

201203003B

厚生労働科学研究費補助金

地球規模保健課題推進研究事業

国際標準化機構 (ISO) 及び国際電気標準会議 (IEC) における  
医療機器の各種国際規格の策定に関する研究

平成 23, 24 年度 総合研究報告書

研究代表者 薮島由二

平成 25 (2013) 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金

地球規模保健課題推進研究事業

国際標準化機構 (ISO) 及び国際電気標準会議 (IEC) における  
医療機器の各種国際規格の策定に関する研究

平成 23, 24 年度 総合研究報告書

研究代表者 齋島由二

平成 25 (2013) 年 3 月

平成 23, 24 年度 厚生労働科学研究費補助金  
地球規模保健課題推進研究事業

国際標準化機構 (ISO) 及び国際電気標準会議 (IEC) における  
医療機器の各種国際規格の策定に関する研究

目 次

I. 総合総括研究報告書

|   |   |
|---|---|
| 国際標準化機構 (ISO) 及び国際電気標準会議 (IEC) における医療機器<br>の各種国際規格の策定に関する研究 (小野哲章・齧島由二) | 1 |
|---|---|

II. 総合分担研究報告書

|   |    |
|---|----|
| (1) 医療機器に係る工学的見地からの具体的事例に関する研究<br>(小野哲章・齧島由二) | 7  |
| (2) ISO/TC194/WG9 ラウンドロビンテスト支援研究 (松岡厚子)       | 15 |
| (3) 医療波形情報の ISO 化活動に関する支援 (横井英人)              | 19 |

III. 政策的提言

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| 政策的提言 (ISO/IEC 医療機器規格策定戦略研究班) | 25 |
|-------------------------------|----|

## 研究協力者一覧

|       |                                     |
|-------|-------------------------------------|
| 池野谷崇臣 | 日本医療機器学会                            |
| 犬飼香織  | テルモ株式会社                             |
| 岩崎清隆  | 早稲田大学先端生命医科学センター                    |
| 岩橋四郎  | 日本光学工業協会                            |
| 浦富恵輔  | 日本医療器材工業会                           |
| 大熊一夫  | 日本歯科大学新潟生命歯学部歯科理工学講座                |
| 小倉英夫  | 日本歯科大学新潟生命歯学部歯科理工学講座                |
| 加藤英夫  | 日本臨床検査標準協議会                         |
| 香取輝美  | 財団法人 食品薬品安全センター秦野研究所                |
| 鹿糠実香  | テルモ株式会社                             |
| 神谷正己  | 日本画像医療システム工業会                       |
| 合田忠弘  | 九州大学大学院総合理工学研究院融合創造理工学部門 電気理工学講座    |
| 駒木秀明  | 日本ファインセラミックス協会                      |
| 斎藤健一  | 日本ゴム工業会コンドーム協議会                     |
| 坂口圭介  | テルモ株式会社                             |
| 新藤智子  | 財団法人 食品薬品安全センター秦野研究所                |
| 鈴木数広  | 日本医療器材工業会                           |
| 曾根原誠  | 電子情報技術産業協会                          |
| 竹下道孝  | 日本ゴム工業会                             |
| 竹ノ内美香 | テルモ株式                               |
| 竹花一哉  | 関西医科大学内科学第二講座                       |
| 内藤正章  | 日本光電工業株式会社                          |
| 内藤正義  | 日本医療機器産業連合会                         |
| 中山雅晴  | 東北大学病院 循環器内科                        |
| 野田 穆  | 日本歯科商工協会                            |
| 野間貴久  | 香川大学医学部循環器・腎臓・脳卒中内科                 |
| 橋本 隆  | 日本歯科材料器械研究協議会                       |
| 平井正明  | MFER 委員会／日本光電工業株式会社                 |
| 廣瀬志弘  | 独立行政法人 産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門 |
| 福井千恵  | 国立医薬品食品衛生研究所                        |
| 三村智憲  | 株式会社日立ハイテクノロジーズ                     |
| 宮田文隆  | 日本歯科器械工業協同組合                        |
| 村松寛昭  | 日本歯科材料工業協同組合                        |
| 室田知美  | テルモ株式会社                             |
| 山影康次  | 財団法人 食品薬品安全センター秦野研究所                |
| 山口典久  | 株式会社ニデック                            |
| 山下克巳  | 日本医療機器工業会                           |
| 山本佳子  | 日本歯科材料器械研究協議会                       |

# I . 総合総括研究報告書

## 総合総括研究報告書

平成 23, 24 年度厚生科学研究費補助金（地球規模保健課題推進）研究事業  
国際標準化機構（ISO）及び国際電気標準会議（IEC）における医療機器の各種国際規格の  
策定に関する研究（H23-地球規模-指定-003）

### 研究代表者

平成 23 年度 小野 哲章 滋慶医療科学大学院大学医療管理学研究科医療安全管理専攻  
平成 24 年度 藪島 由二 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部

### 研究分担者

平成 23 年度 藪島 由二 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部  
松岡 厚子 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部  
横井 英人 香川大学医学部附属病院 医療情報部  
平成 24 年度 小野 哲章 滋慶医療科学大学院大学医療管理学研究科 医療安全管理専攻  
松岡 厚子 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部  
横井 英人 香川大学医学部附属病院 医療情報部

### A. 研究要旨

国際基準である ISO/IEC 基準に原案を提案するには、いくつかの道があるが、本研究では当初の計画に基づき、(1) 国際的に提案できる JIS 及びその他の基準等の検索、(2) 発信すべき医療機器・技術・手法の新規提案、(3) 現行の ISO/IEC 規格改良のためのデータ収集と次期改正への提案について検討した。

(1) については、関連団体へのヒヤリング調査及び ISO/IEC 国内審議団体へのアンケート調査を行い、国際規格化の現状と成功例・失敗例の分析を行った。(2) については、「歯科用 CAD/CAM マシンで作製する修復物の精度に関する新しい評価方法」及びそれに次ぐ新たな規格「Accuracy of machined indirect restorations – Test methods and marking」を国際標準化するケーススタディのほか、「医療波形情報の ISO 化活動に関する支援」として MFER を用いて再構築した 18 誘導心電図を用いた後壁梗塞の診断能及び「溶血性試験用陽性対照材料の開発と性能評価」に関するケーススタディを実施した。(3) については、ISO/TC194/WG9 が担当する医用材料の血液適合性評価のための試験法である ISO 10993-4 の改訂作業に伴う溶血性試験／ラウンドロビンテストの支援を行った。

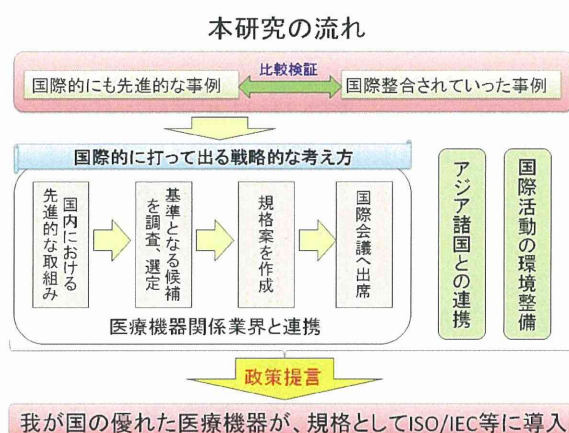
また、医療機器関係業界との連携のもと、2 年間に渡って収集した知見に基づき、国際的に提案できる基準の選別や原案策定過程への提案を含めて、国家的にサポートする体制の構築、国際標準化に関する戦略的な考え方や提案可能な具体的な基準等について取りまとめた「医療機器規格・基準の国際標準化戦略に係る政策的提言」を作成した。

