

平成 22 年度戦略的技術開発委託費  
医療機器開発ガイドライン策定事業  
(医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業)

医療機器評価指標ガイドライン  
再生医療分野  
組織（軟骨）再生における有効性評価技術  
開発WG報告書

平成 23 年 3 月

独立行政法人 産業技術総合研究所



平成 22 年度 再生医療分野・組織(軟骨)再生における有効性評価技術開発 WG 委員名簿

(※は座長、五十音順、敬称略)

安達 伸生	広島大学病院 整形外科 准教授
※牛田 多加志	東京大学大学院 医学系研究科 教授
北村 信人	北海道大学大学院 医学研究科 機能再生医学講座 講師
佐藤 正人	東海大学 医学部整形外科学 准教授
菅原 桂	(株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 研究開発部 上席研究員
関矢 一郎	東京医科歯科大学 軟骨再生学 准教授
中村 憲正	大阪保健医療大学 教授
堀井 章弘	オリンパス株式会社 研究開発センター医療技術開発部 副部長
森田 有亮	同志社大学 生命医科学部 医工学科 准教授
渡辺 淳也	帝京大学ちば総合医療センター 整形外科 准教授
山我 美佳	帝人ファーマ株式会社 創薬推進部

開発 WG 事務局

弓場 俊輔 産業技術総合研究所 健康工学研究部門 研究グループ長

開発 WG 委員会 開催日

第 1 回開発 WG 委員会

開催日 平成 22 年 2 月 4 日(金)15:00~17:00 場 所 スタндарт会議室(東京)

## 目 次

### 再生医療分野・組織（軟骨）再生における有効性評価技術

1. 当該技術分野の概要とガイドライン策定の意義 .....1
2. ガイドラインの検討過程 .....2

### 組織（軟骨）再生における有効性評価技術開発ガイドライン項目 2010（案）

3. ガイドラインの検討過程の総括と今後の展望 .....10

### 参考資料

## 1. 当該技術分野の概要とガイドライン策定の意義

1994年にBrittbergらによって自己培養軟骨細胞移植術が報告されると、細胞移植・再生医療技術により関節軟骨の完全な修復が可能となるとの期待が高まった。1995年から米国ではGenzyme社が細胞単離・培養工程を事業化し、全世界で1万例以上の軟骨損傷へ臨床応用されている。また、Lysaghtらによれば2007年の再生医療製品の市場規模は15億ドルであり、Living skin equipment / cartilageの規模は9千万ドルと試算している。現在、ヨーロッパ各国やアジアの一部でも再生軟骨製品の開発販売が進んでいるが、日本ではジャパン・ティッシュ・エンジニアリングの培養軟骨の申請中のみで、未だ製造販売には至っていない。

我が国は、再生医療に係わる基盤技術開発に優れ、新しい再生医療技術確立・普及化へのポテンシャルを有しており、産業への応用を見据えた、科学的根拠に基づいた製品の安全性評価を適正かつ迅速に進めるための共通した指標が最近になってようやく定められた。それは、厚生労働省から発出された平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知、及び平成20年9月12日付け薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知であり、ヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性を確保するための基本的技術案件が定められている。軟骨再生医療に限ると、平成21年度の再生医療審査WGにより関節軟骨再生に関する評価指標（案）が作成され、その内容は既に平成22年12月15日付薬食機発1215第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1（参考資料1）として公表されている。

しかしながら、それらは安全性に重きをおいた指標であり、有効性に関する指標を今後、充実させる必要がある。一方、さらなる産業化には指標の国際標準化への取り組みも重要で、その事例として、東京大学牛田教授を中心とした活動として、“Implants for surgery—Quantification of sulphated glycosaminoglycans (sGAG) for evaluation of chondrogenesis”のISO TC/150/SC7への提案が挙げられる。

そこで、本ワーキンググループ（以下、WGと記す）では、我が国における再生医療の普及に向けて、国際標準化も睨みつつ、軟骨再生における有効性評価技術の開発ガイドラインを策定することで、産業化推進のツールとして役立てることを目標とする。

## 2. ガイドラインの検討過程

合同検討会での指摘を勘案し、再生医療に関わる開発 WG の運営方針を産総研で検討した結果、既に海外で実用化が進められている軟骨を対象とした再生医療に特化して事務局の体制を整備した。この分野に造詣の深い関係者の意見も参考にし、軟骨再生に関わる工学研究者、臨床医、企業関係者を中心に委員会を組織した。今年度は、まず、海外動向も視野に入れて企業等の実情や開発を進める上での課題を考慮に入れたガイドライン項目の事務局案をまず作成し、それを元に 1 回の開発 WG 委員会で議論した後、さらには委員からメールで意見を集約し、次年度以降、具体的にガイドラインとして検討すべき項目を絞り込んだ。

### 2.1 第 1 回開発 WG 委員会 議事録概要

(1) 開催日時 平成 22 年 2 月 4 日（金） 15:00～17:00

(2) 開催場所 スタンダード会議室 7 階 D 会議室（東京都中央区京橋 2-8-20 京橋ビル）

#### (3) 出席者

委員：牛田 多加志（座長）、安達 伸生、北村 信人、佐藤 正人、菅原 桂、  
中村 憲正、堀井 章弘、渡辺 淳也

オブザーバ：澤田 留美（医薬品食品衛生研究所）、  
長瀬 喜則（医薬品医療機器総合機構）、大塚 幸雄（産業技術総合研究所）

経済産業省：加藤 二子

事務局：弓場 俊輔（産業技術総合研究所）

#### (4) 議事次第

- 1) 第 1 回 WG 委員会開催の挨拶（事務局）
- 2) 配布資料の確認
- 3) 委員の自己紹介、座長選出、座長挨拶
- 4) 事業の経緯、目的等の説明
- 5) 今年度の実施内容、進め方等について
- 6) 評価手法の ISO 提案に関して（牛田座長）
- 7) 平成 21 年度次世代医療機器評価指標作成事業再生医療  
審査 WG における討議内容に関して（中村委員）
- 8) 検討事項についての具体的討議

#### (5) 議事録

【事業の経緯、目的等の説明・今年度の実施内容、進め方について】

事務局からガイドライン項目（案）を提示し、それを基に委員会において具体的に検討を重ねていくこととなった。今年は開発ガイドラインの項目の決定を目標として、今日の委員会では提案に対して各委員の考えを集約することとした。さらに、このガイドラインは当然、企業の製品

開発に活かしていくものであり、国際競争力を生むためにも、やはりガイドラインが国際標準化に資するものでないといけない。したがって、国際的に受け入れられるようなガイドライン策定のために、ガイドライン策定の最終段階では、国際標準化も念頭に置いて議論を進めていくこととした。

検討項目の討議に先立って、議事次第としては前後したが、座長に就任した牛田委員よりも、国際標準化活動について説明を受け、次に平成 21 年度審査 WG 座長であった中村委員より本 WG が参考にすべき審査 WG の討議内容の概要について説明を受けた。

#### 【評価手法の ISO 提案に関して】

ISO は、専門委員会(TC; Technical Committee)、さらに、その下に分科委員会(SC; Sub Committee)があり、その下に作業グループ(WG)といった構成となっている。最終的に国際標準化という意味では、国際標準規格、これが ISO の何番という形で、それ以外にも PAS と呼ばれる仕様書、技術仕様書、技術報告書といったレベルのものも含めて議論する。

本開発 WG が関係する組織工学という意味では、現在は主に TC150 と 194 の 2 つが関連する。TC150 は Implants for surgery、TC194 は生化学的な安全性を主眼とした「Biological Evaluation of Medical Device」といったタイトルの TC である。この 2 つでティッシュ・エンジニアリングに関する標準化を議論する。

