

平成25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26年3月

独立行政法人 産業技術総合研究所

序

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

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

(独)産業技術総合研究所は経済産業省より平成25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6件の開発ガイドライン(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。次第である。

平成26年3月

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

目 次

I. 事業目的	1
II. 事業の背景	3
III. 事業内容	5
IV. 実施体制	8
V. 事業成果	18
V-1 開発ガイドライン策定	
V-1-1 再生医療分野（ヒト細胞製造システム）	19
V-1-2 体内埋め込み型材料分野 （高生体適合性[カスタムメイド]他関節インプラント）	32
V-1-3 体内埋め込み型材料分野 （高生体適合性[カスタムメイド]脊椎インプラント）	46
V-1-4 体内埋め込み型材料分野（積層造形医療機器）	67
V-1-5 プラズマ応用技術分野（プラズマ処置機器）	79
V-1-6 運動機能回復訓練機器分野（運動機能訓練用医療機器）	87
V-1-7 医療用ソフトウェア分野（医療用ソフトウェア）	136
V-1-8 ナビゲーション医療分野（PDT機器）	168
V-2 開発ガイドライン普及啓発活動	
V-2-1 医療機器ガイドライン活用セミナー	177
V-2-2 テーラーメイド医療用診断機器分野 開発ガイドライン普及活動WG	186
VI. 事業成果と今後への課題	318

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25年度における本事業の全活動を総括報告する。

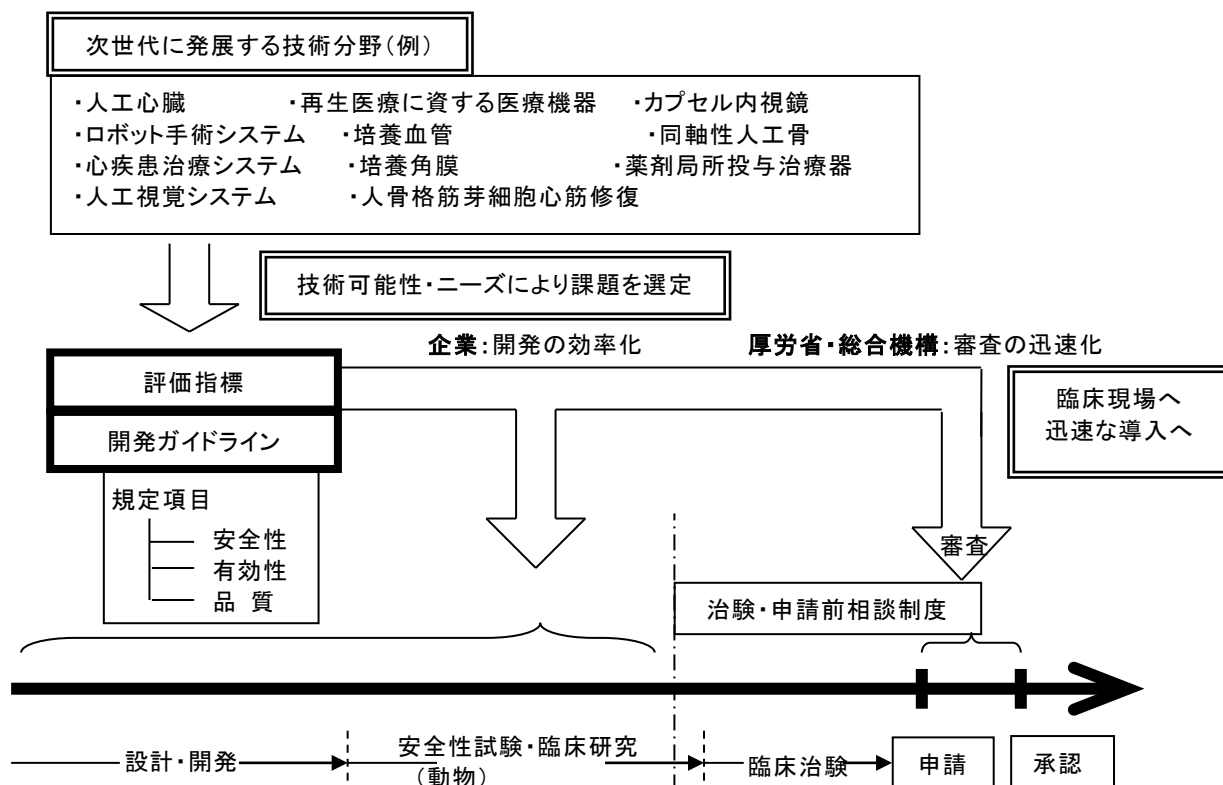
次世代医療機器評価指標検討会(厚生労働省)
医療機器開発ガイドライン評価検討委員会(経済産業省)
合同検討会について

- 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 23 年度各WGでの検討状況報告について
		・ 今後の進め方について
第 12 回	平成 25 年 3 月 4 日	・ 平成 24 年度各WGでの検討状況報告について
		・ 今後の進め方について
第 13 回	平成 26 年 3 月 10 日	・ 平成 25 年度各WGでの検討状況報告について
		・ 今後の進め方について

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

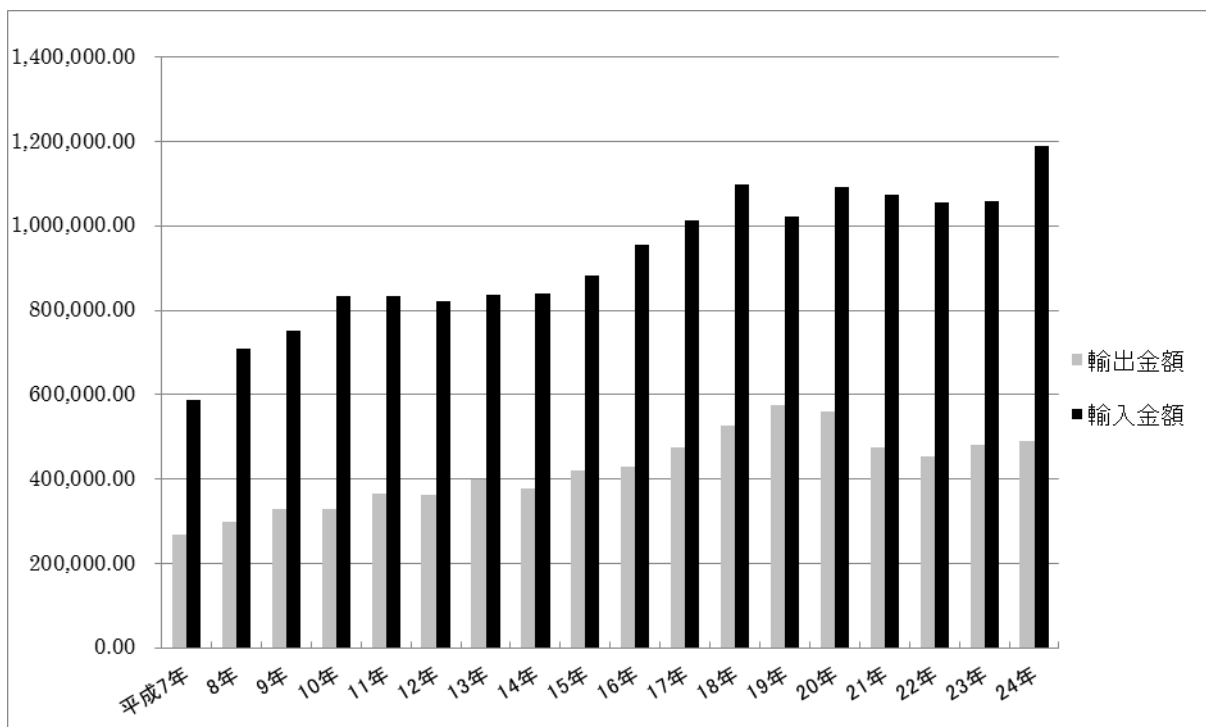
II. 事業の背景

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8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、必要に応じてアンケート調査、ヒアリング調査、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	具体例
課題1	再生医療	ヒト細胞製造システム
課題2	体内埋め込み型材料	高生体適合性(カスタムメイド) 他関節インプラント
課題3	体内埋め込み型材料	高生体適合性(カスタムメイド) 脊椎インプラント
課題4	体内埋め込み型材料	積層造形医療機器
課題5	プラズマ応用技術	プラズマ処置機器
課題6	運動機能回復訓練機器	運動機能訓練用医療機器
課題7	医療用ソフトウェア	医療用ソフトウェア
課題8	ナビゲーション医療	PDT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8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

また、開発ガイドラインの普及啓発活動として、既刊の開発ガイドラインにつき、医療機器関連の開発者等を対象とするセミナーを開催した。開発ガイドラインの解説テキスト等を作成する等、セミナー内容の検討は前記WGで行なった。ガイドライン案検討を行わなかった1分野については、普及活動のためのワーキンググループを別途設置してこの検討にあたった。

	ガイドライン普及活動対象分野	具体例
普及活動1	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

セミナー開催に当たっては、厚生労働省および国立医薬品食品衛生研究所の共催および関連する諸学会の後援を得て、開発ガイドラインの内容だけでなく、関連する次世代医療機器評価指標や関連分野の医学および技術の動向、医薬品医療機器等法などの最新動向の情報提供に務めた。4回のセミナーで受講者は合計560名となった。

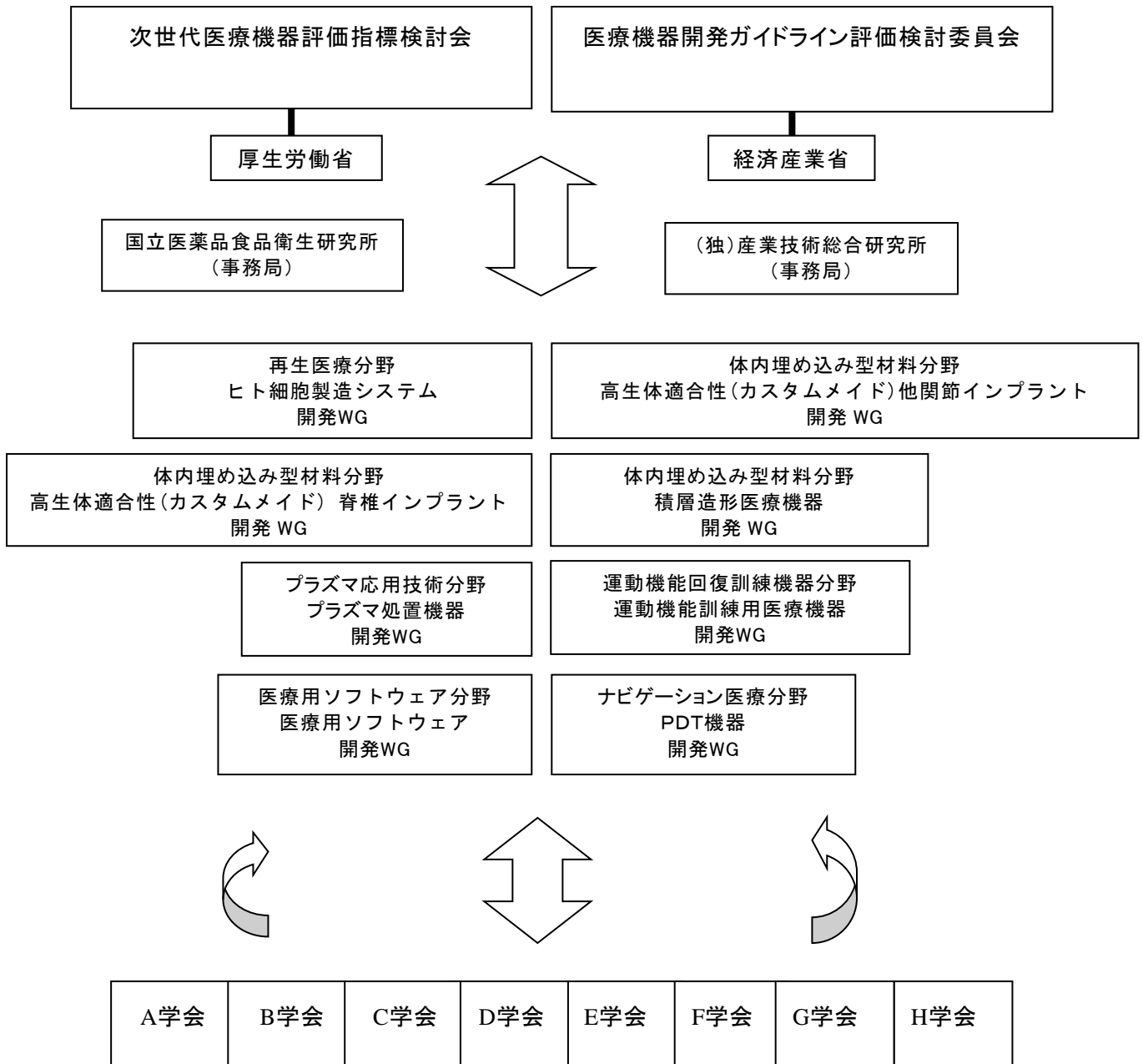
H25/10/31	インプラント関連ガイドライン逐条解説（つくば）	108名
H25/11/01	再生医療関連ガイドライン逐条解説（つくば）	63名
H26/01/27	再生医療関連ガイドライン入門解説（東京）	168名
H26/01/28	整形インプラントガイドライン解説（東京）	221名

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/iryoku_fukushi/index.html)。

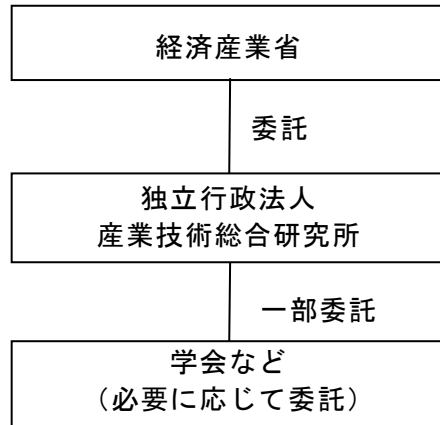
学会における講演、工業会に対する解説、英文化などを実施し、普及に努めた。

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

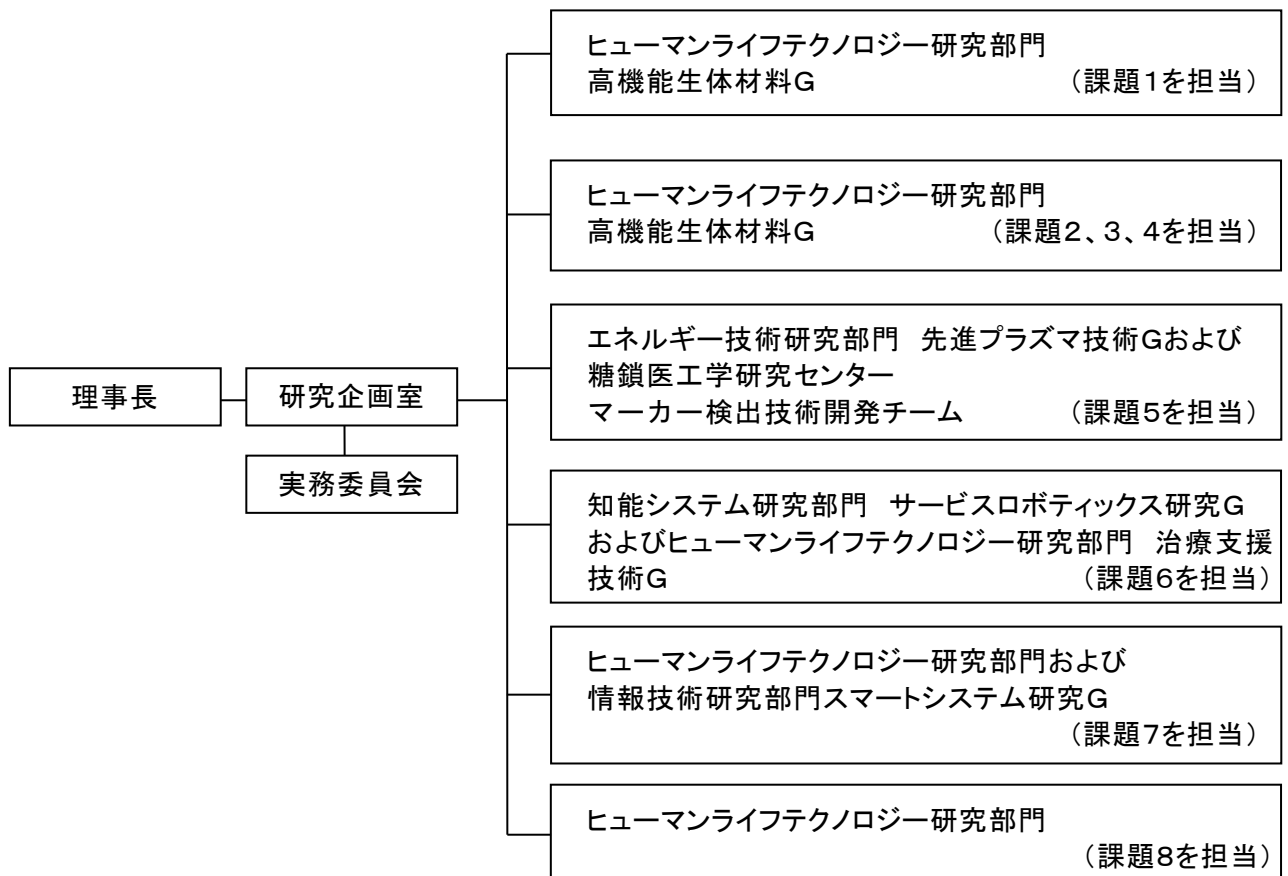


IV. 実施体制

(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 体内埋め込み型材料分野
(高生体適合性[カスタムメイド]他関節インプラント)開発WG
課題3 体内埋め込み型材料分野
(高生体適合性[カスタムメイド] 脊椎インプラント)開発WG
課題4 体内埋め込み型材料分野 (積層造形医療機器) 開発WG
課題5 プラズマ応用技術分野 (プラズマ処置機器) 開発WG
課題6 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7 医療用ソフトウェア分野 (医療用ソフトウェア) 開発WG
課題8 ナビゲーション医療分野 (PDT機器) 開発WG
普及活動1 テーラーメイド医療用診断機器分野 普及活動WG

(4) 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) 開発WG

- 浅野 茂隆 早稲田大学 招聘研究教授
牛田 多加志 東京大学大学院 医学系研究科
疾患生命工学センター 再生医療工学部門 教授
梅澤 明弘 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 材料工学科 教授
紀ノ岡 正博 大阪大学 大学院工学研究科
生命先端工学専攻 生物プロセスシステム工学領域 教授
小久保 護 澁谷工業(株) 再生医療システム本部 参与技監
小寺 良尚 愛知医科大学 医学部 造血細胞移植振興寄附講座 教授
高木 睦 北海道大学大学院 工学研究院
生物機能高分子部門 生物工学講座 細胞培養工学研究室 教授
田村 知明 オリンパス(株) 研究開発センター
医療技術開発本部 医療探索部 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 MD プロジェクト部 基幹職
畠 賢一郎 (株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 常務取締役 事業開発室長
平澤 真也 日本エアーテック(株) 代表取締役社長
水谷 学 (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)メディカルシステムビジネスユニット
バイオメディカ統括グループ システム設計グループ
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
弓場 俊輔 (独)産業技術総合研究所 健康工学研究部門 研究グループ長

2) 体内埋め込み型材料分野

(高生体適合性[カスタムメイド]他関節インプラント) 開発WG

石坂 春彦 ナカシマメディカル(株) 開発部 薬事品証部 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)

薬事・臨床開発統括本部 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 フロンティア医工学センター 教授

関口 昌之 東邦大学 医学部 整形外科学教室 准教授

田中 康仁 奈良県立医科大学 整形外科教室 教授

藤田 正弘 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 総合東京病院顧問

若林 尚伸 バイオメット・ジャパン(株) 研究開発部 部長

開発WG事務局

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

3) 体内埋め込み型材料分野

(高生体適合性[カスタムメイド]脊椎インプラント) 開発WG

飯田 尚裕 獨協医科大学越谷病院 整形外科 准教授

石坂 春彦 ナカシマメディカル(株) 開発部 薬事品証部 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) 薬事・臨床開発統括本部 薬事部 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 東日本営業統括
- 山崎 正志 筑波大学 医学医療系整形外科 教授
- 若林 尚伸 バイオメット・ジャパン(株) 研究開発部 部長
- 開発WG事務局
- 岡崎 義光 (独)産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門
高機能生体材料グループ 上級主任研究員
- 4) 体内埋め込み型材料分野(積層造形医療機器)開発WG
- 天谷 浩一 (株)松浦機械製作所 取締役技術本部長
- 石坂 春彦 ナカシマメディカル(株) 薬事品証部 次長
- 稲葉 裕 横浜市立大学医学部 整形外科 准教授
- 上野 勝 京セラメディカル(株) 品質保証統括部長
- 大河内 均 福田金属箔粉工業(株) 技術本部 研究開発部 新商品開発室 室長
- 大塚 昌助 日本歯研工業(株) 代表取締役社長
- 大橋 善久 (株)大阪チタニウムテクノロジーズ 高機能材料開発部 部長
- 小川 厚 JFEテクノリサーチ(株) インプラント材料評価センター長
- 小川 哲朗 オリンパステルモバイオマテリアル(株) 代表取締役社長
- 小田 豊 東京歯科大学 歯科理工学講座 教授
- 楫野 良知 金沢大学 医薬保健学総合研究科
地域医療救急・整形外科学講座 特任助教
- 佐々木 清幸 佐川印刷(株) 新規事業・技術開発室次長
- 勝呂 徹 (一社)日本人工関節研究所リウマチ治療研究所 所長
東邦大学名誉教授
- 高岸 憲二 群馬大学大学院医学系研究科 整形外科学 教授
- 鄭 雄一 東京大学大学院工学系研究科 教授
- 中村 卓司 東邦大学 整形外科 准教授 人工関節センター長
- 中村 英文 エプソンアトミクス(株) MIM開発技術部 課長
- 新野 俊樹 東京大学 生産技術研究所 教授
- 橋本 淳 (独)国立病院機構 大阪南医療センター 免疫疾患センター部長
- 樋口 鎮央 和田精密歯研(株) 常務取締役 生産本部長
- 藤林 俊介 京都大学大学院医学研究科 整形外科 講師
- 古川 治男 (株)NTTデータエンジニアリングシステムズ 執行役員
営業本部 MSビジネスユニット長 兼 AMビジネスユニット長

眞島 任史 国際医療福祉大学病院 教授 整形外科部長
 宮崎 美季 (株)JSOL エンジニアリング本部
 アプリケーションスペシャリスト
 村瀬 剛 大阪大学大学院医学系研究科 整形外科 講師
 山本 謙吾 東京医科大学整形外科教室 主任教授
 開発WG事務局
 岡崎 義光 (独)産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門
 高機能生体材料グループ 上級主任研究員

5) プラズマ応用技術分野(プラズマ処置機器) 開発WG

一瀬 雅夫 和歌山県立医科大学 第二内科 教授
 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 国際医療福祉大学 臨床医学研究センター 教授
 医療法人財団 順和会 山王病院 外科 外科部長
 下田 治 (株)ニコン 新事業開発本部 副本部長 執行役員
 ○ 瀬戸 泰之 東京大学 医学部附属病院 胃食道外科 教授
 夏井 睦 練馬光が丘病院 傷の治療センター センター長
 丹羽 徹 橋本市民病院 消化器内科 部長
 浜口 智志 大阪大学 大学院 工学研究科 教授
 工学研究科アトミックデザイン研究センター
 堀 勝 名古屋大学大学院 工学研究科 教授
 矢作 直久 慶應義塾大学 医学部 腫瘍センター 教授
 脇田昭治 村中医療器(株) 開発統括部 統括部長代行
 開発WG事務局
 榎田 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

6) 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

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
 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
才藤 栄一 藤田保健衛生大学 副学長
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
高頭 静夫 竹井機器工業(株) 製造部 総括部 部長
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 総合機械工学科 教授
中川 昭夫 神戸学院大学 総合リハビリテーション学部
医療リハビリテーション学科 作業療法学専攻 教授
羽佐田 和之 川村義肢株式会社 取締役社長室室長
富士原 寛 (一社)日本ロボット工業会 専務理事
ロボットビジネス推進協議会 事務局長
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
サービスロボティクス研究グループ 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
サービスロボティクス研究グループ 主任研究員
小関 義彦 (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 研究グループ長

7) 医療用ソフトウェア分野(医療用ソフトウェア)開発WG

- 大竹 正規 コンティニュー・ヘルス・アライアンス 日本地域政策委員会 委員長
岡田 美保子 川崎医療福祉大学 医療福祉マネジメント学部医療情報学科 教授
○ 楠岡 英雄 国立病院機構 大阪医療センター 院長
土居 篤博 富士フイルム(株) ヘルスケア事業推進室
兼 メディカルシステム事業部 シニアエキスパート
中野 壮陸 公益財団法人医療機器センター 医療機器産業研究所 主任研究員
橋詰 明英 (一社)保健医療福祉情報システム工業会
標準化推進部会 安全性・品質企画委員会 委員長
服部 徹 日本電気(株) ソリューションプラットフォーム統括本部
ビジネスインテリジェンス競争力創出センタ長 マネージャ
平井 正明 日本光電工業(株) 技術推進センタ (工業会担当)
古川 浩 東芝メディカルシステムズ(株) 社長附
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
鎮西 清行 (独)産業技術総合研究所
ヒューマンライフテクノロジー研究部門 副研究部門長
坂無 英徳 (独)産業技術総合研究所

8) ナビゲーション医療分野 (PDT機器) 開発WG

荒井 恒憲 慶應義塾大学 理工学部 物理情報工学科 教授
荒船 龍彦 東京電機大学 理工学部 電子・機械工学系
伊関 洋 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 教授
伊藤 亜莉沙 (株)アライ・メッドフoton研究所 開発部 主任研究員
川瀬 悠樹 パナソニックヘルスケア(株)
横浜地区 インキュベーションセンター 開発第8プロジェクト 主任技師

○ 山田 幸生 電気通信大学 情報理工学研究科 知能機械工学専攻
脳科学ライフサポート研究センター 特命教授、特任教授

開発WG事務局

鎮西 清行 (独)産業技術総合研究所
ヒューマンライフテクノロジー研究部門 副研究部門長
鷺尾 利克 (独)産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門
治療支援技術グループ 主任研究員

9) テーラーメイド医療用診断機器分野 開発ガイドライン普及活動WG

秋山 英雄 東レ(株) 新事業開発部門 主席
油谷 浩幸 東京大学先端科学技術研究センター 教授
磯部 信一郎 九州産業大学 工学部物質生命化学科 教授
岡村 浩 東洋鋼鋳(株) 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
生命機能科学部門遺伝子制御学分野 教授
桑 克彦 (社)臨床検査基準測定機構 会長
田谷 敏貴 アジレント・テクノロジー(株)ゲノミクス部門
バイオアプリケーショングループ シニアアプリケーションコンサルタント
中江 裕樹 特定非営利活動法人 バイオチップコンソーシアム 事務局長
橋本 幸二 (株)東芝 部品材料事業統括部 DNA事業推進統括部
DNAチップ技術・開発担当 グループ長
的場 亮 (株)DNAチップ研究所 代表取締役社長
森 康晃 早稲田大学大学院 創造理工学研究科 経営デザイン専攻 教授
若本 明子 アフィメトリクス・ジャパン(株)
マーケティング部 マーケティングスペシャリスト

開発WG事務局

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

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25年	10月	28日（月）
第2回開発WG委員会	平成25年	12月	17日（火）
第3回開発WG委員会	平成26年	1月	27日（月）
第1回ヒアリング調査会	平成25年	9月	24日（火）
第2回ヒアリング調査会	平成25年	10月	24日（木）
第1回TF委員会	平成25年	11月	29日（金）

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

第1回開発WG委員会	平成25年	9月	3日（火）
第2回開発WG委員会	平成25年	11月	15日（金）
第3回開発WG委員会	平成26年	1月	28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]脊椎インプラント）

第1回開発WG委員会	平成25年	9月	13日（金）
第2回開発WG委員会	平成25年	11月	8日（金）
第3回開発WG委員会	平成25年	12月	13日（金）
第4回開発WG委員会	平成26年	2月	7日（金）

4. 体内埋め込み型材料分野（積層造形医療機器）

第1回開発WG委員会	平成25年	12月	6日（金）
第2回開発WG委員会	平成26年	1月	10日（金）
第3回開発WG委員会	平成26年	2月	18日（火）

5. プラズマ応用技術分野（プラズマ処置機器）

第1回開発WG委員会	平成25年	12月	26日（木）
第2回開発WG委員会	平成26年	1月	30日（木）

6. 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25年	11月	13日（水）
第2回開発WG委員会	平成25年	12月	16日（月）
第3回開発WG委員会	平成26年	1月	30日（木）

7. 医療用ソフトウェア分野（医療用ソフトウェア）

第1回開発WG委員会	平成25年	9月	12日（木）
第2回開発WG委員会	平成25年	11月	29日（金）

第3回開発WG委員会 平成26年 1月 16日（木）
第4回開発WG委員会 平成26年 2月 24日（月）

8. ナビゲーション医療分野（PDT機器）

第1回開発WG委員会 平成26年 2月 26日（水）

9. テーラーメイド医療用診断機器分野 開発ガイドライン普及活動WG

第1回開発WG委員会 平成25年 11月 13日（水）

第2回開発WG委員会 平成26年 2月 26日（水）

V. 事業成果

V-1 開発ガイドライン策定

- V-1-1 再生医療分野（ヒト細胞製造システム）
- V-1-2 体内埋め込み型材料分野
（高生体適合性[カスタムメイド]他関節インプラント）
- V-1-3 体内埋め込み型材料分野
（高生体適合性[カスタムメイド] 脊椎インプラント）
- V-1-4 体内埋め込み型材料分野（積層造形医療機器）
- V-1-5 プラズマ応用技術分野（プラズマ処置機器）
- V-1-6 運動機能回復訓練機器分野（運動機能訓練用医療機器）
- V-1-7 医療用ソフトウェア分野（医療用ソフトウェア）
- V-1-8 ナビゲーション医療分野（PDT 機器）

以下、分野別に事業成果を報告する。

V-1-1 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

細胞あるいは再生組織を再生医療に供するためには、細胞・組織を操作した後、患者へ戻すプロセスが必要になる。しかし、再生医療は、全く新しい治療技術であるため、各段階を担う医療産業群を育成し、支援するためにも適切なガイドラインの策定が望まれている。このような情勢により、平成 17 年度に再生医療分野（細胞シート）開発ワーキンググループ（WG）が設置され、ガイドライン策定を実施してきた。これまでに、図 1 に示すように「ヒト細胞培養加工装置設計ガイドライン」、「除染パスボックス設計ガイドライン」、「無菌接続インターフェース設計ガイドライン」ならびに「細胞・組織加工品の研究・開発におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン」を策定し、再生医療を一連の医療「システム」と位置付けた WG での活動を加速化してきた。昨年度からは、本 WG の名称を、再生医療分野（細胞シート）開発 WG から再生医療分野（ヒト細胞製造システム）開発 WG に変更し、細胞培養加工装置の自動化について、人と機械の関係を議論し、「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）」を策定した。

患者の組織より取り出した細胞・組織を培養加工し、患者自身に移植する自己細胞による再生医療では、最終製品に対する製造工程の操作手順の確立と、その操作品質の維持・管理が難しいことが知られている。その理由として、対象となる自己細胞由来のヒト細胞・組織加工製品は、製造において原料（細胞・組織）に個体差を有しているため、最終製品および中間工程の品質規格に一定の幅を設ける必要性が生じることが挙げられる。同時に現在の科学水準においては、規格値を決定するため行われる検査方法も限られており、値の妥当性も十分とはいえず、手順の微細な差異による品質の変化を数値として検出することは困難である。また、自己細胞由来のヒト細胞・組織加工製品の多くは、ロットを構成せず、同一原料を用いたバッチ製造が行われる機会が非常に少ないため、原料から製品に至る製造工程の検証を適切に実施することが難しいことも理由の一つと言える。

さらに、培養加工を含む培養工程の操作において要求される内容は、作業毎の加工操作が手順に示した範囲内で実施される操作の均一性のみではなく、作業毎に状態の異なる生きた細胞・組織を扱う上で、原料に対する操作の均質性をも含む。すなわち、培養工程における細胞・組織加工の手順操作では、従来の工程管理方法で評価することが困難な操作の差異が生じている。特に、熟練者の操作では、作業毎における原料の質を理解し、標準操作手順（SOP）には適切に示すことが困難な、注液速度等の微細な操作を制御することで作業の均質化が達成されるため、熟練者と同質の操作を実施できる作業者の教育訓練の実施、その手順の構築には多大な労力を要するのが実際である。

このような事情を前提に、培養加工操作の均質化を促進することが可能な、ヒト細胞培養加工装置あるいはヒト細胞自動培養加工装置（以下、培養加工装置という）の導入について、多くのヒト細胞・組織加工業者が注目し、関心を高めている。しかしながら、培養加工装置の導入において操作手順の変更による細胞・組織への影響評価は、新規のヒト細胞・組織加工業者および加工装置の製造業者において、どのような検証を実施すべきか、その議論を行うことは容易ではな

い。一般的な施設変更や機器・装置変更を含め、培養加工装置の導入においては、製造工程の操作手順変更に伴う多くの動線変更や操作時間変更が考慮されるが、一部の専用容器等の開発を除き、その多くは軽微な変更として、一定の検証作業により手順変更前後の互換性が許容できるものと考えられる。

再生医療用途に使用される細胞・組織加工製品は最終的にヒトに適用される。このため、加工工程においては外因性の微生物汚染を防止するために、一般的な無菌医薬品製造に用いられる無菌操作環境と同等の清浄度管理のもと無菌操作で加工されることが求められる。しかし、細胞・組織加工のための無菌操作は、一般的な無菌医薬品の製造で求められる「最終製品が無菌であること」を保証しているわけではない。これは自己細胞由来の細胞・組織加工製品においては、原料となる細胞・組織の無菌性が必ずしも保証されていないことに起因しており、細胞・組織であるが故に滅菌処理をすることができないこと、また細胞・組織の性質を劣化させないためには無菌試験等の微生物否定試験の結果を待たずして加工工程を開始することが不可欠となるからである。このため、重要区域において容器を開放しながら加工操作を行うことは、操作に伴って発生するエアロゾルを介して重要区域を汚染させる可能性が否定できない。従って、同一設備で由来の異なる細胞操作を行なう場合は、予め定められたチェンジオーバー手順に従ってクリーニング（消毒・除染を含む）を実施し、先行操作による汚染の可能性を限りなく低減することが求められる。以上の背景により、本年度は、「ヒト細胞培養工程の操作手順変更における互換性確認に関するガイドライン」および「自己由来細胞操作のチェンジオーバーに関するガイドライン」について議論した。

既に、国際標準化機構（ISO）の再生医療関連の専門委員会（TC）である TC 150（Implants for surgery）、TC 194（Biological evaluation of medical devices）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、これら装置や製造プロセスの国際規格の策定は、日本の再生医療産業の国際市場での優位性を確保し、産業競争力を強化するために必須であると考えられる。

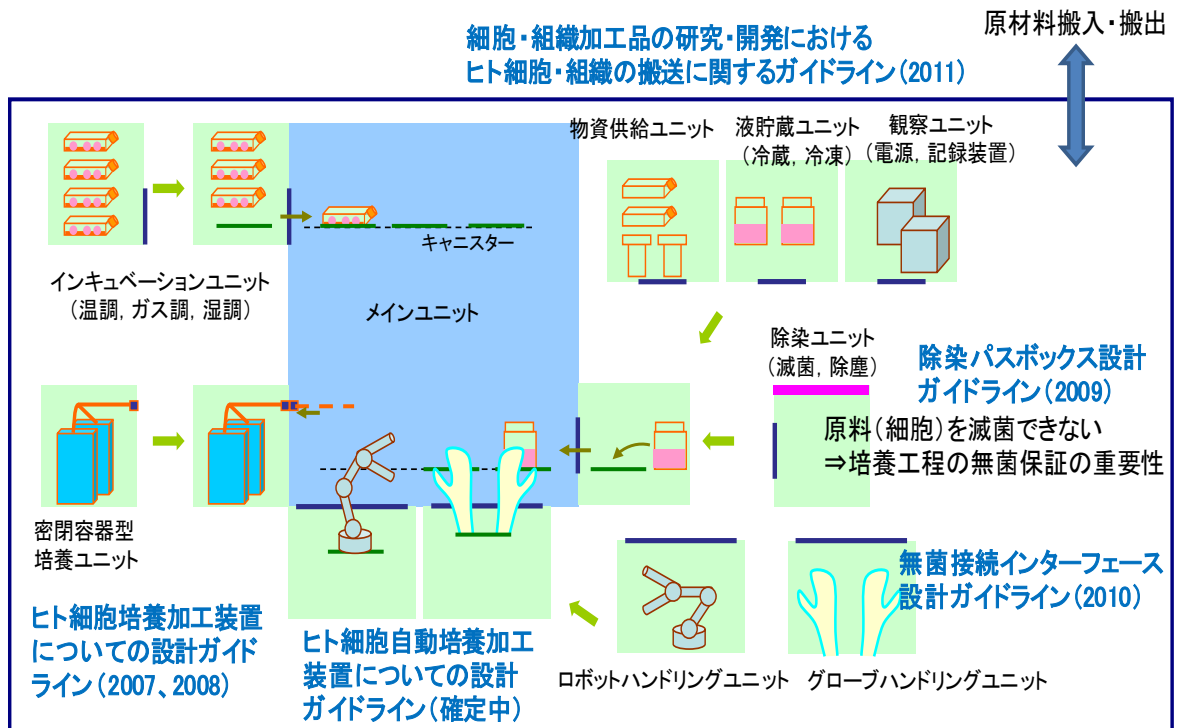


図 1. ヒト細胞培養加工施設とガイドラインの位置づけ

2. ガイドラインの検討過程

平成 24 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。また、企業等の実情や開発を進める上での課題を、あらかじめ有識者ヒアリング調査会にて調査した。調査結果を踏まえ、WG 委員会でガイドライン案の討議、作成をおこなった。別途、タスクフォース委員会を組織し、効率的なガイドライン案の作成のための活動を実施した。

3 回の開発 WG 委員会、2 回の有識者ヒアリング調査会ならびに 1 回のタスクフォース委員会を開催し、各委員会・調査会では以下の議論が行われた。

2.1 第 1 回開発 WG 委員会 概要

- (1) 開催日時 平成 25 年 10 月 28 日（月） 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、西野公祥、畠賢一郎、平澤真也、水谷学、山本宏
経済産業省：山田裕介
医薬品医療機器総合機構：長瀬喜則
事務局：廣瀬志弘、鎮西清行、鈴木祥夫

(4) 配布資料

資料 1：平成 25 年度 第 1 回委員会議事次第
資料 2：平成 25 年度委員名簿
資料 3：ISO/TC 198/WG 9 の現状説明（紀ノ岡委員ご提供）
資料 4-1：互換性ガイドライン基本的考え方（水谷委員ご提供）
資料 4-2：互換性確認に関するガイドライン（案）
資料 5-1：チェンジオーバーガイドライン基本的考え方（小久保委員ご提供）
資料 5-2：チェンジオーバーに関するガイドライン（案）

(5) 会議概要

- 1) 開会、出席者自己紹介、経済産業省委託元挨拶（山田裕介）
- 2) 座長選出、座長挨拶（浅野茂隆）
- 3) 本年度の取り組みについての議論

・事務局より本年度の検討課題の説明があった。

これまで本WGでは、ヒト細胞の培養加工に用いる装置の設計ガイドラインを策定してきた。その一環として、平成24年度は、ヒト細胞自動培養加工装置の設計ガイドラインの策定作業をおこなった。今年度は、装置の運用に焦点を当て、細胞培養加工の工程に関するガイドラインを2件、検討することとする。

- ・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5月にウィーンで開催されたWG 9会議で、日本提案である細胞加工施設レイアウトが入った規格案（ISO WD 18362）が討議されており、無菌接続インターフェースの標準化に向けた活動も同時に進んでいることが報告された。

- ・水谷委員より、「ヒト細胞培養の自動化導入における手作業との互換性確認に関するガイドライン」について説明があった。

9月24日に開催された第1回有識者ヒアリング調査会での議論を踏まえ、「互換性」の用語については、臨床研究レベルの議論が前提であるため、薬事法で用いられる「同等性」ではなく、「互換性」として議論することとした。また、「互換性」を議論する対象として、自動化だけにとどまらず、操作手順の変更について、そのリスクも含め広く考えてはどうかとの意見が出された。11月中旬を目処に委員からコメントを頂き、次回のWGまでに、タスクフォースなどの手段も考慮して、本ガイドライン案の改訂をすすめることとした。

- ・小久保委員より、「ヒト細胞培養におけるチェンジオーバーに関するガイドライン」について説明があった。

10月24日に開催された第2回有識者ヒアリング調査会での議論を踏まえ、特にチェンジオーバー時に想定されるリスクは、「細胞の取り違い」と容器開放時に生じる「製造環境汚染」や「交差汚染」に分類でき、それに応じた内容の見直しが必要との意見が出された。本ガイドラインについても、11月中旬を目処に委員からコメントを頂き、次回のWGまでに、タスクフォースなどでの意見を考慮して、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25年12月17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、高木睦、田村知明、西野公祥、畠賢一郎、平澤真也、水谷学、
山本宏

経済産業省：中川琢磨

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、鈴木祥夫

- (4) 配布資料

資料1：平成25年度 第2回委員会議事次第

資料2：平成25年度 第1回委員会議事録概要

資料3：ISO/TC 198/WG 9 ケルン会議報告（紀ノ岡委員ご提供）

資料4：互換性確認に関するガイドライン（案）

資料 5：チェンジオーバーに関するガイドライン（案）

(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（中川琢磨）

2) ISO/TC 198/WG 9 の現況

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

11月19日から21日にドイツ・ケルンで開催されたWG9会議で、日本提案である細胞加工施設レイアウトが入った規格案（ISO CD 18362）が討議され、DISに向けた文書改訂が進められており、無菌接続インターフェースの標準化に向けた頭出しをおこなったことが報告された。また、次回（平成26年3月）のシドニーでのWG9会議にて、ISO 13408-6のAnnexに追加すべく、文書提案の準備を進めることも併せて報告された。

- ・水谷委員より、11月29日に開催された第1回タスクフォース委員会での議論を踏まえて改訂した「ヒト細胞培養の自動化導入における手作業との互換性確認に関するガイドライン」について説明があった。互換性を確認する方法に関して、細胞・組織加工施設に自動培養装置を導入した場合に想定される影響を考慮し、ガイドラインのスコープを再確認するのはどうかとの意見が出された。12月末を目処に委員からコメントを頂き、次回のWGまでに、タスクフォースなどの手段も考慮して、本ガイドライン案の改訂を進めることとした。

- ・小久保委員より、11月29日に開催された第1回タスクフォース委員会での議論を踏まえて改訂した「ヒト細胞培養におけるチェンジオーバーに関するガイドライン」について説明があった。チェンジオーバー時に想定される、「細胞の取り違い」、「製造環境汚染」、「交差汚染」について、手作業から自動培養装置を導入した際に考慮すべきポイントを確認し、それに応じた内容の見直しが必要との意見が出された。本ガイドラインについても、12月末を目処に委員からコメントを頂き、次回のWGまでに、タスクフォースなどでの意見を考慮して、本ガイドライン案の改訂を進めることとした。

2.3 第3回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時 平成26年1月27日（月） 18:00～20:00

(2) 開催場所 フクラシア東京ステーション 6階 C会議室
（東京都千代田区大手町2-6-1 朝日生命大手町ビル）

(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

NEDO：阪本剛

医薬品医療機器総合機構：長瀬喜則

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、鎮西清行、鈴木祥夫

(4) 配布資料

資料 1：平成 25 年度 第 3 回委員会議事次第

資料 2：平成 25 年度 第 2 回委員会議事録概要

資料 3-1：互換性ガイドライン纏めに向けた考え方（水谷委員ご提供）

資料 3-2：互換性に関するガイドライン（案）

資料 4：チェンジオーバーに関するガイドライン（案）

(5) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介

2) 本年度の纏めに関する議論

・水谷委員より、12 月 17 日に開催された第 2 回 WG 委員会での議論を踏まえて「ヒト細胞培養工程の操作手順変更における互換性確認に関するガイドライン（案）」の最終的なまとめ方に関する説明があった。細胞・組織加工施設での操作手順変更に伴い生ずるプロセスバリデーションへの適合を考慮して、纏める方針が説明された。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。

・小久保委員より、12 月 17 日に開催された第 2 回 WG 委員会での議論を踏まえて改訂した「ヒト細胞培養におけるチェンジオーバーに関するガイドライン」について説明があった。用語の定義や参照事項の出典を明記する必要性が指摘された。本ガイドラインについても、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タスクフォースでの意見も参考に、本ガイドラインの WG 案を確定することとした。

・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 法規制を踏まえた「ヒト細胞自動培養装置についての設計ガイドライン 2009」の改訂

② 国際整合を踏まえた公表済みガイドラインの英訳版の作成

2.4 第 1 回有識者ヒアリング調査会 概要

(1) 開催日時 平成 25 年 9 月 24 日（火） 17:00～19:30

(2) 開催場所 東京女子医科大学 旧巴寮 1F FIRST 支援室 会議室
（東京都新宿区河田町 8-1）

(3) 出席者 水谷学、大脇敏之、若松猪策無、小林豊茂、鮫島葉月、秋枝静香
事務局：廣瀬志弘

(4) 配布資料

資料 1：平成 25 年度 第 1 回調査会議事次第

資料 2：互換性に関するガイドライン（素案）

(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

・事務局より、再生医療の実用化・産業化推進に資する効果的なガイドライン案とすべく、本格的作成に先立ち有識者ヒアリング調査会を開催する旨、説明した。その後、本年度作成を進

めていく「ヒト細胞培養の自動化導入における手作業との互換性確認に関するガイドライン(素案)」について、討議した。

「互換性」の記述については、「同一性」とした場合、現状の再生医療製品の品質規格は設定が甘く、自動化においても達成可能で、課題とは言えないとの意見があり、また「同等性」とした場合、再生医療製品における有効性の判断は非常に難しく、同等性の評価を論じることは著しく目的を逸脱するとの意見が出された。本ガイドライン作成において、本来、薬事法で定義されていることを議論するのではなく、臨床研究レベルの議論が前提であるため、今回のガイドラインでは「互換性」として議論を実施することで出席者の総意を得た。

また、手作業との互換性を議論する際、以下3点の影響を考慮すべきとのことで、出席者の意見が一致した。

1. 製造環境の変化による影響
2. 自動操作（マニピュレータ）の導入による影響
3. 細胞・組織に直接触れる容器等の変更による影響

今後、10月28日の第1回WG委員会での意見を踏まえ、ガイドライン(素案)のブラッシュアップをはかり、12月の第2回WG委員会を経て、ガイドライン最終案を作成、1月の第3回WG委員会で、ガイドライン案を確定するスケジュールを出席者で確認した。

2.5 第2回有識者ヒアリング調査会 概要

- (1) 開催日時 平成25年10月24日(木) 13:00~15:30
- (2) 開催場所 東京女子医科大学 旧巴寮 1F FIRST 支援室 会議室
(東京都新宿区河田町8-1)
- (3) 出席者 小久保護、水谷学、森由紀夫、能見淑子、笹尾真理
オブザーバ：中野義太郎
事務局：弓場俊輔

(4) 配布資料

- 資料1：平成25年度 第2回調査会議事次第
- 資料2：平成25年度 第1回調査会議事録概要
- 資料3：チェンジオーバーに関するガイドライン(素案)

(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
 - ・第1回調査会での議論を元に、委員の間で作成した「チェンジオーバーに関するガイドライン(素案)」について、委員全体で内容を議論した。まず、このガイドラインの位置づけとして、再生医療新法における施設要件に参考とされる問題や、改正薬事法に反映される可能性について議論した。

ガイドライン案の適用範囲も、自己あるいは同種細胞を培養する場合、取り扱う再生医療製品の種類によって、それぞれ異なる旨をガイドラインに表現することになった。特にチェンジ

オーバー時に想定されるリスクは、細胞の取り違えと容器開放時に生じるミストによる製造環境汚染の2つに大別でき、それに応じた項目の見直しが必要ということで、委員全体の意見が一致したことを確認した。

このガイドライン素案については、12月の第2回WG委員会を経て、ガイドライン最終案を作成、1月の第3回WG委員会で、ガイドライン案を確定するスケジュールを出席者で確認した。

2.6 第1回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時 平成25年11月29日(金) 13:20~21:30
- (2) 開催場所 澁谷工業株式会社 RP システム森本工場 会議室
(石川県金沢市北陽台2-1)
- (3) 出席者 水谷学、小久保護、大脇敏之、若松猪策無、小林豊茂、鮫島葉月、
秋枝静香、蓮沼仁志、森由紀夫、能見 淑子、笹尾 真理
オブザーバ：清田 泰次郎
事務局：廣瀬志弘

(4) 配布資料

資料1：平成25年度 第1回タスクフォース委員会議事次第

資料2：互換性に関するガイドライン(案)

資料3：チェンジオーバーに関するガイドライン(案)

(5) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介

2) タスクフォース委員会の趣旨説明

事務局より、再生医療の実用化・産業化推進に資する効果的なガイドライン案とすべく、10月28日開催の第1回WG委員会での設置承認を受け、本タスクフォースが設置されたことを説明した。

3) 再生医療用アイソレータの実機見学と意見交換

澁谷工業株式会社で製造が進められている再生医療用アイソレータのプロトタイプ機器を見学した。現在、再生医療製品は、CPFを使用して、手作業で培養加工を実施しているが、アイソレータ技術を導入することで、製造コストの低減ならびに製品品質の安定化に繋がることが説明された。その際、「製造環境の変化による影響」、「自動操作の導入による影響」ならびに「細胞・組織に直接接触する容器等の変更による影響」などについての課題があるとの意見が出された。これらについては、本年度に作成するガイドラインの考え方に大いに関係しており、ガイドライン作成の過程で十分に討議していくこととした。

4) 「ヒト細胞培養におけるチェンジオーバーに関するガイドライン(案)」の討議

CPFを運用する多くの施設で、消毒操作、グローブや無塵衣の交換を独自の基準で実施している現状であるため、チェンジオーバーの要件において、どのレベルまで除染が必要かを定義すべきであるとの意見が出された。また、本ガイドラインで扱う「チェンジオーバー」の範囲について、「取り違え防止」と「クロスコンタミネーション防止」をメインとすることを、基本

的考え方および適用範囲の項に明記することが、本ガイドラインを使用しやすくすることに繋がるとの意見も出された。以上 2 点の意見を中心に、ガイドライン案の全体を見直し、改訂版を作成した。

5)「ヒト細胞培養工程の操作手順変更における互換性確認に関するガイドライン(案)」の討議
有識者ヒアリング調査会および第 1 回 WG 委員会での議論を受け、「同等性」とした場合、再生医療製品における有効性の判断は非常に難しく、同等性の評価を論じることは著しく目的を逸脱するとの意見が出されたため、「互換性」との記述にすることとした。また、自動化に特化すると汎用性の低いガイドラインとなることを懸念し、工程変更に伴う操作手順変更における互換性を扱うのが適当との意見が出され、合意した。ただし、操作手順の変更を幅広く扱うのは膨大な作業量、作業時間がかかるため、工程変更に伴うリスクの考え方の中で、特に「自動化」においてリスクが高いと想定できる事項を抽出するのが適当との意見が出され、合意に至った。以上の合意事項を踏まえ、自動化を考慮した際の製品開発におけるリスクマネジメントのガイドラインとの位置づけで、ガイドライン案の全体を見直し、改訂版を作成した。

今後、12 月 13 日までに、本タスクフォースで作成した改訂版に対する意見を徴収した後、再改訂版を作成し、12 月 17 日開催予定の第 2 回 WG 委員会に諮ることとした。第 2 回 WG 委員会での意見を踏まえ、ガイドライン(案)の更なるブラッシュアップをはかり、ガイドライン最終案を作成し、1 月 27 日開催予定の第 3 回 WG 委員会で、ガイドライン案を確定するスケジュールを出席者で確認した。

3. ガイドラインの検討結果

ヒト細胞培養工程の操作手順変更における互換性確認に関するガイドライン 2013（案）

本開発ガイドラインは、経済産業省ホームページに公表されております。

下記 URL をご参照ください。

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

自己由来細胞操作のチェンジオーバーに関するガイドライン 2013（案）

本開発ガイドラインは、経済産業省ホームページに公表されております。
下記 URL をご参照ください。

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

4. 平成 25 年度の総括と今後の展望

現在、iPS 細胞をはじめとする幹細胞や再生医療の産業ベースでの実用化・産業化を加速すべく、幹細胞・再生医療製品の品質確保に極めて重要な細胞培養加工装置に関する技術開発とその国際規格化が求められている。日本が得意とするロボット技術と組み合わせたこれら装置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。

細胞・組織培養加工工程を医療機関内で実施することは可能であるが、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が必要であり、国民の要望にも合致する。実際、経済産業省「再生医療の実用化・産業化に関する研究会」最終報告書（平成25年2月22日公表）では、「細胞培養の医療機関からの企業委託」に関する提言がなされた。また、厚生労働省は、「再生医療の安全性確保と推進に関する専門委員会」を組織し、細胞培養の医療機関からの企業委託に関する法制化を検討してきた。こうした政策的背景のもと、平成25年11月26日に、再生医療等の安全性の確保等に関する法律（再生医療新法）が成立し、「細胞培養の医療機関からの企業委託」が可能となった。企業が細胞・組織加工製品を製造する上での、製造プロセスに関する実効的ガイドラインを策定しておくことは極めて重要である。

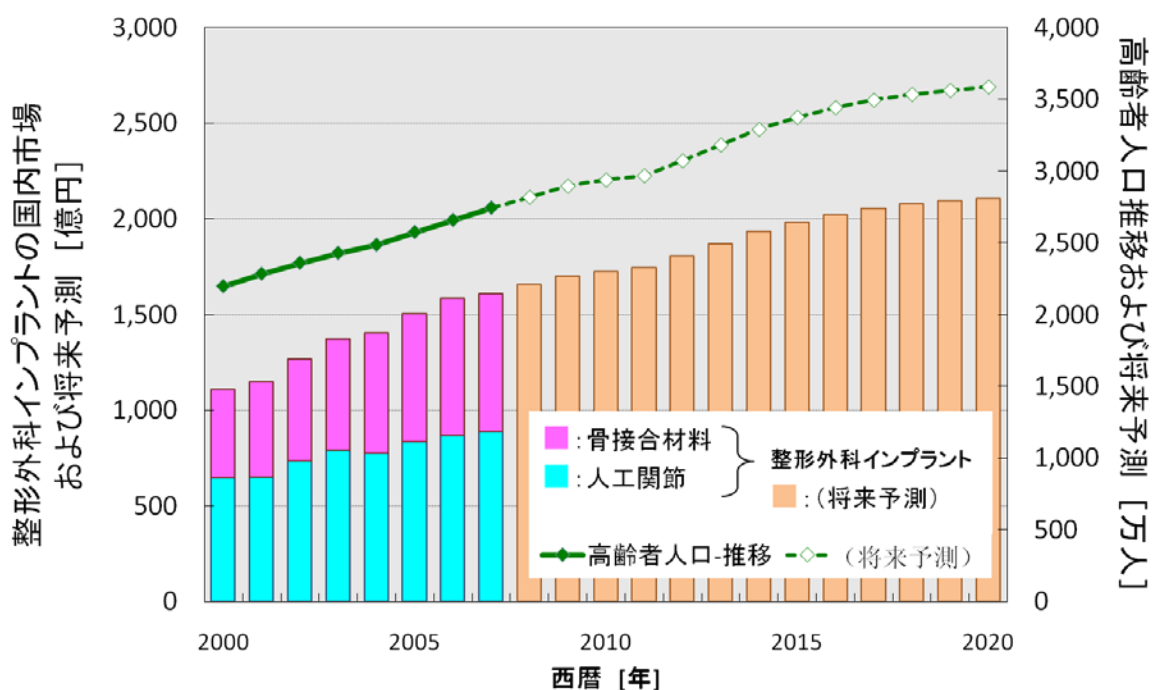
細胞・組織加工製品の製造は、原料である細胞・組織および最終製品の搬送や細胞・組織の増殖・加工などの複数のプロセスを必要とする。現在、これらのプロセスは、ほぼ全て手作業でおこなわれており、再生医療の普及化、産業化のためにも有用な製造システムの構築が期待されている。これらの社会的要請に応えるべく、昨年度は「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）」を策定した。このガイドラインの実効性を高め、ヒト細胞自動培養加工装置を利用して製造される細胞・組織加工製品の品質確保のためにも、ヒト細胞培養の自動化導入における手作業との互換性確認に関するガイドラインの策定が求められる。また今後、細胞・組織加工製品の用途が拡大し、多品目・大量生産が見込まれるため、培養プロセスの柔軟な運用のためにも、製造ラインの切り替えに関するガイドラインの策定が必要である。これらの背景のもと、本年度は、「ヒト細胞培養工程の操作手順変更における互換性確認に関するガイドライン（案）」および「自己由来細胞操作のチェンジオーバーに関するガイドライン（案）」を作成した。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、ISO/TC 198/WG 9 (Aseptic processing) で 2012 年提案の規格案 (CD 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しない。

上述の政策的動きに加え、平成25年11月26日に、薬事法等の一部を改正する法律（改正薬事法）が成立し、再生医療等製品が新たに分類されるに至った。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、既に策定済みのガイドライン、特に本WG活動の根幹である「ヒト細胞培養加工装置設計ガイドライン 2009」の国内法規制や国際標準化活動との連動を考慮した改訂作業が必要になってくるであろう。

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

1. 当該技術分野の概要

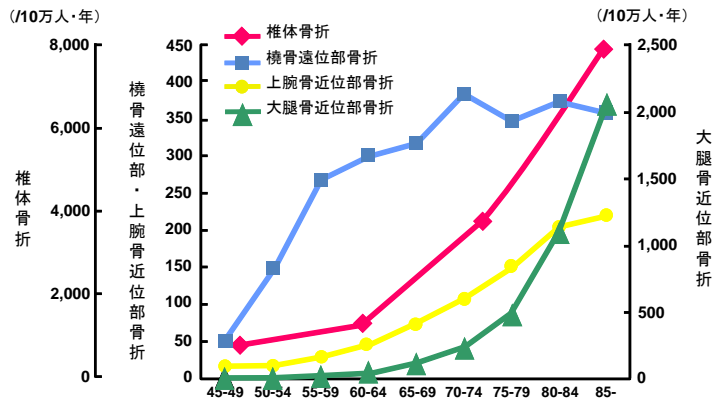
社会の高齢化が進行し、身体の機能を補うために生体内に人工関節などのインプラント製品を埋入する手術が急速に増加する傾向にある（図1および図2）。インプラント製品の多様化、新素材の開発、開発コンセプトの複合化、製品の構造、製造技術の向上などからカスタム化が可能となりつつある。人工関節を必要とする患者の急速な増加に伴い、骨格および骨形状には個体差があるため、患者個々の骨格構造および症状等に可能な限り適合化したカスタムメイド製品の開発が求められている。カスタムメイド製品の活用により、可能な限り骨を温存した治療の実現、固定力および適合性の向上、耐用年数の向上、低侵襲手術の実現、早期リハビリの実現など数々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



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

図1 インプラント市場の予測

脆弱性骨折の年齢階級別発生率(女性)



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

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

参考:「医療機器ガイドライン活用セミナー」松下隆先生講演

図2 急増する高齢者の骨折

2. 開発ガイドライン作成の意義

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（9月3日、11月15日、1月28日）し、股関節および膝関節以外のその他の関節インプラントに関して、カスタムメイド股関節・膝関節の開発ガイドライン及び評価指標等を参考に、カスタムメイド人工足関節の開発ガイドライン作成に向け開発の視点から検討することとした。また、上肢（肩、肘、指）人工関節の開発ガイドラインの作成に向け検討することとした。本年度のガイドライン化の目標としては、カスタムメイド人工足関節の開発ガイドライン案をまとめることとした。

