

201403023B

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 25, 26 年度 総合研究報告書

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. 総合総括研究報告書

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. 総合分担研究報告書

(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)	13
(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)	21
(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 (靄島由二)	25

III. 研究成果の刊行に関する資料

(1) 一覧表	35
(2) セラミックス, 48(10):819-823 (2013)	39
(3) Dental Materials Journal, 32:959-969 (2013)	43
(4) Orthod Waves, 72:77-85 (2013)	49
(5) Orthod Waves, 72:87-98 (2013)	55
(6) Dental Materials Journal, 33:422-429 (2014)	61
(7) J. Electr. Electron Syst., 3:118 (2014)	65
(8) J. Biomed. Mater. Res. Part B, 102B:721-728 (2014)	69
(9) J. Biomed. Mater. Res. Part B, 102B:1809-1816 (2014)	73
(10) 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	77
(11) バイオマテリアル-生体材料, 33(1):56-63 (2015)	89
(12) J. Vinyl Add. Technol., in press (2015)	95

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：齋島由二 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

小園 知 国立医薬品食品衛生研究所

河上強志 国立医薬品食品衛生研究所

伊佐間和郎 国立医薬品食品衛生研究所

吉田 緑 国立医薬品食品衛生研究所

井上 薫 国立医薬品食品衛生研究所

森川朋美 国立医薬品食品衛生研究所

市村亮平 国立医薬品食品衛生研究所

前田 潤 国立医薬品食品衛生研究所

高橋美和 国立医薬品食品衛生研究所

小川久美子 国立医薬品食品衛生研究所

熊田秀文 神奈川歯科大学

浜田信城 神奈川歯科大学

藤澤彩乃 東京大学

鄭 雄一 東京大学

山崎佳世 民生科学協会

新藤智子 食品薬品安全センター

神谷正己 日本画像医療システム工業会

野田 穆 日本歯科商工協会

鈴木数広 日本医療機器テクノロジー協会

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

柚場俊康 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

犬飼香織 テルモ株式会社

竹ノ内美香 テルモ株式会社

蛭原善則 株式会社ジーシー

Somchai Urapepon マヒドン大学

I. 総合総括研究報告書

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

総合総括研究報告書

平成 25, 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	藪島 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	山崎佳世	民生科学協会
福井千恵	国立医薬品食品衛生研究所	新藤智子	食品薬品安全センター
小園 知	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
河上強志	国立医薬品食品衛生研究所	野田 穆	日本歯科商工協会
伊佐間和郎	国立医薬品食品衛生研究所	鈴木数広	日本医療機器テクノロジー協会
吉田 緑	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
井上 薫	国立医薬品食品衛生研究所	宮川 伸	株式会社リボミック
森川朋美	国立医薬品食品衛生研究所	金 玲	株式会社リボミック
市村亮平	国立医薬品食品衛生研究所	柚場俊康	川澄化学工業株式会社
前田 潤	国立医薬品食品衛生研究所	坂口圭介	テルモ株式会社
高橋美和	国立医薬品食品衛生研究所	谷川隆洋	テルモ株式会社
小川久美子	国立医薬品食品衛生研究所	杉山知子	テルモ株式会社
熊田秀文	神奈川歯科大学	犬飼香織	テルモ株式会社
浜田信城	神奈川歯科大学	竹ノ内美香	テルモ株式会社
藤澤彩乃	東京大学	蛭原善則	株式会社ジーシー
鄭 雄一	東京大学	Somchai Urapepon	マヒドン大学

A. 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、「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。初年度に実施したアンケート調査の結果、医療機器分野の国際標準化活発化のためには、企業上層部を中心に医療機器関連企業の意識改革を目的とした啓蒙活動を行う必要が明らかになったことから、講演会の開催や各種発表を通じて医療機器の国際標準化の重要性を可能な限り周知した。

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) をミニ試験及び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、ISO/TC194/WG11 における代替可塑剤の安全性評価に関する規格作成に対応するため、我が国が開発を進めている新規血液バッグの代替可塑剤である DOTP のラット亜慢性毒性試験を実施した。その結果、DOTP はいずれの臓器に対しても顕著な影響を与えず、その無毒性量は 300 mg/kg body weight/day 以上と判定された。また、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に関するケーススタディにおいて、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。

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。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きているが、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、図表については平成 25 年度及び平成 26 年度総括・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、薮島）

<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（甌島）

C. 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

本研究における調査対象として、医薬品医療機器法の施行により医薬品、医療機器と並んで個別分野となる「再生医療等製品」と、Stand alone 製品であっても医療機器として扱われることになる「医療機器ソフトウェア」を選択した。その後、それぞれの分野における国際標準化活動を行っている ISO/IEC の TC の国内審議団体を介してそれぞれの国内委員会に委員、オブザーバー等で参加し、情報収集を行った。

1-2. 国際標準化に対する医療機器関連企業の意識調査及び啓蒙活動

平成 25 年度は、（一社）日本画像医療システム工業会、（一社）日本歯科商工協会及び（一社）日本医療機器テクノロジー協会の協力を得て、医療機器関連企業を対象とした意識調査をアンケート形式で行い、その結果から企業における国際標準化活動の現状把握と考察を行った。