### B. 研究目的

近年、国際市場の拡大に伴い、医療機器に関する各国の法規制を整合化する動きが活発化している。GHTF ではグローバルな整合作業が進められており、その他、ISO や IEC では医療機器の性能や試験法等、有効性と安全性に関する各種規格・基準の国際整合化が行われている。一方、我が国の医療機器には品質や性能等の優れた製品が多く存在するが、これらの製品の規格を ISO/IEC 等に積極的に導入し、日本発の良質な医療機器（ソフトウェアを含む）を障壁なく国際的に進出させる環境を整備することが、我が国の患者の利益、医療機器産業振興、国家戦略として重要な課題となっている。そこで本研究では、医療機器関係業界と連携を図りつつ、国際的に提案できる基準の選別や原案策定過程への提案を含めて、国家的にサポートする体制の構築について検討し、国際標準化に関する戦略的な考え方や提案可能な具体的な基準等について取りまとめ、政策的な提言を行うことを目指して関連する調査・研究を実施した（下図）。

平成 23 年度は、国際的に提案できる日本工業規格 (JIS) 及びその他の基準等を検索するため、業界団体にヒヤリングを行ったと共に、ISO/IEC 国内審議団体の活動状況や成果等のほか、国際整合を行う上で重要となる事項・要望等をアンケート形式により調査した。また、発信すべき医療機器・技術・手法の新規提案及び現行の ISO/IEC 規格改良のためのデータ収集と次期改正への提案について検討するため、国際標準化に関する実例として、歯科分野、医療情報分野及び試験法分野に関する 3 つのケーススタディを立ち上げた。

平成 24 年度の本研究では、これら 3 つのケーススタディを引き続き実施したと共に、ISO/TC194 における将来の標準化を視野に入れて新たなケーススタディを立ち上げ、溶血性試験用陽性対照材料の開発に向けて基礎データを収集した。また、これらのケーススタディを通して得られた知見のほか、平成 23 年度に実施したヒヤリング及びアンケート調査により得られた結果を踏まえ、医療機器関係業界との連携のもと、国際標準化活動を国家的にサポートする体制の構築、国際標準化に関する戦略的な考え方や提案可能な具体的な基準等について取りまとめた「医療機器規格・基準の国際標準化戦略に係る政策的提言」を作成した。



## C. 研究方法

### (1) 国際的に提案できる JIS 及びその他の基準等の検索

#### 1-1. ヒヤリング調査

ISO 等の国際規格が存在しないと共に、国際的に提案可能な日本独自の JIS 規格を検索するため、日本医療器材工業会及び日本歯科商工協会を対象として、それぞれ平成 23 年 7 月 20 日、同年 7 月 29 日にヒヤリング調査を行った。

#### 1-2. アンケート調査

ISO・IEC/TC 国内委員会の活動状況のほか、国際標準化の成功事例、失敗事例及び整合せざるを得なかった事例とその要因等に関する情報を収集するため、平成 23 年 8 月 8 日付けで、医療機器を取り扱う ISO/IEC 国内審議団体を対象としてアンケート調査を実施した。設問数は 9 項目、回答締め切りは同年 9 月末とした。

### (2) ケーススタディ

発信すべき医療機器・技術・手法の新規提案及び現行の ISO/IEC 規格改良のためのデータ収集と次期改正への提案を行うために実施した以下のケーススタディの研究方法については、該当する総合分担研究報告書、平成 23 年度及び平成 24 年度分担研究報告書を参照して頂きたい。

#### 2-1. 小野・齋島班（歯科分野・試験法分野）

- ・ 歯科用 CAD/CAM マシンで作製する修復物の精度に関する新しい評価方法」及び本規格に次ぐ新たな規格「Accuracy of machined indirect restorations – Test methods and marking」の提案
- ・ 溶血性試験用陽性対照材料の開発と性能評価

#### 2-2：松岡班（試験法分野）

- ・ ISO/TC194/WG9 ラウンドロビンテスト支援研究

#### 2-3：横井班（医療情報分野）

- ・ 医療波形情報の ISO 化活動に関する支援

### (3) 政策的提言の作成

ISO/IEC 国内審議団体の代表者（6 団体：総計 5 名）のほか、電気通信分野の国際標準化に精通した専門家 1 名を研究協力者として招聘し、研究分担者、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理

室及び医薬品医療機器総合機構（PMDA）の担当官を交えて政策的提言の内容構成等について討議した。

#### D. 研究結果

##### (1) 国際的に提案した又は提案可能な日本独自の規格等

###### 1-1. 既存 JIS に関するヒヤリング調査結果

日本医療器械工業会及び日本歯科商工協会をはじめとした関連団体にヒヤリングを行った。既存 JIS の中には国際標準化されていない規格も存在するが、諸外国（欧米）は医療機器の構成部位毎に関連する ISO/IEC 規格を引用して仕様を決定し、評価を行っているため、製品全体としての規格を必要としない。しかし、針、カテーテル、チューブ等は製品の目的や仕様をまとめた方が理解し易いため、要求事項を整理して 1 つの規格に統合することは有益であることが判明した。本ヒヤリング調査結果の詳細については、小野・靛島班の総合分担研究報告書及び平成 23 年度分担研究報告書を参照して頂きたい。

###### 1-2. アンケート調査結果

ISO/IEC 国内審議団体の活動状況や成果等のほか、国際整合を行う上で重要となる事項・要望等をアンケート形式により調査した。本アンケート調査により収集した意見・要望の中には本研究の遂行に関する有用なヒントが含まれており、最終的な目標である政策提言を行う上で非常に有益であった。本アンケート調査結果の詳細については、小野・靛島班の総合分担研究報告書及び平成 23 年度分担研究報告書を参照して頂きたい。

##### (2) ケーススタディ

本研究の目標の 1 つは、我が国の新技術及び新機器に関する規格を世界へ発信することにある。新技術・新機器の種類と国際的な規格化に至る過程は多種多様であることから、その発信方法の検討には、幾つかの事例を実際に提示することが有益である。そこで本研究では、以下に示したケーススタディを実施した。

###### 2-1. 小野・靛島班（歯科分野・試験法分野）

「歯科用 CAD/CAM マシンで作製する修復物の精度に関する新しい評価方法」に関する規格を国際標準化するケーススタディを平成 23 年度に立ち上げた。本規格を協議するために新設された ISO/TC106/SC9 はコンビーナ及び幹事国ともに日本が取得した。ISO/TC106/SC9/WG1 への日本からの提案規格である「ISO/FDIS 12836 : Dentistry — Digitizing devices for CAD/CAM systems for indirect dental restorations — Test methods to assess the accuracy」は平成 24 年 8 月に実施された投票において、賛成 12 カ国、反対 2 カ国の結果をもって承認され、同年 10 月 1 日に ISO 規格として発行された。平成 24 年度は、本規格に次ぐ新たな規格として、「Accuracy of machined indirect restorations – Test methods and marking」に関する検証データを収集し、平成 24 年 10 月に開催された ISO/TC106/SC9 総会において新規提案に向けた概要説明を行い、平成 25 年 1 月に本新規規格に関する WD を ISO 事務局に提出した。

平成 24 年度は、将来の標準化を視野に入れて新たなケーススタディを立ち上げ、溶血性試験用陽性対照材料の開発に向けて基礎データを収集した結果、Genapol X-080 含有ヒートプレス PVC シートが良好な陽性対照材料として利用できることを見出した。また、本事業において別グループ（松岡班）が実施しているケーススタディである「ISO/ TC194/WG9 溶血性試験ラウンドロビントテスト支援研究」に寄与するため、本研究において開発した陽性対照材料を試料として提供し、その性能を詳細に検討した。

歯科分野の提案規格及び溶血性試験用陽性対照材料の開発に関する検証試験結果の詳細は、小野・靛島班の総合分担研究報告書、平成 23 年度及び平成 24 年度分担研究報告書を参照して頂きたい。

###### 2-2. 松岡班（試験法分野）

ISO/IEC における医療機器の標準化文書の策定に、日本として積極的に関わっていくための手法を研究するために相応しいケーススタディとして、表題の研究を取り上げた。

ISO/TC194 (医療機器の生物学的評価)/WG9 (血液適合性) は、担当文書 ISO 10993-4:2002 及び Amd 1:2006 の改正に向け、溶血性試験に関する多施設国際共同検証試験（ラウンドロビントテスト：RRT）の実施を計画した。平成 23 年度及び 24 年度の 2 年間に渡り、本研究班が支援した 2 機関が、WG9 の Convenor Dr.



