื่อทดสอบเครื่องมือแพทย์จึงกลายเป็นส่วนสำคัญในธุรกิจนี้ มาตรฐานที่ใช้ในการทดสอบที่เป็นที่ยอมรับ คือ ISO10993 ของ International Standard Organization ซึ่งประกอบไปด้วยวิธีทดสอบต่าง ๆ ตามการจัดประเภทของเครื่องมือแพทย์ เช่น การทดสอบความเป็นพิษของเซลล์ (ISO10993-5) การทดสอบการแพ้ (ISO10993-10) การทดสอบการระคายเคืองของผิวหนัง (ISO10993-23) เป็นต้น

Biocompatible testing of medical devices in laboratory animals

Chanika Pinyorospatum¹

¹ Academic Service, National Laboratory Animal Center, Mahidol University, Nakorn Pathom 73170, Thailand

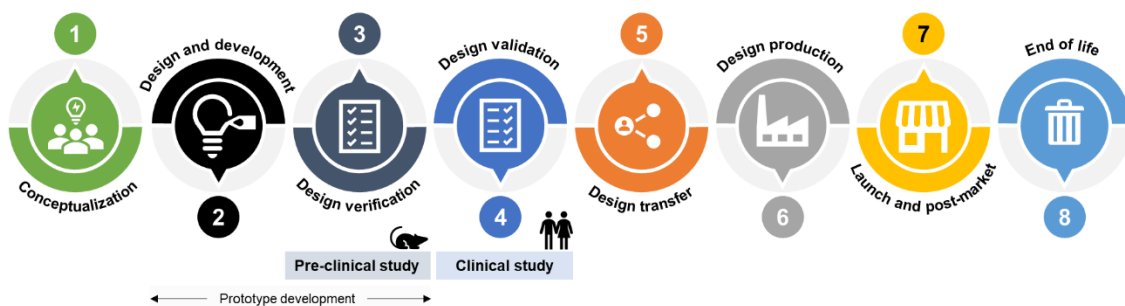
July 1st, 2022

Medical device industry has been escalating since 2020 because people have aware of their clinical conditions, particularly after Covid-19 pandemic, the market causes expansion of new medical device manufacturers in 2021. Apart from a medical device production, laboratory testing at critical phases is also evitable in the business in which both physical-chemical and biological tests have to be carried out. The use of laboratory animals to evaluate the efficacy or toxicity of medical devices is thus of tremendous importance. The standard that applied to testing is ISO10993 of International Standard Organization which consists of multiple test guidelines such as cytotoxicity (ISO10993-5), sensitization (ISO10993-10), and irritation (ISO10993-23).

สัตว์ทดลองหรือสัตว์เพื่องานทางวิทยาศาสตร์ คือสัตว์ที่ถูกนำมาศึกษา ทดลอง หรือทดสอบ เพื่อให้ได้ข้อมูลเชิงวิทยาศาสตร์ที่จะสามารถนำไปประมวลผล ซึ่งนำไปสู่การพัฒนาคุณภาพชีวิตของมนุษย์และสัตว์^[1] สัตว์ทดลองมีคุณูปการหลากหลาย ทั้งด้านการเรียนการสอนในโรงเรียนแพทย์ไปตลอดจนถึงการใช้เพื่อทดสอบประสิทธิภาพหรือความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ อาทิ สารเคมี ยา เครื่องสำอาง รวมไปถึงเครื่องมือแพทย์

ส่วนหนึ่งตามความหมายของเครื่องมือแพทย์ของพระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2562 นิยามเครื่องมือแพทย์ว่าเป็นเครื่องมือ เครื่องใช้ เครื่องกล วัตถุ รวมทั้งน้ำยาตรวจและซอฟต์แวร์ ที่เจ้าของผลิตภัณฑ์มุ่งหมายเพื่อวินิจฉัย ป้องกัน ติดตาม บำบัด บรรเทา หรือรักษา ประคับประคองชีวิตหรือช่วยชดเชยความทุพพลภาพ ให้ข้อมูลจากการตรวจ สิ่งส่งตรวจจากร่างกาย ทำลายและฆ่าเชื้อสำหรับเครื่องมือแพทย์ รวมไปถึงอุปกรณ์เสริมที่ใช้ร่วมกับเครื่องมือแพทย์ข้างต้น และผลิตภัณฑ์อื่นๆ ตามประกาศจากรัฐมนตรี จึงจะเห็นได้ว่าเครื่องมือแพทย์นั้นมีความหลากหลาย ทำให้ต้องมีการกำกับดูแลกลุ่มเครื่องมือแพทย์ โดยต้องได้รับอนุญาตตามหลักเกณฑ์วิธีการและเงื่อนไขในการจำหน่ายเครื่องมือแพทย์^[2] ซึ่ง ณ ปัจจุบันรัฐบาลกำหนดให้กองควบคุมเครื่องมือแพทย์ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เป็นผู้รับผิดชอบ

ขั้นตอนการผลิตเพื่อจำหน่ายเครื่องมือแพทย์สามารถแบ่งได้เป็น 8 หลักใหญ่ๆ^[3] ตามรูปที่ 1 โดยทุกขั้นตอนจะมีมาตรฐานต่างๆ กำกับ เช่น การจัดการเครื่องมือแพทย์ (ISO13485) การจัดการความเสี่ยง (ISO14971) การทดสอบทางคลินิก (ISO14155) เป็นต้น โดยส่วนที่เกี่ยวข้องกับสัตว์ทดลอง ได้แก่ Design and development และ Design verification เนื่องจาก 2 ระยะนี้ จัดเป็นการทดสอบต้นแบบ (Prototype) ของเครื่องมือแพทย์ให้เป็นไปตามต้องการ (Specification) จึงมีความเสี่ยงมากหากนำมาทดลองในมนุษย์และข้อมูลจากการทดลองในเซลล์อย่างเดียว (*In vitro*) อาจไม่เพียงพอเนื่องจากสัตว์มีความหลากหลายทางชีวภาพมากกว่าสิ่งมีชีวิตเซลล์เดียว ซึ่งมาตรฐานที่นำมาใช้สำหรับทดสอบในสัตว์คือ ความเข้ากันได้ทางชีวภาพ ISO10993



รูปที่ 1 ขั้นตอนการผลิตเพื่อจำหน่ายเครื่องมือแพทย์

ISO10993 เป็นชุดของมาตรฐานเพื่อใช้ในการประเมินความเข้ากันได้ทางชีวภาพของเครื่องมือแพทย์เพื่อจัดการความเสี่ยงทางชีวภาพ โดยเป็นส่วนหนึ่งของความร่วมมือในระดับสากล (International Harmonization) ที่นำมาใช้ประเมินความปลอดภัยของเครื่องมือแพทย์ คำนิยามของความเข้ากันได้ทางชีวภาพ (Biocompatibility) ตาม ISO10993 คือความสามารถของเครื่องมือแพทย์หรือวัสดุทางการแพทย์ซึ่งทำหน้าที่ตอบสนองต่อผู้ใช้งานได้อย่างเหมาะสมตามวัตถุประสงค์นั้นๆ ซึ่งก่อนทดสอบเครื่องมือแพทย์จะถูกนำมาจัดประเภทโดยใช้หลักเกณฑ์ที่ระบุไว้ใน ISO10993-1^[4] ซึ่งเป็นการจัดประเภท

ตามลักษณะการสัมผัส (Surface, External communicating, Implant device) และระยะเวลาในการสัมผัสของเครื่องมือแพทย์ (น้อยกว่า 24 ชั่วโมง ตั้งแต่ 24 ชั่วโมง – 30 วัน และมากกว่า 30 วัน) เพื่อใช้ระบุวิธีทดสอบ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การพิจารณาวิธีทดสอบสำหรับเครื่องมือแพทย์

Medical device categorization by			Biological effect							
Category	nature of body contact (see 5.2) Contact	contact duration (see 5.3) A – limited (≤ 24 h) B – prolonged (> 24 h to 30 d) C – permanent (> 30 d)	Cytotoxicity	Sensitization	Irritation or intracutaneous reactivity	Systemic toxicity (acute)	Subchronic toxicity (subacute toxicity)	Genotoxicity	Implantation	Haemocompatibility
Surface device	Skin	A	X ^a	X	X					
		B	X	X	X					
		C	X	X	X					
	Mucosal membrane	A	X	X	X					
		B	X	X	X					
		C	X	X	X		X	X		
	Breached or compromised surface	A	X	X	X					
		B	X	X	X					
		C	X	X	X		X	X		
External communicating device	Blood path, indirect	A	X	X	X	X				X
		B	X	X	X	X				X
		C	X	X		X	X	X		X
	Tissue/bone/dentin	A	X	X	X					
		B	X	X	X	X	X	X	X	
		C	X	X	X	X	X	X	X	
	Circulating blood	A	X	X	X	X				X
		B	X	X	X	X	X	X	X	X
		C	X	X	X	X	X	X	X	X
Implant device	Tissue/bone	A	X	X	X					
		B	X	X	X	X	X	X	X	
		C	X	X	X	X	X	X	X	
	Blood	A	X	X	X	X	X		X	X
		B	X	X	X	X	X	X	X	X
		C	X	X	X	X	X	X	X	X

^a The crosses indicate data endpoints that can be necessary for a biological safety evaluation, based on a risk analysis. Where existing data are adequate, additional testing is not required.

จากตารางที่ 1 จะเห็นได้ว่าวิธีทดสอบที่ต้องทำเป็นพื้นฐาน ได้แก่ ความเป็นพิษต่อเซลล์ (Cytotoxicity) (ISO10993-5)^[5], การแพ้ (Sensitization) (ISO10993-10)^[6], และ การระคายเคือง (Irritation) (ISO10993-23)^[7] ซึ่งสามารถสรุปได้ดังตารางที่ 2 สารทดสอบสำหรับการแพ้และการระคายเคืองจะมีลักษณะเหมือนกัน แต่การทดสอบจะต้องแยกออกจากกัน เนื่องจากกลไกที่ก่อให้เกิดปฏิกิริยานั้นต่างกัน โดยการระคายเคืองส่วนใหญ่จะเป็นลักษณะเฉียบพลัน (Acute) เช่น ปฏิกิริยาแดงของผิวหนังเมื่อโดนความร้อนหรือสารเคมีที่กัดกร่อน ในขณะที่การแพ้อาจจะเกิดขึ้นทันทีหรือหลังจากที่สัมผัสสารทดสอบเป็นเวลานานจึงเกิดแสดงปฏิกิริยา (Repetitive) เช่น อาการคันบนผิวหนังเมื่อใช้สารทำความสะอาดเป็นระยะเวลาหนึ่ง เป็นต้น

ตารางที่ 2 วัตถุประสงค์ ประเภทการทดสอบ และตัวอย่างสารทดสอบสำหรับวิธีทดสอบพื้นฐาน

วิธีทดสอบ	วัตถุประสงค์	ประเภทการทดสอบ	ตัวอย่างสารทดสอบ
Cytotoxicity*	เพื่อศึกษาการตอบสนองทางชีวภาพในเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม	Extract test	เครื่องมือแพทย์หรือวัสดุทางการแพทย์
		Direct contact test	ทุกชนิด
		Indirect contact test	
Sensitization	เพื่อประเมินอันตรายจากการสัมผัสสารเคมีที่ปนเปื้อนจากเครื่องมือแพทย์หรือวัสดุทางการแพทย์อันอาจจะก่อให้เกิดการแพ้บนผิวหนัง	Murine local lymph node assay*	เครื่องมือแพทย์หรือวัสดุทางการแพทย์ ทุกชนิด
		Guinea pig maximization test (GPMT)	เครื่องมือแพทย์หรือวัสดุทางการแพทย์ ได้ผิวหนัง เช่น ไหมเย็บ โพลีเมอร์สमानผิวหนัง ซิลิโคน
		Closed-patch test (Buehler test)	เครื่องมือแพทย์หรือวัสดุทางการแพทย์ สารทดสอบที่สัมผัสบนผิวหนัง เช่น ผ้า ก๊อช พลาสเตอร์ เทปปิดแผล หน้ากากอนามัย ถุงมือยาง แผ่นดูดซับของเหลว สำหรับผู้ป่วยติดเตียง
		Specific irritation tests	สารทดสอบที่ใช้บริเวณจำเพาะ เช่น คอนแทคเลนส์ วัสดุจัดฟัน ถุงยางอนามัย อุปกรณ์ป้องกันการตั้งครรภ์ อุปกรณ์สวนล้าง
Irritation	เพื่อประเมินอันตรายจากการสัมผัสสารเคมีที่ปนเปื้อนจากเครื่องมือแพทย์หรือวัสดุทางการแพทย์อันอาจจะก่อให้เกิดการระคายเคือง	Skin exposure	เครื่องมือแพทย์หรือวัสดุทางการแพทย์ สารทดสอบที่สัมผัสบนผิวหนัง
		Intracutaneous (intradermal) administration	เครื่องมือแพทย์หรือวัสดุทางการแพทย์ ได้ผิวหนัง
		Specific irritation tests	สารทดสอบที่ใช้บริเวณจำเพาะ เช่น คอนแทคเลนส์ วัสดุจัดฟัน ถุงยางอนามัย อุปกรณ์ป้องกันการตั้งครรภ์ อุปกรณ์สวนล้าง
		– Ocular	
		– Oral mucosa	
		– Penile	
		– Rectal	
		– Vaginal	

*ศูนย์สัตว์ทดลองแห่งชาติ มหาวิทยาลัยมหิดล ยังไม่เปิดให้บริการ ข้อมูล ณ วันที่ 1 กรกฎาคม 2565

รองจาก 3 วิธีทดสอบข้างต้น คือ การทดสอบเพื่อประเมินความเป็นพิษต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกาย (Systemic toxicity) (ISO10993-11) ^[8] ซึ่งเป็นการศึกษาร่างกายทั้งระบบหลังจากการให้สารทดสอบ ได้แก่ การศึกษาความเป็นอยู่ การกินน้ำและอาหาร พฤติกรรม การตรวจร่างกายทั้งระบบ เช่น ระบบตาและสังเกตการมองเห็นของสัตว์ ระบบประสาทและสรี

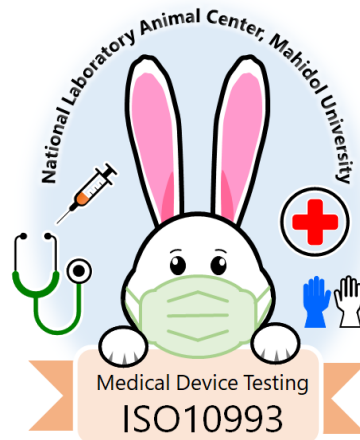
วิทยา อีกทั้งยังมีการศึกษาทางโลหิตวิทยา (Blood chemistry) และการตัดชิ้นเนื้อส่วนที่สนใจเพื่อทำพยาธิวิทยา (Pathology) โดย Systemic toxicity สามารถแบ่งประเภทตามระยะเวลาศึกษา ได้แก่

- แบบเฉียบพลัน (Acute): ศึกษาที่เวลาน้อยกว่า 72 ชั่วโมง หลังจากให้สารทดสอบไปแล้ว 24 ชั่วโมง
- แบบกึ่งเฉียบพลัน (Subacute): ศึกษาที่เวลาดั้งแต่ 72 ชั่วโมง ถึง 28 วัน หลังจากให้สารไปแล้ว 24 ชั่วโมง
- แบบกึ่งเรื้อรัง (Sub-chronic): ศึกษาที่ระยะเวลาน้อยกว่า 10% ของอายุสัตว์ หรือโดยส่วนมาก 90 วัน
- แบบเรื้อรัง (Chronic): ศึกษาที่ระยะเวลายาวนานหรือโดยประมาณ 6 – 12 เดือน

วิธีให้สารทดสอบของเครื่องมือแพทย์จะขึ้นอยู่กับวัตถุประสงค์ในการใช้ (Purpose) หรือข้อบ่งชี้ (Indication) ตามแต่เจ้าของผลิตภัณฑ์หรือหน่วยงานให้การรับรองมาตรฐานร้องขอให้ทดสอบ ส่วนใหญ่จะเป็นลักษณะฝังวัสดุทดสอบ (Implantation) ซึ่งเป็นวิธีที่สามารถดัดแปลงได้ตามการทดสอบ โดยมีวิธีทดสอบ ISO10993-6^[9] ที่สามารถใช้เป็นหลักมาตรฐานในการให้สารทดสอบ เนื้อหา ISO10993-6 ประกอบไปด้วยการฝังวัสดุทดสอบเข้าใต้ผิวหนัง (Subcutaneous tissue) ใต้กล้ามเนื้อ (Muscle) ในกระดูก (Bone) และรายละเอียดการประเมินผลสำหรับการฝังวัสดุทดสอบ

นอกจากนี้ ISO10993 ยังมีวิธีการทดสอบอื่นๆ ทั้งในระดับเซลล์และการทดสอบในสัตว์เพื่อให้ครอบคลุมการประเมินความเข้ากันได้ทางชีวภาพของเครื่องมือแพทย์ในระยะก่อนคลินิก (Pre-clinic) เช่น การประเมินความเข้ากันได้กับโลหิต (Hemocompatibility) (ISO10993-4) ความเป็นพิษต่อหน่วยพันธุกรรม (Genotoxicity) (ISO10993-3) เป็นต้น โดยในปัจจุบันกองควบคุมเครื่องมือแพทย์ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ยอมรับวิธีทดสอบของชุดมาตรฐาน ISO10993 เพื่อยื่นคำขออนุญาตหรือแจ้งรายละเอียดเครื่องมือแพทย์^[10]

ศูนย์สัตว์ทดลองแห่งชาติ มหาวิทยาลัยมหิดล นอกจากเป็นแหล่งผลิตสัตว์ทดลองแล้ว ได้เปิดให้บริการทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสารทดสอบโดยดำเนินการทดสอบตามหลักการ OECD GLP ในผลิตภัณฑ์สารเคมี ยา อาหารเสริม เครื่องสำอาง และผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดประเภทต่างๆ แล้ว ปัจจุบันได้เปิดรับการทดสอบเพิ่มเติมด้านเครื่องมือแพทย์และวัสดุทางการแพทย์อื่นๆ ในสัตว์ทดลองตามวิธีทดสอบ การแพ้ (Sensitization) (ISO10993-10), การระคายเคือง (Irritation) (ISO10993-23), ความเป็นพิษต่อร่างกายทั่วไป (Systemic toxicity) (ISO10993-11), และ การฝังวัสดุทดสอบ (Implantation) (ISO10993-6) โดยได้รับการแต่งตั้งให้เป็นผู้ตรวจสอบผลิตภัณฑ์ตามมาตรฐาน มอก.



อ้างอิง

- [1] ศูนย์สัตว์ทดลอง จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. 2564. แหล่งที่มา:
<http://www.culac.chula.ac.th/news/162575434686>
- [2] พระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2562. 2562. *ราชกิจจานุเบกษา*. เล่ม 136 ตอนที่ 56 ก. หน้า 186-212.
- [3] Miclaus, T., Valla, V., Koukoura, A. et al. (2020). Impact of Design on Medical Device Safety. *The Innov Regul Sci*. 54, 839–849. <https://doi.org/10.1007/s43441-019-00022-4>
- [4] International Organization for Standardization. (2018). Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing within a risk management process (ISO Standard No. 10993-1). Retrieved from <https://www.iso.org/standard/68936.html>
- [5] International Organization for Standardization. (2009). Biological evaluation of medical devices – Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity (ISO Standard No. 10993-5). Retrieved from <https://www.iso.org/standard/36406.html>
- [6] International Organization for Standardization. (2021). Biological evaluation of medical devices – Part 10: Tests for skin sensitization (ISO Standard No. 10993-10). Retrieved from <https://www.iso.org/standard/75279.html>
- [7] International Organization for Standardization. (2021). Biological evaluation of medical devices – Part 23: Tests for irritation (ISO Standard No. 10993-23). Retrieved from <https://www.iso.org/standard/74151.html>
- [8] International Organization for Standardization. (2017). Biological evaluation of medical devices – Part 11: Tests for systemic toxicity (ISO Standard No. 10993-11). Retrieved from <https://www.iso.org/standard/68426.html>
- [9] International Organization for Standardization. (2016). Biological evaluation of medical devices – Part 6: Tests for local effects after implantation (ISO Standard No. 10993-6). Retrieved from <https://www.iso.org/standard/61089.html>
- [10] แนวทางการจัดเตรียมเอกสารสำหรับเครื่องมือแพทย์ที่ไม่ใช่เครื่องมือแพทย์สำหรับการวินิจฉัยภายนอกร่างกาย (non-in vitro diagnostic medical device) สำหรับการยื่นคำขออนุญาตหรือแจ้งรายละเอียดเครื่องมือแพทย์. 2560. *กองควบคุมเครื่องมือแพทย์ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข*.