また、他関節インプラントの高生体適合（カスタム）化の項目の必要性を把握するため、人工関節でのアンケート調査を参考にアンケートの文案を作成し、日本整形外科学会基礎学術集会、日本人工関節学会、日本関節病学会、日本足の外科学会、日本人工肩関節学会、日本人工肘関節学会、整形外科バイオマテリアル研究会、日本手の外科学会、日本臨床バイオメカニクス学会等

の協力を得つつ学会会場内でのアンケート調査を実施した。さらに、3000名以上の医師を目標にアンケート調査を広く行うこととした。また、事務局が中心となり、アンケートの回答状況に応じて適宜修正を行い、臨床現場での苦勞および改善等の要望の状況を可能な限り把握できるように努力することとした。アンケートの文案に関しては、事務局および勝呂座長で検討し適宜修正を行った。

実証試験としては、事務局が中心となり、可能な限り小柄な製品開発に役立つ基礎データの構築及び解説書への記載を目的として、力学試験試料、力学試験片チャック治具の作成、作動油等の力学試験機用消耗品、荷重検定、外注分析試験（成形性を把握するための線膨張係数、熱伝導率等の材料物性の把握、生物学的安全性を支配する組織解析、強度・硬度解析等）を実施することとした。

3.1 平成25年度における検討内容

(1) 開発ガイドラインの適応範囲の検討

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

(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
- ③ 変形性関節症
- ④ 骨粗しょう症等
- ⑤ その他

IV. 再手術

- ① 先行する骨切り手術後の再手術
- ② 人工関節再置換

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

(4) 力学的性能試験

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

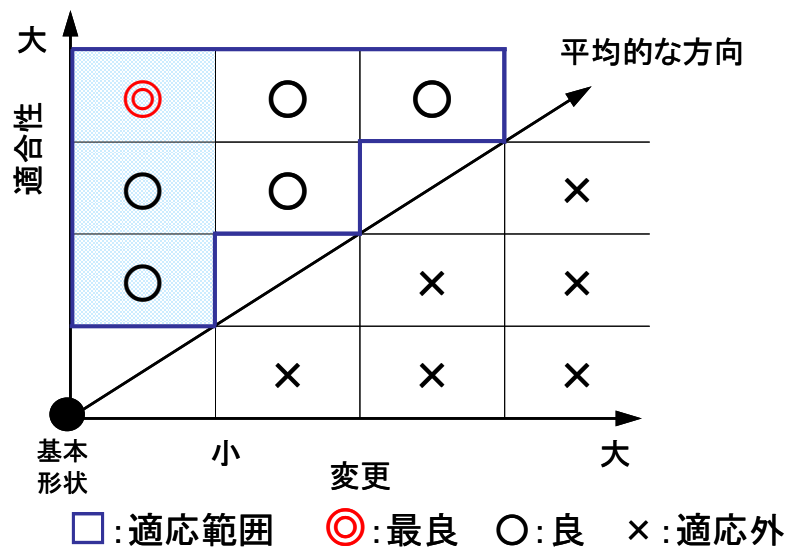


図3 高生体適合性インプラントの範囲

4. 開発ガイドラインの検討過程

4.1 第1回開発WG委員会 概要

(1) 開催日：平成24年9月3日（火）

(2) 開催場所：オフィス東京 地下1階 S会議室

(3) 出席者

委員：勝呂徹、齋藤知行、鈴木昌彦、関口昌之、田中康仁、龍順之助、石坂春彦、

伊藤泰之、上野勝、小川哲朗、佐藤徹、藤田正弘、若林尚伸

経済産業省：山田裕介、中川琢磨

医薬品医療機器総合機構：井出勝久

国立医薬品食品衛生研究所：迫田秀行

事務局：岡崎義光、鎮西清行、西宮佳志

(4) 議事概要

第1回の開催にあたり、自己紹介後、ガイドライン事業に関して今までの経緯などが事務局より説明された。また、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。

本年度の方向性としては、カスタムメイド股関節・膝関節の開発ガイドライン及び評価指標を参考に、カスタムメイド人工足関節の開発ガイドライン作成に向け、開発の視点から検討することとした。また、上肢（肩、肘、指）人工関節の開発ガイドラインの作成に向け検討することとした。本年度のガイドライン化の目標としては、カスタムメイド人工足関節の開発ガイドライン案をまとめることとした。

他関節インプラントの高生体適合（カスタム）化の項目の必要性を把握するため、人工関節でのアンケート調査を参考にアンケートの文案を作成し、日本整形外科学会基礎学術集会、日本人工関節学会、日本関節病学会、日本足の外科学会、日本人工肩関節学会、日本人工肘関節学会、整形外科バイオマテリアル研究会、日本手の外科学会、日本臨床バイオメカニクス学会等の協力を得つつ、3000名以上を目標にアンケート調査を広く行うこととした。また、事務局が中心となり、アンケートの回答状況に応じて適宜修正を行い、臨床現場での苦勞および改善等の要望の状況を可能な限り把握できるように努力することとした。アンケートの文案に関しては、事務局および勝呂座長で検討し適宜修正を行った。

実証試験としては、事務局が中心となり、可能な限り小柄な製品開発に役立つ基礎データの構築及び解説書への記載を目的として、力学試験試料、力学試験片チャック治具の作成、作動油等の力学試験機用消耗品、荷重検定、外注分析試験（成形性を把握するための線膨張係数、熱伝導率等の材料物性の把握、生物学的安全性を支配する組織解析、強度・硬度解析等）を実施することとした。

さらに、アンケート調査の実施・情報収集・本事業の啓発のため、第28回日本整形外科学会基礎学術集会（10/16-10/18、幕張）、第38回日本足の外科学会・学術集会（10/29-10/30、仙台）、第41回日本関節病学会（11/1-11/3、高知）、第40回日本臨床バイオメカニクス学会

(11/21 -11/23、神戸)、第 33 回整形外科バイオマテリアル研究会 (12/6 -12/7、奈良)、第 44 回日本人工関節学会 (2014 年 2/20-2/22、沖縄) および 第 26 回日本肘関節学会学術集会 (2014 年 2/28-3/1、東京) に参加することとした。

その他、本事業の成果の普及活動として、産総研オープンラボでのセミナー開催およびガイドラインの活用セミナー開催 (2014/1/28、東京)、ガイドライン解説書作成等の概要説明を行って承された。

4.2 第 2 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日：平成 25 年 11 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：勝呂徹、齋藤知行、鈴木昌彦、関口昌之、松下隆、龍順之助、石坂春彦、伊藤泰之、伊藤由美、上野勝、小川哲朗、佐藤徹、若林尚伸

経済産業省：山田裕介

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：井出勝久

事務局：岡崎義光

(4) 議事概要

他関節インプラントの高生体適合化項目の臨床的な必要性を把握するため、委員の先生方の協力を得てアンケートの文案を適宜修正し、どのようなニーズがあるかを調べることとした。また、千葉大整形外科の高橋先生にご協力いただき日本整形外科学会基礎学術集会 (10/16-18) においてブースでのアンケート調査の実施が実現、関節病学会では齋藤先生、足の外科学会では田中先生にご協力を頂きアンケート調査を実施した。さらに、これから行われる第 40 回日本臨床バイオメカニクス学会 (11/21 -11/23、神戸)、第 33 回整形外科バイオマテリアル研究会 (12/6 -12/7、奈良)、第 44 回日本人工関節学会 (2014 年 2/20-2/22、沖縄) および 第 26 回日本肘関節学会学術集会 (2014 年 2/28-3/1、東京) でも積極的にアンケート調査を行い、その他は郵送で 3,000 名を目標にアンケート調査を行うこととした。平成 26 年 1 月 28 日 (火) に開催されるガイドライン活用セミナーの概要と協力を確認した。人工足関節の開発ガイドラインの内容を検討した。

4.3 第 3 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日：平成 26 年 1 月 28 日 (火)

(2) 開催場所：フクラシア東京ステーション 6 階 C 会議室

(3) 出席者

委員：勝呂徹、鈴木昌彦、関口昌之、田中康仁、松下隆、龍順之助、伊藤泰之、伊藤由美、
上野勝、小川哲朗、佐藤徹、藤田正弘、若林尚伸

経済産業省：山田裕介、中川琢磨

医薬品医療機器総合機構：井出勝久

国立医薬品食品衛生研究所：迫田秀行

NEDO：古郷哲哉

事務局：岡崎義光、西宮佳志

(4) 議事概要

本年度行っている他関節分野のアンケート調査の経過報告と今後のまとめ方について議論した。また、人工足関節の開発ガイドライン案の検討を行った。

実施したアンケート調査及び実証試験の結果は、整形インプラントのガイドライン解説資料集および報告書に反映することとした。

次年度に向けた検討事項としては、今後必要性が増加する上肢人工関節（肩、肘、指）の開発ガイドライン及び、本で行われた医療機器ガイドライン活用セミナーを基礎とした解説書の検討を、本開発 WG 委員会からの合同検討会への要望として決議した。

今回の委員会で本年度は終了とし、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）人工足関節を開発する際の基本的な考え方、カスタム化項目案を、以下の通りとりまとめた。

5.1 高生体適合性（カスタムメイド）人工足関節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、人工足関節の開発ガイドライン案をまとめた。

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、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る影響を調べた結果、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。本年度の検討結果のまとめ、アンケート調査の実施例、アンケートの解析結果、成果普及としての学会活動及びガイドライン活用セミナーの状況を以下に示す。

人工足関節・膝関節以外の他関節（足および上肢関節）開発WG

WGメンバー：15名 ※ 座長

※ 勝 呂 徹	一般社団法人 日本人工関節研究所リウマチ治療研究所 所長	鈴木 昌彦	千葉大学大学院医学研究院整形外科学 教授
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	関口 昌之	東邦大学医学部整形外科学教室 准教授
龍 順之助	総合東京病院顧問(日本大学名誉教授)	田中 康仁	奈良県立医科大学整形外科教室 教授
松 下 隆	帝京大学 医学部 整形外科 主任教授	石坂 春彦	ナカシマメディカル株式会社 開発部 薬事品証グループ 次長
伊藤 泰之	東海部品工業株式会社 専務取締役	佐藤 徹	株式会社オーミック 取締役副社長
伊藤 由美	日本スライカー株式会社 薬事・臨床開発統括本部 薬事部 部長	藤田 正弘	ミズホ株式会社 五泉工場 技術部技術二課 課長
上 野 勝	京セラメディカル株式会社 品質保証統括部長	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
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		

敬称略・順不同

1. 平成25年度の実施内容

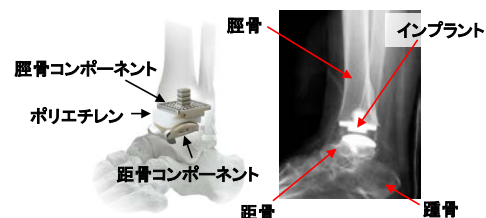
- 3回開催 9月3日, 11月15日, 1月28日
 - 他関節分野の高生体適合(カスタム)化の**臨床的ニーズの検討**
 - カスタムメイド股関節・膝関節の開発ガイドライン等を参考に、**人工足関節の開発ガイドラインを検討**
 - 必要性を把握するため、**アンケート調査**を日本整形外科学会, 日本人工関節学会, 日本関節病学会, 日本足の外科学会, 日本肩関節学会, 日本肘関節学会, 日本臨床バイオメカニクス学会, 整形外科バイオマテリアル研究会等の協力を得て学会会場内で実施するとともに**医師3000名以上への郵送にて実施**
 - ガイドラインセミナーの開催(1月28日)
 - 実証試験: 開発に役立つ基礎データの構築
- ### 2. 次年度に向けたお願い
- 上肢人工関節(肩, 肘, 指)の開発ガイドラインの検討**および1/28日のセミナーを基礎とした解説書の検討

高生体適合性(カスタム)化の臨床的ニーズ

骨接合材料		◎	脊椎	◎	
人工関節	大	上肢		下肢	
		肩	◎	股, 膝	◎
	小	肘	◎	足	◎
		手, 指	○	足趾	△

◎:大 ○:有 △:小

人工足関節の基本構造

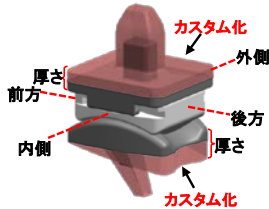
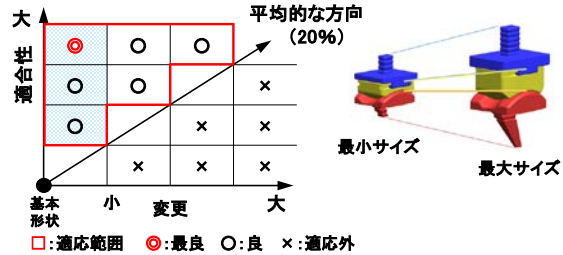


高生体適合性人工足関節の開発ガイドライン

- (1) 適応範囲: このガイドラインは、**高生体適合性(カスタムメイド)人工足関節を開発する際に有用な開発指針を示すこと**を目的とし、開発可能なカスタムメイド製品の種類、力学的安全性の考え方に関して記述する。
- (2) 引用通知: 医療機器製造販売申請に関しては、以下のいずれかによる。なお、通知に記載されたカスタム化の項目を人工足関節に適応する。
- 平成22年12月15日 薬食機発第1215第1号整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラントに関する評価指標
 - 平成23年12月7日 薬食機発第1207第1号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足関節に関する評価指標
 - 平成24年11月20日 薬食機発第1120第5号次世代医療機器評価指標の公表について
(別添1) 整形外科用カスタムメイド人工膝関節に関する評価指標
- (3) 用語および定義: 基本性能を維持しつつ、骨医師との連携により形状に応じて不適合な部分が存在する場合に必要な最小限の改善(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足関節
- (4) 高生体適合性(カスタムメイド)人工足関節の種類

高生体適合(カスタム)化の項目	
1. 脛骨コンポーネント(部分的な形状付与・最適化)	
①骨との接触面形状(前方, 後方, 内側, 外側, 厚さ)	
②ステム(長さ, 太さ, 形状)	
③ポリエチレンインサート(前方, 後方, 内側, 外側, 厚さ)	
④スクリーホール(位置, 大きさ)	
2. 距骨コンポーネント(部分的な形状付与・最適化)	
①骨との接触面形状(前方, 後方, 内側, 外側, 厚さ)	
②ステム(長さ, 太さ, 形状)	
③ペグ(長さ, 太さ, 数, 位置, 形状)	
3. ポリエチレンインサート(部分的な形状付与・最適化)	
①ポリエチレンインサート(前方, 後方, 内側, 外側, 厚さ)	

カスタム化の考え方 (ミニマリーモディファイド)



- (5) 製造可能な条件 (6) 製品化のプロセス
- 附属書A 人工足関節の適応症例および人工足関節の種類
- 附属書B 高生体適合(カスタム)化の考え方
- 附属書C カスタムメイド人工足関節を必要とする症例

アンケートの実施例

第28回日本整形外科学会基礎学術集会
The 28th Annual Research Meeting of the Japanese Orthopaedic Association

「第28回日本整形外科学会基礎学術集会」

「第38回日本足の外科学会」

「第41回日本関節病学会」にてアンケートを実施

「第33回整形外科バイオマテリアル研究会」においてアンケートを実施予定

第41回 日本関節病学会 参加

第38回日本足の外科学会・学術集会

第33回 The 33rd Annual Meeting of the Research Society for Orthopaedic Biomaterials
整形外科バイオマテリアル研究会

経済産業省 次世代医療機器開発ガイドライン策定事業
 生体に優しい未来型人工関節開発WG委員会から

アンケートのご協力をお願い

経済産業省側の次世代型開発ガイドラインでは、生体に優しく患者の骨格構造等に最適な未来型人工関節の開発について検討しております。既に生体に優しい骨接合材料、人工股関節及び人工膝関節が臨床使用可能となっております。今回、生体に優しい人工関節(足、上肢関節)および脊椎インプラントの必要性を把握致したく、本アンケートに御理解を賜り、御協力いただきますよう、宜しくお願いします。

このアンケート調査により、患者に優しく、手術をやり易くする厚生労働省の評価指標および経済産業省の開発ガイドラインの策定が可能となります。

臨床使用可能な生体に優しいインプラント

人工股関節
人工膝関節

人工関節インプラント(足、肩、肘、指)
開発ワーキンググループ
座長
(一社)日本人工関節研究所
リウマチ治療研究所
所長
勝呂 徹
委員構成
臨床医 : 7名
開発企業 : 8名

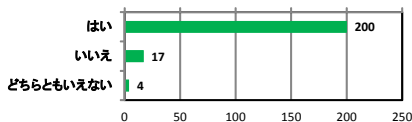
次世代医療機器開発ガイドラインの整備事業

脊椎(前方および後方)インプラント
開発ワーキンググループ
座長
獨協医科大学病院
病院長
野原 裕
委員構成
臨床医 : 7名
開発企業 : 9名

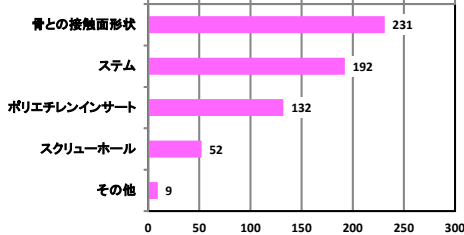
骨格構造に最適なインプラント

人工足・肩関節アンケートの解析

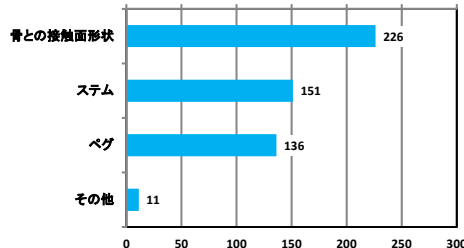
人工足関節の必要性は増すと思いますか



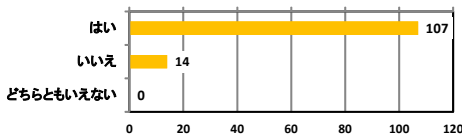
脛骨コンポーネントのカスタム化項目



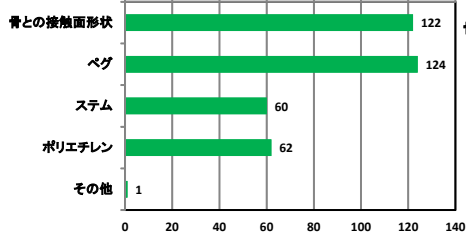
距骨コンポーネントのカスタム化項目



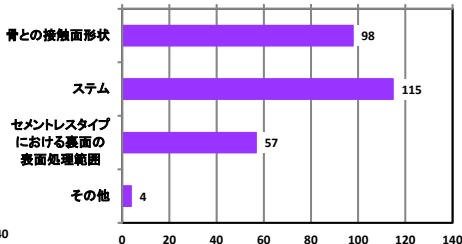
人工肩関節の必要性は増すと思いますか



グレンイドコンポーネントで不便を感じた項目



上腕骨コンポーネントで不便を感じた項目



「医療機器ガイドライン 活用セミナー」 整形インプラントガイドライン解説

- 開催日時:平成26年1月28日(火) 12:50~16:45 (受付12:20~)
- 開催会場:東京ステーションコンファレンス サピアホール(5F) (東京都千代田区丸の内1-7-12 サピアタワー)
- 主催:経済産業省・(独)産業技術総合研究所
- 共催:厚生労働省・国立医薬品食品衛生研究所
- 後援:日本医療機器産業連合会, 日本医工ものづくりcommons, 日本医療機器学会, 日本関節病学会, 日本機械学会, 日本コンピュータ外科学会, 再生医療イノベーションフォーラム, 日本再生医療学会, 日本人工関節学会, 日本人工臓器学会, 日本生体医工学会, 日本整形外科学会, 日本内視鏡外科学会, レギュラトリーサイエンス学会
- プログラム(敬称略) 座長:龍順之助(総合東京病院顧問), 岡崎 義光
 - 12:50~13:00 開会の挨拶
 - 13:00~13:15 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概要 山田 裕介(経済産業省)
 - 13:15~13:30 審査側からのガイドラインへの期待 金田 悠拓(医薬品医療機器総合機構)
 - 13:30~13:45 次世代医療機器の評価指標作成事業の取組 新見 伸吾(国立医薬品食品衛生研究所)
 - 13:45~14:00 高齢化社会に伴い急増する高齢者骨折の臨床的動向 松下 隆(帝京大学)
 - 14:00~14:15 カスタムメイド骨接合材料の臨床での必要性 村瀬 剛(大阪大学)
 - 休憩
 - 14:25~14:50 高生体適合性インプラントの臨床的必要性及び開発のポイント 勝呂 徹(日本人工関節研究所)
 - 14:50~15:10 生物学的安全性評価試験の考え方 勝田 真一(日本食品分析センター)
 - 15:10~16:05 カスタムメイドインプラントの力学評価ポイントの解説 岡崎 義光(産業技術総合研究所)
 - 16:05~16:20 カスタムメイドインプラントの開発動向 石坂 春彦(ナカシマメディカル)
 - 16:20~16:45 総合討論 司会:勝呂 徹, 岡崎 義光

サピアホール(5F)



アクセス
 ・JR東京駅日本橋口直結
 新幹線日本橋口改札徒歩1分
 八重洲北口改札徒歩2分
 ・東京メトロ東西線大手町駅B7出口直結



「次世代医療機器 医療機器ガイドライン 活用セミナー」アンケート結果

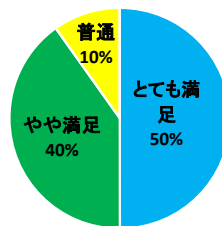
平成26年1月28日(火) 12:50~16:45 医療機器ガイドライン 活用セミナー / 整形インプラントガイドライン解説
 場所: ステーションコンファレンス東京 サピアホール

122名回答 / 参加者221名

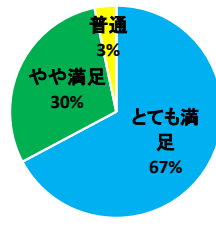
- 講演1 「ガイドライン事業の概要説明」 山田 裕介(経済産業省)
- 講演2 「審査側からのガイドラインへの期待」 金田 悠拓(医薬品医療機器総合機構)
- 講演3 「次世代医療機器の評価指標作成事業の取組」 新見 伸吾(国立医薬品食品衛生研究所)
- 講演4 「高齢化社会に伴い急増する高齢者骨折の臨床的動向」 松下 隆(帝京大学)
- 講演5 「カスタムメイド骨接合材料の臨床での必要性」 村瀬 剛(大阪大学)
- 講演6 「カスタムメイドインプラントの臨床的必要性および開発のポイントの解説」 勝呂 徹(日本人工関節研究所)
- 講演7 「生物学的安全性評価試験の考え方」 勝田 真一(日本食品分析センター)
- 講演8 「カスタムメイドインプラントの力学評価のポイントの解説」 岡崎 義光(産業技術総合研究所)
- 講演9 「カスタムメイドインプラントの開発動向」 石坂 春彦(ナカシマメディカル(株))
- 質疑応答及び今後の取り組み

どちらも参加者の90%以上が満足と回答

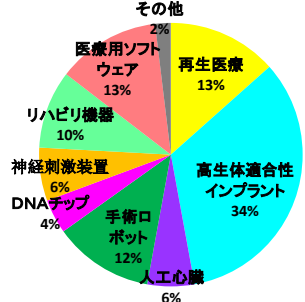
【セミナーの感想】



【配布資料について】



今後のセミナー開催についての希望



その他: 医療機器用部材に関する要望があった

5.2 高生体適合性（カスタムメイド）インプラント

高生体適合性（カスタムメイド）人工足関節の開発ガイドライン 2013（案）

本開発ガイドラインは、経済産業省ホームページに公表されております。

下記 URL をご参照ください。

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

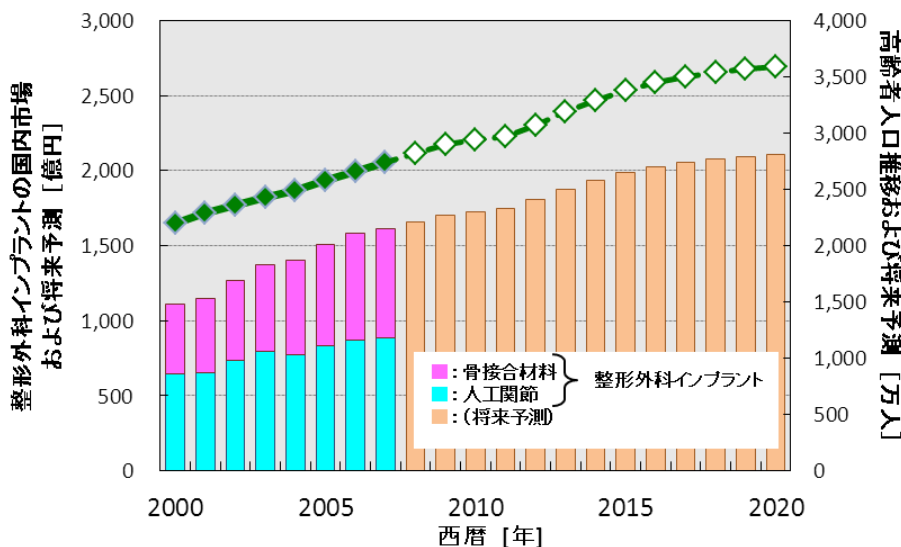
6. 今後について

次年度に向けた検討事項としては、今後必要性が増加する上肢人工関節（肩、肘、指）の開発ガイドライン及び、医療機器ガイドライン活用セミナーを基礎とした解説書の検討を、本開発 WG 委員会からの合同検討会への要望として決議した。

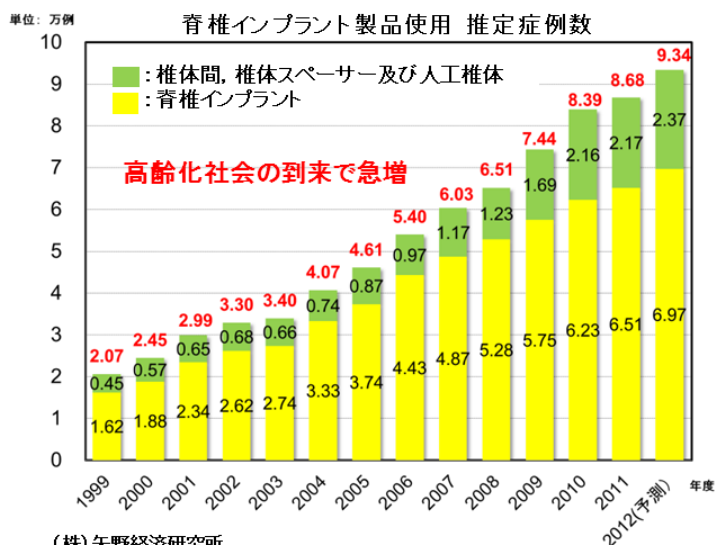
V-1-3 体内埋め込み型材料分野（高生体適合性[カスタムメイド]脊椎インプラント）

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応化したカスタムメイド製品の開発が求められている。カスタムメイド製品の活用により、可能な限り骨を温存した治療の実現、固定力および適合性の向上、耐用年数の向上、低侵襲手術の実現、早期リハビリの実現など数々の患者に対するメリットが増加する。



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



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

図 1 インプラント市場の予測

2. 開発ガイドライン作成の意義

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

4回の開発WG委員会を開催(平成25年9月13日、11月18日、12月13日、平成26年2月7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25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、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より高い適合性を得ることを目的とする。そのため、製品形状の改善により骨格構造との適合性は向上するが、最適化による耐久性の低下はないものと考えられる。図3及び図4に高生体適合

性(カスタムメイド)脊椎インプラントの社会的ニーズおよび必要性を示す。

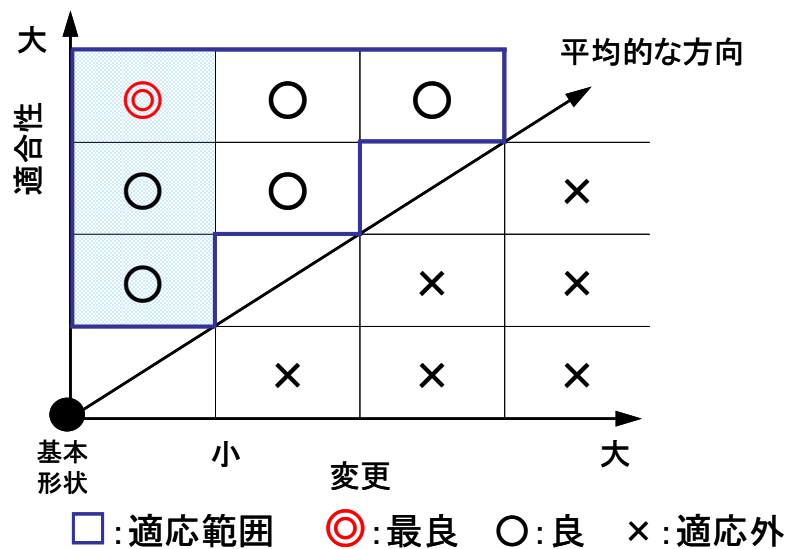


図2 高生体適合性インプラントの範囲

インプラント分野の技術革新と社会的ニーズの変化

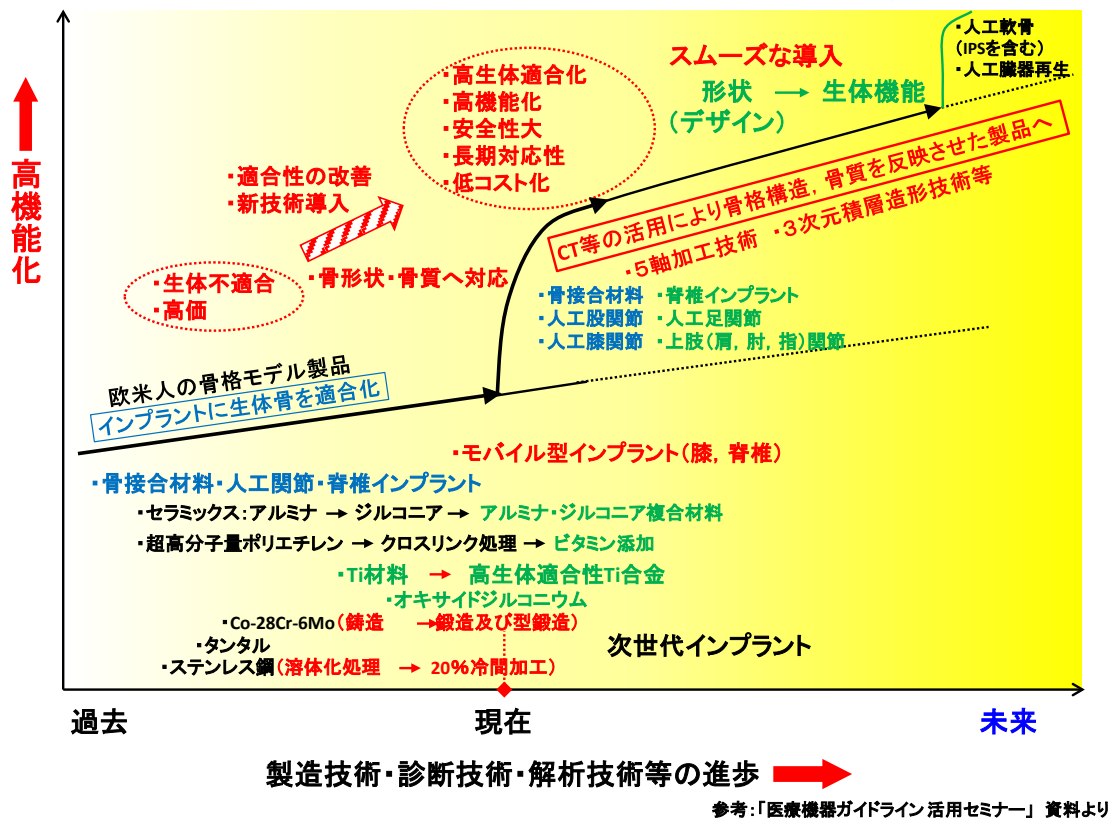
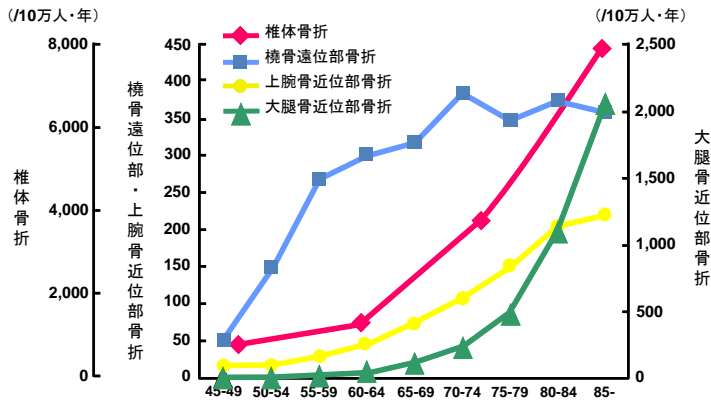


図3 インプラント分野の技術革新と社会的ニーズの変化

脆弱性骨折の年齢階級別発生率(女性)



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

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

参考:「医療機器ガイドライン活用セミナー」松下隆先生講演

図4 急増する高齢者の骨折

4. 開発ガイドラインの検討過程

4.1 第1回開発WG委員会 概要

(1) 開催日：平成24年9月13日(金)

(2) 開催場所：オフィス東京 地下1階 S会議室

(3) 出席者

委員：野原裕、飯田尚裕、長谷川和宏、石坂春彦、伊藤宏、伊藤泰之、上野勝

小川哲朗、佐藤徹、宮浦太志、若林尚伸

バイオメット・ジャパン株式会社：松本政浩

国立医薬品食品衛生研究所：迫田秀行、宮島敦子

事務局：岡崎義光、鎮西清行、西宮佳志

(4) 議事概要

第1回の開催にあたり、自己紹介後、ガイドライン事業に関して今までの経緯などが事務局より説明された。また、座長として、獨協医科大学病院院長野原裕先生が選出された。

本年度の方向性としては、カスタムメイド骨接合材料、人工関節の開発ガイドライン及び評価指標等を参考に、高生体適合性（カスタムメイド）脊椎インプラントの開発ガイドライン作成に向け開発の視点から検討することとなった。目標としては、高生体適合性の項目案までをまとめることとした。

脊椎インプラントの高生体適合化の項目の必要性を把握するため、人工関節でのアンケート調査を参考にアンケートの文案を作成し、日本脊椎脊髄病学会、日本脊椎インストゥルメンテーション学会、日本成人脊柱変形学会、日本側湾症学会および日本整形外科学会基礎学術集会等での協力を得つつ、日本脊椎脊髄病学会認定指導医（約1300名）を中心に2300名のアンケート調査を広く行うこととした。また、事務局が中心となり、アンケートの回答状況に応じて適宜修正を行い、臨床現場での苦勞および改善等の要望の状況を可能な限り把握できるように努力することとした。アンケートの文案に関しては、飯田委員にたたき台の検討をお願いし、事務局、座長、山崎委員、長谷川委員、松山委員、勝呂委員等で検討し適宜修正を行うこととした。

実証試験としては、事務局が中心となり、可能な限り小柄な製品開発に役立つ基礎データの構築を目的として、力学試験試料（インプラントを含む）、曲げ試験治具の作成、作動油等の力学試験機用消耗品、荷重検定、外注分析試験（材料物性の把握、組織解析、強度解析等）を実施することとした。また、規格・文献・図書類の購入、必要に応じて英文資料等の翻訳等を行うことが了承された。

さらに、アンケート調査の実施・情報収集・本事業の啓発のため、第28回日本整形外科学会基礎学術集会（10/16-10/18、幕張）、第47回日本側湾症学会（10/23-10/24、高知）、第22回日本脊椎インストゥルメンテーション学会（10/24-10/25、高知）、第40回日本臨床バイオメカニクス学会（11/21-11/23、神戸）、第33回整形外科バイオマテリアル研究会（12/7、奈良）及

び第4回成人脊柱変形学会(平成26年3/3、東京)に参加することとした。

その他、本事業の成果の普及活動として、産総研オープンラボでのセミナー開催およびガイドラインの活用セミナー開催(2014/1/28 東京)、ガイドライン解説書作成等の概要説明を行い、開発WG委員会の協力が了承された。最後に、審査WGについての状況説明があった。

4.2 第2回開発WG委員会 概要

(1) 開催日：平成25年11月8日(金)

(2) 開催場所：オフィス東京 地下1階 S会議室

(3) 出席者

委員：野原裕、飯田尚裕、大川淳、石坂春彦、伊藤宏、伊藤泰之、
伊藤由美、小川哲朗、佐藤徹、若林尚伸

経済産業省：中川琢磨

国立医薬品食品衛生研究所：迫田秀行

医薬品医療機器総合機構：井出勝久

事務局：岡崎義光、西宮佳志

(4) 議事概要

脊椎インプラントの高生体適合化項目の必要性を把握するため、委員の先生方の協力を得てアンケートの文案を作成し、日本脊椎脊髄病学会、日本脊椎インストゥルメンテーション学会、日本側湾症学会および日本整形外科学会基礎学術集会等での協力を得て、野原座長の協力の下、日本脊椎脊髄病学会認定指導医(約1300名)を中心にアンケート用紙を発送した。

脊椎インプラントの検討項目について自由に意見交換した。椎体関節等に比べて、現状の決まった形状より、人工椎体や椎体スペーサ等を骨形状に合った形状に変更した製品をスムーズに患者へ供給できるようにすることは、骨温存の観点からも特に必要ではとの指摘があった。また、患者の骨形状(サイズ)に最適なインストゥルメンテーションをスムーズに供給できるようにすることは、今後、臨床的要求が一層増加するのではとの意見があった。サイズの小さな脊椎ロッドの評価には、4点曲げ試験が有効となることを脊椎に関する解説書

(Clinical Biomechanics of the Spine 及び脊椎装具に強くなる! Basics & Tips) から説明した。脊椎インプラントに負荷される荷重の文献検索および力学シミュレーションの可能性について検討した。力学情報に関しては、函館中央病院の金山先生に、脊椎インプラントのFEMに関しては、東京医科大学医学総合研究所高石先生を飯田委員から紹介頂き検討することとした。次年度も事務局が中心となり、継続して進めることとしたい。細い形状のロッドと小さめのフックの固定性の評価に関しては、現状のASTM F1717試験では、滑ってしまい無理があり改善が必要となる。正しく評価するためには、現状の大きさに比べてどれくらい小さくすることが求められるのか検討することが重要と考えられた。

4.3 第3回開発WG委員会 概要

(1) 開催日：平成25年12月13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、飯田尚裕、大川淳、長谷川和宏、松山幸弘、山崎正志、石坂春彦、伊藤宏、伊藤泰之、伊藤由美、上野 勝、黒田宏一（小川哲朗代理）、佐藤徹、宮浦太志、若林尚伸

経済産業省：中川琢磨、山田裕介

国立医薬品食品衛生研究所：迫田秀行、宮島敦子

医薬品医療機器総合機構：井出勝久

事務局：岡崎義光、西宮佳志

(4) 議事概要

より多くの先生方の意見を把握するため、追加で1000名のアンケート用紙を発送することとした。2月中旬に発送終了予定。2014年3月3日に開催される学会でアンケートを実施する方向で検討することとした。また、野原座長及び松山委員の協力の下、来年度の日本脊椎インストゥルメンテーション学会および日本側湾症学会等で、高生体適合性脊椎インストゥルメンテーションに関する教育研修等を計画する方向で検討することとした。

患者の骨形状に最適なインストゥルメンテーションをスムーズに供給できるようにすることは、今後、臨床的ニーズが一層増加するとの判断から、アンケート調査の途中経過に基づき、高生体適合化項目に関して検討した。細い形状のロッドとペディクルスクリューの固定性の評価に関しては、現状のASTM F1717試験では、滑ってしまい無理があり、何らかの改善が必要と考えられる。サイズの小さな脊椎ロッドの評価には、4点曲げ試験が有効となることが、脊椎に関する解説書（Clinical Biomechanics of the Spine 及び脊椎装具に強くなる！ Basics & Tips）から推奨された。

脊椎インプラントに負荷される荷重の力学シミュレーションの可能性について検討した。力学情報に関しては、函館中央病院の金山先生に、脊椎インプラントのFEMに関しては、東京医科大学医学総合研究所高石先生を飯田先生から紹介頂き、次年度に検討することとした。

4.4 第4回開発WG委員会 概要

(1) 開催日：平成26年2月7日（金）

(2) 開催場所：オフィス東京 地下1階 S会議室

(3) 出席者

委員：野原裕、飯田尚裕、大川淳、長谷川和宏、松山幸弘、山崎正志、石坂春彦、伊藤宏、

伊藤由美、黒田宏一（小川哲朗代理）、佐藤徹、宮浦太志、若林尚伸
国立医薬品食品衛生研究所：迫田秀行、宮島敦子
事務局：岡崎義光

(4)議事概要

本年度行っている脊椎インプラント分野のアンケート調査の経過報告と今後のまとめ方について議論した。また、脊椎インプラントの生体との適合性の改善項目の検討について意見のまとめを行った。

実施したアンケート調査及び実証試験の結果は、整形インプラントのガイドライン解説資料集および報告書に反映することとした。

次年度に向けた検討として、今後必要性が増加する脊椎インプラントの開発ガイドラインを検討することを本開発WG委員会からの合同検討会への要望として決議した。

今回の委員会で本年度は終了とし、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）脊椎インプラントを開発する際の基本的な考え方を、以下の通りとりまとめた。

5.1 高生体適合性（カスタムメイド）脊椎インプラントの開発に関するまとめ

4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、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分類案をとりまとめた。本年度のまとめ、関連学会のイメージ、脊椎インプラント例、アンケート調査の例を以下に示す。

高生体適合性脊椎インプラント開発WG

WGメンバー:16名 ※ 座長

※ 野原 裕	獨協医科大学病院 病院長	長谷川 和宏	医療法人豊仁会 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 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 薬事品証G 次長	伊藤 泰之	東海部品工業株式会社 専務取締役
伊藤 由美	日本ストライカー株式会社 薬事・臨床開発統括本部 薬事部 部長	伊藤 宏	ミズホ株式会社 五泉工場 技術部スペシャリスト
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
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	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

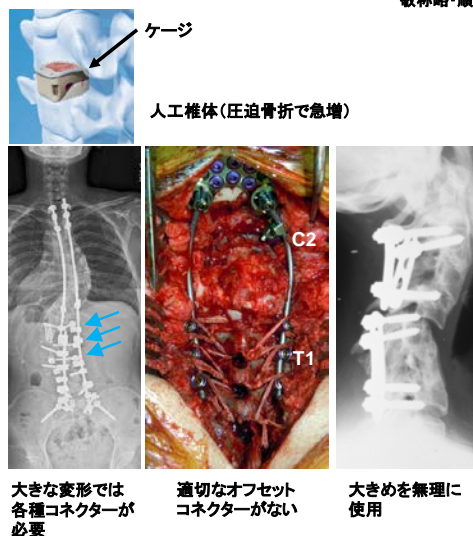
敬称略・順不同

1. 平成25年度の実施内容

- 4回開催 9月13日, 11月8日, 12月13日, 2月7日
- カスタムメイド骨接合材料の開発ガイドライン等を参考に、高生体適合性脊椎インプラントの開発ガイドライン策定に向けた検討
- アンケート調査の実施: 高生体適合化項目の臨床的ニーズを把握するため、日本整形外科学会、日本脊椎脊髄病学会、脊椎インスツルメーション学会、日本側弯症学会、日本成人脊柱変形学会、日本臨床バイオメカニクス学会等の協力を得て学会会場で実施するとともに、日本脊椎脊髄病学会指導医を中心に3200名以上に郵送し実施
- 実証試験: 小柄な製品開発に役立つ基礎データの取得

2. 次年度に向けたお願い

- アンケート調査等に基づき、高生体適合性脊椎インプラントの開発ガイドラインの検討および小柄なインプラントの評価方法等の検討



大きな変形では各種コネクターが必要

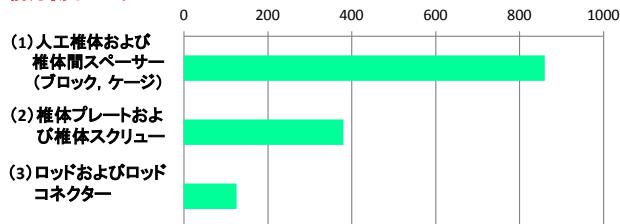
適切なオフセットコネクターがない

大きめを無理に使用

高生体適合(カスタム)化の項目の検討例

カスタム化項目のアンケート調査例

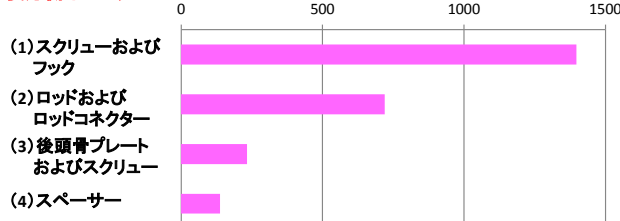
前方側インプラント



前方側インプラント

- 人工椎体および椎体間スペーサー(ブロック、ケージ):
 - 椎体骨との接触面形状(高さ, 長さ, 幅, 直径, 断面の形状)
 - スクリューホール(数, 位置, スクリューの挿入方向(向き))
- 椎体プレートおよび椎体スクリュー:
 - 長さ, 幅, 厚さ
 - スクリューホール: 数, 位置, スクリューの挿入方向
 - スクリュー: 太さ, 長さ, 固定性(ピッチ, 曲率)
 - ワッシャー: 厚さ, 大きさ, 角度
- ロッドおよびロッドコネクター
 - ロッド: 径, 弯曲
 - ロッドコネクター(ロッドカバー): 長さ, 幅, 高さ

後方側インプラント



後方側インプラント

- スクリューおよびフック
 - ラテラルマストスクリュー, ペディクルスクリュー, マゲール(Magerl)スクリュー, 腸骨スクリュー, アラ(Ala)スクリュー: 長さ, 太さ, 首振り角, 固定性(ピッチ, 曲率), thread長
 - フック(椎弓用, 横突起用, 椎弓根用): 長さ, 高さ, 幅, 角度, offsetの幅
 - ワッシャー: 厚さ, 大きさ, 角度
- ロッドおよびロッドコネクター
 - 後方ロッド(コンプレッション用ロッド(J-rod)およびティーパーロッドを含む): 長さ, 太さ, 弯曲, 両端形状, 高剛性な材質
 - ロッドコネクター(ロッド・スクリュー間コネクター, スクリュー・ロッド間コネクター, ロッド間コネクター, 延長用(Growing rod)コネクター: 長さ, 幅, 厚さ, 角度, 縦や横などの向き, セットスクリューの数, ロッド径
- 後頭骨プレートおよびスクリュー
 - 後頭骨プレート: 穴位置, プレート形状, 幅, 厚さ, 長さ, 大きさ
 - スクリュー: 太さ, 長さ
- スペーサー
 - 棘突起間スペーサー: 大きさ, 長さ, 高さ, 幅
 - 椎弓スペーサー(椎弓, その他): 長さ, 厚さ, 幅, 接触面形状



関連学会

第22回 日本脊椎インストルメンテーション学会
2013年10月24日～26日

第47回 日本側彎症学会
2013年10月23・24日

Spine Week Japan Keohi 2013

第22回 日本脊椎インストルメンテーション学会

テーマ「未来への敢闘」

2013年 10月24日・25日・26日

ザクラウンパレス新阪急高知

高知 一仁 (国立病院機構 高知病院 整形外科部長)

開催期間 > 2013年4月17日(水)～5月29日(水) <http://jsis22.umin.jp/>

Spine Week Japan Keohi 2013

「未来への再考」

第47回 日本側彎症学会

The 47th Annual Meeting of the Japanese Scoliosis Society

2013年 10月23日(水)・24日(木)

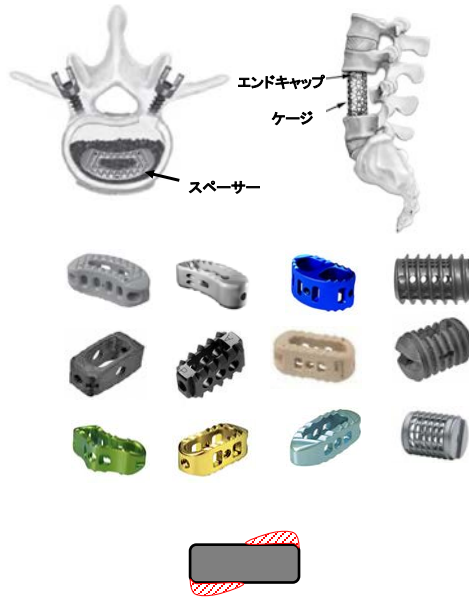
ザクラウンパレス新阪急高知

高知 和正 (弘前北学院 校長)

開催期間 > 2013年5月15日(水)～6月19日(水)

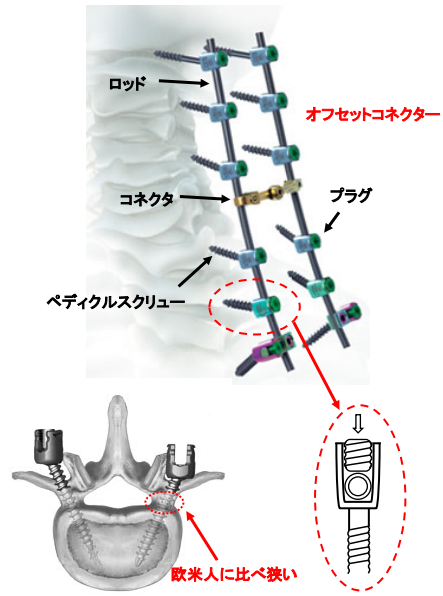
参加

前方スペーサー(ケージ)



3次元積層造形技術により可能

後方インプラント

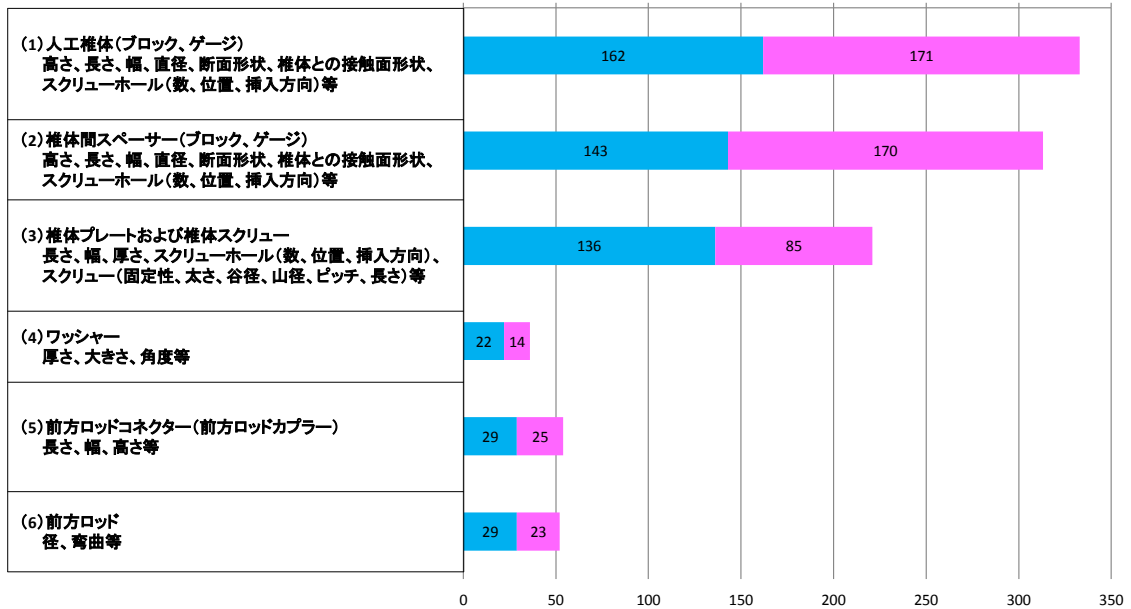


脊椎アンケートの例

前方側インプラント

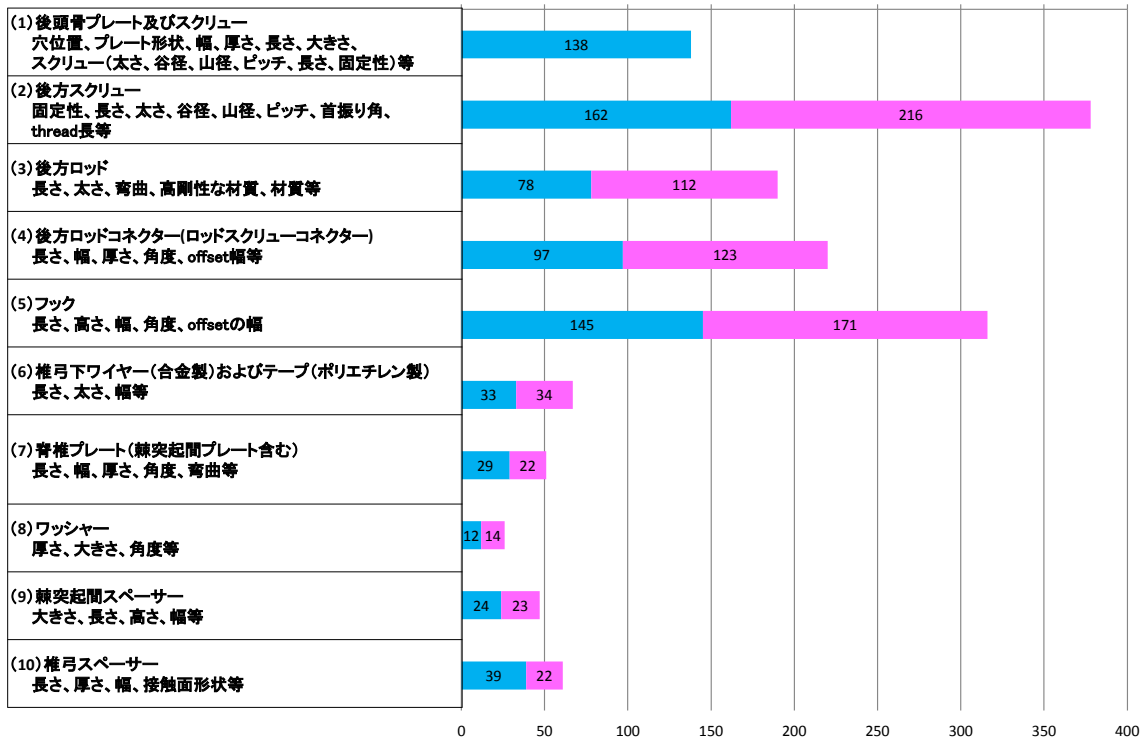
生体に合ったデザインを要望

■ 頸椎用・胸椎用
■ 胸腰椎用・腰椎用・靱帯用



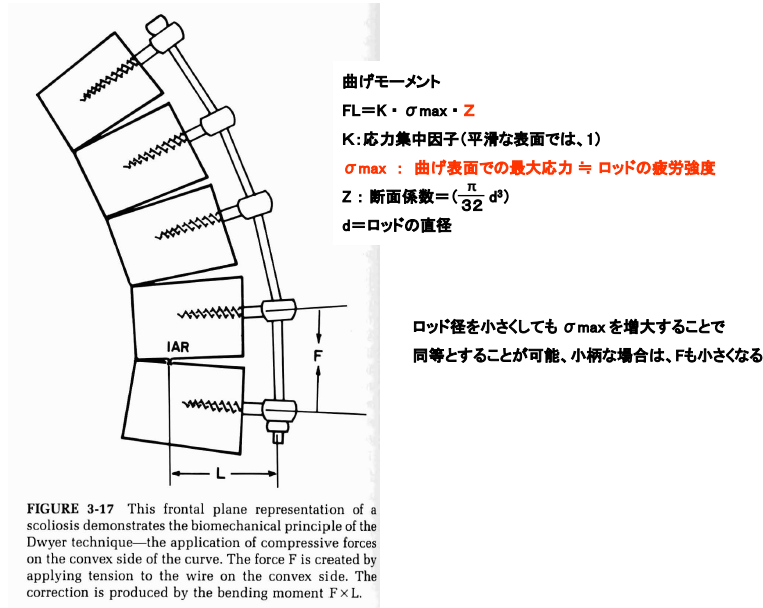
後方側インプラント

■ 頸椎用・胸椎用
■ 胸腰椎用・腰椎用・骨盤用



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%~80%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る影響を調べた結果、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。さらに基礎データを、脊椎インプラントの試験方法の検討、カスタム化の項目案のまとめに反映した。ロッドにかかる曲げモーメントの考え方、ねじの機械的性質、ロッドの機械的性質および耐久性の測定例を下記の図5~図9に示す。



