

平成26年度経済産業省委託事業

平成26年度未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業
(医療機器等に関する開発ガイドライン策定事業)

事業報告書

平成27年3月

独立行政法人 産業技術総合研究所

序

超高齢社会を迎え、長寿と高いQOLの両立を実現する医療技術に対する国民の期待はますます高まっている。経済財政諮問会議においても、健康寿命を実現し、男女とも生涯に渡って能力を発揮できる環境づくりを行うことが我が国の中長期的発展につながるとしている。そして、健康寿命世界一を達成すると同時に、健康・医療分野に係る産業を育成し我が国経済の成長に寄与するため、平成25年8月に健康・医療に関する成長戦略の推進及び医療分野の研究開発の司令塔機能をもつ健康・医療戦略推進本部が内閣総理大臣を本部長として設置された。

健康・医療戦略においては、医薬品・医療機器は健康寿命延伸のみならず、経済成長にも寄与すると期待されており、効率的な実用化研究を実施するため、医療機器に関する開発・評価手法に係る研究の推進や、医療現場のニーズに応える医療機器の開発・改良について、臨床評価、薬事、実用化までの一貫した取組を推進することがうたわれている。平成17年度に設置された、経済産業省「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」および厚生労働省「次世代医療機器評価指標検討会」はこういった動きの先駆的取組みであり、すでに多くの実績を積んできた。

(独)産業技術総合研究所は経済産業省より平成26年度「未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業」を受託し、選定分野に関してガイドライン作成のための実務委員会を構成した。また、関連の医学系・工学系学会および関連企業からの専門家を中心としたワーキンググループを組織し、医療機器開発における開発ガイドライン策定のための問題点の抽出と討議を行った。加えて、諸外国における医療機器に関する基準やガイドラインの調査や評価の実証試験を実施してガイドラインの策定に反映させた。これらの結果、ここに5件の開発ガイドライン(案)(改訂版を含む)を提案するに至った。

本報告書はこれらの経緯をまとめたもので、医療機器産業の活性化につながる一助になれば幸いである。

最後に、これらの成果は、各開発WG委員のご尽力によるところが大きく、ここに感謝申し上げる次第である。

平成27年3月

独立行政法人 産業技術総合研究所
医療機器開発ガイドライン事業実務委員会
委員長 赤松 幹之

目次

I. 事業目的.....	1
II. 事業の背景.....	3
III. 事業内容.....	5
IV. 実施体制.....	6
V. 事業成果.....	15
V-1-1 再生医療（ヒト細胞製造システム）.....	16
V-1-2 体内埋め込み型材料（高生体適合性[カスタムメイド]他関節インプラント）.....	25
V-1-3 体内埋め込み型材料（高生体適合性[カスタムメイド]脊椎インプラント）.....	35
V-1-4 体内埋め込み型材料（積層造形医療機器）.....	45
V-1-5 プラズマ応用技術（プラズマ処理機器）.....	59
V-1-6 ナビゲーション医療（PDT機器）.....	73
V-1-7 ナビゲーション医療（再発食道がんPDT機器トレーニング）.....	79
V-2 開発ガイドライン普及啓発活動.....	89
V-2-1 医療機器ガイドライン活用セミナー.....	89
V-2-2 テーラーメイド医療用診断機器.....	101
V-2-3 その他の普及啓発活動.....	140
VI. 事業の成果と今後への課題.....	141

I. 事業目的

我が国の医療機器産業はここ二十年来、輸入超過の状態が続き、産業界は新技術開発への機運が乏しい。新規開発する技術が革新的であればあるほど、事業者にとって試験内容や審査期間を事前に予測することが困難となり、産業の発展に歯止めをかけている。これにはさまざまな原因が考えられるが、高度医療機器の臨床導入の迅速化を図るためには、開発の迅速化と薬事審査の迅速化と保険収載の迅速化を、バランスよく推進する仕組みが必要である。

これに対応するために経済産業省と厚生労働省が連携して、今後の臨床において有益で産業の育成に寄与すると想定される、次世代医療機器の開発から承認審査までを円滑かつ迅速に推進するための策を検討し、その一環として本事業の主眼である次世代医療機器に対する開発ガイドラインの策定と評価指標の作成を推進することになった。

経済産業省に医療機器開発ガイドライン評価検討委員会を、また、厚生労働省に次世代医療機器評価指標検討会を設置し、両者が連携して本事業を推進する。両会は常に合同で開催され、情報の共有と同一の議論が成される。前者においては次世代医療機器の円滑な開発と薬事申請に寄与することを目的とした開発ガイドラインの策定を、一方、後者においては迅速な薬事審査に寄与することを目的とした評価指標の作成を主眼とする。

本事業では、医療機器開発ガイドライン評価検討委員会から指示を受け、当該分野に精通する有識者で構成する開発ワーキンググループを組織し、当該機器および関連技術に関して国内外の開発状況や薬事承認状況の調査分析、適切な試験法の選定、必要な実証試験などを実施し、その結果を背景に、必要不可欠な開発ガイドラインなどを戦略的に策定した。

平成26年度における本事業の全活動を総括報告する。

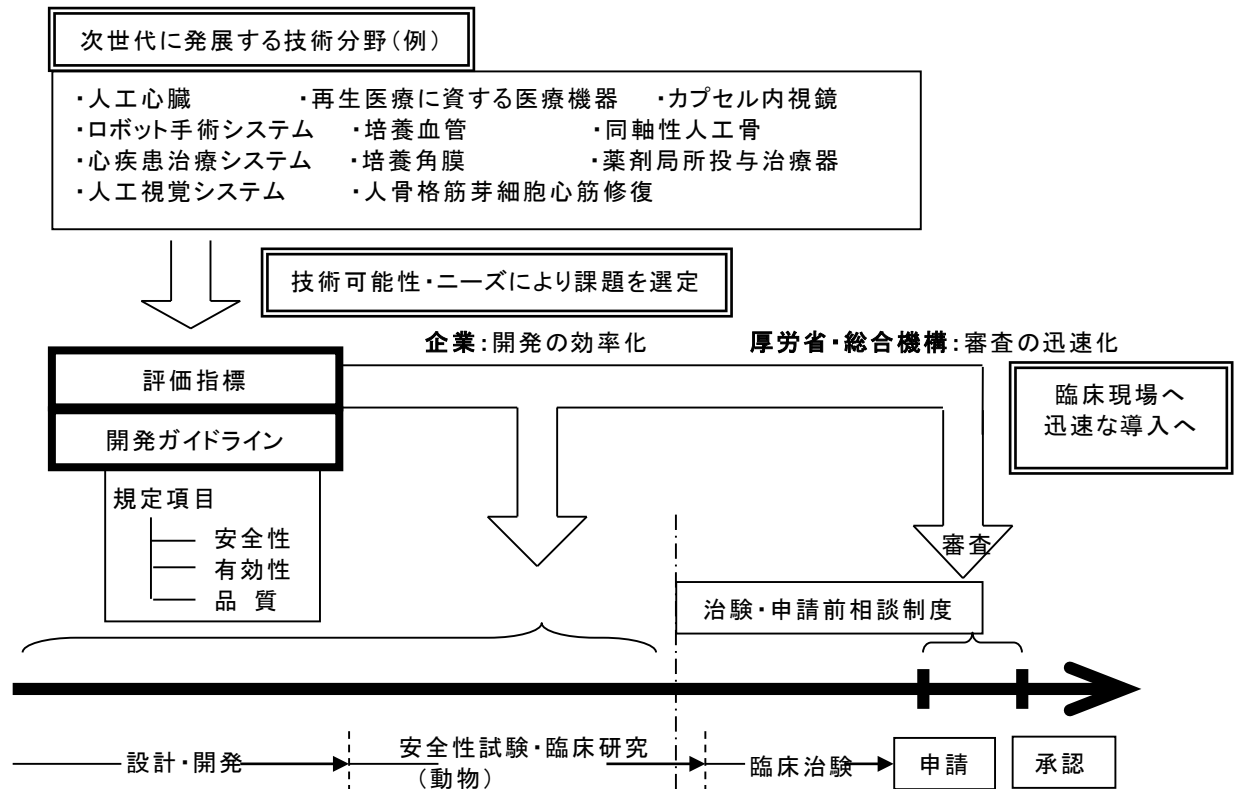
次世代医療機器評価指標検討会(厚生労働省) /
医療機器開発ガイドライン評価検討委員会(経済産業省) 合同検討会について

- 厚生労働省：審査の迅速化の観点
- 経済産業省：開発の迅速化の観点

	開催日	議 題
第 1 回	平成 17 年 8 月 4 日	<ul style="list-style-type: none"> ・各検討会の設置趣旨について ・評価指標ガイドラインについて ・評価ガイドライン設定の対象候補について
第 2 回	平成 17 年 9 月 13 日	<ul style="list-style-type: none"> ・「評価指標ガイドライン」を作成する分野について ・「評価指標ガイドライン」の作成体制及び方向性について
第 3 回	平成 18 年 3 月 16 日	<ul style="list-style-type: none"> ・各WGでの検討状況報告について ・次年度の検討事項について
第 4 回	平成 18 年 6 月 15 日	<ul style="list-style-type: none"> ・「評価指標ガイドライン」を作成する分野について ・平成 17 年度WG 報告書について
第 5 回	平成 18 年 11 月 24 日	<ul style="list-style-type: none"> ・各WGでの検討状況報告について ・今後の進め方について
第 6 回	平成 19 年 5 月 21 日	<ul style="list-style-type: none"> ・平成 18 年度各WGでの検討結果報告について ・厚生労働省、経済産業省における今後の対応方針について ・平成 19 年度事業の進め方について
第 7 回	平成 20 年 3 月 24 日	<ul style="list-style-type: none"> ・各WGでの検討状況報告について ・今後の進め方について
第 8 回	平成 21 年 3 月 17 日	<ul style="list-style-type: none"> ・各WGでの検討状況報告について ・今後の進め方について
第 9 回	平成 22 年 3 月 15 日	<ul style="list-style-type: none"> ・平成 21 年度各WGでの検討状況報告について ・今後の進め方について
第 10 回	平成 23 年 3 月 7 日	<ul style="list-style-type: none"> ・平成 22 年度各WGでの検討状況報告について ・今後の進め方について
第 11 回	平成 24 年 3 月 9 日	<ul style="list-style-type: none"> ・平成 23 年度各WGでの検討状況報告について ・今後の進め方について
第 12 回	平成 25 年 3 月 4 日	<ul style="list-style-type: none"> ・平成 24 年度各WGでの検討状況報告について ・今後の進め方について
第 13 回	平成 26 年 3 月 10 日	<ul style="list-style-type: none"> ・平成 25 年度各WGでの検討状況報告について ・今後の進め方について
第 14 回	平成 27 年 2 月 19 日	<ul style="list-style-type: none"> ・平成 26 年度各WGでの検討状況報告について ・今後の進め方について

検討すべき課題は次世代技術分野の中から選定し、これらの技術分野に関する調査・検討等の支援、必要に応じて工学的支援、実証試験等を行うこととした。本委託事業では、そのうち審査までの開発の効率化についてガイドラインを検討する。

次世代医療機器評価指標及び開発ガイドラインの整備



注) 総合機構: 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

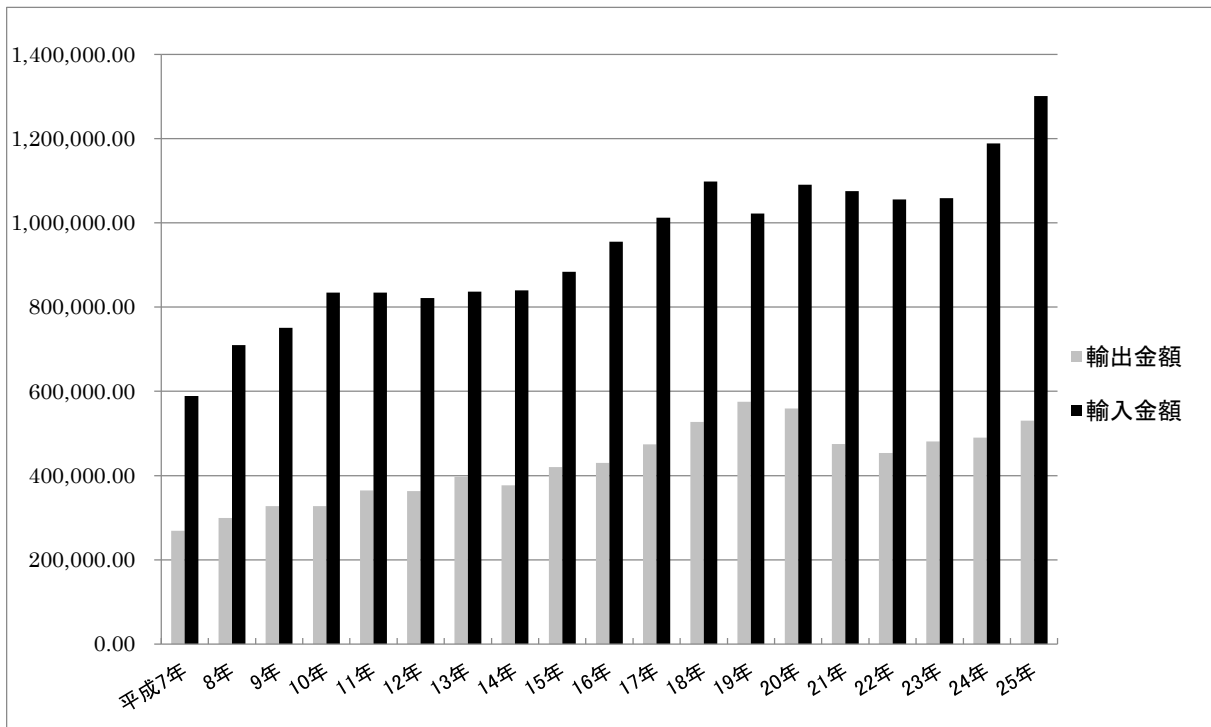
II. 事業の背景

我が国の医療機器の市場においては、20年以上にわたり輸入超過が続いているが、我が国の極めて高い工業生産技術やIT機器生産技術から見て、その原因は高度医療機器の技術開発力や生産力が低いことではないことは明らかである。診断用医療機器もかつての国際競争力を失いつつあり、治療用医療機器では欧米から10年遅れていると言われて久しい。例えば、循環器領域で臨床使用されている人工弁やペースメーカーは、すべて欧米諸国からの輸入に依存しており、しかも旧式なデバイスしか使われておらず、我が国で新規開発された製品で臨床使用されているものは皆無である。

その原因の一つは、研究施設や開発企業が高度管理医療機器(クラスⅢ、Ⅳ)に分類される医療機器の開発を開始してから、その機器が臨床治験を経て市販製品として市場に提供できるようになるまでに、我が国では所要時間の予測が立たず、長時間を要する場合もあり、さらに経済的な

予測も立たないことだと考えられている。

医療機器の輸出入額
(薬事工業生産動態統計より)



また、我が国での医療機器製品の価値評価（アセスメント）が、研究開発から臨床応用まで一貫して、体系的に行われていないことも一因である。近年、外国製品に押され気味の医療産業の振興策に関わる議論が始まっており、ここで医療機器の適正評価の仕組みの検討を行うことは大きな意義がある。研究開発の中心となる前臨床試験の円滑な推進、および製品化に関わる支援を目的に、リスクとベネフィットの議論などを含め、医療機器の評価プロセスについて、関係者間で共通認識をもつ仕組みを構築することが必要である。

本事業により、医療機器開発に関わるガイドラインが策定され、それが普及することにより、研究開発から薬事承認に至るプロセスが明確化されれば、供給者のリスク低減や新たなビジネスチャンスの拡大が期待される。

Ⅲ. 事業内容

本事業の実施計画に対応して、次の内容を実施した。

1. 開発ガイドライン案策定
2. 普及啓発活動

1. 開発ガイドライン案策定

この事業全般の企画・推進を図るため、外部有識者等で組織する「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」を編成した。同委員会と厚生労働省に設置された「次世代医療機器評価指標検討会」との合同検討会において、評価指標の作成と開発ガイドラインの策定方針が定められ、下記の課題が本年度の医療機器開発ガイドラインの検討課題として選定された。

- 再生医療（ヒト細胞製造システム）
- 体内埋め込み型材料（高生体適合性[カスタムメイド]他関節インプラント）
- 体内埋め込み型材料（高生体適合性[カスタムメイド]脊椎インプラント）
- 体内埋め込み型材料（積層造形医療機器）
- プラズマ応用技術（プラズマ処置機器）
- ナビゲーション医療（PDT機器）
- ナビゲーション医療（再発食道がんPDT機器トレーニングシステム）

これらの課題に関して、関連する医学系学会、工学系学会、開発企業等の専門的知見を有する外部有識者で構成される開発ガイドラインWGを編成・開催した。厚生労働省の事業に基づいて設置された審査ワーキンググループと連携して、開発者および審査関係者に有益な事項に関して技術的側面に関する開発ガイドライン案を検討した。必要に応じて各種評価試験、ヒアリング・調査などを実施した。合同検討会を開催してその成果を報告した。本成果報告書およびWGごとの詳細版の成果報告書を取りまとめた。

2. 普及啓発活動

開発ガイドラインの普及啓発活動として、以下を実施した。

（1）セミナー開催

以下の既刊の開発ガイドラインにつき、医療機器関連の開発者等を対象とするセミナーを開催した。

- 遺伝子発現解析用DNAチップ開発ガイドライン
- ヘルスソフトウェア開発の基本的考え方ガイドライン（手引き）

前者に関して普及活動ワーキンググループを編成・開催してセミナーの内容検討及び解説テキストを編集した。

（2）本事業に関するウェブページの整備

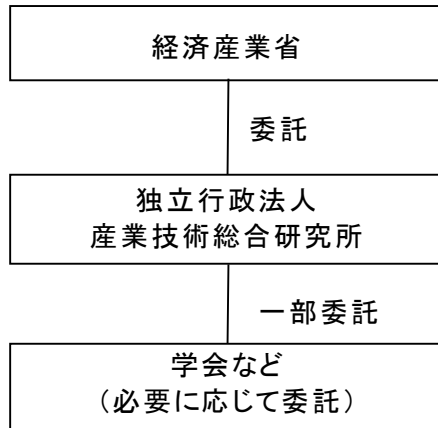
新たに専用のアドレスを取得してガイドラインの広報、普及啓発をはかった。

(3) 開発ガイドラインテーマの候補募集

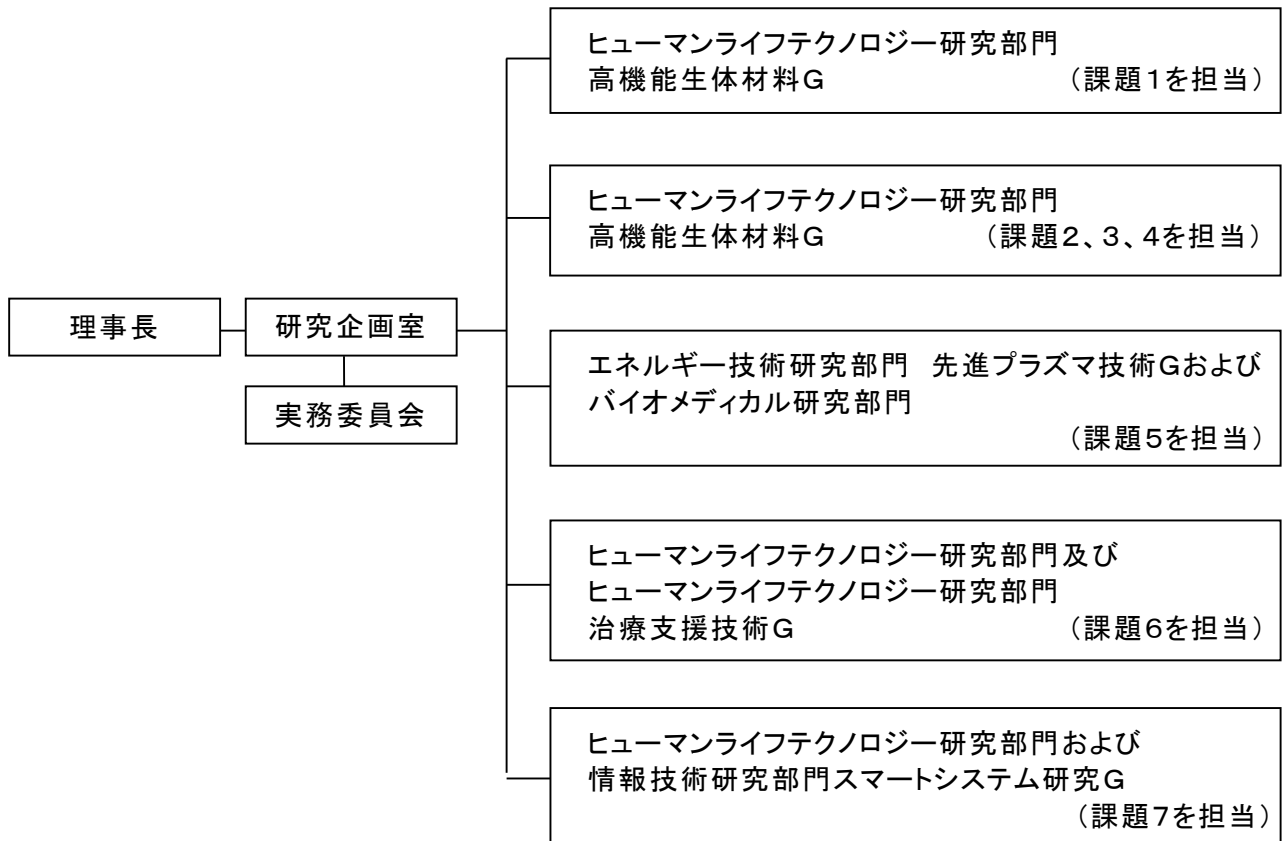
上記ウェブページ上にて新規に開発ガイドラインを策定すべき医療機器等の一般公募を開始した。

IV. 実施体制

(1) 研究体制スキーム



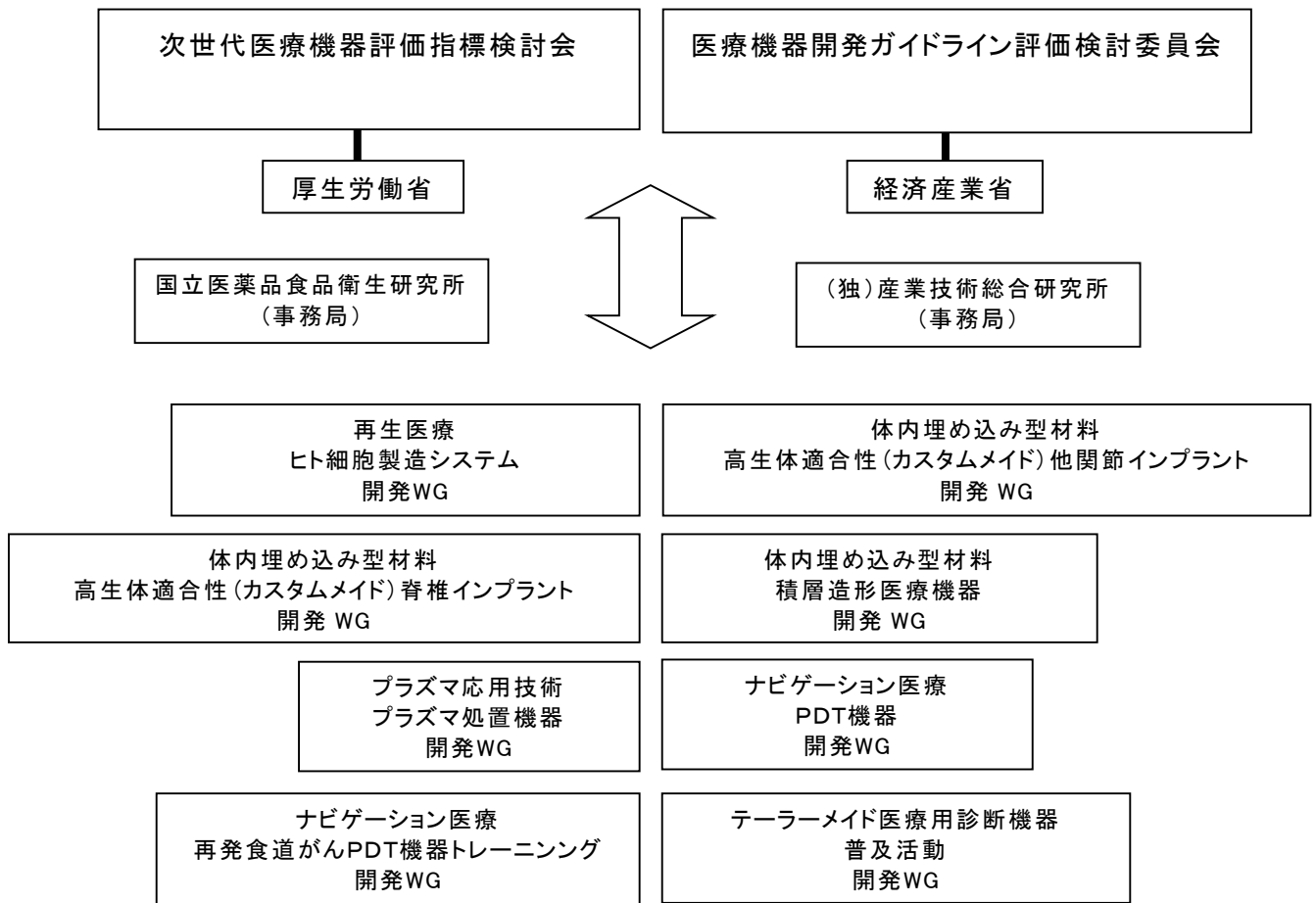
(2) 法人内体制スキーム



(3) 設置したワーキンググループ (WG)

- 課題 1 再生医療 (ヒト細胞製造システム) 開発WG
- 課題 2 体内埋め込み型材料
(高生体適合性 [カスタムメイド] 他関節インプラント) 開発WG
- 課題 3 体内埋め込み型材料
(高生体適合性 [カスタムメイド] 脊椎インプラント) 開発WG
- 課題 4 体内埋め込み型材料 (積層造形医療機器) 開発WG
- 課題 5 プラズマ応用技術 (プラズマ処置機器) 開発WG
- 課題 6 ナビゲーション医療 (PDT機器) 開発WG
- 課題 7 ナビゲーション医療
(再発食道がんPDT機器トレーニング) 開発WG
- 普及活動 1 テーラーメイド医療用診断機器 普及活動WG

医療機器評価指標作成・開発ガイドライン策定事業の進め方



(4) WG委員名簿 (○印は座長、五十音順、敬称略)

1) 再生医療(ヒト細胞製造システム)開発WG

- 浅野 茂隆 早稲田大学 招聘研究教授
牛田 多加志 東京大学大学院 医学系研究科
疾患生命工学センター 再生医療工学部門 教授
梅澤 明弘 (独) 国立成育医療研究センター 再生医療センター センター長
紀ノ岡 正博 大阪大学大学院 工学研究科
生命先端工学専攻 生物プロセスシステム工学領域 教授
小久保 護 澁谷工業(株) 再生医療システム本部 参与技監
齋藤 充弘 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター 講師
高木 睦 北海道大学大学院 工学研究院
生物機能高分子部門 生物工学講座 細胞培養工学研究室 教授
高橋 恒夫 京都大学 再生医科学研究所
幹細胞研究部門 胚性幹細胞研究分野 客員教授
田村 知明 オリンパス(株)
医療技術開発第二本部 医療探索部 探索2グループ 課長
中嶋 勝己 川崎重工業(株) マーケティング本部
MDプロジェクト部 MD技術開発室長
畠 賢一郎 (株) ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 常務取締役 事業開
発室長
平澤 真也 日本エアーテック(株) 代表取締役社長
水谷 学 (株) 早稲田大学アカデミックソリューション 客員研究員
若松 猪策無 (株) メディネット CP(セルプロセッシング)部 信頼性保証室
開発WG事務局
廣瀬 志弘 (独) 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
高機能生体材料グループ 主任研究員
伊藤 弓弦 (独) 産業技術総合研究所 幹細胞工学研究センター
器官発生研究チーム 研究チーム長
弓場 俊輔 (独) 産業技術総合研究所 健康工学研究部門
組織・再生工学研究グループ 研究グループ長

2) 体内埋め込み型材料

(高生体適合性[カスタムメイド]他関節インプラント)開発WG

- 石坂 春彦 ナカシマメディカル(株) 薬事品証部 部長
伊藤 泰之 東海部品工業(株) 専務取締役
伊藤 由美 日本ストライカー(株)

- 薬事・臨床開発統括本部 シニアディレクター
 上野 勝 京セラメディカル（株） 品質保証統括部 部長
 小川 哲朗 オリンパステルモバイオマテリアル（株） 代表取締役社長
 齋藤 知行 公立大学法人横浜市立大学大学院 医学研究科 運動器病態学 教授
 佐藤 徹 （株）オーミック 取締役社長
 ○ 勝呂 徹 （一社）日本人工関節研究所リウマチ治療研究所 所長
 鈴木 昌彦 千葉大学 フロンティア医工学センター 教授
 関口 昌之 東邦大学 医学部 整形外科学教室 准教授
 田中 康仁 奈良県立医科大学 整形外科教室 教授
 藤田 正弘 ミズホ（株） 五泉工場 技術部技術二課 課長
 松下 隆 帝京大学 医学部 整形外科 主任教授
 龍 順之助 総合東京病院 顧問
 若林 尚伸 バイオメット・ジャパン（株） 研究開発部 部長
 開発WG事務局
 岡崎 義光 （独）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
 高機能生体材料グループ 上級主任研究員

3) 体内埋め込み型材料

（高生体適合性[カスタムメイド]脊椎インプラント）開発WG

- 飯田 尚裕 獨協医科大学越谷病院 整形外科 准教授
 石坂 春彦 ナカシマメディカル（株） 薬事品証部 部長
 伊藤 宏 ミズホ（株） 五泉工場 技術部技術開発管理 スペシャリスト
 伊藤 泰之 東海部品工業（株） 専務取締役
 伊藤 由美 日本ストライカー（株） 薬事・臨床開発統括本部
 シニアディレクター
 上野 勝 京セラメディカル（株） 品質保証統括部 部長
 大川 淳 東京医科歯科大学大学院 整形外科学 教授
 小川 哲朗 オリンパステルモバイオマテリアル（株） 代表取締役社長
 佐藤 徹 （株）オーミック 取締役社長
 勝呂 徹 （一社）日本人工関節研究所リウマチ治療研究所 所長
 須藤 英毅 北海道大学大学院 医学研究科 脊椎・脊髄先端医学講座 特任准教授
 富田 正人 センチュリーメディカル（株）
 営業第7部 マーケティングチーム 責任者
 ○ 野原 裕 獨協医科大学 副学長
 長谷川 和宏 医療法人愛仁会 新潟脊椎外科センター センター長
 松山 幸弘 浜松医科大学医学部附属病院 整形外科 教授
 山崎 正志 筑波大学 医学医療系 整形外科 教授

若林 尚伸 バイオメット・ジャパン（株） 研究開発部 部長

開発WG事務局

岡崎 義光 （独）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
高機能生体材料グループ 上級主任研究員

4) 体内埋め込み型材料（積層造形医療機器）開発WG

天谷 浩一 （株）松浦機械製作所 取締役 技術本部長

石坂 春彦 ナカシマメディカル（株） 薬事品証部 部長

稲葉 裕 公立大学法人 横浜市立大学附属病院 整形外科 准教授

上野 勝 京セラメディカル（株） 品質保証統括部長

大河内 均 福田金属箔粉工業（株） 技術本部 研究開発部 新商品開発室 室長

大塚 昌助 日本歯研工業（株） 代表取締役社長

大橋 善久 （株）大阪チタニウムテクノロジーズ 高機能材料開発部 部長

小川 厚 JFEテクノリサーチ（株） インプラント材料評価センター長

小川 哲朗 オリンパステルモバイオマテリアル（株） 代表取締役社長

小田 豊 東京歯科大学 名誉教授

楫野 良知 金沢大学 整形外科

佐々木 清幸 佐川印刷（株） 新規事業・技術開発室次長

○ 勝呂 徹 （一社）日本人工関節研究所リウマチ治療研究所 所長
東邦大学 名誉教授

高岸 憲二 群馬大学大学院 医学系研究科 整形外科学 教授

鄭 雄一 東京大学大学院 工学系研究科 教授

中村 卓司 東邦大学 整形外科 准教授 人工関節センター長

中村 英文 エプソンアトミックス（株） MIM開発技術部 部長

新野 俊樹 東京大学 生産技術研究所 教授

橋本 淳 （独）国立病院機構 大阪南医療センター 免疫疾患センター 部長

樋口 鎮央 和田精密歯研（株） 常務取締役 生産本部長

藤林 俊介 京都大学大学院 医学研究科 整形外科 講師

古川 治男 （株）NTTデータエンジニアリングシステムズ 執行役員
営業本部 副本部長 兼 MSビジネスユニット長

眞島 任史 国際医療福祉大学病院 教授 整形外科部長

宮崎 美季 （株）JSOL エンジニアリング本部
アプリケーションスペシャリスト

村瀬 剛 大阪大学大学院 医学系研究科 整形外科 准教授

山本 謙吾 東京医科大学 医学部医学科臨床医学系整形外科学分野 主任教授

開発WG事務局

岡崎 義光 (独) 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
高機能生体材料グループ 上級主任研究員

5) プラズマ応用技術(プラズマ処置機器)開発WG

一瀬 雅夫 和歌山県立医科大学 第二内科 教授

金子 俊郎 東北大学大学院 工学研究科 電子工学専攻 教授

栗原 一彰 (株) 東芝 研究開発センター L S I 基盤技術ラボラトリー主任研究員

清水 伸幸 国際医療福祉大学 臨床医学研究センター 教授

医療法人財団 順和会 山王病院 外科 外科部長

下田 治 (株) ニコン メディカル事業推進本部 執行役員 メディカル事業推進
本部長

○ 瀬戸 泰之 東京大学医学部附属病院 胃食道外科 教授

夏井 睦 練馬光が丘病院 傷の治療センター センター長

丹羽 徹 橋本市民病院 消化器内科 部長

浜口 智志 大阪大学大学院 工学研究科 教授

工学研究科アトムックデザイン研究センター

堀 勝 名古屋大学大学院 未来社会創造機構 教授

矢作 直久 慶應義塾大学 医学部 腫瘍センター 教授

開発WG事務局

榊田 創 (独) 産業技術総合研究所 エネルギー技術研究部門

先進プラズマ技術グループ 研究グループ長

池原 謙 (独) 産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門

上級主任研究員

6) ナビゲーション医療(PDT機器)開発WG

芦原 貴司 国立大学法人滋賀医科大学 循環器内科・不整脈センター 学内講師

荒井 恒憲 慶應義塾大学 理工学部 物理情報工学科 教授

荒船 龍彦 東京電機大学 理工学部 電子・機械工学系 助教

伊関 洋 早稲田大学 理工学術院 先進理工学研究科 教授

川瀬 悠樹 パナソニックヘルスケア(株)

横浜地区インキュベーションセンター開発第8プロジェクト主任技師

岸本 眞浩 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所

先端工学外科学分野 特任助教

- 山田 幸生 電気通信大学 脳科学ライフサポート研究センター 特任教授
開発WG事務局
- 鎮西 清行 (独) 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
副研究部門長
- 鷺尾 利克 (独) 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
治療支援技術グループ 主任研究員

7) ナビゲーション医療(再発食道がんPDT機器トレーニング)開発WG

- 石原 立 地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立成人病センター
消化管内科 部長
- 磯本 一 長崎大学病院 光学医療診療部 准教授
- 角嶋 直美 静岡県立静岡がんセンター 内視鏡科 医長
- 片岡 洋望 名古屋市立大学病院 消化器内科 内視鏡部 准教授
- 加藤 恵実子 Meiji Seika ファルマ(株) 臨床開発統括部 臨床開発一室
- 佐藤 俊一 防衛医科大学校 防衛医学研究センター
情報システム研究部門 准教授
- 堀松 高博 京都大学医学部附属病院 がん薬物治療科 助教
- 武藤 学 京都大学大学院 医学研究科 腫瘍薬物治療学講座 教授
- 矢野 友規 (独) 国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科 医長
- 山下 正明 パナソニックヘルスケア(株)
インキュベーションセンター 臨床推進チーム 主事
- 山本 佳宣 兵庫県立がんセンター 消化器内科 医長
開発WG事務局
- 山下 樹里 (独) 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
身体適応支援工学グループ 主任研究員

8) テーラーメイド医療用診断機器 開発ガイドライン普及活動WG

- 秋山 英雄 東レ(株) 新事業開発部門 主席
- 油谷 浩幸 東京大学 先端科学技術研究センター 教授
- 磯部 信一郎 九州産業大学 工学部 物質生命化学科 教授
- 岡村 浩 東洋鋼鋳(株) 事業推進室
バイオチップ事業グループ グループリーダー
- 久原 哲 九州大学大学院 農学研究院
生命機能科学部門遺伝子制御学分野 教授
- 桑 克彦 (一社) 臨床検査基準測定機構 会長

田谷 敏貴 アジレント・テクノロジー（株） ゲノミクス部門
 バイオアプリケーショングループ
 シニアアプリケーションコンサルタント

外川 直之 三菱レイヨン（株） 横浜研究所
 バイオデバイス研究グループ 副主任研究員

中江 裕樹 特定非営利活動法人 バイオチップコンソーシアム 事務局長

平石 佳之 日立アロカメディカル（株） 計測システム営業部 分析販売企画課長
 副参与

的場 亮 （株）DNAチップ研究所 代表取締役社長

森 康晃 早稲田大学大学院 創造理工学研究科 経営デザイン専攻 教授

若本 明子 アフィメトリクス・ジャパン（株）
 事業開発部 GeneChip スペシャリスト

開発WG事務局

木山 亮一 （独）産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門
 シグナル分子研究グループ 上級主任研究員

（５）開発WG等委員会開催日

1. 再生医療（ヒト細胞製造システム）

第1回開発WG委員会	平成26年	10月	10日（金）
第2回開発WG委員会	平成26年	12月	12日（金）
第3回開発WG委員会	平成27年	2月	13日（金）
第1回TF委員会	平成26年	11月	6日（木）
第2回TF委員会	平成26年	12月	2日（火）
第3回TF委員会	平成27年	1月	16日（金）

2. 体内埋め込み型材料（高生体適合性[カスタムメイド]他関節インプラント）

第1回開発WG委員会	平成26年	8月	5日（火）
第2回開発WG委員会	平成26年	9月	30日（火）
第3回開発WG委員会	平成26年	11月	25日（火）

3. 体内埋め込み型材料（高生体適合性[カスタムメイド]脊椎インプラント）

第1回開発WG委員会	平成26年	8月	5日（火）
第2回開発WG委員会	平成26年	11月	7日（金）
第3回開発WG委員会	平成26年	12月	19日（金）

4. 体内埋め込み型材料（積層造形医療機器）

第1回開発WG委員会	平成26年	7月	22日(火)
第2回開発WG委員会	平成26年	10月	7日(火)
第3回開発WG委員会	平成27年	1月	9日(金)
第4回開発WG委員会	平成27年	2月	3日(火)

5. プラズマ応用技術(プラズマ処置機器)

第1回開発WG委員会	平成26年	9月	10日(水)
第2回開発WG委員会	平成26年	12月	22日(月)
第3回開発WG委員会	平成27年	2月	10日(火)

6. ナビゲーション医療分野(PDT機器)

第1回開発WG委員会	平成27年	2月	13日(金)
第2回開発WG委員会	平成27年	3月	6日(金)

7. ナビゲーション医療(再発食道がんPDT機器トレーニング)

第1回開発WG委員会	平成26年	11月	12日(水)
第2回開発WG委員会	平成26年	12月	16日(火)
第3回開発WG委員会	平成27年	1月	13日(火)
第4回開発WG委員会	平成27年	2月	6日(金)

8. テーラーメイド医療用診断機器 開発ガイドライン普及活動WG

第1回開発WG委員会	平成26年	10月	28日(火)
第2回開発WG委員会	平成27年	2月	2日(月)

V. 事業成果

V-1 開発ガイドライン策定

- V-1-1 再生医療（ヒト細胞製造システム）
- V-1-2 体内埋め込み型材料
（高生体適合性[カスタムメイド]他関節インプラント）
- V-1-3 体内埋め込み型材料
（高生体適合性[カスタムメイド]脊椎インプラント）
- V-1-4 体内埋め込み型材料（積層造形医療機器）
- V-1-5 プラズマ応用技術（プラズマ処置機器）
- V-1-6 ナビゲーション医療（PDT機器）
- V-1-7 ナビゲーション医療（再発食道がんPDT機器トレーニング）

以下、分野別に事業成果を報告する。

V-1-1 再生医療（ヒト細胞製造システム）

1. 当該技術分野の概要および当該技術分野におけるガイドライン策定の意義

再生医療技術に関する臨床研究をより迅速かつ有効に発展させるためには外部機関との連携が必要であり、国民の要望にも合致する。実際、経済産業省「再生医療の実用化・産業化に関する研究会」最終報告書（平成25年2月22日公表）では、「細胞培養の医療機関からの企業委託」に関する提言がなされた。また、厚生労働省は、「再生医療の安全性確保と推進に関する専門委員会」を組織し、細胞培養の医療機関からの企業委託に関する法制化を検討してきた。こうした政策的背景のもと、平成26年11月25日に、再生医療等の安全性の確保等に関する法律（再生医療新法）が施行され、「細胞培養の医療機関からの企業委託」が可能となった。企業が細胞培養加工物を加工する上でのプロセスに関する実効的ガイドラインを策定しておくことは極めて重要である。再生医療は、全く新しい治療技術であるため、各段階を担う医療産業群を育成し、支援するためにも適切なガイドラインの策定が望まれている。このような情勢により、平成17年度に再生医療分野（細胞シート）開発ワーキンググループ（WG）が設置され、ガイドライン策定を実施してきた。これまでに、図1に示すように「ヒト細胞培養加工装置設計ガイドライン」、「除染パスボックス設計ガイドライン」、「無菌接続インターフェース設計ガイドライン」ならびに「細胞・組織加工品の研究・開発におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン」を策定し、再生医療を一連の医療「システム」と位置付けたWGでの活動を加速化してきた。平成24年度からは、本WGの名称を、再生医療分野（細胞シート）開発WGから再生医療分野（ヒト細胞製造システム）開発WGに変更し、細胞培養加工装置の自動化について、人と機械の関係を議論し、「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）」を策定した。

細胞培養加工物は、加工工程において外因性の微生物汚染を防止するために、一般的な無菌製剤製造に用いられる無菌的操作環境と同等の清浄度管理のもと無菌操作で加工されることが求められる。しかし、細胞・組織加工のための無菌操作は、一般的な無菌医薬品の製造で求められる「最終製品が無菌であること」を保証しているわけではない。このため、重要区域において容器を開放しながら加工操作を行うことは、操作に伴って発生するエアロゾルを介して重要区域を汚染させる可能性が否定できない。従って、同一設備で由来の異なる細胞操作を行なう場合は、予め定められたチェンジオーバー手順に従ってクリーニング（消毒・除染を含む）を実施し、先行操作による汚染の可能性を限りなく低減することが求められる。以上の背景により、昨年度は、「ヒト細胞培養工程の操作手順変更における互換性確認に関するガイドライン（案）」および「自己由来細胞操作のチェンジオーバーに関するガイドライン（案）」を策定した。

「ヒト細胞培養加工装置設計ガイドライン 2009」では、最終の滅菌処理ができない細胞培養加工物について、主に、無菌的操作環境の構築について、基本的な考え方と留意点を提示した。これに対し、近年の細胞培養加工物の製造では、再生医療新法等が成立した経緯を踏まえ、品質リスクマネジメントに対する考え方が重要視され始めた。特に、細胞培養加工施設の一部である、細胞加工装置の開発では、ユーザーが実施する設計管理における、メーカーの関わりかたが注目されている。そこで本年度は、細胞培養加工装置の設計管理の考え方を考慮した、本ガイドラインの改訂作業を実施した。

既に、国際標準化機構（ISO）の再生医療関連の専門委員会（TC）である TC 150（Implants for surgery）、TC 194（Biological evaluation of medical devices）、TC 198（Sterilization of health care

products)および TC 276(Biotechnology)において、細胞・組織培養加工プロセスや再生医療周辺技術の標準化作業がおこなわれつつある。現在のところ、TC 198/WG 9(Aseptic processing)で討議されているヘルスケア製品の製造環境に関する規格案がFDISのステージまでできているものの、ISO規格は存在せず、これら装置や製造プロセスの国際規格の策定は、日本の再生医療産業の国際市場での優位性を確保し、産業競争力を強化するために必須であると考えられる。