現在、牛田多加志（東京大学）が関与している TC150 の構成として、SC が計 7 個ある。主には Implants for surgery で、人工関節がメインだが、その中でいまから 5 年ほど前に SC7 ができ、「Tissue-Engineered Medical Products(TEMPs)」と呼ばれるものが発足した。この中で現在、WG が 3 つ。WG3 が TEMPs for Skeletal Tissue。要するに筋骨格系の組織を対象とした TEMPs。これはリスクマネジメントという点で、TC194 とかなり重複するので、この活動を TC194 に持っていく動きがある。WG2 は安全性テストのガイドラインで、これは現在も継続審議中である。TEMPs の具体的な組織として、WG3 で Skeletal Tissue を扱っている。

SC7 は、タイトルは TEMPs だが、その事務局は日本が務めている。JISC（日本工業標準調査会、経済産業省）の中にある組織で、JIS 等を制定している。ISO では各国の標準局が代表となることが決まっている。そのうち、WG3 で日本から 2 件の標準化案を提案している。1 つが porous materials、もう一つが日本の牛田の提案である。その構成と内容について簡単に説明する。sGAG の測定法を文献で見ると、DMMB を使うものが圧倒的に多いので、標準化案としては DMMB を使ったバインディングアッセイを骨格にした。標準化案に上げるときには、必ずしも Round robin test は必要とされていないが、同じサンプルを複数の機関で、同じプロトコールで定量化したらどうなるかといった Round robin test を国内で行った。この提案を ISO の TC150/SC7 に向け、毎回、年会の場所が変わりつつも、最後は 2010 年の 9 月に提案。提案したものは PWI というもので、まだ標準化案の手前の段階の案として、引き続き検討を続ける状況である。一方、堤定美（日本大学）が提案したものは TR(Technical Report)として、採決の方向で承認される方向にある。本間一弘（産業技術総合研究所）も提案し、今後検討されていく予定である。それは、New Work Item Proposal(NWIP)で、先ほどの PWI の 1 つ手前のものである。いろいろな段階を経て最終的に ISO 標準化になる。科学技術振興調整費による牛田らのプロジェクトでは、まず、バイオ骨委員会 でコンセンサスを得て、さらに上部のファインセラミックス協会ですらに国内のコンセンサス

を得たというのが経緯である。

【平成 21 年度次世代医療機器評価指標作成事業 再生医療審査 WG における討議内容に関して】

本開発 WG において開発ガイドラインを今後、策定するにあたり、平成 21 年度審査WGで既に討議された結果を踏まえることが重要である。その内容は「関節軟骨再生に関する評価指標」として、平成 22 年 12 月 15 日付薬食機発 1215 号で厚生労働省から公表されたが、再生軟骨の製品、非臨床評価に重きを置いた記載となっている。そこではまず、対象を軟骨細胞に限らず、間葉系幹細胞も具体的なターゲットにしている。また、製品は自己細胞・同種細胞由来のものを対象にしている。特に、原材料として採取されるドナーの細胞・組織が移植部位の細胞・組織と同様の基本性能を持つ場合を相同使用と言うが、非相同使用も併せ、両方に対処できる指標とした。具体的には細胞数および生存率、細胞の培養期間の妥当性、確認試験、細胞の純度試験、力学的な適合試験、効能を裏付ける品質試験がある。さらに、製品の安全性試験、非細胞材料および最終製品の生体適合性、細胞の造腫瘍性・過形成という課題もある。また、効力または性能を裏付ける試験、体内動態については、欧州の医薬局(FDA)、EMA の軟骨のためのインプラントに対する具体的なガイドラインも参考に、評価指標を策定した。

【検討項目に関する具体的討議】

ガイドラインで策定すべき非臨床評価法については、軟骨製品によって品質指標が異なり、規格のようなものまで言及するのは難しいが、これまで製造に携わった企業の意見を重視する。また、臨床評価できない項目を非臨床評価で補完する意味で動物試験には注目すべきで、適応疾患に対応する動物モデルは議論の対象とする。

次に、臨床評価法については、臨床試験の項で触れられていない適応、評価法、エンドポイント等の具体例を開発ガイドラインで示すことができるとよい。開発コストで治験に最もコストをかけている企業としては、参入するのに、症例数、観察期間等の臨床試験の規模を知る上で具体例の例示は大変参考になる。ただし、製品によって適応も異なり、臨床評価についても非臨床評価同様、これまで実際に開発を行ってきた企業側の意見を元に議論を進める方法が現実的である。また、世界的にエンドポイントを自覚評価で決めている現状には問題があり、それを解決する評価法として有望視されているのが MRI である。MRI に関する WG を組織した ICRS とも連携をとりつつ、ガイドラインを策定できれば、国際標準化活動にも繋がるであろう。

本開発 WG では、セルフリー製品も将来の産業化、商品化を考えると、開発対象として議論すべきである。また、非相同使用の場合、製品として未成熟なものを移植する点が他の医療機器と比べて特殊であり、こうした再生軟骨の特性を勘案したガイドラインであれば、海外でも同じ水準で議論可能と考える。さらに、企業の製造では、今後、出荷検査等の品質評価にかかるものも含んだ製造コストの問題が無視できない。すなわち、製品の品質保証をしつつ、いかに合理的かつ低価格にするか考えないと、国際競争で勝ち残れない。そこで、本ガイドラインには同じ結果が出るような安価な代替法があるのか、あるいは、ある臨床評価の代替として非臨床評価ができるかどうか、という産業化を後押しするような視点もぜひ盛り込みたい。

## 2.2 開発 WG 委員会の基本的な考え方

### 2.2.1 評価技術

#### (1) 品質管理技術（力学試験）

in vitro での培養軟骨の評価や、動物モデルでの修復箇所の力学試験として、indentation 試験、圧縮試験、応力緩和試験、動的圧縮粘弾性試験、動的ずり粘弾性試験などがある。軟骨組織が主に圧縮荷重を受ける組織なので、多くの場合に上記の試験が行われている。様々な評価試験が行なわれているが、規格化された試験条件がないのが現状である。均質な工業材料と異なり、組織の成熟の程度や軟骨特有の粘弾性特性により、力学特性が試験条件に依存するので、統一的に評価するには試験方法と試験条件の規格化が重要である。また、特殊な装置を使用するのではなく、多くの施設で広く対応が可能なことなどを考慮に入れて、いくつかの試験方法について規格化が望まれる。

##### ① 動物モデル

小動物から大型動物まで様々なサイズの動物が試験に使用されるが、動物サイズの違いはそのまま欠損部のサイズに関わることで、力学試験はこの試験サイズにも影響を受ける。サイズや厚みの違いから、試験条件を比例的に変更しても、やはりその値は動物によって変化する。したがって、健側等へのコントロールの設定は不可欠である。また、動物による治癒期間の違いもあるので、処置後のいずれのタイミングで評価を行なうかなど動物ごとのガイドラインも重要であると考えられる。

##### ② 足場材料

再生軟骨の力学特性は、足場材料の特性に依存する。生体吸収性材料であるか否かも大きな要因である。生体吸収性でない場合、力学特性は足場材の物性に依存しつつも、時間とともにその力学強度は向上する。ただ、再生部位の力学特性は足場材料の物性に依存するので、単にその値が高いことが再生された組織の優越に直結するものでなく、良好なものであるかの判断は組織学的な評価や生化学的な評価との併用が必要である。一方で、生体吸収性材では、ある期間で物性がピークをむかえ、その後減少することも懸念される。さまざまな生体吸収性材料ごとで分解速度が異なる場合、やはりどのタイミングでの計測値をもって評価するかが重要になる。力学試験は、再生組織の成熟の程度を定量的に判断するには有効な方法である。新しい手技や足場材料が開発されその有効性を考える場合、上記のような理由でなかなか再生組織の物性の絶対値の決定が難しく、コントロールとの比率で比較することになる。そのためには、試験方法や試験条件をどのように設定し、上記のように動物種や足場材料といった条件によるデータの互換性をどのように考えるかが重要である。

