厚生労働科学研究費補助金
（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）
総括研究報告書

医療機器に関する国際標準化（23KC5001）

研究代表者　山本　栄一　　国立医薬品食品衛生研究所　医療機器部　部長
研究分担者　岡本　吉弘　　国立医薬品食品衛生研究所　医療機器部　室長
研究分担者　野村　祐介　　国立医薬品食品衛生研究所　医療機器部　室長

研究要旨：

医療機器に係る知財・標準化戦略等の検討では、国際標準化獲得に向けた戦略策定を目的として、今後、日本が世界をリードし得る新医療機器として、マイクロニードルアレイ（MNA）を取り上げ、知的財産及び国際標準化等に関する動向について調査・分析した。

国内審議団体における ISO・IEC の TC（技術委員会）等の国際標準化活動の支援では、国際競争上、重要な国際標準化活動を対象に、必要経費（審議参加国への対応に係る調査研究、国内委員会の開催、国際会議への参加、国際標準形成過程での追加データ取得等の経費）を支援した。

また、コロナウィルス等の感染症対策用（ワクチン・診断等）として近い将来の実用化が期待されている MNA、及び脱細胞化生体組織をはじめとした再生医療の補完機能を果たす医用材料の二つの革新的な医療機器について、安全性・有効性・品質に関する評価方法を開発し、先行主導的に国際標準を獲得するために、研究開発に取り組んだ。MNA の評価方法に関する研究では、MNA の穿刺状態の詳細を把握することと、穿刺長へ影響する要素とその影響度を明らかにするための評価方法を開発し、有用な評価方法の標準化を目指すための基礎的な検討を実施した。脱細胞化生体組織を活用して再生医療の補完機能を果たす医療機器に関する研究では、脱細胞化処理したブタ大動脈をモデルとして、特性や品質を的確に評価する試験法開発に取り組んだ。

さらに、国内企業による近い将来の MNA 製品の国際展開を目的として、本技術領域における国際標準獲得に向けて、コンソーシアムを結成した。本コンソーシアムにて国内ガイダンス案の作成を成果目標として設定した。

A. 研究の目的

1. 国際標準化獲得に向けた支援および戦略策定に関する研究では、国際競争上、重要な国際標準化活動を対象に、必要経費（審議参加国への対応に係る調査研究、国内委員会の開催、国際会議への参加、国際標準形成過程での追加データ取得等の経費）を支援する。

医療機器のビジネスに関する市場、知的財産、標準化等に関する国際動向を調査・整理・分析するとともに、日本企業によるビジネスの海外市場拡大のための国際競争戦略、知財・標準化戦略等について、検討・推進体制を整備・強化する。併せて実施計画を検討する。

また、国内企業による近い将来のマイクロニードル製品の国際展開を目的として、本技術領域における国際標準獲得に向けて、コンソーシアムを結成する。

2. マイクロニードルおよび脱細胞化医療機器の有効性・安全性試験方法に関する研究

① マイクロニードルの評価方法に関する研究

マイクロニードルは、常温での流通・保管、自己投与等が期待できるため、コロナウィルス等の感染症対策（ワクチン・診断等）での研究開発が進められている。性能を発揮するためには、微細なニードルが目的の長さ皮膚に穿刺され薬剤が投与される必要があるが、個人の皮膚の硬さや打込み装置の特性等の違いが穿刺状態に影響するためその評価は難しい。現状では、穿刺状況および影響する要素とその影響度を評価する標準的な評価方法は存在せず、早期開発を阻害する要因となっている。本研究では、昨年度に引き続き、マイクロニードルの穿刺性能へ影響する要素を把握し、その要素を考慮した評価系を構築するための基礎的検討を実施する。