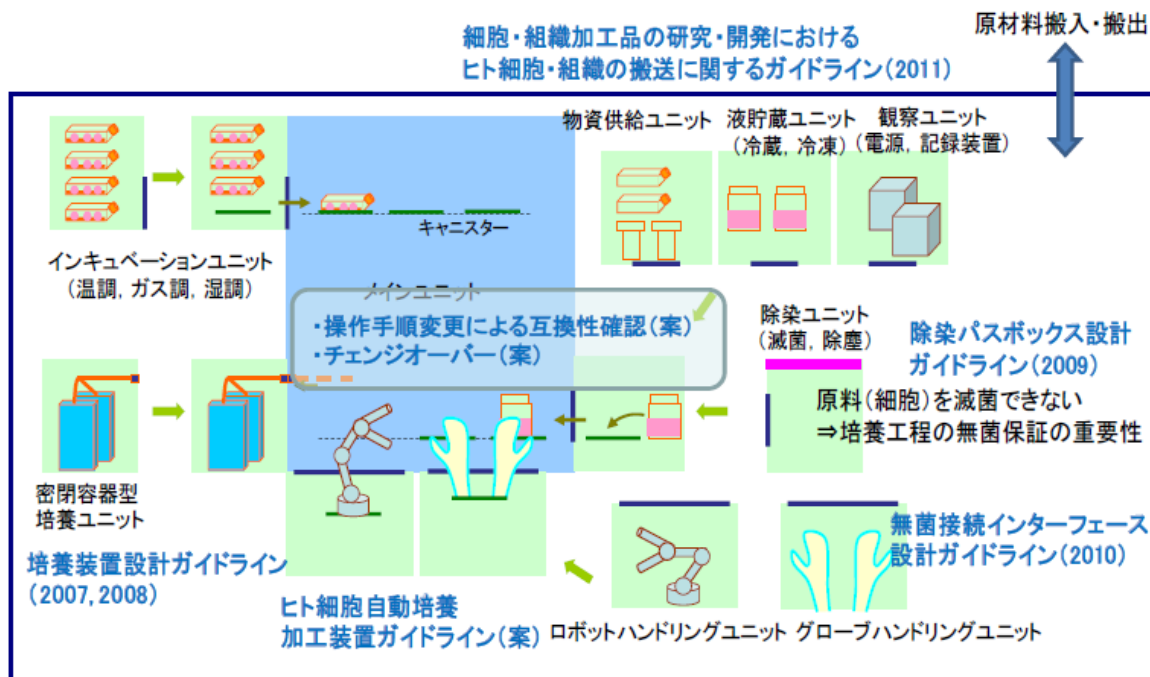


図1. ヒト細胞培養加工施設とガイドラインの位置づけ

2. ガイドラインの検討過程

平成 25 年度の合同検討委員会での指摘を勘案し、再生医療(ヒト細胞製造システム)に関わる開発 WG の運営方針を産総研で検討し、また、審査 WG との分担を明確にした上で、事務局体制を整備した。この分野に造詣の深い関係者の意見も参考にし、再生医療研究者、装置開発企業、装置使用企業を中心に委員会を組織し、WG 委員会でガイドライン案の討議、作成をおこなった。別途、タスクフォース委員会を組織し、効率的なガイドライン案の作成のための活動を実施した。

3 回の開発 WG 委員会ならびに 3 回のタスクフォース委員会を開催し、各委員会では以下の議論が行われた。

2.1 第 1 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時 平成 26 年 10 月 10 日(金) 18:00~20:00

(2) 開催場所 オフィス東京 4 階 L 会議室(東京都中央区京橋 1-6-8)

(3) 出席者

委員:浅野茂隆、牛田多加志、梅澤明弘、紀ノ岡正博、小久保護、齋藤充弘、高橋恒夫、

田村知明、中嶋勝己、畠賢一郎、平澤真也、水谷学、若松猪策無

経済産業省:山田裕介、中川琢磨

医薬品医療機器総合機構:長瀬喜則

事務局:廣瀬志弘、伊藤弓弦、鎮西清行、大西芳秋

(4) 配布資料

資料 1:平成 26 年度 第 1 回委員会議事次第

資料 2:平成 26 年度委員名簿

資料 3:ISO 13408-6 への無菌接続ポートの提案に対する現状(紀ノ岡委員ご提供)

資料 4:これまでの経緯と全体概要説明(紀ノ岡委員ご提供)

資料 5:ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 改訂版作成について

(水谷委員ご提供)

(5) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介、経済産業省委託元挨拶(山田裕介)

2) 座長選出、座長挨拶(浅野茂隆)

3) 本年度の取り組みについての議論

・事務局より本年度の検討課題の説明があった。

これまで本 WG では、ヒト細胞の培養加工に用いる装置の設計ガイドラインを策定してきた。その一環として、平成 25 年度は、装置の運用に焦点を当て、細胞培養加工の工程に関するガイドライン案を 2 件作成した。本年度は、「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 2009」に関して、国内法整備との整合性および国内外の開発動向に対応した見直しと改訂版の作成を検討する。

・紀ノ岡委員より、ISO/TC 198/WG 9 での活動状況が報告された。

本年 4 月にシドニーで開催された WG 9 会議で、日本提案である細胞加工施設レイアウト

トが入った規格案（ISO DIS 18362）が討議されていることが報告された。また、無菌接続インターフェースの標準化については、ISO 13408-6（Isolator systems）の Annex に追加する活動が進んでいることが報告された。

- ・水谷委員より、「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 2009」の改訂方針について説明があった。

本ガイドラインの改訂版を作成するにあたり、一般的要求事項（上位概念）、目的、適用範囲などを見直すこととし、これらを実行する有識者数名からなるタスクフォースを編成することについて WG 委員の合意を得た。

2.2 第 2 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時 平成 26 年 12 月 12 日（金） 18:00～20:00

(2) 開催場所 オフィス東京 4 階 L 会議室（東京都中央区京橋 1-6-8）

(3) 出席者

委員：浅野茂隆、牛田多加志、梅澤明弘、紀ノ岡正博、小久保護、齋藤充弘、高橋恒夫、
田村知明、中嶋勝己、畠賢一郎、平澤真也、水谷学、若松猪策無

NEDO：石倉峻

医薬品医療機器総合機構：長瀬喜則

事務局：廣瀬志弘、伊藤弓弦、玉野上佳明

(4) 配布資料

資料 1：平成 26 年度 第 2 回委員会議事次第

資料 2：平成 26 年度 第 1 回委員会議事録概要

資料 3：講演・開発ガイドライン作成において考慮したいポイント（高橋委員ご提供）

資料 4：ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 改訂素案について

(5) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介

2) 講演

- ・高橋委員より、国内外における細胞培養装置・機器関連の開発現状をご紹介頂いた。併せて、ガイドライン改定に向けた要望をご提示頂いた。

3) 本年度の取り組みについての議論

- ・事務局より、本年度は、「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 2009」に関して、国内法整備との整合性および国内外の開発動向に対応した見直しと改訂版の作成すること、本ガイドラインの改訂版（案）を作成するにあたり、有識者数名からなるタスクフォースを編成したことが報告された。

- ・水谷委員より、タスクフォースによる「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 2009」の改訂作業について説明があった。ユーザー側とメーカー側から合計 6 名からなるタスクフォースを編成し、11 月 6 日ならびに 12 月 2 日にタスクフォース委員会を開催したことが報告された。これまでのガイドラインと同様、メーカー側に対する一般的な設計指針の作成に加え、ユーザー側をサポートするための内容を盛り込むこととし、その一環としてユーザー側の要求仕様への対応を

考慮することとした。この方針について WG 委員の合意を得た。今後、タスクフォース委員会での議論を経て、ガイドラインの改訂版(案)を作成し、次回の WG 委員会でガイドライン案として確定していくこととした。

2.3 第 3 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時 平成 27 年 2 月 13 日(金) 18:00~20:00

(2) 開催場所 オフィス東京 4 階 L 会議室(東京都中央区京橋 1-6-8)

(3) 出席者

委員:浅野茂隆、牛田多加志、梅澤明弘、紀ノ岡正博、小久保護、齋藤充弘、高橋恒夫、
田村知明、中嶋勝己、畠賢一郎、平澤真也、水谷学、若松猪策無

NEDO:竹本吉範

医薬品医療機器総合機構:長瀬喜則

オブザーバ:久保寛嗣(日本光電工業株式会社)

事務局:廣瀬志弘、伊藤弓弦、鎮西清行、大西芳秋

(4) 配布資料

資料 1:平成 26 年度 第 3 回委員会議事次第

資料 2:平成 26 年度 第 2 回委員会議事録概要

資料 3:ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 改訂版(案)について

(5) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介

2) 本年度の取り纏めについての議論

- ・事務局より、「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 2009」の改訂版の作成に関して、タスクフォースを合計3回開催して、ガイドライン案の作成を実施したことが報告された。
- ・水谷委員より、タスクフォースによる「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 2009」の改訂作業について説明があった。「培養加工装置の開発における設計管理」の章に、ユーザー要求仕様に関するユーザー側をサポートするための内容を記述した。続いて、ガイドライン案全体の構成について議論した。「前文」にガイドライン改訂の背景と経緯を明記すること、およびガイドライン本文に対する「解説」文章をよりコンパクト化する方針について WG 委員の合意を得た。今後、タスクフォース委員を含め、ガイドライン案の修正作業をメールベースで実施し、3月中旬を目処に WG 委員会でガイドライン案として確定していくこととした。

2.4 第 1 回タスクフォース委員会 概要

(1) 開催日時 平成 26 年 11 月 6 日(木) 15:00~18:00

(2) 開催場所 株式会社ニコン 本社 第 4 会議室(東京都千代田区有楽町 1-12-1)

(3) 出席者

委員:水谷学、中嶋勝己、秋枝静香、市村昌紀、久保寛嗣、砂山裕信、松田博行、

和田陽一

オブザーバ:秋山裕和、清田 泰次郎、能見淑子

事務局:廣瀬志弘

(4) 配布資料

資料 1:平成 26 年度 第 1 回タスクフォース委員会議事次第

資料 2:平成 26 年度 タスクフォース委員名簿

資料 3:医療機器開発ガイドライン策定事業の概要(事務局提供)

資料 4:タスクフォース委員会について(水谷委員ご提供)

資料 5:ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 改訂素案の作成について

(5) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介

2) 本年度の取り組みについての議論

・事務局より、医療機器ガイドライン策定事業について説明した。水谷委員より、タスクフォース委員会の位置づけと趣旨説明の後、「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン(改訂版)」の素案作成について討議した。本ガイドライン(改訂版)を作成するにあたり、第 1 回ワーキンググループ委員会での議論を踏まえ、背景、目的、適用範囲などを見直すこととした。また、装置メーカーと装置ユーザーとの連携による臨床現場での使用を具体的に想定した内容を記述していくことで、タスクフォース委員の合意を得た。タスクフォース委員で分担し、第 2 回ワーキンググループ委員会までに、ガイドライン(改訂版)素案を作成することとした。

2.5 第 2 回タスクフォース委員会 概要

(1) 開催日時 平成 26 年 12 月 2 日(火) 15:00~18:00

(2) 開催場所 株式会社ニコン 本社会議室(東京都港区港南 2-15-3 品川インターシティC 棟)

(3) 出席者

委員:水谷学、中嶋勝己、秋枝静香、市村昌紀、久保寛嗣、砂山裕信、松田博行、

和田陽一

オブザーバ:清田 泰次郎、能見淑子

事務局:廣瀬志弘

(4) 配布資料

資料 1:平成 26 年度 第 2 回タスクフォース委員会議事次第

資料 2:平成 26 年度 第 1 回タスクフォース委員会議事録概要

資料 3:ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 改訂素案について

(5) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介

2) 本年度の取り組みについての議論

・水谷委員より、タスクフォース委員会の位置づけと趣旨説明の後、「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン(改訂版)」の素案作成について討議した。11 月 6 日に開催した第 1 回タスクフォース委員会での議論を踏まえ、背景、目的、適用範囲などを追記するとともに、装置・設備に

関する要求事項に関する内容を追加していくこととした。特に、ユーザーインターフェイスの項目については、ユーザーが要求する仕様を装置メーカーが強く意識する必要性を記述する項目となるため、臨床現場で効果的に活用できるガイドラインとすべく留意して追記していくこととした。追記事項については、タスクフォース委員で分担し、12月12日に開催予定の第2回ワーキンググループ委員会までに、ガイドライン(改訂版)素案を作成することで、タスクフォース委員の合意を得た。

2.6 第3回タスクフォース委員会 概要

(1) 開催日時 平成27年1月16日(金) 13:30~21:00

(2) 開催場所 澁谷工業株式会社 RP 森本工場 会議室(石川県金沢市北陽台 2-1)

(3) 出席者

委員:水谷学、中嶋勝己、秋枝静香、市村昌紀、久保寛嗣、砂山裕信、松田博行、
和田陽一

オブザーバ:秋山裕和、能見淑子

事務局:廣瀬志弘

(4) 配布資料

資料1:平成26年度 第3回タスクフォース委員会議事次第

資料2:平成26年度 第2回タスクフォース委員会議事録概要

資料3:ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 改訂素案について

(5) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介

2) 本年度の取り組みについての議論

・水谷委員より、12月12日に開催された第2回ワーキンググループ委員会での討議内容の説明後、「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン(改訂版)」の素案作成について討議した。「1. 総則」から「4. 培養加工装置の設置」の各項目について、逐次文章の確認を実施した。本ガイドラインの目的は、装置の品質確保であるが、それが装置を使用して製造される細胞・組織加工物の品質確保にも直結するということを意識した内容を追記することとした。細胞加工操作については、もともと無菌ではない細胞・組織を対象とするため、無菌性の維持ではなく、無菌的な操作を実施するための環境を維持することが重要との観点で、文章を追記することとした。また、再生医療新法や医薬品医療機器等法との整合性を踏まえ、ペリフィケーションの考え方も取り入れることとした。追記事項については、タスクフォース委員で分担し、2月13日に開催予定の第3回ワーキンググループ委員会までに、ガイドライン(改訂版)素案を完成することで、タスクフォース委員の合意を得た。

3. ガイドラインの検討結果

ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン [改訂]
開発ガイドライン 2014(案)

(確定作業中のため本文の掲載は省略)

4. 平成 26 年度の総括と今後の展望

再生医療等の安全性の確保等に関する法律(再生医療新法)ならびに医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(医薬品医療機器等法)が施行された平成 26 年は、再生医療の産業化を現実のものとするためのスタートの年として「再生医療元年」と位置づけられている。再生医療に関する公的な取り決めであるガイドラインや標準は、技術の実用化に向けた有効な手段であると考えられる。細胞あるいは再生組織の再生医療への使用に際しては、医療機関から患者様の細胞・組織を採取した後、細胞培養加工施設で適切な培養・加工を施し、患者様へ戻す一連のプロセスが必要となる。しかし、再生医療は、新規の治療技術であるため、細胞・組織の採取から、細胞・再生組織の移植に至る各工程を担う医療関連産業群を育成・支援するためにも適切なガイドラインや標準の策定が望まれている。

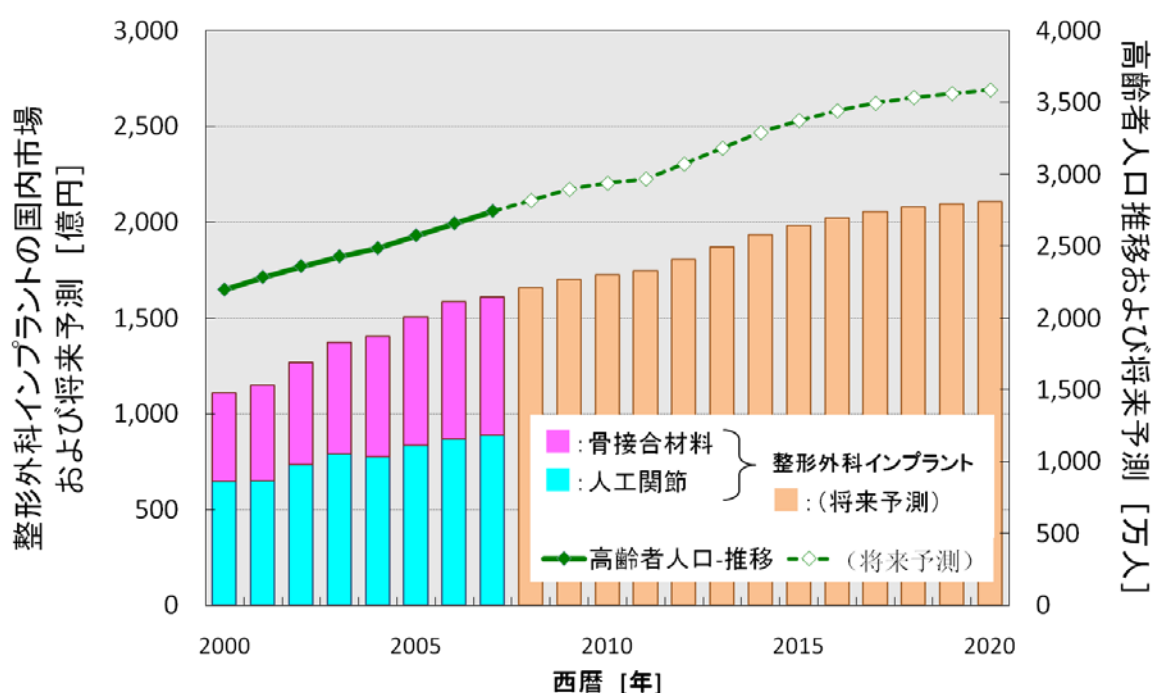
細胞・組織加工製品の製造は、原料である細胞・組織および最終製品の搬送や細胞・組織の増殖・加工などの複数のプロセスを必要とする。現在、これらのプロセスは、ほぼ全て手作業でおこなわれており、再生医療の普及化、産業化のためにも有用な製造システムの構築が期待されている。これらの社会的要請に応えるべく、平成 24 年度は「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン(案)」を策定した。また、平成 25 年度には、「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン(案)」の実効性を高め、ヒト細胞自動培養加工装置を利用して製造される細胞・組織加工製品の品質確保のために「ヒト細胞培養工程の操作手順変更における互換性確認に関するガイドライン(案)」を策定した。同時に、細胞・組織加工製品の用途が拡大し、多品目・大量生産が見込まれるため、培養プロセスの柔軟な運用のための製造ラインの切り替えに関する「自己由来細胞操作のチェンジオーバーに関するガイドライン(案)」を策定した。

再生医療等製品の性質を考慮した規制の適正化・合理化の一環として、平成26年11月25日に、再生医療新法が施行され、「細胞培養加工の医療機関からの企業委託」が可能となった。また、平成26年11月25日に、医薬品医療機器等法が施行され、医薬品、医療機器とは別に、「再生医療等製品」が新たに分類されるに至った。本年度は、これらの法整備の動きに合わせて、既に策定済みのガイドライン、特に再生医療(ヒト細胞製造システム)開発WG活動の根幹である「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン2009」の国内法規制や国際標準化活動との連携を考慮した改訂作業を実施し、ガイドライン改訂案を策定した。今後本WGには、新規法規制に準拠したヒト細胞自動培養加工装置を利用して製造される再生医療等製品の品質確保に資するガイドライン群、例えば、細胞培養加工に最適化された周辺器具や培養加工工程での細胞・組織の品質評価に資するデバイスに関する開発ガイドラインの策定が益々求められると考えられる。

V-1-2 体内埋め込み型材料（高生体適合性[カスタムメイド]他関節インプラント）

1. 当該技術分野の概要

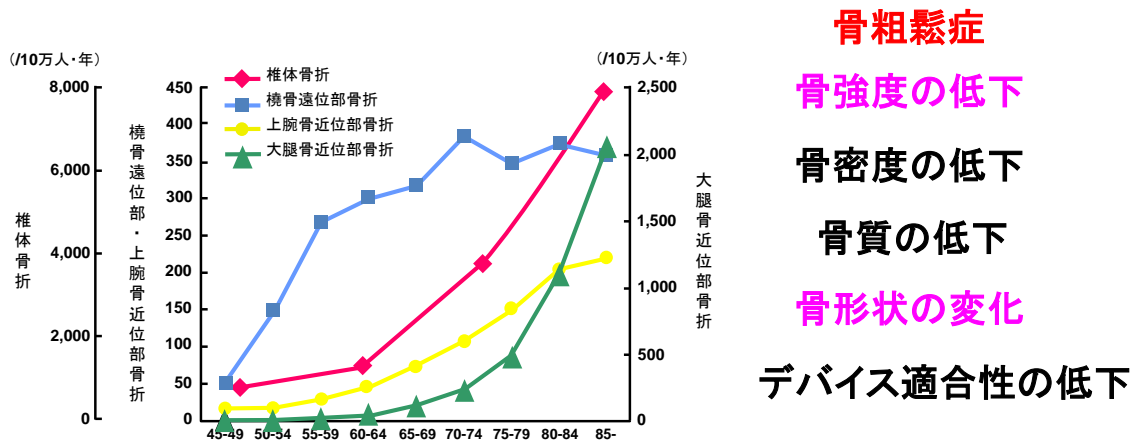
社会の高齢化が進行し、身体の機能を補うために生体内に人工関節などのインプラント製品を埋入する手術が急速に増加する傾向にある（図1および図2）。インプラント製品の多様化、新素材の開発、開発コンセプトの複合化、製品の構造、製造技術の向上などからカスタム化が可能となりつつある。人工関節を必要とする患者の急速な増加に伴い、骨格および骨形状には個体差があるため、患者個々の骨格構造および症状等に可能な限り適合化したカスタムメイド製品の開発が求められている。カスタムメイド製品の活用により、可能な限り骨を温存した治療の実現、固定力および適合性の向上、耐用年数の向上、低侵襲手術の実現、早期リハビリの実現など数々の患者に対するメリットが増加する。



日本の将来推計人口（2006年12月推計）／国立保障・人口問題研究所 および
 メディカルバイオニクス市場の中期予測と参入企業の徹底分析（2008年版）／矢野経済研究所

図1 インプラント市場の予測

脆弱性骨折の年齢階級別発生率(女性)



萩野浩, CLINICAL CALCIUM Vol.22, No.4, 2012

参考:「医療機器ガイドライン活用セミナー」松下隆先生講演

図2 急増する高齢者の骨折

2. 開発ガイドライン策定の意義

本開発ガイドラインの目的は、我が国におけるこの分野の研究開発を活性化し、患者参加型の個別化医療の実現を目指すことで、国民に高度な医療を提供することにある。特に、人工関節のように、10年以上の長期臨床成績が必要なものを短期臨床試験で評価することは、事実上困難となる場合が多いため、前臨床試験による評価の充実および体系的な整理が重要となる。

整形外科インプラントを必要とする患者の急速な増加に伴い、安全性等に関する基本的な機能を十分に満足しつつ、さらに、患者個々の骨格・骨質・症状等にあわせた高生体適合性（カスタムメイド）インプラントが求められている。高生体適合性（カスタムメイド）インプラントの活用により、低侵襲手術の実現、早期リハビリの実現、インプラントの長寿命化（耐用年数の増加）、再置換手術の減少、再手術のしやすさおよび成績向上等数々の患者に対するメリットが増加する。

3. 開発ガイドラインの検討概要

3回の開発WG委員会を開催（8月5日、9月30日、11月25日）し、股関節および膝関節以外のその他の関節インプラントに関して、カスタムメイド股関節・膝関節の開発ガイドライン及び評価指標等を参考に、高生体適合性（カスタムメイド）上肢人工関節の開発ガイドライン策定に向け開発の視点から検討することとした。本年度のガイドライン化の目標としては、上肢人工関節の開発ガイドライン案をまとめることとした。

3.1 平成26年度における検討内容

(1) 開発ガイドラインの適応範囲の検討

高生体適合性（カスタムメイド）インプラントとは、基本となるインプラント（例えば、既存の承認済みインプラント）を、さらに個々の患者に適合する性能および骨格構造となるように最適化されたインプラントである。他関節分野のガイドラインの目標としては、開発可能なカスタムメイド製品の種類、力学的安全性を検証するために有効な機械的試験方法などに関して記述することとした。今年度は、カスタムメイド人工上肢関節の開発ガイドライン案を策定した。

(2) 必要な技術イメージ

- ① 基本となるインプラントの承認・製造販売の実績を有する。
- ② 医師との密接な連携により、患者個々の骨格構造および症例などに応じて、カスタムメイド製品を製造できる技術を有する。
- ③ カスタムメイド製品の力学的安全性（機械的性質）の検証（確認）および品質を検査できる技術を有する。
- ④ 必要とする期間内にカスタムメイド製品を製造できる技術を有する。

(3) 必要とする症例のイメージ

下記に示す要因などにより、骨形態および骨質が正常と異なる症例においては、特に、高生体適合性（カスタムメイド）インプラントが必要となる。

I. 先天異常

- ① 骨・関節の先天異常
- ② 骨・関節の発育異常
- ③ 先天性骨系統疾患
- ④ 代謝性骨疾患等

II. 外傷

- ① 骨折（変形治癒等）
- ② 関節内骨折

III. 疾病 — 関節疾患

- ① 感染症（重度骨欠損等）
- ② 関節リウマチ
- ③ 変形性関節症
- ④ 骨粗しょう症等
- ⑤ その他

IV. 再手術

- ① 先行する骨切り手術後の再手術
- ② 人工関節再置換

これらの疾患に基づくインプラント置換手術は、2015年までには20万件に急増するとも言われている。これらの一定割合の症例においては、骨形態の異常により、高生体適合性（カスタムメイド）インプラントが必要と考えられる。特に、長寿命化の影響で再置換手術が増加傾向にあり、高生体適合性（カスタムメイド）インプラントの必要性が増加している。

(4) 力学的性能試験

図3に例示したように高生体適合性（カスタムメイド）インプラントとは、必要最小限の変更により高い適合性を得ることを目的とする。製品形状の改善により骨格構造との適合性が向上するため、最適化による耐久性の低下はないと考えられる。

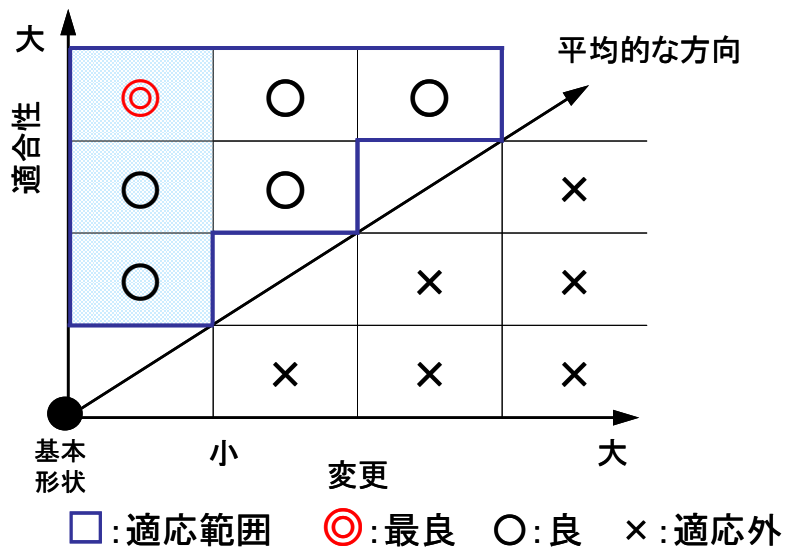


図3 高生体適合性インプラントの範囲

4. 開発ガイドラインの検討過程

4.1 第1回開発WG委員会 概要

(1) 開催日：平成26年8月5日(火)

(2) 開催場所：オフィス東京 地下1階 S会議室

(3) 出席者

委員：勝呂徹、齋藤知行、鈴木昌彦、関口昌之、松下隆、石坂春彦、伊藤泰之、伊藤由美、
上野勝、小川哲朗、佐藤徹、藤田正弘、若林尚伸

医薬品医療機器総合機構：井出勝久

国立医薬品食品衛生研究所：宮島敦子

事務局：岡崎義光、鎮西清行、大西芳秋

(4) 配布資料

- ◆ 第1回WG委員会議事次第
- ◆ 第1回WG委員会説明用PPT資料
- ◆ 高生体適合性（カスタムメイド）上肢人工関節開発ガイドライン（素案）

(5) 議事概要

開催にあたり、第1回WG会議開催の挨拶（経済産業省）、事務局より昨年度のまとめ（親委員会への報告内容等）及びガイドライン事業報告書のOpen DATA METI対応についてなどが説明された。アンケートの集計結果を加えて、昨年度策定した人工足関節の開発ガイドライン案の最終確認を行った。本年度の進め方および役割分担に関して議論した。本年度は、上肢人工関節の開発ガイドライン案を検討することとし、人工肩関節、肘関節、指関節に関して、カスタム化項目を役割分担して、カスタム化項目のイメージ案をまとめることとした。齋藤知行先生が大会長である「第89回日本整形外科学会学術総会（2016年開催予定）」にて、カスタム化のガイドライン及びアンケートの調査結果を含めた特別企画を検討することとした。

4.2 第2回開発WG委員会 概要

(1) 開催日：平成26年9月30日（火）

(2) 開催場所：オフィス東京 地下1階 S会議室

(3) 出席者

委員：勝呂徹、龍順之助、松下隆、鈴木昌彦、田中康仁、石坂春彦、伊藤泰之、上野勝、
小川哲朗、佐藤徹、若林尚伸

経済産業省：中川琢磨、福井克樹

国立医薬品食品衛生研究所：宮島敦子、迫田秀行

医薬品医療機器総合機構：井出勝久

新エネルギー・産業技術総合開発機構：平林集

事務局：鎮西清行、岡崎義光

(4) 配布資料

- ◆ 第2回 WG 委員会議事次第
- ◆ 第1回 WG 委員会議事録
- ◆ 高生体適合性（カスタムメイド）上肢人工関節開発ガイドライン（素案）

(5) 議事概要

上肢人工関節の開発ガイドライン案を検討するため、人工肩関節、肘関節、指関節に関して、カスタム化項目のイメージ案を役割分担し、次回の委員会までに最終案としてまとめることとした。なお、アンケート調査に関しては、事務局でまとめることとした。

4.3 第3回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日：平成26年11月25日（火）

(2) 開催場所：オフィス東京 地下1階 S会議室

(3) 出席者

委員：勝呂徹、龍順之助、松下隆、齋藤知行、鈴木昌彦、関口昌之、石坂春彦、伊藤泰之、上野勝、小川哲朗、佐藤徹、藤田正弘、若林尚伸

経済産業省：山田裕介、福井克樹

医薬品医療機器総合機構：井出勝久

国立医薬品食品衛生研究所：宮島敦子、迫田秀行

新エネルギー・産業技術総合開発機構：平林集

事務局：岡崎義光、玉野上佳明

(4) 配布資料

- ◆ 第3回 WG 委員会議事次第
- ◆ 第2回 WG 委員会議事録
- ◆ 高生体適合性（カスタムメイド）上肢人工関節開発ガイドライン（素案）
- ◆ 高生体適合性（カスタムメイド）脊椎インプラント開発ガイドライン（素案）

(5) 議事概要

本年度行っている上肢人工関節（人工肩関節、肘関節、指関節）の開発ガイドライン（案）に関して議論し、カスタム化項目のイメージ案を最終案としてまとめた。

新規テーマとして、整形外科分野を中心とした生体吸収性マグネシウム合金の開発ガイドラインが有用ではとの意見があり、合同検討会に新規候補としてお願いすることとした。

本年度は今回の委員会で終了とし、上肢人工関節の開発ガイドライン（案）の今後の取り扱い、報告書の作成等、経済産業省と厚生労働省の合同検討会への報告は、座長および事務局に一任することになった。

5. 開発ガイドラインの検討結果

高生体適合性(カスタムメイド)人工上肢関節を開発する際の基本的な考え方、カスタム化項目案を、以下の通りとりまとめた。特に、臨床的な必要性を把握するために行ったアンケート調査結果を整理・解析し、ガイドライン案に反映させた。

5.1 高生体適合性(カスタムメイド)人工上肢関節の開発ガイドライン策定に関するまとめ

3 回の開発 WG 委員会を開催し、人工上肢関節の開発ガイドライン案をまとめた。

体内埋め込み型材料(高生体適合性[カスタムメイド]他関節インプラント)開発WG

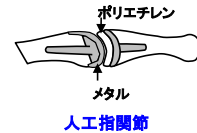
WGメンバー：15名 ※座長

※ 勝呂 徹	一般社団法人 日本人工関節研究所リウマチ治療研究所 所長	齋藤 知行	公立大学法人横浜市立大学大学院 医学研究科 運動器病態学 教授
鈴木 昌彦	千葉大学 CFME 教授 千葉大学大学院医学研究院整形外科学	関口 昌之	東邦大学 医学部 整形外科学教室 准教授
田中 康仁	奈良県立医科大学 整形外科教室 教授	松下 隆	帝京大学 医学部 整形外科 主任教授
龍 順之助	総合東京病院顧問(日本大学名誉教授)	石坂 春彦	ナカシマメディカル株式会社 薬事品証部 部長
伊藤 泰之	東海部品工業株式会社 専務取締役	伊藤 由美	日本ストライカー株式会社 薬事・臨床開発統括本部 シニアディレクター
上野 勝	京セラメディカル株式会社 品質保証統括部長	小川 哲朗	オリンパステルモバイオマテリアル株式会社 代表取締役社長
佐藤 徹	株式会社オーミック 取締役社長	藤田 正弘	ミズホ株式会社 五泉工場 技術部技術二課 課長
若林 尚伸	バイオメット・ジャパン株式会社 研究開発部 部長		

敬称略・順不同

1. 平成26年度の実施内容

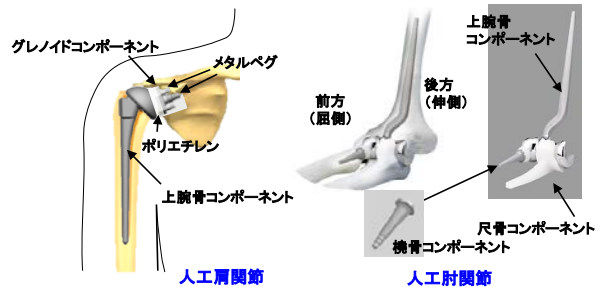
- 3回開催 8月5日、9月30日、11月25日
 - 臨床的必要性を把握するため、関連学会の協力を得て、昨年度に実施したアンケートの集計
 - カスタムメイド膝関節のガイドライン等を参考に、名称等を分類し、上肢人工関節の開発ガイドライン(案)を検討
- #### 2. 次年度に向けたお願い
- ガイドラインの解説集のまとめ
 - 生体吸収性マグネシウム合金の開発ガイドライン(案)を新規に検討



高生体適合性(カスタム)化の臨床的ニーズ

人工関節	骨接合材料		◎		脊椎		◎	
			上肢				下肢	
	大	肩	◎	◎	股、膝	◎	◎	
	中	肘、手	◎ <td>◎ <td>足</td> <td>◎ <td>◎ </td></td></td>	◎ <td>足</td> <td>◎ <td>◎ </td></td>	足	◎ <td>◎ </td>	◎	
	小	手指	○ <td>○ <td>足趾</td> <td>△</td> <td>△</td> </td>	○ <td>足趾</td> <td>△</td> <td>△</td>	足趾	△	△	

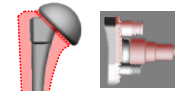
◎:大 ○:有 △:小



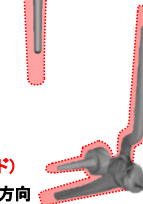
体内埋め込み型材料(高生体適合性[カスタムメイド]他関節インプラント)開発WG

- (1) 適応範囲: このガイドラインは、**高生体適合性(カスタムメイド)上肢人工関節を開発する際に有用な開発指針を示すこと**を目的とし、開発可能なカスタムメイド製品の種類、力学的安全性の考え方に関して記述する。
- (2) 医療機器製造販売申請に関しては、以下が参考となる。なお、通知に記載されたカスタム化の項目を上肢人工関節(肩、肘、指)に適応する。
 - 1)平成24年11月20日 薬食機発第1120第5号次世代医療機器評価指標の公表について
(別添1) 整形外科用カスタムメイド人工膝関節に関する評価指標
- (3) 用語および定義: 基本性能を維持しつつ、骨医師との連携により形状に応じて不適合な部分が存在する場合に必要な最小限の変更(ミニマリーモディファイド)を加え、生体適合性、固定性などを向上させた上肢人工関節
- (4) **高生体適合性(カスタムメイド)上肢人工関節の種類**

1.人工肩関節 (1)グレンオイドコンポーネント グレノイド(厚さ、幅)、ベグおよびキール(長さ、太さ、数、形状、位置)の最適化 (2)上腕骨コンポーネント ステム(長さ、太さ、形状)の最適化
2.人工肘関節 上腕骨、尺骨および橈骨頭コンポーネント ステム(長さ、太さ、形状)の最適化 なお、リンクタイプのカスタム化には、上記の他にフランジ(長さ、太さ、幅、形状)の最適化がある。
3.人工指関節 中手骨および基節骨コンポーネント ステム(長さ、太さ、形状)の最適化 なお、PIP関節では、基節骨コンポーネントと中節骨コンポーネントになる。



人工肩関節



人工肘関節



人工指関節

■:赤はカスタム化

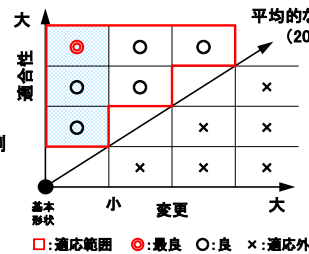
- (5) 製造可能な条件
- (6) 製品化のプロセス

附属書A 上肢人工関節の適応症例および上肢人工関節の種類

附属書B 高生体適合(カスタム)化の考え方

附属書C 高生体適合性(カスタムメイド)上肢人工関節を必要とする症例
カスタム化項目に関する臨床的なアンケート調査のまとめ

カスタム化の考え方(ミニマリーモディファイド)



5.2 高生体適合性(カスタムメイド)インプラント

高生体適合性(カスタムメイド)上肢人工関節開発ガイドライン(案)

(確定作業中のため本文の掲載は省略)

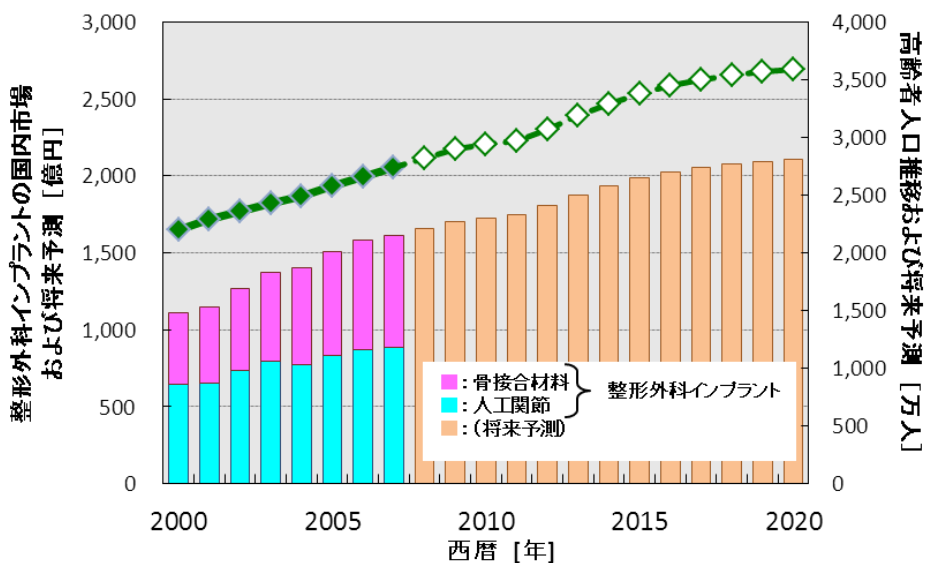
6. 今後について

次年度に向けた検討事項としては、整形外科分野を中心とした生体吸収性マグネシウム合金の開発ガイドラインが有用ではとの意見があり、合同検討会に新規候補としてお願いすることとした。

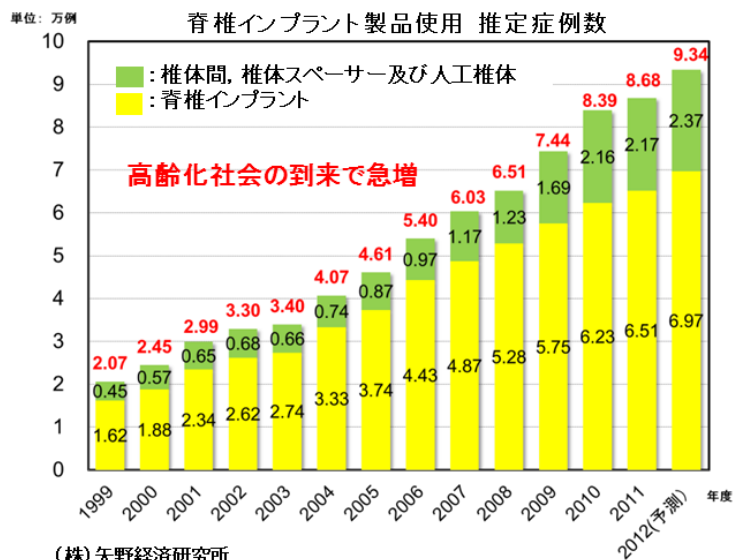
V-1-3 体内埋め込み型材料（高生体適合性[カスタムメイド]脊椎インプラント）

1. 当該技術分野の概要

社会の高齢化が進行し、身体の機能を補うために生体内に人工関節などのインプラント製品を埋入する手術が急速に増加する傾向にある(図 1)。インプラント製品の多様化、新素材の開発、開発コンセプトの複合化、製品の構造、製造技術の向上などからカスタム化が可能となりつつある。脊椎インプラントを必要とする患者の急速な増加に伴い、骨格および骨形状には個体差があるため、患者個々の骨格構造および症状等に可能な限り適合化したカスタムメイド製品の開発が求められている。カスタムメイド製品の活用により、可能な限り骨を温存した治療の実現、固定力および適合性の向上、耐用年数の向上、低侵襲手術の実現、早期リハビリの実現など数々の患者に対するメリットが増加する。



日本の将来推計人口(2006年12月推計) / 国立保険・人口問題研究所および
 メディカルバイオニクス市場の中期予測と参入企業の徹底分析(2008年版) / 矢野経済研究所 より



(株) 矢野経済研究所
 2012年版メディカルバイオニクス(人工臓器)市場の中期予測と参入企業の徹底分析

図 1 インプラント市場の予測

2. 開発ガイドライン策定の意義

本開発ガイドラインの目的は、我が国におけるこの分野の研究開発を活性化し、早期に多品目の製品を実用化することで、国民に高度な医療を提供することにある。特に、脊椎インプラントでは、前臨床試験による評価の充実および体系的な整理が重要となる。

脊椎インプラントを必要とする患者の急速な増加に伴い、安全性等に関する基本的な機能を十分に満足しつつ、さらに、患者個々の骨格・骨質・症状等にあわせた高生体適合性(カスタムメイド)インプラントが求められている。高生体適合性(カスタムメイド)インプラントの活用により、低侵襲手術の実現、早期リハビリの実現、インプラントの長寿命化(耐用年数の増加)、再置換手術の減少、再手術のしやすさおよび成績向上等数々の患者に対するメリットが増加する。

3. 開発ガイドラインの検討概要

3回の開発WG委員会を開催(平成26年8月5日、11月7日、12月19日)し、高生体適合性(カスタムメイド)脊椎インプラント開発ガイドライン案に関して検討を行うこととした。

3.1 平成26年度における検討内容

(1) 開発ガイドラインの適応範囲

高生体適合性(カスタムメイド)インプラントとは、基本となるインプラント(例えば、既存の承認済みインプラント)を、個々の患者に適合する性能および骨格構造となるように最適化されたインプラントである。このガイドラインは、高生体適合性(カスタムメイド)脊椎インプラントを開発する際に有用となる開発指針を示すことを目的として、開発可能なカスタムメイド製品の種類、力学的安全性を検証するために有効な力学的試験方法などに関して記述する。

(2) 必要な技術イメージ

- ⑤ 基本となるインプラントの承認・製造販売の実績を有する。
- ⑥ 医師との密接な連携により、患者個々の骨格構造および症例などに応じて、カスタムメイド製品を製造できる技術を有する。
- ⑦ カスタムメイド製品の力学的安全性(機械的性質)の検証(確認)および品質を検査できる技術を有する。
- ⑧ 必要とする期間内にカスタムメイド製品を製造できる技術を有する。

(3) 必要とする症例のイメージ

骨形態および骨質が正常と異なる症例においては、特に、高生体適合性(カスタムメイド)インプラントが必要となる。

(4) 力学的性能試験

図2に例示したように高生体適合性(カスタムメイド)インプラントは、必要最小限の変更により高い適合性を得ることを目的とする。そのため、製品形状の改善により骨格構造との適合性は向上するが、最適化による耐久性の低下はないものと考えられる。図3及び図4に高生体適合性(カスタムメイド)脊椎インプラントの社会的ニーズおよび必要性を示す。

