

201403023A

厚生労働科学研究費補助金

地球規模保健課題解決推進のための研究事業
(H25-地球規模-指定-008)

医療機器規格の国際標準化を支援する体制構築
に関する研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 新見伸吾

平成 27(2015)年 3 月

医療機器規格の国際標準化を支援する体制構築に関する研究

目 次

I. 総括研究報告書

医療機器規格の国際標準化を支援する体制構築に関する研究 (新見伸吾)	1
------------------------------------	---

II. 分担研究報告書

(1) ISO/TC 共通窓口の試験的開設及び啓蒙活動に関する研究 (中岡竜介)	15
(2) 歯科用 CAD/CAM によるセラミック加工法等の国際標準化に 関する研究 (大熊一夫)	29
(3) 医用材料規格の新規提案に向けた検証実験に関する研究 (齋島由二)	37

III. 研究成果の刊行に関する資料

(1) 一覧表	49
(2) バイオマテリアル-生体材料, 33(1):56-63 (2015)	51
(3) Dental Materials Journal, 33:422-429 (2014)	61
(4) J. Biomed. Mater. Res. Part B, 102B:721-728 (2014)	69
(5) J. Biomed. Mater. Res. Part B, 102B:1809-1816 (2014)	77
(6) 生体適合性制御と要求特性掌握から実践する高分子バイオマテリアル の設計・開発戦略	85
(7) J. Vinyl Add. Technol., in press	107

研究班名簿

研究代表者：新見伸吾 国立医薬品食品衛生研究所

研究分担者：齧島由二 国立医薬品食品衛生研究所
中岡竜介 国立医薬品食品衛生研究所
大熊一夫 日本歯科大学

研究協力者：野村祐介 国立医薬品食品衛生研究所
福井千恵 国立医薬品食品衛生研究所
中村義一 株式会社リボミック
宮川 伸 株式会社リボミック
金 玲 株式会社リボミック
袖場俊康 川澄化学工業株式会社
坂口圭介 テルモ株式会社
谷川隆洋 テルモ株式会社
杉山知子 テルモ株式会社
竹ノ内美香 テルモ株式会社
新藤智子 食品薬品安全センター
蛭原善則 株式会社ジーシー
Somchai Urapepon マヒドン大学

I . 総括研究報告書

医療機器規格の国際標準化を支援する体制構築に関する研究

新見伸吾

国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部

総括研究報告書

平成 26 年度厚生科学研究費補助金/地球規模保健課題解決推進のための研究事業

医療機器規格の国際標準化を支援する体制構築に関する研究 (H25-地球規模-指定-008)

研究代表者	新見 伸吾	国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部
研究分担者	齧島 由二	国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部
	中岡 竜介	国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部
	大熊 一夫	日本歯科大学新潟生命歯学部歯科理工学講座

研究協力者

野村祐介	国立医薬品食品衛生研究所	谷川隆洋	テルモ株式会社
福井千恵	国立医薬品食品衛生研究所	犬飼香織	テルモ株式会社
中村義一	株式会社リボミック	竹ノ内美香	テルモ株式会社
宮川 伸	株式会社リボミック	新藤智子	食品薬品安全センター
金 玲	株式会社リボミック	蛭原善則	株式会社ジーシー
柚場俊康	川澄化学工業株式会社	Somchai Urapepon	マヒドン大学 (タイ)
坂口圭介	テルモ株式会社		

研究要旨

本研究では、「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)」において策定した「医療機器規格・基準の国際標準化戦略に係る政策的提言」を具体的に実行する体制の構築に資する施策として、幾つかの ISO/TC の活動をサポートする窓口を試験的に開設し、その実用可能性を検証すると共に、国際標準に関する世界情勢を周知する啓蒙活動を行った。また、新規規格の提案や国際規格の改定作業を通じて国際標準化に必要な戦略等に関する情報を収集することを目的として、材料開発分野、試験法分野及び歯科分野においてケーススタディを実施した。

国際標準化戦略窓口の試験的設立については、昨年度に引き続き「再生医療等製品」及び「医療機器ソフトウェア」の国際標準化活動を行っている ISO/IEC の TC 国内委員会等に参加して情報収集を行い、それらの活動状況を取りまとめた。収集した情報は、医療機器部サーバー内にホームページを開設して可能な限り一般に発信した。また、啓蒙活動の一環として、医療機器の国際標準化に関する講演を 4 回行った。

試験法分野のケーススタディでは、ISO/TC194/WG9 において実施されている溶血性試験国際ラウンドロビンテストを支援するため、2 種類の弱陽性対照材料 Genapol X-080 含有 PVC シート (Y-2, Y-3) を本試験用標準品として提供した。Y-2 及び Y-3 は本試験においても良好な溶血特性を示し、その性能が世界的に確認されたことから、今後、ISO/TC194/WG12 に国際標準品として新規提案する。

材料開発分野におけるケーススタディでは、機能性蛋白質を選択的に捕捉する RNA アプタマーを用いた革新的医用材料の開発研究を行った。その結果、bFGF 捕捉型 RNA アプタマー (1p01) 固定化表面は細胞増殖促進機能を有することが確認されたことから、RNA アプタマーを利用することにより、医用材料に意図した機能を付与できることが明らかとなった。また、BMP2 捕捉型 RNA アプタマー候補の選定を行った結果、B10 と B24 が有力な候補となることが判明した。