#### (2) 非臨床評価（特に動物試験）

##### ① 動物種の選択

動物種の選択は、ASTM【F2451-05(2010)】の Standard Guide for in vivo Assessment of Implantable Devices Intended to Repair or Regenerate Articular Cartilage に詳しく記載されており、関節軟骨が移植実験に使える大きさで、飼育が容易で、様々なバックグラウンドデータが揃っていることを条件と考えると、ウサギやイヌ、ミニブタが適切かつ実地的であると考えられる。手術的加療による操作が含まれる場合、必然的に動物モデルはある程度大きなものが要求される。これは、手技の均

一性、正確性を保つためである。

げっ歯類は、自然治癒しやすいばかりでなく、手術的操作で容易に骨化や骨棘形成を生じ易いので注意すべきである。ウサギモデル以上の大きさの動物でないと、手技の均一性、正確性の観点からすると、再現性に不安が残る。

#### ②適応疾患と動物モデルの選択

適応疾患に対応する動物モデルは変わるし、有効性の評価も変わる。

外傷性の軟骨損傷の有効性と安全性の評価を目指すのであれば、骨軟骨欠損モデルを使えばいいし、広く変形性関節症まで含めるのであれば、骨軟骨欠損モデルだけでなく、軟骨部分損傷モデルでも有効性を確認する必要がある。

#### ③欠損の作製

適応疾患に対応した軟骨欠損の作製方法や、自然治癒が起こらない、いわゆる critical size を示すことは重要である。ただし、critical size の値が妄信されることは危険なので、試験デザインにおいて自然治癒は起こらない条件であったことを示す陰性対照群の重要性にも言及すべきである。一般に、げっ歯類は自然治癒が起こりやすいとされているので、げっ歯類で移植実験を行う場合は、必ず欠損群を陰性対照に置き、自然治癒による効果ではないことを確認すべきである。

#### ④エンドポイント

臨床と同じく、安全性と有効性の観点からモデルごとに設定が必要である。これには、各種の評価方法があるので、動物ごとに設定すべきである。

動物モデルでは、ヒトと同じ条件での画像検査は困難な場合があり、必ずしも適さない場合があるが、その場合でも、動物実験でしか得ることのできない（できにくい）組織学的な評価は必須である。臨床では得るのが難しい「組織標本」が得られるというのが、動物試験の最大の意義なので、具体的な方法（サンプルの採取、染色法、スコア化等）について記述があると良い。いわゆる「常法」や、既に知られているスコアについてはガイドラインを参照できるようになっていると便利である。また、生化学的指標として何をどのような方法で測定するのが良いか（色素結合法による sGAG 測定など）、分子生物学的指標としてどのような分子が使えるのか、文献も引用する形で示すと良い。また、移植部位の力学的評価については、FDA の Guidance for Industry にも記載はあるが、具体例はない。WG において具体例を含めた評価方法を示すことができれば、大変参考になる。

#### ⑤画像評価

組織像の評価が容易なので、画像診断の必要性は少ない。しかし、非侵襲的なので、同一検体の経時的評価などには極めて有用である。対象とする実験動物のサイズにもよるが、ウサギなどでも 7T 等の超高磁場 MRI を使うと、詳細な評価が可能である。一方、欠点としてこのような特殊な MRI 撮像が出来る施設が限られてしまうことである。

### (3) 臨床評価技術

#### ① 適応疾患、選択基準

まずは外傷性軟骨欠損など限局性で頻度も高く、製品の臨床応用が比較的容易な疾患を対象とし、変形性関節症と広範な軟骨損傷は本 WG とは別に議論すべきである。

ただし、「軟骨欠損」という言葉と、「外傷性軟骨欠損」「離断性骨軟骨炎」「変形性関節症」

といった疾病名との関係が明確になっておらず、審査の場でもしばしば誤解を招く原因となっている。この点について WG では最初に認識を一つにしたうえで議論を進めたい。

## ② 試験デザイン

再生医療製品は、医薬品や医療機器とは事情が全く異なる。特に自家製品については本当に比較試験がなじむのか、疑問が残る。海外での治験や、臨床研究を論文にする場合には RCT が推奨されているが、自家培養軟骨移植において、特に日本の国内において RCT が本当に望ましい姿なのか、議論が必要である。

また、比較試験を実施することさえも、必須なのかどうか、それが現実的に可能なのかどうかも重要な点である。さらには、対照群を置くならば、無処置群なのか、既存治療も考えて、RCT の実施可能性を議論すべきである。

また、自家細胞移植の場合に例数がどれくらいあれば良いのか、これは医学統計という科学的な観点と、実際の医療上の観点と両方バランスが取れた例数に設定する必要がある。この点は、重要な課題であるにもかかわらず参照すべきガイドライン等も存在しないため、委員会で議論したい。企業が治験を実施する際に、例数がどれくらい必要かというのは、観察期間が何年必要かということと共に、費用・時間の面でとても重要な判断材料となる。

## ③ 有効性の指標

臨床症状、関節鏡所見、MRI 等が主だと思うが、それぞれについて、どのような評価方法（オーソライズされたスコア等）があるのか、また、それぞれの特徴や長所・短所について盛り込む必要がある。最先端の技術を取り入れることの大切さもあるが、それとは表裏一体に、国内医療機関の実状や既にオーソライズされた方法で評価することの重要性も鑑みて、バランスの取れたガイドラインが望まれる。

## ④ 画像診断評価

### レントゲン

自家培養軟骨細胞移植などの評価には実際にどの程度有用かは難しいところだが、OA 評価の standard でもあるので、Kellgren-Lawrence 分類での評価は加えるべきである。

### MRI

いくつかの評価法が推奨されているが、総合的な評価法としては MOCART(magnetic resonance observation of cartilage repair tissue)が認知度、有用性、簡便性からも現状では最も有用ではないか。MOCART にも当てはまるが、現在の MRI 評価基準は 1.5T 以上の静磁場強度の機器を使った評価が前提とされており、撮像シーケンスや空間分解能などに関しては、各 MRI ベンダーの違いはあるにせよ、ある程度統一した基準を示す必要がある。

質的評価に関しては、現在有用性がある程度認知され、かつ一定以上の技術を有する施設であれば撮像可能な方法として、1) dGEMRIC(delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage)、2) T2 mapping、3) T1rho mapping 等が挙げられるが、それぞれ長所・短所がある。

dGEMRIC は有用な再生軟骨の質的、定量的評価法であるが、ガドリニウム造影剤の倍量投与や 2 時間近い投与後の待機が必要になるため、金銭的、手技的にも評価に加えるのは困難である。おそらく T2mapping、または T1rho mapping が有望と考えられるが、今後検討が必要である。また、侵襲的な検査ではあるが、治験の間は、術後約一年での再鏡視、及び出来れば biopsy による組織採取は治療効果判定の golden standard として必要ではないか。特に、質的 MRI 評価を

項目に加えない場合には、それが唯一信頼のおける質的評価法と考える。

#### 関節鏡

侵襲的ではあるが、MRI 評価の限界も考え合わせると、現在のところ、関節鏡評価は必須と考える。評価基準は ICRS のもので良いのか検討が必要である。この時に可能であれば、硬度などの力学的評価も行うべきである。

#### 2.2.2 評価項目

事務局から具体的検討項目（素案）を提示し討議した。前述のように個別の評価技術に対して詳細な議論を行った結果、以下に検討したガイドライン項目（案）を示す。本 WG としては、いずれ早急に検討すべきであることを提言したい。

