

総括研究報告書
厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業

「革新的医療機器開発を加速する規制環境整備に関する研究」

研究代表者 新見伸吾 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部長

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 第一室長
宮島敦子 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 第二室長
加藤玲子 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 主任研究官
澤田留美 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 第二室長
植松美幸 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 主任研究官
河上強志 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 主任研究官
石原一彦 東京大学大学院 工学系研究科 教授
田中賢 山形大学大学院理工学研究科 教授
佐々木啓一 東北大学大学院 歯学研究科 科長

研究要旨

近年、材料/細胞界面特性を支配する主要因子である水和状態、イオン及び蛋白質吸着挙動等は、医用材料が持つ血液適合性や骨親和性のほか、力学的特性にも関与することが明らかになりつつある。本研究では、これら支配因子の他、材料上で培養した細胞の挙動を分子レベルで詳細に検討後、医用材料が示す生物学的特性等との相関の総合的な検証により、各因子を指標とした医用材料の生体適合性を *in vitro* で評価する簡易スクリーニング系を開発することを目的として検討を行っている。

今年度は、医用材料の血液適合性を評価・予測する簡易 *in vitro* 試験法の開発を目指して、既知の生体適合性に優れた MEA/HEMA コポリマー等の高分子材料に加え金属ステント材料及び新たに合成した生体適合性高分子等について種々の基礎データを収集した結果、同材料の血液適合性は表面に吸着する血漿蛋白質の種類と量、結合・解離速度定数のほか、材料上で培養した細胞の蛋白質発現挙動を指標として評価できる可能性を見出した。また、培養細胞の遺伝子発現挙動は材料により変化することを見出した。既存試験法の予備的検証実験においては、本邦通知（薬食機発 0301 第 20 号、平成 24 年 3 月）及び、現材改訂作業が進められている ISO/WD 10993-4.2（血液適合性試験）

に掲げられている試験項目の妥当性評価を兼ねて検討した結果、高分子材料の血液適合性はTAT及び -TGを指標として評価できる可能性が示された。また、血液適合性と密接に関与するとみられる中間水については、材料表面近傍の水和状態に着目した分子動力的なシミュレーションにより表現できる可能性が示された。高分子材料に対する蛋白質吸着の抑制には、蛋白質の離脱時の分子間相互作用を誘起しない表面の設計が重要であること、ポリマーの一次構造の制御により中間水を制御することが可能であることが判明した。歯科インプラントに関する研究では、歯科用インプラントの承認審査で行うべき疲労試験のワーストケース設定について、国際的動向を踏まえると共に有限要素解析法を検討し、科学的エビデンスに基づき提言として取り纏めた。

A. 研究目的

身体と接触する医療機器及び医用材料の生体適合性は、種々の溶出物及び残留物等に由来する各種毒性、微生物汚染に由来する感染性因子の他、材料表面の物理学的特性に大きく影響される。これは医用材料が細胞や組織のような生きた生体システムと接触し、その界面（バイオインターフェイス）で起こる分子間相互作用を介して機能を発揮することに由来する（図1）。医用材料を生体内に埋植すると、材料表面に水やイオンが速やかに吸着し、次いで生体蛋白質の吸着が起こる。すなわち、医用材料と細胞は吸着蛋白質層を介して相互作用するため、同蛋白質は材料の機能発現や生体適合性に大きく関与すると考えられている。近年、材料/細胞界面特性を支配する主要因子である水和状態、イオン及び蛋白質挙動等は、材料が持つ血液適合性や骨親和性の他、力学的特性にも関与することが明らかになりつつある。そこで本研究では、これらの諸因子と材料の生物学的特性との相関性を解明し、新規医療機器の安全性と有効性を評価するための新たな簡易評価法として応用すると共に、製品開発

における材料選択を支援することを目指して検討を行なっている。

一方、臨床現場において生体適合性が問題となる医療機器の中で、循環器系医療機器はその他の医療機器と比較して圧倒的に使用頻度が多く、長期間にわたって血液凝固や血栓等を起こさないことが要求される。また、歯科インプラント分野においては新規製品の開発が顕著化しているが、検査方法や国内外の審査基準の相違等に由来するデバイス・ラグを解消することが大きな課題となっている。

今年度は、主に血液適合性に着目して、既知の生体適合性に優れたMEA/HEMAコポリマー等の高分子材料に加え金属ステント材料及び新たに合成した生体適合性高分子について、材料/細胞界面特性を支配する水和状態、材料への蛋白質吸着及び高分子材料の化学構造及び一次構造、ISO/WD 10993-4.2（血液適合性試験）に掲げられている試験項目の妥当性評価等並びに材料上で培養した細胞の遺伝子及び蛋白質の発現状態等について検討した。さらに、歯科用インプラントの疲労試験におけるワーストケースの選定の考え方について、科学的な根拠に基づく学術的

な研究による承認審査基準の解釈の統一を目指した検討を行った。

本研究の成果は医療機器の開発及び厚生行政に大きく貢献することが期待される。

B. 研究方法

研究方法の概略を以下に記載する。詳細については各分担研究報告書を参照のこと。

(1) 新規材料の物理化学的特性評価

ATRP 法によりシリコン基板もしくはシリカ粒子に MPC、CBMA、SBMA、HEMA、mOEGMA、TMAEMA 及び BMA のポリマーブラシを形成し、X 線光電子分光、分光エリプソメーター及び AFM 等により表面構造及び特性、NMR により水和構造、AFM フォースカーブにより表面相互作用及び蛋白質との相互作用を解析した（石原）。

(2) 材料 / 細胞界面特性に着目した新規血液適合性評価法の開発

プロテオミクス解析を用いた血液適合性評価マーカの探索に関する研究では、これまでに選定したマーカ候補蛋白質の有用性を検証するために、血管ステント用金属材料である SUS、SUS/DLC、SUS/30%F/DLC、SUS/Si-DLC、Co-Cr 及び Ni-Ti、新たに合成した高分子材料である PTHFVE、PEOEVE 及び PMe3A に吸着するヒト血漿蛋白質を試料として、LC-MS/MS (Q-Exactive/ Advance Nano UPLC) を用いて網羅的比較定量解析を行った（藪島）。蛋白質吸着の動力的解析に関する研究では、水晶板上にスピン

コータを利用して PMEA、PHEMA 及び MEA/HEMA ランダム共重合体等をコーティングした QCM センサーと種々の濃度の ALB、FIB、FINC 及び VTNC との相互作用を緩和法により測定し、その QCM センサーグラムから、データ解析ソフトウェア（AQUA Ver.2.0）を利用して結合速度定数、解離速度定数、結合定数及び解離定数を算出した（河上）。分子シミュレーションを用いた材料表面の水和状態の解析に関する研究では、主な解析ソフトウェアとして Materials Studio を利用し、エネルギーを最小化した MEA 50 量体構造に水分子を 25 個、50 個、75 個、100 個配置させ、水分子の酸素原子への吸着エネルギーを計算した（植松）。また、血液適合性試験では、PP-low bind チューブ中で、PC、PET、PMEA、PHEMA、MEA/ HEMA ランダム共重合体材料、PTHFVE、PEOEVE 及び PMe3A を浸漬した用時調製ヘパリン加ヒト血液の補体（SC5b-9）血小板（-TG）及び血液凝固系（TAT）蛋白質量を市販 ELISA により測定すると共に、溶血性を評価した（宮島）。regio 選択的な閉環メタセス重合法（ROMP）を用いてエチレングリコール構造を主鎖または副鎖に導入した新規ポリマーを合成し、DSC 法により中間水を、ヒト血小板粘着試験により抗血栓性を評価した（田中）。

(3) 細胞挙動解析

TCPS、PMEA、PHEMA、MEA/HEMA ランダム共重合体、PMe3A、PTHFVE、PEOEVE の材料上で HUVEC、TIME-GFP 又は THP-1 細胞を常法に従って 1 日間、2 日間又は 4 日間培

養して、細胞数の測定及び遺伝子発現挙動解析 (HUVEC、TIME-GFP) あるいは活性化マーカー蛋白質及び IL-8 の発現解析 (THP-1) を実施した (澤田、加藤)。遺伝子発現プロファイルの解析においては、培養細胞から RNeasy Mini Kit を用いて total RNA を調製し、Affymetrix GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 Array を利用して mRNA 発現を網羅的に測定した後、GeneSpring GX 12.5 ソフトウェアによる統計学的・生物学的解析及び IPA を用いたパスウェイ解析を実施した (澤田)。活性化マーカー蛋白質の発現解析においては、冷 FACSBuffer で洗浄後、ヒト グロブリン、さらに FITC 標識した抗活性化マーカー蛋白質抗体あるいはコントロール IgG1 とインキュベーションした THP-1 細胞を Flow Cytometry で解析した (加藤)。THP-1 細胞培養上清中の IL-8 の量は市販の ELISA キットを用いて測定した (加藤)。

(4) 歯科用インプラントに関する研究

アカデミア、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、日本歯科材料工業協同組合が連携し、歯科インプラントの疲労試験のワーストケース設定などの考え方について、審査側と申請者側で問題と考えている事項を把握し、明確な科学的エビデンスに基づき検討した。また、疲労試験におけるワーストケース設定に関し、FEM を用いた実験を行った (佐々木)。

2. 倫理面の配慮

本研究に用いた HUVEC、TIME-GFP 及び THP-1 細胞は、市販品であり、倫理的に問題はないと考えられる。ヒト血液を用い

る実験では国立医薬品食品衛生研究所研究倫理委員会規定に従って実施している。

C. 研究結果

研究結果の概略を以下に記載する。詳細は各分担研究報告書に記載の通りである。

(1) 新規材料の物理化学的特性評価

双性イオン性およびカチオン性ポリマーブラシ層に覆われたシリカ粒子間に存在する水分子の T1 値は低く、非電解質親水性および疎水性ポリマーブラシ層に覆われたシリカ粒子間に存在する水分子の T1 値は比較的大きな値となった。疎水性ポリマーブラシでは離脱時の強い引力が検出されたが、双性イオン性ブラシ層ではこのような引力がほとんど検出されなかった。ほとんどの組み合わせで、接近時に蛋白質とポリマーブラシ表面との間に引力を観測することはなかった (石原)。

(2) 材料 / 細胞界面特性に着目した新規血液適合性評価法の開発

プロテオミクス解析を用いた血液適合性評価マーカーの探索に関する研究では、血管ステントの新たな金属材料である SUS/30%F/DLC に対する血液適合性評価マーカー候補蛋白質の吸着はその他の材料と比較して顕著に抑制されていることが判明した。また、蛋白質吸着挙動から判定した各高分子の血液適合性は PMEA>PTHFVE>>PEOEVE>PHEMA>UHMWPE>>PM e3A の順になることが明らかになった (藪島)。蛋白質吸着の動力学解析に関する研究では、どの蛋白質においても結合定数及び結合速度定数は汎用ポリマー

(PET、PBT、PA6及び PA66)より生体適合性ポリマー(PHEMA、PMEA 及び HEMA/MEA ランダム共重合)のほうが小さく、解離定数及び解離速度定数は、汎用ポリマーより生体適合性ポリマーのほうが大きく、その傾向は特にFIB及びVTNCで顕著であった(河上)。分子シミュレーションを用いた材料表面の水和状態の解析に関する研究では、PMEAのエステル結合カルボニル酸素原子はメトキシ基の酸素原子に比べて水分子の吸着エネルギーが大きく、水分子を取り込みやすいことが示された。さらに、材料に吸着させた水分子に対し、周りに飽和状態で水分子を配置した上でシミュレーションを行ったところ、エステル結合カルボニル酸素原子に吸着させた水分子は周りの水分子に比べて動きが拘束される傾向にあり、これによって不凍水を表現する可能性が示唆された。メトキシ基近くにとどまり続ける水と遠くに存在し続ける水があることが判明し、これが中間水にあたりと考えられた(植松)。血液適合性試験では、TAT 及び -TG は、陽性対照シートで増加するのに対し、HEMA/MEAシートではMEAの増加に伴い減少した。また両マーカ共に、PHEMA、PMe3A、PTHFVE、PMEA、PEOEVEの順番で値が低下した(宮島)。中間水コンセプトによる新規生体適合性高分子の合成に関する研究では、エチレングリコールユニット数の増加に伴い中間水の増加が観察され、0.01g/g 以上の中間水の存在で血小板の粘着が抑制された(田中)。

(3)細胞挙動解析

遺伝子発現プロファイルの解析において、TIME-GFPで上昇すると予想される疾

病及び生体関連機能は、PMe3Aで“Glucose metabolism disorder”など4種類、PEOEVEで“aortic disorder”など3種類、PMEAで“proliferation of hematopoietic progenitor cells”など2種類であった。同様に低下が予想される機能は、PMe3Aで“differentiation of cell”など8種類、PTHFVEで“cell movement of epithelial cells”など4種類、PEOEVEで“differentiation of epithelial cells”など25種類、PMEAで“development of head”など2種類であった(澤田)。また、THP-1細胞の蛋白質発現挙動において、CD54の発現はTCPSを対照とするとPMe3A、PEOEVEで2倍以上増加したが、CD86の発現は対照とほとんど変わらなかった。一方、培養上清中のIL-8の量は、PMe3A>>PEOEVE>>PMEA>PTHFVE>PHEMAの順番であった(加藤)。

(4)歯科用インプラントに関する研究

疲労試験のワーストケースの選定の基本的な考えについて、インプラント形状における長さ、径、アングルの有無、嵌合機構の形状に関して審査基準に関する考え方を取り入れ、ワーストケース選定のためのフローチャート案を取りまとめて提案した(佐々木)。

D. 考察

(1)新規材料の物理化学的特性評価

材料表面近傍の水和状態と蛋白質吸着挙動解析に関する研究では、表面特異的な水和構造を明らかにするにはさらなる工夫が必要であること、カチオン性及びアニオン性ポリマーブラシ表面には、静

電氣的相互作用のみ、疎水性ポリマーブラシ表面には静電氣的相互作用のみが働き、蛋白質とポリマーブラシ間における相互作用は接触後の離脱を妨げる力として働いていることが明らかになった（石原）。

(2)材料 / 細胞界面特性に着目した新規血液適合性評価法の開発

プロテオミクス解析を用いた血液適合性評価マーカの探索に関する研究では、DLC 系ステント材料の解析結果は、報告に報告された *in vitro* 試験、動物実験及び臨床評価と一致し、新規合成生体材料の血液適合性は蛋白質吸着特性から評価できることが示唆された。また、新たに合成された生体適合高分子である PTHFVE、PEOEVE 及び PMe3A の血液適合性も蛋白質吸着特性から予測・評価できることが示唆された（藪島）。蛋白質吸着の動力学的解析に関する研究では、特に FIB 及び VTNC の吸着挙動により高分子材料の血液適合性をスクリーニングできる可能性が示された（河上）。分子シミュレーションを用いた材料表面の水和状態の解析に関する研究では、本法は MEA50 量体周辺に存在する水分子が不凍水であるかの指標として使える可能性、水分子の補捉時間による中間水を示しうる可能性が見いだせた（植松）。血液適合性試験については、血液適合性が低い高分子材料でマーカ蛋白質産生量が増加し、血液適合性が高い高分子材料においてマーカ蛋白質産生量が減少した TAT 及び -TG が評価試験として適性している可能性が示された（宮島）。

中間水コンセプトによる新規生体適合性高分子の合成に関する研究では、中間水は不凍水と蛋白質との接触を抑制し、不凍水による吸着タンパク質の構造変化を低下させることにより、高分子材料の血小板への吸着を低下させたと考えられる（田中）。

(3)細胞挙動解析

遺伝子発現プロファイルの解析においては、コーティングするポリマーの種類により血管内皮細胞の機能に与える影響は異なることが示された（澤田）。THP-1 細胞の蛋白質発現挙動においては、血液適合性が高いことが示されている高分子材料で CD54 の発現は低く、ほぼ同様の傾向が IL-8 で観察されることが明らかになった（加藤）。

(4) 歯科用インプラントに関する研究

疲労試験におけるワーストケースの選定には、フローチャートのような考え方の導入により、合理的かつ効率的な判断が可能となり審査の問題点に一部の改善につながるものと考えられる。申請者側としては、機械強度に関して科学的根拠に基づき説明可能な資料の作成の必要性が示された（佐々木）。

E. 結論

(1)新規材料の物理化学的特性評価

材料表面近傍の水和状態と蛋白質吸着挙動解析に関する研究では、蛋白質の離脱時の分子間相互作用を誘起しない表面の設計が蛋白質吸着に重要であることが明らかになった。引き続き NMR 及び AFM

フォースカーブを基盤技術として、材料表面近傍の水和状態と蛋白質吸着挙動解析を高分解能で解析できる方法論を開発する必要がある(石原)。

(2)材料/細胞界面特性に着目した新規血液適合性評価法の開発

プロテオミクス解析を用いた血液適合性評価マーカの探索に関する研究において得られた成績は、これまでに選定した血液適合性評価マーカの有用性を検証するうえで非常に有益な情報となった。網羅的プロテオミクス解析において選定された血栓性評価マーカの有用性を検証するため、引き続き標的プロテオミクスによる絶対定量を行う必要がある(配島)。蛋白質吸着の動力学的解析に関する研究では、QCM センサーを用いたFIB及びVTNCに対する吸着挙動の動力学的解析により高分子材料の血液適合性をスクリーニングできる可能性が示された。引き続き血栓性試験用材料をコーティングしたQCM センサーを作製し、蛋白質の吸着試験方法を開発する必要がある(河上)。分子シミュレーションを用いた材料表面の水和状態の解析に関する研究では、本法は不凍水の存在を示すには有用となる可能性が示され、官能基の補足された時間に基づいた水の分類は中間水の特徴を示すきっかけとなると考えられた。中間水の存在状態を判定する指標を選定するため、引き続き幾つかのモデル化合物の表面近傍における水分子の吸着エネルギーと個数を分子動力学的シミュレーションにより算出し、比較検討する必要がある(植松)。高分子材料の血液適合性評価においてTAT及び-TGを指標とすることが