Michael Wolf のとりまとめる溶血性試験プロトコルの最終化作業に参画し、サンプル選定と文書校正を完了させた（文書発行 2012 年 11 月 19 日）。また、残念ながら、RRT は予定どおりには進行せず、本研究期間内に試験材料が配布されなかったため、平成 23 年度には溶血性既知の材料を、平成 24 年度には、本研究班で開発中の陽性対照候補材料を使って、RRT の予備検討を行った。本ケーススタディから学んだ ISO/IEC 対応戦略について考察する。

### 2-3. 横井班（医療情報分野）

医療機器の標準規格の中で、特に医療情報に関して日本から提案されているものは必ずしも多くない。医療波形に関する規格である MFER は、2007 年に発行された ISO 規格 (TS) で、日本から提案されて規格化されたものであるが、IS としての審議に際して、その臨床的有用性についての研究文献が少ないとの指摘を受けている。これを受けて、本研究班では同規格を用いた臨床研究を立案し、実施した。症例数が十分でない等、有意な知見とは言い切れないが、12 誘導心電図から本規格を通して波形処理し、導出した 18 誘導心電図が、後下壁の心筋虚血の診断の一助になる可能性が示唆された。

### (3) 政策的提言及び関連資料の作成

本研究班の最終目標である「医療機器規格・基準の国際標準化戦略に係る政策的提言」は以下に示した構成とすることが決定された。

#### ◎政策的提言項目

1. はじめに
2. 国際標準化に係る基本的戦略
3. 医療機器分野における国際標準化に必要な諸因子
4. 国際標準として提案した又は提案可能な日本独自の規格等
5. 各国政府の支援状況
6. 日本政府が行うべき財政的支援とその条件

1 項において、本提言は厚生労働省、国立医薬品食品衛生研究所、PMDA、大学等の研究者、学会及び産業界等、医療機器開発に携わる全ての機関及び組織を対象とすることを明記した。国際標準化については、経済産業省において様々な取組が行われている。厚生労働省において医療機器分野の国際標準化を推進するためには、経済産業省との連携を更に強化することが基本的戦略になると思われるため、2 項では、経済産業省が実践している、1) 事業戦略と国際標準化、2) 協調領域と協争領域の線引き、3) 国際標準提案制度の在り方、4) 人材育成・普及啓発に係る取組、5) 我が国における国際標準の基本戦略について概説した。3 項は、平成 23 年度に実施した ISO/IEC 国内審議団体へのアンケート調査結果に基づき、国際標準化を成功させるために必要な各種項目（国に対する要望を含む）のほか、各項目の現状と課題並びに対策・提言等の具体例を取りまとめた。4 項には、平成 23 年度に実施した関連団体へのヒヤリング調査結果に基づき、国際標準として提案した又は提案可能な日本独自の規格等を記載した。また、本研究で実施したケーススタディを通して得られた知見も 4 項に取りまとめた。5 項では、医療機器分野の ISO/IEC 活動に対する各国政府の支援状況について記述した。また、スマートグリッドや電気通信分野等、国家プロジェクトとして活動する比較的大きな TC は国からの直接的な援助を受けている事例が多いため、米国、EU 及び韓国における国家的な支援体制の内容を紹介し、日本に残された検討課題についても概説した。6 項は、5 項とも関連する項目であり、医療機器分野の国際標準化事業を日本政府として財政的に支援する必要性のほか、同支援を行うための条件等について取りまとめた。

各項目の詳細は平成 24 年度研究報告書に添付した「医療機器規格・基準の国際標準化戦略に係る政策的提言」及びその関連資料（資料 1-7）を参照して頂きたい。

## E. 考 察

我が国の医療機器に関する基準としては JIS があるが、我が国の医療機器行政では許認可のための技術基準として JIS が使われることが多く、他の分野以上に同規格の重要性は高い。JIS 原案は、最近では医療機器業界が関連する ISO/IEC 等の国際規格を翻訳して作成するケースが多い。一方、我が国の医療機器には品質や性能等の優れた製品が多く存在するが、これらの製品の規格を ISO/IEC 等に積極的に導入

し、日本発の良質な医療機器(ソフトウェアを含む)を障壁なく国際的に進出させる環境を整備することが、我が国の患者の利益、医療機器産業振興及び国家戦略として重要な課題となっている。

2年間に渡る調査・研究を通して、我が国の医療機器・技術・手法(ソフトウェアも含む)に関する国際規格化の取り組みは、先進各国と比較して立ち遅れている状況であることが明らかとなった。このような調査の重要性を認識すると同時に、幾つかのケーススタディを実際に行い、クリアすべき問題点を個々に明らかにして行く努力が必要であることも見出すことができ、本研究の重要性を再認識した。

本研究の最終目標である「医療機器規格・基準の国際標準化戦略に係る政策的提言」を産官学連携のもとに事業期間内に作成することができたことは大きな成果と言える。本提言は国のみではなく、医療機器開発に携わる全ての機関・組織・企業等に向けられたものであり、医療機器分野の国際標準化活動の更なる推進を目指し、今後、実施可能な項目から順次実行して行くことが重要である。

## F. 結 論

国際標準化を成功させるための要因を調査するため、4つのケーススタディを実施した。また、医療機器関係業界との連携のもと、2年間に渡って収集した知見に基づき、国際的に提案できる基準の選別や原案策定過程への提案を含めて、国家的にサポートする体制の構築、国際標準化に関する戦略的な考え方や提案可能な具体的な基準等について取りまとめた「医療機器規格・基準の国際標準化戦略に係る政策的提言」を作成した。

## G. 健康危険情報

特になし。

## H. 研究発表

- 1) 藪島由二, 福井千恵, 柚場俊康, 松岡厚子. 溶血性試験用陽性対照材料の開発と性能評価. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム2012 (2012年11月, 仙台).
- 2) Kazama M, Ohkuma K, Ogura H. The new method to fabricate ceramic crown copings from full-sintered zirconia using Nd-YVO<sub>4</sub> nsec laser. 日中歯科医学会2012 (2012年4月, 成都).
- 3) 風間未来, 大熊一夫, 小倉英夫. Nd-YVO<sub>4</sub>レーザーを用いたジルコニアコーピングの新しい加工法—照射条件と加工精度—. 理工誌 31: 488 (2012).
- 4) 風間未来, 大熊一夫, 小倉英夫, CAD/CAM用II級セラミックインレーの歯肉側壁への適合精度. 第56回日本歯科理工学会学術講演会 (2010年8月, 岐阜).
- 5) 大熊一夫, 後藤真一, 小倉英夫, CAD/CAM用セラミックインレーの形成方法. 第54回日本歯科理工学会学術講演会 (2009年7月, 鹿児島).