歯科分野におけるケーススタディでは、歯科用 CAD/CAM に関する規格を ISO/TC106/SC9 に日本から新規提案し、CD 化に至るまでの情報を収集した。平成 26 年 9 月に開催された ISO/TC106/SC9/WG5 ベルリン会議では、Convener として、5 カ国によるインターラボラトリーテストの結果報告及び各国から提出されたコメントに対応した。また、本 CD に新たな CMM 及びソフトウェアを追加することが提案され、2nd CD ヘステージアップした。

A. 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。IMDRF 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。医療機器については、品質維持の観点から国内法規への適合が求められると共に、主に通商上の観点から国際規格への適合も要求される。すなわち、我が国の優れた製品を世界的に流通させるためには、日本の国内法規における要求事項を反映した国際規格を作成し、運用することが最適と言える。また、日本は医療機器開発において先進的な技術力を持つことから、国際的な優位性を確立することが可能な状況にある。例えば、製品や材料の性能評価等に関する技術については、差別化による高付加価値化を狙い、新たな市場を開拓していくことが重要である。このため、研究開発段階から標準化を視野に入れたプロジェクトを推進すると共に、国際標準策定に必要なデータ取得、ラウンドロビンテスト等を産業界と一体となり推進することが必要である。

医療機器産業は急成長しており、世界的競争が激化しているが、国内で使用されている医療機器は輸入が年々拡大している。2010 年では 0.6 兆円の貿易赤字となっているのが現状であり、日本のモノづくりの力が生かされていない。米国・FDA/ANSI、ドイツ・DIN、フランス・AFNOR、英国・BSI 等、主要国には国内・国際規格に関与する国家機関が存在し、基礎データの収集や保持も行っている。日本には JISC/JSA があるが、諸外国の関連機関と

比較して実質的に対等の機能を果たしていないと思われる。また、デファクト標準に頼っていた我が国の医療機器関連企業はデジュール標準の時代が到来していることを認識する必要がある等、我が国における国際標準化に係る環境や意識は他国と比較して立ち後れているのが現状である（図 1）。

このような背景の中、現在までに国内の医療機器の評価手法、必要な基準の策定、国際的な整合等に関する研究や活動は行われて来ているが、日本発の良質な医療機器を障壁なく国際的に進出させる環境を整備する戦略的な研究は実施されていなかったため、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（H23-地球規模-指定-003）」において、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、国際標準化活動を国家的にサポートする体制の構築や戦略的な考え方等を取りまとめた「医療機器規格・基準の国際標準化戦略に係る政策的提言」を策定した。

本研究では、この政策的提言を具体的に実行する体制の構築に資する施策として、幾つかの ISO/TC の活動をサポートする窓口を試験的に開設し、その実用可能性を検証すると共に、国際標準に関する世界情勢を周知する啓蒙活動を行った。また、新規規格の提案や国際規格の改定作業を通じて国際標準化に必要な戦略等に関する情報を収集することを目的として、材料開発分野、試験法分野及び歯科分野においてケーススタディを立ち上げ、検証データ等を収集した（図 1）。

本研究においては、以下に示した 3 件の分担研究課題を実施した。各課題の方法、結果及び考察の詳細については、該当する分担研究報告書を参照していただきたい。

〈サポート窓口の開設と啓蒙活動〉

ISO/TC 共通窓口の試験的開設及び啓蒙活動に関する研究（中岡、齋島）

〈歯科分野ケーススタディ〉

歯科用 CAD/CAM によるセラミック加工法等の国際標準化に関する研究（大熊）

〈試験法・材料開発分野ケーススタディ〉

医用材料規格の新規提案に向けた検証実験に関する研究（齋島）

B. 研究方法

(1) ISO/TC 共通窓口の試験的開設及び啓蒙活動に関する研究

1-1. ISO/TC 共通窓口の試験的開設

再生医療等製品及び医療機器ソフトウェアを取り扱う TC の国内委員会に委員又はオブザーバー等の立場で参加し、情報収集を行った。

1-2. 国際標準化に対する啓蒙活動

啓蒙活動の一環として、本事業の紹介と医療機器分野における国際標準化の重要性に関する講演や医療機器関連の学会誌へ総説・解説等の寄稿を行った。

(2) 歯科用 CAD/CAM によるセラミック加工法等の国際標準化に関する研究

2-1. インターラボラトリーテスト

新規規格に記載した寸法の 1 級インレー用、2 級インレー用、クラウン用及びブ

リッジ用金型から三次元データを取得し、切削用三次元データに変換し、半焼結ジルコニアセラミックブロックから CAD/CAM マシンを用いて修復物を作製した。作製した修復物を金型に装着し、金型と修復物の変位量を測定し、修復物の精度の評価を行った。

2-2. 測定のための印記

最初の測定点を 0° とし、修復物と金型との変位量を測定した。同様に、 45° 、 90° 、 135° 、 180° 、 225° 、 270° 、 315° 毎に試料を回転させ、計 8 点における修復物と金型との変位量を測定した。

2-3. CAD/CAM 材料の被切削面

ジルコニア未焼結の加工は Dry 条件下、加工ピッチ 0.1mm、仕上げ代 0.1mm、ジルコニア用ダイヤコート、送り速度 500mm/min、工具回転数 2500min^{-1} で行い、ジルコニア本焼結、コンポジットレジン及びチタンにおいても同一の加工条件で切削した。加工状態は被切削面を観察することにより評価した。

2-4. ISO/TC106/SC9/WG5 ベルリン会議

WG5 (Machined devices) に Convener として出席し、日本からの新規提案規格である「Machining accuracy of computer-aided milling machine - Test methods」について討議した。