平成 26 年度は、初年度のアンケート結果から、改めて必要と判断された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単行本や学会誌への総説・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モンド、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と溶血性試験ラウンドロビンテスト

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。

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。国内からは、テルモ株式会社と食品薬品安全センターの 2 施設が参画し、それぞれ独立して試験を実施した。なお、海外からは 11 施設が参画した。

3-1-2. 倫理面への配慮

動物血液の採取については、所属機関が規定する動物実験指針に従い、動物に対する苦痛が最小となるよう務めた (財団法人ヒューマンサイエンス振興財団/動物実験実施施設認証認定番号: 食品薬品安全センター/12-005、テルモ/12-030)。動物実験にあたっては、動物実験倫理委員会の承認を得て実施した (食品薬品安全センター/承認番号 1120331A・114002A、テルモ/承認番号 120163・140070)。食品薬品安全センターにおいて実施したヒト血液を使用した試験は同センター倫理審査委員会の承認を得て行った (承認番号: H2014-01A)。テルモはヒト血液を使用した製品評価 (血液適合性評価) を実施するにあたり、社内倫理委員会による審査を必要としない。

3-2. 代替可塑剤の安全性評価/DOTH のラット亜慢性毒性試験

3-2-1. 動物実験及び病理解析

飼化した 5 週齢の SD 系雄ラット (8 匹/群) に DEHP (5000 ppm) 及び種々の量の DOTH (0, 5, 50, 500, 5000 ppm) を 13 週間混餌投与した。インフルラン麻酔下、BD 社製バキューティナ採血管 (16 mm SST 採血管血清分離剤入) に断頭採血し、放血殺後の動物を用いて、全身諸臓器の詳細な病理肉眼的検査を実施した。脳、胸腺、心臓、脾臓、肝臓、副腎 (両側)、腎臓 (両側)、精巣 (片側)、精巣上体 (片側) 及び前立腺副葉については重量測定を行い、絶対及び体重値に対する相対重量を算出した。

病理肉眼的検査後、精巣 (片側) 及び眼球 (両側) を除く以下の臓器を 10% 中性緩衝ホルマリン液により固定した。精巣はブアン液、眼球はダビットソン液を用いて固定した。固定後の各臓器は、切り出し後、常法に従って脱水、パラフィン包埋して薄切し、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を施して、光学顕微鏡にて病理組織学的検索を行った。

3-2-2. 精子数及び血中ホルモン測定

ラット右精巣上体を採取後、PBS (4.5 mL) 中で細切し、37%ホルマリンを 0.5 mL 加えて固定化した。同溶液 10 μ L に 20 μ M Hoechst 33258 含有 PBS (90 μ L) を添加し、室温下 15 分間放置して細胞核を蛍光染色した後、キーエンス社製 BZ-9000 を利用して細胞数を計測した (測定波長: Ex 360 nm/Em 460 nm)。

採取血液を室温下 30 分間放置後、遠心分離して調製した血清を試料として、テストステロン、エストラジオール E2、卵巣刺激ホルモン (FSH) 甲状腺ホルモン (TSH) を ELISA により定量した。テストステロン、FSH 及び TSH は Endocrine Technologies 社製キット、エストラジオール E2 は Enzo Life Sciences 社製キットを用いて測定した。

3-2-3. 倫理面への配慮

国立医薬品食品衛生研究所が規定する動物実験に関する指針に従い、動物に対する苦痛が最小となるよう務めた。動物実験にあたっては、動物実験倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号 434)。

3-3. RNA アプタマーを用いた革新的医用材料の創製

3-3-1. bFGF 捕捉型 RNA アプタマー材料開発

すでに得られている bFGF に特異的に結合する RNA 配列の中から、10 種の RNA アプタマー候補 (1p01, 1p02, 1p03, 1p07, 1p41, 2p03, 2p04, 2p05, 2p10, 2p11) を選定し、合成した。また、陽性対照として、bFGF と結合し、その生理活性を阻害する bFGF Aptamer (bFA) と、結合活性の無いランダム配列である 40N も同様に合成した。RNA 合成においては、3'末端に 16 nt の Poly A が付加されるようにデザインした。RNA アプタマー/bFGF/FGFR1 三者複合体形成能は、BIAcore 2000 を用いた表面プラズモン共鳴法 (SPR) によって評価した。センサーチップとしては、ストレプトアビジン固定化チップ (SA チップ) を用いた。同チップに 5'末端ビオチン標識 Poly dT (pdT) を結合させた後、リガンドとなる RNA の 3'末端に存在する Poly A と pdT の塩基対形成により SA チップに候補アプタマーを固定化した。本 SA チップを

