

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)

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報告書

平成27年3月

独立行政法人 産業技術総合研究所



平成26年度 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 委員名簿  
 (敬称略、五十音順、※座長)

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
※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	一般社団法人 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
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
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式会社 計測システム営業部 分析販売企画課長 副参与
的場 亮	株式会社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

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 上級主任研究員

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委員会 開催日

第1回普及活動WG委員会

開催日 平成26年10月28日(火)

第2回普及活動WG委員会

開催日 平成27年2月2日(月)

## 目 次

1. 「テーラーメイド医療用診断機器分野」の概要 .....	1
2. 「テー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
2.1 遺伝子診断用DNAチップ.....	2
2.2 本開発ガイドライン事業について.....	3
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.....	6
3. 開発ガイドライン普及活動の検討過程 .....	9
3.1 開発ガイドライン解説書の検討 .....	9
3.1.1 第1回普及活動WG委員会 .....	9
3.1.2 第2回普及活動WG委員会 .....	14
3.2 話題提供 .....	18
3.2.1 話題提供（1） .....	18
3.2.2 話題提供（2） .....	19
3.2.3 話題提供（3） .....	21
3.2.4 話題提供（4） .....	24
3.3 医療機器ガイドライン 活用セミナー.....	27
3.3.1 セミナー概要.....	27
3.3.2 プログラム内容.....	27
3.3.3 セミナーアンケートのまとめ.....	28
4. 開発ガイドライン普及活動の結果 .....	33
4.1 開発ガイドライン解説書の作成過程 .....	33
4.2 開発ガイドライン解説書 .....	34
5. 平成26年度の総括と今後の展望 .....	37
5.1 平成26年度の総括 .....	37
5.2 今後の展望 .....	39

参考資料 .....	41
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） .....	42
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） .....	51
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」 .....	60
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」 .....	67
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」 .....	76

## 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（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. 「テー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「未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業」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）。

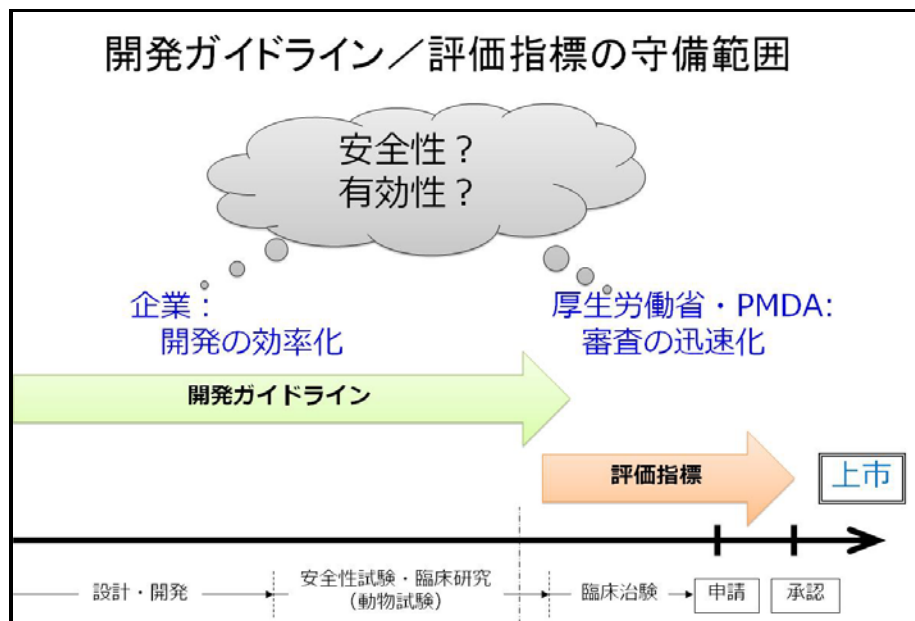


図 1. 次世代医療機器ガイドライン策定事業の概要

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）
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（PCR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

#### 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）。

#### 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）。

特徴

技術・製品例

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（ロッシュ）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IVDMI A（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IVDMI A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

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にまとめたように遺伝子型判定用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行い、

SPIDIA動向

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



F. Malentacchi <sup>a,\*</sup>, M. Pazzagli <sup>a</sup>, L. Simi <sup>a</sup>, C. Orlando <sup>a,1</sup>, R. Wyrich <sup>b</sup>, C.C. Hartmann <sup>b</sup>, P. Verderio <sup>c</sup>, S. Pizzamiglio <sup>c</sup>, C.M. Ciniselli <sup>c</sup>, A. Tichopad <sup>d,e,f</sup>, M. Kubista <sup>e</sup>, S. Gelmini <sup>a</sup>

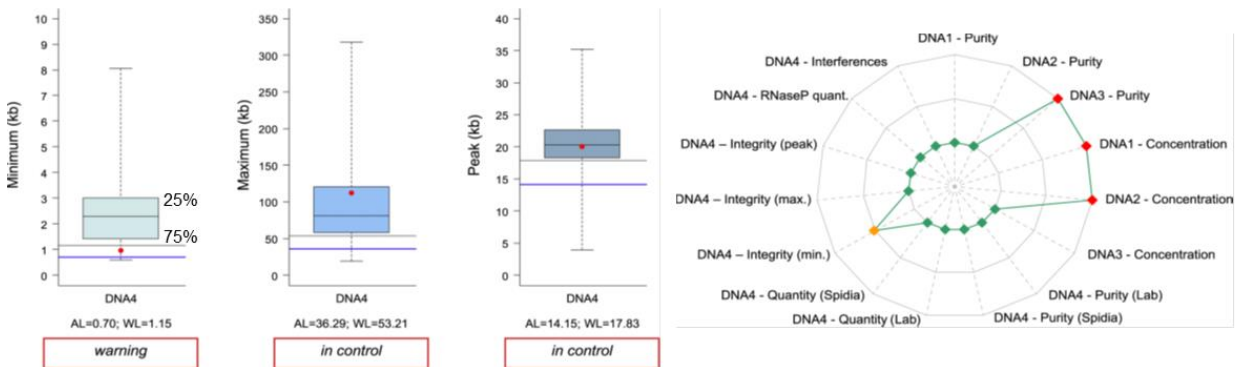
Clin Chim Acta. 2013 Sep 23;424:274-86.

**【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 <sup>a</sup>	65	35.52
One out of control performance and/or one or more missing <sup>b</sup>	70	38.25
Two or more out of control performance with or without missing <sup>c</sup>	48	26.23
Total of participants laboratory	183	100.00

研究室のパフォーマンスを採点



(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。

#### 【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

国立医薬品食品衛生研究所：宮島敦子

医薬品医療機器総合機構：長瀬喜則

事務局：木山亮一、玉野上佳明

(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）

7-2：「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）

7-3：「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 - 遺伝子型（ジェノタイピング）検定用 DNA チップに関して -」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開発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 などの基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る、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 が既に出しており、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 種類の次世代シーケンサーの結果と、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で、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 IVDMA 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てください。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にさせていただきたい。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れども。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もよろしいか。

○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と。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で、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 のところで加筆をしていただく。よろしくお願いします。

#### 【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

経済産業省：福井克樹

国立医薬品食品衛生研究所：宮島敦子

医薬品医療機器総合機構：長瀬喜則

事務局：木山亮一

(4) 配布資料

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. 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、製造業の方が多く、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。確かにごもつともな意見で、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、経済産業省で別個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する。

・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、こういう窓口聞い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。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。診断用医薬品としての扱いになりますよ。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。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このころがスタート。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で実験される。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の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プ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。 $\beta$  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、別にそれ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がする。
- 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、ホールボディーカウンタを、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、遺伝子組替えて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、インサイチュア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と、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。

・JCCLS 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、CEN 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。

・MAQC III 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。エクスペ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、比率によってエクスペ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。解析精度の面からもかなり不安がある。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。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 $\mu$ 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)

○MAQCIV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で出して、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、多数決によるように 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ればいいのです。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、プロトコールを含めている。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。
- ・『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 12mol 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、日本医工ものつくりコモンズ、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

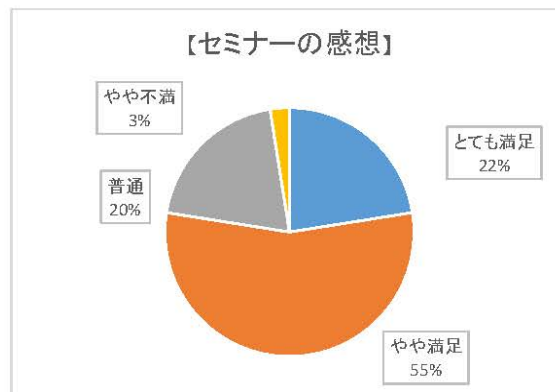
40名回答／参加者65名

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（東洋鋼鉄株式会社）、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）

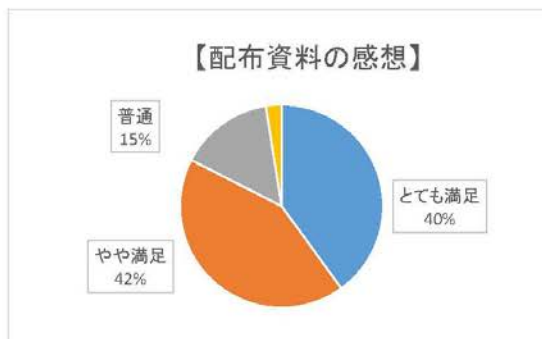
### 【セミナーの感想について】

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



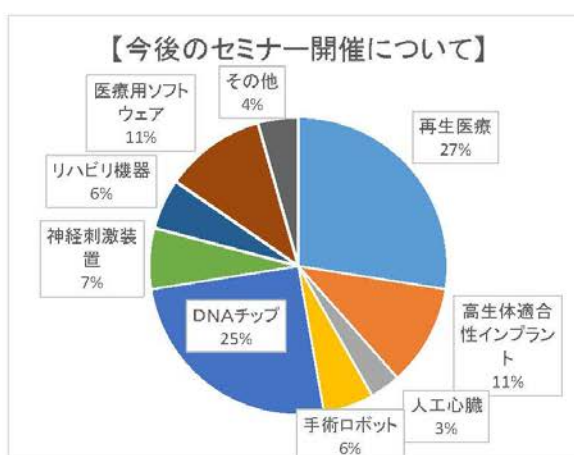
【配布資料について】

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



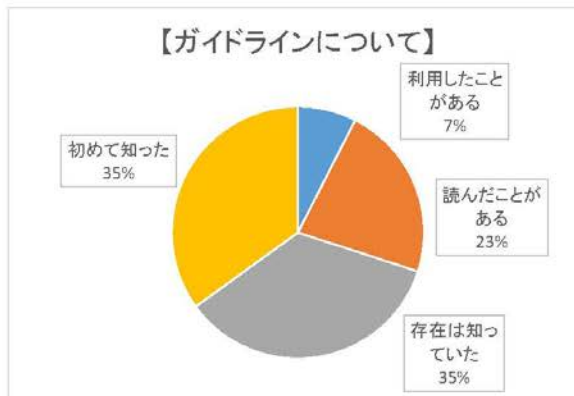
(複数回答可)

【その他回答】

HER  
CADx  
遺伝子検査  
TAS

【ガイドラインについて】

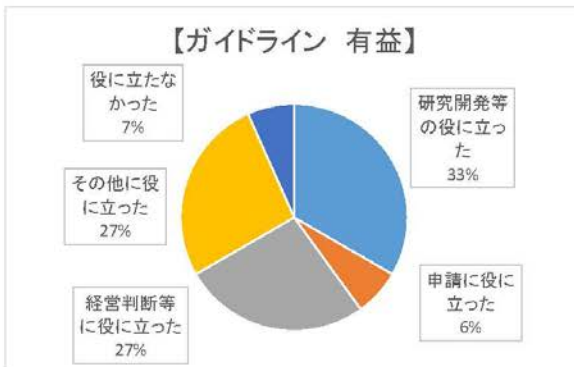
感想	回答数(名)
利用したことがある	3
読んだことがある	9
存在は知っていた	14
初めて知った	14
合計	40



【ガイドライン 有益】

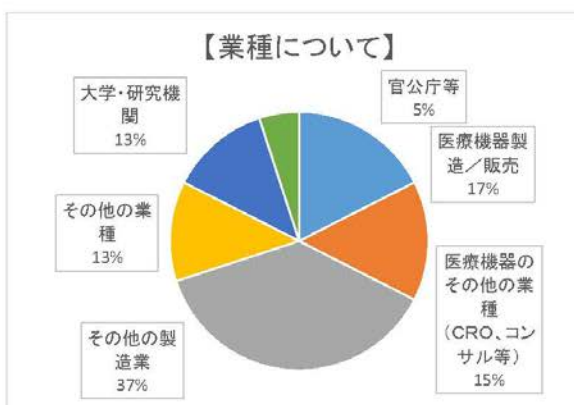
感想	回答数(名)
研究開発等の役に立った	5
申請に役に立った	1
経営判断等に役に立った	4
その他に役に立った	4
役に立たなかった	1
合計	15

(複数回答可)



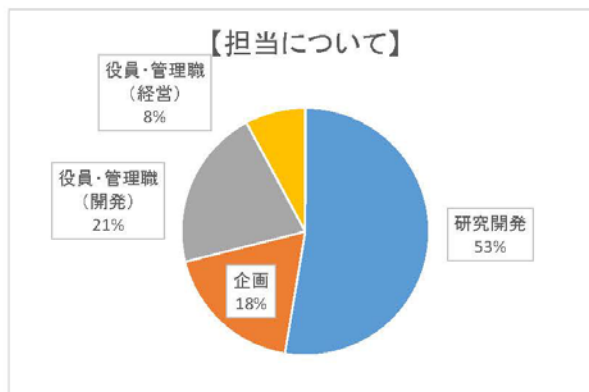
【業種について】

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いいですよ、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（平成26年度最終版）

#### 【目次】

1. DNAチップとは
  1. 1. DNAチップとは
  1. 2. 診断用DNAチップの開発と問題点
  1. 3. DNAチップに関わるガイドラインと国際標準
2. 遺伝子検査技術動向
  2. 1. 遺伝子検査技術全体の動向
    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
    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（ $\mu$ TAS、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
    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
  3. 1. 測定装置（チップと装置）
    3. 1. 1. 遺伝子型（ジェノタイピング）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
    - 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
    - 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
- 4. 1. DNA チップ用検体の前処理技術
    - 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
    - 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
    - 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

5. 1. 診断用DNAチップに関するまとめ

5. 2. 遺伝子診断の将来と医療機器について

## 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。

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 ※	
※ 座長 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	東洋鋼板株式会社 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：「フォーカスタレイ「ジェノパール」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