組織（軟骨）再生における有効性評価技術  
開発ガイドライン項目 2010（案）

●品質管理

- ①細胞評価
- ②製品の安定性評価
- ③力学試験

●非臨床評価

- ①生化学的評価
- ②組織学的評価
- ③分子生物学的評価
- ④動物試験
- ⑤形態学的評価

●臨床評価

- ①疼痛
- ②関節機能等改善の臨床症状
- ③機能評価
- ④画像診断評価

### 3. ガイドラインの検討結果の総括と今後の展望

審査 WG における評価指標は安全性という観点から策定されたが、一方、本開発 WG では、有効性という観点からのガイドラインの策定を目指している。その有効性評価のためにはどのような評価試験が必要であるかについて議論を行い、意見の集約を図った。

本開発 WG は、臨床系の委員、工学系の委員、企業からの委員 11 名で構成されている。それぞれの立場から、有効性評価に関する意見が出され、おおよそ以下のようにまとめることができる。

まず、本ガイドラインが対象とすべき再生医療製品（軟骨）で、既存治療法に比べ高い有効性、経済的効果が得られること、現行の手術療法では対応困難な欠損や疾患に対応する必要がある。一方で、製品の臨床応用がまず比較的容易な疾患に対応する必要もあることなどから、外傷性軟骨欠損、離断性骨軟骨炎など限局性で頻度も高い疾患を治療するための製品のためのガイドラインの策定が適当と考えられる。

有効性評価は、大きく非臨床評価と臨床評価とに分かれるが、委員会では、特に企業からの委員の意見として、臨床試験プロトコールに対する要望が強く出された。一方で、本 WG としては有効性評価技術を ISO に提案していくことも視野に入れており、その意味では非臨床、臨床にかかわらず具体的な評価技術についても議論していく必要があると考える。

非臨床評価においては、一般的な生化学的評価、組織学的評価の他、軟骨組織特有の評価として力学的評価が重要であると考えられる。力学的な評価においては、評価項目は多数あるが、その中で各施設において確実に実行できる試験を選択して記述されるべきであると考えられる。組織学的な評価には、すでに幾つかの評価スコアが存在し、ガイドラインにおいても、それらを的確に参照できるように記述されることが望まれる。一方、動物モデルにおいては、自然治癒しない欠損モデル、しかもウサギ以上の中・大型動物モデルが適切であり、対象となる製品により骨軟骨欠損または軟骨部分欠損をモデルとして選択する必要があると考える。

非臨床、臨床に拘わらず、画像診断評価は重要な評価プロトコールとなり得ると考える。特に、MRI を用いた評価法については、MOCART(magnetic resonance observation of cartilage repair tissue)をベースに数多く評価が行われており、さらに 1) dGEMRIC(delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage)、2) T2 mapping、3) T1rho mapping など、質的な評価法についても検討すべきであると考えられる。

最後に、臨床評価デザインにおいて、本 WG が対象とする再生軟骨製品の臨床評価は、ランダム化比較試験の手法を適用すべきか検討する必要があると考える。また、比較試験の是非、対照群の選択、妥当な例数について、再生軟骨製品に限定した議論を進める必要があると考える。

以上、本開発 WG 委員会において議論の俎上に載ったものをまとめたものであるが、組織（軟骨）再生の有効性評価技術ガイドラインの策定に向けて、議論をさらに早急に発展させていく必要がある。

## 参考資料

1. 薬食機発第 1215 第 1 号平成 22 年 12 月 15 日付  
「次世代医療機器評価指標の公表について」
2. ISO TC150 および TC194 における審議の現状



参考資料 1 薬食機発第 1215 第 1 号平成 22 年 12 月 15 日付  
「次世代医療機器評価指標の公表について」



薬食機発1215第1号  
平成22年12月15日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課  
医療機器審査管理室長

### 次世代医療機器評価指標の公表について

厚生労働省では、医療ニーズが高く実用可能性のある次世代医療機器について、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、検討分野を選定して評価指標を検討してきたところです。

今般、関節軟骨再生、神経機能修復装置及び整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラントの評価を行うに当たって必要と考えられる資料、評価のポイント等を評価指標としてとりまとめましたので、下記に留意の上、製造販売承認申請に当たって参考とするよう、貴管下関係業者に対しご周知いただきますよう御配慮願います。

なお、本通知の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、日本医療機器産業連合会会長、米国医療機器・IVD工業会会長及び欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長あて送付することを申し添えます。

### 記

1. 評価指標とは、承認申請資料の収集やその審査の迅速化等の観点から、製品の評価において着目すべき事項（評価項目）を示すものである。評価指標は、法的な基準という位置付けではなく、技術開発の著しい次世代医療機器を対象として現時点で考えられる評価項目を示したものであり、製品の特性に応じて、評価指標に示すもの以外の評価が必要である場合や評価指標に示す評価項目のうち適用しなくてもよい項目があり得ることに留意すること。
2. 個々の製品の承認申請に当たって必要な資料・データを収集する際は、評価指標に示す事項について予め検討するほか、可能な限り早期に独立行政法人医薬品医療機器総合機構の対面助言を活用することが望ましい。

## 関節軟骨再生に関する評価指標

### 1. はじめに

関節軟骨は荷重衝撃の緩衝や関節滑動性の獲得に重要な役割を担っているが、血行に乏しく難治性の組織である。一旦損傷すると十分に修復されることは無く、損傷部の放置は軟骨下骨病変を合併し二次性の関節症変化へと進展することも多い。変形性膝関節症の患者数について、自覚症状を有する者は約1,000万人、潜在的な患者(X線診断による患者数)は約3,000万人と推定され、本症による中高年者の日常生活動作(ADL)低下の問題は大きな社会問題となりつつある。従って有効な軟骨の治療法の開発は急務である。近年、軟骨組織を対象として再生医療的手法(軟骨細胞や軟骨細胞への分化能を有する間葉系幹細胞移植)を用いた新規治療法が研究されている。しかし、わが国においてこれらの革新的な医療機器の開発研究は盛んに行われているが、臨床応用への展開は諸外国に比べて遅れていると言える。その理由として次世代医療機器の臨床応用にあたり、明確な評価指標がないことが一因と考えられる。このような状況を踏まえ、関節軟骨再生について科学的根拠を基盤にした品質、有効性及び安全性の評価を適性かつ迅速に進めるために本評価指標を作成した。

ヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器(以下「細胞・組織加工医薬品等」という。)の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件は、平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知(以下「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。)及び平成20年9月12日付け薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知(以下「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。)に定められているところである。本評価指標は、ヒト由来細胞・組織加工医薬品等のうち特に損傷関節軟骨等の治療を目的として軟骨に適用される、ヒト軟骨細胞加工医薬品若しくは医療機器(以下「ヒト軟骨細胞加工医薬品等」という。)又はヒト間葉系幹細胞加工医薬品若しくは医療機器(以下「ヒト間葉系幹細胞加工医薬品等」という。)について、上述の基本的な技術要件に加えて留意すべき事項を示すものである。

### 2. 本評価指標の対象

本評価指標は、損傷関節軟骨等の治療を目的として適用されるヒト軟骨細胞加工医薬品等又はヒト間葉系幹細胞加工医薬品等について、基本的な技術要件に加えて品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項を示したものである。現時点ではヒトES細胞、iPS細胞等の多能性幹細胞由来の製品及び異種細胞・組織由来の製品は本評価指標の対象とはしない。

なお、開発する製品が医療機器に該当するか判断し難い場合は、必要に応じ、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に相談すること。

### 3. 本評価指標の位置づけ

細胞・組織加工医薬品等の種類や特性、臨床上の適用法は多種多様であり、また本分野における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩であることから、本評価指標が必要事項すべてを包含しているとみなすことが必ずしも適切でない場合もある。

従って、本評価指標は申請内容に関して拘束力を有するものではなく、個々の細胞・組織加工医薬品等についての試験の実施や評価に際しては、その時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケース・バイ・ケースで柔軟に対応することが必要である。

なお、本評価指標の他、ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の指針、ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の指針及び国内外のその他の関連ガイドラインを参考にすることも考慮すべきである。

### 4. 用語の定義

本評価指標における用語の定義は、ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の指針及びヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の指針の定義による他、以下のとおりとする。

- (1) 軟骨細胞：軟骨の細胞外基質中に存在し、主にコラーゲン(II、IX、XI 型等)とプロテオグリカン（アグリカンを主とする）を分泌し軟骨基質を形成することを特徴とする細胞を一般的には指すが、本評価指標で原材料とする細胞はその前駆細胞（軟骨芽細胞）、軟骨細胞ないし軟骨芽細胞を豊富に含む細胞集団及び体外でこれらの細胞を培養して得られた細胞を含む。
- (2) 間葉系幹細胞：間葉系組織中に存在し、多分化能を有しかつ自己複製能力を維持しているもの又はそれに類することが推定されるもの及びこれを豊富に含む細胞集団をいうが、本評価指標では骨髄間質細胞も含む。また、体外でこれらの細胞を培養して得られた細胞を含む。
- (3) 粘弾性：粘性と弾性とを併せ持つ性質。軟骨組織の力学的特性において重要なファクターである。特に粘性は、歩行や運動といった時間的に変化する荷重に対して関節軟骨が応答する際に、重要な働きをする。
- (4) 中間製品：製造の中間工程で造られたものであって、以後の製造工程を経ることによって製品となるもの。

### 5. 評価にあたって留意すべき事項

損傷関節軟骨等の治療を目的とした細胞・組織加工医薬品等には、原材料と適用との関係性から、1) 原材料として採取されるドナーの細胞・組織が患者の適用部位の細胞・組織と同様の基本機能をもつ場合（相同使用 Homologous Use）と、2) そうでない場合（非相同使用 Non-homologous Use）とに分けられる。本評価指標においては昨今の国内外の研究開発状況を鑑み、前者の場合には主にヒト軟骨細胞加工医薬品等を、後者の場合には主に軟骨以外の組織に由来するヒト間葉系幹細胞を原材料とす

る細胞・組織加工医薬品等を対象とする。両者の安全性・有効性上の大きな差異として考えられるのは、前者の場合には適用部位における細胞組織の既知の生理学的機能からその有効性の機序を理解することが比較的容易と想定される可能性があるのに対し、後者の場合には移植段階で軟骨細胞様の表現型を呈さないこと及び有効性を裏付ける機序が複数である可能性があることに加えて、それらの確認が困難である可能性が考えられる。従って、間葉系幹細胞加工医薬品等と軟骨細胞の相同使用による軟骨細胞加工製品とでは、有効性の評価、その機序の理解及び製品中の細胞の適用部位における機能に基づくリスクの評価について留意点が異なる可能性があることに注意が必要である。

製品評価については、以下に挙げた試験項目が考えられる。しかしながら、製品によっては例示した試験項目又はマーカーが必要十分とは限らず、逆に不必要な場合もある。さらに必要かつ適切であれば、別の試験項目若しくはマーカーを採用又は追加して設定を検討し、使用する妥当性を説明すること。

### (1) 細胞数及び生存率

出発原料となる軟骨細胞又は間葉系幹細胞は採取組織に由来する量的な制約がある。軟骨細胞は体外培養すると脱分化する傾向を持ち、また間葉系幹細胞も体外培養によりその表現型を変化させる傾向を持つ。いずれの体細胞種も、ドナーの年齢又は長期の培養等の条件により増殖速度が低下する場合もあるため、体外での増殖にも限度があり、最終製品に使用可能な細胞数は、出発原料として得られた細胞の数に応じて量的な制約を持つ。従って、意図する治療部位のサイズに見合った量の最終製品を製造するために十分な量の細胞を確保するためには、原材料又は中間製品中に存在する細胞の数及び生存率について判定基準を設定しておく必要がある。また、最終製品における細胞の生存率についても基準を設定すること。

### (2) 細胞の培養期間の妥当性

培養期間の妥当性及び細胞の安定性を評価するために、予定の培養期間を超えて培養した細胞において脱分化ないし多分化能の減弱、もしくは増殖速度の異常変動等の目的外の変化がないことを適切な細胞指標を用いて示すこと。適用後に体内での増殖及び分化等を期待する場合には、設定された基準による継代数又は分裂回数で期待された機能を発揮することを明らかにすること。

### (3) 確認試験

目的とする体内での有効性（軟骨形成能、軟骨機能等）を達成し、かつ安全性上の問題（意図しない分化、過形成、異常増殖等）を可能な限り回避するとともに、一定の品質及び安定性を保持するために必要な最終製品中の細胞の重要細胞特性指標を定め、これらを用いて最終製品中の細胞が目的の細胞であることを確認すること。確認試験には目的細胞に対する特異性が求められるため、試験に用いる細胞特

性指標は、混入する可能性のある他の細胞では発現していない分子であることが望ましい。組織工学的手法により製造された製品については、マトリックス中、スキャフォールド上等に播種されて製造された最終製品の細胞の生存率・密度・形態学的特徴等を確認すること。なお、最終製品の規格を最も良く実現するために必要な、原材料及び中間製品の重要細胞特性指標を設定することも必要である。量的制約や複雑な品質特性のために、最終製品において細胞の特性を必要十分に評価できない場合は、中間製品（又は原材料）で評価することが選択肢となる場合もある。そのためには、中間製品（又は原材料）の特性が最終製品の品質に関する適正な道標となるという合理性を示すことが必要である。

#### （４）細胞の純度試験

細胞の純度は品質管理における重要な要素であり、他の品質試験と同様、工程の性能、非臨床及び臨床試験結果等に基づき、規格を設定すべきものである。原材料、中間製品、最終製品の各段階における目的細胞については、確認試験で定めた重要細胞特性指標に基づいて定義すること。混入細胞（例えば骨芽細胞、血管内皮細胞、線維芽細胞、その他の採取時に混入する可能性のある細胞）又は原材料・製造工程における幹細胞の意図しない分化により生じた体細胞（様）細胞、未分化細胞又は脱分化細胞、異常増殖細胞、形質転換細胞といった目的細胞以外の細胞の検出及びその混入率の定量法、並びにその安全性を確認する試験方法及び判断基準を設定すること。

#### （５）力学的適合試験

最終製品の段階で軟骨組織と類似した力学特性を持つ等、最終製品の態様によっては最終製品自体に耐荷重性、摺動特性、粘弾性等における適合性が要求される。これらの製品については、各製品の適用方法を考慮した上で必要に応じて力学的適合性を確認するための規格を設定すること。

#### （６）効能を裏付ける品質試験

軟骨再生を目的とした細胞・組織加工医薬品等の最終製品の有効性を担保するためには、最終製品に対する適切な効能試験の設定を検討する必要がある。例えば、最終製品の段階で軟骨組織と類似した力学特性を持つことを期待する組織工学的手法により製造された製品の場合には、直接的に粘弾性特性等の力学的特性を測定することにより、製品の体内における効能を投与前に予測ないし評価することが可能かもしれない。

一方、組織工学的手法によらず軟骨組織とは類似しない力学特性を持つ製品については、体内における有効性の代替指標（Surrogate Marker）を同定し、効能試験に応用することが考えられる。例えば、タイプ II コラーゲン／タイプ I コラーゲンの遺伝子発現比は軟骨細胞の分化の指標とされることがある。ただし、代替指標

の使用に際しては、患者における有効性と代替指標との相関性を予め明らかにすることが必要となる。適用後に体内での増殖及び分化等を期待する場合には、設定された基準による継代数又は分裂回数で期待された機能を発揮することを明らかにすること。

#### (7) 製品の安定性試験

ヒト軟骨細胞加工医薬品等及びヒト間葉系幹細胞加工医薬品等の最終製品又は重要なそれらの中間製品について、保存・流通期間及び保存形態を十分考慮して、細胞の生存率及び効能を裏付ける代替指標等を指標に実保存条件での安定性試験を実施し、貯法及び有効期限を設定し、その妥当性を明らかにすること。特に凍結保管及び解凍を行う場合には、凍結及び解凍操作により製品の解凍後の培養可能期間や品質への影響がないかを確認すること。また、必要に応じて標準的な製造期間を超える場合や標準的な保存期間を超える長期保存についても検討し、安定性の限界を可能な範囲で確認すること。ただし、製品化後直ちに使用するような場合はこの限りではない。

