

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）医療機器の規制環境と国際標準化推進支援体制の整備に関する研究
（英語）Study on the framework construction for regulatory system of medical device and accelerating international standardization of the standard

研究開発実施期間：平成30年4月1日～令和3年3月31日

研究開発代表者 氏名：（日本語） 藪島 由二
（英語） Yuji Haishima

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
（日本語） 国立医薬品食品衛生研究所・医療機器部・部長
（英語） National Institute of Health Sciences, Division of Medical Devices, Director

II 研究開発の概要

医療機器分野では、ISOやIECをはじめとした国際標準が各国の医療機器規制に積極的に取り入れられており、製品の実用化に大きな影響がある。このため、我が国の医療機器産業を活性化する国家戦略の一つとして、産官学連携による実用的な評価法の開発と、その国際標準化を推進する重要性が提唱されている。一方、世界的にデファクト標準からデジュール標準に移行する中、我が国の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おり、早急にこれらの現状を改善する必要がある。また、国際標準は具体的な運用等の詳細を規定していないことが多いため、国際標準を踏まえた国内での具体的な規格運用の明確化やその周知、並びに国内外の動向を踏まえた医療機器の同等性評価手法の開発や適正使用の確保等、規制環境の整備を併せて進める必要がある。

そこで本研究では、国際標準化を加速する環境を整備する一環として、研究期間全体を通じて、国際標準化支援戦略窓口の拡充、アジア諸国との連携体制の構築、国内企業を対象とした継続的な啓発活動を実施した。また、医療機器の安全性評価法に係る4つのモデルスタディを立ち上げ、検証データの収集と新規規格としての提案を通じて、国際標準化に必要な戦略等の情報を集積した。規制環境整備に関する研究としては、医療機器規制に大きく影響する規格の一つであるISO 10993シリーズを反映した国内ガイダンス改訂版の周知活動を行った。また、ISO/TC 194において議論が開始された化学分析による生物学的同等性評価に関連する課題として、業界及び行政

ニーズが非常に高いコンタクトレンズ (CL) を選定し、その安全性・同等性評価のほか、適正使用に資する研究を実施した。

本研究は、関連分野の学会、専門家、企業並びに業界団体の協力の下、規制当局と連携して実施した。また、研究成果の国際的な発信を積極的に行うと共に、国際医療機器規制当局フォーラムやGCPの国際調和について議論するISO/TC 194/WG 4の動向も注視し、国際調和の全体像を意識しつつ推進した。本研究で推進した分担課題と得られた成果の概要は以下のとおりである。

(1) 研究総括・産官学連携体制構築

本課題では、研究班全体を統括するため、適切な産官学連携体制を整備すると共に、各分担課題の方向性や進捗状況を管理した。ISO活動における国内連携については、ISO/TC 194と、TC 106、TC 150、TC 274とのリエゾン体制を正式に構築した。課題3-5及び8では、日本医療機器テクノロジー協会及び安全性試験受託研究機関協議会を窓口として協力機関（医療機器メーカー9社、安全性試験受託研究機関21社）を公募し、新規陽性対照材料の性能及び新規試験法の再現性・頑健性を国内ラウンドロビン (RR) テスト等の実施を通じて検証した。課題7では、厚生労働省、医薬品医療機器総合機構 (PMDA)、医薬品医療機器等法登録認証機関協議会、日本医療機器産業連合会等、医療機器の生物学的安全性評価に携わる全ての関係者と情報を共有した上で事業を展開した。課題8では、必要な討議を行うために関連するアカデミア、業界団体、規制当局から構成される検討班も設立した。

【国際標準化推進支援体制の整備に関する課題】

(2) 国際標準化を支援する体制構築に関する研究

本課題では、関連学会・業界のニーズが高く、複数のISO・IEC/TCが関与している医療機器ソフトウェア (IEC/TC 62, IEC/SC 62A)、医療機器の安全性及び有効性評価手法 (ISO/TC 150, ISO/TC 194, IEC/SC 62D)、品質共通標準 (ISO/TC 210)、積層造形技術 (ISO/TC 261)、再生医療等製品 (ISO/TC 150/SC 7, ISO/TC 276) に関する国内外会議に委員又はオブザーバとして継続的に参画して収集した各々の国際標準化進行状況等に関する最新情報を国際標準化戦略窓口に一元化し、医療機器部HPを通じて一般に公開・配信した。国際標準化の啓発活動としては、第45回日本毒性学会学術年会ワークショップを含め、関係者を対象とした講演を11回実施した。アジア諸国との連携を図る一環として、各国のキーパーソンと連携を図り、MRIを用いた再生軟骨構造評価に関する技術仕様書の原案作成をISO/TC 150において推進した。また、本研究事業別課題で実施されている他の研究成果を国際標準とするための作業を補助した。

(3) 生物学的安全性試験用新規標準材料の開発と標準化に関する研究 (若手研究者育成課題)

本課題では、現時点で整備されていない感作性及び遺伝毒性試験用陽性対照材料の開発と標準化を推進した。感作性試験用陽性対照材料としては、1% 1-Chloro-2,4-di-nitrobenzene 含有ポリウレタン (PU) シート、代謝活性化系非存在下及び存在下の遺伝毒性試験用陽性対照材料としては、0.1% 4-nitroquinoline 1-oxide 及び10% cyclophosphamide 含有PUシートをそれぞれ作製した。各化学物質の溶出挙動をLC-MS/MSを用いて評価すると共に、医療機器メーカー1社及び安全性試験受託研究機関7社との連携の下に性能を検証した結果、いずれの陽性対照材料ともに意図した機能を発揮することが確認された。原材料となる各シートの安定的な供給体制、並びに国内外への領布体制 (加工、包装、滅菌、販売) の整備も完了した。

(4) 再構築ヒト培養皮膚モデルを利用した刺激性試験動物実験代替法における新規炎症性マーカーの性能検証と標準化に関する研究

本課題では、再構築ヒト培養皮膚 (RhE) モデルを利用した *in vitro* 皮膚刺激性試験法の高度化を目指し、医用材料の刺激性を正確に評価できる新規炎症性マーカーとして「マクロファージ遊走阻止因子 (MIF, Macrophage

migration inhibitory factor)」を選定し、ISO/TC 194/WG 8（感作性・刺激性試験）に提案した。MIF の性能検証については、国産 RhE モデルを用いた国内 RR テストを開始した。また、刺激性が異なる種々の化学物質を試料として、RhE モデルを利用した *in vitro* 皮膚刺激性試験と *in vivo* 皮内反応試験における反応性を比較検討した結果、両試験間には良好な相関性が認められた。この結果より、*in vitro* 皮膚刺激性試験法は皮内反応試験動物実験代替法としても利用できることが示唆された。

（５）整形インプラント材料の新規デラミネーション試験法の性能検証と標準化に関する研究

本課題では、新規デラミネーション試験法の再現性・頑健性を評価する一環として、日本医療機器テクノロジー協会（MTJAPAN）を通じて公募した 2 機関と国立医薬品食品衛生研究所を含む総計 3 機関による国内 RR テストを実施した結果、いずれの機関でも同等の結果が得られることが判明した。新規デラミネーション試験法の国際標準化にあたり、ISO/TC 150/SC 1 会議における概要説明、口頭での意見交換及び書面でのコメント収集を行った。各コメントに対応した規格文書の草稿を作成し、再提案した結果、試験条件の変更に伴う結果への影響を明確化する必要性が指摘されたことから、追加試験を実施した。その結果、標準の試験条件で最大の加速効果が得られると共に、異なる条件を用いた場合でも、材料間のデラミネーション特性を比較検証できることが明らかになった。

（６）医療機器の化学的特性評価に係る疑似溶媒組成の検証と標準化に関する研究

ISO 10993-1（生物学的安全性評価の基本的考え方）では、各種の試験を実施する前に材料の化学特性を評価することを求めているが、ISO 10993-18（化学的特性評価）に掲げられている疑似溶媒組成は科学的根拠に劣り、生体影響評価を行う上で懸念がある。本課題では、検証試験を通じて適切な代替溶媒を考案・特定すると共に、国際標準化を目指した。ISO 10993-18 改訂版 Annex D/Table D.3「Potential surrogate extraction vehicles for correlating chemical to biological testing」において、「Extraction vehicle for biological testing」として掲載されている血清含有/不含培地、植物油、PEG400 の代替溶媒組成について検討するため、ISO 10993-12（サンプル調製・標準材料）に指定されている抽出条件（121℃/1 時間、70℃/24 時間、50℃/72 時間、37℃/72 時間）に従い、種々の濃度の水/エタノール混液による溶出試験を実施した。血液バッグ用軟質 PVC シート及び CL 製造助剤含有ポリウレタンシートをモデル材料として、それぞれ脂溶性可塑剤（Di-2-ethylhexyl phthalate, DEHP）及び両親媒性化合物（Tripropylene glycol monomethyl ether, TPME）の溶出挙動を指標として評価し、各溶媒による抽出条件毎に最適な代替溶媒組成となるエタノール濃度を決定した。

【規制環境整備に関する課題】

（７）ISO 10993 を反映した国内ガイダンス改訂版の周知活動

本課題では、医療機器の国内規制と密接に関連する ISO 10993 シリーズ（生物学的安全性評価）の内容を反映した国内ガイダンス改訂版の適切な導入に資する活動を行った。国内ガイダンスの改訂にあたり、ISO/TC 194 国内委員会の中に特別作業班を設立し、産官学連携の下、総計 7 回の会議を開催した。第 4, 5 回会議以外は、いずれも規制当局、登録認証機関、医療機器メーカー、受託試験研究機関を交えた完全オープン形式により PMDA 内で開催し、改訂方針・内容等を関係者全員と逐次共有した。特別作業班が作成した改訂案は、令和元年 12 月に実施されたパブリックコメントの募集を得て、令和 2 年 1 月 6 日付け薬生機審発 0106 第 1 号通知として発出された。当該通知の別紙「医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方」及び別添「医療機器の生物学的安全性試験法ガイダンス」については、国内規制の円滑化を図ることを目的として、関連業界（令和 2 年 1 月 22 日：国立衛研）及び登録認証機関（令和 2 年 1 月 23 日：PMDA）向けの説明会を開催したと共に、学会シンポジウムの開催等、その他の啓発活動も行った。

(8) コンタクトレンズ原材料の安全性・同等性評価に関する研究

本課題では、定性的な成分変更を伴わない新規 CL の既存品との同等性評価に関する基本的考え方を取りまとめると共に、現行の抽出物・溶出物 (E&L) 分析の諸問題を解決し、薬事申請用データとして利用し得る分析パッケージの概念と方法論を構築した。前者については、眼科臨床医、毒性及び高分子材料の専門家、日本 CL 協会推薦委員、規制当局から構成される検討班を設立し、総計 5 回の会議開催を通じて、「生物学的同等性評価の基本的考え方と試験パッケージ」及び「非臨床試験を用いた治験の要否に関する考え方」に係る 2 件の提言を策定した。当該成果は、令和 3 年 3 月 30 日付け薬生薬審発 0330 第 6 号・薬生機審発 0330 第 4 号及び第 1 号通知、並びに関連する同日付け事務連絡の発出に繋がった。後者については、遺伝毒性及び感作性物質を対象とした分析パッケージとして、毒性学的懸念の閾値 (TTC) 及び新たに構築した皮膚感作性閾値 (DST) の概念に基づき、除外規定成分 (群) の存在有無をターゲット分析、骨格サーチ、差分解析により確実に検証した後に現行の E&L 分析を適用すると共に、化学分析を補填するため、それぞれ Peptide binding assay、DNA アダクトーム解析を併用する手法を開発した。感作性物質を対象とした分析パッケージは、除外規定物質の閾値を $1.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ に設定した上で、安全性試験受託研究機関 3 社の協力を得て国内 RR テストを実施し、定量下限、検出限界、再現性及び頑健性を評価した。

(9) コンタクトレンズの適正使用に関する研究

本課題では、CL の使用による健康被害の実態を Web アンケート形式で調査したと共に、平成 29 年 9 月 26 日付け薬生発 0926 第 5 号通知「コンタクトレンズの適正使用に関する情報提供等の徹底について」の遵守状況について小売販売業者を対象とした実買調査により検討した。健康被害調査では、16 歳以上の女性で日常的にソフト CL を装着している 3,803 名を対象とした横断研究を行った結果、過去 1 年間の眼障害は 1,312 名に認められ、累積罹患率は 34.5%であった。統計学的に有意に眼障害と関連がある因子としては、「オーバーウェア」、「装着したままの睡眠」、「使用期限を超えた装着」が挙げられた。実買調査では、覆面調査員が対面販売店舗 (107 店)、非対面販売店舗 (145 店) を対象として、①処方箋不要や検査不要の表示の有無、②高度管理医療機器販売業許可証の掲示の有無、③受診医療機関・指示箋の確認の有無、④定期受診勧奨の有無、⑤適正使用に関する資料提供の有無を調査し、対面販売店舗と非対面販売店舗間で比較検討した。その結果、非対面販売店舗は対面販売店舗と比較して、「高度管理医療機器販売業の許可証の掲示」、「眼科受診勧奨」の割合が統計学的に有意に高いが、許可証の内容を掲示していない事例が認められた。「適正使用に関する資料提供」は、対面販売店舗の方が有意に高かった。過去の報告と比較したところ、対面販売店舗では「適正資料に関する資料提供」の割合が統計学的に有意に増加していたが、「眼科受診勧奨」は減少している結果が得られたことから、当該通知に対する小売販売業者の対応は不十分であることが判明した。

規制環境整備に関する課題の成果は行政的施策へ繋がった。化学分析を利用した安全性評価の概念は PMDA とも共有し、薬事審査に活用されている。また、国際標準化推進支援体制の整備に関する課題では、国際標準化戦略窓口、医療機器開発支援ネットワーク、国内 RR テストの実施等を通じて、得られた成果を関連業界及びアカデミアへフィードバックすることにより、我が国の医療機器産業界における国際標準化活動の活性化、日本発の新医療機器の開発・審査及び海外展開の促進等に貢献した。

International standards such as ISO and IEC are positively adopted in worldwide regulations of medical devices, and have a great influence on their practical application. Therefore, as one of the national strategies to revitalize the medical device industry in Japan, the importance of developing practical evaluation methods and promoting international standardization is advocated. Since the infrastructure and consciousness regarding international standardization of domestic companies has been standing behind compared with other countries, urgent improvement of the current situation is indispensable. Since international standards do not often specify details of concrete operations, it is also necessary to promote the framework construction of regulatory system to clarify and disseminate Japanese operation system, develop equivalent evaluation method of medical devices based on trends in domestic and overseas and secure their proper use.

From these viewpoints, as parts of constructing the framework to accelerate international standardization, we expanded the international standardization support system, established a collaborative system with Asian countries, and continuously engaged in educational activities for domestic enterprises. In addition, four model studies on the safety assessment method for medical devices were performed to plan the strategy for achieving international standardization through collecting verification study data to propose new standards. As a research on the framework construction of the regulatory system, we conducted a publicizing activity on the revised version of domestic guidance reflected ISO 10993 series that greatly influence medical device regulations. In addition, as a task related to safety and equality assessments using chemical analysis which started discussion at ISO/TC 194, contact lens with very high industrial and administrative needs was selected to investigate its safety/equivalence evaluation and the proper use.

This study consisted of nine themes. In Theme 1, we built an industry-government-academia collaboration system necessary for conducting research, supervised the entire research group, and managed the progress and direction of research. Themes 2 to 6 were conducted as research on the development of a support system for promoting international standardization. In Theme 2, a new standard draft was jointly developed with China with the aim of establishing a collaborative system with Asian countries. Trends of products or technical fields for international standardization with high needs for academic societies and industry were summarized and widely distributed to the general public via the website. We also conducted educational activities on the importance of international standardization to stakeholders of medical devices. In Theme 3, positive control materials for sensitization tests and genotoxicity tests were developed and verified the performance by a round-robin (RR) test, as standard materials that can be used to improve the accuracy of biological safety tests, promote the development of alternative methods for animal testing, and determine surrogate solvent compositions that mimic actual use conditions. In Theme 4, we determined novel pro-inflammatory cytokine markers to improve the accuracy of in vitro irritation test using the reconstructed human cultured skin model corresponding to an alternative method for in vivo irritation testing with animals, and made a new proposal for international standardization. In addition, we clarified the correlation between the in vitro skin irritation tests and in vivo intradermal reaction tests. In Theme 5, we conducted a RR test by three institutions in order to verify and standardize the novel accelerated delamination test for orthopaedic implant materials, and it was confirmed that the consistent results could be obtained at all institutions. The results were presented at the ISO / TC 150 / SC 1 meeting. Since there was a comment that it was necessary to clarify the effect of the test conditions on the test results, additional tests were conducted. It was found that the maximum acceleration effect could be obtained under the standard test conditions, and that even when different test conditions were used, the ranking between materials in the test results was not affected, and the delamination resistance could be evaluated properly. In Theme 6, we developed suitable surrogate solvents for serum-containing / serum-free medium, vegetable oil, and PEG400 listed in ISO 10993-18, by elution tests with ethanol/water mixtures of various concentrations under the extraction conditions specified in ISO 10993-12. The appropriate concentrations of ethanol were decided according to the elution behaviors of lipophilic DEHP and amphiphilic TPME as markers.

Themes 7 to 9 were conducted as research on the development of the regulatory environment. In Theme 7, we carried out activities to disseminate the revised version of the domestic guidance that reflects the contents of the ISO 10993 series. In Theme 8, we summarized the basic concept of equivalence evaluation of new CL to existing products without qualitative composition changes. We also established the test package required for safety assessment using chemical analysis based on the concept of threshold of toxicological concern and skin sensitization threshold, through the implementation of a RR test. In Theme 9, we surveyed the status of mass merchandisers' responses to the initiatives promoted by the government to ensure the proper use of contact lenses and the actual state of the market through questionnaires and actual purchase tests.

The results of research on the development of the regulatory environment have led to administrative measures. The concept of safety assessment using chemical analysis has been shared with PMDA and is used for the review of medical devices. It might be expected that research on the development of a support system for promoting international standardization contributed to the activation of international standardization activities in the Japanese medical device

industry and the development of new medical devices made in Japan, by feeding back these results to the related industries and academia through educational activities, the Medical Device Development Support Network and the implementation of domestic RR tests.