参照資料: 特になし

## Ⅱ. 総合分担研究報告書

## 総合分担研究報告書

平成 23, 24 年度厚生科学研究費補助金（地球規模保健課題推進）研究事業  
国際標準化機構（ISO）及び国際電気標準会議（IEC）における医療機器の各種国際規格の  
策定に関する研究（H23-地球規模-指定-003）

### 分担研究課題名

医療機器に係る工学的見地からの具体的事例に関する研究

#### 研究代表者

平成 23 年度 小野 哲章 滋慶医療科学大学院大学医療管理学研究科医療安全管理専攻  
平成 24 年度 配島 由二 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部

#### 研究分担者

平成 23 年度 配島 由二 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部  
平成 24 年度 小野 哲章 滋慶医療科学大学院大学医療管理学研究科医療安全管理専攻

#### 協力研究者

##### ◎ケーススタディ

小倉英夫 日本歯科大学新潟生命歯学部  
歯科理工学講座  
大熊一夫 日本歯科大学新潟生命歯学部  
歯科理工学講座

##### ◎ヒヤリング調査

浦富恵輔 日本医療器材工業会  
野田 穆 日本歯科商工協会  
宮田文隆 日本歯科器械工業協同組合  
村松寛昭 日本歯科材料工業協同組合

##### ◎アンケート調査窓口等

池野谷崇臣 日本医療機器学会  
岩橋四郎 日本光学工業協会  
加藤英夫 日本臨床検査標準協議会  
駒木秀明 日本ファインセラミックス協会  
斎藤健一 日本ゴム工業会コンドーム協議会  
鈴木数広 日本医療器材工業会  
曾根原 誠 電子情報技術産業協会

竹下道孝 日本ゴム工業会  
内藤正義 日本医療機器産業連合会  
福井千恵 国立医薬品食品衛生研究所  
神谷正己 日本画像医療システム工業会  
山下克巳 日本医療機器工業会  
山本佳子 日本歯科材料器械研究協議会

##### ◎政策的提言

合田忠弘 九州大学大学院総合理工学研究院  
融合創造理工学部電気理工学講座  
内藤正章 日本光電工業株式会社  
橋本 隆 日本歯科材料器械研究協議会

廣瀬志弘 独立行政法人 産業技術総合研究所  
ヒューマンライフテクノロジー研究部門  
三村智憲 株式会社日立ハイテクノロジーズ  
山口典久 株式会社ニデック

#### A. 研究要旨

本研究では、国際標準化活動に対する国家的なサポート体制を構築し、標準化に関する戦略的な考え方や提案可能な具体的な基準等について取りまとめ、政策的な提言を行うことを目指して、(1) 国際的に提案できる JIS 及びその他の基準等の検索、(2) 発信すべき医療機器・技術・手法の新規提案について検討した。

(1) については、日本医療器械工業会及び日本歯科商工協会にヒヤリングを行った。また、ISO/IEC 国内審議団体の活動状況や成果等のほか、国際整合を行う上で重要となる事項・要望等をアンケート形式によ

り調査することによって、政策的提言の基礎となり得る有益な情報を得た。(2)としては、国際標準化に関する事例として、「歯科用 CAD/CAM マシンで作製する修復物の精度に関する新しい評価方法」に関する規格を国際標準化するケーススタディを平成 23 年度に立ち上げた。ISO/TC106/SC9/WG1 への提案規格である「ISO/FDIS 12836 : Dentistry — Digitizing devices for CAD/CAM systems for indirect dental restorations — Test methods to assess the accuracy」は平成 24 年 8 月に実施された投票において承認され、同年 10 月 1 日に ISO 規格として発行された。また、本規格に次ぐ新たな規格として、「Accuracy of machined indirect restorations – Test methods and marking」に関する検証データを収集し、平成 24 年 10 月に開催された ISO/TC106/SC9 総会において新規提案に向けた概要説明を行い、平成 25 年 1 月に本新規規格に関する WD を ISO 事務局に提出した。平成 24 年度は、将来の標準化を視野に入れて新たなケーススタディを立ち上げ、溶血性試験用陽性対照材料の開発に向けて基礎データを収集した結果、Genapol X-080 含有ヒートプレス PVC シートが良好な陽性対照材料として利用できることを見出した。また、本事業において別グループ（松岡班）が実施しているケーススタディである「ISO/TC194/WG9 溶血性試験ラウンドロビンをテスト支援研究」に寄与するため、本研究において開発した陽性対照材料を試料として提供し、その性能を詳細に検討した。

本研究により得られた成果は、研究班全体の最終目標である「医療機器規格・基準の国際標準化戦略に係る政策的提言」の一部として反映された。

## B. 研究目的

本研究では、医療機器関係業界と連携を図りつつ、国際標準化に関する戦略的な考え方や提案可能な具体的な基準等に関する知見を収集することを目的として、関連する調査・研究を実施した。その一環として、平成 23 年度は、国際的に提案できる日本工業規格（JIS）及びその他の基準等を検索するため、業界団体にヒヤリングを行ったと共に、ISO/IEC 国内審議団体の活動状況や成果等のほか、国際整合を行う上で重要となる事項・要望等をアンケート形式により調査した。また、発信すべき医療機器・技術・手法の新規提案について検討するため、国際標準化に関する事例として、「歯科用 CAD/CAM マシンで作製する修復物の精度に関する新しい評価方法」に関する規格を国際標準化するケーススタディを立ち上げ、規格のベースとなるデータを取得する検証実験を行った。また、平成 23, 24 年度に開催された ISO/TC106 関連会議に積極的に参画し、提案規格である「ISO/FDIS 12836 : Dentistry — Digitizing devices for CAD/CAM systems for indirect dental restorations — Test methods to assess the accuracy」及びそれに次ぐ新たな規格である「Accuracy evaluation of machined dental restorations using CAD/CAM」の標準化を目指して活動した。

本ケーススタディのほか、平成 24 年度は新たなケーススタディを立ち上げた。厚生労働省医療機器審査管理室長通知／平成 24 年 3 月 1 日付け薬食機発 0301 第 20 号「医療機器の製造販売承認申請等に必要となる生物学的安全性評価の基本的考え方について」の別添において、細胞毒性試験及び埋植試験については、試験精度を確認するために対照材料を用いることとされている。一方、溶血性試験については対照材料が指定されていない。そこで本研究では、ISO/TC194 における将来の標準化を視野に入れ、基礎データを収集するために溶血毒として知られている各種化合物のサーベイ試験において選定された化学物質を含有するポリ塩化ビニル（PVC）シートを調製し、抽出法及び直接法による溶血性試験を行い、陽性対照材料としての性能を評価した。また、本事業において別グループ（松岡班）が実施しているケーススタディである「ISO/TC194/WG9 溶血性試験ラウンドロビンをテスト支援研究」に寄与するため、本研究において開発した陽性対照材料を試料として提供した。

本研究で得られた知見は、研究班全体の最終目標である「医療機器規格・基準の国際標準化戦略に係る政策的提言」に取り込まれた。

## C. 研究方法

### (1) 国際的に提案できる JIS 及びその他の基準等の検索

#### 1-1. ヒヤリング調査

ISO 等の国際規格が存在しないと共に、国際的に提案可能な日本独自の JIS 規格を検索するため、日本医療器材工業会及び日本歯科商工協会を対象として、それぞれ平成 23 年 7 月 20 日、同年 7 月 29 日にヒヤリング調査を行った。