(3) 医用材料規格の新規提案に向けた検証実験に関する研究

3-1. ISO/TC194/WG9 溶血性試験ラウンドロビンテスト支援

3-1-1. 溶血性試験用弱陽性対照材料の調製

100 パーツの PVC に対して、DEHP 55 パーツ、ESBO 8 パーツ、ステアリン酸カルシウム及びステアリン酸亜鉛 0.05 パーツのほか、1.0 及び 1.5 パーツの Genapol X-080 を含有する 2 種類の可塑化 PVC パウダーを調製した。Genapol X-080 含有 PVC シート (Y-2 及び Y-3 : 厚さ 0.4 mm) は同パウダーを利用してヒートプレス法 (180°C) により作製し、本試験用標準品として WG9 に提供した。

3-1-2. 溶血性試験ラウンドロビンテスト

ISO/TC194/WG9 から配布された 6 種類 (Polyethylene: PE, Nitrile glove: NG, Latex glove: LG, Buna rubber: BR, Y-2, Y-3) の材料を使用した。各試験法のインキュベーション時間は、ラウンドロビンテスト用プロトコルに従い、ASTM 法 (直接接触及び抽出液法) : 3 時間、NIH 法 (直接接触法) : 1 時間、MHLW 法 (抽出液法) : 4 時間とした。血液試料としては、ウサギ血液及びヒト血液を使用した。

3-1-3. 倫理面への配慮

動物及びヒト血液を使用する研究は、実施機関が所管する動物実験倫理委員会及び研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。

3-2. RNA アプタマーを用いた革新的医用材料の創製

3-2-1. bFGF を捕捉する RNA アプタマー材料開発

昨年度開発した方法に従い、bFGF 捕捉型 RNA アプタマー (1p01) 及び陰性対照である poly dT (pdT) を金コートガラス版上に固定化した。培地としては DMEM 及び MSCGM を使用し、血清は 5% ヒト血清 (HS)

及びウシ胎児血清 (FBS) を用いた。各培地で 30 分間プレインキュベーションした後、マウス線維芽細胞又はヒト間葉系幹細胞を播種し、5% CO₂ 雰囲気下 37°C で培養した。hMSC は培養開始から 2 日後、NIH3T3 は培養開始 3 日後に固定化し、Hoechst 33258 染色後、核数を計測することにより、細胞増殖能を評価した。

3-2-2. BMP2 を捕捉する RNA アプタマー材料開発

BMP2 結合能を有する RNA アプタマー候補の選定は、BMP2 をアミノカップリングさせた NHS 樹脂を用いる SELEX 法により行なった。一連のサイクルを合計 10 ラウンド繰り返す、最終ラウンドの PCR 産物を TOPO ベクターにクローニングし、シーケンス解析を行なった。解析結果を ClustalW によってグルーピングすることで、RNA アプタマー候補を取得するための評価を行った。得られた候補配列について、プログラム Mfold 及び RNAfold を用いて二次構造解析を行ない、BMP2 結合に重要な構造モチーフを検索した。

SELEX 法によって得られた RNA アプタマー候補と BMP2 の結合能は電気泳動移動度シフトアッセイ法 (EMSA) 及び表面プラズモン共鳴法 (SPR) を用いて評価した。

C. 研究結果

(1) ISO/TC 共通窓口の試験的開設及び啓蒙活動に関する研究

1-1. 再生医療等製品

ISO における「再生医療等製品」の標準化における全体的な状況に大きな変化は見られなかったものの、International Alliance for Biological Standardization (IABS) が細胞治療に関する標準

化の議論を行っていることが判明した。また、個別の ISO/TC においては、昨年度よりも活発な動向が認められた。

1-2. 医療機器ソフトウェア

医療機器ソフトウェアのセキュリティに関する参照規格は、IEC SC 62A と ISO/TC 215 との JWG 7 に集約された。医療機器の品質管理 (QMS) に関する国際規格 (ISO 13485) の改訂作業が ISO/TC 210 で進んでいる。この規格には参照文書としてソフトウェアの製品及びプロセス規格が明記されると共に、非常に多くのソフトウェア関連規格が QMS に取り込まれることになっている。現在、二度目の DIS 投票を目指して再改訂中であり、2015 年半ばには再度 DIS 投票が行われる予定である。また、Software for Medical Device における設計・開発 (ライフサイクル) プロセスのための規格であった IEC 62304 を Health software 全般を対象にした改訂版 (第 2 版) の作成が開始されたことも明らかとなった。なお、今回取りまとめた調査結果は、昨年度同様、医療機器部サーバーに開設した本研究紹介用ホームページにより適宜更新の上、公開している (<http://dmd.nihs.go.jp/chikyukibo/index.html>)。

1-3. 国際標準化に対する啓蒙活動

法人や学会等で医療機器業界関係者や国際標準化に取り組んでいる関係者を対象にした発表・講演を行い、医療機器における国際標準化の現状報告とその重要性の啓蒙を行った。

(2) 歯科用 CAD/CAM によるセラミック加工法等の国際標準化に関する研究

2-1. インターラボラトリーテスト

タイのクラウンと金型の変位量の測定結果は、ジルコニアセラミックスで平均 +0.08mm、コンポジットレジンで +0.50mm、ワックスで +0.08mm であった。日本のジルコニアセラミックスで作製した精度は +0.005mm であった。この差は変位量の測定機器の限界によるものである。加工精度は、被切削材料に影響をされるが、日本から提案した方法により評価できることが確認された。