また、原材料・中間製品及び最終製品を運搬する場合には、それぞれの条件と手順(容器、輸送液、温度管理等を含む)等を定め、その妥当性について明らかにすること。

#### (8) 非細胞材料及び最終製品の生体適合性

製品に関係する非細胞材料については、細胞とともに最終製品の一部を構成するもの(マトリックス、医療材料、スキャフォールド、支持膜、ファイバー、ビーズ等)だけでなく、製造工程中で細胞と接触するもの及び適用時に使用されるもの(局所封入用の膜、フィブリン糊等)に関しても、材料自体の品質・安全性に関する知見について明らかにするとともに、生体適合性等、患者及び製品中の細胞との相互作用に関する知見について明らかにすること。また、最終製品総体についても患者の細胞組織、特に適用部位周辺組織との相互作用について評価すること。また、最終製品の一部を構成する非細胞材料の、製造工程中(培地中)及び体内での分解特性、体内での再吸収特性、分解物の安全性に関して適切な情報を提供すること。特に、生体吸収生材料を用いる場合には、分解生成物に関して必要な試験を実施すること。非細胞材料の生体適合性については、ISO10993-1、JIS T 0993-1 又は ASTM F 748-04 等を参考にすること。

#### (9) 細胞の造腫瘍性・過形成

製品中の細胞に由来する腫瘍は適用部位における物理的障害となる恐れがあること、宿主の正常な生理機能に対し悪影響を及ぼす可能性があること等から、悪性腫瘍のみならず、良性腫瘍を含む腫瘍形成及び過形成の可能性を検討すること。

試験により造腫瘍性を評価する方法としては、例えば核型分析、軟寒天コロニー

形成試験、免疫不全動物における腫瘍形成能試験等が挙げられる。また、既定の培養期間を超えて培養した細胞について、目的外の形質転換や増殖速度の異常亢進がないことを明らかにすることも重要である。なお、免疫不全動物における腫瘍形成能試験においては、移植した細胞が体内で軟骨を形成した場合も腫瘍のように見えることがあるので、形態的特徴だけでなく組織病理学的特徴による評価も検討すること。

間葉系幹細胞等、軟骨細胞へと分化しうる細胞又は分化した軟骨細胞を含んだ細胞・組織加工医薬品等の造腫瘍性については、複数の試験法による評価の必要性を検討すること。核型分析、免疫不全動物における腫瘍形成能試験については、それぞれ An International System for Human Cytogenic Nomenclature (ISCN2005)、WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-seventh Report (1998)等を参考にすることが考えられるが、試験法の妥当性については、製品の特性やその時点での技術レベル等に応じて検討を行うこと。なお、核型分析において細胞・組織を採取したドナーの年齢や原疾患によっては、ある頻度で染色体異常が生じている場合があるので、染色体異常が認められた場合にそれがドナー背景に起因するのか、あるいは培養に起因するのかを明らかにできるような試験計画の立案を検討すること。なお、造腫瘍性が疑われた場合の他、使用する原材料や製造方法によっては、がん原性の検討が必要な場合もあるかもしれない。

## 6. 効力又は性能を裏付ける試験について

一次薬力学試験 (Primary Pharmacodynamics / Proof-of-Concept Study) として、ヒト軟骨細胞加工医薬品等又はヒト間葉系幹細胞加工医薬品等の機能発現、作用持続性及び医薬品等として期待される臨床効果の実現可能性 (Proof of Concept) を示すこと。また、適当な動物由来細胞・組織製品モデル又は関節疾患モデルがある場合には、それを用いて治療効果を検討すること。治療効果の評価方法には例えば ICERS スコア、O' Driscoll スコア、Wakitani スコア等を利用することが考えられるが、妥当性については検討を行うこと。

## 7. 体内動態について

いかなる細胞・組織加工医薬品等においても製品に由来する細胞が意図しない生体内分布を示すかどうかは安全上の懸念となる。従って、ヒト軟骨細胞加工医薬品等又はヒト間葉系幹細胞加工医薬品等を構成する細胞・組織についても、技術的に可能で科学的合理性のある範囲で、実験動物での分布、吸収、遊走、生着等の体内動態に関する試験を実施すること。試験を実施しない場合には、その妥当性を示すこと。

## 8. 臨床試験 (治験)

臨床データパッケージ及び治験実施計画書は、対象疾患、目的とする効能及び効果、当該治療法に期待される臨床上的位置づけ等に応じて、非臨床データ等も踏まえて適

切に計画されるべきである。必要に応じて、医薬品医療機器総合機構の対面助言を利用すること。

## 参考資料2 ISO TC150 および TC194 における審議の現状





## 国際標準化機構

(International Organization for Standardization、

- 工業分野の国際的な標準規格を策定する民間非営利団体(除:電気分野)
- 本部:ジュネーブ(スイス)
- 各国1機関が参加可能
- 230以上の専門委員会(TC)
  - 下部組織…… 分科委員会(SC)
  - 作業グループ(WG)

これらの組織で規格案が審

国際標準化機構で策定された国際標準規格(ISO, International Standard)には、ISO xxxx:xxxx という形式(xxxxは数字と制定/改定年、さらに末尾に識別子がつく場合もある)で名称がつけられる。

ほかに、一般仕様書(PAS)、技術仕様書(TS)、技術報告書(TR)などがある。

\* 電気分野の標準規格は国際電気標準会議(IEC)によって策定される。また、双方に関連する分野は、ISO/IEC JTC 1(合同技術委員会)を作り標準化を行っている。

## 専門委員会(Technical committees : TC)

### 代表例

- TC 1: Screw
- TC 8: Ships and marine technology
- TC 17: Steel
- TC 20: Aircraft and space vehicle
- TC 42: Photography
- TC 61: Plastics
- TC 229: Nanotechnology