## 1-2. アンケート調査

ISO・IEC/TC 国内委員会の活動状況のほか、国際標準化の成功事例、失敗事例及び整合せざるを得なかった事例とその要因等に関する情報を収集するため、平成 23 年 8 月 8 日付けで、医療機器を取り扱う ISO/IEC 国内審議団体を対象としてアンケート調査を実施した。設問数は 9 項目、回答締め切りは同年 9 月末とした。

### (2) 発信すべき医療機器・技術・手法の新規提案

#### 2-1. ケーススタディ 1：「歯科用 CAD/CAM マシンで作製する修復物の精度に関する新しい評価方法」

##### 2-1-1. 国際標準化活動

平成 22 年に開催された ISO/TC106 総会（リオデジャネイロ会議）におけるロビー活動の一環として、ドイツ及び米国の代表者と歯科用 CAD/CAM システムの必要性について協議した背景のもと、平成 23 年 9 月に開催された同総会（フェニックス会議）において、「ISO/FDIS 12836：Dentistry — Digitizing devices for CAD/CAM systems for indirect dental restorations — Test methods to assess the accuracy」について討議する新 SC（ISO/TC106/SC9）の設立を日本が提案した。また、平成 24 年 10 月に開催された ISO/TC106/SC9 総会及び ISO/TC106/SC9/ WG1 会議に出席し、本規格に次ぐ新たな規格である「Accuracy evaluation of machined dental restorations using CAD/CAM」の新規提案に向けた事前説明を行った。

##### 2-1-2. 検証実験

###### 2-1-2-1. ISO/FDIS 12836 における CAM 用モデルのデザイン

フェニックス会議において、SC9/WG1（歯科用 CAD/CAM システム）では、測定精度を確認する際、CAD 用モデルとしてインレー型、ブリッジ型及び球体型モデルの全てを利用するか、これら 3 者中の 2 つのモデルを使用するか討議された。

今回、新たに提案した「歯科用 CAD/CAM マシンで作製する修復物の精度に関する新しい評価方法」に係る規格を策定するためには、第一段階として CAM 用モデルをデザインする必要があるため、上記 CAD 用モデルを参考として、1 級インレー、2 級インレー、クラウン及びブリッジ（3 又は 4 ユニット）の CAM 用モデルをコンピュータ上でデザインした。

###### 2-1-2-2. ISO/FDIS 12836 における 2 級 (M0) インレーの精度

上記の 5 種類の CAM 用モデル中、2 級インレーの精度を測定する方法を確立することが最も難易度が高いと思われることから、関連する予備試験を行った。

2 級インレー窩洞を形成した金型を工業用シリコンゴムで印象採得し、硬化後、超硬石膏を注入して模型を作製した。CAD/CAM（Cadim, アドバンス社）を用いて窩洞形状を三次元計測した後、得られたインレー三次元データから切削データを作製した。同データに基づいてセラミックブロックを切削し、インレーを完成させた。インレーを石膏模型に装着し、マイクロ CT（SMX-100CT）を用いて切断面の写真を撮影した後、セラミックと石膏の間隙を測定することにより、高い精度が得られる窩洞の形成方法と CAD/CAM 設定の相関性について検討した。

###### 2-1-2-3. 新規提案「Accuracy of machined indirect restorations – Test methods and marking」に関する検証実験

CAM マシンで作製した精度評価用の歯科用修復物としては、I 級インレー、II 級インレー、クラウン及びブリッジの 4 種を使用し、各修復物に対応する金型を作製した。各修復物の三次元データは各メーカーが独自に準備するため、同一修復物において必ずしも同じとは限らないことから、メーカー毎に CAM データを修正して、精確な修復物を作製した。修復物の作製については、ブロックの形態や寸法を ISO で規定することなく、メーカーに全て任せた。CAM マシンで作製した修復物に対応する金型に装着し、金型の基準面と比較して、突出又は沈下した変位量として精度の測定を行った。金型には角度（テーパー）が付与されているため、CAM マシンで作製された修復物の拡大又は縮小率を小数点以下第一位までの精度 (%) で評価した。

#### 2-2. ケーススタディ 2：「溶血性試験用陽性対照材料の開発と性能評価」

### 2-2-1. サーベイ試験

ジフェニルジスルフィド及び Genapol X-080 をはじめとした 23 種類の化学物質を候補として選択し、極性に応じて PBS 又は DMSO に 50mM の濃度で溶解した。ウサギ脱線維血 1ml を遠心分離し、得られた赤血球画分を PBS で 3 回洗浄後、同容量の PBS に懸濁させて血液試料とした。PBS 2ml に被験物質（終濃度 50 又は 500 $\mu$ M）及び血液 40 $\mu$ l を添加し、37 $^{\circ}$ C でインキュベートした。1、2 及び 4 時間後に試験混液 0.5ml を採取し、遠心分離した後、遠心上清の 413nm における吸光度を測定して溶血性を評価した。

### 2-2-2. 可塑化 PVC の調製

ジエチルヘキシルフタレート（DEHP）30g に PVC パウダー 50g をスパーテルで攪拌しながら緩やかに加え、均一な状態になるまで混和した。混和物を室温から徐々に 100 $^{\circ}$ C まで加熱した後、スパーテルで十分に混和した。再度、混和物を 100 $^{\circ}$ C で 3 分間加熱し、混和する操作を 3 回繰り返した後、放冷して可塑化 PVC を調製した。

### 2-2-3. 化学物質含有 PVC シートの調製と性能評価

化学物質含有 PVC シートはヒートプレス法（180 $^{\circ}$ C）又はキャスト法（THF）により作製した。可塑化 PVC への各化合物の混合比は 100 パーツの PVC に対して、0.01、0.1、1 及び 10 パーツとした。化学物質含有 PVC シート（表裏総計 12cm<sup>2</sup>）を裁断後、PBS 2ml を添加してオートクレーブ抽出（121 $^{\circ}$ C / 15 分）を行った。同抽出液 1ml に血液 20 $\mu$ l を添加し、上記と同様の溶血試験を実施した。また、PBS 2ml と血液 40 $\mu$ l の混液に裁断した PVC シート（表裏総計 12cm<sup>2</sup>）を添加し、直接法による溶血性も評価した。ジフェニルジスルフィドは親水性に劣るため、PBS の代替溶媒として 10% DMSO を使用した実験も行った。また、ジフェニルジスルフィドについては、抽出条件等を検討するため、乾燥及び湿式条件下での耐熱性を評価した。

### 2-4. 松岡班との連携

本研究において作製した Genapol X-080 含有ヒートプレス PVC シートを陽性対照材料として提供し、ASTM 法、NIH 法及び我が国の「医療機器の生物学的安全性試験法ガイダンス／血液適合性試験」等の各種公定法に準拠した試験を実施した（松岡班平成 24 年度分担研究報告書参照）。

## D. 研究結果

### (1) 国際的に提案した又は提案可能な日本独自の規格等

#### 1-1. ヒヤリング調査結果

##### 1-1-1. 日本医療器材工業会

日本医療器材工業会（医器工）が作成した日本独自の JIS は品目毎に作成しているため、品目が異なっても同じ内容の規格が多い。一方、諸外国（欧米）は医療機器の構成部位毎に関係する ISO 規格を引用して製品の仕様や評価を行っているため、製品全体としての規格を必要としていない。しかし、針、カテーテル、チューブ等は製品の目的や仕様をまとめた方が理解し易いため、要求事項を整理して 1 つの規格にした方が良いと思われる。