2-2. 測定のための印記

1 級インレーと金型との変位量の平均は +0.962mm であり、クラウンの場合は +0.422mm となった。1 級インレーとクラウンの標準偏差は、それぞれ 0.074 及び 0.024 であり、変位量平均値の 1/10 程度の小さい値であった。また、測定回数が多くなるほど、修復物と金型の変位量が減少する傾向が認められた。これらの成績から、測定のための印記は必要性ないことが確認された。

2-3. CAD/CAM 材料の被切削面

ジルコニア本焼結の被切削面の中心部に十字用の大きな工具による痕が残ると共に、切削加工中に工具が破損する等、適正な加工条件でないことが判明した。一方、ジルコニア未焼結は切削工具の痕が認められず、適正な被切削面であることが確認された。同様に、コンポジットレジンも適正な被切削面、純チタンは不適正な被切削面であることが確認され、被切削面から適切な切削加工条件を評価できることが判明した。

2-4. ISO/TC106/SC9/WG5 ベルリン会議

平成 26 年 6-8 月にかけて実施された投票の結果、賛成 9 カ国、反対 3 カ国（オーストラリア、ブラジル及びスウェーデン）、棄権 2 カ国をもって、日本が提案した CD は採択された。概ね日本の提案については合意が得られたが、日本提案の金型を用いた測定方法でなく、CMM (Coordinate Measuring Machine: 三次元測定機) 及び三次元の元データと CAD/CAM で作製したセラミック修復物の三次元データの変位量の差を求めるソフトウェア法が米国から提案された。この結果、これらの項目を追加した 2nd CD にステージアップすることになった。

(3) 医用材料規格の新規提案に向けた検証実験に関する研究

3-1. ISO/TC194/WG9 溶血性試験ラウンドロビンテスト支援

陰性対照材料である PE は、ヒト血液及びウサギ血液を利用した評価系ともに、全ての試験法において溶血能を示さなかった。

強陽性対照材料である NG は、ヒト血液及びウサギ血液を利用した評価系において、ASTM/直接接触法及び ASTM/抽出液法ともに、ほぼ 100%の溶血率を示した。一方、NG の溶血特性を MHLW/抽出液法により評価した時の溶血率は、それぞれ 6.6% 及び 2.0%であった。

主に直接接触法において弱陽性反応を示す LG 及び BR の溶血特性は、抽出液法による試験では検出できなかった。一方、我々が提供した弱陽性対象材料である Y-2 及び Y-3 は直接接触法のほか、抽出液法においても理論的な溶血特性を示すことが確認された。

3-2. RNA アプタマーを用いた革新的医用材料の創製

3-2-1. bFGF 捕捉型 RNA アプタマー材料開発

bFGF 捕捉型 RNA アプタマー-1p01 及び陰性対照である pdT をコートした材料上で細胞培養を行なった結果、5% HS 条件下では培地の種類を問わず、NIH3T3 及び hMSC とともに、1p01 コート材料上で培養した方が高い増殖能を示すことが確認された。また、5% FBS/DMEM 培地条件下で hMSC を培養した場合にも、1p01 コート材料は増殖促進作用を示したが、5% FBS/ MSCGM 培地条件下の場合、1p01 及び pdT コート材料は同等の増殖能を示した。

3-2-2. BMP2 捕捉型 RNA アプタマー材料開発

BMP2 と結合する RNA アプタマー候補は 5 種類 (B10, B20, B24, B32, B37) の配列に収束されていることが明らかとなった。B10, B20, B24, B32 及び B37 の出現頻度は、それぞれ 6.9%, 16.9%, 8.5%, 45.1%及び 12.7%であり、B32 が最も多く観測されていた。

5 種類の RNA アプタマー候補と BMP2 の結合能を EMSA により評価した結果、二価イオン非存在下では、BMP2 を添加することにより、スメアな複合体バンドが観測された。一方、 Mg^{2+} イオン存在下で EMSA を行なった結果、B10 及び B24 については、明瞭な複合体バンドが観測された。BIAcore を用いた SPR 法による解析の結果、RNA アプタマー候補に BMP2 を添加することにより、例外なく RU 値の上昇が確認されたことから、5 種類の RNA アプタマー候補は、いずれも BMP2 に結合することが判明した。

D. 考 察

(1) ISO/TC 共通窓口の試験的開設及び啓蒙活動に関する研究

1-1. ISO/TC 共通窓口の試験的開設

再生医療等製品の開発から上市に至る過去の経緯から判断すると、実用化を加速するための環境整備が必要であると共に、再生医療等製品の特性を理解し、その種類（細胞/Scaffold/増殖因子複合製品、細胞シート製品、細胞治療等）を明確にしておく必要があると思われる。

我が国の再生医療等製品で製造販売承認を得たものは2品目のみであり、その他は未だに治験や臨床研究の段階であることから、再生医療等製品の国際標準化にまで目が行き届かない面がある。しかしながら、実用化までの時間はまだ必要なものの、我が国発の万能細胞である iPS 細胞を利用した製品開発が進んでいることから、知的財産権との効率的な併用を考慮しつつ将来展開を見越した「デジュール」規格の作成を戦略的に進めていかなければならないと考える。作成された国際規格が実際に規制当局に利用されるか否かは別に議論しなければならないが、少なくとも我が国がこの分野で主導権を握っていくためには stakeholder 間で情報及び認識を共有しつつ、戦略的且つ統一的に再生医療等製品の国際標準化に取り組んでいかなければならないことが明確となった。

現在、我々は、再生医療等製品と関連した標準化作業を行っている TC 150/SC 7、TC 194/SC 1、TC 198、TC 276 国内委員会関係者及び関係省庁関係者との間で、再生医療等製品に関する国際標準化に関して統一した方向性と連動性を共有するた

