

平成24年度戦略的技術開発委託費
医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業
(医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業)

事業報告書

平成25年3月

独立行政法人 産業技術総合研究所

序

超高齢社会を迎え、長寿と高いQOLの両立を実現する医療技術に対する国民の期待はますます高まっている。高度化する現代の医療を技術面から支える医療機器技術の進歩は、検査・診断から治療・リハビリに至るあらゆる医療場面において大きな役割を果たしてきた。しかし、近年の医療機器の産業動向をみれば、我が国では研究開発から製品化に至るまでの道筋が明確でないためか、新製品開拓への機運に乏しいとの印象である。

新しい医療機器が製品として医療現場で多用されていくためには、医療機器の技術シーズ開発だけでなく、医療機器の性能や安全性の評価などに関して客観的な評価法および指標を確立することが不可欠である。これによって、研究開発の指針と事業の経済見通しを明確化できるとともに、安心して製品を世に送り出すことが可能となる。この意味で、これらの内容を規定した医療機器開発ガイドラインの策定は医療機器産業振興に対して不可欠な事業と考える。

平成15年から17年にかけて改正薬事法が順次施行され、平成16年4月には（独）医薬品医療機器総合機構も発足した。このような状況のなかで、平成17年度、経済産業省に「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」が、また、厚生労働省に「次世代医療機器評価指標検討会」が設置され、これらが合同してガイドラインの検討が開始された。そこでガイドライン検討対象5分野が選定されたことは、歴史的事業といっても過言ではない。

（独）産業技術総合研究所は経済産業省より平成24年度「医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業」を受託し、選定分野に関してガイドライン作成のための実務委員会を構成した。また、関連の医学系・工学系学会および関連企業からの専門家を中心としたワーキンググループを組織し、医療機器開発における開発ガイドライン策定のための問題点の抽出と討議を行った。加えて、諸外国における医療機器に関する基準やガイドラインの調査や評価項目設定のための実証試験を実施してガイドラインの策定に反映させた。これらの結果、ここに4件の開発ガイドライン(案)と1件の開発ガイドライン改訂(案)と1件の標準仕様書(案)を提案するに至った。

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

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

平成25年3月

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

目 次

I. 事業目的	1
II. 事業の背景	3
III. 事業内容	5
IV. 実施体制	7
V. 事業成果	16
V-1 再生医療分野（ヒト細胞製造システム）	17
V-2 再生医療分野（組織[軟骨]再生性能評価技術）	28
V-3 体内埋め込み型材料分野（高生体適合性[カスタムメイド]インプラント） 股・膝関節以外の関節インプラント	38
V-4 体内埋め込み型材料分野（高生体適合性[カスタムメイド]インプラント） 脊椎インプラント	58
V-5 ナビゲーション医療分野（手術ロボット）	78
V-6 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）	89
V-7 画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）	168
V-8 運動機能回復訓練機器分野（運動機能訓練用医療機器）	184
V-9 プラズマ応用技術分野（プラズマ処置機器）	194
VI. 事業の評価と今後への課題	210

I.事業目的

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

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

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

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

平成24年度における本事業の全活動を総括報告する。

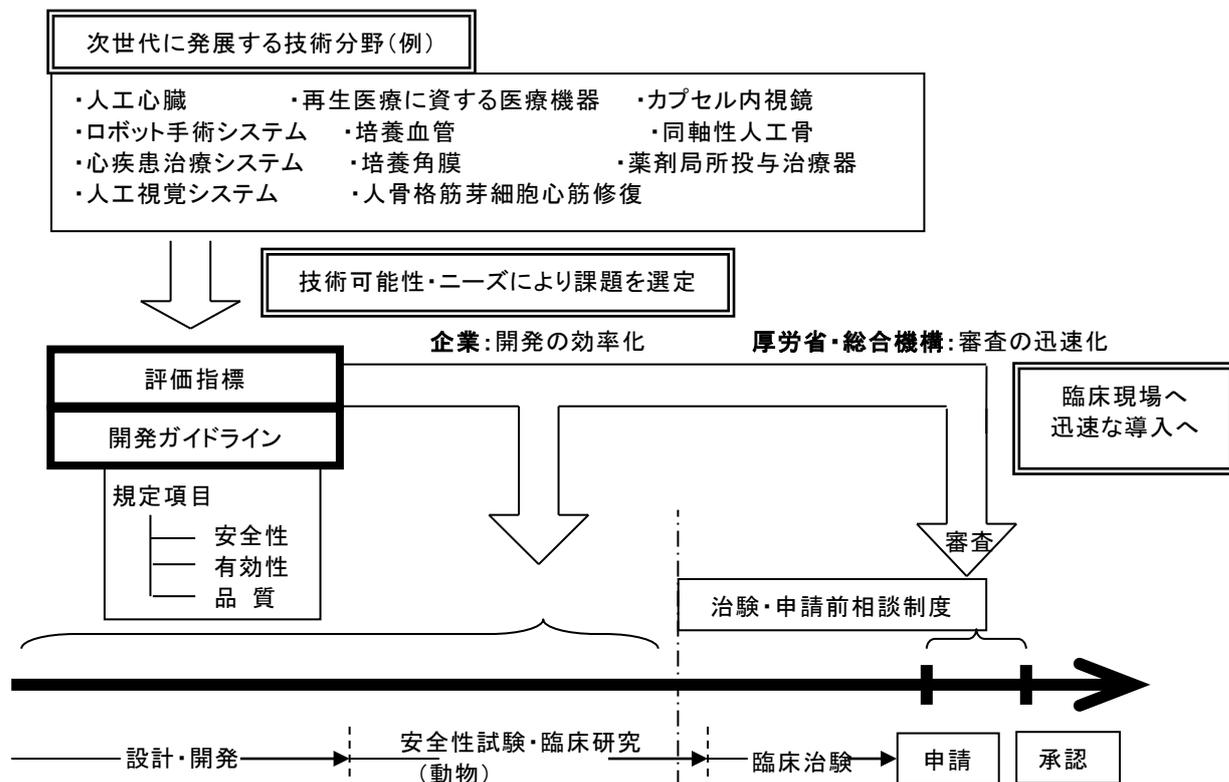
次世代医療機器評価指標検討会(厚生労働省)
医療機器開発ガイドライン評価検討委員会(経済産業省)
合同検討会について

- 厚生労働省：審査の迅速化の観点
- 経済産業省：開発の迅速化の観点

	開催日	議 題
第 1 回	平成 17 年 8 月 4 日	・ 各検討会の設置趣旨について
		・ 評価指標ガイドラインについて
		・ 評価ガイドライン設定の対象候補について
第 2 回	平成 17 年 9 月 13 日	・ 「評価指標ガイドライン」を作成する分野について
		・ 「評価指標ガイドライン」の作成体制及び方向性について
第 3 回	平成 18 年 3 月 16 日	・ 各WGでの検討状況報告について
		・ 次年度の検討事項について
第 4 回	平成 18 年 6 月 15 日	・ 「評価指標ガイドライン」を作成する分野について
		・ 平成 17 年度WG報告書について
第 5 回	平成 18 年 11 月 24 日	・ 各WGでの検討状況報告について
		・ 今後の進め方について
第 6 回	平成 19 年 5 月 21 日	・ 平成 18 年度各WGでの検討結果報告について
		・ 厚生労働省、経済産業省における今後の対応方針について
		・ 平成 19 年度事業の進め方について
第 7 回	平成 20 年 3 月 24 日	・ 各WGでの検討状況報告について
		・ 今後の進め方について
第 8 回	平成 21 年 3 月 17 日	・ 各WGでの検討状況報告について
		・ 今後の進め方について
第 9 回	平成 22 年 3 月 15 日	・ 平成 21 年度各WGでの検討状況報告について
		・ 今後の進め方について
第 10 回	平成 23 年 3 月 7 日	・ 平成 22 年度各WGでの検討状況報告について
		・ 今後の進め方について
第 11 回	平成 24 年 3 月 9 日	・ 平成 22 年度各WGでの検討状況報告について
		・ 今後の進め方について
第 12 回	平成 25 年 3 月 4 日	・ 平成 23 年度各WGでの検討状況報告について
		・ 今後の進め方について

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

次世代医療機器評価指標及び開発ガイドラインの整備



注)総合機構:独立行政法人医薬品医療機器総合機構

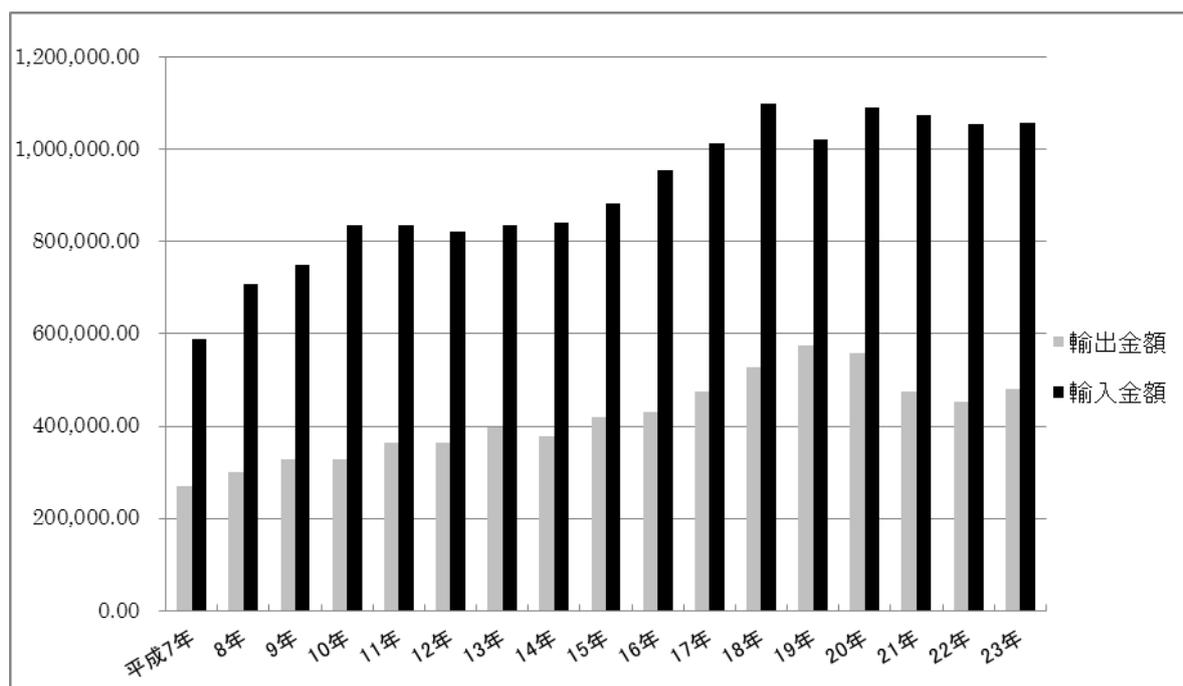
II. 事業の背景

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

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

さらに経済的な予測も立たないことだと考えられている。

医療機器の輸出入額
(薬事工業生産動態統計より)



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

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

Ⅲ. 事業内容

経済産業省に設置された「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」と、厚生労働省に設置された「次世代医療機器評価指標検討会」との合同検討会において、評価指標の作成と開発ガイドラインの策定が求められた。これに対して経済産業省の開発ガイドラインの策定事業においては、下表の9課題を選定した。本事業では、これら各課題における開発ガイドライン策定のためのワーキンググループにおいて、議論、技術調査、実証試験などを行い、その成果を報告書にまとめた。

開発ガイドラインの策定

	ガイドライン策定対象分野	検討が予定される具体例
課題1	再生医療	ヒト細胞製造システム
課題2	再生医療	組織(軟骨)再生性能評価技術
課題3	体内埋め込み型材料	高生体適合性(カスタムメイド) インプラント 股・膝関節以外の関節インプラント
課題4	体内埋め込み型材料	高生体適合性(カスタムメイド) インプラント 脊椎インプラント
課題5	ナビゲーション医療	手術ロボット
課題6	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
課題7	画像診断	コンピュータ診断支援装置
課題8	運動機能回復訓練機器	運動機能訓練用医療機器
課題9	プラズマ応用技術	プラズマ処置機器

1. 開発ガイドラインの策定

(1) ワーキンググループおよび実務委員会の設置

ガイドライン策定のために、上記9課題それぞれに、関連する医学系学会・工学系学会、開発企業等の有識者から構成されるワーキンググループ(以下「WG」という。)を設置した。また、各WGの円滑な運営を図るため、産業技術総合研究所内に実務委員会を設置し、課題間における作業調整、進捗管理、厚生労働省・経済産業省などとの調整を行った。

(2) 医療機器開発ガイドラインに係わる調査

産業技術総合研究所において、諸外国の実態調査、ガイドラインに係わる技術調査などを実施した。

また、ガイドラインの策定に必要な耐久性試験や強度試験などの実証試験を実施した。

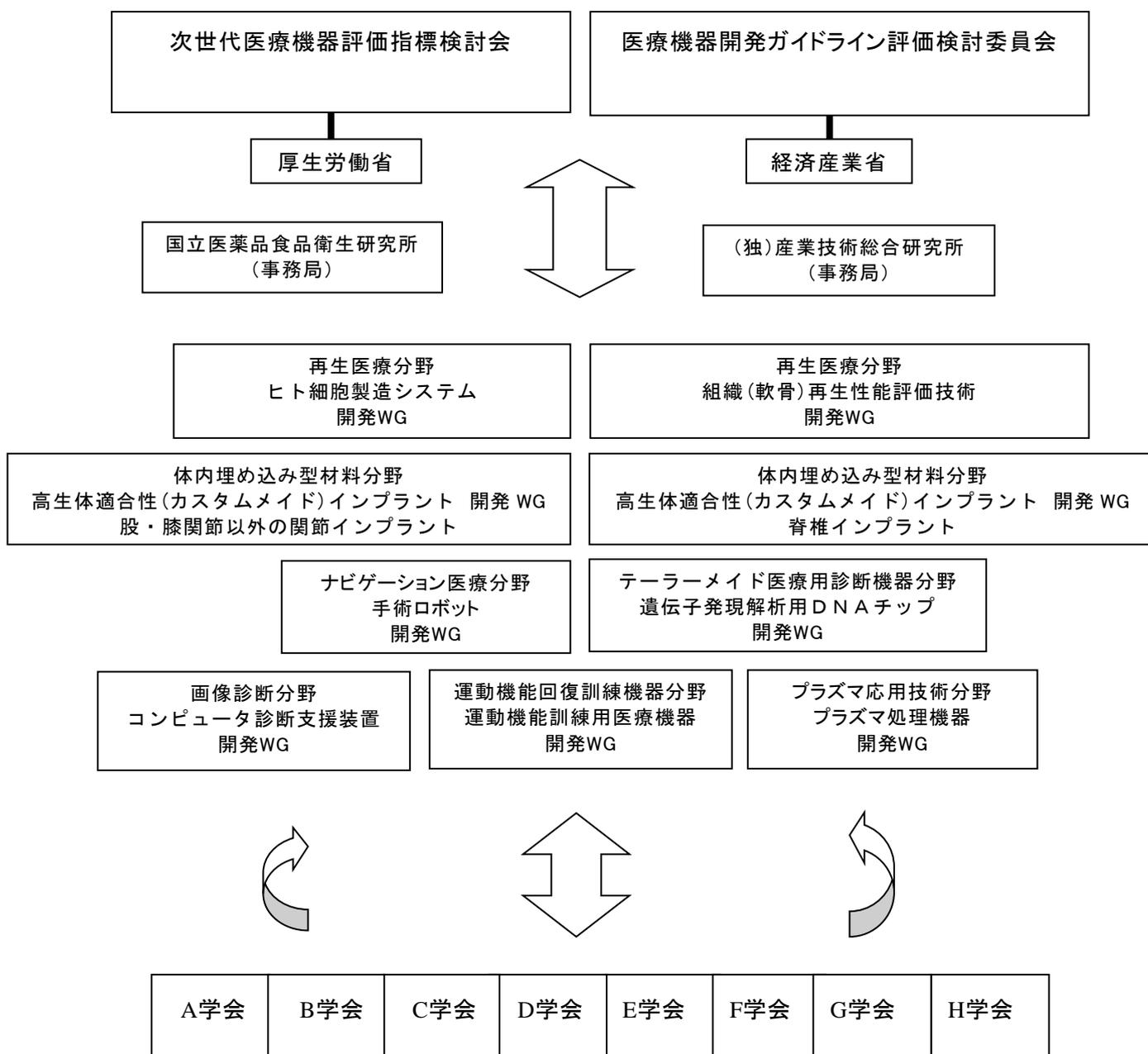
2. 普及活動

本事業において、これまでに提案した開発ガイドラインは、経済産業省のホームページにて公開された

(http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/service/iryuu_fukushi/index.html)。

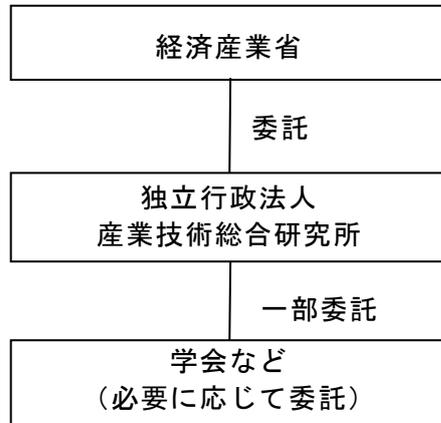
学会における講演、工業会に対する解説、英文化などを実施し、普及に努めた。

医療機器評価指標作成・開発ガイドライン策定事業の進め方

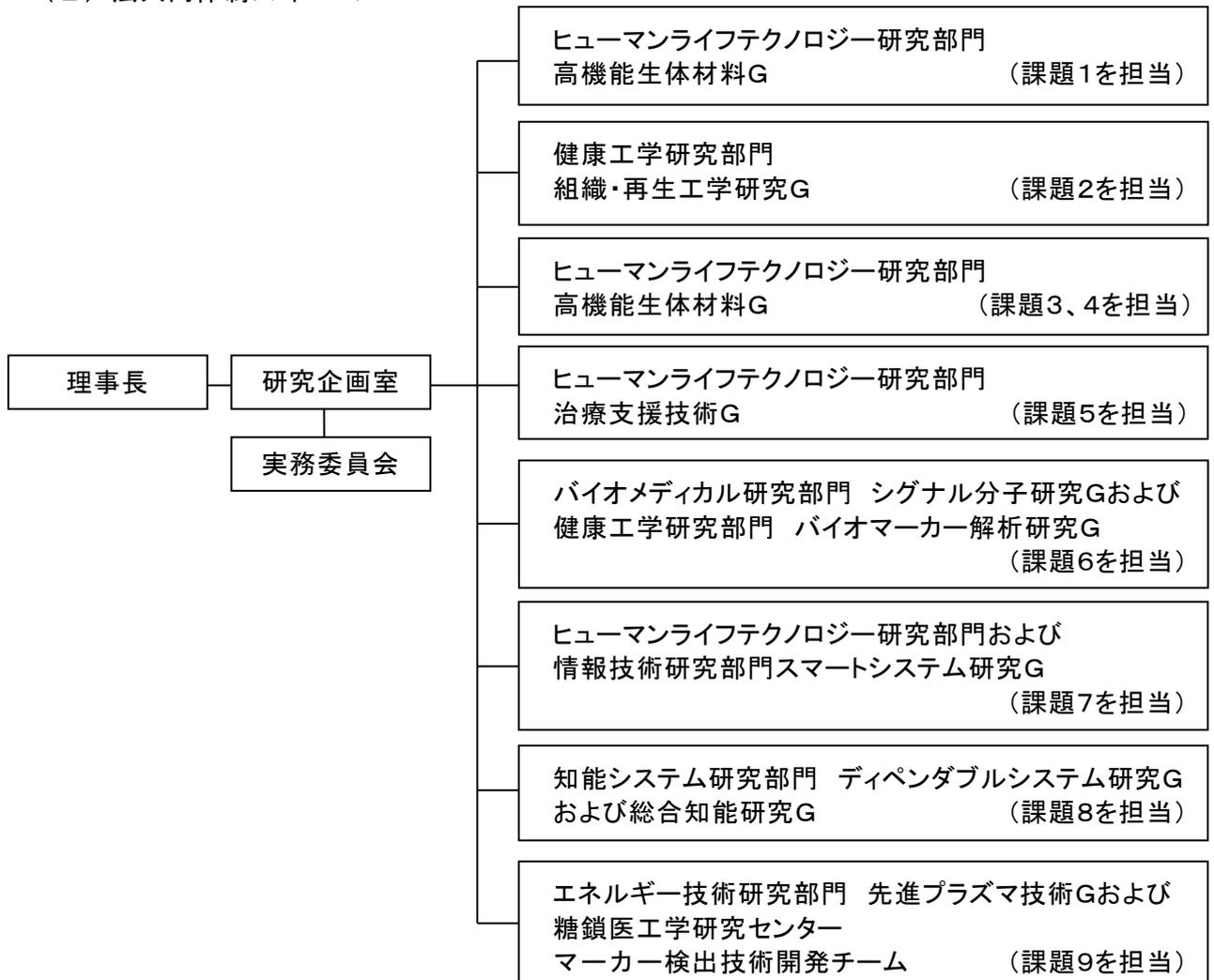


IV. 実施体制

(1) 研究体制スキーム



(2) 法人内体制スキーム



(3) 設置した開発ワーキンググループ (WG)

- 課題1 再生医療分野 (ヒト細胞製造システム) 開発WG
- 課題2 再生医療分野 (組織[軟骨]再生性能評価技術) 開発WG
- 課題3 体内埋め込み型材料分野 (高生体適合性[カスタムメイド]インプラント) 開発WG
股・膝関節以外の関節インプラント
- 課題4 体内埋め込み型材料分野 (高生体適合性[カスタムメイド]インプラント) 開発WG
脊椎インプラント
- 課題5 ナビゲーション医療分野 (手術ロボット) 開発WG
- 課題6 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
- 課題7 画像診断分野 (コンピュータ診断支援装置) 開発WG
- 課題8 運動機能回復訓練機器分野 (運動機能訓練用医療機器) 開発WG
- 課題9 プラズマ応用技術分野 (プラズマ処理機器) 開発WG

(4) 開発WG委員名簿 (○印は座長、五十音順、敬称略)

1) 再生医療分野 (ヒト細胞製造システム)

- 浅野 茂隆 早稲田大学 理工学術院 教授
- 牛田 多加志 東京大学大学院 医学系研究科 教授
- 梅澤 明弘 国立成育医療研究センター 再生医療センター センター長
- 菊池 明彦 東京理科大学 基礎工学部 教授
- 紀ノ岡 正博 大阪大学大学院 工学研究科 教授
- 小久保 護 澁谷工業(株) プラント生産統轄本部 参与技監
- 小寺 良尚 愛知医科大学 医学部 教授
- 高木 睦 北海道大学大学院 工学研究院 教授
- 田村 知明 オリンパス(株) 医療技術開発本部 探索2グループ 課長
- 西野 公祥 川崎重工業(株) マーケティング本部 基幹職
- 嶋 賢一郎 (株) ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
常務取締役 事業開発室長
- 平澤 真也 日本エアーテック(株) 代表取締役社長
- 水谷 学 (独) 科学技術振興機構 技術コーディネータ
- 山本 宏 パナソニック ヘルスケア(株)
再生医療システムチーム チームリーダー(参事)

開発WG事務局

- 廣瀬 志弘 (独) 産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門
高機能生体材料グループ 主任研究員
- 田口 隆久 (独) 産業技術総合研究所 関西センター 所長

2) 再生医療分野(組織[軟骨]再生性能評価技術)

- 牛田 多加志 東京大学大学院 疾患生命工学センター 教授
- 北村 信人 北海道大学大学院 医学研究科 講師
- 佐藤 正人 東海大学 医学部医学科 准教授
- 菅原 桂 (株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 研究開発部 上席研究員
- 関矢 一郎 東京医科歯科大学 軟骨再生学 教授
- 中村 憲正 大阪保健医療大学 保健医療学部 教授
- 袴塚 康治 公益社団法人 日本セラミックス協会 生体関連材料部会 幹事
- 服部 耕治 甲南女子大学 看護リハビリテーション学部 教授
- 堀井 章弘 オリンパス(株) 研究開発センター 医療探索部 部長
- 森田 有亮 同志社大学 生命医科学部 医工学科 教授
- 山我 美佳 帝人ファーマ(株) 創薬推進部 プロジェクトマネージャー
- 渡辺 淳也 帝京大学ちば総合医療センター 整形外科 准教授

開発WG事務局

- 弓場 俊輔 (独)産業技術総合研究所 健康工学研究部門
組織・再生工学研究グループ 研究グループ長

3) 体内埋め込み型材料分野(高生体適合性[カスタムメイド]インプラント)
股・膝関節以外の関節インプラント

- 石坂 春彦 ナカシマメディカル(株) 開発部 薬事品証グループ 次長
- 伊藤 泰之 東海部品工業(株) 専務取締役
- 伊藤 由美 日本ストライカー(株)
マーケットデベロップメント 薬事開発部 部長
- 上野 勝 京セラメディカル(株) 品質保証統括部長
- 小川 哲朗 オリンパステルモバイオマテリアル(株) 代表取締役社長
- 齋藤 知行 横浜市立大学大学院 医学研究科 運動器病態学 教授
- 佐藤 徹 (株)オーミック 取締役副社長
- 勝呂 徹 (一社)日本人工関節研究所リウマチ治療研究所 所長
- 鈴木 昌彦 千葉大学 フロンティアメディカル工学研究開発センター 教授
- 関口 昌之 東邦大学医療センター 大森病院 整形外科 准教授
- 田中 康仁 奈良県立医科大学 整形外科教室 教授
- 藤田 正弘 瑞穂医科工業(株) 五泉工場 技術部技術二課 課長
- 松下 隆 帝京大学 医学部 整形外科 主任教授
- 龍 順之助 龍東京国際クリニック 院長
- 若林 尚伸 バイオメット・ジャパン(株) 研究開発部 部長

開発WG事務局

岡崎 義光 (独)産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門
高機能生体材料グループ 主任研究員

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

飯田 尚裕 獨協医科大学越谷病院 整形外科 准教授

石坂 春彦 ナカシマメディカル(株) 開発部 薬事品証グループ 次長

伊藤 宏 瑞穂医科工業(株) 五泉工場 技術部技術開発管理
スペシャリスト

伊藤 泰之 東海部品工業(株) 専務取締役

伊藤 由美 日本ストライカー(株)

マーケットデベロップメント 薬事開発部 部長

上野 勝 京セラメディカル(株) 品質保証統括部長

大川 淳 東京医科歯科大学 大学院 整形外科学 教授

小川 哲朗 オリンパステルモバイオマテリアル(株) 代表取締役社長

佐藤 徹 (株)オーミック 取締役副社長

勝呂 徹 (一社)日本人工関節研究所リウマチ治療研究所 所長

○ 野原 裕 獨協医科大学病院 病院長

長谷川 和宏 医療法人愛仁会 新潟脊椎外科センター センター長

松山 幸弘 浜松医科大学 医学部附属病院 整形外科 教授

宮浦 太志 センチュリーメディカル(株) 営業第7部 開発チーム長

山崎 正志 筑波大学 医学医療系整形外科 教授

吉岡 俊治 (株)日本エム・ディ・エム 品質管理部 部長

若林 尚伸 バイオメット・ジャパン(株) 研究開発部 部長

開発WG事務局

岡崎 義光 (独)産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門
高機能生体材料グループ 主任研究員

5) ナビゲーション医療分野(手術ロボット)

池田 徳彦 東京医科大学 外科学第一講座 主任教授

○ 伊関 洋 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 教授

大西 公平 慶應義塾大学 理工学部 システムデザイン工学科 教授

高橋 誠也 オリンパス(株) 研究開発センター 医療技術開発本部

開発1G グループリーダー

中島 淳 東京大学 医学部附属病院 呼吸器外科 教授
藤江 正克 早稲田大学 創造理工学部 総合機械工学科 教授
森川 康英 国際医療福祉大学病院 小児外科 教授

開発WG事務局

鷺尾 利克 (独)産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門
治療支援技術グループ
鎮西 清行 (独)産業技術総合研究所 企画本部 総合企画室 総括企画主幹
山下 樹里 (独)産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門
身体適応支援工学グループ 主任研究員

6) 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)

秋山 英雄 東レ(株) 新事業開発部門 主席
油谷 浩幸 東京大学 先端科学技術研究センター 教授
岡村 浩 東洋鋼鈑(株) 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
○ 久原 哲 九州大学大学院 農学研究院 教授
桑 克彦 (社)臨床検査基準測定機構 会長
住谷 知明 プレシジョン・システム・サイエンス(株) 事業開発担当部長
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
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

開発WG事務局

木山 亮一 (独)産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門
シグナル分子研究グループ 主任研究員
片岡 正俊 (独)産業技術総合研究所 健康工学研究部門
バイオマーカー解析研究グループ 研究グループ長

7) 画像診断分野 (コンピュータ診断支援装置)

安藤 裕 放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター病院 病院長
加野 亜希子 (一社)日本画像医療システム工業会 法規・安全部会 CAD-WG
コニカミノルタエムジー(株) 経営管理本部 商品企画部 担当課長

- 小畑 秀文 独立行政法人 国立高等専門学校機構 理事長
- 早乙女 滋 (一社)日本画像医療システム工業会 法規・安全部会 CAD-WG
富士フイルム(株)メディカルシステム事業部医療政策グループ
兼 ヘルスケア事業推進室 主任技師
- 椎名 毅 京都大学大学院 医学研究科 教授
- 清水 昭伸 東京農工大学 大学院 工学研究院 准教授
- 中田 典生 東京慈恵会医科大学 放射線医学講座 准教授
- 縄野 繁 国際医療福祉大学 三田病院 放射線診断センター 教授
- 仁木 登 徳島大学大学院 ソシオテクノサイエンス研究部 教授
- 藤田 広志 岐阜大学大学院 医学系研究科 教授
- 古川 浩 (一社)日本画像医療システム工業会 法規・安全部会 部会長
東芝メディカルシステムズ(株) 社長附
- 森山 紀之 国立がん研究センター がん予防・検診研究センター センター長
- 諸岡 直樹 (一社)日本画像医療システム工業会 法規・安全部会 副部会長(CAD-WG 主査)
(株)島津製作所 医用機器事業部 品質保証部 課長
- 横井 英人 香川大学 医学部附属病院 医療情報部 教授

開発WG事務局

- 本間 一弘 (独)産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門
副研究部門長
- 坂無 英徳 (独)産業技術総合研究所 情報技術研究部門
スマートシステム研究グループ 主任研究員

8) 運動機能回復訓練機器分野 (運動機能訓練用医療機器)

- 赤居 正美 国立障害者リハビリテーションセンター病院 病院長
- 石井 昌美 (株)日立ケーイーシステムズ 担当部長
- 一柳 健 (株)菊池製作所 ものづくりメカトロ研究所 所長
- 岸本 俊夫 オージー技研(株) 研究開発部 部長
- 鴻巣 仁司 トヨタ自動車(株) パートナーロボット部 主幹
- 才藤 栄一 藤田保健衛生大学 医学部リハビリテーション医学 I 講座 教授 副学長
- 坂口 康人 大和ハウス工業(株) 営業本部 ヒューマン・ケア事業推進部
ロボット事業推進室 主任
- 山海 嘉之 筑波大学大学院 システム情報工学研究科 教授
CYBERDYNE(株) 代表取締役
- 高杉 紳一郎 九州大学病院 リハビリテーション部 診療准教授
- 高頭 静夫 竹井機器工業(株) 製造部 取締役
- 武満 知彦 アスカ(株) 参与 開発本部

- 藤江 正克 早稲田大学 理工学術院 創造理工学部 教授
- 富士原 寛 ロボットビジネス推進協議会 事務局長
(一社)日本ロボット工業会 専務理事
- 古荘 純次 福井工業大学 工学部 経営情報学科 教授
- 山内 繁 特定非営利活動法人 支援技術開発機構 理事長
- 山田 陽滋 名古屋大学大学院 工学研究科 教授

開発WG事務局

- 本間 敬子 (独)産業技術総合研究所 知能システム研究部門
ディペンダブルシステム研究グループ 主任研究員
- 梶谷 勇 (独)産業技術総合研究所 知能システム研究部門
統合知能研究グループ 主任研究員

9) プラズマ応用技術分野(プラズマ処理機器)

- 有門 経敏 東京エレクトロン(株) 開発企画室 フェロー
- 一瀬 雅夫 和歌山県立医科大学 第二内科 教授
- 内村 英一郎 大阪商工会議所 経済産業部 ライフサイエンス振興担当
産学連携コーディネーター
- 金子 俊郎 東北大学大学院 工学研究科 電子工学専攻 教授
- 栗原 一彰 (株)東芝 研究開発センター LSI 基盤技術ラボラトリー 主任研究員
- 清水 伸幸 東京大学 医学部附属病院 胃食道外科 准教授
- 瀬戸 泰之 東京大学 医学部附属病院 胃食道外科 教授
- 戸田 敬一 村中医療器(株) 常務取締役 業務推進本部長
- 夏井 睦 練馬光が丘病院 傷の治療センター センター長
- 丹羽 徹 和歌山県立医科大学 第二内科 助教
- 浜口 智志 大阪大学大学院 工学研究科 教授
- 堀 勝 名古屋大学大学院 工学研究科 教授
- 村山 千明 ウシオ電機(株) 事業本部 新規開拓室 プロジェクトマネージャ
- 矢作 直久 慶應義塾大学 医学部 腫瘍センター 教授

開発WG事務局

- 榊田 創 (独)産業技術総合研究所 エネルギー技術研究部門
先進プラズマ技術グループ 研究グループ長
- 池原 譲 (独)産業技術総合研究所 糖鎖医工学研究センター
マーカー検出技術開発チーム 研究チーム長

開発WG等委員会開催日

1. 再生医療分野（ヒト細胞製造システム）

第1回開発WG委員会	平成24年	11月	20日（火）
第2回開発WG委員会	平成24年	12月	26日（水）
第3回開発WG委員会	平成25年	2月	6日（水）

2. 再生医療分野（組織[軟骨]再生性能評価技術）

第1回開発WG委員会	平成24年	11月	29日（木）
第2回開発WG委員会	平成24年	12月	20日（木）
第1回TF委員会	平成24年	12月	18日（火）

3. 体内埋め込み型材料分野（高生体適合性[カスタムメイド]インプラント） 股・膝関節以外の関節インプラント

第1回開発WG委員会	平成24年	11月	30日（金）
第2回開発WG委員会	平成25年	1月	11日（金）
第3回開発WG委員会	平成25年	2月	12日（火）

4. 体内埋め込み型材料分野（高生体適合性[カスタムメイド]インプラント） 脊椎インプラント

第1回開発WG委員会	平成24年	12月	25日（火）
第2回開発WG委員会	平成25年	1月	18日（金）
第3回開発WG委員会	平成25年	2月	15日（金）

5. ナビゲーション医療分野（手術ロボット）

第1回開発WG委員会	平成25年	1月	29日（火）
第2回開発WG委員会	平成25年	2月	26日（火）

6. 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）

第1回開発WG委員会	平成24年	11月	12日（月）
第2回開発WG委員会	平成25年	1月	30日（水）
第3回開発WG委員会	平成25年	2月	21日（木）

7. 画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）

第1回開発WG委員会	平成24年	10月	16日（火）
第2回開発WG委員会	平成24年	12月	14日（金）
第3回開発WG委員会	平成25年	1月	22日（火）

第4回開発WG委員会 平成25年 2月 27日（水）

8. 運動機能回復訓練機器分野（運動機能訓練用医療機器）

第1回開発WG委員会 平成24年 11月 6日（火）

第2回開発WG委員会 平成25年 1月 28日（月）

第3回開発WG委員会 平成25年 2月 27日（水）

第1回TF委員会 平成24年 12月 12日（水）

9. プラズマ応用技術分野（プラズマ処理機器）

第1回開発WG委員会 平成24年 12月 13日（木）

第2回開発WG委員会 平成25年 1月 28日（月）

第3回開発WG委員会 平成25年 2月 18日（月）

V. 事業成果

- V-1 再生医療分野（ヒト細胞製造システム）
- V-2 再生医療分野（組織[軟骨]再生性能評価技術）
- V-3 体内埋め込み型材料分野（高生体適合性[カスタムメイド]インプラント）
股・膝関節以外の関節インプラント
- V-4 体内埋め込み型材料分野（高生体適合性[カスタムメイド]インプラント）
脊椎インプラント
- V-5 ナビゲーション医療分野（手術ロボット）
- V-6 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）
- V-7 画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）
- V-8 運動機能回復訓練機器分野（運動機能訓練用医療機器）
- V-9 プラズマ応用技術分野（プラズマ処理機器）

以下、分野別に事業成果を報告する。

V-1 再生医療分野（ヒト細胞製造システム）

1. 当該技術分野の概要および当該技術分野におけるガイドライン策定の意義

新しい医療機器や医療技術が医療現場で普及していくためには、医療機器の技術シーズ開発と並行して医療機器の評価や審査の基準を定めていく必要がある。これによって、研究開発の方向性と事業の経済的見通しを明確化できるとともに、信頼性の高い製品を世に送り出すことが可能となる。

代表的な新しい医療技術である再生医療分野に関しては、日本発の技術として、ヒトiPS細胞の樹立や細胞シート化技術が挙げられることから、日本の再生医療技術は世界のトップレベルである。この技術は、既に自己細胞を用いた角膜再生治療や重症心疾患治療において臨床応用されており、臨床症状が大幅に改善されることが報告されている。最近では、細胞シートを積層する技術や積層した細胞シートに毛細血管を誘導する技術など、従来では不可能であった基盤技術が格段に進展しており、細胞シートを利用した再生治療が多様な疾患領域へと拡大することが期待されている。さらに、この細胞シートを製品として供給する企業も生まれてきており、これらの企業の活動を加速化すべく、また、今後、iPS細胞を利用した再生医療製品の実用化に寄与するためにも適切なガイドラインの策定が求められる。

組織を再生するためには、細胞を操作した後、患者へ戻すプロセスが必要になるが、再生医療は、全く新しい治療技術であるため、各段階を担う医療産業群を育成し、支援するためにも適切なガイドラインの策定が望まれている。このような情勢により、平成17年度に再生医療分野（細胞シート）開発ワーキンググループ（WG）が設置され、ガイドライン策定を実施してきた。これまでに、図1に示すように「ヒト細胞培養加工装置設計ガイドライン」、「除染パスボックス設計ガイドライン」ならびに「無菌接続インターフェース設計ガイドライン」を策定してきた。また、昨年度は、製造設備への原料搬入、製品搬出のための「細胞・組織加工品の研究・開発におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン」を策定し、再生医療を一連の医療「システム」と位置付けたWGでの活動を加速化してきた。

再生医療製品に関しては、平成25年3月現在、日本ではわずかに2製品が製造販売承認を取得している状況であり、再生医療を産業化し、迅速に社会に還元していくことが強く求められている。再生医療の産業化を促進するためには、医療機関、大学・研究機関の活動と併行して、再生医療製品を製造する民間企業の参画が不可欠である。再生医療製品の製造には、細胞の増殖・加工などの複数のプロセスが存在し、全てのプロセスが閉鎖空間内で無菌的に実施されることが必要である。また、現在、再生医療製品の製造において、クリーンルーム型セルプロセッシングセンター（CPC）が使用されており、建設・維持・運営費が高額であり、微生物検査、作業人員の人件費なども加えるとコストが莫大になる。さらには、細胞操作の安定性、クロスコンタミネーション・作業ミスの防止等、安全性を担保するために、現在、これらのプロセスは、ほぼ全て手作業でおこなわれており、再生医療の実用化、産業化のためには、革新的な製造システムの構築が期待されている。例えば、アイソレータ技術と無菌的に脱着可能な無菌接続装置技術の組み合わせにより、再生医療製品の製造にかかる人手・時間・コストが大幅に削減できる可能性がある。また、日本発の無菌接続装置が国内外の装置群に組み込まれることにより、日本が再生医療関連

機器の開発で世界をリードすることも可能である。

このように再生医療の産業化が予期される中、再生医療製品の製造における、安心(Security)・安全(Safety)・安価(cost-Saving)の3Sにかかわる技術構築は不可欠なものと考えられる。再生医療製品の製造工程では、細胞採取や継代培養さらには分化・組織培養など、種々の細胞加工が不可欠となり、多くの煩雑な操作が必要とされ、また、未滅菌資材の使用を避けることができない。それに加え、人為的作業ミスの排除や厳密管理が要求される。現状では、院内や企業内の細胞加工施設にて、熟練オペレータが煩雑な一連の培養作業を実施しており、操作の安定性、クロスコンタミネーション・作業ミスの予防等、安全性を担保するために多大な労力が払われている。しかし、再生医療製品の製造に関する技術は、まだ開発段階であり、製品としての培養細胞・組織の安心・安全の担保、多大なコストなど解決すべき課題は多い。その結果、産業化の妨げとなりやすく、再生医療製品の品質向上と人的作業ミスの排除が実現でき、安全性と有効性の保証に貢献する技術革新が望まれている。特に、培養加工装置による操作の簡略化や製造プロセスの自動化は、品質の向上、安定化、作業効率向上および設備・管理コストの省力化により低コスト化が実現できると期待されている。また、培養技術に関する研究の進展に伴い、より高機能な再生医療製品を製造するため培養工程が複雑化され、人手では困難な操作を含む培養方法が採用されつつある。従って、培養加工装置による操作の自動化は、質の高い培養細胞・組織を生産する手段としても不可欠なものとなる。

培養加工装置に対する要求事項は、機械化、小型化、無菌性、解析能、連続性、自律化、保証化が挙げられ、装置開発には、温調、ガス調、滅菌・無菌化、送液、ハンドリング、観察・分析、モニタリング、情報解析、制御、工程管理などの技術の統合が必要となる。一般的な工程の自動化は、対象操作の選択、各操作の機械化、マルチスケール化、機構の多様化、連続化、インテリジェント化、品質向上といった順で達成される。また、細胞製品製造における自動培養加工装置の意義と方向性については、雑菌汚染に対するリスク軽減およびコストの観点から1,000Lまでの生産スケールではディスポーザブル化が可能であることや無菌操作の簡略化が期待されてきた。さらに、今後、培養加工装置自体が、小型の無菌空間(クリーンルーム)として設計されると、製造における設営コストや工程管理コストの省力化に貢献できると考えられる。

既に、国際標準化機構(ISO)の再生医療関連の専門委員会(TC)であるTC 150(Implants for surgery)、TC 194(Biological evaluation of medical devices)およびTC 198(Sterilization of health care products)において、再生医療周辺技術の標準化作業がおこなわれつつある。現在のところ、再生医療用途の培養装置や無菌操作プロセスに関しての規格は存在せず、我が国が得意とするロボット技術と組み合わせたこれら装置や製造プロセスの国際規格の策定は、日本の再生医療産業の国際市場での優位性を確保し、産業競争力を強化するために必須であると考えられる。

本年度は、上述のような革新的ヒト細胞加工施設の構築に資する開発ガイドラインを策定する本WGの名称を、再生医療(細胞シート)開発WGから再生医療(ヒト細胞製造システム)開発WGに変更し、培養加工装置の自動化・自律化について、人と機械の関係を議論し、「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン」を検討した。

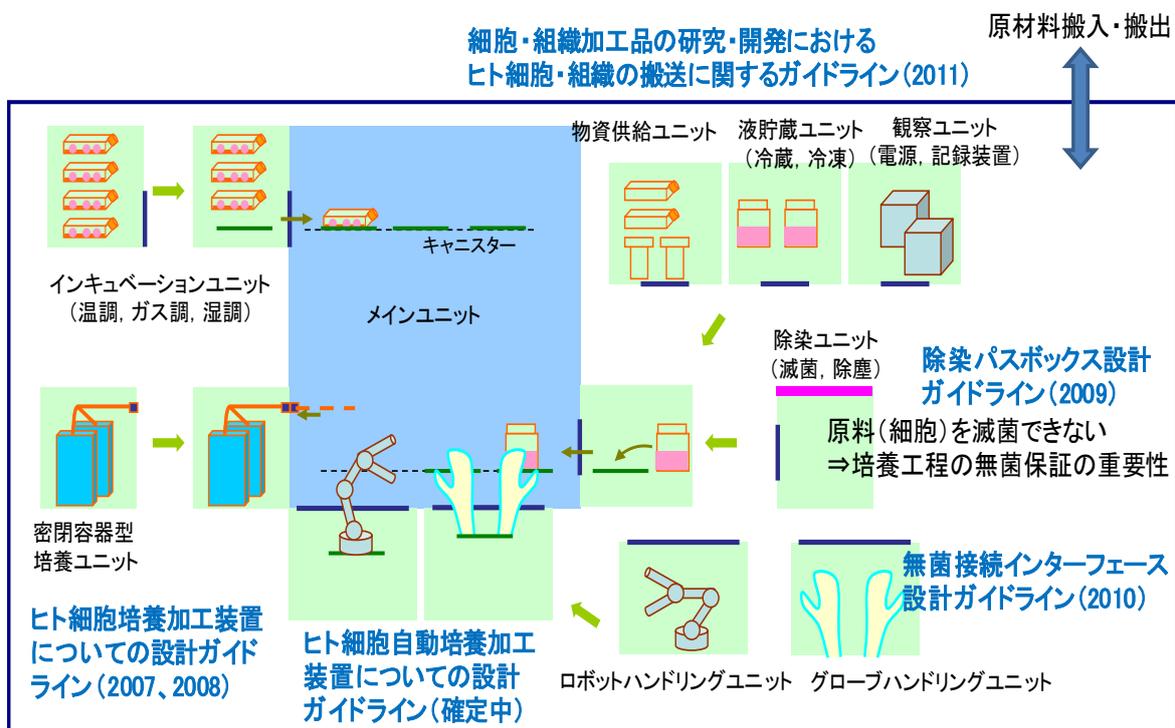


図 1. ヒト細胞培養加工施設と設計ガイドラインの位置づけ

2. ガイドラインの検討過程

平成 23 年度の合同検討委員会での指摘を勘案し、再生医療（ヒト細胞製造システム）に関わる開発 WG の運営方針を産総研で検討し、また、審査 WG との分担を明確にした上で、事務局体制を整備した。この分野に造詣の深い関係者の意見も参考にし、再生医療研究者、装置開発企業、装置使用企業を中心に委員会を組織した。今年度は、当該開発 WG での討議内容に則し、合同検討会での承認のもと、開発 WG の名称を、再生医療（細胞シート）から再生医療（ヒト細胞製造システム）に変更した。また、企業等の実情や開発を進める上での課題をあらかじめ調査し、その点も考慮に入れたガイドラインの事務局案を作成し、委員会に諮る形で検討を進めた。

3 回の開発 WG 委員会を開催し、各委員会では以下について議論が行われた。

2.1 第 1 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時 平成 24 年 11 月 20 日（火） 18:00～20:00

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

(3) 出席者

委員： 浅野 茂隆、牛田 多加志、梅澤 明弘、菊池 明彦、紀ノ岡 正博、小久保 護、

小寺 良尚、田村 知明、畠 賢一郎、平澤 真也、水谷 学、山本 宏

経済産業省：早川 貴之、苗倉 力、木下 裕絵、安原 清英、細川 尚紀

NEDO：武井 良之、勢藤 陽子

国立医薬品食品衛生研究所：澤田 留美、河野 健

事務局：廣瀬 志弘、本間 一弘、山岸 正裕

(4) 配布資料

資料 1：平成 24 年度 第 1 回委員会議事次第

資料 2：平成 24 年度委員名簿

資料 3：再生医療開発 WG 委員会の概要とこれまでの経緯

資料 4：ISO/TC 198/WG 9 の活動報告

資料 5：ISO/TC 198/WG 9 N475 資料

資料 6：ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）

資料 7：無菌接続インターフェース設計ガイドライン 2012

(5) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介、経済産業省委託元挨拶（早川 貴之）

2) 座長選出、座長挨拶（浅野 茂隆）

3) 本年度の取り組みについての議論

・事務局より本年度の検討課題の説明があった。

本 WG の名称について、討議内容に則し、「細胞シート」から「ヒト細胞製造システム」に変更することが提案され、委員の合意を得た。本 WG は平成 17 年度より、一貫して再生医療の産業化促進のための開発ガイドラインを整備していくことを目的として活動している。平成 19 年度、20 年度に、ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドラインを改訂版

も含めて策定した。また、平成 21 年度に、除染パスボックスの設計ガイドライン、平成 22 年度に、無菌接続インターフェース設計ガイドライン、平成 23 年度に、ヒト細胞・組織加工品の搬送に関するガイドライン（案）をそれぞれ策定した。本年度は、昨年度の WG での議論を踏まえて、自動培養装置のガイドラインを策定することとした。

・紀ノ岡委員より、ISO/TC 198/WG 9 での活動状況の報告がなされた。本年 4 月にパリで開催された WG 9 会議で、再生医療用途アイソレータ技術を紹介し、無菌接続インターフェースの標準化に向けた活動が着々と進んでいることが報告された。

・紀ノ岡委員より、「ヒト細胞自動培養装置についての設計ガイドライン（案）」について説明があった。12 月中旬を目途に、委員からのコメントを頂き、また、関連する専門家から構成される TF での意見も参考に、本ガイドライン案の改訂をすすめることとした。

2.2 第 2 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時 平成 24 年 12 月 26 日（水） 18:00～20:00

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

(3) 出席者

委員： 浅野 茂隆、牛田 多加志、梅澤 明弘、菊池 明彦、紀ノ岡 正博、小久保 護、
小寺 良尚、高木 睦、田村 知明、畠 賢一郎、平澤 真也、水谷 学、山本 宏
経済産業省：早川 貴之、苗倉 力

NEDO：平林 集

医薬品医療機器総合機構：長瀬 喜則

事務局：廣瀬 志弘、田口 隆久、山岸 正裕

(4) 配布資料

資料 1：平成 24 年度 第 2 回委員会議事次第

資料 2：平成 24 年度委員名簿

資料 3：平成 24 年度 第 1 回委員会議事録概要

資料 4：今後の進め方について（水谷委員ご提供）

資料 5：ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）

資料 6：ガイドライン策定事業の ISO 活動への展開について（紀ノ岡委員ご提供）

(5) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介

2) 本年度の取り組みについての議論

・紀ノ岡委員より、ISO/TC 198/WG 9 での現状報告がなされた。本年 4 月にパリで開催された WG 9 会議で、再生医療用途アイソレータ技術を紹介した。その後、TF が組織され、紀ノ岡委員が TF メンバーとなり、活動を継続している。当該 WG では、細胞を用いた無菌製品と未無菌製品が混同して標準化作業が進んでいるため、従来の規格や策定中の規格案との摺り合わせが困難との理由により、新たな番号（ISO WD 18362）を取得し、規格案を作成し直すこととなった。来年 5 月の WG 9 総会での討議に向け、現在 WD を作成中である。

・水谷委員より、培養加工装置の設計ガイドライン策定に関する今後の進め方について、以

下の提案があった。「ヒト細胞自動培養加工装置」については、従来の「ヒト細胞培養加工装置」に対して、何の指針を付加したのかを明確すると良い。また、工程管理について、装置製造企業に何を求めるのかを整理すると良い。

・紀ノ岡委員より、「ヒト細胞自動培養装置についての設計ガイドライン（案）」について説明があった。来年 1 月中旬を目途に、委員からのコメントを頂き、また、関連する専門家から構成される TF での意見も参考に、本ガイドライン案の改訂をすすめることとした。

2.3 第 3 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時 平成 25 年 2 月 6 日（水） 18:00~20:00

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

(3) 出席者

委員： 浅野 茂隆、牛田 多加志、梅澤 明弘、菊池 明彦、紀ノ岡 正博、小久保 護、
田村 知明、平澤 真也、水谷 学、山本 宏

経済産業省：村上 一徳、早川 貴之、苗倉 力

NEDO：阪本 剛

医薬品医療機器総合機構：長瀬 喜則

事務局：廣瀬 志弘、田口 隆久

(4) 配布資料

資料 1：平成 24 年度 第 3 回委員会議事次第

資料 2：平成 24 年度委員名簿

資料 3：平成 24 年度 第 2 回委員会議事録概要

資料 4-1：再生医療分野の国際標準化動向（事務局提供）

資料 4-2：細胞培養装置の海外動向（紀ノ岡委員ご提供）

資料 5：ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）

(5) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介

2) 本年度の取り組みについての議論

・紀ノ岡委員より、「ヒト細胞自動培養装置についての設計ガイドライン（案）」について説明があった。委員から頂いたコメントをもとに、整合性を含めガイドライン案の WG 最終版に向けた確認をおこなった。特に、5.3 輸出対応基準をアップデートすべきとの意見に従い、企業委員を中心に改訂作業をおこなうこととした。その他、2 月中旬を目途に、委員からのコメントを頂き、また、関連する専門家から構成される TF での意見も参考に、本ガイドラインの WG 案を確定することとした。

・紀ノ岡委員より、ISO/TC 198/WG 9 での現状報告がなされた。1 月にワシントンで開催された WG 9 会議で、細胞を用いた無菌製品のプロセッシングに関する規格案（ISO WD 18362）が討議され、来年 5 月の WG 9 総会での CD 案作成に向けたコメントが募集されていることが報告された。

・来年度の本 WG での活動候補として、下記の提案があった。

- ① 「ヒト細胞自動培養装置についての設計ガイドライン」の英訳版の作成
- ② ヒト細胞培養施設要件などの学会（日本再生医療学会など）との協調
- ③ ヒト細胞培養の自動化導入における手作業との同等性確認に関するガイドライン作成

3. ガイドラインの検討結果

ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン 2012（案）

（確定作業中のため本文の掲載は省略）

4. ガイドラインの英文化

「細胞・組織加工品の研究・開発におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン 2012」について、国外への情報発信や国外からの問い合わせに対応するために、以下の英語版を作成した。

R&D Guideline for the transportation of human cells/tissues in the clinical research on cell/tissue processed products, 2012 (Draft)

英語版の詳細については医療機器開発ガイドライン検討実務委員会・事務局までお問い合わせください。

【事務局】 TEL/FAX : 029-861-7840 E-Mail : human-ws-ml@aist.go.jp

=====

R&D Guideline for the transportation of human cells/tissues in the clinical research on cell/tissue processed products, 2012 (Draft)

The guideline in English has been prepared for providing information abroad and handling inquiries from foreign countries.