国際規格の作成にあたっては、国際的シェアの高い製品を選択することが一手段となる。内視鏡はオリンパスが大きなシェアを占めており、日本発の規格を国際標準化し易い環境にある。血液透析器の国際規格は存在するが、性能に関する規格はない。現在、血液透析器は機能クラスに応じて 5 段階に分類されており、クラス毎に適用と保険点数が異なるため、性能規格を作成することは新しい概念となる。

##### 1-1-2. 日本歯科商工協会

ISO/TC106 において協議される規格は個別製品が対象であり、認証基準等において引用される「歯科材料の製造販売承認申請等に必要なる物理的・化学的及び生物学的試験の基本的考え方について（平成 19 年 8 月 31 日付け薬食機発第 0831002 号）」に該当する概念的な基準は ISO に存在しない。ISO/TC194 には ISO 10993-1 が存在するが、歯科分野では個別規格が存在するため、概念的基準は不要と考えている。

歯科材料としては、マグネティックアタッチメント、歯科用レジンセメント及び義歯安定糊材が日本発の国際規格に該当する。マグネティックアタッチメントは JIS 及び ISO 規格ともに存在しない歯科用磁性アタッチメント（義歯）である。現在、JIS 化に先行して日本からの提案により ISO 規格作りが進行

している (ISO/DIS 13017)。Convener は日本歯科大／小倉英夫教授が担当しており、将来、同 ISO 規格を JIS にフィードバックする予定である。歯科用レジンセメントの場合、JIS T 6611 は歯との接着性を表示するものとし、ないものの両者を対象としている。充填剤・合着剤の ISO 規格は存在するが、接着機能を有するものは外した経緯があるため、今回、接着性のある材料の規格化を日本から ISO に提案しており (ISO/TC106/SC1/ WG15)、将来、ラウンドロビンをテストを行う予定である。また、義歯安定糊材については、JIS T 6525 を ISO 規格に導入した (ISO 10873)。

歯科機器については、根管長測定器 (JIS T 5751) 及び歯科用多目的超音波治療器 (JIS T 5750) の国際標準化を目指し、ISO/TC106/SC6 において協議している。その他、ISO/TC106/SC7 (オーラル製品) の幹事国は日本が務めている。

## 1-2. アンケート調査結果

今回、日本国内において医療機器を取り扱う 16 審議団体にアンケート調査を依頼し、11 団体から回答を得た。アンケート調査結果の概要及び取りまとめた結果、現在及び過去における国際標準化活動の成功・失敗事例の各種要因が明らかとなった。また、各設問に寄せられた意見・要望等を更に整理した結果、個別製品の国際標準化を国家事業として推進するためには、国際標準化に係る方向性、戦略及び産官学の役割分担等を明確に示すことが必要であり、表 1 に掲げた施策を実行することが現時点で国際標準化活動に携わる産官学関係者の共通した意見であることが明らかになった。一方、ISO/TC194 等が担当する試験法に関する国際規格は多くの医療機器を対象とした分野横断的な規格である。この場合は提案国に拘わらず、日本の要望を盛り込んだ質の高い規格を作成することが重要であり、日本発に拘る必要はないと思われる。この基本概念は試験法の国際規格に限らず、個別製品の規格についても同様であると言える。

表 1. アンケート調査結果の総括 (国家事業としての方向性、戦略及び産官学役割分担)

| 対象分野   | 具体的施策  |
|--------|--|
| 製品開発分野 | 国際市場を占有できる高品質・高機能製品開発の促進<br>医療機器開発に係る時間の短縮・環境・法的整備)<br>開発者の意識改革・標準化を見据えた開発)  |
| 国内環境分野 | JIS をはじめとした質の高い各種規格・基準及びガイドライン作成の促進 (経済産業省と厚生労働省の更なる連携)<br>知的財産化の促進と国家的援助 (主に海外特許)<br>国内ラウンドロビンの環境整備 (公的機関又は学会が主管)<br>窓口又は共通事務局の設立<br>同窓口又は共通事務局による情報収集及び情報配信 (データベース化を含む)<br>厚生労働省又は PMDA に担当部門を設立 (会議参加を含む)<br>国による、国際標準化の重要性を周知するための啓蒙活動 (主に企業向け)<br>十分な国内 TC 体制の確立 (産官学連携強化) |
| 国際活動分野 | 知識、語学力及び論理的展開能力に長けた人材の育成<br>PMDA 規格・審査担当官の国際会議への積極的参加<br>アジア諸国及びその他の関係諸国との連携 (共同提案、協力依頼、意見交換、事前説明、良好な信頼関係の構築、アジア圏の共同市場化等)<br>科学的根拠に基づいた質の高い規格提案と丁寧な説明<br>十分な事前調査 (規格化の要求度、類似規格の存在の有無、各国の意見等)<br>国際会議への積極的参加<br>コンビーナの取得<br>国際会議の誘致   |
| 公的予算分野 | 製品開発に係る研究費補助<br>標準化活動に係る各種経費 (検証実験、国内・海外旅費、会議費等) の補助<br>審査期間の大幅な短縮と迅速な支給<br>予算の複数年度化<br>海外旅費の柔軟化 (国際会議前後に開催国及び周辺国在住の委員を訪問)   |

## (2) 発信すべき医療機器・技術・手法の新規提案

### 2-1. ケーススタディ：「歯科用 CAD/CAM マシンで作製する修復物の精度に関する新しい評価方法」

#### 2-1-1. 国際標準化活動

フェニックス会議時、歯科用 CAD/CAM システムの業務範囲について協議する暫定会議において、新 SC の設立が満場一致で承認された。同時に新 SC は ISO/TC106/SC9 として活動し、SC9/WG1 は Convener (日本歯科大／小倉英夫教授) 及び幹事国ともに日本が担当することに決定された。本 WG への日本からの提案規格である「ISO/FDIS 12836 : Dentistry — Digitizing devices for CAD/CAM systems for indirect



dental restorations — Test methods to assess the accuracy」は平成 24 年 8 月に実施された投票において、賛成 12 カ国、反対 2 カ国の結果をもって、本年 10 月 1 日に ISO 規格として発行された。平成 24 年度は、本規格に次ぐ新たな規格を作成するため、「Accuracy of machined indirect restorations – Test methods and marking」に関する検証データを取得したと共に、平成 24 年 10 月に開催されたパリ会議において新規提案に向けた概要説明を行った。その際の討議結果を踏まえて WD を作成し、平成 25 年 1 月に ISO 事務局に提出した。

## 2-1-2. 検証実験

### 2-1-2-1. ISO/FDIS 12836 における CAM 用モデルのデザイン

ISO/TC106/SC9/WG1「歯科用 CAD/CAM システム」第 1 回国内委員会が平成 23 年 10 月 24 日に開催された。国内委員長は SC9/WG1 Convener を務める小倉教授が兼任し、本委員会の設立意義及び活動方針が表明された。また、各 CAD/CAM メーカーが利用している修復物の精度測定法に関する情報の共有を依頼し、全員が了承した。

平成 24 年 1 月 13 日に開催された第 2 回国内委員会では、ISO/FDIS 12836「Dentistry —Digitizing devices for CAD/CAM systems for indirect dental restorations —Test methods to assess the accuracy」に対する日本のコメントが取りまとめられた。また、CAD 用モデルに基づいて CAM 用モデルをデザインすることになり、原案を作成することが決定された。今回は、CAM 用モデルとして 1 級インレー、2 級インレー、クラウン及びブリッジをデザインした。