めの連携体制構築に、非公式ながら取り組み始めている。この活動が、今後の再生医療等製品関連の国際標準作成を戦略的な All JAPAN 体制で行うための土台となることを、我々は期待している。

医療機器ソフトウェアの標準化については、米国が主導権を握ってその作成を行っていることが示唆される調査結果を得た。しかしながら、医療機器としての標準化にも拘わらず、ISO 側では主に情報系専門家で形成される TC 215 が関わっており、医療機器の特性を考慮しない規格が作成されるのではないかとこの点が危惧された。

国内では、医薬品医療機器法が施行されたことに伴い、QMS 省令も修正され現行の ISO 13485 との整合性が高められたばかりである。上記改正が成立した場合、近い将来、QMS の国際整合の再考慮が課題となる可能性があるため、医療機器ソフトウェアのみならず、医療機器分野全体の課題として ISO 13485 の改訂内容を注視していかなければならないと考える。また、現在改訂中の IEC 62304 を中心とした医療機器ソフトウェア関連国際規格が規制においても重要になることは明らかであり、我が国も産官学共同でこれらの規格作成に積極的に関与しなければならない状況になっていることが示唆されている。

1-2. 国際標準化に対する啓蒙活動

平成 26 年度に行った講演は、それぞれ研究センター、学会、標準化関連団体、ISO 活動支援団体が主催したものである。国際標準化に関する興味の度合いは異なるが、講演後に多数の質疑を受けたことから、その重要性を相応に啓蒙すること

ができたと思われる。本年度は企業を対象とした講演を実施できなかったことから、今後、企業上層部に直接国際標準化の必要性を周知する活動を実施する予定である。

(2) 歯科用 CAD/CAM によるセラミック加工法等の国際標準化に関する研究

インターラボラトリーテストにおいて使用した 2 級インレーの治具では、咬合面と側方の両方から 50N の荷重を同時に加えることができるようになり、測定精度が格段に向上した。今回行った実験において、試料を 45° 毎に回転させて計 8 点の各金型との変位量を測定する場合、一定の小さい定点に定荷重を加えることが可能であり、精度の高い測定結果を得ることができた。また、測定精度の向上及び測定時間の短縮を図ることを目的として作製したレーザ計測を応用した測定機は修復物と金型の変位量を随時測定することが可能であり、精度の高い測定結果を得ることができた。

ベルリン会議を通じて、国際標準化作業を円滑に進めるためには、国際会議における丁寧な説明、会議資料の提供や各国エキスパートに対するロビー活動が非常に重要であることを再確認した。

(3) 医用材料規格の新規提案に向けた検証実験に関する研究

3-1. ISO/TC194/WG9 溶血性試験ラウンドロビンテスト支援

NG は強陽性対照材料であるが、MHLW/抽出液法の検出感度は、その他の試験法と比較して大きく劣ることが確認された。LG 及び BR は主に直接接触法における弱陽性対照材料として配布された試料であり、本

試験においても、その溶血特性が明瞭に示された。これらの現象は、事前に行ったパイロット試験においても確認されている。

一方、我々が提供した Y-2 及び Y-3 は、直接接触法及び抽出液法のいずれにおいても弱陽性対照材料として利用することが可能であり、試験法に応じて、両者を使い分けることにより、試験系の評価を行うことができることが判明した。

ウサギ血液とヒト血液は多くの試験法において、ほぼ同等の感度を示した。しかし、NIH/直接接触法では、ウサギ血液を利用した試験系の方が感度的に優れていることが確認された。

3-2. RNA アプタマーを用いた革新的医用材料の創製

bFGF 捕捉型 RNA アプタマー 1p01 及び陰性対照である pdT を材料表面上に固定化し、両材料上で細胞培養を行なった結果、5% FBS/MSCGM 培養条件下の場合、hMSC の増殖能は pdT 及び 1p01 間に顕著な相違は観察されなかった。この現象は、hMSC 増殖用に最適化された MSCGM 培地に含まれる増殖因子が同細胞に優先的に作用し、RNA アプタマーによる効果が減弱したことに由来すると思われる。一方、その他の培養条件下においては、陰性対照である pdT と比較して、1p01 コート材料表面上で細胞数が多く観測されていることから、同材料は細胞増殖促進効果を有していることが示唆された。今後、同材料表面上の吸着蛋白質解析等を行うと共に、本 RNA アプタマーとコラーゲンとの複合材料を作成し、ラット埋植試験等を実施することにより、医用材料としての有用性を検証する。

BMP2 に対する RNA アプタマーを用いた

新規骨充填剤の開発を目指し、SELEX 法により BMP2 に結合する RNA アプタマー候補の選定を行なった結果、得られた RNA アプタマー候補は 5 種類の配列に収束していたが、共通の構造モチーフが認められなかったことから、各候補はそれぞれ特有の構造を有していることが示唆された。

RNA アプタマー候補と BMP2 の相互作用を EMSA によって解析した結果、 Mg^{2+} イオンの有無により、その挙動が異なっていた。B10 及び B24 は Mg^{2+} イオン存在下において、明瞭な複合体バンドとして検出された。これは、 Mg^{2+} イオンが両 RNA アプタマー候補と BMP2 の結合に密接に関与することを示唆している。一方、SPR 法による相互作用解析において、SELEX 法と同様に二価又は一価の金属イオンを添加した条件下で評価した結果、5 種類の RNA アプタマー候補は BMP2 に対して、40N ランダム配列よりも強い結合能を有することが確認された。本研究において使用した SELEX の条件下では、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 K^{+} 及び Na^{+} イオンが共存しているため、B10、B24 以外の RNA アプタマー候補については、 Mg^{2+} イオンとは別のイオンに依存した構造形成能を有する可能性も示唆された。