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）。

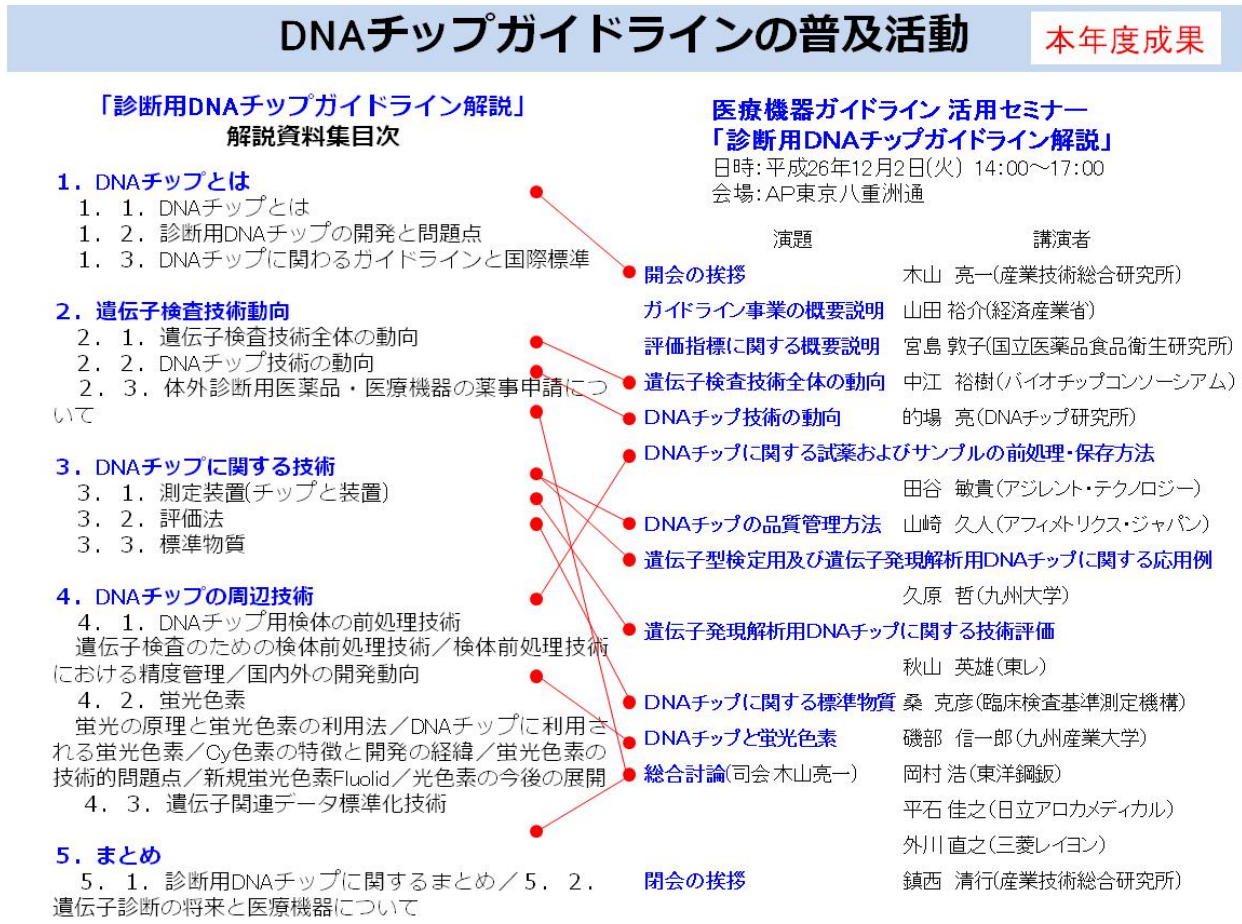


図2. 「DNAチップガイドラインの普及活動」（2）

本事業で策定したガイドライン案は、経済産業省では次世代医療機器の開発ガイドラインとして公表され、厚生労働省では次世代医療機器評価指標として審査時に活用されることを期待している。開発ガイドラインは、開発の際に考慮すべき工学的評価基準などを作成することで薬事申請のプロセスにおける設計・開発及び安全性試験・非臨床試験の際に活用されることを期待しており、開発ガイドライン案は合同検討会で承認を受け、さらに経済産業省において修正したものが経済産業省から公表される（図3. 「ガイドライン作成および公表のプロセス」参照：第1回普及活動ワーキンググループ委員会資料1）。これらのガイドライン・評価指標が、工業会・企業における効率的な機器開発に貢献し、審査機関においては迅速な承認審査に寄与し、学会においても研究開発などに有用な情報源となることを真に期待したい。

# ガイドライン作成及び公表のプロセス

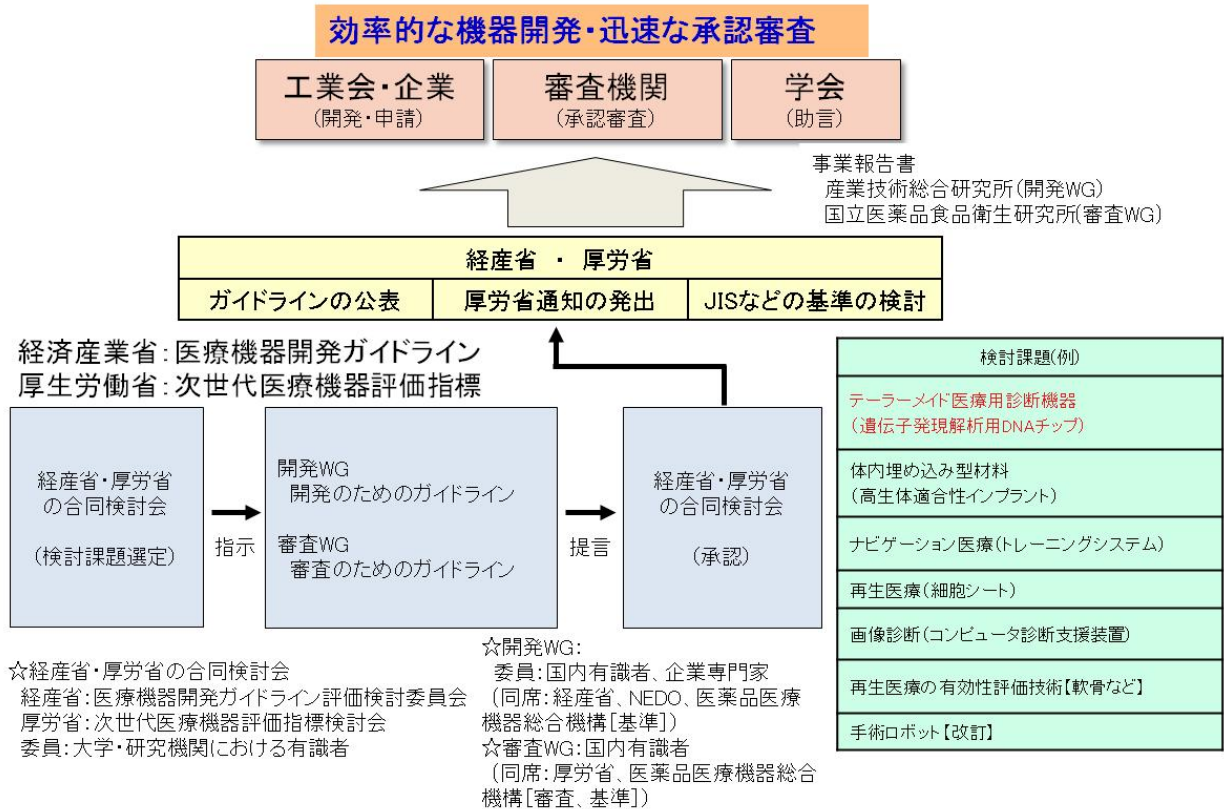


図3. ガイドライン作成および公表のプロセス

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—遺伝子型（ジェノタイピング）検定用DNAチップに関して—」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）

## 1. 本年度ガイドライン事業の説明資料

「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）

## 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

平成25年3月

経済産業省

### 目次

#### 1. 概要

##### 1.1 遺伝子発現解析用 DNA チップ

##### 1.2 本ガイドラインの目的と範囲

##### 1.3 検査対象とリスク

##### 1.4 先行事例

##### 1.5 測定システム

#### 2. 測定装置(チップと装置)

##### 2.1 原理と構造

##### 2.2 方法

##### 2.3 特異性、感度・ダイナミックレンジ、再現性等について

##### 2.4 必要とするサンプル・検体、その前処理・保存法、試薬等について

##### 2.5 ソフトウェア

##### 2.6 データ処理

##### 2.7 品質管理

#### 3. 評価法

##### 3.1 評価項目

##### 3.2 他の発現解析手法との比較

##### 3.3 データ解析、解析ソフト

##### 3.4 妥当性の確認

##### 3.5 臨床性能試験

##### 3.6 判定アルゴリズム

##### 3.7 データの管理

##### 3.8 安全性

#### 4. 標準物質

##### 4.1 目的

##### 4.2 標準物質に求められる要件



## 1.概要

### 1.1 遺伝子発現解析用 DNA チップ

DNA チップは、基板の上に特定の塩基配列を持った DNA を高密度に配置し、固定したものである。この DNA をプローブとして、検体標品を精製・標識など前処理したものに対して反応させ、その反応物をレーザー光や電氣的・化学的検出法によって高感度に検出する。これによって多数の遺伝子や多型 DNA について網羅的な解析を可能にするものである。遺伝子発現解析用 DNA チップは遺伝子発現をもとに遺伝子の機能状態についての網羅的な解析を目的としたものであり、その解析対象は遺伝子型解析の対象であるゲノム DNA などとは異なり、主に RNA、もしくは、それを調製した試料である。

### 1.2 本ガイドラインの目的と範囲

DNA チップは、近年の技術的進歩によって、基礎研究用のみならず、あらゆる疾患の検査・診断や各種薬剤感受性の検査などに利用されるようになってきており、新たなジャンルの次世代医療機器として期待されている。一方で、DNA チップは信頼性や再現性、標準化など臨床現場に広く導入するにはまだ問題も多い。これらの問題点を解決し、医療機器として DNA チップの開発意欲を向上させ、DNA チップ及び関連機器の開発を促進し活性化することを目的に、まず遺伝子型（ジェノタイピング）検定用 DNA チップについて「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」を策定し、公表した（平成 19 年 5 月、経済産業省）。今回は、遺伝子発現解析用 DNA チップに焦点をあて、医療機器としての遺伝子発現解析用 DNA チップ及び関連機器の開発の促進・活性化を目的に、その指標となるためのガイドラインを策定する。

遺伝子発現解析用 DNA チップによる検査・診断への応用としては、疾患の早期発見・早期診断、客観的疾患分類・確定診断、治療法選択、病状変化把握や治療効果モニタリングなどが考えられる。臨床検査や診断などの実臨床で DNA チップを用いる場合、得られるデータの高い信頼性や再現性が重要であり、判定ミスや判定の曖昧さを極力排除しなければならない。特に遺伝子発現解析用 DNA チップの解析対象である RNA は不安定な物質であるため、検体の保管・運搬及び前処理を含めた取り扱いにおける質保証、さらに再現性や信頼性の確保など様々な問題点がある。この点については後に項目別に述べる。

DNA チップは専用の測定装置とともに使用され、複数遺伝子の測定値をアルゴリズムに基づいて解析し、医療情報として提供する。DNA チップおよび関連装置の開発の促進には、高性能な測定装置の開発だけでなく、データの互換性や精度や再現性の向上のための標準化も必要であり、またチップや装置の評価法についても指針が必要と思われる。そこで、本ガイドラインではチップを含めた測定装置、その評価方法、標準化と大きく 3 つの項目にわけて記述する。

なお、本ガイドラインは、DNA チップの研究・開発を円滑に進めるうえで有用と考えられる事項を掲げたものであり、製品化に当たって、これらの事項のすべてが必要となるとは限らず、また、これら以外の事項が必要となる可能性があることに留意すること。

### 1.3 検査対象とリスク

検査対象は、血液、生検組織、手術採取標品、病理検査用パラフィン包埋標品などが考えられる。特に生材料の採取にはその迅速性、適切な保存処理がその後の解析に決定的な影響を与えられ、そのプロトコルの

標準化が重要な問題である。得られた測定結果は疾患の診断、治療法選択、病状経過や薬剤効果のモニターなどの参考となる。また、検体の採取には侵襲を伴うため、その負担とリスクを軽減する工夫や事故の補償に配慮すべきである。RNAが解析対象であってもそこから一部のゲノム情報も得ることができるため、遺伝子型解析と同様に個人情報保護に注意する必要がある。

#### 1.4 先行事例

遺伝子発現解析用 DNA チップの臨床応用がすでに始まっている例として、国外で開発された乳がんの治療法選択に用いられる MammaPrint があり、本邦でも保険適用外ではあるが一部医療機関で用いられつつある。また、DNA チップとは異なるが、同様に乳がんの治療法の選択の際の指標として、RNA を対象とした複数遺伝子の発現解析診断キットとして RT-PCR 法を基礎とした製品 Oncotype DX が実用化されている。

#### 1.5 測定システム

遺伝子発現解析用 DNA チップと装置は、開発メーカーが意図した性能を確保するために、遺伝子発現解析用測定システムとして一体化したものと扱うことが必要であろう。DNA チップの性能は、これを解析する装置と組み合わせられて規定される必要があることから、DNA チップとこれを解析する装置は、一体化した状態での性能を規定し、その信頼性を評価するかたちが求められる。

## 2. 測定装置(チップと装置)

### 2.1 原理と構造

#### (1) 遺伝子発現解析用 DNA チップの検出原理

RNA の検出方式、装置で検出する出力信号を生み出す機構について詳細に検討する。

#### (2) チップと装置の構造

基板やプローブ DNA などチップを構成する主要素の仕様や形状・サイズ・構造などについて検討すること。特にプローブ DNA に関しては、 $T_m$  (melting temperature) 値、GC (グアニン・シトシン) 比、配列の特異性や長さなど、プローブ設計の要件について検討すること。また、PNA や LNA などの人工核酸を用いる場合はその化学的性質についても検討すること。また装置に関しては、装置本体の構成、装置を構成する各構成要素の仕様、機能の概略などについて検討すること。

### 2.2 方法

#### (1) 検出の概要

プロトコル、即ち検体の準備から、検出・判定に至る全工程の流れ、特に RNA 抽出・RNA 増幅・標識等のチップ・装置に導入する前工程、チップ・装置へのセッティング、装置での処理手順(処理条件)、信号から判定を導く工程等について技術的に詳細に検討すること。装置での処理は、マニュアル操作と自動操作の区別も明記し、操作におけるリスクについても評価すること。