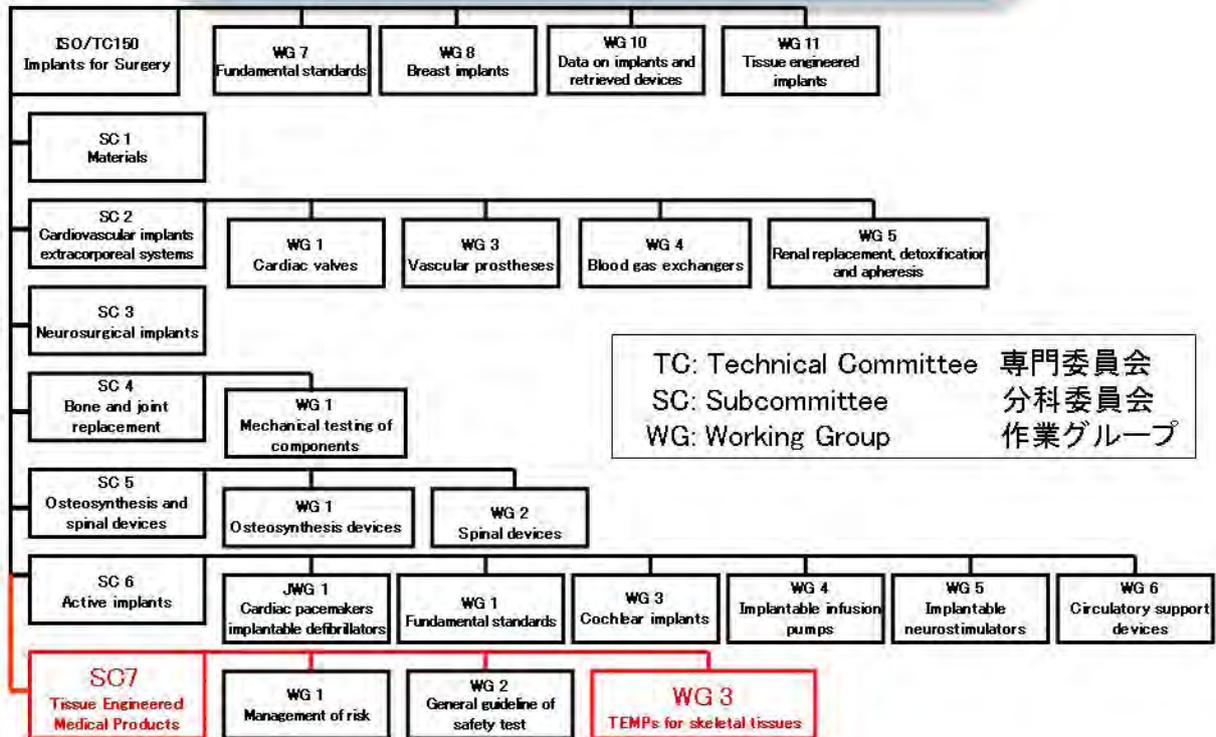
### 組織工学に関連するTC

TC 150: Implants for surgery(外科用インプラント)

TC 194: Biological evaluation of medical devices

## Tentative structure of ISO/ TC 150

3



## ISO TC150 SC7

4

English title: Tissue-engineered medical products

French title: Produits médicaux issus de l'ingénierie tissulaire

Status: Active

Technical Sector: Health and Medicine

Secretariat: [JISC](#) Japanese Industrial Standards Committee

日本工業標準調査会

P-Member: [AFNOR \(France\)](#)  
[ANSI \(USA\)](#)  
[BSI \(United Kingdom\)](#)  
[DIN \(Germany\)](#)  
[JISC \(Japan\)](#)  
[KATS \(Korea, Republic of\)](#)  
[NBN \(Belgium\)](#)  
[NEN \(Netherlands\)](#)  
[ON \(Austria\)](#)  
[SCC \(Canada\)](#)  
[SIS \(Sweden\)](#)  
[SNV \(Switzerland\)](#)

O-Member: [ASRO \(Romania\)](#)  
[SA \(Australia\)](#)

ISO TC150 SC7 WG3  
TEMPs for skeletal

In vivo bone formation in porous materials  
using rat mesenchymal cells

---

Quantification of sulfated glycosaminoglycans  
(sGAG) in regenerated articular cartilage

---

Quantification of sulfated glycosaminoglycans  
(sGAG) in regenerated articular cartilage

- *Standardization to evaluate tissue regeneration of cartilage*

Takashi USHIDA, Ph.D

School of Medicine, University of Tokyo  
Tokyo, Japan

## How to measure sGAG

- Survey of related articles -

68 articles were picked up among the articles published from 2002 to 2005, by 3 keywords; cartilage, scaffold and tissue engineering.



30 articles measured and evaluated sGAG (or proteoglycan) contents.

DMMB dye binding assay	16	
Alcian Blue dye binding assay	1	
RT-PCR	11	
HPLC		1
Aggrecan intensity		1

## Metachromasy of DMMB by binding sGAG

DMMB

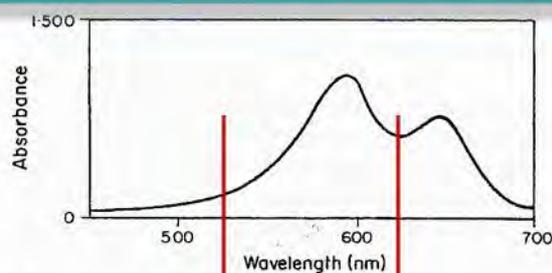


FIGURE 1. *Dye solution scan.*

DMMB + sGAG

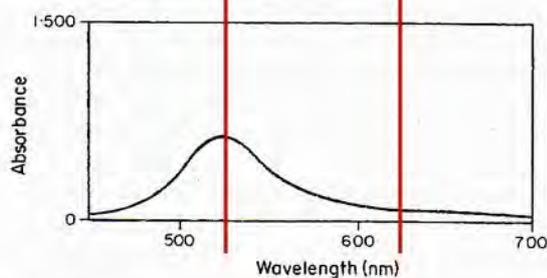


FIGURE 2. *Glycosaminoglycan (GAG) dye complex scan.*

## How to pre-treat test samples



### Pulverization

To pound or grind to a powder.

### Lyophilization

Freeze-drying, a method of drying that significantly reduces loss of activity or other damage.

### Dissection

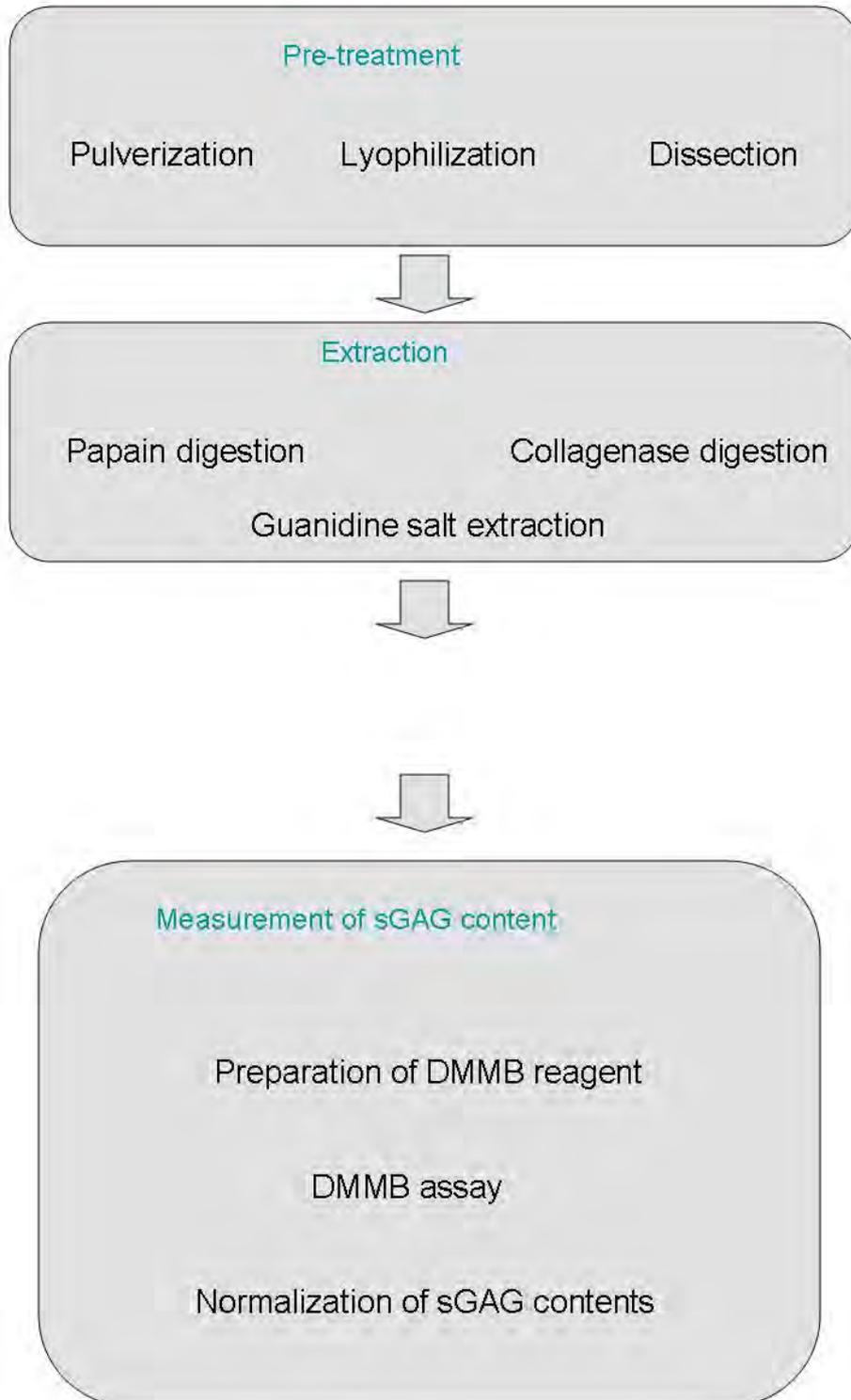
To cut specimens into small pieces by a cutter.