今回得られた 5 種類の RNA アプタマー候補は、二次構造予測の結果から保存された構造モチーフが確認されないと共に、相互作用解析における挙動が異なることから、それぞれが異なる機構で BMP2 と結合していることが示唆された。RNA アプタマーを利用した医用材料の開発に応用するためには、BMP2 の生理活性を阻害しない配列が必要であるため、今後、5 種類全ての RNA アプタマー候補を用いて、BMP2 シグナル伝達阻害等の評価を行う。また、二次構造予測の結果に基づいて短鎖化し

た RNA アプタマーについても同様の解析を行うと共に、金属イオン依存性についても検討する。

E. 結 論

(1) ISO/TC 共通窓口の試験的開設及び啓蒙活動に関する研究

1-1. ISO/TC 共通窓口の試験的開設

昨年度同様、「再生医療等製品」と「医療機器ソフトウェア」にテーマを絞り込み、現在行われている国際標準化活動状況を取りまとめた。その結果、前者では製品開発に先行して「デジュール」規格の作成が始まっており、複数の ISO/TC で関連技術の国際標準化作成作業が活発化していること、後者においてはその標準化が QMS をも巻き込み複雑化しているが、その鍵となる ISO 13485 の改訂が滞っていることが明らかとなった。前者においては、我が国が主導権を握れる分野であり、製品の實用化に先立った「デジュール」規格作成が活発化していることから、製品カテゴリーの明確化や A11 JAPAN 体制を構築して戦略的な活動を実施しなければならないことが明らかになった。後者においては、ソフトウェアを内包する医療機器も含め、その規制が厳しくなる可能性があることも示唆されたが、鍵となる ISO 13485 の改訂が遅れていること、それに伴いその内容に変更が生じる可能性が示唆された。ISO 13485 の改訂は、我が国における QMS 省令へも影響を及ぼす可能性があること、ソフトウェア関連国際標準をどのように規制に取り入れていくかを検討している段階であることから、今後、我が国も積極的にその作成に関与していかなければならないことが示唆された。

1-2. 国際標準化に対する医療機器関連企業の意識調査

医療機器分野における国際標準化の重要性を啓蒙する目的で、計4回、医療機器関連団体等を対象に研究発表、講演を行った。その結果、ある程度医療機器分野における国際標準化の重要性を啓蒙することができた。

(2) 歯科用CAD/CAMによるセラミック加工法等の国際標準化に関する研究

インターラボラトリーテストの結果、CAD/CAMにより作成されたセラミック修復物の加工精度は、日本が提案したCD「Machining accuracy of computer-aided milling machine - Test methods」により正しく評価できることが確認された。また、ベルリン会議（平成26年9月）における討議の結果、本提案規格にCMMとソフトウェアを追加して2nd CDステージに進めることとした。

国際会議では、会議前の丁寧な説明及び会議資料の提供により、各国からの信頼を得ることが重要である。また、日本から提案した医療技術を国際標準化する一つの道は、WGのConvenerを獲得することである。

(3) 医用材料規格の新規提案に向けた検証実験に関する研究

3-1. ISO/TC194/WG9 溶血性試験ラウンドロビンテスト支援

我々が開発した弱陽性対照材料(Y-2及びY-3)は、直接接触法及び抽出液法のいずれにおいても弱陽性対照材料として利用することが可能であり、試験法に応じて、両者を使い分けることにより、試験

系の評価を行うことができることが判明した。Y-2及びY-3の対照材料としての性能が世界的に確認されたことから、今後、強陽性対照材料であるY-4と合わせて、ISO/TC194/WG12に国際標準品として新規提案する。

3-2. RNA アプタマーを用いた革新的医用材料の創製

bFGF 捕捉型 RNA アプタマー1p01は、細胞増殖促進機能を有することが確認されたことから、新規医用材料の開発において有益なツールになることが示唆された。また、BMP2に結合するRNAアプタマー候補として、5種類の有力な配列を選定することができた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表等

<誌上発表>

- 1) 中岡竜介、齋島由二、新見伸吾. 医療機器・材料の国際標準化動向. バイオマテリアル-生体材料, 33(1):56-63 (2015).
- 2) Koide M, Ohkuma K, Ogura H, Miyagawa Y. A new method for fabricating zirconia copings using a Nd:YVO4. Dental Materials Journal, 33:422-429 (2014).
- 3) Haishima Y, Kawakami T, Fukui C, Tanoue A, Yuba T, Ozono S, Kumada H, Inoue K, Morikawa T, Takahashi M, Fujisawa A, Yamasaki K, Nomura Y, Isama K, Chung U, Ogawa K, Niimi S, Yoshida M. Characterization of alternative plasticizers in poly-

vinyl chloride sheets for blood containers. J. Vinyl Add. Technol., in press (2015).

- 4) Haishima Y, Hasegawa C, Nomura Y, Kawakami T, Yuba T, Shindo T, Sakaguchi K, Tanigawa T, Inukai K, Takenouchi M, Isama K, Matsuoka A, Niimi S. Development and performance evaluation of a positive reference material for hemolysis testing. J. Biomed. Mater. Res. Part B, 102B:1809-1816 (2014).
- 5) Haishima Y, Kawakami T, Hasegawa C, Tanoue A, Yuba T, Isama K, Matsuoka A, Niimi S. Screening study on hemolysis suppression effect of an alternative plasticizer for the development of a novel blood container made of polyvinyl chloride. J. Biomed. Mater. Res. Part B, 102B: 721-728 (2014).
- 6) 藪島由二. 第1部：医療機器市場の拡大と新規製品の開発：開発，上市化，市場確保において留意すべきポイント．生体適合性制御と要求特性掌握から実践する高分子バイオマテリアルの設計・開発戦略（監修：田中賢）．サイエンス&テクノロジー，pp. 3-21 (2014).

<学会発表>

- 1) 中岡竜介、藪島由二、新見伸吾．橋渡し研究及び国際標準化の行政的支援．第53回日本生体医工学会大会（2014年6月・仙台）
- 2) 中岡竜介．医療機器に関連した国際標準化状況について：ISO/TC 150（外科用インプラント）を中心に．「ISO/TC 150（外科用インプラント）とバイオセラミックスの国際標準化の状況」講演会（2015年1月・東京）
- 3) 中岡竜介．国際幹事経験談及び医療機器分野国際標準化の現状について．平成26年度第2回ISO国際標準化研修—上級編（実践コース）（2015年1月・東京）
- 4) 小出未来，大熊一夫，小倉英夫，宮川行男 Nd:YVO4 レーザを用いたジルコニアコーピングの新しい加工法 被照射面の熱処理後のラマン分光分析．日本歯科理工学会第63回春季学術講演会（2014年4月・千葉）．
- 5) 赫多清，大熊一夫，宮川行男．陶材の咬合摩耗に及ぼす試験片支持材料の影響．日本歯科理工学会第64回周期学術講演会（2014年10月・広島）．
- 6) 野村祐介，福井千恵，戸井田瞳，新見伸吾，宮川伸，金玲，中村義一，藪島由二．RNA アプタマーを用いた新規医用材料の開発．第36回日本バイオマテリアル学会大会（2014年11月・船堀）．
- 7) 野村祐介，福井千恵，柚場俊康，新藤智子，坂口圭介，谷川隆洋，杉山知子，竹ノ内美香，新見伸吾，藪島由二．簡易溶血性試験法の性能評価と公定法との比較検証．第36回日本バイオマテリアル学会大会（2014年11月・船堀）．
- 8) 藪島由二，福井千恵，山崎佳世，野村祐介，小園知，熊田秀文，藤澤彩乃，井上薫，森川朋美，市村亮平，前田潤，高橋美和，河上強志，伊佐間和郎，柚場俊康，鄭雄一，小川久美子，新見伸吾，吉田緑．新規血液バッグ用代替可塑剤 DOTH のラット亜慢性毒性試

験. 第 36 回日本バイオマテリアル学会大会 (2014 年 11 月・船堀).

9) 藪島由二, 河上強志, 福井千恵, 田上昭人, 柚場俊康, 向井智和, 野村祐介, 伊佐間和郎¹, 新見伸吾. 新規血液バッグ素材 DOTH/DINCH 配合 PVC シートの性能評価. 第 36 回日本バイオマテリアル学会大会 (2014 年 11 月・船堀).

医療機器規格の国際標準化を支援する体制構築に関する研究

国際標準化に関する世界情勢（現状）

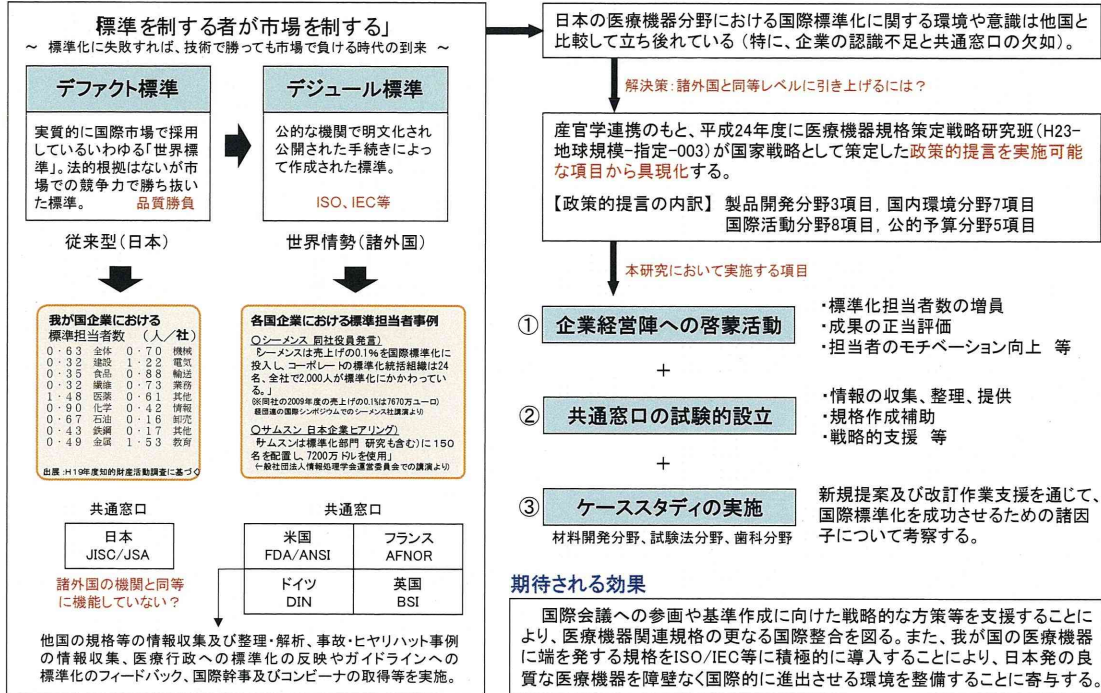


図 1. 本研究の概要

Ⅱ．分担研究報告書①

ISO/TC 共通窓口の試験的開設及び啓蒙活動に関する研究

中岡竜介

国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部

分担研究報告書

平成 26 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
医療機器規格の国際標準化を支援する体制構築に関する研究（H25-地球規模-指定-008）