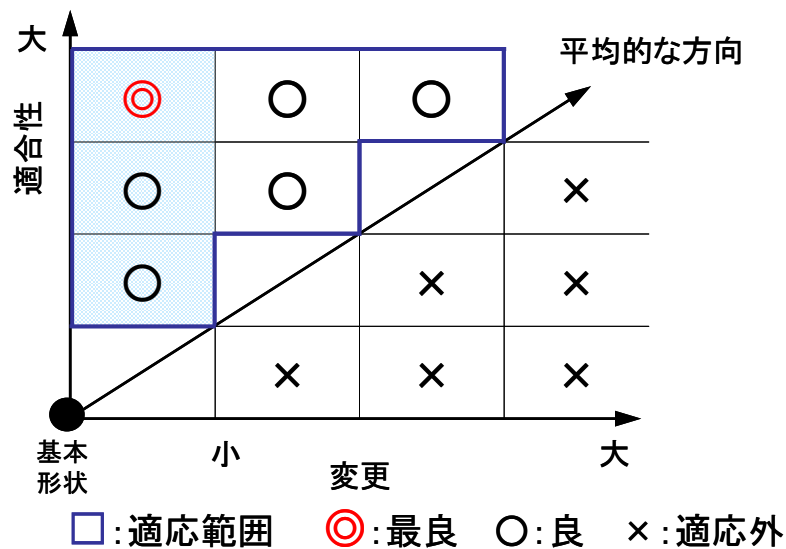


図2 高生体適合性インプラントの範囲

インプラント分野の技術革新と社会的ニーズの変化

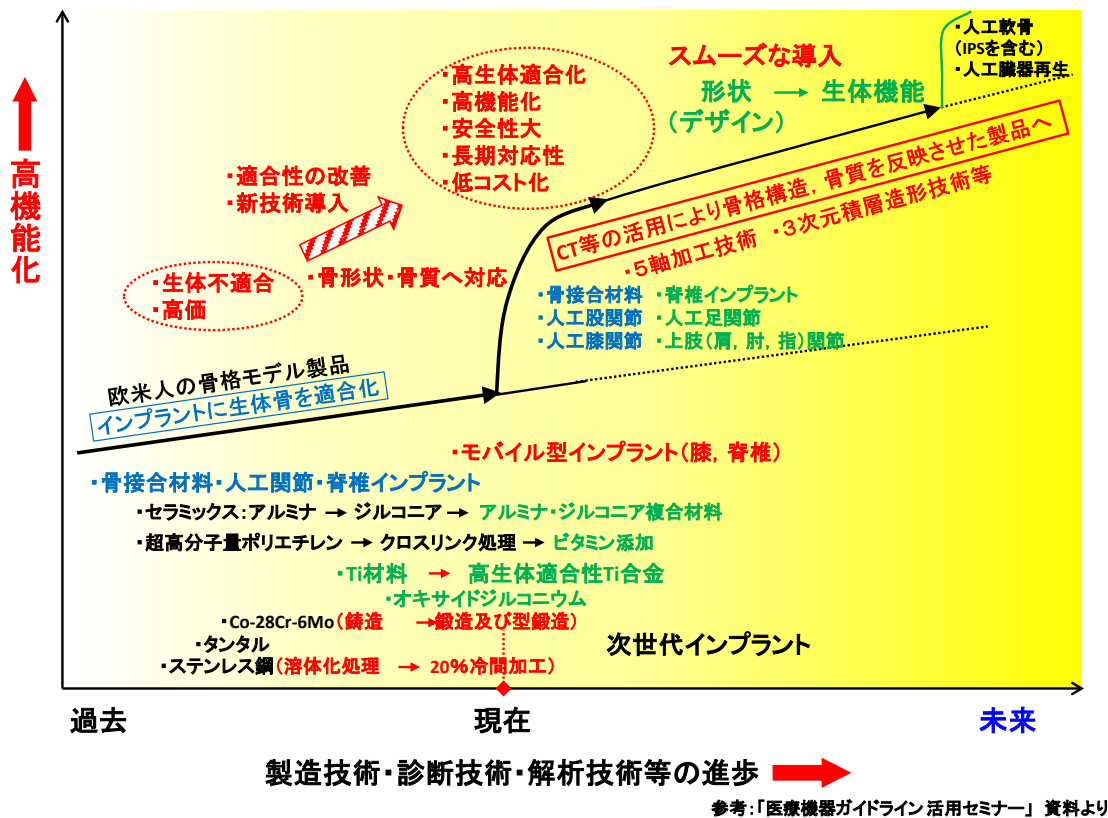
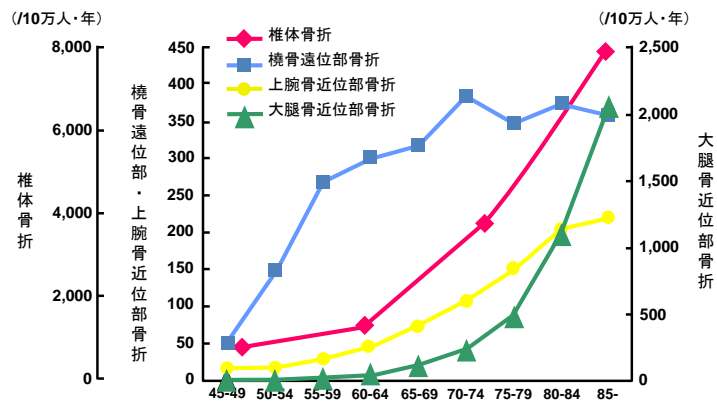


図3 インプラント分野の技術革新と社会的ニーズの変化

脆弱性骨折の年齢階級別発生率(女性)



萩野浩, CLINICAL CALCIUM Vol.22, No.4, 2012

参考:「医療機器ガイドライン活用セミナー」松下隆先生講演

骨粗鬆症
骨強度の低下
骨密度の低下
骨質の低下
骨形状の変化
デバイス適合性の低下

図 4 急増する高齢者の骨折

4. 開発ガイドラインの検討過程

4.1 第1回開発WG委員会 概要

(1) 開催日:平成26年8月5日(火)

(2) 開催場所:オフィス東京 地下1階 S会議室

(3) 出席者

委員:野原裕、飯田尚裕、大川淳、勝呂徹、長谷川和宏、松山幸弘、山崎正志、石坂春彦、伊藤宏、伊藤泰之、伊藤由美、上野勝、小川哲朗、佐藤徹、犬飼達也、若林尚伸

経済産業省:福井克樹

医薬品医療機器総合機構:井出勝久

国立医薬品食品衛生研究所:宮島敦子

新エネルギー・産業技術総合開発機構:平林集

事務局:岡崎義光、鎮西清行

(4) 配布資料

- ◆ 第1回WG委員会議事次第
- ◆ 第1回WG委員会説明用PPT資料

(5) 議事概要

開催にあたり、第1回WG会議開催の挨拶(経済産業省)、事務局より昨年度のまとめ(親委員会への報告内容等)等が説明された。アンケート調査のまとめ方、学会に向けた検討、本年度の進め方および役割分担を行った。獨協医科大学越谷病院飯田尚裕先生を中心に高生体適合(カスタム)化項目および項目のイメージ案をまとめることとした。欧米人に比べて小柄な東洋人や小児等への臨床使用に対応可能とするため、脊椎ロッドを細くする場合の力学試験方法およびロッドとペディクルスクリューを小さくした場合の力学試験方法の考え方を附属書に記載するため、事務局において実証試験により対応することとした。具体的には、材質や製造プロセスの改善により、どの程度室温強度と疲労特性が向上するのかを調べるため、機械的性質、金属組織、疲労試験データを取得することとした。また、脊椎に掛かる荷重負荷条件等を検討し、ロッドとペディクルスクリューを小さくした場合の力学試験方法を検討することとした。

4.2 第2回開発WG委員会 概要

(1) 開催日:平成26年11月7日(金)

(2) 開催場所:オフィス東京 地下1階 S会議室

(3) 出席者

委員:野原裕、飯田尚裕、大川淳、勝呂徹、長谷川和宏、松山幸弘、山崎正志、伊藤宏、伊藤泰

之、上野勝、小川哲朗、佐藤徹、富田正人、若林尚伸
オブザーバー：須藤英毅(北海道大学大学院)
国立医薬品食品衛生研究所：宮島敦子、迫田秀行
医薬品医療機器総合機構：井出勝久
事務局：岡崎義光、鎮西清行

(4) 配布資料

- ◆ 第2回委員会議事次第
- ◆ 第1回委員会議事録
- ◆ 第2回委員会説明用PPT資料
- ◆ 高生体適合性(カスタムメイド)脊椎インプラント開発ガイドライン(素案)
- ◆ 参考文献

(5) 議事概要

松山先生、山崎先生より、第23回日本脊椎インストゥルメンテーション学会での特別企画報告(アンケート調査を含む)を頂いた。

須藤英毅先生(北海道大学大学院医学研究科脊椎・脊髄先端医学講座)より「側弯症患者への脊椎ロッドのカスタム化の有用性」に関する講演をいただいた。

高生体適合性(カスタムメイド)脊椎インプラントの開発ガイドライン(案)の検討を詳細に行い、小柄なペディクルスクリューに関する力学評価に関する文献調査の役割分担を行った。

ISO TC150/SC5における脊椎インプラントの規格作成について迫田秀行先生(審査WG事務局 国立医薬品食品衛生研究所医療機器)より動向の説明を頂いた。

4.3 第3回開発WG委員会 概要

(1) 開催日：平成26年12月19日(金)

(2) 開催場所：オフィス東京 地下1階 S会議室

(3) 出席者

委員：野原裕、飯田尚裕、大川淳、勝呂徹、須藤英毅、長谷川和宏、山崎正志、伊藤宏、伊藤泰之、上野勝、小川哲朗、佐藤徹、富田正人、若林尚伸
医薬品医療機器総合機構：井出勝久
事務局：岡崎義光、鎮西清行、玉野上佳明

(4) 配布資料

- ◆ 第3回委員会議事次第
- ◆ 第2回委員会議事録
- ◆ 高生体適合性(カスタムメイド)脊椎インプラント開発ガイドライン(素案)
- ◆ 参考文献

- ◆ 高生体適合性(カスタムメイド)上肢人工関節開発ガイドライン(素案)

(5) 議事概要

高生体適合性(カスタムメイド)脊椎インプラントの開発ガイドライン(案)の内容のについて詳細な検討を行い、最終案としてまとめた。

本年度は今回の委員会で終了とし、高生体適合性(カスタムメイド)脊椎インプラントの開発ガイドライン(案)の今後の取り扱い、報告書の作成、経済産業省と厚生労働省の合同検討会への報告は、座長および事務局に一任することになった。

5. 開発ガイドラインの検討結果

高生体適合性(カスタムメイド)脊椎インプラントを開発する際の基本的な考え方を、以下の通りとりまとめた。

5.1 高生体適合性(カスタムメイド)脊椎インプラントの開発に関するまとめ

3回の開発WG委員会を開催し、カスタムメイド脊椎インプラントの開発ガイドライン案をとりまとめた。本年度のまとめ、開発ガイドライン案の内容等を以下に示す。

体内埋め込み型材料 高生体適合性(カスタムメイド)脊椎インプラント開発WG

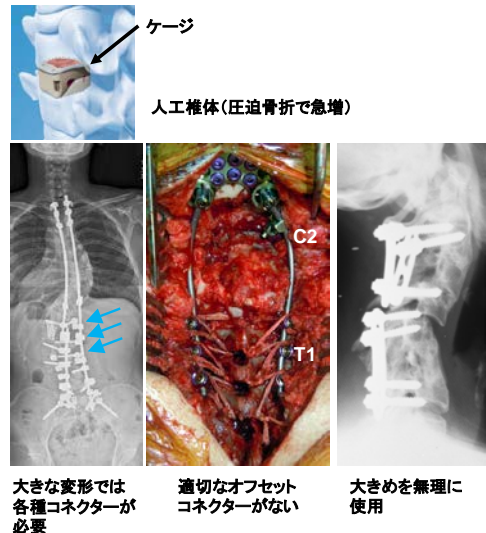
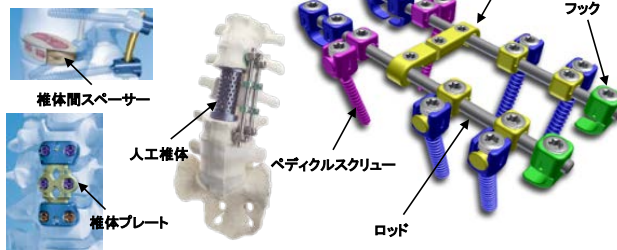
WGメンバー:17名 ※ 座長

※ 野原 裕	獨協医科大学 副学長	勝呂 徹	一般社団法人 日本人工関節研究所リウマチ治療研究所 所長
飯田 尚裕	獨協医科大学越谷病院 整形外科 准教授	大川 淳	東京医科歯科大学大学院 整形外科 教授
須藤 英毅	北海道大学大学院 脊椎・脊髄先端医学講座 特任教授	長谷川 和宏	医療法人愛仁会 新潟脊椎外科センター センター長
松山 幸弘	浜松医科大学 医学部附属病院 整形外科 教授	山崎 正志	筑波大学 医学医療系 整形外科 教授
石坂 春彦	ナカシマメディカル株式会社 薬事品証部 部長	伊藤 宏	ミズホ株式会社 五泉工場 技術部技術開発管理 スペシャリスト
伊藤 泰之	東海部品工業株式会社 専務取締役	伊藤 由美	日本ストライカー株式会社 薬事・臨床開発統括本部 シニアディレクター
上野 勝	京セラメディカル株式会社 品質保証統括部長	小川 哲朗	オリンパスステルモバイオマテリアル株式会社 代表取締役社長
佐藤 徹	株式会社オーミック 取締役社長	富田 正人	センチュリーメディカル株式会社 営業第7部 スパイン SI MAチーム長
若林 尚伸	バイオメット・ジャパン株式会社 研究開発部 部長		

敬称略・順不同

1. 平成26年度の実施内容

- 3回開催 8月5日、11月7日、12月19日
- カスタムメイド骨接合材料のガイドライン等を参考に、**高生体適合性脊椎インプラントの開発ガイドライン(案)の検討**
- 臨床的ニーズを把握するため、**関連学会の協力を得て昨年度に実施したアンケートの集計**
- 実証試験:**小柄なインプラントの評価方法を検討するため、脊椎ロッドの耐久性試験を実施**



体内埋め込み型材料 高生体適合性(カスタムメイド) 脊椎インプラント開発WG

1. 適応範囲

このガイドラインは、高生体適合性(カスタムメイド)脊椎インプラントを開発する際に有用な開発指針を示すことを目的とし、開発可能な製品の種類、力学的安全性の考え方に関して記述する。



2. 関連通知

医療機器製造販売申請に関しては、以下が参考となる。通知に記載されたカスタム化の項目を脊椎インプラントに適用する。

(1)平成22年12月15日 薬食機発第1215第1号整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラントに関する評価指標

3. 用語および定義:基本性能を維持しつつ、骨医師との連携により形状に応じて不適合な部分が存在する場合に必要な最小限の変更(ミニマリーモディファイド)を加え、生体適合性、固定性を向上させた脊椎インプラント

4. 高生体適合性(カスタムメイド)脊椎インプラントの種類

前方側インプラント	後方側インプラント
<p>(1) 人工椎体および椎体間スパーサー(ブロック、ケージ):</p> <ul style="list-style-type: none"> 椎体骨との接触面形状(高さ, 長さ, 幅, 直径, 断面の形状) スクリューホール(数, 位置, スクリューの挿入方向(向き)) <p>(2) 椎体プレートおよび椎体スクリュー:</p> <ul style="list-style-type: none"> 長さ, 幅, 高さ スクリューホール: 数, 位置, スクリューの挿入方向 スクリュー: 太さ, 長さ <p>(3) ロッドおよびロッドコネクター:</p> <ul style="list-style-type: none"> ロッド: 径, 弯曲 ロッド間コネクター: 長さ, 幅, 高さ 	<p>(1) スクリューおよびフック:</p> <ul style="list-style-type: none"> ラテラルマスコリュー, ペディクルスクリュー, マゲールスクリュー, 腸骨スクリュー, アラスクリュー:長さ, 太さ, 首振り角, 固定性(ピッチ, 曲率), スレッド長 フック(椎弓用, 横突起用, 椎弓根用): 長さ, 高さ, 幅, 角度, オフセットの幅 <p>(2) ロッドおよびロッドコネクター:</p> <ul style="list-style-type: none"> 後方ロッド(コンプレッション用ロッドおよびテイパーロッドを含む): 長さ, 太さ, 弯曲, 両端形状, 高耐久性な材質 ロッドコネクター(ロッド・スクリュー間コネクター, ロッド間コネクター, 延長用コネクター): 長さ, 幅, 高さ, 角度, 縦・横などの向き, セットスクリューの数, ロッド径 <p>(3) 後頭骨プレートおよびスクリュー:</p> <ul style="list-style-type: none"> 後頭骨プレート: 穴位置, プレート形状, 幅, 高さ, 長さ, 大きさ スクリュー: 太さ, 長さ
 <p><人工椎体> <椎体間スパーサー> <フック></p> <p><ロッド> ■:赤はカスタム化</p>	 <p><オフセットコネクター> <連結用コネクター> <頭骨用プレート></p>

5. 製造可能な条件 6. 製品化のプロセス

附属書A: 脊椎の構造および脊椎インプラントの例

附属書B: 脊椎インプラントの分類

附属書C: 高生体適合性脊椎インプラントを必要とする症例

附属書D: 高生体適合性(カスタムメイド)脊椎インプラントの適応症例

附属書E: 高生体適合(カスタム)化の考え方

附属書F: 脊椎インプラントの高生体適合(カスタム)化の臨床的ニーズ
カスタム化項目に関する臨床的なアンケート調査のまとめ

附属書G: 小柄なインプラントの力学的安全性評価の考え方

開発 WG 委員会での要望に基づき、小柄な製品開発に関する力学的評価の考え方を開発ガイドラインに参考として含めるため、実証試験を行った。特に、インプラント用材料の疲労特性に関してデータを取得した。また、ロッドにかかる曲げモーメントの考え方、ねじの機械的性質、脊椎ロッドの耐久性試験を実施した。これらの試験を実施する前に、試験機の油圧源の作動油の交換および荷重校正等の試験機の調整を十分に行い、ISO 17025 に適合した環境で行った。実証試験により取得したデータ及び、一部の文献については英文和訳を行い、高生体適合性(カスタムメイド)脊椎インプラントの開発ガイドライン(案)附属書 G 小柄なインプラントの力学的安全性評価の考え方に反映した。さらに、Open DATA METI に対応するため、規格及び文献から引用した図の一部改変を行った。

英文和訳した参考文献

- ① The biomechanics of the pediatric and adult human thoracic spine.
- ② Monitoring in vivo implant loads with a telemeterized internal spinal.
- ③ A technique for quantifying the bending moment acting on the lumbar.
- ④ Muscle activity, internal loads, and stability of the human spine in.
- ⑤ Comparison of kinematic responses of the head and spine for children and adults in low-speed frontal sled tests.
- ⑥ Thoracic impact testing of pediatric cadaveric subjects.
- ⑦ Telemeterized load measurement using instrumented spinal internal fixators in a patient with degenerative instability.
- ⑧ Influence of lumbar and hip mobility on the bending stresses acting on the lumbar spine.

5.2 高生体適合性(カスタムメイド)インプラント

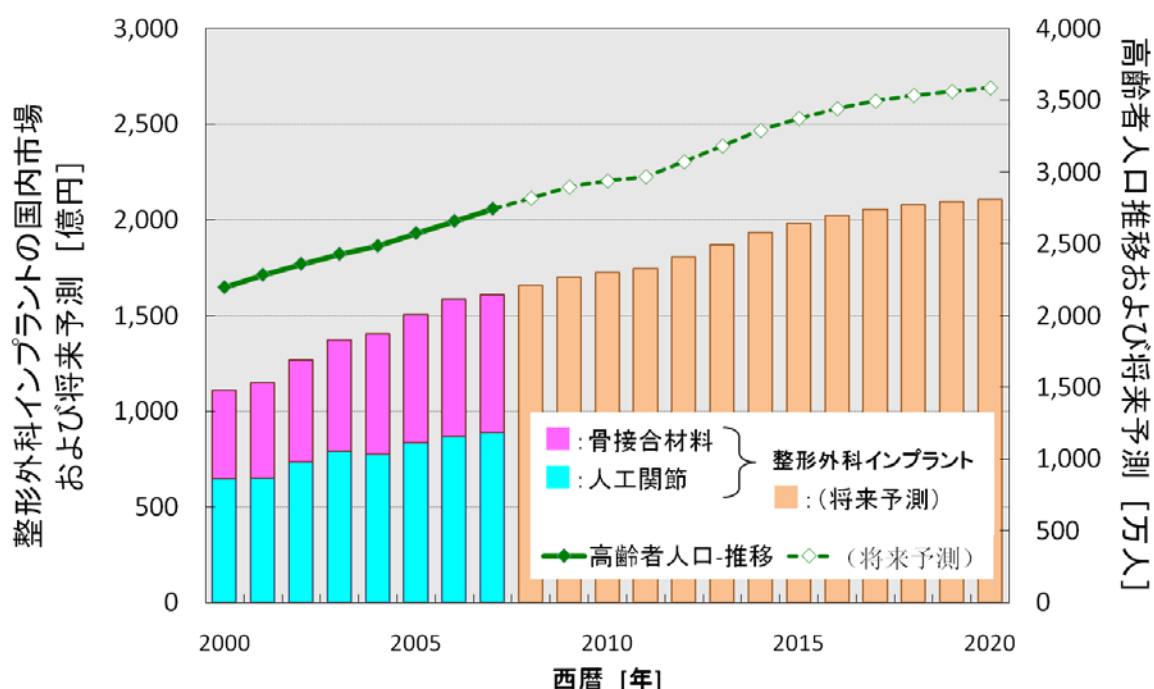
高生体適合性(カスタムメイド)脊椎インプラントの開発ガイドライン(案)

(確定作業中のため本文の掲載は省略)

V-1-4 体内埋め込み型材料（積層造形医療機器）

1. 当該技術分野の概要

社会の高齢化が進行し、身体の機能を補うために生体内に人工関節などのインプラント製品を埋入する手術が急速に増加する傾向にある(図1)。インプラント製品の多様化、新素材の開発、開発コンセプトの複合化、製品の構造、製造技術の向上などから個人の情報に基づく個別化医療の実現がされつつある。人工関節を必要とする患者の急速な増加に伴い、骨格および骨形状には個体差があるため、患者個々の骨格構造および症状等に可能な限り適合化した製品の開発が求められている。これらの製品の活用により、可能な限り骨を温存した治療の実現、固定力および適合性の向上、耐用年数の向上、低侵襲手術の実現、早期リハビリの実現など数々の患者に対するメリットが増加する。



日本の将来推計人口(2006年12月推計)／国立保障・人口問題研究所 および
 メディカルバイオニクス市場の中期予測と参入企業の徹底分析(2008年版)／矢野経済研究所

図1 インプラント市場の予測

2. 開発ガイドライン策定の意義

本開発ガイドラインの目的は、我が国におけるこの分野の研究開発を活性化し、患者参加型の個別化医療の実現を目指すことで、国民に高度な医療を提供することにある。特に、人工関節のように、10年以上の長期臨床成績が必要なものを短期臨床試験で評価することは、事実上困難となる場合が多いため、前臨床試験による評価の充実および体系的な整理が重要となる。

整形外科インプラントを必要とする患者の急速な増加に伴い、安全性等に関する基本的な機能を十分に満足しつつ、さらに、患者個々の骨格・骨質・症状等に合わせた高生体適合性(カスタムメイド)インプラントが求められている。

3. 開発ガイドラインの検討概要

4 回の開発 WG 委員会を開催し(7 月 22 日、10 月 7 日、1 月 9 日、2 月 3 日)、積層造形技術の利点と新技術であるため考慮すべき点を検討することとした。

4. 開発ガイドラインの検討過程

4.1 第 1 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日:平成 26 年 7 月 22 日(火)

(2) 開催場所:東京八重洲ホール 201 会議室

(3) 出席者

委員:勝呂徹、楫野良知、高岸憲二、鄭雄一、中村卓司、新野俊樹、橋本淳、藤林俊介、
村瀬剛、山本謙吾、天谷浩一、石坂春彦、上野勝、大河内均、大塚昌助、小川厚、
佐々木清幸、中村英文、樋口鎮央、古川治男、宮崎美季、重松貴(小川哲朗代理)

経済産業省:中川琢磨

医薬品医療機器総合機構:井出勝久

新エネルギー・産業技術総合開発機構:古郷哲哉

事務局:岡崎義光、鎮西清行、玉野上佳明

(4) 配布資料

- ◆ 議事次第
- ◆ 本年度の進め方(案)
- ◆ 第 1 回委員会説明用 PPT 資料
- ◆ Open DATA METI 説明 PPT 資料

(5) 議事概要

開催にあたり、第 1 回 WG 会議開催の挨拶(経済産業省)、事務局より昨年度のまとめ(親委員会への報告内容等)及びガイドライン事業報告書の Open DATA METI 対応についてなどが説明された。本年度の進め方および役割分担について議論を行った。積層造形技術の定義、分類および国際動向、開発可能な応用分野、市場および政策動向、積層造形技術の原理と特徴、設計技術、粉末原料の製造技術の原理と特徴、積層造形材の特性評価、欠陥等の評価方法、臨床的必要分野に関して方向性と役割分担を行った。特に、積層造形材の特性評価(鍛造材との特性比較試験)に関しては、公正中立の視点から、事務局で実証試験により対応することとした。具体的には、金属組織調査、ミクロ組織解析(応力集中を含む、Ti 材料と Co-Cr 合金、型鍛造ステム等)、融点および高温物性等の評価(Ti 材料と Co-Cr 合金)、強度解析試験(Ti 材料と Co-Cr 合金、型鍛造ステム等)、高温強度解析、耐久性試験(Ti 材料と Co-Cr 合金、型鍛造ステム等)、破面解析などに関して可能な範囲で行うこととした。力学試験条件および力学試験機の環境は、厚生労働省の通知に従い、ISO17025 に準拠して実施することとした。

4.2 第2回開発WG委員会 概要

(1) 開催日:平成26年10月7日(火)

(2) 開催場所:東京八重洲ホール 201会議室

(3) 出席者

委員:勝呂徹、小田豊、稲葉裕、眞島任史、楫野良知、中村卓司、新野俊樹、橋本淳、
藤林俊介、村瀬剛、天谷浩一、石坂春彦、小川厚、大橋善久、佐々木清幸、
樋口鎮央、古川治男、横山靖治(小川哲朗代理)

経済産業省:山田祐介、遠藤充

国立医薬品食品衛生研究所:中岡竜介

医薬品医療機器総合機構:井出勝久

事務局:岡崎義光、玉野上佳明

(4) 配布資料

- ◆ 議事次第
- ◆ 第1回委員会議事録
- ◆ 本年度の進め方2(案)
- ◆ 第2回委員会説明用PPT資料
- ◆ 積層造形の利点と考慮点のまとめ
- ◆ 参考文献
- ◆ 三次元積層技術を活用した整形外科用インプラントに関する評価指標:別添3

(5) 議事概要

積層造形技術の定義、分類、応用分野についての検討し、積層造形技術の原理と特徴、設計技術、実証試験の内容、特性評価、欠陥等の評価方法等を議論した。

積層造形技術の臨床的必要分野に関して方向性について各委員より意見をいただき、今後検討していくこととした。

今回の委員会では積層造形技術の総論の項目についての検討もすることとし、各委員に役割分担をした。次回の開催に加え、第4回委員会を開催することとした。

4.3 第3回開発WG委員会 概要

(1) 開催日:平成27年1月9日(金)

(2) 開催場所:東京八重洲ホール 201会議室

(3) 出席者

委員:勝呂徹、小田豊、稲葉裕、眞島任史、楫野良知、高岸憲二、鄭雄一、中村卓司、
新野俊樹、橋本淳、藤林俊介、村瀬剛、山本謙吾、上野勝、石坂春彦、大河内均、

大塚昌助、大橋善久、小川厚、小川哲朗、佐々木清幸、宮崎美季、
三輪匠(樋口鎮央代理)

経済産業省:山田裕介、中川琢磨

国立医薬品食品衛生研究所:中岡竜介

医薬品医療機器総合機構:井出勝久

新エネルギー・産業技術総合開発機構:山下克宏

事務局:岡崎義光、鎮西清行、玉野上佳明

(4) 配布資料

- ◆ 議事次第
- ◆ 第2回委員会議事録
- ◆ 積層造形医療機器開発ガイドライン(総論)素案
- ◆ 3次元積層造形技術を用いた歯科補綴修復物の開発ガイドライン素案

(5) 議事概要

積層造形技術の総論の項目についての検討を行った。分担して総論の記載内容を確認し、修正意見を事務局へ送付することとした。また、歯科分野への応用についての可能性を検討するため、ガイドラインとしての素案の検討を試みた。文章化に関しては、記載方法に工夫することとした。

4.4 第4回開発WG委員会 概要

(1) 開催日:平成27年2月3日(火)

(2) 開催場所:東京八重洲ホール 201 会議室

(3) 出席者

委員:勝呂徹、稲葉裕、眞島任史、楫野良知、高岸憲二、鄭雄一、新野俊樹、橋本淳、
藤林俊介、村瀬剛、山本謙吾、天谷浩一、石坂春彦、大河内均、大塚昌助、
大橋善久、小川厚、佐々木清幸、樋口鎮央、古川治男、宮崎美季、
重松貴(小川哲朗代理)

経済産業省:遠藤充

国立医薬品食品衛生研究所:中岡竜介、加藤玲子

事務局:岡崎義光

(4) 配布資料

- ◆ 議事次第
- ◆ 第3回委員会議事録
- ◆ 積層造形医療機器開発ガイドライン(総論)素案
- ◆ 実証試験の例 PPT 資料

(5) 議事概要

積層造形医療機器開発ガイドライン(総論)および歯科分野の内容の検討について詳細な検討を行った。本委員会の議論を基に事務局で修正し、積層造形医療機器開発ガイドライン(総論)(案)とすることとした。次年度に向けた検討としては、評価方法を中心に継続し検討することを本開発 WG 委員会から合同検討への要望として決議した。

本年度は今回の委員会で終了とし、積層造形医療機器開発ガイドライン総論(案)の取り扱いおよび報告書の作成、経済産業省と厚生労働省の合同検討会への報告は、座長および事務局に一任することになった。

5. 開発ガイドラインの検討結果

積層造形医療機器を開発する際の基本的な考え方を以下の通りとりまとめた。

5.1 積層造形医療機器の開発ガイドライン策定に向けた検討

4回の開発WG委員会を開催し、以下を検討し取りまとめた。特に、積層造形技術の社会的なニーズ、米国を中心とした学術的な位置づけ、積層造形技術の現状についてとりまとめた。

体内埋め込み型材料 積層造形医療機器)開発WG

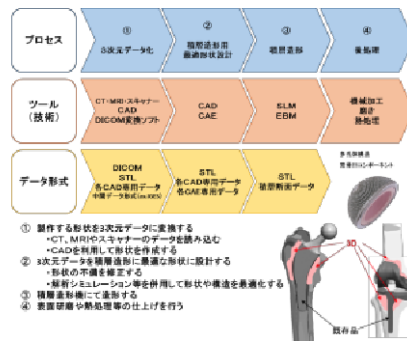
WGメンバー:26名 ※座長

※ 勝臣 敬	一般 団法人 日本人工関節研究所リウマチ治療研究所 所長	稲澤 裕	公 益 財 団 東京大学 附属病院 整形外科 准教授
・小 豊	東京大学 医学部 名誉教授	横野 良哉	慶応大学 整形外科 先進運動器医療センター 特任助教授
新野 俊樹	東京大学 工学部 工学研究科 教授	・藤 憲 二	群馬大学 大学院 医学系研究科 整形外科 教授
・柳 雄一	東京大学 工学部 工学研究科 教授	中村 卓司	東邦大学 整形外科 准教授 人工関節センター 長
橋本 淳	(独) 国立病院機構 大阪医療センター 免疫疾患センター 部長	藤村 敏介	京都大学 大学院 医学研究科 整形外科 講師
真島 任史	国際医療福祉大学 病院 教授 整形外科 部長	村瀬 剛	大阪大学 大学院 医学系研究科 整形外科 准教授
・山本 謙吾	東京医科大学 医学部 医学系 整形外科 主任教授	天 谷 浩一	(株) 松浦機械製作所 取締役 技術本部 長
・石坂 春彦	ナカシマメディカル(株) 薬事品証部 部長	上野 勝	京セラメディカル(株) 品質保証統括部 部長
・大 均	富士通 株式会社 技術本部 研究開発部 新商品開発室 室長	・塚 昌助	(株) 日本 代表取締役 社長
・大 橋 善久	(株) 大阪エムテック ロジクス 産機 材料開発部 部長	・小 川 厚	JFEテクノリサーチ(株) インプラント材料評価センター 長
・小川 哲朗	オリンパスヘルモバイオマテリアル(株) 代表取締役 社長	佐々木 清幸	佐川印刷(株) 新規事業 技術開発室 次長
中村 英二	エプソントミックス(株) MIM開発技術部 部長	種 口 鎮史	和 田 精密 工業(株) 常務取締役 生産部 長
古川 治男	(株) NTT Data 執行 営業本部 副本部長 MSビジネスユニット 長	宮崎 美季	(株) JSOL エンジニアリング本部 アプリケーションスペシャリスト

敬称略(順不同)

1. 平成26年度実内容

- 4回開催 7・月2・日 10・月1・日 1・月2・月・日
 - 積層造形医療機器等の開発ガイドライン(総論策定に付けた検討、方向の検討:カスタムメイド製品、多孔質形状の製造および今後、開発が期待される既存(鍛造)品とのコンビネーション製品のイメージ
 - 開発可能な分野の検討:手術器具分野、整形外科分野(上肢および下肢インプラント、脊椎インプラント)、脳外科分野、口腔外科分野、歯科分野、形成外科等
 - 積層造形技術の強点 新技術であるため考慮すべき点のまとめ
 - 安全性に確認のための実証試験:融点 線膨張係数等の物性の把握、共通の試験・作製例、型鍛造材および積層造形材の力学試験を実施
- #### 2. 次回策へのお願い
- 共通試験・作製積層造形技術で作製して、鍛造製品との比較 現状の性能を把握するための力学試験等の実施および加速試験環境を考慮した評価技術を中心とした開発ガイドライン案作成に向けた検討



積層造形医療機器開発ガイドライン(総論)案

1. 序文

治療機器産業の活性化および医療自給率の向上を目指して、積層造形技術の積極的な活用を目指している。

2. 適用範囲

この開発ガイドラインは、積層造形技術を活用し、解剖学的モデル作製、欠損修復物、患者に最適な高生体適合性インプラント等を開発する際に有用となる指針を参考として示すことを目的とする。

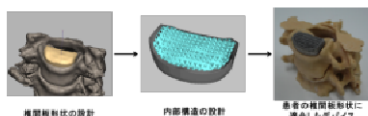
3. 積層造形技術の適応分野

4. 積層造形技術の動向
- 附属書A 技術革新と社会的ニーズの変化
 - 附属書B 積層造形技術の位置づけ
 - 附属書C 粉末原料の製造技術の原理と特徴
 - 附属書D 電子ビーム溶解技術およびレーザー積層造形技術の原理と特徴
 - 附属書E 疲労試験片および疲労特性
 - 附属書F 鍛造技術の特徴
 - 附属書G カスタム化の臨床的必要性
 - 附属書H 歯科補綴装置開発の考え方

5. 今後、開発が期待される製品開発のイメージ

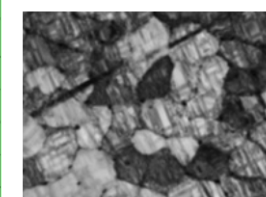
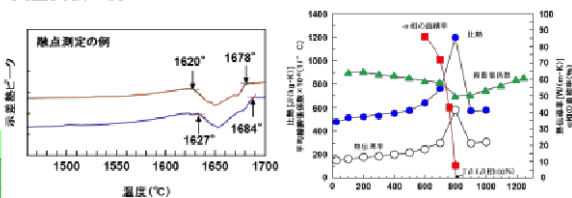
6. 積層造形技術を用いた製品化のプロセスのイメージ

7. 積層造形技術を用いた製品開発イメージ

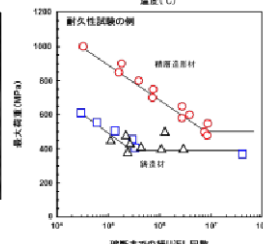


適応分野					
領域	歯科	口腔外科	脳外科	整形外科	形成外科
①解剖学的モデル	○	○	○	○	○
②手術器具 (インストルメント、患者適合型ガイド等)	○	○	○	○	○
③欠損修復物	非骨重層	○	○	○	人工耳
	骨重層	○	○	○	
④インプラント	非骨重層	○	○	○	○
	骨重層	○	○	○	
⑤作製器具	矯正器具等	○	○	○	

実証試験の例



ミクロ組織の例



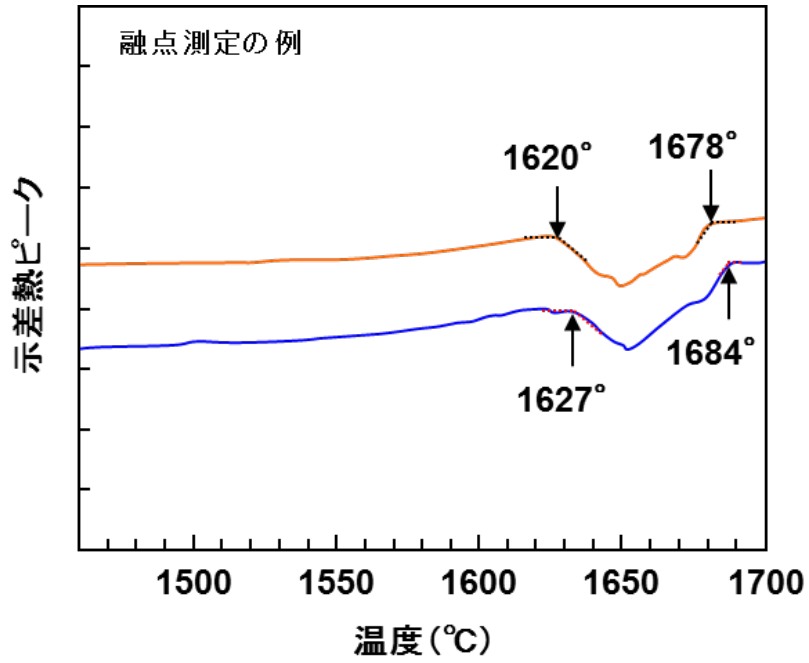
実証試験としては、公正中立の視点から、事務局で実証試験により対応することとした。融点および高温物性等の物性評価試験(Ti 材料)、マイクロ組織解析試験(Ti 材料、型鍛造ステム等)、強度解析試験(Ti 材料、型鍛造ステム等)、耐久性試験(鍛造 Ti 材料、型鍛造ステム等)、 α 相の面積率の画像解析、型鍛造試験、室温引張り試験後の破面解析などに関して可能な範囲で行うこととした。具体的には、積層造形材の力学的安全性を検討するため、積層粉末が溶解する温度を推定するための示差熱分析による融点測定、積層造形材に生じやすい応力集中の原因を明らかにするため、チタン合金を用いて線膨張係数測定、比熱や熱伝導率等の測定を実施した。チタン合金の融点を示差熱分析により成功し、Co-Cr-Mo 合金の 1450°C に比べて、200°C 以上高いことがわかった。線膨張係数測定、比熱や熱伝導率の変化と組織変化が関係し、体心立方構造を有する β 相 100% になる温度を境に変化し、これらの変化がチタン材料の積層造形材で観察される転位密度等の内部欠陥が多く、内部応力が高くなることと関連することが示唆された。これらの記述は、積層造形医療機器開発ガイドライン(総論)に反映した。

積層造形材の力学的安全性を評価するため、既存品に多い鍛造材および積層造形材のマイクロ組織を光学顕微鏡および透過電子顕微鏡等を用いて観察した。鍛造材のマイクロ組織では、加工歪による影響が観察された。一方、Co-Cr-Mo 合金の積層造形材のマイクロ組織では、鍛造材の組織に比べて析出相の状態が大きく異なっていた。また、室温引張り試験および引張り試験後の破面観察を走査電子顕微鏡を用いた。引張り試験後の鍛造材の破面では、良好な延性破面が観察された。電子ビーム溶解により製造したチタン合金鍛造材の 10 年使用に相当する 1000 万回の疲労強度は、600 MPa 以上であった。力学特性の変化に関係する組織変化を把握するため、および型鍛造条件を設定するため、4 試料の α 相の面積率を画像解析により測定した。850°C で β 相 100% になることがわかった。

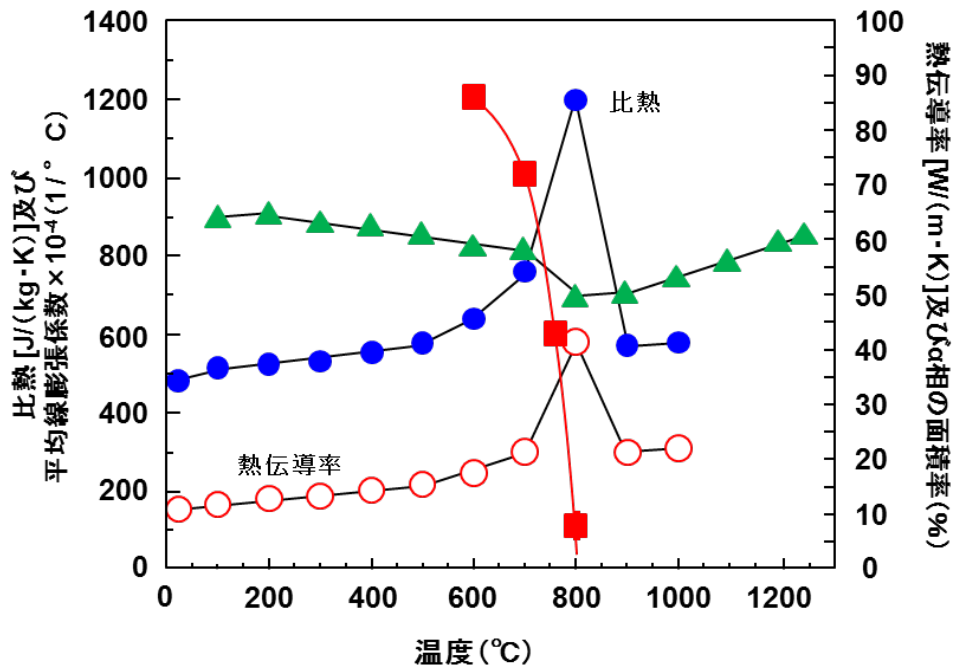
積層造形材と鍛造材の力学的安全性を比較するため、直径 25mm、長さ 2m のチタン合金製丸棒 10 本を作製し、人工関節ステムをモデルとして型鍛造試験を実施した。体心立方構造を有する β 相 100% になる温度から 50°C 低めの温度で割れの発生もなく良好に鍛造できた。これらの型鍛造ステムから引張り試験片および疲労試験片を作製し、耐久性評価試験、室温引張り試験および引張り試験後の破面観察を走査電子顕微鏡を用いて行った。人工関節ステムから採取した試験片での疲労強度は、750 MPa 以上であった。また、室温強度と延性のバランスは、良好であった。丸棒の強度が高い材料で型鍛造したステムの室温強度は、低い材料に比べて向上する結果となった。これらの試験結果は、積層造形医療機器開発ガイドライン(総論)附属書 E 及び、附属書 F に反映した。

これら一連の耐久性評価試験を行う際の力学試験機の環境は、厚生労働省の通知に従い ISO17025 に準拠し、試験機の荷重検定および作動油の交換等を行い、最適な試験条件で実施することとした。