利用して、RNA アプタマー候補と bFGF との結合能を評価した後、FGFR1 を添加して三者複合体形成能を評価した。

BIAcore 解析において、bFGF との複合体形成能を有することが認められた候補アプタマーと bFGF を添加した培地を用いて、マウス線維芽細胞 (NIH3T3) を培養した。刺激開始から 30 分後に細胞を回収し、ウェスタンブロッティング法により FRS2 及び ERK のリン酸化状況を観察した。抗体としては、P-FRS2 及び P-ERK に対する特異的抗体を用いた。

両末端にそれぞれ SH 基とカルボキシル基を有するポリエチレングリコール 5000 (PEG5k) を常法に従って、金コートしたガラス板上に固定化した後、カルボジイミド法により、1p01 及び pdT を結合させた。同材料上でヒト間葉系幹細胞 (hMSC) 及び NIH3T3 を培養した。培地は DMEM 及び MSCGM、血清は 5% ヒト血清 (HS) 及びウシ胎児血清 (FBS) を用いた。染色には Hoechst 33258 を用い、BZ-9000 を用いて核数を計測することで細胞増殖能を評価した。

3-3-2. BMP2 捕捉型 RNA アプタマー材料開発

BMP2 に対する RNA アプタマーの選定は SELEX 法によって行なった。RNA にヌクレアーゼ耐性を付与するため、ピリミジン残基のリボースに 2'F 修飾を施した dNTP を取り込める変異体酵素を用い、転写反応を行なった。SELEX は各種金属イオン (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ 及び K^+ イオン) を共存させた条件で行ない、得られた配列の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し、各グループの配列に対して、プログラム Mfold 及び RNAfold を用いて二次構造解析を行ない、BMP2 結合に必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 の結合能を電気泳動移動度シフトアッセイ法 (EMSA) 及び SPR によって評価した。EMSA では二価のイオンの有無の違いによる影響を調査するために、泳動用緩衝液は Mg^{2+} イオン存在下及び非存在下の 2 条件で行なった。SPR による相互作用解析では、BIAcore3000 を用い、bFGF のケースと同様に SA チップ及びビオチン標識した pdT を用いて評価した。

D. 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. ISO/TC 共通窓口の試験的開設

本研究では、調査結果等を広く発信することが、医療機器業界における国際標準化活動を充実するために必要と考え、医療機器部のサーバーシステムを利用し、本研究を紹介するホームページを開設し、適宜更新を行い最新の状況を一般公開した (<http://dmd.nihs.go.jp/chikyukibo/index.html>)。

1-1-1. 再生医療等製品

TC 150/SC 7 においては、再生軟骨におけるグリコサミノグリカン (sGAG) の染色による定量評価方法の標準化提案が 2015 年に正式に採択され、標準化に向けた作業が開始された。骨組織再生評価方法は、細胞ソースがラットの初代間葉系幹細胞であったことから、動物愛護の観点から不採択となった。「用語」や「一般的要求事項」に関する標準化に関しては、予備的作業が Web 会議ベースで進んでいる。日本提案で作成が始まった「MRI を用いた軟骨再生評価方法」に関する文書が、2014 年に Technical Report として発行されている。

TC 194 及び TC 194/SC 1 では、平成 26 年度総会/WG15 において、再生医療等製品の標準化状況に関する情報が共有された。ISO における唯一の再生医療等製品関連標準である SC 1 文書「ISO 13022 “Medical products containing viable human cells - Application of risk management and requirements for processing practices”」の定期見直しは見送られたが、SC 1 が活動再開を検討していることも判明しており、今後の活動状況を追跡する必要があることも明らかとなった。

TC 198/WG 9 では細胞を含む製品を対象とした「無菌操作」に関する国際標準化文書の作成が進んでおり、2015 年中に当該文書が発行される可能性があることが判明した。

TC 276/WG 4 “Bioprocessing” は、日本の再生医療イノベーションフォーラムを中心に再生医療等製品の製造プロセスに関連した標準化を目指して作業を進めていることが明らかとなった。WG 1 では、各国で定義されているバイオテクノロジー関連用語を収集・整理した「辞書」の作成に取りかかっており、その用語対象の中に再生医療等製品に関連するものが含まれていることが判明した。

1-1-2. 医療機器ソフトウェア

「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 で進んでいるが、その改訂は停滞しており、2015 年中に二度目の DIS 投票を行うべく再改訂案の作成が行われている。この規格で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ことになり、医療機器ソフトウェアが QMS の対象となり得ると共に、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。

QMS に引用される各種規格は IEC 単独ではなく、ソフトウェア関連の IEC/TC と ISO/TC との合同ワーキンググループ (joint WG) で作成されていること、医療機器関連の規格となるにも拘わらず、ISO 側からは医療情報を中心に扱っており、情報系の専門家が多数参加している TC 215 が関わっているケースが多いこと、TC 215 が参加する JWG 7 において、本来、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) 作成が開始されたこと等が明らかとなった。

