

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金
(医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

補助事業課題名 : (日本語) 医療機器規格の国際標準化を加速する環境整備に関する研究
(英語) Study on the framework construction for accelerating international standardization of medical device standard

補助事業担当者 (日本語) 医療機器部 部長 薮島 由二
所属 役職 氏名 : (英語) Division of Medical Devices, Director, Yuji Haishima

実施期間 : 平成28年4月1日 ~ 平成29年3月31日

分担研究① (日本語) 研究総括及び医療機器開発支援ネットワークへの研究成果のフィードバック
分担課題名 : (英語) Research integration and cooperation with network for supporting development of medical devices

補助事業分担者 (日本語) 医療機器部 部長 薮島 由二
所属 役職 氏名 : (英語) Division of Medical Devices, Director, Yuji Haishima

分担研究② (日本語) 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
分担課題名 : (英語) Verification study on the new work item proposal of medical material standard

補助事業分担者 (日本語) 医療機器部 研究員 野村 祐介
所属 役職 氏名 : (英語) Division of Medical Devices, Researcher, Yusuke Nomura

分担研究③ (日本語) 国際標準化を支援する体制構築に関する研究
分担課題名 : (英語) Study on the framework construction for supporting international standardization

補助事業分担者 (日本語) 医療機器部 室長 中岡 竜介

所属 役職 氏名: (英語) Division of Medical Devices, Section Head, Ryusuke Nakaoka

II. 成果の概要 (総括研究報告)

〈和文要旨〉

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、日本発の革新的医療機器を海外展開する戦略の一つとして、安全性等の規格・基準を日本主導で国際標準化する重要度は今後益々増大する。本研究では、試験法分野、材料開発分野及び歯科分野におけるモデルスタディを立ち上げ、検証データの収集並びに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する。また、アジア諸国との連携体制の構築、国際標準化支援戦略窓口の拡充及び国内企業を対象とした継続的な啓発活動を実施することにより、国際標準化を加速する環境を整備することを目指している。平成 28 年度の本研究において得られた成果の概要は以下のとおりである。

1) 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

試験法分野モデルスタディで開発した刺激性試験用陽性対照材料は *in vivo* 試験である皮内反応試験及び *in vitro* 代替法であるヒト三次元培養皮膚モデルともに高い相関性をもって明瞭な陽性反応を惹起することが確認された。また、22 機関が参画した国際 RR テストにおいて、その再現性・頑健性が検証されたことから、標準化へ向けた作業を開始した。材料開発分野モデルスタディでは、新たな機能性医用材料として開発・上市される可能性が高い RNA アプタマーを利用した新規材料の *in vitro* における安全性及び有効性評価法の確立を目指した探索的研究を実施した。今後、2 種類の RNA アプタマー材料を対象として、*in vivo* における安全性及び有効性評価に係る検討を行い、新規機能性医用材料に係る評価方法の開発に必要な要素を明確化する。

2) 国際標準化を支援する体制構築に関する研究

国際標準化を支援する体制構築に関する研究では、国際標準化支援戦略窓口の拡充及びアジア諸国との連携体制の構築に関する一連の作業を行った。また、日本の医療機器業界における国際標準化の必要性・重要性に関する認知度を諸外国と同等以上に引き上げることを目的とした啓発活動を実施した。

国際標準化支援戦略窓口の拡充については、再生医療等製品及び医療機器ソフトウェアに加えて、医療機器の評価に関する国際標準化情報を収集すると共に、医療機器部 HP を通じて発信した。アジア諸国との連携体制の構築については、平成 29 年度 ISO/TC 150 年次総会に合わせてワークショップを開催する準備を整えた。啓発活動については、未だに産業界における標準化活動への理解、関与不足が感じられた。規制側が標準化に理解を示すと共に、積極的な関与姿勢を見せていることから、今後も医療機器産業団体を主な対象とした啓発活動を継続する。

3) 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

アレルギーの問題や金属価格の高騰から、金属に代わる新しい修復用材料として、高強度を有するジルコニアセラミックスが注目されている。ジルコニアセラミックス製クラウンを作製するためには、大きな焼成収縮を補償するために CAD/CAM が不可欠である。本研究では、当該技術を日本主導で国際標準化するための活動支援並びに当該技術に関する精度評価検証を行った。日本発の規格である CMM/精度評価ソフトウェア性能評価に関する TR 提案は、座長として出席した ISO/TC 106/SC 9/WG 5 トロムソ会議

において承認され、ISO から正式に発行された。今後、国際ラウンドロビンテストを実施した後、得られた結果を反映した作業原案を作成し、当該 TR を国際規格（IS）とすべく新たな提案を行う。

<英文要旨>

International standardization of safety and performance evaluation of medical devices by Japanese leadership is very important as one of the national strategy for ensuring and enlarging international market share of the devices with innovative technology developed in Japan. In this study, the model studies for testing method, material development, and dental device have been performed for collecting the necessary information to plan the strategy for achieving international standardization. Moreover, to establish the framework for accelerating international standardization of medical device standard, a trial of constructing cooperation system with Asian countries has been started to support standardization activities each other. In addition, a trial of awareness activities has been continued to enlighten the importance and necessity of international standardization toward mainly medical device companies in Japan. Summary of the results yielded in FY2016 is as follows.