### 2-1-2-2. ISO/FDIS 12836 における 2 級 (M0) インレーの精度

CAD/CAM システムを利用して作製した 2 級セラミックインレーの精度について検討した結果、同システムで作製した修復物の精度を測定する方法にマイクロ CT を使用した時の精度は  $\pm 20 \mu\text{m}$  であった。また、CAD/CAM システムの形成方法と設定をコントロールすることにより、正確な修復物を作製できることが判明した。

### 2-1-2-3. 新規提案「Accuracy of machined indirect restorations – Test methods and marking」に関する検証実験

CAM マシンで作製した I 級及び II 級インレーが金型より大きくなった場合、金型にインレーを装着すると、インレーは基準線 (Baseline) より突出した。この金型には、それぞれ  $6^\circ$  又は  $8^\circ$  のテーパが付与されているため、小数点以下第一位までの精度で拡大率を測定することが可能であった。また、インレーが金型より小さくなった場合、インレーを装着すると、インレーは Baseline より沈下したため、同様に収縮率を測定することができた。CAM マシンで作製したクラウン及びブリッジが金型より小さくなった場合、金型にインレーを装着すると、クラウンは Baseline より突出した。この金型には  $16^\circ$  のテーパが付与されているため、小数点以下第一位までの精度で収縮率を測定することが可能であった。また、クラウンが金型より大きくなった場合、金型にクラウンを装着すると、クラウンは Baseline に接するため、沈下しない。この金型はショルダー部を取り外すことができる構造に設計しており、ショルダー部を除去することにより、クラウンは基準線より沈下するため、拡大率を測定できた。

## 2-2. ケーススタディ 2 : 「溶血性試験用陽性対照材料の開発と性能評価」

ジフェニルジスルフィドの溶血性は  $60\text{--}90\mu\text{M}$  の濃度範囲で用量依存的に増加し、 $90\mu\text{M}$  で 4 時間インキュベートした時の溶血率は 81% に達した。Genapol X-080 は  $25\mu\text{M}$  から溶血性を示し、 $40\mu\text{M}$  以上で完全溶血した。その他 21 種類の化合物の溶血率は 4 時間インキュベーション時でも最大 30% 程度であったため、ジフェニルジスルフィド及び Genapol X-080 を陽性対照材料用化学物質として選定した。

0.01 及び 0.1 パーツの Genapol X-080 を添加したヒートプレス PVC シートは溶血性を示さなかったが、1 パーツ含有シートは 4 時間インキュベーション時に弱溶血を示した (溶血率: 抽出法 37%、直説法 27%)。また、10 パーツ添加シートは強溶血を示し、抽出法及び直接法ともに 1 時間インキュベーションにより完全溶血した。また、Genapol X-080 含有ヒートプレス PVC シートは、ASTM 法、NIH 法及び我が国の試験法においても用量依存的な溶血性を示し、精度管理を目的とした陽性対照材料としての基本性能を有することが確認された (松岡班平成 24 年度分担研究報告書参照)。

ジフェニルジスルフィドの溶血能は、乾燥条件下  $200^\circ\text{C}$  で 15 分間加熱しても保持されていたが、ジフ

エニルジスルフィド含有ヒートプレス PVC シートは 10 パーツ添加時でも、PBS を用いた抽出法及び直接法ともに顕著な溶血性を示さなかった。

## E. 考 察

関連団体へのヒヤリング及びアンケート調査を実施した結果、同課題を達成するためには産官学の役割分担を明確化し、製品開発分野、国内環境分野、国際活動分野及び公的予算分野において表 1 に掲げる施策を実行することが国家戦略として有益であることが判明した。国際標準化を成功させるためには、国際会議に積極的に参加することが大前提となるが、表 1 に掲げた各項目中、1) 科学的根拠に基づいた質の高い規格提案と丁寧な説明、2) 事前説明、意見交換、協力依頼、良好な信頼関係の構築等、ロビー活動も含めた関係諸国との連携、3) 人材育成が最も基本的且つ重要な因子となる。国際的シェアの高い製品については標準化作業の主導権を握ることが容易となるため、公的予算処置を含めて高品質・高機能製品の開発を促進することも重要である。国際標準化は我が国の製品や技術を障壁なく海外へ輸出する上で企業戦略として有益であるが、標準化活動は企業内で評価の対象とならない実態があるため、その重要性を国として啓蒙する必要がある。従来から欧州諸国は ISO 活動に注力していたが、最近では米国、中国、韓国等の関連諸国も行政担当官を含めて積極的に参画しているため、我が国の審査・規格担当官も国家戦略として恒常的に国際会議に出席することが望まれる。表 3 に掲げたその他の項目は国際標準化を成功させる上で補助的な役割を担う。

近年、歯科用 CAD/CAM システムは世界的に需要が拡大していると共に、設備自体が広範囲の技術を必要とする。今後、同システムは歯科領域にとって重要な分野となるため、ドイツを初めとしたヨーロッパ諸国と米国が主導権争いを展開していた。関連団体へのヒヤリング及びアンケート調査の結果からも明確になったように、国際規格の新規提案に必要な要因の 1 つとして、ロビー活動が挙げられる。日本は中立国の立場として、平成 22 年度及び平成 23 年度の ISO/TC106 総会時以前から関係諸国と友好関係を築いて来た。今回の新規提案では本成果が実る形となり、我が国がドイツ及び米国の間に入る中立国として、ISO/TC106/SC9/WG1 の Convener と幹事国を獲得できたものと考えられる。

CAD 用モデルは、ISO/TC106/WG11 において 3 年前から協議を行っていたが、殆ど進展することなく、現在に至っていた。しかし、インレー、ブリッジ (4 ユニット) 及び球体の形態や寸法については充分推敲された内容であったことから、同 CAD 用モデルに基づいて CAM 用モデルをデザインした。現在、日本メーカーが使用している CAD/CAM マシンの精度は $\pm 20\mu\text{m}$  以上であり、本研究で用いたマイクロ CT の測定限界も $\pm 20\mu\text{m}$  であった。この三次元測定装置は安価な普及品ではないと共に、三次元データの取り扱いも難しいことが予想されるが、精度測定には同装置を用いることが有用であると思われる。

測定の精度を向上させるために、各種歯科用修復物を一定の圧力、一定の方向で金型に圧接することは重要なことである。そこで本研究において実施したケーススタディ 1 では、各金型に修復物を装着させるための治具を考案した。

WD から IS 化する過程において、再度、三次元測定装置を用いて精度を測定する必要があることを国際会議において討議する予定である。これは、三次元測定装置が大変高価であると共に、歯科用修復物のような小さな精度を評価するために使用されていない状況にも拘わらず、別の工業会から歯科分野に参入するメーカーが同装置による精度評価を要請する可能性があることに由来する。いずれにしても、同規格の国際標準化においては金型を用いた精度測定方法の優位性を示すことになる。

II 級インレーやクラウンの線角は、バイトを用いた CAM マシンにより切削することが不可能な部位である。この線角部の処理については、1) 金型の当該部を初めから丸めておく方法、2) 切削データで修正しておく方法等を提示する必要があると思われる。

非イオン性界面活性剤である Genapol X-080 は膜毒性を示す化学物質であり、臨界ミセル濃度を境として顕著な溶血性を示す。Genapol X-080 含有ヒートプレス PVC シートは、抽出法及び直接法ともに用量依存的な溶血活性を示し、1 パーツ添加時に弱溶血性、10 パーツ添加時に強溶血性を呈することが確認されたことから、有益な陽性対照材料として使用できる可能性が示唆された。