1-2. 国際標準化に対する医療機器関連企業の意識調査及び啓蒙活動

医療機器業界団体を介して企業の国際標準化に対する意識を確認するためのアンケート調査を行った結果、企業における国際標準化活動を活発化させて国際市場における日本企業の優位性を確保するためには、企業上層部の理解が不可欠であることが改めて明らかとなった。これを解決する一つ的手段として、国による啓蒙が必須であると考えられたため、主に企業を対象とした講演会を平成 26 年 2 月に開催し、平成 26 年 5 月には日本生体医工学会において主にアカデミアを対象としたオーガナイズドセッションを企画した。その他、平成 26 年度には学会等における発表・講演を 4 回行い、医療機器における国際標準化の現状報告とその重要性を啓蒙した。

(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テスト

インターラボラトリテストには米国、タイ、ドイツ、スウェーデン及び日本の 5 カ国が参加したが、ベルリン会議までに作業が完了し、結果の報告に至った国はタイと日本のみであった。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

I 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。I 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 (この場合角度が大きくなる) 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

同一加工条件下におけるジルコニア未焼結とジルコニア本焼結の被切削面を比較すると、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は適正な被切削面、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

6 月に CD の投票が始まり、8 月に CD 投票が締め切られた。その結果、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、本 CD は採択された。

反対票を投じたオーストラリアとスウェーデンは本 CD が「加工機の精度に特定した評価法」であることを理解しておらず、「システム全体」の評価法として誤認している可能性が考えられたため、事前の国内委員会において、「序文及び適用範囲」を修正した。国際会議にあたり、本修正版を事前に各国エ

キスパートへ回付した。

ベルリン会議は各国から寄せられたコメントに対する回答で始まった。会議中、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

3-1-1. Genapol X-080 含有 PVC シートの性能評価

Genapol X-080 含量の異なる 3 種の PVC シートを作製し、その溶血誘導能を評価した結果、直接接触法を利用した ASTM 法及び NIH 法では、Genapol X-080 添加量に比例して溶血率が増加した。抽出液法を利用した場合、1.5 及び 10 パーツ添加標品は ASTM 法及び MHLW 法ともに完全溶血を惹起したが、1.0 パーツ添加標品の溶血率はそれぞれ 86.8%及び 49.9%であり、1.5 及び 10 パーツ添加標品と比較して溶血性が低いことが確認された。

3-1-2. 溶血性試験国際ラウンドロビンテスト

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用いた評価系において、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. 代替可塑剤の安全性評価/DOTH のラット亜慢性毒性試験

投与期間中の発育状況は全群ともに良好であり、体重推移及び摂餌量については各実験群間に有意差が認められなかった。

DOTP 投与群は、対照群 (DOTP 0 ppm) と比較して、全群ともに各臓器の絶対重量及び相対重量に有意な変動を示さなかった。一方、DEHP 投与群では、相対重量において、肝臓と腎臓にそれぞれ 18%及び 14%程度の軽度な増加が観察された。

病理組織学的検査において、DEHP 投与群の肝臓に軽度なびまん性肝細胞肥大が 8 例中 7 例認められた。この肝細胞肥大は統計学的に有意な増加であった。また、肝細胞肥大を示す肝細胞は、やや顆粒状で好酸性を呈していた。対照群 (DOTP 0 ppm) 及び DOTP 5000 ppm 投与群においては異常が認められなかった。精巣については、いずれの群においても正常な精子形成像が認められ、精子形成ステージの構成細胞にも投与による異常は認められなかった。精巣上体については、精巣上体管腔内に細胞残渣が散見される個体が観察されたが、対照群と比較して有意な変化ではないことが確認された。腎臓については、皮質及び髄質いずれの部位においても投与による変化は認められなかった。比較的発生頻度の高かった病理組織学的変化として、小葉周辺性の肝細胞脂肪化等が観察されたが、いずれも対照群と同程度の発生であり有意差は認められなかった。その他、精子数及び血中ホルモン量にも対照群を含めた各実験群に有意差は認められなかった。

3-3. RNA アプタマーを用いた革新的医用材料の創製

3-3-1. bFGF 捕捉型 RNA アプタマー材料開発

BIACore を用いて bFA 及び RNA アプタマー候補と bFGF との相互作用を解析した結果、bFA 及び RNA アプタマー候補の全てが bFGF に結合することが確認された。さらに FGFR1 を添加して三者複合体形成状況を検討した結果、bFA では FGFR1 添加による RU 値の影響は観察されなかったが、RNA アプタマー候補では FGFR1 添加により、RU 値の低下が観測された。

BIACore を用いた bFGF/FGFR1 結合能解析結果に基づいて、bFA、40N、1p01、1p02、1p07、2p03、2p05 及び 2p11 の bFGF 細胞刺激阻害能の評価を行なった。その結果、bFA、1p07、2p05 及び 2p11 では P-FRS2

抗体と P-ERK 抗体を用いたウエスタンブロットによりバンドが確認されなかったが、40N、1p01、1p02 及び 2p03 では FRS2 と ERK のリン酸化体が検出された。これらの結果から、1p01、1p02 及び 2p03 は、bFGF の生理活性を保った状態で bFGF を補足する RNA アプタマーであることが判明した。