1) Verification study on the new work item proposal of medical material standard

Positive reference standard material for irritation testing developed in the model study for testing method obviously exhibited a positive response with high relativity in both of in vivo intracutaneous reaction test and in vitro reconstructed human epidermis test. The reproducibility and robustness were also validated in international Round Robin test with 22 organizations, and hence, the work for international standardization of the material was started. In the model study for material development, exploratory research on the novel material using RNA aptamer, that may be developed and approved as a functional biomaterial in the near future, was performed in order to establish the method for evaluating in vitro safety and effectiveness of the material. Safety and effectiveness of novel two kinds of RNA aptamers will be further evaluated by in vivo testing to make clear the items for constructing the evaluation method that needs to develop the functional biomaterial as a medical device.

2) Study on the framework construction for supporting international standardization

Information of the current situation of international standardization for the evaluation of medical devices including tissue engineering / regenerative medicinal products and software were collected and integrated, and then distributed through internet via our home page in order to construct trial support system of their international standardization. The 1st workshop to establish the framework of cooperation with Asian countries for the standardization has been planned and will be held in parallel to ISO/TC 150 annual meeting at Nagoya in 2017. Since regulatory agency has started to participate initiatively in the work of international standardization, the importance and necessity of the standardization will be continuously enlightened toward mainly medical device trade associations in this study, because of their passivity and lack of understanding to the standardization.

3) A study to make international standardization for the processing method for accuracy of dental CAD/CAM machines

From the viewpoints of price rise of metals for dental devices and allergy to the metals, zirconia ceramics with high intensity has been remarked as a novel dental material instead of metals. CAD/CAM system is essential to prepare crown made of zirconia ceramics, because the crown dwindles during the baking step. Verification study on the processing method for accuracy of dental CAD/CAM machines was performed in this study, and it was

attempted to standardize the method in ISO by Japanese leadership. After addition of evaluation method with coordinate measuring machine (CMM), ISO DTR18845.2 “Dentistry – Test methods for machining accuracy of computer-aided milling machines” proposed by Japan was officially approved as TR in ISO/TC 106/SC 9/WG 5 annual meeting held at Toromso, Norway, in where Japan worked as a convener. New work item including the results of Round Robin test for CMM method will be proposed to update the published TR to international standard.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1 件，国際誌 1 件）

1. Nomura Y, Yamazaki K, Amano R, Takada K, Nagata T, Kobayashi N, Tanaka Y, Fukunaga J, Katahira M, Kozu T, Nakamura Y, Haishima Y, Torigoe H, Sakamoto T. Conjugating two RNA aptamers improves binding affinity for AML1 Runt domain. *J. Biochem*, 2017, in press.
2. 中岡竜介. 生体適合性材料の評価方法とその標準化. 「医療用バイオマテリアルの研究開発」, シーエムシー出版, 東京, 2017, p. 8-18.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Amano R, Takada K, Nagata T, Nomura Y, Fukunaga J, Tanaka Y, Katahira M, Nakamura Y, Kozu T, Sakamoto T. Binding properties of RNA aptamer against AML1 Runt domain. Aptamers 2016 (2016.4, Oxford, UK, Poster presentation).
2. Nomura Y, Fukui C, Toida H, Morishita Y, Niimi S, Miyakawa S, Jin L, Nakamura Y, Haishima Y. Regenerative medicine: biomaterials for control of tissue induction. 10th World Biomaterials Congress (2016.5, Montreal, Canada, Poster presentation).
3. Fukunaga J, Nomura Y, Tanaka Y, Torigoe H, Nakamura Y, Sakamoto T, Kozu T. Structure and properties of an RNA aptamer against MTG8 TAFH domain. RNA2016 (2016.7, Kyoto, Japan, Poster presentation).
4. Kandarova H, Willoughby JA, De Jong WH, Bachelor MA, Letasiova S, Milasova T, Breyfogle B, De La Fonteyne L, Haishima Y, Coleman KP. Development, optimization and validation of an in vitro skin irritation test for medical devices using the reconstructed human tissue model EpiDerm. EUROTOX 2016 Meeting (2016.9, Seville, Spain, Poster presentation).
5. Pellevoisin C, Tornier C, Bremond C, Rollins B, Briotet D, Turley A, Lee M, Haishima Y, Seyler N. Skin irritation of medical devices: In vitro assay with EPISKIN reconstructed human epidermis (RHE). EUROTOX 2016 Meeting (2016.9, Seville, Spain, Poster presentation).
6. 野村祐介, 福井千恵, 森下裕貴, 中村義一, 藍島由二. 骨再生を促進する新規医用材料の開発に関する研究. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016 (2016.11, 博多, ポスター発表).
7. 森下裕貴, 野村祐介, 福井千恵, 中村義一, 藍島由二. 血管内皮細胞増殖因子を特異的に捕捉可能な材料開発に向けた RNA アプタマーの探索. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016 (2016.11, 博多, ポスター発表).
8. 加藤玲子, 小森谷 薫, 宮島敦子, 半田由希, 金澤由基子, 藍島由二. ヒト三次元培養皮膚モデルを使用した医療機器の皮膚刺激性試験法の検証. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016 (2016.11, 博多, ポスター発表).