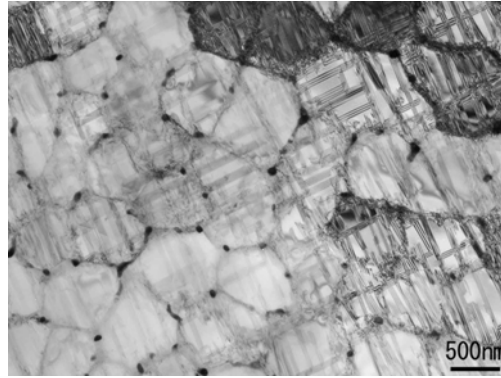
一連の実証試験で得られた結果を下記の図に示す。



融点測定

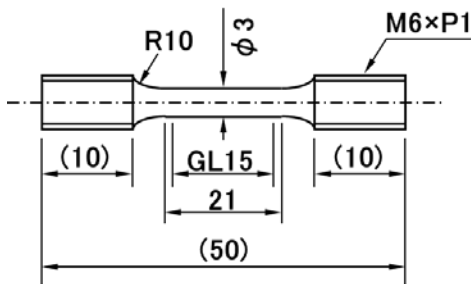


物性評価の例



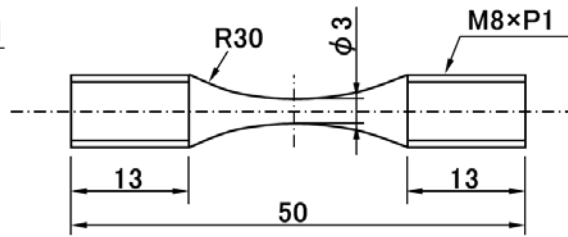
積層造形材のマイクロ組織
透過電子顕微鏡観察の例

引張試験片



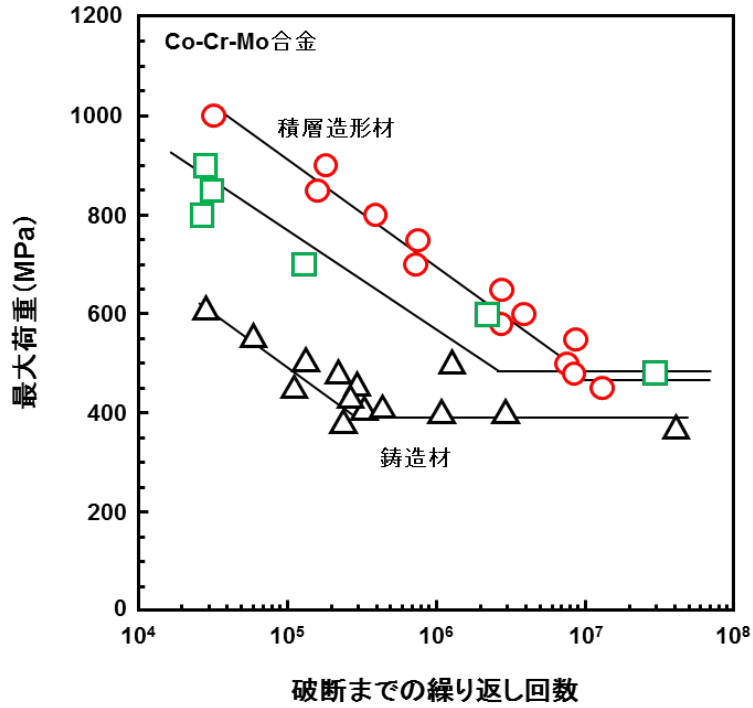
14号A試験片
GL = $5.65\sqrt{A} = 15$
平行部 = 7D

疲労試験片

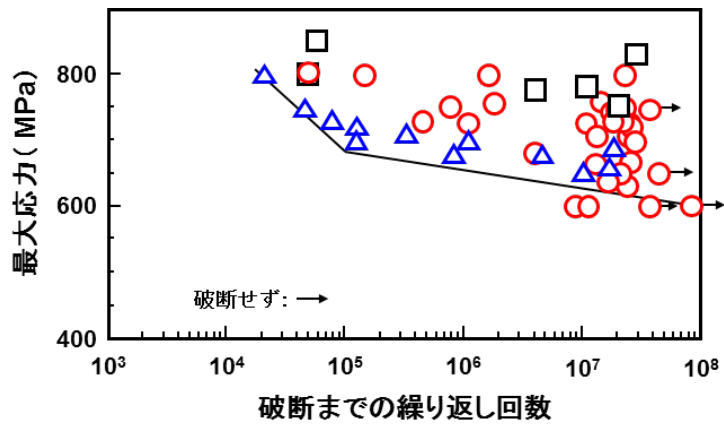


試験片の形状

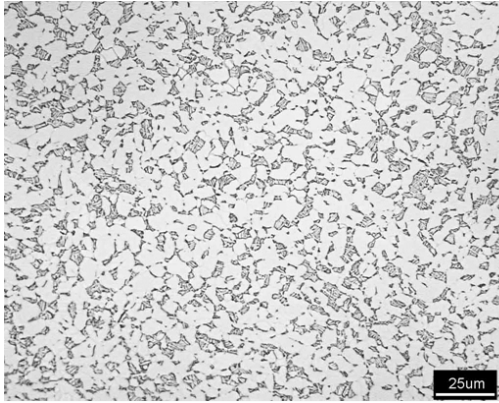
	0.2%耐力 MPa	引張強さ MPa	伸び %	絞り %
積層造形 Co-Cr-Mo合金	703±14	1159±6	11.9±1	11.6±1



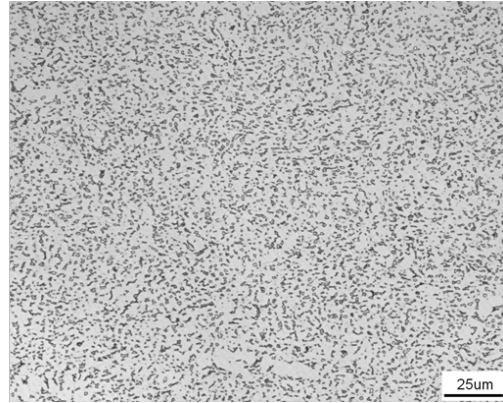
疲労特性の測定例



電子ビーム溶製後の鑄造材疲労特性の測定例

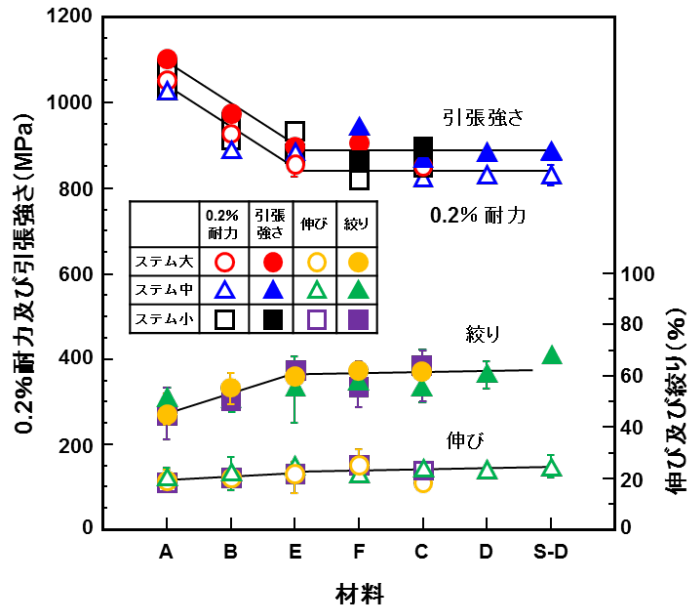


既承認品

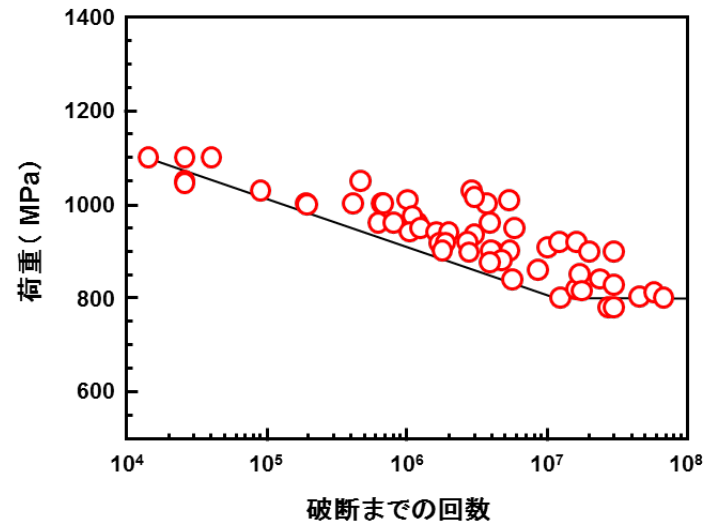
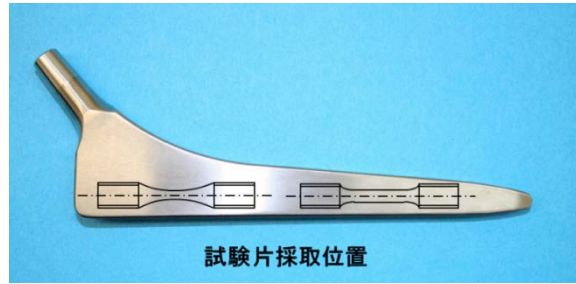


型鍛造品

型鍛造材のマイクロ組織



型鍛造材の室温での機械的性質



型鍛造品から試験片を採取した疲労特性の測定例

5.2 積層造形医療機器の開発ガイドライン策定に向けた検討

積層造形医療機器開発ガイドライン(総論)案

(確定作業中のため本文の掲載は省略)

6. 今後について

積層造形医療機器開発ガイドライン(総論)および歯科分野の内容の検討について詳細な検討を行った。本委員会の議論を基に事務局で修正し、積層造形医療機器開発ガイドライン(総論)(案)とすることとした。次年度に向けた検討としては、積層造形材の評価方法を中心に継続し検討することを本開発WG委員会から合同検討への要望として決議した。

また、共通の試験片を型鍛造試料および積層造形試料で作製し、鍛造製品との比較等現状の性能を把握するための力学試験の実施を継続してお願いすることとした。

V-1-5 プラズマ応用技術（プラズマ処理機器）

1. 平成 26 年度の実施内容について

平成25年3月4日（月）に開催された「次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省）／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省） 合同検討会」の議決事項、及び平成24年度プラズマ応用技術分野(プラズマ処置機器)開発WG報告書より、プラズマ技術を取り入れた出血制御目的で使用される医療機器は、既存技術（高周波凝固等）に対して、「従来法より低侵襲で、止血処置に伴って生じる創傷が軽減される」、「従来法より瘢痕化が抑制されて、良好な創傷治癒が期待できる」、「代替法がない」等の効果、利点、及び市場性があるとされた。そして、今後、プラズマ技術を取り入れた新規もしくは改良医療機器の開発・製造販売承認申請の増加が予想されることから、今後を見据えた開発のガイドラインが必要であることが確認された。

以上から、平成 24 年度、及び 25 年度は、プラズマ処置機器として、低侵襲のプラズマ止血装置に関して、特に当該装置の基本事項となる「外科手術用の低侵襲プラズマ止血装置」に関する開発ガイドラインの策定作業が行われた。

また、「外科手術用低侵襲プラズマ止血装置」を元に、「腹腔鏡用の低侵襲プラズマ止血装置」に関する開発ガイドラインに対して要求される項目案について検討が行われた。

詳細は、以下の章の通りである。

2. ガイドラインの検討過程

2.1 第1回開発WG委員会概要

(1) 日時 平成26年9月10日(水) 18:30 ~ 20:30

(2) 場所 東京大学医学部附属病院 入院棟A1階 レセプションルーム

(3) 出席者(敬称略)

委員：一瀬 雅夫、金子 俊郎、栗原 一彰、清水 伸幸、下田 治

瀬戸 泰之、夏井 睦

経済産業省：福井 克樹

医薬品医療機器総合機構：目黒 勉

国立医薬品食品衛生研究所：植松 美幸

新エネルギー・産業技術総合開発機構：平林 集、佐野 亨

開発WG事務局：榊田 創、池原 譲、鎮西 清行、玉野上佳明

(4) 配布資料

資料1 議事次第

資料2 委員名簿

資料3 外科手術用低侵襲プラズマ止血装置 開発ガイドライン(最終確認版)

(5) 会議概要

1) 第1回開発WG委員会開催の挨拶(瀬戸委員長)

2) 配布資料の確認(清水副委員長)

・各委員、参加者の紹介。

3) 外科手術用低侵襲プラズマ止血装置開発ガイドラインについて

・開発ガイドラインは目安であり、強制、規則ではないため書き方に注意する。

・今回は主として開腹手術を想定しており、鏡視下手術、対象手術領域(脳神経外科等)の拡大などは、今後進める方向で別途検討するのがよい。この旨、解説に記載。

・今回のガイドラインは低温プラズマに限定をしているため、「プラズマ照射処置時の被照射物の表面温度が、IEC60601-1(11.1)に記載の値以下の温度になっていることを確認し明示することが望ましい」という表現にしている。

・止血デバイスを二つに分けた場合、大きな血管を制御して止めるもの(すなわち噴出性出血で患者が亡くなるような場合)においては明確な止血の定義をする。これに対して、持続性の滲出性の出血の場合は、死に至るわけではなく、最終的に健康に障害を与えることもないため、多くのものがクラスII医療機器となっている。プラズマはこれに相当すると考えられる。

・どのような血管の何mL、何 μ Lの出血に対してどの程度止まったかについては、高周波凝固

装置等々、現行の止血デバイスでさえ明確な記述はなされていない。IEC の方でも踏み込んでいない。踏み込んで書いた場合、薬事法承認プロセスだけではなく、健康保険法の保険収載のプロセスにも踏み込むこととなるので、敢えて記載しない方向で検討している。従って、プラズマ機器に関しても必要はない。

- ・低侵襲性について、次の内容を解説に記載したほうが良い。「低侵襲プラズマ止血装置は、他の凝固装置に比べて生体にとっては低侵襲（穿孔、火傷を生じさせない、組織損傷が軽微等）であるため、本開発ガイドラインでは、低温プラズマによる低侵襲な凝固をおこなうものを低侵襲プラズマ止血装置と定義付けた」。この場合、安全性に関する評価試験結果について示すことが望ましい。超音波凝固切開装置や電気メスなどと比較する試験を行うと比較として理解されやすい。
- ・本ガイドラインは英訳する予定。現時点で新規性がある言葉は、IEC の新規規格との整合性も考えながら、英単語も括弧付けで表記しておく方がよい。
- ・IEC の国際電気標準の方では、高温か低温かのプラズマの区別をしておらず、Ionized gas coagulation equipment として、ガスが電離した血液凝固装置という表現となっている。本ガイドラインは、低温プラズマによる低侵襲な止血装置に特化しているため、英単語としては minimally invasive plasma という表現を使うことになる。
- ・4.10.の高濃度酸素の項目は、今回は該当する可能性が極めて少ないため、削除する。
- ・4.11.の機器への液体のこぼれの試験について、IEC60601-2-2 においても生理食塩水ではなく水を使用するとしていることを参照として、今回も水とする。
- ・患者に接触する可能性がある構成部材（表面修飾剤を含む）の生物学的安全評価結果について表記することを項目として入れた方がよい。ISO10993-1（JIS T 0993-1）参照。
- ・本ガイドラインに基づいて、データが揃っていれば、PMDA が審査を受け付ける内容となっている事が好ましい。
- ・クラスⅡの定義とクラスⅢの定義は、薬事法では明確に記載されている。つまり、新医療機器であっても、医療機器に不動作、期待した動作が達成されなかったときに、その患者の生命が危ぶまれるものに関してはクラスⅢ、そうでないものに関してはクラスⅡと明確な定義がされている。重篤性に関しては医療機器の特性を鑑みて医師が判断することになる。しかしながら、このプラズマ止血デバイスが動かなかったときに、患者が亡くなるという状況は想定しがたい状況にある。
- ・試験方法例を記載してあれば、臨床試験を行わなくても十分であると記載してあればよい。つまり、7の非臨床試験の項目で十分であると考えられる。
- ・アーク放電が生じないような安全設計がなされている場合、放電方式を提示し、設定によらず穿孔などの事象が生じないことなどを因果関係を持って記載する。もしくは、取扱注意事項があれば記載することなどとする。
- ・リスクマネジメントの記載例としては、「構成部材の破損」に変更する。
- ・積算の処置使用時間の耐久性について：例えば装着するポンペを使い切る時間を最大連続運転時間として仕様を決めた場合、その根拠と試験方法を記載する。この際、ハンドピースが損耗していないことを試験方法と共に記載するようにする。安定性・耐久性のところに記載しつつ、評価試験の箇所においても記載する。Annex 等に記載しても良い。

- ・ポンベの残量について、規定値以下の場合にはアラートを出力するようにする。
 - ・プラズマを評価することで性能を定義している。動物試験のところで性能を定義していない。
 - ・項目5のリスクマネジメントのところで、品質マネジメント（ISO13485）に関する記載があった方がよい。
 - ・試験動物の選定について：EDTAなどで採血した血液の凝固が確認できることなどが、生物学的効果の評価としては妥当である。
 - ・各試験の目標数値を決めるところはメーカーの営業努力とイコールとなる。従って、ここでは具体的な記述をしない。
 - ・生物学的安全性試験は、GLP準拠が要求事項となる。また、製造過程の品質管理システムとしては、QMS準拠が要求事項となる。
 - ・プラズマの生物学的効果を標準化するために、血液凝固物を系統的に走査及び透過電子顕微鏡を用いて、超微形態学的に検討することが必要である。
- 4) 腹腔鏡型低侵襲プラズマ止血装置開発ガイドライン項目案について
- ・今年度は腹腔鏡型の低侵襲プラズマ止血装置に対して、ガイドラインを検討していく。
 - ・装置各構成部の改良を行いながら、炭酸ガス環境下におけるプラズマによる止血効果を実証試験として行う。また、超微形態学的解析により効能を判断していく。
 - ・試験データを元に、次回以降の委員会に提示し、腹腔鏡型のガイドラインとしての特異性、特殊性などを取り入れる予定。
- 5) 次回について
- ・12月22日（月）午後に、例年通り、プラズマ医療・健康産業シンポジウムを産業技術総合研究所・臨海副都心センターにて開催する予定。その開催前に第2回委員会を設定したい。

2.2 第2回開発WG委員会 概要

- (1) 日時 平成26年12月22日（月）10:30～12:00
- (2) 場所 産業技術総合研究所 臨海副都心センター 別館11階 会議室3（11208室）
- (3) 出席者（敬称略）
- 委員：丹羽 徹、浜口 智志、栗原 一彰
- 医薬品医療機器総合機構：目黒 勉
- 開発WG事務局：榊田 創、池原 謙、鎮西 清行、玉野上 佳明、山岸 正裕、山口 高志
- (4) 配布資料
- 資料1 議事次第
 - 資料2 委員名簿
 - 資料3 第1回委員会議事録案
 - 資料4 外科手術用低侵襲プラズマ止血装置 開発ガイドライン（修正案）

(5) 会議概要

1) 第2回開発WG委員会開催の挨拶

2) 配布資料の確認

- ・各委員、参加者の紹介

3) 第1回委員会議事録の確認

4) 外科手術用低侵襲プラズマ止血装置開発ガイドラインについて

- ・ 非臨床試験として、動物試験の設備は企業が有しているべきなのではないか。
- ・ 日本の企業にできないことは、ガイドラインで要求しないほうがよい。
- ・ 製造工程として、ラインでの実施ではなく、サンプリングテストであればよいのではないか。むしろ、サンプリングテスト用の動物試験もしくはファントムの設備を有しているのは基本ではないのか。
- ・ 審査の際に、サンプリングなどを must と捉えられてしまうと宜しくないので、努力目標程度としておいた方がよい。そのように、解説に記載をする方向で検討。
- ・ ハンドピースは、シングルユースの消耗品。
- ・ 厚生労働省に誤解をされないように説明を多くした方がよい。回覧時のコメントを受けて修正すればよいのでは。
- ・ 品質管理、有効性管理、性能管理などと分けて記載する。つまり、製造工程にかかわる品質管理の項目を追加したほうがよい。プラズマの安全性評価ではなく、プラズマの強度管理という視点で。同一のものを視点をかえて見る、という書き方にする。
- ・ 最近の手術室は、絶縁トランスの設置が推奨されている。電気メスなど生体に使う機器は、トランスを通したコンセントを使う。
- ・ 電源システムも、IEC において、1次絶縁、2次絶縁の規格がある。現在、Ionized gas coagulation equipment に関する新規規格が検討されようとしているので、そこで議論されることになるが、現時点では既存の規格を参照している。
- ・ システム一式は、ボディーフロートとなる。放電電極に対して対向板(ニュートラル電極)があるが、ニュートラル電極は患者側に取り付けられ、電流を装置に回収し、電流値を計測することになる。
- ・ 人に流れる電流値の上限に関する規定は？
- ・ IEC60601 (8.7) に記述されている。漏れ電流と患者に流れる電流は、50ヘルツ、60ヘルツの場合で100 μ アンペア、100キロヘルツでは20 dB以下に下がるので、10ミリアンペアまでとなる。
- ・ また、particular requirements のIEC60601-2-2では、高周波電気凝固装置に関して、目安の値や計測方法などが記述されている。Annex BBには、informative としてワット数の記述もある。当該個別規格は、IEC 60601-1より優先される。
- ・ 参考までに、高温プラズマは、100ナノ秒オーダーで数キロボルト印加され、数アンペア流れる。
- ・ ガイドラインは甘い方がよいのか、厳しい方がよいのか。甘いと事故が起きやすいのか？ 厳しいと普及しないのか？
- ・ ガイドラインは普及を促すのが目的。その中でも最低限気をつけないといけない項目と、

努力目標の情報を記載している。科学的なデータに基づいたガイドライン（指標）を出すことによって、社会に奉仕する。

- ・ アラームは、設定値を超えた場合なるだけか、それとも遮断してしまうのか？
- ・ 基本、遮断する。もしくは、非臨床試験により出力と組織損傷との関係性を明らかにする事になっている。つまり、その関係を満たされない出力が出た場合には遮断されることになる。
- ・ アルゴンプラズマは、出力を低めで最初に処置始めて、焼けが悪かった場合には出力を上げていくという使用方法。突然暴走したりもする。だから穿孔する。
- ・ 出力オーバーアラームがない。モニタリングも常時していない（ただし、何らかの出力制御はあると考えられる。）それなのに医療機器として認められている。今回はそういうことのないようにする。
- ・ 今後開発される機器には、製造する時点で安全性を担保してもえると、医療者側としては有り難い。
- ・ 出力値をモニタリングして、それでフィードバックして制御をするという指針は重要。
- ・ アーク放電に関する言葉を定義した方がよい。
- ・ 高い製品を買って動かなかった時、誰がその不良品を直すのか。
- ・ 現在は、企業が持ち帰り、検査を行っている。
- ・ GHTF(Global Harmonization Task Force)のクラスの判断として、動作がうまく機能しなかった場合において、期待した性能が発揮されなかった状況下において、患者に重篤な障害が起こるかどうかで検討される。対象としての出血が止まらなかった場合、死に至らしめるような出血ではない場合、高周波凝固と同じくクラスⅡ相当となる理解。レーザー凝固装置はクラスⅡ。電源システムは、クラスⅠ相当。
- ・ 冠状動脈留置ステントは、期待どおりに機能しなかったときには死に至るため、クラスが高い。
- ・ 10 μ L以上という数値は、教科書を参照。
- ・ 低侵襲性について；エネルギーが低く焼灼・挫滅などを生じさせない低温プラズマを「低侵襲プラズマ」という言葉で定義をする。従来型の電気凝固装置等と比較にならないほどエネルギーが低いので、改良型機器でクラスⅡで問題はないのでは。

5) 次回について

- ・ 2月10日（火）、東大病院にて開催予定。

2.3 第3回開発WG委員会 概要

(1) 日時 平成27年2月10日（火）19:30～21:00

(2) 場所 東京大学医学部附属病院 中央診療棟2 7階 中会議室

(3) 出席者

委員：清水 伸幸、瀬戸 泰之

国立医薬品食品衛生研究所：植松 美幸

医薬品医療機器総合機構：目黒 勉

開発WG事務局：榊田 創、池原 譲

(4) 配布資料

資料1 議事次第

資料2 委員名簿

資料3 第2回委員会議事録案

資料4 外科手術用低侵襲プラズマ止血装置 開発ガイドライン（修正案）

資料5 経済省/厚労省 合同検討会資料

(5) 会議概要

1) 第3回開発WG委員会開催の挨拶

2) 配付資料の確認

3) 第2回委員会議事録案について

4) 外科手術用低侵襲プラズマ止血装置開発ガイドラインについて

- ・ 前回の委員会に基づく修正部分について、事務局より説明。
- ・ 2.6の基本性能で、「60601-1を参照することを推奨する」を「60601-1を参照すること」と修正する。
- ・ オブザーバーは、原則、コメントを求められたときに、もしくは質問があるときにのみ、発言をする。意見を述べることはしてはいけない。
- ・ 開発ガイドラインに書いてあることによって、しなければいけないというように審査のときに取られてしまう可能性もあるため、それをあえて避けるような表現にしてある。
- ・ 「10マイクロリットル/秒以上の凝固物生成を指標として提示する」ということに関して、実際には何の血を想定するのか。動物の生血を使って10マイクロリットルというのは、再現性がない。
→そのため、アルブミン50mg/mL、血中塩2mg/mL、それを全部合わせてきて、ファントムの上での再構成をして、固まるかどうかという検討として出すのが一つの手法である。
- ・ 開発ガイドラインでは、通常の電気メスと同じ様に、エッセンシャルパフォーマンスを定義する必要はない。
- ・ 「10マイクロリットル/秒以上の凝固物生成を指標として提示する」と言う表現は不要。
- ・ 「消化器手術の操作を原因とする術後障害」と「脊髄と脊髄上位神経の活性化による急性障害」の文章が結び付かない。また、「炎症細胞によって生じる亜急性障害は、有効な投薬治療法が存在しない。現状では、手術操作の低侵襲化で、その発症予防を行うことが最善策であることから、止血操作・・・」と言う文章も再考の必要有り。
→再検討し、委員にメールにて回覧し、承認を得る。

5) 経産省/厚労省 合同検討会（2月19日）について

- ・ 2月19日、厚労省、経済省との合同検討委員会が行われる予定。資料5について3分間の発表を事務局が行う予定。
 - ・ 腹腔内に導入するプラズマ源の形状は、普通の形状と変わるのか。
→ハンドピース部全体が変わる可能性がある。
 - ・ 外科手術用低侵襲プラズマ開発ガイドラインは、今後、経産省、厚労省に順次回覧しコメントを待つ。コメントに対して本委員会から応答を行い、最終的にまとまったものを年内中に経産省ホームページに公表されることを目指す。
- 6) 腹腔鏡型低侵襲プラズマ止血装置開発ガイドライン項目について
- ・ 腹腔鏡手術では、腹腔内に二酸化炭素ガスが約780Torrで充填されている。当該環境において、低侵襲プラズマを動作させる事が可能なシステムを整備し、実験を行っている。来年度は、資料5以外に更に検討すべき項目を議論する予定。
 - ・ 圧力をコントロールしながら恒常的に換気制御をするシステムを利用する事になるであろう。
 - ・ 低侵襲プラズマの使用により神経損傷がないとすれば、ユーザーは増える。

3. 平成 26 年度の検討結果

3.1 外科手術用低侵襲プラズマ止血装置 開発ガイドライン（案）

（確定作業中のため本文の掲載は省略）

3.2 腹腔鏡用低侵襲プラズマ止血装置の開発ガイドライン項目について

腹腔鏡手術では、腹腔内に二酸化炭素ガスが約 780 Torr で充填される。当該環境において、低侵襲プラズマを動作させる事が可能なシステムを整備し、各種試験（放電試験、電源試験、生物学的試験等）を開始した。

外科手術用低侵襲プラズマ止血装置開発ガイドラインに対して、新規に盛り込むべき項目について検討を行った。その内容は次の様である。

- ・ガス導入に伴う腹腔内圧力制御
- ・気腹 CO₂ ガス環境下におけるプラズマ制御、及び生成部への要求事項
- ・腹腔内に導入するプラズマ源の形状
- ・装置の素材、強度
- ・絶縁特性

来年度は、更に検討すべき項目と内容について議論する予定である。

4. 平成 26 年度の総括と今後の展望

平成 25 年度に設定された開発ガイドライン項目を元に、平成 26 年度は、各項目の内容の詳細を検討し、「外科手術用低侵襲プラズマ止血装置開発ガイドライン」案を策定した。

各種試験に基づいて作成された委員会資料を元に、多岐にわたる内容が委員会において議論された。その内容は、「2.ガイドラインの検討過程」に記載されてある通りである。

また、低侵襲プラズマ止血装置に関する開発ガイドラインの基本事項が策定された事に合わせて、更に今年度は、腹腔鏡用プラズマ止血装置に関する開発ガイドライン項目が検討された。その内容は、「2.ガイドラインの検討過程」に記載されてある通りである。

一方、平成 25 年度の厚生労働省/経済産業省の合同検討会において、当該プラズマ機器は、新規な国際標準規格化と並行し、かつ連携して進めて行くことが重要であると指摘された。Ionized gas coagulation equipment に関する IEC 新規国際標準規格策定ワーキンググループの発足について、2015 年 2 月 27 日に賛成多数で議決された。3 年以内に低侵襲プラズマ止血装置を包含する新規規格が策定される見込みとなっている。本ガイドラインは新規国際標準規格に先駆けて策定されており、新規規格の策定に反映されることが期待される。

「外科手術用低侵襲プラズマ止血装置」に関する開発ガイドラインの公表は、平成 27 年中に経済産業省ホームページにて行われる予定である。

(http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/report_iryoku_fukushi.html)

平成 27 年度は、「外科手術用低侵襲プラズマ止血装置開発ガイドライン」の公開作業、及び「腹腔鏡用プラズマ止血装置の開発ガイドライン」の策定がなされる予定となっている。

参考文献

- 1) スタンダード病理学 第3版 医学書院、監修 大西俊造(大阪大学名誉教授)他
- 2) 解剖学アトラス 第3版 医学書院、V. W. Kahle, H. Leonhardt, W. Platzer 訳 越智淳三
(滋賀医科大学名誉教授)
- 3) 組織学カラーアトラス医学書院、原著: Finn Geneser 訳: 廣澤 一成
- 4) 腹腔鏡下胃切除術
- 5) 実践 婦人科腹腔鏡下手術
- 6) 胸腔鏡下肺癌手術
- 7) 肝胆膵高難度外科手術
- 8) 胃癌外科の歴史
- 9) 腹腔鏡下手術の基本手技 コンプリート DVD
- 10) プラズマの生成と診断、(株)コロナ社 2004年1月発行
- 11) プラズマ理工学、高村秀一著、名古屋大学出版会
- 12) 大気圧プラズマ反応工学ハンドブック、神原信志、エヌ・ティー・エス
- 13) ラジカル反応・活性種・プラズマによる脱臭・空気清浄技術とマイナス空気イオンの生体への影響と応用、伊藤泰郎 他、エヌ・ティー・エス
- 14) 医療機器の基礎知識 第2版、医療機器センター、薬事日報社
- 15) 食品分野における非加熱殺菌技術、大輪鈴子、NTS
- 16) IEC 60601-1: Medical electrical equipment - Part 1: General requirements for basic safety and essential performance.
- 17) IEC 60601-1-2: Medical electrical equipment - Part 1-2: General requirements for basic safety and essential performance - Collateral Standard: Electromagnetic disturbances - Requirements and tests.
- 18) IEC 60601-1-8: Medical electrical equipment - Part 1-8: General requirements for safety - Collateral standard: General requirements, tests and guidance for alarm systems in medical electrical equipment and medical electrical systems.
- 19) IEC 60601-2-2: 2009, Medical electrical equipment—Part 2-2: Particular requirements for the basic safety and essential performance of high frequency surgical equipment and high frequency surgical accessories.
- 20) IEC 62304: Medical device software - Software life cycle processes
- 21) ISO 14971: Medical devices -- Application of risk management to medical devices.
- 22) Electrical Injuries 第2版
- 23) Molecular Biology of the Cell 5E
- 24) K. E. Grund et al., Endoscope Surgery 2 (1994) 42.
- 25) G. Fridman, G. Friedman, A. Gutsol, A. B. Shekhter, V. N. Vasilets and A. Fridman, Plasma Process. Polym. 5, 503 (2008).

- 26) M. Laroussi, IEEE Trans. Plasma Sci. 37, 714 (2009).
- 27) M.G. Kong, G. Kroesen, G. Morfill, T. Nosenko, T. Shimizu, J. van Dijk and J. L. Zimmermann, New J. Phys. 11, 115012 (2009).
- 28) A. Fridman et al., Plasma Processes and Polymers, Vol.7, No.3-4 (2010) 194.
- 29) Y. Sakiyama, D.B. Graves, J. Jarrige and M. Laroussi, Appl. Phys. Lett. 96, 041501 (2010).
- 30) K. D. Weltmann, E. Kindel, T. von Woedtke, M. Hähnel, M. Stieber and R. Brandenburg, Pure Appl. Chem. 82, 1223. (2010)
- 31) H. Sakakita and Y. Ikehara, Plasma and Fusion Research 5, S2117 (2010) 1-4.
- 32) J. Ehlbeck, U. Schnabel, M. Polak, J. Winter, Th. Von Woedtke, R. Brandenburg, T. von dem Hagen and K.-D. Weltmann, J. Phys. D: Appl. Phys. 44, 013002 (2011).
- 33) Ikehara Y, Sakakita H, Shimizu N, Ikehara S, Nakanishi H. Formation of membrane-like structures in clotted blood by mild plasma treatment during hemostasis. Journal of Photopolymer Science and Technology. 2013; 26(4):555-7.
- 34) 池原 譲, 出血制御における従来手法と低温プラズマ法の比較, 特集:プラズマ医療、静電気学会誌 2014; 38(4)171-6.

V-1-6 ナビゲーション医療（PDT 機器）

1. 当該技術分野の概要および当該技術分野におけるガイドライン策定の意義

PDT (photodynamic therapy; 光線力学療法) は、特定波長の光源と、その光エネルギーで励起される医薬品 (光感受性物質) により、治療を行うものである。我が国では 1996 年に承認されている。その後、加齢黄斑変性症、早期肺がん、2013 年には原発性悪性脳腫瘍の治療システムが承認されている。現在、上部消化管がん治療、心筋カテーテル焼灼等の応用に向けて研究開発が進められている。

PDT に関しては、我が国は有力な技術と競争力を有している。前記した早期肺がん、原発性悪性脳腫瘍については、日本国内で治験が始められ、国内企業が世界に先駆けて承認を取ったという経緯がある。現在でも、承認を受けた対象疾患の範囲で日本は欧米を圧倒している。上部消化管がん、子宮頸がん、心筋カテーテル焼灼術についても日本が研究を主導している。また、日本は PDT に関する国際標準化の中でも主導的な役割を担うことが期待されている。

PDT は機能発現の機序も非常にユニークである。光感受性物質は、光エネルギーで励起されたのち、酸素分子を一重項酸素に変化させ、この一重項酸素が細胞に対して作用する。治療機序の一連のプロセスの相当部分が、物理・化学プロセスとしてモデル化でき、このため、PDT に関しては *in silico* 評価が積極的に利用されている。

医療機器だけでなくあらゆる産業分野において *in silico* 評価の活用は拡大しつつあるが、反面、その主要な手段である数値計算の位置づけ、その結果の解釈、信頼、限界等については誤用や誤解が散見される。適切な妥当性確認を経ずに数値計算の結果を受け入れることは危険である。*in silico* 評価は技術評価の一手段であり、数値計算は *in silico* 評価の手段の一部である。すなわち数値計算はその適合性確認と妥当性確認を経て、はじめて意味のある *in silico* 評価となる。

本ワーキンググループ (以下、本 WG) は、こういった状況を踏まえて、PDT の製品化・産業化を目指した研究開発の迅速化・効率化のための開発ガイドラインを策定することを目的として設置された。さらに、医療機器の開発において *in silico* 評価の重要性を増していることから、*in silico* 評価を医療機器開発、特に技術評価において活用する際の基本的な考え方を示すこととする。数値計算は計算機による設計支援 (Computer Aided Engineering; CAE) の主要な手段でもある。本 WG では、CAE については直接には扱わない。しかし、CAE においても数値計算の適合性確認と妥当性確認は必須であり、評価ツールと設計ツールが統合される流れは当然想定されることから、本 WG での検討結果は医療機器の CAE にも応用可能である。

本 WG が対象とする機器

本 WG では、医療機器の開発段階、特に技術評価段階において *in silico* 評価を活用する際の基本的な考え方に関する開発ガイドラインと、PDT 機器を対象とする開発ガイドラインを策定する。PDT は光感受性物質 (医薬品) と PDT 機器 (医療機器) の両方を用いる。本 WG では、後者につき主に検討する。開発上の課題は励起光の照射を安全かつ確実にを行う機器の部分、および照射

条件の最適化などプロセス開発にある。

2. ガイドラインの検討過程

2.1 第1回開発WG委員会 概要

- 1) 開催日時 平成27年2月13日（金曜日）16:00～19:00
- 2) 開催場所 オフィス東京 5階C会議室（東京都中央区京橋1丁目6番8号）
- 3) 出席者（敬称略、順不同）
委員：芦原 貴司、荒井 恒憲、荒船 龍彦、伊関 洋、川瀬 悠樹、岸本 眞治、山田 幸生
医薬品医療機器総合機構：井出勝久
開発WG事務局：鎮西 清行、鷺尾 利克、玉野上 佳明
- 4) 配付資料
資料1： 委員名簿
資料2： ガイドライン策定方針及びガイドラインの項目について
資料3： 最近の動向について
資料4： 芦原委員プレゼンテーション資料
参考資料1： 平成25年度ナビゲーション医療分野(PDT機器)事業報告書
参考資料2： Reporting of Computational Modeling Studies in Medical Device Submissions (FDA Draft Guidance)
参考資料3： 商用ソフトウェアを用いた医療機器開発事例
参考資料4： MDIC 資料
参考資料5： 生体に関する各種パラメータ資料
参考資料6： 他分野における Computational modeling studies 事例

5) 議事概要

- 座長の挨拶後、事務局より昨年度活動の総括、及び本年度活動方針、本年度はガイドラインをin silico 評価に関する一般的考え方とそのケーススタディにあたるPDT機器開発ガイドラインの2つとする、の提案が行われ了承された。
- 芦原委員から Computational modeling & studies の事例紹介を頂いた。
- 事務局より最近の動向として、国内、国外の事例、CM&Sを支える商用ソフトウェア、マテリアルプロパティDBの紹介、他分野におけるCM&Sの状況を報告した。紹介内容に質疑があり、トレース出来る情報とすること、および医療機器以外の分野の事例について更に調査し報告すること、が事務局に求められた。
- 次にガイドラインの論点の議論となり、芦原委員の紹介事例を踏まえ、CM&Sの基本的考え方として、verification&validationを2つの柱として考慮すべき、との意見で一致した。その際、verificationとvalidationの適当な日本語があるか議論となり、JISを調査することとなった。

- PDT 機器の個別規格の参考とするため、FDA における in silico 評価の事例を Hifu, PDT の対象に調査することとした。
- PDT については現在の承認ではレーザー照射強さが固定であったり、一部の変更でも大きな労力を要する等が指摘された。
- 最後に次回の日程を確認して第 1 回 WG 委員会は終了した。

2.2 第 2 回開発 WG 委員会 概要

- 1) 開催日時 平成 27 年 3 月 6 日（金曜日）15:00～18:00
- 2) 開催場所 オフィス東京 5 階 C 会議室（東京都中央区京橋 1 丁目 6 番 8 号）
- 3) 出席者（敬称略、順不同）
 - 委員：芦原 貴司、荒船 龍彦、川瀬 悠樹、山田 幸生
 - 医薬品医療機器総合機構：井出勝久
 - 開発 WG 事務局：鎮西 清行、鷺尾 利克、玉野上 佳明
- 4) 配付資料
 - 資料 1. 前回議事録案
 - 資料 2. 年度報告書骨子案
 - 資料 3. PD レーザ BT STED（公開版）
 - 資料 4. JIS 及び PMA 調査結果
- 5) 議事概要
 - 前回の宿題であった、validation と verification の JIS 等の翻訳定義の調査、日米既承認品目でのシミュレーションの利用状況の調査につき報告された。
 - 年度報告書骨子案に沿って議論を行った。
 - validation と verification については、既存の規格をもとに独自の訳語と定義を行った。妥当性確認と適合性確認とした。
 - シミュレーションや数値計算だけでは妥当性確認のないものになりがちなので、「in silico 評価」という言葉を徹底して用いることとなった。

3. 平成26年度の検討結果

3.1 定義

PDT 機器

PDT に供する励起光の光源と、励起光を導く光路、照射エネルギー量を規定するタイマー、シャッター等からなる装置。既承認品目の一般的名称では、「PDT 半導体レーザー」となっているが、重要なのは光感受性物質の励起波長における、照射面当たりのエネルギー密度であり、位相を含むコヒーレンシーは必須ではない。よって、LED も使用可能である。

in silico 評価

数値計算を手段とし、適合性確認と妥当性確認を経た評価とその方法

validation(妥当性確認)

全体として現実に比較して妥当であることを、客観的証拠の調査及び提示によって確認する行為
[出典:JIS Z8115; 修正]

verification (適合性確認)

全体又は部分として、規定された要求事項、要件、条件に適合していることを、客観的証拠の調査及び提示によって確認する行為
[出典:JIS Z8115; 一部修正]

3.2 validation と verification、訳語及び定義

発行されている JIS の用語規格の中から、validation, verification を含むものを調査した。特定の用途に向けた定義となっているものを除く、一般性があり、かつ in silico 評価での定義として適したものとして以下がある。

validation (妥当性確認)

客観的証拠を提示することによって、特定の意図された用途又は適用に関する要求事項が満たされていることを確認すること[出典:JIS Q9000]

validation(妥当性確認)

最終製品とその支援機能が、全体として使用者の用途に適合しているかいないかを確認する行為[出典:JIS Z8115]

verification(検証)

客観的証拠を提示することによって、規定要求事項が満たされていることを確認すること[出典:JIS Q9000]

verification (適合確認)

規定された要求事項が満たされていることを、客観的証拠の調査及び提示によって確認する行為[出典:JIS Z8115]

これに対して、次のような定義とした。

validation(妥当性確認)

全体として現実に比較して妥当であることを、客観的証拠の調査及び提示によって確認する行為
[出典:JIS Z8115;修正]

verification (適合性確認)

全体又は部分として、規定された要求事項、要件、条件に適合していることを、客観的証拠の調査及び提示によって確認する行為[出典:JIS Z8115;一部修正]

以下を考慮した。

- 「検証」の語は、一般的に過ぎて解釈が一義たり得ない。
- validation と verification の訳語が対比的になるようにする。

3.3 in silico 評価の応用例

3.3.1 我が国での承認事例

我が国における既承認品目での in silico 評価の応用事例につき PMDA から公表されている審査報告書等及び承認申請資料概要をもとに調査した。その結果、悪性脳腫瘍を対象とした光線力学的治療(PDT)において、生体組織内の光強度分布に関するシミュレーションが活用されていた。シミュレーションによる検討項目は下記の3点であった。

① パワー公差が光伝播に与える影響の考察

申請品目の出力の公差が脳組織内の光伝播に与える影響を把握するため、脳組織の光学特性値の文献値を引用して、脳組織シミュレーションモデルを作成し、申請品目のビーム特性を模擬した照射条件で脳組織内のパワー密度強度分布がパワー公差の範囲でどのように変化するかを検討。公差内における出力の変化によって脳組織内での光パワー伝搬への影響は少ないと考察。

② 照射ビーム径の考察(ビームプロファイルの影響)

申請品目のビームによって、 $\phi 15$ mm の均一ビームと同等の組織内パワー密度分布が得られるかを確認するため、脳組織の光学特性値の文献値を引用して、脳組織シミュレーションモデルを作成し、種類のビーム径のガウス分布プロファイルビームとトップハットビームプロファイルビームについて、組織内のパワー密度分布を検討。申請品目のビーム径と $\phi 15$ mm の均一ビームで脳組織内パワー密度分布が類似していると考察。

③ 脳腫瘍 PDT の治療領域に関する考察

脳腫瘍 PDT における治療領域に関して考察するため、文献の PDT Dosimetry モデルにより、細胞傷害に必要な活性酸素量を算出し、臨床上の PDT 条件で細胞傷害閾値に相当する光パワー密度の量を見積り、シミュレーションにより得られた脳組織内パワー密度分布において、正常細胞と腫瘍細胞のそれぞれで治療領域を検討。照射中心において切除後の追加治療として十分な腫瘍細胞傷害深さを得られた一方で、正常細胞の傷害深さはごく表層部分に留まったと考察。

これに対し、審議結果報告書の中で議論されていた点は下記のとおりである。

① 照射パワー公差の許容変動幅の妥当性について

シミュレーションの設定条件について、選択された組織の種類と波長の妥当性が議論された。正常組織の光学特性値を用いる点について、議論がなされ、レーザー照射される摘出腔内切除面は正常組織内に浸潤した腫瘍細胞が散在する状態であるため、妥当と判断された。波長については申請品目の波長と異なった波長を使用しているものの、当該波長領域について急峻な変化はなく、同等の値を示すことは類推可能であるため、妥当と判断された。

② レーザー光の照射面における照射パワー密度分布の妥当性について

照射面における照射パワー密度分布(ビームプロファイル)は治療効果が及ぶ範囲に関わる重要な要素と考えるため、ビームプロファイルの妥当性について、議論がなされ、申請品目のビームプロファイルがレザフィリン PDT における最適な設計であるか否かはかくにんできないものの、シミュレーションの結果からトップハット分布とガウス分布のいずれも組織内光強度分布におおきな差があるといえないとの申請者の主張は否定できないと判断され、照射対象部位を可能な限り照射面の中心部に配置させることを添付文書において注意喚起することを条件に了承された。

参考資料:

1. 医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室「PD レーザ BT 審議結果報告書」平成 25 年 8 月 28 日
2. パナソニックヘルスケア株式会社「PD レーザ BT 製造販売承認申請添付資料概要」

V-1-7 ナビゲーション医療（再発食道がんPDT機器トレーニング）

I. 平成 26 年度報告

1. 当該技術分野の概要

1.1 背景と経緯

近年、医療機器の高度化・低侵襲化は著しく、機器を使用する際に熟練を要するものが増えている。これに伴い、医療機器を適正に使用し患者の安全を確保するため、新規医療機器の審査において、承認条件として所定の講習会でトレーニングを受けた上での機器使用を求められる事例もまた増加が必至である。このような状況に鑑み、平成 20～22 年度に医療機器を開発するために必要な項目を検討するためのワーキンググループ（以下、WG）として、「ナビゲーション医療分野におけるトレーニングシステム開発 WG」を設置し、「医療機器のトレーニングを設計する場合に、どのような内容にすれば良いか」を示す、トレーニング設計方法のガイドラインを検討した⁽¹⁻³⁾。その結果、医療機器の基本操作に関するトレーニング設計のガイドラインを策定し、2012 年 8 月に経済産業省より「ナビゲーション医療分野 トレーニングシステム開発ガイドライン 2012」⁽⁴⁾として公開された。これは、トレーニング設計の方針や講習内容のリストのみならず、仮想の手術支援ロボットについての基本操作講習会テキストひな形を付し、具体的な講習会のイメージがつかみやすいよう配慮されている。しかし、手術支援ロボット以外の多様な医療機器について必要な項目をリストしきれているかどうかの懸念が指摘されており、種類の異なる機器についての検証およびテキストひな形の提供が求められていた。そこで今回、新規医療機器として、再発食道がんに対する光線力学的療法（Photodynamic Therapy、以下 PDT）装置を採り上げ、既存ガイドラインを改訂することを目的として、「ナビゲーション医療（再発食道がん PDT 機器トレーニング）開発 WG」（以下、本 WG）が平成 26 年 11 月に発足した。

1.2 ガイドライン策定の目的と方針

PDT は、病変組織に集積しやすい光感受性薬剤とレーザ装置の組み合わせにより治療効果を発揮するもので、今後の発展が予想される combination product と呼ばれる分野に属する医療機器である。平成 26 年度中に本 WG が目指す目的は、2012 年に公開されたトレーニングシステム開発ガイドラインが、手術支援ロボットとは異なる種類の医療機器である PDT 機器にも適応可能かどうかを確認し、必要であれば改訂することである。まず、再発食道がん PDT 機器をケーススタディとして、その基本操作講習会プログラムを既存のガイドラインに基づいて実際に設計・実践した。その経験を踏まえ、ガイドラインの項目を見直し、また再発食道がん PDT 機器の基本操作講習会テキストひな形を新たに付録として追加した。

なお、本 WG は直接対応する審査 WG を持たない。これは、医療機器の薬事承認審査において講習会等の受講が承認条件に含まれる場合でも、トレーニングプログラム案を参考資料として提出することが求められるものの、トレーニングプログラムそのものが審査対象ではないことに起因する。

2. ガイドラインの検討過程

平成 26 年度は、4 回の開発 WG 委員会を開催した。

2.1 第 1 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時： 2014 年 11 月 12 日(水) 16:00～18:00

(2) 開催場所： オフィス東京 地下1階 S会議室

(3) 出席者(五十音順、敬称略)

委員：石原 立、磯本 一、角嶋 直美、加藤 恵実子、佐藤 俊一、堀松 高博、

武藤 学、矢野 友規、山下 正明、山本 佳宣

医薬品医療機器総合機構：井出 勝久

パナソニックヘルスケア株式会社：峰久 次郎

Meiji Seika ファルマ株式会社：山田 新

事務局： 山下 樹里、鎮西清行、玉野上 佳明

(4) 配布資料

1. 委員名簿

2. 医療機器開発ガイドライン策定事業 概要説明

3. ガイドライン事業報告書の Open DATA METI 対応について

4. 平成 26 年度活動方針(案)

5. 平成 26 年度会合日程(案)

6. 経済産業省「ナビゲーション医療分野トレーニングシステム開発ガイドライン 2012」(平成 24 年 8 月公開)

7. 平成 22 年度 医療機器評価指標ガイドライン ナビゲーション医療分野(トレーニングシステム) 開発 WG 報告書 (抜粋)

8. 日本脳神経外科光線力学学会「原発性悪性脳腫瘍患者に対する光線力学的療法施行の安全ガイドライン」第 1 版(2014 年)

9. 日本脳神経外科光線力学学会 ガイドライン委員会「原発性悪性脳腫瘍患者に対する光線力学的療法(PDT)(PDT 半導体レーザー+タラポルフィンナトリウム) 講習会テキスト」第 1 版(2014 年)

10. 橋新裕一他：「レーザー安全」の特別解説特集、日本レーザー医学会誌, vol.32, No.4, pp.437-489, 2011.