文献: Clinical Biomechanics of the Spine-3

図 5 インプラントにかかる曲げモーメントの考え方

JIS T 0311 に準じた金属製骨ねじの機械的性質

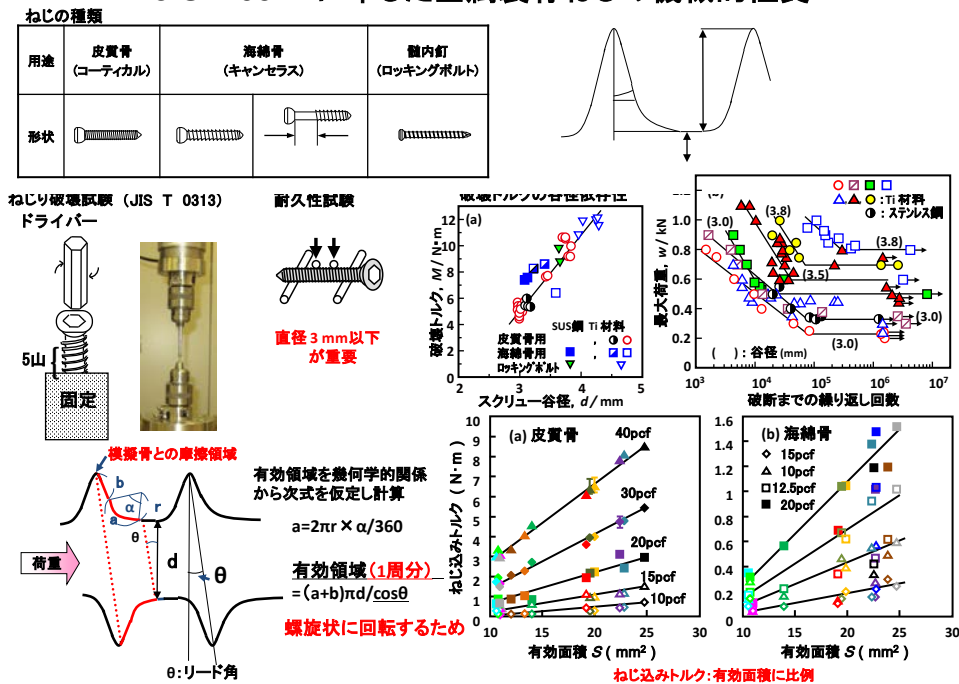


図 6 ねじの機械的性質の測定例

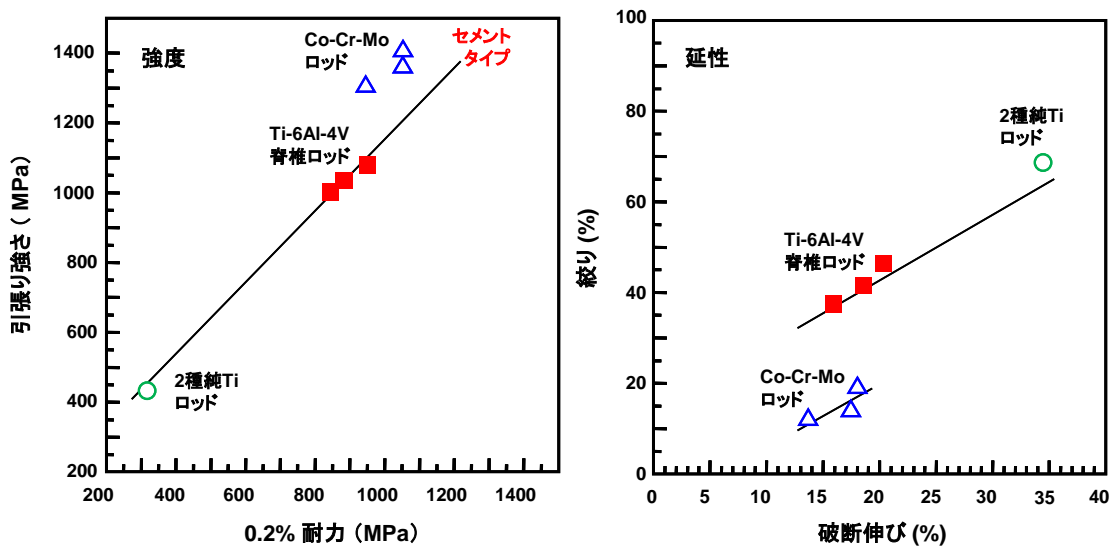


図7 脊椎ロッドの機械的性質の測定例

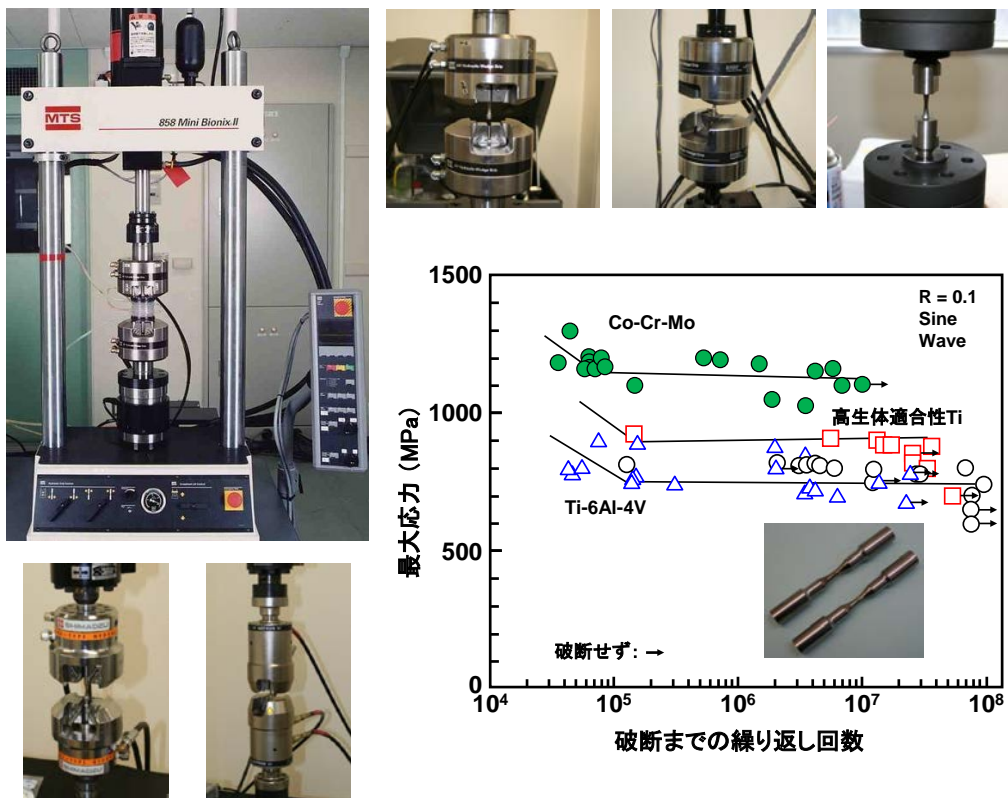


図8 脊椎ロッド素材の耐久性試験の測定例

(a) 圧縮試験治具



圧縮量 5mm/min

細いロッドでは困難
⇒次年度以降改善

次年度:Co-Cr-Mo合金・ステンレス鋼で評価

(b) JIS T0312 4点曲げ試験による脊椎ロッドの耐久性評価

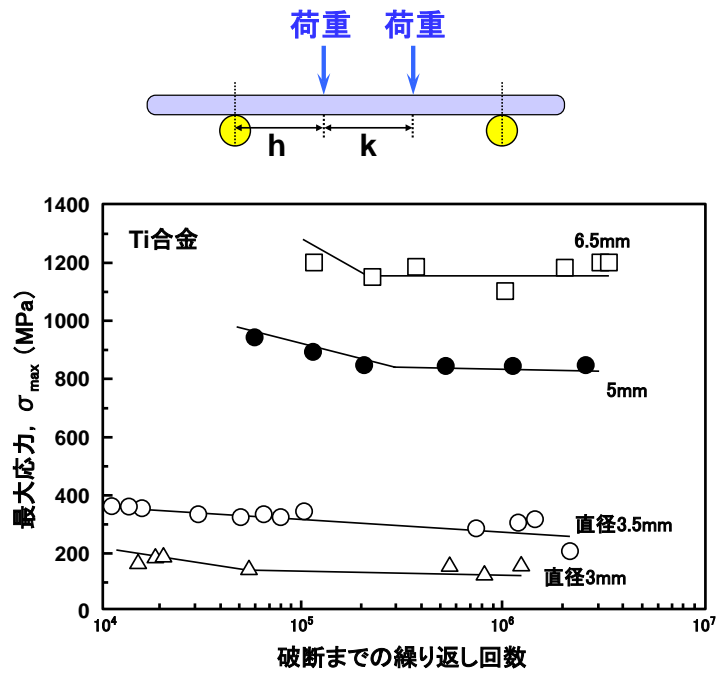


図9 脊椎ロッドの耐久性試験の測定例

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とおりである。

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.高生体適合性（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及び高生体適合化項目案

	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

高生体適合（カスタム）化の項目のイメージ案

前方側インプラント

- (1) 人工椎体および椎体間スペーサー（ブロック、ケージ）：
 - ・椎体骨との接触面形状（高さ、長さ、幅、直径、断面の形状）
 - ・スクリューホール（数、位置、スクリューの挿入方向（向き））
- (2) 椎体プレートおよび椎体スクリュー：
 - ・長さ、幅、厚さ
 - ・スクリューホール：数、位置、スクリューの挿入方向
 - ・スクリュー：太さ、長さ、固定性（ピッチ、曲率）
 - ・ワッシャー：厚さ、大きさ、角度
- (3) ロッドおよびロッドコネクター
 - ・ロッド：径、弯曲
 - ・ロッドコネクター（ロッドカプラー）：長さ、幅、高さ

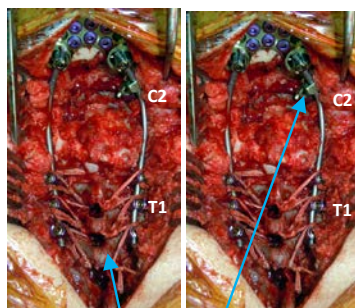
後方側インプラント

- (1) スクリューおよびフック
 - ・ラテラルマススクリュー、ペディクルスクリュー、マゲール（Magerl）スクリュー、腸骨スクリュー、アラ（Ala）スクリュー：長さ、太さ、首振り角、固定性（ピッチ、曲率）、thread 長
 - ・フック（椎弓用、横突起用、椎弓根用）：長さ、高さ、幅、角度、offset の幅
 - ・ワッシャー：厚さ、大きさ、角度
- (2) ロッドおよびロッドコネクター
 - ・後方ロッド（コンプレッション用ロッド（J-rod）およびテーパーロッドを含む）：長さ、太さ、弯曲、両端形状、高剛性な材質
 - ・ロッドコネクター（ロッド・スクリュー間コネクター、スクリュー・ロッド間コネクター、ロッド間コネクター、延長用（Growing rod 用）コネクター：長さ、幅、厚さ、角度、縦や横などの向き、セットスクリューの数、ロッド径
- (3) 後頭骨プレートおよびスクリュー
 - ・後頭骨プレート：穴位置、プレート形状、幅、厚さ、長さ、大きさ
 - ・スクリュー：太さ、長さ
- (4) スペーサー
 - ・棘突起間スペーサー：大きさ、長さ、高さ、幅
 - ・椎弓スペーサー（椎弓、その他）：長さ、厚さ、幅、接触面形状

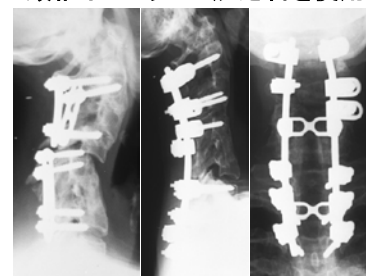
6. 臨床的必要性の例

高生体適合性脊椎インプラントを必要とする症例

1. 頸椎重度後弯脊髄症



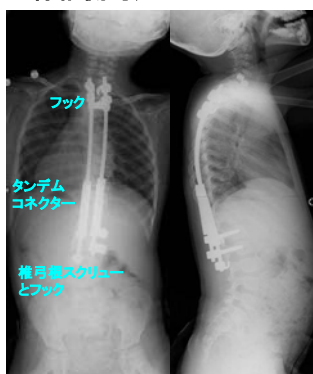
2. 頸椎インプラント(大き目を使用)



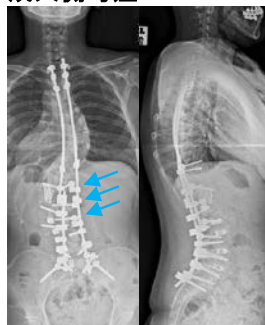
圧迫骨折(高齢化により増加)

後頭骨胸椎後方固定 現状:適切なオフセットコネクターがない

3. 脊椎側弯症



成人側弯症



小児側弯症



人工椎体(ケージ)



インプラント

1回目は後方解離とインストゥルメント設置, 2回目は骨切りと矯正
矢印がコネクターを連結した箇所, このような硬く大きな変形では,
コネクターが各種必要となる 参考:「医療機器ガイドライン活用セミナー」資料より

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

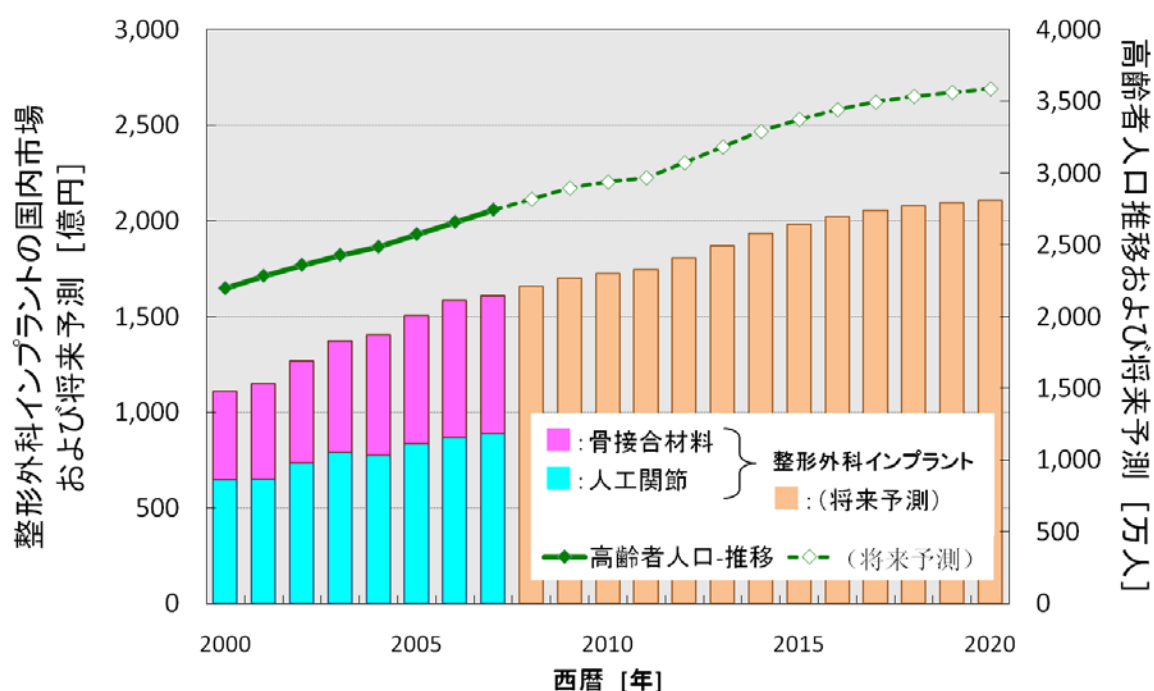
カスタムメイド製品は、骨格構造との適合性が向上するため、一般的には耐久性の低下は少ないと考えられる。基本製品のワーストケースでの力学特性以上となる場合には、機械的試験は省略できる。

6. 今後について

次年度に向けた検討として、今後必要性が増加する高生体適合性(カスタムメイド)脊椎インプラントの開発ガイドラインを検討することを本開発 WG 委員会からの合同検討会への要望として決議した。

1. 当該技術分野の概要

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



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

図1 インプラント市場の予測

2. 開発ガイドライン作成の意義

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。

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6日、1月10日、2月18日）し、初年度であるため積層造形技術の学術的位置づけを中心に検討した。対象とする積層造形技術としては、電子ビーム積層造形、レーザ積層造形、3Dプリンティング技術、材料としては、金属、セラミックス、樹脂が候補として考えられた。

開発可能な応用分野としては、手術器具分野（カッティングガイド等）、整形外科分野（上肢インプラント、下肢インプラント、脊椎インプラント）、脳外科分野、口腔外科分野、歯科分野及び形成外科分野が候補として考えられた。積層造形技術の利点と新技術であるため考慮すべき点を検討することとした。

4. 開発ガイドラインの検討過程

4.1 第1回開発WG委員会 概要

(1) 開催日：平成24年12月6日（金）

(2) 開催場所：オフィス東京 3階 T会議室

(3) 出席者

委員：勝呂徹、稲葉裕、小田豊、楫野良知、高岸憲二、鄭雄一、中村卓司、橋本淳
藤林俊介、眞島任史、村瀬剛、山本謙吾、天谷浩一、石坂春彦、上野勝、
大河内均、大塚昌助、大橋善久、小川厚、小川哲朗、佐々木清幸、中村英文
樋口鎮央、宮崎美季

経済産業省：山田裕介、中川琢磨、遠藤充、福井克樹、佐藤隆太

国立医薬品食品衛生研究所：加藤玲子、中岡竜介

NEDO：古郷哲哉

事務局：岡崎義光、鎮西清行、西宮佳志

(4) 議事概要

第1回の開催にあたり、自己紹介後、ガイドライン事業の目的とこれまでの経緯などが事務局より説明された。また、本年度開発WGで実施している臨床医へのアンケート調査へのご協力のお願ひ及びガイドライン活用セミナーの開催について事務局より説明された。

本WG委員会座長として、（一社）日本人工関節研究所リウマチ治療研究所所長（東邦大学医学部名誉教授）勝呂徹先生が選出された。

本年度の方向性を検討するため、積層造形技術の開発動向に関して小田委員、石坂委員、天谷委員から報告頂いた。積層造形技術の学術的位置づけに関して事務局より説明があった。

開発対象とする積層造形技術としては、電子ビーム積層造形、レーザ積層造形、3Dプリンティング技術、材料としては、金属、セラミックス、樹脂が候補として考えられた。

開発可能な応用分野としては、手術器具分野（カッティングガイド等）、整形外科分野（上肢インプラント、下肢インプラント、脊椎インプラント）、脳外科分野、口腔外科分野、歯

科分野及び形成外科分野が候補として考えられた。

積層造形技術の利点と新技術であるため考慮すべき点を全委員で検討することとした。力学特性の把握及び文献調査、報告書作成に活用するための英文資料の翻訳等を可能な限り行うこととした。

また、力学特性を担保するため、今年度としては、応力集中の影響等を把握するための試験を可能な範囲で行うこととした。

4.2 第2回開発WG委員会 概要

(1) 開催日：平成26年1月10日（金）

(2) 開催場所：オフィス東京 3階 T会議室

(3) 出席者

委員：勝呂徹、稲葉裕、小田豊、楫野良知、高岸憲二、中村卓司、新野俊樹、橋本淳
藤林俊介、眞島任史、山本謙吾、天谷浩一、石坂春彦、上野勝、大河内均
大塚昌助、大橋善久、小川厚、小川哲朗、佐々木清幸、中村英文、
三輪 匠（樋口鎮央代理）、古川 治男、宮崎美季

経済産業省：中川琢磨、前田梢江、小峰秀彦

医薬品医療機器総合機構：井出勝久

国立医薬品食品衛生研究所：中岡竜介

NEDO：古郷哲哉

事務局：岡崎義光、鎮西清行、西宮佳志

(4) 議事概要

積層造形医療機器の技術的動向を把握するため、委員の先生方の協力を得て積層造形の利点と考慮点を詳細に検討した。

4.3 第3回開発WG委員会 概要

(1) 開催日：平成26年2月18日（火）

(2) 開催場所：オフィス東京 3階 T会議室

(3) 出席者

委員：勝呂徹、稲葉裕、楫野良知、高岸憲二、新野俊樹、橋本淳、藤林俊介、村瀬剛
山本謙吾、天谷浩一、石坂春彦、上野勝、大河内均、大塚昌助、大橋善久
小川厚、小川哲朗、佐々木清幸、三輪 匠（樋口鎮央代理）、古川 治男

経済産業省：山田裕介、中川琢磨、佐藤隆太、福井克樹

医薬品医療機器総合機構：井出勝久

国立医薬品食品衛生研究所：中岡竜介

NEDO：古郷哲哉

事務局：岡崎義光

(4)議事概要

医療機器ガイドライン活用セミナーの報告を行った。積層造形医療機器の開発可能な応用分野についての利点と考慮点及び 3 次元積層造形医療機器用材料について詳細な検討を行った。

次年度に向けた検討としては、今後必要性が増加する積層造形医療機器の開発ガイドラインを検討することを本開発 WG 委員会から合同検討会への要望として決議した。また、次年度以降に共通の試験片を積層造形技術で作製して、鍛造製品との比較等現状の性能を把握するため、力学試験の実施をお願いすることとした。

今回の委員会で本年度は終了とし、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

積層造形医療機器を開発する際の基本的な考え方を以下の通りとりまとめた。

5.1 積層造形医療機器の開発ガイドライン作成に向けた検討

3回の開発WG委員会を開催し、以下を検討した取りまとめた。特に、積層造形技術の社会的なニーズ、米国を中心とした学術的な位置づけ、積層造形技術の現状についてとりまとめた。

積層造形医療機器開発WG

WGメンバー:28名 ※ 座長

※ 勝呂 敬	(一社)日本人工関節研究所リウマチ治療研究所 所長	稲葉 裕	横浜市立大学医学部 整形外科 准教授
小田 豊	東京歯科大学 歯理工学講座 教授	横野 良知	金沢大学 医薬保健学総合研究科 特任助教
高岸 憲二	群馬大学大学院医学系研究科 整形外科 教授	鄭 雄一	東京大学大学院工学系研究科 教授
中村 卓司	東邦大学 整形外科 准教授 人工関節センター長	新野 俊樹	東京大学 生産技術研究所 教授
橋本 淳	(独)大阪南医療センター 免疫疾患センター部長	藤林 俊介	京都大学大学院医学研究科 整形外科 講師
眞島 任史	国際医療福祉大学病院 教授 整形外科部長	村瀬 剛	大阪大学大学院医学系研究科 整形外科 講師
山本 謙吾	東京医科大学整形外科教室 主任教授	石坂 春彦	ナカシマメディカル(株) 薬事品監部 次長
天谷 浩一	株式会社松浦機械製作所 取締役技術本部長	上野 勝	京セラメディカル(株) 品質保証統括部長
大河内 均	福田金属粉末工業(株) 新商品開発室 室長	大塚 昌助	日本歯研工業(株) 代表取締役社長
大橋 善久	(株)大阪タタニウムテクノロジーズ 高機能材料開発部 部長	小川 厚	JFEテクノリサーチ(株) インプラント材料評価センター長
小川 哲朗	オリンパスステルモバイオマテリアル(株) 代表取締役社長	佐々木 清幸	佐川印刷(株) 新規事業・技術開発室次長
中村 英文	エプソンアトミクス(株) MIM開発技術部 課長	樋口 鎮央	和田精密歯研(株) 常務取締役 生産本部長
古川 治男	(株)NTTデータエンジニアリングシステムズ 執行役員	宮崎 美季	(株)JSOL エンジニアリング本部 アプリケーションスペシャリスト

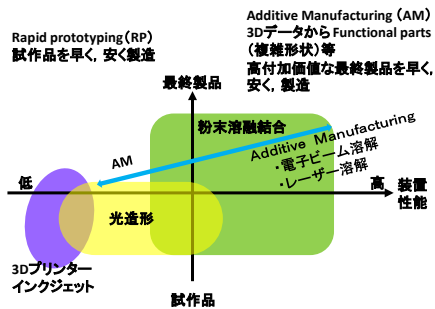
1. 平成25年度の実施内容
- 3回開催 12月6日, 1月10日, 2月18日
 - 積層造形医療機器等の開発ガイドライン策定に向けた基礎的な検討**, 開発対象とする造形技術の検討(電子ビーム積層造形, レーザ積層造形, 3Dプリンティング技術)
 - 開発可能な分野の検討**: 手術器具分野, 整形外科分野(上肢および下肢インプラント, 脊椎インプラント), 脳外科分野, 口腔外科分野, 歯科分野, 形成外科等
 - 積層造形技術の利点と新技術であるため考慮すべき点の検討**
 - 実証試験**: 応力集中の影響の把握, 融点測定法の検討等
2. 次年度へのお願い
- 共通試験片を積層造形技術で作製して, **鍛造製品との比較等現状の性能を把握するための力学試験等の実施**および開発ガイドラインに向けた検討



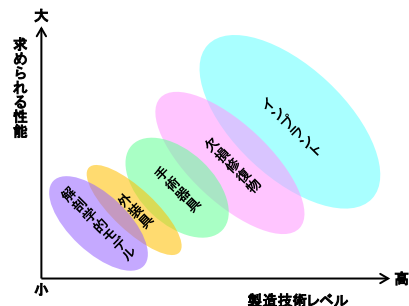
積層造形インプラントの例

敬称略・順不同

積層造形技術の分類



積層造形技術マップ



積層造形の利点と考慮点

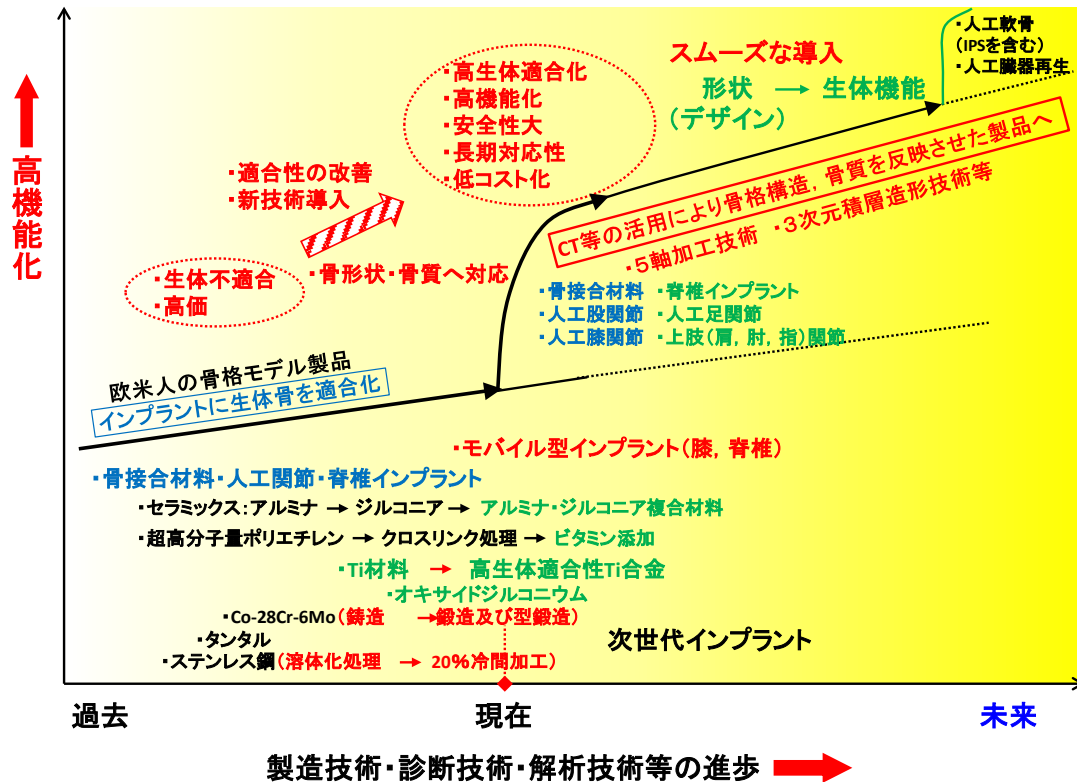
【積層造形法の利点】

- 形状形成
 - CT等の画像データから骨形状の模倣が可能
 - 海綿骨形状, 多孔体構造, 三次元内部構造, 中空構造, 緻密体と多孔体の一体構造等の複雑形状を自由に短期間で製造可能
- カスタム化の容易性
 - 患者の変形, 解剖にあった骨との適合形状, 患者に最適なカスタムメイド製品の製造技術として期待
 - 骨欠損を伴う部位の各種人工関節(腫瘍, 関節リウマチに伴う骨欠損など)の製造
- 生産性
 - 単品, 多種少量生産の製品製造に有利
 - 従来の鍛造, 鋳造と比べて短納期が可能
 - 金型不要プロセス, STLデータからの自動化プロセス

【考慮すべき項目】

- 力学特性
 - 力学強度の担保, 空隙の形成, 構造欠陥形成の可能性, 異方性および残留応力の発生
- 表面性状
 - 表面の平滑化が困難, 残留粉末の除去処理
- 寸法精度
 - 造形の精度, 寸法精度
- 粉末原料
 - 積層造形に最適な粉末の開発, 推奨すべき粉末仕様(粒度, 組成, 不純物, 形状, 粉体特性), 繰り返し使用による変質(表面酸化, 流れ性)の明確化

インプラント分野の技術革新と社会的ニーズの変化



Additive Manufacturing: 3Dデータから高付加価値な複雑形状を自動的に直接製造 (付加製造)

ASTM F2792

“process of joining materials to make objects from 3D model data, usually layer upon layer, as opposed to subtractive manufacturing methodologies. Synonyms; additive fabrication, additive processes, additive techniques, additive layer manufacturing, layer manufacturing, and freeform fabrication”

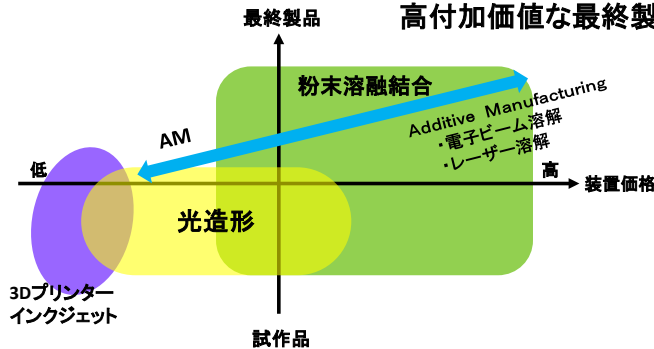
7つの製造方法に分類

1. Powder bed fusion (粉末床溶融結合)
熱エネルギーによって粉末床の特定領域を選択的に溶融結合
2. Directed energy deposition (指向エネルギー堆積)
粉末材料を供給しつつ、熱エネルギーを集中することによって溶融結合
3. Sheet lamination (シート積層)
材料シートを接合して造形
4. Material extrusion (材料押出)
材料をノズルなどの開口部から選択的に押し出し堆積
5. Material jetting (材料噴射)
材料を液的に噴射し選択的に堆積
6. Binder jetting (結合剤噴射)
液状の結合剤を選択的に噴射して粉末材料を結合
7. Vat Photopolymerization (液槽光重合)
槽内の液状光硬化性樹脂を選択的に噴射して粉末材料を結合

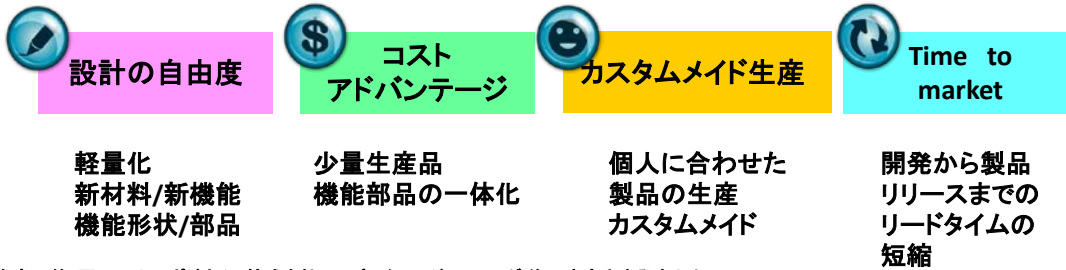
参考: 第4回 AMシンポジウム 新野俊樹先生発表より

Rapid prototyping (RP)
試作品を早く、安く製造

Additive Manufacturing (AM)
3Dデータから Functional parts (複雑形状) 等
高付加価値な最終製品を早く、安く、製造



AMは既存工法には無い様々な付加価値を提供



参考: 第4回 AMシンポジウム 株式会社NTT データエンジニアリング 前田 寿彦先生発表より

積層造形技術

①Arcam社 電子ビーム金属積層造形装置 特徴

- ・自由設計, 時間短縮, 加工費の低減
- ・電子ビーム溶解(Q10) 3000w出力
- ・高出力ビーム 80cm³/h (高造形率)
- ・高温プロセス(700°C)で余熱 → 応力が残らず熱処理不用?
- ・電子ビームなので真空中の造形 → 不純物の混入防止と酸化防止?

②金属レーザー積層造形装置

- ・EOS社 M280 (ドイツ)
 - ・Concept Laser社 M2 (ドイツ)
 - ・SLM Solution社 SLM500HL (ドイツ)
 - ・Renishaw社 (英国)
 - ・Phoenix社 (フランス, 現在, 3D Systems社買収)
 - ・松浦機械製作所
- チタン材料では、酸素量の把握**

	Electron Beam Melting法	Selective Laser Melting法
造形スピード	速い	遅い
造形精度	低い	高い
装置コスト	1億円以上	約1億円

SLM3次元造形装置
EOS社製 EPSINT M270

③供給粉末

- Ti-6Al-4V } 33000円/kg
- Ti-6Al-4V ELI }
- 純Ti grade 2 }
- Co-Cr-Mo(ASTM F75) 25000~26000円/kg

- ・未使用粉末除去・回収(98%)・再利用
- ・CNCによる内面研磨, 薬液での造形物の洗浄

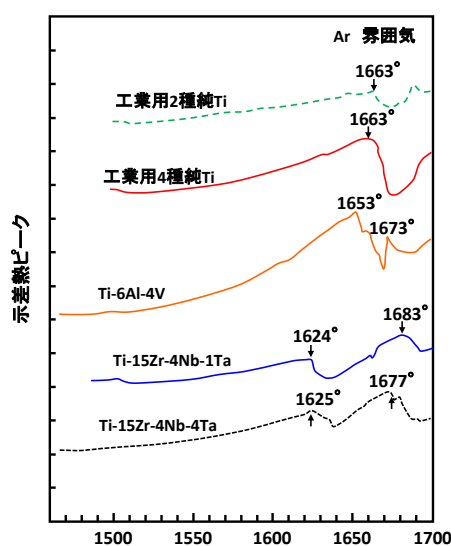
④設計手法

CTデータ → 3Dモデリングデータ(DICOM) → 3D CAD データ(Mimics等) →
スライスデータ(STL) → FEMでの解析 → (3D プリンティング)

実証試験としては、積層造形製品の力学的特性を把握する試みとして、融点の把握が重要と考え、示差熱分析測定での可能性を検討した。また、積層造形材の耐食性等を評価するため、マイクロサンプリング法を活用して、表面に形成する酸化皮膜の状態を観察する方法を検討した。さらに、疲労強度の応力集中による影響を調べた結果、応力集中が2以上では、疲労強度の低下が少なくなる傾向を示した。次年度において詳細なデータを追加取得して開発ガイドラインに反映する予定である。

最後に、関連文献を示す。

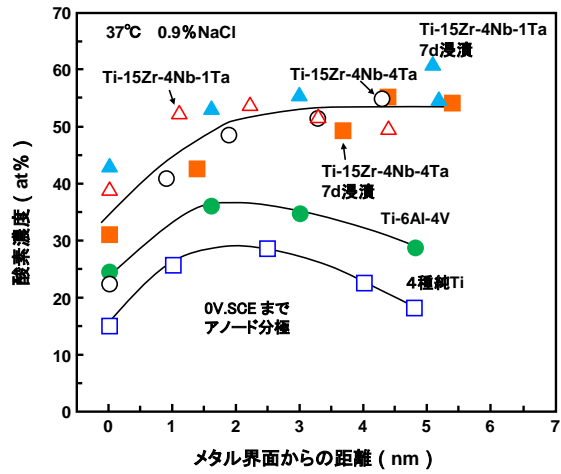
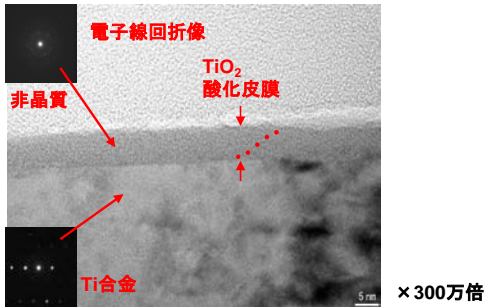
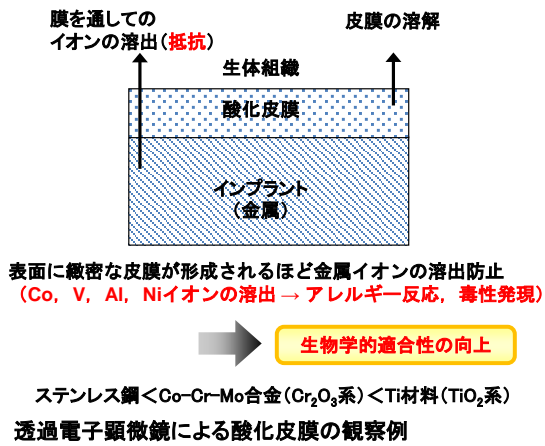
実証試験：示差熱測定による融点測定



n=2		
	溶解開始温度 °C	溶解終了温度 °C
工業用2種純Ti	1663±0	-
工業用4種純Ti	1665±3	-
Ti-6Al-4V	1653±0	1675±3
Ti-15Zr-4Nb-1Ta	1620±5	1679±6
Ti-15Zr-4Nb-4Ta	1626±1	1681±6

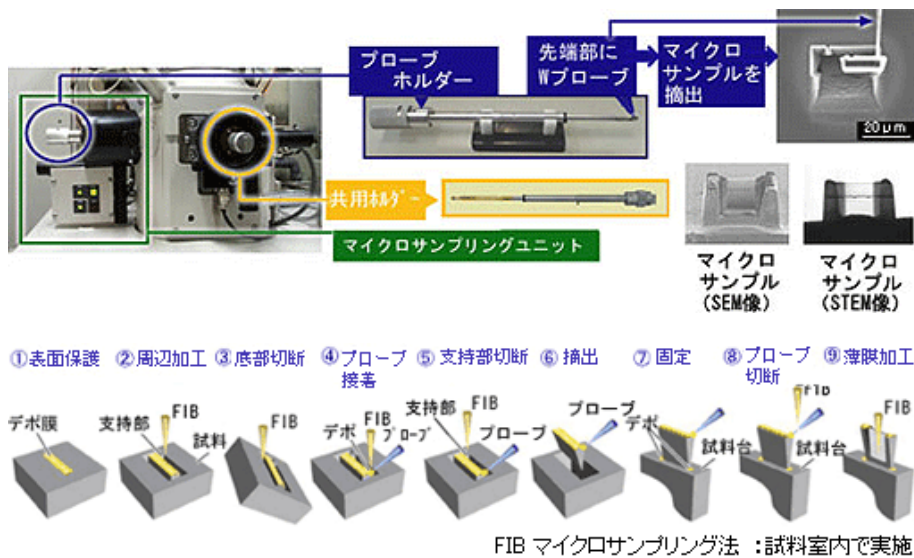
次年度：Co-Cr-Mo合金・ステンレス鋼で評価

実証試験: 金属材料の生体適合性の解析



次年度: Co-Cr-Mo合金・ステンレス鋼で評価

FIBマイクロサンプリング法



次年度: Co-Cr-Mo合金・ステンレス鋼で評価

文献

チタン合金

1. 「レーザー積層造形法により弾性率 0.4-11GPa の Ti-6Al-4V 多孔体造形に成功した。」
Van Bael S, Chai YC, Truscello S, Moesen M, Kerckhofs G, Van Oosterwyck H, Kruth JP, Schrooten J. The effect of pore geometry on the in vitro biological behavior of human periosteum-derived cells seeded on selective laser-melted Ti6Al4V bone scaffolds. Acta Biomater 2012;8(7):2824-2834.
2. 「ヒト海綿骨の CT スキャンデータに基づいたレーザー積層造形により、海綿骨構造類似のチタン多孔体の作製に成功した。」
Pattanayak DK, Fukuda A, Matsushita T, Takemoto M, Fujibayashi S, Sasaki K, Nishida N, Nakamura T, Kokubo T. Bioactive Ti metal analogous to human cancellous bone: Fabrication by selective laser melting and chemical treatments. Acta Biomater 2011;7(3):1398-1406.
3. 「レーザー積層造形法により、骨と同様の弾性異方性を有するチタン多孔体の作製に成功した。」
Barbas A, Bonnet AS, Lipinski P, Pesci R, Dubois G. Development and mechanical characterization of porous titanium bone substitutes. J Mech Behav Biomed Mater 2012;9:34-44.
4. 「レーザー積層造形法により作製した Ti-6Al-7Nb 合金は、引張・圧縮強度が鍛造材より高値を示したが、延性の低下を認めた。」
Chlebus E, Kuznicka B, Kurzynowski T, Dybala Bogdan. Microstructure and mechanical behavior of Ti-6Al-7Nb alloy produced by selective laser melting. Mater Charact 2011;62:488-495.
5. 「電子ビーム積層造形法およびレーザー積層造形法にて作製した Ti-6Al-4V 合金では、積層粉末の予熱温度の差により、異なった相構成および組織形態を示すため、機械特性差が認められた。」
Murr LE, Quinones SA, Gaytan SM, Lopez MI, Rodela A, Martinez EY, Hernandez DH, Martinez E, Medina F, Wicker RB. Microstructure and mechanical behavior of Ti-6Al-4V produced by rapid-layer manufacturing, for biomedical applications. J Mech Behav Biomed Mater 2009;2(1):20-32.

コバルトクロム合金

1. 「レーザー積層造形法および歯科鑄造法により作製した陶材焼付冠とポーセレンとの接合強度には有意差はみられず、ISO9693 規定強度の $>25\text{MPa}$ を満たした。」
Akova T, Ucar Y, Tukay A, Balkaya MC, Brantley WA. Comparison of the bond strength of laser-sintered and cast base metal dental alloys to porcelain. Dent Mater 2008;24(10):1400-1404.
2. 「レーザー積層造形法および歯科鑄造法により作製した陶材焼付冠とポーセレンとの接合強度には有意差はみられず、ISO9693 規定強度の $>25\text{MPa}$ を満たした。」
Xian N, Xin XZ, Chen J, Wei B. Metal-ceramic bond strength of CoCr alloy fabricated by selective laser melting. J Dent 2012;40:453-457.
3. 「レーザー積層造形法により作製した Co-29Cr-6Mo 合金鑄造体の降伏力、引張強さ、伸び等の機械的特性は、鑄造体に比べて大幅な向上が認められ、さらにコバルト溶出量が有意に抑制された。」
Takaichi A, Suyalatu, Nakamoto T, Joko N, Nomura N, Tsutsumi Y, Migita S, Doi H, Kurosu S, Chiba A, Wakabayashi N, Igarashi Y, Hanawa T. Microstructures and mechanical properties of Co-29Cr-6Mo alloy fabricated by selective laser melting process for dental applications. J Mech Behav Biomed Mater 2013;21:67-76.
4. 「レーザー積層造形法により作製した CoCr 合金ではコバルト溶出量が鑄造材と比較して有意に抑制され、マウス線維芽細胞増殖も高くなることを認めた。」
Xin XY, Xiang N, Chen J, Wei B. In vitro biocompatibility of CoCr alloy fabricated by selective laser melting or traditional casting techniques. Mater Lett 2012;88(1):101-103.

セラミックス

1. 「レーザー積層造形法によって焼結やその後の処理を行わず、密度 $\approx 100\%$ 、曲げ強度 $>500\text{MPa}$ のアルミナ-ジルコニア複合セラミックスの作製に成功した。」
Wilkes J, Hagedorn YC, Meiners W, Wissenbach K. Additive manufacturing of $\text{ZrO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$ ceramic components by selective laser melting. Rap Prototyp J 2013;19(1):51-57.
2. 「CAD/CAM 技術で作製後、表面マシニング処理を行ったイットリア安定化ジルコニア (Y-TZP) に対する加速エージング試験では、相転移速度の増大が認められた。」
Kim JW, Coval NS, Guess PC, Rekow ED, Zhang Y. concerns of hydrothermal degradation in CAD/CAM zirconia. J Dent Res 2010;89(1):91-95.

6. 今後について

今後必要性が増加する積層造形医療機器の開発ガイドラインを検討することを本開発 WG 委員会から合同検討会の要望として決議した。また、次年度以降に共通の試験片を積層造形技術で作製して、鍛造製品との比較等現状の性能を把握するため、力学試験の実施をお願いすることとした。

V-1-5 プラズマ応用技術分野（プラズマ処理機器）

1. 平成 25 年度の実施内容について

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

以上から、平成 24 年度は、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作成するための項目案の検討が行われた。

平成25年度は、各項目の詳細を検討し、開発ガイドライン（案）を策定した。機器の特徴と汎用性を鑑みて、タイトルから「開腹」を削除し「低侵襲」を取り入れ、「外科手術用低侵襲プラズマ止血装置」とした。

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

(1) 開催日時：平成 25 年 12 月 26 日（木） 10:45～12:30

(2) 開催場所：産業技術総合研究所 臨海副都心センター 別館 11 階 会議室 3（11208 室）

(3) 出席者(敬称略)

委員：清水伸幸、浜口智志、丹羽徹、脇田昭治

経済産業省：山田裕介、中川琢磨、福井克樹

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

事務局：榊田創、池原謙、鎮西清行、安野理恵

(4) 議事次第

- (1) 第 1 回 開発WG 委員会開催の挨拶
- (2) 配布資料の確認
- (3) 平成 24 年度合同検討会について（昨年度の報告）
- (4) 開発ガイドライン項目と内容について

(5) 配布資料

- 資料 1 議事次第
- 資料 2 委員名簿
- 資料 3 平成 24 年度合同検討会資料
- 資料 4 開腹外科手術用プラズマ止血装置 開発ガイドライン（案）
- 資料 5 リスクアセスメント例

(6) 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
- ・平成 24 年度合同検討会資料（事務局）
 - － 既存の別の開発ガイドライン、及び審査ガイドラインを例に項目を記述。
- ・開腹外科手術用プラズマ止血装置 開発ガイドライン（案）
 - － 文言の修正を行った方がよい箇所がある。また、「期待する、幸いである、参考にして頂きたい」という表現ではなく、「適合する」などの表現の方が良いのではないかと。
 - － まだ確定していないが、新たな薬事法の名称に修正すること。
 - － プラズマの定義は簡潔に記載し、解説の箇所で詳しく述べた方がよい。血漿との違いが分かるように記載をするべき。

- プラズマフレアーの記載は必要か。
- レーザーと同様に、被照射部への照射を確認しながら使用をするという観点で、敢えてフレアーと表示。血漿との違いも分かるように配慮する。
- 低侵襲な（焼灼・挫滅を生じさせない）止血であることを最初に定義する必要がある。タイトルにも反映をさせるべき。
- 主な止血の用途、適応範囲などを記載した方がよい。
- 電氣的安全性の評価に関する内容をもう少し具体的に記載をした方がよい。
- 機器を製作し、何を見て止血効果を判定するのがよいのかを記載した方が、審査をする上でわかりやすいのでは。
- 止血の病理学的定義の説明が必要。
- 病理解析を行うこと、などと記載をすることでよいのでは。
- 低侵襲性、安全性などの指標を記載するかどうか。
- 指標が、開発の妨げにならないようにすることが必要。
- 数値ではなく、どの様な方法で評価をするのがよいのかを記載しておくだけでもよいのではないか。
- ガスの使用に関する記述は？例えば、酸素環境下での使用可能性と問題点など。
- リスクマネジメントはメーカーに依存する部分も多いので、一例を記載しておくだけでよいのでは。
- 第2回委員会後の改訂については、メール審議を行い、3月10日の合同委員会に提出する。

(7) その他

次回ワーキンググループ委員会について

- ・平成26年1月30日(木) 18:15~20:00 於東京大学医学部附属病院

2.1.2 第2回開発WG委員会

(1) 開催日時：平成26年1月30日（木） 18：15～20：00

(2) 開催場所：東京大学医学部附属病院 管理・研究棟2階 第三会議室

(3) 出席者（敬称略）

委員：瀬戸泰之（座長）、清水伸幸、夏井睦、栗原一彰、脇田昭治

経済産業省：山田裕介、中川琢磨、福井克樹

招聘講演者：内藤正章（産業技術総合研究所 客員研究員、北里大学医療衛生学部、IEC-SC62D 国内委員会 元副委員長）

事務局：榊田創、池原譲

(4) 議事次第

- (1) 第2回 開発WG委員会開催の挨拶
- (2) 配布資料の確認
- (3) 第1回 開発WG委員会議事録の確認
- (4) IEC60601-1について（医用電気器の安全性&リスク）
- (5) 開発ガイドライン（案）の内容について
- (6) 経済省/厚労省合同検討会（3月10日）について

(5) 配布資料

- 資料1 議事次第
- 資料2 委員名簿
- 資料3 平成25年度第1回委員会議事録案
- 資料4 外科手術用低侵襲プラズマ止血装置 開発ガイドライン（案）

(6) 会議概要

- ・ワーキング委員会開催の挨拶(座長)
- ・委員の自己紹介
- ・平成25年度第1回委員会の議事録案の説明（事務局）
- ・ガイドラインの検討に関連をする IEC60601-1 の内容について、IEC-SC62D 国内委員会の元副委員長の内藤氏（産業技術総合研究所・客員研究員）より、講演を頂いた。
- ・外科手術用低侵襲プラズマ止血装置 開発ガイドライン（案）の内容について、案を元に議論が進められた。
 - 今回のプラズマの場合は、機器は物理的に人体に接触はしないが（接触させることは可能）、可視部が電氣的に繋がるということから考え、装着部と見なす定義をすることになると考えられる。
 - IECの規定から、出力パルスが $10^4\text{Hz} \sim 10^5\text{Hz}$ の場合、 $1\text{mA} \sim 10\text{mA}$ がプラズマ電流の許容値と考えられる。
 - IECの規定から、液体及び金属の場合、10分未満であれば 43°C 以下、1分未満であれば 51°C 以下となっている。この定義をプラズマにも置き換えることになると考えられる。
 - 視認可能なプラズマフレアーが接触状態か非接触状態かにより処置の制御をすることが可能となる。また、視認可能なフレアーが接触照射されている部位に特に効果があるため、医療機器のIEC規格化から鑑みると、視認できる場所だけが効果範囲とする方がよい。
 - 性能試験評価とは、例えばプラズマフレアーの電流値を計測することを意味している。
 - 各装置の仕様書では、指標として、電圧値、電流値、パワーなどの数値を記載する必要がある。
 - 出力電流値、出力電圧値を計測し、時間平均出力電流値、時間平均出力電圧値、時間平均出力パワー（出力電流×出力電圧）などを表示する様にした方がよい。
 - 電流、電圧などの計測値が、設定値の $\pm^{***}\%$ 以内になっているなどの記載が必要と考えられる。設定した出力を安定して出せることが重要と考えられる。
 - 安全性は、電氣的に評価を行う。各社の仕様・規程通りに機器が製作されているかは、

サンプルテストで行うことでよいのでは。つまり、パフォーマンスは、動物試験をもって、その部位の病理解析を行うことにより確認することになる。

- 3月10日に開催予定の厚労省/経済省合同検討会において、当委員会による開発ガイドライン（案）に関する検討事項が報告される予定である。
- 今後について；今回のガイドライン（案）は、4月以降に、ワーキンググループの案が出来上がり次第、経済産業省、厚生労働省、合同検討会の委員等から意見等を頂き、その意見等に対して再度ワーキンググループにてメール審議を行った後に、修正したものを最終的に経済産業省に確認して頂き、了承を得られた後に開発ガイドラインとして経済産業省のホームページに公表される予定である。

(7) その他

第13回 次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省）／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省）合同検討会の開催について

・平成26年3月10日(月) 16:00～18:00 於東京 KPP 八重洲ビル コンベンションルーム AP
東京八重洲通り 13階

3. 平成 25 年度の検討結果

外科手術用低侵襲プラズマ止血装置 開発ガイドライン（案）

（確定作業中のため本文の掲載は省略）

4. 平成 25 年度の総括と今後の展望

平成 24 年度に設定された開発ガイドライン項目案を元に、平成 25 年度は、各項目の内容の詳細を検討した。

記載にあたっては、次の国際電気標準、及び I S O の規格内容に関連付けて表記を行っている。

IEC60601-1： 医用電気機器－第 1 部：基礎安全及び基本性能に関する一般要求事項

IEC60601-1-2： 医用電気機器－第 1-2 部：安全に関する一般要求事項－副通則：電磁両立性－要求事項及び試験

IEC60601-1-8： 医用電気機器、及び医用電気システムにおける警報システムに対する一般的
要求事項、試験及びガイダンス

IEC62304： 医療機器ソフトウェア－ソフトウェアライフサイクルプロセス

ISO14971: 医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用

特に留意する箇所については、「解説」を設けて説明を行っている。

リスクマネジメント、性能試験評価、及び非臨床試験の項目内にそれぞれ記述された内容により、性能・効果判定を行うこととしている。

以上により、「外科手術用低侵襲プラズマ止血装置」に関する開発ガイドライン（案）の策定が行われた。公表は、平成 26 年度中に経済産業省ホームページにて行われる予定である。

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

一方、厚生労働省/経済産業省の合同検討会において、当該プラズマ機器は、新規な国際標準規格化と並行し、かつ連携して進めて行くことが重要であるとの見解が示された。

平成 26 年度は、一般化された「外科手術用低侵襲プラズマ止血装置開発ガイドライン」の公開作業、及び「腹腔外科手術用プラズマ止血装置の開発ガイドライン」の策定が検討される予定となった。

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) 大気圧プラズマ反応工学ハンドブック、神原信志、エヌ・ティー・エス
- 13) ラジカル反応・活性種・プラズマによる脱臭・空気清浄技術とマイナス空気イオンの生体への影響と応用、伊藤泰郎 他、エヌ・ティー・エス
- 14) 医療機器の基礎知識 第2版、医療機器センター、薬事日報社
- 15) 食品分野における非加熱殺菌技術、大輪鈴子、NTS
- 16) Electrical Injuries 第2版
- 17) Molecular Biology of the Cell 5E
- 18) K. E. Grund et al., Endoscope Surgery 2 (1994) 42.
- 19) G. Fridman, G. Friedman, A. Gutsol, A. B. Shekhter, V. N. Vasilets and A. Fridman, Plasma Process. Polym. **5**, 503 (2008).
- 20) M. Laroussi, IEEE Trans. Plasma Sci. **37**, 714 (2009).
- 21) M.G. Kong, G. Kroesen, G. Morfill, T. Nosenko, T. Shimizu, J. van Dijk and J. L. Zimmermann, New J. Phys. **11**, 115012 (2009).
- 22) A. Fridman et al., Plasma Processes and Polymers, Vol.7, No.3-4 (2010) 194.
- 23) Y. Sakiyama, D.B. Graves, J. Jarrige and M. Laroussi, Appl. Phys. Lett. **96**, 041501 (2010).
- 24) K. D. Weltmann, E. Kindel, T. von Woedtke, M. Hähnel, M. Stieber and R. Brandenburg, Pure Appl. Chem. **82**, 1223. (2010)
- 25) H. Sakakita and Y. Ikehara, Plasma and Fusion Research **5**, S2117 (2010) 1-4.
- 26) 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).

1. はじめに

1.1 背景と経緯

高い新規性を持ち今後大きな発展が期待されるロボット技術を用いた活動機能回復装置の開発を促進する目的で、経済産業省は平成 23 年から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の策定事業を行ってきた。すなわち、医療機器に必要な薬事承認審査を主とするが、それに限らず患者やその家族、医療従事者、社会が、従来にない回復機序や技術に基づいた装置を円滑に承認あるいは受け入れるために、装置の有効性と安全性を合理的に示す共通の指針をまとめ、これによってこのような装置の開発が迅速かつ効率良く行われることを期待している。本ガイドライン策定のため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、国内の関連分野を研究し、関連する国内外の規格に精通した医学、工学の有識者と企業の開発者が参加してきた。また本ガイドライン策定にあたっては、厚生労働省側の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、薬事承認審査側と装置開発者側の指針の整合を図った。

これにより本ワーキンググループは平成 24 年度に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（これ以降では開発ガイドラインと称する）を策定した。この開発ガイドラインでは主にロボット技術を用いた活動機能回復装置を定義し、開発プロセスと、安全性確保とその評価方法について指針を示した。

引き続いて、平成 25 年度ではロボット技術を用いた活動機能回復装置の性能項目ガイドラインについて議論した。その際に、装置の構造等が対象部位や疾患によって大きく異なるため、性能に関する具体的な検討を進める上で対象部位を限定する必要があるため、本年度は対象を下肢に限定した。

1.2 性能に関するガイドラインの目的と考え方

本ワーキンググループは、ロボット技術を用いて下肢の活動機能の回復に使用される装置を研究開発するにあたり、その開発者が本装置に期待される効果を得るのに必要な性能項目を列挙し、その妥当性を合理的に示すことを助けるガイドラインの策定を目的としている。

この目的のために、下肢運動機能回復において、期待される効果・効能を得るための、治療機序や手技の適用条件、使用環境、装置に要求される性能について議論を行った。また下肢を対象にした訓練、回復機器（医療機器とは限らず）の開発事例の調査を行い、それぞれの開発事例で取り上げられた性能項目とその評価方法について議論を行った。また、関連する規格として、義肢装具の試験法に関する規格(ISO/TC168/WG3)や次世代医療機器評価指標、ISO/DIS13482 の最新動向の共有と議論がなされた。また、近年欧州で議論されているソーシャルロボットやサイボーグ技術の倫理についての最新動向の共有と議論がなさ

れた。

2. 当該技術分野について

2.1 下肢運動機能回復のための手技について ～運動機能訓練用医療機器の効用メカニズム～

一般に人工物（artifact）は目的を持って創られる。運動機能（活動機能）訓練用医療機器も目的を持っている。その目的達成に役立つことを効用（utility）という。効用を決定するには、(1)対象者、(2)対象課題、(3)達成のための想定メカニズム、を眺める必要がある。その他に考慮すべき事象として、現実性などのコスト、そして、制度の問題などがある。

(1) 対象者

対象者を明確に同定することは、医学では常識的観点である。優れた抗がん剤でも高血圧患者を治療するために用いることはない。それは、無意味未満の行為となる。

運動機能訓練用医療機器は、「運動機能の問題を持った対象者」に用いる。また、効用メカニズムにも関わることとして、「運動機能の問題を持った対象者」という程度の同定では広すぎる。麻痺患者といっても中枢神経系障害と末梢神経系障害では病態（pathophysiology）が異なり、当然、効用機序も異なる可能性がある。従って、どのような障害（病態）に対してかまでも同定する必要がある。例えば、高血圧でも異なる病態があり、それぞれに有用な薬剤が存在し、臨床家はその使い分けを要求されている（表 1）。何にでも効く「万金丹」は存在しない。ちなみに、病因（etiology）は、効用を考える上で必ず問題になる要因ではない（例えば、脳卒中のうち、脳梗塞と脳出血との区別）。ただし、病因は、疾患自身の自然経過に大きく影響をするので、临床上は押さえておく必要がある。

表1. 降圧剤の種類（作用機序）

- カルシウム拮抗薬（ジヒドロピリジン系/ベンゾチアゼピン系）
- アンギオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）
- ACE阻害薬
- 利尿薬（サイアザイド系/ループ利尿薬/アルドステロン拮抗薬）
- β 遮断薬
- α 遮断薬
- 合剤（利尿剤+ARB/カルシウム拮抗薬+ARB）

(2) 対象課題

目的そのものであるため、課題に対する理解は不可欠となる。野球を知らない職人がグローブを作っても良いものは出来ない。この場合、課題は「訓練 (training)」あるいは「練習 (exercise)」である。

訓練は、活動機能構造連関、治療的学習、支援システムという 3 つの方法論を駆使するリハビリテーション医療 (文献[1]) の中において中心的事象である。つまり、筋力・可動域・協調性・体力などの要素的变化をもたらす「活動機能構造連関」とそれらの要素を目的とする活動課題に統合しながら課題達成の道のりを作り上げる「治療的学習」を合わせた総合的事象である。

訓練の課程を促進する機器が、訓練用医療機器であり、特に、ロボティクスなどの工学的工夫を取り入れた「進化型」が求められている。

運動障害の代表例である麻痺疾患の病態生理において、麻痺の回復と動作の回復は、区別しにくい。実際、上肢動作を繰り返し行う上肢練習ロボットによって達成される上肢運動の改善は麻痺の改善と区別が出来ないという視点がある (文献[2])。そこで、ここではその区別をせずに、各要素の統合によって達成される治療的学習を対象課題としたい。

(3) 効用の想定メカニズム

以上のように考えると、治療的学習の重要な変数への配慮が必要になる。

治療的学習は、認知学習と運動学習に区分されるが、ここでは運動学習 (motor learning) にフォーカスする (文献[3])。

運動学習では、転移性、動機づけ、行動変化 (フィードバック、量、難易度)、保持/応用が重要な因子となる (表 2) (文献[4][5])。

表2. 運動学習戦略の主たる変数

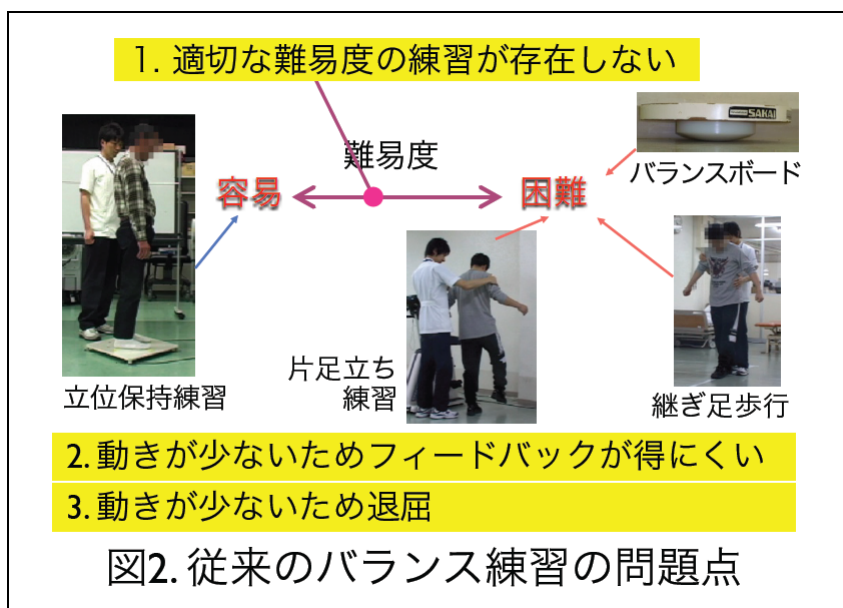
- 転移性
 - 動機づけ
 - 行動変化
 - 保持/応用
- フィードバック
 - 量 (頻度)
 - 難易度

revised from RA Schimdt

倒立振り子制御によるパーソナルモビイルを応用したトヨタ自動車と藤田保健衛生大学が共同開発中のバランス練習アシスト（BEAR）（図1）を一例として、説明する。



従来、バランス練習には、優れた練習法がなかった。その理由を、図2、図3、表3に示す。



“Kitchen sink exercises” (Shumway-Cook)

Stand supported at kitchen sink (look out the window – stand up straight)

from McKeough, <http://www.csus.edu/indiv/m/mckeough/>

- Toes up, heels up
- Side ticks, back kicks
- 1/4 squats
- Knee to counter



4. バランスの開放課題ではなく
高い効果性(転移性)に疑問あり

図3. Balance 体操

表3. 従来のバランス練習の問題点

課題の類似性に
疑問がある

• 転移性

動きが少ないためフィー
ドバックが得にくい

• 動機づけ

動きが少なく退屈

• フィードバック

• 量 (頻度)

• 保持/応用

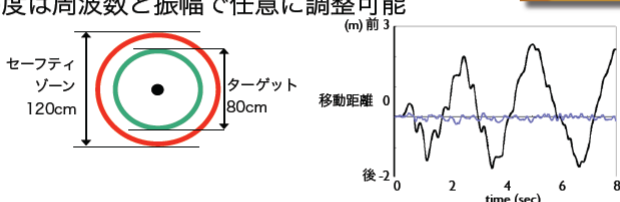
• 難易度

適切な難易度の練習が
存在しない

それに対し、BEARでは、2種類のゲームを設計し（図4）、その特性が転移性（運動類似性）、動機づけ（体験性）、行動変化（良質なフィードバック、最適難易度調整性）を満足化すると考えられた（図5、表4）。実際、介入試験では良好な結果を得てきている（文献[6]）。

■ **外乱対処練習**：位置静止課題（バスケット）

- ・ 立ち乗り装置が自律的に動く（不規則な複合波）
- ・ 搭乗者は抗してターゲットから出ないように動く
- ・ 難易度は周波数と振幅で任意に調整可能



セーフティゾーン 120cm
ターゲット 80cm

移動距離 (m) 前3
後-2
time (sec)

■ **重心移動練習**：ゲーム（テニス、サッカー）

- ・ 立ち乗り装置の位置座標情報をPCに転送




図4. BEARの設計

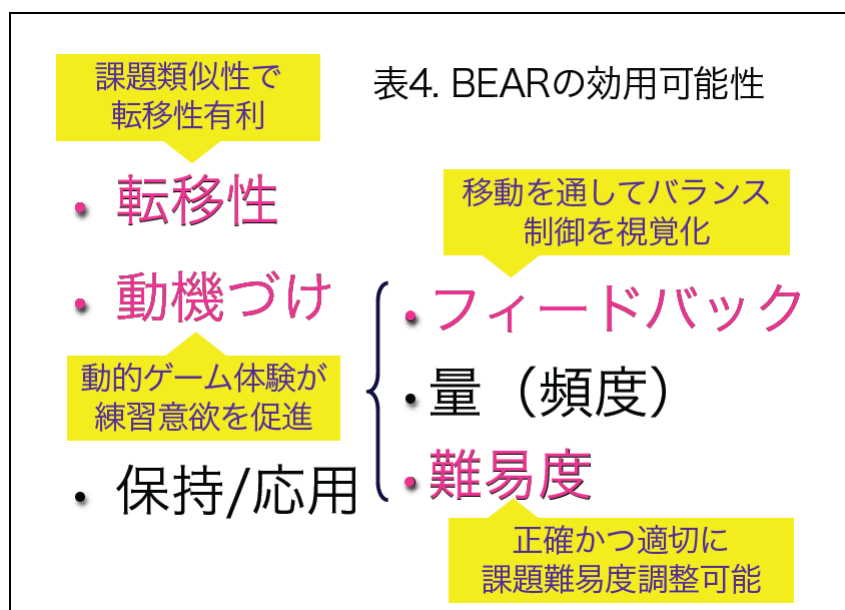
立位バランスを保ちながら重心移動を平地移動に変換

- > 運転者の運動は足・股戦略に類似 : 転移性 高
- > 動的ゲーム体験が練習意欲を促進 : 動機づけ 高
- > 移動を通してバランス制御を視覚化 : FB 付与
- > 正確かつ適切に課題難易度調整可能 : 難易度 適



Body
COG
Wheel

図5. 運動学習の観点からの設計



効用メカニズムを明示的に示しながら開発することが、その効率化、透明性に不可欠といえる。

参考文献

- [1] 才藤栄一：高齢社会とリハビリテーション医療. Bone 26-1, 21-27, 2012
- [2] Krebs, H.I., et al : A working model of stroke recovery from rehabilitation robotics practitioners, J. Neuroeng. Rehabil., 6 (6), DOI : 10.1186/1743-0003-6-6, 2009
- [3] Schmidt, R.A., et al. : Motor Learning and Performance, 4th ed, Human Kinetics, 2008
- [4] 才藤栄一：運動学習エッセンス, 才藤栄一ほか(編) FIT プログラム—統合的高密度リハビリ病棟の実現に 向けて. 医学書院, 89-99, 2003
- [5] 才藤栄一ほか：運動学習からみた装具—麻痺疾患の歩行練習において, 総合リハビリテーション, 38 : 545-550, 2010
- [6] Ozaki, K., et al.: Preliminary Trial of Postural Strategy Training Using a Personal Transport Assistance Robot for Patients With Central Nervous System Disorder. Archives of physical medicine and rehabilitation 08/2012; DOI:10.1016/j.apmr.2012.08.208

2.2 下肢運動関連機器について

(1) 下肢運動について

下肢運動機能には、様々な関節と筋群の関わりがあるので表5に分類する。

表5 下肢の運動と作用する筋および関節可動域

部位・ 関節名	運動 形態	主働筋	可動範囲
股関節	屈曲	大腰筋、腸骨筋	0~90° (膝屈曲時 0~125°)
	伸展	大殿筋、半腱様筋、半膜様筋、大腿二頭筋(長頭)	0~15°
	外転	中殿筋、小殿筋	0~45°
	内転	大内転筋、薄筋、短内転筋、長内転筋、恥骨筋	0~20°
	外旋	外閉鎖筋、上双子筋、内閉鎖筋、下双子筋 大腿方形筋、梨状筋、大殿筋	0~45°
	内旋	中殿筋、小殿筋、大腿筋膜張筋	0~45°
膝	屈曲	大腿二頭筋、半腱様筋、半膜様筋	0~130°
	伸展	大腿四頭筋	0°
下腿	外旋	大腿二頭筋	0~20°
	内旋	半腱様筋、半膜様筋、膝窩筋	0~10°
足関節	背屈	前脛骨筋	0~20°
	底屈	腓腹筋、ヒラメ筋	0~45°

【出典】日本整形外科学会、日本リハビリテーション医学会：「関節可動域表示ならびに測定法」(抜粋ならびに加筆)

下肢運動機能回復訓練機器については、上記の関節及び筋群において、単関節運動機器と複数の関節とその筋群が関与する多関節運動機器があり、さらに一方向のみの負荷を与える機器と往復運動それぞれに負荷を与える機器がある。表 6 に分類する。

表 6 下肢運動の種類

運動種類	負荷方向	代表的な運動機器	長所・短所
単関節運動	一方向	レッグエクステンション、レッグカール、カーフレイズ	個別の関節の筋群の機能回復が可能。一方機種数が多くなる。
	往復	レッグエクステンション&レッグカール アダクター&アブダクター	
多関節運動	一方向	レッグプレス	日常動作に近い筋群の機能回復が可能。一方装置が大型・高価となる。
	往復	フルコンセントリックレッグプレス&リフトオフ	

下肢運動機器としては、一般健常者向けでは、負荷範囲は 5kg～200kg 程度であり、リハビリ向けにおいては 0.1kg～50kg 程度のものが一般的である。また有酸素運動機器ではあるが、自転車エルゴメーターやトレッドミルも下肢運動機能回復訓練機としての機能がある。

(2) 事例 1—「磁気粘性流体ブレーキを用いた筋力トレーニングロボット」の開発（平成 17～19 年度 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）委託研究「人間支援型ロボット実用化基盤技術開発」による）

1) 開発の目的

従来の板錘を負荷源とした下肢トレーニングマシンでは、一方向の負荷であり、伸展と屈曲では負荷の方向を変えることができないため、往路はコンセントリック筋収縮となり、復路はエキセントリック筋収縮となる。高齢者などの体力弱者にとっては、エキセントリック筋収縮は、筋繊維断裂などによる遅発性筋痛を引き起こしやすくなる。そこで、伸展および屈曲の連続動作において、常にコンセントリック筋収縮（フルコンセントリック運動）が可能となるトレーニングマシンの開発が要望された。また同時に下肢の伸展と屈曲の筋力差に、瞬時に対応するような負荷制御が必要となる。

さらに、運動継続のためのモチベーション向上を目的とした、ゲーム機能を搭載することも同時に検討した。以下に目的を整理する。

- ① 下肢往復運動（伸展・屈曲）において、コンセントリック筋収縮の負荷を実現する。
- ② 高齢者から一般健常者まで使用できる負荷範囲とする。
- ③モチベーション向上のため、ゲーム機能を搭載する。

2) 負荷制御方法の選択

目的を実現するために、いろいろな負荷方法を検討した。当初サーボモーター制御の試作機を製作し検証したが、負荷範囲が不足し、それを達成するためには装置の大型化、高価格化となることから、磁気粘性流体ブレーキ制御方式を検討し、試作機を製作し検証した。

3) 結果

負荷範囲の実現、応答速度の妥当性、熱・磨耗等の耐久性を検証し、ゲーム機能との連動を実現した。さらに上肢運動を追加し、下肢同様の運動機能を実現した。また上肢・下肢連動も可能にし、筋力トレーニングのみならず、有酸素運動も可能にした。

トレーニング効果の検証は、要介護認定高齢者 19 名を対象として 3 ヶ月間トレーニングを実施し、その効果を確認した。詳細は、文献[7]を参照のこと。



図 6 スマートトレーナー

参考文献

[7] 高頭静夫ほか：磁気粘性流体ブレーキを用いた筋力トレーニングロボットの開発、2013 年度精密工学会北陸信越支部学術講演会技術賞抄録。

(3) 事例2ー 下肢麻痺者用の歩行補助ロボット「WPAL」(ウーパール: Wearable Power-Assist Locomotor)

1) 背景

WPALは2005年より独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)の「人間支援型ロボット実用化基盤技術開発」プロジェクトに参画した、藤田保健衛生大学とアスカにより共同開発した製品である。

WPALは脊髄損傷などにより両下肢が完全に麻痺し、歩行が出来ない人が車いすから立ち上がり自立歩行が出来る装着型の歩行補助ロボットである(図7)。



図7 WPAL

脊髄損傷などによる対麻痺は現在の治療技術ではその回復は困難であり、車いすが唯一の実用的移動手段である。長期間の車いす生活は下肢骨に負担がかからず、下半身の血液循環が低下するために、骨粗鬆症や便秘、内臓疾患の一因になっている。また、低い目線での生活による心理的ストレスは想像以上に大きく、「再び立って歩きたい」という願望はきわめて大きい。

この希望を叶えるために WPAL の開発が始まった。しかし、車いすは必要不可欠な道具である。WPAL は車いすの代わりではなく、車いすとの併用を基本に考えている。

2) 従来の歩行用装具

対麻痺者の歩行再建手段として装具が利用されてきた。歩行用装具は外側系装具と内側系装具に大別される（図8）。

○外側系装具の特徴：

- ・ 股関節は骨盤の外側に位置する。
- ・ 主に欧米で使われてきた。
- ・ 脚の振り出しは容易だが、体幹部が拘束されるので装着したまま座位をとると苦しい、車いす上で装着できない、等の問題がある。

○内側系装具の特徴：

- ・ 股継手が両下肢の間に位置する。
- ・ 体幹が拘束されない、車いすとの併用が容易、立位が安定するなどの特徴があり、日本で最も広く利用されている。

WPAL は Primewalk を発展させて開発された。



HGO



RGO

外側系装具



HALO



Primewalk

内側系装具

図8 従来の歩行用装具

3) WPAL の仕組み

従来の装具の問題点として、力源が無いために歩行時の上肢負担が大きい、膝・足関節が動かないので車いすからの起立・着座が困難である。この問題を解決するために、内側股継手付き長下肢装具の股・膝・足関節の各々にモータを取付け、パワーアシストすることにより上肢の負担を軽減し、車いすからの起立・着座と歩行が再現できる(図9、図10)。

WPALは専用の歩行器と組み合わせて使用する。歩行器に装備されているレバーとボタンにより、車いす上での装着を含め、ひとりで操作ができる。リハビリ施設や病院での使用を考え汎用型とし、支柱の長さやカフの位置を調整することにより複数の方に対応が可能である。

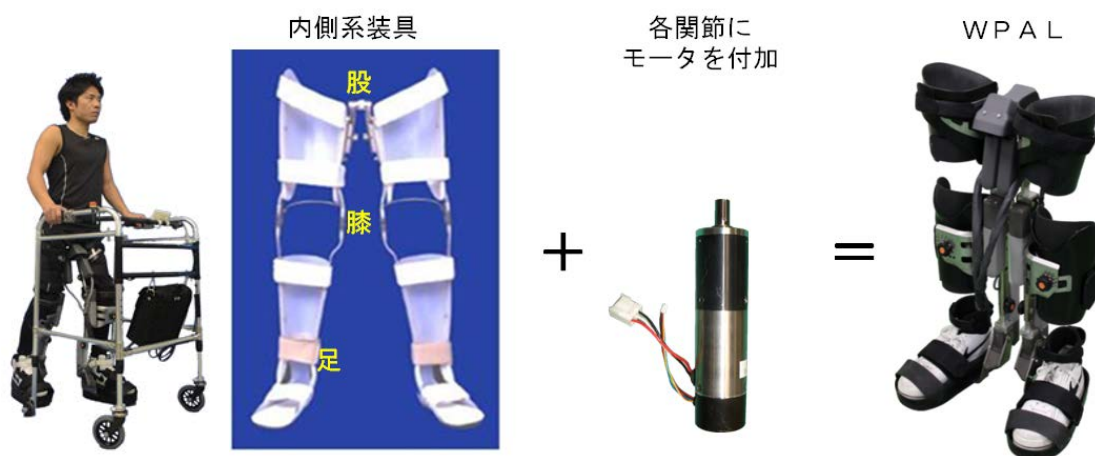


図9 WPAL の仕組み



図 10 WPAL-G の構成 : 機構部と装具部



図 11 WPAL-G の構成 : ウォーカーと制御部

4) WPAL 装着での一連動作

車いす上での WPAL の装着・起立・歩行・着座が介助なしで、一人で行える (図 12)。



図 12 WPAL 装着での一連動作

5) WPAL 歩行練習プログラム事例

WPAL を装着して歩くためには医師の診断及び PT 指導の下での計画的練習が必須である。これに基づいて実施された練習 STEP の一つの事例を図 13 に示す。

STEP①

平行棒内での起立・着座・足踏み・歩行練習
PT の介助により安全性を確保



STEP②

懸垂装置＋ウォーカーによる歩行練習
懸垂の目的は免荷ではなく転倒防止



STEP③

トレッドミル上での歩行練習



STEP④

ウォーカーによる自立歩行練習



図 13 歩行練習プログラム事例

6) WPAL-G の適応

選択基準

完全対麻痺*1,*2

身長155cm以上、180cm以下*3

体重80kg以下

Primewalkなどの装具で立位・歩行練習を経験していることが望ましい

除外基準

症状が進行性*4

意思疎通が困難な認知症者、意識障害者

下肢、脊椎に易骨折性あり（重度の骨粗鬆症など）

四肢、脊椎に著明な拘縮や異所性骨化あり

ロボット装着に支障のある褥瘡あり

コントロール不良の高血圧（安静時収縮期血圧180mmHg以上、あるいは拡張期血圧120mmHg以上）

コントロール不良の頻拍（安静時心拍120拍/分以上）

心機能、呼吸機能障害によって中等度以上の運動制限*5 あり

*1 神経学的レベルL1～T4。但し、T3～C6については個別検討

*2 完全運動麻痺であれば、感覚が残存していても構わない（ASIA分類AまたはB）

*3 身体寸法によっては不可の場合有り

*4 廃用性の機能低下進行を除く

*5 車いす駆動で息切れを生じる程度

7) 藤田保健衛生大学における WPAL 実証試験の様子

藤田保健衛生大学における WPAL 実証試験の様子を図 14 に示す。WPAL は 2013 年 1 月より臨床研究目的として病院・リハビリ施設に向けて販売を開始した。購入先では、研究・倫理承認を得て使用となる。



Th11 46y.



Th6 62y.



Th12 33y.



Th9 48y.



Th12 31y.

図 14 藤田保健衛生大学における WPAL 実証試験の様子

(4) 開発の状況

1) 下肢運動機能回復訓練機器

表 7 で紹介するのは、筋力や筋持久力の回復・向上、拘縮予防などを目的とする要素的機能を装備した機器であり、今後ロボット技術を搭載する可能性のある機器も含めている。

表7 下肢運動回復訓練機器事例（負荷方式による分類）

負荷方式	概要	機器の例
板錘	<p>レッグプレスマシン、レッグエクステンションマシン他</p> <p>単関節運動や多関節運動の機種など様々な機種があり、一方向の負荷で、往復でコンセントリック及びエキセントリック筋収縮となる</p>	
モータ制御	<p>①単関節運動において往復のコンセントリック筋収縮となるが負荷量は小さい</p> <p>②多関節運動の一方向の負荷で、往復でコンセントリック及びエキセントリック筋収縮</p> <p>③多関節運動であるが、モータによる他動式運動装置</p>	   
電磁ブレーキ制御	<p>多関節運動の左右交互の脚伸展コンセントリック筋収縮となり、上肢との連動が可能</p>	 
油圧制御	<p>単関節運動において往復のコンセントリック筋収縮となる</p>	 
空気圧制御	<p>多関節運動の一方向の負荷で、往復でコンセントリック及びエキセントリック筋収縮となる</p>	
自重	<p>多関節運動の一方向の負荷で、往復でコンセントリック及びエキセントリック筋収縮となる</p>	
磁気機能性流体	<p>多関節運動の脚伸展・屈曲コンセントリック筋収縮で、負荷量も大きい。上肢単独および連動も可能。</p>	

2) 装着型歩行補助ロボット

図 15 に、国内外で開発中の装着型歩行補助ロボットの例を示す。

HAL
サイバーダイン社
(日本)



Indego
Parker社
(アメリカ)



Rewalk
Rewalk Bionics 社
(イスラエル)



Ekso
Ekso Bionics 社
(アメリカ)



Rex
Rex Bionics社
(ニュージーランド)



図 15 装着型歩行補助ロボットの開発事例

2.3 関連分野における規格の動向、評価方法について

(1) 義肢装具と福祉機器の規格について

身体の不自由な人などが使用する機器については、各種の日本工業規格である JIS 規格等と国際規格である ISO 規格が制定されている。これらの機器を大きく分類すると、身体に装着して使用する福祉機器と身体に装着しないで使用する福祉機器に分けられる。前者は義肢装具として分類され、後者は車いすから始まった各種の福祉機器である。福祉機器以外にも高齢者や障害者関連の JIS 規格や ISO 規格が定められている。

1) 日本工業(JIS)規格

JIS ハンドブック「高齢者・障害者等 アクセシブルデザイン」2013 年度版には、以下に分類されて、各規格が掲載されている。

- 高齢者・障害者配慮設計指針：基本規格、視覚的配慮、聴覚的配慮、触覚的配慮、包装・容器、消費生活製品、施設・設備、情報通信、コミュニケーション、その他
- 福祉用具：用語、義足、義手、装具、車いす・つえ、移動機器、ベッド・関連用具、排泄用具、浴槽用具、聴覚障害機器、リスクマネジメント
- 参考：福祉用具に関する SG 認定基準他

これらのうち、機器を使用する際に、機器が原因で使用者の安全にかかわる可能性があるものとして、表 8 に示す義肢装具（義足／義手／装具）と、各種の福祉機器があげられる。また、SG 認定基準を表 9 に示す。福祉機器は、車いすが JIS T9201（手動車いす）として 1971 年に規格化されたが、身体に装着して使用する機器としての義肢装具も、それらを使用中に破損すると、直接に使用者の安全を脅かすことから、日本リハビリテーション医学会が審議団体となり 1980 年代前半から規格化の準備が進められ、義足部品として JIS T 9212（義足足部・足継手）と JIS T9213（義足ひざ（膝）部）他が 1985 年に制定され、その後、各種の義肢装具部品についての JIS 規格が制定された。

それまで、義肢装具については、製品規格等がなく、部品メーカーが各社の経験に基づいて旧来の材料と方法で製造してきた。それらを使用する臨床現場においても、破損事故や故障が頻発しており、品質の向上と安定が望まれていた。そこで、これらに対して JIS 規格によって一定以上の品質を保証するように業界を誘導することを目的の一つとして制定されたものといえる。それまでの義肢装具部品の製造は旧来の町工場的な製造方法であり、近代的な製造機器や設備によって製造されるような状況ではなかったものと考えられる。実際、大量生産ができず、多品種少量生産とならざるを得ない義肢装具部品としては、安定した品質のものを生産することも困難であった。また、臨床的に問題があったとしても、改良したロットのものを生産するまでには、かなり年月が必要というものも多かったと考えられる。

2) JIS 規格制定時の考え方

上記の環境の中で、JIS 規格を制定して使用者にとって破損や故障が少ない製品が使用できるようになるということは、使用者にとっては望ましいことではあるが、あまりに厳しい基準を設けて、規格上は安全ではあるが、市場に流通している製品がすべて基準以下となって、製品を入手できなくなるとは困るということも議論された。また、少量生産であるために、試用テストという形で長期間のフォローアップなども行いにくいということから、簡単な強度試験のデータと、臨床使用での情報などを基準として、市場に流通している製品の大半は基準を満たしているとすることができるところにラインを引き、それを強度基準とするなどの基準作りが行われた。また、強度試験を行うための試験機についても、一部には特別な試験機を製作して、その試験機でなければ試験できないような規格もあったが、多くは、小規模な義肢装具部品メーカーであっても比較的容易に試験できるように、汎用の試験機を用いて、簡単なジグを製作することで試験できることを前提として試験規格が決定された。実際、特別な試験機を製作しなければ試験できないような規格は、その後も活用されたという報告はない。

これらの規格は、当時、製品として流通している義肢装具の部品を対象としたため、旧来のメカニカルな構成の義肢装具を試験することを前提としている。そのため、機械的な強度試験を含む製品規格として定められている。使用者の安全に直結する強度試験に関しては、静的負荷試験と繰り返し負荷試験が規定されているが、繰り返し回数は、当初の試験規格では 10 万回や 20 万回とされ、その後の ISO の規格のように、臨床使用時の繰り返し負荷回数を計測して、その動作保証期間に対応する歩数に相当する試験を行うというような考え方ではなく、国内の部品メーカーにとって強度試験を行うことが過度な負担とならない、10 万回や 20 万回として規定した。この規定は、後述のように、その後になって義足についての構造強度試験法 ISO10328 が制定され、その翻訳規格としての JIS 規格 JIS T0111 が制定されたことで、義足関連の試験はこの規格を使用することになったために、一部の規格は廃止され、また、繰り返し負荷回数についても JIS 規格と ISO 規格の間で統一がとれたが、義手や装具に関しては、JIS 規格制定当初の繰り返し負荷回数が現在も有効である。

3) 国際(ISO)規格

ISO においても JIS と同様に福祉機器に関する規格が定められている。ISO の場合には、TC (Technical Committee) に分かれて国際規格案を検討している。これまでは、福祉機器一般は TC173 が担当し、義肢装具は TC168 (Prosthetics and Orthotics, 義肢装具) が担当してきた。最近になって、ロボット技術を用いた装具として動力装具などが製品化の準備を行っていることから、これについての規格案を検討するために TC184 (Automation System and Integration, オートメーションシステムとインテグレーション) が動き出している。

TC168 においては、3 つの WG(Working Group)に分かれて活動をしている。TC173(Assistive products for persons with disability, 身障者用福祉機器)には SC(Sub-Committee)があるが、現在

は 4 つの SC が活動しており、それぞれの SC の中に WG があるという構成となっている。TC168 と TC173 の委員会構成と関連 ISO 規格を表 10 と表 11 に示す。また、TC184 の SC2（ロボットとロボティックデバイス）、WG7(サービスロボットの安全性)において、動力義足などロボット技術を応用した装具に関する規格案を作成するための活動が開始されている。

4) ISO/TC168/WG3（義肢装具の試験法）の活動の経緯と考え方

1960 年台にイギリスで大腿義足にロードセルを入れ、歩行時に義足にかかる負荷を計測したデータが収集された。1970 年にこのデータを元に、義足の安全性を確保するための義足の構造強度規格作りが必要であるということから会議が開催され、この結果を受けて、1977 年に、このデータを元に、義足の安全性を確保するための試験規格を作成するための会議がフィラデルフィアで開催され、最初の構造強度規格案が作成された。しかし、この案は 1960 年代の古い時代の義足を元に計測されたデータであることと、その強度規格の数値の決定方法が十分に検討されたものでないことなどから、1979 年から、ISO として義足に関する国際規格を作成するための TC が設立された。日本からも設立当初から P メンバーとして参加している。この TC では次の 3 つのワーキンググループが組織されている。

ISO/TC168/WG1	Nomenclature and classification	用語と分類
ISO/TC168/WG2	Medical aspects	医学的側面
ISO/TC168/WG3	Testing	試験法

WG1 と WG2 は合同で会議を開催している。

WG3 では義足は全体重が負荷されるため、破損・破断事故が起こると、使用者の身体に重大な障害や危険を及ぼす可能性があるとの認識から、まず、安全を確保するための規格が必要という基本概念のもと、臨床での使用時の破損状況と試験機による試験結果が一致するような試験規格の決定に注力してきた。そのため、WG 設立から 10 年以上にわたって仮の構造強度試験規格を定め、各国の試験機で試験を行い、その結果を持ち寄って、臨床での使用時の破損状況と照らし合わせて検証するということを繰り返したため、最初の規格である ISO10328:1996 の制定まで 17 年という長い年月を必要とした。特に、イギリスにおいて、臨床使用における義足のすべてのトラブルを収集してデータベース化するという公的なシステムが運用されており(その後、このシステムは廃止された)、これらのデータと試験結果の照合が可能であったことから、より厳密な試験負荷数値を求めることができた。また、1960 年代の古いデータだけでは、規格案検討時の新しい構造の義足における負荷がどのようになっているかについて推定することができないために、新たに義足歩行分析を行って、新しいデータの収集にも力が入れられた。同時に、どれぐらいの回数の繰り返し負荷がかかるかについて、義足使用者に万歩計を使用させて計測することも行われた。歩行回数については、郵便配達を行っている例では、平均で 10000 歩/日という例もあるが、義足使用者の平均的な歩数は 6000 歩/日程度であり、義足にはその半分の 3000 回/日程

度の繰り返し負荷がかかるとされた。これらのことから、義足使用時に義足が受ける負荷としては、通常の歩行時の負荷を基準とし、通常の耐久年数である 3 年程度繰り返し負荷を受けるものとして、300 万回の繰り返し負荷による耐疲労性を基準として採用することとした。このような歩行を行う使用者であっても、少しの段差を飛び降りたり、野原やその他の歩行による大きな負荷が時々かかるということを想定し、静的試験としては、繰り返し負荷の最大値の約 1.8 倍の負荷を静的にかけるとして静的許容試験と、静的許容試験の約 1.5 倍、又は、2 倍の静的破壊試験を行う。静的許容試験では、除荷したときに、機能が維持されていなければならない。また、静的破壊試験を行った時に、延性破壊であれば、静的許容試験の 1.5 倍以上に、また、脆性破壊であれば、静的許容試験の 2 倍の負荷までは破壊してはならないとの基準を設けている。これらの強度については、疲労破壊に関して経験を持つ委員などの意見によって定められたもので、コメット機の疲労破壊試験などの経験から提案された基準である。一方、義足を製作するにあたっては、各種の部品を組み立てて組み上げるため、その組み立て方（義足のアライメント）が一定になるとは限らず、また、使用者の身体的条件によっても変わってくる。したがって、試験機にかけるとして義足の組み立ては最悪のアライメントとすることとされているが、どの程度が最悪のアライメントとするかは、試験者の経験と良識にゆだねられている。

負荷試験の数値は、通常の歩行を前提として定められているが、臨床的には様々な使いかたをする使用者がいることが分かっている。例えば、同じ義足を使用しても、歩行だけでなく走行や、悪路での歩行を行う場合もあると考えられる。これらのことから、この試験規格で合格しても、臨床での使用で破損が発生しないことは期待できず、使用数のうちの 1% から 2% 程度は破損が起こってもおかしくないとの部品メーカーの共通認識がある。また、使用者の体重は様々で、体重が軽い義足使用者と、体重が重い義足使用者では、同じように歩行したとしても、義足にかかる負荷は異なるのが当然である。そのために、体重を階級に分け、それぞれの階級に対応した部品が製作される。欧米だけで議論がなされている間は、標準体重は単一の 100kg として議論されていたが、日本を含むアジアの成人の平均体重は軽く、現在でも日本人の平均体重は 70kg 以下である。このため、ISO 規格においても、成人の体重 100kg 級、80kg 級、60kg 級の 3 段階が決められ、のちに 125kg 級、150kg 級が追加された。義足部品の選択方法としては、体重が一つの重要な指標であるが、前述のような活動度も別の指標となる。ただし、使用者の活動度を数値化することは困難と考えられており、部品選択時には、義肢装具士や医師、理学療法士などの経験による判断で、体重を指標としながら、適切な選択が必要になってくる。なお、小児に関しては、成人とは活動度が異なることから、小児用の義足部品についての試験規格は将来の問題として、現在に至るまで制定されていない。

義足にかかる負荷は、歩行時の鉛直方向の床反力に見られるように、通常の歩行速度であれば立脚相前半のピークと後半の踏み返し時にピークを示す二峰性となることから、試験機による負荷を単純化する目的で、床反力のピーク値とその方向で代表して負荷するこ

ととした。すなわち、歩行と同様に 1 サイクルを 1 秒として、立脚相前半に踵にかかる負荷と、踏み返し時の前足部にかかる負荷の 2 つの負荷をかけるものとした。この規格では、義足構造強度試験として、膝継手や足部足継手、その他の構成部品に同等の負荷をかけることとした。その他の試験規格としては、ねじり試験（静的許容試験、1 回）、膝最大屈曲止めの試験（静的許容試験、1 回）、膝ロック機構の試験（100 万回）なども規定されている。また、義足部品の試験は、いくつかの種類が異なった試験が行われるため、供出する試験サンプルの数を少なくするため、試験を行った後で、別の種類の試験にかけてよいかどうかまでの取決めが、規格内で決定されている。

このように、1996 年に国際規格として初めての ISO10328:1996（義足の構造強度試験）part1-part8 として制定された。JIS ではこれを翻訳 JIS 規格として、JIS T0111part1-part8 とした。その後、ISO15032（股継手の構造強度試験）を JIS T0112 として翻訳 JIS 化した。ISO10328:2006、ISO22675（義足足部構造強度試験）、ISO/TR22676（ISO22675 の試験条件のための TR）、ISO22523（義肢装具の要求事項及び試験方法）を国際規格として制定し、現在、ISO/DIS16955（義足足部の機能評価）が審議中である。このうち、ISO22675 については、試験機による前述のような負荷方法が歩行時の負荷の変動を再現していないということから、義足のうちで直接に床反力の影響を受ける義足足部足継手について、連続的に変動する床反力と同様の負荷を与えるような試験方法とするものである。

これらの試験規格は通常歩行での負荷を基準としているが、義足の使用者の活動度には大きな開きがあり、同じ体重階級の義足使用者であっても高活動な義足使用者（競技のための走行や、登山、ジャンプなど、通常の歩行レベルを超える活動）が使用する義足の安全性まで確保するような試験数値をこの規格に含めると、通常の歩行レベルの使用者にとってはオーバースペック（過大強度で、重すぎる）な義足になってしまう。これらの用途に対する試験規格は現在までも検討されていない。また、最初の試験規格案を検討中に、工業用プラスチックや繊維強化プラスチックなど、金属材料に比較して強度を持ちながら柔らかい材料が使われるようになってきたが、これらに対しては、ISO10328 の強度試験値で試験すると臨床での結果と異なる結果が得られる。このことから、新しい材料で作られた義足部品に対応した試験数値を求めるための検討が行われたが、現在までに適切な試験方法と試験数値は得られていない。

この WG は義肢装具全体の規格案を検討するものであり、これらの規格のほかに装具の筋金や義手などの簡単な試験方法や製品の表示などを規定する ISO22523 も制定されている。これは、欧州規格としての CEN 規格を ISO に持ち込んで調整して国際規格としたもので、この規格案検討時には先立って制定されていた JIS の義手や装具などの規格も参考にされた。現在は、日本からは、高機能な装具の構造強度試験案を TC168/WG3 に NWIP として提案するべく、日本福祉用具・生活支援用具協会が委員会を開催し、国内でのデータ収集と解析を行っている（文献[8]）。

5) 電子制御等を用いた義肢装具の規格

電子制御機器を使用した義肢装具が製品として市場に見られるようになったのは1993年のことであり、国内初の製品であった。海外での電子機器を使用した義足の製品化も同年のことである。現在でも電子制御を使用した義足や下肢装具などは、国内外でも数少ないメーカーから製品化されている。さらに、これらの義足や下肢装具の機能についても、電子制御によって関節に相当する継手などを动力的に動かすものではなく、従来からのメカニカルな機能を拡張するために使用されている。また、電動（筋電）義手は、体重を負荷するものでないことと、これも、製造しているメーカーが限定的であることから、電子制御部品を使用している義肢装具に関するJIS規格やISO規格は制定されていない。現在では、動力義足としての動力膝継手と動力足継手も国外の各1社から製品化されているが、ISO規格として取り上げる動きはない。

電子制御を取り入れた義足はナブコ（現ナブテスコ）が1993年に製品化したインテリジェント大腿義足膝継手が最初のものである。現在までも、国内製品としては、この会社が製品化している同じ原理の数種類の製品だけである。これらの製品は、義足遊脚相のコントロールに用いる空気圧シリンダのバルブの開閉にコンピュータ制御の小型モータを用いるものであり、膝継手の駆動にモータを用いるものではない。この製品化のときは、ISO10328も案として検討段階であり、制定前であった。この時期に電子制御を取り入れた義足膝継手として製品化を準備するためには、メカニカルな義足部品としての製品基準と、電子制御機器としての製品基準を同時に満たさなければならない。メカニカルな義足部品としての製品基準は、当時は国際規格案として検討されていたISO10328のドラフト案の基準に準じて試験を行い、電子制御部品に関する製品基準としては、一般的な電子部品を使用する製品の基準に準じて試験を行ったとされている。現在の福祉機器のJIS規格では、JIS T9206(電動車いすの電磁両立性要件及び試験方法)やいくつかの電子制御を取り入れた福祉機器のための規格があるが、義足使用者の行動を規制することがないよう、それ以上の試験を行ったとされる。

参考文献

[8] 平成24年度工業標準化推進事業委託費（戦略的国際標準化加速事業委託費（国際標準共同研究開発事業：下肢装具の構造強度・機能の試験評価法に関する国際標準化））成果報告書

表 8 JIS 福祉関連

JIS 番号	JIS 名称
高齢者・障害者配慮設計指針	
JIS Z8071:2003	高齢者及び障害のある人々のニーズに対応した規格作成配慮指針
視覚的配慮	
JIS S0031:2004	高齢者・障害者配慮設計指針－視覚表示物－年代別相対輝度の求め方及び光の評価方法
JIS S0032:2003	高齢者・障害者配慮設計指針－視覚表示物－日本語文字の最小可読文字サイズ推定方法
JIS S0033:2006	高齢者・障害者配慮設計指針－視覚表示物－年齢を考慮した基本色領域に基づく色の組合せ方法
聴覚的配慮	
JIS S0013:2011	高齢者・障害者配慮設計指針－消費生活製品の報知音
JIS S0014:2013	高齢者・障害者配慮設計指針－消費生活製品の報知音－妨害音及び聴覚の加齢変化を考慮した音圧レベル
TR S0001:2002	消費生活製品の報知音等の設計指針－生活環境音データベース
触覚的配慮	
JIS S0011:2013	高齢者・障害者配慮設計指針－消費生活用製品における凸点および凸バー
JIS S0052:2011	高齢者・障害者配慮設計指針－触覚情報－触地図形の基本設計方針
JIS T0921:2006	高齢者・障害者配慮設計指針－点字の表示原則および点字表示方法－公共施設・設備
JIS T0922:2007	高齢者・障害者配慮設計指針－触知案内図の情報内容及び形状並びにその表示方法
JIS T0923:2009	高齢者・障害者配慮設計指針－点字の表示原則及び点字表示方法－消費生活製品の操作部
JIS T9253:2004	紫外線硬化樹脂インキ点字－品質及び試験方法
JIS X6302-9:2012	識別カード－記録技術－第 9 部：触ってカードを区別するための凸記号
JIS X6310:1996	プリペイドカード－一般通則
TR T0007:2000	紫外線硬化樹脂インキ点字加工技術
包装・容器	
JIS S0021:2000	高齢者・障害者配慮設計指針－包装・容器
JIS S0022:2001	高齢者・障害者配慮設計指針－包装・容器－開封性試験方法
JIS S0022-3:2007	高齢者・障害者配慮設計指針－包装・容器－触覚識別表示

JIS S0022-4:2007	高齢者・障害者配慮設計指針－包装・容器－使用性評価方法
JIS S0025:2004	高齢者・障害者配慮設計指針－包装・容器－危険の凸警告表示－要求事項
消費生活製品	
JIS S0012:2000	高齢者・障害者配慮設計指針－消費生活製品の操作性
JIS S0023:2002	高齢者配慮設計指針－衣料品
JIS S0023-2:2007	高齢者・障害者配慮設計指針－衣料品－ボタンの形状及び使用法
施設・設備	
JIS S0024:2004	高齢者・障害者配慮設計指針－住宅設備機器
JIS S0026:2007	高齢者・障害者配慮設計指針－公共トイレにおける便房内操作部の形状、色、配置及び器具の配置
JIS S0041:2010	高齢者・障害者配慮設計指針－自動販売機の操作性
JIS T0901:2011	高齢者・障害者配慮設計指針－移動支援のための電子的情報提供機器の情報提供方法
JIS T9251:2001	視覚障害者誘導用ブロック等の突起の形状・寸法及びその配列
TR T0006:1999	視覚障害者誘導用ブロックのパターンの触覚による識別率及び難易度の推定方法
TR S0002:2006	中等度温熱環境における高齢者及び青年の温熱感覚測定データ集
情報通信	
JIS X8341-1:2010	高齢者・障害者等配慮設計指針－情報通信における機器、ソフトウェア及びサービス－第1部：共通指針
JIS X8341-2:2004	高齢者・障害者等配慮設計指針－情報通信における機器、ソフトウェア及びサービス－第2部：情報処理装置
JIS X8341-3:2010	高齢者・障害者等配慮設計指針－情報通信における機器、ソフトウェア及びサービス－第3部：ウェブコンテンツ
JIS X8341-4:2012	高齢者・障害者等配慮設計指針－情報通信における機器、ソフトウェア及びサービス－第4部：電気通信機器
JIS X8341-5:2006	高齢者・障害者等配慮設計指針－情報通信における機器、ソフトウェア及びサービス－第5部：事務機器
JIS X8341-7:2011	高齢者・障害者等配慮設計指針－情報通信における機器、ソフトウェア及びサービス－第7部：アクセシビリティ設定
コミュニケーション	
JIS S0042:2010	高齢者・障害者配慮設計指針－アクセシブルミーティング
JIS T0103:2005	コミュニケーション支援用絵記号デザイン原則
その他	

JIS S0104:2008	消費生活用製品のリコール社告の記載項目及び作成方法
福祉用具	
用語	
JIS T0101:1997	福祉関連機器用語 [義肢・装具部門]
JIS T0102:2011	福祉関連機器用語 [支援機器部門]
義足	
JIS T0111-1:1997	義肢－義足の構造強度試験 第1部 試験負荷原理
JIS T0111-2:1997	義肢－義足の構造強度試験 第2部 試験試料
JIS T0111-3:1997	義肢－義足の構造強度試験 第3部 主要構造強度試験方法
JIS T0111-4:1997	義肢－義足の構造強度試験 第4部 主要構造強度試験の試験負荷パラメータ
JIS T0111-5:1997	義肢－義足の構造強度試験 第5部 その他の構造強度試験方法
JIS T0111-6:1997	義肢－義足の構造強度試験 第6部 その他の構造強度試験の試験負荷パラメータ
JIS T0111-7:1997	義肢－義足の構造強度試験 第7部 試験依頼書
JIS T0111-8:1997	義肢－義足の構造強度試験 第8部 試験報告書
JIS T0112:2002	義足－こ（股）継手の構造強度試験
JIS T9212:1997	義足足部・足継手
JIS T9213:1997	義足ひざ（膝）部
義手	
JIS T9217:1992	能動フック
JIS T9218:1992	能動ハンド
JIS T9219:1992	能動ひじ（肘）ブロック継手
JIS T9220:1992	能動ひじ（肘）ヒンジ継手
JIS T9221:1992	コントロールケーブルシステム
JIS T9222:1995	手継手
JIS T9223:1995	義手用装飾手袋
JIS T9224:1995	義手用装飾ハンド
装具	
JIS T9214:1991	金属製下肢装具用足継手
JIS T9215:1986	金属製下肢装具用あぶみ
JIS T9216:1991	金属製下肢装具用ひざ（膝）継手
車いす・つえ	
JIS T9201:2006	手動車いす
JIS T9203:2010	電動車いす

JIS T9206:2001	電動車いすの電磁両立性要件及び試験方法
JIS T9208:2009	ハンドル型電動車いす
JIS T9204:1994	木製松葉づえ
JIS T9266:2012	福祉用具－歩行補助具－エルボークラッチ
JIS T9264:2012	福祉用具－歩行補助具－歩行器
JIS T9265:2012	福祉用具－歩行補助具－歩行車
JIS T9255:2007	電動立上り補助いす
TR T0004:1998	4脚づえ
移動機器	
JIS T9207:2008	車いす用可搬型スロープ
JIS T9241-1:2008	移動・移乗支援用リフト－第1部：種類及び一般要求事項
JIS T9241-2:2008	移動・移乗支援用リフト－第2部：移動式リフト
JIS T9241-3:2008	移動・移乗支援用リフト－第3部：設置式リフト
JIS T9241-4:2008	移動・移乗支援用リフト－第4部：レール走行式リフト
JIS T9241-5:2008	移動・移乗支援用リフト－第5部：リフト用スリング
JIS T9252:2007	家庭用段差解消機
JIS A4302:2006	昇降機の検査基準
TR T0008:2002	段差解消機の安全性、機能等に関するデータ集
ベッド・関連用具	
JIS T9205:2001	病院用手動式ギャッチベッド
JIS T9254:2005	在宅用電動介護用ベッド
JIS T9256-1:2009	在宅用床ずれ防止用具－第1部：種類
JIS T9256-2:2009	在宅用床ずれ防止用具－第2部：静止型交換マットレス
JIS T9256-3:2009	在宅用床ずれ防止用具－第3部：圧切替型マットレス
JIS T9269:2013	福祉用具－ベッド用テーブル
TR T0009:2004	静止型体圧分散マットレスの体圧低減評価に関するデータ集
排泄用具	
JIS T9231:1995	収尿器
JIS T9232:1997	ストーマ用品に関する用語
JIS T9233:1997	ストーマ用品の試験方法
JIS T9261:2011	福祉用具－ポータブルトイレ
JIS T9262:2011	福祉用具－和式様式変換便座
JIS T9268:2013	福祉用具－補高便座
浴槽用具	
JIS T9257:2010	福祉用具－入浴台

JIS T9258:2010	福祉用具－浴室内すのこ及び浴槽内すのこ
JIS T9259:2010	福祉用具－浴槽内いす
JIS T9260:2011	福祉用具－入浴用いす
聴覚障害機器	
JIS C5512:2000	補聴器
リスクマネジメント	
JIS T14971:2003	医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用

表 9 SG 認定基準

福祉用具に関する SG 認定基準		一般財団法人 製品安全協会
CPSA0073	棒状つえの認定基準及び基準確認方法	
CPSA0074	簡易便器及び簡易腰掛け便座の認定基準及び基準確認方法	
CPSA0075	歩行補助車の認定基準及び基準確認方法	
CPSA0078	手動車いすの認定基準及び基準確認方法	
CPSA0120	歩行車（ロレータ及びウォーキングテーブル）の認定基準及び基準確認方法	
CPSA0121	電動介護用ベッドの認定基準及び基準確認方法	
CPSA0127	ポータブルトイレの認定基準及び基準確認方法	
CPSA0129	入浴用いすの認定基準及び基準確認方法	
CPSA0131	電動立上り補助いすの認定基準及び基準確認方法	

表 10 ISO 義肢装具

TC	WG	名 称
168		Prosthetics and orthotics (義肢装具)
	1	Nomenclature and classification (学術用語と分類)
	2	Medical aspects (医学的側面)
	3	Testing (試験法)

ISO 8548-1:1989	Prosthetics and orthotics -- Limb deficiencies -- Part 1 : Method of describing limb deficiencies present at birth 義肢装具 －先天性四肢欠損 Part 1 : 先天性四肢欠損の記載法
ISO 8548-2:1993	Prosthetics and orthotics -- Limb deficiencies -- Part 2 : Method of describing lower limb amputation stumps 義肢装具 －先天性四肢欠損 Part 2 : 下肢切断端の記載法
ISO 8548-3:1993	Prosthetics and orthotics -- Limb deficiencies -- Part 3 : Method of describing upper limb amputation stumps

	義肢装具 — 先天性四肢欠損 Part 3 : 上肢切断端の記載法
ISO 8548-4:1998	Prosthetics and orthotics -- Limb deficiencies -- Part 4 : Description of causal conditions leading to amputation 義肢装具 — 先天性四肢欠損 Part 4 : 切断原因の記載法
ISO 8548-5:2003	Prosthetics and orthotics -- Limb deficiencies -- Part 5 : Description of the clinical condition of the person who has had an amputation 義肢装具 — 先天性四肢欠損 Part 5 : 切断者の臨床症状の記載法
ISO 8549-1:1989	Prosthetics and orthotics -- Vocabulary - Part 1 : General terms for external limb prostheses and external orthoses 義肢装具 — 語彙 Part 1 : 一般用語
ISO 8549-2:1989	Prosthetics and orthotics -- Vocabulary -- Part 2 : Terms relating to external limb prostheses and wearers of these prostheses 義肢装具 — 語彙 Part 2 : 義肢と義肢装着者に関する用語
ISO 8549-3:1989	Prosthetics and orthotics -- Vocabulary -- Part 3 : Terms relating to external limb orthoses 義肢装具 — 語彙 Part 3 : 装具に関する用語
ISO 8551:2003	Prosthetics and orthotics -- Functional deficiencies -- Description of the person to be treated with an orthosis, clinical objectives of treatment, and functional requirements of the orthosis 義肢装具 — 機能欠如 — 装具装着者の装具の機能的な要求事項と臨床的な処方目的の記載
ISO 10328:2006	Prosthetics -- Structural testing of lower-limb prostheses -- Requirements and test methods 義肢 — 義足の構造強度試験法 : 要求事項と試験方法
ISO 13405-1:1996	Prosthetics and orthotics - Classification and description of prosthetic components - 義肢装具 — 義肢部品の分類と記載 Part 1 : 義肢部品の分類
ISO 13405-2:1996	Prosthetics and orthotics - Classification and description of prosthetic components - 義肢装具 — 義肢部品の分類と記載 Part 2 : 義足部品の記載
ISO 13405-3:1996	Prosthetics and orthotics - Classification and description of prosthetic components - 義肢装具 — 義肢部品の分類と記載 Part 3 : 義手部品の記載
ISO 15032:2000	Prosthetics -- Structural testing of hip units 義肢 — 義足股継手の構造強度試験

ISO 22523:2006	External limb prostheses and external orthoses -- Requirements and test methods 四肢用義肢装具－要求事項と試験方法
ISO 22675:2006	Prosthetics -- Testing of ankle-foot devices and foot units -- Requirements and test methods 義肢－義足足部足継手の試験－要求事項と試験方法
ISO/TR22676:2006	Prosthetics -- Testing of ankle-foot devices and foot units -- Guidance on the application of the test loading conditions of ISO 22675 and on the design of appropriate test equipment 義肢－義足足部足継手の試験－ISO22675 の試験負荷条件適用と適切な試験機の設計に関するガイド
ISO 29781:2008	Prostheses and orthoses -- Factors to be included when describing physical activity of a person who has had a lower limb amputation(s) or who has a deficiency of a lower limb segment(s) present at birth
ISO 29782:2008	Prostheses and orthoses -- Factors to be considered when specifying a prosthesis for a person who has had a lower limb amputation
ISO 29783-1:2008	Prosthetics and orthotics -- Vocabulary -- Part 1 : Normal Gait

表 11 ISO 福祉機器

TC	SC	WG	名称
173			
		1	Walking aids 歩行補助用具
		7	Provisions and means for orientation of visually impaired persons in pedestrian areas 視覚障害者の歩行出口表示
	1		Wheelchairs 車いす
		1	Test methods 試験法
		6	Wheelchair restraint systems 車いす固定システム
		8	Stair traversing devices 階段昇降機
		10	Requirements and test methods for electro-technical systems for wheelchairs 電動車いすの電気技術システムの要求事項と試験方法
		11	Wheelchair seating 車いすの座位保持
	2		Classification and terminology 分類と用語
		11	Classification and terminology for the revision of ISO 9999 ISO9999 の改訂版の分類と用語
	3		Aids for ostomy and incontinence 人工肛門及び収尿器

	2	Urinary absorbing aids おむつパッド
	5	Skin barrier adhesives for ostomy aids - Vocabulary ストーマ用品の皮膚保護用絆創膏－用語
6		Hoists for transfer of persons 障害者用リフター
	5	Hoists for transfer of disabled persons ISO/CEN liaison group 障害者移送用リフターの ISO/CEN 連携グループ

規格番号	名称
ISO/IEC Guide 71:2001	Guidelines for standards developers to address the needs of older persons with disabilities
TC173 Assistive products for persons with disability	
ISO 11199-1:1999	Walking aids manipulated by both arms -- Requirements and test methods - Part 1 : Walking frames 両手使用歩行補助具－必要事項と試験方法－Part 1 : 歩行フレーム
ISO 11199-2:2005	Walking aids manipulated by both arms -- Requirements and test methods -- Part 2: Rollators 両手使用歩行補助具－必要事項と試験方法－Part 2 : 歩行車（ローレータ）
ISO 11199-3:2005	Walking aids manipulated by both arms -- Requirements and test methods -- Part 3: Walking tables 両手使用歩行補助具－必要事項と試験方法－Part 3 : 歩行車（ウォーキングテーブル）
ISO 11334-1:2007	Walking aids manipulated by one arm -- Requirements and test methods - Part 1 : Elbow crutches 片手用歩行補助具－必要事項と試験方法－Part 1 : エルボークラッチ
ISO 11334-4:1999	Walking aids manipulated by one arm -- Requirements and test methods - Part 4 : Walking sticks with three or more legs 片手用歩行補助具－必要事項と試験方法－Part 4 : 多脚杖
ISO/TR 11548-1:2001	Communication aids for blind persons -- Identifiers, names and assignation to coded identifiers and shift marks character sets for 8-dot Braille characters -- Part 1: General guidelines for Braille
ISO/TR 11548-2:2001	Communication aids for blind persons -- Identifiers, names and assignation to coded character sets for 8-dot Braille characters -- Part 2: Latin alphabet based character sets
ISO 16201:2006	Technical aids for persons with disability -- Environmental control systems for daily living
TC 173/SC 1 Wheelchairs	

ISO 7176-1:1999	Wheelchairs -- Part 1 : Determination of static stability 車いす Part 1 : 車いすの静的安定性
ISO 7176-2:2001	Wheelchairs -- Part 2 : Determination of dynamic stability of electric wheelchairs 車いす Part 2 : 電動車いすの動的安定性
ISO 7176-3:2003	Wheelchairs -- Part 3: Determination of effectiveness of brakes 車いす Part 3 : 車いすのブレーキ効率
ISO 7176-4:1997	Wheelchairs -- Part 4 : Energy consumption of electric wheelchairs and scooters for determination of theoretical distance range 車いす Part 4 : 走行距離決定のための電動車いす、電動三輪車のエネルギー消費
ISO 7176-5:1986	Wheelchairs -- Part 5 : Determination of overall dimensions, mass and turning space 車いす Part 5 : 車いすの全体寸法, 質量, 回転スペース
ISO 7176-6:2001	Wheelchairs -- Part 6: Determination of maximum speed, acceleration and deceleration of electric wheelchairs 車いす Part 6 : 電動車いすの最大速度, 最大加速度, 最大減速度
ISO 7176-7:1998	Wheelchairs -- Part 7 : Measurement of seating and wheel dimensions 車いす Part 7 : 座面と車輪の寸法の測定方法
ISO 7176-8:1998	Wheelchairs -- Part8: Requirements and test methods for static, impact and fatigue strength 車いす Part 8 : 車いすの静的、衝撃、疲労強度試験方法の要求事項
ISO 7176-9:2001	Wheelchairs -- Part 9 : Climatic tests for electric wheelchairs 車いす Part 9 : 電動車いすの耐候性試験
ISO 7176-10:1988	Wheelchairs -- Part 10 : Determination of obstacle-climbing ability of electric wheelchairs 車いす Part 10 : 電動車いすの障害物乗越性能
ISO 7176-11:1992	Wheelchairs -- Part 11 : Test dummies 車いす Part 11 : 試験ダミー
ISO 7176-13:1989	Wheelchairs -- Part 13 : Determination of coefficient of friction of test surfaces 車いす Part 13 : テスト路面のトラッキング特性
ISO 7176-14:1997	Wheelchairs -- Part 14 : Power and control systems for electric wheelchairs -- Requirements and test methods 車いす Part 14 : 電動車いすの動力と制御 — 試験方法と要求事項
ISO 7176-15:1996	Wheelchairs -- Part 15 : Requirements for information disclosure, documentation and labelling

ISO 7176-16:1997	Wheelchairs -- Part 16 : Resistance to ignition of upholstered parts -- Requirements and test methods
ISO 7176-19:2001	Wheelchairs -- Part 19: Wheeled mobility devices for use in motor vehicles
ISO 7176-21:2003	Wheelchairs -- Part 21: Requirements and test methods for electromagnetic compatibility of electrically powered wheelchairs and motorized scooters
ISO 7176-22:2000	Wheelchairs -- Part 22 : Set-up procedures
ISO 7176-23:2002	Wheelchairs -- Part 23: Requirements and test methods for attendant-operated stair-climbing devices
ISO 7176-24:2004	Wheelchairs -- Part 24: Requirements and test methods for user-operated stair-climbing devices
ISO 7176-26:2007	Wheelchairs -- Part 26: Vocabulary
ISO 7193:1985	Wheelchairs -- Maximum overall dimensions 車いす — 車いすの最大寸法
ISO 10542-1:2001	Technical systems and aids for disabled or handicapped persons -- Wheelchair tiedown and occupant restraint systems -- Part 1 : General requirements
ISO 10542-2:2001	Technical systems and aids for disabled or handicapped persons -- Wheelchair tiedown and occupant restraint systems -- Part 2 : Four-point strap-type tiedown systems
ISO 10542-3:2005	Technical systems and aids for disabled or handicapped persons -- Wheelchair tiedown and occupant-restraint systems -- Part 3: Docking-type tiedown systems
ISO 10542-4:2004	Technical systems and aids for disabled or handicapped persons -- Wheelchair tiedown and occupant-restraint systems -- Part 4: Clamp-type tiedown systems
ISO 10542-5:2004	Technical systems and aids for disabled or handicapped persons -- Wheelchair tiedown and occupant-restraint systems -- Part 5: Systems for specific wheelchairs
ISO/TR 13570-1:2005	Wheelchairs -- Part 1: Guidelines for the application of the ISO 7176 series on wheelchairs
ISO 16840-1:2006	Wheelchair seating -- Part 1: Vocabulary, reference axis convention and measures for body segments, posture and postural support surfaces

ISO 16840-3:2006	Wheelchair seating -- Part 3: Determination of static, impact and repetitive load strengths for postural support devices
TC 173/SC 2 Classification and terminology	
ISO 9999:2007	Technical aids for persons with disability -- Classification and terminology 障害者用テクニカルテイド ー分類と用語
TC 173/SC 3 Aids for ostomy and incontinence	
ISO 8669-1:1988	Urine collection bags -- Part 1 : Vocabulary 蓄尿バッグ Part 1 : 用語
ISO 8669-2:1996	Urine collection bags -- Part 2 : Requirements and test methods 蓄尿バッグ Part 2 : 試験方法と要求事項
ISO 8670-1:1988	Ostomy collection bags -- Part 1 : Vocabulary ストーマ装着具 Part 1 : 用語
ISO 8670-2:1996	Ostomy collection bags -- Part 2 : Requirements and test methods パウチ (収便袋) Part 2 : 試験方法と要求事項
ISO 8670-3:2000	Ostomy collection bags -- Part 3 : Determination of odour transmission of colostomy and ileostomy bags
ISO 9949-1:1993	Urine absorbing aids --Vocabulary -- Part 1 : Conditions of urinary incontinence
ISO 9949-2:1993	Urine absorbing aids --Vocabulary -- Part 2 : Products
ISO 9949-3:1993	Urine absorbing aids --Vocabulary -- Part 3 : Identification of product types
ISO 11948-1:1996	Urine-absorbing aids -- Part 1 : Whole-product testing
ISO 15621:1999	Urine-absorbing aids -- General guidance on evaluation
ISO 16021:2000	Urine-absorbing aids -- Basic principles for evaluation of single-use adult-incontinence-absorbing aids from the perspective of users and caregivers
ISO 16391:2002	Aids for ostomy and incontinence -- Irrigation sets -- Requirements and test methods
ISO 17190-1:2001	Urine-absorbing aids for incontinence -- Test methods for characterizing polymer-based absorbent materials -- Part 1: Determination of pH
ISO 17190-2:2001	Urine-absorbing aids for incontinence -- Test methods for characterizing polymer-based absorbent materials -- Part 2: Determination of amount of residual monomers

ISO 17190-3:2001	Urine-absorbing aids for incontinence -- Test methods for characterizing polymer-based absorbent materials -- Part 3: Determination of particle size distribution by sieve fractionation
ISO 17190-4:2001	Urine-absorbing aids for incontinence -- Test methods for characterizing polymer-based absorbent materials -- Part 4: Determination of moisture content by mass loss upon heating
ISO 17190-5:2001	Urine-absorbing aids for incontinence -- Test methods for characterizing polymer-based absorbent materials -- Part 5: Gravimetric determination of free swell capacity in saline solution
ISO 17190-6:2001	Urine-absorbing aids for incontinence -- Test methods for characterizing polymer-based absorbent materials -- Part 6: Gravimetric determination of fluid retention capacity in saline solution after centrifugation
ISO 17190-7:2001	Urine-absorbing aids for incontinence -- Test methods for characterizing polymer-based absorbent materials -- Part 7: Gravimetric determination of absorption under pressure
ISO 17190-8:2001	Urine-absorbing aids for incontinence -- Test methods for characterizing polymer-based absorbent materials -- Part 8: Gravimetric determination of flowrate
ISO 17190-9:2001	Urine-absorbing aids for incontinence -- Test methods for characterizing polymer-based absorbent materials -- Part 9: Gravimetric determination of density
ISO 17190-9:2001	TECHNICAL CORRIGENDUM 1
ISO 17190-10:2001	Urine-absorbing aids for incontinence -- Test methods for characterizing polymer-based absorbent materials -- Part 10: Determination of extractable polymer content by potentiometric titration
ISO 17190-11:2001	Urine-absorbing aids for incontinence -- Test methods for characterizing polymer-based absorbent materials -- Part 11: Determination of content of respirable particles
ISO 17191:2004	Urine-absorbing aids for incontinence -- Measurement of airborne respirable polyacrylate superabsorbent materials -- Determination of dust in collection cassettes by sodium atomic absorption spectrometry
ISO 24214:2006	Skin barrier adhesive for ostomy aids -- Vocabulary
TC 173/SC 6 Hoists for transfer of persons	

(2) 下肢装具の規格、評価方法について

1) 下肢装具にかかる JIS 規格

ここでは、下肢の活動機能回復装置と関連の深い下肢装具の規格について述べる。

下肢装具は、日本国内では① 補装具、治療用具として患者への個別適合を前提に医師の処方に基づき、義肢装具士が製作適合する場合、② 医療機関などの備品として治療機器として汎用的に用いられる場合とに分けられる。

- ① 補装具、治療用装具として用いられる場合、障害者自立支援法による障害者給付、労災保険、医療保険による療養給付の対象となっている。公的給付対象の前提として、装具に用いる部品（例、膝関節部分に用いる膝継手）については製造事業者による申請、専門委員会による検討会を経て厚生労働省が発行する補装具価格表の完成用部品の項目に収載される。その申請にあたっては各部品が表 12 に示す規格の要求事項を満たしていることが求められている（平成 25 年度内申請時）が、規格が整備されてない部品分類があること、完成品である下肢装具全体の要求事項を明らかにした規格が整備されていない。また、装具は図 16 で示すように、支柱、継手部分と身体に接触し直接荷重を受ける支持部により構成されているが、支持部にかかる JIS 規格は整備されていない。

表 12 下肢装具にかかる JIS 規格

名称	区分	型式	該当する規格（準）：準用または参考にできる規格
下肢装具	股継手	A ロック式	関連規格なし
		1 輪止め式	
		2 ストッパー付輪止め式	
		3 レバーロック式	
		4 ダイヤルロック式	
		B 遊動式	
		C 交互歩行式	
	膝継手	A 遊動式	（準）JIS T9216:1991 金属製下肢装具用ひざ（膝）継手
		1 普通型	
		2 オフセット	
		3 制限型	
		B ロック式	JIS T9216:1991 金属製下肢装具用ひざ（膝）継手
		1 輪止め式	
		2 ストッパー付輪止め式	
		C スイスロック式	
		D 横引き式	
		E トライラテラル	関連規格なし
		F ダイヤルロック	（準）JIS T9216:1991 金属製下肢装具用ひざ（膝）継手
		G 多軸膝	
		1 遊動式	
	2 固定式		
	足継手	A 制御式（制限付）	JIS T9214:1991 金属製下肢装具用足継手
		B 制御式（補助付）	
		1 一方向	
		2 二方向	
		C 遊動式	
	あぶみ	A 制御式（制限付）	JIS T9215:1986 金属製下肢装具用あぶみ
1 足板なし			
2 足板付			
B 制御式（補助付）		JIS T9215:1986 金属製下肢装具用あぶみ	
1 一方向			

		2 足板付一方向	
		3 二方向	
		4 足板付二方向	
		C 歩行あぶみ	
	その他	あぶみゴム	関連規格なし
		ターンバックル	
		標準靴	
		装具用制御装置	
		デニスブラウン	
	足板		
	支柱	(準) JIS T9216:1991 金属製下肢装具用ひざ(膝)継手、(準) JIS T9214:1991 金属製下肢装具用足継手、の支柱部分として適用可能	



図 16 長下肢装具構成図 (出典：川村義肢株式会社)

2) 企業による自主基準の例

一部 JIS 規格が整備されていない現状において、表 13 に示すような試験、要求基準を経験則から作成している企業もある。

表 13 企業による自主基準の例

試験／項目	状況	対象部位	条件	合格基準
荷重試験	使用時	製品全体 (構造体)	・ 繰返し圧縮応力 1[Hz]・700[N]にて 300 万回耐久 (※国民栄養 調査結果の一般成年 人男性の平均体重 70kg に基づく)	製品全体に破損・変 形・変色が無いこ と。継手部に引っか かりがなく、異音が 無いこと。
		ベルト・ カシメ部	・ 繰返し引張応力 1[Hz]・100[N]にて 100 万回耐久 ・ 繰返し曲げ応力 1[Hz]・10[N]にて 100 万回耐久	鋸継手が外れない こと。鋸継手及び穴 部が変形していな いこと
剥離接着 強度試験	使用時	折り返し面 ファスナー部	・ 繰返し剥離 1[Hz]にて 2500 回耐久	接着強度が70%以上 機能していること。 ほつれ・ほころびが 無いこと
耐熱性試験	使用時・ 保管時	製品全体 (構造体)	10℃、75%RH、及び 80℃、75%RH の環境 下で 24 時間放置	異常が無いこと。耐 熱試験後、上記全て の試験項目を行い、 合格基準を満たす こと。
耐塵性試験	保管時・ 使用時	継手部	3 ヶ月・10g/m ³ の埃が 舞った部屋で製品を 放置	錆びてないこと。引 っ掛かりが無く動 き異音がならない こと。

3) 身体に接触するインターフェース部の規格

装具に用いるパッドなどについては規格が整備されていないため、装着者の皮膚に接する部分に用いる材料は、供給者から提示される製品安全データシート (JIS Z7250 : 2005 に準拠した書式) を確認することで適否を判断している企業もある。

4) 装具の性能評価の規格

JIS T9216:1991 金属製下肢装具用ひざ（膝）継手では、屈曲伸展時になめらかな動作、異音の有無、ロックのなめらかな動作等が述べられているが、装具が発揮する機能面の性能や、治療方針や患者の要求事項を充足するために必要な機能についてはJIS規格では整備されていない。完成用部品の申請過程においても、性能については臨床でのフィールドテストが求める以下の項目を記載することとされているのみである。

被験者の年齢、性別、身長、体重、職業、疾患・障害部位、活動度（要介護、低、中、高）、補装具使用状況、使用時間／日

また、各評価内容は以下の通りである。

- 被験者の意見：これまで使用してきたものと比較して、危険性や不安を感じることはないか。使用感は快適であったか等
- 製作担当者の評価：組立ての際に使用するマニュアルの充実度、実際に加工するときの容易さ、取扱時に危険性がないか等である。

5) 下肢装具にかかる国際規格

下肢装具にかかる国際規格（ISO）について、特に注意すべき規格の一覧を表 14 に示す。なお、ISO 8551:2003 Ed.1 7p.において Prosthetics and orthotics -- Functional deficiencies -- Description of the person to be treated with an orthosis, clinical objectives of treatment, and functional requirements of the orthosis（装具の機能的要求事項と臨床面での処方目的）が規格として取り上げられているが、装具がもたらす臨床面での Outcome については規格化されておらず、その評価法は定まっていない。

表 14 下肢装具において特に注意すべき国際規格 (ISO)

ISO 番号	ISO 名称	日本語訳
ISO 8549-3:1989 Ed.1 5p.	Prosthetics and orthotics -- Vocabulary -- Part 3 : Terms relating to external limb orthoses [Bilingual edition]	義肢装具—語彙 第3 部：装具に関する用 語
ISO 8551:2003 Ed.1 7p.	Prosthetics and orthotics -- Functional deficiencies -- Description of the person to be treated with an orthosis, clinical objectives of treatment, and functional requirements of the orthosis	義肢装具—機能欠如— 装具装着者の装具の機 能的な要求事項と臨床 的な処方目的の記載
ISO 13404:2007 Ed.1 7p.	Prosthetics and orthotics -- Categorization and description of external orthoses and orthotic components	義肢装具—装具と装具 部品の分類と記述
ISO 22523:2006 Ed.1 82p.	External limb prostheses and external orthoses -- Requirements and test methods	義足と下肢装具—要求 事項と試験法
ISO 29783-1:2008 Ed.1 7p.	Prosthetics and orthotics -- Vocabulary -- Part 1: Normal gait	義肢装具—語彙—第1 部：正常歩行

(3) ISO 13482について

ISO 13482:2014は、"personal care robots"に対する安全要求事項を定めた国際規格として、2014年2月に発行された（文献[9]）。“personal care robots”の形態としては様々なものが想定されるが、中でも"mobile servant robot"、“physical assistant robot”、“person carrier robot”の3種類のロボットを対象とした安全要求事項及びガイドラインを定めている。

ISO 13482では、通常の機械安全の原則と同様に、本質安全設計、保護方策、使用上の情報の3段階でリスクの低減を実施する。その際、人とロボットとの間に物理的接触が生じることが前提とされていることが、従来の産業用ロボットにおける安全確保の考え方との違いである。

ISO 13482は、医療機器であるロボットには適用されないことが明記されている（他には時速20km以上で移動するロボット、玩具ロボット、水中／空中ロボットなどが適用対象外とされている）。しかしながら、本年度検討した、下肢を対象とした活動機能回復装置のうち、装着型の装置については、“physical assistant robot”とほぼ同様のリスクが想定される。また、バランス訓練装置として、“person carrier robot”に類似した搭乗部を有する装置などが提案されている。こうした装置のリスクアセスメントを実施し、適切な対策を行うためには、ISO 13482を参照することが有効であると考えられる。

参考文献

[9] http://www.iso.org/iso/catalogue_detail.htm?csnumber=53820

2.4 次世代医療機器評価指標との関係

(確定作業中のため本文の公開は保留)

3. ガイドラインの検討過程

3.1 第1回 WG 委員会 概要

- (1) 開催日時 平成 25 年 11 月 13 日（水） 10：00～12：00
- (2) 開催場所 オフィス東京 5 階 C 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：一柳健、岸本俊夫、高頭静夫、武満知彦、中川昭夫、富士原寛

経済産業省：山田裕介

医薬品医療機器総合機構：井出勝久

事務局：本間敬子、梶谷勇、小関義彦、鈴木祥夫

(4) 議事内容

○これまでの経緯、今年度の実施内容、進め方について

・平成 23 年度～24 年度の開発 WG 委員会で、「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」をとりまとめた。本年度は性能に関するガイドラインをまとめることを目標として活動する。

・性能に関する項目を議論するにあたり、下肢を対象とした装置をターゲットにする。

○各委員からの報告

・性能に関する項目を議論するにあたり、各委員より自社の機器に関する開発の経緯、機能再建の考え方およびアウトカム指標、関連規格等に関する報告が行われた。

○ソーシャルロボット倫理について

・デンマーク倫理評議会が公表した、ソーシャルロボットに関する提言およびサイボーグ技術に関する提言について紹介した。

3.2 第2回 WG 委員会 概要

- (1) 開催日時 平成 25 年 12 月 16 日（月） 10：00～12：00
- (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、岸本俊夫、才藤栄一、高頭静夫、武満知彦、中川昭夫、羽佐田和之、
富士原寛

経済産業省：山田裕介、中川琢磨

医薬品医療機器総合機構：井出勝久

事務局：本間敬子、梶谷勇、小関義彦

(4) 議事内容

○各委員からの報告

・運動学習の観点からロボットに期待される役割と、開発者に望むことについて報

告があった。

○報告書目次案について

・報告書目次案および執筆分担について討議を行った。

○ガイドライン性能項目案に関する検討

・ガイドライン性能項目案に関する討議を行った。

3.3 第3回WG委員会 概要

(1) 開催日時 平成26年1月30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)

(3) 出席者氏名(敬称略)

座長: 藤江正克

委員: 赤居正美、岸本俊夫、才藤栄一、高頭静夫、武満知彦、中川昭夫、羽佐田和之、
富士原寛

経済産業省: 山田裕介、中川琢磨

新エネルギー・産業技術総合開発機構: 阪本剛

医薬品医療機器総合機構: 井出勝久

事務局: 本間敬子、梶谷勇、小関義彦、鈴木祥夫

(4) 議事内容

○ガイドライン案に関する検討

・前回の議論を受けて改訂されたガイドライン案について、議論を行い、修正および追加すべき項目を明確化した。

○報告書について

・報告書案の内容確認を行った。

4. 平成 25 年度の検討結果

下肢活動機能回復装置性能項目ガイドライン（案）

（確定作業中のため本文の掲載は省略）

V-1-7 医療用ソフトウェア分野（医療機器ソフトウェア）

1. 序文

1.1. 目的

平成 24 年度より、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）」の規制対象外である医療関連目的のソフトウェアについて、現状や課題を「医療用ソフトウェアに関する研究会」（以下、研究会）にて検討してきた。平成 24 年度、25 年度の研究会を通じて、医療用ソフトウェア開発の際に推奨される 4 つの項目（品質マネジメント、リスクマネジメント、ヘルスソフトウェアの製品安全、ヘルスソフトウェアのライフサイクルプロセス）及び参照となる国際規格が例示された。また、ヘルスソフトウェアの安全の他、ソフトウェアのユーザビリティの要因、IT ネットワーク接続環境が要因となるリスクの存在についても議論された。これらのリスクファクターは重要であるものの国際標準が検討中であることもあり、研究会では詳細の検討には至らず、まずはヘルスソフトウェアの安全についての施策を先行して進めることとし、情報セキュリティ、サイバーセキュリティ等を加えた残りの要因については今後の課題とすることとなった。

本ワーキンググループ（以下、本 WG）は、研究会の成果を引きついで、対象となるソフトウェアの開発に関する基本的な考え方を医療機器開発ガイドラインとしてまとめることを目的に設立された。本 WG では、法規制対象外のヘルスソフトウェア開発で推奨される要求項目をより明らかにし、その項目を満足させるに際し参考となる規格類を調査し、まとめた。その際、法規制対象外のヘルスソフトウェアの開発者、事業者、および新規参加者が、法規制対象となる医療機器ソフトウェアの開発、事業に移行すること、あるいは法規制対象外のヘルスソフトウェアを輸出するために国際標準への適合を目指すことを容易にすることも視野に検討した。また、ガイドラインの目的が明確に伝わる名称の表現についても検討した。

本 WG の成果として、医療用ソフトウェア分野「法規制対象外のヘルスソフトウェア — 開発に関する基本的考え方」開発ガイドライン 2013（案）を策定した。このガイドラインは基本的な考え方を示したものであり、実際にはガイドラインの考え方をもとに、工業会等による具体的に実施可能かつ詳細なガイドラインが策定され、必要に応じて更新されることを本 WG は想定している。ガイドラインが対象となるソフトウェアの信頼性を高め、ユーザーが安心して法規制対象外のヘルスソフトウェアを使えるようになり、利用範囲及び利用者が拡大することがヘルスソフトウェア産業の振興に寄与するものと期待している。

1.2. 国内外のソフトウェアに関する規制等の概要

平成 25 年 11 月 27 日公布された薬事法等の一部を改正する法律により、医療機器の安全かつ迅速な提供の確保を図るため、安全対策の強化、医療機器の特性を踏まえた制度の構築のための所要の措置を講ずることが決定されている。この中で、情報技術の進展と欧米

との規制の整合性を図る観点から、単体ソフトウェアを単体プログラムとして医療機器の範囲に加え、製造販売等の対象とすることが決まっている。例えば、MRI 等で撮影された画像データの処理、保存、表示等を行うプログラムなどであり、汎用 PC 等にインストールすることで、医療機器としての性能を発揮するプログラムなどが対象となる。

具体的には、「医療機器」の定義に、機械器具、歯科材料、医療用品、衛生用品のほか、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プログラム（電子計算機に対する指令であって、一の結果を得ることができるように組み合わされたものをいう）及びこれを記録した記録媒体が加えられることとなった。より詳細な単体プログラムの薬事規制のあり方（対象範囲、承認審査、流通、表示、不具合報告、製造販売、製造行為等）に関しては現在厚生労働科学研究による「医療機器に関する単体プログラムの薬事規制のあり方に関する研究（研究代表者：公益財団法人医療機器センター理事長 菊地眞）」において検討が行われているところである。

なお、薬事法等の一部を改正する法律は公布の日から 1 年を超えない範囲内において政令で定める日（公布日：平成 25 年 11 月 27 日）に施行される予定であり、薬事法の題名についても医療機器を明示し、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」に改めることとなっている。

一方、米国では従来から単体ソフトウェアを医療機器として取り扱ってきたところであるが、スマートフォンやクラウドサービスの急速な普及により、これまでの医療・ヘルスケア分野における IT の応用範囲が格段に広がりつつある現状を踏まえ、米国 FDA は「Draft Guidance - Mobile Medical Applications」を 2011 年 7 月に公表し、パブリックコメントを広く集めて 2013 年 9 月に正式版となる「Mobile Medical Applications」を公表した。このガイダンスは広義の単体ソフトウェアに対する規制の位置づけを明らかにしたのではなく、近年急速に普及しているモバイルプラットフォーム（スマートフォン、タブレットコンピュータ、またはその他の携帯用コンピュータなど）での使用を目的とするモバイルアプリについて、FDA がその規制権限をどのように適用しようとしているのかを明確に示したガイダンスである。その中で、FDA はモバイルアプリを次の A～C に分類している。

A) 医療機器に該当しないモバイルアプリの例（非医療機器：規制対象外）

例：医学教科書またはその他テキスト一括検索機能を備えた参考資料の電子「コピー」へのアクセスを目的としたモバイルアプリ

B) 医療機器の定義には該当すると思われるが、低リスクであるため FDA の判断で規制の対象としないもの

例：よくある症状および徴候のチェックリストを用いて、考えられる病態のリストを示し、いつ医療提供者の診察を受ければよいかを助言するモバイル

アプリ

C) FDA の規制の対象となるモバイルアプリ（モバイルメディカルアプリ）の例（医療機器規制の対象）

例： モバイルプラットフォームに接続したセンサーやリードを使用し、心臓の電気信号を測定、表示するモバイルアプリや血圧カフの拡張や収縮をコントロールするモバイルアプリ

また、米国 FDA はソフトウェア規制に際し、直接国際規格を導入するというよりも独自のガイダンスを公表して運用している。従来は Off-The-Shelf Software Use in Medical Devices (1999/9/9)、General Principles of Software Validation (2002/1/11)、Cybersecurity for Networked Medical Devices Containing Off-the-Shelf (OTS) Software (2005/1/14)、Guidance for the Content of Premarket Submissions for Software Contained in Medical Devices (2005/5/11) の 4 つのガイダンスを基本として、これらを各個別機器に取り込む形で規制要件としていたが、米国 IOM レポート／Health IT and Patient Safety: Building Safer Systems for Better Care (2011.11.8) や米国 GAO レポート／MEDICAL DEVICES : FDA Should Expand Its Consideration of Information Security for Certain Types of Devices (2012.8.31) で指摘されたサイバーセキュリティ等の課題もあり、2013 年 6 月 14 日には Content of Premarket Submissions for Management of Cybersecurity in Medical Devices というドラフトガイダンスも公表している。

他方、欧州は個別製品規格とは別に IEC62304 Software life cycle processes を主要なプロセス規格として採用し、従来から単体ソフトウェアを医療機器として取り扱ってきたところであるが、米国同様、モバイルプラットフォームの急速な広がりを踏まえ、「GUIDELINES ON THE QUALIFICATION AND CLASSIFICATION OF STAND ALONE SOFTWARE USED IN HEALTHCARE WITHIN THE REGULATORY FRAMEWORK OF MEDICAL DEVICES」を 2012 年 1 月に公表し、単体ソフトウェアが規制対象となる医療機器に該当するかどうかのディシジョンツリーや単体プログラムを医療機器として医療現場で使用する場合の適格性に関する基準などを作成している（医療機器に組み込まれたソフトウェアはこのガイドラインの対象外）。

モバイルプラットフォームと単体ソフトウェアの技術進歩を受けた 2011 年以降の欧米の動きもあり、医療機器規制の国際整合を検討する IMDRF (International Medical Device Regulators Forum)においても、PROPOSED FINAL DRAFT: Software as a Medical Device (SaMD): Key Definitions として、医療機器ハードウェアの一部としてではなく機能する医療目的で使用するソフトウェアの基本定義などが 2013 年 9 月 28 日に公表され、加盟各国の意見を集約して、正式版となる FINAL Document が 2013 年 12 月 9 日に公表された。

このように日本のみならず欧米においても本分野の規制のあり方は議論が活発に行われているのが現状である。

なお米国では、モバイルアプリを含むヘルス IT のイノベーションの促進と規制の重複を避けるための FDA、ONC (The Office of the National Coordinator for Health Information Technology)、FCC (Federal Communications Commission) による検討も 2013 年から開始されており、FDASIA Committee Report が 2013 年 9 月にドラフト案をまとめ 2014 年 1 月までパブリックコメント版、2014 年に正式版がリリース予定となっており、供給する企業のみならず利用者側をも巻き込んだ議論が展開されている。

2. 対象とするソフトウェア

2.1. 法規制対象外のヘルスソフトウェアとは

世界保健機関 WHO によれば、健康（ヘルス）は次のように定義される。

健康（ヘルス）: HEALTH

state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity (出典: WHO definition (WHO 1946)、日本 WHO 協会訳: 健康（ヘルス）とは、病気でないとか、弱っていないということではなく、肉体的にも、精神的にも、そして社会的にも、すべてが満たされた状態にあることをいう)

そして、ヘルスソフトウェアとは IEC 82304-1 Ed 1.0 2CD (Health software -- Part 1: General requirements for product safety.) において次のように定義されようとしている (IEC 82304-1 は 2014 年 3 月現在、策定中である)。

ヘルスソフトウェア (医療用ソフトウェア): HEALTH SOFTWARE

software intended to be used specifically for managing, maintaining or improving health of individual persons, or the delivery of care (出典: IEC 82304-1 Ed 1.0 2CD、参考訳: 個人の健康管理・維持・向上目的または、介護を目的に使用されることを意図したソフトウェア)

スマートフォンやタブレット端末などのモバイルプラットフォームの普及する中で健康（ヘルス）に関係するアプリケーションソフトウェアのネットワーク販売、利用は急速に広がりつつある。

このようなヘルスユースのアプリケーションソフトウェアの増加により、ヘルスソフトウェアは従来からある法規制下のソフトウェアを含めて、分類と整理が必要になっている。その分類の一例が図 2-1 である。

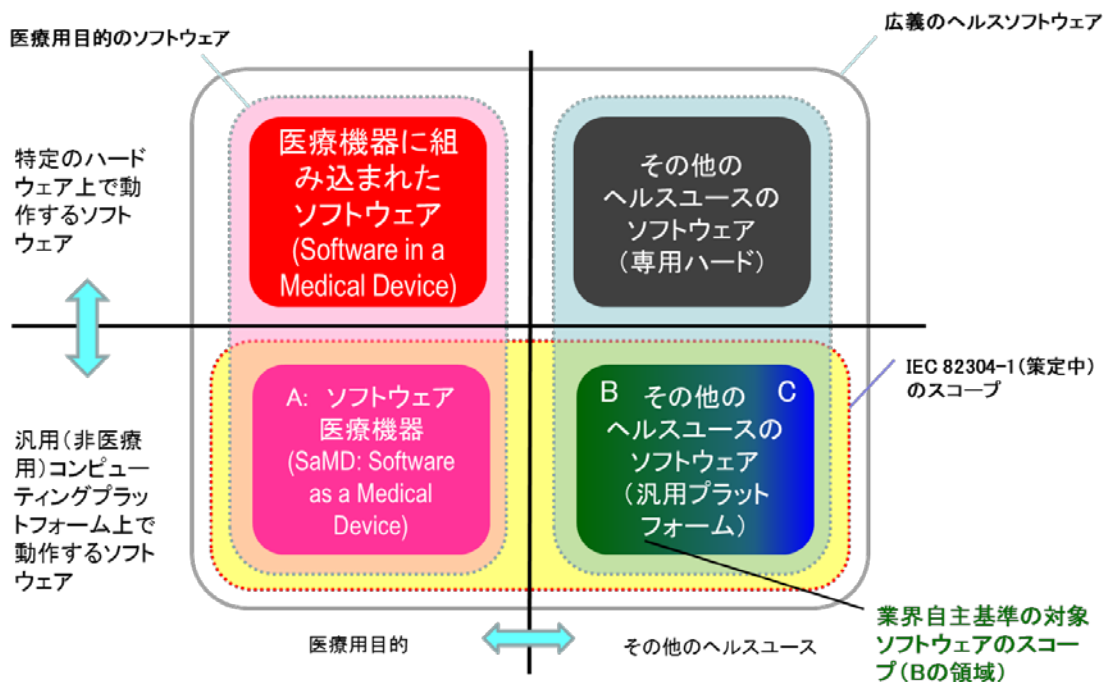


図 2-1 ヘルスソフトウェアのイメージ (IEC 62A/ ISO 215 JWG7 メンバーである Oliver P. Christ 氏提供の図を一部改変)

図 2-1 はまず、医療用目的（法規制対象）のソフトウェアとその他のヘルスユースのソフトウェアを左右の事象で分割し、さらに特定のハードウェア上で動作するか、汎用（非医療用）コンピューティングプラットフォーム上で動作するかによって上下の事象で分割し、結果として 4 象限でヘルスソフトウェアを分類している。

医療機器に組み込まれたソフトウェアは Software in a Medical Device と呼ばれ、汎用プラットフォーム上で動作し、そのものが医療機器と見なされるソフトウェアは、SaMD: Software as a Medical Device と呼ばれている。(出典：IMDRF(International Medical Device Regulators Forum) Final Document, Title: Software as a Medical Device (SaMD): Key Definitions) SaMD と呼ばれるソフトウェアは我が国においては医薬品医療機器等法において「プログラム」として扱われる。

図 2-1 右上の専用ハードウェア上で動作するその他のヘルスユースのソフトウェアは例えば、介護ロボットや介護機器を制御するソフトウェアなどが想定され、図 2-1 の右下の汎用コンピューティングプラットフォーム上で動作するその他のヘルスユースのソフトウェアの中に、本ガイドラインの対象となるソフトウェアが含まれると考えられる（右下の B の領域）。

B の領域に該当するソフトウェアは医薬品医療機器等法の規制対象外で、モバイルプラットフォーム上で動作する幅広いモバイルアプリケーションも含まれると考えられる。米国 FDA が 2013 年 9 月に発行した Mobile Medical Applications Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff の Appendix には、モバイルアプリケーションのさまざまな事例が

掲載されている。

我が国においても B 領域に相当する法規制対象外のヘルスソフトウェアは多岐、多方面に渡って存在し、未来においても新しい用途、機能、性能を持った新たな法規制対象外のヘルスソフトウェアが新規に開発されていくことが想定される。したがって、B 領域に相当する法規制対象外のヘルスソフトウェアを現時点で特定し分類することは困難であるし、また、その分類自体が、モバイルプラットフォームの進化やまったく新しい分野のモバイルアプリケーションの登場や、ネットワーク上のソフトウェアと法規制対象外のヘルスソフトウェアを連携させた新しいサービスが開発されることで陳腐化してしまうことも想像に難くない。

ヘルスソフトウェアが B 領域に相当するかどうか（ガイドライン適用を推奨するかどうか）は、そのソフトウェアの意図した使用（Intended Use）及び意図した使用に基づくリスク分析の結果をもって判断することが望ましい。医療機器に組み込まれたソフトウェアやソフトウェア医療機器におけるソフトウェア安全クラス分類（IEC 62304:2006）や米国 FDA の Guidance for the Contents of Premarket submission for Software Contained in Medical Devices: 2005（医療機器に含まれるソフトウェアのための市販前申請内容に関するガイダンス）における Level of Concern（懸念レベル）の判定においても同様の考え方が示されている。このことは逆に、法規制対象外のヘルスソフトウェアの意図した使用（Intended Use）及び意図した使用に基づくリスク分析の結果如何によって、法規制対象外のヘルスソフトウェアにガイドライン適用が推奨されたり、あるいはされなかったりするということである。図 2-2 及び表 2-1 の C 領域のソフトウェアは法規制対象外のリスク考慮が必要ないソフトウェアと分類しているが、リスク考慮の必要がないかどうかは、意図した使用（Intended Use）の定義とリスク分析の結果がなければ正確には判断できない。

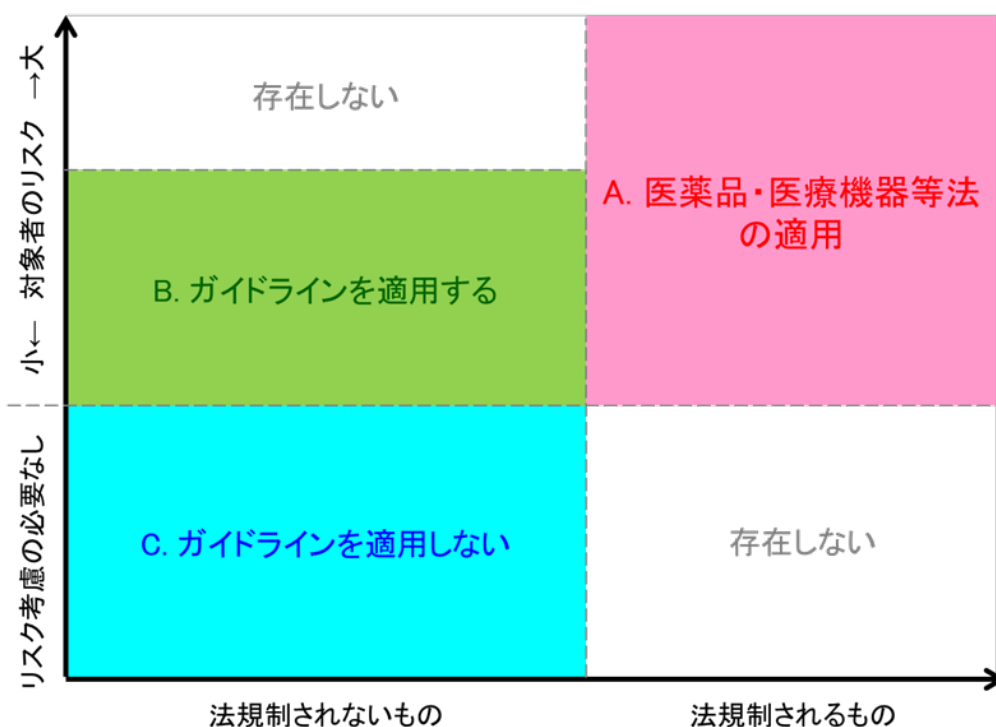


図 2-2 医療用ソフトウェアの分類マップ

表 2-1 自主ルールの対象ソフトウェアの特徴と関連規格

ソフトウェアの種類	プラットフォーム	説明	参考可能な主な国際規格/ガイドライン
ヘルスソフトウェア	医療機器または医療機器の一部のハードウェアで動作する	医療機器に組み込まれたソフトウェア (Software in a Medical Device)	IEC 60601 シリーズ IEC 61010 シリーズ ISO 14708 シリーズ IEC 62304
	汎用（非医療用）コンピューティングプラットフォームで動作する	A:ソフトウェア医療機器 (SaMD: Software as a Medical Device)	IEC 82304-1 (策定中) IEC 62304
		B:法規制対象外のヘルスソフトウェア（リスクの考慮が必要なもの）	本ガイドライン
		C:法規制対象外のヘルスソフトウェア（リスク考慮の必要がないもの）	

また、ソフトウェアの変更容易性の特徴から、ソフトウェアに改変を加えることで、一度定義したソフトウェアの意図した使用（Intended Use）が変わってしまうケースがある。

この場合、意図した使用の変更は、事前にリスク分析にて想定していたハザードや危険状態とは異なる新たなハザードや危険状態を生み出す可能性がある。例えば、様々な周波数の音をモバイルプラットフォームのスピーカから出力し、利用者がどれくらいの周波数まで聞き取れるかを試すソフトウェアが市販されていたとする。そして、このソフトウェアの開発者が、このソフトウェアをアップグレードして難聴の可能性を判定する機能を追加したとする。この変更によって、ソフトウェアの意図した使用は当初は想定していなかった聴覚障害の診断に近い使用目的が追加されたことになる。このソフトウェアの変更で、難聴の可能性を判断するロジックに誤りがあり、聴覚障害の傾向があるにも関わらず聴覚障害の可能性がないという判定をソフトウェアがした場合、被験者に対して病院で検査を受ける機会を喪失させるリスクが生じる。ソフトウェアを変更することで、法規制対象外だったヘルスソフトウェアが治療・診断・予防を行うことができるソフトウェアに変わってしまうこともある。したがって、法規制対象外のヘルスソフトウェアを開発するにあたっては、意図した使用（Intended Use）の特定と、意図した使用に基づくリスク分析・リスク対策が必要であり、また、ソフトウェアを変更する際には、ソフトウェアの変更によって意図した使用が変わっていないかどうか、新たなハザードや危険状態が想定されないかどうかの確認が求められる。

用語の定義

- ・ヘルスソフトウェア：HEALTH SOFTWARE

個人の健康管理・維持・向上目的または、介護を目的に使用されることを意図したソフトウェア

（出典：IEC 82304-1 Ed 1.0 2CD 参考訳）

- ・法規制対象外のヘルスソフトウェア

ヘルスソフトウェアのうち、汎用（非医療用）コンピューティングプラットフォームで実行可能なソフトウェアでかつ、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）の定める医療機器（あるいはその一部）に該当しないソフトウェア

（本ガイドライン独自の定義）

- ・医療機器ソフトウェア：Medical Device Software

ヘルスソフトウェアのうち、医薬品医療機器等法の規制の対象となるソフトウェア

注記

この定義は、既存の工業規格とは異なる。JIS T2304:2012（および IEC62304）では、「開発中の医療機器に組み込むことを目的として開発した、又はそれ自体を医療機器とし

て使用することを意図したソフトウェアシステム」としている。
工業規格には更に以下の二つの定義がある。

・ 医療機器に組み込まれたソフトウェア： Software in a Medical Device

医療機器に組み込まれ、その一部を成しているソフトウェア。そのソフトウェアが組み込まれたシステム全体が IEC 60601 シリーズ、IEC 61010 シリーズ、ISO 14708 シリーズで管理されているもの。

(出典：IMDRF (International Medical Device Regulators Forum) Final Document, Title: Software as a Medical Device (SaMD): Key Definitions 及び IEC 82304-1 Ed 1.0 2CD Scope)

・ ソフトウェア医療機器： SaMD (Software as a Medical Device)

汎用（非医療用）コンピューティングプラットフォームでの使用が可能である 1 つまたはそれ以上の医療目的で使用するソフトウェア

(出典：IMDRF (International Medical Device Regulators Forum) Final Document, Title: Software as a Medical Device (SaMD): Key Definitions)

・ 開発ガイドライン：

経済産業省の医療機器開発ガイドライン事業において検討する、開発者及び製品が考慮すべき推奨要求事項についての考え方をまとめたもの。法規制対象外のヘルスソフトウェア利用者に安全なソフトウェアやサービスを提供できるようになるための業界自主基準を策定するための指針。

※1：本ガイドラインの適用を推奨する範囲はヘルスソフトウェアで医薬品医療機器等法で規定されるソフトウェア（医療機器および医療機器プログラム）及びリスク考慮の不要なものを除いたもの（表 1 B）

・ 業界自主基準

開発ガイドラインに基づき、業界団体等が策定する基準。

・ 業界自主ルール

業界団体等が、業界自主基準に基づき、法規制対象外のヘルスソフトウェアの信頼性等を確保するための自主的な取り組みを行う際の運用ルール。

3. ガイドライン案検討事項

3.1. 策定方針（雛形）

医療機器開発ガイドライン事業 医療用ソフトウェア開発 WG でガイドラインを検討するにあたり、本開発ガイドラインでは、法規制対象外のヘルスソフトウェア開発に関する基本的な考え方を示すにとどめ、具体的な内容は、開発ガイドラインに示された基本的な考

え方を踏まえて、産業界が自主基準として策定することとした。具体的な内容を産業界が策定することで、変化の激しい法規制対象外のヘルスソフトウェアの開発においても、開発の実態を踏まえ、また国際規格等の変更や情勢に応じて、タイムリーに改訂することが可能になるからである。

したがって、本開発ガイドラインにおいては、ヘルスソフトウェアを取り巻く国際情勢を考慮した上で、法規制対象外のヘルスソフトウェア開発の指針を示すこととした。

3.2. 検討を推奨する事項

法規制対象外のヘルスソフトウェアの開発に関する基本的な考え方を策定する上で考慮したのは「品質マネジメントにおける設計・開発プロセス」「リスクマネジメント」「ヘルスソフトウェアの製品安全」「ヘルスソフトウェアのソフトウェアライフサイクルプロセス」の4つのカテゴリである。

「品質マネジメントにおける設計・開発プロセス」「リスクマネジメント」は法規制対象外のヘルスソフトウェア開発組織を対象としており、「ヘルスソフトウェアの製品安全」「ヘルスソフトウェアのソフトウェアライフサイクルプロセス」は法規制対象外のヘルスソフトウェア製品そのものを対象としている。開発組織を対象とした理由は、ソフトウェアの安全性や信頼性は設計・開発プロセスの活動及び管理により実現されるという考え方が1970年代以降の強固な考え方であり、また、法規制対象外のヘルスソフトウェアの安全性は開発組織のリスクマネジメントの活動によって達成されるという考え方が、医療機器分野での基本的な概念だからである。

また、法規制対象外のヘルスソフトウェアの意図した使用を特定し、意図した使用や要求仕様が実現できていることを確認するソフトウェアバリデーションや、法規制対象外のヘルスソフトウェアを市場にリリースした後の考慮、特に法規制対象外のヘルスソフトウェアの廃棄（ライフサイクルの終焉）に対する要求などは、個々の法規制対象外のヘルスソフトウェア製品毎に製品安全としての推奨要求がある。

さらに、法規制下の医療機器に組み込まれたソフトウェアやソフトウェア医療機器においては、ソフトウェアライフサイクルプロセスの要求があるが、その中においてもソフトウェア開発計画の立案やソフトウェア要求仕様事項の分析、ソフトウェア構成管理のプロセスは重要度が高いと考えられる（表 2-2 参照）。

表 2-2 ヘルスソフトウェア開発で推奨される要求事項と参考になる国際規格

対 象	カテゴリー	推奨される要求事項	参考になる国際規格
法規制対象外のヘルスソフトウェア開発組織	品質マネジメント	設計・開発プロセス	ISO 9001:2008 (JIS Q 9001:2008) 品質マネジメントシステム—要求事項

	リスクマネジメント	リスク分析 リスク評価 リスクコントロール 残留リスク評価 製造及び製造後情報の管理	ISO 14971:2007 (JIS T 14971:2012) 医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用
法規制対象外のヘルスソフトウェア製品	ヘルスソフトウェアの製品安全	ユーザー要求分析及び定義 ソフトウェアバリデーション ソフトウェアの識別及び関連文書作成 市販後の考慮	IEC 82304-1 CD Health software -- Part 1: General requirements for product safety (策定中)
	ヘルスソフトウェアのソフトウェアライフサイクルプロセス	ソフトウェア開発計画 ソフトウェア要求分析 ソフトウェア構成管理プロセス	IEC 62304:2006 (JIS T 2304:2012) 医療機器ソフトウェア－ソフトウェアライフサイクルプロセス

3.3. 規格との対応

本ガイドラインと参考にした国際規格との関係の概念を表すと図 2-3 のようになる。ISO 14971 と IEC 82304-1（策定中）との重なりが大きく、ISO 9001 及び IEC 62304 との重なりが小さい。

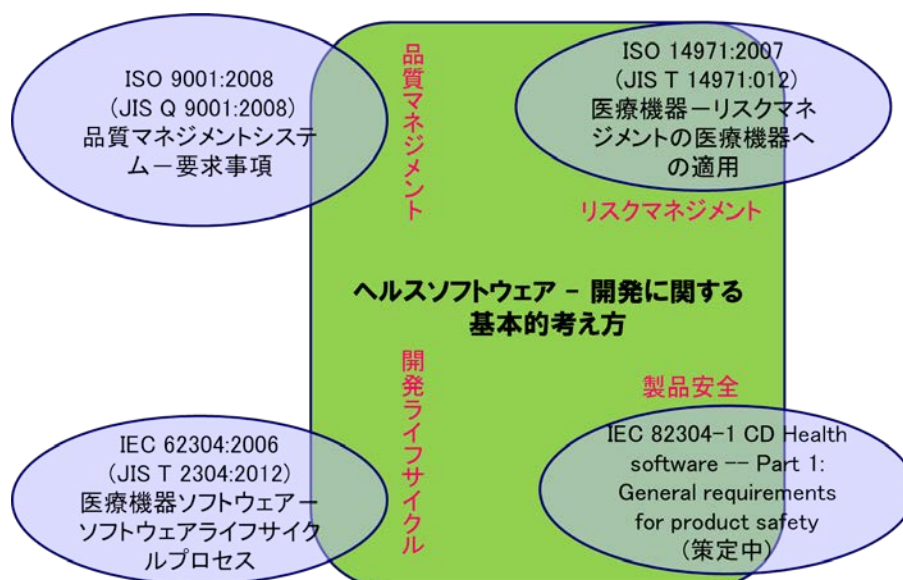


図 2-3 本開発ガイドラインと参照国際規格との関係（概念図）

これは次のような方針による結果である。

- 世界の医療機器ソフトウェア開発で必須要件となっている ISO 14971 に代表される安全を目的としたリスクマネジメントの考え方は法規制対象外のヘルスソフトウェア開発にも参考になる。
- 法規制対象外のヘルスソフトウェアの安全性の確保を考えたとき、ISO 9001 に代表される品質マネジメントシステムの考え方は参考になり、特に設計・開発プロセスの要求は有効である。
- IEC 62304 のライフサイクルプロセスに対する要求事項は参考になるものの、ソフトウェア安全クラス A で求められている要求事項以上を推奨すると法規制される医療機器ソフトウェアへの要求よりも法規制対象外のヘルスソフトウェアへの推奨要求が強くなる可能性がある。
- IEC 62304 はライフサイクルプロセスの要求であり、バリデーシヨンの要求など製品安全に由来する要求で含まれていないものがある。それらの要求事項は策定中の IEC 82304-1 が参考になると考えられる。
- 4つの参照規格にはそれぞれ重なり合う部分がある。この重なりについてはどれかの要求事項で推奨した場合は二重に要求しないようにした。

法規制対象外のヘルスソフトウェアのソフトウェアライフサイクルプロセスにおいては、IEC 62304 のライフサイクルプロセスにおける ソフトウェア安全クラス A の要求事項のうち、「ソフトウェア開発計画」「ソフトウェア要求分析」「ソフトウェア構成管理プロセス」のみを推奨要求事項とした。

IEC 62304 ではソフトウェア開発プロセスを詳細に定義しており、ソフトウェア安全クラス (A、B、C) によって、要求するプロセス、アクティビティ、タスクを変えている。

法規制対象外のヘルスソフトウェアのソフトウェアライフサイクルプロセスの推奨要求事項を「ソフトウェア開発計画」「ソフトウェア要求分析」「ソフトウェア構成管理プロセス」に絞り込んだ理由は、法規制対象外のヘルスソフトウェアが一般のコンピューティングプラットフォームとネットワーク環境を利用していることで、アップデートが容易であるという特長を活かすことが産業育成と法規制対象外のヘルスソフトウェアの安全性確保の両立につながると考えたからである。

法規制対象外のヘルスソフトウェアの開発プロセスをアジャイルプロセス、インクリメンタルプロセス、ユニファイドプロセス等のより柔軟なプロセスで進めることによって、タイムリーな法規制対象外のヘルスソフトウェアの市場への投入が期待される。しかし、法規制対象外のヘルスソフトウェアとして、何らかのリスクが内在していると考えられるのなら、そのリスク分析と対策を施した状態で市場へ出荷することが望ましい。それらを総合して考えると、意図した使用を定義し、想定したリスクの対策をソフトウェア要求仕様に盛り込むために「ソフトウェア開発計画」、「ソフトウェア要求分析」を実施し、十分なシステムテストを実施した後などの重要なベースライン以降のソフトウェア構成管理及

び、リリース後の発生した障害に対するソフトウェアの変更管理を確実に実施するために「ソフトウェア構成管理プロセス」が重要となる。ソフトウェアの開発プロセスを柔軟に設計することを可能にした一方で、ソフトウェアの変更によってそれまで動いていた機能、性能、リスクコントロール対策に影響を与えないことの確認に効果のあるプロセス、アクティビティを推奨要求とした。

同様に、品質マネジメント、リスクマネジメント、ヘルスソフトウェアの製品安全についても、法規制対象外のヘルスソフトウェアの低リスクで変更容易な特長を活かし、利用者の安全を確保した上で、法規制対象外のヘルスソフトウェア産業の振興を推進するために最低限必要な推奨要求事項を抽出し、指針とした結果が本ガイドラインとなっている。

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
(医療用ソフトウェアの実態調査事業) 報告書 参考資料 表-1、表-2

参考資料1：IEC62304における安全性クラスと要求される実施項目との関係

プロセス	項番号	アクティビティ	要求項目		
4 一般要求事項					
4.1 品質マネジメントシステム			○		
4.2 リスクマネジメントシステム			○		
4.3 ソフトウェア安全クラス分類			○		
プロセス	項番号	アクティビティ	安全性クラス		
			A	B	C
5 ソフトウェア開発プロセス					
5.1 ソフトウェア開発計画	5.1.1	ソフトウェア開発計画	○	○	○
	5.1.2	ソフトウェア開発計画の継続更新	○	○	○
	5.1.3	ソフトウェア開発計画におけるシステム設計及びシステム開発の引用	○	○	○
	5.1.4	ソフトウェア開発規格、方法及びツールの計画			○
	5.1.5	ソフトウェア結合及び結合試験計画		○	○
	5.1.6	ソフトウェア検証計画	○	○	○
	5.1.7	ソフトウェアリスクマネジメント計画	○	○	○
	5.1.8	文書化計画	○	○	○
	5.1.9	ソフトウェア構成管理計画	○	○	○
	5.1.10	管理が必要な支援アイテム		○	○
	5.1.11	検証前のソフトウェア構成アイテムのコントロール		○	○
5.2 ソフトウェア要求事項分析	5.2.1	システム要求事項からのソフトウェア要求事項の定義及び文書化	○	○	○
	5.2.2	ソフトウェア要求事項の内容	○	○	○
	5.2.3	リスクコントロール手段のソフトウェア要求事項への包含		○	○
	5.2.4	医療機器のリスク分析の再評価	○	○	○
	5.2.5	システム要求事項の更新	○	○	○
	5.2.6	ソフトウェア要求事項の検証	○	○	○
5.3 ソフトウェアアーキテクチャの設計	5.3.1	ソフトウェア要求事項のアーキテクチャへの変換		○	○
	5.3.2	ソフトウェアアイテムのインタフェース用アーキテクチャの開発		○	○
	5.3.3	SOUPアイテムの機能及び性能要求事項の指定		○	○
	5.3.4	SOUPアイテムが要求するシステムハードウェア及びシステムソフトウェアの指定	○	○	
	5.3.5	リスクコントロールに必要な分離の特定			○
	5.3.6	ソフトウェアアーキテクチャの検証		○	○
5.4 ソフトウェア詳細設計	5.4.1	ソフトウェアアーキテクチャのソフトウェアユニットへの分解		○	○
	5.4.2	ソフトウェアユニットごとの詳細設計の開発			○
	5.4.3	インタフェース用詳細設計の開発			○
	5.4.4	詳細設計の検証			○
5.5 ソフトウェアユニットの実装及び検証	5.5.1	各ソフトウェアユニットの実装	○	○	○
	5.5.2	ソフトウェアユニット検証プロセスの確立		○	○
	5.5.3	ソフトウェアユニットの合否判定基準		○	○
	5.5.4	追加のソフトウェアユニット合否判定基準			○
	5.5.5	ソフトウェアユニットの検証		○	○
5.6 ソフトウェア結合及び結合試験	5.6.1	ソフトウェアユニットの結合		○	○
	5.6.2	ソフトウェア結合の検証		○	○
	5.6.3	結合したソフトウェアの試験		○	○
	5.6.4	結合試験の内容		○	○
	5.6.5	結合試験手順の検証		○	○
	5.6.6	レグレッションテストの実施		○	○
	5.6.7	結合試験記録の内容		○	○
	5.6.8	ソフトウェア問題解決プロセスの使用		○	○
5.7 ソフトウェアシステム試験	5.7.1	ソフトウェア要求事項についての試験の確立		○	○
	5.7.2	ソフトウェア問題解決プロセスの使用		○	○
	5.7.3	変更後の再試験		○	○
	5.7.4	ソフトウェアシステム試験の検証		○	○
	5.7.5	ソフトウェアシステム試験記録の内容		○	○

プロセス	項番号	アクティビティ	安全性クラス		
			A	B	C
5.8 ソフトウェアリリース	5.8.1	ソフトウェア検証の完了確認		○	○
	5.8.2	既知の残留異常の文書化		○	○
	5.8.3	既知の残留異常の評価		○	○
	5.8.4	リリースしているバージョンの文書化	○	○	○
	5.8.5	リリースしたソフトウェアの作成方法の文書化		○	○
	5.8.6	アクティビティ及びタスクの完了確認		○	○
	5.8.7	アクティビティ及びタスクの完了確認		○	○
	5.8.8	ソフトウェアリリースの反復性の確保		○	○
6 ソフトウェア保守プロセス					
6.1 ソフトウェア保守計画の確立			○	○	○
6.2 問題及び修正の分析	6.2.1	フィードバックの文書化及び評価	○	○	○
	6.2.2	ソフトウェア問題解決プロセスの使用	○	○	○
	6.2.3	変更要求の分析		○	○
	6.2.4	変更要求の承認	○	○	○
	6.2.5	ユーザ及び規制当局への通知	○	○	○
6.3 修正の実装	6.3.1	確立したプロセスを使用した修正の実装	○	○	○
	6.3.2	修正ソフトウェアシステムの再リリース	○	○	○
7 ソフトウェアリスクマネジメントプロセス					
7.1 危険状態を引き起こすソフトウェアの分析	7.1.1	危険状態の一因となるソフトウェアアイテムの特定		○	○
	7.1.2	危険状態の一因となるソフトウェアアイテムの潜在的原因の特定		○	○
	7.1.3	公開された SOUP 異常リストの評価		○	○
	7.1.4	潜在的原因の文書化		○	○
	7.1.5	イベントシーケンスの文書化		○	○
プロセス	項番号	アクティビティ	安全性クラス		
7.2 リスクコントロール手段	7.2.1	リスクコントロール手段の選択		○	○
	7.2.2	ソフトウェアに実装するリスクコントロール手段		○	○
7.3 リスクコントロール手段の検証	7.3.1	リスクコントロール手段の実装の検証		○	○
	7.3.2	新しいイベントシーケンスの文書化		○	○
	7.3.3	トレーサビリティの文書化		○	○
7.4 ソフトウェア変更のリスクマネジメント	7.4.1	医療機器ソフトウェアの安全性に関わる変更の分析	○	○	○
	7.4.2	ソフトウェア変更が既存のリスクコントロール手段に与える影響の分析		○	○
	7.4.3	分析に基づくリスクマネジメントアクティビティの実行		○	○
8 ソフトウェア構成管理プロセス					
8.1 構成識別	8.1.1	構成アイテム識別手段の確立	○	○	○
	8.1.2	SOUPの特定	○	○	○
	8.1.3	システム構成文書の特定	○	○	○
8.2 変更管理	8.2.1	変更要求の承認	○	○	○
	8.2.2	変更の実装	○	○	○
	8.2.3	変更の検証	○	○	○
	8.2.4	変更のトレーサビリティを実現する手段の提示	○	○	○
8.3 構成状態の記録			○	○	○
9 ソフトウェア問題解決プロセス					
9.1 問題報告の作成			○	○	○
9.2 問題の調査			○	○	○
9.3 関係者への通知			○	○	○
9.4 変更管理プロセスの使用			○	○	○
9.5 記録の保持			○	○	○
9.6 問題の傾向分析			○	○	○
9.7 ソフトウェア問題解決の検証			○	○	○
9.8 試験文書の内容			○	○	○

3.4. 本ガイドラインで扱わない事項

安全性にとってセキュリティは重要なファクタであるが、以下のような理由から本開発ガイドライン WG では、セキュリティに関する事項の議論をスコープ外とした。

日本国内では、医療機関等向けに

- ① 医療機関が守るべき情報システムの安全性ガイドラインとして、厚生労働省から、「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン 第 4.2 版」

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000026088.html>

医療情報の外部保管を外部委託する際の委託先機関向けに

- ② 電子データを外部保管する場合の安全性ガイドラインとして、経済産業省から、「医療情報を受託管理する情報処理事業者向けガイドライン 第 2 版」

http://www.meti.go.jp/policy/it_policy/privacy/iryouglv2.pdf

医療情報を取り扱う ASP/SaaS のサービス向けに

- ③ ASP、SaaS に関する安全性ガイドラインとして、総務省から、「ASP・SaaS 事業者が医療情報を取り扱う際の安全管理に関するガイドライン 第 1.1 版」

http://www.soumu.go.jp/main_content/000166469.pdf

が発行されており、国内で医療情報を安全に扱うためのセキュリティおよび個人情報保護の要求要件について、個人情報保護法、e 文書法を準拠法として遵守すべきことが規定されている。

それ故、日本国内で医薬品医療機器等法の規制対象・規制対象外の医療機器・ヘルスソフトウェアを使用する場合、ユーザー、委託先事業者ならびに ASP/SaaS サービスは上記のガイドラインに対応することが求められており、医療機器・医療ソフトウェアのベンダーはユーザー、委託先事業者ならびに ASP/SaaS サービスがこれらのガイドラインに対応するために、必要に応じて技術的対策を実現する機能を提供することが求められている。しかしながら、厚生労働省は医療機関等に対しては運用と技術の組み合わせにて対策を行うことを求めているため、必ずしも技術的対策を実現する機能を実装していなくても運用でカバーすることが許されている。医療機関等として施設全体の安全管理を統合的に捕らえてセキュリティマネジメントを行うことを前提としているため、技術的対策と運用的対策のバランスは医療機関のセキュリティポリシーに依存している。したがって、特定の医療機器・ソフトウェアに対してセキュリティに関する基準を設けることは現実的ではない。

JAHIS や JIRA などの医療機器・医療ソフトウェアに関連する工業会においては、医療機関のセキュリティマネジメントの責任者が適切に安全管理を行えるようにするため、医療機器・医療ソフトウェアがどの技術的対策を採用しているか、運用的対策を別途準備する必要があるかなどについて記述した製造業者によるガイドラインに対する適合性の開示説明書を準備することを推奨している。このような理由で、今回の開発ガイドライン検討時には、患者安全に関するリスクマネジメント部分に特化し、セキュリティ要件に関する議論はスコープ外とした。

4. 関連する国際規格

4.1. 国際規格の状況

本開発ガイドラインコンセプト版で、参照している国際規格類の現状について触れる前に、このような規格あるいは規格案が策定されるまでの、国際規格策定の経緯について述べる。

2006年以降の ISO/TC215 Health Informatics で Healthcare System の患者安全に関するリスクマネジメントに関する国際規格の新規提案がされたが、既にソフトウェアが医療機器に含まれていることからダブルスタンダードになるという議論になった。また、医療機器に関しては、これと並行して 2009 年から IEC/SC62A と共に JWG7 が発足し、開発者側のみでなく、ユーザー側を主体としたリスクマネジメントに関する国際規格 IEC 80001-1 の策定が開始された。ただし、後者の IEC 80001-1 については、この報告書では付則に概要を簡単に述べることに留める。

この規格類の策定過程で、医療機器ソフトウェアと医療情報システム間での規格策定の整合を取る必要が生じ、ISO/TC215 WG4 で患者安全に関する国際規格のカバー範囲を調査した技術文書 ISO/TR 17791（現在発行処理中）が策定され、この策定の議論の中から、語句の定義見直しや今後必要な国際規格のロードマップを策定する目的で、2012 年に ISO/TC215 WG4 と JWG7 のメンバーによる Ad Hoc Meeting が立ち上げられた。この Ad Hoc Meeting のアウトプットは 2014 年 10 月に開催予定の ISO/TC215 ベルリン会議での報告を目指している。

また、これと並行して、2011 年には IEC/TC62 のスコープ変更と IEC 62304 の見直し、IEC 82304-1 の新規策定が開始された。特に IEC 82304-1 はそのタイトルを Healthcare Software System から Health Software と変更し、医療分野で使用されるスタンドアロンソフトウェアを対象（規制対象から非規制対象まで含む）とした規格案になっており、現在 2 つの CD 投票が実施され DIS とすることが合意された。これをもとに 2014 年 5 月 ISO/TC215 軽井沢会議とその直前の会議でさらなる検討を行うことになっている。

さらに、IEC 62304 Amd1 は、従来の医療機器ソフトウェアをスコープとし、安全クラス分類及びレガシーソフトの扱いについての改訂を行った。引き続き IEC 62304 Ed.2 の検討を続け、タイトルも Health Software と変更し、また検討母体も JWG3 から JWG7 に移管することを決め、IEC 82304-1 の策定と同じグループで行う予定である。

この二つの医療機器（ヘルス）ソフトウェアライフサイクル国際規格 IEC 62304、ヘルスソフトウェア製品国際規格案 IEC 82304-1、医療機器リスクマネジメント国際規格 ISO 14971 およびそのガイダンスである IEC 80002-1、および品質管理規格 ISO 9001 が、本開発ガイドラインコンセプト版の参照規格となっている。ただし、ISO 9001 の医療機器セクター規格である ISO 13485 については、ソフトウェア製造業者の ISO 9001 重複認証を避けるため品質管理規格として認めることとした。また、ユーザビリティ規格 IEC 62366 は今後重要になると考えられるが、現在改訂中でもあり、検討するにとどめた。

さらに、2013 年規制当局のフォーラムである IMDRF (International Medical Device Regulators Forum)では、医療機器ソフトウェア Medical Device Software を、Software in a Medical Device と Software as a Medical Device (SaMD) の二つに細分化した定義が合意された。

これら多くの国際規格は現在策定中、改訂中を含めて検討が進められており、本ガイドラインの運用を進めるにあたり、採用も含めて検討を続ける必要がある。

5. ソフトウェアのリスクマネジメントの例

5.1. 法規制対象外のヘルスソフトウェアのリスクマネジメント

法規制対象外のヘルスソフトウェアと法規制下の医療機器ソフトウェアを比べるために、血圧計を例に取って考えてみる。家庭用の血圧計で測定した血圧値をスマートフォンやタブレット型のモバイルプラットフォームに無線で転送し、データを管理する法規制対象外のヘルスソフトウェアがあるとするとする。測定結果は、血圧計自体に記憶させたり、利用者が書き写してメモを取ったりすることもできる。一方で血圧計が Wi-Fi やブルートゥースなどの無線通信の手段を備えていれば、モバイルプラットフォーム上の血圧値管理のアプリケーションソフトウェアに血圧データを転送して、管理することができる。

モバイルプラットフォームに転送された血圧値は経時的な変化をグラフで表示させたり、経口薬の種類や量を記録したりすることも簡単にできる。また、食事毎に摂取したカロリーや血糖値や体温などの他の計測値とともにデータを記録することも可能である(図 5-1 参照)。

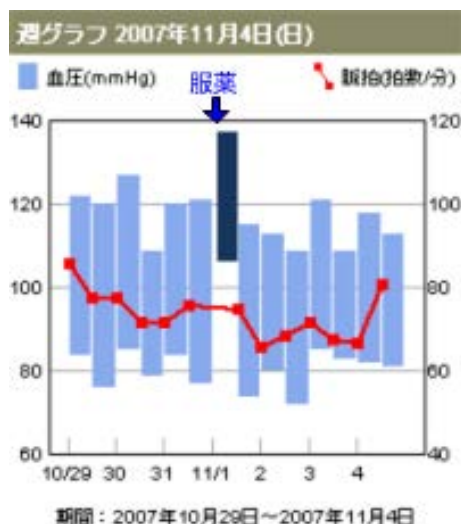


図 5-1 モバイルプラットフォーム上で血圧値を経時的に管理した例

健康に関するデータをこのように管理するアプリケーションソフトウェアは、汎用のコンピューティングプラットフォームとソフトウェアの開発環境があれば、医療に関する専門知識を十分に持ち合わせていなかったとしても開発することができる。また、作ったソフトウェアをインターネット上のネットストアを通じて一般ユーザーに配布したり、販売したりすることも可能である。

一回の血圧測定値や、経口薬の種類や量、血糖値や体温などの一つ一つのデータは、被測定者個人の健康状態を示す情報としての重要性は高くないかもしれないが、測定した日時と一緒に記録し、経時的なデータとしてトレンドグラフ化し、複数の情報が関連づけられたデータセットになると健康状態を示す情報としての重大度は増す。例えば、薬を内服した後など、特定のイベント後に上昇または下降した血圧値のデータは病状の変化、病気の進行の兆しかもしれない。このような患者状態の変化は、通院時に医療機関で測定した一回の血圧測定では気がつかず、自宅において毎日血圧値と他のイベント情報を記録していることで分かることもあるだろう。

そして、血圧値管理のアプリケーションソフトウェアをこのように使った場合、経時データの喪失はソフトウェア利用者にとって不利益となる。これは表 5-1 の B 領域における考慮すべきリスクの一つである。家庭用血圧計による一回一回の血圧値データの意図しない喪失の重大度は低く、リスクは受容できるかもしれないが、数ヶ月間または半年以上記録し続け、かつ、その間何らかの体調の変化があった場合の血圧経時データの意図しない喪失の重大度は低いとは言えないかもしれない。

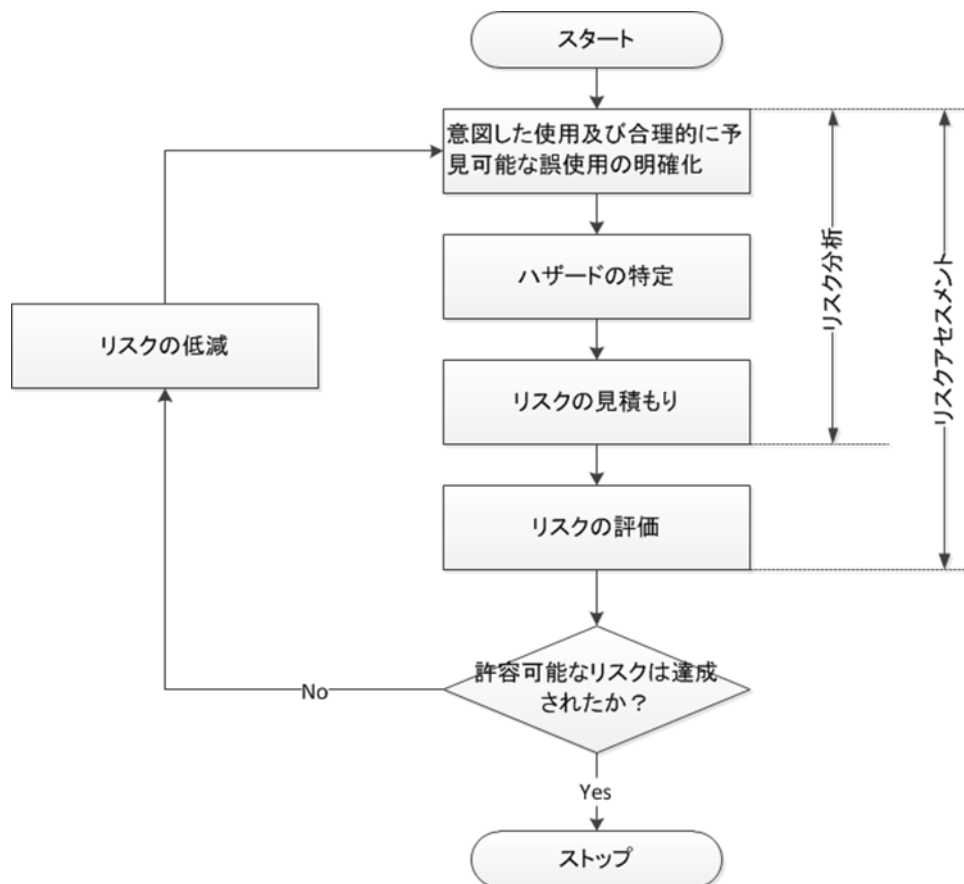
表 5-1 汎用（非医療用）コンピューティングプラットフォーム上で動作するヘルスソフトウェアとその特徴

比較点	C: リスク考慮の必要がない法規制対象外のヘルスソフトウェア	B: リスクの考慮が必要な法規制対象外のヘルスソフトウェア	A: ソフトウェア医療機器 (SaMD: Software as a Medical Device)
健康に関するリスクの有無	健康に関するリスク考慮の必要がないことが明白である。	健康に関する考慮すべきリスクがある。	診断・治療・予防を目的として使用することを意図している。患者リスクがある。
リスク分析	リスク分析の必要がない。 (実施した方がよい)	リスク分析をして、リスクが受容できることを確認することが推奨される。	リスク分析をしてリスクが受容できることを確認しなければいけない。
市販後の障害対応	法的な回収(改修)は求められていない。障害の重大度によっては対処しないと信用を損ねる。	法的な回収(改修)は求められていないが、リスクによっては対処しないと信用を大きく損ねる。	出荷した最後の一台まで回収(改修)が求められる。
障害が発生したときの企業の信用低下の影響	障害の重要度による。	リスクレベルによる。	リスクレベルによるが、多くの場合非常に大きい。
ソフトウェアのライフタイム	短いことが多い。	長い傾向がある。	非常に長い。
ソフトウェア改変の頻度	多い傾向がある。	多い傾向がある。	少ない傾向がある。

医療機器や医療機器ソフトウェアの開発においては、製品開発の上流工程において、リスク分析を行い意図した使用に基づいて想定できるハザードを洗い出した上で、対策を立て、リスクが受容できるかどうかを判断する。これがリスクアセスメントであり、リスクマネジメントの活動である（図 5-2 参照）。

血圧値を経時的に記録するアプリケーションソフトウェアであれば、サービスの提供者がデータをクラウドサーバに定期的に保存したり、ユーザー自身にバックアップを促したりするリスクコントロール対策が必要となるかもしれない。また、血圧値のデータを記録するときの時間はソフトウェアの内部では世界時間を使い、表示するときには現地時間を使

うようにしないとトレンドグラフの時間軸の表示がおかしくなる可能性もある。こういったハザード、故障状態は無数に存在する。そのため、これまで市場には存在しなかったアプリケーションソフトウェアの開発者が、ソフトウェアを一度も市場に出していない状況において、未来に発生しうるハザードを事前にすべて洗い出すことは難しい。リスク分析、ハザード分析は開発当初、使用環境を予測して実施した分析結果を保持し、市場で障害が発生したら、その障害情報をインプットとしてリスク分析に追加し、必要があれば新たな対策を追加する。これが医療機器や医療機器ソフトウェアに求められているリスクマネジメントの反復プロセスの手法である（図 5-2 参照）。



リスクアセスメント及び低減の反復プロセス

図 5-2 リスクアセスメント及び低減の反復プロセス

この方法は、業界自主基準を適用する表 5-1 の B 領域のソフトウェアにも有効であると考えられる。汎用のコンピューティングプラットフォーム上で動作するソフトウェアはインターネット回線を使った迅速なアップデートも可能であるため、市場で発生した障害に対するリスク分析をすばやく実施し、必要なリスク対策を施したアップデート用のソフトウェアを配布することで、利用者の信頼を得ることも可能である。ただし、この場合、ソ

ソフトウェアのアップデートを急ぐあまり、すでに実装してあったリスクコントロール手段を壊してしまうような、ソフトウェアの変更を行ってしまうと、迅速なアップデートが逆効果となってしまう。したがって、ソフトウェア出荷後の変更管理や構成管理は重要であり、それらの管理要求が業界自主基準においても求められる。

5.2. 医療機器ソフトウェアの事例

法規制下の医療機器ソフトウェアの事例を、血圧測定を例にとって考察してみる。医療機関内で使用される自動循環型の非観血血圧測定機器は IEC 60601-2-30 の規格に適合することが求められる。

IEC 60601-2-30 Medical electrical equipment – Part 2-30:

Particular requirements for the safety, including essential performance, of automatic cycling non-invasive blood pressure monitoring equipment

自動循環型の非観血血圧測定器とは、測定方法は家庭用の血圧計と同じように上腕にカフを巻いて血圧を測定するのだが、看護師や医師が事前に設定した間隔（例えば、1分、5分、10分、30分など）で自動的に血圧を測定し続ける機能を持った血圧計のことである。家庭用の血圧計が一回の測定しかできないのに対し、自動循環型の血圧計は患者のそばに医師や看護師がいなくとも、血圧を測定することができる。非観血で血圧が測定できるため、手術中に自動循環型の血圧計を使って例えば1分や2分間隔といった短い時間間隔で血圧を測定することもある。

このような自動循環型の血圧計は意識のない患者に対して、一定の間隔（例えば30分など）で測定した血圧値を、ナースステーションのセントラルモニタにネットワークを通して送り、異変があればアラームにより医療従事者に知らせるという使い方をすることがある。

この場合のハザード、危険状態とは、医師や看護師が患者の近くにいないときに意図せずカフに300mmHg以上の圧力がかかったり、15mmHg以上の圧力が長時間かかり続けたりすることである。機器をソフトウェアで制御している場合、ソフトウェアの不具合により、そのような状態が発生する危険がある。そこで、IEC 60601-2-30では、このような危険状態の対策として、測定系とは別に独立した安全用の圧力計測サブシステムを設け、異常を察知したときには電磁弁を大気圧に開放することを規格要求にしている（図5-3参照）。

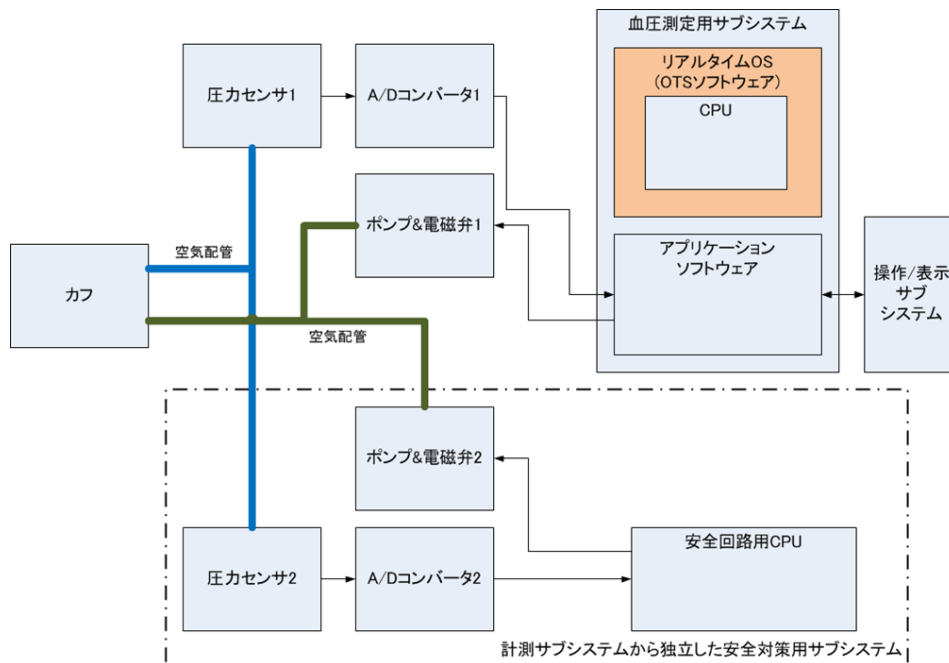


図 5-3 自動循環型の非観血血圧測定機器のブロック図の例

また、電源供給の中断時には「電源が復旧したとき、装置は電源中断前と同じ操作モードを継続しなければならない」という要求がある。これは、停電などで電源供給が一時的に中断して、そのときに自動循環で血圧を測定していた場合、電源が復帰したときに装置がリセットされても自動循環の血圧測定を継続することを求めている。実際にこの規格要求を実現するためには、バックアップ用のバッテリーを標準装備するか、不揮発性のメモリに現在の動作モードを書き込んでおき、電源投入時にその動作モードの値を見ることで、継続すべき操作モードが何であるかを知る必要がある。

IEC 60601-2-30 がこれらの要求を求めるのは、このような安全対策を行わなければ患者の上腕に巻いたカフに高圧がかかり続け、患者の腕が壊死してしまうリスクが想定されるからである。商用電源で使用できる家庭用の血圧計のソフトウェアを変更して、自動循環測定機能を持たせた血圧計にすることは簡単にできる。この場合、血圧計の外側からは、IEC 60601-2-30 の規格要求を満たした血圧計かどうかは分からないであろう。

医療機器及び医療機器ソフトウェアと、法規制対象外のヘルスソフトウェアの違いは、意図した使用 (Intended Use) と意図した使用から推定されるリスクとそこから求められるリスク対策のレベルの違いにある。

これらの違いは、機器やソフトウェアの利用者からは簡単には判断できないことが多い。したがって、開発するソフトウェアに何らかのリスクが想定される場合においては、そのリスクを分析し、製品がリスクを受容できる、または組織が障害発生時に迅速に対応できる状態になっていることを示す指標があるとよい。

5.3. リスクマネジメントと品質マネジメントの相違

ソフトウェアの品質論は、1960年代のZD (Zero Defect)運動に始まり、不良を無くすことが、究極的な品質の実現であるとする経験主義的色彩の濃い統計的品質管理が行われてきた。その後、ソフトウェアの規模や複雑度の増加に伴い「ソフトウェア開発において良いプロセスが実践されているからこそ、良い品質が生み出される」と考えるプロセス重視の品質論が主流になる。

プロセス重視の品質論は1970年代以降個々の理論の不備を修正しながら今日まで発展し続けており、その枠組みは強固である。しかしながら、「なぜ、良いプロセスが実践されていることによって、悪い品質のソフトウェアが開発される可能性を低下させることができるのか」という経験主義者から提示される疑問に完全に答え切れていない事実も存在する。

ISO/IEC 12207:2008 (JIS X 060:2012)は、国際標準化機構(ISO)によるソフトウェアのライフサイクル（開発プロセス）全般についての標準である。なお、IEC 62304:2006 (JIS T 2304:2012)は医療機器ソフトウェアのライフサイクルプロセス規格である。ISO/IEC 12207とIEC 62304の最大の相違点は、リスクマネジメントに対する考え方の違いである。IEC 62304はISO 14971:2007 (JIS T 14971:2012)医療機器-リスクマネジメントの医療機器への適用を引用規格としており、適用を義務づけている。また、IEC 62304のプロセスの一つとしてソフトウェアリスクマネジメントプロセスも設けている。IEC 62304やISO 14971が言うリスクとは、安全を実現するために特定が必要なものであり、ISO/IEC Guide 51: 1999 (JIS Z 8051 : 2004)やISO/IEC Guide 63:2012 Guide to the development and inclusion of safety aspects in International Standards for medical devicesにおいて「安全(safety)は受容できないリスクがないこと」と定義されている。すなわち、IEC 62304では医療機器ソフトウェアとして想定される安全面でのリスクを特定し、リスクに対する対策を施すことによって受容できないリスクがないことの確認が要求されている。ISO/IEC 12207は安全に焦点を当てたプロセス規格ではないため、安全面でのリスクの特定とリスク対策、リスク受容の確認の要求がない。

安全設計の観点から考えると、ソフトウェア品質論における初期の考え方であるZD (Zero Defect)運動は、図5-4の個別最適の発想であるフォールト・アボイダンスに相当する。フォールト・アボイダンスは個々の構成要素の信頼性を高めることで安全性を確保しようとする設計思想であり、構成要素の故障やバグを認めない考え方である。フォールト・アボイダンスの考え方を使った個別最適の積み重ねによる安全の確保は大規模・複雑化したソフトウェアシステムでは実現が難しい。一方で、IEC 62304やISO 14971によるリスクマネジメントの考え方は、図5-4の「フェール・セーフ」「フォールト・トレランス」「エラー・プルーフ（フール・プルーフ）」といった全体最適の発想に近い。ソフトウェアの規模が増大し、複雑化した医療機器ソフトウェアやヘルスソフトウェアの安全確保には、これらの全体最適のアプローチが有効であると考えられる。なぜなら、ソフトウェアシステムの構成要素である個々の部品（モジュール）の信頼性を高めることに成功したとしても、それらを結合したことから発生する問題や、ネットワークを介した他のソフトウェアとの相互作用

用から発生する障害、ソフトウェアのたった一行の変更がシステム全体にもたらす影響と安全の侵害を完全には排除できないからである。したがって、ソフトウェアの個々のモジュールは必ずしも完全ではないという前提に立ち、ソフトウェアシステムとしてどのようなリスクが存在するのかを分析し、それらのリスクに対してハードウェアを含めた対策を講じ、対策実施の確認することによってシステムの安全を確保することが求められる。この方法は医療機器ソフトウェアに要求されているリスクマネジメントの手法であるが、法規制対象外のヘルスソフトウェアにおいても有効であると考えられる。想定されるリスク、確保すべきリスクの重大度は医療機器ソフトウェアに比べて小さいとはいえ、考慮すべきリスクがある以上、リスクマネジメントを実施することで、その取り組みが法規制対象外のヘルスソフトウェアの利用者の安心につなげることができる。

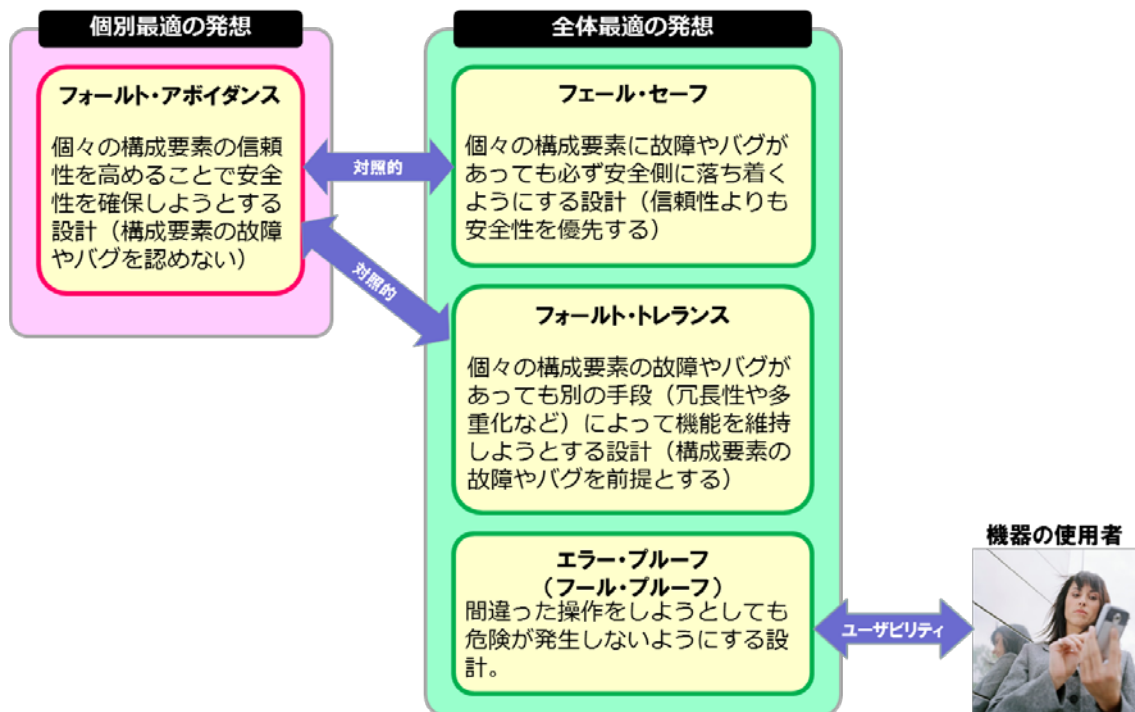


図 5-4 安全設計の分類（安全設計の基本概念，向殿 政男（監修）参照）

6. ガイドラインの検討過程

6.1. 第1回開発 WG 委員会 概要

- 1) 開催日時 平成 25 年 9 月 12 日（木曜日）16:00～18:00
- 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（敬称略、順不同）

<委員>

楠岡英雄、岡田美保子、土居篤博、中野壮陸、橋詰明英、服部徹、平井正明
古川浩、横井英人、蔭地謙作（大竹正規代理）

<オブザーバー>

経済産業省：覚道崇文、山田裕介、中川琢磨
国立医薬品食品衛生研究所：梅村浩之、中岡竜介
医薬品医療機器総合機構：今川邦樹
日本画像医療システム工業会：名波昌治、伊藤幸雄
電子情報技術産業協会：酒井由夫
保健医療福祉情報システム工業会：真野誠

<開発 WG 事務局>

鎮西清行、坂無英徳、鷲尾利克、安野理恵

4) 配付資料

- 資料 1 : 委員等名簿
資料 2 : 医療機器ガイドライン事業について
資料 3 : 医療用ソフトウェアについての検討体制
資料 4 : IEC62304、IEC82304 等の審議、標準化(TC62 等)の動向（平井委員提供）
参考資料 1 : 平成 24 年度医療用ソフトウェアに関する研究会のまとめ
参考資料 2 : 平成 25 年度第 1 回医療用ソフトウェアに関する研究会 議事要旨

5) 議事

- 座長の選出
 - 経済産業省と事務局とで協議して楠岡委員に座長を依頼することになった経緯について事務局から説明が行われ、全委員に了承された。
 - 各委員が自己紹介を行った。
- 経緯等の説明
 - 「医療機器開発ガイドライン事業」の概要について、事務局が資料 2 に基づいて説明した。
 - 「医療用ソフトウェアに関する研究会」における検討状況について、経済産業省より、資料 3 と参考資料に基づいて説明がなされた。
 - 厚労科研「医療機器に関する単体プログラムの薬事規制の在り方に関する研究」について、中野委員より検討状況等に関する報告が行われた。

- 医療用ソフトウェアの開発や保守に関する国際規格や規格開発の動向について、資料4に基づいて平井委員が解説した。
- 本年度の進め方の検討
 - 検討スケジュールに関する事務局案や、業界団体や関連委員会における検討状況等について、事務局が説明を行った。
 - 議論の方向性について5つの例が事務局より提示され、それらについて議論が交わされた。
 - ガイドライン策定へ向けた調査・検討に関する各委員の役割分担の案について、楠岡座長と事務局で検討することとなった。
- その他
 - 次回委員会の開催日時について、事務局が日程調整することとなった。

6.2. 第2回開発WG委員会 概要

- 1) 開催日時 平成25年11月29日(金曜日) 14:00~16:00
- 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(敬称略、順不同)

<委員>

楠岡英雄、岡田美保子、土居篤博、橋詰明英、服部徹、平井正明、古川浩、横井英人、大竹正規

<オブザーバー>

経済産業省：山田裕介

国立医薬品食品衛生研究所：中岡竜介

医薬品医療機器総合機構：今川邦樹

一般社団法人 日本画像医療システム工業会：名波昌治、伊藤幸雄

一般社団法人 電子情報技術産業協会：酒井由夫

一般社団法人 保健医療福祉情報システム工業会：真野誠

<開発WG事務局>

鎮西清行、坂無英徳、安野理恵

4) 配付資料

- 資料1 : 前回議事概要(案)
- 資料2-1 : Software Validationに関する国際規格文献(JEITA調べ)
- 資料2-2 : ヘルスソフトウェア開発ガイドライン(案) JEITA rev. 0.40
- 資料2-3 : ガイドライン案 補足説明資料
- 資料2-4 : IEC 62304 / ISO 12207 と本ガイドラインとの参照関係
- 資料2-5 : 医療用ソフトウェアに関する学術文献(JEITA調べ)
- 資料3 : バリデーションに関するコンティニューア見解
- 資料4 : ソフトウェア関連ガイダンス類(事務局)

参考資料 1 : 第 2 回医療用ソフトウェア研究会 資料 2 (非公開、WG 委員限り)

5) 議事

- ガイドライン作業案の報告
 - 「ヘルスソフトウェア開発ガイドライン」(案) rev. 0.40 につき、説明された。
 - 工業会の合意の取れた案ではない。WG 委員有志の私案的。
 - 品質マネジメント、リスクマネジメント、開発ライフサイクル、バリデーションについて、医療機器あるいはヘルスケアの関連規格などを参考に適用可能な部分を集めたもの。
 - 非医療機器ソフトが対象。どこまで非医療側に広げるかは、今後検討。
 - 「ヘルスソフトウェア」という題名をつけたが、その定義については検討中。規格等でも流動的。
 - リスクマネジメントは、新規参入ハードルを高くしすぎないために、市販後対策に重点を置いたものとした。
 - 品質マネジメントとリスクマネジメント（安全のためのマネジメント）の相違につき、第三章で述べている。
 - 例として、若干のソフト実例にこのガイドライン案を適合させた。その結果、リスクマネジメントは 14971 流ではないがそれに近いことは検討されていたこと、意図する使用目的等の規定が明確でないなどの特徴がわかった。
 - 汎用ソフトの開発からこの分野に新規参入しようとする者の課題の一つは、想定する使用者、想定する健康状態、想定する効果を明確に規定しないまま製品企画、開発を進めることがあること。
- 総合討議
 - 対象とするソフトウェアの範囲について：当面は、医療機器ではないが不具合により健康への影響が予想されるソフトウェア（グリーン部分）に限定する
 - 不具合報告は消費者庁へ。PACS など「設備」に相当する場合は消費者庁の管轄でない可能性がある。
 - 製造物責任法は、無体物たるソフトウェアには適用されないが、民法責任は問えるとの見解がある。
- まとめ方について
 - 本ガイドラインの使い方、広報普及については、研究会にて検討する。
 - WG の成果報告書も必要であることから、ガイドライン理解に必要な背景などについて、報告書で言及する。
- 次回
 - 平成 26 年 1 月 16 日 10:00-12:00

6.3. 第3回開発 WG 委員会 概要

- 1) 開催日時 平成 26 年 1 月 16 日（木曜日）10:00～12:00
- 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（敬称略、順不同）

<委員>

楠岡英雄、中野壮陸、土居篤博、橋詰明英、服部徹、平井正明、古川浩、大竹正規

<オブザーバー>

経済産業省：山田裕介、中川琢磨、古谷全都

医薬品医療機器総合機構：今川邦樹

国立医薬品食品衛生研究所：中岡竜介

一般社団法人 日本画像医療システム工業会：名波昌治、伊藤幸雄

一般社団法人 電子情報技術産業協会：酒井由夫

一般社団法人 保健医療福祉情報システム工業会：真野誠

<開発 WG 事務局>

鎮西清行、坂無英徳

4) 配付資料

- 資料 1 : 前回議事概要（案）
- 資料 2 : 医療用ソフトウェア分野 医療用ソフトウェア開発ガイドライン 2013、2014 年 1 月 13 日（案）
- 資料 3 : 医療用ソフトウェア分野 医療用ソフトウェア開発ガイドライン 2013、事業成果報告書 2014 年 1 月 13 日（案）
- 参考資料 1 : ヘルスソフトウェアに対するリスクマネジメントの事例（非公開資料）

5) 議事

- ガイドラインの方向性
 - 本 WG は、ガイドライン案のコンセプトを提案することとした。
 - ガイドライン案の名称についても、WG 名のみでは適用範囲について誤解を生む虞が指摘され、これを受けて名称についても再検討することとなった。
 - 本ガイドラインが法規制の範囲外のソフトウェアを対象としていることを再確認した。
- ガイドライン案検討
 - 資料 2 と参考資料 1 にもとづき議論した。
 - ガイドラインの使い方、教育については、報告書で扱う。
 - 参考資料 1 は具体的にどのような事象が問題となるのかをイメージできるので有用だが、現段階では扱いは未定。
 - 規格の参照からでなく、まず何をやるのが望まれており、それに関連する規格として ISO14971 等を参照できるという順番が良い。
 - 製品レベルの品質マネジメント(ISO25000 系)は取り入れない。

- 記載については引き続き検討する。
- その他
 - 「ヘルスソフトウェア」の定義は AHG の議論を待つ。
 - 業界自主基準やトレーニングの計画を考えると、今夏までにガイドラインを公表することを目指す。
 - 今回までの議論を元に、報告書の構成案を事務局が作成して今月末を目処に呈示する。
- 次回開催日程
 - 平成 26 年 2 月 24 日（月）16:00-18:00

6.4. 第 4 回開発 WG 委員会 概要

- 1) 開催日時 平成 26 年 2 月 24 日（月曜日）16:00～18:00
- 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（敬称略、順不同）

<委員>

楠岡英雄、岡田美保子、土居篤博、橋詰明英、平井正明、古川浩、横井英人、中野壯陸、大竹正規

<オブザーバー>

経済産業省：山田裕介、中川琢磨

国立医薬品食品衛生研究所：中岡竜介

医薬品医療機器総合機構：今川邦樹

一般社団法人 日本画像医療システム工業会：名波昌治、伊藤幸雄

一般社団法人 電子情報技術産業協会：酒井由夫

一般社団法人 保健医療福祉情報システム工業会：真野誠

<開発 WG 事務局>

鎮西清行、坂無英徳

4) 配付資料

- 資料 0 : 委員等名簿（H26/02 現在）
- 資料 1 : 前回議事概要（案）
- 資料 2 : 医療用ソフトウェア分野 法規制対象外のヘルスソフトウェア開発ガイドライン 2013（平成 2014 年 2 月 19 日（案））
- 資料 3 : 報告書骨子案
- 資料 4 : 次世代医療機器評価指標検討会／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会 合同検討会 平成 25 年度活動報告資料案

5) 議事

- ガイドライン案の検討
 - 資料 2 を用いてガイドライン作業案について説明が行われた。主なコメント

や質疑応答は下記の通り：

- ヘルスソフトウェアの定義が§3 における記載で充分であるかどうかについて議論の余地が残っているが、国際規格も医薬品医療機器等法の下位法令も確定されていないので、本年度末時点の状況に基づいて記載すべき。
- 本文書を雛形として策定される業界自主ガイドラインへ向けて、今後の国際規格の動向等に対応すべく定期的に見直しを諮ることを要請すべき。
- P20 に記載されている IEC 規格について概要説明を追記すべき。
- §2 第二段落の一文目に記
- 載されている内容について、表現を和らげて§1 へと移動させるべき。
- ガイドライン案の今後の取扱いについて
 - 経済産業省および事務局から下記のような説明が行われた：
 - 今年度中に内容を確定する。
 - 今後策定される国際規格に於けるヘルスソフトウェアの定義や、国際規格も医薬品医療機器等法の下位法令に対する著しい齟齬がない限りは、本ガイドラインを改訂しない（業界自主ガイドラインを適宜改訂することで対応する）。
 - 厚生労働省から大きな修正要求があった場合は、事務局と座長が経済産業省と協議しながら対応する。
- ガイドラインのタイトルについて
- 検討の結果、「法規制対象外のヘルスソフトウェア — 開発に関する基本的考え方」とするとの合意を得た。
- 報告書について
 - 資料3に基づいて、報告書の骨子案の内容と執筆分担案について事務局が説明した。検討の結果、構成および担当が決まり、各委員に対して3月20日(木)までに事務局で担当箇所の文案を送付することが要請された：
- 合同検討会について

資料4に基づいて、合同検討会における説明方針や内容について事務局から説明が行われた。

7. ガイドラインの検討結果

法規制対象外のヘルスソフトウェア — 開発に関する基本的考え方
開発ガイドライン 2013（案）

本開発ガイドラインは、経済産業省ホームページに公表されております。
下記 URL をご参照ください。

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

1. 序文

1.1 目的

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

PDT は、通常の医薬品とは異なり、レーザー光線で励起しないと機能を表さない。部位選択性のある治療法という点ではむしろ放射線療法に近い特徴をもつ。優れた部位選択性を持ちながら、PDT がなかなか拡大しないのは、コンビネーションプロダクト（医薬品と医療機器の組合せ製品）である点も見逃せない。それぞれ、承認に必要な資料を収集する必要がある。がん治療を目指すならば、既存の化学療法、放射線療法、外科的療法との比較試験となる可能性が高く、治験をするならば長期間のフォローアップを要する高コストな試験になる可能性がある。企業間の連携を要することも製品化を難しくする。PDT については、現在のところ、光感受性物質（医薬品）とレーザー光源とその周辺機器（医療機器）のそれぞれが相手方を特定する承認が必要である。これは、製薬企業と機器企業が合意して協力して申請準備等を進めねばならないことを意味する。規模、業態、収益構造がことなる企業が長期間にわたって共同開発、共同申請、共同販売戦略を維持しなければならないことは、申請ロジックを構築することとは異なる困難がある。

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

PDT は機能発現の機序も非常にユニークである。光感受性物質は、レーザーのエネルギーで励起されたのち、そのエネルギーにより酸素分子を一重項酸素に変化させ、この一重項酸素が細胞に対して作用する。治療機序の一連のプロセスの相当部分が、物理プロセスとしてモデル化でき、このため、PDT に関しては数値シミュレーションが研究されている。

本ワーキンググループ（以下、本 WG）は、こういった状況を踏まえて、PDT の製品化・産業化を目指した研究開発の迅速化・効率化のための開発ガイドラインを策定することを目的として設置された。

2. 対象とする機器

本 WG では、PDT 機器を対象とする開発ガイドラインを策定する。PDT はコンビネーションプロダクトであることから、光感受性物質（医薬品）と PDT 機器（医療機器）の両方を含んでいる。前者については、ポルフィリン系の物質が候補として良く研究されているが、開発上の課題はレーザー照射を安全かつ確実にを行う機器の部分、および照射条件の最適化などプロセス開発にある。

2.1 定義

本年度は定義の詳細検討は行わなかったが、本報告書では暫定的に次の定義をおく。

PDT 機器

PDT に供するレーザー光源と、レーザーを導く光路、照射エネルギー量を規定するタイマー等、不要なレーザー曝露を防止するシャッター等からなる装置

3. 調査事項

3.1 内外動向

内外の PDT 承認状況は下表の通りである

承認国	疾患種類数	疾患種類	承認薬
日本	6	肺癌	Porfimer sodium(1996) Talaporfin sodium(2004)
		食道癌	Porfimer sodium(1996)
		胃癌	Porfimer sodium(1996)
		子宮頸癌/異形成	Porfimer sodium(1996)
		加齢黄斑変性症	Verteporfin(2004)
		悪性脳腫瘍	Talaporfin sodium(2013)
米国	4	食道癌/異形成	Porfimer sodium(1995/2003)
		肺癌	Porfimer sodium(1998)
		加齢黄斑変性症	Verteporfin(2000)
		日光角化症	5-ALA(1999) Methyl-ALA(2004)
欧州	3	頭頸部癌	Temoporfin(2001)
		加齢黄斑変性症	Verteporfin(2000)
		日光角化症	5-ALA(2011)

3.2 in silico 試験

動物試験（非臨床試験）、臨床試験に代わる**第三の試験**として、コンピュータと生体数値モデルを用いたシミュレーションの利用が注目され始めた。

いわゆる in silico 試験（in vivo, in vitro に準じて、計算機上の実験をシリコンの培地と仮想した造語）は、現段階では動物実験やヒト臨床試験を完全に置き換えるところに至っていないが、将来的には少なくとも相当部分を置き換え、また動物実験、ヒト臨床試験の条件の絞り込みに活用されて、評価に要する期間とコストを劇的に圧縮することが予想される。すなわち、医療機器や医薬品の評価手法において過去に比較する者のない破壊的なイノベーションとなる可能性を秘めており、先行者が莫大なメリットを享受する反面、乗り遅れた者は取り返しの付かないハンディを負うことが予想される。

米 FDA では、in silico 試験への取り組みを主導している。根底には動物実験で判った事実をヒトでの現象の予測にどこまで外挿可能か、と言う問題意識がある。「ヒトへの外挿性が明らかでない動物実験の結果を無理矢理外挿するよりは、仮定条件の明確な数値シミュレー

ションでヒトでの現象を予想する方が良い」とする発想が現れても不思議ではない。

2008～2011年 創薬領域で in silico 試験の有用性を検討
2012年 医療機器開発分野でも積極的に in silico 試験導入を開始
2012～2013年 産学連携と、新しい産業振興の観点から国家プロジェクトや公募式ワークショップを積極的に開催

米 FDA では、大学、企業（機器開発）、企業（ソフトウェア会社）を交えたワークショップを短期間に繰り返し開催しており、意見集約と国策への反映について検討を重ねている模様である。

3.3 関連する国際規格

PDT 機器に特化した製品規格、ガイダンス類は存在しない。過去の承認（特に EU での認証）では、一般的な規格を引用している。

IEC 60601-1:2012	医用電気機器の基本的安全性と基本性能；汎用規格
IEC 60601-2-22 Ed. 3.0 b:2007	手術用・化粧用・治療用・診断用レーザー機器の基本的安全性と基本性能に関する特別要項
IEC 60825-1Ed. 2.0 b Cor.1:2008	レーザー製品の安全性 Part 1 機器のクラス分類と要項

そこで、PDT の国際標準の提案を視野に、経済産業省では平成 25 年度から「戦略的国際標準化加速事業」にて「光線力学療法に関する国際標準化」をテーマの一つとして検討を進めている。

4. WG 調査検討過程

4.1 第1回開発 WG 委員会 概要

- 1) 開催日時 平成 26 年 2 月 26 日（水曜日）16:00～18:00
- 2) 開催場所 オフィス東京 地階 S 会議室（東京都中央区京橋 1 丁目 6 番 8 号）
- 3) 出席者（敬称略、順不同）

委員：荒井 恒憲、荒船 龍彦、伊関 洋、伊藤 亜莉沙、川瀬 悠樹、山田 幸生

経済産業省：山田裕介、中川琢磨、福井克樹

国立医薬品食品衛生研究所：葩島由二、植松美幸

新エネルギー・産業技術総合開発機構：田村知章

開発 WG 事務局：鎮西 清行、山下 樹里、鷲尾 利克

4) 配付資料

資料 1 : PDT 機器開発 WG 委員名簿

資料 2 : 事務局資料

資料 3 : 荒船委員資料

資料 4 : 荒井委員資料

資料 5 : 伊関委員資料

資料 6 : 川瀬委員資料

参考資料 1 : 国内における PDT 関連臨床研究・治験（国立保健医療科学院より転載）

参考資料 2 : 国内における上部消化器における Phase II 研究論文

参考資料 3 : 光線力学療法のレギュラトリーサイエンス（JJSLSM 34（2），2013）

5) 議事

- 委員互選により、座長として山田委員を選出した。
- 自己紹介に先立ち、事務局より資料 2 を使って本 WG 設置の経緯、PDT 医療機器の現状及び開発上の課題点等を説明した。
- 荒井委員より、荒井委員が進めている、心筋カテーテルアブレーションへの PDT 応用の開発状況につき解説した。なお、資料 4 は説明に用いた版を後日各委員に配布した。
- 荒船委員より、米国における医療機器の PMA, 510(k) 添付資料への計算シミュレーションの導入に関する FDA の動向につき資料 3 を使って解説された。
- 伊関委員より、悪性脳腫瘍への PDT に関する医師主導治験と PDT 機器等の製造販売承認、学会による施設基準等の検討状況につき資料 5 を使って解説された。
- 川瀬委員より、PDT に関する経済省戦略的国際標準化加速事業での PDT レーザー装置の IEC60601-2-x への NWIP 準備状況につき資料 6 を使って解説された。

- 総合討論により、以下の意見が出された。
 - 重要な課題であり、来年度以降にガイドライン化を本格化すべき。
 - 悪性脳腫瘍に続く PDT のがん治療の適用拡大の医師主導治験などが進んでいるので、それらの専門家を委員に加えるべき。
 - 心筋カテーテルアブレーションは日本発の有望な技術であり、これを早期に臨床研究、治験に導くことが重要。
 - 計算シミュレーションへの対応は、PDT にとどまらない重要課題である。
- 事務局より、合同検討会への対応、今後の報告書作成、来年度以降の進め方等の事務事項を説明し、座長と相談しつつ進めることとした。

5. 参考資料集

国立保険医療科学院臨床研究（試験）情報検索ポータルサイト調べ（2014/02/24）

臨床研究（試験）登録内容

登録日	試験名	対象疾患	進捗状況	実施責任組織
2013/9/4	症候性黄斑部ポリープ状脈絡膜血管症患者を対象にラニズマブ単独療法, 又はラニズマブとベルテポルフィンを用いる光線力学的療法との併用療法による視力に対する有効性を検討する24ヵ月, ランダム化, 二重遮蔽, 第IV相, 多施設共同試験	症候性黄斑部ポリープ状脈絡膜血管症	参加者募集中	ノバルティスファーマ株式会社
2013/6/4	滲出型加齢黄斑変性における照射困難な病変に対する光線力学的療法の変法の長期臨床経過の検討	滲出型加齢黄斑変性	一般募集中	関西医科大学 附属滝井病院
2013/4/3	子宮頸部上皮内腫瘍に対する5-Aminolevulinic Acidを用いた光線力学療法の有用性の検討	子宮頸部上皮内腫瘍	参加者募集終了 試験継続中	名古屋大学医学部
2012/11/1	慢性中心性漿液性脈絡網膜症に対する低照射エネルギー光線力学的療法の有効性と安全性についての検討	慢性中心性漿液性脈絡網膜症	募集前	川崎医科大学 附属病院眼科
2012/11/1	病的近視に伴う脈絡膜新生血管による視力障害を有する患者を対象として, ラニズマブ0.5mgの2種類の異なる用法の有効性及び安全性をベルテポルフィンPDTとの比較により評価する12ヵ月, 第III相, ランダム化, 二重遮蔽, 多施設共同, 実薬対照比較試験	病的近視に伴う脈絡膜新生血管による視力障害	試験終了	ノバルティスファーマ株式会社
2012/10/25	食道癌化学放射線療法後の局所遺残再発例に対するME2906およびPNL6405EPGを用いた光線力学的療法の多施設共同臨床第II相試験	化学放射線療法後の局所遺残再発食道癌患者	参加者募集終了 試験継続中	京都大学医学部 附属病院

2012/8/6	ポリープ状脈絡膜血管症に対するラニビズマブ硝子体注射と光線力学的療法の比較	ポリープ状脈絡膜血管症	試験終了	横浜市立大学 附属市民総合 医療センター
2011/1/8	ポリープ状脈絡膜血管症に対する Ranibizumab 治療に光線力学的療法を併用するタイミングを検討する探索的研究 (富士山スタディ)	ポリープ状脈絡膜血管症	限定募集中	富士山試験グループ
2010/11/15	加齢黄斑変性症に対する抗血管内皮増殖因子抗体および低照射エネルギー光線力学的療法の併用治療	加齢黄斑変性症	限定募集中	山形大学医学部
2010/10/1	食道癌化学放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム (レザフィリン) および PDT 半導体レーザー (PD レーザ) を用いた光線力学療法の第 I/II 相試験	食道癌	一般募集中	京都大学
2005/9/22	食道扁平上皮癌放射線化学療法後の局所遺残再発例に対する光線力学的治療法 (PDT) の第 II 相試験	食道扁平上皮癌	参加者募集中	国立がんセンター東病院
2013/9/14	前立腺全摘除術の外科的切除縁における残存癌検出を目指した 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による蛍光腹腔鏡を用いた術中光力学診断	限局性前立腺癌	一般募集中	広島大学 腎泌尿器科学
2013/6/27	頭頸部癌における 5-アミノレブリン酸投与による光力学診断の有用性に関する研究	頭頸部癌	募集前	高知大学医学部耳鼻咽喉科学講座
2013/5/24	筋層非浸潤膀胱癌について 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) 経口投与による蛍光膀胱鏡を用いた光力学的診断に関する研究	膀胱筋層非浸潤癌	限定募集中	関西医科大学 腎泌尿器外科
2012/10/29	5-アミノレブリン酸による光力学診断を用いた消化器悪性腫瘍の検出	消化器悪性腫瘍	限定募集中	高知大学医学部外科学講座 外科 1
2012/10/15	泌尿器科癌における光力学的診断の有用性に関する研究	泌尿器癌	一般募集中	筑波大学附属 病院腎泌尿器 外科
2012/1/30	5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学診断に関する多施設共同試験	筋層非浸潤性膀胱癌	試験終了	高知大学医学部 附属病院

2010/2/24	根治的前立腺全摘除術の外科的切除縁における残存癌検出を目指した5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光腹腔鏡を用いた術中光力学診断	限局性前立腺癌	一般募集中	高知大学医学部泌尿器科
2008/8/27	5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光学的診断	表在性膀胱癌	参加者募集中	高知大学医学部泌尿器科

V-2 開発ガイドライン普及啓発活動

ガイドラインの普及啓発については、従来から開発ガイドラインの英文化、学会等での講演、解説論文等の執筆等を通して活動してきた。本年度は、より直接的にメッセージを伝える事が可能な、セミナー形式の講演会を計4回開催した。

V-2-1 医療機器ガイドライン活用セミナー

開発ガイドライン等に関するセミナーは、平成23年度に一回開催している。

- 「次世代医療機器開発ガイドライン・評価指標セミナー」
- 日 時 : 2012年1月20日(金) 13:00 ~ 17:30
- 会 場 : 日本教育会館
- 参加者 : 250名(講演者・関係者を含む)
- 内 容 : 両事業の概要、各分野の概説。

参加者に対して実施したアンケート結果は、とても満足+やや満足が回答数のうち71%を占めており、大盛況であったが、参加者からのコメントとして以下を得た。

- 内容が濃厚なので、講演時間を長くするか演題を少なくする等、時間的余裕が欲しい。
- さらに具体的で詳細な講演を聞きたい。

これらのコメントを受けて、本年度のセミナーは次の方針で行うこととした。

- 一つのテーマに絞って話題提供する。
- 一回当たり2~3時間とする。
- 解説テキストを充実させる。セミナー企画、テキスト作成に当たっては、開発WGに検討を依頼すること、担当するWGが活動していない(既にガイドライン策定を終えた)分野の場合は、普及活動のためにWGを組織することもあり得る。
- 同じ話題で複数回開催することも想定する。
- 厚生労働省、国立医薬品食品衛生研究所等とも連携して、次世代医療機器評価指標に関する話題提供も行う。
- 関係学会の後援を得て、必要に応じて学会での広報普及、学会からの話題提供も願います。

その結果、本年度は合計4回のセミナーを開催した。

開催日	開催地	タイトル	受講人数
H25/10/31	つくば	#2 インプラント関連ガイドライン逐条解説	108
□H25/11/01	つくば	#3 再生医療関連ガイドライン逐条解説	63
□H26/01/27	東京	#4 再生医療関連ガイドライン入門解説	168
□H26/01/28	東京	#5 整形インプラントガイドライン解説 「未来を開拓する高生体適合性(カスタムメイド)インプラントの開発を目指して」	221

□

プログラム（敬称略）

医療機器ガイドライン 活用セミナー／#2 インプラント関連ガイドライン逐条解説

日時： 2013年10月31日 15:00～17:00

会場： 産総研つくば（オープンラボ第6会場）

1. 「高齢化社会の到来とガイドライン事業の果たす役割」

産総研ヒューマンライフテクノロジー研究部門 高機能生体材料グループ 上級主任研究員 岡崎 義光

2. 「インプラント分野への新規参入とガイドラインへの期待」

東海部品工業株式会社 代表取締役 盛田延之

3. 「バイオマテリアルの開発戦略とガイドラインへの期待」

オリンパス テルモ バイオマテリアル（株） 代表取締役 小川 哲朗

4. 「インプラント材料評価センターの設立とガイドラインへの期待」

JFEテクノリサーチ株式会社インプラント材料評価センター センター長 小川 厚

医療機器ガイドライン 活用セミナー／#3 再生医療関連ガイドライン逐条解説

日時： 2013年11月01日 10:00～12:00

会場： 産総研つくば（オープンラボ第3会場）

1. 「再生医療の産業化における性能評価ガイドラインの位置づけと必要性」

東京大学大学院 医学系研究科 疾患生命工学センター 教授 牛田多加志

2. 「再生医療の実用化・産業化への取組み～自家培養軟骨開発の経験を踏まえて～」

株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 研究開発部 部長

自家培養軟骨ジャック プロダクトマネージャー 菅原 桂

医療機器ガイドライン 活用セミナー／#4 再生医療関連ガイドライン入門解説

日時： 2014年1月27日（月） 14:00～17:00

会場： ステーションコンファレンス東京 サピアホール（5F）

1. 「ガイドライン事業の概要説明」

経済産業省 山田 裕介

2. 「次世代医療機器評価指標作成事業の概要と今後への期待」

京都大学 東 健太郎

3. 「再生医療に関連する次世代医療機器評価指標の解説」

国立医薬品食品衛生研究所 澤田 留美

4. 「再生医療の実用化・産業化に資する開発ガイドラインの策定」

大阪大学 紀ノ岡 正博

5. 質疑応答

司会 産業技術総合研究所 鎮西 清行・廣瀬 志弘

医療機器ガイドライン 活用セミナー／#5 整形インプラントガイドライン解説

「未来を開拓する高生体適合性（カスタムメイド）インプラントの開発を目指して」

日時：2014年1月28日（火） 12：50－16：45

会場：ステーションコンファレンス東京 サピアホール（5F）

座長：総合東京病院顧問 龍 順之助

1. 「ガイドライン事業の概要説明」

経済産業省 山田 裕介

2. 「審査側からのガイドラインへの期待」

医薬品医療機器総合機構 金田 悠拓

3. 「次世代医療機器の評価指標作成事業の取組」

国立医薬品食品衛生研究所 新見 伸吾

4. 「高齢化社会に伴い急増する高齢者骨折の臨床的動向」

帝京大学 松下 隆

5. 「カスタムメイド骨接合材料の臨床での必要性」

大阪大学整形外科 村瀬 剛

6. 「カスタムメイドインプラントの臨床的必要性および開発のポイントの解説」

日本人工関節研究所 勝呂 徹

7. 「生物学的安全性評価試験の考え方」

日本食品分析センター 勝田 真一

8. 「カスタムメイドインプラントの力学評価のポイントの解説」

産業技術総合研究所 岡崎 義光

9. 「カスタムメイドインプラントの開発動向」

ナカシマメディカル（株） 石坂 春彦

10. 質疑応答及び今後の取組み

司会 勝呂徹、岡崎義光

主催：経済産業省・（独）産業技術総合研究所

共催：厚生労働省・国立医薬品食品衛生研究所（#4, #5）

後援：日本医療機器産業連合会，日本医工ものづくりコモンズ，日本医療機器学会，日本関節病学会，日本機械学会，日本コンピュータ外科学会，再生医療イノベーションフォーラム，日本再生医療学会，日本人工関節学会，日本人工臓器学会，日本整形外科学会，日本生体医工学会，日本内視鏡外科学会，レギュラトリーサイエンス学会（日本整形外科学会は#5のみ）

アンケート結果の解析

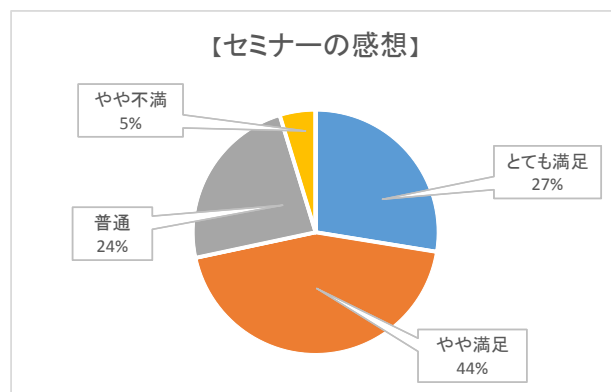
来場者へのアンケートを実施した。第4回「再生医療関連ガイドライン入門解説」および第5回

「整形インプラントガイドライン解説」では、来場者の業種、専門性に関する設問も設けており、これらによる層別解析を進めている。現段階での中間的報告を以下に掲載する。

第4回「再生医療関連ガイドライン入門解説」 127名回答／167名参加

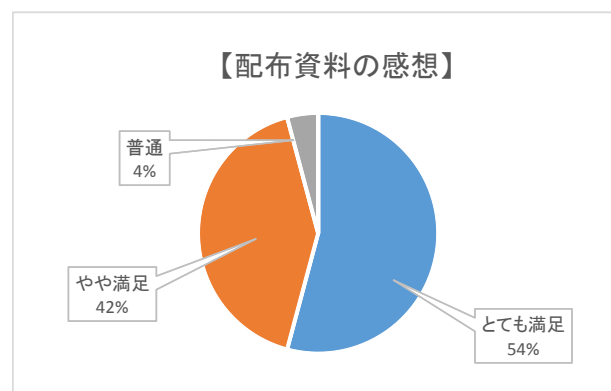
【セミナーの感想について】

感想	回答数(名)
とても満足	35
やや満足	56
普通	30
やや不満	6
不満	0
合計	127



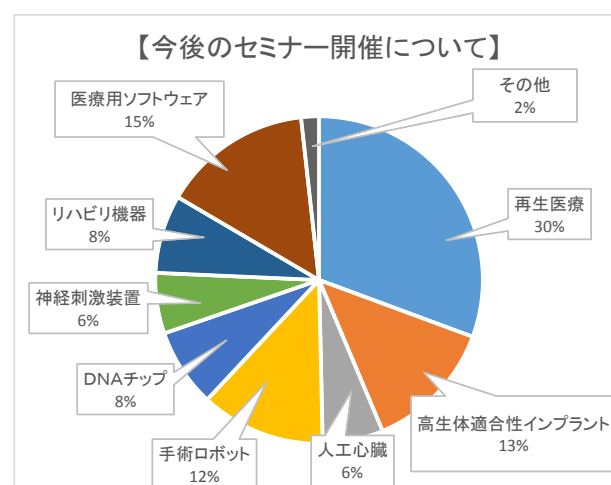
【配布資料について】

感想	回答数(名)
とても満足	13
やや満足	10
普通	1
やや不満	0
不満	0
合計	24



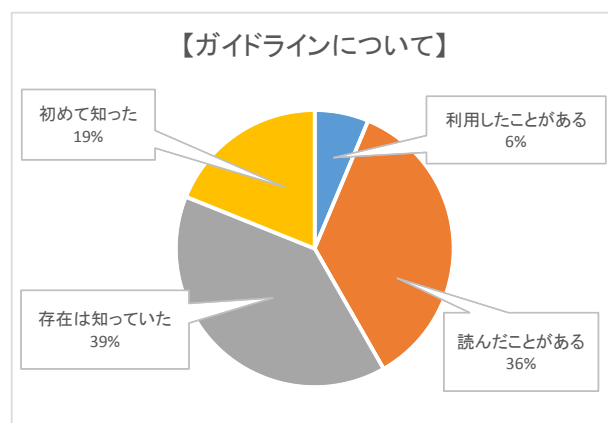
【今後のセミナー開催について】

分野	回答数(名)
再生医療	87
高生体適合性インプラント	37
人工心臓	17
手術ロボット	35
DNAチップ	22
神経刺激装置	17
リハビリ機器	22
医療用ソフトウェア	42
その他	5
合計(複数回答可)	284



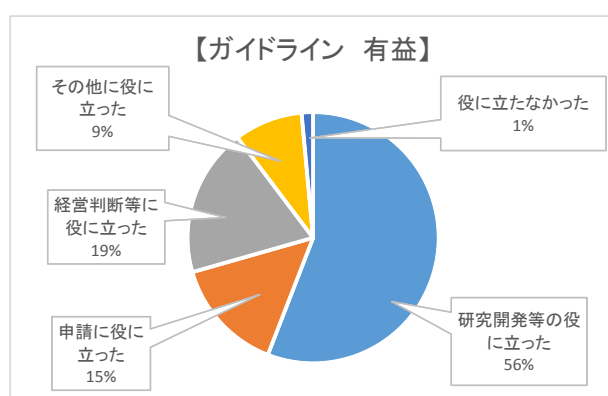
【ガイドラインについて】

感想	回答数(名)
利用したことがある	8
読んだことがある	45
存在は知っていた	50
初めて知った	24
合計	127



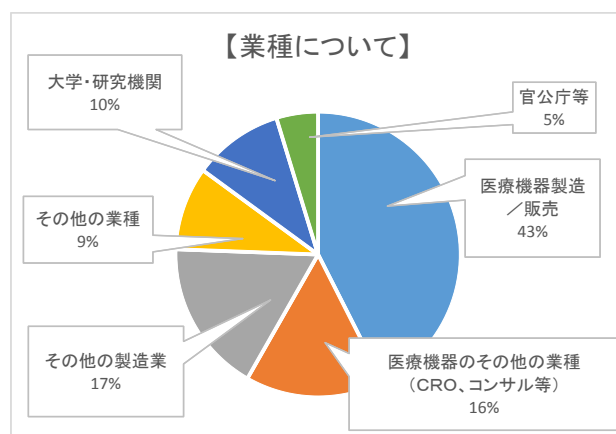
【ガイドライン 有益】

感想	回答数(名)
研究開発等の役に立った	38
申請に役に立った	10
経営判断等に役に立った	13
その他に役に立った	6
役に立たなかった	1
合計(複数回答可)	68



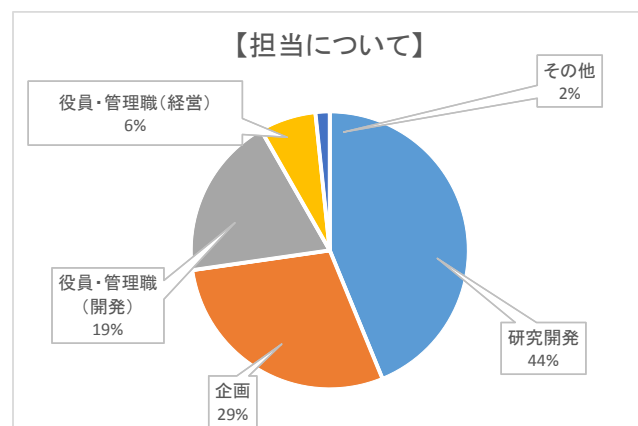
【業種について】

所属	参加者(名)
医療機器製造／販売	54
医療機器のその他の業種 (CRO、コンサル等)	20
その他の製造業	22
その他の業種	12
大学・研究機関	13
官公庁等	6
合計	127



【担当について】

所 属	参加者(名)
研究開発	53
企画	35
役員・管理職(開発)	23
役員・管理職(経営)	8
その他	2
合 計	121



【薬事申請の予定】

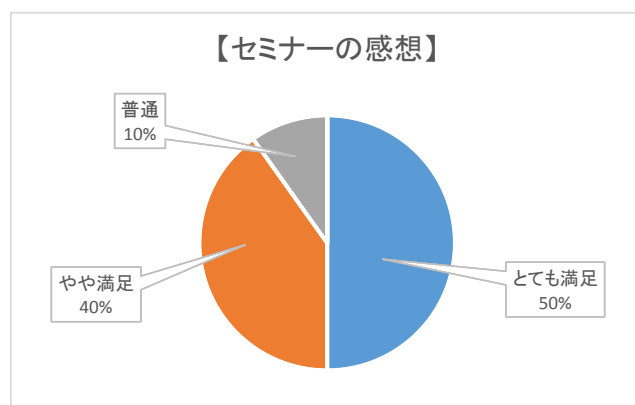
薬事申請の予定	回答数
申請予定の製品がある	13
新医療機器	9
改良医療機器	8
後発医療機器	1
合 計	18

その他コメント

- 製造・設備に関するガイドラインは、もっと簡潔に分かり易く説明してほしい。自動培養装置については、誤解を避けるため本ガイドラインと一線を画した表現にした方がよい。
- 他家細胞についても産業化には重要なツールであり、海外では多くの治験が進んでいる。
- 科学的な評価方法がないために見捨てられたり忘れられた医療機器（技術）の再評価を可能にするガイドライン運用を望みます。
- 臨床サイドから「あれ良かった」等の声があり、シーズ発見、新技術にも繋がると思う。
- 自動化した細胞培養機器が医療機器になるのか不明確な印象を受けた。
- 大変分かり易いセミナーでした。
- 規制や制約のない開発ガイドラインであるので、活用したい。

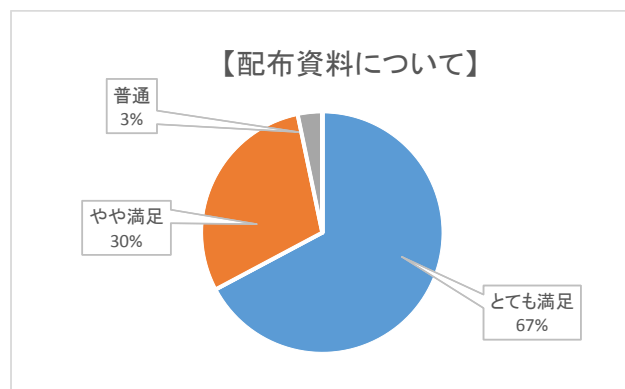
【セミナーの感想について】

感想	回答数(名)
とても満足	61
やや満足	49
普通	12
やや不満	0
不満	0
合計	122



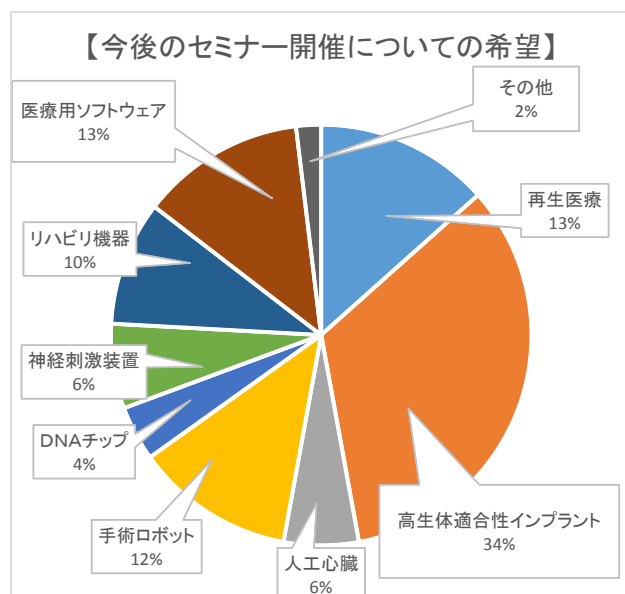
【配布資料について】

感想	回答数(名)
とても満足	82
やや満足	36
普通	4
やや不満	0
不満	0
合計	122



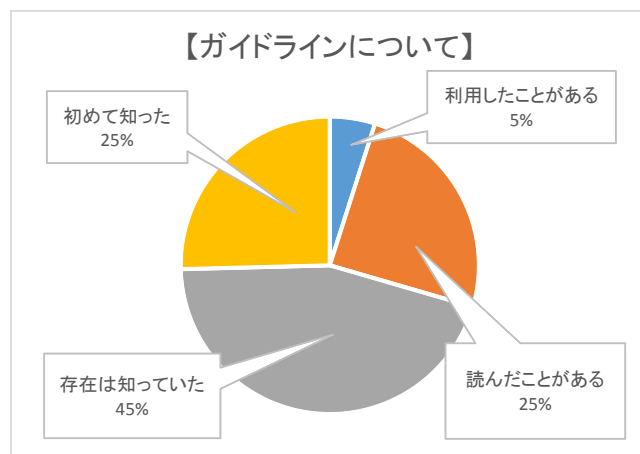
【今後のセミナー開催について】

分野	回答数(名)
再生医療	35
高生体適合性インプラント	88
人工心臓	15
手術ロボット	32
DNAチップ	11
神経刺激装置	17
リハビリ機器	25
医療用ソフトウェア	33
その他	5
合計(複数回答可)	261



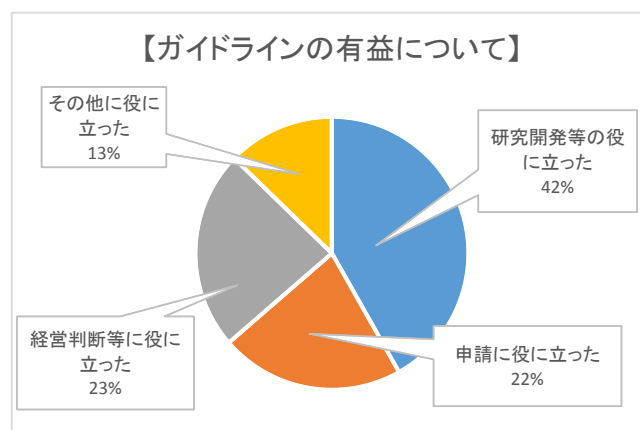
【ガイドラインについて】

感想	回答数(名)
利用したことがある	6
読んだことがある	30
存在は知っていた	55
初めて知った	31
合計	122



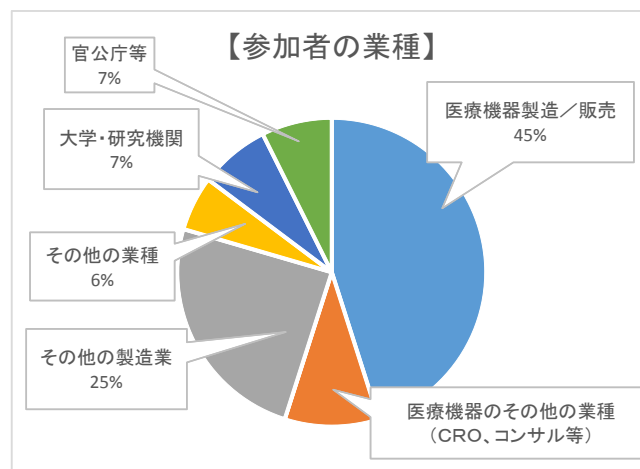
【ガイドライン 有益】

感想	回答数(名)
研究開発等の役に立った	23
申請に役に立った	12
経営判断等に役に立った	13
その他に役に立った	7
役に立たなかった	0
合計(複数回答可)	55



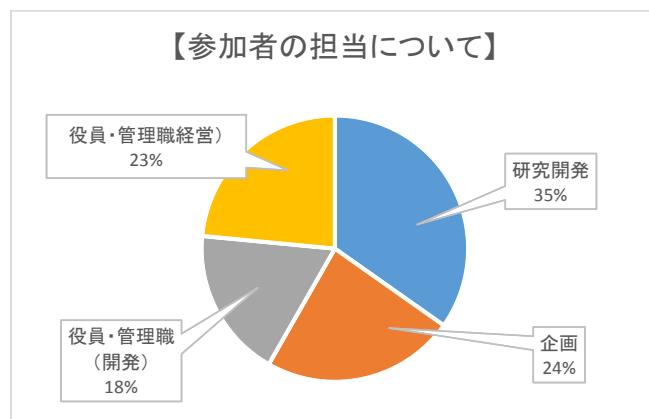
【業種について】

所属	参加者(名)
医療機器製造／販売	55
医療機器のその他の業種 (CRO、コンサル等)	12
その他の製造業	30
その他の業種	7
大学・研究機関	9
官公庁等	9
合計	122



【担当について】

所 属	参加者(名)
研究開発	40
企画	27
役員・管理職(開発)	21
役員・管理職経営)	27
合 計	115



【薬事申請の有無】

薬事申請の予定	回答数
申請予定の製品がある	28
新医療機器	2
改良医療機器	10
後発医療機器	10
未回答	6
合 計	28

その他コメント

- セミナー解説書に未掲載の重要なスライドをWeb等で提供してほしい。
- 引用海外規格については名称、重要用語に日本語訳を付してほしい。
- 医療機器に関連する部材を供給しているメーカーの話が聞きたい。
- 医療機器ガイドラインに関するこれほど多くの内容を無料で聞けたのは有り難い。

V-2-2 テーラーメイド医療用診断機器分野 開発ガイドライン普及活動WG

1. 「テーラーメイド医療用診断機器分野」の概要

テーラーメイド医療用診断機器とは、それぞれの患者の疾病の状態に応じて最適の治療（テーラーメイド医療、あるいは個別化医療）を行うために、形質・体質や疾病の状態に関するデータを科学的手法を用いて取得・分析するための診断機器である。2003年にヒトゲノム計画が終了するとともに「ポストゲノム」時代の医療機器として開発が進んでおり、急速な発展のために、医療機器として必要とされる装置の性能や信頼性に関する基準や判定法などが十分に整備されていないことから、様々な検証や検討が求められている。特に遺伝子情報を用いるテーラーメイド医療用診断機器は、装置の先進性とデータ処理の複雑さや判定の特異性など、様々な点から検討が必要であり、政府や企業単独では十分な検証ができないことから、政府が主導して企業や公的研究機関がコンソーシアムを作って検証を行い、ガイドラインなどの文章化と国際的な標準化を進めている。DNAチップは、遺伝子の形質や発現など様々な重要な情報が得られることから、ヒトゲノム計画とともに開発が進み、診断利用に対して大きな期待がもたれている装置であり、次世代の体外診断薬として開発が精力的に進められている。また、DNAチップに関しても、国際的にはコンソーシアムを作って臨床応用や標準化が進められており、我が国でも薬事申請の動きが見られた平成18年に、経済産業省及び厚生労働省の両省においてそれぞれガイドライン策定事業を開始し、コンソーシアムの設立を視野に入れて、初めて関係企業や研究者を集めたガイドラインの策定のための委員会を設立した。ガイドライン策定事業では、それぞれの省から委託を受けた研究所（経済産業省は産業技術総合研究所、厚生労働省は国立医薬品食品衛生研究所）が、それぞれ開発ガイドライン案、評価指標案という形で提言を出し、それぞれの省で修正・承認を得た後に、経済産業省から開発ガイドライン、厚生労働省から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21～25年度に事業を行い、診断用DNAチップに関するガイドライン（DNAチップ開発ガイドライン）を平成19年5月、平成24年8月、および、平成25年3月に公表した。

本年度は、過去に公表した3つのガイドラインの普及を進めるための活動を目標としてワーキンググループを構成し、委員会を開催して議論を進め、その結果、ガイドラインの解説書案を作成した。

本報告書では、その解説書案（原稿）を掲載するが、十分な検討や必要な情報を付加することで、さらに有用な資料になると考えられる。最終的には、診断用DNAチップ開発企業をはじめとする医薬関連企業や、大学・公的研究機関の技術者・研究者、さらには、薬事審査や標準化の関係者に役立つ資料となることを期待したい。

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

2.1 診断用DNAチップ

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」（薬事法第2条）と定義される。これらの機器はリスク等に応じて、高度管理医療機器（クラス III、IV）、管理医療機器（クラス II）、一般医療機器（クラス I）の4つのクラスに分類されている。新しく開発した医療機器を患者に適用する場合には薬事審査を経なければ「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）」に抵触することになる。薬事の承認審査は、クラスに応じて、第三者認証機関と（独）医薬品医療機器総合機構によって実施されており、機器の形状構造、目的を満たす性能、安全性、臨床データの信頼性や GCP（医薬品の臨床試験の実施の基準）への適合などに関して審査される。

体外診断薬（医薬品医療機器等法では「体外診断用医薬品」）は、医薬品医療機器等法では「専ら疾病の診断に使用されることが目的とされている医薬品のうち、人又は動物の身体に直接使用されることのないものをいう」と定義されており、医療機器規制国際整合化会議（GHTF）の定義では医療機器になるが、日本の医薬品医療機器等法では医薬品扱いになる。ただし、体外診断薬は、医療機器同様の認証制度が導入されているほか、規制は GHTF の定義にあわせて医療機器同様に扱われている。

DNAチップ（DNAマイクロアレイとも呼ばれる）は、検出したい塩基配列のDNAをプローブとして数センチ角の基板の上に数十から数万個のスポットとして格子状に整列させた一種のセンサーで、基板上のDNAと特異的に結合する生物由来のDNAあるいはcDNAを高感度かつハイスループットに検出するためのツールである。検出する対象がゲノム由来DNAの場合、遺伝子型検定（ジェノタイピング）用であり、メッセンジャーRNA由来のcDNAの場合、遺伝子発現解析（プロファイリング）用に大別される。DNAチップは1990年代に米国で開発され、ヒトゲノム計画（1990～2003年）の進行とともに、多くの遺伝子情報を一度に取得できるDNAチップ技術は大きな期待がかけられ、需要が加速度的に膨らんだ。そのため、Affymetrix社など多くのベンチャー企業が設立され、GEヘルスケア社など大手も参入することで、競争的に技術開発と製品化がすすんだ。ヒトゲノム計画終了後のポストゲノム時代には、ゲノム情報を利用した診断や食品や環境などのリスク評価など応用に関する研究開発がすすめられた。開発の対象は、プラットフォーム（DNAチップ基板）及びその作成技術だけでなく、DNA/RNA調製法、検出器などの周辺機器などのアプリケーション開発に至るまで幅広く、プラットフォームにおいてもビーズや繊維など様々なタイプが開発されている。

診断用DNAチップは体外診断薬の一つであり、Roche Diagnostics社（米国）が2003年6月から製造販売を始めた、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チップが最初の例である。米国FDA（食品医薬品局）によると、診断用DNAチップは、低リスクのクラス1の医療機器（medical device）か臨床試験の必要なクラス2の医療機器として取り扱われている。一方、我が国では、「DNAチップを用いた遺伝子型判定用診断薬に関する評価指標」（厚生労働省薬食機発第04040002、平成20年4月4日）によると、DNAチップはクラスIIIの体外診断用医薬品として扱われることになっている（専用の測定・解析装置は

クラス I の医療機器として扱われるとされるが、両者は一体として審査を受けることになると考えられる)。

2.2 本開発ガイドライン事業について

平成 25 年度「医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業」は、経済産業省と厚生労働省が連携して進める「次世代医療機器ガイドライン策定事業」のうちの経済産業省の事業として、経済産業省の委託により独立行政法人産業技術総合研究所が実施した。本事業は平成 17 年度に開始し、これまでに手術ロボット、体外埋め込み型能動型機器（人工心臓）、体内埋め込み型材料（人工関節）、再生医療（細胞シート）、テーラーメイド医療用診断機器（DNA チップ）など 7 つの分野において開発ガイドラインを策定してきた（第 13 回合同検討会参考資料 1）。経済産業省と厚生労働省が連携して「次世代医療機器ガイドライン策定事業」を支援することで、医療機器の開発から臨床導入までを時系列で、企業に対しては円滑な開発を進めるための情報を発信し、審査機関に対しては迅速な審査を進めるための情報を発信することを目標にしている。

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、最終的には、経済産業省から開発ガイドライン、厚生労働省から評価指標として公表される。

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

表1. 「次世代医療機器ガイドライン策定事業」(テーラーメイド医療用診断機器分野)の成果

(1~3は経産省開発ガイドライン、4~5は厚労省評価指標、6~7は標準仕様書原案)

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

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

表2. 診断用DNAチップ

遺伝子型判定用DNAチップ

- ・ 遺伝子型判定を行うDNAチップ
- ・ 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などに利用

(例) **AmpliChip CYP450 (Roche Diagnostics 社)**

- ・ 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、2009年5月12日に承認

クリニチップ HPV (第一化学薬品、東芝、東芝ホクト電子)

- ・ ヒトパピローマウイルス型判別用DNAチップ、2009年7月に承認

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
- ・ 経過判定など何度も使用する
- ・ IVDMI A (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有効

(例) **MammaPrint (オランダ、Agendia 社)**

- ・ 70 遺伝子の発現解析により乳がんの転移・再発リスクを判定、FDA承認 (2007年2月)

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、FDA承認 (2008年7月31日)

我が国においても薬事申請の動きがみられたことから、平成18年度に本事業を開始し、各学会、企業、大学・公的研究機関を代表する合計7名の委員による検討の成果として開発ガイドライン案を策定し、合同検討会と経済産業省の承認を経て、平成19年5月に「DNAチップ開発

ガイドライン2007-遺伝子型（ジェノタイピング）検定用DNAチップに関して-」の公表に至った。

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。

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IVDMI A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2012[改訂版]」を策定した。

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

本年度（平成25年度）は、さらに新しい普及活動を検討すべく、普及活動ワーキンググループを構成し、2回の委員会を開催することで、上記の「開発ガイドライン策定事業の目的」の(2)項に記したように、「円滑な開発や承認申請を可能とする手引き（手引き書、解説書）を提示」するために手引書・解説書の作成を行った。

2.3 診断用DNAチップの開発と国際標準化動向

診断用DNAチップは、表2にまとめたように遺伝子型判定用DNAチップと遺伝子発現解析用DNAチップに分けられる。遺伝子型判定用DNAチップは、日本でも「クリニチップ HPV」など薬事承認例があるが、一方、遺伝子発現解析用DNAチップは米国ではMammaPrintなど数例のFDA承認例があるが、我が国ではまだ申請例はない。しかし、委託調査で明らかになったように、現在、遺伝子発現解析用DNAチップを開発している企業は複数あり、多くは診断利用を進めている（図1.「DNAチップ開発状況の一例」）。したがって、遺伝子発現解析用DNAチップに関する開発ガイドラインは役立つものと期待できる。

図1. 「DNAチップ開発状況の一例」(バイオチップコンソーシアム委託調査 2012)

DNAチップ開発状況の一例(2012年10月現在)			JMAC Japan MicroArray Consortium
企業	区分	用途	備考
東芝	医療用	感染症診断用、薬効・副作用判定用、疾病早期・予後診断用	ジェネライザー電流検出型
	産業向け	バイオテロ対策用、食品検査用、個人認証用チップ	ジェネライザー電流検出型
東洋製罐	産業向け	人体および食品に悪影響を及ぼす施設環境中の主要なカビや菌の検出用途 食品の食中毒菌検査用途	GENOGATE(ジェノゲート) ジーンシリコン 蛍光検出型
東洋鋼鈹	医療用	診断用チップ開発中	
東レ	研究用	ヒト全遺伝子型DNAチップ 消化器がん研究用チップ microRNA研究用DNAチップ 等	3D-Gene® 蛍光検出型
三菱レイヨン	研究用	皮膚、美白、食品感受性評価、酸化ストレス、免疫、メタボリック、アレルギー、マイクロRNA 等	GenoPal® 繊維型DNAチップ 蛍光検出型

一方で、診断用DNAチップの国際標準化の動きは、開発にも影響することから注目する必要がある。以下に、委員による情報提供や委託調査などで明らかになった動向をまとめる。

【DNA チップ開発動向】

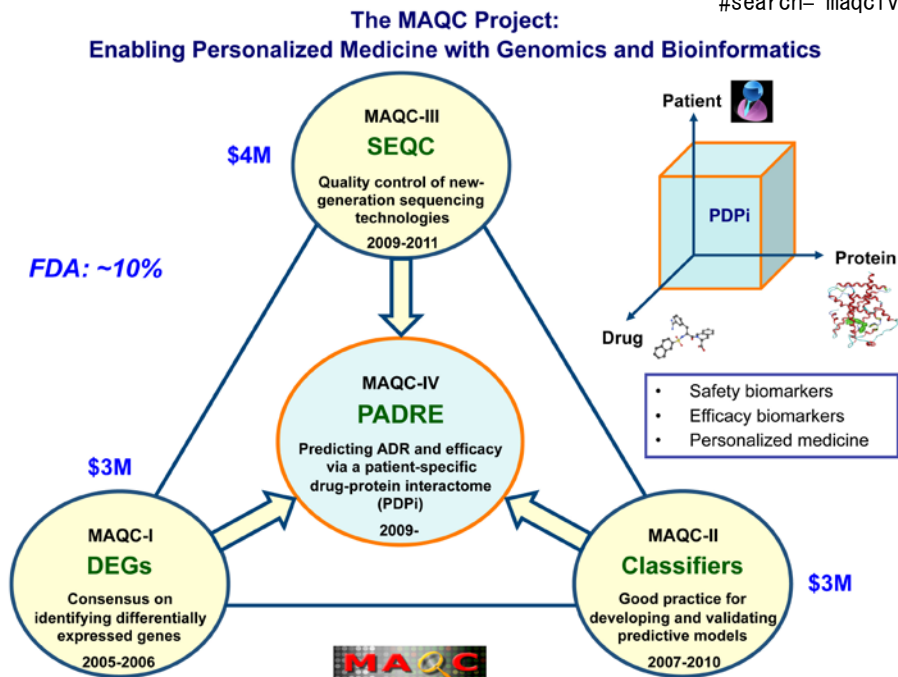
研究用DNAチップの国際市場は、Affymetrix社、アジレント・テクノロジー社、Illumina社の3つの米国企業によって、それぞれ43.3%、27.3%、25.1%、合計95.7%が占められている(富士経済、2011 バイオビジネス市場より引用)。米Affymetrix社の「Axiome エキソーム・ジェノタイピング・アレイ」、Roche Diagnostics社の「ニンブルジェンHD4 CGHアレイ」、Illumina社の「Infinium HDHumanOmni1-Quad BeadChip」、米23andMe社の「SNPジェノタイピングアレイ」等の例がある。一方で、カスタムアレイやフォーカスアレイなどの診断用DNAチップの例はまだ少なく、今後、競争が激化することは必至である。

【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予定である。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(「PADRE: Predicting ADR and efficacy via a patient-specific drug-protein interactome」と呼称: 図2)を進める計画である。

図 2. MAQC プロジェクトの概要

https://conference.stat.osu.edu/nssl2010/slides/Shi_thur_245.pdf#search='maqci v%2Fpadre'



【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、ヨーロッパの7公的研究機関、8企業及び標準化委員会 (欧州規格委員会: European Committee for Standardization、CEN) がコンソーシアムを結成し、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標として2007年にスタートした (2013年3月まで)。キアゲン社がコーディネーター役を務めている。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。2012年の主な成果は、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。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。

【ISO/TC276】

ISO/TC276は、ドイツ規格協会 (DIN) が中心となって、バイオテクノロジー分野を横断的に扱うTCとして2013年12月 (設立総会開催) に設立された。本TCでは、用語の定義、オミックス技術の測定法・分析法、コンピューターツール (バイオインフォマティクス)、バイオリソース・バイオバンク、バイオリアクターを対象とし、臨床試験・体外診断薬、農業・食品・医療産業、法医学は除外されると規定されている。

3. 開発ガイドライン普及活動の検討過程

3.1 開発ガイドライン解説書の検討

3.1.1 第1回普及活動WG委員会

(1) 開催日時：平成25年11月13日（水）15：00～17：00

(2) 開催場所：スタンダード会議室 4階B会議室

(3) 出席者

委員：久原哲、秋山英雄、岡村浩、桑克彦、田谷敏貴、橋本幸二、的場亮、若本明子

経済産業省：中川琢磨

事務局：木山 亮一

(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：「DNAチップ開発ガイドライン事業の説明」産総研木山

資料3：話題提供1資料：「遺伝子発現解析用DNAチップ開発の最新動向」特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム 中江裕樹委員

資料4：話題提供2資料：「Affymetrix 会社紹介」アフィメトリクス・ジャパン株式会社 若本明子委員

資料5：ガイドライン資料（過去の資料：5-1～3は経産省開発ガイドライン、5-4～5は厚労省評価指標、5-6～7は標準仕様書案）

5-1：「テーラーメイド医療用診断機器分野遺伝子発現解析用DNAチップ [改訂版] 開発ガイドライン2012」経済産業省（平成25年3月）

5-2：「ガイドライン2011 テーラーメイド医療用診断機器分野 遺伝子発現解析用DNAチップ開発ガイドライン2012」経済産業省（平成24年8月）

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

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

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

5-6：標準仕様書（TS）（案）「DNAチップを用いた医療用診断装置の評価法に関する指針」（2012年度作成）

5-7：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6：開発ガイドライン解説書案

(5) 議事概要

【挨拶・説明】

・資料の確認と説明、関係者挨拶。

【ガイドライン事業の説明】

・「ガイドライン事業の説明」。

・高齢化社会における質の高い生活には、新しい医療機器の開発と、それを臨床現場に円滑に導入することが重要。医療機器産業の育成、国際競争力、迅速な開発、医療機器としての認可及び審査が重要。本事業は平成 17 年度に開始した。次世代医療機器には、臨床導入の経験、評価の経験がないことから、道標が必要。企業側に対しては開発の迅速化、審査側に対しては審査の円滑化を目標にして、経済産業省と厚生労働省との間で連携。「合同検討会」で省庁間の連携。経済産業省は開発ガイドライン、厚生労働省は評価指標を作成する。

・開発ガイドラインをまとめた。素案をワーキンググループで作成し、合同検討会に提出。検討後にガイドライン案として省庁の担当部署がさらに検討。評価指標の場合、パブコメを参考にする。

・経済産業省のホームページの「医療機器開発ガイドライン策定事業」で開発ガイドラインを公表。平成 19 年 5 月に最初に公表された開発ガイドラインが DNA チップと人工心臓の 2 件。厚生労働省でも、医療機器審査管理室長が関連する都道府県や関連する団体などに通知。経済産業省から 26 件の開発ガイドラインなどが、厚生労働省から 17 件の評価指標が公表されている。

・最近の開発ガイドラインは今年の 3 月に出したもので、今年度は普及活動に徹したい。普及活動として、技術セミナーを開くという案もあったが、DNA チップについては分野が広いので、解説書作成を行う。2012 年のセミナーでは「もうちょっと踏み込んだ説明がほしい」という要望があった。

・DNA チップ開発ガイドライン事業の説明。本ガイドライン事業で扱う DNA チップは体外診断薬の 1 つ。体外診断薬は、薬事法では「体外診断用医薬品」で、日本では医薬品扱い。諸外国では医療機器で、薬とは違う所が多い。例えばインフルエンザの検出キット（イムノアッセイ）などたくさん出ている。これは単一の遺伝子の状態を検査するが、次世代医療機器としては、複数の遺伝子の状態を検査して、1 つの診断を行う DNA チップがある。

・DNA チップは塩基配列の異なる短い DNA を数センチ角の基盤の上に、何千、何万種と格子状に配置させた一種のセンサーで、一度に数千から数万種の DNA を解析できる。アフィメトリクス社のタイプと Stanford 型の大きく 2 つのタイプが知られているが、これ以外にも東芝の電気方式、三菱レイヨンの中空繊維など、いろいろなタイプが出ている。

・遺伝子診断用 DNA チップの例。遺伝子型判定用、遺伝子発現解析用の大きく 2 つに分けられる。FDA 承認例は、AmpliChip、MammaPrint、Tissue of Origin Test。日本では、遺伝子型検定用 DNA チップとしては AmpliChip、東芝のクリニチップが薬事承認を得ている。一方、遺伝子発現解析用 DNA チップでは、日本では審査例がない。

・開発ガイドラインの必要性。技術的に単一の遺伝子情報を得るイムノアッセイなどに比べて複雑なために開発が難しい。コンテンツの開発が重要。一企業で行うには非常に負担が大きい。確立したアルゴリズムなどを利用する必要がある。いろいろなタイプのプラットフォームに利用できるような前処理の必要性、その管理が重要。

・ガイドラインに関する活動。欧州では SPIDIA プロジェクト、米国では MAQC I から IV。I V D M I A のガイドラインが 2007 年に FDA から出ている。さらに OECD、ISO の活動もある。

・標準化動向。アメリカでは MAQC (MicroArray Quality Control) プロジェクトは 2005 年開始、フェーズ I から IV。MAQC-III が終了した。

・国際標準化は ISO が担当するが、臨床検査の標準化に関する委員会 TC212 では DNA チップの

標準化をするのではなく、DNAチップなど、遺伝子診断に使う検体の前処理のところの標準化（SPIDIA）を、ヨーロッパ主体で進められている。

- ・ SPIDIA は、2009 年から 4.5 年で 10 何億円の予算を使って進められたプロジェクト。7 つの公的機関、8 つの企業、ヨーロッパの標準機関がコンソーシアムを設立して進めた。SPIDIA では、体外診断薬に関するプレアナリシスの部分の標準化を進めており、DNAチップの精度にも関係。

- ・ 国内企業。東芝、東洋製罐、東レ、三菱レイヨン、各社がDNAチップを開発。

- ・ 本事業ではガイドラインを合計 3 件出した。平成 19 年 5 月にジェノタイピングに関するDNAチップのガイドライン。遺伝子発現解析用DNAチップに関するガイドラインを平成 24 年 3 月、改訂版を平成 25 年 3 月に出した。

- ・ 評価指標は、ジェノタイピングに関するものは、平成 20 年 4 月 4 日。DNAチップはクラスⅢの体外用医薬品として取り扱い、専用の測定・解析装置はクラスⅠの医療機器として扱われると記載。アメリカなどではクラスⅡに相当する対応。遺伝子発現解析用DNAチップに関する評価指標（RNAプロファイリングに基づく診断装置の評価指標）は、平成 24 年 11 月 20 日に通知が出された。ポイントは、統計的な信頼性をきちんと確保しなさいということ。標準試料を用いて 3 回以上の測定を行う。データ自体に独立性がないといけないなど。チップと装置は一体として評価する。検体は、2 施設以上で 150 以上の検体を用いた臨床成績を示しなさい、それができない場合には、その理由を示しなさいということ。海外での実績についても記載するように、など。

- ・ 昨年度は久原先生を座長として 3 回の委員会を行い、標準仕様書案を作成。今年度はもう少し緩やかな普及活動を考えている。解説書作成は本事業では初めての試み。

【討議】

（本年度事業計画に関する説明）

○本年度の事業の説明。解説書案を作った。ガイドラインの普及活動を行うので、ガイドラインに関係する内容を記載することがポイントだが、ガイドラインに直接関係するものだけでなく周辺の情報についても記載。1 番は概論。2 番は遺伝子検査技術の動向。DNAチップだけでなく遺伝子検査技術はいろいろある。3 番目にDNAチップに関する技術で、ガイドラインと直接関係するような内容。3.1、2、3 と 3 つに分けて、測定装置、評価法、標準物質という項目を立てた。新規委員は、DNAチップの技術に関するどれに相当するか分からないので、全てについて書いた。4 番目は周辺技術で検体前処理、蛍光色素、遺伝子関連データ標準化技術。

（解説書内容に関する討議）

○事務局案の解説書で書く内容をどうするか。ガイドラインを膨らませて書くという話。開発用の解説書、開発ガイドラインの解説書というスタイルになる。

○事務局案について、コメント、あるいは御意見、御質問等がありましたらどうぞ。

○ガイドラインの解説書は項目としては一応ガイドラインに沿った項目、それと一応ガイドラインの執筆担当で分担を決めた。最終的に出版を考えている。

○公表について。本事業の成果物は経済産業省に報告書として提出、内容は経済産業省の成果物になる。経済産業省の規定では、きちんと申請して許可を得れば一般の出版社が出版することには問題ない。実費の何倍以内の価格で出しなさいということはあるが、厳しい制限があるということではない。産総研の広報で出すか、あるいは出版社にお願いするか検討中。経済産業省と協

議しながら進める。著作権については、成果物なので、経済産業省が持つことになると思うが、出版の場合にどういう問題点があるかは、今後考えるポイント。

○御意見をお伺いしたい。事務局案は1、2、3、4、5とガイドラインに沿った形で作られている。ガイドラインは端的に書いてあり、これをもう少し分かりやすく解説することになる。

○書籍といって厚いものをイメージするのですか。

○そこまではというのではなくて、冊子くらい。

○細胞工学などの別冊みたいなもの。

○200ページくらいありますか、100ページくらいですかね。

○仕上がりが1人当たり2、3ページ分で、プラス図表1点を付ければ、10人いれば数10ページ。

○読まれる方はどういう方をターゲットにされていますか。

○出版社が出すことを想定すると、一般の人にも、例えば大学生や大学院生にも読めるぐらいの内容がいいと思う。

○想定するのは、雑誌の特集号とか。項目もガイドラインのどれについて解説するというよりは、項目を決めて、自分が一番書きやすい内容を書く。例えば、測定装置でいうと、原理と構造、方法とか特異性、感度・ダイナミックレンジ、再現性などに結び付くような内容であれば、特に全てを網羅する必要もないし、むしろ読みやすさが重要。企業は、成果は製品になっているので、そこでどのように精度をカバーしたとか、そういった説明ができる。

○測定の対象となる核酸はRNAとDNAの両方と考えられますか。

○資料としてはジェノタイピングとエクスペッションタイプの両方の資料を付けたが、どちらにするかは限定しなくてもいい。一応ガイドラインとしては両方出ている。

○この事業はそもそも医療機器の開発促進のためなので学生ばかりにフォーカスするのではない。

○そこぐらいのレベルまで落とすが、もちろん高いほうは企業の開発者が読んでも満足する内容も入れないといけない。開発動向の最新情報や技術的な問題点として入れていただく。

○例えば陽性コントロール、陰性コントロール、タームについても説明があったほうがいい。

○1人がある項目について書く。それをみんな集めて全体の内容に従って配列させる。

○基本はこのガイドラインが下敷になる。この解説書を読めば、大体理解できる。

○イメージとしては今まで開発してきた人でなくて、今から、あるいは新規に参入したいという人が解説書とガイドラインを読めば、そのガイドラインの中身が100%ではないが、かなりの部分分かるというような解説書。具体例を多少入れたほうが分かりやすい。

○読み手の対象は理系の大学院生という話があったのですが。

○そういう人たちが読んでもオーケーだという話。

○高度のレベルの人もちろん参考にしてほしいわけですから、そういうレベルも対象になるような内容が必要。語句の説明も重要。

○私たちは製品を出しているなので、それを中心に書き、皆さんも得意なところを選ぶ。

○もし、どうしても大きな穴があるようならそれを担当できるような方を探す。

○弊社はチップそのものがメイン。測定装置に近いところ。評価法ではなくて、3.1がいい。

○評価法は難しい。特にメディカルのほうでは例としてもかなり難しいかなという気がする。

○評価法というのは、例えば精度管理をどうするか、どういう測定をするためのどういう装置を使うとか。

- 精度の管理ということになるとかなり企業秘密のところもあるし、難しい。
- 今年度の3.1と3.2が昨年度と逆転しているのではないか。
- では、測定装置のほうが橋本委員と岡村委員。
- 秋山委員、油谷委員、楠岡委員、森委員が評価方法。
- 評価方法の3.5と3.6は、いわゆる厚生労働省の評価指標を参照のことということです。
- 参考資料として付けた。これを使ってくださいということではない。
- 臨床に関係するところを参考になるかもしれないので付けた。あくまでも技術的なところで、診断は入れない。実際の例として紹介するのは全然かまわない。

（分担に関する討議）

- 3.1が橋本委員と岡村委員と若本委員と田谷委員が担当。評価方法は秋山委員、油谷委員、楠岡委員、森委員が担当。
- 取りまとめの中心は3.1が橋本委員で3.2が秋山委員でいいですか。
- 3.3が桑委員。
- 執筆項目の案を出していただく締め切りを設定したい。タイトルを今月中に出していただく。
- 2番目は、中江委員と的場委員で、どちらか担当していただく。取りまとめは的場委員。
- 4番は事務局（木山）。4.1が事務局（木山）で、4.2が磯部委員で、4.3が中江委員で進めたい。

（解説書作成のスケジュール他）

- 項目と分担を11月中に、最終的な原稿は2月10日（月）までに事務局にお送りいただく。次回2月26日までには最終稿に近いものを作りたい。
- 弊社はどちらかというとRNAに強く、ジェノタイピングの評価法に関してはそんなに強くないので、例えば橋本委員に協力をいただいてよろしいでしょうか。
- 全然問題はない。
- 情報公開しながら、全員で進めていく。

【次回予定、その他】

次回は2月26日（水）。

3.1.2 第2回普及活動WG委員会

(1) 開催日時：平成26年2月26日（水）15：00～17：00

(2) 開催場所：オフィス東京 2階 L会議室

(3) 出席者

委員：久原哲、秋山英雄、磯貝健次（岡村浩代理）、油谷浩幸、田谷敏貴、橋本幸二、的場亮、若本明子、中江裕樹、森康晃

経済産業省：山田裕介

国立医薬品食品衛生研究所：宮島敦子

事務局：木山亮一、鎮西清行

(4) 配布資料

資料1：第1回委員会の議事録（詳細版）

資料2：次世代シーケンサーに関する資料

2-1 : 「First FDA authorization for next-generation sequencer.」 Collins FS, Hamburg MA. N Engl J Med. 2013 Dec 19;369 (25) :2369-71.

2-2 : 「FDA 初の次世代シーケンサー販売認可」 フランシス・S. コリンズ, マーガレット・A. ハンバーグ. ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌

資料3 : 話題提供資料 :

「アジレントが提供するゲノミクスツールのご紹介～マイクロアレイ技術の最新活用例、医療へ向けた応用事例～」アジレント・テクノロジー株式会社 田谷敏貴委員

資料4 : 開発ガイドライン解説書原稿

4-1 : 「開発ガイドライン解説書目次」

DNAチップ開発ガイドライン解説書案4 (12月26日)

4-2 : 「1. DNAチップとは」(分担: 木山)

4-3 : 「2. 遺伝子検査技術動向」(分担: 的場(取りまとめ)、中江)

4-4 : 「3. 1. 測定装置(チップと装置)」(分担: 橋本(取りまとめ)、岡村、若本、田谷)

4-5 : 「3. 2. 評価法」(分担: 秋山(取りまとめ)、油谷、楠岡、森)

4-6 : 「3. 3. 標準物質」(分担: 久原(取りまとめ)、桑)

4-7 : 「4. DNAチップの周辺技術」(分担: 磯部、中江、久原、木山(取りまとめ))

4-8 : 「5. まとめ」(分担: 木山)

(5) 議事概要

【挨拶・説明】

- ・資料の確認と説明、関係者挨拶。

【開発ガイドライン解説書の説明】

- ・「開発ガイドライン解説書の出版について」。

・この開発ガイドライン普及活動WG委員会の性格は、開発ガイドラインをどうやって普及させようかということ。初めてやっていることで、試行錯誤の面もある。どういう点が課題になるか調べた。

・書いていただいたものが最終的にどうなるか。この事業は経産省の委託事業なので、報告書等は基本的に経産省に対する納入物。報告書は基本的に経産省の著作物で、発行するのは経産省。報告書を更に印刷して出版配布する場合に、経産省の「私費出版手続」に沿った形で行う必要がある。基本的には出版はできる。ただし、経産省が第三者の出版社が出版したものを全部買い上げることはできない。半分までならできる。出版社が儲かるような価格の設定はできない。

・どこが出版社になるのか。産総研で出せないか検討した。産総研の広報部では、産総研の研究成果等を普及させる目的でいろいろな書籍を出していて、『産総研ブックス』がある。想定する読者は一般で、専門書は余り出していない。過去の例では、2,000部を初版で刷って、そのうち1,000部を産総研が買い上げて、残り1,000部を出版社が普通の販路で出した。初版が全部売れた場合、第2版以降は全部出版社が販路に乗せて売る。そうすると、印税もでてくる。DNAチップの解説書を産総研から出そうと思うと、まず想定する読者は誰か。あとは、想定する読者が大体どれ

ぐらいの人数いて、どれぐらい売れそうかといったことが議論になる。

【補足翻訳資料の説明】

・「FDA 初の次世代シーケンサー販売認可」フランシス・S. コリンズ、マーガレット・A. ハンバーグ、ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディスン誌（資料2）の説明。

・前回の委員会の後に、『The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE』という雑誌に Next-Generation Sequencer が FDA の認可が下りた。シーケンサーがかなり早く体外診断装置として認可された。アプリケーションが何かは特に書いていない。DNAチップの場合に比べると非常に早く、これから新しいトレンドを作るのではないか。

（コメント）

○もう医療現場でも使っているが住み分けの要素もある。次世代シーケンサーが得意な対象疾患やがんなどでは体細胞が変異している過程の追跡にも使われるが、ルーチンでやるようなものに関しては単価が安くて余計な個人情報データとして出てこないマイクロアレイもまだある。

○例えば日本でサンプルを採ってアメリカに送って検査してもらう形が進むのか。それとも、日本で検査する所が作られるのか。

○がんに関わる解析というのは日本でも動きがある。

○厚労省の認可や承認が必要になってくる場合があるということですね。

○一定の安定した結果が出るとなれば、先進医療に進んで保険を受けることになると思う。

○LDT (laboratory-developed tests) の形で進めるのではないかという話が厚労省の審査ワーキンググループでも出ていた。

○今出ている検出キットとしてはシスティック・ファイブローシス (cystic fibrosis)。そのほかに、ユニバーサルキット (Universal Kit) といって、Develop your own diagnostic tests、要するに自分でキットを作るというもの。

○Your own diagnostic tests は、LDT だと思う。

○クリアラボでそれが行われて、それに対してお金を払うのが保険会社。日本より大分制度が違う。Affymetrix の遺伝子型を決めるマイクロアレイの装置も、そういう承認は取れている。

○クリアラボも日本にないシステム。日本にないシステムでアメリカは進めている。集中的な検査場所で検査する形。日本の場合、キットを売って自由にやってくださいと言っても、どこでやるのが問題。ただ、アメリカに送って検査してもらって検査結果をもらう形であれば、今でもそういう例はあるわけだし、大きな問題が起こらない限り、それで進んでいくのかもしれない。

○個人の責任でやるということ。トラブルが起こる可能性はある。その議論は、DNAチップも含めて遺伝子検査の今後ということになる。非常に注目しておかなければいけないところ。

○去年の春頃に問題になった出生前診断も、今はシーケンサーで診断している。全ての病気をディープに読んでいけば、親が持っている遺伝子異常も分かってしまう。そういう議論も何かの場でやっていかなければいけない。今は海外の会社が日本で集めてそちらに送る形がほとんど。それを正確にやろうとすると、結果の解釈をするところが極めてデリケートな問題で、きちんとした procedure に従ってやってもらわなければいけない。

【討議】

(解説書内容に関する討議)

○資料 4-1 の解説書案の説明。前回の委員会で大まかな分担を決めて、実際の執筆の項目を去年の年末(12月26日)に集めた。

○資料 4-2 (第1章)の説明。専門でない人でも分かるような内容。DNAチップの説明と診断用DNAチップについてのまとめと問題点について説明。国際標準化についてまとめた。参考文献としては経済産業省が出したガイドラインなど。

○資料 4-3 (遺伝子検査技術動向)の説明。遺伝子検査技術の例、DNAチップのこれまでの歴史と開発動向を書いた。遺伝子検査技術全体の動向は3つの検査について書いた。1つは核酸検査、配列検出で、主にはパピローマウイルスや食中毒菌の核酸検査等。次に発現解析。具体例として白血病のRNAの検査、大腸がん、肺がんなどのミューテーションの検査、Mamma-Print等々の発現による予後予測、あるいは薬剤効果予測など。最後がゲノム解析、遺伝学的検査。歴史的にはチトクロームP450、最近は出生前診断。DNAチップの技術的な動向。基本的構造、自動化、 μ TAS、自動化、Lab-on-a-Chipなど。最後に標準物質の開発。

○第3章の説明。チップと装置を含めた内容についてガイドラインに沿った項目をそのまま細分化した。測定装置に関しては、担当の委員がメーカー出身ということもあり、具体的。一方で、企業色をどこまで出しているかという点は検討が必要。解説書として適当な形かどうかは見ていただきたい。最後に応用例を1項目入れた。

○3.2 (評価方法)の説明。資料4-1では3.2.1が技術評価、3.2.2が臨床評価というように切り分けようということで提案。資料4-5では3.2.1がジェノタイピングの検定用DNAチップ、3.2.2が遺伝子発現用DNAチップについて記載。3.2.1のジェノタイピング検定用DNAチップについては、最初に技術評価、後半に臨床評価。技術評価については塩基配列決定法との比較、注意事項などを記載。(2)データ解析及び解析ソフト。ポイントを記載。MAQCを参照するように。臨床評価についてはRNAプロファイリングに基づく診断装置の評価指標がある。ガイドライン2007に従って項目立てをした。データの管理、安全性(4ページ)については、ポイント、注意事項を記載。例えば生データを保存すること、データベースについてはリレーショナルデータベースを導入、プライバシーとセキュリティを十分確保するなど。遺伝子発現用DNAチップ(5ページ)は、具体的に技術評価と臨床評価という形。3.2.3。(9ページ)DNAチップの知財管理、疾患別の特許出願傾向を調査しまとめた。

○資料 4-6 (標準物質)の説明。目的で信頼性の向上のために必要であるということ述べた。遺伝子型検定と遺伝子発現解析用の両方に必要で、標準物質に求められる要件を項目立て。測定対象標品の標準物質と精度管理用の標準物質という2つに分けないといけない。SIトレーサビリティの基本概念をまず書いた。測定対象標品の選定、精度管理用の標準物質の選定、内在性の標準物質、人工の標準物質等を記載。標準物質の管理、品質管理、純度、濃度の単位等々について解説。最後は標準物質の入手。

○資料 4-7 (DNAチップの周辺技術)の説明。周辺技術も知っておく必要がある。1つはDNAチップ用検体の前処理技術。SPIDIAやJCCLSがマニュアル作成、調査、様々なガイドラインを作成している。検体前処理技術における精度管理は『遺伝子分析科学』を参考にまとめた。国内外の開発動向については、SPIDIAとMAQCとISOの新TCについてまとめた。蛍光色素がDNAチップの技術の中でも重要なポイント。遺伝子関連データ標準化技術は4.3にまとめた。

○資料 4-8 (全体のまとめ) の説明。診断用DNAチップ、遺伝子診断の将来と医療機器について全体のまとめをした。DNAチップは様々なシグナル伝達経路の研究に使われており、実際どういうシグナル伝達経路に使われているかという具体的な例を、参考文献も付けて表にまとめた。

(解説書の修正について)

・資料 4-2 のDNAチップについて議論。

○ざっと見た感じではフォーマットがかなり違う。参考文献をどのぐらい扱うか余り整合性がとれていない。文献を多くするのか、それとも解説書として少なくするのか。かぶっているところが少しある。

○引用文献が多い人が多かった。評価法の引用文献が多い。

○後で最終的に決めればいい。

○最初は、章立てがいいかどうかということ。それに付け加えるものがあるのかどうか。

○対象となるのは高校生以上と考えるのでしょうか。「開発ガイドライン解説書の出版について」では想定読者は一般向け、高校生以上となっている。

○それは産総研が出版する場合に、今まで出版した例。前回の議論では大学生とか大学院生ぐらい以上。せいぜい大学院生ぐらいが一番下。

・第2章、遺伝子検査技術と方向について議論。

○図のタイトルは「遺伝子解析に応用される検査手法」ですか。それと図の引用場所。

○2.2 (DNAチップ技術の動向) について議論。

○2.2.1 と 1.1 のDNAチップとが、内容的に一部がかぶっている。

○今回、初めて全部まとめたので、これを見て例えば内容の齟齬、間違いについては、自分の分担部分とほかの方の分担部分で比べて、調整し、書き替えていただきたい。重複している部分でも、全体の説明で必要な部分もあるし、個々の説明で、もう1回、念を押す必要もある。今回、もともと重複がかなりあるような形にしているので、この後に修正していただく。

○2.2.3 のDNAチップ用標準物質の開発、標準物質の利用について議論。

○題名がちょっとまずいような気がする。

・資料 4-4、DNAチップに関する技術について議論。

○第3章はガイドラインと密接に結び付いている部分。同じことを書いても仕方ない。「検討する必要がある」とか、最後に「望ましい」とか書くとガイドラインと似たような形になる。ガイドラインでなぜ「望ましい」と書いたのかを説明するか、あるいは具体的な実施例、実際の基準とか、そういうのを説明するのがよい。もう1回検討していただきたい。本として読みやすいのがよく、ガイドライン的な文書だと読みづらくなってしまふ。

○資料 4-4、3章は、何か少し異質な感じがする。余りにも企業色が出すぎている。例えばこれを見ている人がアジレントでないチップを使っていたらどうすればいいのか。

○企業色が出てもいいと思う。ただ、ガイドラインと結び付けて出るとまずいので、実施例か何かでまとめていただくのはいい。項目ごとに何か説明があって、それが企業の実施例と結び付けて書いてあるから、ガイドラインと結び付きが強く見えてしまう。そうではなくて、1つは企業の実施例にしてまとめてしまふ。そこで、こういうところは関係していますよと書けば、それほど強くはならない。

○あくまでも解説書。「望ましい」というように書くと、どうしてもそれをやらないといけないの

かなと思う。そうではなくて、実際このようにやりましたよとか、これはこういう基準があるのだけれども、こういう理由でこういう基準になっているとか、情報提供の形になっているほうが参考になる。

○ニュートラルに各社のデータがあって、押さえるべきポイントがあって、データの読み方はどうだとか、エラーの修正方法はどうだとか、そのような内容を盛り込めば、余り企業色が出ない。余りにもうまくいった例ばかりだと、どうなのかなというのがある。

○逆に企業色を出すなら、全部の企業を入れてもいい。

○ガイドラインの解説書というように考えると、ガイドラインを具体的にどうすればいいかを書く。ガイドラインの解説書なので、例えば東芝はクリニチップの実体験をコメントするというのには意味がある。国から認められているから。ところが、まだそうでないと、ちょっと難しい。

○基本的に開発だから、各社、開発過程のデータを出すのがいいのではないか。

○確かに許可の過程を書くと、それはいろいろ書けないこともある。技術に関していえば、例えば学会発表とか論文発表の内容を、簡単に分かりやすくまとめて示せば、それは秘密事項でもなく、公開情報として提供できるし、見る側は参考になる。ガイドラインと同じことは書かなくていいと思う。全部網羅しなくてもいい。むしろ全ての企業に書いてもらうぐらいのつもりで。

○ガイドラインで一般的なことを書いてあるから、実例がいっぱいあったほうがいい。あと2つぐらい入れると体裁としては良い感じになる。

○今回メンバーが限られてしまったので、偏りが出てしまっている。

○東芝と東レを入れて、もう1回構成し直したらいいのではないか。

○一般的な診断用のチップ開発は余りプラットフォームにこだわらない。チップの技術のところは各社によって違う。やはりチップの開発メーカーは個々の開発の過程を知りたいという人も多い。診断チップを開発している方々も読むし、チップ自体の開発をこれからする方も読む。

○個人的に言えば、Mamma-Print について、詳しい話を聞きたい。あと三菱レイヨンなども参加していただいてもいい。別に限定しているつもりはないので、来年度、もし参加していただけるようだったら、書くことを前提にして参加していただくとか。

○最初の例なので、試行錯誤でどこへ行くか分からない。出版という目標がある。最初の例として後に続く分野に対しても参考になるような議論をきちんとして、まとめたい。

○特異性についてコメントがあるが、ISO で特異性というのはどのように定義されているか書いている。それと合っているかは1つ1つ一応確認したほうがいい。

○それはごもっとも。書いた方が一番よく御存じなので、御指摘をいただければと。

○ここで例えば国際標準の定義を必ず使わなければいけないということでもない。

○ただ、言葉の定義はある程度きちんとまとめておかないといけない。

○企業色というか、企業の実例を出すという形で、もう1回検討していただく。各項目について分担の取りまとめの方が検討していただくということをお願いします。

○資料4-4で気が付いた点。13ページの表1の引用場所を、括弧で表1というのをどこかに入れていただきたい。

・3.2 (評価法) について議論。

○ジェノタイプ検査用DNAチップに関して、技術評価、比較、解析ソフトが書いてあって、臨床評価、有意性の検定、比較試験、臨床実効性、その他でデータの管理、安全性その他という

こと。次が 3.2.2.2、遺伝子発現解析用 DNA チップに関する臨床評価。臨床評価の部分が妥当性の確認から臨床性能試験、施設数、検体数、後向き試験、海外で行われた臨床性能試験、医療情報、リスク分析という形。最後は判定のアルゴリズム、データ管理、安全性、知財管理、疾患別特許出願傾向、技術分野と出願動向、知財管理における特許と国際標準化との関係。

○10 ページの (3) を (4) に訂正する。

○分担者の名前を入れてください。

○2 ページの文献 XX と YY というのが入っていないので、これを加えてください。

○「望ましい」という文言は、変えていただくようにお願いします。

・4-6 (標準物質) について議論。

○標準物質に求められる要件、標準物質の選定で、測定用対象の選定と精度管理用標準ベストの選定。標準物質の管理で、品質管理、純度、濃度管理。次の項目として標準物質の入手。

○ガイドラインの解説書なので、ガイドラインの引用をして、引用文献の所にガイドラインを。ガイドラインの引用で、例えばガイドラインのどこの項目を引用したか、具体的に明記していただくと解説書として良い形になる。

○章立てはもう 1 回考えさせてください。

・資料 4-7 (DNA チップの周辺技術) について議論。

○4.1. DNA チップ用検体の前処理、遺伝子検査のための検体の前処理技術。4.1.2 が検体前処理技術における精度管理で、4.1.3 が国内外の開発動向。4.2 の蛍光色素は 4.2.1 の蛍光の原理と蛍光色素の利用法、4.2.2 が DNA チップに利用される蛍光色素、4.2.3 の Cy 色素の特徴と開発の経緯、4.2.4 が蛍光色素の技術的問題点、4.2.5 の新規蛍光色素 Fluolid、4.2.6 の今後の展開。

○全体の分量との問題もありますが、ちょっと長い。

○最近イェール大学が核酸の色素ラベルの特許でライフテクノロジーからお金を取ったという訴訟の論文が出ていた。色素は海外のメーカーが特許を持っていて、それにまつわるいろいろなことがある。色素を使われる方は、どの色素を選べばいいのかなと思って見るではないですか。技術的な面は書いてあるが、特許上困らないかなと思う。

○それをちょっと書いていただくとか。

○記事 1 個の解説なら書ける。それでよろしければ。

○4.3 は、項目を変更したのですか。

○調べたのですが、データ標準化というのはほとんどなくて、一番最後の 4.3.3 の第 2 パラグラフだけだった。国際標準化のほうを 3 つ書いた。

○語句の説明、例えば GMO とか NWIP とか説明を加えてください。括弧で日本語を書くとか。

・第 5 章 (診断用 DNA チップに関するまとめ) について議論。

○診断用 DNA チップに関するまとめ、遺伝子診断の将来と医療機器について。

○今回お願いしたいこと。1 つは著者名のリストの提出をお願いします。ほかの項目との整合性について検討して、修正していただく。今回書き直すのは時間的に無理があるので、修正する形で今年度は一応終了する。来年度、多分継続するので、そのときにはまた皆さんにお願いするとして、書替えも含めて修正を考えたい。ガイドラインの引用をはっきりと書いていただく。できれば何項目のどこという形で、きちんと指定していただく。締切りは 3 月 15 日。報告書は年度内に出さないといけない。以上が私のほうからお願いすること。

○3月15日締切りということですね。

○ポイントをまとめたものをメールで皆さんに御連絡します。

【閉会の挨拶】

○本年度2回しか委員会を開けませんでした。慌ただしい中、皆さん執筆していただき、どうもありがとうございました。何とか形にすることができ、また、非常に良い内容になったと思う。以上で今年度のガイドライン普及活動WGを終了する。皆さん、ありがとうございました。

3. 2 話題提供

3.2.1 話題提供 (1)

中江裕樹委員 (特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム) による話題提供 (第 1 回普及活動ワーキンググループ委員会:平成 25 年 11 月 13 日) (代理発表:木山)。演題「遺伝子発現解析用 DNA チップ開発の最新動向」。

- ・バイオチップコンソーシアムでは、例年委託調査で、マイクロアレイに関する最新動向をまとめている。バイオチップコンソーシアムが作成したマイクロアレイの規格案が、世界初の国際標準として承認された。ISO16578、「DNA 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」。シグナル強度とサンプル濃度のグラフで、有効性、信頼性のある領域を決めることができ、シグナル強度が分かれば、その DNA の濃度が分かる。また、そういったものを調べる方法とかプロトコールとかを、この規格で指定している。

- ・この規格は食品の検査に関する規格。食品から核酸を抽出し、チップ解析し、スキャナーでスキャンして、解析ソフトにより解析。抽出やソフトによる解析は入らない。

- ・標準化のプロセス。新たな規格の提案があり、ISO の中で新規プロジェクトとして承認登録し、ワーキンググループで議論し、最終的には規格として承認・発行。全体を 3 年以内に行う。

- ・標準化のプロセスのまとめ。食品専門委員会 (TC34) の分子生物指標の分析に係る横断的手法に係る分科委員会 (SC16) で、規格名「DNA 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」としてまとめられた。国内の審議団体は、農林水産消費安全技術センター。

- ・バイオチップコンソーシアムでは食品関係の規格を医療機器へ持っていくことを検討。

OTC34 で作ったものは TC212 において共通に使われると考えている。TC212 で承認を得なくてもよい。

- ・SPIDIA プロジェクトは 2013 年 3 月に終了。ヨーロッパ標準機関で New Work Item Proposal として標準化が進んでいこう。MAQC プロジェクトはフェーズⅢが終了して、論文投稿の段階。次世代シーケンサーを用いた RNA-seq の利用が今後はポイント。

- ・標準物質。アメリカの標準研究機関 (NIST) の認証標準物質として販売。ERCC の RNA Spike-In コントロールミックスが既に販売されている。日本でも産総研が RNA Spike-In コントロールを開発。

- ・2013 年 6 月に新しい TC が作られた。バイオテクノロジー専門委員会 (TC276)、12 月に総会がある。議論する内容はほかの委員会と重複しない。

(質疑応答)

○産総研で準備した核酸物質が 2 種類ある。RNA のほうが最初。

○販売されているのか。

○頒布は一応できる。世界で初めて絶対定量された核酸 RNA。アメリカのは配列を担保して認証されている。

○ERCC はプラスミドで転写させて作るのか。

○プラスミドの配列で、大腸菌に入れるなりして作る。重さは自分たちで測る。ただ希釈して使えばいい。これまで絶対定量ができなかったが、産総研が定量できるような技術を開発した。

3.2.2 話題提供 (2)

若本明子委員 (アフィメトリクス・ジャパン株式会社) による話題提供 (第1回普及活動ワーキンググループ委員会:平成25年11月13日)。演題「Affymetrix 会社紹介」。

- ・アフィメトリクスは1992年に設立され、本社はカリフォルニア州サンタクララにある研究用試薬・研究用機器の製造販売と技術サービスを行っている会社。アフィメトリクスのメインの製品はGeneChip。1980年代にDr. Fodorのチームによって開発された。

- ・アフィメトリクスのビジネス。黎明期には、ゲノム構造の解析やゲノムバイオロジーの解明、疾患のバイオロジーの解明にDNAチップを使った。これからは、基礎的なところから現実の医療の現場で使っていただくことを目的とする。トランスレーショナル・メディスン、臨床診断など。

- ・アフィメトリクスはいろいろな会社を買収した。QuantiGene、eBioscience、抗体やELISAキットを取り扱う会社、それから、USBという分子生物学用試薬を取り扱う会社など。

- ・アフィメトリクスのDNAチップはフォトリソグラフ(photolithograph)で製造。半導体製造で用いられている技術。マスクを掛けて光の当たる所だけにDNAが合成、probeを伸ばす。「wefer」から作ったものが「チップ」。その小さい単位が「feature」、その中が「probe」。weferは通常5in×5inのガラス基板。900ぐらいまで小さく作ることができるが、通常は7×7で49のチップ。

- ・出来上がったチップを製品に載せる。拡大したチップの中に、 $5\mu \times 5\mu$ の「feature」がびっしりと載っている。この $5\mu \times 5\mu$ のfeatureの中にprobeが約100万個載っている。1つのチップのサイズは通常1.28cm×1.28cm。featureのサイズが $5\mu \times 5\mu$ であれば、計算上は650万以上のfeatureがここにびっしりと載っていることになる。GeneChipでは、probeの長さは25mer。