適している可能性が示された。引き続き生体適合性の異なる高分子材料を用いて、現行の血液適合性試験法に掲げられている血栓形成に係るマーカの特性及び妥当性を総合的に検証する必要がある(宮島)。中間水コンセプトによる新規生体適合性高分子の合成に関する研究では、高分子の一次制御による水和構造と抗血栓性の制御に成功し、抗血栓性の発現メカニズムを解明するための新たな知見を得ることができた。引き続き主鎖又は側鎖構造を変化させたPMEA類似体を合成し、DSC法等を用いて高分子の物理化学的な物性と中間水量との相関性を検討する必要がある(田中)。

以上、材料表面への静的及び動的蛋白質吸着挙動を指標とした評価法並びに材料との接触に伴う血液中のTAT及び-TG変動に基づく評価法は、医用材料の血液適合性を予測・評価する新たな*in vitro*試験法として利用可能であることが示唆された。

(3)細胞挙動解析

遺伝子発現プロファイルの解析においては、高分子材料がTIME-GFPの機能に及ぼす影響の評価には、網羅的遺伝子解析だけでなく、接着や増殖等他の評価も考慮する必要性が示された(澤田)。THP-1細胞の蛋白質発現解析では、高分子材料の血液適合性の評価においてCD54とIL-8が有用である可能性が示された(加藤)。

以上、医用材料の血液適合性は、CD54発現量及びIL-8産生量を指標として評価できる可能性が示唆された。

(4) 歯科用インプラントに関する研究
承認審査で特に問題となっている歯科用インプラントの疲労試験におけるワーストケース設定などについて科学的エビデンスに基づき学術的に検討、整理し、歯科用インプラントが真に具備する要件を再考し、「課題解決に向けた提言」として取りまとめた。引き続き歯科インプラントに関する国際標準を取り入れた新しい審査基準を策定する必要がある（佐々木）。

本研究で得られた成果は、将来、JIS及びISO規格として標準化することを視野に入れている。また、歯科分野に係る研究成果として、新たな歯科インプラント材料の審査基準が策定されるため、同材料のデバイス・ラグを解消できることが期待される。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(論文及び総説)

1) 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)

2) 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)

3) 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)

4) 薮島由二. 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)

5) 新見伸吾, 梅津光夫, 伊関洋, 岩崎清隆, 笠貫宏, 原田昇, 光石衛, 北森武彦, 鄭雄一, 中岡竜介, 薮島由二. 早稲田大学先端生命科学センター(TWIns)及び東京大学大学院工学系研究科との連携による革新的医薬品・医療機器・再生医療製品等実用化促進事業.国立医薬品食品衛生研究所報告, 132:16-18 (2014)

6) 中岡竜介, 薮島由二, 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, 33:56-63 (2015)

- 7) Kono K, Takada N, Yasuda S, Sawada R, Niimi S, Matsuyama A, Sato Y. Characterization of the cell growth analysis for detection of immortal cellular impurities in human mesenchymal stem cells. *Biologicals*, 43:146-149 (2015)
- 8) Kusakawa S, Machida K, Yasuda S, Takada N, Kuroda T, Sawada R, Okura H, Tsutsumi H, Kawamata S, Sato Y. Characterization of in vivo tumorigenicity tests using severe immunodeficient NOD/Shi-scid IL2R null mice for detection of tumorigenic cellular impurities in human cell-processed therapeutic products. *Regenerative Therapy*, 1:30-37 (2015)
- 9) 澤田留美. 再生医療等製品開発における動物実験 指針及び評価指標について オベリスク, 20:25-31 (2015)
- 10) 澤田留美. 再生医療等製品とバイオマテリアル, そして評価指標. *バイオマテリアル 生体材料*, 33:7-8 (2015)
- 11) Sasaki H, Takeuchi I, Okada M, Sawada R, Kanie K, Kiyota Y, Honda H, Kato R. Label-free morphology-based prediction of multiple differentiation potentials of human mesenchymal stem cells for early evaluation of intact cells. *PLOS ONE*. 9(4):e93952 (2014)
- 12) 伊佐間和郎. ナノマテリアルの in vitro 安全性評価のための基礎研究 金属酸化物ナノ粒子に対する細胞応答 *薬学雑誌*, 134 : 731-735 (2014)
- 13) Kawakami T, Isama K, Ikarashi Y. Analysis of isothiazolinone preservatives in polyvinyl alcohol cooling towels used in Japan, *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 49:1209-1217 (2014)
- 14) 河上強志, 伊佐間和郎, 五十嵐良明. イソチアゾリノン系防腐剤による接触皮膚炎 - 家庭用品に起因する症例を中心として. *Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology*. 8:147-161 (2014)
- 15) 河上強志, 伊佐間和郎, 五十嵐良明. 繊維および革製品中のアゾ染料由来の特定芳香族アミン類の高速液体クロマトグラフィーを用いた確認試験に関する検討. *国立医薬品食品衛生研究所報告*, 132 : 57-66 (2014)
- 16) Kawakami T, Isama K, Ikarashi Y. Analysis of 19 preservatives in polyvinyl alcohol cooling towels used in Japan by high performance liquid chromatography with photo diode array detector, *Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 2:122 (2015)
- 17) Sakata S, Inoue Y, Ishihara K. Nano-scale molecular interaction force measurement for analysis of protein adsorption on the surfaces. *Trans. Mat. Res. Soc. Japan*, 39:185-188 (2014)
- 18) Sakata S, Inoue Y, Ishihara K. Molecular interaction forces generated during the protein adsorption to well-defined polymer brush surfaces. *Langmuir*, in press (2015) ([dx.doi.org/10.1021/acs.langmuir.5b00351](https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.5b00351)).