#### (2) 装置の機能

信号検出特性に影響を与える可能性の高い温度制御機構、試薬送液機構、測定系、機械動作機構などは、各機構の動作、性能、役割を技術的に評価すること。また標準物質を用いて測定装置の評価や基準光源などの基準信号源による測定装置自体の校正を行うことが望ましい。

## 2.3 特異性、感度・ダイナミックレンジ、再現性等について

### (1) 特異性

他の手法の解析により配列や濃度が既知である試料を用いて、実験的に DNA チップの特異性を検討すること。実験での評価が困難な場合は、DNA プローブの選定プロセスを詳細に説明すること。また、目的遺伝子以外と交差反応する可能性がある場合は、そのリスクについても検討すること。

### (2) 感度・ダイナミックレンジ

標準検体、標準物質などを用いて、検出系の検出限界濃度やダイナミックレンジを検討すること。この際、使用した DNA チップと検出装置、反応プロトコル、検出条件などを明記すること。

### (3) 再現性

DNA チップ、および検査システムによって得られるデータの再現性は十分に検証すること。再現性試験は、以下の項目について行うこと。

- ・有意な再現性を統計学的に判断するため、同一と見なされる試料に対し、少なくとも3つ以上の測定データを得ること
- ・検体は、複数の施設から収集すること
- ・再現性試験で使用される手順が、製品化時に示される手順と同様であること
- ・複数の製品ロットを使用すること

### (4) 検査の品質管理

適切な陽性対照、陰性対照を設け、各種対照の意義、それらの結果がもたらす管理項目について技術的に検討すること。また、検査機器の設定条件に対するモニタリング方法及びフィードバック方法を検討し、所定の条件で検査が実施されていることをどのように管理されているか説明すること。各コントロール、モニタリング、フィードバックにより得られる情報から、異常データとその管理方法を想定すること。

### (5) その他、性能特性に影響する要因

DNA チップを含めた測定における交差汚染には、別検体・別試料の混入の二者があり得るが、それぞれの予防に対してとるべき操作環境・設備・手順について技術的に検討し、また、交差汚染を評価するための試験を実施しその結果を残すこと。

検体に含まれる潜在的な干渉物質は、必ずしも試料の調製によって除去できるとは限らず、試料の調製、または DNA チップでの検出に干渉する場合もある。したがって、干渉物質が検出性能に及ぼす影響について特性評価をすること。なお検査中の各種条件について、その設定根拠、特に RNA の定量に対する安定性について検討すること。

## 2.4 必要とするサンプル・検体、その前処理・保存法、試薬等について

### (1) 検体

検体の品質が RNA の品質や RNA 増幅・標識に大きく影響するため、RNA を得る検体の種類（例えば血液、組織）およびその採取方法、採取量について検討すること。また検体の管理・保管方法については検討すること。

### (2) 検体の前処理

検体から RNA を抽出・精製する方法について検討すること。また RNA の分解を防ぐための留意点を記すとともに、使用する RNA の品質の評価法について明記して、測定結果を保証できる RNA の品質基準を設定すること。なお RNA をなんらかの増幅法で増幅した上で用いる場合には、その増幅法と使用する試薬について検討すること。増幅した RNA を標識した上で後段の反応に使用する場合には、その処理法と使用する試薬について検討すること。

### (3) サンプルの保存法

検体、精製 RNA、増幅 RNA、標識 RNA、といったすべての段階のサンプルについて、保管法及び輸送法について検討すること。すなわち、保管・輸送に適した温度と性能を維持できる期間について明記すること。

### (4) 試薬

RNA の抽出・検査など各工程で使用される試薬について、その種類・濃度などに関して検討すること。試薬を DNA チップと共に提供する場合、再現性、精度等に対する試薬の影響について、プロセスの各段階で検証した結果を残すこと。試薬を DNA チップと共に提供しない場合には、DNA チップ使用者が適切な試薬を選択できるよう、必要な試薬の仕様および RNA の品質と量を評価するための方法・仕様を技術的に検討すること。

### (5) 試薬の保存性・安全性

各工程の反応に使用される試薬の保管法・輸送法についても検討すること。また各工程で使用される試薬の安全性、および安全な取り扱いに必要な注意事項を検討すること。

### (6) 自動操作

サンプル調製に関して人為的要因による差異、施設間の差異を回避するために、自動化の導入が考えられる。自動化する際は、分注精度、温度制御精度を明記すること、試料間の交差汚染を防御できる構造、機構であること、環境からの汚染、例えば、空気中に浮遊している反応阻害物質、RNA 分解酵素等の汚染物質の混入を防止できる構造であること、トレーサビリティを確保可能な機構であること、人的過誤を回避するための工夫が施され、作業への安全性が確保できること等を考慮すること。また、自動化が導入された場合も、その結果の再現性等、妥当性を確認すること。

## 2.5 ソフトウェア

### (1) 装置を構成するソフトウェアの概要

装置のソフトウェア構成、その機能、関係性について技術的に検討すること。その際、ユーザが直接操作する部分、機器を制御する部分、データの解析を行う部分、データの管理を行う部分等について、項目に分けて文書化

されていること。特にデータの処理、解析ソフトウェアについては、詳細を記した説明書を作成すること。また、更にはユーザが操作ミスをした場合の動作、機器に異常が発生した場合の動作、停電発生時・停電復帰時の動作等、正規の操作・動作以外の状況発生時の対応についても検討すること。ソフトウェアの開発・設計に関しては国際規格（例えば IEC 62304:2006）などを参照すること。

## (2) 判定アルゴリズム

判定アルゴリズムについて、少なくとも判定に用いるプローブ DNA の種類、各プローブの重複数、判定に用いる測定値の定義、各プローブの測定値から判定を行うためのアルゴリズム、判定に必要な基準値の定義とその設定における統計学的な根拠、最終的な判定結果とその信頼度が十分な詳しさを文書化されていること。

## 2.6 データ処理

本装置を用いて取得したデータについてデータを保護するための手順が確立され、トレーサビリティの観点から、検査日時、検体 ID、DNA チップ及び試薬ロット、検査プロトコル、測定装置の対応が付けられるようにデータ管理されていること。

## 2.7 品質管理

### (1) DNA チップ

保存方法、保存期間、安定性など、DNA チップの品質に関わる基本情報、チップに固定するプローブ DNA の品質管理について検討すること。特に DNA チップの品質管理に関連しては、ISO/DIS16578 規格名称「マイクロアレイを用いた特定核酸配列の検出に関する一般的定義と要求事項」や GMP/QMS (ISO13485) などの製造管理/品質管理体制を検討すること。

### (2) 検査装置

装置の校正方法、校正（検査）頻度、校正に用いる標準物質、合格規格、交換部品など、検査装置の品質に関わる基本情報、検査装置の品質管理に関連した GMP/QMS (ISO13485) などの製造管理/品質管理体制に関して、検討すること。

## 3. 評価法

### 3.1 評価項目

当該 DNA チップの評価法としては、以下の項目を含むこと。

- (1) 他の発現解析手法との比較
- (2) データ解析、解析ソフト
- (3) 妥当性の確認
- (4) 臨床性能試験
- (5) 判定アルゴリズム
- (6) データ管理
- (7) 安全性

### 3.2 他の発現解析手法との比較

DNA チップの評価にあたっては、他の遺伝子発現の解析法と比較検討すること。比較は診断上重要な遺伝子について重要性を言及した後、当該遺伝子を対象に、少なくとも1種類の同一と見なされるRNAを鋳型にして定量する方法により行い、両者の一致率を遺伝子ごとに検討すること。遺伝子定量法としては、当該プラットフォーム以外の一般的な手法、もしくは性能が確認されている既承認の他のDNAチップ等を用いることができる。

### 3.3 データ解析、解析ソフト

解析ソフトについては、用途に対して十分であることを適切に妥当性が検討され、同一データから同一の結果が得られること。その再現性を保証するためには、アルゴリズムを明確に表現すること。具体的には正規化の手法、データ補正の方法、マーカー遺伝子の抽出方法、判定の方法などを数式等で表し、数値化したデータに基づき判定されること。

### 3.4 妥当性の確認

妥当性の検討にあたっては、各方法の良否の確定に用いる手法は、コスト、リスクおよび技術的可能性のバランスを十分に検討し、次の事項のうちの一つ、またはそれらの組合せであり、客観的な結果を残すこと。

- ・他の解析法で得られた結果との比較
- ・試験所間比較
- ・結果に影響する要因の系統的な評価
- ・方法の原理の科学的理解および実際の経験に基づいた有意性の評価

また失敗事例（判定不能、器具の故障、試薬の不具合等に起因するもの）に関しても分析すること。

### 3.5 臨床性能試験

本項目については、平成24年11月20日付薬食機発1120第5号通知別添2「RNAプロファイリングに基づく診断装置の評価指標」を参照のこと。

### 3.6 判定アルゴリズム

本項目については、平成24年11月20日付薬食機発1120第5号通知別添2「RNAプロファイリングに基づく診断装置の評価指標」を参照のこと。

### 3.7 データの管理

原則として試料の種類、試料数、試料の調製法あるいは起源、試料の使用目的（特異性など）の記録を残すこと。最終的な結果の出力だけでなく、結果出力前の画像ファイルや数値データ等を保存すること。なお信号の検出・分析、データ保存については、プライバシーとセキュリティを十分に確保すること。また結果に疑問が生じた場合には、データ処理段階毎に確認が可能となること。

### 3.8 安全性

交差汚染を評価するための試験を実施して結果を残すとともに、判定に失敗した場合、あるいは判定結果の解釈に失敗した場合のリスクも評価し、その際に用いたリスク分析手法についても検討すること。

## 4. 標準物質

### 4.1 目的

遺伝子発現解析用DNAチップ開発の各フェーズに応じて標準物質に求められる要件を示し、当該開発品を用いた遺伝子発現解析データなどの信頼性を向上させることを目的とする。

### 4.2 標準物質に求められる要件

DNAチップ開発に用いられる標準物質には、特性の異なる様々なアレイ技術の精密性評価・正確性評価・結果表示のためのアルゴリズム検討に用いるもの（測定対象標品）や、当該開発品製造時の品質管理やルーチン検査における精度管理に用いるもの（精度管理用標準物質）がある。また、これらには測定結果のトレーサビリティの確認にも適用可能な性能が求められる。従って当該開発品製造における標準物質の選定に当たっては以下の方法論的課題を考慮すべきである。

#### 4.2.1 標準物質の選定

##### (1) 測定対象標品の選定

当該開発品が検出対象とする遺伝子と遺伝子発現量の相対比較に使用される塩基配列を含むサンプルによる評価が求められる。これらの被検対象への値付けや当該開発品の校正を行うため、測定対象標品には対象遺伝子を含む複数のヒトRNAサンプルや遺伝子発現量の相対比較に使用される内在遺伝子や人工的な対照塩基配列を含むサンプルを使用することを推奨する。また、測定対象と同じ塩基配列を有する上位の標準物質（認証標準物質など）を用いて被検対象の値付けをすることによって、測定結果のトレーサビリティを確認することもできる。

##### (2) 精度管理用標準物質の選定

解析対象の特定遺伝子を検出できることが開発の過程で確かめられている当該開発品を市販のために製造する場合、当該開発品が正確な指示値を示すよう調整するために精度管理用標準物質を使用する。精度管理用標準物質には対象遺伝子や人工的な非遺伝子塩基配列のうち、ヒト染色体遺伝子よりも安定性に優れ、増産が可能である合成RNAやcDNA或いはその鋳型となるプラスミドDNAが適用され、当該開発品の性能評価が可能な部分の遺伝子配列或いは任意の非遺伝子塩基配列が含まれていれば良い。全塩基配列長等の仕様は被評価対象開発品の特性に合わせて開発者により決定されて差し支えないが、統一された測定条件（細胞溶解用緩衝液、プロテアーゼ、制限酵素等、抽出試薬に関する品質管理方法及びRNAの標準処理手順マニュアル）が設定されるべきである。

#### 4.2.2 標準物質の管理

##### (1) 品質管理

標準物質は選定時にDNAシーケンシング等の方法によって配列を確認すること。標準物質を酵素合成等によって複製する場合は、複製ロット毎に遺伝子配列の確認を行うことによって同一性を担保する。また、電気泳動やHPLCなどを用いた塩基鎖長評価を行うことで、宿主由来塩基配列の混入や目的とする塩基配列の純度を確認する。精度管理用標準物質は酵素合成法による複製を経て使用されるが、複製を行う場合には適切な頻度で遺伝子配列が確認されなければならない。

## (2) 純度

複製の鋳型などに用いるDNAの合成については、ホスホロアミダイト法等の一般的な方法を行い、目的とした遺伝子配列が合成されていることをDNAシーケンシング法、質量分析（TOF-MS）、HPLCや電気泳動法によって確認する。

## (3) 濃度単位

標準物質を感度試験に用いる場合には、核酸定量法によって求められた既知濃度の標準物質を用いて希釈検体を作製し、検出感度の検定を行う。なお、核酸定量は吸光度法（OD260）によって実施する場合、260 nmに吸収を持つ不純物が含まれていないことを確認する必要がある。また、可能な場合、濃度値が付与された認証標準物質によって値付けした標準物質を用いることで、トレーサビリティの確認を行うこともできる。

### 4.2.3 標準物質の入手

測定対象となる塩基配列については、CDCの Genetic Testing Reference Material Coordination Program 1) において reference material として確立された細胞株を、国内公的機関、例えば独立行政法人 産業技術総合研究所などが Coriell 医学研究所を通じて入手し、保存及び管理を行い、当該開発品の機能評価を受託業務として実施するので、それらを利用することができる。なお、ヒトゲノムCDCサンプルの保存中又は培養による後天的変異を監視するための定期的な検査も可能である。精度管理用標準物質としては、産業技術総合研究所が頒布するトレーサビリティが確立された認証標準物質を利用することができる。

注1) Genetic Testing Reference Material Coordination Program (GeT-RM)は、遺伝子検査におけるQC、研究、検定試験や測定データの検証に適した参照物質を研究者が利用できるよう、CDC主導の基に設立された綱領である。)

平成23年度 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WG委員

座長 林 慎一 東北大学大学院 医学系研究科 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  
楠岡 英雄 国立病院機構 大阪医療センター 院長  
久原 哲 九州大学大学院 農学研究院 教授  
桑 克彦 日本臨床検査標準協議会 (JCCLS) 理事  
住谷 知明 プレジジョン・システム・サイエンス株式会社 事業開発担当 部長  
橋本 幸二 株式会社東芝 部品材料事業統括部 DNAチップ事業推進統括部  
DNAチップ技術・開発担当 グループ長



## 2. 本年度DNAチップ開発ガイドライン事業の説明資料

「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－遺伝子型（ジェノタイピング）検定用DNAチップに関して－」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）

### 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－遺伝子型（ジェノタイピング）検定用DNAチップに関して－

平成19年5月

経済産業省

#### 目次

1. 概要
  - 1.1 遺伝子型検定用DNAチップとは
  - 1.2 本ガイドラインの目的と範囲
  - 1.3 検査対象と想定されるリスク
2. 測定装置(チップと装置)
  - 2.1 国内外の開発と普及の現状
  - 2.2 原理と構造
  - 2.3 方法
  - 2.4 特異性、感度、ダイナミックレンジ、再現性
  - 2.5 必要とするサンプル・検体、その前処理・保存等、試薬について
  - 2.6 ソフトウェア
  - 2.7 データ処理
  - 2.8 品質管理
3. 評価法
  - 3.1 評価項目
  - 3.2 塩基配列決定法との比較
  - 3.3 データ解析、解析ソフトについて
  - 3.4 有意性の検定
  - 3.5 比較試験・臨床評価試験
  - 3.6 臨床的実効性
  - 3.7 データの管理について
  - 3.8 安全性について
  - 3.9 その他
4. 標準物質
  - 4.1 目的
  - 4.2 外部参照物質に求められる要件
5. 参考文献

## 6. テーラーメイド医療用診断機器（DNAチップ）開発WG委員名簿

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—遺伝子型（ジェノタイプング）検定用 DNA チップに関して—

### 1. 概要

#### 1.1 遺伝子型検定用 DNA チップとは

DNA マイクロアレイチップとは、基板上に多数の DNA の部分配列を高密度に配置、固定したものである。これによってゲノムレベルの網羅的解析や特定のグループに属する多数の遺伝子を一度に解析することが可能となる。遺伝子型検定用 DNA チップとは、その中でも特にゲノム DNA を検討対象として遺伝子の多型や変異などを解析するものをいう。具体的には、各種素材の基板上に、ゲノム DNA 配列をコードする 20 塩基前後から 50~60 塩基ぐらいの短いオリゴプローブを重合、もしくは貼り付けたもの等がある。これらを微小なビーズ上に固定したものなどもあり得る。これらのプローブと検体標品とのハイブリダイゼーションあるいはさらに伸長反応させた結果をレーザー光や電気化学的手法などによって検出する。

#### 1.2 本ガイドラインの目的と範囲

近年、技術的進歩の著しい、DNA マイクロアレイチップ及びその装置は、あらゆる疾患の検査や診断用、あるいは治療法開発用の次世代医療機器として大きく期待されている。一方現在、本法は研究用として急速に普及しつつあるものの、そのデータの信頼性、再現性、標準化など、臨床応用にはまだ問題が多い。そこで医療機器としての DNA チップの開発意欲の向上、機器開発の促進・活性化を目的として、その指標となるようにガイドラインを策定する。また、DNA チップは最終的な診断装置（臨床試験のエビデンスも踏まえたもの）としてのガイドラインは早計と認識し、臨床検査装置としてガイドラインの策定を行う。臨床検査や診断目的で遺伝子型判定 DNA マイクロアレイを用いるにはデータの再現性や高い精度が重要であり、判定ミスや曖昧さを極力排除しなければならない。また、臨床使用上の視点、患者の負担やリスクの軽減なども十分考慮しなければならない。高性能な測定装置の開発だけでなく、データの互換性や分解能、精度の向上のためには標準化が不可欠と考えられ、また評価方法についても指針が必要と思われる。そこで、本ガイドラインは、測定装置、評価法、標準化と大きく 3 つの項目に分けて策定した。

#### 1.3 検査対象と想定されるリスク

検査対象は、遺伝子型検査を希望する一般健常人及び患者であり、疾患の罹患リスクの判定、疾患の診断、治療法の選択等の参考になるデータを供給するものである。正しい遺伝子型検査が行われなければ、個々人に応じた的確な診断、治療が行われな可能性が高まり、誤診断や再発、副作用の増大等に繋がる。一方、遺伝子型検査のみに判断を頼るのは危険であり、他の既存の各種臨床検査結果と医師による観察、診察の情報とを併せて判断すべきである。現時点ではあくまで意思決定のための参考であり、補完資料と捉えるべきである。また、遺伝子型検査結果は重要な個人情報であり、その取り扱いには十分な注意を要する。

### 2. 測定装置(チップと装置)

#### 2.1 国内外の開発と普及の現状

DNA チップでは、DNA の検出に、蛍光方式、電気化学検出方式、質量分析方式、表面プラズモン共鳴方式など様々な方式が用いられている。普及という意味で先行しているのは、蛍光検出方式である。Affymetrix 社や Agilent 社の DNA チップが、アメリカのみならず日本でも市場シェアの多くを占めている。蛍光方式の DNA チップは、従来主に研究用途で用いられてきたが、代謝酵素 (CYP2C19、2D6) の SNPs を判定する DNA チップが FDA で承認され、本格的に診断で用いられる可能性が高まりつつある。国内の DNA チップメーカーも、種々の方式のチップを開発し、様々な用途への展開を目指しているのが現状である。

## 2.2 原理と構造

### (1) DNA の検出原理

DNA の検出方式、装置で検出する蛍光信号や電気化学信号などの出力信号を生み出す機構について技術的に検討する。

(2) チップと装置の構造 DNA チップについては、基板や DNA プローブなどチップを構成する主要素の仕様や形状・サイズなどについても検討する。装置に関しては、装置本体の構成、装置を構成する各構成要素の仕様、機能の概略などについて検討する。

## 2.3 方法

### (1) 検出の概要

プロトコール、即ち検体サンプルの準備から、検出・判定に至る全工程の流れ、特に、チップ・装置に導入する前の工程である、DNA 抽出、DNA 増幅、サンプル DNA のチップ・装置へのセッティング、装置での処理手順、信号から型判定を導く工程について技術的に検討することが必要である。装置での処理は、マニュアル操作と自動操作の区別も明記し、操作におけるリスクについても検討することが望ましい。

### (2) 装置の機能

検出特性に影響を与える可能性の高い、温度制御機構、試薬送液機構、測定系、機械動作機構などは、各機構の動作、性能、役割を技術的に評価することが望まれる。

## 2.4 特異性、感度、ダイナミックレンジ、再現性

### (1) 特異性

他の手法の解析により配列が既知の試料を用い、型判定を実施し一致率を表記する。検査するサンプルは、可能な限り、対象となる全ての対立遺伝子を含むこと。稀な遺伝子型のサンプルを取得できない場合は、ゲノム DNA の混合物、またクローン混合物を使用しても良いが、これらのサンプルの組成は、可能な限り実際の臨床サンプルのタンパク質及び DNA の質や量と類似となるよう設定するべきである。また、交差反応を示す相同遺伝子配列に対する解析特異性に関しては、評価結果から遺伝子型判定に関する安定性について検討することが望ましい。なお、対照となる実験として、「3. 評価法」に詳しく述べられているように、双方向の DNA シーケンシングの結果を利用することが望ましい。不一致があった場合、その結果を説明することが望ましい。なお対照実験は双方向の DNA シーケンシングに限定するものではなく、各変異に対して論文等で一般的に知られている適切な方法でもよい。

### (2) 感度・ダイナミックレンジ

様々な濃度のゲノム DNA について試験を行い、検出限界濃度を判定することが望ましい。遺伝子型判定が所定の精度で行われるような、ゲノム DNA の濃度は明記することが望ましい。またこのゲノム DNA を確保するために必要な臨床サンプルの量を概算すべきである。

### (3) 再現性

DNA チップ、及びその検査システムの再現性は十分に検証すべきである。再現性試験は、以下のような項目について行うことが望ましい。

- ・ アッセイ内、アッセイ間、双方の再現性について検証すること
- ・ 適切なサンプルを使用し、複数の濃度のサンプルを使用すること
- ・ 検査するサンプルを用いて、有意義な再現性を統計学的に判断できるよう検査を実施すべき
- ・ 複数の作業員で、3 箇所以上の施設で実施されること。
- ・ 再現性試験で使用される手順が、添付文書に記載される予定の手順と同様であること
- ・ 複数の製品ロット、複数の器具を使用すること

### (4) 検査の品質管理

適切な陽性コントロール、陰性コントロールを設け、各種コントロールの意義、それらの結果がもたらす管理項目について技術的に検討すべきである。また、検査機器の設定条件に対するモニタリング方法及びフィードバック方法を検討し、所定の条件で検査が実施されていることをどのように管理されているか説明すべきである。各コントロール、モニタリング、フィードバックにより得られる情報から、異常データとその管理方法を想定することが望まれる。

### (5) その他、性能特性に影響する要因

DNA チップを含む検査機器に対する交差汚染には、別検体の混入・増幅産物の混入の二者があり得るが、それぞれの予防に対してとるべき操作環境・設備・手順について技術的に検討し、また、交差汚染を評価するための試験を実施しその結果を残すことが望ましい。サンプルに含まれる潜在的な干渉物質は、必ずしもサンプル調製によって除去できるとは限らず、またサンプル調製、または DNA チップでの検出に干渉する場合もある。したがって干渉物質がアッセイの性能に及ぼす影響について特性評価をすることが望ましい。検査中の各種条件について、その設定根拠、特に型判定に対する安定性について検討すべきである。

## 2.5 必要とするサンプル・検体、その前処理・保存等、試薬について

### (1) 検体・サンプル

DNA を得る検体の種類（例えば血液、口腔粘膜）及びその採取方法、採取量について検討すること。

### (2) サンプルの前処理

検体から DNA を抽出・精製する方法について検討すること。サンプル DNA をなんらかの増幅法で増幅した上で用いる場合には、その増幅法と使用する試薬について検討すること。増幅した DNA をさらに後処理（例えば一本鎖化や断片化）した上で、後段の反応に使用する場合には、その後処理法と使用する試薬について検討すること。

### (3) サンプルの保存法

検体、精製 DNA、増幅 DNA、後処理後 DNA、といったすべての段階のサンプルについて、保管法及び輸送法を検討すること。すなわち、保管・輸送に適した温度と性能を維持できる期間について検討する必要がある。

### (4) 試薬

DNA の抽出・検査など各工程で使用される試薬について、その種類・濃度などに関して検討することが望ましい。試薬を DNA チップと共に提供する場合、再現性、精度等に対する試薬の影響について、プロセスの各段階で検証した結果を残すことが望ましい。試薬を DNA チップと共に提供しない場合には、DNA チップ使用者が適切な試薬を選択できるよう、必要な試薬の仕様及び検査用 DNA の質を評価するための方法・仕様を技術的に検討する。

#### (5) 試薬の保存性・安全性

各工程の反応に使用される試薬の保管法・輸送法についても検討する必要がある。また各工程で使用される試薬の安全性、及び安全な取り扱いに必要な注意事項を検討することが望まれる。

## 2.6 ソフトウェア

### (1) 装置を構成するソフトウェアの概要

装置のソフトウェア構成、その機能、関係性について技術的に検討する。その際、ユーザが直接操作する部分、機器を制御する部分、データの解析を行う部分、データの管理を行う部分等について、分けて記述すると分かりやすい。また、更には、ユーザが操作ミスをした場合の動作、機器に異常が発生した場合の動作、停電発生時・停電復帰時の動作等、正規の操作・動作以外の状況発生時の対応についても検討すべきである。

### (2) ゲノム型判定アルゴリズムの原理と概要

ゲノム型判定アルゴリズムについて検討すること。その際、ゲノム型判定を行うに当たって設定している DNA プローブの種類、各プローブに割り当てているデータ数、型判定に用いる測定データの定義、各プローブの測定データから型判定を行うアルゴリズム、判定に必要な基準値の定義とその設定における統計学的根拠、最終的な判定結果とその信頼度を検討することが望ましい。

## 2.7 データ処理

本装置を用いて取得したデータは、トレーサビリティの観点から、検査日時、検体 ID、DNA チップ及び試薬ロット、検査プロトコル、測定装置の対応が付けられるよう、データ管理されていることが好ましい。

## 2.8 品質管理

### (1) DNA チップ

保存方法、保存期間、安定性など、DNA チップの品質に関わる基本情報、チップに固定する DNA プローブの品質管理について検討すべきである。また、DNA チップの品質管理に関連し、GMP/QMS (ISO13485) などの製造管理/品質管理体制に関しても検討ことが望ましい。

### (2) 検査装置

装置の校正方法、校正（検査）頻度、校正に用いる標準物質、合格規格、交換部品など、検査装置の品質に関わる基本情報、検査装置の品質管理に関連した GMP/QMS (ISO13485) などの製造管理/品質管理体制に関して、検討することが望ましい。

## 3. 評価法

### 3.1 評価項目

当該 DNA チップの評価法としては、以下の項目を含むべきであると考えられる。

#### ①塩基配列決定法との比較

#### ②データ解析、解析ソフトについて

- ③有意性の検定
- ④比較試験・臨床評価試験
- ⑤臨床的実効性
- ⑥データの管理について
- ⑦安全性について

### 3.2 塩基配列決定法との比較

- ・比較に用いた手法とその試験結果について検討することが望ましい。

塩基配列決定法との比較については、原則として目的遺伝子を PCR 法により増幅し、PCR 増幅産物から直接サイクルシーケンス法により塩基配列を決定する方法（ダイレクトシーケンス）により行う。その他の方法として TaqMan 法 (ABI)、Invader 法 (Third Wave)、SnaPshot 法 (ABI)、MassARRAY 法 (Sequenom)、Pyrosequencing 法 (Biotage) 等を用いることができる。

- ・両者の一致率を遺伝子型毎に検討することが望ましい。
- ・比較に用いた試料に関して、以下の記録を残すことが望ましい。

試料の種類、試料の調整あるいは起源、試料数、試料の目的（特異性など）

### 3.3 データ解析、解析ソフトについて

- ・データの解析法、解析評価に用いたソフトウェア、及び統計分析に関して検討することが望ましい。データ処理、解析ソフトについては、詳細を記したソフトウェア説明書を作成する。
- ・失敗事例（遺伝子型の判定不能、器具の故障、試薬の不具合などによるもの）に関しても分析することが望ましい。
- ・一致率の基準としては、他の診断薬での正答率を一応の目安とする。

### 3.4 有意性の検定

- ・分析内及び分析間の再現性を特徴付けられるような試験を設計し、その結果を検討することが望ましい。その際に、以下の点に留意することが望ましい。

-実用での濃度に近い、複数の DNA 濃度における適切な試料（注 1）を使用すること。

（注 1：アレル頻度が非常に小さく、対照試料として必要な量の確保が困難な場合は、の「5）比較試験・臨床評価試験」と同様に、合成試料を用いた検定試験を行っても良い。）

-検査現場で実際に用いられる試料（全血、口腔内採取等）から処理すること。

-複数の操作者いる、3 箇所以上の現場を含むこと。

-その他、一般的な臨床生化学検査での再現性試験に準じること。

-測定サンプル組成及び DNA 濃度に近い陽性対照及び陰性対照を用いて調べること。

### 3.5 比較試験・臨床評価試験

本項目については平成 18 年度「DNA チップを用いた遺伝子型判定装置に関する評価指標」を参照のこと（参考文献 7）。

### 3.6 臨床的実効性

本項目については平成 18 年度「DNA チップを用いた遺伝子型判定装置に関する評価指標」を参照のこと（参考文献 7）。

### 3.7 データの管理について

・測定の実データは、基本的にはイメージファイルで保存する。また、データベースとしては、リレーショナルデータベースを導入する。なお、信号の検出・分析、データ保存については、プライバシーとセキュリティを十分に確保する。

### 3.8 安全性について

- ・遺伝子型の同定に失敗した場合、あるいは遺伝子型同定結果の解釈に失敗した場合のリスクを評価し、その際に用いたリスク分析手法についても検討すべきである。
- ・この種の検査によってもたらされる情報は、医師による日常的な監視と併せて、診療上の意思決定を補完する目的においてのみ利用されるべきである。
- ・検体からの感染などの危険性に対する対策を講じる。
- ・検体からのコンタミネーションを回避するための対策を講じる。

### 3.9 その他

・本機器は使用目的が限定されている一方、臨床試験等での早期の利用が要望されていることなどを鑑み、承認審査にあたっては、薬剤におけるオーファン・ドラッグの取扱いのように、優先的な取扱いが望まれる。

## 4. 標準物質

### 4.1 目的

遺伝子型決定用 DNA アレイ開発の各フェーズに応じて外部参照物質に求められる要件を示し、該開発品を用いた SNP 解析データの信頼性を向上させることを目的とする。

### 4.2 外部参照物質に求められる要件

DNA アレイ開発に用いられる外部参照物質には、特性の異なる様々なアレイ技術の精密性評価・正確性評価・結果表示のためのアルゴリズム検討や（一次標準品）、該開発品製造時のトレーサビリティの確認やルーチン検査における精度管理（二次標準物質）にも適用可能な性能が求められる。従って外部参照物質の選定に当たっては以下の方法論的課題を考慮すべきである。

#### 4.2.1 外部参照物質の選定

##### (1) 一次標準品の選定

該開発品が検出対象とする SNP の両アレルのホモ型・ヘテロ型を網羅するサンプルによる評価が求められるため、一次標準品には対象 SNP を含む複数のヒトゲノムサンプルを使用することを推奨する。但し、出現頻度が稀なアレルのホモ型については必ずしも準備しなくてもよい。

##### (2) 次標準物質の選定

解析対象のSNPを検出できることが一次標準品を用いた開発の過程で確かめられている該開発品を市販のために製造する場合、トレーサビリティを確認するために二次標準物質を使用する。二次標準物質には対象遺伝子のうち、ヒト染色体遺伝子よりも安定性に優れ、増産が可能であるプラスミドDNAや増幅産物が適用され、該開発品の性能評価が可能な部分の遺伝子配列が含まれていれば良い。全配列長などの仕様は被評価対象開発品の特性に合わせて開発者により決定されて差し支えないが、統一された測定条件（細胞溶解用緩衝液、プロテアーゼ、制限酵素など、抽出試薬に関する品質管理方法及びDNAの標準処理手順マニュアル）が設定されるべきである。

#### 4.2.2 外部参照物質の管理

##### (1) 品質管理

一次標準品は選定時にDNAシーケンシングなどの方法により配列を確認する。一次標準品を細胞培養などにより複製する場合は、複製ロット毎に遺伝子配列の確認を行うことにより相同性を担保する。二次標準物質は大腸菌や遺伝子増幅法による複製を経て使用されるが、複製を行う場合には適切な頻度で遺伝子配列が確認されなければならない。

##### (2) 純度

DNAの合成については、ホスホアミダイト法などの一般的な方法を行い、目的とした遺伝子配列が合成されていることを質量分析(TOF-MS)やHPLC、電気泳動法により確認する。

##### (3) 濃度単位

外部参照物質を感度試験に用いる場合には、核酸定量法により求められた既知濃度（理論値）の標準物質を用いて希釈検体を作製し、検出感度の検定を行う。尚、核酸定量は吸光度法(OD260)により実施する。

#### 4.2.3 外部参照物質の入手

CDCのGenetic Testing Reference Material Coordination Programにおいてreference materialとして確立された細胞株を、国内公的機関、例えば産業総合研究所がCoriell医学研究所を通じて入手し、保存及び管理を行い、該開発品の機能評価を受託業務として実施する。尚、ヒトゲノムサンプルの保存中又は培養による後天的変異を監視するための定期的な検査も管理業務に含めるものとする。（参考：Genetic Testing Reference Material Coordination Program (GeT-RM)は、遺伝子検査におけるQC、研究、検定試験や測定データの検証に適した参照物質を研究者が利用できるよう、CDC主導の基に設立された綱領である。（文献5））

#### 5. 参考文献

- 1) Guidance for Industry and FDA Staff, Class II Special Controls Guidance Document: Drug Metabolizing Enzyme Genotyping System. U.S. Food and Drug Administration.
- 2) 血液製剤のウイルスに対する安全性確保を目的とした核酸増幅検査（NAT）の実施に関するガイドラインについて：平成16年8月3日 薬食発第0803002.
- 3) The First Genetic Testing Quality Control Materials Program (GTQC) Expert Panel Meeting, November 29, 2005, Turnhout, Belgium.
- 4) PCR プライマーの合成と精製：1997年6月15日, 共立出版.
- 5) Genetic Testing Quality Control Materials Program-Development of verified QC materials for genetic testing, April 5, 2005.



6) The Condensed Protocols, 467.

7) 平成18年度テーラーメイド医療用診断機器審査ワーキンググループ検討報告書「DNA チップを用いた遺伝子型判定装置に関する評価指標」.

6. テーラーメイド医療用診断機器（DNAチップ）開発WG委員名簿（※は座長、五十音順、敬称略）

油谷 浩幸 東京大学 先端科学技術研究センター 教授

楠岡 英雄 独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター副院長（生体医工学会推薦）

桑 克彦 筑波大学大学院 人間総合科学研究科 助教授

源間 信弘 株式会社東芝 研究開発センター 技監

佐藤 宰 第一化学薬品(株) 研究開発統括部国際開発部企画開発グループ長

※林 慎一 東北大学医学部 保健学科分子検査学分野 教授

山藤 清隆 財団法人かずさDNA 研究所 新事業開発委員開発WG事務局

木山 亮一（独）産業技術総合研究所 シグナル分子研究ラボ 主任研究員

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）

## 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）



©医療機器ガイドライン事業実務委員会/AIST  
このファイルの内容は、クリエイティブ・コモンズ・ライセンス 表示 3.0のもとに、引用、抜粋、再配布、翻案等の二次利用を許可します

独立行政法人 産業技術総合研究所

## 医療機器ガイドライン事業とは

- 技術はありながら、国内で製品化されない分野（例）



- 開発のピットフォール
- 評価すべき事項



**ビジネスリスクの予見困難**



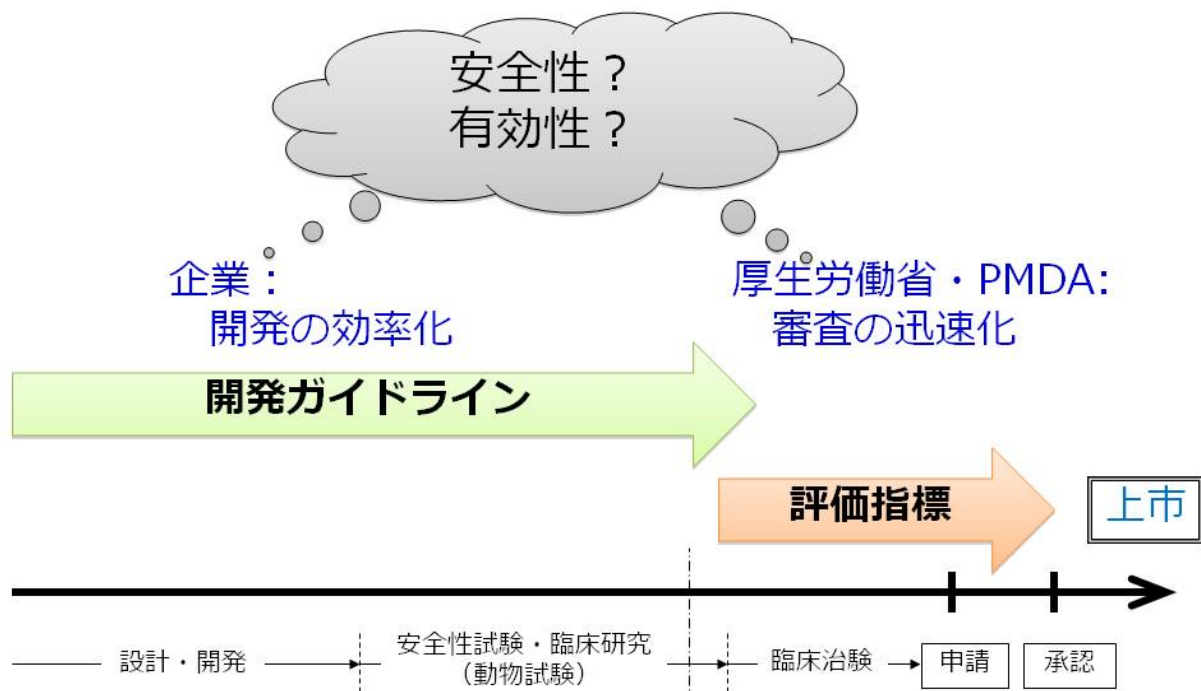
- ガイドラインを道しるべとして、開発の迅速化、審査の円滑化をはかり、リスクの予見可能性を高める
- 経済産業省と厚生労働省の共同事業

独立行政法人 産業技術総合研究所

## 医療機器ガイドラインは二分冊



## 開発ガイドライン／評価指標の守備範囲



# WGメンバー構成



## 開発WG

**委員**  
国内有識者  
企業専門家

**オブザーバー**  
経済産業省  
NEDO  
PMDA(品質管理部基準課)  
国立衛研(審査WG事務局)

**開発WG事務局**  
産業技術総合研究所

## 審査WG

**委員**  
国内有識者

**オブザーバー**  
厚生労働省  
PMDA(医療機器審査部)  
PMDA(品質管理部基準課)  
産総研(開発WG事務局)

**審査WG事務局**  
国立医薬品食品衛生研究所

## 開発ガイドラインおよび評価指標

(平成17年度～平成25年度)

医療機器開発ガイドライン(開発のための)	医療機器評価指標(審査のための)
高機能人工心臓システム(和文・英文)(H19.5) DNAチップ(和文・英文)(H19.5) 遺伝子発現解析用DNAチップ(和文・英文)(H24.8) 遺伝子発現解析用DNAチップ[改訂版](和文)(H25.3) 遺伝子発現解析用DNAチップに関する標準仕様書(TS)案(和文) ナビゲーション医療分野共通部分(和文・英文)(H20.6) 骨折修復支援システム(和文)(H20.6) 脳腫瘍焼灼レーザシステム(和文)(H20.6) ナビゲーション医療機器の位置的性能の品質担保(和文)(H22.11) トレーニングシステム(和文・英文)(H24.8) ナビゲーション医療分野共通部分[改訂版](案)(和文) 次世代(高機能)人工股関節(和文・英文)(H20.6) ハイブリッド型人工骨・骨補填材(和文・英文)(H20.6) カスタムメイド骨接合材料(和文・英文)(H22.11) 高生体適合性(カスタムメイド)人工股関節(和文・英文)(H24.8) 高生体適合性(カスタムメイド)人工膝関節(和文)(H25.3) 高生体適合性(カスタムメイド)人工足関節(案)(和文) ヒト細胞培養加工装置についての設計(和文)(H20.6) ヒト細胞培養加工装置についての設計[改訂版](和文・英文)(H22.2) 除染バスボックス設計(和文・英文)(H22.11) 無菌接続インターフェース設計(和文・英文)(H24.8) 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(和文・英文)(H25.3) ヒト細胞自動培養加工装置についての設計(案)(和文) ヒト細胞培養工程の操作手順変更における互換性確認(案)(和文) 自己由来細胞操作のチェンジオーバー(案)(和文) 植込み型神経刺激装置(和文・英文)(H22.11) コンピュータ検出支援装置の性能評価項目(案)(和文) コンピュータ検出支援装置におけるソフトウェア品質管理(和文) コンピュータ診断支援装置におけるソフトウェア設計・開発管理(和文・英文)(H25.3) CAD(コンピュータ診断支援装置)の性能評価(案)(和文) 軟骨再生における性能評価技術(案)(和文) ロボット技術を用いた活動機能回復装置(案)(和文) 下肢活動機能回復装置性能項目(案)(和文) 外科手術用低侵襲プラズマ止血装置(案)(和文) 法規制対象外のヘルスソフトウェア開発に関する基本的考え方(和文)(H26.7)	次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標 (H20.4/4) 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 (H20.4/4) RNAプロファイリングに基づく診断装置の評価指標 (H24.11/20)  骨折修復支援装置に関する評価指標 (H22.1/18) 関節手術支援装置に関する評価指標 (H22.1/18) 軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置に関する評価指標 (H22.5/28)  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 (H22.12/15) 整形外科用カスタムメイド人工股関節に関する評価指標 (H23.12/7) 整形外科用カスタムメイド人工股関節に関する評価指標 (H24.11/20) 可動性及び安定性を維持する脊椎インプラントに関する評価指標(H26.9/12) 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(H26.9/12)  重症心不全細胞治療用細胞シートに関する評価指標 (H22.1/18) 角膜上皮細胞シートに関する評価指標 (H22.1/18) 角膜上皮細胞シートに関する評価指標 (H22.5/28) 歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標 (H23.12/7) 自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標 (H25.5/29) 同種iPS(様)細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標(H26.9/12)  神経機能修飾装置に関する評価指標 (H22.12/15)  コンピュータ診断支援装置に関する評価指標 (H23.12/7)  関節軟骨再生に関する評価指標 (H22.12/15) 活動機能回復装置に関する評価指標 (H25.5/29)  重症下肢虚血疾患治療用医療機器の臨床評価に関する評価指標 (H25.5/29)
策定35件: ガイドライン30件、改訂4件、標準仕様書1件 改定後のガイドライン数: 30件	22件