生理活性を損なうことなく bFGF を補足する RNA アプタマー 1p01 及び陰性対照の 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 NIH3T3 並びに hMSC とともに、1p01 コートした材料表面上で細胞数が多く観測された。また、5% FBS/DMEM 培地条件下で hMSC を培養した場合には同様に 1p01 コート材料の方が pdT コート材料よりも細胞数が多く観測されたが、同細胞を 5% FBS/MSCGM 培地で培養した場合では 1p01 コート材料及び pdT コート材料ともに、ほぼ同じ細胞数であった。

3-3-2. BMP2 捕捉型 RNA アプタマー材料開発

BMP2 に結合する RNA 候補を SELEX 法によって選定し、72 クローンの配列解析を行ない、それらについて ClustalW を用いたグルーピング解析を行なった結果、5 種類の配列に収束していることが明らかとなった。これら 5 種類の配列 (B10, B20, B24, B32 及び B37) についてプログラム Mfold 及び RNAfold を用い、二次構造解析を行なった結果、それぞれが異なった構造を形成していることが予測された。

SELEX 法によって得られた 5 種類の配列と BMP2 の結合能について、EMSA により評価した結果、二価のイオンが存在していない条件下では、BMP2 が加わるとスミ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 において、明瞭な複合体のバンドが確認できた。また、SPR による解析の結果では、すべての RNA アプタマー候補が同程度で BMP2 に結合することが確認された。

E. 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、その種類を明確にしておく必要があると思われる。また、再生医療研究に携わる全てのジャンルの研究者が密に情報交換や共同研究を行わなければ、再生医療等製品の迅速な実用化、さらには各種団体における関連技術の国際標準化は進まないと考えられる。ISO の複数の TC、SC で再生医療の stakeholder らが集まり国際規格の作成を行っていることは、将来の海外展開を見据えた戦略を準備している国や企業があることを示唆している。現在、国策として推進されている健康・医療戦略において、医療分野における規制に利用可能な国際標準化の作成推進が掲げられていることを鑑みると、今後、関連学会同士の密な連携の構築等、何らかの対策を講じて上述した問題を解決する方法を模索していく必要がある。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

ラウンドロビンテストのプロトコルは、医療機器の溶血性試験のために国際的に広く用いられている ASTM 法、NIH 法及び MHLW 法の 3 法から構成されている。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、ウサギ血液を用い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. 代替可塑剤の安全性評価/DOTH のラット亜慢性毒性試験

SD 系雄ラットを用いて DOTH 及び DEHP を 13 週間混餌投与した結果、投与による影響は、肝臓の相対重量の増加、びまん性の肝細胞肥大として DEHP 群にのみ観察された。対照群及び DOTH 投与群には同様の変化は認められなかったが、飼料に起因すると思われる肝臓脂肪化が観察された。今回の実験では、DEHP 及び DOTH 投与群ともに、精巣及び精巣上体における病理組織学的変化は観察されなかった。また、その他の各臓器に認められた病理組織学的変化については、対照群と同程度であり有意差は認められなかったことから、DOTH は比較的安全性の高い代替可塑剤となり得ることが判明した。

我が国において定められた DEHP の経口摂取 TDI 値は 40-140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であり、その上限値と下限値はそれぞれ Poon ら及び Lamb らの報告に基づいて決定された。本研究は Poon らの報告に準拠して実施したが、DEHP が精巣/生殖毒性を発現する用量は報告毎に異なっているため、今後実施する代替可塑剤の毒性試験においては、Lamb らの報告に従って投与量を設定する。

3-3. RNA アプタマーを用いた革新的医用材料の創製

医用材料として利用する bFGF 捕捉型 RNA アプタマーは、RNA アプタマー/bFGF/FGFR1 三者複合体を形成することが理想的であるが、RNA アプタマー候補/bFGF 複合体は、FGFR1 添加に伴い FGF/FGFR1 複合体が優位に形成され、bFGF が RNA アプタマーから解離する成績が得られた。しかし、RNA アプタマー固定化材料表面に捕捉された bFGF が、細胞膜上に存在する FGFR1 と結合した後に RNA アプタマーから解離した場合でも、bFGF シグナル伝達が正常に稼働する環境であれば機能性材料としての性能は確保される。NIH3T3 細胞に対する bFGF の細胞刺激阻害試験を行なった結果、1p01、1p02 及び 2p03 は bFGF の生理活性を阻害しないことが確認されたことから、3 種類の RNA アプタマー候補から 1p01 を選定し、機能性材料の開発を進めた。RNA アプタマー-1p01 及び陰性対照の pdT を材料表面上に固定化し、同材料上で細胞培養を行なった。その結果、ほぼ全ての条件下で陰性対照である pdT に比べて、1p01 コート材料は細胞増殖促進効果を有することが認められ、意図した機能を発揮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進めると共に、本 RNA アプタマーとコラーゲンとの複合材料を作成し、ラ