11. 九州大学病院 内視鏡外科手術トレーニングセンター HP(抜粋)

12. 化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌患者に対する光線力学的療法 (PDT)(PDT 半導体レーザー+タラポルフィンナトリウム)講習会テキスト 案

13. 食道がん化学放射線療法後遺残再発に対する光線力学療法について(矢野委員発表資料)

(5) 内容

1) 事業概要説明

事務局の鎮西(産総研)が、医療機器開発ガイドライン策定事業について全体の概要を解説した。また、本年度の報告書・ガイドラインは経済産業省の Open DATA METI に対応する必要がある。

2) 委員紹介、座長選出

各委員およびオブザーバ参加者が自己紹介した。拍手をもって武藤委員を座長に選出した。

3) 平成 26 年度の活動方針(討議)

・本 WG で策定するトレーニングシステム開発ガイドラインは、機器の操作方法トレーニングプログラ

ムを設計するためのものであり、病気の治療のガイドラインとは異なる。ただし両者には重複する部分がある(施設基準、実施基準など)。

- ・本 WG の目的は、2012 年に公開されたトレーニングシステム開発ガイドラインの改訂である。そのため、新規医療機器である再発食道がん PDT 治療機器について、実証実験として現状のガイドラインに沿ってトレーニングプログラムを設計し、実際に講習会のリハーサルを実施し、その結果を踏まえて改訂を行う。また、改訂版ガイドラインには、新規医療機器である PDT 治療のトレーニング講習会のテキストのひながたを、新たに付録として付加する。
 - ・薬事の承認条件として関連学会が連携するトレーニングが義務づけられた場合、医療機器のトレーニングプログラムは学会の承認を受ける必要がある。厚労省の新医療機器使用要件等基準策定事業として、学会が公募で選定される例もある。
- 4) 新規医療機器トレーニングプログラムについて
- 新規医療機器である再発食道がん PDT 機器のトレーニングプログラムについてテキスト案に基づき討議した。
- ・先行事例として、日本脳神経外科光線力学学会の悪性脳腫瘍 PDT 講習会、日本レーザー医学会の安全教育セミナー、九州大学病院内視鏡外科手術トレーニングセンターの腹腔鏡セミナーを紹介した。
 - ・本 WG で対象とする再発食道がん PDT 機器を用いた治療について解説した(矢野委員)。
 - ・再発食道がん PDT トレーニングプログラムについて、具体的に検討した。(施設基準、実施医基準、レーザー安全(医師の他、臨床工学技士などがレーザーの管理に携わると想定されるが、いずれもレーザーに関する知識はあまり無いと想定される)、想定される有害事象(食道の穿孔)・機器の不具合(プローブ先端の焼き付き)と予防方法、期待される治療効果を得るための手技等の注意点(正対照射、蠕動などによる照射中断時の照射位置の再現))
 - ・ビデオ教材を用意することが望ましい。ストーリーボードを作成する(事務局)。
 - ・本 WG 委員のメーリングリストを作成し、オンラインでもトレーニングプログラムや教材について討議できるようにする。
 - ・講習会のリハーサルを 1 回実施し(京都大学、1 月を予定)、講習会テキスト・教材案を修正する。

5) 今後の予定

- ・2014 年 12 月 16 日(火)15:00-17:00 第 2 回 WG 委員会(東京)
- ・2015 年 1 月 13 日(火) 15:00-18:00 第 3 回 WG 委員会(京都大学医学部附属病院)
- ・2015 年 2 月 6 日(金) 15:00-17:00 第 4 回 WG 委員会(東京)

2.2 第 2 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時: 2014 年 12 月 16 日(火)15:00~17:00

(2) 開催場所: オフィス東京 3 階 T 会議室

(3) 出席者

委員:石原 立、角嶋 直美、片岡 洋望、加藤 恵実子、佐藤 俊一、

堀松 高博、武藤 学、矢野 友規、山下 正明、山本 佳宣

経済産業省:福井 克樹

医薬品医療機器総合機構:井出 勝久

パナソニックヘルスケア株式会社:峰久 次郎

Meiji Seika ファルマ株式会社:山田 新

事務局:山下 樹里、玉野上 佳明

(4) 配布資料

1. 委員名簿
2. 平成 26 年度 第 1 回 WG(2014.11.12)議事録(案)
3. 再発食道がん PDT 機器 講習会テキスト(案)
4. 2015 年 1 月 13 日 講習会リハーサル スケジュール(案)
5. 日本内視鏡外科学会 技術認定制度 消化器・一般外科領域 評価基準
(共通基準採点表、食道切除)
6. 平成 26 年度 予定

(5) 内容

1) 第 1 回 WG 議事録確認

平成 26 年度 第 1 回 WG(2014.11.12)議事録(案)を確認した。

2) 討議:PDT 治療機器 講習会テキスト案について

委員から以下のような指摘をいただいた。これをもとに、テキストを修正する。

- ・適応・禁忌:除外条件で記載されているが、わかりにくいので、適応条件に変更する。
- ・レーザ安全の基礎:JIS の改定などを反映して修正する。(年内目処)(担当:佐藤委員)
- ・PMDA 照会事項:照射時の注意点など、審査の照会事項となっている点がある。それらの内容は、決定後にテキストに反映する。
- ・機器操作:説明図、重複、文言、説明順序などについて、修正する。

3) 討議:リハーサルについて

- ・日時:2015/1/13 15 時-18 時
- ・場所:京都大学医学部附属病院 会議室および内視鏡室
- ・時間配分:座学 45 分のうち、レーザ安全基礎について 30 分を割り当てる(担当講師:佐藤委員)。
PDT 概要については 10 分間を割り当てる(担当講師:矢野委員)。
- ・ハンズオン講師役:委員から 5 名を事務局で割り振り、メーリングリストで確認する。
- ・ハンズオンで使用する食道モデル(シミュレータ):産総研の試作品を呈示し、委員によるチェックを行った。サイズ、色、テクスチャは適切である。
- ・ハンズオン終了後に、食道モデルを使用して説明用写真・ビデオの撮影を行う。
- ・リハーサル終了後に、ハンズオンの要否も含めて、講習会プログラムについて討議する。

4) 今後の予定

- ・2015 年 1 月 13 日(火) 15:00-18:00 第 3 回 WG 委員会(京都大学医学部附属病院)
- ・2015 年 2 月 6 日(金) 15:00-17:00 第 4 回 WG 委員会(東京)

2.3 第 3 回 WG 委員会 概要

(1) 開催日時: 2015 年 1 月 13 日(火)15:00~18:00

(2) 開催場所: 京都大学医学部附属病院 中央診療棟 5 階 会議室 B / 4 階 内視鏡室

(3) 出席者

委員:石原 立、磯本 一、角嶋 直美、片岡 洋望、加藤 恵実子、佐藤 俊一、
堀松 高博、武藤 学、矢野 友規、山下 正明、山本 佳宣

Meiji Seika ファルマ株式会社オブザーバ:山田 新

事務局: 山下 樹里

(4) 配布資料

1. 平成 26 年度 第 2 回 WG(2014.12.16)議事録(案)
2. 2015 年 1 月 13 日 講習会リハーサル スケジュール
3. 再発食道がん PDT 機器 講習会テキスト(案)
4. 受講者アンケート用紙
5. 平成 26 年度 予定

(5) 内容

1) 第 2 回 WG 議事録確認

平成 26 年度 第 2 回 WG(2014.12.16)議事録(案)を確認した。

2) PDT 治療機器 基本操作講習会 リハーサル

- ・受講生:京大若手医師 3 名、臨床工学技士 1 名(座学のみ)
- ・講師:WG 委員(矢野、佐藤、山本、石原、角嶋、片岡)
- ・座学:会議室にて、講習会テキスト(案)に基づき、講義(60 分間)および質疑応答(5 分間)を実施した。
- ・実技(ハンズオン):内視鏡室に移動し、内視鏡を用いた実技講習を実施した。(40 分間)
- ・講習会終了後、受講生にはアンケートに回答いただいた。

3) 討議

講習会リハーサルの結果を踏まえ、講習会プログラム(テキスト、教材、講習会の構成)について討議した。委員から以下のような指摘をいただいた。これをもとに、テキスト・教材を修正する。

- ・テキストにまだ重複部分がある。講義では 1 回言えば良い。
- ・説明の写真に、わかりにくいものがある。
- ・解説ビデオ教材とテキストが重複している部分があるが、テキストのほうが後々参照されやすいので、ビデオだけにゆだねることはしない。
- ・PMDA 照会事項に関連する箇所は、PMDA の手続き終了後に、テキスト等を回答内容に沿って修正する。

(5) 今後の予定

- ・2015 年 2 月 6 日(金) 15:00-17:00 第 4 回 WG 委員会(東京)

2.4 第 4 回開発 WG 委員会概要

(1) 開催日時: 2015 年 2 月 6 日(金)15:00~17:00

(2) 開催場所: オフィス東京 4 階 L 会議室

(3) 出席者

委員: 石原 立、磯本 一、角嶋 直美、片岡 洋望、加藤 恵実子、堀松 高博、武藤 学、矢野 友規、山下 正明、山本 佳宣

医薬品医療機器総合機構:井出 勝久

Meiji Seika ファルマ株式会社:山田 新

事務局:山下 樹里、玉野上 佳明

(4) 配布資料

1. 平成 26 年度 第 3 回 WG(2015.1.13)議事録(案)
2. 2015 年 1 月 13 日 講習会リハーサル アンケート回答
3. 再発食道がん PDT 機器 講習会テキスト(案)
- 4-1. 平成 26 年度 報告書(案): 報告書、ガイドライン改訂案(付録 1 冒頭まで)
- 4-2. 平成 26 年度 報告書(案): 付録 2

(5) 内容

1) 第 3 回 WG 議事録確認

平成 26 年度 第 3 回 WG(2015.1.13)議事録(案)を確認した。

2) 討議:PDT 治療機器 講習会テキスト案について

委員から以下のような指摘をいただいた。これをもとに、テキスト案を修正する。

- ・光で計測する機器(パルスオキシメータ等)の装着について:長時間(24 時間)同じ位置に装着し続けた際に、軽度の熱傷が見られたケースが報告されている。しかし、再発食道がん PDT は全身麻酔ではなく、パルスオキシメータが重要なモニター手段であるため、「一時的な使用に限ること」と書くことで常時モニターしない方向に誘導するとかえて危険 → 装着部位を定期的に変えることで、問題なく常時モニターできる
- ・病変の大きさの目安:直径 5mm 程度を超えるものは、複数回照射の対象
- ・食事制限:前日はほぼ普通に食事をして良いので、修正
- ・記述が繰り返されている事項:他の箇所への参照とする、章のタイトルはヘッダ部分に記載する、など
- ・テキストの改訂・修正に制限は無いので、機器の承認審査などの結果をその都度反映して修正する

3) 討議:平成 26 年度報告書(案)

平成 26 年度報告書案(2012 年公開のトレーニングシステム開発ガイドラインの改訂案を含む)について討議した。委員から以下のような指摘をいただいた。これをもとに、報告書案・ガイドライン改訂案を修正する。

- ・機器の仕様の表記:数値ではなく、「○○○」のように一般化した表記とする
- ・未完成部分については、オンラインにて討議する

4) 今後の予定

- ・2015. 2. 19(木):第 14 回 次世代医療機器評価指標検討会(厚生労働省)／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会(経済産業省)合同検討委員会(AP 東京八重洲通り)開催。ガイドライン事業の全開発 WG の報告がある。参加には事前登録を要する。

3. ガイドラインの検討結果

3.1 トレーニングに関する標準 (JIS/ISO/IEC 等)

医療機器のリスクマネジメントプロセス⁽⁵⁾では、ユーザビリティエンジニアリング⁽⁶⁾⁽⁷⁾を含む機器設計プロセスの中にトレーニングが位置づけられる⁽⁸⁾。ユーザビリティエンジニアリングおよびヒューマンファクターについては、米国 FDA がガイダンス(ドラフト)⁽⁹⁾を出すなど、ヘルスケア関連ソフトウェアの発展にも関連して、その重要性が増している。

医療機器のトレーニングに特化した標準はまだ存在しない。職業上のトレーニング(教育・訓練)について定めた標準⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾は品質管理の分野に存在するが、すべての職業について適応できる一般的なプロセスを示したものであって、具体的なトレーニングプログラム内容については記載されていない。これらのトレーニングプログラム開発・維持のプロセスは、Instructional Design⁽¹²⁾⁽¹³⁾と同様の内容となっている。

3.2 医療機器トレーニングに関する国内の状況

- ・PMDA から公開されている平成 25 年度の医療機器承認審査情報によれば、掲載されている機器のほとんどに、「適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する技能や手技に伴う合併症等に関する知識を得た上で、本品が用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること」が承認条件として付されていることから、トレーニングプログラム開発の需要は増大していると考えられる。なお、平成 25 年度に承認された悪性脳腫瘍 PDT 治療機器については、2012 年公開のトレーニングシステム開発ガイドライン⁽⁴⁾に準拠してトレーニングプログラムが開発され、学会による講習会の実施に寄与した。
- ・ご遺体 (cadaver) を用いた手術手技の研修や新しい手術手技・医療機器等の研究は、米国等では普及しているが、我が国では違法性を問われる可能性が否定できない⁽¹⁴⁾として従来あまり実施されていなかった。2012 年に、日本外科学会と日本解剖学会の連名で「臨床医学の教育及び研究における死体解剖のガイドライン」⁽¹⁵⁾が公開され、ご遺体を用いた研究や医療技術トレーニングの実施に関する指針が示された。これにより、OJT (On the Job training) や動物での研修が困難な高度医療機器のトレーニングに道が開けたと言える。

4. まとめと今後の方針

4.1 平成 26 年度のまとめ

ナビゲーション医療(再発食道がん PDT 機器トレーニング)開発 WG 委員会の審議の結果、今回、医療機器のトレーニング設計開発のためのガイドラインの改訂版を取り纏めた。平成 26 年度に実施した再発食道がん PDT 機器についての講習会設計のケーススタディを踏まえ、それに関する基本操作講習会のテキストひな形を作成して、ガイドラインの付録として追加した。既に公開されている手術支援ロボットについての講習会テキストひな形とあわせて、2 種類の医療機器についてのテキストひな形が提示されたことで、医療機器トレーニングプログラムの開発がより容易になり、講習会の質の担保による患者安全の向上と、新規医療機器開発普及促進の両面に資するものと期待される。

4.2 今後の方針

次年度以降の検討課題としては、手術支援ロボット・PDT 機器とはまた異なる分野の新規医療機器を用いた手技研修に関する基本操作講習会テキストひな形の開発と追加、基本操作習得後の手技トレーニングおよび臨床トレーニングの設計指針ガイドラインの策定、研修手段としてのシミュレータの妥当性評価方法やグレード設定方法のあり方と研修への利用方針のガイドライン化、およびシミュレータを治験等の審査の条件として利用可能とするための合理的根拠の提示方法などがある。

【 参考文献 】

- (1) 平成 20 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(医療機器に関する技術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 ナビゲーション医療分野(トレーニングシステム) 開発 WG 報告書, 2009.03. (URL: http://www.aist.go.jp/pdf/aist_j/iryokiki/2008/techrep_artificialheart_ft2008.pdf ; Accessed 2015.01.22)
- (2) 平成 21 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(医療機器に関する技術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 ナビゲーション医療分野(トレーニングシステム) 開発 WG 報告書, 2010.03. (URL: http://www.aist.go.jp/pdf/aist_j/iryokiki/2009/techrep_trainingsystem_fy2009.pdf ; Accessed 2015.01.22)
- (3) 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(医療機器に関する技術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 ナビゲーション医療分野(トレーニングシステム) 開発 WG 報告書, 2011.03. (URL: http://www.aist.go.jp/pdf/aist_j/iryokiki/2010/techrep_trainingsystem_fy2010.pdf ; Accessed 2015.01.22)
- (4) 経済産業省:ナビゲーション医療分野 トレーニングシステム開発ガイドライン 2012, 2012.08. (URL: http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/service/iryoku_fukushi/downloadfiles/201208-2.pdf ; Accessed 2015.01.22)
- (5) JIS T 14971:2012 医療機器—リスクマネジメントの医療機器への応用 (ISO 14971:2007 Medical Devices - Application of risk management to medical devices)

- (6) IEC 62366:2007 Medical devices - Application of usability engineering to medical devices
- (7) ANSI/AAMI HE75:2009/(R)2013 Human factors engineering - Design of medical devices
- (8) 平成 24 年度戦略的技術開発委託費 医療機器等の開発・実用化促進のための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) ナビゲーション医療分野(手術ロボット)開発 WG 報告書, 2013.03. (URL:
http://www.aist.go.jp/pdf/aist_j/iryokiki/2012/techrep_surgicalrobot_fy20112.pdf ; Accessed 2015.03.02)
- (9) FDA: Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, Applying Human Factors and Usability Engineering to Optimize Medical Device Design, 2011.
- (10) JIS Q 9001:2008 品質マネジメントシステム—要求事項 (ISO 9001:2008 Quality management systems - Requirements)
- (11) ISO 10015:1999 Quality management - Guidelines for training
- (12) リー、オーエンズ(清水康敬監訳) : インストラクショナルデザイン入門、東京電機大学出版局、2003.
- (13) ガニエ、ウェイジャー、ゴラス、ケラー(鈴木克明・岩崎信監訳) : インストラクショナルデザインの原理、北大路書房、2007.
- (14) 七戸俊明、近藤 哲、持田譲治、他 : 「外科系医療技術修練の在り方に関する研究」についての報告、日本外科学会雑誌、Vol. 110, pp.304-309, 2009.
- (15) 日本外科学会・日本解剖学会 : 臨床医学の教育及び研究における死体解剖のガイドライン、2012.

II. ナビゲーション医療分野 トレーニングシステム[改訂]開発ガイドライン 2014(案)

(確定作業中のため本文の掲載は省略)

V-2 開発ガイドライン普及啓発活動

V-2-1 医療機器ガイドライン活用セミナー

以下の既刊の開発ガイドラインにつき、医療機器関連の開発者等を対象とするセミナーを開催した。

- 遺伝子発現解析用 DNA チップ開発ガイドライン
- ヘルスソフトウェア開発の基本的考え方ガイドライン(手引き)

セミナー開催に当たっては、厚生労働省および国立医薬品食品衛生研究所の共催および関連する諸学会の後援を得て、開発ガイドラインの内容だけでなく、関連する次世代医療機器評価指標や関連分野の医学および技術の動向、医薬品医療機器等法などの最新動向の情報提供につとめた。なお、遺伝子発現解析用 DNA チップ開発ガイドラインに関するセミナー開催に当たっては、セミナー内容、解説書を作成するテラーメイド医療用診断機器 開発ガイドライン普及活動WGを組織して作業した(次項)。

上記2つのガイドラインについてセミナーを3回開催し、合計357名の受講者をあつめた。

(1) 診断用 DNA チップガイドライン解説

日時: 平成26年12月2日(火) 14:00-17:00

会場: AP東京八重洲通り(〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目10番7号)

聴講者: 65名

プログラム

個別化医療や予防医療等の基礎となる遺伝子検査技術が近年進歩している。中でも診断用 DNA チップが新しい体外診断薬(装置)として注目されている。本セミナーでは診断用 DNA チップの開発のためのガイドラインと国際標準を視野に入れた開発戦略について解説する。

- ・ ガイドライン事業の概要説明 山田 裕介(経済産業省)
- ・ 評価指標に関する概要説明 宮島 敦子(国立医薬品食品衛生研究所)
- ・ 遺伝子検査技術全体の動向 中江 裕樹(特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム)
- ・ DNAチップ技術の動向 的場 亮(株式会社 DNA チップ研究所)
- ・ DNAチップに関する試薬およびサンプルの前処理・保存方法 田谷 敏貴(アジレント・テクノロジー株式会社)
- ・ DNAチップの品質管理方法 山崎 久人(アフィメトリクス・ジャパン株式会社)
- ・ 遺伝子型検定用及び遺伝子発現解析用DNAチップに関する応用例 久原 哲(九州大学大学院)
- ・ 遺伝子発現解析用DNAチップに関する技術評価 秋山 英雄(東レ株式会社)
- ・ DNAチップに関する標準物質 桑 克彦(一般社団法人 臨床検査基準測定機構)
- ・ DNAチップと蛍光色素 磯部 信一郎(九州産業大学)

総合討論 (司会 木山亮一(産業技術総合研究所))

(2) ヘルスソフトウェアガイドライン カンファレンス(東京会場)

日時: 平成26年12月22日(月) 13:00-17:00

会場：東京大学工学部 2 号館 213 講義室(〒113-8654 文京区本郷 7-3-1)

聴講者：207 名

プログラム

スマートフォン等のアプリとしてヘルスソフトウェアの発展が期待されています。その安全性に配慮した設計のポイントと、関連業界、IT ベンダー等の取り組みについて、これからヘルスソフトウェアの分野に進出しようとするアプリ開発者に向けて解説します。

- ・ ガイドライン事業の概要説明 山田 裕介(経済産業省)
- ・ 医薬品医療機器等法における医療機器プログラムの該当性 鈴木 孝司(医療機器センター)
- ・ ヘルスケアソフトウェア開発ガイドラインの概要 鎮西 清行(産総研)
- ・ GHS 開発ガイドラインとガイドライン適合宣言について
- ・ 土居 篤博(ヘルスソフトウェア推進協議会)
- ・ FDA の動向とシリコンバレーの事例 石倉大樹 (株式会社 日本医療機器開発機構)
- ・ 日本マイクロソフトのヘルスケア分野への取り組み 遠山 仁啓 (日本マイクロソフト株式会社)
- ・ 医療機器・ヘルスケアソフトウェア関連の国際規格の動向 佐久間 一郎(東大大学院)
- ・ ドコモヘルスケア “事例紹介: 予防接種・育ログ” 足立 真美代 (ドコモヘルスケア株式会社)
- ・ ヘルスケアアプリ事例 1 ウンログの取り組みについて: 田口 敬(ウンログ 株式会社)
- ・ ヘルスケアアプリ事例 2 比木 武(株式会社 ウェルビー)

総合討論 (司会: 鎮西 清行(産総研)、八村 大輔(株式会社 メディシンク))

(3) ヘルスソフトウェアガイドライン カンファレンス(大阪会場)

日時：平成 27 年 1 月 29 日(木) 13:00-17:30

会場：グランフロント大阪北館タワーC8 階 ナレッジキャピタルカンファレンスルーム

聴講者：85 名

プログラム

スマートフォン等のアプリとしてヘルスソフトウェアの発展が期待されています。その安全性に配慮した設計のポイントと、関連業界、IT ベンダー等の取り組みについて、これからヘルスソフトウェアの分野に進出しようとするアプリ開発者に向けて解説します。

- ・ ガイドライン事業の概要説明 山田 裕介(経済産業省)
- ・ 医薬品医療機器等法における医療機器プログラムの該当性 鈴木 孝司(医療機器センター)
- ・ ヘルスケアソフトウェア開発ガイドラインの概要 鎮西 清行(産総研)
- ・ GHS 開発ガイドラインとガイドライン適合宣言について 土居 篤博(ヘルスソフトウェア推進協議会)
- ・ 医療機器・ヘルスソフトウェア関連の国際規格の動向 佐久間 一郎(東大大学院)
- ・ Healthtech/Digital Health のトレンド, FDA の動向と米国の事例 虞都(ぐと) 韻(株式会社日本医療機器開発機構)
- ・ オープンソースソフトウェア OsiriX による医用画像解析 杉本 真樹(神戸大学大学院)
- ・ ドコモヘルスケア “事例紹介: 予防接種・育ログ” 足立 真美代(ドコモヘルスケア株式会社)
- ・ ヘルスケアアプリ事例 1 ウンログの取り組みについて 田口 敬(ウンログ株式会社)
- ・ ヘルスケアアプリ事例 2 比木 武(株式会社 ウェルビー)

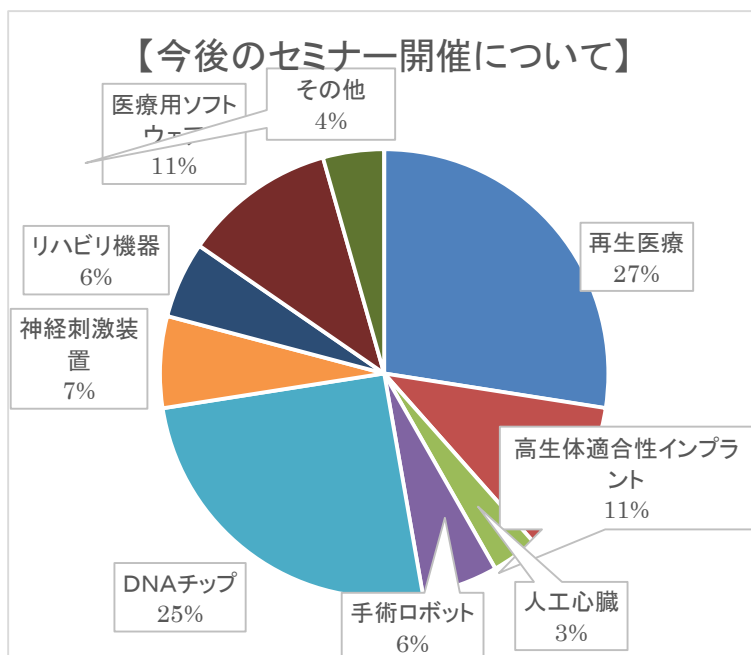
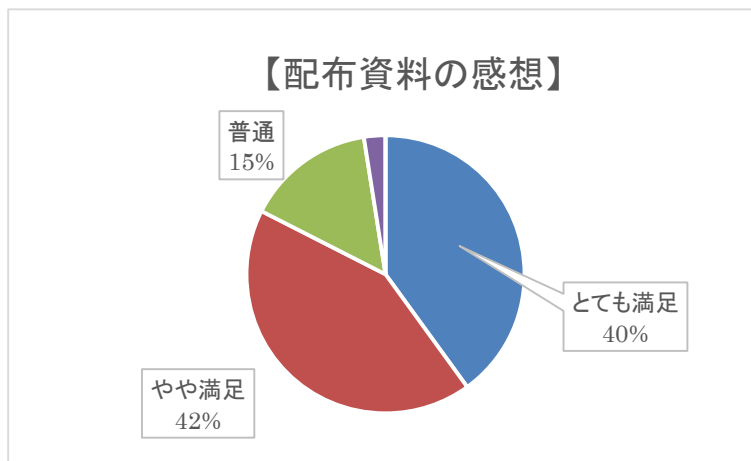
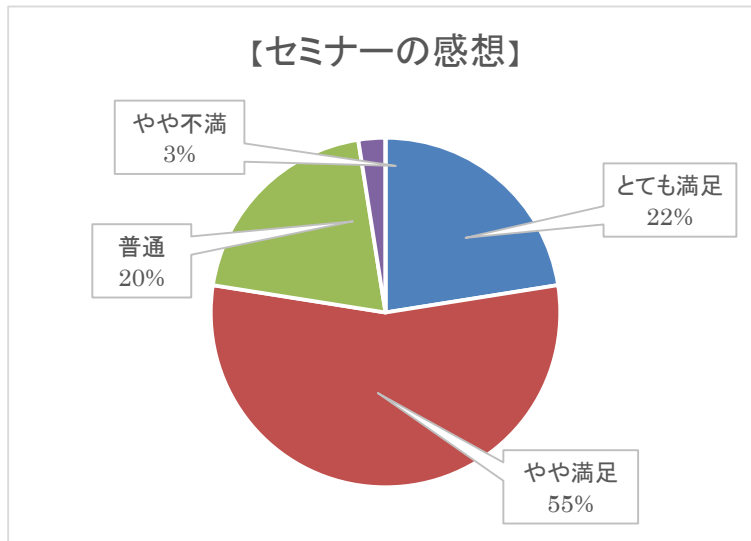
総合討論 (司会: 鎮西 清行(産総研)、八村 大輔(株式会社 メディシンク))(以上、敬称略)



セミナー風景(平成 26 年 12 月 22 日 ヘルスソフトウェアガイドライン カンファレンス)

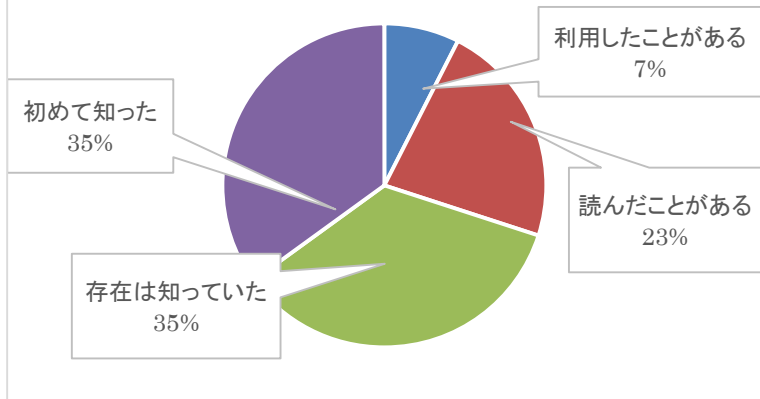
セミナーの聴講者アンケート結果

(1) 診断用 DNA チップガイドライン解説(H26/12/2): 回答数: 40 通

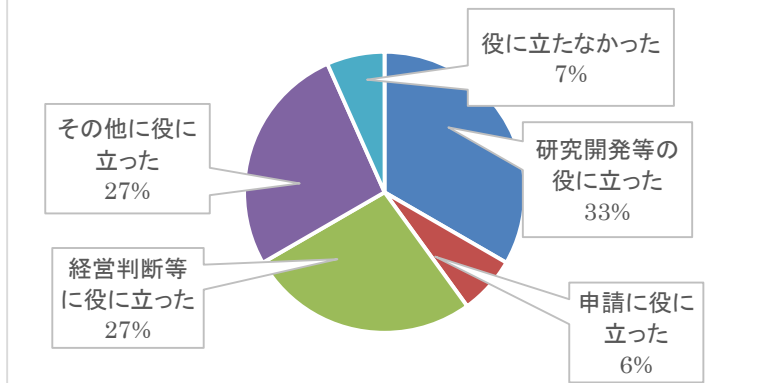


(複数回答可; 合計 91 回答)

【医療機器開発ガイドライン等について】

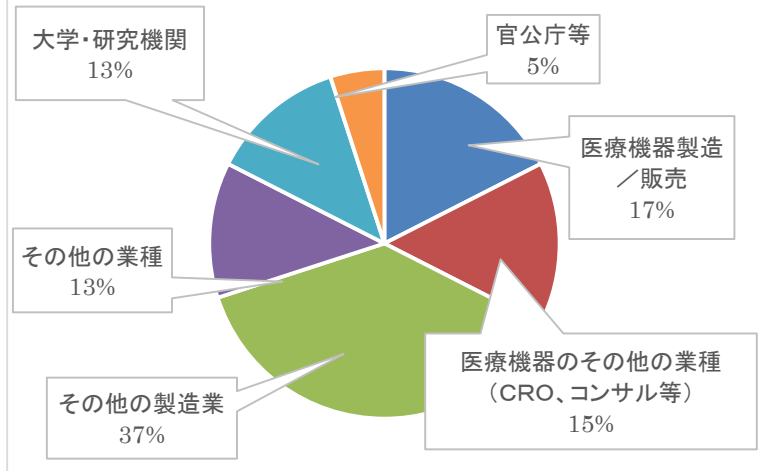


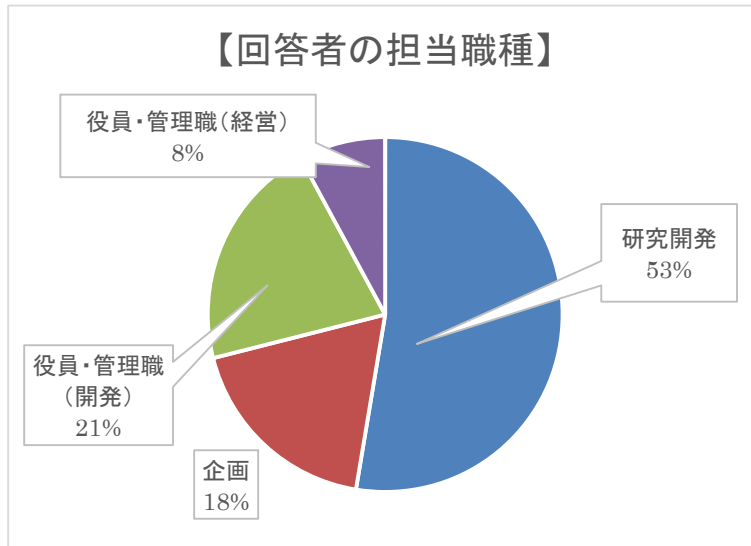
【医療機器開発ガイドライン等は有益か】



回答者について

【回答者の業種】

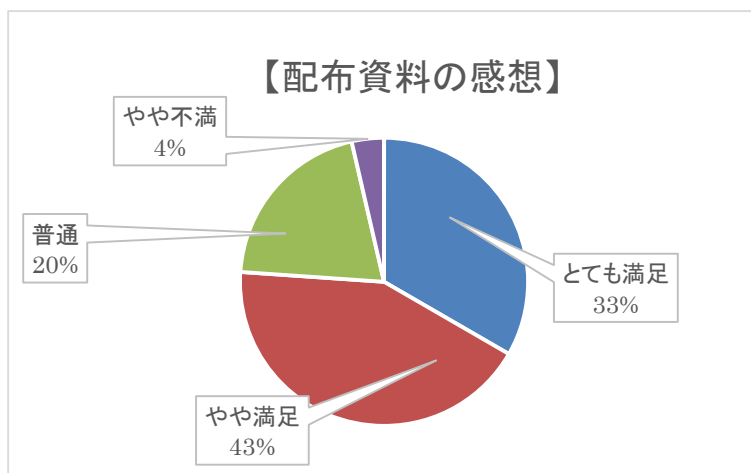
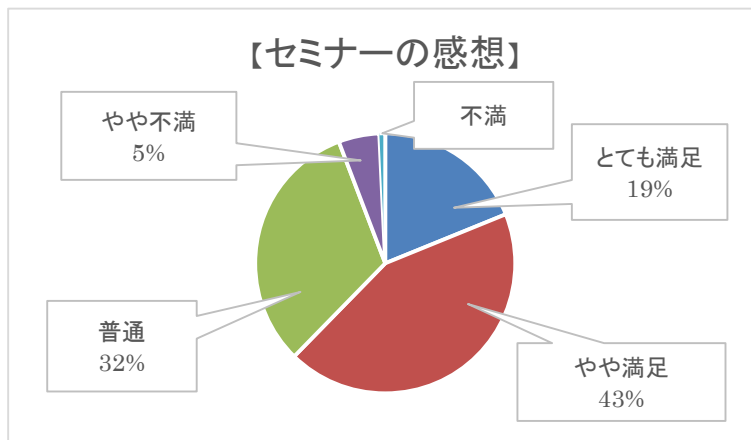


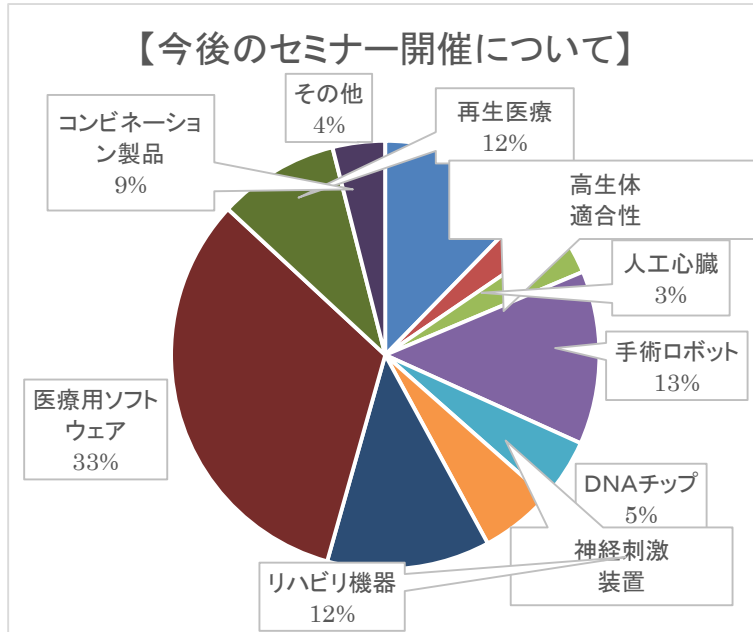


感想

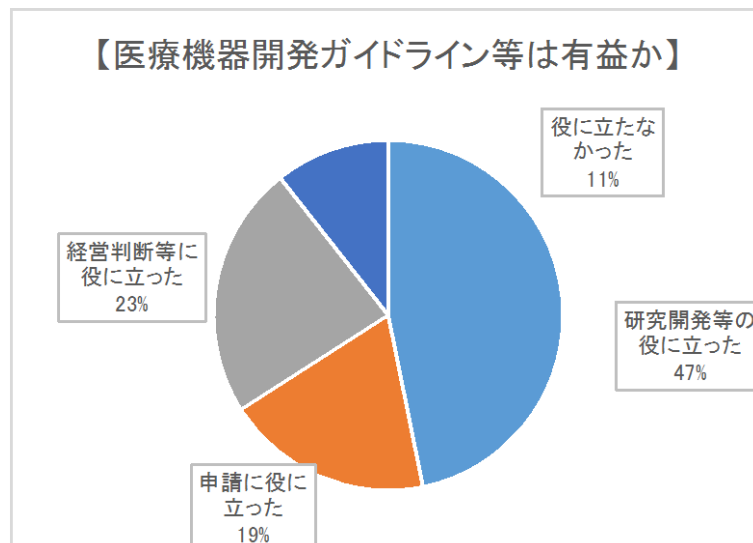
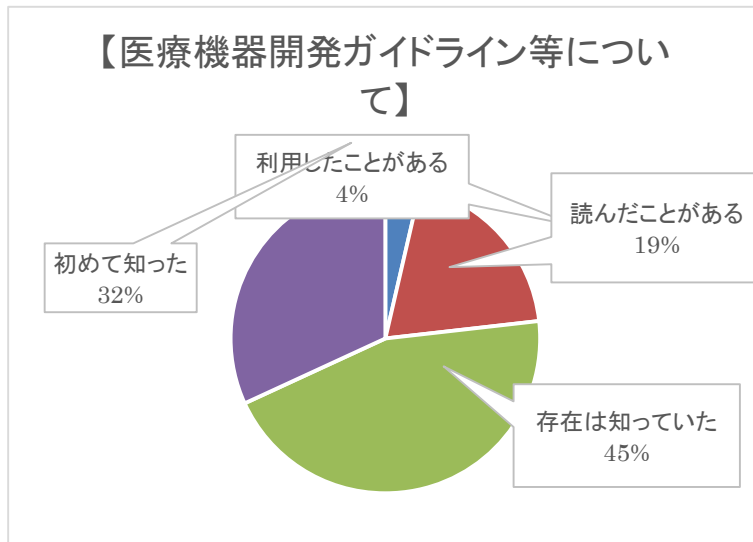
- 医療機器行政への要望: 医療機器の開発は「審査」を含めて進めなければならない。ガイドラインは「開発」と「審査」と別々に作成されることは全く意味がない。このような作成の仕方をしているのは日本だけ。経産、厚労の省間の都合を捨てて一本化すべきである。