For more information, please contact **The Secretariat of R&D Guideline for Medical Device.**

【Secretariat】 TEL/FAX : 029-861-7840 E-Mail : human-ws-ml@aist.go.jp

5. 平成 24 年度の総括と今後の展望

再生医療は、従来型の対処療法的治療技術と異なり、組織再生により、構造・機能を復活させる先端的根治技術である。しかしながら、再生医療においては、対象臓器、対象疾患、細胞ソース（自己か非自己か）、培養方法、組織化技術、使用医療材料などの条件ごとにガイドラインを設定する必要があり、再生医療一般のガイドラインに加え、最終製品の開発の観点を加味したガイドラインを策定する必要がある。また、自己細胞を用いた再生医療の場合は、臨床研究段階にある技術が多いが、この段階に関しては、厚生労働省より平成18年7月3日（平成22年11月1日全部改正）に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（以下、ヒト幹細胞指針）が施行されており、医師と被験者の合意の元、この指針に従って臨床研究を実施することが可能になっている。

細胞培養加工工程を医療機関内で実施することはもちろん可能であるが、臨床研究をより迅速に発展させるためには外部機関との連携も視野に入れることが必要であり、国民の要望にも合致する。実際、経済産業省「再生医療の実用化・産業化に関する研究会」最終報告書（平成25年2月22日）では、「細胞培養の医療機関からの企業委託」に関する提言がなされている。また、厚生労働省は、「再生医療の安全性確保と推進に関する専門委員会」を組織し、細胞培養の医療機関からの企業委託に関する法制化を検討中である。こうした状況を鑑みると、企業が再生医療製品を製造する上での、製造プロセスに関するガイドラインを予め策定しておくことは十分に意義のあることである。

再生医療製品の製造は、原料である細胞・組織および最終製品の搬送や細胞の増殖・加工などの複数のプロセスを必要とする。現在、これらのプロセスは、ほぼ全て手作業でおこなわれており、再生医療の普及化、産業化のためにも有用な製造システムの構築が期待されている。本年度は、係る社会的要請に応えるべく、「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン(案)」を策定した。現在、細胞培養加工に関する必要な全てのプロセスを1台の装置で網羅可能な自動培養装置等の開発が行われているものの、これらは1台で完結しているため、将来的な応用を考えた場合、現在想定している操作やプロセス以外、必要な製品に対応しきれないことが考えられる。無菌的に脱着可能な無菌接続インターフェースの開発により、再生医療製品の製造に関わる装置群を、無菌性の担保のもとに、製品化に必要な複数の機器・装置を自由に脱着することが可能となれば、再生医療製品の製造企業は製品製造システム開発にかかる人手・時間・コストを大幅に削減できる。また、機器・装置開発側にとり、全工程を網羅する一貫したシステムの開発は多額の開発コストを要するが、無菌接続インターフェースを装置に組み込むことにより、単一装置の開発であっても再生医療分野に参入可能であり、トータルコストを低減することができる。また、日本発の無菌接続インターフェースが国内外の装置群に組み込まれることにより、日本が再生医療関連機器の開発で世界をリードすることも可能である。

現在のところ、再生医療用途の培養装置や無菌操作プロセスに関しては、TC 198/WG 9 (Aseptic processing) で 2012 年提案の規格案 (WD 18362) が具体的に討議されつつあるものの、策定された規格は存在せず、我が国が得意とするロボット技術と組み合わせたこれら装置や製造プロセスの国際規格の策定は、日本の再生医療産業の国際市場での優位性を確保し、産業競争力を強化するために必須であると考えられる。

上述の政策的動きに加え、医薬発第1314号別添1、薬食発第0208003号、および薬食発第0912007

号等の通知が既に発出され、更に平成24年9月7日付けで、ヒト体性幹細胞（薬食発0907第2号、同第3号）、iPS細胞（同第4号、同第5号）ならびにES細胞（同第6号）を対象とした通知が発出されるに至っている。これらの内容に準拠しつつ、再生医療の産業化を促進し得るガイドラインを策定することが肝要である。

今後は、ヒト細胞培養の自動化導入における手作業との同等性確認に関するガイドラインの策定が必要になってくるであろう。また、近年の本分野の技術開発の進展に呼応し、また国際標準化活動との連動を考慮し、既に策定したガイドラインについて、用語を含め、全体的に見直し、国際的な整合性をとりつつ改訂版を作成していくことも重要であると考えられる。

V-2 再生医療分野（組織〔軟骨〕再生性能評価技術）

1. 当該技術分野の概要とガイドライン策定の意義

1994年にBrittbergらによって自己培養軟骨細胞移植術が報告されると、細胞移植・再生医療技術により関節軟骨の完全な修復が可能となるとの期待が高まった。1995年から米国ではGenzyme社が細胞単離・培養工程を事業化し、全世界で1万例以上の軟骨損傷へ臨床応用されている。また、Lysaghtらによれば2007年の再生医療製品の市場規模は15億ドルであり、Living skin equipment / cartilageの規模は9千万ドルと試算している。現在、ヨーロッパ各国やアジアの一部でも再生軟骨製品の開発販売が進んでいる一方、日本ではジャパン・ティッシュ・エンジニアリングの自家培養軟骨ジャックが、2012年7月末にようやく製造販売承認を取得、2013年4月1日付で保険適用となることがこの3月に中央社会保険医療協議会にて了承されたばかりである。

我が国は、再生医療に係わる基盤技術開発に優れ、新しい再生医療技術確立・普及化へのポテンシャルを有しており、産業への応用を見据えた、科学的根拠に基づいた製品の安全性評価を適正かつ迅速に進めるための共通した指標が最近になってようやく定められた。それは、自己・同種細胞の使用に関して、厚生労働省から発出された平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知、及び平成20年9月12日付け薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知であり、自己・同種の幹細胞の使用に関する、平成24年9月7日付け薬食発第0907第2号・同第3号・同第4号・同第5号・同第6号厚生労働省医薬食品局長通知である。このように、ヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品等の品質及び安全性を確保するための基本的技術要件が定められている。また、軟骨再生医療に限ると、平成21年度の再生医療審査WGにより関節軟骨再生に関する評価指標（案）が作成され、その内容は既に平成22年12月15日付け薬食機発1215第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」として公表されている。

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

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

2.ガイドラインの検討過程

2.1 開発 WG 委員会概要

今年度の活動概要は以下の通り。第1回開発WG委員会にて、昨年度決定した開発ガイドライン素案について具体的討議を行い、それを踏まえて品質管理・非臨床評価、参考資料とする臨床評価に関して、各担当班で修正を加えた。第1回TF委員会にて、品質管理・非臨床評価ガイドラインの修正案における問題点の抽出と、ガイドライン全体の構成に関する討議を行った。第2回開発WG委員会では、TF委員会で作成したガイドライン修正案について具体的な討議を行い、その内容を踏まえて、最終案に向け、さらに修正を加えることとなった。最終案は委員間でメールにより確認し、開発WG委員会全体の合意を得た。

2.1.1 第1回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時 平成24年11月29日(木) 15:00~17:00

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

(3) 出席者

委員：牛田 多加志、北村 信人、佐藤 正人、菅原 桂、中村 憲正

袴塚 康治、服部 耕治、堀井 章弘、渡辺 淳也

経済産業省：早川 貴之、細川 尚紀、苗倉 力、安原 清英

国立医薬品食品衛生研究所：澤田 留美、河野 健

医薬品医療機器総合機構：井出 勝久

新エネルギー・産業技術総合開発機構：古郷 哲哉

事務局：弓場 俊輔、廣瀬 志弘、本間 一弘(産業技術総合研究所)

(4) 配布資料

資料1. 議事次第

資料2. 委員名簿

資料3. 平成23年度(組織[軟骨]再生における性能評価技術)開発WG報告書

資料4. "Assessment Report of ChondroCelect" by EMEA (2009)

(5) 議事抄録

事務局から本事業の経緯として、一昨年度に組織された本WGを取り巻く状況に加え、今年度の実施内容・策定に向けた進め方を説明。その後、昨年度作成した開発ガイドライン素案(品質管理・非臨床評価)について修正を加え、ガイドライン(案)とするべく討議した。今年度の実施内容については、平成23年度再生医療分野組織[軟骨]再生における性能評価技術)開発WG報告書にある以下の討議結果の一部を列挙した。

- 品質管理と非臨床評価との間で記載内容の整合性を図ること。
- 表にするなど見やすく、使いやすいものを目指す。
- 過度な試験にしないために、細胞種毎に設定値等個別に記載。

- 海外のガイドラインと体裁を揃える。
- 必ずしも全て行う必要はないという表現。
- ICRS のスコアのような国際的な評価基準も取り込むべき。

以上の点を踏まえ、今年度は、昨年度同様、少人数で修正案を作成、次回 WG 委員会(12 月 20 日)にガイドライン(案)として提出して、最終的に微調整を行う段取りとすることで合意。討議の前に、参考資料として配布した EMEA から出された”Assessment Report of ChondroCelect”について、ガイドラインの一例として、同資料を提供した委員より説明があった。

また、ガイドラインからはずれものの、有効活用されるよう臨床評価技術についても、有益なものとしてまとめることにした。

討議の具体的内容は以下の通り。

- 品質管理については、最終製品に軟骨細胞を含む場合(殆どは自家細胞を想定)と含まない場合(例えば間葉系幹細胞を分化誘導せずにそのまま移植)に分けて記載。また、評価・測定法の妥当性を試験するバリデーションについても言及。
- 今年9月に出た厚生労働省指針との整合性をとるためにも細胞源をiPS細胞やES細胞、他、同種細胞にまで拡大。
- 間葉系幹細胞の免疫学的指標のように、引用文献を列挙して、具体的な規格値は書かずに、指標のみ記載することにした。
- 製品安定性や輸送の問題は今後、重要。
- いずれにおいても過度に条件を限定しないような表現が望まれる。
- 有効性に重きを置いた開発ガイドラインの位置づけ、安全性に重きを置いた評価指標との関係については、ガイドライン導入部に明示するとよい。
- 他にコラーゲンを例にとると、品質管理、そして非臨床評価・動物試験から臨床評価技術であるMRIまで各段階で共通して評価しうるものを見るガイドライン項目があれば、理想的。
- 非臨床評価に関しては、各項目を併記して直列にただけに留まっているので、記載の細かさにばらつきがあり、これを調整する必要あり。
- 動物試験は、概念実験であれば小動物で事足りるが、トランスレーショナルリサーチではやはり大型動物。このように目的に応じて用いる動物は使い分けるべき。
- 動物試験に関する部分では、簡潔なガイドライン本文、その次に補足・補遺として詳細内容を盛り込む形としたが、臨床評価の画像診断でも本文はシンプルに、個別内容は、文献引用。しかしそれでも不十分な場合、補足をつけるべき。以上から他の部分にも共通の体裁にしてはどうか。
- 力学的評価が必須ではないように、非臨床評価でも細胞源によって評価項目を適宜選択できるよう前段に記載すべき。
- 評価項目は必要性の高い順に列挙する。
- 全体を見渡して同じ内容を指すように、用語の定義もすべき。
- 臨床評価については、平成23年度開発WG報告書にあるように、基本的考え方として、一次エンドポイント、二次エンドポイントについて参考文献も添えて記載、その次に治療の

質的評価技術としてMRIについて簡潔に記載。

- MRIのような技術抽出に力を入れると、開発ガイドラインとしての特徴が出るのでは？
- 企業としては、まず、オーソライズされているトレンドの臨床指標をまず知りたいので、具体的に列記してもらいたい。他には臨床試験に必要な評価期間、症例数といった内容は大いに知りたいところだが、経産省主導のガイドラインとしてはやや外れることも事実で、別の機会に議論することにした。
- 臨床指標として、KOOSとIKDCが国際的に広く使われているので、参考資料に引用。
- 薬事申請時における本開発ガイドラインの活用のされ方は、具体的な評価方法が列挙されていれば、評価指標の妥当性の裏付けとして利用されるし、申請者が作成する資料へも引用されるのでは？
- 臨床評価に限っては、審査への橋渡しの意味もあって、今後、評価指標の改訂時に本開発ガイドラインを参考にすることも十分考えられる。
- 本開発ガイドラインは、開発者側にも評価側にも活用され、有益なものとなるようまとめたい。その意味で、補遺を充実させ、リファレンスを引くことで、科学的な裏付けをするガイドラインというカラーを明確に打ち出すべき。
- 最後に、これからの作業について。基本的には前回担当していただいた項目を本日の議論を元に再度見直す。また、各項目取り纏め代表の委員（品質管理：菅原委員、非臨床評価：牛田座長・服部委員）によるタスクフォースにより、全体の整合性を図る。臨床評価については、昨年度から増えている最新のエビデンスを加え、イメージング技術として広く技術を盛り込むことにして、メールによって作業。
- 用語集については、再生医療と幹細胞の用語と定義に関する研究検討会（事務局：日本バイオインダストリー協会）や経産省生物化学産業課の研究会、厚労省でも同様の取り組みがある。今年度にそれらを統一したものができるので、それと整合性をとることにした。

2.1.2 第2回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時 平成24年12月20日（木）15：00～17：00

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

(3) 出席者

委員：牛田 多加志（座長）、北村 信人、佐藤 正人、菅原 桂、関矢 一郎、中村 憲正、袴塚 康治、服部 耕治、堀井 章弘、森田 有亮、山我 美佳、渡辺 淳也

経済産業省：早川 貴之、村上 一徳、苗倉 力

国立医薬品食品衛生研究所：澤田 留美、河野 健

医薬品医療機器総合機構：井出 勝久

新エネルギー・産業技術総合開発機構：古郷 哲哉

産業技術総合研究所：山岸 正裕

事務局：弓場 俊輔、廣瀬 志弘、本間 一弘（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

- 資料 1. 再生軟骨開発ガイドライン（品質管理）修正案【1】(20121220)
- 資料 2. 再生軟骨開発ガイドライン（品質管理）H23 年度課題に対する対応(20121220)
- 資料 3. 再生軟骨開発ガイドライン（非臨床評価）修正案【1】(20121220)
- 資料 4. 再生軟骨開発ガイドライン参考資料（臨床評価）修正案【1】(20121220)
- 資料 5. 第 1 回 TF 委員会議事メモ

(5) 議事抄録

牛田座長より TF の討議内容についてまず、説明があった。

規制に対する対応と、開発者にとって非常に参考になる方法論を一つのガイドラインにいか
に記述するかが大きな課題。

全体構成は、前文（品質管理・非臨床評価）・主文・Appendix。前文は、品質管理と非臨床評
価に共通するコンセプトを表現するとともに、ガイドラインの位置付けを記述。細胞ソース
について言及。主文は各担当代表から後ほど説明。Appendix は、開発者にとって大いに参考
となることから充実させる。臨床評価もガイドラインではないが、発信したい。関連学会（日
本整形外科学会・日本再生医療学会など）にガイドラインを提示、議論いただく方向性も考
えたい。

まず、「品質管理」分担班代表から、本文修正案についての説明。

- 再生医療の安全性確保の観点から、体性幹細胞のみならず iPS 細胞や ES 細胞加工医薬品等
の品質及び安全性確保についての指針が今年度、厚労省より通知されたことに対して対応。
また、同じ指針で同種細胞に関するものも出てきたことから、用いる細胞（軟骨細胞・体
性幹細胞・iPS（様）細胞・ES 細胞／自家細胞・同種細胞）により参照すべきガイドラ
インが判るような表を前文に入れることを提案。それは軟骨細胞と分化誘導せずに移植する
幹細胞では、品質管理の概念が全く異なるため。
- 開発ガイドラインでは性能に重きを置いているので、iPS 細胞や ES 細胞の安全性について
は、同細胞加工医薬品等の品質及び安全性確保についての指針を参照することとした。
- 前文で、必要以上に試験項目が増えないように記述に配慮した。
- 他、多少補足し、遺伝子工学的改変を加える場合の部分で、関連指針を引用。
- 用語として「再生医療製品」を改め、「細胞・組織加工製品」とすることにした。
- 間葉系幹細胞の免疫学的指標については、骨髄・脂肪・滑膜由来と採取部位によって異な
ることから、それぞれの代表的な論文を引用。
- 用いる細胞の表（「細胞の種類と本ガイドライン及び細胞加工医薬品等ガイドラインの適用
について」）の中で、軟骨細胞で自家細胞の場合、軟骨細胞で同種細胞の場合に、それぞれ
平成 20 年に通知されたヒト（自己）・（同種）由来細胞や組織に係る指針を一旦引用しよう
として、新規の体性幹細胞に係る指針への対応として削除した。しかし、幹細胞以外の細
胞・組織へ対応するものとして旧指針も廃止せずに存在。
- 同表において、体性幹細胞・iPS（様）細胞・ES 細胞の引用指針は妥当。
- 前文の「有効性評価」を「性能評価」に、またその「性能評価」も開発ガイドライン全て

ではなく、本ガイドラインに限定するような表現にする。

次に、「非臨床評価」分担班代表から、本文修正案についての説明。

- 非臨床評価でも、最終製品自体を評価する場合と移植後一定期間を置いて摘出したものを評価する場合、さらに場合によって臨床検体も含めて記載。
- 形態学的評価では、フィルムカメラによる撮影も包含して「写真記録を推奨」とし、用いるスコアは引用。
- 組織学的評価では本文は簡潔に、各論は半定量評価としてコンセンサスが得られつつある FDA や EMA のスコアリングも含めて Appendix に記載する。
- 生化学的評価と分子生物学的評価は一緒に。特定の商品であるキットは記載せず、学術雑誌で用いられている一般的な方法を記載。
- 力学的評価は、J-TEC 社の自家培養軟骨製品ジャックの場合も含め、これまで実施した例がないことから、コンセプトのみ記載するに留め、具体的試験方法については、学術的に受け入れられたものを Appendix に列挙して、各自が適宜、同じ動物モデルに対して同じ試験方法を選択できるようにする。
- 力学的試験と組織学的評価を的確に行えば、スコアリングできるので、他の評価は必ずしも必要ではないという意見も。
- 動物試験では、ASTM 等の国際的なガイドラインも参照できるようにするなど、Appendix を充実。
- 動物対象の MRI はガイドラインに載せるまでには至らないが、Appendix には記載可能。
- 動物試験については、他のヒト幹細胞臨床研究の申請では必ずしも求められていない大型動物の実験が軟骨再生の同臨床研究の申請で問題に。特に荷重がかかる関節軟骨等の実験については、大型動物を用いて、かつ英文雑誌での誌上発表が厚生科学審議会から求められていることが委員から例示。プルーフ・オブ・コンセプトには小動物を、コンファティヴ・スタディには大動物というのが、ICRS でも推奨されていることも踏まえると、ヒト幹細胞臨床研究の申請を通すためには大型動物を用いることが望ましいとまで言及すべき。しかし、GLP での安全性評価に関しては、依然ウサギ等の小動物を用いた実験の意義は存在。
- 非臨床評価の評価項目毎の Appendix は、全て後ろにまとめることにした。

さらに、参考資料としての臨床評価について、「臨床評価」分担班代表から、本文修正案についての説明。

- 臨床有効性評価は、臨床スコアとして代表的な KOOS と IKDC を引用するとともに、FDA の NeoCart に関する論文や MOCART のような画像診断の論文等、最新の文献を加えて参考文献を充実。
- 画像診断評価は、包括的な MRI と質的 MRI に分けて記載し、論文を多く引用。包括的 MRI は MOCART を分かりやすく記述。質的 MRI は、バリデーションがなされているものと、研究要素の多いものの 2 群に分けて、重み付けを行った。

最後に本ガイドラインの最終案取り纏めの方法について討議。本日の議論を踏まえ、タスク

フォースで再度修正案を作成、委員全員にはメールベースで確認後、最終案を作成することにして、今回を最後の開発 WG 委員会とすることとした。

その後、委員全員が集まる最後の機会ということで、委員から、評価指標と合わせて、一つ上のガイドラインとすることが可能なら、有効性も安全性も含んだ使いやすいものになるのではという意見が出た。また、特にガイドラインには載せることができなかつた臨床評価を念頭に、本委員会での検討内容を、関与した委員の名前で然るべき学会誌に総説や解説として発表できないかという要望もあった。

事務局としては、前者の提案については、評価指標と開発ガイドラインを一体のものとして外部には認識していただくよう外部に理解を求めていくこととした。また、後者の要望には、成果物であるガイドラインや委員会での議論の内容の利用に関しては、特に制限がないことからセミナーのテキストや、学会誌での発表、さらには解説書とすることも可能との見解を示し、今後の検討課題とした。

2.1.3 第 1 回 TF 委員会 概要

(1) 開催日時 平成 24 年 12 月 18 日（火）13：00～14：30

(2) 開催場所 東京大学大学院医学系研究科 疾患生命工学センター 再生医療工学部門
多目的室（東京都文京区本郷 7 丁目 3 番 1 号）

(3) 出席者

委員：牛田 多加志（座長）、菅原 桂、服部 耕治

事務局：弓場 俊輔（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料 1. 再生軟骨開発ガイドライン（品質管理）修正案【1】(20121220)

資料 2. 再生軟骨開発ガイドライン（非臨床評価）修正案【1】(20121220)

(5) 議事抄録

TF（品質管理）代表の菅原委員と TF（非臨床評価）代表の服部委員より、それぞれの修正案の説明と浮上した課題について説明。両修正案をガイドライン案に合一するにあたって、記載内容の調整について討議した後、第 2 回開発 WG 委員会で検討すべき討議案を作成し、同委員会で討議すべき課題も検討した。

開発ガイドライン討議案として、

① 全体の構成は、

前文・主文（品質管理⇒非臨床評価）・Appendix・参考資料（臨床評価）

② 前文では、

- ・品質管理からそれに求められる非臨床評価、出荷判定など、一連の流れが理解できるように説明あるいは概念図の挿入。
- ・細胞源の表を前文末に挿入。

・各評価項目は「必須ではない」、「適宜選択」を強調（Appendix においても）。

③ 主文では、

・各評価項目に軽重を付けず、全体は平坦な記載に。

・生化学的評価・分子生物学的評価は、1項目として品質管理で詳しく記載、非臨床評価では、それを参照する形に。

・力学的評価は、非臨床評価に詳しく記載。ただし、必須ではないことを強調。

④ Appendix は、

品質管理と非臨床評価で共通化。ここでも各評価項目は「必須ではない」、「適宜選択」を強調。

⑤ 日本整形外科学会にコメントを求める。

とすることで、TF 委員会出席者の間で合意を得た。

3. ガイドラインの検討結果

組織(軟骨)再生における性能評価技術 開発ガイドライン 2012 (案)

(確定作業中のため本文の掲載は省略)

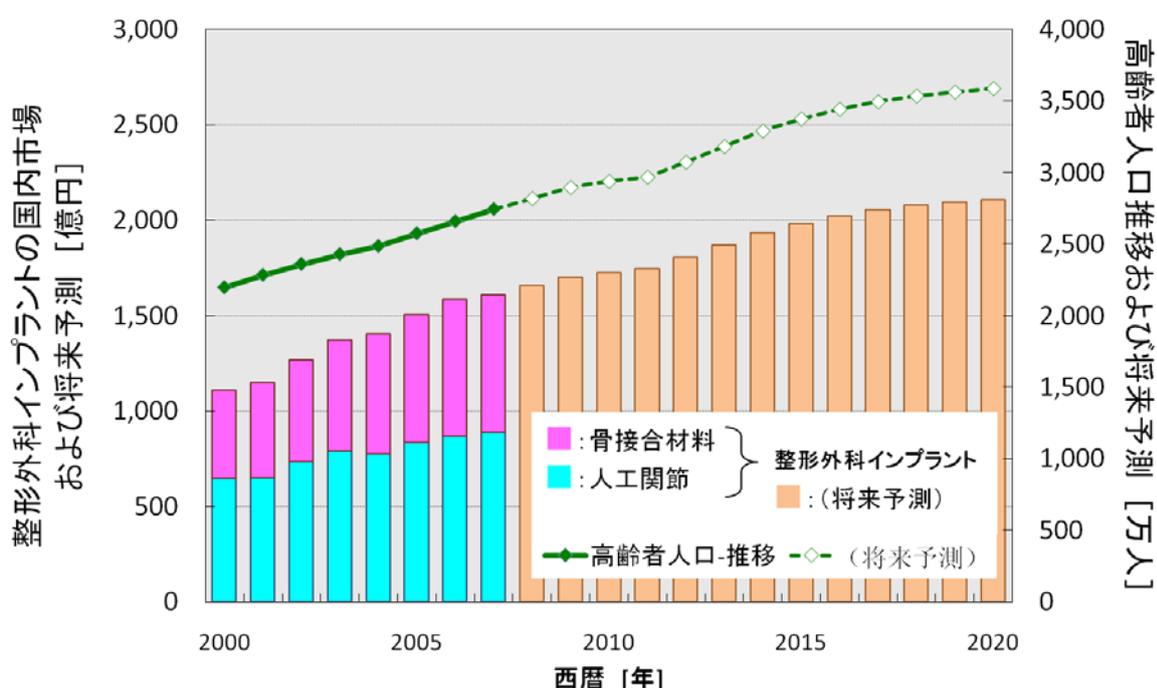
4. 平成 24 年度の総括

平成 22 年に「次世代医療機器評価指標の公表について」として発出された「関節軟骨再生に関する評価指標」を受けて、本開発 WG 委員会が平成 22 年度に発足、以来 3 年をかけてその時々の周囲の情勢を反映させ、最新情報も取り込みながら遂に今年度、組織[軟骨]再生における性能評価技術開発ガイドライン（案）策定に至った。評価指標が主に安全性に重点を置いていたのに対して、開発ガイドラインは性能評価に注目して策定した。また、現在、国内唯一の再生軟骨製品を扱う J-TEC に続く企業の開発の一助となるガイドラインとするために、企業委員の意見を最大限重視しつつ、再生医療製品が臨床の場で使われることから、軟骨再生医療に関わる臨床医の委員からも広く意見を求めてガイドライン（案）に反映させた。一方、本 WG では再生医療の特殊性、すなわち未完成の製品が移植後に最終的な性能を示す点を重視して、多数の専門の臨床医の委員に討議いただいた性能・安全性、また、非臨床・臨床と、相互に補完するものとして、一体の道標として後続の開発者には大いに参考になるものと自負している。これも偏に、再生医療における産業化を切実に願う委員の情熱の賜物である。最後にこの場を借りて厚く御礼申し上げたい。

V-3 体内埋め込み型材料分野（高生体適合性[カスタムメイド]インプラント）
 股・膝関節以外の関節インプラント

1. 当該技術分野の概要

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



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

図1 インプラント市場の予測

2. 開発ガイドライン作成の意義

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

整形外科インプラントを必要とする患者の急速な増加に伴い、安全性等に関する基本的な機能を十分に満足しつつ、さらに、患者個々の骨格・骨質・症状等にあわせた高生体適合性（カスタ

ムメイド) インプラントが求められている。高生体適合性(カスタムメイド) インプラントの活用により、低侵襲手術の実現、早期リハビリの実現、インプラントの長寿命化(耐用年数の増加)、再置換手術の減少、再手術のしやすさおよび成績向上等数々の患者に対するメリットが増加する。

3. 開発ガイドラインの検討概要

3回の開発WG委員会を開催(11月30日、1月11日、2月12日)し、股関節および膝関節以外のその他の関節インプラントに関して、開発可能なインプラントの種類を検討することとした。開発可能なインプラントとして、1)人工肘関節、2)人工足関節、3)人工指関節(手)、4)人工肩関節の4つの関節を選定し、優先順位を決定するとともに、最初のステップとして開発の視点からカスタム化項目のイメージ案の検討を行うことを本年度の目標とした。

3.1 平成24年度における検討内容

(1) 開発ガイドラインの適応範囲の検討

高生体適合性(カスタムメイド) インプラントとは、基本となるインプラント(例えば、既存の承認済みインプラント)を、さらに個々の患者に適合する性能および骨格構造となるように最適化されたインプラントである。他関節分野のガイドラインの目標としては、股関節および膝関節以外の関節インプラントを開発する際に有用となる開発指針を示すことを目的として、開発可能なカスタムメイド製品の種類、製造可能な条件、製品化のプロセス、力学的安全性を検証するために有効な機械的試験方法などに関して記述することとした。特に、今年度は、優先順位および人工肘関節、人工足関節、人工指関節(手)、人工肩関節のカスタム化項目のイメージ案を作成した。

(2) 必要な技術イメージ

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

(3) 必要とする症例のイメージ

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

I. 先天異常

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

II. 外傷

- ① 骨折（変形治癒等）
- ② 関節内骨折

III. 疾病 — 関節疾患

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

IV. 再手術

- ① 先行する骨切り手術後の再手術
- ② 人工関節再置換

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

(4) 力学的性能試験

図2に例示したように高生体適合性（カスタムメイド）インプラントとは、必要最小限の変更により高い適合性を得ることを目的とする。製品形状の改善により骨格構造との適合性は向上するため、最適化による耐久性の低下はないと考えられる。

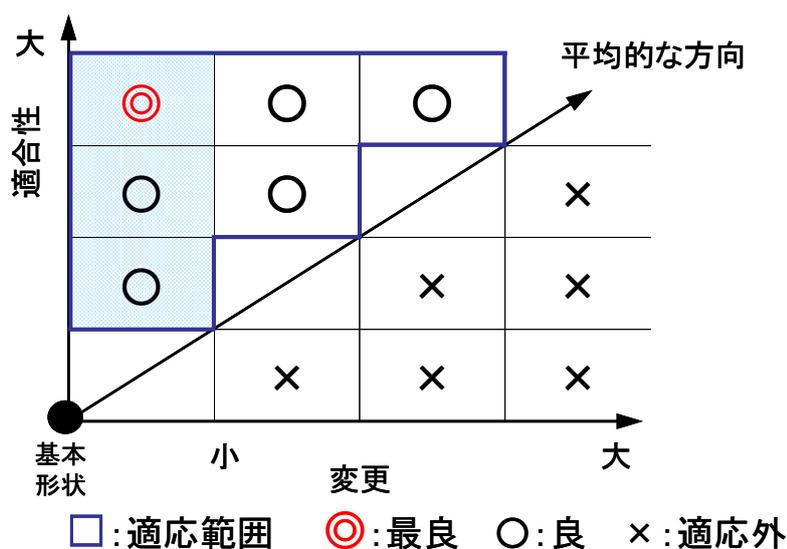


図2 高生体適合性インプラントの範囲

4. 開発ガイドラインの検討過程

4.1 第1回開発WG委員会 概要

(1) 開催日：平成24年11月30日（金）

(2) 開催場所：オフィス東京 地下1階 S会議室

(3) 出席者

委員：勝呂徹、鈴木昌彦、関口昌之、田中康仁、石坂春彦、伊藤由美、上野勝、佐藤徹、
藤田正弘、若林尚伸

経済産業省：村上一徳

医薬品医療機器総合機構：藤井道子

国立医薬品食品衛生研究所：迫田秀行

事務局：岡崎義光、本間一弘（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料1 委員関連リスト、事業の目的、昨年度の内容に関するパワーポイント資料

資料2 通知-薬食機発第1120第5号 次世代医療機器評価指標の公表について

（別添1） 整形外科用カスタムメイド股・膝関節以外の関節インプラントに関する評価指標

資料3 体内埋め込み型材料分野 高生体適合性(カスタムメイド)人工股関節の開発ガイドライン 2012

資料4 体内埋め込み型材料分野 高生体適合性(カスタムメイド)人工膝関節開発ガイドライン

資料5 第43回日本人工関節学会 特別企画 2013年2月23日(土)

「カスタムメイド人工関節の臨床的必要性と評価指標策定動向」

会場：国立京都国際会館、会長：松末 吉隆（滋賀医科大学整形外科 教授）

資料6 カスタムメイドインプラントの現状 レギュラトリーサイエンス学会誌 文献

資料7 人工肘関節のカスタム化項目に関するアンケート調査報告

資料8 人工肘関節、人工指関節、人工肩関節、人工足関節の文献

(5) 議事概要

初年度の開催にあたり、自己紹介後、座長として、日本人工関節研究所所長(東邦大学医学部名誉教授)勝呂徹先生が選出された。また、ガイドライン事業に関して今までの経緯及び今後の方針などが事務局より説明された。

- 本年度の開発WG委員会に関しては、3回開催(11月30日、1月11日、2月12日)：全て16:00~18:00、オフィス東京 地下1階 S会議室で行うこととした。
- 今年度は、その他の関節分野のカスタム化の対象インプラントとしては、1)人工肘関節、

2)人工足関節、3)人工指関節（手）、4)人工肩関節の順で、開発の視点からカスタム化の項目を検討することとした。次年度以降において、評価方法も加え、開発ガイドラインとしてまとめることとした。

- ◆ 実証試験（小柄な製品開発に有用な耐久性データの構築等の基礎データの取得など）を可能な限り実施し、ガイドラインの評価試験に反映させることとした。また、材料の基準値を設定するためのミクロ組織の解析および強度解析、加工性評価方法の検討を行うことを了承した。

4.2 第2回開発WG委員会 概要

(1) 開催日：平成25年1月11日（金）

(2) 開催場所：オフィス東京 地下1階 S会議室

(3) 出席者

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

バイオメット・ジャパン株式会社：松本政浩

経済産業省：早川貴之、村上一徳

医薬品医療機器総合機構：藤井道子

事務局：岡崎義光、本間一弘（独立行政法人産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料1 第1回議事録

資料2 通知-薬食機発第1120第5号 次世代医療機器評価指標の公表について
(別添1)整形外科用カスタムメイド人工膝関節に関する評価指標

資料3 カスタム化項目の素案

資料4 カスタム化の内容に関するパワーポイント資料

資料5 文献資料等

(5) 議事概要

- ・ 前回の議事録を確認した後、人工肘関節、人工足関節、人工指関節（手）、人工肩関節に関して、開発の視点からカスタム化の項目のイメージ案を検討した。また、臨床上の必要性・破損等の文献調査、製造状況およびカスタム化の項目に関して、臨床例、文献報告等の調査・検討を行うこととした。

4.3 第3回開発WG委員会 概要

(1) 開催日：平成25年2月12日（火）

(2) 開催場所: オフィス東京 地下1階 S会議室

(3) 出席者

委員: 勝呂徹、齋藤知行、鈴木昌彦、龍順之助、石坂春彦、伊藤由美、伊藤泰之、上野勝、
小川哲郎、佐藤徹、藤田正弘、若林尚伸

経済産業省: 早川貴之、苗倉力

国立医薬品食品衛生研究所: 迫田秀行

事務局: 岡崎義光 (産業技術総合研究所)

(4) 配布資料

資料1: 第2回議事録

資料2: カスタム化文献の要約

(5) 議事概要

カスタムメイド股・膝関節以外の関節インプラント開発ガイドラインイメージ案をまとめた。

◆ 次年度に向けた検討

股・膝関節以外の関節インプラント開発ガイドラインの検討を今後継続してお願いすることを委員会の総意として決定した。

◆ 成果報告会への対応

今回の委員会で本年度の委員会は終了とし、報告書の作成、また経済産業省と厚生労働省の合同検討会への報告は、座長および事務局に一任することになった。

5. 開発ガイドラインの検討結果

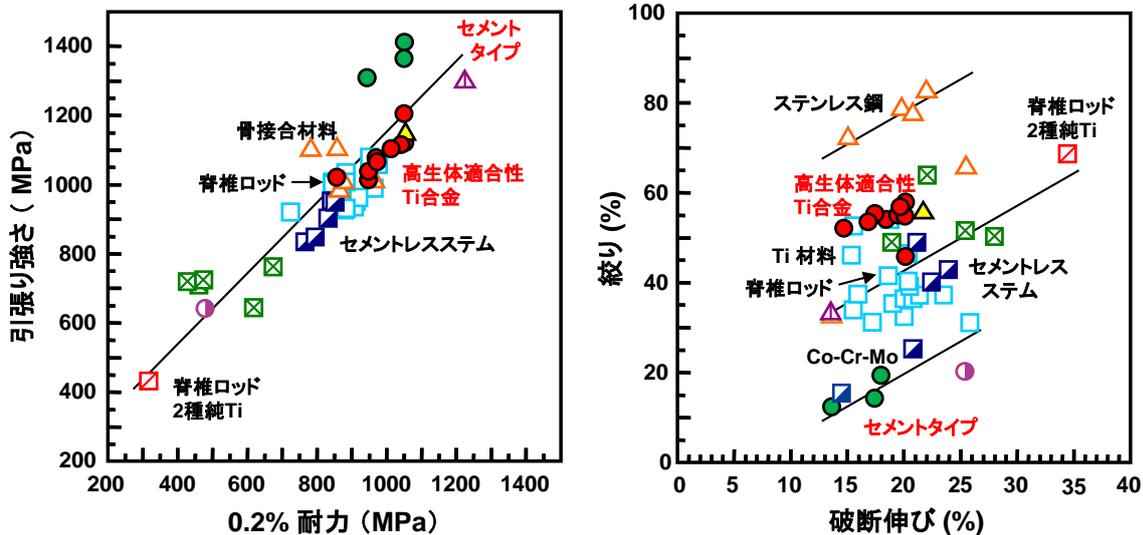
高生体適合性（カスタムメイド）インプラントを開発する際の基本的な考え方、カスタム化のイメージ案を、以下のとおりとりまとめた。

5.1 高生体適合性（カスタムメイド）インプラントの開発ガイドライン作成に関するまとめ

3回の開発WG委員会を開催し、カスタムメイド股・膝関節以外の関節インプラントの開発ガイドラインイメージ案をまとめた。

実証試験としては、小柄な製品開発に関する基礎を確立するため、材料の表面特性、マイクロ組織、材料の強度と疲労試験に関してデータを取得し高性能の製品開発が可能であることを示した。疲労強度は、材料の熱処理等により、室温強度の40%～75%の範囲内で変化することがわかった。

疲労強度の応力集中により影響を調べた結果、応力集中が2以上では、疲労強度の低下が少なかった。これらの基礎データにより小柄な製品が開発可能であることがわかった。また、インプラントは、試験方法の検討、カスタム化の項目案のまとめおよび製品の分類に反映した。



人工股関節ステム		骨接合材料	
▲ : ステンレス鋼	● : Co-Cr-Mo合金	▲ : ステンレス鋼	▲ : 高Nステンレス鋼
■ : Ti-6Al-4V	● : Co-Cr-Mo合金	■ : Ti-6Al-4V	■ : Ti-6Al-4V
	■ : 4種純チタン		

素材の力学特性

5.2 高生体適合性（カスタムメイド）インプラント

股・膝関節以外の関節インプラントの開発ガイドラインイメージ（案）

1. 序 文

股・膝関節以外の関節インプラントを必要とする患者の急速な増加に伴い、骨格および骨形状には個体差があるため、患者個々の骨格構造および症状等に可能な限り適合化したカスタムメイド製品の開発が求められている。カスタムメイド製品の活用により、可能な限り骨を温存した治療の実現、固定力および適合性の向上、耐用年数の向上、低侵襲手術の実現、早期リハビリの実現など数々の患者に対するメリットが増加する。

2. 適応範囲

このガイドラインイメージ案は、カスタムメイド股・膝関節以外の関節インプラントを開発する際に有用となる開発指針を示すことを目的として、開発可能なカスタムメイド製品の種類、製造可能な条件、製品化のプロセス、力学的安全性を検証するために有効な力学的試験方法などに関して記述する。

3. 用語および定義

本開発ガイドラインで用いる主な用語および定義は次のようにする。

3.1 カスタムメイド股・膝関節以外の関節インプラント

臨床的にカスタム化が必要な場合に医師との連携により、基本性能を維持しつつ既製品を基礎として、患者個々の骨形状に応じて不適合な部分が存在する場合に必要な最小限の改善（ミニマリーモディファイド）を加え、生体適合性、固定性などを向上させた人工関節。

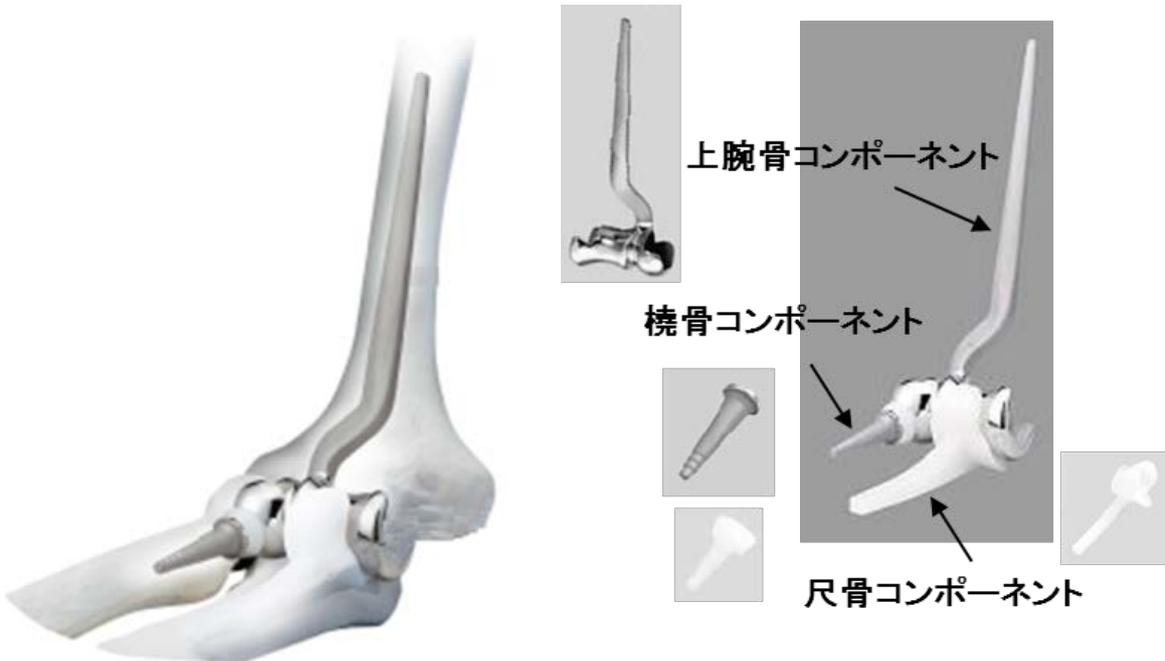
類義語として、テーラーメイド（tailor-made）およびオーダーメイド（order-made）がある。

4. カスタムメイド股・膝関節以外の関節インプラントの種類

表1~4に開発可能なカスタムメイド製品のイメージ案を示す。また、患者個々の骨形状に最適化するための3次元方向のカスタム化のイメージ案を示す。

表 1 人工肘関節

人工肘関節には、ノンリンクドタイプとリンクド(Hinge)タイプがある。

カスタム化のイメージ案
<p>ノンリンクドタイプ</p> <p>1. 上腕骨コンポーネント</p> <p>上腕骨コンポーネントの形状付与（骨との最適化を得るための部分的な形状付与を目的とし、関節摺動面の形状変更は含まない）</p> <p>骨との接触面形状付与</p> <p>①骨との接触面形状（前方、後方、橈側、尺側、近位）の最適化</p> <p>②ステム（長さ、太さ、形状）の最適化</p> <p>③スクリューホール（数、位置、大きさ）の最適化</p> <p>④セメントレスタイプ（直接固定型）における裏面の表面処理範囲の最適化</p> <p>2. 尺骨コンポーネント</p> <p>骨との接触面形状付与</p> <p>①骨との接触面形状（前方、後方、橈側、尺側、遠位）の最適化</p> <p>②ステム（長さ、太さ、形状）の最適化</p> <p>③セメントレスタイプ（直接固定型）における裏面の表面処理範囲の最適化</p> <p>3. 橈骨頭コンポーネント</p> <p>骨との接触面形状付与</p> <p>①骨との接触面形状（前方、後方、橈側、尺側、遠位）の最適化</p> <p>②ステム（長さ、太さ、形状）の最適化</p> <p>ノンリンクドタイプ（セメントおよびセメントレス）</p> <div style="text-align: center;">  </div>

リンクドタイプ

リンクドタイプ

1. 上腕骨コンポーネント

- ①骨との接触面形状（前方、後方、橈側、尺側、遠位）の最適化
- ②フランジ（長さ、太さ、幅、形状）の最適化
- ③ステム（長さ、太さ、形状）の最適化
- ④スクリーホール（数、位置、大きさ）の最適化
- ⑤セメントレスタイプ（直接固定型）における裏面の表面処理範囲の最適化

2. 尺骨コンポーネント

- ①ステム（長さ、太さ、形状）の最適化
- ②セメントレスタイプ（直接固定型）における裏面の表面処理範囲の最適化

3. ブッシュ（軸受け部ポリエチレン）

大きさ、厚さ、太さの最適化

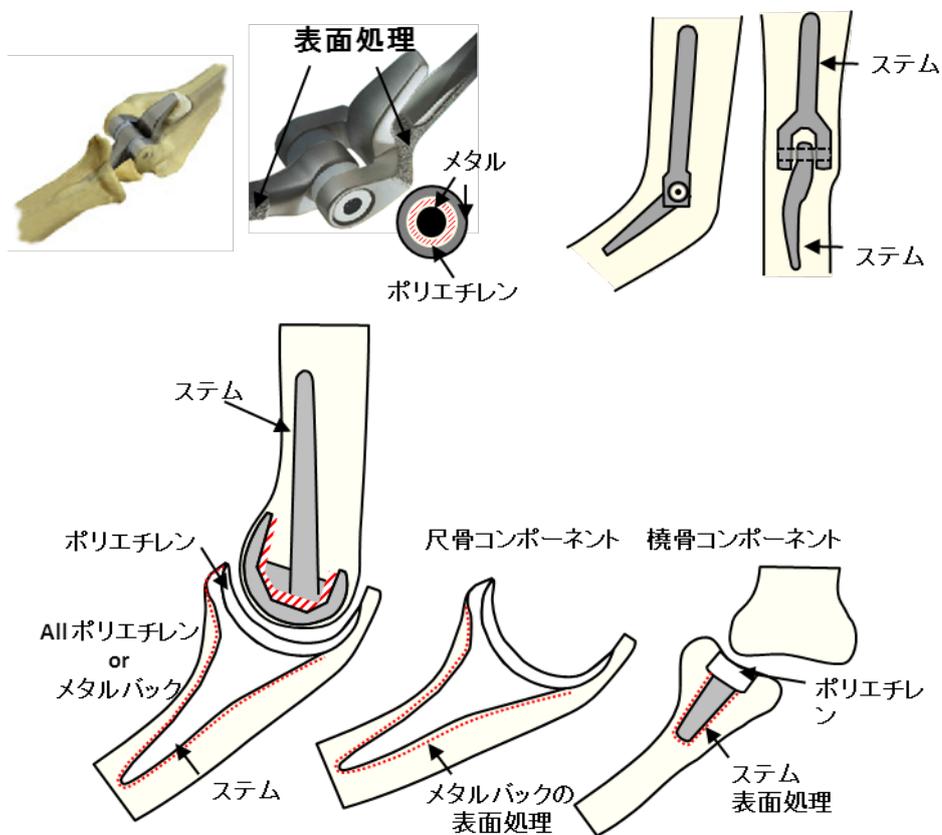


表 2 人工足関節

人工足関節には、2コンポーネントおよび3コンポーネント(モバイル)がある。

カスタム化のイメージ案

1. 脛骨コンポーネント

脛骨コンポーネントの形状付与（骨との最適化を得るための部分的な形状付与を目的とし、関節摺動面の形状変更は含まない）

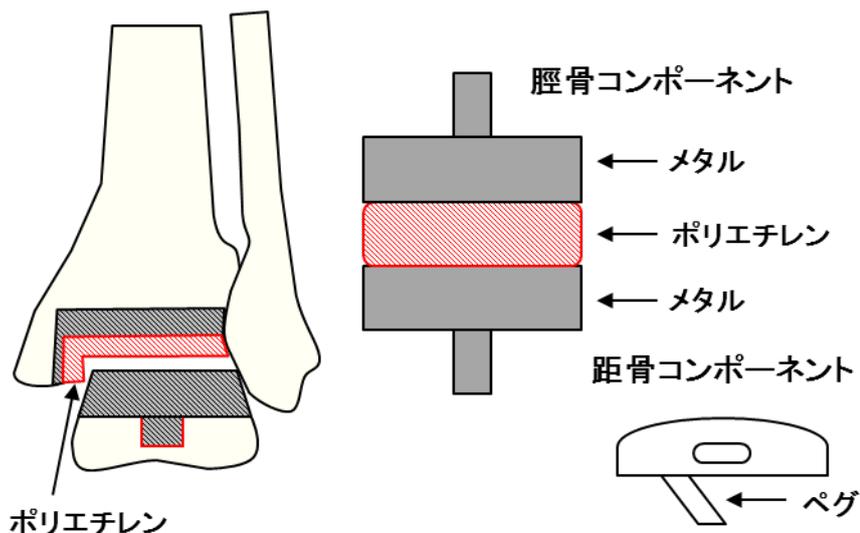
骨との接触面形状付与

- ①骨との接触面形状（前方、後方、内側、外側、厚さ）の最適化
- ②ステム(長さ、太さ、形状)の最適化
- ③ポリエチレンインサート(前方、後方、内側、外側、厚さ)の最適化
- ④スクリューホール（位置、大きさ）の最適化

2. 距骨コンポーネント

骨との接触面形状付与

- ①骨との接触面形状（前方、後方、内側、外側、厚さ）の最適化
- ②ステム（長さ、太さ、形状）の最適化
- ③ペグ（長さ、太さ、数、位置、形状）の最適化



2コンポーネントタイプ



3 コンポーネント (モバイル) タイプ



表 3 人工指関節（手）

カスタム化のイメージ案
<p>表面置換型（コンストレインを含む）</p> <p>1. 中手骨コンポーネント</p> <p>中手骨コンポーネントの形状付与（骨との最適化を得るための部分的な形状付与を目的とし、関節摺動面の形状変更は含まない）</p> <p>骨との接触面形状付与</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 骨との接触面形状（背側、フランジ、掌側、橈側、尺側、近位）の最適化 ② ステム(長さ、太さ、形状)の最適化 ③ セメントレスタイプ（直接固定型）における裏面の表面処理範囲の最適化 <p>2. 基節骨コンポーネント</p> <p>骨との接触面形状付与</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 骨との接触面形状（背側、掌側、橈側、尺側、遠位）の最適化 ② ステム（長さ、太さ、形状、位置）の最適化 ③ ポリエチレン（背側、掌側、橈側、尺側、厚さ）の最適化 ④ セメントレスタイプ（直接固定型）における裏面の表面処理範囲の最適化 <div style="text-align: center;"> <p>The diagram illustrates the anatomical locations of the Metacarpophalangeal (MP), Proximal Interphalangeal (PIP), and Distal Interphalangeal (DIP) joints. A red dashed circle highlights the MP joint area, which is shown in a magnified view ('拡大図') below. This magnified view details the interaction between a metal stem ('メタル') and a polyethylene component ('ポリエチレン'). A photograph of the actual joint component is provided to the right of the magnified view.</p> </div>

表 4 人工肩関節

カスタム化のイメージ案

1. グレノイド(Glenoid)コンポーネント

グレノイドコンポーネントの形状付与（骨との最適化を得るための部分的な形状付与を目的とし、関節摺動面の形状変更は含まない）

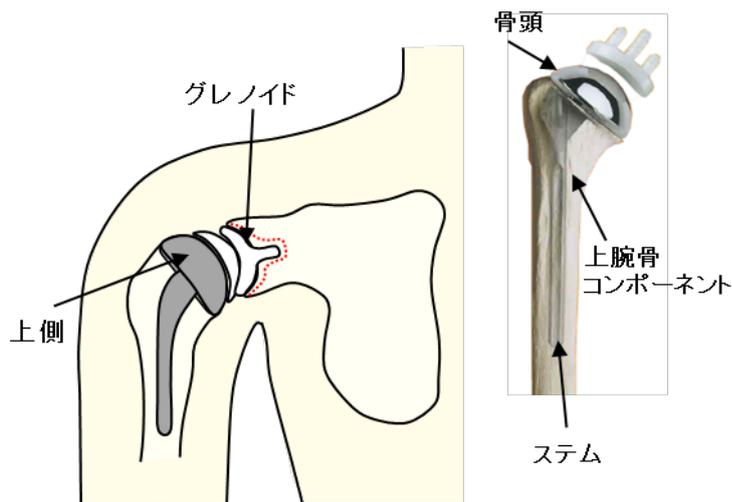
骨との接触面形状付与

- ①骨との接触面形状（前方、後方、内側、外側、厚さ）の最適化
- ②ペグ（長さ、太さ、数、形状、位置）の最適化
- ③ステム（長さ、太さ、形状）の最適化
- ④ポリエチレン（前方、後方、内側、外側、厚さ）の最適化

2. 上腕骨コンポーネント

骨との接触面形状付与

- ①骨との接触面形状（前方、後方、上方、下方、厚さ）の最適化
- ②ステム（長さ、太さ、形状）の最適化
- ③セメントレスタイプ（直接固定型）における裏面の表面処理範囲の最適化



5. 製造可能な条件

製造可能な条件としては、以下を満足する必要がある。

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

6. 製品化のプロセス

6.1 製造プロセス

製造は、医師との密接な連携により行い、その手順は次による。

- ① X線写真もしくはCTなどにより、製造に必要となる骨格構造などの画像情報を入手する。
- ② 骨格との適合性、併用する手術器械および手術のしやすさなどを考慮して、患者に最適なインプラントの製品デザイン案および製造法案などを作成する。
- ③ 製品デザイン案、製造法案および力学的安全性の検証方法などに関して医師の了承を得る。
- ④ 最適なインプラントを設計および製造する。
- ⑤ 製造された製品と設計デザインの整合性（一致性）および力学的安全性を確認するとともに確認データを保管する。
- ⑥ 手術前に医師の確認を行った後、臨床使用する。

6.2 製品の製造

製品の製造に関しては、既製品と同等または自社で確立・承認された製造技術に基づく。

7. 力学的安全性試験

カスタムメイド製品は、骨格構造との適合性が向上するため、一般的には耐久性の低下は少ないと考えられる。

附属書 A
カスタムメイドの考え方

A.1 カスタムメイドの範囲

基本性能を維持しつつ、患者個々の骨格構造および症例などに応じて、不適合な部分が存在する場合に最小限の改善を加える場合の製品開発の考え方を図 A.1 に示す。カスタムメイドには、患者個々に完全に適合させたフルカスタムメイドとミニマリーカスタムメイドがあるが、患者個々の状態に応じて不適合な部分が存在する場合に最小限の改善（ミニマリーモディファイド）を加えることで、最良の適合性および固定性を示す製品（ミニマリーカスタムメイド）を中心とする。また、図 A.1 に示した平均的な方向は、次形状の製品の基本性能をイメージしており、変更の範囲としては、20%程度が目安の一つと考えられる。

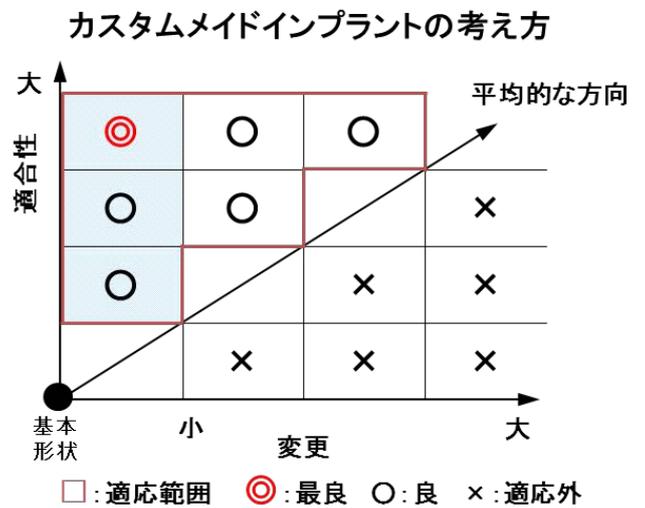
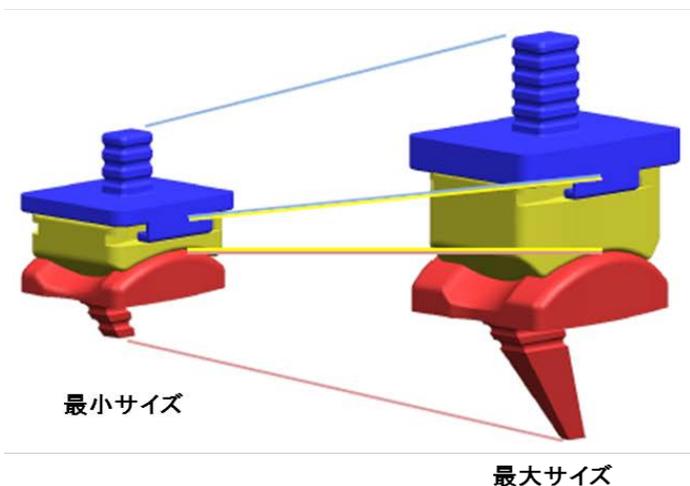


図 A.1 カスタムメイドの考え方

附属書 B

カスタムメイド股・膝関節以外の関節インプラントを必要とする症例

B.1 必要とする症例

下記に示す要因などにより、骨形態および骨質が正常と異なる症例において、カスタムメイド股・膝関節以外の関節インプラントが必要となる。

I. 先天異常

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

II. 外傷

- ①骨折（変形治癒等）
- ②関節内骨折

III. 疾病

骨・関節疾患

- ①感染症（重度骨欠損等）
- ②関節リウマチ（ムチランス型等）
- ③変形性関節症
- ④骨粗しょう症
- ⑤骨腫瘍
- ⑥その他

IV. 再手術

- ①先行する骨切り手術後の再手術
- ②人工関節再置換

B.2 股・膝関節以外の関節インプラントのカスタム化の臨床的必要

股・膝関節以外の関節インプラントのカスタム化の臨床的必要を把握するために行ったアンケート調査結果を図 B.1 に示す。股・膝関節以外の関節インプラントにもカスタム化の要望が強いことがわかる。

アンケート調査(2010年～2011年)

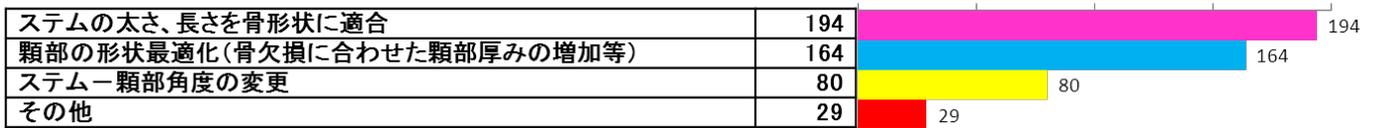
人工肘関節のカスタム化 要望総数

回答数 600施設(病院)

人工肘関節上腕骨コンポーネント	467
人工肘関節尺骨コンポーネント	368
その他のカスタムメイド人工関節	103
総数	938



人工肘関節上腕骨コンポーネント



人工肘関節尺骨コンポーネント

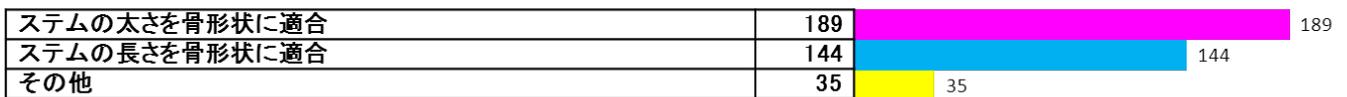


図 B.1 カスタム化の臨床的必要性(アンケート調査)

関連通知

- (1) 平成16年11月15日 医療機器審査No.19 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室事務連絡別添の「医療用具の製造(輸入)承認申請書における原材料記載について」
- (2) 平成17年2月16日 薬食機発第0216001号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」
- (3) 平成17年2月16日 薬食機発第0216003号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請書添付資料概要作成の手引きについて」
- (4) 平成17年3月31日 薬食発第0331038号 厚生労働省医薬食品局長通知「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について」
- (5) 平成20年8月4日 薬食機発第0804001号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲について」
- (6) 平成20年10月8日 薬食機発第1008001号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「整形インプラント製品の承認申請に際し添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料の取扱いについて」
- (7) 平成22年12月15日 薬食機発第1215第1号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」(別添3) 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
- (8) 平成22年12月24日 薬食機発第1224第7号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」の一部改正について
- (9) 平成23年12月7日 薬食機発第1207第1号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」(別添2) 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
- (10) 平成24年3月1日 薬食機発第0301第20号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請等に必要となる生物学的安全性評価の基本的考え方について」
- (11) 平成24年11月20日 薬食機発第1120第5号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」(別添1) 整形外科用カスタムメイド人工膝関節に関する評価指標

関連する開発ガイドライン

- (1) 体内埋め込み型材料分野（次世代（高機能）人工股関節）開発ガイドライン2008
- (2) 体内埋め込み型材料分野（ハイブリッド型人工骨・骨補填材）開発ガイドライン2008
- (3) 体内埋め込み型材料分野（カスタムメイド骨接合材料）開発ガイドライン2010
- (4) 体内埋め込み型材料分野（カスタムメイド人工股関節）開発ガイドライン2011
- (5) 体内埋め込み型材料分野（カスタムメイド人工膝関節）開発ガイドライン2012

6. 今後について

高生体適合性(カスタムメイド)インプラントの開発ガイドラインは、各委員より必要性が高いテーマであるとの意見が多く出され、継続審議をお願いすることとした。次年度以後に、股・膝関節以外の関節インプラントのカスタム化に関して詳細な検討を行うことが、本開発 WG 委員会からの要望として決議された。

V-4 体内埋め込み型材料分野（高生体適合性[カスタムメイド]インプラント）
脊椎インプラント

1. 当該技術分野の概要

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

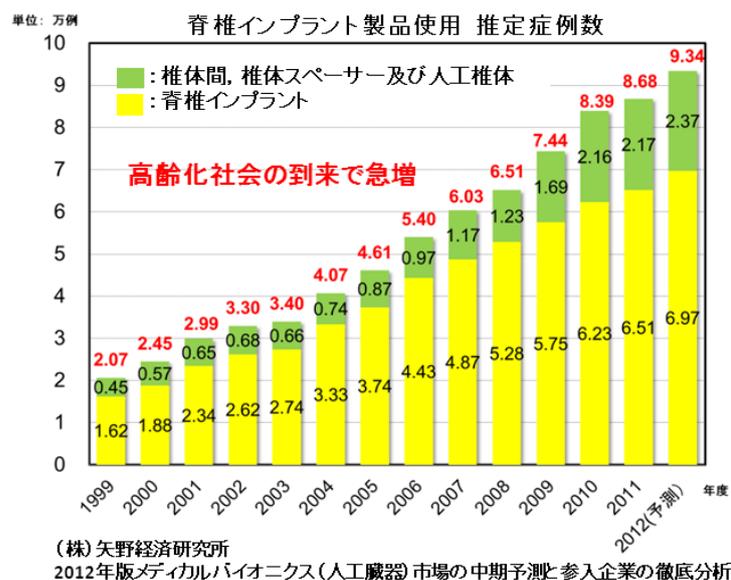
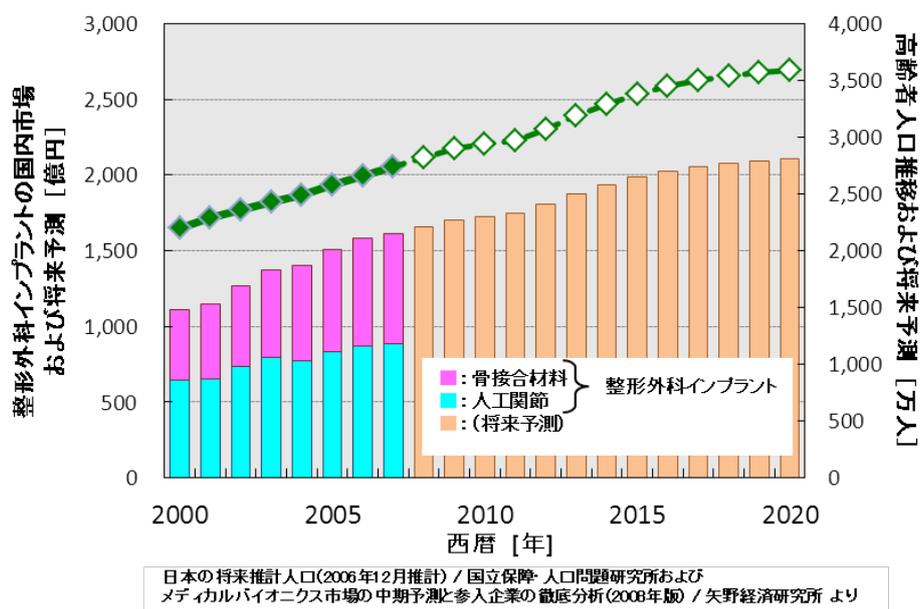


図1 インプラント市場の予測

2. 開発ガイドライン作成の意義

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

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

3. 開発ガイドラインの検討概要

3回の開発WG委員会を開催(12月25日、1月18日、2月15日)し、高生体適合性(カスタムメイド)脊椎インプラントに関して、脊椎分野の製品分類、カスタムメイド脊椎インプラントを必要とする症例に関して検討を行うこととした。

3.1 平成24年度における検討内容

(1) 開発ガイドラインの適応範囲

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

(2) 必要な技術イメージ

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

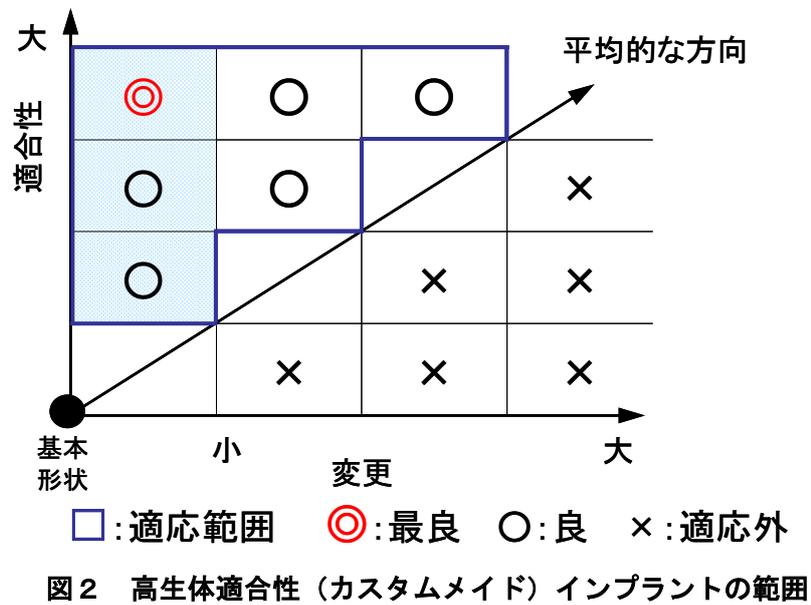
(3) 必要とする症例のイメージ

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

(4) 力学的性能試験

図2に例示したように高生体適合性（カスタムメイド）インプラントは、必要最小限の変更に高い適合性を得ることを目的とする。そのため、製品形状の改善により骨格構造との適合性

は向上するが、最適化による耐久性の低下はないものと考えられる。



4. 開発ガイドラインの検討過程

4.1 第1回開発WG委員会 概要

(1) 開催日：平成24年12月25日（火）

(2) 開催場所：オフィス東京 地下1階 S会議室

(3) 出席者

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

伊藤由美、伊藤宏、上野勝、小川哲朗、佐藤徹、若林尚伸、吉岡俊治、宮浦太志

経済産業省：細川尚紀、苗倉力、村上一徳

医薬品医療機器総合機構：藤井道子

国立医薬品食品衛生研究所：迫田秀行

事務局：岡崎義光、本間一弘（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料1：委員関連リスト、事業の目的、昨年度の内容に関するパワーポイント資料

資料2：通知-薬食機発第1120第5号 次世代医療機器評価指標の公表について

（別添1） 整形外科用カスタムメイド人工膝関節に関する評価指標

資料3：体内埋め込み型材料分野 高生体適合性(カスタムメイド)

資料4：人工膝関節開発ガイドライン

(5) 議事概要

初年度の開催にあたり、自己紹介後、座長として、獨協医科大学教授・病院長：野原 裕先生が選出された。また、ガイドライン事業に関して今までの経緯及び今後の方針などが事務局より説明された。

- 1) 本年度の開発WG委員会に関しては、3回開催(12月25日、1月18日、2月15日)：全て17:00~19:00、オフィス東京 地下1階 S会議室で行うこととした。
- 2) 今年度は、脊椎インプラント分野のカスタム化が必要となる症例、症例の分類、カスタム化項目の例を開発の視点から検討することとした。次年度以降において、評価方法も加え、開発ガイドラインとしてまとめることとした。
- 3) 実証試験（小柄な製品開発に有用な耐久性データの構築等の基礎データの取得など）を可能な限り実施し、ガイドラインの評価試験に反映させることとした。また、材料の基準値を設定するためのミクロ組織の解析および強度解析、高強度化に伴う加工性評価方法の検討を行うことを了承した。
- 4) 臨床上の必要性・破損等の文献調査、製造状況およびカスタム化の項目に関して、臨床例、文献報告等の調査を行うこととした。
- 5) 臨床上の必要性を把握するため、アンケート調査を可能な限り実施することとした。

6) 学会等の参加による情報収集および成果の公表内容を了承した。

4.2 第2回開発WG委員会 概要

(1) 開催日：平成25年1月18日（金）

(2) 開催場所：オフィス東京 地下1階 S会議室

(3) 出席者

委員：野原裕、大川淳、松山幸弘、飯田尚裕、山崎正志、伊藤由美、伊藤宏、石坂春彦、
小川哲朗、佐藤徹、若林尚伸、吉岡俊治、宮浦太志

経済産業省：苗倉力、早川貴之

医薬品医療機器総合機構：藤井道子

国立医薬品食品衛生研究所：迫田秀行

事務局：岡崎義光、本間一弘（独立行政法人産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料1：第1回議事録

資料2：脊椎インプラントの分類に関する素案

(5) 議事概要

カスタム化の臨床的な必要性に関する講演(座長：野原裕先生、山崎正志先生、松山幸弘先生他)を行い、脊椎インストゥルメンテーション実情、臨床的必要性の共通理解を深めた。

脊椎は、体を支える役割と神経を保護する役割を有し、個人差も比較的大きく、高齢者の骨折の増加、加齢変性、骨粗鬆症の進行に伴い必要性が増大している。小さい骨に大きな器具を使用する場合もあり、最適なサイズがないので貴重な骨を削って使用しないといけなくなるケースもある。欧米のインストゥルメンテーション機器を導入しにくい理由の一つとしては、日本人の体形は、欧米人に比べて小柄であり、小さな子供にも手を差し伸べる時代になっている。そのような観点から脊椎インストゥルメンテーションは、今や必需品となっている。コネクターが少なく、スクリューを打つ場所も狭いのでしばしば苦勞を経験する。例えば、スクリューを挿入できても連結部がうまく連結できず、せつかく挿入したものを抜いてやり直すことを経験するので、連結しやすくなるようにオフセットコネクター、スクリューなどの最適化が求められる。

このような背景から、開発の視点に立ってカスタム化の項目を検討する基礎として、必要となる症例のまとめ、脊椎インストゥルメンテーションの分類案をまとめることとした。また、成果の普及および小柄な患者のために有用となる実証試験の内容を確認・了承した。

4.3 第3回開発WG委員会 概要

(1) 開催日：平成25年2月15日（金）

(2) 開催場所：オフィス東京 地下1階 S会議室

(3) 出席者

委員：野原裕、勝呂徹、大川淳、長谷川和宏、飯田尚裕、山崎正志、石坂春彦、伊藤由美、
伊藤泰之、伊藤宏、上野勝、小川哲朗、佐藤徹、若林尚伸、吉岡俊治、宮浦太志

経済産業省：村上一徳、早川貴之

国立医薬品食品衛生研究所：迫田秀行

事務局：岡崎義光、本間一弘（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料1：第2回議事録

資料2：カスタムメイド脊椎インプラントを必要とする症例の分類案

資料3：脊椎インプラントのカスタム化項目の分類案

(5) 議事概要

カスタム化の臨床的必要性、必要となる症例の検討、脊椎インプラントの分類等を検討し、脊椎インプラント開発ガイドラインイメージ案をまとめた。

次年度に向けた検討

脊椎インプラント開発ガイドラインの検討を今後継続してお願いすることを委員会の総意として決定した。

成果報告会への対応

今回の委員会で本年度の委員会は終了とし、報告書の作成、また経済産業省と厚生労働省の合同検討会への報告は、座長および事務局に一任することになった。

5. 開発ガイドラインの検討結果

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

5.1 高生体適合性（カスタムメイド）インプラントの開発に関するまとめ

3回の開発WG委員会を開催し、カスタムメイド脊椎インプラントの開発ガイドラインに向けた検討、インプラントが必要となる症例の分類、脊椎インプラントの分類案をとりまとめた。

平成24年度体内埋め込み型材料分野高生体適合性インプラント開発WG

脊椎分野

WGメンバー：17名

野原 裕 (座長)	獨協医科大学病院 病院長	長谷川 和宏	医療法人愛仁会 新潟脊椎外科センター センター長
勝呂 徹	一般社団法人 日本人工関節研究所リウマチ治療研究所 所長	飯田 尚裕	獨協医科大学越谷病院 整形外科 准教授
大川 淳	東京医科歯科大学 大学院 整形外科学 教授	山崎 正志	筑波大学医学医療系整形外科 教授
松山 幸弘	浜松医科大学医学部附属病院整形外科 教授	佐藤 徹	株式会社オーミック 取締役副社長
石坂 春彦	ナカシマメディカル株式会社 営業部 課長	伊藤 泰之	東海部品工業株式会社 専務取締役
伊藤 宏	瑞穂医科工業株式会社 五泉工場 技術部スペシャリスト	伊藤 由美	日本ストラッカー株式会社 部長
上野 勝	京セラメディカル株式会社 品質保証統括部長	小川 哲朗	オリンパステルモバイオマテリアル株式会社 代表取締役社長
吉岡 俊治	株式会社日本エム・ディエム 品質管理部 部長	宮浦 太志	センチュリーメディカル株式会社 営業第7部 開発チーム長
若林 尚伸	バイオメット・ジャパン株式会社 研究開発部 部長		敬称略・順不同

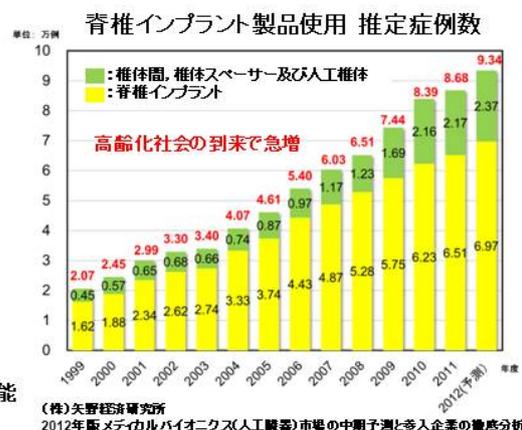
1. 平成24年度の活動

- ・開発WG:3回開催, 12月25日, 1月18日, 2月15日
全て17:00~19:00, 会場: オフィス東京
- ・脊椎インプラント等の開発ガイドライン策定に向けた検討, インプラントが必要となる症例の分類, 脊椎インプラントの分類案の検討

2. 進め方

- ・第1回委員会: 今年度の方向性の検討, 必要な脊椎分野の選定, 役割分担
- ・第2回委員会: 脊椎インプラントを必要とする症例の分類
- ・第3回委員会: 脊椎インプラントの分類案のまとめ, 次年度に向けた検討

次年度: 高生体適合性の臨床的必要性のまとめ, アンケート調査, 開発可能な高生体適合性項目案の検討および力学的な試験方法の検討を要望



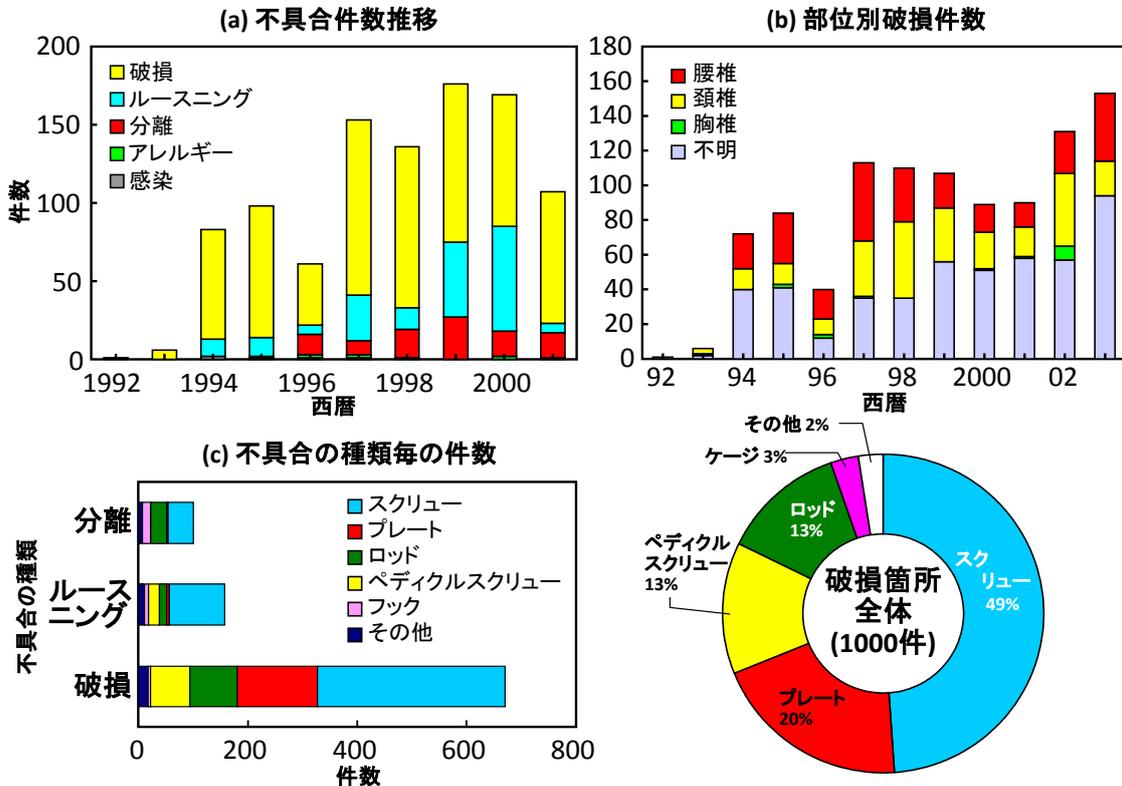
脊椎インプラントを必要とする疾患

脊椎インプラントの分類

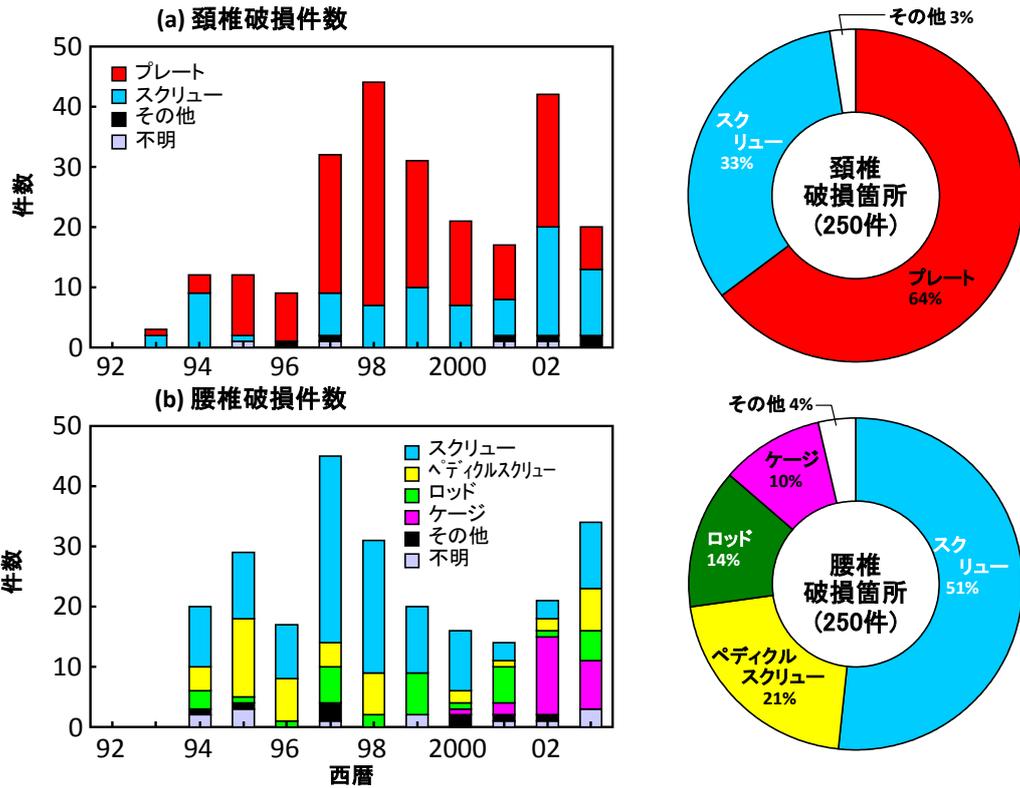
頭蓋-頸椎-胸椎		胸腰椎-腰椎-仙椎-骨盤	
外傷性疾患	脊椎損傷		
変性性疾患	頸椎椎間板症 頸椎椎間板ヘルニア 頸椎症性脊髄症 頸椎靭帯骨化症 強直性脊椎骨増殖症 胸椎椎間板ヘルニア 胸椎症性胸髄症 胸椎靭帯骨化症	腰椎椎間板症 腰椎椎間板ヘルニア 腰部脊柱管狭窄症 腰椎変性すべり症 腰椎分離症・分離すべり症 腰椎靭帯骨化症 腰椎不安定症	
脊柱変形	環軸椎回旋位固定 脊柱側弯症 脊柱後弯症 カリエス後龜背 その他の脊柱変形		
先天性疾患	後頭・上位頸椎先天奇形 Klippel Feil症候群 ダウン症候群 レックリングハウゼン病	形成不全性腰椎すべり症 二分脊椎	
骨系統疾患	軟骨無形成症 骨形成不全症 脊椎骨端異形成症 その他の骨系統疾患		
代謝性・内分泌性疾患	骨粗鬆症 骨軟化症 ムコ多糖症 骨Paget病 その他代謝性・内分泌性疾患		
腫瘍性疾患	原発性脊椎腫瘍 転移性脊椎腫瘍 脊髄腫瘍		
炎症性・破壊性疾患	リウマチ性脊椎炎 透折脊椎症 感染性脊椎炎 強直性脊椎炎 その他の脊椎炎		

脊椎インプラントの分類案	
前方側インプラント	頸胸椎: 中位胸椎から上と胸腰椎: 中位胸椎から下に分類 1. 人工椎体(ブロック、ケージ): 頸椎・腰椎用 2. 椎体間スペーサー(ブロック、ケージ): 頸椎・胸腰椎用、胸椎・腰椎用 3. 椎体プレートおよび椎体スクリュー: 頸椎・胸腰椎用、胸椎・腰椎用 4. ワッシャー 5. 前方ロッドコネクター(前方ロッドカバー) 6. 前方ロッド
後方側インプラント	頸胸椎: 中位胸椎から上と胸腰椎: 中位胸椎から下に分類 1. 後頭骨プレート及びスクリュー 2. 後方スクリュー ①ラテラルマス用スクリュー 頸椎用、胸椎、腰椎用(C1、C3-6に使用) ②ペディクル(椎弓根用)スクリュー(頸椎用、胸椎用、腰椎用、仙椎用) ③関節関節スクリュー ④腸骨スクリュー(仙椎、骨盤) 3. 後方ロッド (頸胸椎用、胸腰椎用) ①ロッド ②コンプレッション用ロッド ③テイパーロッド(途中で径が変化するもの) 4. 後方ロッドコネクター(ロッドスクリューコネクター) ①スクリューとロッドのコネクター ②ロッド間コネクター(タンデムコネクター、ドミノコネクター) ・縦、横、左右、細いロッドと太いロッドを連結するもの ・延長用(Growing rod用) ・テイパーロッド(途中で径が変化するもの) 5. フック ①椎弓用フック ②横突起用フック ③椎弓根用フック 6. 椎弓下ワイヤー(合金製)およびテープ(ポリエチレン製) 7. 脊椎プレート(棘突起間プレートを含む) 8. ワッシャー 9. 棘突起間スペーサー 10. 椎弓スペーサー(椎弓、椎間、棘突起間、その他)

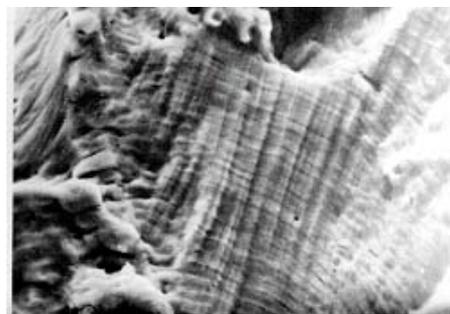
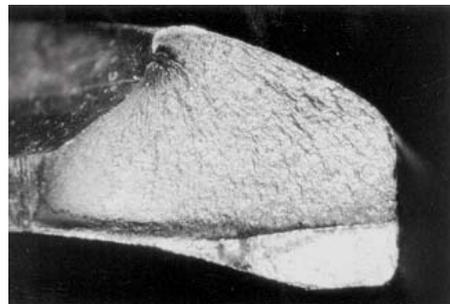
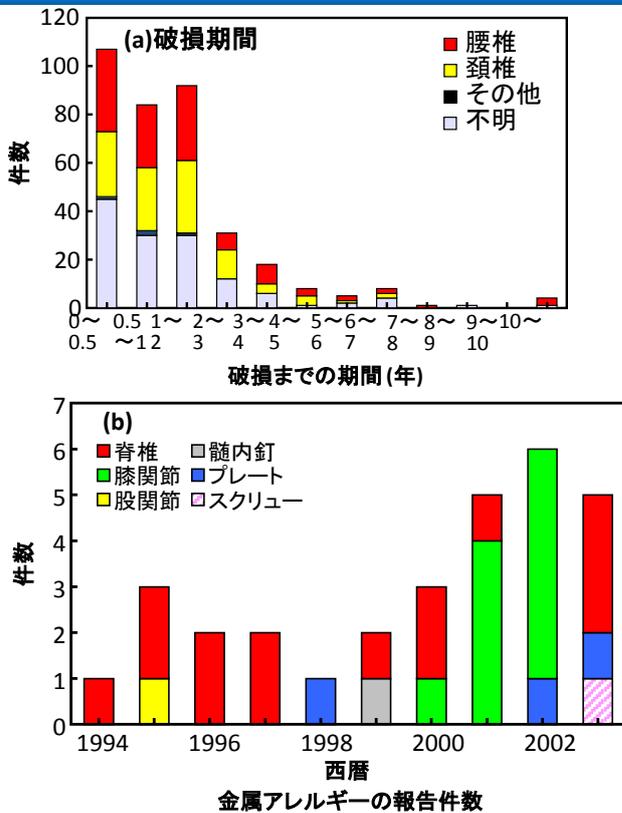
脊椎インプラントの不具合等



頚椎および腰椎の破損箇所



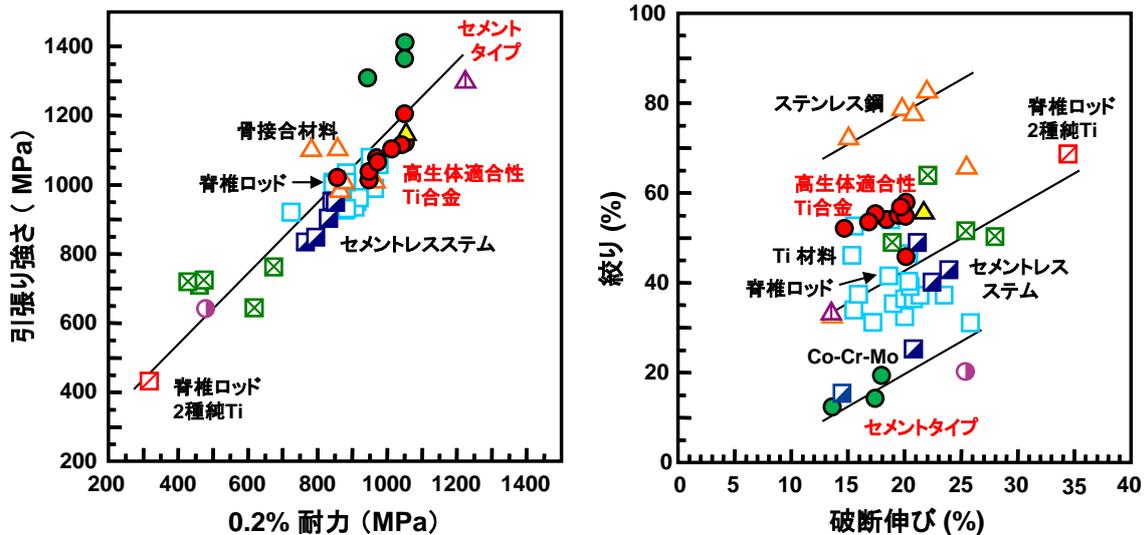
脊椎インプラントの破損期間および金属アレルギー



破損インプラントの破面観察(疲労破壊)

実証試験としては、小柄な製品開発に関する基礎を確立するため、材料の表面特性、ミクロ組織、材料の強度と疲労試験に関してデータを取得し高性能の製品開発が可能であることを示した。

疲労強度は、材料の熱処理等により、室温強度の40%~75%の範囲内で変化することがわかった。疲労強度の応力集中により影響を調べた結果、応力集中が2以上では、疲労強度の低下が少なかった。これらの基礎データにより小柄な製品が開発可能であることがわかった。また、高強度な材料でも加工できることが明らかとなった。さらに、インプラントは、試験方法の検討、カスタム化の項目案のまとめおよび製品の分類に反映した。



人工股関節システム		骨接合材料	
▲ : ステンレス鋼	● : Co-Cr-Mo合金	△ : ステンレス鋼	▲ : 高Nステンレス鋼
■ : Ti-6Al-4V	○ : Co-Cr-Mo合金	□ : Ti-6Al-4V	■ : セメントレスシステム
		⊠ : 4種純チタン	

素材の力学特性

直径 30mm

熱処理	背分力 (Kgf)	送り力 (Kgf)	主分力 (Kgf)	合力 (Kgf)
焼鈍材	5	8	23	25
溶体化・過時効	7	8	23	26
溶体化・時効	5	11	22	25
Ti-6Al-4V 焼鈍材	5	8	22	24

直径 50mm

熱処理	背分力 (Kgf)	送り力 (Kgf)	主分力 (Kgf)	合力 (Kgf)
焼鈍材	7	13	22	26
溶体化・過時効	9	16	25	31
溶体化・時効	15	29	25	41
Ti-6Al-4V 焼鈍材	5	7	22	24

試験条件

切削速度 : 80 m/min

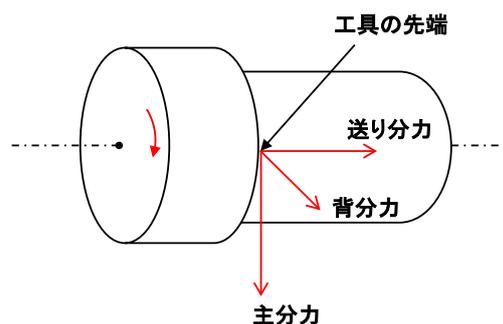
送り速度 : 0.20 mm/rev

切り込み深さ : 0.5 mm

ホルダ : NTN SDJCR1616X11N

チップ : NTN-ZM3DCGT11T302RS

切削油 : 水溶性を使用



切削抵抗測定

5.2 高生体適合性（カスタムメイド）インプラント

脊椎インプラントの開発ガイドラインイメージ（案）

1. 序 文

脊椎インプラントを必要とする患者の急速な増加に伴い、骨格および骨形状には個体差があるため、患者個々の骨格構造および症状等に可能な限り適合したカスタムメイド製品の開発が求められている。カスタムメイド製品の活用により、可能な限り骨を温存した治療の実現、固定力および適合性の向上、耐用年数の向上、低侵襲手術の実現、早期リハビリの実現など数々の患者に対するメリットが増加する。

2. 適応範囲

このガイドラインイメージ案は、カスタムメイド脊椎インプラントを開発する際に有用となる開発指針を示すことを目的として、開発可能なカスタムメイド製品の種類、製造可能な条件、製品化のプロセス、力学的安全性を検証するために有効な力学的試験方法などに関して記述する。

3. 用語および定義

本開発ガイドラインで用いる主な用語および定義は次のようにする。

3.1 カスタムメイド脊椎インプラント

臨床的にカスタム化が必要な場合に医師との連携により、基本性能を維持しつつ既製品を基礎として、患者個々の骨形状に応じて不適合な部分が存在する場合に必要な最小限の改善（ミニマリーモディファイド）を加え、生体適合性、固定性などを向上させたインプラント。

類義語として、テーラーメイド（tailor-made）およびオーダーメイド（order-made）がある。

4.カスタムメイド脊椎インプラントを必要とする症例の分類案

	頭蓋 - 頸椎 - 胸椎	胸腰椎 - 腰椎 - 仙椎 - 骨盤
外傷性疾患	脊椎損傷	
変性性疾患	頸椎椎間板症 頸椎椎間板ヘルニア 頸椎症性脊髄症 頸椎靭帯骨化症 強直性脊椎骨増殖症 胸椎椎間板ヘルニア 胸椎症性胸髄症 胸椎靭帯骨化症	腰椎椎間板症 腰椎椎間板ヘルニア 腰部脊柱管狭窄症 腰椎変性すべり症 腰椎分離症・分離すべり症 腰椎靭帯骨化症 腰椎不安定症
脊柱変形	環軸椎回旋位固定 脊柱側弯症 脊柱後弯症 カリエス後亀背 その他の脊柱変形	
先天性疾患	後頭・上位頸椎先天奇形 Klippel Feil 症候群 ダウン症候群 レックリングハウゼン病	形成不全性腰椎すべり症 二分脊椎
骨系統疾患	軟骨無形成症 骨形成不全症 脊椎骨端異形成症 その他の骨系統疾患	
代謝性・内分泌性疾患	骨粗鬆症 骨軟化症 ムコ多糖症 骨 Paget 病 その他代謝性・内分泌性疾患	
腫瘍性疾患	原発性脊椎腫瘍 転移性脊椎腫瘍 脊髄腫瘍	

炎症性・破壊性疾患	リウマチ性脊椎炎 透析脊椎症 感染性脊椎炎 強直性脊椎炎 その他の脊椎炎
-----------	--

5.カスタムメイド脊椎インプラントの分類案

脊椎インプラントの分類案	
前方側インプラント	
	頸胸椎：中位胸椎から上と胸腰椎：中位胸椎から下に分類
1.	人工椎体（ブロック、ケージ）：頸椎・腰椎用
2.	椎体間スペーサー（ブロック、ケージ）：頸椎・胸腰椎用、胸椎・腰椎用
3.	椎体プレートおよび椎体スクリュー：頸椎・胸腰椎用、胸椎・腰椎用
4.	ワッシャー
5.	前方ロッドコネクター（前方ロッドカプラー）
6.	前方ロッド
	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で適応の可能性の検討
後方側インプラント	
	頸胸椎：中位胸椎から上と胸腰椎：中位胸椎から下に分類
1.	後頭骨プレート及びスクリュー
2.	後方スクリュー
	①ラテラルマス用スクリュー 頸椎用、胸椎、腰椎用（C1、C3-6に使用）
	②ペディクル（椎弓根用）スクリュー（頸椎用、胸椎用、腰椎用、仙椎用）
	③関節関節スクリュー
	④腸骨スクリュー（仙椎、骨盤）
3.	後方ロッド（頸胸椎用、胸腰椎用）
	①ロッド
	②コンプレッション用ロッド
	③テーパーロッド（途中で径が変化するもの）
4.	後方ロッドコネクター(ロッドスクリューコネクター)
	①スクリューとロッドのコネクター
	②ロッド間コネクター(タンデムコネクター、ドミノコネクター)
	・縦、横、左右、細いロッドと太いロッドを連結するもの
	・延長用（Growing rod 用）
	・テーパーロッド（途中で径が変化するもの）
5.	フック
	①椎弓用フック
	②横突起用フック

③椎弓根用フック

6. 椎弓下ワイヤー（合金製）およびテープ（ポリエチレン製）
7. 脊椎プレート（棘突起間プレートを含む）
8. ワッシャー
9. 棘突起間スペーサー
10. 椎弓スペーサー（椎弓、椎間、棘突起間、その他）

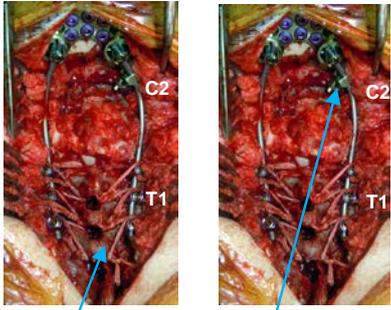
6.臨床的必要性の例

臨床的必要性

1. 頸椎重度後弯脊髄症



後頭骨胸椎後方固定
前方固定



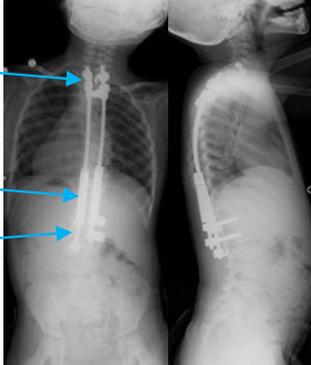
適切なオフセットコネクタがないため、Lt C2ではRodとの接続を断念

適切なオフセットコネクタがないため、オフセットコネクタを3つ連結し使用して、かろうじてRodと接続

2. 頸椎インプラント(大き目を使用)



3. 脊椎側弯症



フック

タンデムコネクター

椎弓根スクリューとフック

7. 製造可能な条件

製造可能な条件としては、以下を満足する必要がある。

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

8. 製品化のプロセス

8.1 製造プロセス

製造は、医師との密接な連携により行い、その手順は次による。

- ① X線写真もしくはCTなどにより、製造に必要な骨格構造などの画像情報を入手する。
- ② 骨格との適合性、併用する手術器械および手術のしやすさなどを考慮して、患者に最適なインプラントの製品デザイン案および製造法案などを作成する。
- ③ 製品デザイン案、製造法案および力学的安全性の検証方法などに関して医師の了承を得る。

- ④ 最適なインプラントを設計および製造する。
- ⑤ 製造された製品と設計デザインの整合性（一致性）および力学的安全性を確認するとともに確認データを保管する。
- ⑥ 手術前に医師の確認を行った後、臨床使用する。

8.2 製品の製造

製品の製造に関しては、既製品と同等または自社で確立・承認された製造技術に基づく。

9. 力学的安全性試験

カスタムメイド製品は、骨格構造との適合性が向上するため、一般的には耐久性の低下は少ないと考えられる。基本製品のワーストケースでの力学特性以上となる場合には、機械的試験は省略できる。

関連通知

- (1) 平成 16 年 11 月 15 日 医療機器審査 No.19 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室事務連絡別添の「医療用具の製造(輸入)承認申請書における原材料記載について」
- (2) 平成 17 年 2 月 16 日 薬食機発第 0216001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」
- (3) 平成 17 年 2 月 16 日 薬食機発第 0216003 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請書添付資料概要作成の手引きについて」
- (4) 平成 17 年 3 月 31 日 薬食発第 0331038 号 厚生労働省医薬食品局長通知「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について」
- (5) 平成 20 年 8 月 4 日 薬食機発第 0804001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲について」
- (6) 平成 20 年 10 月 8 日 薬食機発第 1008001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「整形インプラント製品の承認申請に際し添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料の取扱いについて」
- (7) 平成 22 年 12 月 15 日 薬食機発第 1215 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」(別添 3) 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
- (8) 平成 22 年 12 月 24 日 薬食機発第 1224 第 7 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」の一部改正について
- (9) 平成 23 年 12 月 7 日 薬食機発第 1207 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」(別添 2) 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
- (10) 平成 24 年 3 月 1 日 薬食機発第 0301 第 20 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」
- (11) 平成 24 年 11 月 20 日 薬食機発第 1120 第 5 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」(別添 1) 整形外科用カスタムメイド人工膝関節に関する評価指標

関連する開発ガイドライン

- (1) 体内埋め込み型材料分野（次世代（高機能）人工股関節）開発ガイドライン 2008
- (2) 体内埋め込み型材料分野（ハイブリッド型人工骨・骨補填材）開発ガイドライン 2008
- (3) 体内埋め込み型材料分野（カスタムメイド骨接合材料）開発ガイドライン 2010
- (4) 体内埋め込み型材料分野（カスタムメイド人工股関節）開発ガイドライン 2011
- (5) 体内埋め込み型材料分野（カスタムメイド人工膝関節）開発ガイドライン 2012

6. 今後について

高生体適合性(カスタムメイド)インプラントの開発ガイドラインは、各委員より必要性が高いテーマであるとの意見が多く出され、継続審議をお願いすることとした。今後、脊椎インプラント及び脊椎インプラントのカスタム化に関して詳細な検討を行うことが、本開発 WG 委員会からの要望として決議された。

V-5 ナビゲーション医療分野（手術ロボット）

1. 当該技術分野の概要

現在までに、手術ロボット、手術マニピュレータ、手術ナビゲーションシステムなどの「ナビゲーション医療分野」の医療機器に関しては、諸外国においては規格やガイダンス、承認基準類は存在しない。また、これらに関する国際規格も存在しない。我が国のナビゲーション医療分野ガイドライン（以下、本ガイドライン）が、公的に定められた唯一のガイダンス文書である。

その意味で本ガイドラインは意義深い物であるが、これを活用して我が国初の新しい医療機器システムの迅速な製品化につなげるには、ガイドラインを up-to-date なものにするため情勢変化に対応すると共に、新しく考案されたシステムに特化した個別ガイドラインを充実していくこと、学会などと連携して環境整備をはかる必要がある。次世代人工心臓ガイドラインなど実際に製品化と開発・審査の迅速化に寄与した成功例が出てきたことで、役に立つガイドラインの条件についても新しい知見が得られている。

また、国際的にもこの分野での規格化の動きがあることから、世界で最初にガイダンス文書を整備した我が国が規格化に貢献していくことは責務であり、また国益にもかなうことである。

これらを踏まえて、ナビゲーション医療分野 手術ロボット開発 WG（本 WG）を組織して本ガイドラインの改定と拡張をはかることとする。

2. ガイドライン策定の動機と意義

1) ナビゲーション医療分野の共通部分ガイドラインを 2008 年に発行して以来、手術ロボットの薬事承認と「その次」を目指した研究開発の本格化、関連する規格化の動き、関連する開発ガイドライン、評価指標¹の新規作成などの情勢変化があり、本ガイドラインの内容を改訂・強化する必要がある。

2) NEDO プロジェクトなど、新たな技術とその応用システムの開発が進んでいる。これらの開発を促進する医療機器ガイドラインが待たれる。

このような背景を踏まえて、既存の共通部分ガイドラインの改定と、近年中に臨床移行や薬事申請が見込まれる新開発の機器を対象とする開発ガイドラインを作成することとした。

3. 日本における医療機器の上市に関する手続き

ここで、本ガイドラインが対象とする医療機器のみならず全ての医療機器が、どのようにして、上市出来るのか制度について示す。全ての医療機器は有効性、安全性が確認された後に臨床現場で使用されることが最終目標であり、そのために必要な手続きを確認することは必須である。

医療機器は、医療現場の unmet needs を解決する機能を実装することを検討し、実際の製品へと開発が進む。医療機器は、日本国内では薬事法で、定義されている（薬事法第二条）。上市しようとする製品について、医療機器のクラス分類（生じる危険度の大きさでクラスが定められており、

¹本報告書においては、医療機器開発ガイドライン（経済産業省策定）と次世代医療機器評価指標（厚生労働省策定）の両方を指して「医療機器ガイドライン」と総称する。なお、厚生労働省の策定する評価指標を審査ガイドラインと呼ぶことがあるが、審査ガイドラインは別のもを指すので誤用である。本来の審査ガイドラインについては下記を参考。

<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/iryokiki/guideline/iryokikiguide4.html>

クラス I から IV の 4 種類がある。薬事法上は高度管理医療機器、管理医療機器、一般医療機器として定義されている。薬事法第二条) に応じて、主に医薬品医療機器総合機構 (PMDA) による審査を経た厚生労働省大臣承認、登録認証機関 (国が登録した機関) による認証、届出という 3 種類の手続きのいずれかで行われる。それぞれの手続を行うことが出来るのは、上市しようとする医療機器の分類 (高度管理医療機器、管理医療機器、一般医療機器) に応じた製造販売業許可 (薬事法第十二条に定義される第 1 種医療機器製造販売業許可、第 2 種医療機器製造販売業許可、第 3 種医療機器製造販売業許可) を取得した者であり、更には製造工程で行うことで分類された製造業許可 (分類については薬事法施行規則第二十六条、製造許可については薬事法第十三条) を取得した者のみが製造を行える。

本ガイドラインでは主に大臣承認となる医療機器を対象としていることから、大臣承認の手続きについて示す。大臣承認 (薬事法第十四条) の際、国は PMDA に審査を担当させられる (薬事法第十四条の二)。その際提出する申請書および添付する資料は、定められている (薬事法施行規則第三十八条、第四十条)。しかしながら、医学的に公知である等の合理的理由による添付する資料を省略することも出来る (薬事法施行規則第四十条) ので、同様の医療機器が日本国内で上市されており一般的とみなされる場合 (例えば同様の構造、使用法、効果等を有する医療機器が既に広く使用されている場合等)、臨床試験に関する資料の提出が省略されているようである。しかしながら、新医療機器 (薬事法第十四条) とその使用方法、効能、効果及び性能が同一性を有すると認められる医療機器については、当該新医薬品又は当該新医療機器の再審査期間中は、当該新医薬品又は当該新医療機器の承認申請において資料を添付することを要しないとされたもの以外は、医学薬学上公知であると認められない (薬事法施行規則第四十条) ので注意が必要である。

医療機器の審査における承認要件は定められている (薬事法第十四条)。薬事法で定められている要件は、承認拒否要件であり、例えば申請した機能を実際は持っていない場合、機能と比較して著しい有害な作用があり、医療機器として使用価値がないと認められた場合や、申請に係る医療機器の性状又は品質が保健衛生上著しく不適当な場合は承認を与えない (薬事法第十四条、薬事法施行規則第三十九条) とされる。

医療機器開発・改良においては、承認申請時に必要となる資料の収集および承認要件を念頭に、設計検証、性能試験、非臨床試験、(必要なら臨床試験。臨床試験については厚生労働省 医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令に基づくこと。) 等を行うことが肝要である。

4. WG の活動目標

本 WG では、昨年度の検討結果を踏まえ、かつ内外の動向を踏まえて、以下につきガイドライン化を行うこととなった。

- 1) 既出のナビゲーション医療開発ガイドラインの更新。具体的には、
共通部分ガイドライン
- 「トレーニングシステム開発ガイドライン」を引用し、リスクマネジメントと統合したユーザビリティデザイン、マニュアル作成、臨床研究参加者へのトレーニングを含む試作段階からのライフサイクルプロセスを考慮する事を求める (巻末にリスクマネジメント、ユーザビリティ、トレーニング開発プロセスの統合フローチャートを示す)。
- IEC 60601-1 における安全達成の基本となっている、基礎安全(basic safety)と基本性能(essential

performance)、単一故障状態を想定した安全方策の導入などの観点から全体の記述を見直す。

2) 臨床導入が始まろうとしているシステムへの対応。具体的には、シングルポート手術に対応するシステムを事例として、改定するガイドラインを用いたケース・スタディを行う。

5. ナビゲーション医療分野 医療機器ガイドラインのこれまでの経緯

医療機器ガイドライン事業は経済産業省と厚生労働省の共同事業として 2005 年度から開始された。「ナビゲーション医療分野」は同年より編集作業が開始され、2012 年度までに、開発ガイドラインとして 6 通、評価指標として 4 通の医療機器ガイドラインが発出されている（以下）。

- 共通部分開発ガイドライン 2008⁽¹⁾
- 骨折整復支援システム開発ガイドライン 2008⁽²⁾
- 脳腫瘍焼灼レーザスキャンシステム開発ガイドライン 2008⁽³⁾
- 位置決め技術/ナビゲーション医療機器の位置的性能の品質担保に関する開発ガイドライン 2010⁽⁴⁾
- ナビゲーション医療分野 トレーニングシステム 開発ガイドライン 2012⁽⁵⁾
- 画像診断分野 コンピュータ診断支援装置におけるソフトウェア設計・開発管理開発ガイドライン 2012⁽⁶⁾
- 骨折整復支援装置に関する評価指標⁽⁷⁾(2010 年)
- 関節手術支援装置に関する評価指標⁽⁸⁾(2010 年)
- 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⁽⁹⁾(2010 年)
- コンピュータ診断支援装置に関する評価指標⁽¹⁰⁾(2011 年)

共通部分開発ガイドラインは、この中で最も早期の 2008 年 6 月に公表されたものであり、その後幾つかの情勢変化が生じている。また、記述をより具体的にして新規参入者などが開発を進めやすくする工夫が必要な部分がある。以下に、それらについて挙げていく。

6. 情勢変化

6.1. 手術ロボットの普及

本格的な手術マニピュレータシステムとして、da Vinci サージカルシステムが 2009 年に薬事承認され、2012 年からは前立腺切除術を対象に保険適用となった。

承認後 2 年余りで国内の導入台数は 30 台近くに達した。これにより、国内の医療機関で、国内の医療スタッフによる、国内の医療事情におけるロボティック手術の様々な経験に基づくノウハウを集める環境ができつつある。これを元に、より現場のこまかい要望に応えることのできる研究開発が可能になるはずである。

6.2. 新しい関連規格・医療機器ガイドライン

共通部分開発ガイドラインが編集された 2008 年以降に発行された重要な規格や医療機器ガイドラインを調査した。

6.2.1. ナビゲーション医療分野トレーニングシステム 開発ガイドライン 2012

同ガイドラインは、「医療機器のトレーニングを設計するための指針」、すなわちトレーニングの設計方法に関するガイドラインである。

トレーニングの設計に当たっては、その医療機器の使用目的や、誰がどういう順番でどう操作するか、設置や撤去の順番、メンテナンスの担当者などを細かく決めていく必要がある。すなわち、トレーニングの設計とは、その機器のマニュアル作成の作業とほぼ同等である。さらに、機器を使いやすくしていくプロセス、ユーザビリティエンジニアリングプロセスと同等である。

IEC 60601-1-6 ではユーザビリティエンジニアリングプロセスは、リスクマネジメントプロセスの一要素であると位置づけており、リスクマネジメントの臨床研究への導入について述べた共通部分ガイドラインの中に含まれる。

共通部分ガイドラインでは、厳密なリスクマネジメントプロセスが、大学など研究教育機関では運用が容易でないこと、ISO 14971 プロセスを有する企業であっても初期的な検討段階からこれを厳密に行うことは合理的でないことを述べ、遅くとも臨床研究に供する試作機の設計開発段階から導入すればよいこととしている。

また同ガイドラインは、臨床研究の特徴として、最初はその機器の開発の初期、企画検討の段階からプロジェクトに参加している医師などごく少数のユーザーに限定される事を述べている。この場合、企画段階から参加している医師はその試作機の目的や能力、その限界などもよく理解していると期待できる。彼らに対して、その他の一般ユーザ（医師）と同じトレーニング教程を課す意味は薄いと考えられる。

すなわち、トレーニング開発プロセスに置いて、最初の臨床研究から厳密なユーザビリティエンジニアリングプロセスを運用するには及ばず、他のリスクマネジメントプロセスと同様に遅くとも臨床研究に供する試作機の設計開発段階から導入すればよいと言えると予想される。

これらを含めて、研究開発プロセスをユーザビリティエンジニアリングプロセスの観点でいくつかのフェーズに分けて運用することが合理的と考えられる。

6.2.2. 画像診断分野 コンピュータ診断支援装置におけるソフトウェア設計・開発管理開発ガイドライン 2012

同ガイドラインは、コンピュータ診断支援(CAD)は、CT装置などで得た画像から、がん病巣部などを検出してこれを診断する補助を行う、画像認識ソフトウェアを核とするシステムの開発に関するガイドラインである。

ナビゲーション医療分野の立場からは、CAD ソフトウェアは「自律度(Degree of Autonomy, DoA)」の高いシステムという点が注目される。現在 ISO/IEC で検討中の医療ロボット安全性規格では、DoA の高いロボティック医療機器がその対象となる。CAD ソフトウェアは当然、ロボティック機器ではないが、DoA という観点ではその本質は共通である。ソフトウェア的に実現される機能の妥当性や安全性をどのように評価するかの基本な考え方は、ソフトウェア的に制御されるロボティック機器、特に冗長自由度機能の制御や力覚フィードバック制御などに適用できる可能性がある。

高い DoA を有するシステムでは、その動作を固定された仕様にがんじがらめにすることは意味

を持たない。一定の「裁量幅」を機械に与えて、その範囲内で動作すること、ヒトの予想を外れる動作が受容できるリスクの範囲内であることを担保することが求められる。評価試験で全ての起こりうる状態を再現することは不可能であることから、worst case シナリオに基づいて、それでも受容できるリスクの範囲内にコントロールできる事を示すのが合理的と考えられる。その様な再現試験の設定の仕方について、若干の例を示して考える。

6.2.3. 医用電機機器に係る JIS の改定

2012 年、医用電気機器に関連する規格が相次いで変更された。特に、日本国内において使用される JIST0601 関係のうち JIST0601-1 および JIST0601-1-2 が、翻訳元となる IEC60601 関係の更新を反映させるよう改定されたのは重要である。現状が世界各国で IEC60601 関連が強制法規となるよう、医療機器行政が進んでいることもあり、国際規格への適合は重要となっている。JIST0601 関連の改定では今回より基礎安全と基本性能という概念が導入された。またユーザビリティに関する項目も取り込まれている。ユーザビリティについては、本ガイドラインで対象とする機器の特性を鑑みた点で考慮すべき点となり、必要ならトレーニングも含めて設定して、担保する必要がある。

6.3. 新たな応用システム／新たな手術手技

既に製品化している手術ロボットシステムでは実現できない新たな手技を提供するシステムも続々と考案されている。本年度はその中から、NEDO プロジェクトを始め、内外で開発が進んでいる以下につき、検討を行った。

6.3.1. シングルポート内視鏡手術用システム

シングルポート内視鏡手術は、単孔手術とも呼ばれる。呼び方により、指す手技が厳密には異なるが、ここでは従来の内視鏡下手術が複数のポートを用いるのに対し、一つのポートから全ての器具と内視鏡を挿入して操作する手術を想定している。

ポートを一つとすることで、切開の数は一つだけとなり、侵襲がより小さく、また術後の傷跡も少なくなる。ポートは臍部に設けるため、目立つ傷跡は残らない。

ただし、全ての器具が同じポートから挿入されるため、器具の間の輻輳角が殆ど取れない。このことが処置部にて左右に動かす操作を困難とするため、難しい手術となる。

これを解消するため、企業、大学等では多くの研究開発がなされている。いずれも、内視鏡を中心に、左右に小型の鉗子を張りだすことができる構造となっている。

これらのシステムにつき、単一故障状態、予見可能な誤使用を想定して、生じうるハザードとそのリスクマネジメントについて検討して、リスクマネジメントとユーザビリティおよびトレーニング開発プロセスの統合に関するケース・スタディを提供する。

6.4. 国際的な動向

本ガイドラインの守備範囲とするナビゲーション医療分野の機器に関しては、諸外国においては規格やガイダンス類は存在しない。また、これらに関する国際規格も存在しない。我が国の本ガイドラインが、公的に定められた唯一のガイダンス文書である。

一方、ナビゲーション医療分野のなかでも手術マニピュレータの市場規模の成長が著しいほか、ロボット技術の伸展に伴い、手術マニピュレータ以外にもロボットのな機器が医療応用されるようになってきた。これに伴い、医療ロボットに関する国際規格を策定する動きがでてきている。

また、海外での医療機器規制、特に欧州の医療機器指令の改定により、機械指令との関係を理解する必要性が生じている。

6.4.1. IEC TC62/SC62A, ISO TC184/SC2 による medical robot safety 規格化の動き

2010年までにISO TC184/SC2では、機械安全体系(ISO 12121)のC規格としてISO 10218-1:2006(産業環境下のロボットの安全規格)を策定し、またISO 13842(非医療パーソナルケアロボット安全規格)の審議を進めてきた。SC2ではこれらの議論を担当してきたWG7から、medical robotの議論を切り離す目的でstudy groupを組織してきた。2011年1月には同SGから、IECに対して医用電気安全規格60601-1の一部として合同WG(JWG)を設置するように働きかけて、その投票がIECで開始された。

その結果、2011年6月にIECとISOの合意の元にJWG9が組織され、活動を開始した。

現段階では、medical robotとdegree of autonomy (DoA)の定義に関する議論がその中心となっている。特に、DoAの高いロボティック機器が今後の規格化の中心になると予想される。これは、DoAが低い機器は既存の規格で十分にカバーされていて、新たな規格を策定する意義を見いだせないと予想されることによる。現在承認されている手術ロボットを含めて、医療ロボットは当分はDoAが低い状態で実用化すると考えられていることから、当面はインパクトは低いと考えられるが、将来の開発競争を左右する可能性がある。

本WGでの懸念は、現状では応用が殆ど始まっていない技術についてそのハザードなどを予想して規格を作ることで、規格の内容が必要十分の範囲を外れる可能性があることである。本WGでは、JWG国内委員会と連携して、同規格が将来の技術の阻害要因とならないように規格の内容をリードする。

7. ガイドラインの検討過程

7.1. 第1回開発WG委員会 概要

- 1) 開催日時 平成25年1月29日(火) 15:00~17:00
- 2) 開催場所 オフィス東京 4階 L会議室(東京都中央区京橋1-6-8)
- 3) 出席者

委員：伊関 洋、池田 徳彦、高橋 誠也、小林 洋(藤江委員代理)

経済産業省：早川 貴之、苗倉 力

NEDO：古郷 哲也

医薬品医療機器総合機構：池田 潔

事務局：鷲尾 利克、鎮西 清行

4) 会議概要

- 今年度の開発ガイドライン作業の概要

事務局より活動案について説明した。

基本性能と基礎安全の考え、リスクマネジメントをユーザビリティおよびトレーニング

プロセスと統合することについて説明した。

事務局の説明に対し、基礎性能の考え方について、具体的な診療科での事例をもとに、議論いただき、基本性能の考え方について確認した。

また、リスクマネジメント、ユーザビリティ、トレーニングプロセスは、基礎性能、基本安全の設定を最初にしなければ、機能しないことを確認した。

更には本ガイドラインで具体的に検討する技術として、議論の結果、単孔手術システムを対象にケース・スタディを行うことを確認した。

改定ガイドラインの内容について、事務局が原案の作成を行うことを確認した。

- 国際規格の動向

事務局より医療機器となるロボットに関する規格の国際動向について説明した。

- 今後の予定

第2回 開発WG委員会 平成25年2月26日（火） 15:00～17:00

7.2. 第2回開発WG委員会 概要

1) 開催日時 平成25年2月26日（火） 15:00～17:00

2) 開催場所 オフィス東京 4階 L会議室（東京都中央区京橋1-6-8）

3) 出席者

委員：伊関 洋、池田 徳彦、高橋 誠也、小林 洋（藤江委員代理）

経済産業省：早川 貴之、村上 一徳

NEDO：古郷 哲也

産総研：本間 一弘、山下 樹里

事務局：鷺尾 利克、鎮西 清行

4) 会議概要

- 事務局よりナビゲーション医療分野ガイドライン改定案の説明

従来ガイドラインに対する追記部分を説明した（リスクマネジメントに加え、ソフトウェアのユーザビリティ、使用説明書およびトレーニングプロセスも考慮するよう記載）。

リスクマネジメントでは、基本性能と基礎安全の定義を最初に行い、想定する医療技術、何をやる機械なのか、ユーザー特性の検討を考慮し、ユーザビリティエンジニアリングと、トレーニングの開発を並行して進めることが効率的と説明した。

ユーザビリティエンジニアリングに当たっては、同時にトレーニング開発プロセスを実施することを勧奨し、「トレーニング開発ガイドライン2012」を参考とすることができる

と説明した。
事務局の説明に対し、議論の結果、設計管理を開発ガイドラインの必須項目とするなら、手順の具体例を記載することを確認した。

また、議論の結果、ガイドライン改定において、医療機器の最終目的である薬事法に沿った承認を得る全体の流れを示して、開発ガイドラインの役割（非臨床試験までを対象）をわかりやすく記載することを確認した。

さらに、議論の結果、ユーザビリティ検証において開発初期より、具体例としてポンチ絵、プロトタイプを用いて医学側とユーザビリティについて意見交換すること、及びユ

ユーザビリティの妥当性検証の具体例として、非臨床における医学側からの意見を有効に利用することに関して記載することを確認した。

- 事務局より単孔手術システムに対するユーザビリティプロセスのケース・スタディ報告案にたいし、基本性能・基礎安全の設定について再考し再設定することを確認した。
- 今後の進め方

報告書およびガイドライン改定案をまとめることを確認した。

8. ガイドラインの検討結果

ナビゲーション医療分野 共通部分 開発ガイドライン 2012 [改訂] (案)

(確定作業中のため本文の掲載は省略)

9. まとめと今後の進め方

当該分野は、da Vinci サージカルシステムの普及をうけて、「da Vinci 後」の探索が本格化している。その有力な候補が、シングルポート手術などの内視鏡外科の新たな手技のための新たなツールなど da Vinci サージカルシステムが持たない機能（技術）であると考えられる。我が国でもこの分野の開発が進んでいる。

それら次世代のナビゲーション医療の技術についてガイドライン化を進める。ガイドライン策定にあたっては、審査 WG、関連学会との連携と問題意識の共有を高めること、そして国際戦略としては、ISO/IEC 議論をリードする内容とバックデータ・資料の収集を進めていく必要がある。

10. 参考

新規参入を予定している企業が必要としている情報の調査を行った。対象とした企業は、既に明確な手術機器の設計を行い、非臨床研究を経て、次の段階を計画中の大企業、中小企業それぞれ1社である。2社より新規参入時に必要な情報として、なにが欲しかったかまたは今もどのような情報が欲しいか、についてインタビューを行った（合計2社であり、ナビゲーション医療分野に参入を計画している企業ではないので参考として掲載する）。

医療機器業界へ新規参入を行う大・中小企業は、企業規模を問わず従来製品において設計検証、性能試験、リスクマネジメントは行なっており、遵守する規格が明確ならばそれほど困難さはないとの回答を受けた。一方で、新規参入企業の従来事業での製品は、構造的に危険の回避がなされることが当然の機器であったため、特に治療用医療機器の使用が本質的に危険な場合のリスクマネジメントについて、医療機器側で完全に担保出来ない場合、単純に医学側（医師側）に任せることでよいのか明確でないと回答を受けた。

事業化についてインタビューした結果では、製品化のスキームにおいて、従来製品との相違点として、1) 医学的なニーズのくみ取りが難しかった、2) 使用に伴う改良が医療機器では必須だが、商品化（承認申請するのか）をいつ行うのか判断し難い、3) 同様の機器の情報を得ることが極端に難しく、コスト面での妥当性が掴めない、4) 上市後の保険償還に関してどのような取り組みが有用なのか、分からない、との回答を受けた。

本インタビュー項目ではないが、中小企業から製造販売業許可等における、各業務に対する責任者を揃えるのが人的リソースの関係から困難等、中小企業での医療機器開発が制度的な点で難しく省庁間の施策が一致していないのでは、との回答があった。

11. 参考文献

- (1) 医療・福祉機器産業室, ナビゲーション医療分野 (共通部分) 開発ガイドライン 2008.
- (2) 医療・福祉機器産業室, ナビゲーション医療分野 (骨折整復支援システム) 開発ガイドライン 2008.
- (3) 医療・福祉機器産業室, ナビゲーション医療分野 (脳腫瘍焼灼レーザスキャンシステム) 開発ガイドライン 2008.
- (4) 医療・福祉機器産業室, ナビゲーション医療分野 / 位置決め技術 / ナビゲーション医療機器の位置的性能の品質担保に関する開発ガイドライン 2010.
- (5) 医療・福祉機器産業室, ナビゲーション医療分野 ナビゲーション医療分野トレーニングシステム 開発ガイドライン 2012.
- (6) 医療・福祉機器産業室, 画像診断分野 コンピュータ診断支援装置におけるソフトウェア設計・開発管理開発ガイドライン 2012.
- (7) 薬食機発 0118 第 1 号, 骨折整復支援装置に関する評価指標. 2010/01/18;
- (8) 薬食機発 0118 第 1 号, 関節手術支援装置に関する評価指標. 2010/01/18;
- (9) 薬食機発 0528 第 1 号, 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. 2010/05/28;
- (10) 薬食機発 1207 第 1 号, コンピュータ診断支援装置に関する評価指標. 2011/12/07;
- (11) AAMI Technical Information Report / Designing, testing and labeling reusable medical devices for reprocessing in health care facilities: A guide for medical device manufacturers. 2010, 2010/09/07

V-6 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）

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用診断機器とはテーラーメイド医療（個別化医療）を進めるために必要とされる遺伝子情報に基づく診断を支援するための医療機器であり、2003年のヒトゲノム計画の終了とともに活発になってきた、いわゆる「ポストゲノム」を代表する技術を用いた医療機器である。このようにテーラーメイド医療用診断機器分野は近年急速に発展してきた技術分野であるため技術的なノウハウがまだ十分に行き渡っている段階ではなく、一方で技術的な不確実性や不安定さによる精度や信頼性への不安を十分に払拭する必要がある、特に医療機器の場合は高い精度や信頼性が求められることから医療機器の開発における技術的なポイントに関する情報の必要性が高い。このため、米国ではFDAのガイドラインによる情報提供や企業による標準化が進んでいる。また、一方で薬事審査をする機関においてはそのような技術的なポイントを審査に利用する場合もある。このように、同じ情報が企業の開発や国の政策の両方に関係することから、技術的なポイントに関する情報をガイドラインとしてまとめて公表する事業（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）を経済産業省と厚生労働省が連携して進めている。この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、評価指標案という形で提言を出し、経済産業省から開発ガイドライン、厚生労働省から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」は、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、診断用DNAチップを主体にしたテーラーメイド医療用診断機器を対象に開発ガイドラインを策定する事業である。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21～24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19年度は、開発ガイドライン普及活動として、日本工業規格（JIS）に基づいて標準仕様書（TS）原案を作成した。

平成24年度は、平成24年に公表した開発ガイドライン2012を改訂した開発ガイドライン[改訂版]2012をもとにした標準仕様書原案を作成した。

本報告書に記載したガイドラインや標準化資料が、工業会・企業においては診断用DNAチップの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することを期待したい。また、欧米ではDNAチップやその前処理など遺伝子診断を支援する医療機器の標準化が進んでおり、また、国際標準化機構（ISO）においてバイオテクノロジーに関する新しい技術委員会（TC）の設立が進んでいる。このような状況から、今後は、JISやISOなどの規格など標準化を進めるための基準値の取得や信頼性の評価などを進めることが必要になると考えられる。

2. 「テーラーメイド医療用診断機器分野」におけるガイドライン策定の意義

2.1 診断用 DNA チップとは

DNA チップは、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。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）の進行とともにその価値が急速に高まった。その技術開発と製品化及び販売のために Affymetrix 社をはじめとしてベンチャー企業が多数作られ、その後、GEヘルスケア社などの大手企業も参入して技術開発がすすめられた。ヒトゲノム計画終了後はポストゲノム時代として、ゲノム情報を利用するための研究開発がすすめられ、中でも、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、多くの企業がプラットフォーム（DNA チップ基板）及びその作成技術、DNA/RNA 調製法、検出器などの周辺機器などのからアプリケーション開発に至るまで幅広い研究開発がすすめられた。現在では、プラットフォームとしてビーズや繊維など様々なタイプが開発され、DNA スポットの集積度やシグナルの検出法・感度などの技術開発が進んでいる。

DNA チップの臨床用途（診断用 DNA チップ）は早い段階から各企業が開発を進め、Roche Diagnostics 社（米国）は、2003 年 6 月から、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（臨床検査会社用）を遺伝学的検査に使用する試薬（analyte-specific reagent、ASR）として製造販売を始めた。ASR は、自家試験の一部として認められるものであり、低リスクのクラス 1 の医療機器（medical device）として分類される。ASR の製造は c GMP（current Good Manufacturing Practice：健康食品などに適用される）が適用されるが、臨床試験は免除されている。これに対して、米国 FDA（食品医薬品局）は、診断結果が患者にとって重要なことから ASR ではないという通達を出した。このように FDA は診断用 DNA チップに関するガイドラインや通達を出し、臨床試験の必要なクラス 2 の医療機器として規制を強めている。

世界のバイオチップ（DNA/RNA バイオチップ）市場は 2006 年には約 25 億ドルで、2010 年には 40 億ドルになると予想されていた（「2007 年版ワールドワイド・バイオチップ&装置市場の動向と展望」：Fuji-Keizai USA による）が、リーマン・ショックなどの世界的な不況により、実際は約 15 億ドル程度（80 円換算で 1217 億円、2011 年：BBC リサーチ報告書）であった。一方で、日本の市場は DNA チップ・装置は 47 億 5 千万円（2011 年、富士経済）であり、診断用 DNA チップに限定すればまだほとんど市場は無い。

2.2 背景と経緯

本事業「医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業」は、経済産業省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ものである（参考資料 1 参照）。本事業は平成 17 年度に開始し、これまでに手術ロボット、人工心臓、人工関節、再生医療、DNA チップなどの分野において開発ガイドラインを策定してきた。医療機器の開発から臨床導入までの時系列で、企業に対しては円滑な開発を進めるような情報を発信し、審査機関に対しては迅速な審査を進めるような情報を発信するため、経済産業省と厚生労働省が連携して本事業を進めている。

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、経済産業省から開発ガイドライン、厚生労働省から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。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、平成 19 年 5 月に公表された。厚生労働省からは、平成 20 年に診断用 DNA チップに関する評価指標として医療機器審査管理室長通知が通達された。さらにその後、技術的進歩と対象とする疾患や診断を広げるために新しく診断用 DNA チップに関わるガイドラインの必要性が高まり、平成 21～22 年度の活動の成果として平成 22 年度に策定した DNA チップ開発ガイドラインが平成 24 年 8 月に公表され、また、その改訂版が平成 25 年 3 月に公表されて、現在至っている。

2.3 本ガイドライン事業について

本分野における開発ガイドライン策定事業は、診断用 DNA チップを主体にしたテーラーメイド医療用診断機器を対象に開発ガイドラインを策定する事業である。これまでに、平成 18～19 年度、平成 21～23 年度に事業を行い、合計 3 つのガイドラインの公表に至った。平成 24 年度は、上記のガイドラインの普及活動として、JIS 化と国際標準化を目標にした標準化資料の作成を行った。

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)



DNAチップカセット



医療用DNA検査装置

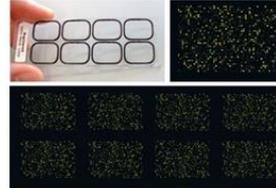
- ・2007年5月「ヒトパピローマウイルス型判別用DNAチップ」の薬事申請(第一化学薬品株式会社、株式会社東芝、東芝ホクエ電子株式会社)
- ・2009年7月に承認(クリニチップHPVとして販売)
- ・本ガイドライン事業が申請に貢献

遺伝子発現解析用DNAチップ

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

特徴

MammaPrint(オランダ、Agendia社)



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

技術・製品例

Tissue of Origin Test(米、Pathwork社)



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

本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「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)にロッシュモレキュラーダイアグノスティクス(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IVDMIA(In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assay:体外診断用複数指標測定法)として承認された。

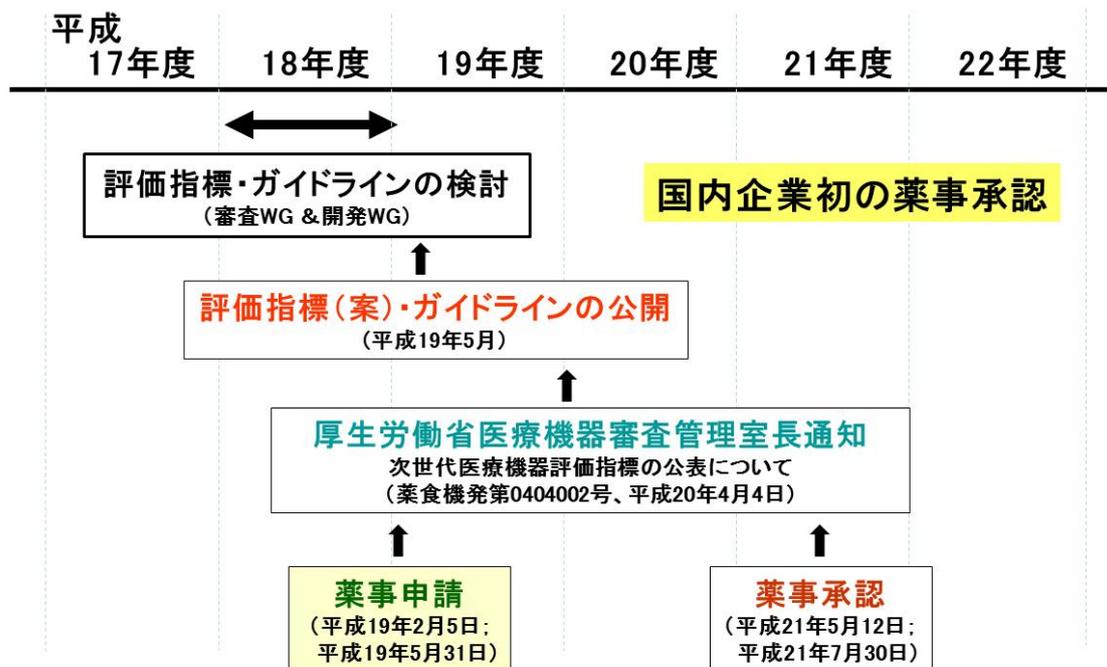
このような背景のもと、我が国においても薬事申請の動きがみられたことから、平成18年度に本事業を開始し、各学会、企業、大学・公的研究機関を代表して合計7名の委員による検討により開発ガイドライン案を策定し、合同検討会と経済産業省の承認を経て、平成19年5月に「DNAチップ開発ガイドライン2007-遺伝子型(ジェノタイプング)検定用DNAチップに関して-」の公表に至った。

平成19年度は、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、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。

その間、我が国においても国内外の企業から遺伝子型検定用 DNA チップの薬事承認申請及び厚生労働省による承認が続いたことから、ガイドラインの策定は現実的に薬事申請と歩調を合わせて進んだ（図「開発ガイドライン及び評価指標の成果」参照）。

開発ガイドライン及び評価指標の成果(DNAチップ)



さらに、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、それ以外の IVD/MIA の薬事申請も今後進められると考えられることから、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た。平成 22 年度は、平成 21 年度から継続してガイドライン策定事業を行ない、「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。その間、次項で示すような新しい動きがいくつか見られたため、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[改訂版]2012」を策定した。

平成 24 年度は、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[改訂版]2012」を平成 25 年 3 月に公表した（参考資料 4 参照）。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原案を作成した。

2.4 遺伝子診断に関わるガイドラインの現状について

遺伝子診断に関わるガイドラインなどの規制や標準化などはここ数年の間に急速に数が増えている（図「ガイドラインに関連する活動」参照：詳細は「3.3 委託調査」参照）。すでに前項で説明したが、本 DNA チップガイドライン事業は、平成 18～19 年度、21 年度から平成 24 年度に

かけて事業を行っており、平成 19 年に遺伝子型検定用 DNA チップに関するガイドラインを公表した。また、平成 19 年度には標準仕様書（TS）の原案を取りまとめた。一方で、本事業の間に実際の薬事申請などが行われた。

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	テラーメイド医療用診断機器（DNAチップ）開発ガイドラインー遺伝子型（ジェノタイプ）検定用DNAチップに関してー
	•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ー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ー
	•遺伝子発現解析用DNAチップ（経済産業省）	2012.8	テラーメイド医療用診断機器分野 遺伝子発現解析用DNAチップ開発ガイドライン2012
	•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
	•遺伝子発現解析用DNAチップ（経済産業省）	2013.3	テラーメイド医療用診断機器分野 遺伝子発現解析用DNAチップ開発ガイドライン2012[改訂版]
OECD	•分子遺伝学的検査における質保証に関するOECDガイドライン	2007	OECD GUIDELINES FOR QUALITY ASSURANCE IN MOLECULAR GENETIC TESTING
ISO	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2012

本開発ガイドライン事業で対象とする診断用 DNA チップは、すでに説明し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、日本でも既に薬事承認例が出ているが、一方、遺伝子発現解析用 DNA チップは米国では MammaPrint をはじめ数例の FDA 承認例が出ているが、我が国ではまだ申請されていないことから、本事業において、遺伝子発現解析用 DNA チップの開発と薬事申請に役立つ資料の作成を目標にしている。それらの開発ガイドラインの作成には、FDA のガイダンスなどの資料のほかに以下の様な国際的な標準化の動向を参考にしている。

【MAQC 動向】MAQC- I では個々の最初の DNA チップの信頼性を確保することを目標とした。MAQC- II ではさらに先の Classifier(分類予測)について検討を行った。結果は Nature Biotechnology 誌などに報告している。現在は MAQC-III（次世代シーケンサー性能評価）がほぼ終了しており、今後は、MAQC-IV（患者特異的ゲノム情報の精度）が始まる予定である。

【SPIDIA 動向】SPIDIA はプリアナリシスの標準化を目指すプロジェクトで、2008 年から 2012 年の 4 年間で、1,300 万ユーロを使って 7 つの公的研究機関、8 つの企業・標準化機関がコンソーシアムをつくって標準化を進めている。体外診断薬に利用するプリアナリシスの標準化と改善が目標である。

【ISO 新 TC の設立動向】ISO 内にバイオテクノロジー分野を横断的に扱う TC (Technical Committee) を起ち上げる動きがあり、実際にドイツ規格委員会 (DIN) が設立提案書を ISO 事務局へ提出するにいたった。2012 年 11 月に投票が行われ、賛成多数により、2013 年春頃設立の見込みである。本新 TC では、遺伝子発現解析に係る技術・方法や装置が対象になっており、本ガイドライン及び標準化資料が最も関係の深い ISO/TC になることは疑いもない。

本開発ガイドライン事業において、平成 22 年度には遺伝子発現解析用 DNA チップに関するガイドライン案をまとめ(「遺伝子発現解析用 DNA チップ開発ガイドライン 2012」として公表)、平成 23 年度には国際動向を参考にして統計処理部分とプレアナリシス部分を改訂し、「遺伝子発現解析用 DNA チップ開発ガイドライン[改訂版]2012」を策定した。今年度は、「遺伝子発現解析用 DNA チップ開発ガイドライン[改訂版]2012」をもとに、評価法を中心に標準化資料としてまとめ、附属書として、測定装置と標準物質についても記載した。

3. 検討過程

3.1 検討過程

3.1.1 第1回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時：平成24年11月12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：岡村 浩、久保木 芳秀（秋山委員代理）、久原 哲、桑 克彦、橋本 幸二、住谷 知明
経済産業省：村上 一徳、吉村 大輔、金澤 祐治、大濱 克行、早川 貴之

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：川村 智一

バイオチップコンソーシアム：福島 達伸（三菱レイヨン株式会社）

産業技術総合研究所：千葉 靖典

事務局：木山 亮一、本間 一弘（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

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）

資料2：標準化に関する説明：「今後のJIS化の対処方針」経済産業省 産業技術環境局 環境生活標準化推進室 吉村大輔氏

資料3：話題提供1 資料：「ジーンシリコン及び専用蛍光検出器用いた遺伝子診断～ダイヤモンドライクカーボンのバイオチップへの応用～」東洋鋼板株式会社 技術企画部 技術企画グループ 岡村浩委員

資料4：話題提供2 資料：「遺伝子発現解析用DNAチップ開発状況及び標準化動向調査 今年度調査概要と予備調査について」特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム（三菱レイヨン株式会社 福島達伸氏）

資料5：本年度DNAチップ開発ガイドライン事業の説明

資料6：DNAチップ開発ガイドライン検討資料（ガイドライン資料）

6-1：テラーメイド医療用診断機器分野遺伝子発現解析用DNAチップ [改訂版] 開発ガイドライン 2011年度策定（案）（平成23年度開発ガイドラインWG委員会最終案）

6-2：「テラーメイド医療用診断機器分野 遺伝子発現解析用DNAチップ開発ガイドライン 2012」経済産業省（平成24年8月）

6-3：「テラーメイド医療用診断機器（DNAチップ）開発ガイドライン 2007ー遺伝子型（ジェノタイピング）検定用DNAチップに関してー」経済産業省（平成19年5月）

6-4：「RNAプロファイリングに基づく診断装置の評価指標（案）」厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室（平成24年7月3日）

資料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）

資料8：DNAチップ開発ガイドライン検討資料（FDA資料）

- 8-1:「クラス II 特別規制ガイダンス文書：乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システム：2007 年 5 月 9 日」（翻訳版：平成 23 年度配付資料 6-1）
- 8-2:“Class II Special Controls: Gene Expression Profiling Test System for Breast Cancer Prognosis”(May 9, 2007)（原本：平成 23 年度配付資料 6-2）
- 8-3:「in vitro 診断用複数指標測定法：ガイダンス草案：2007 年 7 月 26 日」（翻訳版：平成 23 年度配付資料 6-3）
- 8-4:“In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assays”(July 26, 2007)（原本：平成 23 年度配付資料 6-4）

(5) 議事概要

- ・本年度の DNA チップ開発 WG の検討内容について、討議をする。前回のジェノタイピングについては、最終的には標準仕様書素案を出した。今回の発現を用いた診断に関しても、同様に進めたらどうかとの提案。意見をお願いする。
- ・資料 7 に前回作成した TS の素案をまとめた。規格協会に見ていただいてまとめたもの。

(クラス分類に関する議論)

- ・DNA チップを用いた医療用診断装置で、DNA チップが薬事法のクラス 3 扱いで、装置はクラス 1 扱い。扱いが全然違う。厚生労働省の審査のときにどんな形で利用されるのか。例えばチップだけを見るのか、装置だけを見るのか両方を見るのか。
- ・評価指標には一体として見るというのが書いてあるから、審査のときには一体として考慮する。だから、技術的な面でも一体として考えたほうがいい。
- ・国際的な扱いはクラス 2。
- ・ある一つの品目の中に複数の該当するクラスがある場合には、いちばん高いクラスが審査に適用される。あくまでも GSTF のクラス分類のルールに則った話。

(標準仕様書の運用について)

- ・テーラーメイド医療用チップの標準仕様書は、何らかの形で登録されて運用が始まるのか。
- ・この委員会でもまとめたものはあくまでもガイドライン事業として標準仕様書の素案。実際は委員会を作るが、そのときには厚生労働省の医療関係者が参加しないと詰められない。基準認証ユニットをお願いして、厚生労働省に投げたが、そこは進んでいない。関係者として厚生労働省関係が入っていないので準備会という名前を付けた。企業の声も一応あるので、標準化にまとめたい。国際標準へ進めればいいのかという話もある。

(標準物質について)

- ・標準物質については少なくとも ISO レベルで国際的に合意が得られたものでなければ、標準物質があるという扱いにはしないということか。例えば NIST だけのものとか、産総研だけのものとか、JCCLS で認めればオーケーというような認証検査の世界もある。そういう規格は ISO ではものすごく時間がかかる。
- ・これはあくまでも附属書なので、その拘束力はない。参考として、例えば産総研が標準物質を使った検定をするのが望ましいとか、また、ほかの所の名前を入れてもいい。具体的な内容は特に書かないけれども、名前を出すだけである程度情報になる。必要であれば詳しく書く。

(検討内容とスケジュールについて)

- ・ほかに意見、対案もないようなので、本年度は遺伝子発現解析用の DNA チップの標準仕様書の案を作るということで、その検討を行う。前回のジェノタイピング用の標準仕様書案(資料7)を発現解析用にしていく。
- ・検討に2か月弱ぐらいをかけて、第2回で具体的に検討修正を行って、第3回WG委員会で最終案をまとめる予定。
- ・分担を決めて修正箇所を検討する。遺伝子型判定用のガイドラインと遺伝子発現解析用のガイドライン案との修正箇所を見て、その修正内容を決める。

(分担について)

- ・評価方法と附属書 A、B (装置の部分と標準物質の部分) の3つのパートに分けて担当していただく。
- ・標準物質は久原委員と桑委員。楠岡委員、森委員、秋山委員、油谷委員が評価方法。住谷委員、橋本委員、岡村委員は装置。

(作業内容について)

- ・作業内容は、資料6-1と6-3を比べて、その修正箇所が今回の標準仕様書の修正箇所と、ほぼ一致することになるはず。それ以外にもし必要な修正箇所があれば加えていただく。作業項目をこちらでまとめてメールで連絡したい。担当も含めてまとめたものを連絡する。

3.1.2 第2回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時：平成25年1月30日(水) 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：秋山 英雄、油谷 浩幸、久原 哲、桑 克彦、橋本 幸二、住谷 知明、森 康晃
磯貝 健次(岡村委員代理)

経済産業省：村上 一徳、金澤 祐治、苗倉 力、早川 貴之

国立医薬品食品衛生研究所：宮島 敦子

バイオチップコンソーシアム：池田 純子

事務局：木山 亮一、本間 一弘、片岡 正俊(産業技術総合研究所)

(4) 配布資料

資料1：第1回開発WG委員会議事録(詳細版案)

資料2：話題提供資料：「がんワクチンゲノミクスに基づくがんワクチン適格性予測診断キット及びがんワクチン副作用診断キットの開発：サブテーマ テーラーメイドがんワクチン療法適格性予測診断キット開発」九州大学 久原 哲 教授

資料3：DNA チップ開発ガイドライン検討資料(翻訳資料)

3-1：“SPIDIA Newsletter 05/2012”(2012/11/12)(翻訳版)

3-2：“SPIDIA Newsletter 05/2012”(2012/11/12)(原本)

3-3：“SPIDIA Newsletter 04/2012”(2012/6/25)(翻訳版)

3-4：“SPIDIA Newsletter 04/2012”(2012/6/25)(原本)

3-5 : “ISO/TS/P 231-Biotechnology” (2012/7/25) (翻訳版)

3-6 : “ISO/TS/P 231-Biotechnology” (2012/7/25) (原本)

3-7 : 標準化動向資料

資料 4 : 標準仕様書案改訂版作成依頼 (12 月 12 日送付資料)

4-1 : DNA チップ標準仕様書素案作成依頼

4-2 : 検討項目参考資料まとめ (過去の検討内容をまとめたもの)

4-3 : 標準仕様書修正原文 (第 1 回委員会配付資料 7)

4-4 : 「遺伝子発現解析用 DNA チップ [改訂版] 開発ガイドライン 2011 年度策定 (案)」
(第 1 回委員会配付資料 6-1)

4-5 : 「遺伝子型検定用 DNA チップガイドライン」(第 1 回委員会配付資料 6-3)

資料 5 : DNA チップ標準化に関する討議資料

5-1 : 標準仕様書修正案 (評価方法)

5-2 : 標準仕様書修正案 (附属書 A 装置) (修正個所のまとめを最後に添付)

5-3 : 標準仕様書修正案 (附属書 B 標準物質)

5-4 : 標準仕様書修正案まとめ (5-1~5-3 をまとめたもの)

(5) 議事概要

(DNA チップ標準化に関する討議)

- ・評価方法について。「出願公開後の特許出願に係る権利」と「に係る権利」を追記。
- ・「遺伝子発現解析用 DNA チップ開発ガイドライン」の内容を反映させた。DNA 多型を「発現解析」の言葉に修正。
- ・4.3「妥当性の確認」及び4.4「比較試験・臨床評価試験」は新たに挿入。
- ・4.5「判定アルゴリズム」、4.6「データの管理に関する評価」はガイドラインをもとに修正。
- ・4.7「安全性に関する評価」は修正せず。
- ・附属書 A について。基本は開発ガイドラインの 2011 年度策定案をもとに修正。
- ・まだ直しきれていないところ。A.2.1 の RNA の検出原理で、これは開発ガイドラインから本文を持ってきたが、非常にシンプルで「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」の 1 行だけ。もう少し考えたほうがいい。
- ・もう 1 点が A.3.2 の装置の機能の部分に出てくる、「標準物質」と「標準検体」という 2 つの言葉。「標準物質」については附属書 B に詳細に記載があるが、「標準検体」について何らかの書き方が必要なかどうか。ここでは「標準検体」というのは抜いた。
- ・標準検体は、例えば GMO のものが 5% 入っていて、残り 95% が非標準になっているもの。標準物質というのは、Si 単位で表現されている。
- ・「標準検体」という言葉の定義について、何らかの対処をしておいたほうがよい。
- ・標準ということは意味が重い。通常使っている言葉はコントロールで、絶対値は要求しない。
- ・リファレンスというと、意味が強い。
- ・A.4.4 の検査の品質管理で、「適切な陽性対象及び陰性対象を設け、各種対象の意義や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」と書いてある。

- ・管理用試料ですよね。
- ・これは最終的に英語になりますよね。そうすると、曖昧な日本語はどうか。
- ・「検体」という言葉はほかにも出るが、「標準検体」というのはこの1か所だけ。
- ・「標準検体」という表現はなくてもいいのだろうなど。
- ・では、附属書 A の中からは「標準検体」を削除する。ほかの部分で「標準検体」というのが出てきている所があれば、そこを排除していかどうかを検討していただく。「陽性コントロール」あるいは「陰性コントロール」みたいな文言で修正できるかどうか。
- ・それから、RNA の検出原理が1行で終わっている。この件は次までペンディング。
- ・前回はミスマッチ法とか、具体例を2、3挙げている。少し説明を足していただく。
- ・5-3 の附属書 B に関して。2011 年度策定の開発ガイドライン（案）では、標準物質に関しては「一次標準物質（認証標準物質）」と、「二次標準物質」として2つに分けた。一次標準物質は、トレーサビリティを取るための基準、二次標準物質は製品に対して使うもの。
- ・産総研計量標準総合センターで DNA の標準物質を設定している。担当者のコメントをいれた。
- ・B.1 の「目的」。新たにウイルス型解析データを追加。2項目では、外部参照標準物質という言葉を使っていたが、ここは全て測定対象にするものの基準となるものとして使うもの、及び製品の開発あるいは品質維持や性能評価に使うものというように分けた。
- ・従来、一次標準品と言われていたものは、測定対象製品について品質管理をするものと性能管理をするもの。ただ、品質管理も性能管理も、英語にすると quality control。製造メーカーは品質管理、診断治療に使う臨床検査の世界では、精度管理。我々が臨床検査で使っている精度管理は英語の quality control だが、正確さ、精密さ。要するに、特性とか特異性といったイメージは余り入っていない。ここでは2つに分けた。
- ・B.2.1 は標準物質としての一般論。b)のほうで具体的に品質管理等をして使えるもの、場合によっては精度管理として、具体的な製品に対して使える。B.2.2 には、具体的な中身についての記載を入れた。品質管理というガイドラインをもとに文章を追加。「濃度単位」は、認証標準物質の値付けに用いる中身についての概略を挙げた。
- ・標準化で、現状ではどのようなところから入手できるかといったことでまとめた。
- ・最初のほうの定義、語彙の説明は修正したい。
- ・標準物質は DNA で書かれているが、RNA の標準物質でないと合わない。
- ・遺伝子発現解析用 DNA チップの標準物質ということで記載をお願いしているので、それに必要な標準物質として記載していただきたい。
- ・産総研で RNA の標準物質も開発をしている。ポイントを説明する。
- ・SNP の標準は、産総研できちっと評価したものが市販されている。
- ・遺伝子発現解析用 DNA チップの評価法に関する内容なので、その標準化のために必要な情報として SNP に関する標準物質というものの記載がここに必要かどうか。
- ・標準物質については、もう一度作成し直す。
- ・それが前のところにも、4 のところにも反映される。標準物質を使う、使わないということ。
- ・次のときにそこを調整する。最終調整の部分に回したい。標準物質については、もう一度作

り直さないといけないということと、標準物質を使った部分を修正することになる。

・第3回は2月21日。19日（火）までに修正案を事務局に送付することにした。

3.1.3 第3回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時：平成25年2月21日（木） 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：楠岡 英雄、久原 哲、桑 克彦、橋本 幸二、住谷 知明、岡村 浩、森 康晃

経済産業省：早川 貴之、苗倉 力

国立医薬品食品衛生研究所：宮島 敦子

バイオチップコンソーシアム：中江 裕樹、池田 純子

産業技術総合研究所：安野 理恵

事務局：木山 亮一、本間 一弘（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料1：第2回開発WG委員会議事録（詳細版案）

資料2：調査報告資料：

「遺伝子発現解析用DNAチップ開発状況及び標準化動向調査-調査報告-」特定非営利法人バイオチップコンソーシアム

資料3：「遺伝子発現解析用DNAチップ [改訂版] 開発ガイドライン2011年度策定案」修正

3-1：「遺伝子発現解析用DNAチップ [改訂版] 開発ガイドライン2011年度策定案」修正案

3-2：厚労省コメントのまとめ

資料4：標準仕様書案修正依頼（2月4日送付資料）

4-1：DNAチップTS案まとめファイルの送付（依頼文）

4-2：「序文」及び「3.用語及び定義」の修正案

4-3：「4.評価方法」の修正案

4-4：「附属書A」の修正案

4-5：「附属書B」の修正案

4-6：標準仕様書案修正案まとめ（4-2～4-5をまとめたもの）

資料5：RNAプロファイリングに基づく診断装置の評価指標

（厚生労働省、2012年11月）

(5) 議事概要

（DNAチップ標準化に関する討議）

・遺伝子型判定用DNAチップを遺伝子発現解析用DNAチップに修正。「序文」は2012年度版

の遺伝子発現解析用 DNA チップに関するガイドラインを引用する形で修正。文書の目的を書いた。「引用規格」は医療機器ソフトウェアを追加。「用語及び定義」で「DNA チップ」を説明。

- ・資料 4-3。旧 4.7 では判定に関するリスク評価で「交差汚染を評価するため」うんぬんというのが抜けていたので、4.7 という形で復活させ、安全性に関する評価を 4.8 に下げた。
- ・資料 4-4 の装置の部分の「装置の原理及び構造」。宿題は 2 点。1 つは、A.2.1 の RNA の検出原理の部分。サンプルの調製方法、標識方法、検出方法という 3 つの切り口で書き入れた。もう 1 つは、「標準検体」の部分は削除し、標準物質はそのまま付属書 B を参照するように統一。
- ・A.2.1 の RNA の検出原理の部分で、「色素標識」という表現は「蛍光色素標識」と具体的に書いたほうが分かりやすい。A.5 で、検体・サンプル、前処理といった項目。具体的にバリデーションの方法とか、どんな管理をやるのが望ましいのかという表現も入れる案もある。今回のガイドラインは DNA チップなので、前処理のところはそんなに詳細に書かなくてもよい。
- ・ガイドラインの改訂版では書いていない。標準物質を使ってバリデーションするのが望ましい。今回は前処理とかサンプル調製の部分、検体の扱いといった部分は余り詳細に書かないという考え方もある。
- ・付属書 B の「序文」「目的」という書き方と、付属書 A の「序文」「一般」という部分で、少し統一感がない。「一般」がその前の繰返しになっているので「目的」に変える。
- ・「色素」は、「蛍光色素など」で。
- ・資料 4-5 の標準物質について。「検定」という言葉は「試験」のほうがいい。検定は、あらかじめ法的に定められたものと比較するやり方 (inspection) なので、「試験」が広い意味で適当。開発プロセスの中で、どのような標準物質を使ったらいいかということでもまとめた。「標準物質」は個人が作っても会社が作っても構わないし、目的に応じて性状が分かっているかどうかというものでも対象になる。広く品質管理用に使われるものも含めて「標準物質」という言葉にした。
- ・「コントロール」を「対象」に修正。

(今後の活動について)

- ・来年度。手引書などの作成、セミナーの開催等、普及活動をきちんとやるという計画がある。
- ・手慣れた企業は段取りよく開発をして、薬事申請までいけるが、まだそういう企業ばかりとは限らない。標準化や通知類を含めて、DNA チップの開発から上市するまでどのようなステップで何が重要かというところを、「手引書」やそれを使って少し講習をするなど検討している。
- ・普及活動が必要な分野と、必要でなくて独り歩きできる分野もある。産業育成にとって必要かどうか、WG として御意見を頂ければと思う。今年は 9WG 設置して、等しくお聞きしている。普及活動を積極的にやるべしとの御意向があれば、委託元と協議させていただきたい。
- ・本事業は委員会の形で進めていて、多くの企業の考え方や意見は反映しづらいところがある。それを補完するためにアンケートを含めて、いろいろな企業の意見を反映させたい。もう少

し緩やかな形で事業の成果を広く知っていただくことは、普及活動の1つとして重要。

- ・ 研究サイドから言うと、マッチングの機会が余りないので、最初の段階の人間と企業との橋渡しを、どこかマッチングができるような場所を作っていただくのが良い。
- ・ 遺伝子発現解析用 DNA チップで薬事申請にかなり近いという情報や、どういう問題点があるか知りたい企業も多いのではないかと。そういった情報発信の場となれば、体外診断薬や個別化医療を進めているような企業にも参考になるかもしれない。
- ・ 皆様に時間を頂いて、今年度も一応まとめることができる。皆様には大変感謝いたします。

3.2 話題提供

3.2.1 話題提供 (1)

福島達伸氏（特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム／三菱レイヨン株式会社）による話題提供（第1回開発ワーキンググループ委員会：平成24年11月12日）。演題「遺伝子発現解析用DNAチップ開発状況及び標準化動向調査 今年度調査概要と予備調査について」。

- ・【DNAチップの開発状況】国際的な標準化は、SPIDIAプロジェクト（ヨーロッパ）、MAQCプロジェクト（米FDA）と核酸標準物質開発。ISOはTC34とTC212、新しいTC。
- ・【調査対象】日本国内は各社のDNAチップの開発状況やガイドラインの設定状況に対して、日本臨床検査標準協議会（JCCLS）や臨床検査薬協会（JACRI）と話をしている。MAQC、NIST標準開発、SPIDIAの進捗状況を調査。
- ・【開発状況】疾病早期予防や予後診断用、バイオテロ対策や食品検査用、個人臨床用のチップを開発。東洋製罐では、食中毒菌の検査やカビの検査、ジーンシリコン技術を用いて、蛍光検出型チップを開発。東洋鋼板では診断用のチップを開発。東レでは、ヒトの全遺伝子を網羅できるようなDNAチップや消化器がんの研究用のチップ、マイクロRNA用DNAチップを3D-Geneの商品名で展開。三菱レイヨンではGenoPalという商品名で製品を開発。東芝ではHPV判定用は今年度に保険適用がなされて医療用の現場で使われている。
- ・【厚生労働省の評価指標案】JMACで意見をまとめて、提案した。医療情報の開示や倫理面を重視。リスク分析、データの保存や表示方法。RNAプロファイリングでは、マイクロRNAの臨床利用。DNAチップが導き出す医療情報の有用性や信頼性を確認して、臨床現場に導入するために評価指標を作成。DNAチップに固有の事項は何か。体外診断薬と医療機器のどちらか。コンパニオン診断などの診断薬か、また医療機器にカテゴリライズされるのか。「評価に当たって留意すべき事項」に対して、対照遺伝子配列について、「特にデータの補正のための内部標準については、第三者が精度を担保した標準物質を利用することが望ましい」旨の追記を提案。
- ・【ISO TS/P231 設立に関する調査】バイオテクノロジーに関する新TC。ドイツから提案、賛成23か国、反対2か国、棄権4か国。反対しているのはアメリカとメキシコ。共通の懸念として、非常に大きい分野でマネージメントが不可能ではないのか。スコープもきちんと限定すべきではないか。OECDとか提携先に入っていない。既存TCとのオーバーラップも多々見受けられる。
- ・【予備調査】SPIDIA、MAQC/SEQCのプロジェクトについての予備調査の報告。SPIDIAのプロジェクトの進捗状況。内容としては臨床用組織の安定化を開発。主に5点。血液からPAXgene（Qiagen）を用いて組織サンプルの前処理のワークフローを標準化。ヒトの血液サンプルの処理工程を標準化。血液リングトライアル・フェーズ2開始。生体サンプルの前処理のワークフローや、そのバイオマーカーの同定の検証（組織内のRNA、タンパク質、血液中のマイクロRNA）。代謝産物もバイオマーカーとして取り扱う。
- ・PAXgeneは大体検証が済み論文化の段階。組織前処理の標準化の論文化は調査。組織、ヒト血液サンプルの標準化に関しては、自動化装置を検証中。リングトライアル・フェーズ2については、論文作成中。血液中のマイクロRNAは臨床意義を検証。
- ・標準化スケジュールは、2013年1月にCENやSPIDIAプロジェクトのドイツ窓口に対して、面

談予定。具体的には断片化 RNA の標準化、血液の RNA 品質マーカーの探索、保存中の状態の変化や保存後の実験による影響など。論文は実際に発表された時点で調査する。

- ・【MAQC-Ⅲの進捗状況】遺伝子の選択(MAQC-I)、その次にモデルの構築(MAQC-II)。MAQC-Ⅲではデバイス。遺伝子の選択、モデルの構築、デバイスと薬剤の有効性に対する評価が、MAQCプロジェクト全体。出口は Pharmacogenomics や、Toxicogenomics といった薬剤の安定性や、評価。MAQC-I は、Nature Biotechnology に発表。MAQC-II は Nature Biotechnology や Pharmacogenomics Journal に発表。MAQC-Ⅲは、標準的な大規模データセットで、DNA、RNA の情報解析方法の特徴と限界を評価し、次世代シーケンサーの技術性能を評価。一塩基解析レベルでの患者特異的ゲノム情報や、薬物の副作用といった情報を評価。
- ・今年度の委託調査について。1 番目は、遺伝子発現解析用 DNA チップの医療機器、体外診断薬品、プレアナリシスの各分野における標準化動向を調査。2 番目は、核酸標準物質の開発において、NIST を中心にして動向を調査。3 番目は、SPIDIA のプロジェクトの進行状況を調査。4 番目は、MAQC プロジェクトの進行状況を調査し、次世代シーケンサーと DNA チップデータの対比を含めて検討する。

(質疑応答)

○新しい TC はドイツが提案。SPIDIA の延長なのか。Forensics が中心か。

○Forensic については、ISO の TC262 に Forensic Science がある。

○11 かが参加を表明。第 1 回会議でスコープとチェアマンとビジネスプランを決めていく。

○11 か国というのは少ないのか。

○TC34 は 100 か国ぐらい。5 か国以上であれば TC として成立する。

3.2.2 話題提供 (2)

岡村浩氏(東洋鋼板株式会社)による話題提供(第 1 回開発ワーキンググループ委員会:平成 24 年 11 月 12 日)。演題「ジーンシリコン及び専用蛍光検出器用いた遺伝子診断~ダイヤモンドライクカーボンのバイオチップへの応用~」。

・東洋鋼板は東洋製罐の子会社。山口県下松市にメインの工場と研究所がある。本社は東京。素材、表面処理を中心に、乾電池の材料、ディスプレイ、電機電子部品、建材等に展開。ハードディスクの材料など非常に高精細に加工する必要があり、その技術をもとに DNA チップ基盤も作ろうという流れになった。最近はバイオ分野も検討している。

・2005 年の『日経バイオビジネス』で、2001 年ごろ、東洋鋼板が検討を始めたという記事。「Gene-dia」という商品名で、3mm 角のシリコン基盤の上にダイヤモンドを付け、その上に DNA を固定。非常に高強度で高密度に cDNA ライブラリが作れる。ダイヤモンドは高価なのでダイヤモンドライクカーボンに転換して検討。更に大量生産に向けた、工業的に使いやすいものとしてジーンシリコンを作った。医療系に何とか入っていきたいが、まず食品、環境に展開を図っている状況。

・マイクロアレイ基板として品質の高いものを作れるようになってきた。

・硝子原板の粗度、平坦性、均一性が問題。最終的な結果に悪影響を及ぼす。弊社のものは非常にバックグラウンドが低くて、均一。現在ジーンシリコンで検討。

・表面処理。カルボキシル基を修飾して、N-ヒドロキシスクシミドで活性化。密度や、活性状

態、保存性、あるいは固定化反応を検討。3mm のチップにプローブを固定。

・簡単な使用例。比較的強いのは SNPs。SN の感度が良く、分別しやすい。山口大学との知的クラスタで共同開発、UGT1A の遺伝子多型とイリノテカンによる副作用の程度を予測。ジーンシリコンチップに固定化し、検討を進めてきた。

・ほかのアプリケーション。科学警察研究所との共同開発の血液型判定チップ。犯罪現場等の遺留物を用いて血液型判定をチップでできないかを検討。血痕、生体血、死体血等を用いて確実に血液型判別を行うことができる。

・ジーンシリコンの検出法。一般のスキャナーでも読み取ることにはできるが、専用の検出器も開発。非常にコンパクトで安価な設備装置で読み取ることができる。市販の検出器と比較しても、性能は良好で、短時間で非常に高感度に検出できる。様々な分野への適用を図っている。

(質疑応答)

○3mm 角というのは、3mm 角をスタンダードとして使うのか。

○いろいろなサイズを検討。低コスト化と取扱い、スポット数等を勘案した。

○PCR かマイクロアレイかは 50~60 が分かれ目だが、64 スポットというのはそうなのか。

○おっしゃるとおり。最終的に 50~60 点、しかし、その過程はいずれにも対応できる。

○UGT1A は確かもうキットが出ている。コスト的には、そのキットに比べて安くなるのか。

○かなり競争力があるのではないかと考えている。

3.2.3 話題提供 (3)

久原哲委員 (九州大学教授) による話題提供 (第 2 回開発ワーキンググループ委員会: 平成 25 年 1 月 30 日)。演題: 「がんワクチンゲノミクスに基づくがんワクチン適格性予測診断キット及びがんワクチン副作用診断キットの開発: サブテーマ テーラーメイドがんワクチン療法適格性予測診断キット開発」。

・地域イノベーション戦略支援プログラム (文部科学省) で、がんワクチンの療法を確立のための 3 つの大きな柱を立てている。1 番目は、がんワクチン製薬。その適格性の診断、大体 3 割ぐらいしか効かないので、その 3 割の方を診断する体外診断薬の作成が 2 番目。3 番目は、支援ツールの開発。2 番目を担当。

・久留米大学医学部がんワクチン外来、年間 1 万人の患者。予測診断キットの開発が急務。

・ペプチドワクチンは第 4 のがん治療法。外科的な切除手術、化学療法、放射線療法の次がペプチドワクチン療法。がん抗体を認識して、免疫でそのがんにアタック。キラー T cell のようなものを活性化するために、ワクチンを打って T cell を活性化。1 つは、T 細胞を活性化するがんワクチン療法。もう 1 つは効くかどうかの診断のキット化。久留米大学医学部では、キラー T 細胞のがん細胞を排除するときの目安となるペプチドを 200 種類以上見付けていて、今は 13 種類ぐらいのペプチドが薬剤の候補。

・適格性の予測は、患者さんの血液を対象にする。血液中の単核球成分、白血球分画における遺伝子プロファイルを使って適格性を診断。

・解析に利用しているデータ。300 日で亡くなられる患者さんと、900 日以上生存されている患者さんの 2 群を解析。クリニカルデータ等に差がない患者さんを 20 人ずつ持って、投与前と投

与後の血液から遺伝子プロファイルを取る。

- ・患者は抵抗性再燃前立腺がん。抗がん剤を投与されて、がんが再発された患者さんを対象。
- ・ Good responder と Poor responder はきれいに分かれる。グループ間で差のある遺伝子を選択。
- ・ Pre と Post の expression profile の違い。データを比較して遺伝子を調べる。fold-change と P value でセレクション。38 の遺伝子はその 2 つの群でかなり違う。
- ・ Pre と Post の比が非常に大きい遺伝子が 41 個。short-time survivor で Pre と Post を比べると、41 の遺伝子がワクチン療法により up-regulate された。先ほどの 38 の遺伝子の大部分が入っている。
- ・ 19 種類の遺伝子を体外診断薬として作っていききたい。
- ・ 適格性の予測診断キットを上市するために、PMDA に戦略相談に行った。RNA プロファイリングに基づく診断騒置の評価指標は厚生労働省から去年 12 月に指針が出ていて、臨床性能に関する事項が書いてある。原則として、2 施設以上で 150 以上を用いた臨床試験。取れなければ話に来てくださいということ。また、後向の臨床試験も OK。
- ・ 生命の予後予測というのは問題。受療適格性の予測がいい。C 型肝炎に対するインターフェロン療法の奏効予測診断のようなスタイル。「コンパニオン診断薬」は余り使わないほうがよい。
- ・ 対象がんとしては抵抗性の前立腺がん第Ⅲ相の試験に入っているの、第Ⅲ相の試験と並行してやったほうがよいと。がんペプチドワクチン療法に対しても、同時並行が望ましい。
- ・ 抵抗性の前立腺がんを対象としたペプチドワクチンの療法に関する適格性の診断か、それとも、奏効予測診断というように、もう少し広い意味での診断というスタイルにするのか。並行してやるスタイルでいこうかなと今は思っている。

(質疑応答)

○がんワクチンの開発とその診断キットの開発は並行してやらなければいけない。企業としては製品を早く出したいが、ワクチンができなければそれもできない。

○並行して進めたほうがいいですよというのが、相談に行ったときの答え。

○インフルエンザの奏効性の試験みたいな話であれば、独自に出していても構いませんが、薬とそれの適格性の診断みたいな形だと、薬と並行して進めないはず。

○薬としての有効性とは別に、単純にある遺伝子セットについて情報を得るためのキットという形にして、実際に何に使うかというのは余り具体的には言わないということか。

○次の相談でその辺の具体的な話を聞きに行く必要があるのではないか。

○ペプチドワクチンは特定の人にはよく効くが、ほとんどの人には効かないので、診断的な価値が高い。逆にペプチドワクチンの治験で、有効率が低い場合には、相当数の患者さんを集めないと差が付かない。センシティブティのある人だけを選ぶことができると、もっと少ない患者さんで有効性を見ることができるので、期間も費用も全然違ってくる。正にカップリングしてやらないと難しいのではないか。

○他のがんのワクチンも並行して治験をされる予定はあるのですか。

○今は前立腺だが、膵臓、肝臓のペプチドワクチンもやっている。

○抗がん剤と違うから副作用が著しく出るわけでもないでしょう。

3.3 委託調査

本項では、遺伝子発現解析用 DNA チップに関するガイドラインの策定に関係する企業の開発動向、国内外のガイドラインや標準化動向などについて、バイオチップコンソーシアムの委託調査報告書「平成 24 年度委託研究 遺伝子発現解析用 DNA チップ開発状況 及び標準化動向調査」の概要を示す。報告書は参考資料 3.1 として掲載した。

バイオチップコンソーシアム事務局長中江氏による「遺伝子発現解析用 DNA チップ開発状況 及び標準化動向調査-調査報告-」（第 3 回開発ワーキンググループ委員会：平成 25 年 2 月 21 日）。

- ・ 遺伝子発現用 DNA チップの開発状況、国際標準化動向調査の報告。調査のポイントは 1 番目に国内における DNA チップの開発状況、2 番目は SPIDIA プロジェクト、3 番目は MAQC プロジェクト、4 番目は核酸標準物質の開発状況、5 番目に ISO の新しい TC (Technical Committee) の紹介。
- ・ 世界的な標準化の動向。ヨーロッパでは前処理の部分の標準化。アメリカは、MAQC に代表されるデータの品質評価プロジェクト、NIST を中心にした開発状況。MAQC は FDA が主催し、製薬メーカーがデータの品質を評価するプロジェクト。
- ・ 日本では臨床検査室で使うポジティブ・コントロールのような標準物質の開発、あるいは標準化に重きを置いている。デファクトスタンダードで世界の市場を取りまとめようとするアメリカの動きに、ヨーロッパと共同して対抗し、ISO/TC などで文書化した標準化を進めている。
- ・ 国内の DNA チップの開発状況。東芝は、日本のメーカーとして初めて製造販売承認を取った。電流検出型のチップを使い、HPV のタイピング、バイオテロの対策用のチップ。東洋製罐は食品関係の標準化。東洋鋼鋳は診断用チップを開発中。東レは、3D-Gene を中心にした研究用チップから医療用のチップを目指している。三菱レイヨンが研究用チップで売上げを伸ばしている。
- ・ 東洋鋼鋳は KRAS の変異を検出できる DNA チップを開発。ビジネス上は、権利の問題、ライセンス料の問題が課題。DNA チップ研はアレイ CGH を使った幹細胞培養細胞の安全性評価。iPS を用いた再生医療で、細胞の品質評価にゲノムレベルの解析を応用。東レは iPS 細胞の形成過程の解析を分析するためのチップを提供。
- ・ アレイ CGH はゲノムレベルでの異常検出。再生医療で細胞の安全性は、外から導入した遺伝子がどこに入っているか、あるいは全ゲノム的に正常な細胞である、あるいは安全性が担保された細胞であるということを言うためには、ゲノムレベルの解析が必要。
- ・ 製造販売承認を取得したというニュースはないが、各社医療に向けてチップ開発を続けている。日本の場合には次世代シーケンサー等の製品を作っている会社は 1 社もないので、DNA チップなどの多項目解析の中で日本が産業基盤を持っているテクノロジーとして重要。
- ・ SPIDIA プロジェクト。キアゲン社がプロジェクトのコーディネーターをしている。目的は、体外診断用の前処理のプロセスの標準化。背景は、CEN (欧州標準化機構) が、ISO に対して優位。CEN で標準化されると ISO では優位な提案ができる。それを利用して国際標準を作っていく。
- ・ SPIDIA は 4 年間の時限プロジェクト、去年終了の予定が延長された。延長ももうすぐ終わり。

コンソーシアムは、7つの公共研究機関と8つの民間研究機関、CENも入っている。EUから900万ユーロ出ている、全体の予算は1,300万ユーロ、13億円ぐらい。

- ・体外診断用前処理の品質保証スキームガイドラインの確立。組織血液サンプルの安定化をはじめとする技術革新。管理面・倫理面における情報の流通、コンプライアンスの確立。血液のRNAのRingトライアル。実験の結果をベースとして文書化・標準化。CENで先に標準化することは間違いない。まだ草案の状態。新規作業項目提案等には結び付かないのではないかと。
- ・CENではNWIP（新規作業項目提案）を10月にしているが、まだ文書はできていない。4月にもう一度ドイツ国内でまとめてヨーロッパの協議会に持って行く予定。
- ・論文について。採血した血液のRNAの品質、どのぐらいのばらつきがあるかをヨーロッパ全域の多施設で行った実験。血液サンプル由来のRNAは、体外診断用アッセイにおいて非常に影響する。統一的なプロトコールは存在しない。これが、検査施設で非常に大きな問題。検査施設は決められた手順を正確に行っているにもかかわらず、検体の品質のばらつきがある。検体の品質が悪いのか、測定が悪いのかが判定できない。ヨーロッパ全域で血液の採血をし、運搬をして、PCRで評価。RNAの品質は、ODとqPCRで遺伝子の発現を見て比較。結果は、どちらの採血のモデルにしても信頼性のある結果は得られたが、GAPDH以外はばらつきがあった。GAPDHはコントロールの内部標準としてはふさわしい。検体を運搬したときにどういった影響が出るかは把握できた。
- ・ヨーロッパ全土で前処理の部分が測定値に非常に大きく影響するという共通認識が得られ、その標準化が必要だということは、このプロジェクトによって確固となった。
- ・MAQCプロジェクト。MAQC-Iは2005年から始まり、今MAQC-III。Iが遺伝子を選択するためのクオリティ・コントロール。IIは、マイクロアレイを使い、患者の予測を行うモデリングのプロジェクト。MAQC-IIIが次世代シーケンサーの技術評価。MAQC-IVも予定されていて、これは患者特異的ゲノム情報の精度を検証するプロジェクト。
- ・MAQC-IVについて。疾患を例にとって、Predicting ADR（adverse drug response）とefficacyが、患者specificなdrug-protein interactomeに基づいて見いだして、有効なドラッグを承認するための科学的な基盤を作っていく。
- ・核酸標準物質。NISTでspike-inコントロールRNAを出し、売っている（SRM2374）。日本でも今購入可能。Life Technologiesが頒布。第三者が作った認証標準物質を使う。
- ・産総研とJMACは検査センターや病院で使われる標準物質の開発に焦点を絞っている。異なるプラットフォームを使っても、施設や実験者による違いなどの分析妥当性を評価する1つの物差しになるのではないかと。スパイクインのDNAは産総研から認証標準物質として頒布している。
- ・ISOの国際標準化動向。新しいバイオテクノロジーTC（Technical Committee）が作られることになりそう。2008年ぐらいから、イタリアのグループを中心に新TCを作る動きがあり、ドイツが中心で2012年7月にDINが設立の提案書を出した。ほとんどの国が賛成、反対はアメリカとメキシコ。棄権4か国の中の1つがフランス。反対の理由は、スコープがブロード過ぎる。
- ・ドイツのMr. Loeninによると大丈夫そうだと。スコープを絞って修正。用語の定義、測定法、

分析法、コンピューターツール、バイオサンプル、バイオバンク、バイオリアクターといったものは含め、バイオセーフティ、バイオリジカルドラッグ、生物製剤、フォーレンシックスサイエンスを除く。4月ぐらいに設立の見込み。

- ・JMACの標準。TC34の食品検査。FDISの直前で、11か国が賛成、アメリカ1か国だけが反対、ほとんどのヨーロッパ国は棄権。
- ・まとめ。国内の開発状況に関しては、新規の発表はないが、各社が医療用のチップの発売に向けて開発を進めている。SPIDIAプロジェクトは3月で終了予定だが、文書作成はもうちょっと時間がかかりそう。MAQCプロジェクトは、第3フェーズがほぼ終了、論文投稿直前。標準物質はNISTがリーダーシップ、日本はアプリケーション用の標準物質を検討中。ISOの新Biotechnologyが発足の見込みで、積極的に取り組みたい。

(質疑応答)

- 標準化について。データを見る限り、採血管はPAXgeneだけで、他の製品は使っていない。それで標準化できるのか。例えば、MAQCの場合、プラットフォームは1社ではなくて、必ず数社を比較して、標準化の数値などを検討。次世代シーケンサーも1社だけが独占しているわけではない。ところが、採血管の場合は、他の製品を検討せずに、いきなり標準化できるのか。
- 同様の意見。キアゲン社の製品の宣伝みたいになったら賛成を得られないのではないかという話をしたら、そこは今まだ考えているという答。キアゲン社のマニュアルをそのまま標準化しようとしているように見えた。CENでも紛糾するだろう。ごり押しで行くしか絶対に通らない。
- ごり押しができるのではないかという印象がある。ヨーロッパは各国別の票を持っていて、7票とか持っている。その7票で決まってしまうのであれば、むしろごり押しが可能になる。
- 同じ印象。もし本当にごり押しをしようと思ったら、まずCENで賛成を取り付けて、FDISで通すことは可能。
- 1社の製品あるいはデータを基に、それを標準化することが多数決で決まるということが実際にあるのか。例えば日本の製品を同じように検討する。それを1社だけだと到底通らないけれども、複数社あるということで、それを標準化に持っていく。積極的にキアゲン社に反対するというよりは、日本の技術などを入れて広くすると日本の良いところも入れることができる。
- それは私も賛成。キアゲン社がCENに行って紛糾しているときに助け舟を差し延べるのだったら、一番良いチャンス。
- そのときに、日本のデータというのを出さないといけない。そういうプロジェクトなり何なりというのが必要ではないか。

3.4 欧米におけるDNAチップ関係の規制及び報告書

3.4.1 欧州 SPIDIA 中間報告書 1 (翻訳文)

第2回開発ワーキンググループ委員会の資料(平成25年1月30日)として、欧州 SPIDIA 中間報告書を翻訳して配付した。

「SPIDIA ニュースレター 2012年11月号」“SPIDIA Newsletter 11/2012”(November, 2012)

SPIDIA ニュースレター 2012年11月号

SPIDIA ホームページ (www.SPIDIA.eu)

SPIDIA のホームページでは、私たちが参加する最新イベントのリストや SPIDIA のポスター及びプレゼンテーションのダウンロード、他機関や関連する取組みへのリンクなど SPIDIA のプロジェクトに関するニュースを定期的に発信しており、プロジェクトの背景や SPIDIA パートナーについてより多くの情報を得ることができます。質問やアイデアがあれば、“Contact Us” フォームを使って、私たちに連絡をくださることも可能です。www.SPIDIA.eu にお気軽にアクセスしてください。

目次

SPIDIA のプロジェクト進行状況

新規組織安定化技術の総合的な特性は、組織に基づく研究及びバイオマーカー開発の質を著しく改善させることを示す

組織検体におけるプレアナリシス・ワークフローの標準化

プレアナリシス・ワークフローがバイオマーカーの発現に及ぼす影響

ヒト血液検体の処理におけるワークフローの標準化

バイオマーカー解析のための血液由来 DNA を用いたロング・レンジ・マルチプレックス PCR に DNA 品質が及ぼす影響

SPIDIA オープン・ワークショップ

CERM で開催された SPIDIA トレーニング・コース

我々に会うには

過去のイベント

SPIDIA ご案内

SPIDIA とは

SPIDIA (Standardisation and improvement of generic pre-analytical tools and procedures for in vitro diagnostics) は、遺伝的プレアナリシス・ツール及び in vitro 診断手順の標準化及び改善に関する研究を行う、4 年間の大規模な総合研究プロジェクトである。SPIDIA の研究及び標準化に向けた活動は、エビデンスに基づくガイドラインの作成から、プレアナリシス相ツールの作成、検体品質バイオマーカーの新規アッセイ開発を通じたこれらのツールの試験と最適化に至るまで、すべてのステップに及んでいる。このコンソーシアムは、7 つの公的研究機関、8 つの研究企業及び公的なヨーロッパ規格機関によって立ち上げられた。SPIDIA の予算は 13,000,000 ポンドで、EC の寄与は 9,000,000 ポンドである。

SPIDIA の設立理由

in vitro 診断は、医療において著しい進歩をもたらした。核酸、たん白質、代謝産物のような細胞生体分子の解析のための新技術のさらなる進歩が期待されている。これまでの研究によって、これらの分子のプロファイルは、運搬及び保管の間に劇的に変化し得るため、診断あるいは薬学研究の信頼性を下げ、あるいは不可能にしてしまうことが示されている。したがって、さらなる進歩は、臨床検体の採取、取り扱い、安定化及び保管におけるガイドラインの欠如のために、また、新しい改良された検体技術がいまだ得られないために、限られたものになっている。SPIDIA プロジェクトは、ガイドライン、品質保証スキーム及び革新的プレアナリシス・ツールを提供することで、このギャップを埋めることを目的とする。これらはまた、バイオバンク作成及び生物医学的研究においても高い重要性を持つ可能性がある。

SPIDIA のアプローチ

SPIDIA は 3 つの活動のために組織されている。それぞれは、複数の作業パッケージで構成されている。最初の活動は、汎ヨーロッパ的品質保証スキーム及び in vitro 診断のプレアナリシス相ガイドラインを作成することである。このような文書は、プレアナリシス手順において問題のあるステップを明らかにするために行われる、リング・トライアルによって集められたエビデンスに基づいて作成される。これらの手順は、組織、腫瘍、全血、血清及び血漿検体から単離された、DNA、RNA、たん白質及び代謝産物ターゲットに特に焦点が当てられている。さらに、臨床及び生物学的検体の、人工的な採取後の変化を検出するための、検体品質保証バイオマーカーの発見を目指す。我々の二つ目の活動は、in vitro 診断のプレアナリシス相における脆弱なステップ及び相互関係を強化する躍進技術の発見、開発及び統合に費やされる。結果として、古典的分子診断との接続を目指している。この活動は、組織、血液及び綿棒検体のような非侵襲的検体の新奇な安定化技術を開発し、複数のプレアナリシス・ステップを自動化されたワークフローへと統合することを含む。最後に、我々の三つ目の活動は、管理、倫理及び優位性の普及に焦点を当てている。この活動は、開発とガイドラインについての情報を、臨床、科学及びバイオバンキングのコミュニティに普及させるため、トレーニングを実施することを目的とする。また、倫理的な配慮及びコンプライアンスをも保証する。

SPIDIA のプロジェクト進行状況

新規組織安定化技術の総合的な特性は、組織に基づく研究及びバイオマーカー開発の質を著しく改善させることを示す

ヒト疾患の分子的特性記述は、組織病理学から分子バイオマーカーの広域スペクトルまで多数のパラメーターを用いた解析を必要とする。形態的特性記述は、ホルムアルデヒド固定及びパラフィン包埋した組織（FFPE）の解析に基づき行われるが、一般的に凍結組織検体を用いて行なう分子的解析は、ホルマリン固定のためにうまくいかなることが知られている。個別化医療や、来たるべき分子診断そしてバイオマーカー開発において、特に新鮮な凍結材料の採取が医学的、倫理的あるいは輸送上の理由で不可能な場合には、同一組織検体を用いて形態及び分子的解析の両者を行う必要性が増大する。SPIDIA の企業パートナーは、パラフィン包埋された臨床組織検体における生体分子及び形態を高品質で保存するための、ハイスループット・アプローチの新技术（PAXgene Tissue システム）を開発した。SPIDIA パートナーによるこの技術の特性を総合すると、形態、抗原性、核酸及びリン酸化たん白質の保存において非常に優れることが明らかになった。重要なことに、PAXgene で固定後パラフィン包埋（PFPE）した組織検体を用いた分子的研究の質は、ホルマリン固定組織から得られる結果に比べて有意に優れていただけでなく、分子的研究においてもっとも標準的な瞬間凍結組織を用いた研究に匹敵するものであった。これらの総合的研究の結果は、有名なピアレビュー誌に掲載された：

・ Viertler et al. J Mol Diagn. 2012

Sep;14(5): 458-66.Epub 2012 Jun 28. A New Technology for Stabilization of Biomolecules in Tissues for Combined Histological and Molecular Analyses. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749745>

・ Kap et al.PloS One.2011;6(11): e27704. Epub 2011 Jun 16. Histological assessment of PAXgene tissue fixation and stabilization reagents.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22110732>

・ Ergin et al.J Proteome Res.2010 Oct 1;9(10): 5188-96. Proteomic analysis of PAXgene-fixed tissues.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20812734>

・ Groelz et al.Exp Mol Pathol.2012 Jul 17 [Epub ahead of print]. Non-formalin fixative versus formalin-fixed tissue: A comparison of histology and RNA quality.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22814231>

加えて、異なる PFPE 腫瘍検体を用いた組織病理学的診断の信頼性及び再現性が、ヨーロッパ中の著名な病理学者たちが参加している現在進行中の形態リング・トライアルにおいて評価される予定である。

さらに、SPIDIA パートナーは、フォスフォプロテオームの保存状態を解析する大規模比較研究を行い、復元されたリン酸化たん白質が、ウェスタン・ブロッティング及び逆相たん白質アレイ（RPPA）の結果において、凍結保存検体と非常に類似した性質を示し、FFPE 検体よりも優れた結果を示すことを述べた論文を投稿した。結論として、PAXgene Tissue システムは、たん白質のリン酸化のような翻訳後修飾を保存し、臨床組織検体を用いた発展的バイオマーカー研究を可能にする。

最終的には、組織マイクロアレイ（TMAs）が SPIDIA パートナーによって構築され、標準的ホルマリン固定、パラフィン包埋及び PAXgene Tissue システムによる固定、また固定時間及び保存状態が抗原性に及ぼす影響を評価した。ルーチンで用いられる抗体を用いたいくつかの免疫組織化学染色が、異なる SPIDIA 研究室において実施された。これまでのところ、否定的な影響、たとえば PAXgene Tissue システムによる固定時間の延長が抗原性に及ぼす影響などは観察されておらず、新しい組織固定技術をルーチンの臨床現場で適用しやすいことを示している。FFPE 検体で用いられるいくつかの抗体のルーチンのプロトコルは、PFPE 検体用に最適化される必要がある。たとえば、異なる復元手順が必要となる。

組織検体におけるプレアナリシス・ワークフローの標準化

組織の形態を保存し、組織材料中の RNA、DNA 及びタンパク質を安定化するための新しい PAXgene Tissue システム（前号も参照のこと）が開発された後、最初の組織採取容器、いわゆる“二つの溶液槽を一つに含む”コンセプトが生まれ、組織採取と処理のワークフローが確立され（SPIDIA ニュースレター3号、2011年10月、3ページを参照のこと）、SPIDIA プロジェクト内で徹底的に試験された。この検体容器は、組織の採取/安定化及び輸送のワークフローを標準化することを可能にした。安定化した組織材料から RNA、miRNA、DNA 及びタンパク質を抽出する専用の手順が開発され、SPIDIA ワーキング・グループ内で評価された。標準化への取り組みにおける一つの重要な点は、容器の使用を、組織サイズの少なくとも一片を 4mm に決める標準化組織カセットと合わせた場合だけに制限し、ある時間内に組織固定液を確実に浸透させることである。容器の評価を行う間に、次のことが明らかになった。すなわち、組織サイズを 4mm に制限することが常に可能なわけではないため、ある場合においては組織のサイズによって容器の使用が制限されるのである。

そこで、2 つ目の容器コンセプトが開発され、組織採取により大きな柔軟性がもたらされた。この新しいコンセプトにおいては、検体容器には組織固定液のみが含まれ、組織安定剤は含まれていない（SPIDIA ニュースレター3号、2011年10月、2ページを参照のこと）。また、この容器のサイズなら、より大きな組織片の保存が可能である。そして容器は固定液であらかじめ満たされている。各辺 20 mm までの組織片、あるいはそれぞれ 6 つまでの生検を含む 4 つ以下の組織カセットが、新しい容器コンセプトに適合する。この新しいワークフロー・コンセプトにおいては、容器に溶液槽がひとつしかないため、組織安定剤はボトルで配布され、ユーザーは決められた固定時間の後に固定液を安定剤に交換しなければならない。より大きな組織片の使用は、固定が不完全になるリスクをはらむため、それぞれの処理手順について精査する、ワークフローの詳細な評価が QIAGEN によって開始された。解析には、組織形態と、固定及び安定化された組織材料から単離された核酸の品質の評価が含まれた。詳細なワークフロー・プロトコルはこのようにして確立され、“二つの溶液槽を一つに含む”容器を用いて確立されたワークフローと等しいパフォーマンスを示した。

プレアナリシス・ワークフローがバイオマーカーの発現に及ぼす影響

組織の場合

組織中のたん白質バイオマーカーの精密な定量は、個別化分子ターゲット治療の開発のための大きな可能性を秘める。しかし、プレアナリシス因子がたん白質の安定性に及ぼす影響はほとんど知られていない。SPIDIA コンソーシアムの一つの目的は、組織標本のための標準的操作手順を開発することである。この研究では、固定の遅れによ

ってたん白質及びリン酸化たん白質が変化する可能性に焦点を当てた。ヒト検体の結果についての論文は、第一稿がすでに投稿されている。さらに、マウス及びラットの肝臓検体が、異なる実験的虚血状態において採取され、凍結保存、ホルマリン固定あるいは PAXgene Tissue システムによる固定のいずれかの処理がなされた。現在、3回の生物学的反復におけるフォスフォプロテオームを、定量質量分析 (LS-MS/MS) および逆相たん白質アレイ (RPPA) 技術を用いて解析中であり、論文準備中である。

プレアナリシス相におけるヒト組織検体中 RNA の安定性を解析するため、Affimetrix チップ解析が行われた。制御されていない安定な遺伝子が同定され、qPCR による検証研究が進行中である。臨床組織検体の品質を示す新しいバイオマーカーの信頼性を高めるため、RNA プロファイル品質を示すバイオマーカーの潜在的な候補は、別のパートナーによって交差検証される予定である。将来のバイオマーカー検証研究の進歩のために、安定的な参照遺伝子を同定し、一般的なハウスキーピング遺伝子との比較を行うことには特に注力することになっている。

低分子量分子の解析によって得られた新しい結果は、たとえば冷虚血時間のようなプレアナリシス・ワークフローにおいて、メタボロームが著しく攪乱されることを示した。これらの発見をもとに、NMR によるメタボロームの特徴から、組織検体の虚血時間を、未知のプレアナリシス履歴とともに予測できるようにするモデルができつつある。

血液の場合

血液検体中の RNA プレアナリシス変異をモニターするため、一連の RNA 品質を示すバイオマーカーが首尾よく同定され、二つの異なるバイオマーカー開発過程 (検体処理過程、マイクロアレイ、バイオマーカー候補選択、qPCR アッセイのデザイン、バイオマーカー・アッセイの事前検証、及び精密性測定、拡張検証を含む) において検証された。60 人の提供者から採られた血液検体の拡張検証研究と予備的研究を経て、これらのバイオマーカーのうち 4 つが、第二次 SPIDIA RNA リング・トライアルにおける RNA 品質コントロール・バイオマーカーとして選択された。これらの RNA 品質バイオマーカーについて記載した論文を準備中である。

ヒト血液検体の処理におけるワークフローの標準化

ヒト全血検体において、検体採取から定量 RT-PCR 技術、白血球の細胞内 RNA 解析に至るまで、プレアナリシス・ワークフローのすべてを標準化するため、QIAGEN は安定化した血液検体 (PAXgene Blood RNA Tubes) から miRNA を含む全 RNA を単離し、続いて RT-PCR 反応の準備を行う、完全自動化プロトコルを開発した。プロトコルは、従来の QIASymphony SP 自動検体プレパレーション・プラットフォームと、全 RNA を用いて定量 RT-PCR 反応の完全なマスターミックスを調製する QIASymphony AS (Assay Setup) モジュールを基礎として開発された。単離された RNA の品質は、RT-PCR も含めて、AROS Applied Biotechnology A/S によって評価された。QIAGEN は、4 つの異なる RT-PCR アッセイ、すなわち、18S rRNA をインターナル・コントロールとして、c-fos 及び IL-1B 遺伝子をターゲットとする 2 つのデュプレックス qRT-PCR と、p53 と IL8 遺伝子の転写産物をターゲットとする 2 つのモノプレックス・アッセイを、まずはマニュアル RT-PCR として開発し、その後 QIASymphony AS module に移行させた。2 つの新しいプロトコルがそれぞれ働くことが検証された後、QIAGEN は 10 人の血液提供者について、完全にマニュアルのワークフローと完全自動化ワークフローとの比較研究を行った。採取された血液から、PAXgene Blood RNA tubes 及び CE-marked PAXgene Blood RNA キットを用いてマニュアルで RNA 抽出が行

われた。一人の提供者、一つの方法につき2つの反復検体が処理され、RNA 品質と RT-PCR のパフォーマンスが解析された。いずれのワークフローにおいても、RNA 品質は同等の結果を示し、また、RT-PCR の結果は、新たに開発された2つのプロトコルの組み合わせが、条件によっては働くことを示した。次のステップとして、SPIDIA パートナーは、彼らのアッセイと検体材料を用いて、新しい自動化プレアナリシス・ワークフローを試験する予定である。

バイオマーカー解析のための血液由来 DNA を用いたロング・レンジ・マルチプレックス PCR に DNA 品質が及ぼす影響

SPIDIA パートナーとの共同研究において ImmunID は、プレアナリシス・ステップが、血液から抽出されたゲノム DNA の品質と統合性、そしてバイオマーカー解析に及ぼす影響を、同社の ImmunTraCkeR® 技術を用いて患者の免疫レパートリーの多様性を調べることにより解析した。免疫レパートリーの多様性解析は、末梢血単核球から抽出したゲノム DNA におけるロング・レンジの multi-N-Plex® PCR を用いて行われた。

目標のひとつは、バイオマーカーの開発及び臨床使用を最良のものとするプレアナリシス・ガイドラインを定めることである。SPIDIA の研究は、プレアナリシス・ステップ及び条件（すなわち温度、血液採取後の保管時間、抽出方法その他）がゲノム DNA の品質に影響を及ぼすことを明らかにした。実際、プレアナリシス過程で DNA 統合性の低下（DNA 断片化の進行）により、高分子量 DNA の増幅及びバイオマーカーのパフォーマンスを悪化した（図1）。

<図1 上部> DNA 統合性がロング・レンジ PCR パフォーマンスに及ぼす影響

<縦軸> DNA 統合性（長さ）

<横軸> ロング・レンジ・マルチプレックス PCR の正確性

図1：DNA 統合性がロング・レンジ PCR パフォーマンスに及ぼす影響

プレアナリシス過程は鍵であるが挑戦的なステップである。最良の臨床的関連を確実なものにするため、ロング・レンジ・PCR 及びバイオマーカー解析の良いパフォーマンスを確保すべく特別の注意を払わなければならない。

SPIDIA オープン・ワークショップ

分子診断及びバイオマーカー開発のための検体プレアナリシスの標準化

公開ワークショップにおいて、SPIDIA の科学的背景、鍵となる活動、そして主要な結果が発表された。これは講演と、生物検体研究、分子診断及びバイオマーカー開発の分野における国際的な専門家との議論からなるものだった。科学的トピックは以下のものを含む：

- ・ 生物検体の臨床プレアナリシス変数
- ・ 新規組織固定技術
- ・ 血液及び組織検体中の RNA 解析
- ・ たん白質及びリン酸化たん白質プロファイル
- ・ メタボロミクス

・ 分子バイオマーカーの開発と評価

このワークショップは、2012年10月10日（水）、グラーツ医科大学において開催された。

プログラムは以下の通りである。

- ・ Irmgard Lippe : 開会の辞
- ・ Uwe Oelmüller : EU SPIDIA プロジェクト最新情報- 一般的プレアナリシス・ツールと in vitro 診断手順の標準化と改善
- ・ Helen Moore : 米国国立がん研究所における生物検体研究
- ・ François Rousseau : 分子診断バイオマーカーの検証における学際的ネットワークの役割
- ・ Mario Pazzagli : 血液検体における分子的手法のプレアナリシス相
- ・ Hui Zhang : 血液検体におけるプレアナリシス変数をモニターするための RNA 品質バイオマーカー
- ・ Kurt Zatloukal : 組織の分子的解析に影響するプレアナリシス・パラメーター
- ・ Karl-Friedrich Becker : プレアナリシス因子が組織検体におけるたん白及びリン酸化たん白プロファイルに及ぼす影響
- ・ Christian Viertler : 高品質組織を用いた分子的研究のための組織プレアナリシスの改善
- ・ Peter Riegman : 医学研究目的のためのより良い組織採取のために、ルーチン組織凍結プロトコルを適合させる
- ・ Giorgio Stanta : アーカイブされた組織を用いた臨床研究と診断のための分子解析
- ・ Berthold Huppertz: Biobank Graz : 検体品質を最大化するための自動化と効果的な検体採取及び保存
- ・ Paola Turano : 個人メタボロームを変更してはいけない
- ・ Beate Kamlage : 再現性あるメタボロミクスのためのバイオバンク検体の品質管理の必要性
- ・ Uwe Oelmüller : 閉会の辞

CERM で開催された SPIDIA トレーニング・コース

2012年7月18日から20日まで、SPIDIA トレーニング・コース、“メタボロミクスへの実践的導入”がセスト・フィオレンティーノ（フローレンス、イタリア）で開催された。このコースは、研究、知識移転及び高等教育を目的とするフローレンス大学のセンター CERM (Magnetic Resonance Center) によって準備・主催された。このセンターでは、生命科学分野における根本的な問題を解決するために、核磁気共鳴（NMR）が用いられている。センターは5年前、専用のNMR装置を備え、少人数の若く情熱的な研究者を擁するメタボロミクス研究室を創設した。このコースはSPIDIAプロジェクトの教育活動の枠内で、特にメタボロミクスの分野の一般的な導入に興味のある学生及び若い研究者を対象として行われた。

一日目、Leonardo Tenori (FiorGen Foundation)による導入的な講義の後、Anna Artati (Helmholtz Zentrum München)がメタボロミクスにおいてもっともよく用いられる質量分析法による戦略を紹介するとともに、体液中の代謝産物のプロファイリング及び定量の手順の例を示した。二日目は午前中の4時間、サンプル準備とNMRスペクトル取得のためのトレーニングにあてられた。午後はClaudia Napoli (Bruker Italy srl)が、NMRメタボロミクス研究において完全な標準化と自動操作をどのように行うかについて講義を行い、また、Rui Wang-Sattler (Helmholtz Zentrum München) が、年齢、性別、喫煙及びII型糖尿病と特異的に関連する代謝産物を同定するた

めの、質量分析に基づくメタボロミクスの興味深い応用について説明した。三日目は Birk Schutz (Bruker Biospin) による統計学及びメタボロミクスにおけるデータ解析の講義で始まった。最後に、Claudia Napoli が Amix ソフトウェア (Bruker) を用いた NMR スペクトル解析のトレーニングを行った。

トレーニングは非常に相互的であり、参加者間で質問や議論することができるため、参加者たちが新しいコンセプトを身につけるのに豊かな時間を過ごしたことは間違いない。

我々に会うには

SPIDIA のパートナーは、さまざまな会議においてこのプロジェクトと結果について、定期的な発表を行っている。

過去のイベント

・ バイオバンク・テクノロジー・ワークショップ :

2012 年 6 月 27 日

ヒルデン、ドイツ

口頭発表 :

- ・ U. Oelmüller : 歓迎と開会の辞
- ・ D. Grölz : PAXgene Tissue : 多様なバイオマーカーを探索するための新しい固定法
- ・ K. Zatloukal : グローバル・バイオバンキングにおける標準化と手順の共通性
- ・ P. Riegman : 検体品質の重要性と医学研究のためのバイオバンキングにおける標準化への取り組み

<http://www.qiagen.com/events/biobankworkshop/>

・ ヨーロッパ病理学会議 :

2012 年 9 月 8~12 日

プラハ、チェコ共和国

口頭発表 :

- ・ D. Grölz : 形態及び核酸の同時保存のための PAXgene 組織固定技術

<http://www.esp-congress.org/>

・ ヒト・プロテオーム機構 :

2012 年 9 月 9~13 日

ボストン、米国マサチューセッツ州

ポスター発表 :

- ・ S. Gündisch : 保存の遅延は組織処理中の体系的なリン酸化プロテインの応答を誘導しない

<https://netforum.avectra.com/eweb/StartPage.aspx?Site=HUPO&WebCode=HomePage>

・ オーストリア分子生命科学・バイオテクノロジー連合 :

2012年9月17～19日

グラーツ、オーストリア

ポスター発表：

- ・ C. Luchinat：高品質な組織に基づく分子的研究のための新しい組織安定化技術

<http://www.oegmbt.at/index.htm>

・オーストリア・プロテオーム研究シンポジウム：

2012年9月24～26日

グラーツ、オーストリア

ポスター発表：

- ・ C. Luchinat：組織中の生体分子及び形態の同時保存のための新技術

<http://aprs2012.tugraz.at/>

・ライブ・ウェビナー・イベント：

2012年9月27日

ウェビナー・イベント

- ・ L. Rainen and D. Grözl：バイオマーカー探索とバイオバンキングのためのホルマリンを使用しない組織バイオマーカーと形態の同時的保存法

・ ESMRMB 2012：

2012年10月4～6日

リスボン、ポルトガル

口頭発表：

- ・ C. Luchinat：MRメタボロミクスと個別化医療

<http://www.esmrmb.org/>

・年に二回のSPIDIAミーティングにおけるSPIDIAオープン・ワークショップ“分子診断とバイオマーカー開発のための検体プレアナリシスの標準化”

2012年10月10日

グラーツ医科大学

グラーツ、オーストリア

(6ページも参照のこと)

・ ASCO-NCI-EORTC ミーティング “がんにおけるマーカー”

2012年10月11～13日

ハリウッド、米国フロリダ州

ポスター発表：

- ・ A. Nocon：腫瘍バイオマーカー検出感度改善のための、血中遊離DNAの自動大容量抽出

<http://markersincancer.org/>

・ AMP :

2012 年 10 月 25～27 日

ロングビーチ、米国カリフォルニア州

ポスター発表 :

・ D. Grölz : 多様なバイオマーカー解析のためのホルマリンを使わない組織固定

<http://www.amp.org/meetings/2012/index.cfm>

3.4 欧米における DNA チップ関係の規制及び報告書

3.4.1 欧州 SPIDIA 中間報告書 1 (翻訳文)

第 2 回開発ワーキンググループ委員会の資料 (平成 25 年 1 月 30 日) として、欧州 SPIDIA 中間報告書を翻訳して配付した。

「SPIDIA ニュースレター 2012 年 11 月号」“SPIDIA Newsletter 11/2012” (November, 2012)

SPIDIA ニュースレター 2012 年 11 月号

SPIDIA ホームページ (www.SPIDIA.eu)

SPIDIA のホームページでは、私たちが参加する最新イベントのリストや SPIDIA のポスター及びプレゼンテーションのダウンロード、他機関や関連する取組みへのリンクなど SPIDIA のプロジェクトに関するニュースを定期的に発信しており、プロジェクトの背景や SPIDIA パートナーについてより多くの情報を得ることができます。質問やアイデアがあれば、“Contact Us”フォームを使って、私たちに連絡をくださることも可能です。www.SPIDIA.eu にお気軽にアクセスしてください。

目次

SPIDIA のプロジェクト進行状況

新規組織安定化技術の総合的な特性は、組織に基づく研究及びバイオマーカー開発の質を著しく改善させることを示す

組織検体におけるプレアナリシス・ワークフローの標準化

プレアナリシス・ワークフローがバイオマーカーの発現に及ぼす影響

ヒト血液検体の処理におけるワークフローの標準化

バイオマーカー解析のための血液由来 DNA を用いたロング・レンジ・マルチプレックス PCR に DNA 品質が及ぼす影響

SPIDIA オープン・ワークショップ

CERM で開催された SPIDIA トレーニング・コース

我々に会うには

過去のイベント

SPIDIA ご案内

SPIDIA とは

SPIDIA (Standardisation and improvement of generic pre-analytical tools and procedures for in vitro diagnostics) は、遺伝的プレアナリシス・ツール及び in vitro 診断手順の標準化及び改善に関する研究を行う、4年間の大規模な総合研究プロジェクトである。SPIDIA の研究及び標準化に向けた活動は、エビデンスに基づくガイドラインの作成から、プレアナリシス相ツールの作成、検体品質バイオマーカーの新規アッセイ開発を通じたこれらのツールの試験と最適化に至るまで、すべてのステップに及んでいる。このコンソーシアムは、7つの公的研究機関、8つの研究企業及び公的なヨーロッパ規格機関によって立ち上げられた。SPIDIA の予算は 13,000,000 ポンドで、EC の寄与は 9,000,000 ポンドである。

SPIDIA の設立理由

in vitro 診断は、医療において著しい進歩をもたらした。核酸、たん白質、代謝産物のような細胞生体分子の解析のための新技術のさらなる進歩が期待されている。これまでの研究によって、これらの分子のプロファイルは、運搬及び保管の間に劇的に変化し得るため、診断あるいは薬学研究の信頼性を下げ、あるいは不可能にしてしまうことが示されている。したがって、さらなる進歩は、臨床検体の採取、取り扱い、安定化及び保管におけるガイドラインの欠如のために、また、新しい改良された検体技術がいまだ得られないために、限られたものになっている。SPIDIA プロジェクトは、ガイドライン、品質保証スキーム及び革新的プレアナリシス・ツールを提供することで、このギャップを埋めることを目的とする。これらはまた、バイオバンク作成及び生物医学的研究においても高い重要性を持つ可能性がある。

SPIDIA のアプローチ

SPIDIA は3つの活動のために組織されている。それぞれは、複数の作業パッケージで構成されている。最初の活動は、汎ヨーロッパの品質保証スキーム及び in vitro 診断のプレアナリシス相ガイドラインを作成することである。このような文書は、プレアナリシス手順において問題のあるステップを明らかにするために行われる、リング・トライアルによって集められたエビデンスに基づいて作成される。これらの手順は、組織、腫瘍、全血、血清及び血漿検体から単離された、DNA、RNA、たん白質及び代謝産物ターゲットに特に焦点が当てられている。さらに、臨床及び生物学的検体の、人工的な採取後の変化を検出するための、検体品質保証バイオマーカーの発見を目指す。我々の二つ目の活動は、in vitro 診断のプレアナリシス相における脆弱なステップ及び相互関係を強化する躍進技術の発見、開発及び統合に費やされる。結果として、古典的分子診断との接続を目指している。この活動は、組織、血液及び綿棒検体のような非侵襲的検体の新奇な安定化技術を開発し、複数のプレアナリシス・ステップを自動化されたワークフローへと統合することを含む。最後に、我々の三つ目の活動は、管理、倫理及び優位性の普及に焦点を当てている。この活動は、開発とガイドラインについての情報を、臨床、科学及びバイオバンキングのコミュニティに普及させるため、トレーニングを実施することを目的とする。また、倫理的な配慮及びコンプライアンスをも保証する。

SPIDIA のプロジェクト進行状況

新規組織安定化技術の総合的な特性は、組織に基づく研究及びバイオマーカー開発の質を著しく改善させることを

示す

ヒト疾患の分子的特性記述は、組織病理学から分子バイオマーカーの広域スペクトルまで多数のパラメーターを用いた解析を必要とする。形態的特性記述は、ホルムアルデヒド固定及びパラフィン包埋した組織（FFPE）の解析に基づき行われるが、一般的に凍結組織検体を用いて行なう分子的解析は、ホルマリン固定のためにうまくいかなくなる事が知られている。個別化医療や、来たるべき分子診断そしてバイオマーカー開発において、特に新鮮な凍結材料の採取が医学的、倫理的あるいは輸送上の理由で不可能な場合には、同一組織検体を用いて形態及び分子的解析の両者を行う必要性が増大する。SPIDIA の企業パートナーは、パラフィン包埋された臨床組織検体における生体分子及び形態を高品質で保存するための、ハイスループット・アプローチの新技術（PAXgene Tissue システム）を開発した。SPIDIA パートナーによるこの技術の特性を総合すると、形態、抗原性、核酸及びリン酸化たん白質の保存において非常に優れることが明らかになった。重要なことに、PAXgene で固定後パラフィン包埋（PFPE）した組織検体を用いた分子的研究の質は、ホルマリン固定組織から得られる結果に比べて有意に優れていただけでなく、分子的研究においてもっとも標準的な瞬間凍結組織を用いた研究に匹敵するものであった。これらの総合的研究の結果は、有名なピアレビュー誌に掲載された：

• Viertler et al. J Mol Diagn. 2012

Sep;14(5): 458-66.Epub 2012 Jun 28. A New Technology for Stabilization of Biomolecules in Tissues for Combined Histological and Molecular Analyses. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749745>

• Kap et al.PloS One.2011;6(11): e27704. Epub 2011 Jun 16. Histological assessment of PAXgene tissue fixation and stabilization reagents.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22110732>

• Ergin et al.J Proteome Res.2010 Oct 1;9(10): 5188-96. Proteomic analysis of PAXgene-fixed tissues.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20812734>

• Groelz et al.Exp Mol Pathol.2012 Jul 17 [Epub ahead of print]. Non-formalin fixative versus formalin-fixed tissue: A comparison of histology and RNA quality.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22814231>

加えて、異なる PFPE 腫瘍検体を用いた組織病理学的診断の信頼性及び再現性が、ヨーロッパ中の著名な病理学者たちが参加している現在進行中の形態リング・トライアルにおいて評価される予定である。

さらに、SPIDIA パートナーは、フォスフォプロテオームの保存状態を解析する大規模比較研究を行い、復元されたリン酸化たん白質が、ウェスタン・ブロッティング及び逆相たん白質アレイ（RPPA）の結果において、凍結保存検体と非常に類似した性質を示し、FFPE 検体よりも優れた結果を示すことを述べた論文を投稿した。結論として、PAXgene Tissue システムは、たん白質のリン酸化のような翻訳後修飾を保存し、臨床組織検体を用いた発展的バイオマーカー研究を可能にする。

最終的には、組織マイクロアレイ（TMAs）が SPIDIA パートナーによって構築され、標準的ホルマリン固定、パラ

フィン包埋及び PAXgene Tissue システムによる固定、また固定時間及び保存状態が抗原性に及ぼす影響を評価した。ルーチンで用いられる抗体を用いたいくつかの免疫組織化学染色が、異なる SPIDIA 研究室において実施された。これまでのところ、否定的な影響、たとえば PAXgene Tissue システムによる固定時間の延長が抗原性に及ぼす影響などは観察されておらず、新しい組織固定技術をルーチンの臨床現場で適用しやすいことを示している。FFPE 検体で用いられるいくつかの抗体のルーチンのプロトコルは、PFPE 検体用に最適化される必要がある。たとえば、異なる復元手順が必要となる。

組織検体におけるプレアナリシス・ワークフローの標準化

組織の形態を保存し、組織材料中の RNA、DNA 及びタンパク質を安定化するための新しい PAXgene Tissue システム（前号も参照のこと）が開発された後、最初の組織採取容器、いわゆる“二つの溶液槽を一つに含む”コンセプトが生まれ、組織採取と処理のワークフローが確立され（SPIDIA ニュースレター3号、2011年10月、3ページを参照のこと）、SPIDIA プロジェクト内で徹底的に試験された。この検体容器は、組織の採取/安定化及び輸送のワークフローを標準化することを可能にした。安定化した組織材料から RNA、miRNA、DNA 及びタンパク質を抽出する専用の手順が開発され、SPIDIA ワーキング・グループ内で評価された。標準化への取り組みにおける一つの重要な点は、容器の使用を、組織サイズの少なくとも一片を 4mm に決める標準化組織カセットと合わせた場合だけに制限し、ある時間内に組織固定液を確実に浸透させることである。容器の評価を行う間に、次のことが明らかになった。すなわち、組織サイズを 4mm に制限することが常に可能なわけではないため、ある場合においては組織のサイズによって容器の使用が制限されるのである。

そこで、2 つ目の容器コンセプトが開発され、組織採取により大きな柔軟性がもたらされた。この新しいコンセプトにおいては、検体容器には組織固定液のみが含まれ、組織安定剤は含まれていない（SPIDIA ニュースレター3号、2011年10月、2ページを参照のこと）。また、この容器のサイズなら、より大きな組織片の保存が可能である。そして容器は固定液であらかじめ満たされている。各辺 20 mm までの組織片、あるいはそれぞれ 6 つまでの生検を含む 4 つ以下の組織カセットが、新しい容器コンセプトに適合する。この新しいワークフロー・コンセプトにおいては、容器に溶液槽がひとつしかないため、組織安定剤はボトルで配布され、ユーザーは決められた固定時間の後に固定液を安定剤に交換しなければならない。より大きな組織片の使用は、固定が不完全になるリスクをはらむため、それぞれの処理手順について精査する、ワークフローの詳細な評価が QIAGEN によって開始された。解析には、組織形態と、固定及び安定化された組織材料から単離された核酸の品質の評価が含まれた。詳細なワークフロー・プロトコルはこのようにして確立され、“二つの溶液槽を一つに含む”容器を用いて確立されたワークフローと等しいパフォーマンスを示した。

プレアナリシス・ワークフローがバイオマーカーの発現に及ぼす影響

組織の場合

組織中のたん白質バイオマーカーの精密な定量は、個別化分子ターゲット治療の開発のための大きな可能性を秘める。しかし、プレアナリシス因子がたん白質の安定性に及ぼす影響はほとんど知られていない。SPIDIA コンソーシアムの一つの目的は、組織標本のための標準的操作手順を開発することである。この研究では、固定の遅れによってたん白質及びリン酸化たん白質が変化する可能性に焦点を当てた。ヒト検体の結果についての論文は、第一稿が

すでに投稿されている。さらに、マウス及びラットの肝臓検体が、異なる実験的虚血状態において採取され、凍結保存、ホルマリン固定あるいは PAXgene Tissue システムによる固定のいずれかの処理がなされた。現在、3回の生物学的反復におけるフォスフォプロテオームを、定量質量分析 (LS-MS/MS) および逆相たん白質アレイ (RPPA) 技術を用いて解析中であり、論文準備中である。

プレアナリシス相におけるヒト組織検体中 RNA の安定性を解析するため、Affimetrix チップ解析が行われた。制御されていない安定な遺伝子が同定され、qPCR による検証研究が進行中である。臨床組織検体の品質を示す新しいバイオマーカーの信頼性を高めるため、RNA プロファイル品質を示すバイオマーカーの潜在的な候補は、別のパートナーによって交差検証される予定である。将来のバイオマーカー検証研究の進歩のために、安定的な参照遺伝子を同定し、一般的なハウスキーピング遺伝子との比較を行うことには特に注力することになっている。

低分子量分子の解析によって得られた新しい結果は、たとえば冷虚血時間のようなプレアナリシス・ワークフローにおいて、メタボロームが著しく攪乱されることを示した。これらの発見をもとに、NMR によるメタボロームの特徴から、組織検体の虚血時間を、未知のプレアナリシス履歴とともに予測できるようにするモデルができつつある。

血液の場合

血液検体中の RNA プレアナリシス変異をモニターするため、一連の RNA 品質を示すバイオマーカーが首尾よく同定され、二つの異なるバイオマーカー開発過程（検体処理過程、マイクロアレイ、バイオマーカー候補選択、qPCR アッセイのデザイン、バイオマーカー・アッセイの事前検証、及び精密性測定、拡張検証を含む）において検証された。60 人の提供者から採られた血液検体の拡張検証研究と予備的研究を経て、これらのバイオマーカーのうち 4 つが、第二次 SPIDIA RNA リング・トライアルにおける RNA 品質コントロール・バイオマーカーとして選択された。これらの RNA 品質バイオマーカーについて記載した論文を準備中である。

ヒト血液検体の処理におけるワークフローの標準化

ヒト全血検体において、検体採取から定量 RT-PCR 技術、白血球の細胞内 RNA 解析に至るまで、プレアナリシス・ワークフローのすべてを標準化するため、QIAGEN は安定化した血液検体 (PAXgene Blood RNA Tubes) から miRNA を含む全 RNA を単離し、続いて RT-PCR 反応の準備を行う、完全自動化プロトコルを開発した。プロトコルは、従来の QIASymphony SP 自動検体プレパレーション・プラットフォームと、全 RNA を用いて定量 RT-PCR 反応の完全なマスターミックスを調製する QIASymphony AS (Assay Setup) モジュールを基礎として開発された。単離された RNA の品質は、RT-PCR も含めて、AROS Applied Biotechnology A/S によって評価された。QIAGEN は、4 つの異なる RT-PCR アッセイ、すなわち、18S rRNA をインターナル・コントロールとして、c-fos 及び IL-1B 遺伝子をターゲットとする 2 つのデュプレックス qRT-PCR と、p53 と IL8 遺伝子の転写産物をターゲットとする 2 つのモノプレックス・アッセイを、まずはマニュアル RT-PCR として開発し、その後 QIASymphony AS module に移行させた。2 つの新しいプロトコルがそれぞれ働くことが検証された後、QIAGEN は 10 人の血液提供者について、完全にマニュアルのワークフローと完全自動化ワークフローとの比較研究を行った。採取された血液から、PAXgene Blood RNA tubes 及び CE-marked PAXgene Blood RNA キットを用いてマニュアルで RNA 抽出が行われた。一人の提供者、一つの方法につき 2 つの反復検体が処理され、RNA 品質と RT-PCR のパフォーマンスが解析された。いずれのワーク

フローにおいても、RNA 品質は同等の結果を示し、また、RT-PCR の結果は、新たに開発された 2 つのプロトコルの組み合わせが、条件によっては働くことを示した。次のステップとして、SPIDIA パートナーは、彼らのアッセイと検体材料を用いて、新しい自動化プレアナリシス・ワークフローを試験する予定である。

バイオマーカー解析のための血液由来 DNA を用いたロング・レンジ・マルチプレックス PCR に DNA 品質が及ぼす影響

SPIDIA パートナーとの共同研究において ImmunID は、プレアナリシス・ステップが、血液から抽出されたゲノム DNA の品質と統合性、そしてバイオマーカー解析に及ぼす影響を、同社の ImmunTraCkeR® 技術を用いて患者の免疫レパトリーの多様性を調べることにより解析した。免疫レパトリーの多様性解析は、末梢血単核球から抽出したゲノム DNA におけるロング・レンジの multi-N-Plex® PCR を用いて行われた。

目標のひとつは、バイオマーカーの開発及び臨床使用を最良のものとするプレアナリシス・ガイドラインを定めることである。SPIDIA の研究は、プレアナリシス・ステップ及び条件（すなわち温度、血液採取後の保管時間、抽出方法その他）がゲノム DNA の品質に影響を及ぼすことを明らかにした。実際、プレアナリシス過程で DNA 統合性の低下（DNA 断片化の進行）により、高分子量 DNA の増幅及びバイオマーカーのパフォーマンスを悪化した（図 1）。

<図 1 上部>DNA 統合性がロング・レンジ PCR パフォーマンスに及ぼす影響

<縦軸>DNA 統合性（長さ）

<横軸>ロング・レンジ・マルチプレックス PCR の正確性

図 1：DNA 統合性がロング・レンジ PCR パフォーマンスに及ぼす影響

プレアナリシス過程は鍵であるが挑戦的なステップである。最良の臨床的関連を確実なものにするため、ロング・レンジ・PCR 及びバイオマーカー解析の良いパフォーマンスを保証すべく特別の注意を払わなければならない。

SPIDIA オープン・ワークショップ

分子診断及びバイオマーカー開発のための検体プレアナリシスの標準化

公開ワークショップにおいて、SPIDIA の科学的背景、鍵となる活動、そして主要な結果が発表された。これは講演と、生物検体研究、分子診断及びバイオマーカー開発の分野における国際的な専門家との議論からなるものだった。

科学的トピックは以下のものを含む：

- 生物検体の臨床プレアナリシス変数
- 新規組織固定技術
- 血液及び組織検体中の RNA 解析
- たん白質及びリン酸化たん白質プロファイル
- メタボロミクス
- 分子バイオマーカーの開発と評価

このワークショップは、2012 年 10 月 10 日（水）、グラーツ医科大学において開催された。

プログラムは以下の通りである。

- Irmgard Lippe : 開会の辞
- Uwe Oelmüller : EU SPIDIA プロジェクト最新情報— 一般的プレアナリシス・ツールと in vitro 診断手順の標準化と改善
- Helen Moore : 米国国立がん研究所における生物検体研究
- François Rousseau : 分子診断バイオマーカーの検証における学際的ネットワークの役割
- Mario Pazzagli : 血液検体における分子的手法のプレアナリシス相
- Hui Zhang : 血液検体におけるプレアナリシス変数をモニターするための RNA 品質バイオマーカー
- Kurt Zatloukal : 組織の分子的解析に影響するプレアナリシス・パラメーター
- Karl-Friedrich Becker : プレアナリシス因子が組織検体におけるたん白及びリン酸化たん白プロファイルに及ぼす影響
- Christian Viertler : 高品質組織を用いた分子的研究のための組織プレアナリシスの改善
- Peter Riegman : 医学研究目的のためのより良い組織採取のために、ルーチン組織凍結プロトコルを適合させる
- Giorgio Stanta : アーカイブされた組織を用いた臨床研究と診断のための分子解析
- Berthold Huppertz: Biobank Graz : 検体品質を最大化するための自動化と効果的な検体採取及び保存
- Paola Turano : 個人メタボロームを変更してはいけない
- Beate Kamlage : 再現性あるメタボロミクスのためのバイオバンク検体の品質管理の必要性
- Uwe Oelmüller : 閉会の辞

CERM で開催された SPIDIA トレーニング・コース

2012年7月18日から20日まで、SPIDIA トレーニング・コース、“メタボロミクスへの実践的導入”がセスト・フィオレンティーノ（フローレンス、イタリア）で開催された。このコースは、研究、知識移転及び高等教育を目的とするフローレンス大学のセンター CERM (Magnetic Resonance Center) によって準備・主催された。このセンターでは、生命科学分野における根本的な問題を解決するために、核磁気共鳴 (NMR) が用いられている。センターは5年前、専用の NMR 装置を備え、少人数の若く情熱的な研究者を擁するメタボロミクス研究室を創設した。このコースは SPIDIA プロジェクトの教育活動の枠内で、特にメタボロミクスの分野の一般的な導入に興味のある学生及び若い研究者を対象として行われた。

一日目、Leonardo Tenori (FiorGen Foundation)による導入的な講義の後、Anna Artati (Helmholtz Zentrum München)がメタボロミクスにおいてもっともよく用いられる質量分析法による戦略を紹介するとともに、体液中の代謝産物のプロファイリング及び定量の手順の例を示した。二日目は午前中の4時間、サンプル準備と NMR スペクトル取得のためのトレーニングにあてられた。午後は Claudia Napoli (Bruker Italy srl)が、NMR メタボロミクス研究において完全な標準化と自動操作をどのように行うかについて講義を行い、また、Rui Wang-Sattler (Helmholtz Zentrum München)が、年齢、性別、喫煙及び II 型糖尿病と特異的に関連する代謝産物を同定するための、質量分析に基づくメタボロミクスの興味深い応用について説明した。三日目は Birk Schutz (Bruker Biospin)による統計学及びメタボロミクスにおけるデータ解析の講義で始まった。最後に、Claudia Napoli が Amix ソフトウェア (Bruker) を用いた NMR スペクトル解析のトレーニングを行った。

トレーニングは非常に相互的であり、参加者間で質問や議論することができるため、参加者たちが新しいコンセプトを身につけるのに豊かな時間を過ごしたことは間違いない。

我々に会うには

SPIDIA のパートナーは、さまざまな会議においてこのプロジェクトと結果について、定期的な発表を行っている。

過去のイベント

• バイオバンク・テクノロジー・ワークショップ :

2012 年 6 月 27 日

ヒルデン、ドイツ

口頭発表 :

- U. Oelmüller : 歓迎と開会の辞
- D. Grözl : PAXgene Tissue : 多様なバイオマーカーを探索するための新しい固定法
- K. Zatloukal : グローバル・バイオバンキングにおける標準化と手順の共通性
- P. Riegman : 検体品質の重要性と医学研究のためのバイオバンキングにおける標準化への取組み

<http://www.qiagen.com/events/biobankworkshop/>

• ヨーロッパ病理学会議 :

2012 年 9 月 8~12 日

プラハ、チェコ共和国

口頭発表 :

- D. Grözl : 形態及び核酸の同時保存のための PAXgene 組織固定技術

<http://www.esp-congress.org/>

• ヒト・プロテオーム機構 :

2012 年 9 月 9~13 日

ボストン、米国マサチューセッツ州

ポスター発表 :

- S. Gündisch : 保存の遅延は組織処理中の体系的なリン酸化プロテインの応答を誘導しない

<https://netforum.avectra.com/eweb/StartPage.aspx?Site=HUPO&WebCode=HomePage>

• オーストリア分子生命科学・バイオテクノロジー連合 :

2012 年 9 月 17~19 日

グラーツ、オーストリア

ポスター発表 :

- C. Luchinat : 高品質な組織に基づく分子的研究のための新しい組織安定化技術

<http://www.oegmbt.at/index.htm>

- オーストリア・プロテオーム研究シンポジウム :

2012 年 9 月 24~26 日

グラーツ、オーストリア

ポスター発表 :

- C. Luchinat : 組織中の生体分子及び形態の同時保存のための新技術

<http://aprs2012.tugraz.at/>

- ライブ・ウェビナー・イベント :

2012 年 9 月 27 日

ウェビナー・イベント

- L. Rainen and D. Grözl : バイオマーカー探索とバイオバンキングのためのホルマリンを使用しない組織バイオマーカーと形態の同時的保存法

- ESMRMB 2012 :

2012 年 10 月 4~6 日

リスボン、ポルトガル

口頭発表 :

- C. Luchinat : MR メタボロミクスと個別化医療

<http://www.esmrm.org/>

- 年に二回の SPIDIA ミーティングにおける SPIDIA オープン・ワークショップ“分子診断とバイオマーカー開発のための検体プレアナリシスの標準化”

2012 年 10 月 10 日

グラーツ医科大学

グラーツ、オーストリア

(6 ページも参照のこと)

- ASCO-NCI-EORTC ミーティング “がんにおけるマーカー”

2012 年 10 月 11~13 日

ハリウッド、米国フロリダ州

ポスター発表 :

- A. Nocon : 腫瘍バイオマーカー検出感度改善のための、血中遊離 DNA の自動大容量抽出

<http://markersincancer.org/>

- AMP :

2012 年 10 月 25~27 日

ロングビーチ、米国カリフォルニア州

ポスター発表：

- D. Grözl : 多様なバイオマーカー解析のためのホルマリンを使わない組織固定

<http://www.amp.org/meetings/2012/index.cfm>

3.4.2 欧州 SPIDIA 中間報告書 2 (翻訳文)

第 2 回開発ワーキンググループ委員会の資料 (平成 25 年 1 月 30 日) として、欧州 SPIDIA 中間報告書を翻訳して配付した。

「SPIDIA ニュースレター 2012 年 6 月号」“SPIDIA Newsletter 6/2012” (June, 2012)

SPIDIA ニュースレター 2012 年 06 月号

SPIDIA ホームページ (www.SPIDIA.eu)

SPIDIA のホームページでは、私たちが参加する最新イベントのリストや SPIDIA のポスター及びプレゼンテーションのダウンロード、他機関や関連する取組みへのリンクなど SPIDIA のプロジェクトに関するニュースを定期的に発信しており、プロジェクトの背景や SPIDIA パートナーについてより多くの情報を得ることができます。質問やアイデアがあれば、“Contact Us”フォームを使って、私たちに連絡をくださることも可能です。www.SPIDIA.eu にお気軽にアクセスしてください。

目次

SPIDIA のプロジェクト進行状況

同一の臨床組織検体を用いた形態学的及び分子的解析を可能にする新規組織安定化技術の評価

組織検体におけるプレアナリシス・ワークフローの標準化

ヒト血液検体の処理におけるワークフローの標準化

第二次 SPIDIA 血液リング・トライアル・プログラムの開始

生物学的検体におけるプレアナリシス・ワークフローをモニターする品質バイオマーカーの同定と検証

我々に会うには

今後のイベント

過去のイベント

SPIDIA ご案内

SPIDIA とは

SPIDIA (Standardisation and improvement of generic pre-analytical tools and procedures for in vitro diagnostics) は、遺伝的プレアナリシス・ツール及び in vitro 診断手順の標準化及び改善に関する研究を行う、4 年間の大規模な総合研究プロジェクトである。SPIDIA の研究及び標準化に向けた活動は、エビデンスに基づくガイドラインの作成から、プ

プレアナリシス相ツールの作成、検体品質バイオマーカーの新規アッセイ開発を通じたこれらのツールの試験と最適化に至るまで、すべてのステップに及んでいる。このコンソーシアムは、7つの公的研究機関、8つの研究企業及び公的なヨーロッパ規格機関によって立ち上げられた。SPIDIAの予算は13,000,000ポンドで、ECの寄与は9,000,000ポンドである。

SPIDIAの設立理由

in vitro 診断は、医療において著しい進歩をもたらした。核酸、たん白質、代謝産物のような細胞生体分子の解析のための新技術のさらなる進歩が期待されている。これまでの研究によって、これらの分子のプロファイルは、運搬及び保管の間に劇的に変化し得るため、診断あるいは薬学研究の信頼性を下げ、あるいは不可能にしてしまうことが示されている。したがって、さらなる進歩は、臨床検体の採取、取り扱い、安定化及び保管におけるガイドラインの欠如のために、また、新しい改良された検体技術がまだ得られないために、限られたものになっている。SPIDIA プロジェクトは、ガイドライン、品質保証スキーム及び革新的プレアナリシス・ツールを提供することで、このギャップを埋めることを目的とする。これらはまた、バイオバンク作成及び生物医学的研究においても高い重要性を持つ可能性がある。

SPIDIAのアプローチ

SPIDIAは3つの活動のために組織されている。それぞれは、複数の作業パッケージで構成されている。最初の活動は、汎ヨーロッパ品質保証スキーム及びin vitro 診断のプレアナリシス相ガイドラインを作成することである。このような文書は、プレアナリシス手順において問題のあるステップを明らかにするために行われる、リング・トライアルによって集められたエビデンスに基づいて作成される。これらの手順は、組織、腫瘍、全血、血清及び血漿検体から単離された、DNA、RNA、たん白質及び代謝産物ターゲットに特に焦点が当てられている。さらに、臨床及び生物学的検体の、人工的な採取後の変化を検出するための、検体品質保証バイオマーカーの発見を目指す。我々の二つ目の活動は、in vitro 診断のプレアナリシス相における脆弱なステップ及び相互関係を強化する躍進技術の発見、開発及び統合に費やされる。結果として、古典的分子診断との接続を目指している。この活動は、組織、血液及び綿棒検体のような非侵襲的検体の新奇な安定化技術を開発し、複数のプレアナリシス・ステップを自動化されたワークフローへと統合することを含む。最後に、我々の三つ目の活動は、管理、倫理及び優位性の普及に焦点を当てている。この活動は、開発とガイドラインについての情報を、臨床、科学及びバイオバンキングのコミュニティに普及させるため、トレーニングを実施することを目的とする。また、倫理的な配慮及びコンプライアンスをも保証する。

SPIDIAのプロジェクト進行状況

同一の臨床組織検体を用いた形態的及び分子的解析を可能にする新規組織安定化技術の評価

SPIDIAの企業パートナーは、臨床組織検体における生体分子と形態とを同時に高品質で保存できる新しい組織安定化技術を開発した。形態品質及びルーチン診断における新規SPIDIA組織保存技術(PAXgene Tissue システム)の適合性を評価するため、SPIDIAのパートナーによって悪性及び非悪性のヒト組織検体が集められ、ホルマリン固定及びパラフィン包埋(FFPE)またはPAXgene固定及びパラフィン包埋の2群に均等に分けられた。そして、ルーチンのヘマトキシリン-エオシンや、その他特殊な染色法及び免疫組織化学を行った。FFPE組織の形態的特長は、仮想顕微鏡プラットフォームを用いてSPIDIAパートナーの病理学者によって記載されるとともに、FFPE組

織と比較して点数化された。それにより、PFPE 検体においては一般的な形態はよく保存されることが明らかになった。これらの研究の結果は出版済みである(Kap et al. PLoS One. 2011;6(11):e27704.Epub 2011 Nov 16.Histological Assessment of PAXgene

Tissue Fixation and Stabilization Reagents)。次のステップとして、ヨーロッパ中の名高い病理学者が参加する形態リング・トライアルにおける異なる診断シナリオについて、PFPE 検体を用いた組織病理学診断の信頼性と再現性が評価されることになっている。

PFPE 組織検体から抽出されたたん白質について好結果を示した最初の解析 (Ergin et al., J Proteome Res. 2010 Oct 1;9(10):5188-96.Proteomic analysis of PAXgene-fixed tissues) の後、SPIDIA パートナーはリン酸化プロテオームの保存状態を解析するため、大規模比較研究を実施した。16 の異なる非悪性組織及び 4 つの異なる悪性組織について、リン酸化特異的抗体を用いて調査した。復元されたリン酸化たん白質を、ウエスタン・ブロッティング及び逆相たん白質アレイ (RPPA) によって凍結保存された検体と比較した場合、非常によく似た性質を示し、PFPE 検体中のたん白質よりも優れた結果を示した。これらの発見は、PAXgene Tissue システムによってプロテオームを保存できるだけでなく、非常に重要なことに、たん白質のリン酸化のような、翻訳後修飾をも保存することができ、臨床組織検体におけるバイオマーカー研究の発展を可能にするものであることを明らかに示している。

組織検体におけるプレアナリシス・ワークフローの標準化

上述のように、SPIDIA の企業パートナーは、新しい組織保存及び安定化技術を開発し、それにより組織形態を保存し、RNA、DNA 及びたん白質を安定化することが可能となった (PAXgene Tissue)。そしてこの技術は、5000 を超える組織検体を用いて検証された。加えて、検体容器概念が開発され、組織の採取/安定化及び輸送のワークフローを標準化することを可能にした。この容器デバイスを用いて、組織固定及び安定化のための標準化されたワークフローが確立され、安定化した組織材料から RNA、miRNA、DNA 及びたん白質を抽出する専用の手順が開発された。

組織検体の採取及び保存の標準化におけるひとつの重要な観点は、ヒトの疾患の進行についての後向き研究のために組織アーカイブを構築するという選択肢である。ホルマリン固定後にパラフィン包埋 (FFPE) した組織材料を用いた組織アーカイブは、バイオバンクや製薬企業にとっては、よく特徴付けされたヒト検体材料の供給源として、疾患の分子的評価において多大な価値を有する。

現在アーカイブされている材料の最大の不都合は、パラフィン包埋前の固定が、核酸と他の生体分子を架橋するホルマリン固定であるため、下流の解析が阻害され、分子的研究における使用が限定されることである。組織の長期保存を可能にする目的のもと、PAXgene Tissue システムで固定し、パラフィン包埋 (PFPE) した組織材料のパフォーマンスを評価するため、SPIDIA プロジェクト当初から検討を開始した。ラットの肝臓、腎臓、脾臓、肺、及び消化管の各組織を、処理前に中性ホルマリンまたは PAXgene Tissue システムで固定し、パラフィン包埋した。次に PFPE 及び FFPE 検体を 22°C、4°C、-20°C 及び -80°C で 3 年間保存し、形態及び RNA 品質を調査した。どちらの固定法でも、3 年間の保存を経て、いずれの温度においても形態は保たれていた。しかし、すべての組織サンプルのうち、1kb までの遺伝子断片の増幅のような下流工程に必要となる RNA が保存温度にかかわらず単離できたのは、PFPE 検体だけだった。対照的に、保存状態によらず FFPE 組織から抽出された RNA は、大きな RNA 断片の増幅には使えなかった。我々は、PAXgene Tissue システムの試薬を用いて固定及び安定化を行った組織検体は、組織の PFPE ブロックとして、室温においてさえもアーカイブを目的とする保存が可能であると結論付けた。

ヒト血液検体の処理におけるワークフローの標準化

ヒトの全血は、診断のために重要な検体である。そこで SPIDIA ワーキング・グループは、ヒト全血について、RNA を用いるアッセイのための採取から解析ステップまで、プレアナリシス・ワークフローの標準化を目指した。そして QIAGEN は、従来の機械化検体調製・プラットフォームである QIASymphony® SP と、磁気粒子技術を用いて、安定化した血液検体 (PAXgene Blood RNA Tubes) から miRNA を含む全 RNA を単離する完全自動化プロトコルを開発した。RNA (miRNA 含む) 収量、純度及びさまざまなアッセイにおける RT-PCR パフォーマンスの評価を含むこのプロトコルの最初の結果は良好で、評価は AROS Applid Biotechnology A/S において行われた。

QIAGEN は、単離した RNA を取り分け、定量 RT-PCR 反応のための完全なマスターミックスを調製する QIASymphony AS 機械化システムを用いて、解析ワークフローをさらに統合し始めた。4 つの異なるアッセイ設定プロトコルが QIAGEN によってプログラムされた。18S rRNA をインターナル・コントロール遺伝子として、c-fos 及び IL-1B 遺伝子の転写産物をターゲットとする 2 つのデュプレックス定量 RT-PCR アッセイ、そして p53 及び IL8 遺伝子の転写産物をターゲットとする 2 つのモノプレックス・アッセイである。次のステップとして、RNA 調製とそれに続くダイレクト PCR 設定を含む、完全に自動化されたワークフローについてこれらのアッセイが試験され、マニュアル処理と比較された。

さらに、DiaGenic は、QIAcube 装置のための PAXgene blood RNA 単離プロトコルについて、RNA 収量、純度、分解度、そして DiaGenic が開発したアルツハイマー病の遺伝子発現特性におけるパフォーマンス (予測値と試験結果) の観点から評価を行い、好結果を示した。QIAcube のワークフローの結果は、マニュアル処理の場合と比べると予測値から若干ずれていたが、試験結果に変わりはない。次は、UNIFI において採取された臨床検体を用いて、QIAcube ワークフロー及び新しい QIASymphony 自動化ワークフローの両者について、DiaGenic が開発した新しい遺伝子発現特性による試験が行われる予定である。

第二次 SPIDIA 血液リング・トライアル・プログラムの開始

SPIDIA 血液リング・トライアルの目的は、血液検体のプレアナリシス相のため

の品質ガイドライン開発に必要なエビデンスを得ることである。第一次 SPIDIA リング・トライアルは 2011 年 3 月に完了した。第二次 SPIDIA リング・トライアルは 2011 年 10 月に開始され、参加者は 3 つの異なる品質プログラムに登録した: 全血及び血漿から抽出した DNA 及び血液検体から抽出した RNA である ("DNA", "DNApl", "RNA" と呼ぶ)。第二次リング・トライアルは、予備的研究及び第一次リング・トライアルにおいて得られた結果を考慮してデザインされた (Günther et al., Clin Chim Acta.2012 Apr 11; 413 (7-8): 779-86. Implementation of a proficiency testing for the assessment of the preanalytical phase of blood samples used for RNA based analysis)。リング・トライアルに用いられる検体材料の品質をさらに改善するため、追加の測定も行われた。リング・トライアル・プログラムへの参加を呼びかける数多くの手紙が、ヨーロッパの研究室に送付された。それは第一次リング・トライアルの全参加者をも含み、その半数が第二次リング・トライアルへの参加にも同意した。(表 1 参照)

SPIDIA プログラム 第二次リング・トライアル	アプリケーション数	第一次リング・トライアル アプリケーションのうち、第二次 リング・トライアルが実施された もの
DNA	126	87
DNApLas	61	39
RNA	121	80
合計	308	206

表 1 223 の研究室から参加した SPIDIA 第二次リング・トライアルの参加者の詳細

総計 223 の研究室が参加し、そのうち 94 研究室が 2 つ以上のプログラムを遂行した。図 1 に示したように、ほぼ 50%の応募者は大学の研究室に所属し、続いて研究機関研究室、地域病院研究室が多くを占めた。

<図 1 凡例>

企業研究室 私的研究室 地域病院研究室
研究機関研究室 大学研究室

図 1. 研究室の所属する施設の種類

参加者の国別内訳は図 2-4 に図示した。

<図 2 グラフ添書>

スイス スロベニア スロバキア ギリシャ ノルウェー デンマーク アイルランド オランダ ハンガリー
トルコ フィンランド クロアチア スペイン オーストリア ポルトガル チェコ共和国 スウェーデン 英国
ドイツ ベルギー フランス イタリア

<図 2 右上> 第二次 DNA リング・トライアル国別参加者数

図 2. DNA 第二次リング・トライアルの国別総参加者数

<図 3 グラフ添書>

オランダ ポーランド ノルウェー ラトビア ハンガリー フィンランド デンマーク ルーマニア ポルトガ
ル リトアニア フランス クロアチア スペイン チェコ共和国 オーストリア トルコ ベルギー ドイツ
イタリア

<図 3 グラフ右上> 第二次 DNApLas リング・トライアル国別参加者数

図 3. DNApLas 第二次リング・トライアルの国別総参加者数

<図 4 グラフ添書>

スロベニア ルーマニア ハンガリー デンマーク リトアニア フィンランド オーストリア スペイン ポルトガル ノルウェー クロアチア トルコ チェコ共和国 スウェーデン 英国 ドイツ ベルギー フランス イタリア

<図4 グラフ右上>第二次 RNA リング・トライアル国別参加者数

図4. RNA 第二次リング・トライアルの国別総参加者数

第二次 DNA 及び DNAPlas リング・トライアルは1月23日に検体を参加研究室に送付することから始まった。参加者は、SPIDIAにより指定された時間の枠内で、彼らの現行の標準プロトコルを用いてDNAを抽出した。抽出されたDNA検体は、2月半ばまでにSPIDIA研究室に返送された。SPIDIAパートナーはそのDNAの品質及び量の解析を始めている。

第二次 RNA リング・トライアルは3月に始まった。リング・トライアル設定の複雑さのため、すべての研究室に同日に検体を送付することは不可能だった。そこで、研究室を二つのグループに分けた。第一のグループには、3月26日に検体が送付され、第二のグループには4月2日に送付された。第一次リング・トライアルと同様、安定化技術がRNAの品質及び量に及ぼす影響を評価するため、研究室が受け取った血液は安定化処理をされていないか（抗凝血剤としてEDTAのみ添加）、細胞内RNAを安定化するための専用チューブ（PAXgene Blood RNA tube）に入れられているかのいずれかだった。参加者は単離したRNAをフローレンスのSPIDIA研究室に5月2日までに返送した。SPIDIAパートナーは現在、RNAの品質を様々な下流試験によって解析中である。

リング・トライアルの結果は、参加者のための個別の報告書に記載される予定である。

生物検体のプレアナリシス・ワークフローをモニターするための品質バイオマーカーの同定と検証

組織中のRNA及びたん白質

ヒト組織検体の品質は、バイオマーカー研究における分析データ・セットに大きな影響を与える。温虚血時間及び組織保存の遅れがたん白質及びリン酸化たん白質に及ぼす影響を完全に理解するため、ヒト及び動物の虚血組織検体について調査を行った。虚血組織のプロテオーム及びフォスフォプロテオームについて総合的な知見を得るため、ターゲティング（逆相たん白質アレイ）及び非ターゲティング（タンデム質量分析）の両方のアプローチが用いられた。最初のデータは、組織の不適切な取扱いを示すような標準化された品質マーカーの同定及び検証が非常に複雑であることを示唆する。患者間の高い変異が、適切な統計解析及び品質たん白質バイオマーカー同定における主要な障害である。ヒトの虚血組織検体についての結果を含む論文の第一稿は投稿中であり、動物の虚血組織検体についての結果を扱った論文の第二稿は準備中である。さらに、追加の虚血組織検体及び保存法のような他のプレアナリシス因子の影響についての評価が進行中である。

プレアナリシス相におけるヒト組織検体中RNAの安定性を解析するため、Affymetrixのチップによる解析が行われた。制御されていない安定な遺伝子が同定され、qPCRによる検証が進行中である。臨床組織検体の品質を示す新しいバイオマーカーの信頼性を増すため、潜在的なRNAバイオマーカー候補は、別のパートナーによって交差検証される予定である。

血液中の RNA

血液検体処理の品質管理は、臨床診断における重要なステップである。しかし、血液のプレアナリシス処理で起こる変化を示すような信頼できるバイオマーカーはこれまで開発されていなかった。SPIDIA の重要な目的は、血液検体のプレアナリシス変数をモニターするための RNA 品質バイオマーカーを同定することである。我々はすでに、血液検体中の RNA のプレアナリシス変数をモニターするためのバイオマーカー・セットを同定し、検証することに成功した。これらのバイオマーカーについては現在、血液検体の大規模コホート（60 人の提供者）において、さらなる評価と有効性の検討が進行中である。プロジェクトのもうひとつの目的は、これらの RNA 品質バイオマーカーを、第二次血液 RNA リング・トライアルにおける品質コントロール・パラメーターとして適用することである（4 ページも参照のこと）。

従来の品質バイオマーカーに加えて、セカンド・マイクロアレイ研究で絞り込まれた候補遺伝子の新しいバイオマーカー・アッセイがデザインされ、qPCR によって評価された。さらなる詳細な研究によって、新しい有望な候補が選択される。

組織及び血清検体のメタボロミクス

採取された新鮮な組織検体において、プレアナリシス相においてもっとも変化する低分子量の分子が同定された。この結果は、臨床/バイオバンク環境における組織管理において起こる予期せぬ副反応の解釈の助けとなるよう、代謝産物を化学的凝集によりサブセットとしてまとめるために用いられる予定である。そして、信頼できる、検証され、調和された標準手順所の決定のための情報となる。

臨床現場においては、転移結腸直腸がんの代謝的特性が、血清の NMR スペクトル中で同定された。この特性は強いので、全生存を予測するのに十分である。多数の代謝産物が同定され、転移結腸直腸がんの識別特徴として働き、疾患の生化学的知見を提供している。詳細は以下の論文を参照のこと： Bertini I, Cacciatore S, Jensen BV, Schou JV, Johansen JS, Kruhøffer M, Luchinat C, Nielsen DL, Turano P. Metabolomic NMR fingerprinting to identify and predict survival of patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Res.* 2012; 72:356; -364:

我々に会うには

SPIDIA のパートナーは、さまざまな会議においてこのプロジェクトと結果について、定期的な発表を行っている。

今後のイベント

• バイオバンク・テクノロジー・ワークショップ:

2012 年 6 月 27 日

ヒルデン、ドイツ

口頭発表:

• U.