分担研究課題名

ISO/TC 共通窓口の試験的開設及び啓蒙活動に関する研究

研究分担者 中岡 竜介 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部
研究協力者 薮島 由二 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部

研究要旨

平成 23, 24 年度に行った厚生労働科学研究費補助金／地球規模保健課題推進事業において作成した「医療機器規格・基準の国際標準化戦略に係る政策的提言」を具体的に実行する体制の構築に資する施策として、ISO/TC の活動をサポートする窓口を試験的に開設した。今年度も、昨年度に引き続き「再生医療等製品」及び「医療機器ソフトウェア」の国際標準化活動を行っている ISO/IEC の TC 国内委員会等に参加して情報収集を行い、それらの活動現状を取りまとめた。取りまとめた情報は、医療機器部サーバー内にホームページを開設して可能な限り情報を一般に発信した。また、啓蒙活動の一環として、医療機器の国際標準化に関する講演を 4 回行った。

A. 研究目的

近年の国際市場拡大により、法的規制を国際的に整合化する動きが活発になっている。同時に、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 ISO や IEC で行われている。これらの規格・基準は各国における法的規制にも使用されている。これらの状況を鑑みると、今後、医療機器の許認可においては、その国内法規への適合のみならず各種国際規格への適合も要求されることになる。

平成 26 年に閣議決定された「健康・医療戦略」では健康・医療に関する国際展開の促進が施策として挙げられ、医療分野、特に医薬品、医療機器等の審査において利用可能な国際標準化の策定、提案等の推進が明記された。

医療機器に関しては、多くの JIS (Japan industrial standards) 規格が存在し、それらは許認可における技術基準・規格として数多く利用されている。近年、JIS 規格は国際標準化機構 (ISO) / 国際電気標準会議 (IEC) 等の関連国際規格を医療機器業界が翻訳して作成していることが非常に多いため、元の国際規格を日本が先導して作成することが、国際市場において日本の医療機器業界が優位に立つ上で重要になってきていることになる。これまでも、医療機器の認証基準や各種ガイドライン等に引用規格として適宜 ISO や IEC は用いられてきたところであるが、今後は単なる引用に留まらず、我が国の技術を医療機器関連の国際規格とし、日本発医療機器を国際的に展開するための戦略とそのための環境構築が推進される

ことになる。

さらに、昨年 11 月 25 日より、薬事法が改正され医薬品医療機器等法が施行されたことに伴い、国内において医療機器の特性を踏まえた規制が構築されることになった。この改正により、第三者認証制度が一部の高度医療管理機器にも拡大される等、医療機器規制が変化するため、許認可における医療機器関連規格やその国際標準化の重要性はますます高まる一方である。

このような状況にも関わらず、国内の医療機器の評価手法、必要な基準の策定、国際的な整合等に関する研究や活動は行われて来ているものの、日本発の良質な医療機器を障壁なく国際的に進出させる環境を整備する戦略的な研究は実施されていなかった。

そこで、産官学連携のもとに平成 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）」において「医療機器規格・基準の国際標準化戦略に係る政策的提言」が作成された。その具体的な提言内容の一つが、自国政府及び関連省庁と連携して基礎データの収集や保持管理も行いつつ国際標準化活動を分野毎に取りまとめ、一元的且つ戦略的に実施・サポートする機関を国内に設立することであった。我が国においては、ISO への正式な参加機関として日本工業標準調査会（Japanese Industrial Standards Committee: JISC）が登録されているが、あくまでも ISO や各技術委員会（Technical Committee: TC）における重要事項の決定・投票機関として機能す

るに留まっており、標準化の実務は各 TC を担当する国内審議団体に委ねられている。医療機器分野に関連する複数の TC における実務は各々の国内審議団体により取り仕切られており、その対象分野に特化した業界団体が活動を独立して実施・支援している。そのため、それらの活動状況や審議内容を包括的且つ具体的に把握している組織・団体等は存在しないのが現状である。

そこで、本研究においては、医療機器関連の国際標準化状況の包括的な把握を試行するために、特定の分野を選択してその国際標準化状況に関する情報収集と発信を行うと同時に、我が国における国際標準化活動の課題やその有効活用を行うための対策を考察した。本研究では、現在のニーズや社会的背景等を考慮して「再生医療等製品分野」と「医療機器ソフトウェア分野」を最初の対象分野とし、昨年度からそれらに関連する ISO/IEC の関連 TC 国内委員会に参加して各々の TC における活動状況及び国際標準化対象を調査してきた。今年度は、昨年度からの両分野における進捗状況を取りまとめ、上述した課題や対策、さらには今後、日本発の国際標準を作成するための戦略を考察した。

一方、国際標準化を戦略的に進めて行くためには、医療機器業界の積極的関与も必須であることが前述した提言にも挙げられていた。そのためには、企業として国際標準化活動に参画し、エキスパートの貢献が正当に評価される環境を整えるため、会社経営者層を対象として国際標準に関する世界情勢とその重要性を周知する啓蒙活動を行う必要がある。昨年度のアンケート調査結果から、医療機器