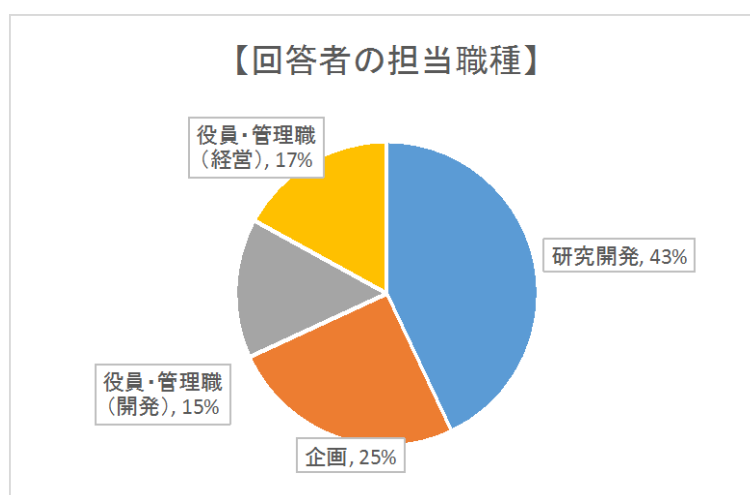
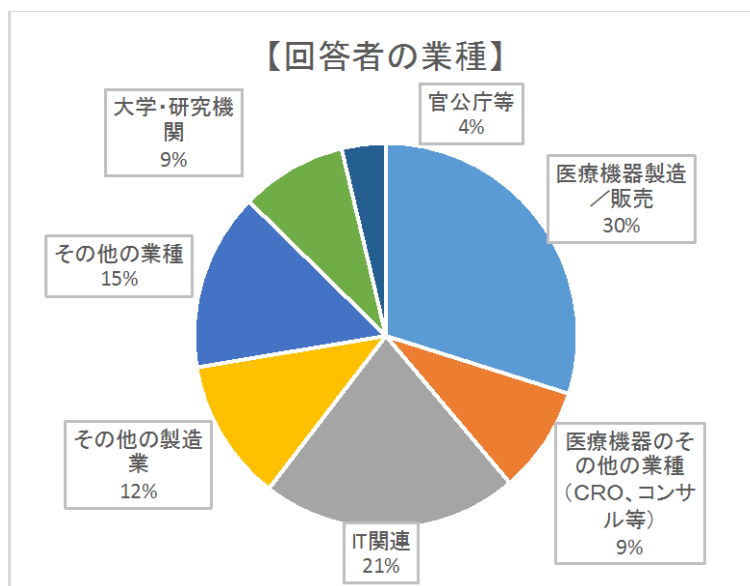
(2) ヘルスソフトウェアガイドライン カンファレンス(東京会場)(H26/12/22) 回答数 138





(複数回答可; 合計 252 回答)



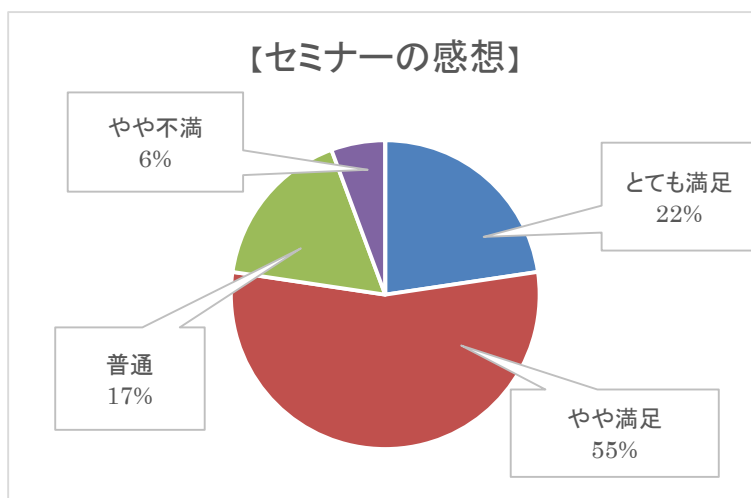


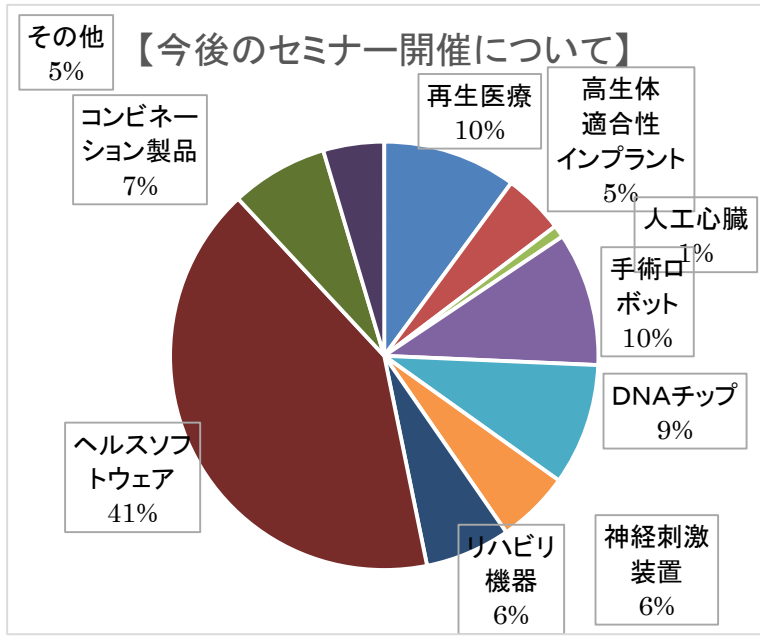
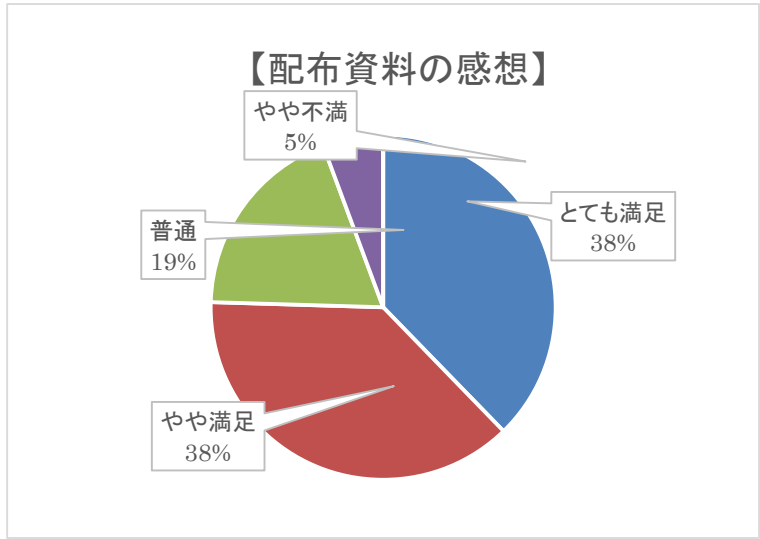
感想

- 医薬品医療機器法に関わる質問が多かったが、必ずしも適切な回答が出来てはいなかったもので、PMDA、あるいは厚労省と共催するのが望ましい。
- 附属のガイダンス資料のみで良いのでは、予算化は？
- 国際戦略やマーケットの話は参考になった。
- 肝心なガイドラインの説明時間・内容が少ない印象。参加者の質問等も参考にしたかったが、時間なし。
- ガイドラインは必要と思います。一方で、それによって参入障壁を作っているようにも見える。もう少し、ガイドライン策定の背景をきっちり説明して頂きたい。
- ガイドラインの解釈をしつつ紹介していたウンログさんの話はとてもわかりやすかったと思います。
- リスクのとらえ方がもうちょっとわかると思う。開発だけではなく運営上の啓蒙がとても必要。
- 日本への危機感は何だけの人が自分事になっているのか？
- 講師や他の参加者と交流できる交流会をセットにして欲しかった。
- 最後の Q&A は有意義でした。
- ヘルスケアソフトについては厚労省を中心に、其の質の担保をして行くべき。

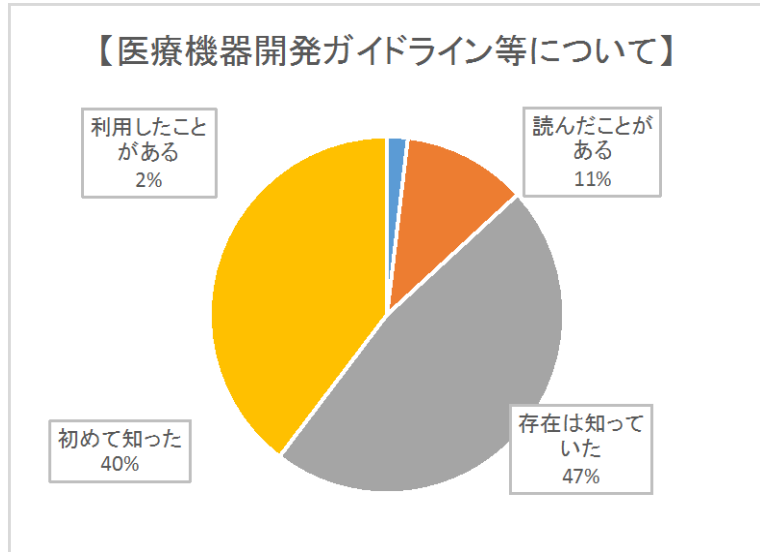
- 医療機器に該当するかどうかの判断基準を明確にすべき。でないとガイドラインは役に立たない。
- ガイドラインの見出しがゴシック体ですが、見出しの中の定義用語が識別できないのでは？
- 国内だけのガイドラインやマークの意義が理解しがたい。それよりは独立したそのための国際規格化すべきと考える。
- USA の推進、EU の規制、その中でどう日本の産業が発展できるのか。ガイドライン自体に、USA のサービスや EC の規制強化に自動的に適応 (Version Up) するシステムが必要である (日本の IT 技術でできるはず)。
- 法的～からガイドラインを提案すべき。CE マーク／～機器／FDA ガイダンスが良い例である。
- 策定プロセスの検討内容透明化と妥当性検証の確認を。
- 具体例を挙げて考え方を示すと解りやすい。医療情報システムに関連するソフトのサイバー攻撃などに対する耐性を上げる様なシステムの開発を東大など日本の知恵のメッカが中心となり、開発して欲しい。又、システムのバリデーションを容易にする「バリデーションソフト」を同じく開発すること。これで、日本の医療産業の強さと国防上の重要な貢献となる。
- 現在は、治療、診断、測定の範囲に医療機器プログラムは収まっているが、まもなく医薬品と同じ様に利用する事で、状態が改善される物も出る事になろう。その時の各種ガイドラインは早急に用意しなければいけないと思われるし、もし欧米でその様なガイドラインがあればセミナーでとり上げて頂きたい。

(3) ヘルスソフトウェアガイドライン カンファレンス(大阪会場)(H27/1/29)回答数 53

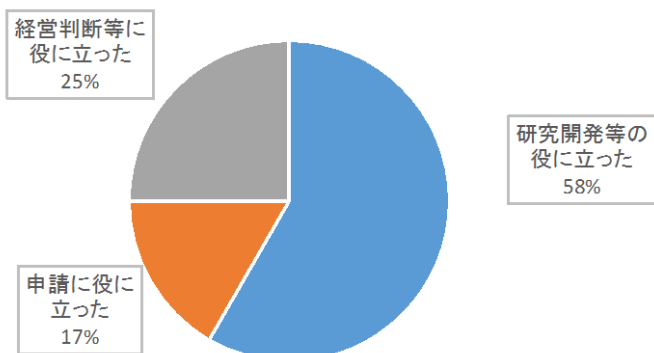




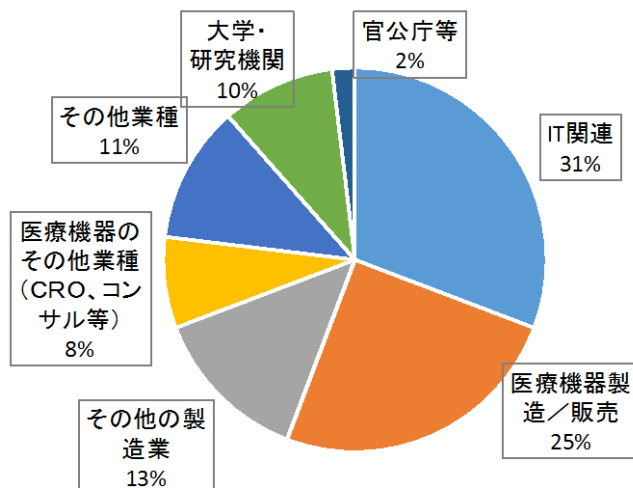
(複数回答可; 合計 109 回答)



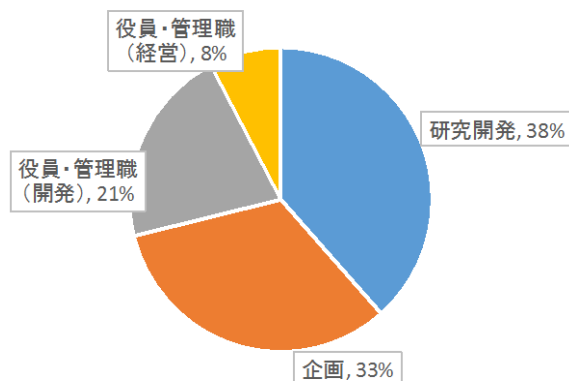
【医療機器開発ガイドライン等は有益か】



【回答者の業種】



【回答者の業務担当】



感想

- ガイドラインのアップデートは逐次開示(インターネットにほしい、どこが変化したかも宜しく)
- 実例研究の資料:もっとコンパクトな資料を準備して欲しい
- カスタムメイドについては、さらに次世代が予想されているため、その辺りの取り組みを知りたい。

- ガラパゴスガイドラインにならないようにして下さい！！ 低開発国は安価なヘルスソフトウェア導入により安価な医療(費)を求めています。
- サイバーセキュリティ
- リスクの有無だけでなく医師との関わりや予防のレベルなど具体的なポイントで分類すべきではないか？無料提供ほど利用者が多くなるので、そのあたりも何かすべき点があるかもしれない。
- 医療機器・ヘルスソフトウェア・ICT すべてを含む領域でのシームレスな取り組み
- 次回以降も関西でセミナーを開催して欲しい。
- 発表資料の不足分が欲しい。
- リスクの妥当性がどうチェックされるか？→自主的なリスク抽出だけでは不十分では？(ソフト開発メーカーは医療の専門ではないため)
- 非常に参考になりました。ありがとうございます。

V-2-2 テーラーメイド医療用診断機器 開発ガイドライン普及活動WG

1. 「テーラーメイド医療用診断機器分野」の概要

テーラーメイド医療(オーダーメイド医療あるいは個別化医療)では、病気のかかりやすさ・薬の効きやすさ・副作用の出やすさなどの個人の体質(遺伝情報の違い)に関する情報を利用することで、ひとりひとりの体質に合った医療を進めることである。例えば、特定の疾患について数十万人の患者の一塩基多型(SNP)を解析することで、個人の体質と疾患に関する情報を得て、診断に利用する。テーラーメイド医療用診断機器は、テーラーメイド医療を実現するために、形質・体質や疾病の状態に関するデータを科学的手法を用いて取得・分析するための診断機器である。テーラーメイド医療は新しい分野であるために、医療機器として必要とされる装置の性能や信頼性に関する基準や判定法などが十分に整備されていないため、装置の先進性とデータ処理の複雑さや判定の特異性など、様々な点から検討が必要である。しかし、これらの事項は企業単独では十分な検証ができないことから、政府が主導して企業や公的研究機関がコンソーシアムなどを作って検証を行い、ガイドラインなどの策定と国際的な標準化が必要である。

DNAチップは(あるいはDNAマイクロアレイとも呼ばれる)は、塩基配列の異なる短い DNA を数センチ角の基板の上に何千何万種と格子状に整列させた一種のセンサーで、基板上の DNA と特異的に結合するゲノム由来 DNA やメッセンジャーRNA 由来の cDNA を高感度で検出することができる(「テーラーメイド医療用診断機器分野DNAチップ開発ガイドライン解説書」より)。DNAチップはヒトゲノム計画とともに開発が進み、次世代の体外診断薬及び医療機器として開発が精力的に進められている。また、国際的にはコンソーシアムを作って臨床応用や標準化が進められている。我が国では、遺伝子診断のためのDNAチップの開発とその薬事審査のために、経済産業省及び厚生労働省の両省においてそれぞれガイドライン策定事業を行ってきた。ガイドライン策定事業では、それぞれの省から委託を受けた研究所(経済産業省は産業技術総合研究所、厚生労働省は国立医薬品食品衛生研究所)が、それぞれ、開発ガイドライン案と評価指標案という形で提言を出し、それぞれの省で修正・承認を得た後に、経済産業省から開発ガイドライン、厚生労働省から評価指標の通知という形で公表される。

本「テーラーメイド医療用診断機器分野」ガイドライン策定事業は、経済産業省の委託事業の医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業の一つとして、テーラーメイド医療用診断機器として遺伝子診断用DNAチップを対象にガイドラインを策定することを目標にした事業である。本分野は、第4回次世代医療機器開発ガイドライン検討委員会(経済産業省)と次世代医療機器評価指標検討会(厚生労働省)の合同による検討会(合同検討会)の議論に基づき、平成18年度より事業を開始した。これまでに平成18～19年度及び平成21～25年度に事業を行い、診断用DNAチップに関するガイドライン(DNAチップ開発ガイドライン)を平成19年5月、平成24年8月、および、平成25年3月に公表した。さらに、平成25年度は、過去に公表した3つのガイドラインの普及を目標としてワーキンググループ(普及活動WG委員会)を構成し、ガイドラインの解説書案の作成を行った。

本年度は、平成25年度の活動を継続して、解説書に最新情報を追加し、また、普及のためにガイドライン活用セミナーを開催した。

2. 「テラーメイド医療用診断機器分野」における開発ガイドライン普及活動の意義

2.1 遺伝子診断用DNAチップ

昭和35年に制定された薬事法は改正され、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(略称：医薬品医療機器等法)として平成26年11月25日に施行された。医療機器とは、「人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること、又は人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等(再生医療等製品を除く。)であつて、政令で定めるもの」(医薬品医療機器等法第2条)で、リスク等に応じて、高度管理医療機器(国際分類におけるクラス III 及び IV)、管理医療機器(クラス II)、一般医療機器(クラス I)の4つのクラスに分類されている。新しく開発した医療機器を患者に適用する場合には薬事審査を経なければ医薬品医療機器等法に抵触することになる。薬事の承認審査は、クラスに応じて、届出、第3者認証と、(独)医薬品医療機器総合機構による大臣承認に分類されており、機器の形状構造、目的を満たす性能、安全性、臨床データの信頼性やGCP(医薬品の臨床試験の実施の基準)への適合などに関して審査される。

体外診断薬(医薬品医療機器等法では「体外診断用医薬品」)は、医薬品医療機器等法では「専ら疾病の診断に使用されることが目的とされている医薬品のうち、人又は動物の身体に直接使用されることのないものをいう」(第2条)と定義されており、製造販売には体外診断用医薬品製造販売業許可が必要である。体外診断薬は医療機器規制国際整合化会議(GHTF)の定義では医療機器になるが、医薬品医療機器等法では体外診断用医薬品として区別されている。

DNAチップ(DNAマイクロアレイとも呼ばれる)は、生物由来のDNAあるいはcDNAを高感度かつハイスループットに検出するために、検出したい塩基配列のDNAをプローブとして数センチ角の基板の上に数十から数万個のスポットとして格子状に整列させたツールである。検出する対象により、ゲノム由来DNAの場合は遺伝子型検定(ジェノタイピング)用DNAチップ、メッセンジャーRNA由来のcDNAの場合は遺伝子発現解析(プロファイリング)用DNAチップに分けることができる。DNAチップは1990年代に米国で開発され、ヒトゲノム計画(1990~2003年)の進行とともに、多くの遺伝子情報を一度に取得できるDNAチップ技術は大きな期待がかけられ、Affymetrix社など多くのベンチャー企業が設立され、競争的に技術開発と製品化が進んだ。ヒトゲノム計画終了後のポストゲノム時代には、食品や環境などのリスク評価など応用に関する研究開発が進んでいるが、診断利用は中でも大きな分野の一つである。開発の対象は、プラットフォーム(DNAチップ基板)及びその作成技術だけでなく、DNA/RNA調製法、検出器などの周辺機器などのアプリケーション開発に至るまで幅広く、プラットフォームにおいてもガラス基板やシリコンウェハー、ビーズや繊維など様々なタイプが開発されている。

遺伝子診断用DNAチップは体外診断薬の一つであり、薬物代謝をコントロールする2つの遺伝子に関する遺伝型を決定するDNAチップ(米国Roche Diagnostics社:2003年6月に製造販売開始)が最初の例である。米国FDA(食品医薬品局)によると、診断用DNAチップは、低リスクのクラス1の医療機器(medical device)か臨床試験の必要なクラス2の医療機器として取り扱われているが、我が国では、「DNAチップを用いた遺伝子型判定用診断薬に関する評価指標」(厚生労働省薬食機発第04040002、平成20年4月4日)によると、DNAチップはクラス III の体外診断用医薬品として扱われることになっている(専用の測定・解析装置はクラス I の医療機器として扱われるとされるが、両者は一体として審査を受けることになると考えられる)。

2.2 本開発ガイドライン事業について

平成26年度「医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業」は、経済産業省と厚生労働省が連携して進める「次世代医療機器ガイドライン策定事業」のうちの経済産業省の事業として、経済産業省の委託により独立行政法人産業技術総合研究所が実施した。本事業は平成17年度に開始し、これまでに手術ロボット、体外埋め込み型能動型機器(人工心臓)、体内埋め込み型材料(人工関節)、再生医療(細胞シート)、テーラーメイド医療用診断機器(DNAチップ)など7つの分野において開発ガイドラインを策定してきた(第13回合同検討会参考資料)。経済産業省と厚生労働省が連携して「次世代医療機器ガイドライン策定事業」を支援することで、医療機器の開発から臨床導入までを時系列で、企業に対しては円滑な開発を進めるための情報を発信し、審査機関に対しては迅速な審査を進めるための情報(評価指標)を発信することを目標にしている(図1参照)。

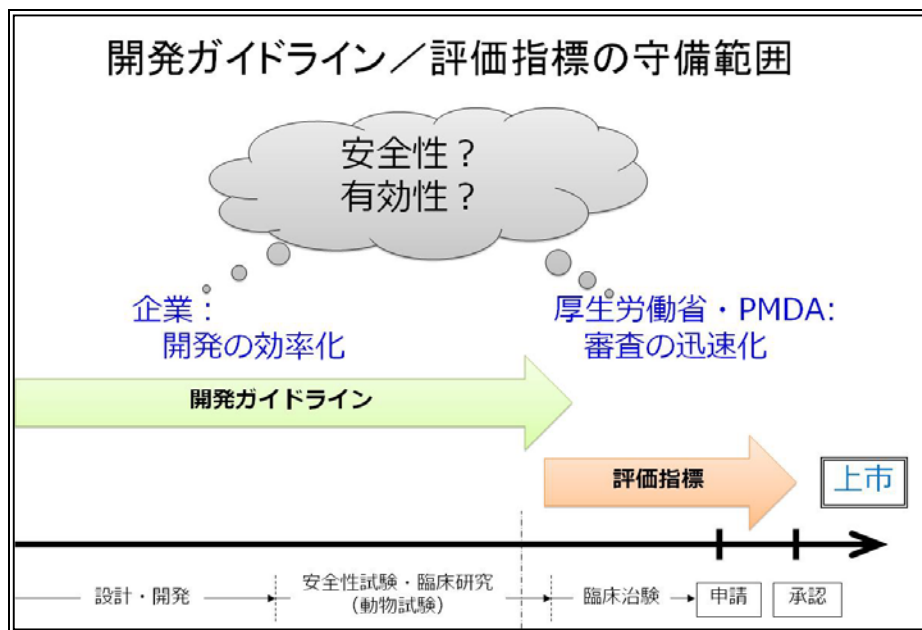


図1. 次世代医療機器ガイドライン策定事業の概要

本開発ガイドライン策定事業の目的は以下のように要約できる。

- (1) 迅速な審査を可能とする審査ガイドライン(ガイダンスなども含む)に対して、技術情報、評価方法、評価物質などを提供する。
- (2) 円滑な開発や承認申請を可能とする手引き(手引き書、解説書)を提示し、必要に応じてJIS提案、基準物質や試験方法を提案して手引き書に加味する。
- (3) 企業における開発の指針になるような開発ガイドラインを策定する。

それぞれの省から委託を受けた研究所(経済産業省は産業技術総合研究所、厚生労働省は国立医薬品食品衛生研究所)は、それぞれ開発ガイドライン案、評価指標案という形で提言を出し、最終的には、経済産業省から開発ガイドライン、厚生労働省から評価指標として公表される。

本テーラーメイド医療用診断機器分野は、第4回次世代医療機器開発ガイドライン検討委員会（経済産業省）と次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省）の合同による検討会（合同検討会）において新たな検討分野として追加され、平成18年度より事業を開始した。平成19年5月に公表された診断用DNAチップに関するガイドライン（DNAチップ開発ガイドライン2007）は最初に公表されたガイドラインのひとつである。さらに、DNAチップ開発ガイドライン2012が平成24年8月に公表され、また、その改訂版が平成25年3月に公表され、合計3つのガイドラインが公表された。一方で、厚生労働省からは、平成20年4月と平成24年11月に、診断用DNAチップに関する評価指標が医療機器審査管理室長から通達された。これまでに公表されたガイドライン・評価指標、並びに標準仕様書（TS）（案）を表1にまとめた。

表1. 「次世代医療機器ガイドライン策定事業」(テーラーメイド医療用診断機器分野)の成果
(1～3は経産省開発ガイドライン、4～5は厚労省評価指標、6～7は標準仕様書原案)

1. 「テーラーメイド医療用診断機器分野遺伝子発現解析用DNAチップ[改訂版]開発ガイドライン2012」経済産業省(平成25年3月)
2. 「ガイドライン 2011 テーラーメイド医療用診断機器分野 遺伝子発現解析用DNAチップ開発ガイドライン2012」経済産業省(平成24年8月)
3. 「テーラーメイド医療用診断機器(DNAチップ)開発ガイドライン 2007
ー遺伝子型(ジェノタイプ)検定用 DNA チップに関してー」経済産業省(平成19年5月)
4. 「RNA プロファイリングに基づく診断装置の評価指標(薬食機発 1120 第 5 号)」(厚生労働省、平成24年11月)
5. 「DNA チップを用いた遺伝子型判定用診断薬に関する評価指標(薬食機発第 0404002 号)」(厚生労働省、平成20年4月)
6. 標準仕様書(TS)(案)「DNAチップを用いた医療用診断装置の評価法に関する指針」(2012年度作成)
7. 標準仕様書(TS)(案)「DNAチップを用いた医療用診断装置の評価法に関する指針」(2008年度作成)

遺伝子診断用DNAチップの例

遺伝子型判定用DNAチップ

- ・遺伝子型判定を行うDNAチップ
- ・薬剤耐性遺伝子の多型判定(薬事承認)
- ・ウイルスの遺伝子型判定(薬事承認)
- ・多くの場合、一度判定すると再検は不必要
- ・他の方法で代用できる場合が多い(POR法など)
- ・がんの遺伝子型判定にも利用可(開発段階)

AmpliChip CYP450(ロシュ・ダイアグノスティクス)

- ・薬物代謝酵素シトクロムP450の遺伝子型を調べるDNAチップ
- ・体外診断薬としての申請(2007年2月5日)
- ・シトクロムP450の2D6の32種類の多型と2C19の2種類の多型を判別
- ・製造販売承認を取得(2009年5月12日)

クリニチップHPV(東芝など)

- ・2007年5月「ヒトパピローマウイルス型判別用DNAチップ」の薬事申請(第一化学薬品株式会社、株式会社東芝、東芝ホクト電子株式会社)
- ・2009年7月に承認(クリニチップHPVとして販売)
- ・本ガイドライン事業が申請に貢献

遺伝子発現解析用DNAチップ

- ・遺伝子の発現解析を行うDNAチップ
- ・乳がんの転移リスク判定など(FDA承認)
- ・経過判定など何度も使用する
- ・IVDMIA(体外診断多変指標測定)として有効
- ・がんの遺伝子発現解析に特に有効

特徴

MammaPrint(オランダ、Agendia社)

- ・70遺伝子の発現解析により乳がんの転移・再発リスクを判定。
- ・DNAチップによる遺伝子発現解析データを利用。
- ・FDA承認(2007年2月)。
- ・価格:¥380,000(税別:健康保険適用外)。

技術・製品例

Tissue of Origin Test(米、Pathwork社)

- ・15の悪性腫瘍の結果と比較して、癌の原発組織を決定。
- ・DNAチップによる遺伝子発現解析データを利用。
- ・FDA承認(2008年7月31日)。

図2. 遺伝子診断用DNAチップ

本開発ガイドラインで対象とする遺伝子診断用DNAチップは、「遺伝子多型検定用DNAチップ」と「遺伝子発現解析用DNAチップ」に大きく分けることが出来る(図2. 「遺伝子診断用DNAチップ」参照)。前者

は、薬剤代謝能に関係する多型を判定することで患者に投与する薬剤の代謝速度を診断するために2004年(平成16年)に Roche Diagnostics(ロシュ)社が製品化した、薬剤代謝能判定用DNAチップ(商品名:AmpliChip CYP450)があり、これは診断用DNAチップとして初めて米国FDAの承認を得た。一方、後者は、例えばがん細胞における遺伝子発現を解析することで原発がんや悪性度・進行度の判定や薬剤抵抗性の判定などをもとに診断を行うタイプのDNAチップのことであり、Agendia社の乳がん転移リスク評価のためのDNAチップ(商品名:MammaPrint)があり、2007年(平成19年)2月に米国FDAによりIVDMIA(In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assay:体外診断用複数指標測定法)として承認された。

我が国においても薬事申請の動きがみられたことから、平成18年度に本事業を開始し、各学会、企業、大学・公的研究機関を代表する合計7名の委員による検討の成果として開発ガイドライン案を策定し、合同検討会と経済産業省の承認を経て、平成19年5月に「DNAチップ開発ガイドライン2007-遺伝子型(ジェノタイピング)検定用DNAチップに関して-」の公表に至った。

遺伝子型検定用DNAチップに関するガイドラインを公表した後は、開発ガイドライン普及活動として、内容に対する企業の理解を深め、また開発への利用を促すために、標準化の活動を進めた。具体的には、平成19年度には、大学、国立研究機関、企業並びに経済産業省関連部署及び標準関連団体から診断用DNAチップの開発、研究、知財、規格、あるいは、行政にかかわる専門家が参加する委員会を開いて標準仕様書(TS)原案の検討と作成を行った。

この間、もう一つのタイプの遺伝子発現解析用DNAチップに関しても薬事申請の動きがあり、また、米国においてIVDMIAの薬事申請が進んでいることから、平成21年度に、新たに遺伝子発現解析用DNAチップに関するガイドライン策定事業を開始し、平成22年度には「遺伝子発現解析用DNAチップ開発ガイドライン2012」を策定し、平成24年8月に公表した。さらに、次項で示すような新しい動きが国内外で見られたため、平成23年度も事業を継続し、修正が必要な項目に関して議論を行い、「遺伝子発現解析用DNAチップ開発ガイドライン2012[改訂版]」を策定した。

平成24年度は、平成22年度に作成し、平成24年8月に公表に至った「開発ガイドライン2012」を改訂した「開発ガイドライン2012[改訂版]」を作成し平成25年3月に公表した。また、以下に説明するような国際標準化動向を受けて、そのガイドラインをもとにした標準仕様書(TS)原案を作成した。

平成25年度は、遺伝子発現解析用DNAチップ開発ガイドラインについて普及活動を行う目的で、上記の「開発ガイドライン策定事業の目的」の(2)項に記したように、「円滑な開発や承認申請を可能とする手引き(手引き書、解説書)を提示」するための手引き書・解説書の作成を行った。

平成26年度は、平成25年の活動を継続し、普及活動ワーキンググループを構成し2回の委員会を開催することで解説書に薬事申請とDNAチップ技術に関する事項について追加するとともに、ガイドライン活用セミナーの開催を開催し、作成した解説書を教科書としてDNAチップ開発のための技術的な情報提供とDNAチップに関連する情報について普及活動ワーキンググループ委員を中心にした講師による解説を行った。

2.3 遺伝子診断用DNAチップの国際的な開発と国際標準化の動向

遺伝子診断用DNAチップは、[図2](#)にまとめたとおり遺伝子型判定用DNAチップと遺伝子発現解析用DNAチップに分けられる。遺伝子型判定用DNAチップは、米国 Roche Diagnostics社の「AmpliChip CYP450」のFDA承認例をはじめとして、日本でも「クリニチップ HPV」など薬事承認例がある。一方、遺伝子

発現解析用DNAチップに関しては、米国では MammaPrint など数例のFDA承認例があるが、我が国ではまだ申請例はない。しかし、現在、遺伝子発現解析用DNAチップを開発している企業は複数あり、多くは診断利用を進めている(バイオチップコンソーシアム委託調査結果より)。一方で、診断用DNAチップの国際標準化の動きは、開発にも影響することから注目する必要がある。以下に、委員による情報提供や委託調査などで明らかになった遺伝子診断用DNAチップの国際的な開発と国際標準化の動向をまとめる。

【DNA チップ開発動向】

研究用DNA チップの国際市場は、Affymetrix 社、アジレント・テクノロジー社、Illumina 社の3つの米国企業によって、それぞれ43.3%、27.3%、25.1%、合計95.7%が占められている(富士経済、「2011 バイオビジネス市場」)。遺伝子診断用DNA チップとしては、米 Affymetrix 社の「Axiome エキソーム・ジェノタイピング・アレイ」、Roche Diagnostics 社の「ニンブルジェン HD4 CGH アレイ」、Illumina 社の「Infinium HDHumanOmni1-Quad BeadChip」、米 23andMe 社の「SNP ジェノタイピングアレイ」等の例がある。

【FDA /MAQC の動向】

MAQC-I (2005-2006)では、プラットフォーム間差・互換性、各種統計解析法で同定された発現遺伝子の差を評価、FDA のファーマコジェノミクス承認用ガイドライン向けのデータを更新に関して解析を行い、得られた成果は 2006 年の Nature Biotechnology 誌に発表された。MAQC-II (2007-2010)では、臨床エンドポイント、トキシコロジカルエンドポイントを予測する分類モデル、検証方法の評価、ゲノム研究の再現性について解析を行い、成果は 2010 年の Nature Biotechnology と Pharmacogenomics Journal に発表された。MAQC-III (2009-2012)では、SEQC(sequencing quality control)プロジェクトとして、次世代シーケンサーの技術性能評価、RNA・DNA 解析の情報解析法の特長と限界について評価を行い、成果は 2014 年に Nature Biotechnology 誌に発表された。MAQC-IV (2013-現在)では、患者特異的ゲノム情報の精度、深刻な薬物副作用を及ぼす特異的状況回避に関して解析を行っている。

【EU/SPIDIA の動向】

SPIDIAとは「Standardisation and improvement of generic pre-analytical tools and procedures for in vitro diagnostics」の略であり、7つの公的研究機関、8つの企業、ヨーロッパの標準化機関がコンソーシアムを設立して、4.5年間(2009~2013年)で1300万ユーロの予算(ECは900万ユーロ支出)のもとに進めたプロジェクトである。SPIDIAの目的は、診断用DNAチップの精度に影響する体外診断薬に利用するプレアナリシスの標準化と改善を目標として、新規のアッセイ法や標準化バイオマーカーの探索により得られる科学的根拠をもとにプレアナリシスツールの最適化のためのガイドラインを策定することである。SPIDIAの背景は、核酸、タンパク質、代謝産物のプロファイルをもとにした体外診断薬の開発の進展とともに、これらの分子のプロファイルが輸送や保管などの影響を受けて変化するため正確な評価が困難であることから、検体の調製、取扱い、標準化、保管にはガイドラインが必要という考えのもと、SPIDIAにおいてガイドライン、標準化プロトコル、プレアナリシスツールを作成し、提供することを目標として開始された。SPIDIAの活動としては、(1)体外診断薬による診断のプレアナリシスに関する全ヨーロッパの品質管理プロトコルとガイドラインの策定のために、組織/がん/血液/血清/血漿から採取されるDNA/RNA、タンパク質、及び、代謝産物にフォーカス、検体の品質管理に必要なバイオマーカーを探索を行い(図3.「SPIDIA 動向資料」参照)、(2)体外診断薬による診断のプレアナリシスの弱点を克服する技術の開発と統合のために、スワブによって採取した検体の自動化処理など、組織、血液、非侵襲調製検体の標準化に関する新しい技術開発をおこない、(3)新発見やガイドラインに関する情報を医療、研究、バイオバンクなどのコミュニティーに発信し、倫理的問題への関心を高めコンプライアンスを求めると、(4)ニュースレターによりプロジェクトの進展を公表することを行った。

SPIDIA動向

SPIDIA-DNA: An External Quality Assessment for the pre-analytical phase of blood samples used for DNA-based analyses



F. Malentacchi ^{a,*}, M. Pazzagli ^a, L. Simi ^a, C. Orlando ^{a,1}, R. Wyrich ^b, C.C. Hartmann ^b, P. Verderio ^c, S. Pizzamiglio ^c, C.M. Ciniselli ^c, A. Tichopad ^{d,e,f}, M. Kubista ^e, S. Gelmini ^a

Clin Chim Acta. 2013 Sep 23;424:274-86.

【プレアナリシスプロトコルの評価】

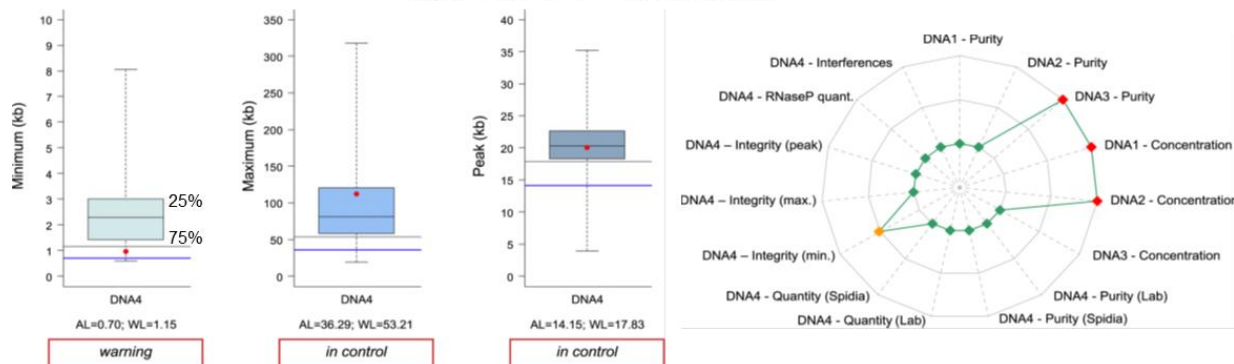
全ヨーロッパ外部品質評価(EQA)による評価
血液検体を送り、DNAを調製後、
回収しPCRで検証
血中RNase P遺伝子を定量
30国の183研究室の評価

Table 2 全研究室のパフォーマンスのまとめ

Classification of the performance of the laboratories.

Categories	N	%
All in control or warning performance ^a	65	35.52
One out of control performance and/or one or more missing ^b	70	38.25
Two or more out of control performance with or without missing ^c	48	26.23
Total of participants laboratory	183	100.00

研究室のパフォーマンスを採点



【ISO/TC276】

ISO/TC276は、ドイツ規格協会(DIN)が中心となって、バイオテクノロジー分野を横断的に扱うTCとして2013年12月(設立総会開催)に設立された。本TCでは、用語の定義、オミックス技術の測定法・分析法、コンピューターツール(バイオインフォマティクス)、バイオリソース・バイオバンク、バイオリクターを対象とし、臨床試験・体外診断薬、農業・食品・医療産業、法医学は除外されると規定されている。合成核酸の産業利用を見据え、メーカーとサプライヤー間のルールを国際標準にするための活動などが進行中である。

3. 開発ガイドライン普及活動の検討過程

3.1 開発ガイドライン解説書の検討

3.1.1 第1回普及活動WG委員会

(1) 開催日時:平成26年10月28日(火)15:00~17:00

(2) 開催場所:オフィス東京 4階 L会議室

(3) 出席者

委員:久原哲、秋山英雄、油谷浩幸、岡村浩、田谷敏貴、外川直之、平石佳之、森 康晃、若本明子

オブザーバ:長瀬喜則、宮島敦子、玉野上佳明

事務局:木山亮一、安川奈穂子、白澤江身子

(4) 配布資料

資料1:「医療機器開発ガイドライン～日本発の革新的医療機器のために」産業技術総合研究所医療機器ガイドライン事業実務委員会(事務局)

資料2:「DNA チップ開発ガイドライン事業の説明」産総研 木山亮一

資料3:話題提供1資料:「フォーカストアレイ「ジェノパール」のご紹介」三菱レイヨン株式会社 外川直之委員

資料4:話題提供2資料:「日立アロカメディカル株式会社」日立アロカメディカル株式会社 平石佳之委員

資料5:医療機器ガイドライン活用セミナー #6「診断用DNAチップガイドライン解説」(作成中のパンフレット)

資料6:開発ガイドライン解説書案(10月28日修正版)

資料7:ガイドライン資料(過去の資料:7-1~3は経産省開発ガイドライン、7-4~5は厚労省評価指標)

7-1:「テラーメイド医療用診断機器分野遺伝子発現解析用DNAチップ[改訂版]開発ガイドライン2012」経済産業省(平成25年3月)

7-2:「ガイドライン2011テラーメイド医療用診断機器分野 遺伝子発現解析用DNAチップ開発ガイドライン2012」経済産業省(平成24年8月)

7-3:「テラーメイド医療用診断機器(DNAチップ)開発ガイドライン 2007

ー遺伝子型(ジェノタイピング)検定用DNA チップに関してー」経済産業省(平成19年5月)

7-4:「RNA プロファイリングに基づく診断装置の評価指標(薬食機発 1120 第5号)」(厚生労働省、平成24年11月)

7-5:「DNA チップを用いた遺伝子型判定用診断薬に関する評価指標(薬食機発第0404002号)」(厚生労働省、平成20年4月)

(5) 議事概要

【挨拶・説明】

・資料の確認と説明、関係者挨拶。

【ガイドライン事業の説明】

・平成17年度に本事業は始まり、DNA チップは平成18年度に開始した。経済産業省委託事業として、企業に対して医療機器開発の道標になるようなガイドラインを作成することを目標。

- ・厚生労働省では薬事審査の円滑化を図るための「審査ガイドライン」策定事業を進めており、経済産業省と厚生労働省が共同で事業を行う。経済産業省では「開発ガイドライン」を作成し、厚生労働省は「次世代医療機器評価指標」という形で成果を公表する。
- ・医療機器の開発の過程における本事業の役割をまとめた。薬事申請、上市の過程で企業の実務における効率化を図る目的で開発ガイドラインが役に立つことを期待。評価指標は厚生労働省が各都道府県の関係者に通知を出す形で公表。
- ・構成メンバーは、開発 WG は有識者、企業の専門家。審査 WG は企業は基本的に参加しない。取りまとめは、開発 WG は産総研が担当し、審査 WG は国立医薬品食品衛生研究所が担当。
- ・これまでに策定したガイドライン及び評価指標の一覧。最初に策定されたガイドライン及び評価指標は人工心臓と DNA チップ。合計ガイドラインが 30 件、評価指標が 22 件となっている。
- ・今年度は、テーラーメイド医療用診断機器(DNA チップ)に関しては普及活動 WG ということで、今まで策定したガイドラインを普及することを目的とする。これは、本事業で全く新しい試み。
- ・普及活動の一環として、「医療機器ガイドライン活用セミナー」を 12 月 2 日に AP 東京八重洲通りにて開催する。
- ・DNA チップ事業についての説明。本委員会は、「テーラーメイド医療用診断機器開発ガイドライン普及活動 WG」。テーラーメイド医療用診断機器として DNA チップを対象とする。本事業は経産省・厚労省の共同事業で、合同検討会で取りまとめをする形になっている。
- ・開発 WG と審査 WG に分かれて活動。本 DNA チップ事業の場合は、審査 WG がいないので、普及活動 WG ということで開発 WG のみで事業を進める。経産省・厚労省でガイドラインあるいは通知として公表し、JIS などの標準標準化の検討を行う。工業会・企業、審査機関、学会などで活用できる書類として残したい。さらに、セミナーや解説書を作成することでその成果を広げる。
- ・診断用 DNA チップは、大きく分けて 2 種類。1 つは「遺伝子型判定用 DNA チップ」、もう 1 つは「遺伝子発現解析用 DNA チップ」。遺伝子型判定用は Genotyping、遺伝子のゲノムの型、多型を判定するといったことに利用。日本でも承認例が既にあって、ロシュ・ダイアグノスティクス社の AmpliChip CYP450 が最初。その後、日本製の製品も薬事承認を得ており、クリニチップ HPV がある。これはヒトのパピローマウイルスの型判定を行う DNA チップ。遺伝子発現解析用 DNA チップは、我が国ではまだ承認例はないが、FDA では Agendia 社の MammaPrint、Pathwork 社の Tissue of Origin Test が既に出ており、日本でも承認申請が行われるのではないかと。
- ・アメリカの「MAQC プロジェクト」。「MicroArray Quality Control Project」。DNA チップのクオリティが良くないのではないかという話があり、FDA が中心になって 51 の大学・企業からなるコンソーシアムが作られた。I 期、II 期は成果が公表されており、III 期は 2012 年に終了。現在は IV 期。
- ・MAQC-III の成果報告が、先月「Nature Biotechnology」誌の 9 月号に掲載された。RNA-Seq の性能評価。プラットフォーム間の比較とそれ以前の技術、マイクロアレイあるいは PCR との比較、互換性やクオリティ等の品質評価について。プラットフォームは、イルミナ社の HiSeq、ライフテクノロジーズ社の SOLiD、ロシュ社の 454 など。評価内容はジャンクションの検出。ジャンクションは Splice variant みたいな新しい配列。80%以上がちゃんと PCR で確認できる。新しいジャンクションを検出することもでき、精度が高いということ。
- ・もう 1 つは差次的発現プロファイリング。プラットフォーム間、DNA チップ間の比較に使われている。フィルタリングなしとフィルタリングありで比べると、フィルタリングすると精度が上がる。5 種類の次世代シーク