Oelmüller: 歓迎及びオープニング・セッション

• D.

Grölz: PAXgene Tissue: 多様なバイオマーカー発見のための新しい固定法

• K.
Zatloukal : グローバル・バイオバンキングにおける標準化と操作共通性

• P.
Riegman : 医学研究のためのバイオバンキングにおける検体品質と標準化への取組みの重要性
http://www.qiagen.com/events/biobankworks_hop/

• ヨーロッパ病理学会議 :
2012 年 9 月 8~12 日
プラハ、チェコ共和国
ポスター発表
• D.
Grölz : 形態と生体分子の同時保存のための PAXgene 組織固定技術
<http://www.esp-congress.org/>

• ESMRMB 2012 :
第 29 回 年会
2012 年 10 月 4~6 日
リスボン、ポルトガル
口頭発表 :

• C.Luchin
at:MR メタボノミクスと個別化医療
<http://www.esmrmmb.org/>

過去のイベント

• 逆相たん白質アレイ 世界ワークショップ :
2011 年 10 月 10~11 日
ヒューストン、米国テキサス州
ポスター発表 :
• K.-F.
Becker : 固定の遅れが臨床組織検体におけるたん白質プロファイルに及ぼす影響

• K.-F.
Becker : 新規固定剤が同一の臨床組織検体による形態及び分子的解析を可能にする

• 組織化学学会シンポジウム 2011
2011 年 12 月 10~15 日
ミュンヘン、ドイツ

口頭発表 :

•

S.

Gündisch : 形態及び分子解析のための PAXgene 固定、パラフィン包埋組織の評価

<http://www.helmholtz-muenchen.de/histochemistry2011/home/index.html>

• ESBB カンファレンス :

2011 年 11 月 16~19 日

マルセイユ、フランス

口頭発表 :

•

U.

Oelmüller : EU プロジェクト SPIDIA-遺伝的プレアナリシスツール及び診断手順の標準化と改善

<http://www.esbb.org/nov2011/>

• QIAGEN バイオバンキング・エキスパート・ミーティング :

2011 年 11 月 24 日

ヒルデン、ドイツ

口頭発表 :

•

U.

Oelmüller : オープニング・セッションにおける SPIDIA の発表

• ミュンヘン・バイオマーカー・カンファレンス :

2011 年 11 月 29 日

ミュンヘン、ドイツ

ポスター発表 :

•

S.

Gündisch : プレアナリシス要素が組織検体のたん白質及びリン酸化たん白質プロファイルに及ぼす影響

http://events.bio-m.org/munich_biomarker_conference

• BRN シンポジウム :

2012 年 2 月 22~23 日

ベテスダ、米国メリーランド州

口頭発表 :

•

U.

Oelmüller : EU SPIDIA プロジェクト最新情報

遺伝的プレアナリシス・ツール及び in vitro 診断手順の標準化及び改善

ポスター発表 :

•

C.

Luchinat : 組織プレアナリシス及び新しい安定化技術の組織に基づく分子研究の品質への影響

• M.
Kap : エビデンスに基づくバイオバンキング ; 患者から保存まで

• S.
Gündisch : 保存の遅れは組織処理における系統的なリン酸化たん白質の応答を引き起こさない
<http://www.brnsymposium.com/>

• 生物検体品質シンポジウム :

2012 年 5 月 9 日

ロンドン、英国

口頭発表 :

• D.

Grölz : EU SPIDIA プロジェクトー生物検体の解析前の取り扱い ; たん白質及び核酸研究のためのバイオバンク検体品質の最適化

<http://www.ncri.org.uk/ccb/>

• DGKL 分子診断セクション :

2012 年 5 月 10~11 日

トツイン、ドイツ

口頭発表 :

• U.

Oelmüller : バイオバンクにおける SPIDIA プロジェクトの重要性

• ドイツ病理学会議 2012 :

2012 年 5 月 31 日~ 6 月 3 日

ベルリン、ドイツ

ポスター発表

• S.

Gündisch : 保存の遅れは組織処理における系統的なリン酸化たん白質の応答を引き起こさない

<http://www.pathologieberlin2012.de/>

• ISPD ミーティング :

2012 年 6 月 3~6 日

マイアミ、米国フロリダ州

ポスター発表 :

• M.

Horlitz : QIASynphony SP 装置を用いた血中遊離 DNA の自動大量抽出

<http://www.ispdhome.org/conference/2012/>

3.4.3 ISO/TS/P 231 関連資料 (翻訳文)

第2回開発ワーキンググループ委員会の資料（平成25年1月30日）として、国際標準化機構による新バイオテクノロジーTCに関する新規技術活動分野資料を翻訳して配付した。

3.4.3.1 国際標準化機構の新バイオテクノロジーTCに関する手紙

国際標準化機構

ISO 中央事務局

1, ch. de la Voie-Creuse
Case postale 56
CH - 1211 Genève 20
Switzerland

電話： +41 22 749 01 11
Fax： +41 22 733 34 30
メールアドレス： central@iso.org
URL： www.iso.org

宛先： ISO 加盟機関

当機構参照番号： TS/P 231

日付： 2012年7月25日

ISO/TS/P 231ーバイオテクノロジー

各位

バイオテクノロジーに関する新規技術活動分野について DIN（ドイツ）から提出された、添付の提案書をご覧ください。

ISO/IEC 指令第1部第1.5.6項に従って、www.iso.org/formsよりダウンロード可能な投票フォーム（[Form 02](#)）に記入いただくようお願いする。注意点として、*Form 02*は最近更新されており、また今後、正当化事由の記載のない投票は登録されない。フォームは（なるべく Word 形式にて）2012年10月25日までに ISO 技術管理評議会（TMB）（メールアドレス：tmb@iso.org）へ送付のこと。

通常の手続き同様、この TS/P 投票は、添付の提案の内容が ISO による新規技術活動分野の創設を正当化するものであるか否かの判断だけが目的である。如何なる新規機関であれ、その最終的な構造は、この投票の締め切り後に TMB により決定及び承認されることになる。

敬具

Sophie Clivio
技術管理評議会書記官

3.4.3.2 新バイオテクノロジーTCに関するDIN（ドイツ）からの新規技術活動分野提案書

新規技術活動分野提案書	
配布日： 投票締切日：	参照番号 (中央事務局が記入) ISO/TS/P
提案者 DIN（ドイツ）	

新規技術活動分野提案書は、中央事務局へ提出のこと。中央事務局は提案書に参照番号を割り振り、ISO/IEC 指令（第1部第1.5項）に従って処理する。提案者はISO加盟機関、技術委員会又は小委員会、技術管理評議会又は総会委員会、事務局長、ISOの庇護下で運営される認証制度管理担当機関、又はその他、国別の機関が加盟する国際組織であつてよい。新規技術活動分野の提案及び正当化に関するガイドラインは、ISO/IEC 指令（第1部付属書C）に記載されている。

提案（提案者が必要事項を記入）

提案される新規委員会の名称（名称は提案対象とされる新規技術活動分野を明瞭ながら簡潔に示すものとする）。

バイオテクノロジー

提案される新規委員会の適用範囲の説明（適用範囲は当該活動分野の限度を正確に定義するものとする。適用範囲は当機構の全般的な狙いや原則と重複しない一方、特定の関連領域を示すものとする）。

バイオテクノロジー分野における標準化では、国際的に認められ受け入れられる用語及び定義、解析手法及び診断手法、データを国際的に比較可能かつ統合可能とするためのコンピューター処理ツール及び計量学を追求する。新規委員会では学術研究又はSME研究を追求するわけではなく、むしろこれらのグループがバイオテクノロジー関連の製品、技法、工程の標準化へ積極的に参加することを奨励することになる。

従って、提案される技術委員会は、革新的アイデアをこの分野での標準化作業へ適時に取り入れることにも責任を負うことになる。

初期作業計画案（作業計画案は標準化活動の狙いに呼応すると共にそれを明確に反映するものとし、またそれ故、提案されるテーマ同士の関連性を示すものとする。作業計画の各項目は標準化対象となるテーマの側面により定義されるものとする（例えば製品の場合、項目は製品の種類、特徴、その他の要件、提供されるデータ、試験手法等となる））。補完的な正当化事由を、作業計画における特定の項目と組み合わせてもよい。作業計画案は、優先事項及び目標期日も提唱するものとする。

初期作業計画は以下の項目で構成されることになる。

1. バイオテクノロジー分野で国際的に認められる専門用語の確立（最優先。TC創始の2年後に完了の見込み）
2. コンピューター処理ツール及び計量学の開発（高い優先度。特に酵素学及び配列決定データの処理に関するものを優先。TC創始の3年後に完了の見込み）
3. 解析手法及び診断手法のほか、法医学科学関連の手法の開発（総体的に高い優先度。遺伝子発現解析手法の標準化から着手）
4. 細胞培養製品及び使い捨てバイオリクター製品、及びその他の使い捨て品目（最も低い優先度。ゆるやかな開始を想定及び許容）

関連性：

統一された専門用語は必然的に、この分野での他の標準化手順に重要なものとなる。項目1、2及び3は互いに直接関連しており、それは解析手法及び診断手法の実践の成否が大いに、既定の実験条件、標準化されたデータ形式、そして一義的な用語及び定義に掛かっているからである。

この（初期）作業計画は、ゆるやかで体系的な成長が前提となる。上記の項目は最も急を要すると見なされ、従って最優先で処理されるべきである。

提案の下で作成されることが望ましい成果物の種類（これを「初期作業計画案」と組み合わせる方が好都合であれば、そうしてもよい）。

ISO規格「専門用語集」、場合によっては複数の部にわたるシリーズとして。

検証済みの解析手法及び診断手法に関するISO規格。未検証の手法についてはISO技術仕様。

<p>コンピューター処理ツール、計量学、酵素学及び配列決定データに関する ISO 技術仕様及び／又は ISO 規格。 実験用使い捨て製品に関する ISO 規格。</p>
<p>国際、地域及び国別レベルで関連のある既存の文書のリスト（既知の関連文書（規格や規制等）を、典拠を問わず列記し、それぞれの重要性も併記のこと）。</p> <p>バイオテクノロジー分野は新しい分野とは言い難く、また関連刊行物は膨大な数にのぼるため、関連文書を少しだけ以下に挙げる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FAO、バイオテクノロジー及び遺伝子工学用語集（ISO 用語集の作成に極めて重要） ・ E 1705-11、バイオテクノロジー関連規格専門用語集（ISO 用語集の作成に極めて重要） ・ ISO 25720、保健医療情報—ゲノム配列変異マークアップ言語（データの統合可能性に関して重要） ・ CEN/TC 233 より刊行の諸規格（1996 年～2000 年）。初期作業計画には重要でないが、必要であれば再検討及び更新 ・ 生物科学コンソーシアム（例：機能的ゲノミクスデータ学会）の諸規格（例：MIBBI、MIAME） ・ 連絡機関や関係機関より提供の関連文書
<p>作業案がどのように既存の作業、特に既存の ISO 及び IEC の成果物に対して関連又は影響するかに関する、提案者からの説明（提案者は、類似すると見られる作業と作業案の相違点を説明、或いは重複や相反を最小限に抑える方法を説明のこと。類似又は関連すると見られる作業が既に当機構の他の委員会の適用範囲に該当する、又は他の組織で既に行われている場合、適用範囲案において作業案と他の作業を区別することとする。提案者は、自らの提案について、既存の委員会の適用範囲の拡大又は新規委員会の創設によって対処可能かどうか、示すこと）。</p> <p>重複及び／又は相反は、関係のあるグループや機関を適時に組み入れることで最小限に抑えられることになる。この TC の意図は、既に実践に成功している工程、製品、手法を作り直すことではない。むしろ、ISO/TC 「バイオテクノロジー」は効率性を最大限に高め、最新技術を確保できるよう、関連の国際的委員会同士との協調を追求することになる。</p> <p>この提案は、バイオテクノロジーを新規技術活動分野として扱うこと、そしてバイオテクノロジーが新規技術委員会の責任の下に置かれるようにすることが目的である。理由は以下の 3 点である。</p> <ol style="list-style-type: none"> (a) この分野の幅広さと複雑さは、既存のどの委員会にも該当しないこと。 (b) この分野の確立には、関連する委員会との自然な成長と構造化された連携を確保しつつ、漸進的な構築過程が必要であること。 (c) この分野は本質的に進歩のペースが速いため、小委員会を簡単に増設できる柔軟性のある構造が必要となること。
<p>提案対象が国別の商業的利益にとって重要な関連国のリスト。</p> <p>オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、中国、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、アイスランド、インド、イスラエル、日本、オランダ、ニュージーランド、シンガポール、韓国、スペイン、スウェーデン、スイス、英国、米国</p>
<p>成果物の開発に際し連絡機関として関与することになる、関連の外部国際組織又は内部当事者のリスト（他の機関との相反又は作業の重複を避けるため、相反又は重複の可能性のある部分を全て示すことが重要である。他の関係機関とのコミュニケーションの結果も記載のこと）。</p> <p><u>ISO/TC 48「実験機器」</u> （実験機器規格は、大部分のバイオテクノロジー関連手法に不可欠である。ISO/TC「バイオテクノロジー」では適合性を追求し、また共通の関心の的となる争点について協調を図ることになる。）</p> <p><u>ISO/TC 212「臨床検査及び体外診断検査システム」</u> （ISO/TC「バイオテクノロジー」では、冗長性を避け、標準化活動を最適化すべく、協調を図ることになる。）</p> <p><u>ISO/TC 229「ナノテクノロジー」</u> （ナノ物質とその毒物学は、日用品での多目的な用途を背景に、重要性が高まりつつある。ISO/TC「バイ</p>

オテクノロジー」では、バイオテクノロジー関連用途におけるナノ粒子関連テーマについて、協調を図ることになる。

ISO/IEC/JTC1/SC 37 「バイOMETRICS」

(特に解析手法における統一された計量学の導入に向け、積極的協調が求められる。)

CEN/TC 140 「体外診断用医療器具」

(ウィーン協定に従った積極的協調が求められる。)

CEN/TC 233 「バイオテクノロジー」

(2001年から休止中。規格は体系的再検討が前提となり、場合によっては更新される。)

CEN/TC 316 「細胞、組織及び/又はそれらの派生物を活用する医療用製品」

(ウィーン協定に従った積極的協調が求められる。)

CEN/TC 411 「バイオ製品」

(ISO/TC 「バイオテクノロジー」では、特に専門用語及び生物溶媒について、ウィーン協定に従って協調を追求することになる。)

CEN/TC 419 「プロジェクト委員会－法医学科学サービス」

(ISO/TC 「バイオテクノロジー」では、ウィーン協定に従って協調を追求することになる。)

ASTM E 48 「バイオテクノロジー」

(最近、専門用語規格を撤廃した。ISO/TC 「バイオテクノロジー」では、最新の専門用語規格の創出について、協調を追求することになる。)

影響を受ける関係者の分類(中小企業を含む)の特定、並びに関係者がそれぞれどのように成果物案の恩恵に与る又は影響を受けるかについての簡潔な説明。

世界中の研究機関が、この委員会による標準化作業の恩恵に与ることになる。研究機関は特定の規格の結果を独自の研究に取り入れることができるようになるだけでなく、TCは研究者がプロセスに参加し、バイオテクノロジーの進歩に一層貢献するための知識を共有することも可能になる。生命学者は、1つの組織だけでなく産業全体にとっても役立つ効率的なツールや手法の発見に向けた熱意を共有する。ISO/TC 「バイオテクノロジー」はさらに、技術革新も積極的に促進することになる。企業、研究開発施設、NGOは、データの交換や統合を可能にするような、全世界的に受け入れられる手法の導入に向けた戦略を立てることができるようになる。これは転じて、参加当事者でない科学者や生命科学規格利用者に対して、これらの手法やデータ形式を簡単に応用できるようにし、その結果、国際協調を推進するものとなる。

研究の基礎的な質は個々の規格で文書化され、信頼性を高め、その結果、**規制機関、商業及び研究**へ訴求するものとなる。

国際的専門家のグループにより創出される規格は、検証済みの実務、技術要件、そして工程、製品、サービスに関する専門用語を表すものであり、使用者(供給業者、試験所、依頼主、即ちバリューチェーンに沿った全ての関係者)がそれを導入すれば、普遍的なレベルの質を提供するものである。他の技術分野同様、国際的バイオテクノロジー規格は、最大限に効率的、安全で費用効果的な製品や手法を確保すべく、考案されることになる。結果として、中小企業は標準化された日常的解析手順を頼りにし、研究開発資金を将来の革新的技法へ配分できるようになる。

最後に、ISO/TC 「バイオテクノロジー」は、小規模の研究開発試験所から大規模生産施設に至るまで、参加当事者や使用者にとって持続可能かつ環境的に安全な行動について議論するための、国際的な場を提供することになる。

提案が採用された場合に委員会事務局を提供する旨の、提案者からの誓約の表明。

DINは、提案する委員会の事務局の職務を請け負う意思がある。

DINは、委員長を指名する意思もある。

提案の目的及び正当化事由。(作成されることになる規格の目的及び正当化事由を明確にし、規格に含まれることになる側面(特徴等)それぞれの標準化の必要性を正当化すること。ISO/IEC 指令第1部付属書CのC.4.12.1項からC.4.12.10項に、提案の目的及び正当化事由の裏付けとなり得る関連資料について、提言又はアイデアがメニュー形式で記載されている。提案者はこれらの提言を考慮すべきであるが、それらに限定されるわけではなく、またそれらを厳格に守ることを要求されるわけでもない。最も重要なのは、提案者が自らの提案に対して最も関連性の高い、そして市場との関連性や提案の必要性について、実質的なビジネスケースを構成する、目的及び正当化事由の情報を策定し提供することである。目的及び正当化事由について綿密で内容が充実し、しっかりした資料を作成すれば、提案について、より見聞の広い考察が可能となり、究極的にISO/IECシステムにおける成功の可能性に結び付く。)

はじめに

何世紀も前に遡る制御発酵の発明以来、バイオテクノロジーは我々の日常生活に多大な影響を与えてきた。バイオ燃料、バイオレメディエーション、医薬品、農作物、そして産業用酵素が代表例である。生体系、有機体及びそれらの派生物を適切に利用することが、現代社会においては、増加の一途を辿る世界人口の需要に応えつつ、環境面での安全と健康を保証する上で、最も重要である。これは特に、バイオテクノロジーの進歩における有形の生産物に当てはまる(ただしそれに限定されるわけではない)。

目的

収束的、学際的な特徴を背景に、バイオテクノロジー分野は分類又は統括することが難しく、そうした理由から、対象に含めたい全ての分野の完全な、或いはせめて完全に近い形のリストを、現段階で提案者が提供することは不可能である。しかし、多岐にわたり応用できる可能性があるため、専門用語を標準化する必要がある。バイオテクノロジーのあらゆる分野(赤(医療)、白(工業)、緑(環境))で専門用語を共通化すれば、科学研究機関や企業などが明確にコミュニケーションを図り、学際的研究を推進できるようになる。用語、略称及び頭字語を包括的に編纂したものは、バイオテクノロジー(及び関連の)産業の科学者、エンジニア、技術者、そして企業オーナーはもとより、研究機関や政府機関にとっても、便利な参考資料である。

よって、この標準化作業案の第一歩は、可能な学際的作業の実行であり、それは一層入り組んだ状況、例えば検証済みの解析手法の標準化といった作業を進めるに当たっての足掛かりとなる。

遺伝子発現解析、STR解析、或いは関連のDNAプロファイリング技法などの解析手法の標準化は、工程の円滑化に繋がり、また既定の品質保証/品質管理対策に基づく、結果の全世界的な比較や交換が可能となる。

同様に、生物薬剤学的診断手法の標準化も、手軽な利用を拡大し、研究資金の積み増しにも繋がる。一方、診断手法又はハイスループット手法が生み出すデータは解釈を要し、それもやはり、国際的に認められた言語に書き換えねばならない。

最近、ハイスループット配列決定手法を手軽に利用できるようになった結果、必然的に、膨大な量の複雑なデータが、解析され整理されるのを待つ状況となった。従って、最も切迫した課題の1つが、有機体の遺伝子組成、及び有機体の健康に対するその重要性についての理解を向上させるための、コンピューター処理ツールの開発である。

データの迅速解析及び表示の手順を標準化すれば、プロテオミクス、メタボロミクス、薬理ゲノミクスといった分野が即座に進歩するという成果に繋がる。これらは全て、地理的起源を問わず、生物学的モデリングに利用可能となりそうな信頼性のある統合可能なデータに頼る部分が大きくなっている。

同様の需要が、法医学分野でも見受けられる。多数の国々が国内規格運用手順を個々の事例に当てはめている一方、グローバル化が進んだ世界での手法やデータの交換、そしてその後における応用は、標準化も規制もされていない。

今回提案する作業は、日常解析向けの現代的技法の提供によって、法医学者と規制機関の間の効果的な連携を構築し得るものである。

正当化事由

1990年代中期、産業界と研究機関は欧州標準化委員会(CEN)と提携して、技術委員会CEN/TC 233「バイオテクノロジー」における、大規模生産工程、性能基準及び反応容器基準に関する規格を成功裏に実践した。使い捨て容器、バイオリクター、センサーの使用の増加(特に高価値製品の生産における増加)は、これらの品目に対する産業界の関心を明確に示すものである。金銭的節約は、調製時間や洗浄時間の

節約と直接、相関関係にある。

1990年、バイオテクノロジー研究に関するEU・米国共同タスクフォースが創設され、その目的は、グローバルレベルでの冗長な実験の削減と効率化に向け、欧州委員会と米国政府間で研究プログラムの調整を図ることであった。2011年6月に発表された「戦略プラン2011-2015」は、この分野の革新的潜在性を活用することの重要性を明確に示すものである。このタスクフォースの焦点は動物バイオテクノロジー、バイオ製品、環境バイオテクノロジー、海洋ゲノミクス、植物バイオテクノロジー、そして合成生物学で、これらは全て、国際的に顕著な関心を集め、様々な関係者に大きく影響を与えている[1]。

その上、標準化された手順は、品質保証検査の裏付けとなるほか、国際的なGMP/GLP要件にも対応し、実践を推進するものである。

明確にしておくべき点として、学術研究又は中小企業研究を標準化するという試みは予定していない。しかし、ここ10年間で、研究機関と産業界の密接な協調が大きな進歩と便益の両方に結び付くことが分かった。

2009年、ISOはバイオテクノロジーに関する独自のタスクフォースを創設し（理事会25/2009）、その狙いはバイオテクノロジー分野での標準化に関してISO加盟機関やISO技術担当機関から寄せられた情報の解析である[2]。この解析の結果、ISOが2011年6月に用語及び定義に関するウェビナーを開催し[3]、続いて「バイオテクノロジーに関する国際規格」と題したワークショップが開かれた。このワークショップの要約が、本提案書に添付されている。

バイオテクノロジー分野へのISOの関与は、大部分の参加者が望ましいと捉え、またバイオテクノロジーに関するISO技術委員会新設の可能性についても同様であった[4]。

規格における特許

専門家が世界中から集まって実施する標準化作業は、現代社会の進歩における礎である。どの産業分野でも、規格の重要性はいくら強調しても足りないもので、また歴史が何らかの指針となるのなら、標準化の基本である開放性は、想像力に影響を与え続ける。対照的に、バイオテクノロジーやその他の生命科学分野は従来、知的財産権（IPR）を軸に進展するものであり、IPRは元来、発明を他者が実践することを排除する権利を特許所有者に与えるものである。しかし、特許の価値は、それが促す技術革新と同程度に過ぎない。

規格制定機関が従来、規格における特許の使用を懸念してきたとは言え、最近ではこうした留保が変わってきた。規格制定機関でのIPR開示は1990年から2005年にかけて増加し続け[5][6]、おそらく今後も同様と見られる。

現在、各国の標準化機関は、特許取得技術を規格に取り入れるという構想を抱き、研究開発部門に対しては技術革新を技術仕様に盛り込むことを積極的に奨励している。特許を規格に取り入れることは、例えば許諾技術へのアクセスの加速、補完的技術の向上、取引コストの削減、クロスライセンスの利用など、非常に多くの利点がある[7][8]。

要約

既に証明済みであるように、国際規格での国際協調は、技術革新を促し、開発サイクルを短縮し、生命科学分野における持続可能な研究計画を支えるものである。こうした利点の定量化は不可能に近いが、2011年に開かれたワークショップ「バイオテクノロジーに関する国際規格」で実証されたように、規格と研究を一体化する必要性はもとより、それに向けた献身や熱意も、全ての人々にとって過少評価されてきた期間が長過ぎた。その多用途性を背景に、バイオテクノロジーはナノテクノロジー同様、独自の技術委員会を必要としており、それは既存の委員会と協調できる委員会である（連絡機関参照）。

知識や、他の研究者が持つ検証済みの経験へ、研究者が制限なくアクセスできれば、科学はもっと急速に、もっと費用効率的に、進歩するであろう。

参考文献

- [1] US-EU Task Force on Biotechnology Research, Five Year Strategic Plan, 2011
- [2] ISO task force on biotechnology, council 25/2009, 2009
- [3] ISO task force on biotechnology, WEBINAR Terms and Definitions, 2011
- [4] ISO Workshop, "International Standards for Biotechnology" - Results and Directions for future actions, 2011
- [5] Shapiro, Carl: Navigating the patent thicket: cross license, patents pools and standard setting; in Jaffe, Adam B.

et al., Innovation Policy and the Economy. I. Cambridge: MIT Press. pp. 119-150, 2001
[6] Simcoe et al.: Competing of Standards? Entrepreneurship, intellectual property and the platform paradox, NBER Working Paper Series, 2007
[7] Hargreaves, Ian: Digital Opportunity, A review of intellectual property and growth, 2011
[8] Cukier, Kenneth Neil: Navigating the future(s) of biotech intellectual property, Nature Biotechnology, Vol. 24, 2006

提案者署名

【添付資料】

ISO ワークショップ

「バイオテクノロジーに関する国際規格－結果及び将来の行動方針」

1. ワークショップについて

目的

バイオテクノロジー分野の標準化に最も積極的な機関同士の対話を促進すること、主要関係者間での理解向上を促すこと、そして既存の ISO 技術統括機関へ検討を求めるため伝達されるインプット、関連事案に関する勧告、並びに可能性のある優先行動項目を把握すること。

強調しておくべき重要事項として、これらの勧告は本質的に前標準化的である。ISO がバイオテクノロジー分野での新規規格開発活動を開始する場合、これらは ISO の適正手続きを経て（利害関係者や影響を受ける関係者を代表する専門家が関わり、国別の規格制定機関網や国際的な関係者機関との連絡網を通じて）決定及び策定されることになる。

参加者

この分野における主要関係者の一部、即ち研究／学術環境と強く結び付いた「草の根（基幹的）」規格制定機関、生物科学向けの計量学に多大な関心を寄せる国別の計量学研究機関、バイオテクノロジーに特に関心を寄せる選定された ISO 委員会（典型的に特定の領域における「縦型」応用に関連する委員会）、並びに OECD や BIPM などの国際機関、これらを代表する、12 カ国から集まった約 40 名の専門家。

2. 結果及び将来の行動方針

情報交換

プレゼンテーション及びパネルディスカッションにて、以下に関する情報が提供された。

- － ワークショップ参加機関が請け負う標準化計画の適用範囲、目的及び成果物
- － 対処すべき最も重要なニーズ及び課題（特に専門用語、測定及び特性評価を重視）
- － 既存のイニシアティブの支援及び価値の付加に ISO が果たし得る役割、並びに部門ニーズに応えるため ISO が対処できる具体的な活動／優先事項

全ての発言者のプレゼンテーションは本ワークショップのウェブサイトに掲載されており、参照向けに閲覧可能である[<http://www.iso.org/sites/biotechnology2011/index.html>]。

ISO の役割

概して、ワークショップ参加者はこの分野での ISO の関与強化を支持した。

理由は以下の通り。

- － ISO における認められた国際規格の策定（及び維持）や確立されたインフラストラクチャは、「基幹的」バイオテクノロジー規格グループなど他の機関が行う作業の強化／結束に役立つと考えられる。
- － ISO は関連する部分について、諸機関が特定の領域に焦点を当てて請け負う作業が重複しないよう配慮しつつ、作業の整合化を推進できる。
- － ISO の新たな作業は、より強固で効果的な規制機関との連携を構築することができ、その結果、ISO の規格策定プロセスから派生する正当性を健全な技術的内容と統合する規格がもたらされる。
- － 規格（既存のグループが既に策定したものを含む）の利用者層拡大を促進し、あらゆる関係者グループをカバーするのに役立つと思われる。
- － ISO の全世界的活動範囲は、発展途上国や新興経済国の関係者による関与や利用の増強の支援となり得る。

勧告

参加者から寄せられたインプットを集約する試みが為され、この分野での ISO の関与の指針とすべきいくつかの全般的基準や、バイオテクノロジー分野において新たに ISO の作業となりそうな範囲とそれを構造化する方法に関するいくつかの具体的な目安について、一連の勧告が強調された。これらの勧告は ISO の技術統括機関へ提出され、検討を求めることになる。

1. 全般的基準

前述の通り、バイオテクノロジー分野における ISO の関与は、大部分の参加者が望ましいと捉えた。ディスカッションは、ISO の新たな作業の可能性の指針とすべき、以下に挙げる重要な基準の明瞭化に役立った。

- 広いカバー範囲、大きな効果：ISO が対処する対象事案は、多岐にわたる関係者にとって重要な関心の的となり、かつそれら関係者が応用可能な（そして特に、産業界のニーズに関連する）ものであるべきである。
- 包含性及び協力：何らかの新規規格作業を請け負うに当たり、ISO は標準化グループ及びその他、既にこの分野へ積極的に関わっている機関と共に、既に利用可能な成果物の連携、導入、一元化、或いは精緻化を視野に、関与及び／又は協力すべきである。
- 学術研究：学術研究を「標準化」しようとするべきではない。ただし、研究グループや学術グループとの強固な関係は望ましい。学術研究から産業への応用に至るまで、潜在的な連続体が存在し、またガイドラインは、技術革新の連鎖に関わる全ての関係者が信頼性のある「再現可能な研究」の達成を視野に、共通の言語で討議することの確保に役立ち得る。
- スピード：生物科学／バイオテクノロジーは広大で、極めて動きの速い分野である。これは、ニーズの急速な進化へ効果的に適応可能な手順（特異的な選択肢／変化を伴う）の適用を必要とする。肯定的な例が引き合いに出され、例えば PSI (HUPO プロテオミクス規格イニシアティブのプロセスでは規格の報告を約 90 日以内で承認することを勧告し、またバイオテクノロジー産業や再生医療の関係者の支援となる BSI PAS 83 や PAS 93 では、文書の承認を 6 カ月から 12 カ月の時間枠で承認することを勧告している。
- ガイドライン及び規格：少なくとも第一段階では、一連の様々な機関の作業を考慮に入れ、様々な関係者グループの意識高揚に役立ち得るガイドラインの策定を重視することが望ましいと思われる。規格はもっと後の段階で適切となり、ガイドラインや利用者の実体験に基づいて開発するとよい場合もある。

2. 適用範囲

参加者は、この分野における標準化の課題（特に専門用語、測定及び特性評価）に対処する効果的な手段は、以下の要素から成るマトリックスに基づく、概念上の枠組を検討することであろう、という点で合意した。

- 片方の軸では、以下のような、アッセイの準備、実行及び結果に関する水平的な課題
 - ・ 試料の調製
 - ・ 試料の処理及び取り扱い
 - ・ 実験方法論
 - ・ データの構造化及び処理
 - ・ 報告
- もう片方の軸では、生物科学／バイオテクノロジーにおける以下のような様々な専門分野と、特定の用途に関連するそれぞれの特性評価
 - ・ ゲノミクス（例：保健医療）
 - ・ プロテオミクス（例：生物薬剤）
 - ・ 機能的ゲノミクス（例：細胞特性評価）
 - ・ メタボロミクス（例：毒性遺伝学、食品安全性）

このようなマトリックスの開発（バイオシェアリングなど、既に進行中の取り組みを活用）は、共通性と格差、規格やガイドラインの有無の明確化を可能にすると共に、マトリックスの様々なセルをカバーする既存の成果物のポートフォリオの評価にも繋がる。

そうした枠組の開発を、新たな ISO 委員会の活動範囲に含めるべきであり、また例えば、最初に取り上げる作業の 1 つに挙げてもよい（TC 業務計画の策定との関連）。

1 つ又はいくつかの「縦型」優先領域を、共通の上質なガイドラインの策定を視野に取り上げ、そして第二段階で国際規格へと作り上げるという可能性もある。

「ゲノム配列決定」¹のテーマは、特に様々な応用領域（保健医療、環境など）との関連性を踏まえ、優先度の高い分野とされた。

3. 構造

バイオテクノロジーに関する ISO 技術委員会の新設の可能性は、参加者から肯定的に捉えられた。

係る委員会は項目 2（「適用範囲」）に記載のような課題をカバーする基礎的な、「水平的」性質の委員会であるべきである。また、ISO の諸 TC/SC 及びその他のグループを含む多様な機関との（連絡機関又はその他、合同作業部会などの仕組みを通じた）協力に向け、門戸を開くべきである。

ISO TC 229「ナノテクノロジー」は、バイオテクノロジー分野に対処するため ISO が踏襲できる、有用な例に挙げられた。この委員会は、幅広い分野にまたがる用途をカバーする一連の技術担当機関と協力して取り組む、広範な専門分野の基礎的側面に焦点を当てている。

参考までに、TC 229 の適用範囲を以下に記しておく。

以下のいずれか又は両方を含む、ナノテクノロジー分野における標準化

- 1. サイズ依存的な現象の開始が通常、新規用途を可能にする、1 つ又は複数の寸法において典型的に、ただし排他的ではなく、100 ナノメートル以下のナノスケールでの物質及び工程を理解及び制御すること。
- 2. 個々の原子、分子、及びバルク物質の特性と異なるナノスケールの材料の特性を、その新しい特性を活かして改良された材料、装置、及びシステムを生み出す目的で活用すること。

具体的作業には以下の事項に関する規格の策定が含まれる：専門用語及び命名法、計量学及び計装（基準材料の仕様を含む）、試験方法論、モデリング及びシミュレーション、科学ベースの健康、安全、及び環境関連の慣行。

4. その他の課題

ワークショップで議論された他の課題の中で、バイオセーフティ及びバイオセキュリティのテーマに関するものがあった。特に、NEN（オランダの規格制定機関）及び SGS（Société Général de Surveillance）社の代表が、この分野で CEN が手掛けている作業と、これまでに公表された下記 2 件の CEN ワークショップ協定を強調した。

- CWA 15793:2008（研究所のバイオセーフティ及びバイオセキュリティに関する管理システムを記述）
- CWA 16335:2011（バイオセーフティ・プロフェッショナル（BSP）の適格性を記述）

ISO は、これらを ISO 文書に転換する可能性の検討を求められた。

¹ ディスカッションではゲノム配列決定の最前線（即ち「次世代の配列決定」又は「超ハイスループット配列決定」）に焦点を当てた。しかし、参加者は、そうした動きの速い分野では形容詞や最上級表現の使用も急速に進化する、という点に合意した。そのため、「ゲノム配列決定」という平易な定義が、それは最先端技術をカバーするはずであるとの理解に立って、好まれた。

3.5 DNA チップに関する実証試験

3.5.1 実験目的

205 個のエストロゲン活性評価用遺伝子を用いて、化学物質のエストロゲン活性評価用オリゴ DNA チップを作製し、Cy3 を用いたオリゴ DNA チップアッセイの再現性および安定性を測定することにより、エストロゲン活性アッセイシステムを構築した。このアッセイシステムを利用して、アガリクス抽出物およびブレフェルディン A (Brefeldin A、BFA) のエストロゲン活性を評価することにより、混合物のチップ解析の信頼性を検証した。

3.5.2 実験方法

3.5.2 (1) 実験方法の概要

本実験では、150 個のエストロゲン活性評価用遺伝子を用いて、上記 2 種類の化合物のエストロゲン活性を評価した。この遺伝子セットは、エストロゲン類、フェノール誘導体、フタル酸エステル、パラベンや天然物由来の疎抽出物や有効成分などの解析、さらにはラット脳の遺伝子解析に用いられており、cDNA チップとして十分な検証を行ったものである (文献 1-12)。

3.5.2 (2) 実験方法の説明

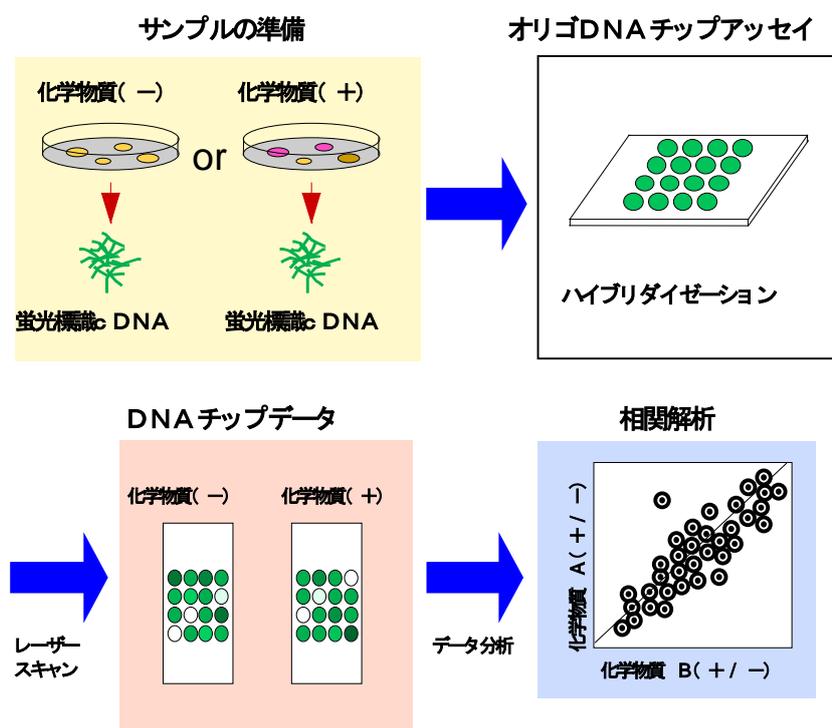


図 1. 実験方法。化学物質で処理なし (化学物質 (-)) あるいは処理した (化学物質 (+)) 細胞から、total RNAを抽出した。抽出したRNAからcDNAを合成し、蛍光色素で標識した後、オリゴDNAマイクロアレイに対してハイブリダイゼーションを行う。DNAチップ上のスポットの蛍光強度をレーザーキャナーにより計測し、測定されたデータはマイクロソフトエクセルを用いて分析した。各スポットについて、化学物質 (+) と化学物質 (-) の蛍光強度の比率を計算し、この比率を 28 個のコントロール遺伝子の値で補正して、 \log_2 値に変換した。化学物質AとBとの間の相関により化学物質の影響を評価する。

(a) トータル RNA の抽出

活性炭で処理した培地で三日間培養したヒト乳癌細胞 MCF-7 に化合物を加えて、さらに三日間培養した後、細胞を回収し、QIAGEN の RNeasy Plus Mini キットを使用して、細胞からトータル RNA を抽出した。DMSO で処理した細胞をコントロールとして用いた。

(b) mRNA の増幅

ジーンアレイのハイブリダイゼーションには多量の RNA が必要となる。そこで、ナノグラム単位の微量なトータル RNA 抽出サンプルからマイクログラム単位 (DNA チップを用いた発現解析に必要な量) のアンチセンス RNA (aRNA) を増幅する必要がある。

(a) で抽出したトータル RNA を用い、インビトロジェン社 SuperScript RNA Amplification System を使用して、mRNA の増幅を行った。

(c) cDNA の合成および蛍光標識

(b) で増幅した RNA を用いて、インビトロジェン社 SuperScript Indirect cDNA Labeling System を使用して、cDNA を合成し、さらに、Cy3 で cDNA を標識した。標識された cDNA を精製した後、12 μ l の TE バッファーに溶解した。

(d) DNA チップアッセイ及びデータ分析

(c) の標識法で調製した標識 cDNA を DNA チップに載せて、65°C で一晩ハイブリダイゼーションさせた後、蛍光スキャナー FLA-8000 (FujiFilm) を用いて各スポットの蛍光強度を測定した。

測定されたデータはマイクロソフトエクセルを用いて分析した。まず、各スポットについて化学物質処理したときの蛍光強度と処理しないときの蛍光強度の比を求め、この比率を 28 個のコントロール遺伝子の値で補正して、 \log_2 値に変換した。

3.5.3 実験結果及び考察

今回の実験で評価した化合物の中に、アガリクス抽出物の平均値とエストロゲンとの間の相関係数は 0.65 である (3 回それぞれの相関係数 $R=0.57$ 、 0.52 、 0.59) (図 2A 参照)。BFA の平均値はエストロゲンとの間に 0.69 の相関係数が得られた (3 回それぞれの相関係数 $R=0.73$ 、 0.66 、 0.64) (図 2B 参照)。それぞれ 3 回行った結果において、安定した相関係数が得られたことがわかった。

アガリクス抽出物の解析結果については、論文で発表した結果 ($R=0.84$ 、文献 10 参照) と比べて低い相関性が示した。その原因として、サンプルの長期保存による沈殿物を生じたため、溶液中の有効成分の濃度が下がったと考えられる。BFA は市販の精製化合物であるため、論文で発表した結果 ($R=0.61$ 、文献 11 参照) と似た相関性を示した。

これらの結果から、このマイクロアレイアッセイシステムを利用して、高い安定性と信頼性のデータを得ることができると考えられる。今後このオリゴ DNA チップアッセイシステムを用いて、多くの化学物質のエストロゲン活性を解析し、評価することができる。

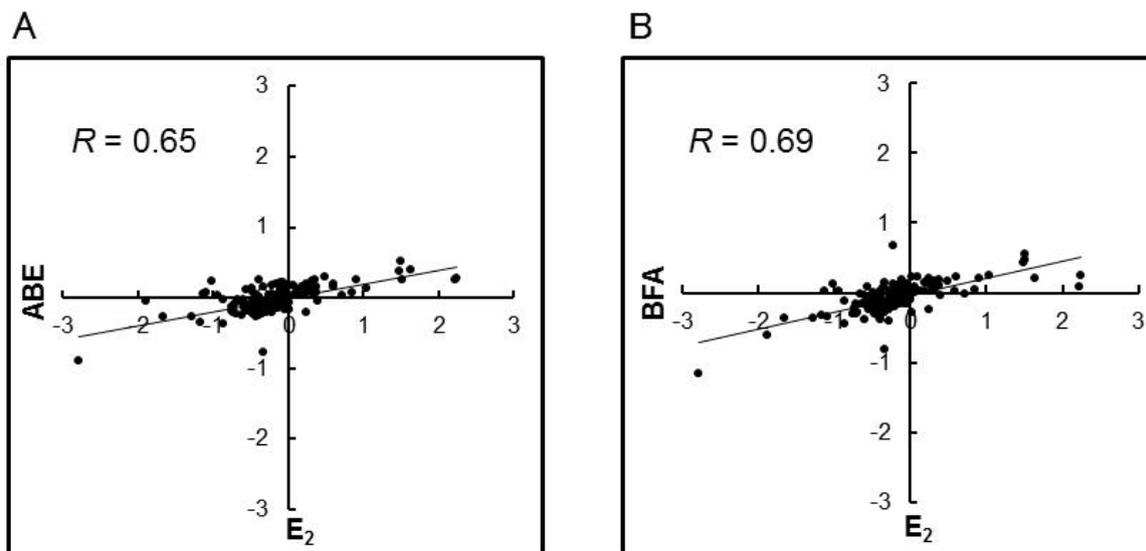


図 2. 各化合物の DNA マイクロアレイアッセイの結果とエストロゲンの結果との遺伝子発現プロファイルの相関解析。150 個のエストロゲン反応遺伝子を用いて、解析を行った。縦軸と横軸はシグナルの蛍光強度を \log_2 値で示している。

3.5.4 参考文献

1. Inoue, A., Yoshida, N., Omoto, Y., Oguchi, S., Yamori, T., Kiyama, R. and Hayashi, S. (2002) Development of cDNA microarray for expression profiling of estrogen-responsive genes. *J. Mol. Endocrinol.* 29, 175-192.
2. Terasaka, S., Aita, Y., Inoue, A., Hayashi, S., Nishigaki, M., Aoyagi K., Sasaki, H., Wada-Kiyama, Y., Sakuma, Y., Akaba, S., Tanaka, J., Sone, H., Yonemoto, J., Tanji, M. and Kiyama, R. (2004) Expression profiling of the estrogen responsive genes for evaluation of estrogen activity among natural estrogens and industrial chemicals using a customized DNA microarray. *Environ. Health Persp.* 112, 773-781.
3. Ise, R., Han, D., Takahashi, Y., Terasaka, S., Inoue, A., Tanji, M. and Kiyama, R. (2005) Expression Profiling of the Estrogen Responsive Genes in Response to Phytoestrogens Using a Customized DNA Microarray. *FEBS Lett.* 579, 1732-1740.
4. Terasaka, S., Inoue, A., Tanji, M. and Kiyama, R. (2006) Expression profiling of estrogen-responsive genes in breast cancer cells treated with alkylphenols, chlorinated phenols, parabens, or bis- and benzoylphenols for evaluation of estrogenic activity. *Toxicol. Lett.* 163, 130-141.
5. Dong, S., Inoue, A., Zhu, Y., Tanji, M. and Kiyama, R. (2007) Activation of rapid signaling pathways and the subsequent transcriptional regulation for the proliferation of breast cancer MCF-7 cells by the treatment with an extract of glycyrrhiza glabra root. *Food Chem. Toxicol.* 45, 2470-2478.
6. Parveen M, Inoue A, Ise R, Tanji, M. and Kiyama, R. (2008) Evaluation of estrogenic activity of phthalate esters by gene expression profiling using a focused microarray (EstrArray). *Environ. Toxicol. Chem.* 27, 1416-1425.

7. Parveen, M., Zhu Y. and Kiyama, R. (2009) Expression profiling of the genes responding to zearalenone and its analogues using estrogen-responsive genes. *FEBS Letters* 583, 2377-2384.
8. Dong, S. and Kiyama, R. (2009) Characterization of estrogenic activity of ginsenosides in MCF-7 cells using a customized DNA microarray. *Food Chem.* 113, 672-678.
9. Xu, Q., Hamada, T., Kiyama, R., Sakuma, Y. and Wada-Kiyama, Y. (2008) Site-specific regulation of gene expression by estrogen in the hypothalamus of adult female rats. *Neurosci. Letts.* 436, 35-39.
10. Dong, S., Furutani, Y., Suto, Y., et al. (2012) Estrogen-like activity and dual roles in cell signaling of an *Agaricus blazei* Murrill mycelia-dikaryon extract. *Microbiol. Res.* 167(4), 231-237.
11. Dong, S., Furutani, Y., Kimura, S., et al. (2013) Brefeldin A is an estrogenic, Erk1/2-activating component in the extract of *Agaricus blazei* mycelia. *J. Agric. Food Chem.* 61(1), 128-136.
12. Zhu, Y., Kitamura, K., Maruyama, A., Higashihara, T., Kiyama, R. (2012) Estrogenic activity of bio-degradation products of C-heavy oil revealed by gene-expression profiling using an oligo-DNA microarray system. *Environ. Pollut.* 168, 10-14.