ット埋植試験等を行ない、RNA アプタマー材料の有効性及び安全性を評価することにより、革新的医用材料として提案するための検証データを収集する。

BMP2 に対する RNA アプタマーを用いた材料開発のため、SELEX 法により、BMP2 に結合する RNA アプタマー候補を選定した。得られた RNA について配列解析を行なった結果、アプタマー候補は 5 種類の配列に収束しており、それら RNA アプタマー候補の二次構造上に共通の構造モチーフが保持されていないことから、それぞれが特有の構造を形成していることが示唆された。これらの RNA アプタマー候補と BMP2 の相互作用を EMSA によって評価した結果、B10 及び B24 は Mg^{2+} イオン存在下において明瞭な複合体のバンドが見られたことから、この 2 つの RNA と BMP2 と結合については Mg^{2+} イオンが重要な役割を果たしていることが明らかである。ヒト IgG に対する RNA アプタマーにおいては複合体形成に Mg^{2+} もしくは Ca^{2+} イオンが必要であることから、B10 及び B24 の RNA アプタマー候補においても、 Mg^{2+} イオンが BMP2 との複合体形成に必要であることが示唆された。一方、SPR による相互作用解析では、いずれの RNA アプタマー候補ともにランダム配列よりも強い結合を示した。本研究における SPR 及び SELEX の条件下では、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 K^{+} 及び Na^{+} イオンが共存するため、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持つ可能性が示唆された。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共通の構造モチーフが見られず、相互作用解析での挙動が同じではないことから、それぞれが異なった機構で BMP2 と結合していると考えられた。今後、5 種類全ての RNA を用いて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 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。

F. 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

再生医療等製品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が判明した。医療機器ソフトウェア分野における標準化は QMS をも巻き込み複雑化している。前者においては、我が国が主導権を握れる分野であり、製品カテゴリーの明確化や All 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、ISO 13485 の改訂が我が国における QMS 省令へも影響を及ぼす可能性があると共に、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、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. 代替可塑剤の安全性評価/DOTH のラット亜慢性毒性試験

代替可塑剤の安全性を評価する一環として、SD系雄ラットを用いてDOTH及びDEHPを13週間混餌投与した結果、投与による影響は、DEHP投与群の肝臓にのみ観察された。DOTPについては、いずれの臓器においても投与による影響は認められず、その無毒性量は300 mg/kg body weight/day以上と判定された。

3-3. 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。

G. 健康危険情報

特になし。

H. 研究発表

<誌上発表>

- 1) 中岡竜介. ISO/TC 150/SC 7 の現状と課題. セラミックス, 48(10):819-823 (2013).
- 2) Kameda T, Ohkuma K, Oda H, Sano N, Batbayar N, Terashima Y. Magnetic fields from electric toothbrushes promote corrosion in orthodontic stainless steel appliances but not in titanium appliances. Dent Mater J, 32:959-969 (2013).
- 3) Kameda T, Ohkuma K, Sano N, Terada K. Electric current induced in teeth by electromagnetic fields from electric toothbrushes and curing lights. Orthod Waves, 72:77-85 (2013).
- 4) Kameda T, Ohkuma K, Sano N, Shin Y, Terada K. Modification of metallic materials for a white appearance without coating and plating. Orthod Waves, 72:87-98 (2013).
- 5) 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).
- 6) Kameda T, Ohkuma K. Electromagnetic fields from dental devices and their effects on human health. J Electr. Electron Syst, 3:118 (2014).
- 7) 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).
- 8) 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).
- 9) 齋島由二. 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).
- 10) 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).
- 11) 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 polyvinyl chloride sheets for blood containers. J. Vinyl Add. Technol., in press (2015).

<学会発表>

- 1) Nakaoka R. Activities of standardization for tissue-engineered medical products in International Organization for Standardization (ISO), Termis-AP 2013 Annual Conference, Wuzhen,

- China (2013.10).
- 2) 中岡竜介. 再生医療分野における国際標準化の現状とその展望について. 第 13 回日本再生医療学会総会 (2014 年 3 月・京都).
 - 3) 中岡竜介, 齧島由二, 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)
 - 4) 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)
 - 5) 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)
 - 6) 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).
 - 7) 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).
 - 8) 小出未来, 大熊一夫, 蛭原善則, 三吉 愛, 小倉英夫. Nd:YVO₄ 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—プログラム修正した時の加工精度—. 第 61 回春期日本歯科理工学会学術講演会 (2013 年 4 月・東京).
 - 9) 小出未来, 大熊一夫, 蛭原善則, 小倉英夫. Nd:YVO₄ レーザーを用いたジルコニア焼結体からコーピングを直接製作する方法. 日本補綴歯科学会設立 80 周年記念第 122 回学術大会 (2013 年 5 月・福岡).
 - 10) 亀田 剛, 織田洋武, 大熊一夫, 佐野奈都貴, 寺嶋縁里, 佐藤 聡, 寺田員人. 電動歯ブラシが発生する低周波磁界はマルチブラケット装置内に電流を誘導し, 装置を腐食させる. 第 72 回日本矯正歯科学会 (2013 年 10 月・松本).
 - 11) 小出未来, 大熊一夫, 小倉英夫, 宮川行男. Nd:YVO₄ ナノ秒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. 第 62 回秋期日本歯科理工学会学術講演会 (2013 年 10 月・新潟).
 - 12) 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, 齧島由二. 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).
 - 13) 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, 齧島由二. 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).
 - 14) 齧島由二, 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).
 - 15) 齧島由二, 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).
 - 16) 齧島由二, 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, 浜田信城, 鄭 雄一, 小川久美子, 新見伸吾, 吉田 緑. DEHP 代替可塑剤を利用した新規血液バッグの開発: ラット精巣に及ぼす DOTP の影響評価. 日本薬学会第 134 年会 (2014 年 3 月・熊本).
 - 17) 野村祐介, 河上強志, 福井千恵, 柚場俊康, 新藤智子, 坂口圭介, 谷川隆洋, 犬飼香織, 竹ノ内美香, 伊佐間和郎, 松岡厚子, 新見伸吾, 齧島由二. 溶血性試験用陽性対照材料 Genapol X-080 含有 PVC シートの性能評価. 第 35 回日本バイオマテリアル学会大会 (2013 年 11 月・船堀).