## How to extract sGAG from test samples

Proteinase K	4
Papain	9
Chondroitinase ABC	1
Guanidine	2
Not specified	1

We propose additionally to use [collagenase](#).

## Protocol of sGAG measurement



## Round robin test - Regenerated cartilage constructs -



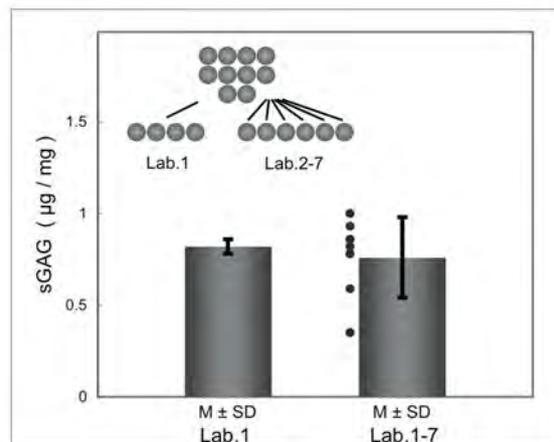
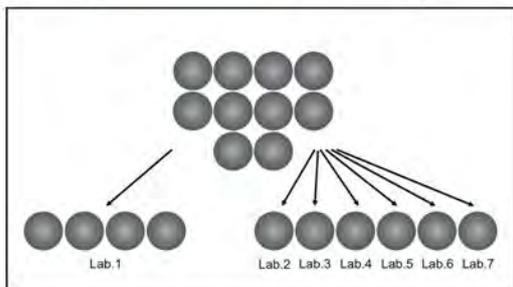
Construct(300 µ l)

Construct(1000 µ l)

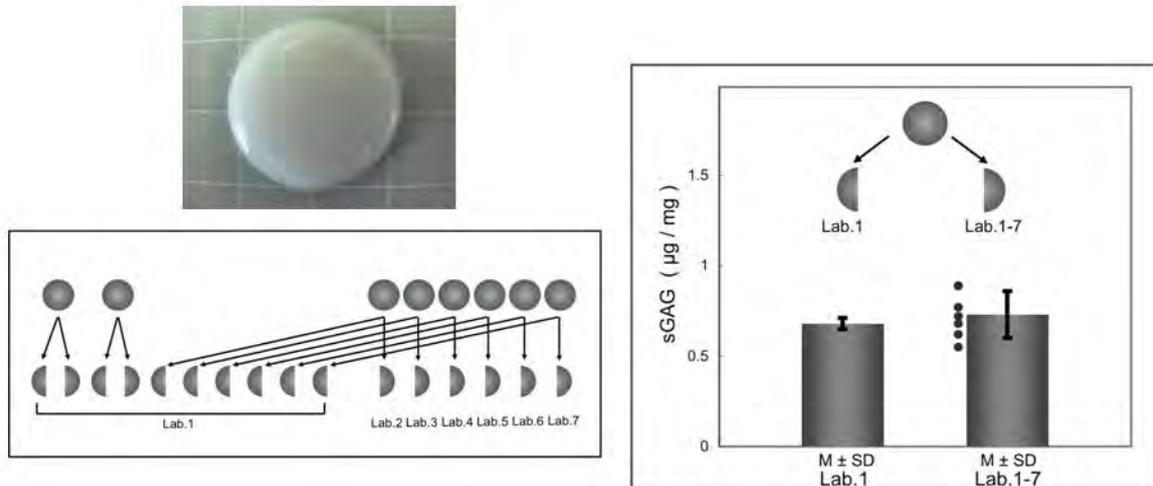
Construct : Atelocollagen 2.4 %  
+ Bovine chondrocytes ( 2 X 10<sup>6</sup> cells / ml)

Medium : DMEM + FBS 10% + L-ascorbic acid 0.1 mM  
+ Antibiotic-Antimycotic 1 %

## Round robin test 1 using constructs (300 µl)



## Round robin test 2 using constructs (1000 $\mu$ l)



## 7 laboratories participating the round-robin test

1. Center for Disease Biology and Integrative Medicine (CDBIM),  
Graduate School of Medicine, (The) University of Tokyo, Tokyo, Japan
2. Department of Cartilage & Bone Regeneration (Fujisoft)  
Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan
3. Research Institute for Cell Engineering, National Institute of Advanced  
Industrial Science and Technology, Hyogo, Japan
4. Department of Orthopaedic surgery, Nara Medical University, Nara, Japan
5. Medical Center for Translational Research, Osaka University Hospital,  
Osaka, Japan
6. Department of Dental and Medical Biochemistry,  
Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan
7. Japan Tissue Engineering Co., Ltd. Aichi, Japan



**ISO/TC 150/SC 7 Tissue engineered  
medical products**

THE MEETING IN ORLANDO,  
USA ON 16TH SEPTEMBER 2010

**Resolution 34 (Orlando Resolution 5)**

PWI 13019 “Quantification of sulphated glycosaminoglycans (sGAG) for evaluation of chondrogenesis” remains as PWI. Regarding this document, TC 150/SC 7 needs to discuss with TC 194 for coordination of area of responsibility of the two committees. The proposal will be further improved in accordance with comments of the recent vote and the current circulation among WG 3 members.



**ISO/TC 150/SC 7 Tissue engineered  
medical products**

THE MEETING IN ORLANDO,  
USA ON 16TH SEPTEMBER 2010

**Resolution 35 (Orlando Resolution 6)**

Recommendation 3: ISO/TC 150/SC 7 N 43 “Tissue-engineered medical products –Evaluation of anisotropic structure of articular cartilage using DT (Diffusion Tensor)-MR imaging” obtained enough positive votes. The proposal will be further improved in accordance with comments of Page 3 the recent vote and ISO directive toward TR. The style of the document shall be adjusted to the ISO format. Other information regarding MR imaging including that from US should be added to the document.



**ISO/TC 150/SC 7 Tissue engineered  
medical products**

THE MEETING IN ORLANDO,  
USA ON 16TH SEPTEMBER 2010

**Resolution 36 (Orlando Resolution 7):**

ISO/TC 150/SC 7 appreciates the presentation on “[Evaluation methods for time dependent regeneration process of articular cartilage using localized multi-voxel MRS](#)” by Dr. K. Homma, Japan as a future [new work item proposal](#) for further consideration. The work item will be submitted as soon as possible.

この報告書は、平成22年度に独立行政法人 産業技術総合研究所が、経済産業省から委託を受けて実施した成果を取りまとめたものです。

— 禁無断転載 —

平成22年度 戦略的技術開発委託費  
医療機器開発ガイドライン策定事業  
(医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業)  
再生医療分野・組織(軟骨)再生における有効性評価技術  
開発WG報告書

連絡先

〒100-8901

東京都千代田区霞が関1-3-1

経済産業省商務情報政策局サービス産業課 医療・福祉機器産業室

TEL:03-3501-1562

FAX:03-3501-6613

URL:<http://www.meti.go.jp/>

発行

〒305-8566

茨城県つくば市東1-1-1

独立行政法人 産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門

医療機器開発ガイドライン検討実務委員会

TEL/FAX:029-861-7014

E-Mail:[human-ws@m.aist.go.jp](mailto:human-ws@m.aist.go.jp)