本研究では、溶血性試験系として簡易測定法を適用した。松岡班が行っている「ISO/TC194/WG9 溶血性試験ラウンドロビンをテスト支援研究」に寄与すると共に、Genapol X-080 含有ヒートプレス PVC シートの性能を更に詳細に評価するため、松岡班において各種公定法を用いた試験を実施した結果、Genapol X-080 含有ヒートプレス PVC シートは、いずれの試験法においても良好な性能を示したことから、陽性対照材料として利用できることが明らかとなった。今後、陽性対照材料からの化学物質の溶出挙動、ヒト

及び動物血液間における感度の相違、赤血球の形態観察等を実施することにより、将来、新規規格として提案するための検証データを収集する。

ジフェニルジスルフィドはヘモグロビン酸化を伴う溶血毒である。ヒートプレス法及びキャスト法により作製したジフェニルジスルフィド含有 PVC シートを試料として溶血性試験を実施した結果、ジフェニルジスルフィドの添加量と溶血率との間には明瞭な用量依存性が認められなかったことから、ジフェニルジスルフィド含有 PVC シートは溶血性試験用陽性対照材料として利用できないことが判明した。ジフェニルジスルフィド自体は用量依存的に顕著な溶血性を示すため、添加化学物質として有用であるが、ジフェニルジスルフィド含有陽性対照材料の作製については、今後、可塑化 PVC 以外の基材を利用する必要があると思われる。

## F. 結 論

国際標準化事業を国家戦略として推進するためには、製品開発分野、国内環境分野、国際活動分野及び公的予算分野について表 1 に掲げた相応の施策を実行する必要がある。

ケーススタディとして実施した歯科用 CAD/CAM システムについては、ISO/TC106/ SC9/WG1 の新設、Convener 及び幹事国の取得、国内委員会の設立、並びに新規提案となる 5 種類の CAM 用モデルをデザインした。同 WG1 への日本からの提案規格である「ISO/FDIS 12836 : Dentistry — Digitizing devices for CAD/CAM systems for indirect dental restorations — Test methods to assess the accuracy」は平成 24 年 10 月 1 日に ISO 規格として発行された。この標準化作業の成功要因は表 1 に示した項目の一部に該当した。

本規格に次ぐ新たな規格である「Accuracy of machined indirect restorations – Test methods and marking」の提案に向けた概要説明を平成 24 年 10 月に開催された ISO/TC106 パリ会議において行い、平成 25 年 1 月に本新規規格の WD を ISO 事務局に提案・提出した。

溶血性試験用陽性対照材料の開発と性能評価に関するケーススタディでは、Genapol X-080 含有ヒートプレス PVC シートが陽性対照材料として利用できることが明らかになった。

## G. 健康危険情報

特になし。

## H. 研究発表

- 1) 齧島由二, 福井千恵, 柚場俊康, 松岡厚子. 溶血性試験用陽性対照材料の開発と性能評価. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2012 (2012 年 11 月, 仙台).
- 2) Kazama M, Ohkuma K, Ogura H. The new method to fabricate ceramic crown copings from full-sintered zirconia using Nd-YVO<sub>4</sub> nsec laser. 日中歯科医学会 2012 (2012 年 4 月, 成都).
- 3) 風間未来, 大熊一夫, 小倉英夫. Nd-YVO<sub>4</sub> レーザーを用いたジルコニアコーピングの新しい加工法 — 照射条件と加工精度 —. 第 60 回日本歯科理工学会学術講演会 (2012 年 10 月, 福岡).
- 4) 風間未来, 大熊一夫, 小倉英夫, CAD/CAM 用 II 級セラミックインレーの歯肉側壁への適合精度. 第 56 回日本歯科理工学会学術講演会 (2010 年 8 月, 岐阜).
- 5) 大熊一夫, 後藤真一, 小倉英夫, CAD/CAM 用セラミックインレーの形成方法. 第 54 回日本歯科理工学会学術講演会 (2009 年 7 月, 鹿児島).

参照資料：特になし

## 総合分担研究報告書

平成 23, 24 年度厚生科学研究費補助金（地球規模保健課題推進）研究事業  
国際標準化機構（ISO）及び国際電気標準会議（IEC）における医療機器の各種国際規格の  
策定に関する研究（H23-地球規模-指定-003）

### 分担研究課題名

ISO/TC 194/WG 9 ラウンドロビントテスト支援研究

|       |       |                      |        |
|-------|-------|----------------------|--------|
| 研究分担者 | 松岡 厚子 | 国立医薬品食品衛生研究所         | 医療機器部長 |
| 研究協力者 | 新藤 智子 | 財団法人 食品薬品安全センター秦野研究所 |        |
|       | 香取 輝美 | 財団法人 食品薬品安全センター秦野研究所 |        |
|       | 山影 康次 | 財団法人 食品薬品安全センター秦野研究所 |        |
|       | 坂口 圭介 | テルモ株式会社              | 研究開発本部 |
|       | 谷川 隆洋 | テルモ株式会社              | 研究開発本部 |
|       | 鹿糠 実香 | テルモ株式会社              | 研究開発本部 |
|       | 室田 知美 | テルモ株式会社              | 研究開発本部 |
|       | 犬飼 香織 | テルモ株式会社              | 研究開発本部 |
|       | 竹ノ内美香 | テルモ株式会社              | 研究開発本部 |

#### A. 研究要旨

ISO/IEC における医療機器の標準化文書の策定に、日本として積極的に関わっていくための手法を研究するために相応しいケーススタディとして、表題の研究を取り上げた。

ISO/TC 194（医療機器の生物学的評価）/WG 9（血液適合性）は、担当文書 ISO 10993-4:2002 及び Amd 1:2006 の改正に向け、溶血性試験に関する多施設国際共同検証試験（ラウンドロビントテスト: RRT）の実施を計画した。平成 23 年度及び 24 年度の 2 年間に渡り、本研究班が支援した 2 機関が、WG 9 の Convenor Dr. Michael Wolf のとりまとめる溶血性試験プロトコルの最終化作業に参画し、サンプル選定と文書校正を完了させた（文書発行 2012 年 11 月 19 日）。また、残念ながら、RRT は予定どおりには進行せず、本研究期間内に試験材料が配布されなかったため、平成 23 年度には溶血性既知の材料を、平成 24 年度には、本研究班で開発中の陽性対照候補材料を使って、RRT の予備検討を行った。本ケーススタディから学んだ ISO/IEC 対応戦略について考察する。

#### B. 研究目的

近年の物資流通のグローバル化、また、日本の国内市場が大きくないことを考えると、国内産業活性化のためには、国外で製品を販売することも積極的に視野に入れる必要がある。それを効率的に推進する手法の一つとして「国際標準をとる」、つまり、日本からの提案及び日本の規格を国際標準にすることがあげられる。しかしながら、医療機器分野では、あまり積極的に押し進められていない現状がある。この現状を打破するために必要な戦略を考えることを目的に、ISO/TC 194/WG 9 の活動を支援しつつ、観察することとした。

研究分担者が国内委員長を務める ISO/TC 194（医療機器の生物学的評価）の血液適合性の試験法に関する ISO 文書を策定している作業部会（WG 9）では、文書改訂とともに、掲載されている溶血性試験のラウンドロビントテスト（RRT）実施が検討され始めたところで、本研究の開始時期でもあった。そこで、実際の ISO 活動（企画、配布材料の選定、準備、試験の実施、データのとりまとめ）を観察しながら、本研究で必要としている ISO/IEC 活動を積極的に行う戦略を考案するためのケーススタディとすることとした。