参照資料: 特になし

Ⅱ．総合分担研究報告書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

総合分担研究報告書

平成 25, 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)

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

協力研究者

<平成 25 年度>

神谷正己 日本画像医療システム工業会
野田 穆 日本歯科商工協会
鈴木数広 日本医療機器テクノロジー協会

<平成 25, 26 年度>

葩島由二 国立医薬品食品衛生研究所

A. 研究要旨

本研究では、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」を具体的に行う体制の構築に資する施策として、医療機器関連の ISO/TC 状況を収集するとともにその活動をサポートする窓口を試験的に開設した。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」を本研究の対象分野とし、それらに関連する ISO 及び IEC の関連 TC 国内委員会に参加することで各々の TC における活動状況及び国際標準化対象を調査し、その結果を取りまとめた後、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。調査の結果、前者では、製品開発に先行した「デジュール」規格の作成取り組みが ISO において活発化していること、主導権を握れる可能性が高いことから国策として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。そのため、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討議を行い、再生医療等製品に関する国際標準化活動のための All JAPAN 連携体制構築と、その体制による戦略的な国際標準化への取り組みを試みることとなった。後者においては、現在、米国が主導権を握ってその作成を行っていることが明らかとなった。また、医療機器としての標準化にも関わらず、その標準化作業には情報系専門家で形成される TC 215 が携わっているため、医療機器の特性を考慮しない規格が作成される危険性があること、そのため、医療機器業界から TC 215、あるいは joint WG への参画が始まっていることが明らかとなった。加えて、ISO 13485 の改訂が医療機器ソフトウェアにも影響を及ぼすことが明確となり、医薬品医療機器等法の施行による影響も鑑みた我が国規制当局の国際規格作成への積極的関の必要性が示唆された。

本研究では、今回取りまとめた調査結果等を発信することが、医療機器業界における国際標準化活動を充実するためには必要と考え、医療機器部のサーバーシステムを利用し、本研究を紹介するホームページを開設し、適宜更新を行い最新の状況を一般公開した (<http://dmd.nihs.go.jp/chikyukibo/index.html>)。

一方、「政策的提言」では、我が国が国際標準化において戦略的に活動しその主導権を握るために、まず、企業において国際標準化に関する現在の状況とその重要性を認識してもらうことが重要であることが示されている。そのためには、医療機器関連企業における国際標準化の認識状況を把握することが必須と考えたため、初年度にいくつかの医療機器関連企業団体を介して、国際標準化の意識調査をアンケート形式で実施した。その結果、国際標準化に積極的な企業はあまり多くないこと、国際標準化に積極的に参画している企業であっても目に見える形で担当者を評価している企業は少ないことを示唆された。これらのことから、医療機器分野の国際標準化活発化のためには、企業上層部を中心に医療機器関連企業の意識改革を目的とした啓蒙活動を行う必要が明らかとなった。そこで、2 年度は啓蒙活動として、関連学会や団

体において医療機器に関連する人材を対象とした講演を実施するとともに、医療機器関連の雑誌及び単行本に本事業を紹介するための総説・解説を寄稿した。

B. 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。

我が国においては医療機器の国内規格として JIS 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 ISO/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。しかしながら、国内において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ために国際標準化を戦略的に利用するための研究は実施されていなかった。

そこで、本研究においては、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）」において作成された「医療機器規格・基準の国際標準化戦略に係る政策的提言」を受けて、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・サポートするための試験的窓口を立ち上げ、医療機器分野における国際標準化に関する情報収集及び発信を行うこととなった。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、それらに関連する ISO/IEC 技術委員会（TC）の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、その結果を取りまとめた後、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、医療機器関連企業、特にそれらの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。そこで、医療機器業界団体を介して、医療機器関連企業を対象とした国際標準化に関する意識調査及び現状に関するアンケートを行い、現在、国際標準化に対して企業がどのような姿勢をとっているのか調査を行い、今後の課題や啓蒙活動の必要性等についての考察を行った。その結果、医療機器分野の国際標準化活性化のためには、国を挙げてのサポートだけではなく、企業上層部の意識改革を目的とした啓蒙活動を行う必要が示唆されたことから、本事業の紹介を兼ねた医療機器国際標準化の重要性に関する啓蒙のための講演や寄稿を行った。

C. 研究方法

(1) ISO/TC 共通窓口の試験的開設

本研究における調査対象として、医薬品医療機器等法の施行により医薬品、医療機器と並んで個別分野となる「再生医療等製品」と、Stand alone 製品であっても医療機器として扱われることになる「医療機器ソフトウェア」を選択した。その後、それぞれの分野における国際標準化活動を行っている ISO/IEC の TC の国内審議団体を介してそれぞれの国内委員会に委員、オブザーバー等で参加し、情報収集を行った。以下に参加した TC を記す。

<再生医療等製品>

- ・ ISO/TC 150/SC 7 「再生医療機器」（国際幹事）
- ・ ISO/TC 194 「医療機器の生物学的及び臨床評価」（国内委員）
- ・ ISO/TC 194/SC 1 「組織由来製品の安全性」（国内委員）
- ・ ISO/TC 198/WG 9 「無菌処理」（オブザーバー）
- ・ ISO/TC 276 「バイオテクノロジー」（ミーティング）

<医療機器ソフトウェア>

- ・ ISO/TC 210 「医療機器の品質管理と関連する一般事項」 (オブザーバー)
- ・ IEC/TC 62 「医用電気機器」 (オブザーバー)
- ・ IEC/TC 62/SC 62A 「医用電気機器の共通事項」 (オブザーバー)
- ・ IEC/TC 62/SC 62D 「医用電子機器」 (オブザーバー)

なお、ISO 全体の活動を実質的に管理する Technical management board (TMB) に日本がメンバーとして参加していることから、TMB における審議を補助する目的で ISO 上層対応委員会が設立されている。今回、その委員会にもメンバーとして参加し、ISO 本体における最新の医療分野の標準化動向の調査も行った。

収集した情報を元に、両分野における国際標準化の動向を取りまとめ、今後の展開に関する考察を行った。また、取りまとめた動向等に関する情報発信ホームページの立ち上げを開始した。

(2) 国際標準化に対する医療機器関連企業の意識調査及び啓蒙活動

「政策的提言」では、我が国が国際標準化において戦略的に活動しその主導権を握るために、まず、企業において国際標準化に関する現在の状況とその重要性を認識してもらうことが重要であることが示されている。そこで、企業上層部への啓蒙活動を行う前に、初年度は医療機器関連企業を対象とした意識調査を、(一社)日本画像医療システム工業会、(一社)日本歯科商工協会及び(一社)日本医療機器テクノロジー協会の協力を得て、アンケート形式で行い、その結果から企業における国際標準化活動の現状把握と考察を行った。

2年度は、初年度のアンケート結果から、改めて必要と判断された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単行本や学会誌への総説・解説等の寄稿を行った。

D. 研究結果

(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」を対象に国際標準化活動状況に関する調査を行い、得られた情報を以下に示す。

「再生医療等製品」

現在、当該製品に関する標準化のために活動している ISO/TC 等の状況を、図 1 に示す。現在、活動が確認されている ISO/TC は 4 つ、また、ISO 以外に American Society for Testing and Materials International (ASTMi)、British Standards Institution (BSI)、International Alliance for Biological Standardization (IABS) が再生医療等製品に関連した標準化活動を行っていることが明らかとなっている。

ISO における標準化活動状況を以下に記す。TC 150/SC 7 においては、再生軟骨におけるグリコサミン グリカン (sGAG) の染色による定量評価方法の標準化提案が 2015 年に正式に採択され、標準化に向けた作業が始まった。一方、かねてから提案されていた骨組織再生評価方法は、評価に用いる細胞ソースがラットの初代間葉系幹細胞であったことから、動物愛護の観点からの反対票が多くなり、結果、不採択となった。一方、「用語」や「一般的要求事項」に関する標準化の取り組みに関しては、予備的作業が Web 会議ベースで進んでいる。なお、日本提案で作成が始まった「MRI を用いた軟骨再生評価方法」に関する文書が、2014 年に Technical Report として発行されている。

TC 194 及び TC 194/SC 1 では、現在、再生医療等製品に関連した標準化作業は行われていないものの、4 月に三島市で開催された総会での WG 15 会議では再生医療等製品の標準化状況に関する情報共有が為された。また、SC 1 で発行された、ISO における唯一の再生医療等製品関連標準である ISO 13022 “Medical products containing viable human cells - Application of risk management and requirements for processing practices” の定期見直しが 2015 年に行われる予定であったが、ISO のルール改訂が行われたため、その実施は不透明な状況であることも判明した。しかしながら、2015 年現在、SC 1 が活動再開を検討していることも判明しており、今後の活動状況を追跡しなければならないことも明らかとなった。

TC 198/WG 9 では細胞を含む製品を対象とした「無菌操作」に関する国際標準化文書の作成が進んでお