4. 検討結果

4.1 標準化資料「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」

平成 24 年度の開発 WG 委員会の成果である標準化資料「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」を以下に掲載する。

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

まえがき

この文書は、工業標準化法第 3 条の規定に基づいて、日本工業標準調査会の審議を経て、厚生労働大臣及び経済産業大臣が公表した標準仕様書(TS)である。

この標準仕様書(TS)は、著作権法で保護対象となっている著作物である。

この標準仕様書(TS)の一部が、技術的性質をもつ特許権、出願公開後の特許出願に係る権利、実用新案権、又は出願公開後の実用新案登録出願に係る権利に抵触する可能性があることに注意を喚起する。厚生労働大臣、経済産業大臣及び日本工業標準調査会は、このような技術的性質をもつ特許権、出願公開後の特許出願、実用新案権、又は出願公開後の実用新案登録出願にかかわる確認について、責任をもたない。

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

A guidance for evaluation of medical diagnostic devices equipped with DNA microarrays

序文

この仕様書は、経済産業省から公表された「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）、及び、「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」（平成 24 年 8 月）に基づき、医療用診断装置としての DNA チップの評価を可能にする評価項目、評価法に関する指針を規定する。DNA チップは遺伝子の情報をもとにしてがんなどの疾患の診断の補助を行う次世代医療機器として開発が進んでおり、一部の疾患に関しては国内外においてすでに薬事承認例がある。近年は遺伝子発現解析用 DNA チップの開発が進んでおり、個別化医療の進展とともにその役割は益々拡大するものと期待されている。そこで、本仕様書は DNA チップを組み込んだ装置の医療への応用を目的とした場合の性能や安全性を評価する指標を規定し、その実用化の促進に資することを目的とする。

1. 適用範囲

この仕様書は、DNA チップを用いた医療用診断装置のうち遺伝子発現解析を利用するもの（以下“DNA チップを用いた医療用診断装置”という）の評価方法について規定する。

2. 引用規格

次に掲げる日本工業規格及び国際規格は、この仕様書に引用されることによって、この仕様書の規定の一部を構成する。これらの引用規格のうちで、西暦年を付記してあるものは、記載の年の版を適用し、その後の改正版（追補を含む。）には適用しない。西暦年の付記がない引用規格類は、その最新版（追補を含む。）を適用する。

JIS Q 13485 医療機器-品質マネジメントシステム-規制目的のための要求事項

ISO 17511:2003 対外診断用医薬品・医療機器-生物試料の定量測定-校正物質と管理物質の表示値の計量学的トレーサビリティ

IEC62304 医療機器ソフトウェア

3. 用語及び定義

この仕様書で用いる主な用語及び定義は、JIS Q 13485、ISO 17511:2003 及び IEC62304 によるほか、次による。

3.1 DNA チップ

DNA チップは DNA マイクロアレイとも呼ばれ、あらかじめ塩基配列の明らかな数万から数十万種類の 1 本鎖 DNA をスライドガラス、シリコンや樹脂などの基板あるいはビーズなどの表面上に高密度に配置した分析器具のこと。基板上に固定した DNA（プローブ）に対して、測定する検体から調製した DNA（ターゲット）或いは RNA をハイブリダイズすることで検体中の DNA あるいは RNA を定量する。DNA チップは、使用する目的により遺伝子型判定（ジェノタイピング）用と遺伝子発現解析用に大きく分かれる。遺伝子型判定用 DNA チップはウイルスや細胞のゲノム DNA/ RNA の変異や多型などを調べるために用いられ、CGH（Comparative Genomic Hybridization）解析や SNPs（Single Nucleotide Polymorphisms）解析用 DNA チップが開発されている。一方で、遺伝子発現解析用 DNA チップは、遺伝子の機能状態を分析するために遺伝子発現を測定する DNA チップで、細胞から抽出したメッセンジャーRNA（mRNA）を逆転写酵素で相補的 DNA（cDNA）或いは相補的 RNA（cRNA）に変換して DNA チップにハイブリダイズさせる。ターゲット DNA を様々な蛍光色素などで標識することにより簡便で複数のターゲット DNA を同時に定量する方法が開発されている。用途は、基礎研究だけでなく、がん細胞ゲノム DNA の変異解析や、薬物分解酵素の多型解析、病態解析のためのマーカー遺伝子の発現情報や細胞内シグナル伝達情報の取得など様々な利用法が開発されている。

4. 評価方法

DNA チップを用いた医療用診断機器の評価方法は、次による。また、DNA チップを用いた医療用診断装置の原理、構造等を附属書 A に示す。

4.1 他の発現解析手法との比較による評価

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。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承認済みの他の DNA チップ等を用いることができる。

4.2 データ解析及び解析ソフトに関する評価

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。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。

4.3 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について、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ることが望ましく、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
- ・試験所間での比較
- ・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。なお、一致率の基準としては、他の診断薬が存在する場合は正答率を一応の目安とする。

4.4 臨床性能試験

分析内およ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。その際に、以下の点に留意すること。

- ・実用での濃度に近い、複数の RNA 濃度における適切な試料を使用すること。
- ・検査現場で実際に用いられる検体（例えば血液、組織など）から処理すること。
- ・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を十分に検証すること。
- ・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。
- ・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。
- ・測定する試料の組成および RNA 濃度に近い陽性対照及び陰性対照を用いて調べること。

また、標準物質については附属書 B による。

4.5 判定アルゴリズム

DNA チップを用いた診断においては、複数遺伝子の発現パターンよりアルゴリズムで判定を行う。アルゴリズム作成に必要な検体数について規定はないが、アルゴリズムの検証のための臨床性能試験は、一般の既存の体外診断薬に関する基準に基づき、複数施設から収集したサンプルを用いた統計的有意差を示すデータの提出が要求される。ただし、患者数が限られている場合や、より

少ない症例数で有効性が十分に示される場合は、その科学的根拠に基づいて説明すること。

4.6 データの管理に関する評価

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。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。

4.7 判定に関するリスク評価

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。

4.8 安全性に関する評価

検体からの感染等の危険性に対する対策を十分に講じること。

附属書 A

（規定）

DNA チップを用いた医療診断用装置の原理、構造等

序文

この附属書は、DNA チップを用いた医療診断用装置の原理、構造等について規定する。

A.1 目的

遺伝子発現解析用 DNA チップを医療応用する場合に求められる要件を示し、その実用化の促進に資することを目的とする。

A.2 原理と構造

A.2.1 RNA の検出原理

サンプルの調製方法、標識方法、検出方法などについて詳細に検討する。

A.2.1.1 サンプル調製方法

・cDNA 法：mRNA を逆転写反応して得られた cDNA をそのままハイブリダイゼーション用のサンプルとする方法。

・cRNA (aRNA) 法：mRNA の逆転写とインビトロ転写反応を組み合わせた、RNA 増幅を含むサンプル調製方法。

A.2.1.2 標識方法

- ・直接標識法：cDNA 合成あるいは cRNA (aRNA) 合成時に、蛍光色素などで標識された核酸を直接取り込ませることによって標識する方法。
- ・間接標識法：cDNA 合成あるいは cRNA (aRNA) 合成時に、Digoxigenin などのハプテンやビオチン標識された核酸を取り込ませ、後から蛍光色素などと結合または置き換えることで標識する方法。

A.2.1.3 検出方法

- ・1色法：ターゲットサンプル 1 とターゲットサンプル 2 をどちらも同じ蛍光色素などで標識し、それぞれ別々の DNA チップでハイブリダイゼーション反応を行う方法。
- ・2色法：ターゲットサンプル 1 とターゲットサンプル 2 をそれぞれ別々の蛍光色素などで標識し、サンプルを混合後、1枚の DNA チップでハイブリダイゼーション反応を行う方法。

A.2.2 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。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。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。

A.3 方法

A.3.1 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、特に検体採取後の処理、保存方法、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。

A.3.2 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、測定機構、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 (附属書 B 参照) 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。

A.4 特異性、感度・ダイナミックレンジ及び再現性

A.4.1 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。

A.4.2 感度・ダイナミックレンジ

標準物質などを用いて、DNA チップ及び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。

A.4.3 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。

- a) 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。
- b) 検体は、複数の施設から収集すること。
- c) 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。
- d) 複数の製品ロットを使用すること。

A.4.4 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。各対照、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。

A.4.5 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。

A.5 必要とする検体・サンプル、サンプルの前処理、保存、試薬等

A.5.1 検体・サンプル

検体中の RNA は検体採取直後から分解が始まることを十分認識した対処が必要である。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、採取量及び採取直後の処置について検討すること。また検体の管理・保管方法について検討すること。

A.5.2 サンプルの前処理

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。また、評価に使用するサンプルに対しては、前処理が適切に行われたか標準物質などを用いて確認すること。

A.5.3 サンプルの保存

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。また、評価に使用する検体やサンプルに対しては、保存が適切に行われていたか標準物質などを用いて確認すること。

A.5.4 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。

A.5.5 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。

A.5.6 自動化

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。

A.6 ソフトウェア

A.6.1 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。

A.6.2 判定アルゴリズムの原理と概要

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。

A.7 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。

A.8 品質管理

A.8.1 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。

A.8.2 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。

附属書 B

（規定）

標準物質

序文

この附属書は、仕様書における有意性の試験に関する評価に用いる標準物質について規定する。

B.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。

B.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。

B.2.1 標準物質の選定

a) 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。

b) 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。

B.2.2 標準物質の管理

a) 品質管理

標準物質は選定時に DNA シークエ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相同性を担保すること。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こと。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。

b) 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 シークエンシング法、質量分析（TOF-MS）、HPLC や電気泳動法によって確認すること。

c) 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。

B.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 Program¹⁾ 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管理業務に含めるものとする。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標準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。

5. 平成 24 度の総括と今後の展望

5.1. 平成 24 度の総括

平成 24 度、本事業では合計 3 回の開発ワーキンググループ委員会を開催し、遺伝子発現解析用 DNA チップに関する標準化資料の作成を進めた。遺伝子診断用 DNA チップに関する最新情報を得るために、特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアムの福島達伸氏（三菱レイヨン株式会社）による国内外の開発動向に関する話題提供（「遺伝子発現解析用 DNA チップ開発状況 及び標準化動向調査 今年度調査概要と予備調査について」：「3.2.1 話題提供（1）」項参照）と、東洋鋼鉄株式会社の岡村浩委員による話題提供（「ジーンシリコン及び専用蛍光検出器用いた遺伝子診断～ダイヤモンドライクカーボンのバイオチップへの応用～」：「3.2.2 話題提供（2）」項参照）及び、九州大学の久原哲委員による話題提供（「がんワクチンゲノミクスに基づくがんワクチン適格性予測診断キット及びがんワクチン副作用診断キットの開発：サブテーマ テーラーメイドがんワクチン療法適格性予測診断キット開発」：「3.2.3 話題提供（3）」項参照）と、事務局による「本年度 DNA チップ開発ガイドライン事業の説明」（第 1 回開発ワーキンググループ委員会：参考資料「1. 本年度ガイドライン事業の説明資料」及び「2. 本年度 DNA チップ開発ガイドライン事業の説明資料」参照）を行なった。さらに、詳細な情報を得るために、バイオチップコンソーシアム（JMAC）に調査を委託し（「3.3 委託調査」項参照）、遺伝子発現解析用 DNA チップに関する企業ヒアリングによりその必要性や各国のガイドラインや国際標準などとの関係について最新情報を得た。また、本年度ガイドライン策定に必要な情報として、SPIDIA ニュースレターと「ISO/TS/P 231 関連資料」の翻訳資料を作成した（「3.4 欧米における DNA チップ関係の規制及び報告書」項参照）。また、DNA チップに関するアプリケーションと信頼性の評価例をいくつかの化学物質について試験した結果を実証試験例として示した（「3.5 DNA チップに関する実証試験」項参照）。

話題提供に関しては、「3.2 話題提供」にまとめたので参照されたい。事務局によるガイドラインの説明は参考資料にまとめた（「参考資料」参照）。バイオチップコンソーシアムが行った調査は「3.3 委託調査」にまとめた。なかでも重要と考えられる、EU/SPIDIA の動向、FDA/MAQC-III の動向及び ISO 新 TC の設立動向は、今後の DNA チップに関する標準化に重要に関わるので、以下にまとめる。

【EU/SPIDIA の動向】

SPIDIA（Standardization and improvement of Pre-analytical procedures for In vitro DIAgnostics）は、欧州共同体（EU）において、ヨーロッパ域内で共通の臨床サンプルの採取、取扱い、輸送、処理、保管など前処理（プレアナリシス）段階での品質保証のためのガイドラインを作成することを目指して 2007 年にスタートした。臨床検査の現場で起こる問題の 60-70%がプレアナリシス段階にあるとされている。このため、プレアナリシスの標準化を進めるために、ヨーロッパの 7 公的研究機関、8 企業及び標準化委員会（European Committee for Standardization：CEN）がコンソーシアムを結成し、SPIDIA プロジェクトが発足した。コーディネーター役は大手試薬メーカーのキアゲン社が務めている。プロジェクト期間は、2008 年 10 月から 4 年間とされていたが、2013 年 3 月まで延長された。主な取組内容は、（1）体外診断用前処理の品質保証スキーム・ガイドライン

の確立、(2) 組織、血液サンプルの安定化をはじめとする技術革新、(3) 管理面、倫理面における情報の流通、コンプライアンス確立、の3点である。

また、本事業において、SPIDIA 事務局に対して行ったヒアリングにより、以下の点が明らかになった（バイオチップコンソーシアム報告書による）。まず、2012 年の主な成果として、ヨーロッパ各国のラボが参加し、血液から RNA を抽出した際の品質を相互に比較し、キアゲン社の採血管 PAXgene を用いて調製した RNA の品質が上回っていることを示した。この結果は、欧州規格委員会（CEN）の TC140 において、NWIP（New Work Item Proposal）として承認され、今後、同委員会の中で、文書化を行う予定である。当初は、Technical Report として 2013 年 4～6 月頃を目処に原案が作成されるが、CEN 承認には、3～5 年掛かる。

また、血液 RNA リングトライアルでは RNA 品質管理のパラメーターを探索した。ヨーロッパ全域の多施設ラボで血液採取、運搬による RNA 品質への影響を IL1B、IL8、FOS、GAPDH の遺伝子発現をもとに検証した。

【FDA/MAQC-III の動向】

FDA が主導している MAQC-III は、SEQC（sequencing quality control）として次世代シーケンサーの技術性能を評価するために実施している。具体的には、シーケンサー同士のデータ互換性及び RNA-seq データ（遺伝子発現のシーケンス解析）とマイクロアレイのデータ比較を行っている。これらの成果をもとに、FDA が薬事承認を与えるときのガイドラインをまとめる。個人化医療のためのトランスレーショナル・レギュラトリーサイエンス促進に向けて、マイクロアレイに続き、次世代シーケンサーの互換性、性能評価を行っている。今後開始される MAQC-IV では、副作用の予測と患者個別の薬物／タンパク質のインタラクトーム（相互作用）の解析を進める予定である。

【ISO 新 TC の設立動向】

ISO においてバイオテクノロジー分野を横断的に扱う TC を起ち上げる動きがあり、ドイツ規格委員会（DIN）が設立提案書を ISO 事務局へ提出した（2012 年 7 月）。全 29 国の投票結果は賛成 23 国、反対 2 国、棄権 4 国であったため、2013 年中に設立する見込みである。事務局は DIN が務める。日本は、日本工業標準調査会（JISC）を通じて、賛成票を投じた。これに対し、米国国家規格協会（ANSI）は反対の立場を表明しており、米国対各国の構図になっている。本 TC では、用語の定義・測定法・分析、診断法・コンピューターツール（バイオインフォマティクス）・バイオサンプル、バイオバンク・バイオリクターを対象とし、バイオセーフティ・マネジメントシステム、生物学的製剤のリスクマネジメント、法医科学は除外される。

これらの情報をもとに、平成 24 年度の開発ワーキンググループ委員会では、「測定装置」、「評価法」、「標準物質」に分けて標準化項目について検討し、その結果を JIS の TS のフォーマットを用いてまとめた（図「遺伝子発現解析用 DNA チップに関する標準化資料」及び「4.2 標準化資料」項参照）。

遺伝子発現解析用DNAチップに関する標準化資料

標準化資料 「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」

本年度成果

1. 適用範囲	A.4 特異性、感度、ダイナミックレンジ及び再現性
2. 引用規格	A.4.1 特異性
3. 用語及び定義	A.4.2 感度・ダイナミックレンジ
4. 評価方法	A.4.3 再現性
4.1 他の発現解析手法との比較による評価	A.4.4 検査の品質管理
4.2 データ解析及び解析ソフトに関する評価	A.4.5 その他、性能特性に影響する要因
4.3 妥当性の確認	A.5 必要とする検体・サンプル、サンプルの前処理・保存、試薬等
4.4 臨床性能試験	A.5.1 検体・サンプル
4.5 判定アルゴリズム	A.5.2 サンプルの前処理
4.6 データの管理に関する評価	A.5.3 サンプルの保存
4.7 判定に関するリスク評価	A.5.4 試薬
4.8 安全性に関する評価	A.5.5 試薬の保存性・安全性
附属書A DNAチップを用いた医療診断装置の原理、構造等	A.5.6 自動化
A.1 一般	A.6 ソフトウェア
A.2 原理と構造	A.6.1 装置を構成するソフトウェアの概要
A.2.1 RNAの検出原理	A.6.2 判定アルゴリズムの原理と概要
A.2.1.1 サンプル調製方法	A.7 データ処理
A.2.1.2 標識方法	A.8 品質管理
A.2.1.3 検出方法	A.8.1 DNAチップ
A.2.2 チップと装置の構造	A.8.2 検査装置
A.3 方法	附属書B 標準物質
A.3.1 検出の概要	B.1 目的
A.3.2 装置の機能	B.2 標準物質に求められる要件
	B.2.1 標準物質の選定
	B.2.2 標準物質の管理
	B.2.3 標準物質の入手

- ・評価法を中心にまとめた
- ・国際規格への提案を視野に入れた修正
- ・引用規格など前例を記載

5.2. 今後の展望

本事業で得られたガイドライン案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）に提言として提出され、検討された（平成25年3月4日、第12回合同検討会）。

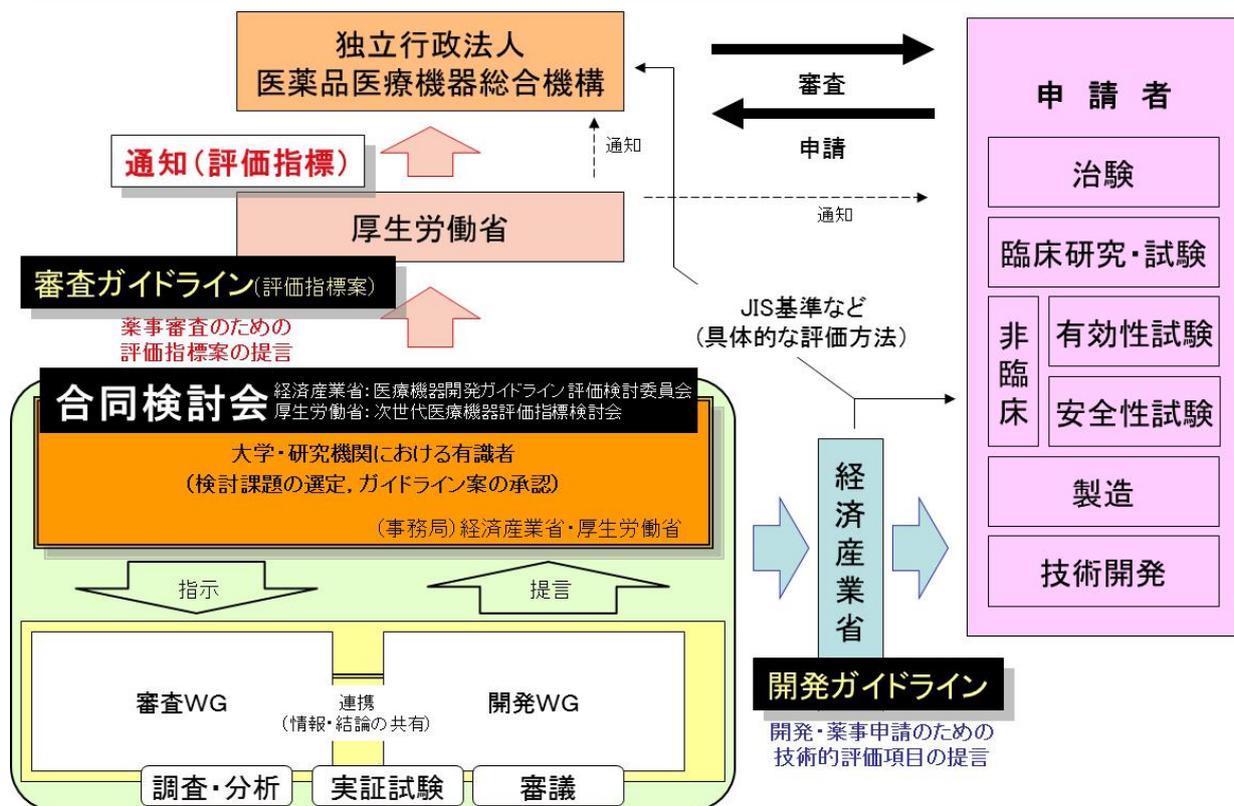
本事業の成果は、それぞれの省において以下の様な形で公表・活用される予定である（図「次世代医療機器に対する開発ガイドラインと評価指標」参照）。

- (1) ガイドラインの公表。
- (2) 評価指標などの通知の発出。
- (3) JIS などの標準の検討。

これらのガイドライン・評価指標などが、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。

平成24年度は、本事業において、ガイドラインの普及活動として標準化資料の作成を行った。標準化資料のフォーマットとしてはJISの標準仕様書（TS）を用いたが、単にJIS化を進めるだけでなく、国際標準化を志向した標準化資料を目指した。今後はISOの新TCなどにおいて本資料が参考となり遺伝子診断用DNAチップの標準化が進められることを期待したい。また、テーラード医療機器としてはDNAチップ以外の遺伝子診断装置が存在していることから、本事業の成果が遺伝子診断装置やその検体調製装置など、多くの関連する医療機器にも活用されることを期待したい。

次世代医療機器に対する開発ガイドラインと評価指標



なお最後になるが、本報告書にまとめたような成果を得ることができたのは開発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無しには本事業は達成できなかった。ここに感謝したい。

V-7 画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）

1. 当該技術分野の現状

コンピュータで画像診断を支援するという基礎研究は1960年代には始まっており、当時は「自動診断」というネーミングが使われていた。胸部単純X線写真や胃二重造影写真の分野を中心に、欧米に負けず本邦から世界をリードするすばらしい多くの学術的な研究成果が発信されてきた。

一方、実用化面では、1998年、世界最初のコンピュータ支援検出／診断（computer-aided detection/diagnosis; CAD）装置として、マンモグラフィCAD装置が米国のFDA（Food and Drug Administration, アメリカ食品医薬品局）の認可を得て発売されており、すでに10年以上の年月が経過している。現在の米国では、乳がん検診において年間3800万人の対象患者の半数以上はこのCAD装置を用いて診断されると推定されている（販売台数は1万台規模）。マンモグラフィCAD装置に続いて、胸部単純X線写真、肺CT、大腸CTコロノスコピー、乳房MR、前立腺MR、乳房超音波の領域でFDAの認可を得てCAD装置もしくはそれに類する商品（後者の3例はどちらかというコンピュータ支援診断の範疇になる）が商用化されている。

本邦では、残念ながら薬事承認された商品はいまだにマンモグラフィCAD装置のみという現状であり、販売総数はいまだに100台未満と想定される。そのため、商用のCAD装置を使った臨床評価に関する論文も、皆無に近いと言っても過言ではない。世界をリードできる技術力を古くから有しているにも関わらず、商用面でも学術的な臨床評価の面でも世界に大きな遅れをとってしまったのは、誠に残念な限りである。その理由の一つとして、本邦には薬事承認のための定まったガイドラインがこれまでになく、開発したシステムが認証を経て製造販売に至らず、不必要な時間と費用を要していることが挙げられる。米国では2009年10月に、FDAにおける審査基準の見直しにあわせて、コンピュータ支援検出としてのCAD装置の承認基準も厳しく設定されたために、CAD開発に対する企業の意欲を大きく減退させ、その普及も大きく遅らせている悪因になっている。本邦ではそのようなことが起きないように、CADの本質を見極めたガイドラインの策定が関連する工業界から渴望されており、本開発WG委員会で協議を重ねてきた次第である。

円滑な開発及び薬事申請のために活用できるガイドラインの策定により、より多くの商用化CAD装置が出現し、次の10年でCAD装置の商用化が活況を呈するような状況が到来し、世界をリードするようになることを願ってやまない。

2. 当該技術分野におけるガイドライン策定の意義

1998年、世界に先駆けて医療機器として米国FDAに認可されたマンモグラフィCAD (Computer-Aided Detection/Diagnosis) 装置は、検診に保険適用が認められたことも加わって普及が目覚ましい。既に1万台を超えるCAD装置が臨床に使用され、医師の診断支援のツールとして高い評価が得られている。最近では乳房以外の部位に対応したCADソフトウェアの実用化が進むのに伴い、米国FDAがCADソフトウェア用のガイドラインを策定し、CADソフトウェアを開発する大学や企業の研究機関へのサービスを提供している。

一方、日本における医療機器のイノベーションとしての代表的な技術の一環に位置づけられているCAD装置は、診断医から高い評価を得ていながら、米国に対して約10年も市場導入が遅れているとみられている。2010年12月の時点で国内でのマンモグラフィCAD装置の導入施設が100に達しない状況である。2000年1月31日にフィルムマンモグラフィCAD装置が薬事承認されたが、画質・その他の要因であまり普及していない。その後、2007年4月9日にデジタルマンモグラフィCAD装置が、また2007年12月4日および2010年3月17日、2010年5月21日に国内企業がマンモグラフィCAD装置の薬事認可を取得したのみである。このように、CAD装置に関する薬事承認事例がまだ5件(2011年3月現在)と非常に少ない理由として、日本国内ではソフトウェアに関する薬事法での取扱いが不明確な状況の中、CAD装置の定義が定まっていない実情が挙げられる。また、これまでの承認事例ではCAD装置の薬事承認申請期間が約3年と時間がかかっており、薬事認可を取得した段階ではソフトウェアが陳腐化してしまっているという問題もある。その上、ソフトウェアの開発費と薬事申請に多額の経費がかかるために、中小企業はもちろんのこと大企業でも医療機器としてのCAD装置の商品化を躊躇しているという現状である。

しかし、このような厳しい状況にあるにも関わらず、各大学の研究室や医療機器関連企業及びソフトウェアベンチャー企業等の研究開発部門では、将来性を見越して新たなCAD装置の開発を試みている。X線撮影装置やX-CT、USI、MRI、PET/CT、眼底カメラ、及びカプセル内視鏡などの様々な装置に対応し、また対象部位においても、これまでの乳房から肺、大腸、肝臓、膵臓、脳神経、前立腺、歯科パノラマ、病理など、多岐にわたったCAD装置の研究・開発が進められている。

これらの実情を鑑み、さらに日本の医療機器産業の活性化を考慮し、当開発ワーキンググループ(WG)委員会では、各企業がCAD装置を医療機器市場に早急に導入できるよう、製品開発と薬事申請を行ないやすくすることを目的として本ガイドラインを策定することとした。本ガイドラインでは、医療機器としての価値を認められているCAD装置としての効果・効能を謳える「CADソフトウェア+ハードウェア」のシステムだけでなく、ソフトウェアの単独医療機器が将来的に設定された場合を想定して「CADソフトウェア」も念頭において検討されている。

本開発WGでは、CAD装置を「コンピュータ検出支援 (CADe : Computer Aided Detection)」、 「コンピュータ診断支援 (CADx : Computer Aided Diagnosis)」に分類し、今年度は、CADxに関して開発ガイドラインの策定を目的に活動を行った。

3. ガイドラインの検討過程

CADx（コンピュータ診断支援）ソフトウェアを開発するために必要な評価方法などを技術的に規定することを目的に、国内の専門家を委員とする開発ワーキンググループ委員会を設置し、委員会を4回（10月16日、12月14日、1月22日、2月27日）開催して、種々の検討を行った。その過程における議論を踏まえ、CADxの技術的評価のための開発ガイドラインをまとめた。

3.1 画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）開発WG委員会概要

3.1.1 第1回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時: 平成24年10月16日(火) 17:00~19:30

(2) 配布資料

資料 1-1: 開発WG委員名簿

資料 1-2: 事業の概要

資料 1-3: CADに関連して策定すべきガイドラインの全体構成(案)

資料 1-4: 開発ガイドライン「コンピュータ診断支援装置の性能評価」(案)

参考資料 1-1: 用語の使い方

参考資料 1-2: 三者協議事項 (Bulletin) 201202号

(3) 出席者

委員: 小畑 秀文、安藤 裕、清水 昭伸、中田 典生、縄野 繁、仁木 登、
藤田 広志、横井 英人、加野 亜紀子、早乙女 滋、古川 浩、諸岡 直樹

経済産業省: 村上 一徳、苗倉 力、細川 尚紀

事務局: 本間 一弘、坂無 英徳、山岸正裕(産業技術総合研究所)

(4) 議事概要

①委員及び出席者の紹介

今年度から新たに加わっていただいた加野委員(コニカミノルタエムジー)と早乙女委員(富士フイルム)が紹介された。

②挨拶

経済産業省より、本事業の意義や本委員会への期待についてご挨拶いただいた。

③座長の選出

全委員の賛成に基づき、小畑委員を座長に選出した。

④事業の概要

事務局から、事業の位置付け、概要、経緯について説明がなされた。

⑤開発ガイドライン「コンピュータ診断支援装置の性能評価」(案)の審議

- ▶ 本年度の基本方針として、昨年度までの検討のまとめである資料1-4をベースに議論を深め、改訂を進めることになった。またその際、現在は存在しないが将来的に実用化されるであろう様々なCADxや、X線以外の画像・モダリティを広くカバー

できる内容となることに留意することとした。

- 以下、資料 1-4 に付されたコメントについて個別に議論した：
- コメント 1
 - ◇ 「（通常の診療において撮影する際の条件と比較して）特に留意点があれば」撮影条件について記述する、という主旨となるように修正する。
- コメント 2&3
 - ◇ 「『開発時』において使用した画像の正解」ではなく『性能評価』に修正する。
 - ◇ 薬事申請書への記載が義務であるかのように誤解されることを避けるため、「正解の『明示』」ではなく『明確化』に修正する。
 - ◇ 科学的根拠に基づいて収集されたデータを用いて正しく機器開発が行われなければならない、という主旨が明確に伝わるような文章を、清水委員が作成する。
- コメント 4
 - ◇ 性能について薬事申請者が示したい有意差を統計的検定で示すために十分な数のデータを用意する、という主旨に修正する。
- コメント 5
 - ◇ §3.2 との記載内容の重複を避けるため、§3.1(1)は全削除する。
- コメント 6
 - ◇ 客観性のある性能評価に必要な症例数は、予想される性能差から統計的に規定されるため、必要数を明記することはできないので、具体的な説明は行わない。
 - 「開発時の性能評価」と「薬事申請の性能評価」について
 - ◇ 企業における開発時の性能評価では、製品企画の意図に応じて、敢えて偏った症例を集めて実験を行うことがある。
 - ◇ 薬事審査申請書には、申請者が示したい性能を客観的に証明できるデータを記載する必要があり、審査側が記載方法を示してくれる事はない。
 - ◇ 本ガイドラインにおいて、「機器開発のための性能評価」と「薬事申請のための性能評価」との混同を避けるように記載すべき。
 - ◇ 昨年度に検討したガイドライン案は、「機器開発のために必要なこと」と「薬事申請のために必要なこと」が混乱しているので、全体構成を見直す。
 - ◇ 修正目次案と各セクションの担当者の決定は座長に一任し、担当者は昨年度に作ったガイドライン案の文章を活用しながら執筆する。

⑥ 「臨床データ収集法及び DB の構築」に関する開発ガイドライン化の審議

- 事務局からの趣旨説明：
 - ◇ 企業のデータ収集コストを軽減するための方策を検討していただき、本委員会からの提言として報告書にまとめたい。たとえば、然るべき機関による開発用データベースの公開や、複数機関間でデータベースを共有するための統一仕様の策定など。
- 主な意見：
 - ◇ CAD は各社各様に進化するモダリティと一体化しているので、一つの仕様に基づくデータであらゆる CAD を評価するのは難しい。

- ◇ 他社のデータベースを、対価を払って利用できないか？
- ◇ 「準認可」された CAD を臨床現場で試用可能にするルール作りは可能か？
- ◇ がんセンターなどにデータを集約できないか？

(5) 次回以降の委員会開催日について

- 第 1 回開催を予定していた 11/20 は座長の出張と重なったため、日程を再調整する。
- 第 3 回は 1 月開催も視野に入れて日程調整する。

3.1.2 第 2 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時: 平成 24 年 12 月 14 日 (金) 17:00~19:25

(2) 配布資料

- 資料 2-1: 第 1 回開発 WG 委員会 議事録 (案)
- 資料 2-2: H24 画像診断分野開発 WG 委員名簿 (修正版)
- 資料 2-3: 開発ガイドライン「コンピュータ診断支援装置の性能評価」(案)
- 参考資料 2-1: コンピュータ診断支援装置に関する評価指標

(3) 出席者

- 委員: 小畑 秀文、安藤 裕、清水 昭伸、縄野 繁、仁木 登、藤田 広志、
横井 英人、加野 亜紀子、早乙女 滋、古川 浩、諸岡 直樹
- 経済産業省: 村上 一徳、苗倉 力、古谷 全都
- NEDO: 平林 集
- 医薬品医療機器総合機構: 今川 邦樹
- 事務局: 本間 一弘、山岸 正裕 (産業技術総合研究所)

(4) 議事概要

- ① 開発ガイドライン「コンピュータ診断支援装置の性能評価」(案) の審議
 - ・コンピュータ診断支援装置 (CADx) に関する開発ガイドライン (案) に関して審議した。開発ガイドラインの骨子は、CADx の開発から薬事申請の流れに即し、開発段階、非臨床試験、臨床試験において必要なデータや評価試験などを規定する。必要に応じて内容を解説し、先に策定された評価指標 (コンピュータ診断支援装置、平成 23 年 12 月 7 日、薬食機発 2107 第 1 号 (別添 3)) を引用する。
 - ・CADx は、ソフトウェア単独と当該ソフトウェアをハードウェアに搭載した 2 つの形態を考慮する。
- ② 次回の開発 WG を 1 月 22 日に開催し、開発ガイドライン「コンピュータ診断支援装置の性能評価」(案) を取り纏める。

(5)今後の予定

- 第3回開発WG委員会を平成24年1月22日(火)17:00-19:00に開催する。
- 第3回開発WG委員会時に第4回の開催を決定する。

3.1.3 第3回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時: 平成25年1月22日(火)17:00~19:00

(2) 配布資料

資料3-1: 第2回開発WG委員会 議事録(案)

資料3-2: 開発ガイドライン「コンピュータ診断支援装置の性能評価」(案)

資料3-3: H24年度報告書骨子(案)

(3) 出席者

委員: 小畑 秀文、安藤 裕、清水 昭伸、縄野 繁、中田 典生、仁木 登、
藤田 広志、横井 英人、加野 亜紀子、早乙女 滋、古川 浩、諸岡 直樹
経済産業省: 村上 一徳、苗倉 力
NEDO: 平林 集
医薬品医療機器総合機構: 今川 邦樹
事務局: 本間 一弘、坂無 英徳(産業技術総合研究所)

(4) 議事概要

① 前回議事録の確認

前回議事録(資料3-1)について修正なしで承認された。

② 開発ガイドライン「コンピュータ診断支援装置の性能評価」の審議

資料3-2に基づいて、「コンピュータ診断支援装置の性能評価」ガイドラインの内容について審議した。座長から各委員に対して、下記の議論を踏まえて事務局が作成する修正案を精査する。

- §2(定義と用途)の表現の読みやすさについて議論され、座長が検討した修正案を事務局が取りまとめることとなった。
- §3(適用範囲)に関して座長から提示された修正文案について、委員からの反対意見はなく、承認された。
進行度などの連続値や類似症例の検索結果などのみを出力するソフトウェアはCADxに含めないことの是非についても議論されたが、科学技術の発展や関連学会等での議論が十分でない現状を鑑み、文案のままとすることにした。
- §4.1(QMS)の文案について承認され、以下のような議論も行われた:
 - 医療用ソフトウェアに対して欧米で適用が求められつつあるIEC 62304について、日本でも適用すべきであると本委員会から打ち出してはどうか。医療用ソ

- ソフトウェアの輸出入などには国際的な整合性を考慮しなければならないので、日本として IEC 62304 の適用を推進しておくべきではないか。
- ⇒ IEC 62304 への対応は、今後必要となることは認識しているが、現時点では法的には求められておらず、他にも適用すべき規格があるため、「推奨する」という表現に留めた。
 - ⇒ ソフトウェア単体への適用を考えると必ずしも IEC 62304 では十分ではないが、そのような趣旨の文章をガイドラインに盛り込むことは適切ではない。
 - ⇒ 数年後に本 WG 委員会のメンバーを入れ替えて、再検討してみてもどうか。
 - §4 (基礎的事項) と §4.3 (市販後における製品管理の概要) の文章について、座長より示された修正案が承認された。
 - §4.3.3 (学習機能付き CADx の扱い) において、学習機能付き CADx の扱いについて現時点では本ガイドラインには含めないことを明記することにした。
 - §4.2 (実施すべき試験と設定根拠) は文案のまま承認された。
 - §4.4 (性能評価の概要) に関して、用語「EMC」の説明を補足することとなり、それ以外は文案のまま承認された。
 - §5 (評価手法および留意事項) に関して、以下のような議論が行われた。
 - §5.3.1 (臨床画像を使用しない場合) のすぐ上に、「臨床データを収集しなければならない場合と臨床データを新たに収集しなくてよい場合について詳細に記載」とあるが、これは何か？
 - ⇒ 前回の議論の時に指摘を受けたので、Appendix にまとめて記載し、§5.3 の末尾から引用するようにしたので、ここの記述は削除してよい。
 - §5.3.2 (臨床画像を使用する場合) 中の表現「～しても構わない」は「～できる」に修正する。
 - §5.1 (安全性・品質管理) に関する前回委員会での議論の結果に従い、ソフトウェア単独で扱われる場合も想定して表 4 のように整理し直した。
 - §6 (関連資料) は案文のまま承認された。
 - Appendix について、以下のような議論が行われた：
 - CAD の性能評価法に関して、誤り率に基づく方法に関する記述を削除し、ROC のみに限定した結果、両者の使い分けに関する説明も不要になったため、これも削除した。
 - データ収集する施設数について、CADE のガイドラインでは「2施設以上」と明記していたが、本ガイドラインでは全く記載がない。検討する必要がある。
 - ⇒ 開発 WG としては、「同一であることを科学的に示せば、単一の医療機関で収集されたデータを用いても問題はない」と判断する。
 - ⇒ データ数は非常に重要な問題なので本文に記載する。
 - ⇒ Appendix 「性能評価に対して収集しなければならないデータ数」は削除する。
 - ⇒ ここで、「統計的に十分な数」は、ROC に関する文献を引用する。

③開発ガイドライン「コンピュータ検出支援装置の性能評価」の改訂について

以前に策定した CADe 性能評価ガイドラインの改定を検討する。

④開発ガイドラインの普及活動について

品質管理、CADe 性能評価、CADx 性能評価の 3 つのガイドラインについて、以下のよ
うな成果普及案が事務局より示され、次回委員会での議論が要請された：

- (1) 標準的なデータの仕様検討
- (2) ガイドブックの出版や講習会等の開催
- (3) 開発用データの共有

これについて、下記のような議論が行われた：

(1)について

- ⇒ ベンチャー企業のような機動的に動ける民間企業がゼロから作り上げるケース
と、政府主導で標準を作るケースが考えられる。
- ⇒ CAD の製造販売を活性化する手段となり得るので検討して欲しい。

(2)について

- ⇒ PMDA との情報共有を図るべきである。
- ⇒ 企業に対する啓発は重要であり、講習会等を開催すべきである。

(5)今後の予定

第 4 回開発 WG 委員会を平成 25 年 2 月 27 日（水）に開催する。

3.1.4 第 4 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時: 平成 25 年 2 月 27 日（水）17:00～20:00

(2) 配布資料

資料 4-1：第 3 回開発 WG 委員会 議事録（案）

資料 4-2：開発ガイドライン「コンピュータ診断支援装置の性能評価」（案）

資料 4-3：H24 年度報告書（案）

参考資料 4-1：第 12 回合同検討会資料

(3) 出席者

委員：小畑 秀文、椎名 毅、清水 昭伸、縄野 繁、仁木 登、
藤田 広志、加野 亜紀子、早乙女 滋、古川 浩、諸岡 直樹

経済産業省：早川 貴之

医薬品医療機器総合機構：今川 邦樹

事務局：本間 一弘、坂無 英徳（産業技術総合研究所）

(4) 議事概要

① 前回議事録の確認

前回議事録（資料 4-1）について修正すべき点など確認および報告が、事務局より各委員へ要請された。

② 開発ガイドライン「コンピュータ診断支援装置の性能評価項目」の審議

資料 4-2 に基づいて、開発ガイドライン「コンピュータ診断支援装置の性能評価項目」の内容について審議した。下記の議論を踏まえて事務局および各担当委員が修正案を作成した後、委員全員で内容確認することとなった。

- §1（本ガイドラインの目的）に対するコメントについて議論され、修正をせず原文のまま承認された。
- §2（定義と用途）に付されたコメントに関して、「CADx を自動診断として使用することはできない」ことの根拠や理由をどのように記述するか議論され、その結果に基づいて文案を事務局が作成する事になった。
- §3（適用範囲）における「悪性度や進行度などの連続値...のみを出力するものは本ガイドラインの対象に加えない」という文言の是非について意見が交わされた。清水委員が取りまとめて、修正文案を作成することとなった。
- §4.1（QMS）について、文案のまま承認された。
- §4.2（実施すべき試験と設定根拠）において、読みやすさを鑑みて「CAD 装置は患者に直接接することがないので、性能評価においては特定の患者のデータである必要はない。したがって、」の部分を削除することにした。
- §4.3（市販後における製品管理の概要）は、文案のまま承認された。
- §4.4（性能評価の概要）の冒頭 2 段落の内容について議論された。第 2 段落と同様の内容に関する記述が §4.4.1 にあるため、これを削除することとした。
- §4.4.1（性能評価の概要）における、承認を受けようとする CADx の性能が満たすべき条件について意見が交わされた。3 つの条件のうち、2 番目は削除し、3 番目についても補足説明を加える方針で、清水委員が文案を検討することとなった。
- §4.4.1（性能評価の概要）の「臨床試験の際の施設数や医師数は...1 施設 1 名でも良い」という記述において、「や医師数」と「1 名」を削除することとした。
- §5（評価手法および留意事項）に関して、§5.5 の内容は報告書の中で記載することとなった。
- 関連資料の引用について、本文中では発行年を記載せず、§6 において記載することとした。

③ 平成 24 年度報告書（案）について

事務局より報告書案の概要について説明があり、小畑座長に対して総括に関する文章の作成、委員全員に対して付属書類の検討が依頼された。また、委員から幾つかの校正ミスが指摘された。

④ 英訳版ガイドラインについて

討議資料 4-4 に基づき、英訳版ガイドラインに対する委員からのコメントについて議

論した。「Analytical algorithm」を「Algorithm for Analysis」に変更することとなった。

⑤開発ガイドライン「CADE の性能評価項目」の改訂について

開発ガイドライン「CADE の性能評価項目」の改訂について検討するにあたって、本年度に策定した CADx ガイドラインの「CADx」を「CADE」に置き換えるだけでも齟齬が生じないかどうかを検討した。下記の方針に基づいて、事務局が CADE ガイドラインの改訂案を作成し、内容について各委員が吟味することとなった：

- 提示があった対照表に従って、CADx ガイドラインにおける「CADx」を「CADE」に置き換える。
- ただし、統計的な説明に関する内容は削除する。

3.2 CAD ソフトウェアの性能評価に関する実証試験

3.2.1 実験目的および実験方法

3.2.1.1 実験目的

産業技術総合研究所にて研究開発を進めている、乳腺超音波画像からの異常検出手法を題材として、CAD ソフトウェアの試作と性能評価までを実施した。本手法の詳細については文献（山崎ら、高次局所自己相関特徴に基づく AdaBoost を用いた乳腺超音波画像からの異常検出, 情報処理学会研究報告, Vol.2012-MPS-91 No.30, 2012）を参照されたい。

3.2.1.2 実験方法

本実験では、産業技術総合研究所および協力病院の倫理審査委員会における承認の下で、被験者へのインフォームド・コンセントを行ったうえで収集され、協力病院側で匿名化（産業技術総合研究所では個人情報と連結不可能）されたデータを使用した。なお、以下に記載する性能評価結果は、読影実験により得られたものではなく、試作した CADx ソフトウェア単独による検出結果を、十分な経験を積んだ医師による診断と照合して得られたものであることに注意されたい。また、臨床的な実情を反映し統計的に有意な差を示すために十分な数のデータを用いることが重要であるが、研究中の手法に基づくソフトウェアを題材として性能評価例を示すことを目的としているため、本評価では産業技術総合研究所が研究用に取得した少数のデータのみを用いる。

本評価実験に用いたデータベースのレコード属性情報について、「コンピュータ診断支援装置に関する評価指標（平成 23 年 12 月 7 日薬食機発 1207 第 1 号）」を参考に、下記のようにまとめる：

(ア) 検出アルゴリズム

文献（山崎ら、高次局所自己相関特徴に基づく AdaBoost を用いた乳腺超音波画像からの異常検出, 情報処理学会研究報告, Vol.2012-MPS-91 No.30, 2012）を参照のこと

(イ) モダリティ共通の使用データ属性

a. 撮像機器

Modality, Manufacturer, Manufacturer's model name, Serial number, Software version

b. 撮影時条件

Contrast Agent, Body part examined, Patient orientation, Transducer frequency, Pulse

repetition frequency

c. 画像出力

Samples per pixel, Columns, Rows, Pixel aspect ratio, Bits allocated

d. 保存状態

Codec (Lossy image compression)

e. CADe 処理

Multi-frame, Number of frames, Frame pointers

(ウ) モダリティ特有の使用データ属性

a. エックス線 →該当せず

b. エックス線 CT →該当せず

c. 超音波

Transducer frequency, Pulse repetition frequency, Transducer type, Code Meaning

d. MRI →該当せず

e. その他のモダリティ →該当せず

3.2.2 実験結果

評価実験の結果についても同様に「コンピュータ診断支援装置に関する評価指標」を参考に記載すると、下記のようなになる：

(エ) 検出性能

a. 絶対指標及び相対指標の種類、閾値及びその妥当性（ROC 曲線下面積、平均偽陽性数、判定能力等）

ある特定のパラメータ設定における出力結果の正誤をまとめたものが次表である。

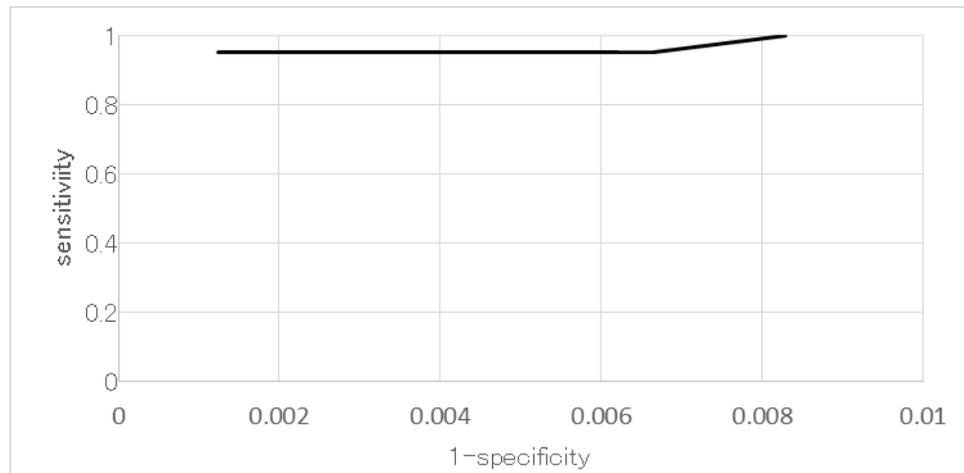
コンピュータ 正解	陰性 (negative)	陽性 (positive)
良性	2 3 9 1 (TN)	2 0 (FP)
悪性	0 (FN)	6 3 (TP)

このときの感度および特異度は下記のようなになる。

$$\text{感度} = \text{TP}/(\text{FN}+\text{TP}) = 1.000$$

$$\text{特異度} = \text{TN}/(\text{TN}+\text{FP}) = 0.992$$

また、識別器のパラメータ（AdaBoost アルゴリズムにおける弱識別器の数）を変化させながら感度および特異度を算出し、ROC 解析を行った結果を以下のグラフに示す。



b. 使用するデータセットの数、種類及びその妥当性

パラメータ調整用 : 3症例（実験では 50x50 画素の領域分割画像を 10288 枚（うち嚢胞画像 190 枚）使用）

検出性能評価用 : 1症例（実験では 50x50 画素の領域分割画像を 2474 枚（うち嚢胞画像 63 枚）使用）

c. 速度性能

1 フレームあたり約 30ms

3.2.3 考察

クラス分類率による評価や ROC 解析において本試作ソフトウェアは高い異常（嚢胞）検出性能を示し、手法の潜在的な有効性が確認された。しかし今回のデータベースでは症例数が十分ではなく、検出対象である嚢胞の大きさや形状の多様性が小さい。そこで、今後はより多くの症例に対して検出能力をテストし、実験結果の信頼性を高める必要がある。

なお、本実験において実施したデータ収集やデータベース構築の方法は本試作ソフトウェア以外にも有効であり、実証実験の結果はガイドライン策定に反映された。

3.3 総括

マンモグラフィの読影支援のための計算機診断支援装置が FDA の認可を得て市場に出されたのが 1998 年であった。これが世界で最初の計算機診断支援装置である。それから 15 年が経過したことになる。この間の計算機診断支援装置をめぐる技術的進展は著しく、欧米市場では利用可能なシステムは多彩である。また、用いるモダリティの種類、対象臓器や対象疾病も拡大しつつある。そのような背景の中で、単に異常と思われる部位の検出だけを行うものから、どのような異常であるのか、診断の領域にまで踏み込んだ情報の提供を行う、いわゆる質的診断をも狙うシステムの実現性が大いに高まってきている。前者はコンピュータ検出支援（CADe）であり、現時点で利用可能なシステムはすべてこれに該当する。後者はコンピュータ診断支援（CADx）と分類され、その実用化は近いと言って良い。

日本においては、CADe 装置に関する薬事承認事例が未だ非常に少ない。これは、薬事承認のための定まったガイドラインがこれまでになく、ソフトウェアに関する薬事法での取扱いも明確とはいえ、このような状況が CAD 開発に対する企業の意欲を削いできた一つの理由と考えられる。そのような現状を打破することを第一の目的に、当開発ワーキンググループ（WG）は、これまでに円滑な CADe 開発の促進を目的とする開発ガイドラインを検討した。一方、CADx に関しては未だ世界に例が無く、開発ガイドライン等を明確に規定している例は見られない。しかし、技術的にはその実現性は近いと言って良い。また、他国においてソフトウェア単独での薬事審査が行われているように、医療機器としての CAD ソフトウェアに関する薬事審査が本邦においても実施される可能性も十分に想定される。このような現状を踏まえ、当開発 WG においては、企業による CAD システム開発が活性化しつつあることから、当該機器の開発及び臨床導入がスムーズに進められるように、CADx の開発ガイドラインをまとめることとした。

技術革新は急速であり、それを取り入れる社会全般の変革も激しい。本開発ガイドラインはいわば世界初の CADx 用開発ガイドラインとなる。不十分な部分や変更を要する部分もあると思われる。関係各位からのご批判やご指摘を賜れば幸いである。これが基礎となり、CAD 全般の技術の進展に応じて適応的に随時の見直しを行う必要があるだろう。本開発ガイドラインが日本における CAD の技術開発とその実用化の活性化に少しでも寄与できれば、当開発 WG の目的は達せられたと言えよう。

4. ガイドラインの検討結果

コンピュータ診断支援装置の性能評価開発ガイドライン 2012（案）

（確定作業中のため本文の掲載は省略）

5. ガイドラインの英文化

「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 開発ガイドライン 2012」について、国外への情報発信や国外からの問い合わせに対応するために、以下の英語版を作成した。

R&D guideline for QA/QC of computer-aided detection and diagnosis software development, 2012 (Draft)

英語版の詳細については医療機器開発ガイドライン検討実務委員会・事務局までお問い合わせください。

【事務局】 TEL/FAX : 029-861-7840 E-Mail : human-ws-ml@aist.go.jp

=====

R&D guideline for QA/QC of computer-aided detection and diagnosis software development, 2012 (Draft)

The guideline in English has been prepared for providing information abroad and handling inquiries from foreign countries.

For more information, please contact **The Secretariat of R&D Guideline for Medical Device.**

【Secretariat】 TEL/FAX : 029-861-7840 E-Mail : human-ws-ml@aist.go.jp

6. 開発 WG 委員会からの提言

今後の改善課題として、臨床画像収集に要するコスト抑制のため、製造業者に依存しない CADx の評価に用いることを可能にする症例データベースが、行政・学会／医療関係機関・製造業者の協働で構築されることが望ましい。

7. 平成 24 年度の総括

国内の専門家 14 名で構成する開発ワーキンググループを組織し、CADx（コンピュータ診断支援ソフトウェア）に対する開発において不可欠な性能などに関して適切な評価方法などを審議した。また、評価方法の妥当性を検討するために、一例として超音波画像に対する CAD ソフトウェアの構築と解析を外部委託した。その結果を分析して性能評価などに関する内容の詳細をガイドラインに反映させた。開発ワーキンググループでは、これらの結果を「コンピュータ診断支援装置の性能評価」開発ガイドライン 2012（案）としてまとめた。

V-8 運動機能回復訓練機器分野（運動機能訓練用医療機器）

1. はじめに

1.1 背景と経緯

昨今、ロボティクス・メカトロニクス技術を導入したリハビリテーション機器の研究開発が国内外で盛んに進められているが、安全性や性能評価の方法はまだまだ統一されているとは言えず、医療機器としての実用化が困難な要因のひとつとなっている。

経済産業省および厚生労働省はそれぞれ「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」および「次世代医療機器評価指標検討会」を設置し、両者が連携（合同検討会）して新しい医療機器の開発促進および迅速な薬事承認審査に活用できるガイドラインの策定の検討を行っている。

ロボティクス・メカトロニクス技術を導入したリハビリテーション機器の迅速な開発に資すべく、運動機能訓練用医療機器に関するガイドラインについて検討することを目的として、平成23年度に運動機能訓練用医療機器開発ワーキンググループが設置された。

1.2 ガイドライン作成の目的と方針

本ワーキンググループは、ロボティクス・メカトロニクス技術を導入したリハビリテーション機器の迅速な開発に資すべく、運動機能訓練用医療機器に関するガイドラインについて検討することを目的とする。

この目的を達成するため、本年度はタスクフォースを組織し、前年度に抽出された課題を中心に議論を行い、その議論を踏まえて開発ガイドライン案を策定した。

なお、開発ガイドライン策定にあたっては、別途設置される活動機能回復装置審査ワーキンググループとの連携を図りつつ進めた。審査ワーキンググループは、対象とする機器について当初「運動機能回復型ロボット」との表現をとっていたが、ワーキンググループにおける議論を経て「活動機能回復装置」とより広く対象を捉える呼称に改められた。そこで開発ワーキンググループでも、ガイドライン読者が開発側と審査側の対応を理解しやすいように、策定したガイドライン案で「活動機能回復装置」という呼称を用いることとした。

2. 当該技術分野について

2.1. 当該技術分野の概観

当該技術分野の理解を深めるために、関連する周辺技術を含めた鳥瞰図を図1に示す。この図において「ユーザ」とは機器の効能・効果等を直接的に受ける人とし、「第三者」とはセラピストや施設職員など機器の調整や操作を行う人とした。縦軸は機器とユーザとの接触の度合いで、最下位には非接触、最上位には侵襲性のあるものを示した。横軸は、機器の動作がユーザの操作や動きから独立している度合いを示し、以下ではユーザ操作からの自律度と呼ぶ。左側はユーザ自身が操作するかユーザの動きに従って動作する。右側はユーザ操作から自律しており、ユーザが操作しなくても自動的に、あるいは第三者の操作によって動作するものである。

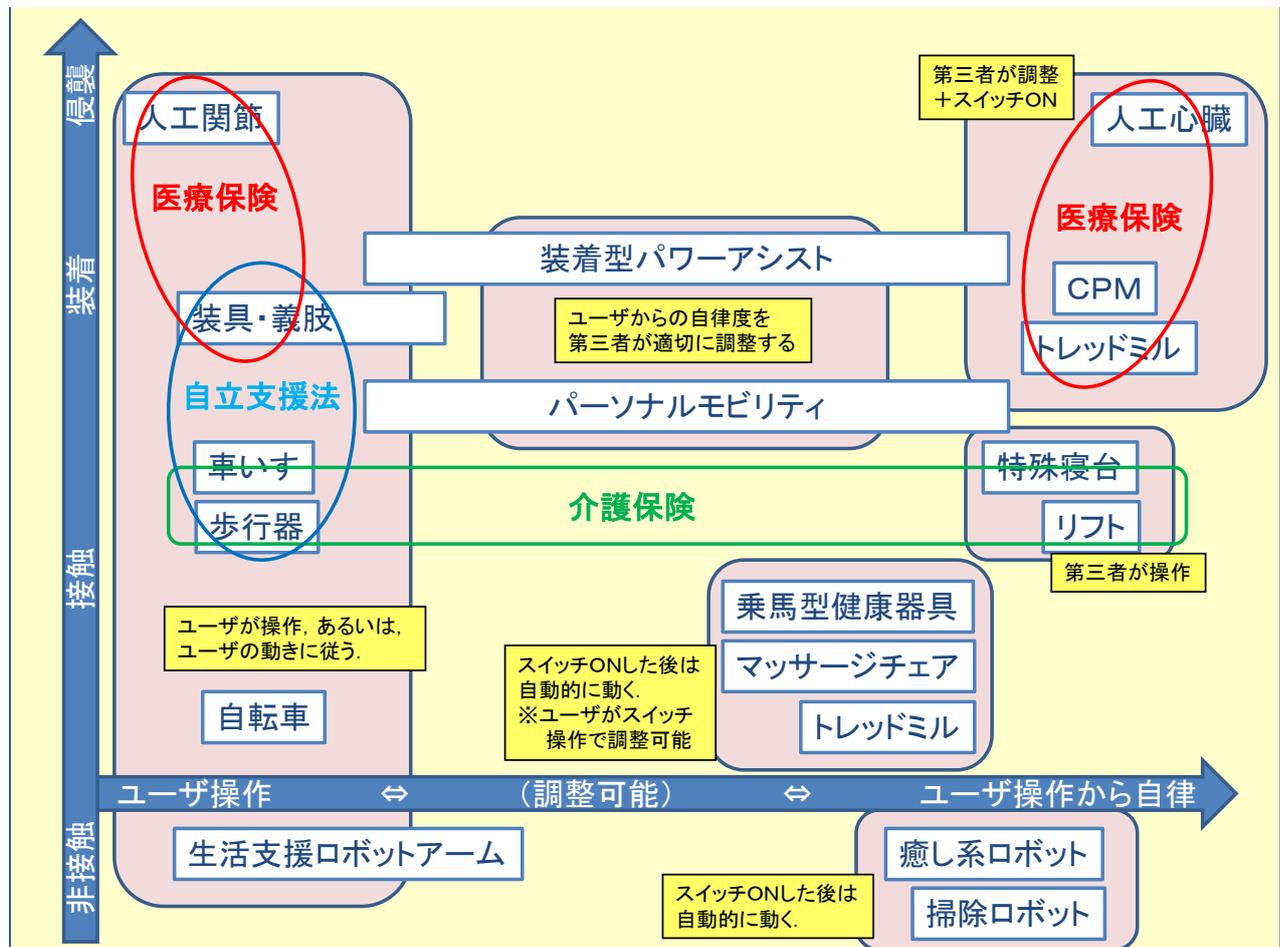


図1 当該技術分野を含む関連技術の鳥瞰図

[運動機能回復訓練機器分野（運動機能訓練用医療機器）平成23年度開発WG報告書より]

本ワーキンググループでの議論の中心となるロボティクス・メカトロニクス技術を導入したりハビリテーション機器では、ユーザの意図を直接的に反映する段階から、機器が自動的に動作する場合や第三者が操作する場合まで、ユーザ操作からの自律度を幅広く調整できる。このため、自律度を適切に調整することによって、生活を支援したり、運動・認知機能などを改善するトレーニングに活用したりすることが可能である。

2.2. 適用範囲の定義

前述のように、策定するガイドライン案では活動機能回復装置という用語を用いている。この活動機能回復装置とは、基礎的な作業理論を組み立て、活動情報データの定量化を行ってその結果に基づいて装置の動作を生成するもので、身体・認知機能及び身体構造の回復そのものを目的とするだけでなく、最終的に生活の活動、社会への参加を支援し、生活機能を向上させるために、病院・施設・在宅など生活空間で使用する装置等を指す。

活動機能回復装置に該当する装置には様々なものが存在し、あるものは医療機器として疾病の診断、治療、予防に用いられ、別のあるものは生活支援機器として日常生活における困難さを軽減するのに用いられる。通常、これらの区分は装置の形態や機能とは一致しない。本ワーキンググループは新しい医療機器の開発促進を目的として設置されているため、日本の法制度の下で医療機器として扱われる可能性のある機器を幅広く対象とするが、今年度のワーキンググループでの議論において、すべての活動機能回復装置を対象とするのは範囲が広すぎることとなったため、現時点では「ロボット技術を用いた活動機能回復装置」という形で適用範囲を限定した。

ロボットの定義は複数存在するが、ここではロボット産業政策研究会報告書で示されている、「センサー、知能・制御系、駆動系の3つの技術要素を有する、知能化した機械システム」によった（ここで用いられている「知能」は、人間のそれとは異なる）。この定義を用いれば、「ロボット技術を用いた活動機能回復装置」は、周辺環境及び自身のセンシングをもとにアクチュエータを介して力学的に運動出力をもたらすものとし、最終的に四肢体幹の運動制御を中心に活動機能改善を期待するものとする。