医療機器開発ガイドラインの公表[http://www.metigo.jp/policy/mono\\_info\\_service/service/iryou\\_fukushi/](http://www.metigo.jp/policy/mono_info_service/service/iryou_fukushi/)

次世代医療機器評価指標として発出された通知  
<http://dmd.nhs.go.jp/jisedai/tsuchi/index.html>

2014年9月現在



## 開発WG・普及活動WGの活動(平成26年度)



対象分野	課題名	検討予定課題
再生医療	ヒト細胞製造システム	ヒト細胞培養の自動化導入に関する開発ガイドライン案を策定する。
体内埋め込み型材料	高生体適合性(カスタムメイド)股・膝関節以外の関節インプラント	股・膝関節以外の関節に対するカスタムメイドインプラントに関する開発ガイドライン案を策定する。
	高生体適合性(カスタムメイド)脊椎インプラント	脊椎に対するカスタムメイドインプラントに関する開発ガイドライン案を策定する。
	積層造形医療機器	積層造形(3Dプリンター)技術を用いたインプラントに関する開発ガイドラインを検討する。
プラズマ応用技術	プラズマ処置機器	内視鏡手術にて使用するプラズマを原理とする止血装置に関する開発ガイドライン案を策定する。
ナビゲーション医療	PDT機器	PDT(光線力学療法)に関する開発ガイドライン案を策定する。
	再発食道がんPDT機器トレーニング	再発食道がんを対象とするPDT機器のトレーニング開発に関する開発ガイドライン案を策定する。
普及活動WG		
テーラーメイド医療用診断機器	遺伝子発現解析用DNAチップ	

○産業の活性化：医療機器開発のための支援(開発ガイドライン等に関するセミナー)

○標準化戦略(試験法の策定など)への寄与

独立行政法人 産業技術総合研究所



## 医療機器ガイドライン活用セミナー

参加費  
無料

主催：経済産業省・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commons、ヘルスソフトウェア推進協議会、日本医療機器学会、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(一部依頼中)

### 診断用DNAチップ

#### 関連ガイドライン解説セミナー

日時：2014/12/02

会場：AP東京八重洲通り

概要：個別化医療、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。

### ヘルスソフトウェア

#### 開発ガイドライン入門セミナー

日時：2014/12/22

会場：東大工学部2号館

概要：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る。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する。

H27/1/29  
関西開催!

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

独立行政法人 産業技術総合研究所

8

## ガイドラインの例とインパクト

独立行政法人 産業技術総合研究所

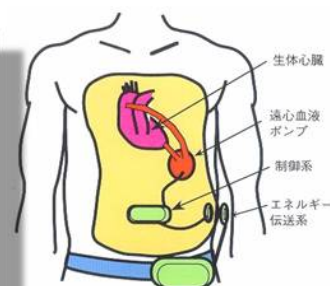
## 開発ガイドラインに規定される評価項目

－人工心臓の例－

### 【評価項目】

- |                                |                 |
|--------------------------------|-----------------|
| (1) 意図する使用目的                   | (9) 素材安全性       |
| (2) 想定する使用環境及び人的要因             | (10) 生体適合性      |
| (3) ポンプ流体性能                    | (11) 動物実験       |
| (4) 発熱特性                       | (12) 信頼性(耐久性試験) |
| (5) 電気的安全性                     |                 |
| (6) 電磁環境両立性(EMC)               |                 |
| (7) 機器制御・モニタ                   |                 |
| (8) 流入出コンデュイット・人工血管・人工心臓弁・心房カフ |                 |

- ANNEX A 完全置換型人工心臓への補足  
 ANNEX B 耐久性試験への補足  
 ANNEX C 自宅復帰に関する補足



- ・ 臨床試験に関する規定：「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」  
 (厚生労働省 薬食機発第0404002号 H20.4.4)
- ・ 関連する国際標準：ISO 14708-5 Implants for surgery-circulatory support devices, 2010

独立行政法人 産業技術総合研究所



## 埋込み型補助人工心臓 2 機種

(DuraHeart 及び EVAHEARTが2010年12月薬事承認)

テルモ  
DuraHeart



サンメディカル  
技術研究所  
EVAHEART



欧州臨床試験 33例  
国内臨床試験 6例  
で承認 (治験届から2年半)

国内パイロット試験 3例  
国内ピボタル試験 15例  
で承認 (治験届から6年)

評価指標のAnnexとして、非臨床試験の必要項目 (耐久試験、動物試験など) や、臨床試験としてパイロット試験5例、ピボタル試験15例を明示

独立行政法人 産業技術総合研究所

## DuraHeart & EVAHEART承認までの足跡

- 2004 DuraHeart 欧州治験開始 (33例)
- 2005 EVAHEART 国内治験開始 (18例)
- 2007.5 経産省 高機能人工心臓開発ガイドライン制定**
- 2008.4 厚労省 高機能人工心臓臨床評価指標通知発出**
- 2008 DuraHeart 国内治験開始 (6例)
- 2009.1 EVAHEART 承認申請
- 2009.9 DuraHeart 承認申請
- 2009 胸部外科学会等 6 学会 1 研究会による  
「植込型補助人工心臓実施基準案」提出**
- 2010 「植込型補助人工心臓実施基準管理委員会」  
(施設・医師認定) 設立**
- 2010 早期承認及び保険収載の署名 (7万人)**
- 2010.11.19 部会承認 (治験届から6年、2年半)
- 2010.12.08 薬事承認、実施基準施行

## 人工心臓の成功要因

### なぜ早期承認できたか

- 「早く承認する以外の選択肢はない」世論形成
  - 患者団体の要望
- 三点セット
  - 医療機器ガイドライン（治験症例数を明記）
  - 実施基準（申請と前後して提案）
  - 実施基準管理委員会（基準を運用する組織）
- 見えない要因
  - 産学官＋患者の一体感
  - オープンな議論
    - 関係者が開発状況・治験状況について知悉
    - 治験契約時の契約書で、「臨床成績は秘密保持の対象としない」明記




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）

経済産業省委託

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回委員会

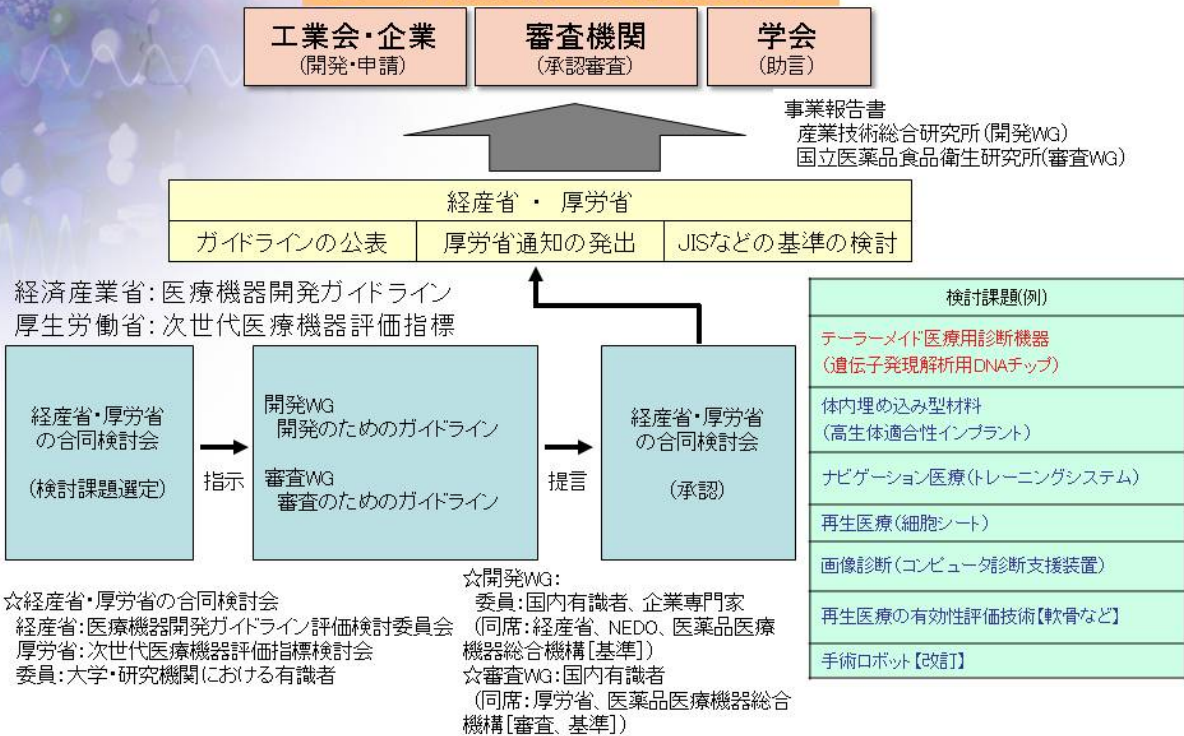
DNAチップ開発ガイドライン事業の説明

 産業技術総合研究所  
バイオメディカル研究部門  
木山亮一

2014年10月28日

ガイドライン作成及び公表のプロセス

効率的な機器開発・迅速な承認審査



## 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
- ・ 他の方で代用できる場合が多い (PCR法など)
- ・ がんの遺伝子型判定にも利用可 (開発段階)

### 特徴

### 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
- ・ IVDMA (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

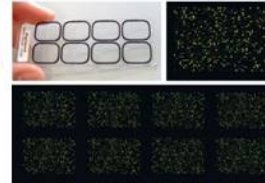
#### AmpliChip CYP450 (ロシュ・ダイアグノスティクス)



- ・ 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)

### 技術・製品例

#### 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)。

#### クリニチップHPV (東芝など)



DNAチップカセット



医療用DNA検査装置

- ・ 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

#### 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)。

## 海外技術動向

### MAQCプロジェクトの概要 (MAQC-I~IV)

MAQCプロジェクト (2005~) ホームページ : <http://www.fda.gov/>

DNAチップの標準化を進めるために、2005年に設立された、米FDA主導で51の大学・企業などからなるマイクロアレイ品質管理 (MAQC) コンソーシアムが進めるプロジェクト。

	プロジェクトテーマ	成果
MAQC-I 2005~2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ プラットフォーム間差・互換性</li> <li>◆ 各種統計解析法で同定された発現遺伝子の差を評価</li> <li>◆ 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</li> </ul>	Nature Biotechnology (2006)
MAQC-II 2007~2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 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の開発方法、検証方法の評価</li> <li>◆ ゲノム研究の再現性→新規FDAガイドラインの開発に貢献</li> </ul>	Nature Biotechnology (2010) Pharmacogenomics Journal (2010)
MAQC-III 2009~2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ SEQC (sequencing quality control) 次世代シーケンサーの技術性能評価</li> <li>◆ RNA・DNA解析の情報解析法の特長と限界を評価</li> </ul>	2013年2月? Nature Biotechnology へ投稿予定
MAQC-IV 2013~	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 患者特異的ゲノム情報の精度</li> <li>◆ 深刻な薬物副作用を及ぼす特異的状況回避</li> </ul>	

4

バイオチップコンソーシアム調査



# A comprehensive assessment of RNA-seq accuracy, reproducibility and information content by the Sequencing Quality Control Consortium

SEQC/MAQC-III Consortium\*

Nat Biotechnol. 2014 Sep;32(9):903-14.

## RNA-Seqの性能評価

### 【プラットフォーム間の比較、及び、マイクロアレイ、qPCRとの比較】

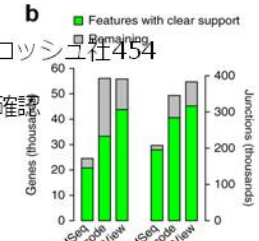
- ・プラットフォーム：イルミナ社HiSeq、ライフテクノロジーズ社SOLiD、ロッシュ社454

### 【ジャンクションの検出】

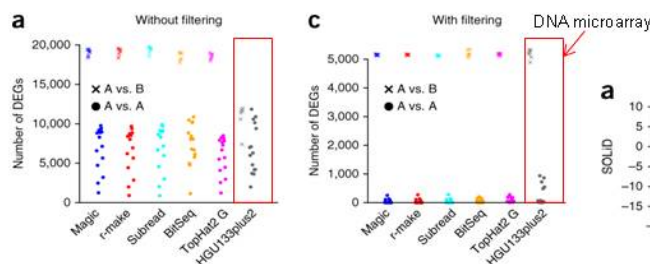
- ・アノテーションされていないジャンクションの検出：80%以上をqPCRで確認

### 【差別的発現プロファイリング】

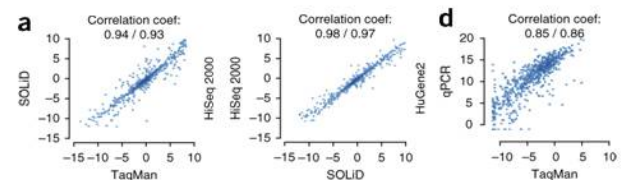
- ・フィルターを通すと全施設、全プラットフォームで正確
- ・RNA-Seqとマイクロアレイは異なる値を示す
- ・3方法で遺伝子特異的な偏りを示す
- ・測定性能はプラットフォームと分析法により異なる
- ・転写プロファイリングの差は大きい



ジャンクションの検出



プラットフォーム、DNAチップ間の比較



転写プロファイルの比較

## SPIDIA動向について

### SPIDIAとは

- ・「Standardisation and improvement of generic pre-analytical tools and procedures for in vitro diagnostics」の略
- ・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）
- ・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
- ・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（診断用DNAチップの精度に影響）
- ・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

### なぜSPIDIAが始まったのか

- ・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
- ・これらの分子のプロファイルは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
- ・検体の調製、取扱い、標準化、保管にはガイドラインが必要
- ・SPIDIAではガイドライン、標準化プロトコル、プレアナリシスツールの提供が目標

### SPIDIAの活動

- (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
  - ・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
- (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
  - ・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
- (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
- (4) ニュースレターによりプロジェクトの進展を公表（最新版：2013年3月号）



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

F. Malentacchi <sup>a,\*</sup>, M. Pazzagli <sup>a</sup>, L. Simi <sup>a</sup>, C. Orlando <sup>a,1</sup>, R. Wyrich <sup>b</sup>, C.C. Hartmann <sup>b</sup>, P. Verderio <sup>c</sup>, S. Pizzamiglio <sup>c</sup>, C.M. Ciniselli <sup>c</sup>, A. Tichopad <sup>d,e,f</sup>, M. Kubista <sup>e</sup>, S. Gelmini <sup>a</sup>

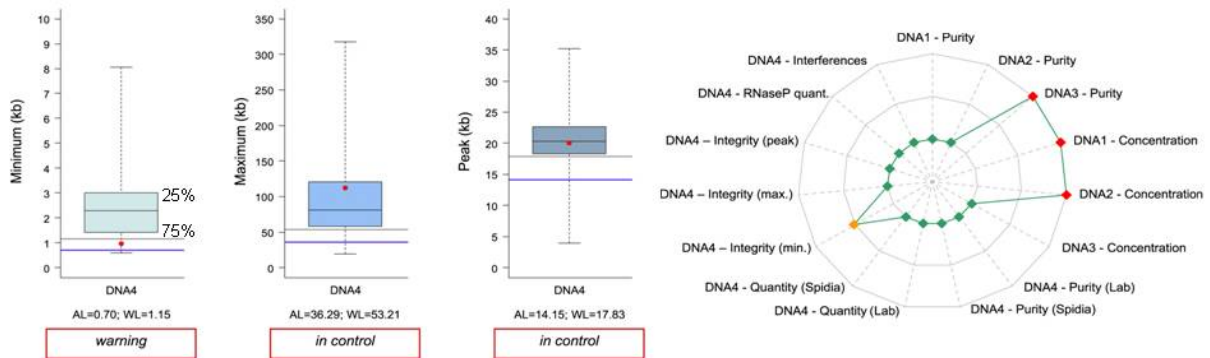
Clin Chim Acta. 2013 Sep 23;424:274-86.