② 脱細胞化生体組織を活用して再生医療の補完機能を果たす医療機器に関する研究

脱細胞化生体組織では、その特性を踏まえた評価法が整備されていないため、企業は手探り状態で評価を進めており、承認審査を行う PMDA（医薬品医療機器総合機構）も未知の領域であるため、開発者側、承認審査側の双方にとって評価法の整備は重要である。また、細胞を除いた組織で医療機器に該当するにもかかわらず、生きた細胞を用いる再生医療等製品と同様な評価を求められるケースも想定されると共に、人工材料を対象とした従来の生物学的安全性試験を脱細胞化生体組織に適用した際に、擬陽性が疑われる事例が確認されている。そこで、本研究では当該革新的材料の特性や品質を的確に評価する試験法構築を目指す。

B. 研究方法

B-1. 医療機器に係る知財・標準化戦略等の検討（担当：山本栄一）

医療機器の国際市場、知的財産及び国際標準化等に関する動向を外部機関をも利用して調査・整理・分析する。また、日本企業による海外展開のための競争戦略、知財・標準化戦略等について、検討する会議体を組織するとともに、具体的・実効的な実施計画と併せて検討する。

B-2. 国内審議団体における ISO･IEC の TC（技術委員会）等の国際標準化活動の支援（担当：山本栄一）

国際競争上、重要な国際標準化活動（日本発の国際標準提案等）を対象に、必要経費（審議参加国への対応に係る調査研究、国内委員会の開催経費、国際会議への参加経

費、国際標準形成過程で必要な追加データ取得等の経費等）を支援する。

B-3. 国内関係機関との連携の強化・推進
（担当：山本栄一）
マイクロニードルの評価法に関する国際標準獲得を目的として、国内の企業等を中心とするコンソーシアムを結成し、国際標準獲得に向けて戦略等を協議する。

B-4. 有効性・安全性等の評価方法の開発
B-4.-1 マイクロニードルの評価方法に関する研究（担当：岡本吉弘）
穿刺状況の定量評価および穿刺性能に影響する要因の把握とその影響度を評価する方法を開発する。穿刺状況の評価方法として、マイクロ CT を用いた個別のニードルの穿刺状況を定量評価可能な評価系を開発する。また、アプリケータ（打ち込み装置）の特性評価方法を開発し、アプリケータ特性の規定方法を検討するとともに、アプリケータ特性と穿刺性能との関係を評価する。
開発する評価試験方法については、マイクロニードルのコンソーシアムにて議論する標準化獲得への議論の結果も考慮して、その優先度を決定する。

B-4.-2 脱細胞化生体組織を活用して再生医療の補完機能を果たす医療機器に関する研究
（担当：野村祐介）
脱細胞化生体組織を活用した医療機器について、再生医療補完技術として実用化を図るために、当該医療機器の品質、有効性、安全性評価法を開発すると共に、将来的な国際標準獲得に向けた基礎データを収集する。評価系構築のためのモデル材料を作製し、残留物や材料が組織や細胞に与える影響を評価すると共に、従来のポリマー、金属、セラミックを対象とした評価法の問題点を検証する。
機能性向上させるモデルとしては核酸等の高分子を利用し、材料表面上に固定化する。当該材料上の高分子の機能評価においては材料表面での分子間相互作用を表面プラズモン共鳴法等によって評価する。足場となる脱細胞化組織等に関しては、その残留物が性能、品質等に大きく影響するため、エクソソーム、糖鎖等の残留物を同定、定量すると共に、細胞への影響を評価する。特に産業動物を利用する脱細胞化組織において、重要となる超急性拒絶反応の原因である残留αGal 評価法開発を進める。また、従来の人工材料に最適化された生物学的安全性評価について、必須となる刺激性試験等を脱細胞化組織等に適用した際の課題を抽出する。