2.3. 「ロボット技術を用いた活動機能回復装置」の特徴

ロボット技術を用いた活動機能回復装置は、通常の医療機器と比べて、以下の特徴を持つと考えられる。

(1) 使用環境：病院など管理された使用環境だけでなく、自宅や介護施設などでの利用も考えられる。また、訓練を受けた医療従事者だけが操作すると限定することはできず、介護者や家族さらには機器の対象者となる患者自身が操作することも想定される。

(2) 開発企業：今後の発展が期待される分野であるため、開発経験の豊富な企業だけでなく、異分野からの新規参入企業が多いと考えられる。

このため、使用環境に関する安全性については、より注意深く検討を行う必要がある。また新規参入企業に対する情報提供も重要である。自治体によっては、新規参入企業に対する情報提供を行っているので、適宜参考にされたい。

(例1) 東京都：初めて医療機器の申請をおこなう方へ

http://www.tokyo-eiken.go.jp/k_iryuu/k-sinsa/hajimete/

(例2) 埼玉県：初めて医療機器の製造販売業・製造業・修理業の許可を考えている方へ

<http://www.pref.saitama.lg.jp/page/md-hajimete-shinsei.html>

2.4. 周辺技術分野の状況

図1の鳥瞰図に示すような様々な技術が関係するが、例えば以下のようなリストに具体例がまとめられているので参照されたい。

(1) 福祉用具・介護ロボット実用化支援事業(厚生労働省):平成24年3月に刊行された事業報告書に、介護ロボットのタイプ分類と事例がとりまとめられている。

<http://www.techno-aids.or.jp/robo2012.05.28.pdf>

(2) 介護・医療分野ロボット普及推進モデル事業(公益社団法人かながわ福祉サービス振興会):平成23年度に発行された最終報告書の「第II部 資料編」に、「介護ロボット一覧表」が掲載されている。(1)よりも多くの事例が掲載されている。

<http://www.kaigo-robot-kanafuku.jp/>

以下、新規参入の企業が理解しておいた方がいいと考えられる情報として、医療機器や義肢装具などについての情報をまとめる。

医療機器とは、薬事法第一章(総則)第二条4項において、『この法律で「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であつて、政令で定めるものをいう。』と定められている。医療機器に該当するか判断し難い場合は、医療機器の審査を所掌する独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)や各都道府県薬務担当部署に相談した方がよい。

医療機器/非医療機器のカテゴリ分けは国によって異なっている。典型的な例として、電動車いすは日本国内では非医療機器であるが、医療機器として取り扱われる国もある。開発した製品の海外展開を検討する際には、NPO 法人海外医療機器技術協力会(OMETA)や独立行政法人日本貿易振興機構(JETRO)などが相談窓口になりうる。

活動機能回復装置に関連する技術のうち、既に国内で承認・認証されている医療機器として、以下の資料1、2で確認できる例を2件示す。

(資料1) 登録認証品目の公表について(医薬品医療機器総合機構)

<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/attestation/ninsyolist.html>

(資料2) 認証品目リスト(H24.12月分まで)(PDF形式)(同上)

<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/attestation/file/ninsyolist.pdf>

(例1) Reogo(イスラエル Motorika社):一般的名称「能動型上肢用他動運動訓練装置」として、2008年6月に薬事認証を受けている。

(例2) アイビス(電気刺激装置 GD-611)(オージー技研株式会社):一般的名称「低周波治療器」として、2012年8月に薬事認証を受けている。

国内では医療機器として承認・認証されていないが、株式会社知能システムのパロは、FDAにおいてバイオフィードバック機器として登録されている。

http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfRL/rl.cfm?start_search=1&OwnerOperatorNumber=10041171

医療保険における診療報酬は診療行為などに対するもので、医療機器自体に診療報酬がつくわけではない。例えば図1の鳥瞰図の右上の赤い丸の中にトレッドミルと記載してあるが、これは医療用のトレッドミルで、医科点数表では「D211 トレッドミルによる負荷心肺機能検査、サイクルエルゴメーターによる心肺機能検査」となっている。このため、開発する機器に対応する診療行為等を常に意識しておくことが重要となる。

これに対して義肢装具の場合は、厚生労働省告示第528号（平成18年9月29日）「補装具の種目、購入又は修理に要する費用の額の算定等に関する基準」に価格が掲載されており、これに基づき補装具費などが支給される。例えば殻構造義肢の価格は、基本価格、製作要素価格、完成用部品価格について掲載されている価格の合計として計算される。なお、義肢装具に関する価格構成の詳細は、厚生労働科学研究費補助金障害保健福祉総合研究事業「経済学的手法による補装具の価格構成に関する研究」平成20-21年度総合研究報告書などを参考にされたい。

治療などを目的として医師の指示により義肢装具士が制作した治療用装具については、購入に要した費用について、申請により療養費の支給を受けることができる。練習用の義肢（義手・義足）や装具（コルセット、関節用装具等）が対象となるが、療養費の支給基準額は前述の厚生労働省告示第528号（平成18年9月29日）「補装具の種目、購入又は修理に要する費用の額の算定等に関する基準」に掲載された価格をもとに算定される。

3. ガイドラインの検討過程

平成24年度は、3回の開発WG委員会を開催し、議論を通じて開発ガイドラインの策定にあたっての課題を抽出した。また開発WGの下に、安全TF、マーケットシステムTF、ヒヤリハット調査TFの3つのTFを組織し、それぞれの視点から開発ガイドラインに盛り込むべき項目に関する議論を行い、これらを開発ガイドライン案に反映した。

3.1 第1回開発WG委員会 概要

- (1) 開催日時 平成24年11月6日(火) 15:00~17:00
- (2) 開催場所 オフィス東京 4階 L会議室(東京都中央区)
- (3) 出席者氏名(敬称略)

座長：藤江 正克

委員：赤居 正美、石井 昌美、一柳 健、岸本 俊夫、鴻巣 仁司、坂口 康人、
高頭 静夫、武満 知彦、富士原 寛、古荘 純次、山内 繁、山田 陽滋

経済産業省：村上 一徳(医療・福祉機器産業室)、桑山 広司(研究開発課)

木佐 允彦(産業機械課)

NEDO：吉村 友希

国立医薬品食品衛生研究所：葩島 由二、植松 美幸

事務局：本間 一弘、本間 敬子、梶谷 勇、梶原 利一(産業技術総合研究所)

(4) 議事内容

○開会のあいさつ

○出席者紹介

○開発ガイドライン案に関する議論

- ・審査WG側でとりまとめている評価指標案に合わせて、開発ガイドラインの名称を「活動機能回復装置」とすることが提案され、承認された。
- ・評価指標案とりまとめの経緯と、評価指標案叩き台について説明をいただいた。
- ・開発ガイドライン項目案を提案し、各委員より意見をいただいた。

○タスクフォース(TF)について

- ・安全TF、マーケットシステムTF、ヒヤリハット調査TFの3つのTFを設置することを提案し、各委員より意見をいただいた。
- ・TFメンバー構成の方向性について承認いただいた。

○生活支援ロボットの安全に関する動向について(山田委員)(参考資料1)

- ・山田委員より、生活支援ロボットを中心としたロボットの安全性に関する考え方と現状を紹介いただいた。

○その他

- ・今後の予定について

3.2 第2回開発WG委員会 概要

- (1) 開催日時 平成25年1月28日(月) 15:00~17:00

(2) 開催場所 オフィス東京 地下1階 S会議室（東京都中央区）

(3) 出席者氏名（敬称略）

座長：藤江 正克

委員：赤居 正美、石井 昌美、一柳 健、岸本 俊夫、才藤 栄一、高杉 紳一郎、
高頭 静夫、武満 知彦、富士原 寛、山内 繁、山田 陽滋

岩隅 彩（大和ハウス工業株式会社、坂口委員代理）

経済産業省：早川 貴之、村上 一徳、苗倉 力（医療・福祉機器産業室）

北島 明文、木佐 允彦（産業機械課）

NEDO：小谷 英毅

国立医薬品食品衛生研究所：葩島 由二、植松 美幸

事務局：本間 敬子、梶谷 勇（産業技術総合研究所）

(4) 議事内容

○開発ガイドライン案に関する議論

- ・開発ガイドライン案に関する議論を行った。開発ガイドラインの適用範囲、装置の定義、装置の構成、生物学的安全性、機械的安全性などの項目を中心に議論が行われた。次回委員会までに修正案を提出することとなった。

3.3 第3回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時 平成25年2月27日（水） 14：00～16：00

(2) 場所 オフィス東京 4階 L会議室（東京都中央区）

(3) 出席者氏名

座長：藤江 正克

委員：赤居 正美、石井 昌美、岸本 俊夫、鴻巣 仁司、武満 知彦、
富士原 寛、古荘 純次、山内 繁、山田 陽滋

大塚 弘子（大和ハウス工業株式会社、坂口委員代理）

経済産業省：早川 貴之、村上 一徳、（医療・福祉機器産業室）

国立医薬品食品衛生研究所：葩島 由二、植松 美幸

事務局：本間 一弘、本間 敬子、梶谷 勇、梶原 利一（産業技術総合研究所）

(4) 議事内容

○開発ガイドライン案に関する議論

- ・前回の議論を踏まえて修正された開発ガイドライン案に関する議論を行った。本年度の成果として開発ガイドライン案を提案することで合意した。

3.4 第1回マーケットシステムTF委員会 概要

(1) 開催日時 平成24年12月12日（水） 14：00～16：30

(2) 開催場所 トヨタ自動車 名古屋オフィス会議室（愛知県名古屋市）

(3) 出席者氏名

委員：岸本 俊夫、鴻巣 仁司

事務局：本間 敬子、梶谷 勇（産業技術総合研究所）

(4) 議事内容

○開発ガイドライン案で取り扱う事項のうち、リスクマネジメントや品質マネジメントに関する部分、またマーケット投入段階で重要となる部分として、使用環境、トレーニング、保守・点検、耐用期間、点検・廃棄、医療機器の範囲の国内外の違い、費用対効果などを中心に議論を行った。

4. 平成 24 年度の検討結果

ロボット技術を用いた活動機能回復装置 開発ガイドライン2012 (案)

(確定作業中のため本文の掲載は省略)

4.2 補足事項

本項では、開発ガイドライン案のスコープからは外れるが、開発者にとって重要と思われる点について簡単に触れておく。

臨床における評価において重要な項目を整理するためのキーワードとして、PICOがある。これは「患者(P:Patient)」「介入手段 (I:Intervention)」「比較 (C:Comparison)」「結果(O:Outcome)」の頭文字を並べたものである。すなわち、どのような患者に対して、どのような介入手段を用いて、どのような比較を行い、結果をどのような指標を用いて評価するかを明らかにするというものである。

このうち比較については、ある方法を適用する群と適用しない群に無作為に割りつけて比較を行うことが一般的である。これ以外に、ひとつの群の被験者が異なる二つの方法を評価する（自己対照）、ひとつの群の中である方法を適用する前と適用した後の比較を行う（前後対照）という比較方法もあるが、これらの比較方法を適用することが妥当でない場合があるので注意が必要である。なお、比較されるものは必ずしも同種のもの同士でなくてもよい。例えば、機械による方法と人手による方法の比較であってもよい。

4.3 今後の展望

今回、「ロボット技術を用いた活動機能回復装置開発ガイドライン」を取りまとめたが、その過程でいくつかの課題が見出された。

ひとつは、ロボット分野における状況変化である。生活支援ロボットの安全に関する国際規格である ISO 13482 は、2013 年中に正式発行するとみられており、既に国際規格原案に基づく第三者認証が実施された。また、用語（ISO 8373:2012）や座標系（ISO/FDIS 9787）など、ロボットに関する国際規格の改訂が進められている。活動機能回復装置はロボットとイコールではないが、強い関連をもつロボット分野の規格の改訂に取り込んでいく必要がある。

もうひとつは、活動機能回復装置の性能に関する項目である。今回作成した開発ガイドラインでは、様々な活動機能回復装置に共通する安全性に主眼を置いて議論を行った。活動機能回復装置として位置付けられる機器は多様であるため、性能に関する項目については、今後更なる議論に基づいて規定していく必要がある。

V-9 プラズマ応用技術分野（プラズマ処理機器）

1. 平成 24 年度の実施内容について

平成 24 年3 月9 日（金）に開催された「次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省）／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省） 合同検討会」の議決事項、及び平成23 年度プラズマ応用技術分野（プラズマ処置機器）開発WG報告書より、プラズマ技術を取り入れた出血制御目的で使用される医療機器は、既存技術（レーザー、高周波凝固等）に対して、「従来法より低侵襲で、止血処置に伴って生じる創傷が軽減される」、「従来法より瘢痕化が抑制されて、良好な創傷治癒が期待できる」、「代替法がない」等の効果、利点、及び市場性があるとして開発が進められている。

今後、プラズマ技術を取り入れた新規もしくは改良医療機器の開発・製造販売承認申請の増加が予想されることから、今後を見据えた開発のガイドラインが必要であることが確認された。日本が優位性を確保している低温プラズマによる低侵襲の止血技術の実用化（承認）について、そのハードルは特に高くはないこと、医療現場のニーズから早急にかつ着実に進めていくべきであることが提言された。このような状況を鑑みると、プラズマ技術を取り入れた止血デバイス開発のガイドラインを策定する事は、喫緊の課題であると言えるため、優先的に取り上げて進めるべきであると結論される。

以上から、平成 24 年度は、プラズマ処置機器として、低侵襲のプラズマ止血機器に関して、特に「開腹外科手術用のプラズマ止血装置」に関する開発ガイドラインを策定するための試験を実施していくこととなった。

そこで、プラズマ処置の効果効能を定義できる標準的な手法の確立をめざし、生物学的効果効能、リスク評価、工学的効能と生体応答との関連を試験し、これらを行うことで、開発のガイドラインとなる項目の設定を進めて行く。

ガイドライン化を進める上での平成 24 年度の具体的な検討項目：

- 1) プラズマ止血後の病理組織学的解析
プラズマ止血後の創傷治癒プロセスを病理組織学的に評価する。
- 2) プラズマ止血後の糖鎖構造変化の解析
プラズマ照射の有効性評価指標の妥当性を検討するために、プラズマ照射後のサンプルについて、糖鎖構造変化を網羅的に評価する。
- 3) プラズマ止血後の遺伝子発現変化の解析
プラズマ照射の有効性評価指標の妥当性を検討するため、プラズマ照射後のサンプルについての遺伝子発現応答を評価する。
- 4) 装置耐久性試験
積算の処置使用時間以上のプラズマ照射装置の構成部材の耐久性を調べるために、電源、誘電体等の放電特性、及び損傷度合いなどを評価する。

2. ガイドラインの検討過程

2.1 開発 WG 委員会概要

2.1.1 第 1 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時：平成 24 年 12 月 13 日（木） 18:30～20:00

(2) 開催場所：東京大学医学部附属病院 管理研究棟 2 階 第一会議室

(3) 出席者

委員：有門経敏、内村英一郎、金子俊郎、栗原一彰、清水伸幸、瀬戸泰之、戸田敬一、
夏井睦、村山千明

経済産業省：早川貴之、苗倉力

国立医薬品食品衛生研究所：植松美幸

医薬品医療機器総合機構：川村智一

産業技術総合研究所：千葉靖典、安野理恵

事務局：榊田創、池原譲、本間一弘（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料 1 議事次第

資料 2 委員名簿

資料 3 ガイドライン事業の説明

資料 4 平成 23 年度プラズマ応用技術分野(プラズマ処置機器)開発 WG 報告書

資料 5 平成 24 年度の実施内容について

資料 6 第 13 回応用物理学会プラズマエレクトロニクス分科会新領域研究会、
第 4 回プラズマ医療・健康産業シンポジウム、文部科学省・新学術領域「プ
ラズマ医療科学の創成」東京拠点会議 合同開催

(5) 会議概要

- ・ワーキング委員会開催の挨拶(経済産業省、事務局)
- ・委員の自己紹介、座長選出、座長挨拶、座長代理挨拶
- ・事業の経緯、目的、昨年度の事業概要の説明、今年度の実施内容、進め方等についての説明（事務局）
- ・24 年度の実施内容の事務局側説明；
 - － ガイドライン策定事業の位置づけ：
新規医療機器の薬事法に基づく承認プロセスでは、新規医療機器であるが故に、審査項目・承認基準が明確でない。故に、各企業が設定した項目や基準が、必ずしも承認審査における審査項目・基準(評価指標)と一致しないという状況が発生し、これによって速やかな実用化が妨げられる状況が生じる。これに対し、新規医療機器について予想される審査項目・承認基準の候補パラメータをあらかじめ検討して明文化する作業は、上記

問題点への対策になりうると考えられる。ガイドライン策定事業「プラズマ処置機器開発ワーキンググループ」、プラズマ処置機器開発について、上記趣旨を実施するものである。

- ガイドライン策定事業における指標(開発指標)について：
「厚生労働省通知に基づき、審査機関が医療機器審査の際に活用する評価指標」そのものを作成するものではない。しかしながら、おおよその審査項目・評価基準の参考になりうるものを目標に設定する。
- 開発指標と、今後検討が進められる評価指標を整備する：
両者を整備することで、新しい医療機器の製造販売において、設計・開発、薬事承認のための「安全性試験・有効性・非臨床試験」、治験と進む企業の研究開発の活動において、円滑な進展が促される。
- 平成24年3月9日(金)に開催された「次世代医療機器評価指標検討会(厚生労働省)／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会(経済産業省)合同検討会」報告：
第1回、第2回の委員会の調査結果をまとめた内容に関して発表を行った。委員会の調査結果は、1) 将来的に各種プラズマ医療機器のガイドライン化が可能であること、2) 外国に先駆けて早急に進めていくべきであること、3) 低侵襲の止血技術を必要とする医療現場のニーズとして、喫緊の課題として、同技術の実用化が望まれること、4) 実用化・承認において設定すべき評価項目・基準等の設定は困難ではないなどである。
医療現場の多様なニーズ、ガイドライン化による迅速な市場への後押しが求められる課題、日本企業等による優位性が課題、経済効果がある課題、等々の視点に基づき、プラズマ医療関連機器等のガイドライン化と国際標準化研究を関連させて、相補的に進めていくべきであると考えられるとの提言も報告した。
- 今年度の方針(前年度の決定)：
医療においてプラズマが利用される状況は、出血制御の局面に限らず、滅菌、医療用部材の機能付加のためのコーティングなど様々なものが考えられている。その中で、経済効果、あるいは研究開発の進展状況を鑑みて検討を進めた結果、「プラズマを利用した止血デバイスの開発ガイドラインを作成する」という結論となった。今年度は、開腹外科手術用での使用が想定される止血デバイスについて検討し、腹腔鏡などの内視鏡下使用が想定されるデバイスについては、次年度以降に、検討することとする。
- 実施内容：
プラズマ処置装置の開発指標を明確にするため、その効果効能を定義できる標準的な手法を確立する。具体的には 1) プラズマを使用することによる生物学的効果効能(評価)の指針、2) リスクの定義と評価指針、3) 工学的効能と生体応答の関連についての実証試験、を実施する。

以下、質疑応答による。

- プラズマ止血デバイスが開発された場合、処置に伴う障害の程度が当初でどのように違うのか、開腹過程でどの程度の開腹遅延が起こるのかということ、生体への効果効能の評価軸として捉えることになる。その効果効能軸は、機器装置が改良される毎にこの

ような生体応答を検討することになる。病理学的に、そして外科学的に検討されている三つの項目を進めて行く。

- 一つは病理組織学的評価。病理標本をいかにしてつくり、どのぐらいの枚数を作り、どのような状況であるかを適宜従来法によって評価する。また、創傷治癒の過程で、糖鎖構造の変化を捉える。更に、遺伝子発現の変化により、創傷の治りやすさ、治りにくさを評価する。以上から、形態的に見た非連続変数で良くなった、悪くなったというところを、遺伝子の発現の多い少ないという連続変数をもって捉えることで評価する。
- 技術的な内容としては装置耐久性試験を行う。積算の処置の使用時間以上でプラズマ照射装置の耐久性等を調べるのが重要になる。
- 医療機器の装置自体のガイドラインなのか、その運用のガイドラインなのか、その両方なのか。
- 例えば電気メスだと熱焼灼なので、設定及びその効果を表すのにワットを単位として利用することでほとんどものが言える。プラズマはそういうわけにいかない。例えば、あるプラズマを照射した場合、がん細胞の増殖が盛んになるし、一方で、アポトーシスを誘発する場合があるなど、バラバラである。照射するプラズマもいろいろあれば、効果の定義は、定性的視点が重視されて定量性を欠き、非常に曖昧なところがある。つまり、プラズマの出力、使用ガス、そういうものを定義するのが大事。そういうものを使ったときに実際に生体側の反応がどうなるかというところを、何らかの定量化できる指標を作らないといけない。
- なぜプラズマなのかというのが理解できない。例えば止血したいのであれば、ポリマーを吹き付けるとかではいけないか。半導体業界はプラズマを使っているが、使いたくて使っているわけではなく必要であるから使用している。導入した当時からダメージが問題である。
- あくまで吹き付ける物は異物になる。そこでは必ず異物を排除する応答が起こる。特に腹中など、外科手術用を想定しているので、それを中心とした異物肉芽腫応答が起こる。その結果、癒着という現象が起こって、そのあと2回目、3回目の手術ができなくなる。できるだけ物理科学的に物を残さず、かつ低侵襲な技術ができることが望まれる。そこで、プラズマを候補として取り上げている。
- 止血のスピードが商品売るに際しては効いてくる。
- プラズマコアグレーターの場合は、血液凝固を起こすことによる効果効能を判定する。そうすると、プラズマコアグレーターの性能はいかに凝固応答を早く、そして固いものを作れるかということになるが、今は指標がない。何をもちってプラズマの工学的な性能を定義するかという指標を明確にするのが、このガイドラインで必要なこと。
- アルゴンプラズマコアグレーターを含めた広く捉えた指標になると考えられる。アルゴンプラズマコアグレーターが更なる低侵襲化を期待するのであれば、その軸に合った指標を明確にするというのがこの開発のガイドラインの委員会の仕事である。
- リスクに関する情報としては、例えばリウマチの患者の場合、この人はリウマチがひどい人ですよ、ひどくない人ですよというときに、手の強張り、関節の変形、発熱等々を鑑みる。プラズマに関して、何をもちって障害の程度が強いか、弱いかを議論していけれ

ばよい。

- プラズマで、どのぐらいの時間で、どのぐらいの流量の血液だったら凝固できるということが言えればいいのかと思われる。そのために、パワーをどうする、どう設定すればどうなるとか、そういうことが分かってくれば、商品化する際にある程度の役立つ指標になる。
- プラズマデバイスの従来と違うところは、非接触型で、従来のその意味では単位がないものとなる。非接触型で実用化されているアルゴンプラズマコアグレーターは、接触型のように意図した場合、部位の瞬間的な止血がまだ達成されていない状況にあらう。むしろ、アクシデントを軽減するために、10秒以上当てないようにという状況もある。
- 装置の操作性、単純性の例として、着火性能は重要。
- 今のところ HFEC は接触型凝固装置となり、50W以下を目標とするという指針が IEC などではある。非接触型の場合はない。なので、クラス 3 になっていると考えられる。先生方の知識と技術によってガイドラインを作る事で、認証となることを期待したい。
- 同じパワーでもプラズマの密度は、いろいろ条件によって変わる。そういう意味では、単なるワットだけではいけない。それだけではなくてラジカルなどが効いてくるとすると、それがどの程度あるとか、それが何か必要になってくるかもしれない。
- 来年度、生物学的指標として何が適切か。それから、例えば医療機器の審査のガイドラインになったときに、最も鑑みなければならないものは何としていくのかというのを将来的に検討できるような内容を検討していく。
- 「技術で勝って、事業で負ける」とあるが、今のガイドラインの話と特許というのは、どういう扱いになるのか。
- 特許を作るということが、目的ではない。
- ある程度できるというものがあれば装置は作れる。例えば、ラジカルがいっぱいあるほうがいいのか、電磁波は出てこないほうがいいのか、そういうことが分かればそういう放電機器は作れると思う。心配なのは、信頼性。半導体は 10 年間保証するために、いろいろな加速テストを行う。このプラズマを使ったがゆえに、その患者は 10 年後に例えばがんの発生率が世の中の平均より高くなりましたとか、そんなデータが出てきて、あのメーカーの作った機械はよろしくないとか、そういうことになる困る。
- 一般的に医療機器の障害は急性障害を対象として議論がされる。これは FDA も日本も同じように評価される。晩発障害についての議論は多くない。例えば、CT の検査を何回受けたら、この人は発がんリスクが上がるかということには行っていない。ヘリコバクターを除菌することによって胃がんを止めることのベネフィットと、逆流性食道炎から食道がんが出てくるというリスクが代わりに上がってくる。そのバランスをどう捉えるかは後世で考えることとなっているようである。
- つまり、急性障害を起こすような医療機器に関しては、メーカーの責任が問われるであらう。工学的なものの安全性はガイドラインの範疇か。医療機器の使用後に、長期経過として発がんが起ることにっては問われていないであらう。現在使われている高周波凝固装置を用いた外科手術、若しくは超音波止血装置を兼ね備えた超音波メスの手術でも同様であらう。

- 最近は、超音波切開凝固装置は優れていると言われている。しかし、術後癒着のことを考えた場合、電気メスのほうが良い。恐らくは、マイルドプラズマによる止血デバイスができれば、更に良いだろうということは、短期的な癒着を見ただけでも明らかである。
- プラズマによる止血機は、適応をある程度絞るのか、それともジェネラルで進めるのか。
- アルゴンプラズマコアグレーターに関しては、経鼻用、経口用、喉、気管が入ってくるものなどで経路が違っていたり、出力が書いてあったり、品ぞろえがされている。そのことを鑑みると、初めは狭い適応で、外科手術でいちばん実用化が近いところにある開腹手術用、腹腔手術用という製品イメージで進めるというのがやりやすいであろう。これが完成した暁には、例えば脳外科手術用、次には循環器手術用、そして子宮等々の手術用、若しくはマンモトーム用の止血デバイスなどとなる。
- まず決めて、バージョンアップという形でも構わない。
- 例えば、GCPにのっとった何々をやったとするか、どこかの論文でしっかり位置付けられているとかというところは求められる。企業のためにできるだけ部位を広げてあげた方が良い。
- どこを対象にするかによって、既存の治療法なりデバイスが存在するのかしないのか。するとしたら、この物が対象となる技術が立ったときに、どのような位置付けになってくるのかによっても、恐らくリスクベネフィットの観点、バランス軸がずれてくる。そうすると、どういう評価方法をしなければいけないのかという話になってくる。例えば、リスクベネフィットのバランスを考える上で、長期予後というところに関しても考慮が必要であるということがもし結論付けられた場合には、そういったことも含めた検討が必要になってくるであろう。

(6) その他

次回ワーキンググループ委員会について

・平成 25 年 1 月 28 日（月） 18：00～19：30

（東京大学医学部附属病院 中央診療棟 2 7 階小会議室）

2.1.2 第 2 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時：平成 25 年 1 月 28 日（月） 18：00～19：55

(2) 開催場所：東京大学医学部附属病院 中央診療棟 2 7 階小会議室

(3) 出席者（五十音順 敬称略）

委員：一瀬雅夫、内村英一郎、清水伸幸、夏井睦、丹羽徹、戸田敬一

前田規子(村山委員代理)

経済産業省：早川貴之、村上一徳、苗倉力

産業技術総合研究所：安野理恵

事務局：榊田創、池原讓（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料 1 議事次第

資料 2 委員名簿

資料 3 第 1 回委員会議事録（案）

(5) 会議概要

・ワーキング委員会開催の挨拶(座長代理、経済産業省)

・委員の自己紹介

・第 2 回議事録案について（事務局）

－ ガイドライン事業の意味合いに関する確認。

新規医療機器の薬事法に基づく認証プロセスでは、新規医療機器であるがゆえに、審査項目、認証基準が明確ではない。そのため、各企業が設定した項目や基準が、必ずしも認証審査における審査項目・基準（評価指標）と一致しないという状況が生じる。これに対して、新規医療機器について予想される審査項目・認証基準の候補パラメータを予め検討することで迅速な実用化につなげる。

－ 本事業（プラズマ処置機器；止血装置）においては、例えば、プラズマの出力、使用ガスなどを定義する。「生体応答として捉えられるプラズマの効能」について、指標を作る。工学的にプラズマ性能を定義できる指標を明確にする。

－ どの程度のガス流量であれば凝固可能かという目安を作る。そのために、パワーの設定等をどうするかがわかれば製品開発の指標として有益となる。

－ HFEC（High Frequency Electrical Coagulator）は接触型凝固装置で、50W 以下との指針が IEC で記述されている。非接触かつ、併用物質が効果効能に必須であることから、日本ではクラス 3 医療機器となっていると思われる。当委員会で、ガイドラインを作ることでクラス 2 となるような状況を期待したい。

－ 事業としては、機械装置の性能として幾つかのパラメータを設定する。しかし、臨床の現場で見るときには、二つぐらいのパラメータで実用化されるであろう。

－ 国内的に、一番強みが出るような条件が、必然的にそのパラメータになってくるはずである。

－ 標準サンプルを決め、それに対する凝固能を調べていくことになるであろう。

・夏井委員による創傷治癒概論（『湿潤治療—「消毒とガーゼ治療」からの脱却』）

－ 医者の妨害行為は、消毒と乾燥である。毛穴から皮膚が再生する。

－ 細菌などによって傷が、炎症状態にあることが Infection の定義であり、菌が存在しても、炎症の状態を Colonization と定義する。Infection は治療が必要であるが、Colonization には症状がないので、治療の必要がない。

－ Infection は菌の存在に加えて、増殖できる場・感染巣が必要である。これは、異物、縫合糸、壊死組織などである。好中球(15 ミクロン程度)やマクロファージ (50 ミクロン程度) などが、侵入できない微細空間は、すべからず感染巣となる。

- 細菌は細胞壁（ペプチドグリカンという糖ペプチド）を有しており、20気圧ぐらいの圧力をかけても破れない。
- 消毒薬で菌が死んだという実験はたくさんある。しかし、菌が休眠状態になっているだけで、消毒薬を除去すると元に戻る。
- ラッピングと同様で、プラズマ止血デバイスの応用として、比較的近い将来には、創傷治癒に期待ができる。
- 肉芽が正常に伸びてくるために、閉鎖空間として支援する手法と、少しずつ組織液を流していく手法が重要である。
- サイトカインは、いろいろな刺激で発現する。その起点となっている刺激は何かを明らかにする。そして、押さえる手段としてプラズマがあるのであれば、それはすごく有効となる。
- 創傷の臨床的処置において、最終的には止血への対応が難しい。止血さえ何とかできれば、上をカバーするような物があれば自然に、良好な治癒を達成できる。
- やけどなどの重症の皮膚欠損に対して、皮膚移植や、再生医療製品の培養皮膚シートが治療に用いられるが、知覚の回復は期待できない。更に、回復後状態は、非常に硬く、可動性が制約される状況に至る。つまり、創傷治療を専門とする形成外科医の視点からは、再生医療製品の培養表皮がニーズを満たす製品ではないので、市場から無くなっていく方向にあると思う。
- 熱による凝固だと、損傷・壊死物ができ、しかも乾燥してしまう。腹部での電気メスは、傷の治りが悪い。
- 処置器具の不具合を、対処的に補う視点で腹腔手術用癒着防止シートが使用されている。このことを鑑みると、処置器具の問題点を修正して、根本的な課題解決を達成すべきである。したがって、今後、腹腔手術用癒着防止シートの需要が増えるとは思えない。しかも、手術の低侵襲化促進により、腹腔鏡手術が増える。そのことを鑑みると、癒着を軽減する止血の重要性は、今後ますます、高まると思う。
- 議論の内容で、特許をとれそうな内容の帰属についても注意をした方が良いのではないか。
- 次回は、ガイドラインの項目案を出し、項目の具体的な中身の検討を行う。
- プラズマ処置機器のガイドライン策定は、すぐには難しいところであるが、来年につなげて頂きたい。

(6) その他

次回ワーキンググループ委員会について

・平成25年2月18日（月） 18:00～19:30

（東京大学医学部付属病院 入院棟 A 1階レセプションルーム）

2.1.3 第3回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時：平成25年2月18日（月） 18:00～20:00

(2) 開催場所：東京大学医学部附属病院 入院棟 A 1 階レセプションルーム

(3) 出席者（五十音順 敬称略）

委員：栗原一彰、清水伸幸、瀬戸泰之、戸田敬一、浜口智志、夏井睦、丹羽徹

前田規子（村山委員代理）

経済産業省：早川貴之、村上一徳

国立医薬品食品衛生研究所：葩島由二、植松美幸

事務局：榊田創、池原譲、本間一弘（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料 1 議事次第

資料 2 委員名簿

資料 3 第 2 回委員会議事録（案）

資料 4 生物学的効能の実証試験結果について

資料 5 工学的性能の実証試験結果について

資料 6-1 ナビゲーション医療分野・脳腫瘍焼灼レーザスキャンシステム 開発ガイドライン 2008

資料 6-2 バイオニック医療機器分野・植込み型神経刺激装置 開発ガイドライン 2010

資料 7 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン

資料 8 開腹外科手術用プラズマ止血装置 開発ガイドライン 2012（項目案）

(5) 会議概要

- ・ 議事次第確認、及び配付資料の確認。
- ・ 第 2 回委員会議事録案の確認。
- ・ 生物学的効能の実証試験結果について
 - 夏井委員の創傷治癒概論に準じて、止血・創傷治癒に関する実験系を組み、評価した。
 - 創傷治癒の過程において観察される keratinocyte の増殖は、重症下肢虚血分野審査 WG で使用される「上皮化」と呼ばれるフェーズを定性的に表現するもので、その活動性は、BrdU 標識の程度として可視化される。
 - 高周波凝固による止血の際は、処置後 5 日目以降に、BrdU で標識される keratinocyte が出現するが、プラズマ凝固による止血時には、処置後 3 日ないし 5 日の範囲で BrdU で標識される keratinocyte が最も多く観察される。これらのことから、止血処置に伴う組織障害は、BrdU 標識で区別化できる可能が見出された。更に、遺伝子発現のプロファイル等で評価できる可能性もある。
 - 評価する際は、皮筋系の皮膚構造の違いから、げっ歯類よりブタで評価をした方が望ましく、定性的な治癒のパターンで評価するよりも、遺伝子発現のプロファイル（炎症の種類の違いを観察）で評価する方が望ましい。
 - Growth factor による評価は、いろいろな細胞がお互いに影響し合って分泌し、種類が多いため、全体像は見えづらい。

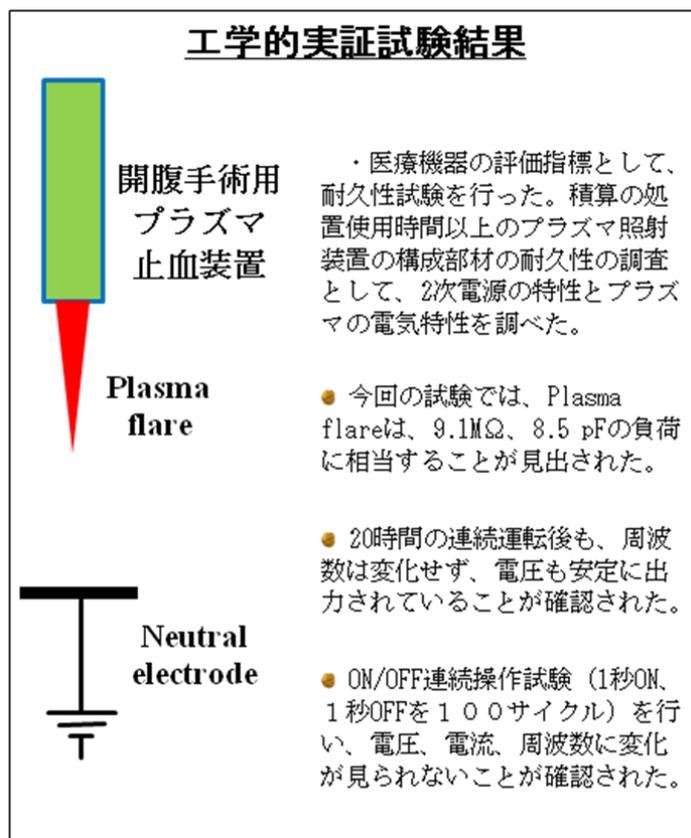
- プラズマの処置の結果として、増殖因子の分泌が促進したという解釈ではなく、物理的に表面の空気を遮断するコーティングがプラズマ処置によりなされると解釈するのが妥当である。これに対して焼灼処置、もしくは無処置の場合は、空気を遮断する層がないため開放創となる。覆っている方が非常に治りが良く、ヒトの創傷治癒のドレッシング材と同様の観察結果となっている。また、処置により組織を殺すか殺さないかの差はすごく大きく、死んでいる組織があると治らない。
- ドレッシングマテリアルを利用した止血処置は、結果的に異物の腹腔内留置となる。これらは、異物に対する炎症反応の原因となると考えられるので、異物留置とならないプラズマ止血は、臨床上有利である。
- 出血した血液は、プラズマの照射によってアモルファスな膜様構造を形成する。結果的にこれは、コーティング層となる。一方、自然に凝固した血液には、赤血球等の血球成分を、その中に確認できる（赤色血栓）。プラズマによる血液凝固の場合は、赤血球の形状がなくなりメンブレン状の構造になるというのが、特徴的である。
- 癒着の原因となるものは炎症であるということが明確にされており、早期フェーズ、術後障害のアーリーフェーズとプロローグドフェーズ、レイトフェーズに分けられる。早期の場合は、カテコールアミンの異常分泌による消化管の動作不全。プロローグドフェーズの術後障害と言われているものは、炎症を介した神経と消化管の運動不全。その炎症が最終的に持続して癒着の原因となる。焼灼すると炎症が生じる。
- ・ 工学的性能の実証試験結果について
 - 工学的性能試験として、装置（電源）の耐久性（長時間出力安定性）等を一例として評価。今後は構成部材の耐久性を調べる必要がある。
 - 今回のプラズマは、 $9.1\text{M}\Omega$ 、 8.5pF という Equivalent load で代替可能であり、Equivalent load を用いて各種試験を工学的安定性の指標として実施可能であることが見出された。
 - 機器の定義が可能となれば、認証用機器となる可能性がある。
- ・ 抗血栓薬服用者に対する内視鏡診療のガイドラインについて
 - 抗血小板薬、抗凝固剤を飲んでいる患者について、内視鏡下生検など、各種の処置は禁忌とされていたが、今年度、これらの患者に対しても、内視鏡下生検等の処置を実施するためのガイドラインが出た。ただし、出血が遷延した場合又は血がなかなか止まらなかった場合にどのように処置をするかという新しい基準は示されていない。今回開発されているようなプラズマ凝固装置を使うと、抗血小板薬等を飲んでいても、止血能力に変わりがないと予想されるので、臨床的に有用な技術となる可能性が高い。
- ・ 機器開発ガイドラインの項目案について
 - 今年度は開腹外科手術用のプラズマ止血装置の開発ガイドラインの項目について議論する。低侵襲で、熱が出なくて、血液凝固を速やかに行えるプラズマデバイスを念頭に置く。
 - 企業が機器を製作する上で、安全で性能を担保する上で参考となるような内容を目指す。
 - 医用電気機器であるため、まずは IEC60601-1、60601-2、もしくは ISO-14971 等に準拠する。
 - 医療機器として認定されているものを念頭に置いて議論を進めていく。特に、アルゴン・

プラズマ・コアグレーターの臨床の論文は、「フレアー（プラズマ発光のある辺り）」となっている。術中に操作を行う上で、どの程度あたっているのかは、光（フレアー）などによる目視ができないと困難となる。

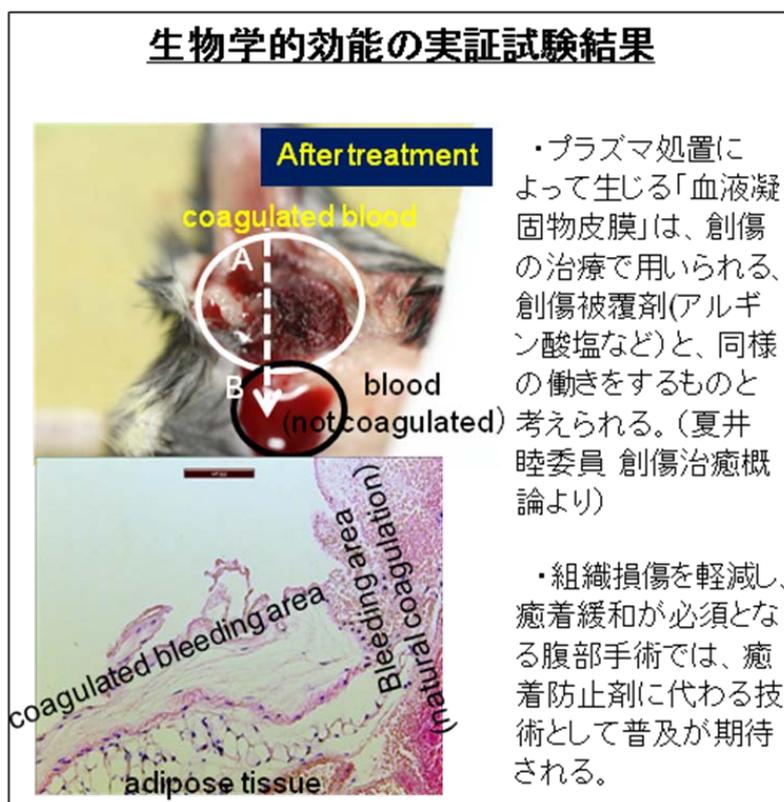
- 安全性に関しては、電撃傷、電流、熱量などについて考察をする必要がある。
 - ラジカルによる効能・効果判定、安全性については、医療としてのエビデンス、コンセンサスが取れていないので、現段階では記載は困難である。
 - RF、マイクロ波などのプラズマ装置、もしくは新たな効果・効能に関するところは、必要に応じて改定版や解説などで対応をすることも可能である。
- ・「プラズマの質」を「プラズマの定義（プラズマとは）」と書き直し、一般的な科学的定義を記載する方向が良い。

2.2 調査・分析の結果等

2.2.1 工学的性能の実証試験結果について



2.2.2 生物学的効能の実証試験結果について



3. 開腹外科手術用プラズマ止血装置 開発ガイドラインの考え方

今年度の検討の結果、次の通り、各項目が設定された。(各項目の詳細は、次年度に検討する予定となった。)

1. 序文

1.1 目的

開腹外科手術時の出血制御において生じる焼灼・挫滅などを軽減する目的で使用される低侵襲止血装置に関するガイドライン(以下、本ガイドライン)は、プラズマ応用技術開発分野における医療機器「開腹外科手術用プラズマ止血装置」の品質担保に関する設計・開発指針を示すものである。

【解説】本ガイドラインは万能の正解を示すものではなく、原則的な考え方とその応用の仕方、より詳しい情報の入手の仕方を示すことに重点を置いて作成している。

本ガイドラインは薬事法上の承認基準のように、基準に適合することで承認等を約束するものではない。また、開発した機器が本ガイドラインに適合することで、その機器の有効性や安全性を保証するものではない。逆に、このガイドラインに適合しないことが、ただちにその機器の有効性、安全性、性能、効能効果などを否定するものでもない。

1.2 想定する利用者

本ガイドラインは、開腹外科手術用プラズマ止血装置の製品化を企画する企業技術者、その基礎的研究を行う研究者、及び大学専門課程以上の学生、大学や医療機関において、その前臨床研究を企画する研究者が参考にすることができる。

【解説】本ガイドラインを理解して実施するには、設計者にとっては、リスクマネジメントやデザインレビューなどに関する医療機器の設計・開発の経験があれば有用であろう。基礎研究者や、前臨床研究について、その結果や意義の評価を担当する病理医にとっては、本ガイドラインを理解して、単なる手術時間の短縮や手術操作の簡易性のみを追求する装置開発を行うのではなく、手術をうける患者が望む「ベネフィット=低侵襲」を第一に、外科医のニーズを第二に考えた機器の創案をリードする役割を期待する。また、将来の発展が期待される理工学・薬学・医学をまたぐ新たな複合領域・学際分野での教育に本ガイドラインが活用されることを期待する。

1.3 本ガイドラインの適用される医療機器

「2.1に定義する開腹外科手術用プラズマ止血装置」

1.4 本ガイドラインの適用される開発段階

企画、研究開発、試作、及び製品開発で本ガイドラインを用いることができる。

【解説】このガイドラインは主として開腹外科手術用プラズマ止血装置のリスクマネジメントとデザインレビューで活用されることを期待している。開発プロセスのリスクマネジメントは一回行えば済むものではなく、継続的、反復的に実施されるものであるから、その都度このガイドラインの内容を参考にすることを推奨する。

2. 用語の定義

2.1 プラズマ

2.2 プラズマ照射処置による止血

2.3 プラズマの生物学的効果

2.4 開腹外科手術用プラズマ止血装置

2.5 装置の構成及び性能

3. ガイドラインの適用範囲
4. 装置の構成要素に関する要求事項
 - 4.1 ハンドピースユニット
 - 4.2 コントロールユニット
 - 4.3 ハンドピース用リード
 - 4.4 ニュートラル電極ユニット
5. 一般的要求事項
 - 5.1 形状、外装、ケーシングに関する事項
 - 5.2 電氣的安全性
 - 5.3 電磁環境に関する事項
 - 5.4 機械的安全性に関する事項
 - 5.5 熱的安全性に関する事項
 - 5.6 アラーム
 - 5.7 ソフトウェア
6. リスクマネージメント
 - 6.1 装置の意図しない動作からの保護
 - 6.2 安定性・耐久性、洗浄・滅菌
 - 6.2.1 安定性・耐久性
 - 6.2.2 洗浄・滅菌
 - 6.3 治療目的で放射するエネルギー
 - 6.4 性能試験評価
 - 6.5 非臨床試験 In vivo 評価

Appendix

4. 平成 24 年度の総括と今後の展望

プラズマ技術を取り入れた止血デバイス開発のガイドラインを策定する事は、喫緊の課題であり、優先的に取り上げて進めるべきであることが、改めて確認された。

平成 24 年度は、プラズマ処置機器として、低侵襲のプラズマ止血機器に関して、特に「開腹外科手術用のプラズマ止血装置」に関する開発ガイドラインを進めるための項目を策定していくことになった。

議論を進めていく中で、夏井委員による創傷治癒概論（参考資料 2）が取り上げられ、プラズマによる凝固血液層と創傷治癒の関係性が議論された。

プラズマ処置の効果・効能を定義できる標準的な手法の確立をめざし、生物学的効果効能、リスク評価、工学的効能と生体応答との関連について試験が実施された（2.2 調査・分析の結果等）。

今年度の検討の結果、「3. 開腹外科手術用プラズマ止血装置 開発ガイドラインの考え方」の通り、各項目が設定された。

各項目の詳細は、次年度に検討する予定となった。更に、「腹腔鏡外科手術用プラズマ止血装置の開発ガイドライン」の項目の設定も検討していく予定となった。

参考文献等

- 1) スタンダード病理学 第3版 医学書院、監修 大西俊造（大阪大学名誉教授）他
- 2) 解剖学アトラス 第3版 医学書院、V. W. Kahle, H. Leonhardt, W. Platzer 訳 越智淳三（滋賀医科大学名誉教授）
- 3) 組織学カラーアトラス 医学書院、原著：Finn Geneser 訳：廣澤 一成
- 4) 腹腔鏡下胃切除術
- 5) 実践 婦人科腹腔鏡下手術
- 6) 胸腔鏡下肺癌手術
- 7) 肝胆膵高難度外科手術
- 8) 胃癌外科の歴史
- 9) 腹腔鏡下手術の基本手技 コンプリート DVD
- 10) プラズマの生成と診断、(株)コロナ社 2004年1月発行
- 11) プラズマ理工学、高村秀一著、名古屋大学出版会
- 12) K. E. Grund et al., Endoscope Surgery 2 (1994) 42.
- 13) G. Fridman, G. Friedman, A. Gutsol, A. B. Shekhter, V. N. Vasilets and A. Fridman, Plasma Process. Polym. **5**, 503 (2008).
- 14) M. Laroussi, IEEE Trans. Plasma Sci. **37**, 714 (2009).
- 15) M.G. Kong, G. Kroesen, G. Morfill, T. Nosenko, T. Shimizu, J. van Dijk and J. L. Zimmermann, New J. Phys. **11**, 115012 (2009).
- 16) A. Fridman et al., Plasma Processes and Polymers, Vol.7, No.3-4 (2010) 194.
- 17) Y. Sakiyama, D.B. Graves, J. Jarrige and M. Laroussi, Appl. Phys. Lett. **96**, 041501 (2010).
- 18) K. D. Weltmann, E. Kindel, T. von Woedtke, M. Hähnel, M. Stieber and R. Brandenburg, Pure Appl. Chem. **82**, 1223. (2010)
- 19) H. Sakakita and Y. Ikehara, Plasma and Fusion Research **5**, S2117 (2010) 1-4.
- 20) J. Ehlbeck, U. Schnabel, M. Polak, J. Winter, Th. Von Woedtke, R. Brandenburg, T. von dem Hagen and K.-D. Weltmann, J. Phys. D: Appl. Phys. **44**, 013002 (2011).

VI. 事業の評価と今後への課題

本委託事業では、産業技術総合研究所内部に「医療機器開発ガイドライン検討実務委員会（委員長：赤松幹之 ヒューマンライフテクノロジー研究部門長）」を設置し、経済産業省「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」および厚生労働省「次世代医療機器評価指標検討会」合同検討会において決定された医療機器ガイドライン策定対象分野について、関連する医学系学会・工学系学会、開発企業等の有識者から構成されるワーキンググループを設置し、技術調査、ガイドライン策定のための問題点の抽出、ガイドラインにおいて規定すべき内容の実証試験などを実施した。

1. 再生医療分野（ヒト細胞製造システム）

14名の委員で構成する開発ワーキンググループを組織し、3回の開発WG委員会に加えて電子メール会議などにより、開発ガイドラインとして「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）」を取り纏めた。細胞・組織自動培養加工装置の製造業者に、ヒト細胞・組織の自動培養加工を行う装置の設計に関する基本的かつ標準的な考え方を示すことによって自動培養加工装置の品質を確保することを目的とする。開発ガイドラインにて規定する項目は、適用範囲、設計指針（コンタミネーションの防止、無菌保証、など）、要求事項（製造条件、滅菌、など）、設置などとした。

2. 再生医療分野（組織[軟骨]再生性能評価技術）

12名の委員で構成する開発ワーキンググループおよびタスクフォース（TF）を組織し、2回の開発WG委員会とタスクフォース委員会および電子メール会議などを実施して、開発ガイドラインとして「軟骨再生における性能評価技術（案）」を取り纏めた。軟骨再生における品質管理の評価項目として細胞の純度試験、効能試験、力学的適合性試験などを、また、品質管理の評価方法を規定した。非臨床評価においては、形態学的評価、組織学的評価、生化学的評価、力学的評価を定めた。検討に際しては、海外のガイドライン（FDA ガイダンスなど）との整合を図った。

3. 体内埋め込み型材料分野（高生体適合性[カスタムメイド]インプラント）股・膝関節以外の関節インプラント

15名の委員で構成する開発ワーキンググループを組織し、3回の開発WG委員会と電子メール会議などにより、また、インプラント用材料の加工性能試験などを再委託した結果も加味して開発ガイドラインにて規定すべき項目を選定した。開発ガイドラインの対象とする製品は、肘関節、足関節、肩関節、指関節に対するカスタムメイドインプラントとし、それぞれの製品の仕様、試験方法などを検討した。また、開発ガイドラインを規定するために必要な試験（試験試料、治具類、及び作動油の交換、試験機の校正など）などを実証試験にて実施し、ガイドラインとして規定すべき知見を得た。

4. 体内埋め込み型材料分野（高生体適合性[カスタムメイド]インプラント）脊椎インプラント

17名の委員で構成する開発ワーキンググループを組織し、3回の開発WG委員会と電子メール会議などにより、また、脊椎インプラントの表面酸化物の断面 TEM 解析などの再委託した結果も加

味して開発ガイドラインにて規定すべき項目を選定した。開発ガイドラインの対象とする製品は、脊椎部位における変性性疾患、脊柱変形、先天性疾患などとする。また、製品を前方側インプラント（人工椎体、椎体間スペーサー、など）、後方側インプラント（後頭骨プレート及びスクリュー、後方スクリュー、など）、後方ロッド、後方ロッドコネクター、フック、椎弓下ワイヤー、脊椎プレート、などに分類整理した。これを基盤に開発ガイドラインを策定する。

5. ナビゲーション医療分野（手術ロボット）

7名の委員で構成する開発ワーキンググループを組織し、2回の開発WG委員会や電子メール会議などにより、先に策定した「ナビゲーション医療分野 共通部分ガイドライン（2008年策定）」の改訂を行った。改訂の骨子は、トレーニング設計の開発プロセスへの統合、単孔手術用マニピュレータシステムを対象にユーザビリティプロセスのケース・スタディの追加などである。

6. 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）

9名の委員で構成する開発ワーキンググループを組織し、3回の開発WG委員会と電子メール会議などにより、「遺伝子発現解析用DNAチップに関する標準仕様書（TS）素案：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」を取り纏めた。評価方法の標準化の必要性を分析した結果であり、国際標準化が必要と想定されるデータ解析及び解析ソフトに関する評価、データの管理に関する評価、判定に関するリスク評価、安全性に関する評価などを骨子とする。策定に際しては、再委託による調査分析を依頼し、SPIDIA（Standardization and improvement of generic pre-analytical tools and procedures for in-vitro diagnostics）やマイクロアレイ品質管理（MAQC）プロジェクト（米FDA主導で51の大学・企業など、2005年設立）などを分析した。また、別途実施した委託調査により国内企業の開発動向や薬事申請に関する国内外の動き、標準化動向などに関しても分析した。

7. 画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）

14名の委員で構成する開発ワーキンググループを組織し、4回の開発WG委員会や電子メール会議などを実施し、また、超音波画像に対するCADソフトウェアを構築して解析した結果から得られた事項を性能評価の項目に加えた。これらの結果から、開発ガイドラインとして「CADx（コンピュータ診断支援装置）の性能評価（案）」を取り纏めた。本ガイドラインは、コンピュータ診断支援ソフトウェア（CADx; Computer-Aided Diagnosis）の開発を適正かつ迅速に実施することを目的とし、CADxの定義と用途、適用範囲、基礎的事項、評価法及び留意事項に関して科学的根拠に基づいてまとめた。「コンピュータ診断支援装置に関する評価指標」（平成23年12月7日薬食機発1207第1号）とともに活用されることを想定する。

8. 運動機能回復訓練機器分野（運動機能訓練用医療機器）

16名の委員で構成する開発ワーキンググループを組織し、3回の開発WG委員会とタスクフォース委員会および電子メール会議などを実施して、開発ガイドラインとして「ロボット技術を用いた活動機能回復装置（案）」を取り纏めた。本ガイドラインでは、ロボット技術を用いた活動機能回復装置の構成、開発にあたって留意すべき事項（開発コンセプトの明確化、リスクマネジメントや

品質マネジメントの在り方) など、また、個別留意事項として電気的安全性、生物学的安全性、機械的安全性、安定性、耐久性、ソフトウェアなどを定めた。ガイドラインの検討において、関連技術に関する FDA での対応状況や国内外における研究開発の状況の分析結果も反映させた。

9. プラズマ応用技術分野（プラズマ処置機器）

14 名の委員で構成する開発ワーキンググループを組織し、3 回の開発 WG 委員会と電子メール会議などを実施した。技術開発動向を分析した結果、開腹手術用プラズマ止血装置に関する開発ガイドラインを優先すべきとの方針を定め、プラズマ照射前後における糖鎖構造の変化、及び遺伝子発現の変化の解析による有効性評価などを実施して、当該装置の開発ガイドラインとして規定すべき項目を選定した。その結果、装置の構成要素に関する要求事項として、ハンドピースユニット、コントロールユニット、ハンドピース用リードなどを、一般的要求事項として、電気的安全性、電磁環境、熱的安全性、アラームなどをリスクマネジメントとして、意図しない機器動作、安定性・耐久性、洗浄・滅菌、治療目的で放射するエネルギーなどを規定した。

あとがき

医療機器の臨床導入のためには、円滑な機器の開発、迅速な薬事審査、市販後の安全維持を総括的に検討すべきである。これにより、関連する産業の発展、国際競争力の強化、安心・安全な機器の利用、国民の QOL の向上に大きく寄与する。円滑な機器の開発と迅速な薬事審査などのためには医療機器ガイドラインが有益である。これを策定することが求められ、本事業が開始された。

平成 24 年度は、再生医療分野（ヒト細胞製造システム）、再生医療分野（組織[軟骨]再生性能評価技術）、体内埋め込み型材料分野（高生体適合性[カスタムメイド]インプラント）股・膝関節以外の関節インプラント、体内埋め込み型材料分野（高生体適合性[カスタムメイド]インプラント）脊椎インプラント、ナビゲーション医療分野（手術ロボット）、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）、画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）、運動機能回復訓練機器分野（運動機能訓練用医療機器）、プラズマ応用技術分野（プラズマ処置機器）の 9 課題の開発ワーキンググループを設置し、厚生労働省の事業に基づいて設置された審査 WG と連携して開発者および審査関係者に有益な事項に関して技術的側面から検討した。この結果、再生医療分野（2 件）、画像診断分野（1 件）、運動機能回復訓練機器分野（1 件）における 4 件の開発ガイドライン（案）、およびナビゲーション医療分野における開発ガイドライン（改訂案）、テーラーメイド医療用診断機器分野における標準仕様書（案）を提案するに至った。

他方、本事業において過去に提案された開発ガイドラインに対して、学会等における講演、工業会に対する解説、インターネットを利用した情報の開示、英文化による諸外国への対応などを実施して普及に努めた。

合同検討会委員および開発 WG 委員はもとより、審査 WG 委員、経済産業省および厚生労働省の関係者各位、関連する工業会および学会の関係者の方々には多くのご支援と情報提供並びに有益な助言を頂いた。実務委員会を代表して心から感謝申し上げる次第である。

平成 25 年 3 月

独立行政法人 産業技術総合研究所
医療機器開発ガイドライン検討実務委員会
本間 一弘

この報告書は、平成 24 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 24 年度 戦略的技術開発委託費
医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業
(医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業)
事業報告書

連絡先

〒100-8901
東京都千代田区霞が関 1-3-1
経済産業省商務情報政策局 ヘルスケア産業課
TEL : 03-3501-1562
FAX : 03-3501-0315
URL : <http://www.meti.go.jp/>

発行

〒305-8566
茨城県つくば市東 1-1-1
独立行政法人 産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門
医療機器開発ガイドライン検討実務委員会
TEL/FAX : 029-861-7840
E-Mail : human-ws-ml@aist.go.jp