エンサーの結果と、アフィメトリクス社のマイクロアレイのデータを比較。

・AとBで違うサンプルを使って同じ研究室で見た。差が出るものは差が出る、同じものは同じ結果。次に、違う研究室で A と同じサンプルを検定したもの。同じサンプルで比べたにもかかわらず違いが出たがフィルターありだとなくなる。フィルターを通すとプラットフォーム間、次世代シーケンサーの機種によらず同じような結果を出す。次世代シーケンサーとマイクロアレイは違う値を出す。

・違うプラットフォーム間、TaqManPCRとの比較。相関がかなりいい。PCR間では、TaqManとほかのPCRを比べるとばらつきがある。DNAチップの比較もやっていて、これよりはばらつきが多い。

・もう1つ重要なプロジェクト「SPIDIA」。遺伝子検査の精度は、遺伝子検査技術だけではなく、検体の処理についても大きな影響を与える。SPIDIA は、プレアナリシス、つまり検体の調製の標準化が必要だということで、4年半で1,300万ユーロの予算でEUが中心になって進めた。中心企業はキアゲン社。キアゲン社はPAXgeneの開発に関係しているの、前処理を標準化したい、できれば自分の製品を標準化の中心にしたいということ。目的としては体外診断薬に利用するプレアナリシスの標準化と改善。これは診断用DNAチップの精度に影響する。

・これは2013年に終了した。この事業の成果について論文を紹介。DNAの品質管理を行った結果をまとめた論文。プレアナリシスのプロトコルを作って、それを基にして、ヨーロッパの研究所で、各研究所のプロトコルを評価することが1つと、もう1つは各研究所で行っている評価法で標準サンプルを実際に調製してもらって、検体をSPIDIAのラボで回収して、PCRで検証。マーカーとして使うのはRSPという遺伝子。ヨーロッパの30国の183研究室がこれに参加した。

・実際の評価結果。全てほぼOKという研究室が大体35%、全体の3分の1が問題ないということ。少し問題があるというのが38%、もっと問題があるというのが26%。満足いくパフォーマンスをしているのが全体の3分の1しかない。

・パフォーマンスの採点の内容。全体のばらつきを平均と標準偏差から評価。75%の範囲から外れるとwarning、更に標準偏差から外れるとout of controlと。緑はin control(問題なし)、黄色がwarning(注意)、赤がout of control(要注意)という形で、採点結果が各研究室に出てくる。

・同じようにRNAについても、血液から調製したRNAをSPIDIAラボに送り、RT-qPCRで品質を検定、研究室のプロトコルを採点。全体の25%程度が問題なし、あとは多少問題がある。

・検定内容は、4種類の遺伝子を使って、統計処理し、研究室の結果が赤点で示される。各研究室のパフォーマンスの採点を行う。このぐらいシビアにQuality of Controlについてやっている。

・DNAチップは体外診断薬に分類される。インフルエンザのキットなど、イムノアッセイは既にたくさん出ているが、DNAチップは複数の遺伝子の状態を測定し1つの判定結果を出す、いわゆるIVDMIAと呼ばれる種類の体外診断薬になる。特別なガイドラインなり評価基準が必要。

・薬事法が改正された。「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」、略称は「医薬品医療機器等法」。今までの薬事法は医療機器と医薬品を余り区別していない。運用で区別。そこをきちんと分け、1つは医薬品、医療機器の安全性、2番目に医療機器の特性を踏まえた規制の構築、3番目は再生医療がポイント。コンピュータのOSと同様、医療機器についても短いサイクルでバージョンアップされることが多い。いちいち審査を受けると市場化まで時間が掛かるので、医薬品と規制を分けた。11月25日に施行。

・医療機器の分類。国際分類としてはクラスI～IVに分類。新しい薬事法では大きく3つに分けられている。一般医療機器、管理医療機器、高度管理医療機器。

・ガイドラインに関する活動。DNA チップについては遺伝子型検定用 DNA チップということで、2007 年 5 月にガイドラインを経済産業省から公表。その後、2008 年 4 月に厚労省から評価指標が出された。遺伝子発現解析用 DNA チップについては、2012 年 8 月に経済産業省からガイドラインとして公表された。その直後の 11 月に厚生労働省から評価指標が出て、その評価指標の内容を受け、改訂版を 2013 年 3 月に出した。

・ガイドラインのまとめ。遺伝子型判定用 DNA チップと遺伝子発現解析用 DNA チップに関するガイドラインの内容。装置、評価法、(評価法とは診断の評価法ではなく、装置の品質管理の評価法)、そして標準物質と、大きく 3 つに分けてまとめた。遺伝子発現解析用 DNA チップに関しても同様の構成。昨年度は、13 名の委員が参加。普及活動ということで「解説書(案)」をまとめた。今年度は、新たに三菱レイヨンの外川さん、日立アロカメディカルの平石さんに御参加いただき、合計 2 回の委員会と 12 月 2 日にセミナーを開催することで活動を行いたい。

・解説書について。1 章「DNA チップとは」DNA チップの全体像。2 章「遺伝子検査技術動向」。3 章が本論である「DNA チップに関する技術」の内容。ガイドラインに記載の内容より詳しい説明、あるいは例等を示している。4 章「DNA チップの周辺技術」。前処理技術、DNA チップを使うときに重要になってくる蛍光色素、標準化ということでまとめた。最後は「まとめ」。

・セミナーについて。最新のパンフレットを添付した。ホームページで、事前登録を既に開始。

【委員紹介・座長選任】

・委員の紹介と座長の選任

【討議】

(本年度事業計画に関する説明)

・遺伝子発現解析 DNA チップ開発ガイドラインに関する討議

・ガイドラインセミナーに関する説明

○医療機器ガイドライン活用セミナーを 12 月 2 日に AP 東京でセミナーを開催する。資料 5 に実際の最新のパンフレットを紹介。最初に挨拶をして、その後に経済産業省、医薬品医療機器総合機構あるいは審査ガイドライン WG から参加。その後に委員の方々。中江さん、的場さん、田谷さん、メトリックスの山崎さん、久原先生、秋山さん、桑先生、磯部先生。総合討論に岡村さん、平石さん、外川さんに参加いただく。

(解説書案に関する説明)

○解説書を作成するに当たり、著作権について問題にならないようにすることが、大きな課題。資料 6 を作成するに当たり、著作権に関連するような事案がある場合は修正をお願いした。特に引用資料。写真とかデータ、論文から引用する際にコピーペーストして掲載した図に関して、削除か許可を得て掲載。修正したものを資料 6 にまとめた。この解説書は、12 月 2 日のセミナーの際に配布する予定。修正箇所があったら、今週中に私のほうに知らせください。締切りは 11 月 1 日(土)。内容について、特に問題があるとは思ってないが、分担部分以外でも気付いた点があれば討議していただければと。新しく委員になられた方には、この解説書に追加する形で記載をお願いしたい。内容については後で討議。第 2 回委員会で討議を行い、完成させる。

(質疑応答)

○著作権についての問題が一番大きな問題。資料 6 を見ていただき、自分の所は修正 OK になっているか

どうかを確認してください。

○修正用にファイルデータを送る。本日修正する箇所があれば、それを直したものを皆さんに送る。それをベースにして加筆訂正していただきたい。11月1日締切りでお願いする。出版用はまた別で、その際にはまた別の加筆訂正があってもおかしくない。

○念押しですが、著作権に関係ある場合はそれをクリアしていただく。例えば、許可を得て掲載したというように、許可を得たことを文言として入れていただくことが1つ。あるいは文献に掲載のデータが基になっているけれども、その図を新しく作成したということであれば、文献を参考にその図を作成したという文言にしてください。

○次に、追加項目に関する話に移る。具体的なアイデアがありましたら意見を頂きたい。

(解説書についての意見)

○弊社は医療機器メーカーなので、医療機器という範疇から、体外診断薬用の装置とか、その辺の解説をさせていただければと思う。例えば、目次の2. 遺伝子検査技術動向の2.1.4という部分に、検査機器みたいな形の項目を入れていければと思う。

○できれば、独立して2.3にしていいただきたい。2.1ではなくて。

○内容は、体外診断薬の薬事申請というようなタイトルでいかがでしょうか。機器だけではなくて。

○一体型ということで、チップのほうを主体にしているので、できれば体外診断薬、医療機器と併列させてもいいですけども。それでよろしいですか。

○はい。

○外川さんからアイデアはありますか。

○一般論の解説書なので、ほぼ網羅されている。具体例の提示みたいな形でよろしいか。

○何かの技術について具体例を紹介するという形でまとめる。その内容がどこに当てはまるかによって、入れる所を決めればよい。

○例えば、3.2のジェノタイピングのDNAチップのプラットフォームの違いの比較とか、そんな形で。

○ジェノタイピングDNAチップの中の具体例。

○その項目の中心は何になるか。例えば中空繊維について書くとか。

○そうすると3.1.1の派生したタイプの例としてということですか。例えばビーズ型もあれば、繊維型もあるような追記はできるかと思う。

○3.1.1というのは、遺伝子型検定用DNAチップの項目なので、遺伝子型検定用DNAチップに限定するのであれば、この最後に別の形のプラットフォームについてまとめて書くとか。

○36ページに異なるプラットフォームの比較を出している。むしろ3.1.1.1とか、そういうところに加筆していたほうが、全体の流れとしては整理できるのかなど。実際に3.1.1.1の原理、構造および検出方法の(2)のチップと装置の構造のところ、例えばアジレントさんとか、アフィメトリクスとか、東洋鋼板のチップの紹介がある。三菱レイヨンも加える。検出方法にもし違いがあればそういうところを加える形のほうが、統一感が取れるような気がする。

○ここは、岡村さんをお願いしていいですか。

○はい。

○第2回委員会の前に、メールで締切日を設定する。

○その他に意見はありますか。なければ、新しく参加された委員には、3.1.1の部分と、2.3のところに加筆をしていただく。よろしく願います。

【次回予定、その他】

- ・修正箇所がある場合は連絡ください。追加事項に関しては別途連絡する。
- ・第2回委員会は、後日日程調整する。

3.1.2 第2回普及活動WG委員会

(1) 開催日時:平成27年2月2日(月)15:00~17:00

(2) 開催場所:オフィス東京 4階 L会議室

(3) 出席者

委員:久原哲、秋山英雄、岡村浩、田谷敏貴、外川直之、中江裕樹、平石佳之、的場亮、森康晃、若本明子

オブザーバ:福井克樹、長瀬喜則、宮島敦子

事務局:木山亮一、安川奈穂子、白澤江身子

(4) 配布資料

資料1:第1回委員会の議事録(詳細版)

資料1:第1回委員会の議事録(詳細版)

資料2:話題提供1資料:「DNA チップ関係の最新動向」特定非営利法人バイオチップコンソーシアム
中江裕樹委員

資料3:話題提供2資料:「DNA チップの標準化動向」東レ株式会社 秋山英雄委員

資料4:ガイドラインセミナー(12月2日開催)のまとめ

4-1:開発ガイドライン解説書(12月2日配布版)

4-2:「次世代医療機器 医療機器ガイドライン 活用セミナー」アンケート結果

資料5:解説書追加項目

5-1:「2. 3. 体外診断用医薬品・医療機器の薬事申請について」平石委員

5-2:「3. 1. 1. 原理、構造および検出方法」修正案 外川委員

資料6:第14回合同検討会(2月19日開催)配布予定資料

(5) 議事概要

【開会の挨拶と資料の確認・第1回委員会のまとめ】

- ・資料の確認と説明、及び、第1回委員会のまとめ。

【討議】

(ガイドラインセミナーのまとめ)

○12月2日にガイドラインのセミナーをAP東京で開催した。資料4-2が事務局でまとめたアンケート結果。当日、参加者が65名あった。アンケートに回答していただいた方が40名。セミナーの感想としては、大体満足していただいた方が多かった。配布資料についても、多くの方は満足していただいた。セミナーについての興味は再生医療が多いが、DNAチップについても関心が高かった。ガイドラインは、利用したことがある、読んだことがあるという方は30%ぐらい。ガイドラインについては役に立ったほうが多い。業種は、製造業の方が多いようで、ガイドラインを実際に活用する方々に参加していただいたのではないかと。研究開発の担当者に参加していただいたよう。薬事申請について、申請予定の製品があると書かれた方がい

た。

○感想としては、審査と開発をなぜ2つに分けるのだという話。確かにごもっともな意見で、一本化すべきというところはあるが、どうしても省庁の事業の性質上、2つに分けざるを得ない。特に厚労省では企業が委員として参加できないこともあり、企業の声を反映したものを作りたいということで、経済産業省で個別に進める必要性もある。

(解説書追加項目に関する説明及び討議)

・資料4-1「診断用DNAチップガイドライン解説」に追加。薬事審査と、チップ装置の構造を3.1.1.1に追加した。

・まず、5-1について平石委員から説明をお願いします。

・2.3として「体外診断用医薬品・医療機器の薬事申請」という大きいタイトルの中に、薬事法、製造販売に関わる許可申請、医薬品の薬事申請、医療機器の薬事申請、その他ということで情報を盛り込んでみた。

・医療機器に関して、原理や測定方法などを新規に追加する場合はクラスIではなくて、申請が必要になる。

・診断医薬に関しては、やはり臨床試験も必要、データも必要なので、実際の測定も必要になる。PMDAから「体外診断薬製造販売承認申請用チェックリスト」という冊子があり、非常に詳細に書いてある。

(質疑応答)

○非常に気になるのは、例えば2.3の所でも「この法律(薬事法第2項)」と書いてあります。現在の状態で書くべきものですね。そうすると例えば、2.3の所の「この法律」というところがおかしい。もし書くとしたら医薬品・医療機器等法。ほかにも何箇所か混同した状態になっている。

○DNAチップの薬事申請を記載することにより、これをやったら全然違ったということはないのですか。

○書かれている限りはこれが事実であると思う。審査する側からの記載があったほうがよいが、多分それは現時点では難しいと思うので、詳しくはこういう担当に、こういう窓口にかけてくださいぐらいにとどめたほうがよい。

○正直言って、スパッと全部抜いたほうが多分いい。書くとしたら、いわゆる製造販売するためには、医薬品・医療機器の法律に基づく製造販売の承認、認証または届出が必要になりますよと。そしてDNAチップについては、医薬品としての扱いになりますよと。診断用医薬品としての扱いになりますよと。それ用の機器に関しては、診断用の機器という形で医療機器としての製造販売の承認、認証、届出が必要になりますよと。どれに該当するかについては、独断で書かないほうがいい。例えば、PMDAの相談システムを利用して、事前に相談して決められたほうがいいですよ、というようなガイダンスにしたほうがよほどいいのではないかと。例えば、今の中で表1、確かにこれ、QMSは非常に重要なのでいいのですが、これは正しいですかと言ったら、これは解釈する人によって変わってしまう。例えば、クラスIV、クラスIII、クラスII、クラスIなどでPMDAとか都道府県と書いてありますよね。これ、国内の製造場に関しては都道府県ではなくなったのですよね医療機器に関しては全部PMDAになった。認証品目については、登録認証機関、しかも適合証明書があると、それを利用して双方に使えるようになってしまっているから、なまじ書かないほうがいい。薬事申請が必要ですよ、そのためにはこういうような扱いになっているから、事前によく調査して、相談窓口もあるから相談してやられたほうがいいですよ、というようにされたほうがいいような気がします。

○今のアドバイスで書き直したほうがいいです。

○要するに改正する法律で法律の題名自体、法律名自体を変更してしまっているから、薬事法というものは今は存在していない形になっています。略語は厚労省に確認していただければいいのですが、医薬品・

医療機器等法というように厚労省は正式な略称はそれを使うと決めたよう。

○資料 5-1 についてはそのように修正を加えた後、皆さんに回したいと思います。次は資料 5-2 です。

○このガイドラインの解説が完成度は高いものでして、私どものチップのみ付け足しさせていただいた。

○商品名を入れたらいかがですか。

○もしここにこれを入れるのであれば、最初の「例えば」の所に「東洋鋼板株式会社のジーンシリコン、三菱レイヨンのジェノパールなどが挙げられる」と。

○修正案は皆さんにメールでお配りして、一応御確認をお願いしたい。

(第 14 回合同検討会について)

○合同検討会の報告を資料 6 にまとめた。今年度の活動としては委員会を 2 回開催して、ガイドラインセミナーを開催、解説書を作成した。裏側には解説書の目次とセミナーのプログラムをまとめた。

【閉会の挨拶】

・本日の委員会はこれにて閉会とする。皆さん、どうもありがとうございました。

3. 2 話題提供

3.2.1 話題提供(1)

外川直之委員(三菱レイヨン株式会社)による話題提供(第1回普及活動ワーキンググループ委員会:平成26年10月28日)。演題「フォーカストアレイ『ジェノパール』の紹介」。

- ・初めにジェノパールを用いた、発現解析の事例と診断用途のシステムについて話す。
- ・三菱レイヨンは2010年からケミカルホールディングスグループの一員。
- ・私自身は2000年からDNAチップを担当。当時、ヒトゲノムが解読され、すぐにでも遺伝子検査薬が売れるのではないかという話だった。最近、次世代シーケンサーを買う方もたくさんいる。
- ・三菱レイヨンがDNAチップを始めた理由。「クリンスイ」という浄水器の中空糸、ストロー状の内径が約180ミクロンぐらいの繊維。これを束ねて、中にDNAとゲルを固定化して、固まりにしてスライスするというので、大量に安く診断用のチップが作れるのではないかとところがスタート。このチップは厚みを持っていて、この中にDNAが染み込んで拡散して、ハイブリダイゼーションする。
- ・特徴は、従来のアレイはガラス又はシリコンウエハーに2次元にDNAプローブが固定化されているが、ジェノパールは厚みを持っていて、感度が稼げる。ハイブリ装置とジェノパールリーダーを作っている。ジェノパールリーダーは横河さんの技術。ハイブリ装置は、回転しながら16枚を一度に洗浄と染色とハイブリの全てができて、セットすれば朝には出来上がっている。
- ・お客さんは大学の先生方。価格帯は少し低め。絞り込んだ発現解析をやられる方、最近では食品の機能成分評価というところで興味ある先生に多く使っていただいている。
- ・皮膚チップと美白チップ。これは化粧品開発や3次元培養のモデルの皮膚の細胞と組み合わせて実験される。発現解析用は1枚1万8,000円ぐらい。感度と再現性が良い。
- ・ダイナミックレンジはLog4~5ぐらいで、シグナルが低い所でも余りばらつかない。再現性もかなり高い。TaqManと比べて0.8後半ぐらいの相関がある。
- ・発現解析で我々の強みを発揮できるところはほとんど限定されてきているのではないかと感じている。カスタムチップとして、解析の相談も受けているが、受託もしている。
- ・アプリケーションの事例。機能性食品で、サイリウムという食物繊維をマウスに食べさせて肝臓や筋肉でどのような遺伝子の変動があったということで実験した。通常食と高脂肪食と高脂肪食にサイリウムを入れた群。サイリウムはコレステロールの低下作用がある。マウスの肝臓を取ってきて発現解析すると、サイリウムを食べさせる群では、コレステロールの合成に関わる遺伝子が上昇していたり、排出に関わるトランスポーターの発現抑制が見られたりした。
- ・また、骨格筋では、脂肪の燃焼に関わるような遺伝子が上昇した。肝臓からのコレステロールの輸送関係の遺伝子に変動が見られた。サイリウムを食べさせることで、筋組織での脂質の利用が促進されるのではないかと考えられる。
- ・解析は、MeV というソフトを使ってクラスタリングや自己組織化マップ、検定やパターン認識、主成分分析等を行っている。
- ・診断では、多検体処理システムについて新提案を行っている。国内で体外診断薬となっているものでは、KRAS 遺伝子の変異検出や EGFR 等。何をコンテンツにするかは、社内でも議論。
- ・多検体処理システムについて。検査センターでの大量の検査で DNA チップを安く使うということで、108 スポットのアレイを 96 ウェルにはめ込んだような形で提供。全自動でプレート1枚の DNA チップを読む。通常のプレートリーダーや Typhoon で下からそのまま読める形が好ましい。

・診断用途としてマイクロ RNA。ヒト、マウスともに 170 種類ぐらいノーザンブロットで存在が確認されているものに集中したアレイを出している。 β グロビン遺伝子の変異を一括で見られるようなチップや、歯周菌チップと言って、唾液から歯周菌を検出するチップを研究用に出している。

・試作として、KRAS の変異遺伝子チップを作って、ルミネックス法と直接比較し、97%ぐらいの一致率のものを開発し、ISO の 13485 を取っている。

・遺伝子発現チップは、価格と対象を絞って商売につなげていきたい。診断用のシステムに関しては、アイテムを決めて診断薬につなげていきたい。

(質疑応答)

○miR21 の特許は何か問題が起きる可能性はあるのですか。

○会社として、警告を受けるようなものは自主的にやめる。研究の範囲ではいいのではないか。

○この場合、別にその何か用途をうたっているわけでもないし、自然界にある配列を使うのだから、特許の侵害にすらならないような気もする。

○万が一の懸念をされているのかなと。

○網羅的なチップであれば、データベースに載っているものを載せていますということで、そこは研究用途として使用できる。

○法律上は、試験・研究の例外という、特許法 69 条がある。それはデータの解析にとどまっていて、実際に製品開発まで行くと、これに引っ掛かってくる。そこは危ない橋を渡ってしまう。

○2 次元のチップと 3 次元のチップはどこがメリットで、どこがデメリットになるのですか。

○ダイナミックレンジを稼げるところ。長時間ハイブリしていると、頭打ちになってしまうところが、我々のチップでは上まで行ける。

3.2.2 話題提供(2)

平石佳之委員(日立アロカメディカル株式会社)による話題提供(第1回普及活動ワーキンググループ委員会:平成 26 年 10 月 28 日)。演題「日立アロカメディカル株式会社」。

・日立アロカメディカルについて。アロカは 1950 年に設立した会社。サンスクリット語で「光明」という意味。業務内容としては、超音波診断装置がメイン。次が汎用分析で、放射線検出装置など。この中にバイオ関連装置が入っている。医用分析装置という、検査センターなどで使っている装置。

・1960 年世界で初めて超音波診断装置を作った。1981 年、超音波で、コンベックスの探触子(プローブ)。91 年、ホールボディカウンタを、チェルノブイリの事件があったので、輸出した。

・2000 年に上場。2011 年、日立アロカメディカルになり、日立グループの一員。

・病院などで見る超音波診断装置、骨密度などを測定する装置、X 線を使って骨密度を測定する装置などがある。

・放射線検出の装置。ホールボディカウンタは原発に並んでいて、体が汚染していないかどうかを検査。GM のサーベイメーター。放射線施設ではよく見るもの。ポケット線量計、個人の被ばくを確認する装置や、液体シンチレーションカウンタがあり、他はガンマ関係の測定装置。

・検査センターに置いている装置。検査センターは 1 日に何万検体の血液のサンプル、検体は遠心して血清だけ取り分けて、各検査項目に分ける。中小の病院の検査室にもある装置。

・ルミネッセンスリーダ。バイオ関連で、販売しているのは 2 種類。左側が、実験動物用の X 線 CT 装置。マウスやラットなど、小さいウサギぐらいまでは入る。右側の装置は核磁気共鳴を利用し、マウスやラットの

生体内にある水分や脂肪成分、おしっこや血液のデータだけを取得。

・バイオ試薬を展開。Non-RI の遺伝子検出は、通常、ロシュの DIG が使われる。ディゴキシゲニン標識した dUTP を PCR などで遺伝子に取り込んでハイブリさせた後に、DIG 抗体にアルカリホスファターゼが付いていて、抗原抗体反応で検出。遺伝子プローブに直接アルカリホスファターゼを結合させている。トランスグルタミナーゼは、リジンとグルタミンを結合させる酵素。核酸にはグルタミン標識の dUTP を取り込ませて、遺伝子組替えで作ったアルカリホスファターゼの末端にリジンを組み込む。それをトランスグルタミナーゼで結合させることで、遺伝子プローブ上に直接標識する。

・弊社のキットの感度が良かったので製品化した。現在も販売をしている。国内では DIG が非常に強く、これから海外に向けて宣伝をしたい。製造はアロカ、販売は和光純薬。

・DNA チップ関係。今は販売をしていないが、インサイチューハイブリダイゼーションを目的として、スライドガラスの処理装置を作った。中に処理槽があり、37°C42°Cとか、丁度良い温度に設定して、一晩ハイブリダイゼーションをする。ユニークなところは、展開バーというバーで、ガラスの上を行き来する。プローブ溶液をスライドガラス上で広げたり、移動させたりするので、ハイブリダイゼーション効率が非常に良い。実際に反応効率がいい。

・実際に得たデータ。CGH アレイやチップなどに非常に効果を発揮した。

・遺伝子やプローブのハイブリダイゼーションや洗浄などの部分に関して、会社として基礎知識や技術がある。医用分析という検体検査では、検体の搬送や分注などの技術もあり、装置の知識がある。試薬開発、装置メーカーなので、いろいろ意見を述べさせてもらえればと。

・体外診断薬を処理する装置を作った場合、薬事申請という話になる。処理工程が煩雑な場合、各ステップが個別の装置になってしまうが、それぞれ医療機器として薬事に通すのかというところがある。機器メーカーとしては、基本的には余り薬事申請はしたくない。体外診断薬の場合はクラス I で、基本的には届出をすれば問題がない。診断薬メーカーや現場からの要望があれば、薬事申請する。医用分析のほうでは日常的に届出をしている。

・体外診断薬の場合、体外診断薬がまず先にあり、きちんと診断できるということが明確になった後でない、基本的に装置は出てこない。順番からすると、しっかりした診断薬、DNA チップなどがきちんと出来た後に、それを処理する装置の薬事申請をする。

・5 年ほど大学、その後、検査センターにいたが、基本的には遺伝子診断などをやっていた。染色体検査から始まっているが、歴史的な流れも、最初は染色体などから遺伝子という診断がされ始め、RFLP やサザンブロットや FISH やシーケンシングなどが出てきた。今はシーケンシングでできるのか、それともチップにするのかが、これからの診断の流れだと思う。

・私自身は FISH に注目している。がんの診断と併せて FISH で遺伝子のリアレンジメントを検出する話が非常に多く出てきている。実際に、FISH や遺伝子診断に関しては、2 年で 120%、1 年で 10% ずつぐらいの検体の伸びがあり、昨年度の検体数が 8 万検体ほど。それは、がんの遺伝子診断、特に HER2。HER2 も、もともと乳がんから、今、胃がんのほうにも伸びている。大腸がんや肺がんなどに関しても FISH の遺伝子検査が伸びていて、この辺りは非常に注目している。

・退色しない蛍光物質があるが、FISH に応用すればいいのではないか。HE2 など、病理診断のサンプルは保存が 5 年ぐらいという臨床の約束があるが、FISH は蛍光退色してしまうのでそれに対応できない。退色しない蛍光物質で FISH をやって検体を見るのであれば非常に有効ではないか。

・エクソソームや miRNA やエピジェネティクスの解析などの部分に関して、これからバイオマーカーとして非

常に伸びてくると思うので、こういう部分を、DNA チップに盛り込んで、実際の診断に使えるようになれば、ビジネスとしても発展があるのではないか。

(質疑応答)

○ハイブリダイゼーション装置を医療機器として申請する場合、一体型として申請するのか。

○扶桑薬品工業から出ている試薬がある。血液中の白血球の中にある細菌を、インサイチューハイブリダイゼーションで検出する試薬。ハイブリゼップという試薬。装置を薬事申請した。

○ハイブリダイゼーション装置。薬事申請する場合は専用機でないといけない。区別するために色を変えてある。汎用機と医療機器で区別するため。汎用機であれば届出は要らない。

3.2.3 話題提供(3)

中江裕樹委員(特定非営利法人バイオチップコンソーシアム)による話題提供(第2回普及活動ワーキンググループ委員会:平成27年2月2日)。演題「DNA チップ関係の最新動向」。

- ・広く多項目の解析について紹介したい。初めに JMAC、MAQC、GIAB、GSRs、ISO について紹介する。
- ・バイオチップコンソーシアムの WG。精度管理の専門部会と合成核酸の専門部会の 2 つ。そのほかに研究部。
- ・英文の名前「Japan Multiplex bio-Analysis Consortium」。バイオチップ解析の特徴である多項目解析の標準化を中心とした活動。2008 年から標準化活動をしている。
- ・JCGLS と共同で規格を作っている。利用については GIAB と、国衛研や PMDA、アメリカは主に NIST と FDA、主に NCTR、NIST とダイレクトに話をしている。ヨーロッパは、GEN はオブザーバーで会議に出席。
- ・ISO に関しては、TC34/SC16、TC212、TC276 の 3 つの会議にエキスパートとして参加。
- ・GIAB (Genome in a Bottle) はゲノムの標準物質を作る会議。TC34/SC16、TC212、MAQCIV 会議に出席。
- ・MAQC。I はマイクロアレイの遺伝子を探索する手法、II がモデル構築、III が SEQC 次世代シーケンサー。MAQCIV が去年 11 月に上海で議論された。
- ・MAQCIII の総括は、『Nature Biotechnology. 2014』の 9 月号と、『Nature Collections October』に掲載。
- ・MAQCIV。今まではマイクロアレイの測定妥当性、H:HTS (High throughput screening) +RNA, RNA Seq の精度管理をやったから、疾患や患者、あるいは薬剤をスクリーニングする際に RNA Seq を応用したい。
- ・2 番目のテーマは E、これは Epigenomics。
- ・R&D は RNA and DNA で、RNA と DNA のシーケンスに関する精度管理。A は Application で、MAQC II ぐらいから Neuroblastoma 細胞を使ったがんマーカーの探索を継続。
- ・次に、GIAB。アメリカの NIST (米国国立標準技術研究所) がコンソーシアムを立ち上げて行っている認証標準物質の作成の延長線上にある。エクспレッションの標準物質。もともと SRM2374 で、Life Technologies からワーキングスタンダードが出ていて、比率によってエクспレッションがうまくいっているレンジに入っているかどうかを確認できる。基本的には測定対象が妥当であるかどうかを確認しながら、毎回実験ができる。
- ・NGS の性能評価のための基盤を構築をサポート。また、NGS での変異検出の精度評価のための指標群を提供。目的はヒトゲノムの標準物質、Reference Material を使うためのツールと方法を提供するというのが目的。Platform1・2・3 と変えると 300 万ぐらいは一致するのですが、数十万もの SNPs call が一致しない。マイクロアレイと似ているか、もしかしたらそれより悪いのではないかという状況。
- ・例えば個人の SNPs の判定。解析精度の面からかなり不安がある。そのために標準物質が必要であり、

その使い方として PT (Performance Test) という技能試験を提供しなければいけないのではないかと。つまり、生データからどうやって SNPs を call するかというところで非常にばらつきがある。

- ・その後、会を 3 つに分けて、1 番目が標準物質、2 番目が Informatics、3 番目がデータの Quality Control。

- ・標準物質で、パイロットゲノムと Ashkenazim Jewish Trio、Asian Trio (韓国の 3 人、お父さんとお母さんと子供)

のゲノム。7 人の標準物質。既に NA12878 のプロバインドを始めていて、それに対するデータもでている。

- ・大量培養細胞から抽出した 10 μ g の DNA サンプルを配る。それを使うと、各段階のコントロールができる。

- ・日本では、まず人工配列を持つ DNA と RNA を標準 DNA、標準 RNA として産総研が出している。

- ・NIST は比率、日本の場合はきちんとそれぞれを値い付けして、不確かさも付けて供給する。つまり、通常検査で使われるような標準物質として検査室にお届けできるようなシステム。6204-b が準備されている。

- ・次にレギュレーション関係。GSRS (Global Summit on Regulatory Science) は、FDA が非常に力を入れて推進している。革新的技術に関する議論と基礎研究をレギュラトリー・サイエンスに橋渡しするためのパートナーシップをする国際会議。2011 年から始まって、2012 年は Modernizing Toxicology で、中国の杭州で開かれた。

- ・2014 年は、モントリオールで行われた。NGS の規制で一番初めに対象としているのはパソジェンのゲノム解析。食中毒菌などのアウトブレイクが起こったら、その菌を持ってきて、1 週間以内に全ゲノム解析をして NCBI に登録するというスキームがもう出来上がっている。

- ・次世代シーケンサーが使われているレギュレーションのターゲットは、食中毒菌を含めたパソジェンのゲノム解析。

- ・ISO。ISO/TC34/SC16 で、molecular biomarker、食品検査を主眼とするもの。ISO/TC212 で、臨床検査と体外診断用検査システムの専門委員会。それから、TC276、バイオテクノロジー専門委員会の 3 つにチャンネルがある。

- ・TC34/SC16。8 月に総会があって、イギリス、中国、ドイツ、アメリカ、フランス、カナダ、日本でリエゾンに関すること、WG5 が活動している。

- ・POD (検出確率) と GMO、molecular biomarker の定義について議論、ハラールについて中国とイランから NWIP 提案があった。バイオリスクとバイオセキュリティに関するジョイント・ワーキンググループで TC212 とのジョイントを議論。

- ・TC212 は医療系。私は WG4 に参加して、主に日本提案の内容についてディスカッションしてきた。

- ・これを Microbiology and Molecular Diagnostics に変更して、Microbiology も入れてディスカッションをしようということで、主に議論されているのは SPIDIA project のアウトプット、CEN から来たドキュメント、韓国のドキュメント 2 本、日本のドキュメント 1 本となっている。日本提案は、General requirements for multiplex molecular testing。

- ・TC 276 はバイオテクノロジー。4 つのグループ、1 が Terminology、2 が Biobank、3 が Analytical method、4 が Bioprocessing。4 の Bioprocessing はリーダーが日本で、再生医療に関するディスカッションをする。

- ・JMAC からは、合成核酸のクオリティに関する提案をしようと思っているところ。日本のバイオチップが国際規格に合っていることを実証しつつ、各社が売上げを伸ばせるという構想に向かって準備をしている。

(質疑応答)

○MAQC IVはFDAが主体でやるものですか。アメリカの国家予算を使うのですか。額は幾らぐらいですか。
○会議をやる予算が助けてもらえる。SPIDIAは大きいですが、MAQCはFDAからのファンディングは余りない。

○MAQC I～IIIもプロジェクト自体は国家予算を使っているのですか。試験研究費はどこが出しているのですか。

○試験研究費は、各社の持回りではないか。

○ほとんど試験研究費は自前を出して、調整をFDAがやっている。

○例えば日本の会社が参加しようと思ったら、会社の中で予算を計上しなければいけないということですね。

○そうです。参加することはものすごくウェルカムです。FDAは解析する対象を作る。解析費用は各社負担。

○プロジェクトの成果の発表も、公文書で出すのではなくて、論文投稿。執筆者がちゃんとして、それは会社の代表というよりは研究者が個人でやっているような感じ。各研究者の力量によって行く方向が変わってくるような印象。

○正にそのとおりです。

○ガイドラインはどこが公表するのですか。

○FDAの一員として、その論文をもとにガイドラインを作っています。要するに、論文のデータを基準にして『Draft Guidance for Manufacturer』などに出ますね。

○日本はISO形式なのですか、それともFDA形式なのですか。ISO形式でやろうとしたら、多数決ですよ。日本は立場が弱いですよ。そうすると、技術優先の実力主義みたいなほうが日本には合っているのかもしれないと思ったりもするのですが、それはいかがですか。

○それは国際的なコンセンサスを取る方法ですね。国内ではなくて、国際的なコンセンサスを取る方法で、アメリカみたいなことは多分できない。それができないので、多数決に寄るようにISOの中に入って行って、ヨーロッパを味方にして、票数を稼いで多数決で切り抜けるのが、日本の案を通そうとするのなら良いと思っています。

○GIABで、SNPが一致しないというのも、やっている人たちは非常によく言っていますね。プラットフォーム依存というか、Dependency platformみたいな話で、これをやって、どこで収束させるのかがよく分かっていないのです。

○プラットフォーム間の違いはこうなりますよというところは分かると思うのですが、プラットフォームの設計自体、やり方自体でSNPが出てこない部分がありますね。

○プラットフォームが違うとかなり違ってくるというのはよく言われている話。

○医療機器というのは、プラットフォームを統一することはやらないですよ。つまり、検査機器によって標準をやったり精度管理をやったりするけれども、全てに使えるような、各社が共通の機器を作ることはない。

○だから、これぐらいの精度でいきますよという、精度のオーソライズされた値をどこかで作るということでしょう。

○真値が分からないとできないので、それは難しいと思っています。要するに、1個のサンプルを使ってみんな測定したときに、測定不確かさのような値というか、評価値が各プラットフォームで出せばいいので

す。それが今ないから、基準にするものがないから作っている。それが出来上がったときに、サンプルを世界中にばらまいて、これと比較して自分たちの不確かさを評価してね、ということ。

○診断に使われるかどうかは、実際に診断に使ってどうかという話がないとできない。これはプラットフォームの比較で、使えるかどうかという議論ではない。

3.2.4 話題提供(4)

秋山英雄委員(東レ株式会社)による話題提供(第2回普及活動ワーキンググループ委員会:平成 27 年 2 月 2 日)。演題「DNA チップの標準化動向」。

- ・今、FDA あるいは厚生労働省から承認を得られているチップ。AmpliChip は Affymetrix のチップ。それ以下、Agilent、Affymetrix、クリニチップ。これは日本の東芝のチップで、2009 年 7 月に承認を得られた。

- ・遺伝子発現解析用の DNA チップに関するガイドラインが幾つか出ている。今こちらで議論しているガイドライン。厚生労働省からのガイドライン「RNA プロファイリングに基づく診断装置の評価」。ISO のドキュメント 16578。これは日本から提案して、2013 年 11 月に登録。プレスリリースした。これはバイオ業界において日本から初めての国際標準。

- ・国際規格の手順。最初は NP 提案で、承認が得られれば Working Draft を作って、委員会原案、いわゆる Committee Draft を作成。承認を得て、IS として発行される。36 か月かけてこれを行うのが一般的。

- ・Molecular biomarker analysis-General definition and requirements。定義と一般要求事項について、DNA チップに関する最初のドキュメント。Scope にこの文書に何が書かれていて、何が含まれていないかというのを明確に区別しなければいけない。Microarray のデザインと manufacture、hybridization 特異性のバリデーションについてリコメンデーション、プロトコルを含めている。定量解析と sample preparation についてはここに含めない。

- ・次に、定義と一般要求事項。ポイントとして、LODP、range of reliable signal、DNA チップを定義。プローブ DNA についても定義。

- ・LODP は The limit of detection for microarray platform で、定量性が得られる濃度範囲について規定。スパイクコントロールを濃度希釈係数を設けて、シグナルが直線性を得られる最も低い所。range of reliable signal が信頼性区間で、濃度とシグナルが直線性を得られる領域。

- ・最初に、10 種類の標準物質候補を作成し、JMAC のラボでこれを調合したら、7 か所の JMAC のラボの中でこれを評価して、どの組み合わせがベストであるかというのを繰り返し行った。最終的に得られたものについて、更にもう一度、本当に機能するかを確認。幾つかの会社のチップを用いて、各社に外部標準物質のカクテルを渡してデータを出して、そのデータを解析した結果。RNA 量を段階的に弱くしていけば、シグナルもそれに伴って弱くなっていくという形で、リニアリティを評価。

- ・最終的に標準物質を 5 種類選んで検討。カクテルを作成した後、各社、こちらでは A~F のラボまで同じ物を全部渡して測定。その結果、標準物質のカクテルを用いることによって、検出限界、あるいは信頼性区間を決定できる。

- ・これを応用。DNA チップだけではなくて、qPCR あるいは次世代シーケンサーとのデータも比較できる。

- ・DNA チップの検出限界は 1 ゼプト。ところが qPCR は 10 ゼプトぐらい。NGS も DNA チップと同じような感度で、感度を比較すると実は NGS と DNA チップというのはそんなに変わらないと。これはあくまでスパイクインしたもの。

・ISO のドキュメントでは、プローブ DNA として載せるのは External measurement standards など、いわゆるスパイクインするもの。このようなプローブセットから構成されるという形でリコメンデーションをしている。

・プローブをどうやって評価するか。プローブはブラストなどで特異性、相同性を確認しなさいと。また、ポジコン、ネガコンを用いて、いわゆるハイブリの確からしさを確認するというリコメンデーションも含めている。

・最後は Expression of results。どのようにリザルトを記載するかということ。

・まとめ。ISOドキュメントの位置付けは、いかにDNAチップで得られた測定値のばらつきを最小化するかということ。DNA マイクロアレイ基板の材質、プローブ、ターゲットの調整方法、ハイブリダイゼーションコンディションなど。きちんとリコメンデーション、あるいはプロトコール化したほうが良いということで規定。データの確からしさは、検出感度、ダイナミックレンジ、LODP という形で表現。信頼性、定量性も記載することになっている。

・この ISO に含まれていないのがアルゴリズム。このアルゴリズムに関してはガイドラインにこれを含めている。最終的には診断を目指すので、サンプル採取、サンプル測定、データ解析などが今後重要になっていくのではないかと。

・『Analytical Biochemistry』に、JMAC、産総研、いろいろな方々の協力の下、公開に至った。感謝の意を表したい。

(質疑応答)

○検体調整法と LODP はかなり密接な関係があると思うのですが。比較するときに全く同じ信号であれば同じぐらいになるかと思うのですが、先ほどの 1zmol というのは、例えば増幅法を使ったときの換算値なのか。

○最初の投入量になります。実際、RNA 増幅を掛ける、あるいはトータル RNA からハイブリダイゼーションに至る行程は各社バラバラで、そこを標準化するというのはとても考えていません。あくまでも出てきたデータをどうすれば互換性があるのかというところの観点に立っています。プロトコールは各社、それぞれオプティマイズしていますので、そこをどうしろ、ああしろというのはとてもコメントできない。ただ、出てきたデータに関して、どうやって解釈すればいいかというところを、標準物質を使って評価できるのではないかと。

○プレアナリシスの部分、sample preparation の部分は、測定には影響すると思うのですが、これは純粋に測定系のフェーズだけの標準化なのですね。その測定系に入る前の DNA や RNA のクオリティというのは、今、日本から提案している最中。品質をどのように定義するかというところを提案中。

○DNA、RNA のクオリティと言った場合は何を指すのかということ国際標準にしよう。

○プローブなのですが、突然配列が見直されて、「あれ、何かプローブじゃないぞ」みたいなときがたまにある。

○自分で合成したプローブについてドラフト検査などをして、配列の確かさ、デザインが正しいかどうかを確認することしか書いていない。リコメンデーションの感じで書いています。

○「試料中の RNA を測定できる最少検体量」というのは、定義がよく分からない。LODP の最少値という定義になるのか。これは測定限界の濃度がこのぐらいですというイメージですよ。

○今回特に LODP という目線で見ている。

○スパイクした RNA、あるいは 1 種類の RNA の最低濃度がこれぐらいですというイメージなのか。

3.3 医療機器ガイドライン 活用セミナー

3.3.1 セミナー概要

医療機器ガイドライン 活用セミナーの概要を以下にまとめた。

「医療機器ガイドライン 活用セミナー #6: 診断用DNAチップガイドライン解説」

日時:平成 26 年 12 月 2 日(火) 14:00~17:00 (受付 13:30~)

会場:AP東京八重洲通 東京都中央区京橋 1 丁目 10 番 7 号

主催:経済産業省・(独)産業技術総合研究所

共催:厚生労働省・国立医薬品食品衛生研究所

後援:日本医療機器産業連合会、日本医工ものづくりコモンズ、ヘルスソフトウェア推進協議会、日本医療機器学会、日本癌学会、環境ホルモン学会、日本コンピュータ外科学会、日本人工臓器学会、日本生体医工学会、日本内視鏡外科、日本分子生物学会

内容:個別化医療や、予防医療等の基礎となる遺伝子検査技術が近年進歩している。中でも診断用DNAチップが新しい体外診断薬(装置)として注目されている。本セミナーでは診断用DNAチップの開発のためのガイドラインと国際標準を視野に入れた開発戦略について解説する。

3.3.2 プログラム内容

演題と講演者は以下の通りである。最初に、経済産業省と国立医薬品食品衛生研究所の本事業の関係者から本事業の説明と厚生労働省の対応する事業の説明を受けた。次に、13 人の普及活動 WG 委員のうち、都合のついた 11 人が参加し、解説書の内容と関連する内容について各 15 分間程度の講演を行った。演題と演者を下記にまとめた。

演題・講演者(敬称略)

開会の挨拶:木山 亮一(産業技術総合研究所)(概要を巻末の参考資料 5「医療機器ガイドライン 活用セミナー:診断用DNAチップガイドライン解説」にまとめた。)

ガイドライン事業の概要説明:山田 裕介(経済産業省)

評価指標に関する概要説明:宮島 敦子(国立医薬品食品衛生研究所)