- 19) Hoshiba T, Nikaido M, Tanaka M. Characterization of the mechanisms of attachment of tissue-derived cell lines to blood-compatible polymers. *Adv. Healthc. Mater*, 3:775-784 (2014)
- 20) Tanaka M, Sato K, Kitakami E, Kobayashi S, Hoshiba, T, Fukushima K. Design of biocompatible and biodegradable polymers based on intermediate water concept, *Polym. J*, doi:10.1038/pj.2014.129
- 21) Ogawa T, Vandamme K, Zhang X, Naert I, Possemiers T, Chaudhari A, Sasaki K, Duyck J. Stimulation of titanium implant osseointegration through high-frequency vibration loading is enhanced when applied at high acceleration. *Calcif. Tissue. Int*, 95:467-475 (2014)
- 22) Chatterjee M, Hatori K, Duyck J, Sasaki K, Naert I, Vandamme K. High-frequency loading positively impacts titanium implant osseointegration in impaired bone. *Osteoporos. Int*, 26(1):281-90 (2014)
- 25) Shigemitsu R, Yoda N, Ogawa T, Kawata T, Gunji Y, Yamakawa Y, Ikeda K, Sasaki K. Biological-data-based finite-element stress analysis of mandibular bone with implant-supported overdenture. *Comput. Biol. Med*, 54:44-52 (2014)

2. 学会発表

- 1) 新見伸吾. 医療機器の開発から承認申請に至るまでのプロセスで産業界が留

意すべき点. 第2回JMACシンポジウム バイオ産業基盤としての国際標準化 (2015. 1・東京)

2) 植松美幸, 藪島由二, 中岡竜介, 中野達也, 瀬川勝智, 新見伸吾. 医用材料の生体適合性評価指標開発を目的とした表面の水和状態に関する分子動力学シミュレーション. 第54回日本生体医工学会大会 (2014年5月・名古屋)

3) 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)

4) 藪島由二, 福井千恵, 比留間 瞳, 野村祐介, 田中 賢, 新見伸吾. 蛋白質吸着挙動に基づく血液適合性評価マーカーの検証に関する研究. 第36回日本バイオマテリアル学会大会(2014年11月・船堀)

5) 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)

6) 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, 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)

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) 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）
- 9) 加藤玲子，藪島由二，福井千恵，比留間瞳，宮島敦子，新見伸吾．ヒト単球系細胞の蛋白質発現挙動に基づく医用材料の血液適合性評価マーカの探索．第36回日本バイオマテリアル学会大会（2014年11月・船堀）
- 10) 植松美幸，藪島由二，中岡竜介，中野達也，瀬川勝智，新見伸吾．分子動力的シミュレーションによるPMEA分子に存在する水の挙動解析．第36回日本バイオマテリアル学会大会（2014年11月・船堀）
- 11) 迫田秀行，柚場俊康，向井智和，新見伸吾，藪島由二．新規血液バッグ素材DOTH/DINCH配合PVCシートの力学特性．第36回日本バイオマテリアル学会大会（2014年11月・船堀）
- 12) 藪島由二．医療機器・再生医療等製品分野におけるエンドトキシンの諸問題．第30回GMPとバリデーションをめぐる諸問題に関するシンポジウム（2015年3月・品川）
- 13) Olsen DS, Lee M, Turley A, Sasaki S, Yamasaki K, Fukui C, Nomura Y, Kato R, Yuba T, Sakaguchi K, Haishima Y. Extractable positive control for in vitro skin irritation testing of medical devices. 54th Annual Meeting and ToxExpo (2015.3・San Diego)
- 14) Miyajima-Tabata A, Kato R, Komoriya K, Niimi S. Cellular response of THP-1 cells cultured on the polymer biomaterials. Eurotox 2014 (2014.9・Edinburgh)
- 15) Miyajima-Tabata A, Kawakami T, Komoriya K, Kato R, Niimi S, Isama K. Effects of metal oxide nanomaterials on cytotoxicity and immune response in THP-1 cells. The 54th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2015.3・San Diego)
- 16) 加藤玲子，佐藤正人，岡田恵里，阿久津英憲，小久保舞美，河毛知子，宮島敦子，梅澤明弘，持田譲治，新見伸吾．多指症組織由来細胞の免疫制御能の解析．第29回日本整形外科学会基礎学術集会（2014.10・鹿児島）
- 17) 宮島敦子，河上強志，小森谷薫，加藤玲子，新見伸吾，伊佐間和郎．酸化金属ナノマテリアルに対するTHP-1細胞の細胞応答．第41回日本毒性学会（2014.7・神戸）
- 18) Kono K, Niimi S, Sawada R. Analysis of Line1 expression in human mesenchymal stem cells. 12th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (2014.6・Vancouver)
- 19) Sasaki H, Okada N, Kanie K, Kiyota Y, Honda H, Sawada R, Kato R. Image-based profiling of mesenchymal stem cells using non-label images. TERMIS-EU 2014 (2014.6・Genova)
- 20) 澤田留美，河野健，比留間瞳，加藤玲子，新見伸吾．生体親和性高分

子材料によるヒト単球細胞の機能の制御について 遺伝子発現の網羅的解析による検討 . 第36回日本バイオマテリアル学会大会 (2014.11・船堀)

21) 河野 健, 新見伸吾, 澤田留美 . 間葉系幹細胞における細胞分化とLINE-1の発現について .第 14 回日本再生医療学会総会 (2015.3・横浜)

22) 高田のぞみ, 河野健, 安田智, 澤田留美, 新見伸吾, 松山晃文, 佐藤陽治 . 細胞増殖特性を利用した不死化細胞検出試験法の性能評価 . 第 14 回日本再生医療学会総会 (2015.3・横浜)

23) 佐々木寛人, 高橋厚妃, 蟹江慧, 澤田留美, 本多裕之, 清田泰次郎, 加藤竜司 . 骨髄由来および脂肪組織由来間葉系幹細胞の継代培養における品質劣化モニタリング .第 14 回日本再生医療学会総会 (2015.3・横浜)

24) Uematsu M, Haishima Y, Nakaoka R, Nakano T, Segawa K, Niimi S. Developing a biocompatibility evaluation system utilizing molecular dynamics simulation of hydration on surface of biomaterials. The 54th Annual Conference of Japanese Society for Medical and Biological Engineering (2015.5・Nagoya accepted)

25) Isama K, Kawakami T, Miyajima A. Characteristics and cytotoxic effects of nanoparticles when coexisting with metal salts. 50th Congress of the European Societies of Toxicology (2014.9・Edinburgh)

26) 伊佐間和郎, 河上強志, 新見伸吾 . 血液適合性材料に吸着するタンパク質の

動力学的解析 .第36回日本バイオマテリアル学会大会 (2014.11・船堀)