C. 研究結果
C-1.　医療機器に係る知財・標準化戦略等の検討（担当：山本栄一）
医療機器全般の外部調査に要する費用が予算に見合わなかったため本調査を見送った。そこで、本事業で取り組んでいる医療用マイクロニードルに特化し検討を進めた。B-3.で設立した医療用マイクロニードルのコンソーシアムに参加する企業から当該製品の開発や海外展開のための競争戦略、知財・標準化戦略等の策定に必要な情報について意見を収集し、米国を中心とする臨床試験を含む開発状況、特許さらには国際標準に係る情報を調査した。2 月中旬の調査結果の中間報告を基に、マイクロニードルコンソーシアムにて、日本企業による海外展開のための戦略等を検討開始した。3 月末に調査結果を得た（**添付資料１**）。次年度以降もコンソーシアムでの検討を継続し、令和６年度末を目途に、医療用マイクロニードルに係る戦略等の

策定を目指す。加えて、今後、各社の開発戦略を踏まえながら、日本企業による海外展開のための競争戦略、知財・標準化戦略等定め、協働していく。

C-2.　国内審議団体における ISO･IEC の TC（技術委員会）等の国際標準化活動の支援（担当：山本栄一）

国際標準形成が行われる国際標準化機構（ISO）や国際電気標準会議（IEC）の技術委員会で国際標準活動に取り組む国内審議団体 : ISO TC106（歯科）、150（外科用インプラント）、172（光学及びフォトニクス）、194（医療機器の生物学的安全性評価）、及び IEC/SC62B（画像診断装置）、の国内委員会等の国際標準獲得に向けた活動を資金面で支援したとともに、IEC/SC62C（放射線治療装置、核医学装置、放射線線量計）と具体的な国際標準提案や戦略検討を目的に掲げ協働した。成果として、TC194 での、新規国際標準の獲得［ISO10993-23 への日本製の再構築ヒト表皮モデルを用いる皮膚刺激性試験法の追加］及び TC172 でのプレワーキングアイテムの提案を挙げることができる（いずれも資料の権限レベルが各技術委員会のメンバー（貢献者）に限られていることから参考資料を未添付）。また IEC 60601-2-64:2014 の改訂を日本が Project Leader として審議を進めている。TC106 では、国内委員会の開催、年次国際会議へ韓国への実態調査を目的として、委員派遣等を実施した。TC150 では米国・欧州・韓国・オーストラリア訪問によるリエゾン TC との意見交換及び海外調査、そして試験機器導入による研究調査を実施した。なお、IEC/SC62C から、資金面での支援希望があったが、経産省予算とのコンフリクトがあり、資金援助を見送った。

支援した各団体の活動内容の詳細については**添付資料２－５**を参照。

C-3.　国内関係機関との連携の強化・推進（担当：山本栄一）

国内企業 4 社（花王、コスメディ製薬、シンクランド、メドレックス）、アカデミア（6 機関）及び国立衛研医療機器部メンバー、さらにオブザーバーとして厚労省医療機器審査管理課からなるコンソーシアムを結成し、3 回のハイブリッド会議を開催した。本コンソーシアムでは、企業秘密を取り扱うこととなることから、秘密保持に係る条項を含む規約書を作成し、同意書を提出した参加者によるクローズドな会議体とした。開始までの手続きに時間を要したものの、国内初のマイクロニードルに係る情報交換の場を設定できた。また、上述のとおり、本コンソーシアムでは、1.の知財・標準化戦略等の検討をも併せて進めている。これらの取り組みにより、技術軸を基にした国際標準獲得戦略に加え、グローバルな市場獲得を目的とした企業個社の開発戦略の策定に貢献できる会議体となりつつある。今後も本コンソーシアムを継続し、産学官の協働を活発化させ、日本初の技術を世界に先駆けて実用化していく。

C-4. 有効性・安全性等の評価方法の開発

C-4.-1 マイクロニードルの評価方法に関する研究（担当：岡本吉弘）

以下に記す成果を計画通りに得た。詳細は当該研究の分担報告書を参照。

・穿刺時にニードルにかかる荷重と皮膚変形の関係を評価し得る評価系を構築した。得られた成果をまとめた論文を投稿中である。

・マイクロ CT を用いた個別針の穿刺状況評価方法の開発に取り組み、マイクロニードルの穿刺長の定量的解析プログラムを開発した。検証実験を進めつつ、論文報告

に向けた準備を開始した。
・マイクロニードルのアプリケータ（打込み装置）の特性評価方法の開発を目的として、ヒト皮膚の物理特性を評価すべく臨床試験を実施した。
今後、研究成果をコンソーシアムで情報共有し、産学官の専門家による科学的な議論を経て、国内企業による製品開発に活かしていく。さらに近い将来の国際標準活動を見据え、産学官の若手人財の育成の実践の場として位置付けていく。

C-4.-2 脱細胞化生体組織を活用して再生医療の補完機能を果たす医療機器に関する研究
（担当：野村祐介）
以下に記す成果を計画通りに得た。詳細は当該研究の分担報告書を参照。

・骨形成タンパク質に対して特異的に結合する核酸アプタマーの構造特性を明らかにし、骨再生誘導材に関する特許を出願した。現在、論文等での成果発表の準備を進めている。
・ブタ大動脈をモデル材料として、脱細胞処理前後の残留エクソソームを定量し、安全性に係る留意点を見出した。
・動物由来の脱細胞化組織をヒトに移植した際の超急性拒絶反応の原因物質である特定の糖鎖の定量法を開発した。
・脱細胞化組織の安全性や特性を汎用されている刺激性試験法等の生物学的安全性評価法では、正しく評価できないことが判明した。現在、本課題を解決する方法を開発中である。
・本課題で進めた研究成果を次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業（※）、脱細胞化組織利用機器審査ワーキンググループに共有し、当該機器の評価指標（案）を作成した。今後、研究成果を国内企業による製品開発に活かすとともに、脱細胞化組織を利用する新たな治療法の開発、産業の振興や国際標準化につなげていく。
また、近い将来の国際標準活動を見据え、産学官の若手人財の育成の実践の場として位置付けていく。

※　医療ニーズが高く実用可能性のある次世代医療機器・再生医療等製品について、審査時に用いる技術評価指標等をあらかじめ作成し、公表することにより、製品開発の効率化及び承認審査の迅速化を図る目的で、評価指標を検討する事業。平成 17 年より実施。

D. 研究発表
1. 迫田秀行，坪子侑佑，岡本吉弘，山本栄一：アプリケータを用いたマイクロニードルパッチ打ち込み時に発生する圧縮荷重の計測法の開発　日本機械学会 2023 年度年次大会、2023 年 9 月 4 日
2. 坪子侑佑、植松美幸、迫田秀行、岡本吉弘、山本栄一、医療用マイクロニードルアレイの穿刺性評価に関する研究、第 61 回日本人工臓器学会大会、2023 年 11 月 10 日
3. 坪子侑佑、湯町柊太、岡本吉弘、森脇健司、迫田秀行、山本栄一、ステレオ画像相関法によるマイクロニードル穿刺時の皮膚変形計測系の構築、第 63 回日本生体医工学会大会、2024 年 5 月 25 日
4. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業（厚生労働省），令和 5 度脱細胞化組織利用機器審査 WG 報告書
5. 脱細胞化組織を利用した医療機器の評価指標作成事業，野村祐介，加藤玲子，長谷川千恵，山本栄一，第 61 回日

本人工臓器学会大会，2023/11/11，国内，口頭.

6. 医療機器分野における Extractables と Leachables の安全性評価，野村祐介，第 50 回日本毒性学会学術年会，2023/6/19，国内，口頭
7. 化学分析を利用した動物実験代替法，岡本悠佑，第 36 回動物実験代替法学会シンポジウム，2023/11/28，国内，口頭

E.知的財産権の出願・登録状況

１．特許取得

特願　核酸アプタマー及び当該核酸アプタマーを含む骨再生誘導材

（マイクロニードルの評価方法（1 件）につき、出願準備中）

２．実用新案登録

該当無し

３．その他