遺伝子検査技術全体の動向:中江 裕樹(バイオチップコンソーシアム)

DNAチップ技術の動向:的場 亮(DNA チップ研究所)

DNAチップに関する試薬およびサンプルの前処理・保存方法:田谷 敏貴(アジレント・テクノロジー)

DNAチップの品質管理方法:山崎 久人(アフィメトリクス・ジャパン)

遺伝子型検定用及び遺伝子発現解析用DNAチップに関する応用例:久原 哲(九州大学)

遺伝子発現解析用DNAチップに関する技術評価:秋山 英雄(東レ)

DNAチップに関する標準物質:桑 克彦(臨床検査基準測定機構)

DNAチップと蛍光色素:磯部 信一郎(九州産業大学)

総合討論(司会 木山亮一):岡村 浩(東洋鋼鉄)、平石 佳之(日立アロカメディカル)、外川 直之(三菱レイヨン)

開会の挨拶:鎮西 清行(産業技術総合研究所)

3.3.3 セミナーアンケートのまとめ

本セミナーでは、診断用DNAチップの開発のためのガイドラインと国際標準を視野に入れた開発戦略について解説を行った。その詳細は解説書として配布した(第4章参照)。

本セミナーの参加者は合計65名であり、そのうち40名がアンケートに回答した。以下にその結果をまとめた。

【セミナーの感想について】22%がとても満足と回答した。やや満足を加えると、合計で77%が満足したという結果になった。

【配布資料について】とても満足と回答した者が44%であり、やや満足を加えると82%が満足したという結果になった。

【今後のセミナー開催について】再生医療が27%と最も多かったが、DNAチップに関しても25%が希望していることが分かった。それ以外にも、高生体適合性インプラントや医療用ソフトウェアなど様々な項目に対するセミナーの希望があった。

【ガイドラインについて】利用したことがある者は7%で、読んだことがある者を加えても30%程度であったが、存在は知っていた者を加えると、65%がすでに知っていたことが分かる。今後活用をさらに進めるためにも普及活動が必要であると考えられる。

【ガイドライン 有益】ガイドラインが役に立ったかどうかの問いには、何らかの形で役に立ったと答えた者がほとんど(14人、93%)であった。

【業種について】アンケートに答えた者の業種は、官公庁、医療機器製造/販売、大学・研究機関など幅広い業種にわたっていた。

【担当について】研究開発担当者が53%と最も多く、企画(18%)や役員・管理職(開発21%、経営8%)の担当者も参加した。

【薬事申請の予定】セミナーの目的である薬事申請との関係では、申請予定の製品があると回答した者が4人いたことから、今後の薬事申請に利用が期待できると考えられる。

【感想】ガイドラインが開発と審査に分かれて活動していることに対して、経産省と厚労省の姿勢に対するコメントがあった。合同検討会などでそれぞれの活動の調整をしているが、一般にはわかりにくいところがあるので、今後は改善する余地があると考えられる。

以下にアンケートの結果を図表にまとめた。

「次世代医療機器 医療機器ガイドライン 活用セミナー」アンケート結果

平成26年12月2日（火） 14：00～17：00
 医療機器ガイドライン 活用セミナー／診断用DNAチップガイドライン解説
 場所：AP東京八重洲通り

プログラム

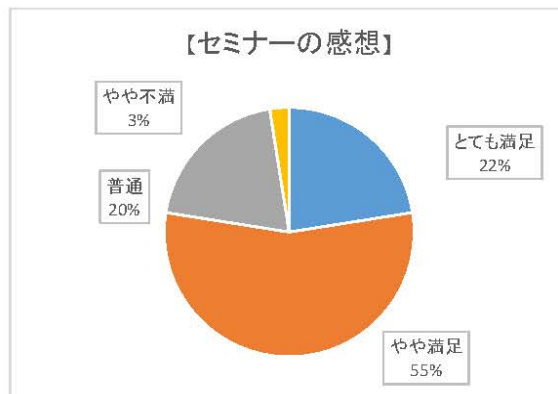
40名回答／参加者65名

個別化医療や予防医療等の基礎となる遺伝子検査技術が近年進歩している。中でも診断用DNAチップが新しい体外診断薬(装置)として注目されている。本セミナーでは診断用DNAチップの開発のためのガイドラインと国際標準を視野に入れた開発戦略について解説する。

- ・ガイドライン事業の概要説明 山田 裕介（経済産業省）
- ・関連する評価指標について 宮島 敦子（国立医薬品食品衛生研究所）
- ・遺伝子検査技術全体の動向 中江 裕樹（特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム）
- ・DNAチップ技術の動向 的場 亮（株式会社DNAチップ研究所）
- ・DNAチップに関する試薬およびサンプルの前処理・保存方法 田谷 敏貴（アジレント・テクノロジー株式会社）
- ・DNAチップの品質管理方法 山崎 久人（アフィメトリクス・ジャパン株式会社）
- ・遺伝子型検定用及び遺伝子発現解析用DNAチップに関する応用例 久原 哲（九州大学大学院）
- ・遺伝子発現解析用DNAチップに関する技術評価 秋山 英雄（東レ株式会社）
- ・DNAチップに関する標準物質 桑 克彦（一般社団法人 臨床検査基準測定機）
- ・DNAチップと蛍光色素 磯部 信一郎（九州産業大学）
- ・総合討論 岡村 浩（東洋鋼板株式会社）、平石 佳之（日立アロカメディカル株式会社）、
外川 直之（三菱レイヨン株式会社）

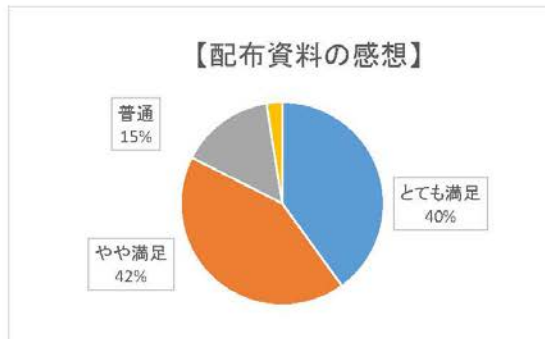
【セミナーの感想について】

感想	回答数(名)
とても満足	9
やや満足	22
普通	8
やや不満	1
不満	0
合計	40



【配布資料について】

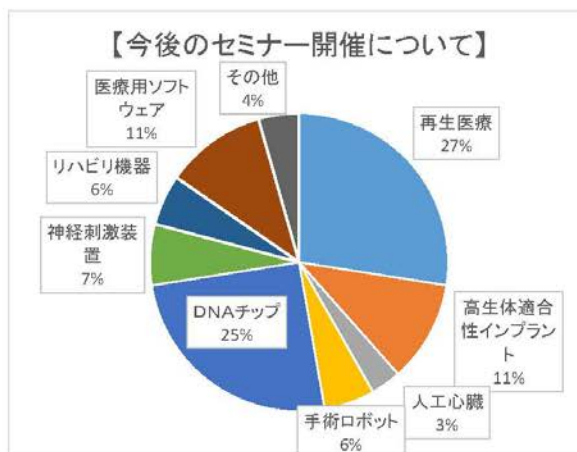
感想	回答数(名)
とても満足	16
やや満足	17
普通	6
やや不満	1
不満	0
合計	40



【今後のセミナー開催について】

分野	回答数(名)
再生医療	25
高生体適合性インプラント	10
人工心臓	3
手術ロボット	5
DNAチップ	23
神経刺激装置	6
リハビリ機器	5
医療用ソフトウェア	10
その他	4
合計	91

(複数回答可)

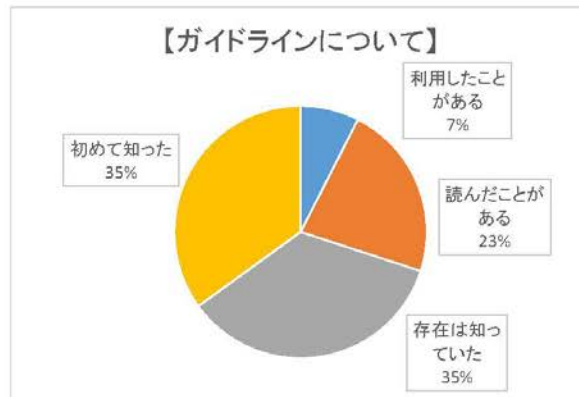


【その他回答】

HER
CADx
遺伝子検査
TAS

【ガイドラインについて】

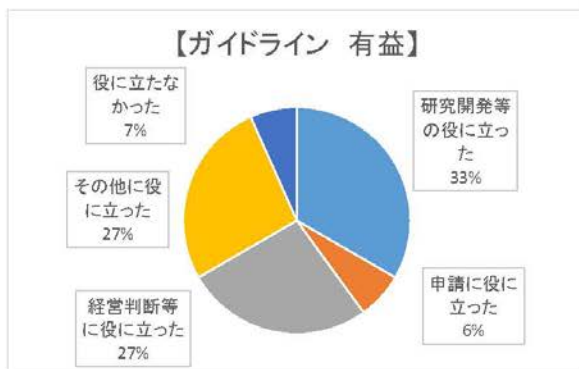
感想	回答数(名)
利用したことがある	3
読んだことがある	9
存在は知っていた	14
初めて知った	14
合計	40



【ガイドライン 有益】

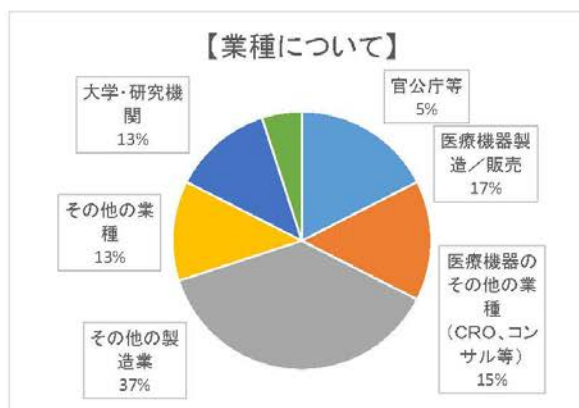
感想	回答数(名)
研究開発等の役に立った	5
申請に役に立った	1
経営判断等に役に立った	4
その他に役に立った	4
役に立たなかった	1
合計	15

(複数回答可)



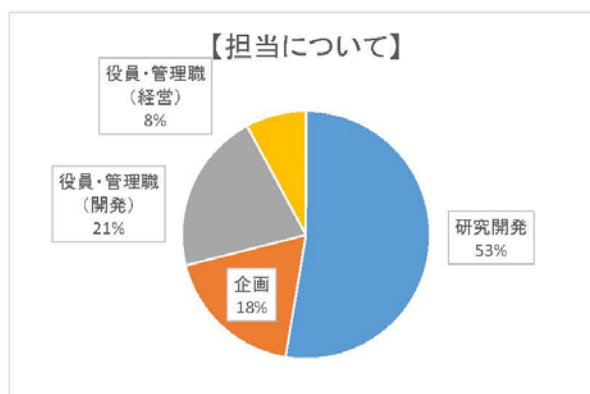
【業種について】

所属	参加者(名)
医療機器製造／販売	7
医療機器のその他の業種 (CRO、コンサル等)	6
その他の製造業	15
その他の業種	5
大学・研究機関	5
官公庁等	2
合計	40



【担当について】

所属	参加者(名)
研究開発	20
企画	7
役員・管理職(開発)	8
役員・管理職(経営)	3
合計	38



【薬事申請の予定】

薬事申請の予定	回答数
申請予定の製品がある	4
新医療機器	1
改良医療機器	0
後発医療機器	0
合計	1

感想	
医療機器行政への要望	医療機器の開発は「審査」を含めて進めなければならない。ガイドラインは「開発」と「審査」と別々に作成されることは全く意味がない。このような作成の仕方をしているのは日本だけ。経産、厚労の省間の都合を捨てて一本化すべきである。

4. 開発ガイドライン普及活動の結果

4.1 開発ガイドライン解説書の作成過程

本年度は開発ガイドライン普及活動として、2回の普及活動WG委員会を開催して、解説書の作成を行った。以下に、それぞれの委員会で議論した内容をまとめる。

【第1回普及活動WG委員会検討事項】(平成 26 年 10 月 28 日)

○著作権について問題にならないようにする。特に引用資料。写真とかデータ、論文から引用する際にコピーペーストして掲載した図に関して、削除か許可を得て掲載する。

○許可を得て掲載したというように、許可を得たことを文言として入れる。あるいは、文献を参考にその図を作成したという文言にする。

○項目の追加について、新しく参加された委員には、3.1.1 の部分にジェノパールも加える。2.3 に新しく体外診断薬の薬事申請の内容で加筆をしていただく。

【第2回普及活動WG委員会検討事項】(平成 27 年 2 月 2 日)

○「診断用 DNA チップガイドライン解説」に、「体外診断用医薬品・医療機器の薬事申請」を 2.3 に、チップ装置の構造を 3.1.1.1 に追加した。

○2.3「体外診断用医薬品・医療機器の薬事申請」で、薬事法、製造販売に関わる許可申請、医薬品の薬事申請、医療機器の薬事申請に関する項目を追加。「体外診断薬製造販売承認申請用チェックリスト」を参考にした。

○製造販売するためには医薬品・医療機器の法律に基づく製造販売の承認、認証または届出が必要、DNA チップについては診断用医薬品としての扱いで、機器に関しては医療機器としての製造販売の承認、認証、届出が必要。例えば、PMDA の相談システムを利用して事前に相談して決められたほうがよいですよ、というようなガイダンスにしたほうがよい。

これらの議論に従って、第1回普及活動WG委員会(平成 26 年 10 月 28 日)に示した原案を改訂し、平成 27 年 2 月 26 日及び平成 27 年 3 月 10 日に修正案をメールで委員に回覧し、最終原稿(平成 27 年 3 月 20 日現在)を作成した。

4.2 開発ガイドライン解説書

以下に、平成27年3月20日までにまとめたガイドライン解説書の構成を示す。

テラーメイド医療用診断機器分野DNAチップ開発ガイドライン解説書(平成26年度最終版)

【目次】

1. DNAチップとは	1
1. 1. DNAチップとは	1
1. 2. 診断用DNAチップの開発と問題点	1
1. 3. DNAチップに関わるガイドラインと国際標準	2
2. 遺伝子検査技術動向	6
2. 1. 遺伝子検査技術全体の動向	6
2. 1. 1. 核酸検査(配列検出)	
2. 1. 2. 遺伝子検査(発現解析)	
2. 1. 3. 遺伝学的検査(ゲノム解析)	
2. 2. DNAチップ技術の動向	11
2. 2. 1. DNAマイクロアレイ(DNAチップ)	
2. 2. 2. 自動化、チップ化の動向(μTAS、Lab-on-a-Chip)	
2. 2. 3. DNAチップ用標準物質の利用	
2. 3. 外診断用医薬品・医療機器の薬事申請について	16
2. 3. 1. 薬事法等について	
2. 3. 2. 体外診断用医薬品・医療機器の製造販売に係る許可申請について	
2. 3. 3. 体外診断用医薬品(DNAチップ)の薬事申請について	
2. 3. 4. 医療機器(検査機器)の薬事申請について	
2. 3. 5. その他	
3. DNAチップに関する技術	23
3. 1. 測定装置(チップと装置)	23
3. 1. 1. 遺伝子型(ジェノタイプング)検定用DNAチップ	
3. 1. 1. 1. 原理、構造および検出方法	
3. 1. 1. 2. サンプルおよび検体	
3. 1. 1. 3. 試薬およびサンプルの前処理・保存方法	
3. 1. 1. 4. 特異性、感度、ダイナミックレンジおよび再現性	
3. 1. 1. 5. データ解析用ソフトウェアおよびデータ処理方法	
3. 1. 1. 6. 品質管理方法	
3. 1. 2. 遺伝子発現(RNA)解析用DNAチップ	
3. 1. 2. 1. 原理、構造および検出方法	

3. 1. 2. 2. サンプルおよび検体	
3. 1. 2. 3. 試薬およびサンプルの前処理・保存方法	
3. 1. 2. 4. 特異性、感度、ダイナミックレンジおよび再現性	
3. 1. 2. 5. データ解析用ソフトウェアおよびデータ処理方法	
3. 1. 2. 6. 品質管理方法	
3. 1. 3. 遺伝子型検定用及び遺伝子発現解析用DNAチップに関する応用例	
3. 2. 評価法	44
3. 2. 1. 遺伝子型(ジェノタイピング)検定用DNAチップ	
3. 2. 1. 1. 遺伝子型(ジェノタイピング)検定用 DNA チップに関する技術評価	
3. 2. 1. 2. 遺伝子型(ジェノタイピング)検定用 DNA チップに関する臨床評価	
3. 2. 1. 3. その他(データの管理、安全性、その他)	
3. 2. 2. 遺伝子発現(RNA)解析用DNAチップ	
3. 2. 2. 1. 遺伝子発現解析用DNAチップに関する技術評価	
3. 2. 2. 2. 遺伝子発現解析用DNAチップに関する臨床評価	
3. 2. 2. 3. その他(データの管理、安全性、その他)	
3. 2. 3. DNAチップの知財管理	
3. 3. 標準物質	55
3. 3. 1. 目的	
3. 3. 2. 標準物質に求められる要件	
4. DNAチップの周辺技術	60
4. 1. DNAチップ用検体の前処理技術	60
4. 1. 1. 遺伝子検査のための検体前処理技術	
4. 1. 2. 検体前処理技術における精度管理	
4. 1. 3. 国内外の開発動向	
4. 2. 蛍光色素	64
4. 2. 1. 蛍光の原理と蛍光色素の利用法	
4. 2. 2. DNAチップに利用される蛍光色素	
4. 2. 3. Cy 色素の特徴と開発の経緯	
4. 2. 4. 蛍光色素の技術的問題点	
4. 2. 5. 新規蛍光色素 Fluolid	
4. 2. 6. 光色素の今後の展開	
4. 2. 7. 蛍光に関する訴訟について	
4. 3. 遺伝子検査関連の国際標準化	78
4. 3. 1. ISO/TC 212 臨床検査及び体外診断検査システムの動向	
4. 3. 2. ISO/TC 276 バイオテクノロジーの動向	
4. 3. 3. その他の標準化動向	
5. まとめ	81

5. 1. 診断用DNAチップに関するまとめ.....	81
5. 2. 遺伝子診断の将来と医療機器について	82

5. 平成26年度の総括と今後の展望

5.1. 平成26年度の総括

平成26年11月25日に施行された「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(略称: 医薬品医療機器等法)では医療機器の特性を踏まえた規制の構築が大きな柱の一つに挙げられている。まず、医療機器の製造販売業・製造業について、医薬品等と章を区分して規定している。次に、医療機器の民間の第三者機関による認証制度を、基準を定めて高度管理医療機器にも拡大した。診断等に用いる単体プログラムについて、医療機器として製造販売の承認・認証等の対象とした。また、医療機器の製造業について、許可制から登録制に簡素化し、医療機器の製造・品質管理方法の基準適合性調査について、合理化を図った。一方で、体外診断薬(「体外診断用医薬品」)についても医薬品や医療機器とは別に項目を挙げて規定している。遺伝子診断用DNAチップは、チップは体外診断薬であり、測定装置は医療機器に該当することから、今回の改正は遺伝子診断用DNAチップの開発に大きく影響を与えるものになっている。今後は、この医薬品医療機器等法に従って遺伝子診断用DNAチップの開発がすすめられ、また、開発や利用に必要な情報は標準化することで広く産業に寄与することになると考えられる。一方で、遺伝子診断用DNAチップの標準化にとって重要な活動として MAQC があるが、MAQC-III(2009-2012)の成果は2014年9月にNature Biotechnology誌に発表され、MAQC-IV(2013-現在)の動向とともに注目を集めている。本事業は、本年度、このような新しい情報を取り入れ、遺伝子診断用DNAチップに関するガイドラインの普及活動を行った。

本年度は、大学や企業の研究機関などの有識者13人に委員を委嘱し、合計2回の普及活動ワーキンググループ委員会を開催した(図1. 「DNAチップガイドラインの普及活動」(1)参照: 第14回合同検討会資料)。まず、第1回委員会では平成25年度に作成したガイドラインの解説書に追加が必要な項目を検討し、第2回委員会ではその改訂版の原稿について検討を行った。解説書に追加する情報として、第1回普及活動ワーキンググループ委員会(平成26年10月28日)では、外川直之委員(三菱レイヨン株式会社)による話題提供(演題「フォーカストアレイ『ジェノパール』の紹介」:「3.2.1 話題提供(1)」項参照)と、平石佳之委員(日立アロカメディカル株式会社)による話題提供(演題「日立アロカメディカル株式会社」:「3.2.2 話題提供(2)」項参照)が行われた。また、第2回普及活動ワーキンググループ委員会(平成27年2月2日)では、中江裕樹委員(特定非営利法人バイオチップコンソーシアム)による話題提供(演題:「DNAチップ関係の最新動向」:「3.2.3 話題提供(3)」項参照)と、秋山英雄委員(東レ株式会社)による話題提供(演題「DNAチップの標準化動向」:「3.2.4 話題提供(4)」項参照)が行われた。

また、第1回委員会において、事務局より本年度のDNAチップ開発ガイドライン事業の説明を行なった(第1回普及活動ワーキンググループ委員会参考資料1「医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業(経済産業省)」及び参考資料2「DNAチップ開発ガイドライン事業の説明」)。

さらに、普及活動の一環として、平成26年12月2日に「医療機器ガイドライン 活用セミナー #6: 診断用DNAチップガイドライン解説」を開催し、経済産業省と国立医薬品食品衛生研究所の関係者と11人の普及活動WG委員及び事務局担当者により、遺伝子診断用DNAチップの開発のためのガイドラインと国際標準を視野に入れた開発戦略について解説を行った(「3.3 医療機器ガイドライン 活用セミナー」項参照)。セミナーの参加者は合計65名であり、そのうち40名がアンケートに回答した。「3.3.2 セミナーアンケートのまとめ」項にその結果をまとめた。また、本事業で作成した解説書を参考資料として配布した。

図1. 「DNAチップガイドラインの普及活動」(1)

本事業で作成したガイドライン解説書(テーラーメイド医療用診断機器分野DNAチップ開発ガイドライン解説書)は、5つの章から構成されており、それぞれ、第1章「DNAチップとは」、第2章「遺伝子検査技術

次世代医療機器評価指標検討会(厚生労働省)/医療機器開発ガイドライン評価検討委員会(経済産業省)合同検討会
テーラーメイド医療用診断機器分野・ガイドライン普及活動WG 平成26年度報告

WGメンバー：13名 ※	
※ 久原 哲	九州大学大学院 農学研究院 教授
秋山 英雄	東レ株式会社 新事業開発部門 主席
油谷 浩幸	東京大学 先端科学技術研究センター 教授
磯部 信一郎	九州産業大学 工学部物質生命化学科 教授
岡村 浩	東洋鋼鈹株式会社 事業推進室 バイオチップ事業グループ グループリーダー
平石 佳之	日立アロカメディカル株式会社 計測システム営業部 分析販売企画課長 副参与
桑 克彦	(社)臨床検査基準測定機構 会長
田谷 敏貴	アジレント・テクノロジー株式会社 ゲノミクス部門バイオアプリケーショングループ シニアアプリケーションコンサルタント
中江 裕樹	特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム 事務局長
外川 直之	三菱レイヨン株式会社 横浜研究所 バイオデバイス研究グループ 副主任研究員
的場 亮	(株)DNAチップ研究所 代表取締役社長
森 康晃	早稲田大学大学院 創造理工学研究科経営デザイン専攻 教授
若本 明子	アフィメトリクス・ジャパン株式会社 事業開発部 GeneChip スペシャリスト

1.平成26年度の活動

- ・普及活動WG委員会:2回開催(平成26年10月28日、平成27年2月2日)
- ・ガイドライン(「遺伝子型検定用DNAチップ開発ガイドライン(平成19年5月)」及び「遺伝子発現解析用DNAチップ開発ガイドライン2012(平成24年8月及び平成25年3月)」)の普及活動として解説書を作成し、セミナーを開催(平成26年12月2日)
- ・話題提供:「フォーカストアレイ「ジェノバール」のご紹介」三菱レイヨン株式会社、「日立アロカメディカル株式会社」日立アロカメディカル株式会社、「DNAチップ関係の最新動向」特定非営利法人バイオチップコンソーシアム、「DNAチップに関わる標準化」東レ株式会社

2.解説書作成・ガイドラインセミナー開催

- ・遺伝子検査技術動向、DNAチップに関する技術(測定装置、評価方法、標準物質)、DNAチップ周辺技術に分けて検討事項を議論、国際標準資料等(MAQC報告、SPIDIA報告など)をもとに「診断用DNAチップ」の解説書を作成し、セミナーにて解説

3.次年度における検討内容(案)

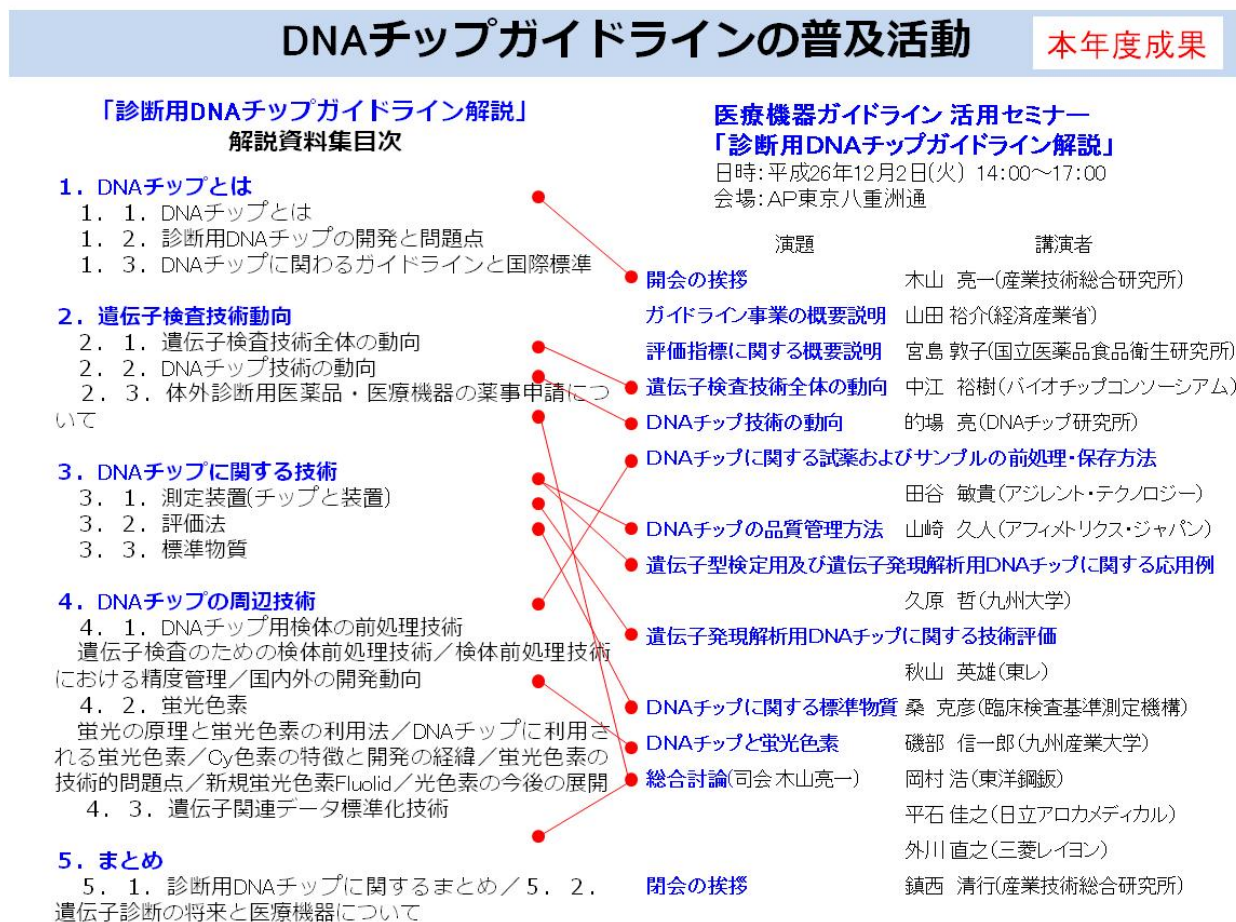
- ・標準仕様書(TS)原案の作成など

動向」、第3章「DNAチップに関する技術」、第4章「DNAチップの周辺技術」、及び、第5章「まとめ」である。また、第3章は、開発ガイドラインに直接関係する技術内容をまとめたものであり、開発ガイドラインの該当する項目に対応するように、「3. 1. 測定装置(チップと装置)」、「3. 2. 評価法」、及び、「3. 3. 標準物質」の3つに分けて記載されている。また、第1章「DNAチップとは」では、診断用DNAチップの開発と問題点とDNAチップに関わるガイドラインと国際標準についてまとめ、第4章では、DNAチップ用検体の前処理技術、蛍光色素、及び、遺伝子関連データ標準化技術を説明し、第5章「まとめ」では遺伝子診断の将来と医療機器についてまとめた。本年度に追加した項目は、「体外診断用医薬品・医療機器の薬事申請」を2. 3項に、チップ装置の構造を3. 1. 1. 1項に追加した。

5.2. 今後の展望

本年度に本事業で得られた成果は、経済産業省と厚生労働省の合同検討会（経済産業省の「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」と厚生労働省の「次世代医療機器評価指標検討会」の合同検討会）にて報告し、了承を得た（平成27年2月19日、第14回合同検討会）（図2. 「DNAチップガイドラインの普及活動」(2)参照：第14回合同検討会資料）。

図2. 「DNAチップガイドラインの普及活動」(2)



ガイドライン作成及び公表のプロセス

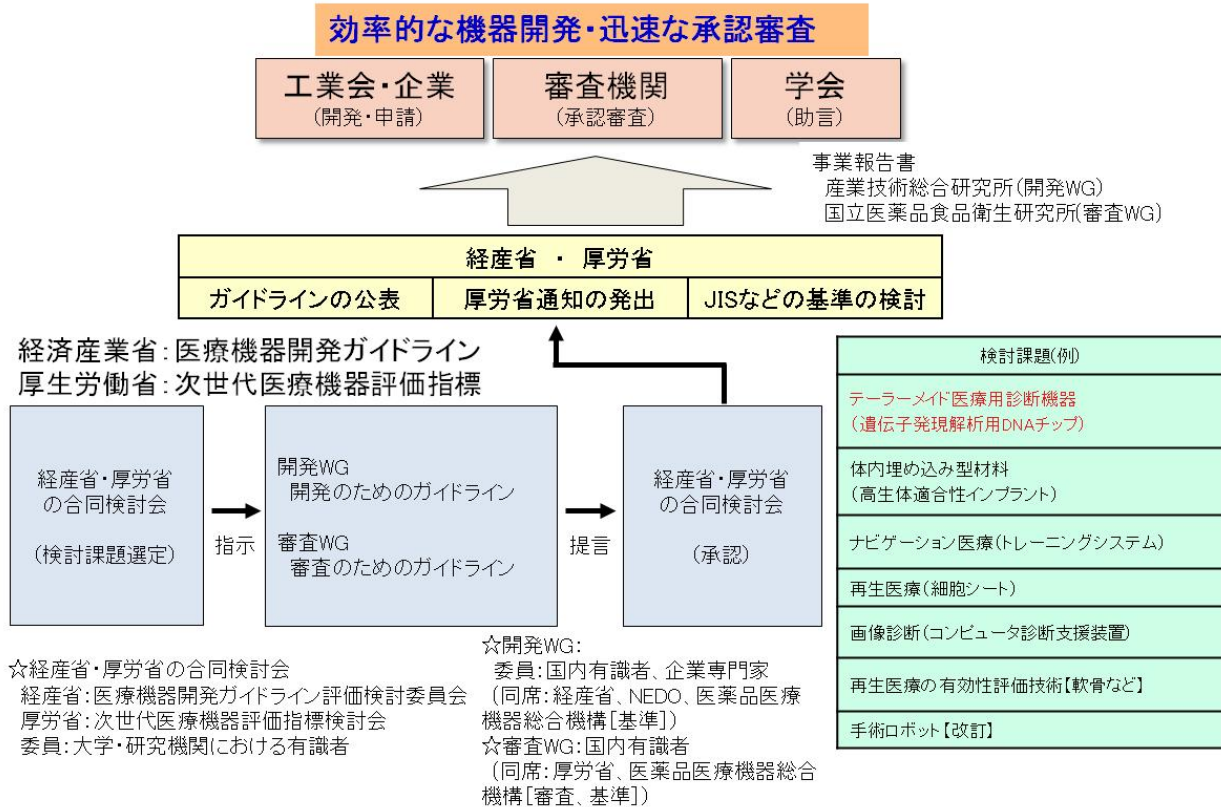


図3. ガイドライン作成および公表のプロセス

本年度は、昨年度に引き続き、本事業全体でも初めての試みとして、開発ガイドラインの普及活動を目的として13人の委員によるワーキンググループを構成し、解説書の作成および修正を行った。また、平成26年12月2日に「医療機器ガイドライン 活用セミナー」を開催し、遺伝子診断用DNAチップガイドラインの開発のためのガイドラインと国際標準を視野に入れた開発戦略について解説を行った。合計65名の参加者があり、アンケートでは、22%がとても満足と回答し、やや満足を加えると合計で77%が満足したという結果になった。配布資料についても、とても満足と回答した者が44%であり、やや満足を加えると82%が満足したという結果になった。しかし、ガイドラインについて利用したことがある者は7%で、読んだことがある者を加えても30%程度であった。65%がすでに知っていたが、利用はまだ不十分であり、活用を進めるための普及活動が必要であることがわかった。これらの結果から、本事業の有用性と、その成果について一定の成果が得られたものと考えられる。

最後に、本事業の成果は普及活動ワーキンググループ委員の活動のおかげである。加えて、本事業の事務局スタッフの支援も大きな貢献をしたことを記して、ここに感謝を表したい。

参考資料

1. 「テーラーメイド医療用診断機器分野遺伝子発現解析用DNAチップ[改訂版]開発ガイドライン2012」経済産業省(平成25年3月)(第1回普及活動WG委員会資料7-1)
2. 「テーラーメイド医療用診断機器(DNAチップ)開発ガイドライン 2007ー遺伝子型(ジェノタイピング)検定用DNA チップに関してー」経済産業省(平成19年5月)(第1回普及活動WG委員会資料7-3)
3. 本年度ガイドライン事業の説明資料:「医療機器開発ガイドライン～日本発の革新的医療機器のために」(第1回普及活動WG委員会資料1)
4. 本年度DNAチップ開発ガイドライン事業の説明資料:「DNAチップ開発ガイドライン事業の説明」(第1回普及活動WG委員会資料2)
5. 医療機器ガイドライン 活用セミナー概要説明資料:「医療機器ガイドライン 活用セミナー:診断用DNAチップガイドライン解説」(平成26年12月2日(火))「医療機器ガイドライン 活用セミナー」発表資料)

V-2-3 その他の普及啓発活動

・本事業に関するウェブページの整備

新たに専用のアドレス（以下）を取得してガイドラインの広報、普及啓発をはかった。
(<http://md-guidelines.pj.aist.go.jp>) この中で、新規に開発ガイドラインを策定すべき医療機器等の一般公募を開始した。



医療機器開発ガイドライン事業ウェブページ

VI. 事業の成果と今後への課題

1. 成果の概要

本事業の実施計画に対応して、次の内容を実施した。

- (1) 開発ガイドライン案策定
- (2) 普及啓発活動

(1) 開発ガイドライン案策定

この事業全般の企画・推進を図るため、外部有識者等で組織する「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」を編成した。同委員会と厚生労働省に設置された「次世代医療機器評価指標検討会」との合同検討会において、評価指標の作成と開発ガイドラインの策定方針が定められ、下記の課題が本年度の医療機器開発ガイドラインの検討課題として選定された。

- 再生医療（ヒト細胞製造システム）
- 体内埋め込み型材料（高生体適合性 [カスタムメイド] 他関節インプラント）
- 体内埋め込み型材料（高生体適合性 [カスタムメイド] 脊椎インプラント）
- 体内埋め込み型材料（積層造形医療機器）
- プラズマ応用技術（プラズマ処置機器）
- ナビゲーション医療（PDT機器）
- ナビゲーション医療（再発食道がんPDT機器トレーニングシステム）

これらの課題に関して、関連する医学系学会、工学系学会、開発企業等の専門的知見を有する外部有識者で構成される開発ガイドラインWGを編成・開催した。厚生労働省の事業に基づいて設置された審査ワーキンググループと連携して、開発者および審査関係者に有益な事項に関して技術的側面に関する開発ガイドライン案を検討した。必要に応じて各種評価試験、ヒアリング・調査などを実施した。合同検討会を開催してその成果を報告した（下記）。成果報告書およびWGごとの詳細版の成果報告書を取りまとめた。

これらの結果、再生医療、体内埋め込み型材料、プラズマ応用技術、ナビゲーション医療における5件の開発ガイドライン（案）（改訂版を含む）を取りまとめた。

1) 再生医療（ヒト細胞製造システム）

14名の委員で構成するワーキンググループを設置し、3回の委員会を開催するとともに、タスクフォースを組織してガイドライン案の詳細検討をすすめた。その結果、「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン2009」（案）について、国内法整備との整合性および国内外の開発動向に対応した改訂を行った。また ISO/TC 198/WG 9 および ISO/TC 276/WG 4 活動に参画し、考え方の整理と提案文書作成の討議に協力した。

2) 体内埋め込み型材料（高生体適合性〔カスタムメイド〕他関節インプラント）

15名の委員で構成するワーキンググループを設置し、3回の委員会を開催して人工足関節の開発ガイドラインにつき検討した。臨床的必要性を把握するため、関連学会の協力を得て昨年度に実施したアンケートの集計を進め、カスタムメイド膝関節のガイドライン等を参考に、名称等を分類した。その結果、「高生体適合性（カスタムメイド）上肢人工関節の開発ガイドライン」（案）を取りまとめた。

3) 体内埋め込み型材料（高生体適合性〔カスタムメイド〕脊椎インプラント）

17名の委員で構成するワーキンググループを設置し、3回の委員会を開催して脊椎インプラントの開発ガイドラインにつき検討をすすめた。臨床ニーズを把握するため昨年度実施したアンケートを元に、実証試験による小柄なインプラントの評価方法として脊椎ロッドの耐久性試験を実施した。その結果、「高生体適合性（カスタムメイド）脊椎インプラントの開発ガイドライン」（案）を取りまとめた。

4) 体内埋め込み型材料（積層造形医療機器）

26名の委員で構成するワーキンググループを設置し、4回の委員会を開催して積層造形技術で製造される医療機器等の開発ガイドラインにつき検討をすすめた。同技術の概要、適用製品・医学分野の調査、同技術の利点と考慮すべき点をまとめたほか、安全性に関する実証試験を実施した。

5) プラズマ応用技術（プラズマ処置機器）

11名の委員で構成するワーキンググループを設置し、3回の委員会を開催して開発ガイドラインの検討を行った。その結果、「外科手術用低侵襲プラズマ止血装置開発ガイドライン」（案）を改訂し、同案をもとにIEC TC62/SC 62Dにて国際規格化を進めることが決定した。

6) ナビゲーション医療（PDT機器）

7名の委員で構成するワーキンググループを設置し、2回の委員会を開催して開発ガイドラインの検討をすすめた。昨年度合同検討会の意見を踏まえ、ガイドラインを「in silico評価の医療機器開発における利用の基本的考え方」と「PDT装置開発ガイドライン」に分けることとし、特に前者は数値計算結果の解釈、信頼性、限界等に直結する要点につき述べることとなった。

7) ナビゲーション医療（再発食道がんPDT機器トレーニング）

11名の委員で構成するワーキンググループを設置し、4回の委員会を開催して開発ガイドラインの検討をすすめた。再発食道がんPDT機器について基本操作講習会プログラム

を開発し、実証実験として手術室において講習会のシミュレーションを実施した。その結果、「トレーニングシステム開発ガイドライン2012」にトレーニング開発の例として、再発食道がんPDT機器を追加した改訂案を取りまとめた。

(2) 普及啓発活動

開発ガイドラインの普及啓蒙活動として、以下を実施した。

1) セミナー開催

既刊の開発ガイドラインにつき、医療機器関連の開発者等を対象とするセミナーを開催した。セミナー開催に当たっては、厚生労働省および国立医薬品食品衛生研究所の共催および関連する諸学会の後援を得て、開発ガイドラインの内容だけでなく、関連する次世代医療機器評価指標や関連分野の医学および技術の動向、医薬品医療機器等法などの最新動向の情報提供につとめた。

テーラーメイド医療用診断機器分野（遺伝子発現解析用DNAチップ）では、13名の委員で構成する普及活動ワーキンググループを設置し、2回の委員会を開催してセミナーの内容及び解説テキストの検討をすすめた。その結果、解説書の編集をすすめた。

これらの結果、テーラーメイド医療用診断機器、医療用ソフトウェアの2つの分野についてセミナーを3回開催し、合計357名の受講者をあつめた。

H26/12/2	診断用DNAチップガイドライン解説（東京）	65名
H26/12/22	ヘルスソフトウェアガイドラインカンファレンス（東京）	207名
H27/1/29	ヘルスソフトウェアガイドラインカンファレンス（大阪）	85名

2) 本事業に関するウェブページの整備

新たに専用のアドレス（以下）を取得してガイドラインの普及啓発をはかった。

<http://md-guidelines.pj.aist.go.jp>

3) 開発ガイドラインテーマの候補募集

平成25年度の本事業中間評価の結果を受けて、本事業で実施する開発ガイドラインの検討テーマについて、上記ウェブページ上にて一般公募を開始した。

2. 今後への課題

平成 26 年 7 月に閣議決定された「健康・医療戦略」では、医療機器開発の 2015 年度までの達成目標として、「医療機器開発・実用化促進のためのガイドラインを新たに 10 本策定」とされている。数量の達成を最小限の目標として、以下の事項にも留意して医療機器開発ガイドラインの有用性を高めていくことが必要である。

- ・ テーマに応じて、評価指標・開発ガイドラインの内容をどの程度具体的に示すことが可能かよく検討する。利用者の立場では、開発ガイドライン等の内容をなるべく具体的にすることが求められる。反面、WGに参加する企業にとっては、ノウハウの開示や流出につながりかねない。開発ガイドライン等の狙いである医療の向上、将来の発展性及び国際的な競争力の強化に資する範囲を見極める。
- ・ 評価指標・開発ガイドラインを策定するにあたって、学会との連携が重要。最終的なユーザである臨床家は開発ガイドライン等について存在を知らない事が多い。すると、臨床系医学会が策定する臨床ガイドラインが開発ガイドライン等と重複あるいは相違する内容となりかねない。また、臨床系医学会が開発ガイドライン等を過剰に厳しく捉えると却って普及を阻害する可能性がある。WGと臨床系医学会の連携を強化すると共に、臨床系医学会が開発ガイドライン等についての広報普及を強化する。
- ・ 審査WGと開発WGの活動については、引き続き連携していく必要があるとともに、他の事業との関連にも留意すべき。テーマ公募に当たっては、経済産業省、厚生労働省以外の国家プロジェクト等の成果、国際展開、日本の特徴、萌芽的でまだどのように医療に入ってくるか判らない技術についても留意する。

あとがき

本年度は8つのワーキンググループを組織して、5件の開発ガイドライン案を策定した。開発ガイドライン案は今後、合同検討会委員等の意見を取り入れたのち経済産業省により公表される予定である。また、本年度は公表済みの開発ガイドライン等につき普及啓発をはかるためのセミナーをのべ357名の受講者を集めて合計3回開催した。うち1回は初めて関西で開催することができた。

平成26年11月には医薬品医療機器等法、再生医療等安全確保法が施行され、平成27年度には日本版NIH「日本医療研究開発機構」が発足するなど、医療機器等の分野が成長戦略の一翼を担うことへの期待が高まり、そのための体制が整えられている。特に、平成26年7月に閣議決定された「健康・医療戦略」では、医療機器開発の2015年度までの達成目標として、「医療機器開発・実用化促進のためのガイドラインを新たに10本策定」することが明記されている。これらの動向に先取りする形で開発ガイドライン案をまとめることができた。

最後に、合同検討会委員各位、開発WG委員各位はもとより、関連する審査WG委員、経済産業省、厚生労働省の関係各位、日本医療機器産業連合会はじめ関連する工業会および関連する学会の関係者の皆様からは多大なご支援とご助言、情報提供などを頂き、これら無しでは本事業の遂行は不可能だった。実務委員会を代表して心から感謝申し上げたい。

平成27年3月
医療機器ガイドライン事業実務委員会
鎮西 清行

この報告書は、平成 26 年度に独立行政法人 産業技術総合研究所が、経済産業省からの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 26 年度未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業
(医療機器等に関する開発ガイドライン策定事業)
事業報告書

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 ヘルスケア産業課
TEL : 03-3501-1562
FAX : 03-3501-0315
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事業実務委員会
TEL/FAX : 029-861-7840
E-Mail : human-ws-ml@aist.go.jp