9. 齧島由二, 新藤智子, 本橋寛子, 山影康次, 渡辺美香, 松本太郎, 福井千恵, 野村祐介, 森下裕貴. 溶血性試験用陽性対照材料の領布へ向けた性能評価. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016 (2016. 11, 博多, ポスター発表).
10. 中岡竜介. 医療機器の承認審査に求められる生物学的安全性評価とその国際標準化状況. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016 (2016. 11, 博多, 口頭発表).
11. 野村祐介, 福井千恵, 森下裕貴, 中村義一, 齧島由二. 新規骨再生促進医用材料の開発に関する研究. 第 16 回日本再生医療学会総会 (2017. 3, 仙台, ポスター発表) .
12. 森下裕貴, 野村祐介, 福井千恵, 中村義一, 齧島由二. RNA アプタマーを利用した血管内皮細胞増殖因子を特異的に捕捉可能な医用材料開発. 第 16 回日本再生医療学会総会 (2017. 3, 仙台, ポスター発表) .
13. 中岡竜介, 齧島由二. 再生医療等製品とそれに適用可能な国際標準化の現状. 第 16 回日本再生医療学会総会 (2017. 3, 仙台, 口頭発表).
14. De Jong WH, Hoffmann S, Lee M, Kandarova H, Letasiova S, De La Fonteyne L, Pellevoisin C, Tornier C, Bremond C, Haishima Y, Zdawczyk A, Turley A, Willoughby JA, Bachelor M, Rollins B, Coleman KP. Round robin study to evaluate the reconstructed human epidermis (RhE) model as in vitro skin irritation test for detection of irritant activity in medical device extracts. 56th Annual Meeting and ToxExpo (2017.3, Baltimore, USA, Poster presentation, Best Medical Device Abstract Award).

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 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) /SC 7 (再生医療機器) を中心に. 日本ファインセラミックス協会テクノフェスタ平成 29 年標準化講演会 (2017/1, 東京) .
2. 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 28 年度第 2 回 ISO 国際標準化研修-上級編 (2017. 1, 東京) .

(4) 特許出願

特になし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名： (日本語) 医療機器規格の国際標準化を加速する環境整備に関する研究
(英語) Study on the framework construction for accelerating international standardization of medical device standard

研究開発担当者 (日本語) 新潟生命歯学部歯科理工学講座 准教授 大熊一夫
所属 役職 氏名： (英語) The Nippon Dental University School of Life Dentistry at Niigata,
Department of Dental Materials Science, associate professor

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 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
開発課題名： (英語) A study to make international standardization for the processing method
for accuracy of dental CAD/CAM machines

研究開発分担者 (日本語) 新潟生命歯学部歯科理工学講座 准教授 大熊一夫
所属 役職 氏名： (英語) The Nippon Dental University School of Life Dentistry at Niigata,
Department of Dental Materials Science, associate professor

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 齧島由二 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0件、国際誌 0件)
なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. レーザーで表層のみ硬化する金銀パラジウム合金の作製, ポスター, 大熊一夫, 日本歯科大学歯学大会, 2016/06/4, 国内.

2. 電動歯ブラシが発生する超低周波電磁界はフッ素による金属製矯正装置の腐食を増進しない, ポスター, 亀田 剛, 織田洋武, 大熊一夫, 佐藤 聡, 遠藤敏哉, 第 75 回日本矯正歯科学会大会, 2016/9/10, 国内.
3. ジルコニア粉末を使用した, 既存の技工設備で製作するオールセラミッククラウン, ポスター, 小林直子, 岩嶋秀明, 関口博一, 関純江, 大熊一夫, 日本歯科技工学会第 38 回学術大会, 2016/9/10, 国内.
4. Effects of rapid heating and shape of semi-sintered zirconia crown on marginal fit accuracy, 口頭, Ohkuma K, Kameda T, Ebihara Y, Mizuguchi, Miyagawa Y, International Dental Materials Congress 2016, 2016/11/05, 国外 (パリ)
5. Evaluation method of the adaptability of machined dental restorations, ポスター, Nagase Y, Asakura M, Okuma K, Kawai T, International Dental Materials Congress 2016, 2016/11/05, 国外 (パリ)

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし