

2018 年 5 月 24 日

ISO TC/194 WG12 Delft 会議報告

報告者：(一財) 食品薬品安全センター 金澤由基子
国立医薬品食品衛生研究 加藤玲子

1. 会議名 ISO/TC194/WG12
2. 開催地 オランダ／デルフト
3. 開催日 2018 年 4 月 26 日
4. 出席者 WG12 出席者は下記の通り（敬称略）
座長 Anita Sawyer（アメリカ）、他 5 カ国 11 名（日本 2 名：金澤、加藤）

5. 討議内容

ソウル会議に引き続き、10993-12 定期見直し投票後に提出された USA のコメントを反映し Molly Ghosh が作成した改訂版文書のたたき台について議論した。

＊ Annex D の削除についての提案に対する議題が主要課題となった。

FDA の Molly Ghosh の主張は下記の通り。

・10993-12 は生物学的試験のためのサンプル調製に特化した規格であり、化学的特徴付けや毒性学的リスク評価への言及は ISO 10993-12 からは削除すべきである。→ハザード特定および毒性学的リスク評価に対する化学的特徴付けアプローチは、それぞれ ISO 10993-18 及び ISO 10993-17 で取り扱われている。（そちらに移行する？）

・現状の Annex D では抽出溶媒としてメタノール、アセトン、イソプロパノール：ヘキサン（50:50）及びヘキサンが推奨されているが、すべての高分子を用いた機器について、これらの溶媒を推奨する理由を説明する必要がある。

・Annex D では過酷抽出(Exhaustive extraction)が推奨されているが、完全な抽出が達成されたかどうかを決定する指針は示されていない。

・高分子材料の陰性物質として推奨されている HDPE と陽性物質として推奨されている ZDBC 及び Buna-N（含有ポリウレタン？）をメタノール、アセトンおよびヘキサンで抽出し、化学分析および生体適合性（細胞毒性）試験を実施したところ以下の 3 つの問題点があった。

1：3 つの溶媒すべてにおいて、ZDEC および Buna-N を含むポリマーの著しい膨潤、微粒子生成および分解が観察された。これらの結果は、試験されたポリマーが破損したことを示唆している。（有機溶媒以外でも膨潤が起こる）

2：GC-MS 分析の結果、（抽出物の）乾燥及び再構成ステップの後、揮発性及び半揮発性化合物を有意な欠失が示された。（他の抽出でも揮発性物質は欠失する）

3：細胞毒性試験に適合させるため残留物を培養液中で再構成するのは困難である。残留物のほとんどが培養液に溶解できずに、細胞毒性試験を行うことができない。

(培地ではなく DMSO やアセトンに溶解して添加することも可能)

Evaluation of Sample Preparation Methods in the ISO 10993-12 Standard: problems Associated with Exhaustive Extraction of Polymeric materials for Biological Evaluation, SOT poster, 2018)

→ 適切な溶媒での過酷抽出により、機器から抽出可能な最大量が得られることは認められているが、抽出により得られた残留物がその後の試験に適切な溶媒に完全溶解しなかった場合、正しい評価ができない。完全に溶解されるとしても、溶媒自体に毒性がある場合、試験に適用させるために希釈(適用量の制限)が必要となり、過酷抽出した意味が薄れてしまう。

・過酷抽出を推奨するためには、従来の Extractables & Leachables の方法で得られる抽出物より、多くの種類・量が得られることが確認されている必要がある。もしデータがあるのであれば、示しておく必要がある。

⇒以上の Annex D の削除についての提案に対して、日本からは、毒性評価が他の試験で補完できない遺伝毒性試験や感作性試験に限って過酷抽出を行っていること、機器(材料)のリスクアセスメントとしては必要と考えているし、ガイダンスの本体ではなく Annex であることからこのまま Annex D を保持して良いとの意見を述べた。(他にも支持する国あり)

・Anita が WG6 (遺伝毒性) 及び WG8 (感作性試験) での過酷抽出の部分の考え方について確認する。

* Anita が修正していた、37℃抽出を 24 時間で行うとの提案は却下され、72 時間抽出に戻された。

* Annex A の実験対照の表 A-1 に試験として刺激性と溶血性試験の陽性対照として Y-4 が追加された。(溶血性は Y-3 が陽性対照なので次回修正)

* CD へ進むこととなり、今回の会議で議論されたことを含む CD の素案を一ヶ月以内に委員に送りコメントを求める。それを元に作成された CD のドラフトを 2018/07/13 までに提出する予定である。ベルリン会議でさらに討議する。

* WG15 から移った RRS の結果を取りまとめて、その内容を Part 12 に入れ込む予定となっていたが、Anita からの報告はなかった。→WG15 で 10 月に配布された試験サンプルに対する抽出条件に関する RRS が引き続き行われている。Anita から現段階での結果の報告はなく、WG12 の会議後、RRS 参加者による Web 会議がとり行われるとのことであった。

6. 次回開催の場所と日程

ベルリン(ドイツ)、2018 年 12 月 3-7 日