**【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 <sup>a</sup>	65	35.52
One out of control performance and/or one or more missing <sup>b</sup>	70	38.25
Two or more out of control performance with or without missing <sup>c</sup>	48	26.23
Total of participants laboratory	183	100.00

#### 研究室のパフォーマンスを採点



### SPIDIA-RNA: First external quality assessment for the pre-analytical phase of blood samples used for RNA based analyses

M. Pazzagli <sup>a,\*</sup>, F. Malentacchi <sup>a</sup>, L. Simi <sup>a</sup>, C. Orlando <sup>a</sup>, R. Wyrich <sup>b</sup>, K. Günther <sup>b</sup>, C.C. Hartmann <sup>b</sup>, P. Verderio <sup>c</sup>, S. Pizzamiglio <sup>c</sup>, C.M. Ciniselli <sup>c</sup>, A. Tichopad <sup>d,e,f</sup>, M. Kubista <sup>e</sup>, S. Gelmini <sup>a</sup>

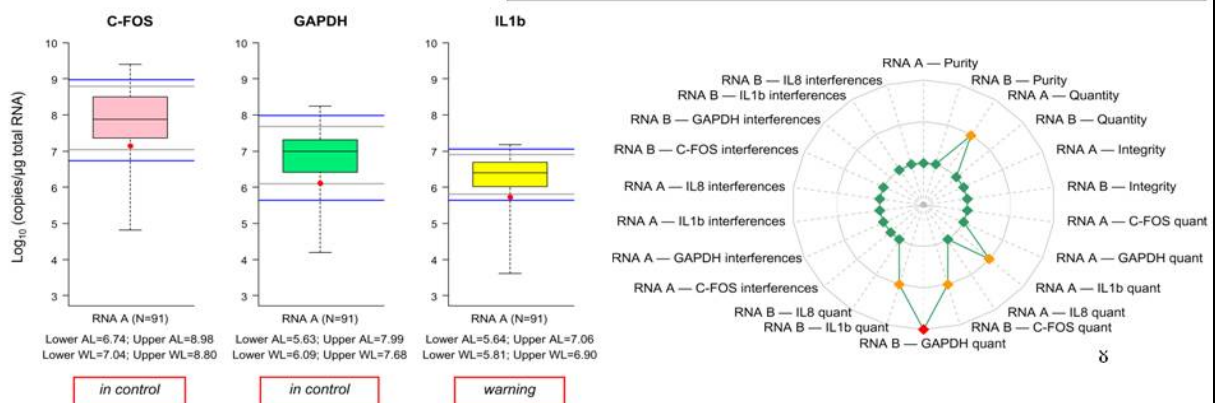
Methods. 2013 Jan;59(1):20-31.

**【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) を策定  
 血液検体を送り、RNAを調製後、  
 回収しRT-qPCRで検証  
 27国の102研究室の評価  
 c-fos、IL-1β、IL-8、GAPDHを定量

**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	24	25.81
One out of control performance and/or one or more missing	38	40.86
Two or more out of control performance with or without missing	31	33.33
Total	93	100.00

#### 研究室のパフォーマンスを採点





## 体外診断薬

- ・体外診断薬（薬事法では「体外診断用医薬品」）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」。
- ・体外診断薬は、医療機器規制国際整合化会議（GHTF。日本、EU、アメリカ合衆国、カナダ、オーストラリアによって構成。）の定義では医療機器になるが、日本の薬事法では医薬品扱い。
- ・ただし、体外診断薬は、医療機器同様の認証制度が導入されているほか、規制はGHTFの定義にあわせて医療機器同様に扱われている。

### 単一の遺伝子の状態を検査する



インフルエンザウイルスの迅速測定キット「クイックナビ™-Flu」

大塚製薬株式会社が販売する、感染症分野の体外診断用医薬品。イムノクロマト法を用いて、鼻腔拭い液又は鼻腔吸引液中のインフルエンザウイルス抗原を、迅速かつ特異的に検出することが可能な測定キット。ウイルスの検出を8分以内で最終判定することが可能。「クイックナビシリーズ」では、インフルエンザウイルス、アデノウイルス、ノロウイルス、及び、RSVを対象とした測定キットを販売。

### 複数の遺伝子の状態を検査する



MammaPrint（蘭国Agendia社）：乳癌診断用DNAチップ。  
 ・細胞周期、浸潤、転移、血管新生などに関わる遺伝子70個を同時に測定し、特別のアルゴリズムを用いて、遠隔転移リスクをスコアで示す。  
 ・FDA承認（2007年2月6日）。

## 薬事法等の一部を改正する法律案の概要

資料4-1

医薬品、医療機器等の安全かつ迅速な提供の確保を図るため、添付文書の届出義務の創設、医療機器の登録認証機関による認証範囲の拡大、再生医療等製品の条件及び期限付承認制度の創設等の所要の措置を講ずる。

### I 法律案の概要

「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）」は平成26年11月25日に施行される。

#### 1 医薬品、医療機器等に係る安全対策の強化

- (1) 薬事法の目的に、保健衛生上の危害の発生・拡大防止のため必要な規制を行うことを明示する。
- (2) 医薬品等の品質、有効性及び安全性の確保等に係る責務を関係者に課す。
- (3) 医薬品等の製造販売業者は、最新の知見に基づき添付文書を作成し、厚生労働大臣に届け出るものとする。

#### 2 医療機器の特性を踏まえた規制の構築

- (1) 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する。
- (2) 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する。
- (3) 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・認証等の対象とする。
- (4) 医療機器の製造業について、許可制から登録制に簡素化する。
- (5) 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、合理化を図る。

#### 3 再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築

- (1) 「再生医療等製品」を新たに定義するとともに、その特性を踏まえた安全対策等の規制を設ける。
- (2) 均質でない再生医療等製品について、有効性が推定され、安全性が認められれば、特別に早期に、条件及び期限を付して製造販売承認を与えることを可能とする。

#### 4 その他

薬事法の題名を「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」に改めるほか、所要の改正を行う。

医療機器は短いサイクルでバージョンアップされることが多いので、別品目として審査を受けたり一部変更承認を得たりしては市場化するまでに時間を要することから、医薬品の規制と分けた。

### II 施行期日





公布の日から1年を超えない範囲内において政令で定める日

医薬品医療機器総合機構

1

# 医療機器の分類と規制

小 ← リスク → 大

国際分類 (注1)	クラス I	クラス II	クラス III	クラス IV
具 体 例	不具合が生じた場合でも、 <u>人体へのリスクが極めて低い</u> と考えられるもの  (例) 体外診断用機器、鋼製小物 (メス・ピンセット等) X線フィルム、歯科技工用品  	不具合が生じた場合でも、 <u>人体へのリスクが比較的低い</u> と考えられるもの  (例) MRI装置、電子内視鏡、消化器用カテーテル、超音波診断装置、歯科用合金  	不具合が生じた場合、 <u>人体へのリスクが比較的高い</u> と考えられるもの  (例) 透析器、人工骨、人工呼吸器  	患者への侵襲性が高く、不具合が生じた場合、 <u>生命の危険に直結する恐れ</u> があるもの  (例) ペースメカ、人工心臓弁、ステントグラフト  
	業事法の分類	一般医療機器	管理医療機器	高度管理医療機器
規制	届出	第三者認証(注2)	法改正で拡充	大臣承認(PMDAで審査)

(注1) 日米欧豪加の5地域が参加する「医療機器規制国際整合化会合(GHTF)」において平成15年12月に合意された医療機器のリスクに応じた4つのクラス分類の考え方を業事法に取り入れている。

(注2) 厚生労働大臣が基準を定めたものについて大臣の承認を不要とし、あらかじめ厚生労働大臣の登録を受けた民間の第三者認証機関(現在13機関)が基準への適合性を認証する制度。

医薬品医療機器総合機構

8

## ガイドラインに関連する活動

地域	ガイドライン	時期	内容等
欧州	SPIDIAプロジェクト	2008-	前処理過程の標準化
米国	MAQC I-IV	2005-	マイクロアレイ測定の標準化
	IVDMIAガイドライン	2007	Draft Guidance for Industry, Clinical Laboratories, and FDA In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assays (IVDMIA)
	乳がん予後予測ガイドライン	2007	Class II Special Controls Guidance Document; Gene Expression Profiling Test System for Breast Cancer Prognosis 2007
	PGxデータ提出ガイドライン	2007	
日本	遺伝子型検定用DNAチップ (経済産業省)	2007.5	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-遺伝子型 (ジェノタイプ) 検定用DNAチップに関して-
	遺伝子型判定用DNAチップ (厚生労働省)	2008.4	次世代医療機器評価指標の公表について-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-
	遺伝子発現解析用DNAチップ (経済産業省)	2012.8	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
	遺伝子型判定用DNAチップ (厚生労働省)	2012.11	RNAプロファイリングに基づく診断装置の評価指標
OECD	分子遺伝学的検査における質保証に関するガイドライン	2007	OECD GUIDELINES FOR QUALITY ASSURANCE IN MOLECULAR GENETIC TESTING
ISO	GMO検出	-	Methods of analysis for the detection of genetically modified organisms and derived products
	マイクロアレイ解析	2010-	NWIP-CD : General definitions and requirements for microarray detection of specific nucleic acid sequences

バイオチップコンソーシアム調査



## 平成18年度開発WG成果（平成19年5月）

「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-遺伝子型（ジェノタイプ  
） 検定用DNAチップに関して資料7-3

経済産業省ホームページにて公開：

[http://www.meti.go.jp/policy/mono\\_info\\_service/service/iryou\\_fukushi/index.html](http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/service/iryou_fukushi/index.html)

### (A) 測定装置(DNAチップと解析装置)の諸特性

- A-1 測定装置の特異性など
1. 特異性
  2. 感度・ダイナミックレンジ
  3. 再現性
  4. 検査の品質管理
  5. その他、性能特性に影響する要因に関する記載
- A-2 サンプル・検体、その前処理・保存等、試薬
- A-3 ソフトウェア（解析、判別）
- A-4 データ処理
- A-5 品質管理

### (B) 評価法

- B-1 評価項目
- ①塩基配列決定法との比較
  - ②データ解析、解析ソフトについて
  - ③有意性の検定
  - ④比較試験・臨床評価試験
  - ⑤臨床的実効性
  - ⑥データの管理について
  - ⑦安全性について
- B-2 塩基配列決定法との比較
- B-3 データ解析、解析ソフトについて
- B-4 有意性の検定
- B-5 データの管理について
- B-6 安全性について

### (C) 標準物質

- C-1 外部参照物質に求められる要件
- C-2 外部参照物質の測定、管理、入手

## 平成23年度開発WG成果（平成25年3月）

「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」  
資料7-1

### 1. 概要

- 1.1 遺伝子発現解析用DNAチップ
- 1.2 本ガイドラインの目的と範囲
- 1.3 検査対象とリスク
- 1.4 先行事例
- 1.5 測定システム

### 2. 測定装置(チップと装置)

- 2.1 原理と構造
- 2.2 方法
- 2.3 特異性、感度・ダイナミックレンジ、再現性等について
- 2.4 必要とするサンプル・検体、その前処理・保存法、  
試薬等について
- 2.5 ソフトウェア
- 2.6 データ処理
- 2.7 品質管理

### 3. 評価法

- 3.1 評価項目
- 3.2 他の発現解析手法との比較
- 3.3 データ解析、解析ソフト
- 3.4 妥当性の確認
- 3.5 臨床性能試験
- 3.6 判定アルゴリズム
- 3.7 データの管理
- 3.8 安全性

### 4. 標準物質

- 4.1 目的
- 4.2 標準物質に求められる要件

## 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 平成25年度活動内容

### 開発WGメンバー構成(13名)

久原 哲	九州大学大学院 農学研究院 教授（座長）
秋山 英雄	東レ株式会社 新事業開発部門 主席部長
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	東洋鋼鉄株式会社 技術企画部技術企画グループ グループリーダー
楠岡 英雄	国立病院機構 大阪医療センター 院長
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
橋本 幸二	（株）東芝 部品材料事業統括部DNAチップ事業推進統括部 グループ長
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 マーケティング部 マーケティング スペシャリスト

### 平成25年度の活動

- ・普及活動WG委員会：2回開催（平成25年11月13日、平成26年2月26日）
- ・ガイドラインの普及活動としてセミナー開催と解説書作成を検討
- ・話題提供：「遺伝子発現解析用DNAチップ開発の最新動向」、「Affymetrix会社紹介」、「アジレントが提供するゲノミクスツールのご紹介」
- ・第13回合同検討会において成果を報告

14

# 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 平成26年度活動内容(計画)

## 開発WGメンバー構成(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 主席部員
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	東洋鋼鉄株式会社 技術企画部技術企画グループ グループリーダー
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
外川 直之	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 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
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 事務局長代理
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
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 マーケティング部 マーケティング スペシャリスト

## 平成26年度の活動予定

- ・普及活動WG委員会：2回開催（平成26年10月28日、平成26年予定）
- ・ガイドラインの普及活動としてセミナー開催と解説書作成を検討
- ・セミナー開催：平成26年12月2日(火)

15

資料6

## DNAチップガイドラインの普及活動

「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」

### 1. DNAチップとは

1. 1. DNAチップとは
1. 2. 診断用DNAチップの開発と問題点
1. 3. DNAチップに関わるガイドラインと国際標準

### 2. 遺伝子検査技術動向

2. 1. 遺伝子検査技術全体の動向（分担：中江）
2. 2. DNAチップ技術の動向（分担：的場）

### 3. DNAチップに関する技術

3. 1. 測定装置(チップと装置)
  - ・遺伝子型(ジェノタイプ) 検定用DNAチップ  
(項目) 原理、構造および検出方法/サンプルおよび検体/試薬およびサンプルの前処理・保存方法/特異性、感度、ダイナミックレンジおよび再現性/データ解析用ソフトウェアおよびデータ処理方法/品質管理方法
  - ・遺伝子発現(RNA)用DNAチップ  
(項目) 原理、構造および検出方法/サンプルおよび検体/試薬およびサンプルの前処理・保存方法/特異性、感度、ダイナミックレンジおよび再現性/データ解析用ソフトウェアおよびデータ処理方法/品質管理方法
  - ・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
  - ・遺伝子型(ジェノタイプ) 検定用DNAチップ  
(項目) 遺伝子型(ジェノタイプ) 検定用DNA チップに関する技術評価(塩基配列決定法との比較、データ

解析、解析ソフト)/遺伝子型(ジェノタイプ) 検定用DNA チップに関する臨床評価(有意性の検定、比較試験・臨床評価試験、臨床的実効性)/その他(データの管理、安全性、その他)

・遺伝子発現(RNA)用DNAチップ

(項目) 遺伝子発現解析用DNAチップに関する技術評価(塩基配列決定法との比較、データ解析、解析ソフト)/遺伝子発現解析用DNAチップに関する臨床評価(妥当性の確認、臨床性能試験、判定アルゴリズム)/その他(データの管理、安全性、その他)

・DNAチップの知財管理

3. 3. 標準物質

(内容) 目的、標準物質に求められる要件

### 4. DNAチップの周辺技術

4. 1. DNAチップ用検体の前処理技術  
遺伝子検査のための検体前処理技術/検体前処理技術における精度管理/国内外の開発動向
4. 2. 蛍光色素  
蛍光の原理と蛍光色素の利用法/DNAチップに利用される蛍光色素/Cy色素の特徴と開発の経緯/蛍光色素の技術的問題点/新規蛍光色素Fluolid/光色素の今後の展開
4. 3. 遺伝子関連データ標準化技術

### 5. まとめ

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

16



## 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

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

会場： A P東京八重洲通 東京都中央区京橋1丁目10番7号

ガイドラインHPにて事前登録中 (<http://md-guidelines.pj.aist.go.jp/>)

	演題	講演者
14:00～14:05	開会の挨拶	木山 亮一
14:05～14:20	ガイドライン事業の概要説明	依頼中(経済産業省)
14:20～14:35	審査側からのガイドラインへの期待	依頼中(医薬品医療機器総合機構)
14:35～14:50	遺伝子検査技術全体の動向	中江 祐樹
14:50～15:05	DNAチップ技術の動向	的場 亮
15:05～15:20	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
15:20～15:30	休憩	
15:30～15:45	DNAチップの品質管理方法	山崎 久人
15:45～16:00	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
16:00～16:15	遺伝子発現解析用DNAチップに関する技術評価	秋山 英雄
16:15～16:30	DNAチップに関する標準物質	桑 克彦
16:30～16:45	DNAチップと蛍光色素	磯部 信一郎
16:45～17:00	総合討論(司会 木山亮一)	岡村 浩、平石 佳之、外川 直之

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）

## 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

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

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

経済産業省委託  
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



## 体外診断薬

- ・体外診断薬(薬事法では「体外診断用医薬品」)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」。
- ・体外診断薬は、医療機器規制国際整合化会議(GHTF、日本、EU、アメリカ合衆国、カナダ、オーストラリアによって構成。)の定義では医療機器になるが、日本の薬事法では医薬品扱い。
- ・「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)」(平成26年11月25日施行)により、医療機器・体外診断用医薬品について、その特性を踏まえた改正が行われた。

単一の遺伝子の状態を検査する

複数の遺伝子の状態を検査する

インフルエンザウイルスキット  
クイックナビ™-Flu

※写真はA型陽性の判定例です。



インフルエンザウイルスの迅速測定キット「クイックナビ™-Flu」

大塚製薬株式会社が販売する、感染症分野の体外診断用医薬品。イムノクロマト法を用いて、鼻腔拭い液又は鼻腔吸引液中のインフルエンザウイルス抗原を、迅速かつ特異的に検出することが可能な測定キット。

ウイルスの検出を8分以内で最終判定することが可能。「クイックナビシリーズ」では、インフルエンザウイルス、アデノウイルス、ノロウイルス、及び、RSVを対象とした測定キットを販売。



MammaPrint(蘭国Agendia社):乳癌診断用DNAチップ。  
・細胞周期、浸潤、転移、血管新生などに関わる遺伝子70個を同時に測定し、特別のアルゴリズムを用いて、遠隔転移リスクをスコアで示す。  
・FDA承認(2007年2月6日)。



## 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(PCR法など)
- ・がんの遺伝子型判定にも利用可(開発段階)

### 特徴

### 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

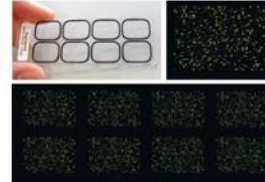
#### AmpliChip CYP450(ロシュ・ダイアグノスティクス)



- ・薬物代謝酵素シクロム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)

### 技術・製品例

#### 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)。

#### クリニチップHPV(東芝など)



DNAチップカセット



医療用DNA検査装置

- ・2007年5月「ヒトパピローウイルス型判別用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、東芝ホクエ電子株式会社)
- ・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

#### 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)。

## ガイドラインに関連する活動

地域	ガイドライン	時期	内容等
欧州	SPIDIAプロジェクト	2008-	前処理過程の標準化
米国	MAQC I-IV	2005-	マイクロアレイ測定 of 標準化
	IVDMIAガイドライン	2007	Draft Guidance for Industry, Clinical Laboratories, and FDA In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assays (IVDMIA)
	乳がん予後予測ガイドライン	2007	Class II Special Controls Guidance Document; Gene Expression Profiling Test System for Breast Cancer Prognosis 2007
	PGxデータ提出ガイドライン	2007	
日本	遺伝子型検定用DNAチップ(経済産業省)	2007.5	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—遺伝子型(ジェノタイプ)検定用DNAチップに関して—
	遺伝子型判定用DNAチップ(厚生労働省)	2008.4	次世代医療機器評価指標の公表について—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—
	遺伝子発現解析用DNAチップ(経済産業省)	2012.8	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
	遺伝子型判定用DNAチップ(厚生労働省)	2012.11	RNAプロファイリングに基づく診断装置の評価指標
OECD	分子遺伝学的検査における質保証に関するガイドライン	2007	OECD GUIDELINES FOR QUALITY ASSURANCE IN MOLECULAR GENETIC TESTING
ISO	GMO検出	-	Methods of analysis for the detection of genetically modified organisms and derived products
	マイクロアレイ解析	2010-	NWIP-CD : General definitions and requirements for microarray detection of specific nucleic acid sequences

バイオチップコンソーシアム調査

## 平成18年度開発WG成果(平成19年5月)

### 「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-遺伝子型(ジェノタイプ)検定用 DNAチップに関して」

経済産業省ホームページにて公開:

[http://www.meti.go.jp/policy/mono\\_info\\_service/service/iryuu\\_fukushi/index.html](http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/service/iryuu_fukushi/index.html)

#### (A)測定装置(DNAチップと解析装置)の諸特性

- A-1 測定装置の特異性など
  - 1. 特異性
  - 2. 感度・ダイナミックレンジ
  - 3. 再現性
  - 4. 検査の品質管理
  - 5. その他、性能特性に影響する要因に関する記載
- A-2 サンプル・検体、その前処理・保存等、試薬
- A-3 ソフトウェア(解析、判別)
- A-4 データ処理
- A-5 品質管理

#### (B)評価法

- B-1 評価項目
  - ①塩基配列決定法との比較
  - ②データ解析、解析ソフトについて
  - ③有意性の検定
  - ④比較試験・臨床評価試験
  - ⑤臨床的実効性
  - ⑥データの管理について
  - ⑦安全性について
- B-2 塩基配列決定法との比較
- B-3 データ解析、解析ソフトについて
- B-4 有意性の検定
- B-5 データの管理について
- B-6 安全性について

#### (C)標準物質

- C-1 外部参照物質に求められる要件
- C-2 外部参照物質の選定、管理、入手

## 平成23年度開発WG成果(平成25年3月)

### 「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」

#### 1. 概要

- 1.1 遺伝子発現解析用DNAチップ
- 1.2 本ガイドラインの目的と範囲
- 1.3 検査対象とリスク
- 1.4 先行事例
- 1.5 測定システム

#### 2. 測定装置(チップと装置)

- 2.1 原理と構造
- 2.2 方法
- 2.3 特異性、感度・ダイナミックレンジ、再現性等について
- 2.4 必要とするサンプル・検体、その前処理・保存法、試薬等について
- 2.5 ソフトウェア
- 2.6 データ処理
- 2.7 品質管理

#### 3. 評価法

- 3.1 評価項目
- 3.2 他の発現解析手法との比較
- 3.3 データ解析、解析ソフト
- 3.4 妥当性の確認
- 3.5 臨床性能試験
- 3.6 判定アルゴリズム
- 3.7 データの管理
- 3.8 安全性

#### 4. 標準物質

- 4.1 目的
- 4.2 標準物質に求められる要件

## 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

### 1. DNAチップとは

- 1.1 DNAチップとは
- 1.2 診断用DNAチップの開発と問題点
- 1.3 DNAチップに関わるガイドラインと国際標準

### 2. 遺伝子検査技術動向

- 2.1 遺伝子検査技術全体の動向(分担:中江)
- 2.2 DNAチップ技術の動向(分担:的場)

### 3. DNAチップに関する技術

- 3.1 測定装置(チップと装置)
  - ・遺伝子型(ジェノタイプ)検定用DNAチップ  
(項目)原理、構造および検出方法/サンプルおよび検体/試薬およびサンプルの前処理・保存方法/特異性、感度、ダイナミックレンジおよび再現性/データ解析用ソフトウェアおよびデータ処理方法/品質管理方法
  - ・遺伝子発現(RNA)用DNAチップ  
(項目)原理、構造および検出方法/サンプルおよび検体/試薬およびサンプルの前処理・保存方法/特異性、感度、ダイナミックレンジおよび再現性/データ解析用ソフトウェアおよびデータ処理方法/品質管理方法
- 3.2 評価法
  - ・遺伝子型(ジェノタイプ)検定用DNAチップ  
(項目)遺伝子型(ジェノタイプ)検定用DNAチップに関する技術評価(塩基配列決定法との比較、データ

解析、解析ソフト)/遺伝子型(ジェノタイプ)検定用DNAチップに関する臨床評価(有意性の検定、比較試験・臨床評価試験、臨床的実効性)/その他(データの管理、安全性、その他)

・遺伝子発現(RNA)用DNAチップ  
(項目)遺伝子発現解析用DNAチップに関する技術評価(塩基配列決定法との比較、データ解析、解析ソフト)/遺伝子発現解析用DNAチップに関する臨床評価(妥当性の確認、臨床性能試験、判定アルゴリズム)/その他(データの管理、安全性、その他)

・DNAチップの知財管理  
3.3. 標準物質  
(内容)目的、標準物質に求められる要件

### 4. DNAチップの周辺技術

- 4.1 DNAチップ用検体の前処理技術  
遺伝子検査のための検体前処理技術/検体前処理技術における精度管理/国内外の開発動向
- 4.2 蛍光色素  
蛍光の原理と蛍光色素の利用法/DNAチップに利用される蛍光色素/Cy色素の特徴と開発の経緯/蛍光色素の技術的問題点/新規蛍光色素Fluolid/光色素の今後の展開
- 4.3 遺伝子関連データ標準化技術

### 5. まとめ

- 5.1 診断用DNAチップに関するまとめ/5.2 遺伝子診断の将来と医療機器について



## 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 平成26年度活動内容

### 開発WGメンバー構成(13名)

久原 哲(座長)	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 主席部員
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 技術企画部技術企画グループ グループリーダー
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
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
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 事務局長代理
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
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 マーケティング部 マーケティング スペシャリスト

### 平成26年度の活動予定

・ガイドラインの普及活動としてセミナー開催と解説書作成を検討

## 医療機器ガイドライン活用セミナー プログラム

	演題	講演者
14:00～14:05	<b>開会の挨拶</b>	木山 亮一(産業技術総合研究所)
14:05～14:20	<b>ガイドライン事業の概要説明</b>	山田 裕介(経済産業省)
14:20～14:35	<b>評価指標に関する概要説明</b>	宮島 敦子(国立医薬品食品衛生研究所)
14:35～14:50	<b>遺伝子検査技術全体の動向</b>	中江 裕樹(バイオチップコンソーシアム)
14:50～15:05	<b>DNAチップ技術の動向</b>	的場 亮(DNAチップ研究所)
15:05～15:20	<b>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</b>	田谷 敏貴(アジレント・テクノロジー)
15:20～15:30	休憩	
15:30～15:45	<b>DNAチップの品質管理方法</b>	山崎 久人(アフィメトリクス・ジャパン)
15:45～16:00	<b>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</b>	久原 哲(九州大学)
16:00～16:15	<b>遺伝子発現解析用DNAチップに関する技術評価</b>	秋山 英雄(東レ)
16:15～16:30	<b>DNAチップに関する標準物質</b>	桑 克彦(臨床検査基準測定機構)
16:30～16:45	<b>DNAチップと蛍光色素</b>	磯部 信一郎(九州産業大学)
16:45～17:00	<b>総合討論(司会 木山亮一)</b>	岡村 浩(東洋鋼鈹) 平石 佳之(日立アロカメディカル) 外川 直之(三菱レイヨン)



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)

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

医療・福祉機器産業室

TEL : 03-3501-1562

FAX : 03-3501-0315

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

発行

〒305-8564

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](mailto:human-ws-ml@aist.go.jp)