27) 伊佐間和郎, 河上強志, 五十嵐良明 . 亜リン酸エステル系酸化防止剤の細胞毒性及び皮膚感作性 . 日本薬学会第135年会 (2015.3・神戸市)

28) 藪島由二, 福井千恵, 野村祐介, 藤澤彩乃, 山崎佳世, 熊田秀文, 井上薫, 森川朋美, 高橋美和, 河上強志, 伊佐間和郎, 柚場俊康, 宮崎謙一, 鄭雄一, 小川久美子, 新見伸吾, 吉田緑 . PVC製血液バッグに適用可能な新規可塑剤 NJC-NPの毒性評価 . 日本薬学会第135年会 (2015.3・神戸市)

29) Sakata S, Inoue Y, Ishihara K. Surface interaction forces governing protein adsorption analyzed by direct force measurement. The Society For Biomaterials 2014 Annual Meeting and Exposition: Pioneering the Future of Biomaterials (2014.4・Denver)

30) 坂田翔, 井上祐貴, 石原一彦 . 表面で観測される力の解析に基づくタンパク質非吸着表面の創製 .第63回高分子学会年次大会 (2014.5・名古屋)

31) 坂田翔, 井上祐貴, 石原一彦 . タンパク質吸着における分子間相互作用力の役割 . 第43回医用高分子シンポジウム (2014.7・東京)

32) 坂田翔, 井上祐貴, 石原一彦 . ポリマー表面における分子間相互作用力の精密解析とタンパク質吸着プロセスの理解 . 第63回高分子討論会 (2014.9・長崎)

33) 坂田翔, 井上祐貴, 石原一彦 . 種々の分子間相互作用力に基づくタンパク質吸着プロセスの理解 .第36回バイオマ

- テリアル学会大会 (2014.11・船堀)
- 34) 井上祐貴, 石原一彦. マテリアル表面近傍の水和構造がタンパク質との相互作用に与える影響. 第36回バイオマテリアル学会大会 (2014.11・船堀)
- 35) Sakata S, Inoue Y, Ishihara K. Analysis of protein adsorption force generated at polymer surfaces for designing non-biofouling surfaces. The 10th International Polymer Conference (2014.12・Tsukuba)
- 36) Ishihara K, Sakata S, Inoue Y. Nanoforce measurements for understanding protein adsorption at the biocompatible surface. 8th International Symposium on Nanomedicine (2014.12・Matsuyama)
- 37) 坂田翔, 井上祐貴, 石原一彦. タンパク質吸着プロセスの理解を目指した分子間相互作用力の解析. 第24回日本MRS年次大会 (2014.12・横浜)
- 38) 大澤康平, 小林慎吾, 田中賢. 側鎖間隔を制御した新規アミド基導入ポリマーの合成. 第63回高分子学会年次大会 (2014.5・名古屋)
- 39) 戸来奎介, 福田考作, 小林慎吾, 田中賢. 側鎖-側鎖間の炭素数を制御した新規PMEA類似体の合成とその抗血栓性評価. 第63回高分子学会年次大会 (2014.5・名古屋)
- 40) 福田考作, 戸来奎介, 小林慎吾, 田中賢. regio選択的な開環メタセシス重合による定序性ポリ(3,4-ジメトキシシクロオクテン)の合成とその抗血栓性評価. 第63回高分子学会年次大会 (2014.5・名古屋)
- 41) 片岡真依子, 岩田幸久, 小林慎吾, 田中賢. regio 選択的な開環メタセシス重合を用いた新規PTHFA 類似体の合成とその血液適合性評価. 第63回高分子学会年次大会 (2014.5・名古屋)
- 42) Tsai M-Y, Inoue Y, Ota T, Fukushima K, Tanaka M. DSC study of hydrated aliphatic carbonyl polymers. 第63回高分子学会年次大会 (2014.5・名古屋)
- 43) 井上裕人, 佐藤千香子, 佐々木彩乃, 福島和樹, 田中賢. 抗血栓性脂肪族ポリカーボネートの細胞接着性と生分解性. 第63回高分子学会年次大会 (2014.5・名古屋)
- 44) 太田貴之, 蔡孟諭, 福島和樹, 田中賢. エーテル置換基を有する環状カルボニル化合物の合成と開環重合. 化学系学協会東北大会 (2014.9・米沢)
- 45) 片岡真依子, 岩田幸久, 小林慎吾, 田中賢. テトラヒドロフラン環を側鎖に有する定序性ポリマーの合成. 化学系学協会東北大会 (2014.9・米沢)
- 46) 大澤康平, 小林慎吾, 田中賢. 側鎖間隔を制御した新規アミド基導入ポリマーの合成とその水和構造解析. 化学系学協会東北大会 (2014.9・米沢)
- 47) 泉井美幸, 岩田幸久, 小林慎吾, 田中賢. Poly(methoxyalkyl acrylate)類の合成と抗血栓性評価. 化学系学協会東北大会 (2014.9・米沢)
- 48) 甘三奇, 小林慎吾, 田中賢. 水酸基を有するポリ(メタ)アクリレート誘導体の合成とその血液適合性評価. 化学系学協会東北大会 (2014.9・米沢)
- 49) 福島和樹, 太田貴之, 高岡駿矢, 佐藤駿介, 松崎広大, 岸昂平, 田中賢.

- 有機分子触媒を用いた機能性バイオマテリアルの精密合成．第63回高分子討論会（2014.9・長崎）
- 50) 福島和樹，蔡孟諭，太田貴之，井上裕人，岸昂平，田中賢．脂肪族エステル系ポリマーの抗血栓性と水和に及ぼす構造因子の解析．第63回高分子討論会（2014.9・長崎）
- 51) 干場隆志，佐藤一博，大類寿彦，丸山寛花，遠藤千穂，田中賢．中間水が異なる高分子による細胞接着の制御とその応用．第63回高分子討論会（2014.9・長崎）
- 52) 小林慎吾，福田考作，戸来奎介，北上恵理香，片岡真依子，大澤康平，田中賢．regioselective ROMP法を用いた定序性高分子の合成とバイオマテリアルへの応用．第63回高分子討論会（2014.9・長崎）
- 53) 大澤康平，小林慎吾，田中賢．Regio選択的な開環メタセシス重合による側鎖間隔を制御した新規アミド基導入ポリマーの合成とその水和構造解析．第63回高分子討論会（2014.9・長崎）
- 54) Xue S., Kobayashi S., Tanaka M., Furusawa H. Measurements of hydration amount and viscoelasticity of biocompatible polymers using quartz-crystal microbalance with dissipation technique. SmsSys2014（2014.10・米沢）
- 55) 大澤康平，小林慎吾，田中賢．Synthesis of polymers having amide side-chains and analysis of hydration structure. SmsSys2014（2014.10・米沢）
- 56) 岸昂平，井上裕人，佐々木彩乃，佐藤千香子，田中賢，福島和樹．Polymeric Degradable Antimicrobials with Enhanced Blood Compatibility. SmsSys2014（2014.10・米沢）
- 57) 田中賢，佐藤一博，北上恵理香，小林慎吾，干場隆志，福島和樹．中間水コンセプトによる生体親和性高分子の設計と診断・治療デバイスへの応用．第23回ポリマー材料フォーラム（2014.11・奈良）
- 58) 泉井美幸，岩田幸久，小林慎吾，田中賢．Poly(methoxyalkyl acrylate)類の合成と抗血栓性評価．第25回バイオマテリアル若手研究会（2014.11・八王子）
- 59) 片岡真依子，小林慎吾，田中賢．テトラヒドロフラン環を側鎖に有する定序性高分子の合成と抗血栓性評価．2014高分子学会東北支部会（2014.11・郡山）
- 60) 福島和樹．機能性脂肪族ポリカーボネートを用いたバイオメディカル材料の新展開．2014高分子学会東北支部会（2014.11・郡山）
- 61) 佐藤一博，小林慎吾，綿引省吾，及川昌彦，干場隆志，田中賢．エチレングリコール鎖に注目したPoly(2-methoxyethyl acrylate)類似体の高分子-水相互作用の解析と抗血栓性評価．第36回日本バイオマテリアル学会大会（2014.11・船堀）
- 62) 片岡真依子，小林慎吾，田中賢．テトラヒドロフラン環を側鎖に有する定序性高分子の合成と抗血栓性評価．第36回日本バイオマテリアル学会大会（2014.11・船堀）
- 63) 福田考作，戸来奎介，小林慎吾，

- 田中賢．ポリ(3,4-ジメトキシクロオクテン)の合成とその抗血栓性評価．第36回日本バイオマテリアル学会大会(2014.11・船堀)
- 64) 泉井美幸, 岩田幸久, 小林慎吾, 田中賢．Poly(methoxyalkyl acrylate)類の合成と抗血栓性評価．第36回日本バイオマテリアル学会大会(2014.11・船堀)
- 65) 井上裕人, 佐藤千香子, 佐々木彩乃, 福島和樹, 田中賢．抗血栓性を示す生分解性ポリカーボネートを含むポリウレタンの合成と特性評価．第36回日本バイオマテリアル学会大会(2014.11・船堀)
- 66) 太田貴之, 蔡孟諭, 井上裕人, 福島和樹, 田中賢．生分解性ポリマーの水和に関する構造因子の解析と抗血栓性への効果．第36回日本バイオマテリアル学会大会(2014.11・船堀)
- 67) 甘三奇, 小林慎吾, 田中賢．Water structure of blood compatible poly[hydroxyalkyl(meth)acrylate]s. 第36回日本バイオマテリアル学会大会(2014.11・船堀)
- 68) 戸来奎介, 福田考作, 小林慎吾, 田中賢．Synthesis and blood-compatibility evaluation of novel PMEA analogs having precisely placed side-chain branches. 第10回 IPC2014(2014.12・つくば)
- 69) 片岡真依子, 小林慎吾, 田中賢．Synthesis of novel polymers having precisely placed tetrahydrofurfuryl side-chain branches via regioselective ring-opening metathesis polymerization and their blood compatibility evaluation. 第10回 IPC2014(2014.12・つくば)
- 70) 福田考作, 小林慎吾, 田中賢．Synthesis of sequence- and geometry-specific poly(3,4-dimethoxycyclooctene)s and their antithrombotic evaluation. 第10回 IPC2014(2014.12・つくば)
- 71) 佐藤一博, 小林慎吾, 綿引省吾, 及川昌彦, 干場隆志, 田中賢．The relationship between water structure and blood compatibility in poly(2poly(2-methoxyethyl acrylate) (PMEA) analogues. 第10回 IPC2014(2014.12・つくば)
- 72) 福島和樹, 井上裕人, 岸昂平, 太田貴之, Meng-Yu Tsai, 佐藤駿祐, 松崎広大．Functional degradable biomaterials based on organocatalysis and substituted cyclic carbonates. 第10回 IPC2014(2014.12・つくば)
- 73) 小林慎吾, 福田考作, 戸来奎介, 片岡真依子, 大澤康平, 田中賢．Synthesis of sequence-specific polymers via regioselective ROMP and biomaterial applications. 第10回 IPC2014(2014.12・つくば)
- 74) 甘三奇, 小林慎吾, 田中賢．Synthesis and anti-thrombotic evaluation of novel PHEMA analogs having different side-chain structures. 第10回 IPC2014(2014.12・つくば)
- 75) 大澤康平, 小林慎吾, 田中賢．Synthesis of novel regioregular polymers having amide side-chains via

regioselective ring-opening metathesis polymerization and their

biocompatibility evaluation. 第10回 IPC2014 (2014.12・つくば)

76) 大竹義雄, 高橋 哲, 山内健介, 小山重人, 佐々木啓一. 当院歯科インプラントセンターにおける 1年間の臨床統計. 第34回日本口腔インプラント学会 東北・北海道支部学会 (2014.11・山形)

77) Ogawa T, Shibamoto A, Zhang X, Naert I, Sasaki K, Duyck J. Effect of low-magnitude and high-frequency

loading on peri-implant bone healing and osseointegration in rats.

China-Japan-Korea Dental Science Symposium 2014 (2014.11・Dalian)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特願 2015-17514(平成 27 年 1 月 30 日) 「医療用バッグ」. 発明者: 齋島由二, 福井千恵、河上強志、迫田秀行、野村祐介、伊佐間和郎、新見伸吾、柚場俊康、向井智和、清麻里子.

研究協力者

野村祐介 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 研究員
中岡竜介 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 埋植医療機器評価室長
伊佐間和郎 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 第四室長
河野健 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 主任研究官
中野達也 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 第四室長
瀬川勝智 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 主任研究官
福井千恵 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部
比留間瞳 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部
小森谷薫 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部
柚場俊康 川澄化学工業株式会社
新家光雄 東北大学金属材料研究所 研究所長・教授、日本金属学会 理事
埴隆夫 東京医科歯科大学学生体材料工学研究所 研究所長・教授、
日本歯科理工学会 理事長
渡邊文彦 日本歯科大学新潟生命歯学部 教授、日本口腔インプラント学会 理事長
古谷野潔 九州大学歯学研究院 教授、日本口腔インプラント学会 理事・学術委員長、
日本補綴歯科学会 理事・前理事長
矢谷博文 大阪大学大学院歯学研究科 教授、日本補綴歯科学会 理事長
窪木拓男 岡山大学大学院医歯薬総合研究科 歯学部長・教授、
日本補綴歯科学会 理事・学術委員長
長島利夫 上智大学理工学部 教授
東藤貢 九州大学応用力学研究所 准教授
金高弘恭 東北大学大学院歯学研究科 准教授、PMDA医療機器審査第二部

【本文中で使用された略号】

ATRP: Atom transfer radical polymerization
MPC: 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine
CBMA: *N*-methacryloyloxyethyl *N,N*-dimethyl ammonium-*N*-methyl carboxylate
SBMA: [2-(methacryloyloxy) ethyl] dimethyl-(3-sulfopropyl) ammonium hydroxide
mOEGMA: Oligo(ethylene glycol) methyl ether methacrylate
TMAEMA: 2-trimethylammoniumethyl methacrylate
BMA: *n*-butyl methacrylate
DLC: Diamond-like carbon
PEOEVE: Poly (2-ethoxy-ethyl vinyl ether)
PTHFVE: Poly (tetrahydrofurfuryl vinyl ether)
PMe3A: Poly [2-{2-(2-methoxy-ethoxy) ethoxy} ethyl acrylate-co-butyl acrylate]
Alb: albumin
Lys: Lysozyme (ニワトリ卵白由来)
AFM: Atomic Force Microscopy
PMEA : Poly(2-methoxyethyl acrylate)
PHEMA : Poly(hydroxyl-ethyl methacrylate)
MEA : 2-methoxyethyl acrylate
HEMA : Hydroxyl-ethyl methacrylate)
FIB: Fibrinogen
FINC: Fibronectin
VTNC: Vitronectin
PMEM: Poly(2-methoxyethyl methacrylate)
QCM: Quartz Crystal Microbalance
PP: Polypropylene
PC: Polycarbonate
PET: Polyethylene terephthalate
-TG: -Thromboglobulin
TAT: Thrombin-Antithrombin Complex
ROMP: Ring opening metathesis polymerization
DSC: Differential scanning calorimetry
HUVEC: Human umbilical vein endothelial cells
IL-8: Interleukin 8
IPA: Ingenuity pathways analysis
TCPS: Tissue culture-treated polystyrene

革新的医療機器開発を加速する規制環境整備に関する研究

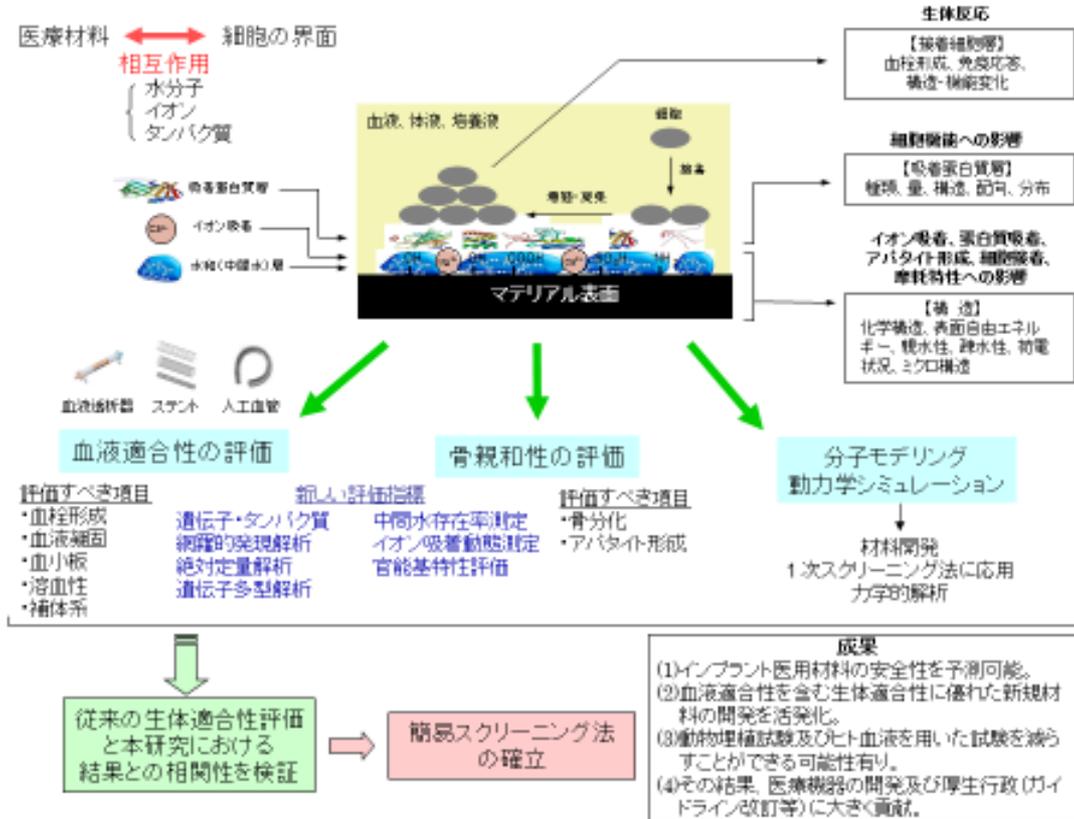


図1 革新的医療機器開発を加速する規制環境整備に関する研究