- ・featureのサイズを小さくすることで高密度化が可能。featureのサイズが2分の1になると、コンテンツは4倍。2002年では、featureのサイズは $18\mu \times 18\mu$ だったが、2005年では $5\mu \times 5\mu$ を実現。 18μ から 5μ になることによってコンテンツの量が約13倍増えた。昔のGeneChipには、パーフェクト・マッチと、パーフェクト・マッチのprobeの中心の塩基を違うものに変えたミスマッチを必ず対で付けていたが、最近のアレイではミスマッチのfeatureを載せていない。

- ・GeneChipはカートリッジタイプのものが有名。ArrayタイプとArray Stripを用意。

- ・DNAチップに合わせた装置。カートリッジタイプのものは、最新の「GeneChip System 3000」のシステム。ハイブリダイゼーション溶液をGeneChipに注入。自動で行い、終わったらポストハイブリダイゼーションから染色、洗浄、全て自動。終わったら、スキャンを行って解析、数値化。

- ・プレートのタイプでは、「GeneTitan」というシステム。引き出しにプレートを載せると、あとは自動でハイブリダイゼーション、染色などを行う。少し安価な「Gene Atlas」もある。

- ・ソフトウェアも用意。遺伝子発現解析では、Expression Console(EC)、Transcriptome Analysis Console(TAC)。ECは、アレイのprobe set summaryや主成分分析などができる。TACでは、簡単な発現変動の統計的検定や、選択的スプライシングの検出ソフトウェア。

- ・ゲノムの構造解析。Chromosome Analysis Suite(CHAS)と、OncoScan Nexus Express。CHASは、ゲノムを対象とした染色体異常の把握に使われ、Nexusは全コピー数表示で増幅等を検出。解析のソフトウェアは全て無料で提供。ホームページから無料でダウンロードできる。

- ・遺伝子発現解析用のアレイのprobeの設計。3'側にprobeを設計している「3' IVT Array」と、その他「Whole Transcriptome Array」の2種類。3' IVT Arrayは、3'、末端側にのみprobeを設

計。まず「Exon Array」を開発。その次に、ノンコーディング exon も搭載したアレイを開発。選択的スプライシングの場合は「Human Transcriptome Array (HTA)」。exon-exon のジャンクション部分にも probe をタイリング。スプライシングのイベントも検出できる。

- ・ 試薬を開発。WT (Whole-Transcriptome) Array のタイプには「GeneChip WT PLUS Assay」という試薬を用意。血液、フレッシュサンプル、普通の培養細胞やソートしてきた細胞から採ってきたものを対象に使える。「Sensation PLUS」を IVT 用にも WT 用にも用意。FFPE のサンプルがターゲット。FFPE から採ってきた DNA も RNA も壊れている場合が多いので、プライマーを工夫した。

- ・ 「Human Transcriptome Array」。exon 領域、スプライシング部分にも probe を設計。ノンコーディングの転写産物なども網羅的にカバー。実績として全世界で 1 万 5,000 枚ほどを出荷。

- ・ Human Transcriptome Array を開発に参照したデータベース。Refseq、Ensembl、UCSC、VEGA や Mammalian Gene Collection、Link RNA Database、Broad Institute、Human Body Map など。本当のトランスクリプトームの姿は、これらを合算する形になる。1 つの遺伝子当たりの平均の probe のカバレッジとして 140 種類の probe。合計 28 万 5,000 以上のフルレングスのトランスクリプトームをカバー、そのうちコーディングが 24 万 5,000 以上、ノンコーディングが 4 万以上。

- ・ DNA の検出。染色体のコピー数異常を検出するための CytoScan。主に血液腫瘍などのコピー数解析に用意。全遺伝子を高密度にマーカーで網羅。参照データベースは、ISCA や OMIM から X 染色体とがん遺伝子をほぼ 100% カバー。高密度の SNP マーカーを検出することの利点は、モザイクや LOH、転座ブレイクポイントの検出ができる。また、全遺伝子の微細検出、増幅の検出、コピー数の検出も検証できる。血液、骨髄、FFPE サンプル、羊水検体、口腔粘膜検体、唾液など。羊水検体が使えるので、出生後診断用アプリケーションとして FDA に申請を完了。

- ・ 「OncoScan FFPE Kit」。アメリカのサービスラボでデータを解析してデータを返すサービスをしていたが、一般用に作り直して、FFPE Kit として出した。固形腫瘍の解析に重要。多数の固形腫瘍においてコピー数の異常は予後の指標となる。

- ・ 「OncoScan」。がんの遺伝子 900 以上に特化。10 年以上経過した FFPE サンプル 7,000 サンプル以上を使って実証済み。

(質疑応答)

○ Human Transcriptome Array で遺伝子の何% ぐらいがカバーされていますか。

○ カバーで言うと、90 数%。

○ 28 万 5,000 というのは、ヒトの遺伝子の 2 万とか 3 万からすると、コーディングトランスクリプトからするとかなり多い。遺伝子 1 個当たり probe が重複しているということですね。

○ 一般的に、25mer でゲノムの中は重複するように思うが、設計はそれほど難しくはないのですか。

○ 重複するものを省いていく。クロスハイブリッドがあるものは排除している。

○ 1 つを検出するために何種類ぐらいの probe を実際に使っているのですか。

○ アレイのコンセプトによってちがうが、例えば HTA Array では、平均して exon 当たり 10。

○ クロスするというのは、どうやって情報として得られるのですか。ミスマッチを使うのであれば似た配列の検出から計算できるが、probe が 1 個しかなければ情報は得られないように思う。

○ ミスマッチをなくしてもクロスしていないので、ミスマッチ probe はやめようという流れになった。

OFFPE から採取した DNA で、80ng の DNA があればいいということでしたが、80ng の DNA を採るための FFPE の面積は？

○1 スライス当たり大体 20ng ぐらい採れる。計算上は 4 枚あれば 80ng の DNA。QC 検定を行うので、4 プラス α のスライスが必要。

OFFPE の関連ですが、QC はどういう基準でやっているのでしょうか。

○RNA と DNA とで少し違う。RNA では、アジレント社のバイオアナライザーを使う。RIN 値を見て、その値をアレイの実験に進めるときの指標にする。FFPE から採ってきた RNA では、通常 2 以下。18S リボゾーム RNA を QPCR で見て確実に良いものをマイクロアレイに使う。

3.2.3 話題提供 (3)

田谷敏貴委員 (アジレント・テクノロジー株式会社) による話題提供 (第 2 回普及活動ワーキンググループ委員会 : 平成 26 年 2 月 26 日)。演題 : 「アジレントが提供するゲノミクスツールのご紹介~マイクロアレイ技術の最新活用例、医療へ向けた応用事例~」

○会社案内。大きく分けて 3 つ。一番が電子計測。非常に古く、会社の立上げの部門。2 番目は化学分析。食の安全、エネルギー、法医学、低分子化合物を分析。3 番目がライフサイエンス。2012 年に診断会社のダコを買収して、新たに診断グループを設立。これまでは測定技術をコアとする会社だが、現在ではライフサイエンスと診断の入口から出口までカバー。

○アジレントはライフサイエンスと診断グループの会社になり、今秋から電子計測はキーサイト・テクノロジーに分離。

○代謝物も含めた低分子化合物の質量分析計や、ガスクロ、液クロを販売。もともとマイクロアレイはトランスクリプトーム解析のツールとして提供していた。CGH+SNP によるゲノム解析をマイクロアレイで行う事業を展開。

○次世代シーケンサーに対するアプローチ。1 つは前処理試薬の提供。一方で、多検体、コホートなどのラージスケールの臨床検体の解析向けに、オートメーションの装置を出している。

○これまではゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム。今、ゲノムはマイクロアレイと次世代シーケンサー、トランスクリプトームマイクロアレイと RNA シーケンスで、やはり次世代シーケンサー。プロテオームとメタボロームは機械を使う。これらのマルチオミックスを解析するための統合解析プラットフォームとして、マイクロアレイの解析用に GeneSpring というソフトウェアを出している。次世代シーケンサー向けには AvadisNGS というソフトウェア、質量分析用には Mass Profiler Professional というソフトウェアを提供、これらを統合する GeneSpring Workgroup という Integrated Biology のソリューションを進めている。

○クリニカル・ゲノミクス戦略。マイクロアレイあるいは次世代シーケンサーを使って、ミューテーションやコピー数を解析。マイクロアレイを使う CGH+SNP という流れと次世代シーケンサーの流れを展開。新たに臨床解析向けに、ミューテーション解析用の SNP call、コピー数解析用のサイトゲノミクスというソフトウェアを出し、分子診断ゲノミクスの方向に向かう。

○マイクロアレイ技術。マイクロアレイの Inkjet 技術は、元はヒューレットパッカートのプリンター。汎用スライドガラスに長鎖オリゴヌクレオチド DNA を酵素合成。非常に高い合成効率を達成。

○10 数年前からこの事業を展開。1 つは高密度化の流れ。もう 1 つは「マルチパックフォーマッ

ト」、1つのスライド上を何分割かして多検体を分析。この2方向でアレイを改良。1番大きな変化は2006年。1枚のスライドで、4万4,000のスポットで発現解析をしていたが、1枚のスライドで4つの4万4,000スポットの解析ができるようになった。コストを4分の1に下げた。

○密度を上げるとマイクロアレイの再現性や感度が悪くなる可能性がある。通常は密度を上げることで感度が低下する。2006年に高密度化してマルチパック化した上に、感度も精度も上げた。発現量の非常に少ない遺伝子から発現量の極めて高い遺伝子は、大体22から218になるので216、105ぐらい、5桁のレンジで発現解析、トランスクリプトの解析ができる。シグナル伝達系あるいは転写因子系など、発現量の低い遺伝子についても、それを含めてネットワーク解析できる。

○医療の応用事例。ゲノムのコピー数解析。最初にlaughter(笑い)。2型糖尿病の患者を、笑いによって病気を治す。こういった遺伝子の発現が起きるのか。例えば落語を40分間かせたグループと、講義を40分間かせたグループとで発現差解析、ラットなどのモデル動物を使って、laughterにスペシフィックな遺伝子発現を見ていく。免疫応答系とか、シグナル伝達系の遺伝子が動いたという報告がある。

○「Mamma-Print」。70の遺伝子で乳がんの外科手術後の予後予測。アジレントの技術。

○2006年、2007年にiPS細胞が発表された。iPS細胞を樹立するのに必要な24因子を決めるときにマイクロアレイを使った。iPS細胞ができた後は、マイクロアレイを使ってキャラクターゼーションをした。2007年のヒトのiPS細胞の発表では、マルチパックフォーマットを使ってキャラクターゼーションがなされた。ファイブブロラストと4因子のiPS細胞をマイクロアレイで解析。樹立したiPS細胞が、ヒトのES細胞とプロファイルが非常に似ているという発表があった。

○クロマチン構造の解析やゲノムの解析にタイリングアレイを使うことでアプリケーションを広げた。iPS細胞を樹立するときに、一部の染色体のtrisomyなどが起きることをCGHアレイで確認。このマイクロアレイはSNPではなくて、コピー数を解析。

○アレイを使った微細なゲノム構造の変化の検出。疾患iPS、病気の患者からiPSを樹立するということが盛んに発表されている。昨年、Trisomy21のモデルの疾患iPSが樹立。Chr21以外にはコピー数に変化が起きていないとことをCGHマイクロアレイで確認。

○パーソナライズドメディシンの取組。1つは、スキャナ。感度を上げて性能も上げて小型化。ダイナミックオートフォーカスで、ピクセルごとに焦点を合わせてスキャンして、ノイズをなくす。

○従来の自動でスライドを連続スキャンする機能以外に、スキャン中でもスライドを任意に追加していく性能を加えた。最後は小型化。ISO13485の認証の製造プロセスで造る。

○マイクロアレイのクオリティー。原子間力顕微鏡のプロセス。マイクロアレイの製造はIn Situの合成で、PCRのプライマーを合成するホスホロアミダイト法。カップリングを99.5%以上まで上げ、デプリーヴェーションを抑えることで、大体200ヌクレオチドぐらいまで合成できる。

○シーケンサーの前処理試薬に使う新しい発想。200ベースの様々な種類のオリゴを切り離して、オリゴのライブラリーを調製。T7RNAポリメラーゼでRNAにすることで、Exome領域だけを濃縮できるExomeアレイを作る。そのExomeのプローブ部分だけを集めた試薬を提供し、シーケンサーの解析に使う。SNP、ミューテーション解析をする。オリゴライブラリーを使って濃縮し、直接シーケンスで読んでしまっ、ミューテーション解析をする。

○アジレントの今のビジネス戦略。マイクロアレイを使って染色体の特定の領域のコピー数の解

析をする。一方で次世代シーケンサーを使った、Exome-seq 解析でポイントミューテーションとか、比較的短い 10 ベース、20 ベースでのインサクション・ディレイション、あるいは逆位の解析をする。

(質疑応答)

○コピー数の変化を検出するという話だが、実際にダウンの診断に使っているのか。

○海外で今使われているのは、ほとんど出生後の遺伝学的検査。

○コピー数解析に関しては、実際にシーケンサーを使っていこうという動きがある。より精度の高いデータ、再現性の高いデータを診断に利用するためには、コピー数解析では、マイクロアレイに分がある。

3.3 欧米におけるDNAチップ関係の資料

3.3.1 FDAによる次世代シーケンサー販売認可に関する資料（翻訳文）

第2回普及活動ワーキンググループ委員会の資料（平成26年2月26日）として、ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌「FDA初の次世代シーケンサー販売認可」を翻訳して配付した。

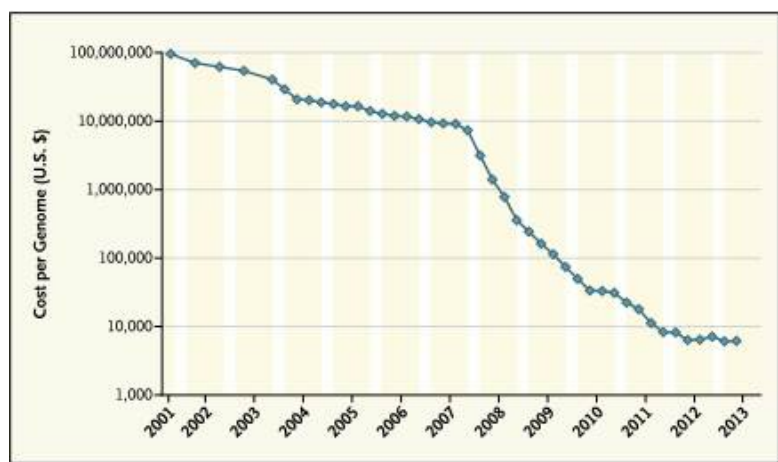
原資料：「First FDA authorization for next-generation sequencer.」 Collins FS, Hamburg MA. N Engl J Med. 2013 Dec 19;369(25):2369-71.

ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン
展望

「FDA初の次世代シーケンサー販売認可」

フランシス・S. コリンズ, M.D., Ph.D., マーガレット・A. ハンバーグ, M.D.

今年ジェームズ・ワトソンとフランシス・クリックがDNAの構造を解明してから60年であり、ヒトゲノムの完全シーケンスから10年である。折しも今日、食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）は、初めて高スループット（次世代）ゲノム・シーケンサーの販売を認可した。認可を受けたイルミナ社のMiSeqDxは、無数の新しいゲノムに基づく検査の開発と利用が可能となる。国際的な研究者チームが最初のヒトゲノムをシーケンスしたとき、10年を超える年月と数億ドルの費用を要した。今日、連邦政府及び民間の投資により、シーケンス技術は劇的に進歩し、ヒトのゲノムは約24時間以内に5000ドルもかからずシーケンスできるようになった（グラフ参照）。これは、同時により速く、より安く、より良い技術が進歩した稀少な事例である。すなわち、コストは急速に下がりながら能力は向上し、シーケンスの正確性は大きく改善された。FDAの声明により、国立衛生研究所の資金提供で最初の研究プロジェクトから10年近くかけて開発されたプラットフォームは、臨床治療に用いることが可能になった。臨床医は、ほとんど無限の、医学的に意味のある遺伝的変異を選択して調べることができる。これらのデータへのアクセスは、研究、臨床治療、及び患者の主体的関与を変質させる扉を開くものだ。



図：ゲノム解読コスト

国立ヒトゲノム研究所資料より作成

この技術がどのように利用され得るか知るために、がんについて考えてみる。個別のがんのゲノムシーケンスについての総合的な解析は、悪性の表現型の原因となる特異的変異を明らかにし、治療の新しい標的を割り出し、それぞれの患者のために最適な治療を選択する機会を増加させてきた。例えば、肺腺がんは現在、特定の治療法についての異なる結果、異なる反応と関連するユニークなゲノム上の特徴によって、サブタイプに分けることができる。より一般的には、がんゲノムアトラスの最近の研究は、特定のがんに由来する組織は、原因となる変異データの集積に比べて、治療への反応や予後との関連が弱いかもしれないことを示す (1)。結果として、ほとんど治療の選択肢がないとされるがんと診断された患者が、もともとは共通のドライバー変異を共有する別のがんを標的とする薬物治療の恩恵を受けられるようになるだろう。新しい技術により我々は、個々のがんの特異的な変異を標的とする現在のアプローチから、全ゲノムを探索して広範囲に利用するアプローチへと移行できる。

このプラットフォームが十分に活用できる主な分野は、ゲノム薬理学、すなわちそれぞれの患者に対して適切な薬剤と容量を決定するためのゲノム情報の利用である。120 を超える FDA 認可薬剤のラベルには、ゲノム薬理学的情報が記載され、薬剤に対する反応の違いについての重要な詳細情報が提供し、時には処方前の遺伝子検査が推奨している (2)。

しかし、ゲノム薬理学の潜在的な可能性は、まだまだ実現されていない。処方に役立てることができるタイミングで適切なゲノム情報を獲得することが論理的に困難なためである。ゲノム情報が電子医療記録に入れば、オーダーメイド医療に役立つだろう。患者の全ゲノムが患者の医療記録の一部となれば、DNA サンプルの取得や輸送、実験室での作業に伴う複雑さは、短い電子的な質問に取って代わられるだろう。

このシナリオは非常に有望だが、薬剤処方におけるゲノム情報の有用性は、厳格な証拠によって示されなければならない。例えば、最近公表された三つの臨床試験では、ビタミン K 拮抗薬初期投与における薬理遺伝学的情報利用の臨床的有用性に疑問が投げかけられた (3)。

FDA は、イルミナ社の機器プラットフォーム及び試薬の販売認可を、示された 19 のヒト染色体に渡る多数のゲノム断片における正確性に基づいて決定した。また、異なる機器、使用者、使用日、試薬ロットにおける精度と再現性も示されている。

臨床利用のためのシーケンス・プラットフォームの販売認可は、おそらく、健康管理への遺伝情報の取り込みを拡大するだろう。しかし、もっとも有望な技術でさえも、関連する政策、法律、そして規制事項が十分に整わなければ、可能性を完全に実現することはできない。すでに鍵となる政策は前進しており、遺伝情報の誤用に関する公衆の懸念の多くに配慮し、道行きを滑らかにしている (4)。例えば、医療保険の携行性と責任に関する法律 (Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996: HIPAA) と遺伝情報差別禁止法 (Genetic Information Nondiscrimination Act: GINA) は、保険者に契約前状態、査定事項、あるいは補償拒否の根拠として遺伝情報を考慮することを禁じている。GINA はまた、遺伝情報を雇用者による利用からも保護する。しかし、これらの保護は、遺伝的リスクによる病気の症状には及ばない。GINA によって、がんの素因を示すゲノム情報は保護されるが、がんを示唆する他の臨床兆候または症状は保護されない。医療費軽減法の規定は 2014 年にさらに踏み込み、ゲノム情報であろうとなかろうと、保険料の決定において、全ての契約前状態を考慮することを禁止する。しかし現在の連邦法は、生命保険、介護保険、あるいは傷害保険におけるゲノム情報の利用を制限していない。

今年6月、最高裁判所が単離された自然由来のDNAには特許は生じないという判決（分子病理学協会対ミリアッド・ジェネティクス）を出して以来、オーダーメイド医療におけるゲノム利用のための法的な展望は明るくなって来た。この判決は個人遺伝子検査へのアクセスにおけるブレイクスルーであるが、さらに重要なことは、ゲノムシーケンシングの臨床治療への統合のためのブレイクスルーでもあるということである。ミリアッド判決以前、全ゲノムシーケンシングを提供するためには、臨床研究室は長いリストに記載された遺伝子特許保持者に使用料を支払わなければならないのではないかという大きな憂慮があった。この判決が、公衆衛生に利益をもたらすであろう未だ想像すらできない製品を創り出すための扉を開いたのだ。

FDAはまた、オーダーメイド医療に関連する他の規制事項に配慮することにも積極的である(5)。イルミナ社の技術の販売認可に伴い、FDAは、性能評価を可能にする参照材料と方法の必要性を認めた。その結果、FDAは国立標準技術研究所(National Institute for Standards and Technology: NIST)と共同して全ヒトゲノムDNAとその配列のもっとも確からしい解釈からなる参照材料を開発した。ヒトゲノムの最初の参照材料は、12ヶ月以内に公開され、利用可能となると期待される。

病気に特化しないプラットフォームが販売認可されたことにより、すべての研究室が、すべての目的のために、すべての配列を検査することが可能になる。従って、臨床研究室内で開発される検査（研究室開発検査、laboratory-developed tests: LDT と呼ばれる）の妥当性評価や品質を保証するため、リスクに基づく適切な規制のフレームワークが今や不可欠である。

次世代ゲノム・シーケンサーに対する初めての販売認可は、患者の治療を究極的に改善するゲノム情報を生み出し得る大きな一歩を意味する。しかし、ただの一歩に過ぎない。オーダーメイド医療が本当に健康管理に取り入れられるまでにはいくつもの困難がある。我々は疾病の発生を予測でき、進行に影響を与え、薬剤に対する反応を調節するようなゲノム中の変異を明らかにする必要がある。新しいゲノムに関する知見については、医学的な意思決定に用いられる前に妥当性を評価する必要がある。医師や他の医療専門職は、ゲノムデータとそれが個々の患者において意味することを解釈するためのサポートを必要とするだろう。患者は自分の遺伝情報について医師と相談したいと思うだろう。適切な情報とサポートによって、患者は医師とともに、より豊富な情報に基づく決断を行なうことが可能になるだろう。患者が最良の検査にアクセスできること、また製造企業が開発のインセンティブを保てるようにするため、経費の問題も解決される必要がある。

この規制方針への次世代シーケンシングの登場はまだ始まったばかりである。我々は、研究が進展し、規制政策が発達し、患者の権利とニーズに注意が払われ、そしてゲノム情報の臨床利用が確固たる証拠に基づいていることを確かにするため、協働しなければならない。

著者らの利益相反開示はこの記事の全文とともに NEJM.org で閲覧可能である。

所属：国立衛生研究所所長室、ベセスダ、MD (F. S. C.) 保健福祉省食品医薬品局長官室、シルバーク・スプリング、MD (M. A. H.)

この記事は2013年11月19日、NEJM.orgにて発表された。

1. C. カンドス、M. D. マクレラン、F. ヴァンディン 他「がんの主要 12 タイプに渡る変異の展望と重要性」ネイチャー 2013 年 502 号 333-9
2. 薬剤ラベリングにおけるゲノム薬理的バイオマーカー表. シルバー・スプリング、MD: 食品医薬品局、2013 年
(<http://www.fda.gov/%20drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>).
3. B. フリー. ゲノム薬理学 - ビタミン K 拮抗投与の役割。ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン 2013 年. DOI: 10/1056/NEJMe1313682.
4. K. L. ハドソン「ゲノミクスと健康管理そして社会」ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン 2011 年; 365 号 1033-41.
5. 「オーダーメイド医療への道を整える: 医療製品開発の新時代における FDA の役割」シルバー・スプリング、MD: 食品医薬品局、2013 年 10 月
(<http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/PersonalizedMedicine/UCM372421.pdf>)

3.4 DNAチップに関するインターネット検索

3.4.1 調査目的及び方法

3.4.1.1 調査目的

DNAチップ技術は日々進歩しており、世界的にも標準化が進んでいる。DNAチップの精度管理は多くの企業の技術的課題であり、米国では51の企業や公的な研究機関がMAQCコンソーシアムを設立するほど多くの研究者・技術者、企業関係者が興味を持っている。我が国でも、2007年に11の法人（企業、公的研究機関）が中心となってバイオチップコンソーシアムが設立された。このように、多くの企業がDNAチップ技術や製品を開発・販売しており、インターネット検索により網羅的に調査することができる。このような調査は最新の技術・製品化の動向や、新規参入企業等の情報を得るために有効と考えられる。

本調査では、インターネット検索により、DNAチップ技術や製品を開発・販売している企業や公的な研究機関を検索し、その技術・製品を網羅的に調査することを目的にしている。

3.4.1.2 調査方法

(1) ウェブ検索条件

以下の条件でDNAチップに関するインターネット検索を行い、DNAチップの技術や製品を公開している企業や公的研究機関のリストを作成する。

【キーワード】

「DNAマイクロアレイ」OR 「DNAチップ」

【検索条件】

- ・ 検索の条件指定で対象とする国は「日本」
- ・ 2010年以降の情報：ウェブページの内容から確認する。
- ・ 企業か大学等の研究機関の情報：ウェブページの内容から確認する。

(2) まとめ方

- ・ 1項目、1団体（企業・大学等）。
- ・ 以下の内容を順番に記載する。
 1. 【企業・大学等の名称】（注：正式名称を記載）
 2. 【ウェブアドレス（URL）】
 3. 【概要】（注：技術名・製品名、技術内容を抜粋）
 4. 【参考資料】（注：図を記載）

3.4.2 調査結果

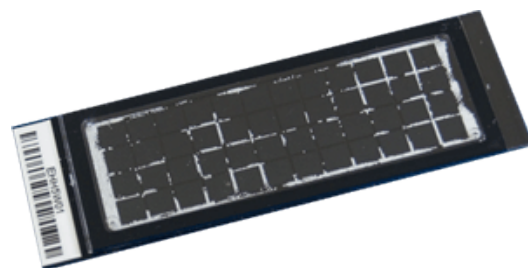
以下に、調査結果を団体ごとにまとめて記載する。

(1) 東レ株式会社

<http://www.toray.co.jp/>

[製品・サービス]

- ・「Human Oligo chip 25k」 ヒト全遺伝子型DNAチップ



3D-Gene® (DNA チップ)

3D-Gene® Human 25k は、オペロンバイオテクノロジー株式会社の定評のあるマイクロアレイ用オリゴDNAセット AROSTM v3.0 および v4.0 から選択。アノテーション情報が充実している遺伝子を中心に選択しているので、あいまいな情報に迷わされることなく解析を行うことが可能

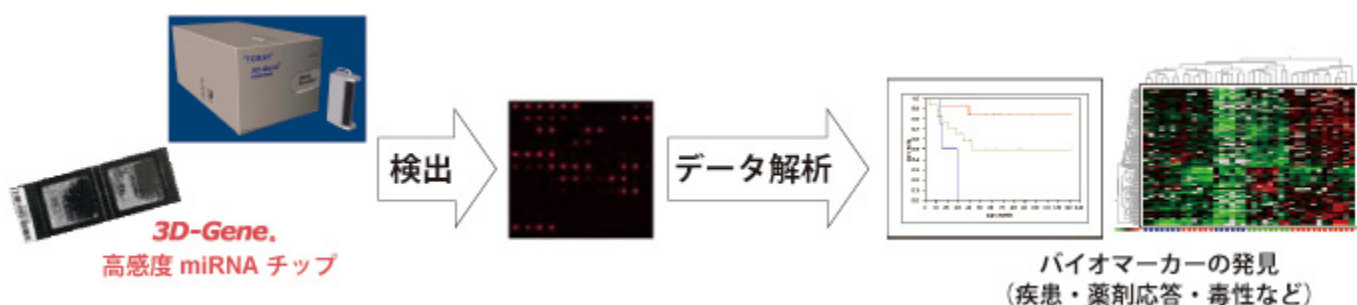
(その他の製品)

- ・「Mouse Oligo chip 24k」 マウス全遺伝子型DNAチップ
- ・「Rat Oligo chip 20k」 ラット全遺伝子型DNAチップ
- ・「Yeast Oligo chip S. cerevisiae 6k」 酵母全遺伝子型DNAチップ
- ・「miRNA Oligo chip」 miRNA 研究用DNAチップ
- ・「3D-Gene® Scanner」 DNAチップ読み取り装置
- ・カスタムチップ作製
- ・RNA/FFPE/血液からの受託解析
- ・miRNAとmRNAの関係と統合解析

[技術]

(ホームページ掲載の技術事例)

- ・新規RNA抽出試薬と高感度DNAチップの組み合わせで革新的なバイオマーカー探索



- ・3D-Gene®のmiRNA配列に対する検出特異性
- ・血液由来サンプルからのmiRNAを使用した解析
- ・ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 標本からの遺伝子発現解析
- ・DNAチップと定量PCRの検出相関性
- ・酵母全遺伝子型DNAチップを用いた遺伝子発現解析
- ・酵母全遺伝子型DNAチップの感度比較
- ・ヒト培養脂肪細胞の分化に伴う遺伝子発現変動の検出

(2) 株式会社DNAチップ研究所

<http://www.dna-chip.co.jp/index.html>

[製品・サービス]

- ・「ハイブリ先生」 教育用DNAチップ教材
- ・「iRIS (アイリス)」 関節リウマチ問診システム
- ・「Tbone EX Kit」 硬組織 (歯牙・骨) 用DNA抽出キット
- ・「リウマチチェック」 関節リウマチ生物学的製剤インフリキシマブの効果予測検査サービス
- ・「MammaPrint (マンマプリント)」 乳癌の再発リスクを予測する新しい検査サービス

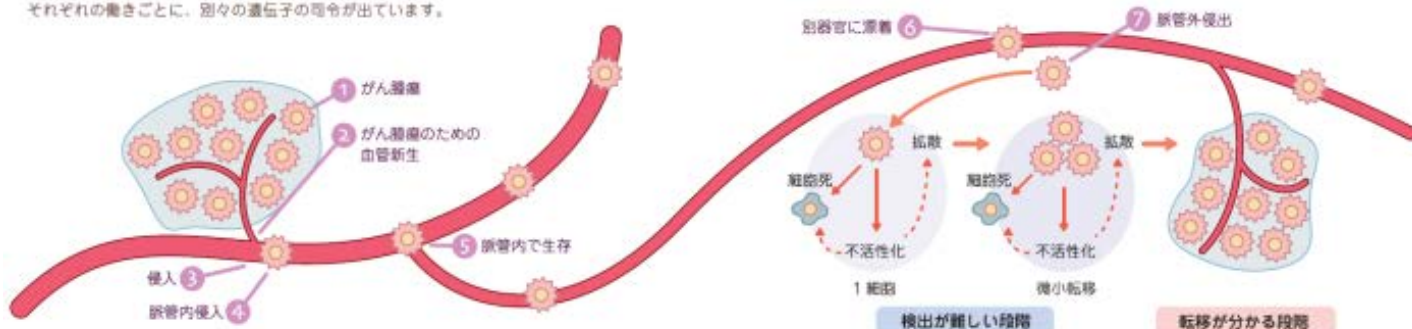
乳癌を2群に分類する予後予測検査法。

70 遺伝子シグニチャーによるマンマプリントは早期乳癌患者様の術後再発リスクを測定するもので、従来法とは違う新しい方法であり、エストロゲン受容体ステータスとは無関係に実施することができる。

従来型の遺伝子検査とは違い、マンマプリントは乳癌の転移流路に関連する重要な分子パスウェイ全体を調べ、重要な 70 遺伝子の発現を分析し、患者を2つのローリスクあるいはハイリスクグループに分類。マンマプリントを用いて、患者様の腫瘍の攻撃性についてより深く観察することができ、患者様への個人別の治療プロトコルを組み立てることができる。

がん細胞の転移・再発のしくみ

それぞれの働きごとに、別々の遺伝子の指令が出ています。



[技術]

(ホームページ掲載の受託サービス事例)

- ・マイクロアレイ受託

アジレント社製マイクロアレイ作製/カスタムアレイ作製→RNA・DNA抽出/品質検査(QC)→遺伝子発現解析/miRNA発現解析/メチレーション解析/ゲノム構造解析CGH/CNV→3D-Gene→アレイのスキャン→統計解析/統合解析

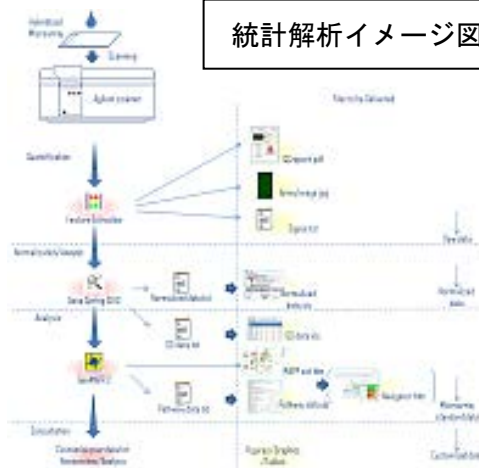
- ・次世代シーケンス解析

エクソーム解析/エピジェネティクス解析/ターゲットリシーケンス/RNA-Seq/Small RNA-Seq/シーケンスデータ登録サービス(DDBJ/DRA)/その他

- ・バイオマーカー探索

がん細胞の転移・再発のしくみの図

統計解析イメージ図



(3) 株式会社東芝

<http://www3.toshiba.co.jp/ddc/dnachip/>

[製品・サービス]

- ・電流検出型DNAチップ（2010年超モノづくり部品大賞）

電気信号で遺伝子を検出するという全く新しい原理を採用。高い感度と精度を持つ一方、従来型の1/3～1/10の費用で、簡便に検査ができるなどの特長を持っている。日本発の数少ないバイオ技術であり、東芝方式として国内外から高い評価を得ている。既に、子宮頸がんの原因であるヒトパピローマウイルスをタイピングする国産初のシステムをはじめ、国産初の生物剤検知システム、実験動物用微生物感染モニタリングシステムなどを製品化。

DNAチップを癌・生活習慣病の疾病リスクの遺伝子診断、薬剤の効用や副作用の遺伝子診断に展開するとともに、食品検査や家畜防疫分野での開発、製品化も進め、DNAチップを通して、安心安全社会の実現に貢献。

(その他の製品)

- ・遺伝子検査装置

[技術]

(ホームページ掲載応用技術事例)

- ・薬物代謝酵素 CYP2D6 の欠損/重複 を LAMP-DNA チップ系で検出する方法の確立

- ・HPV タイピング用DNAチップを用いたタイ国内の疫学研究

- ・HPV タイピング用DNAチップの開発

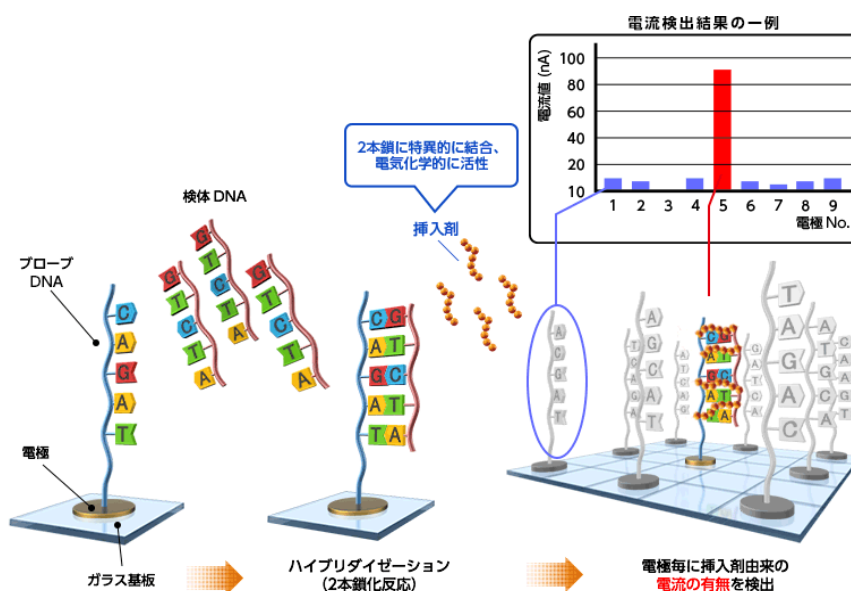
- ・プライマーに検体識別用のタグを挿入することにより、1チップ上で複数検体を検出する方法の確立（モニジーンヘリコマルチ）

- ・自動DNA検査装置 Genelyzer™の開発

- ・モバイル型生物剤検知システム BioBulwark™の開発

- ・モバイル型生物剤検知システム BioBulwark™

- ・実験動物微生物モニタリング用DNAチップの開発、及びDNA自動検査装置のラインアップ拡充



(4) 三菱レイヨン株式会社

<http://www.mrc.co.jp/>

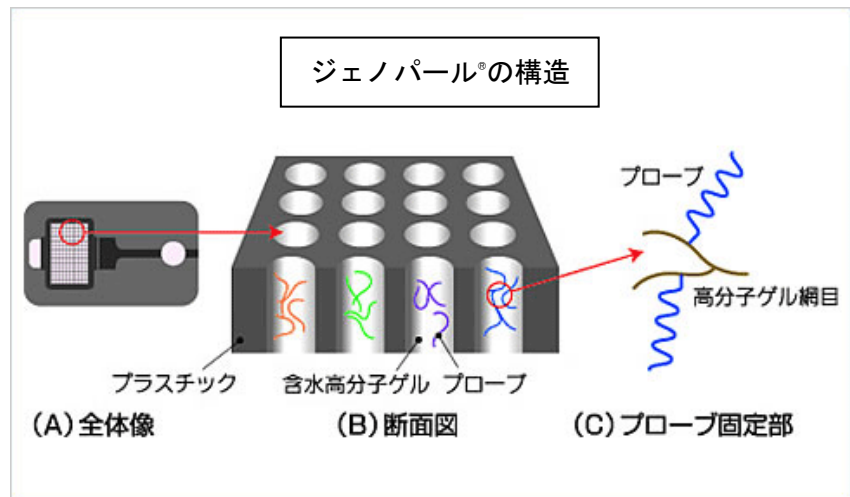
[製品・サービス]

- ・繊維型DNAチップ「ジェノパール®」

繊維・樹脂・バイオの独自技術を融合することにより開発した全く新しいタイプのDNAチップであり、高い再現性、信頼性、操作性を兼ね備えた、検査・診断など精密解析用途に最適のフォーカストアレイ。

(その他の製品)

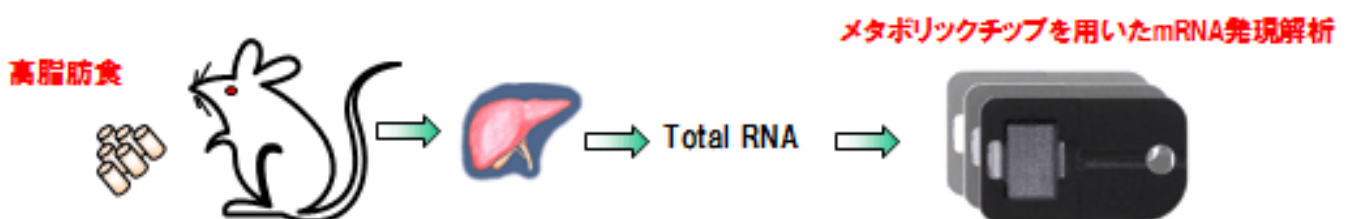
- ・皮膚チップ
- ・美白チップ
- ・食品感受性評価チップ
- ・酸化ストレス・アンチエイジングチップ
- ・自然免疫チップ
- ・代謝リックチップ
- ・アレルギーチップ
- ・マイクロRNAチップ
- ・カスタムチップ受託製造
- ・遺伝子受託サービス



[技術]

(ホームページ掲載技術解析事例)

- ・食品や医薬品の機能成分がターゲットとする分子にフォーカスした「食品感受性評価チップ(マウス・ヒト)」を開発
- ・食品の抗酸化機能解析
- ・‘自然免疫’に関連する遺伝子にフォーカスした「自然免疫チップ」を開発
- ・代謝リックチップを用いた解析高脂肪食が概日リズムに与える影響
- ・臓器間におけるメタボ関連遺伝子の発現差を「メダボリックチップ」を用いてクラスタリング解析
- ・ヒト培養細胞・組織のマイクロRNAプロファイリング
- ・食品成分のアレルギー改善効果の解析
- ・マウス臓器のマイクロRNAプロファイリング



(5) アレジレント・テクノロジー株式会社

<http://www.chem-agilent.com/index.php>

[製品・サービス]

・「DNA マイクロアレイシステム」

遺伝子発現解析用マイクロアレイ／CGH
用マイクロアレイ／ChIP-on-chip 用マイ
クロアレイ／microRNA 用マイクロアレイ
／カスタム マイクロアレイ／DNA マ
イクロアレイ用試薬キット／DNA マ
イクロアレイ 実験用機器／データ解析
ソフト／ソリューション



Human Exon マイクロアレイ

[技術]

(ホームページ掲載技術例)

・ SurePrint 技術

最大 8 つのアレイを単一のスライドにプリントすることができ、これにより、ゲノム全体の解析からの絞った詳細な解析まで、幅広い研究に対応できるようになった。従来よりも大規模でパワフルなマイクロアレイ実験を、きわめて低いコストで実施できる。

・ SureScan 技術

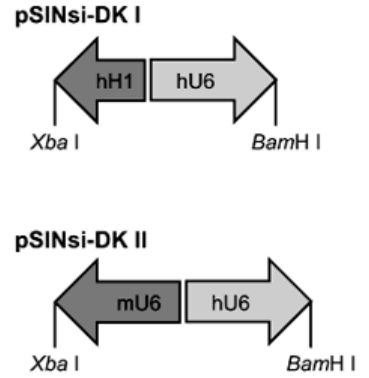
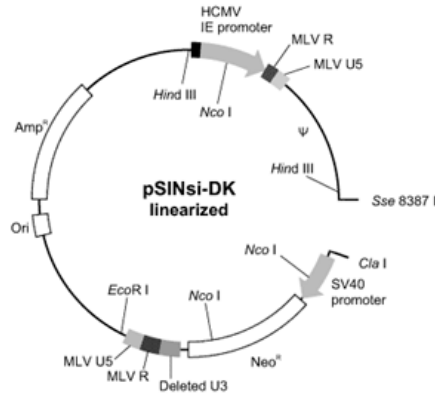
さらに高密度なマイクロアレイの出現に備えて、高分解能スキャン能力の導入を行い、マイクロアレイスキャナを進化させた。

(6) タカラバイオ株式会社

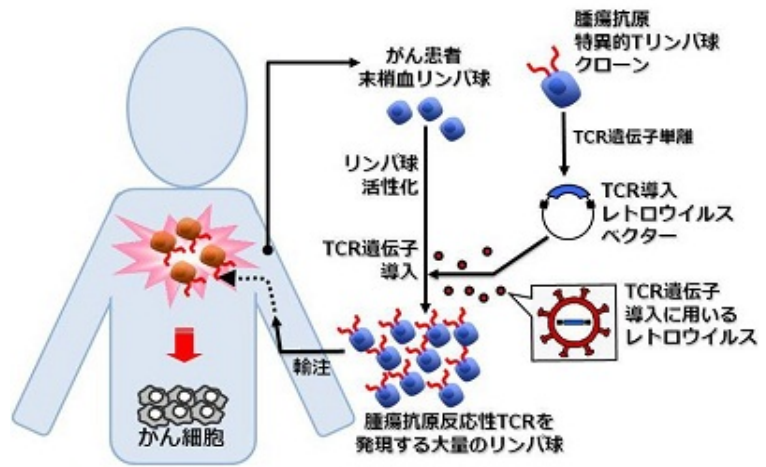
<http://www.takara-bio.co.jp/>

[製品・サービス]

- ・ PCR
 - ・ リアルタイム PCR (定量 PCR、qPCR)
 - ・ 遺伝子検出・検査
 - ・ cDNA 合成・クローニング
 - ・ ライブラリー・cDNA・RNA
 - ・ 次世代シーケンス解析 (NGS)
 - ・ 核酸抽出・精製
 - ・ 核酸増幅・標識
 - ・ 遺伝子導入 (試薬)
 - ・ 遺伝子導入 (ウイルス、ベクター)
 - ・ 発現調節・タンパク質相互作用解析
 - ・ miRNA・RNAi 関連
- ダブルノックダウンタイプの shRNA 発現用レトロウイルスベクター



pSINsi-DK ベクターシリーズ



TCR 遺伝子治療プロジェクト

[技術]

- ・ 最新鋭 DNA シーケンサー導入により受託解析事業を拡充 (2013/10/29)
- ・ 次世代シーケンサー向け遺伝子発現解析キットを発売 (2013/10/22)
- ・ iPS 細胞等の多能性幹細胞から肝臓細胞への分化状態評価関連試薬を拡充 (2013/10/02)
- ・ 新たな iPS 細胞作製方法に関する特許の全世界商用ライセンスを iPS アカデミアジャパン社より取得 (2013/09/30)
- ・ 日本癌学会学術総会にて遺伝子治療および細胞医療の臨床研究／前臨床試験の成果を発表 (2013/09/04)
- ・ HSV-TK 遺伝子治療プロジェクト
- ・ TCR 遺伝子治療プロジェクト
- ・ MazF 遺伝子治療プロジェクト
- ・ HF10 プロジェクト

(7) 株式会社バイオマトリックス研究所

<http://www.biomatrix.co.jp/index.html>

[製品・サービス]

- ・モノクローナル抗体

BMR モノクローナル抗体

BMR では、当社独自の技術により高い抗原特異性・親和性を持つモノクローナル抗体を提供。

特に、抗体の作製が困難でありながら研究価値の高いタンパク質に対するモノクローナル抗体の開発を推し進めている。

- ・抗体受託作製サービス
- ・マイクロアレイ受託解析

Affymetrix® - GeneChip® Array / Agilent DNA microarray / NuGEN™ 試薬を用いた DNA マイクロアレイ解析 / RNA 抽出からのマイクロアレイ解析 / BMR フィードバックシステム

- ・リアルタイム定量 PCR 受託解析
- ・DNA シーケンス受託解析

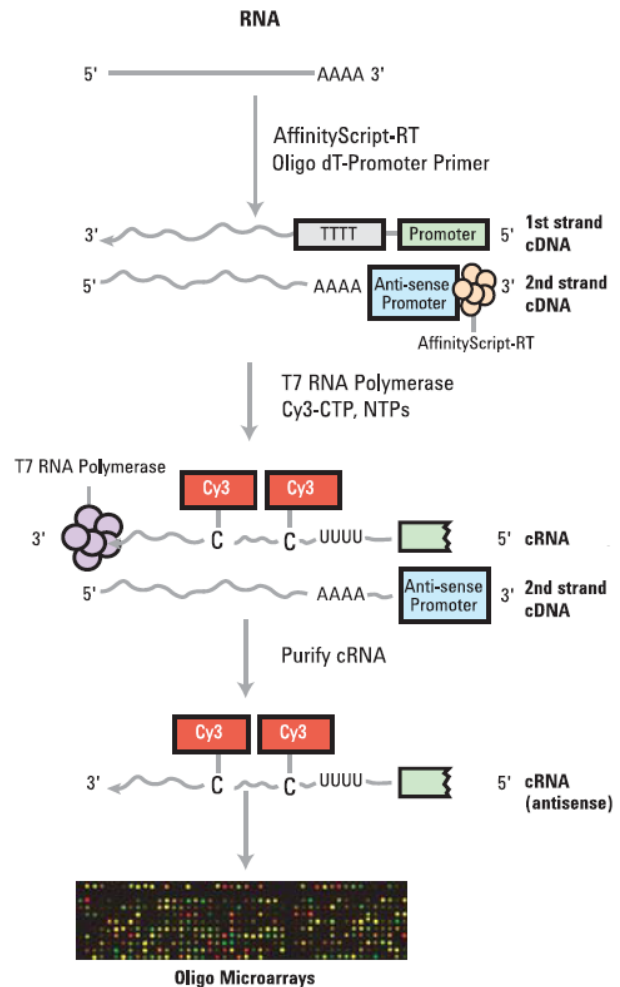
(その他ホームページ掲載情報)

・国立がん研究センターとの共同研究契約締結
600 種の核内因子モノクローナル抗体と臨床サンプルを用いた解析を国立がん研究センター研究所、中国の復旦大学と行い、肝細胞がんの発見・診断マーカー候補を取得。当該プロジェクトが 22 年度の経産省の地域イノベーション創出研究開発事業に採択され、開発の加速が期待される。

・診断用の抗体として開発した抗インフルエンザ抗体ではいくつかの診断薬メーカーに評価、採用される。



BMR モノクローナル抗体



Low Input Quick Amp Labeling Kit を用いた解析
Agilent 社のプロトコルを BMR が編集したもの

(8) 東洋製罐グループホールディングス株式会社

<http://www.tskg-hd.com/>

[製品・サービス・技術]

・「ジェノゲート」 DNAチップ検査技術を用いた食品・環境検査

DNAチップによるカビ検査法

新たに開発した高性能DNAチップと、当社が保有する独自技術を活用した新しい検査技術。食品工場や病院、農業現場、文化財施設などにおいて、人体および食品に悪影響を及ぼす施設環境中の主要なカビや菌の検出に効果がある。

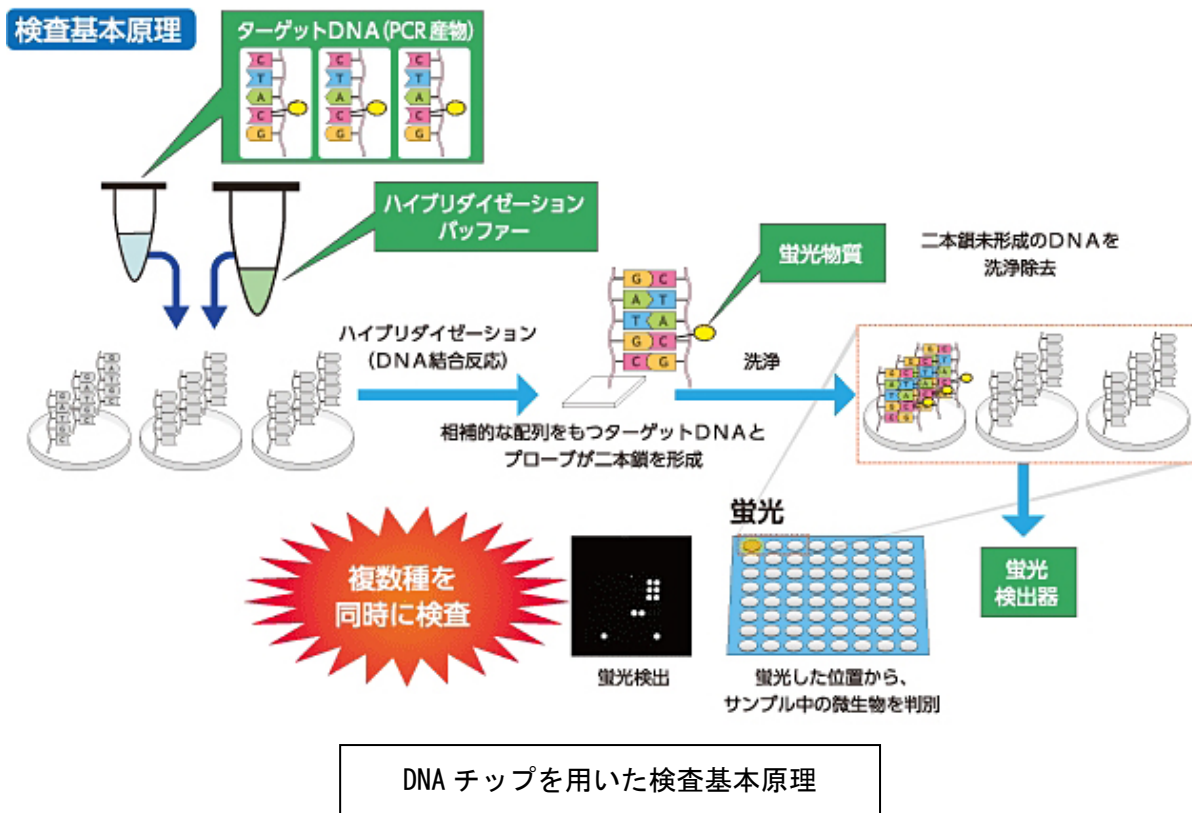
(その他ホームページ掲載情報)

・新分野 - 高効率自動細胞培養システム (開発中)

細胞培養バッグ CCB-st (Cell Culture Bag-st)

自動細胞培養システム ACCS (Automatic Cell Culture System)

・新分野 - 屈折率分布型マイクロレンズ「シリカグリン®」



(9) フィルジェン株式会社

<http://www.filgen.jp/index.htm>

[製品・サービス]

・受託サービス

DNAマイクロアレイ/アレイ CGH /m i c
r oRNAアレイ

ProtoArray® /抗体アレイ・ペプチドアレイ
質量分析 /リアルタイムPCR/リアルタイム

PCR アレイ /次世代シーケンシング /DNAシーケンシング /MultiPlex Suspension

Array /ELISA・EIA /カスタムペプチド合成 /電子顕微鏡撮影/DNA・RNA抽出 /データ
マイニングサービス /アレイスキャンニング

(その他機器)

LED イルミネーター/ピペッティングナビゲーションシステム/微量サンプル採取システム/自
動核酸抽出精製装置/タンパク質分離システム/電気泳動関連機器/バイオ実験関連機器/バイ
オチップスキャナー/グルコース濃度測定装置

・試薬・キット・消耗品

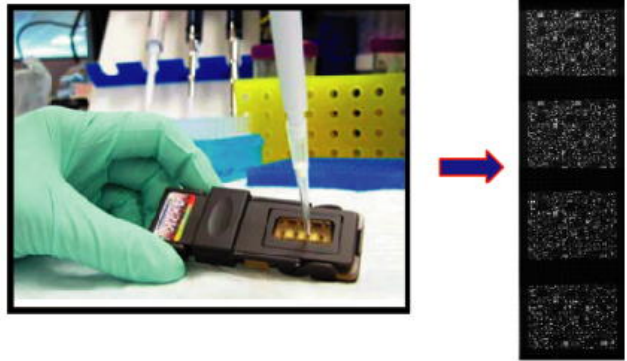
・バイオインフォマティクス ソフトウェア

遺伝子発現統計解析モジュール(BioFormatix 社製)

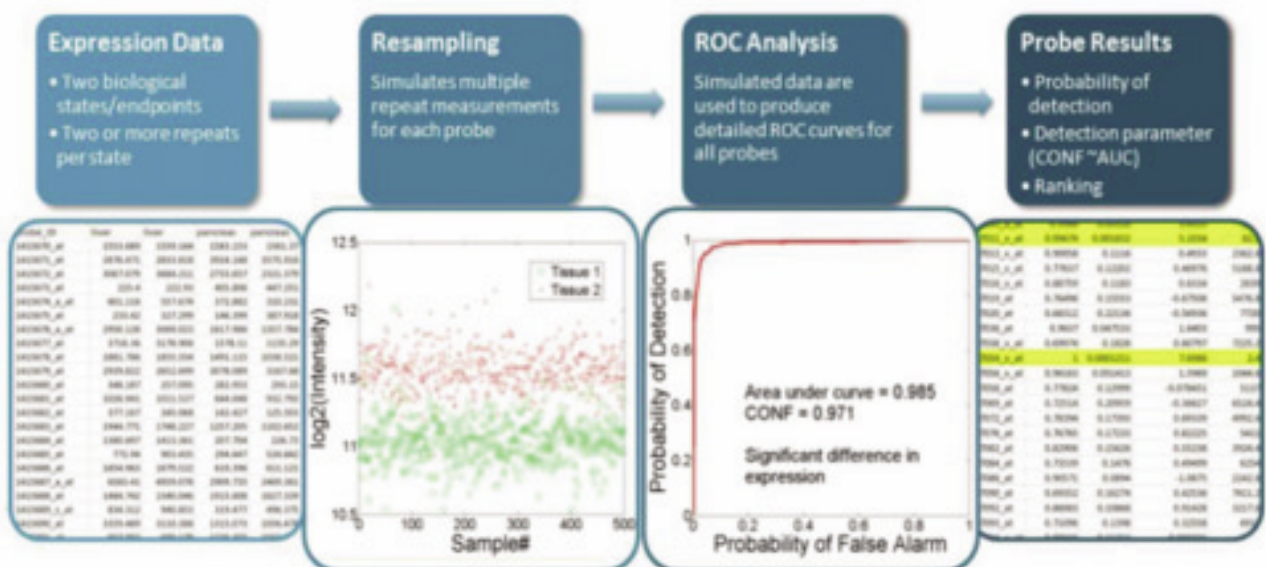
Bootstrapped ROC (bROC) では、マイクロアレイやRNA-Seq解析のデータから、発現変動した
プローブや遺伝子を検出。他の手法とは異なり、bROCは反復の少ない実験でも解析。ユーザーが
パラメーターを選択せずに、簡単に使うことのできるアルゴリズム。

・Applera Corporation 社 (app l i e d biosystems Group) とのライセンス契約

・CLC Bio 社との CLC Genomics Worbench のサービスライセンス契約



ANALYSIS FLOW



(10) 住友ベークライト株式会社

<http://www.sumibe.co.jp/index.html>

[製品・サービス]

- ・回路基板・半導体封止材ほか樹脂材料の製造
- ・フェノール樹脂をはじめとする自動車製品
- ・フィルム・シート
- ・プレート
- ・医療機器
- ・半導体パッケージ基板用材料
- ・バイオ関係

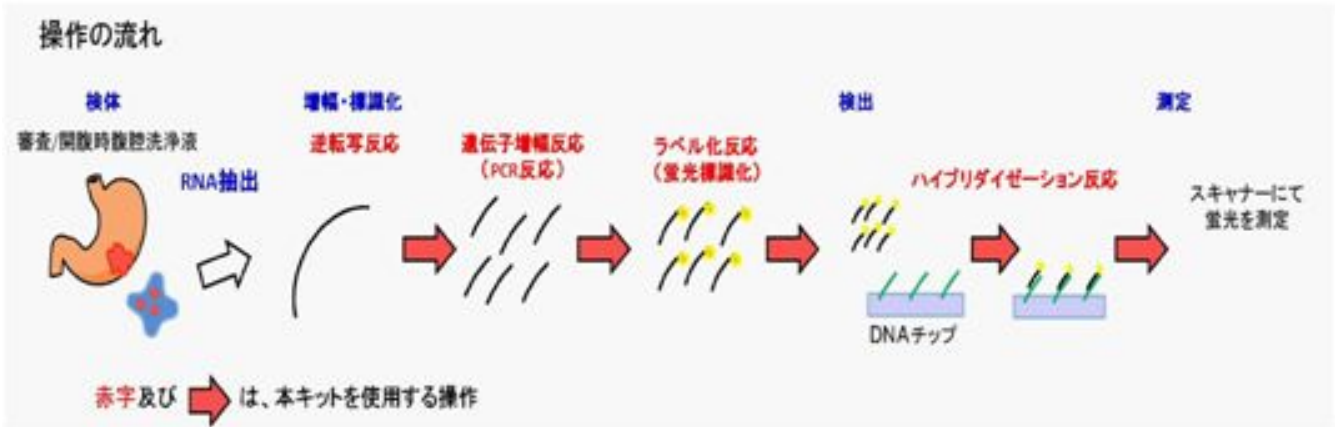
糖鎖関連／低吸着関連／細胞培養関連／凍結保存関連／神経細胞培養関連／遠沈管／コニカルチューブ関連／ピペット関連製品／免疫測定関連／その他理化学製品

(ホームページ掲載情報)

2013/07/08 日本初 がん診断用DNAチップの開発

胃がんの腹腔洗浄細胞診断用キットの開発・体外診断薬事申請

このがん診断用DNAチップは、独立行政法人国立がん研究センター（理事長：堀田知光、東京都）の研究所 バイオマーカー探索支援部門と共同で開発。日本をはじめ東アジアに多い胃がん患者を対象に、常時行われている「細胞診」の際に回収される腹腔洗浄液の中に存在する種々の細胞から胃がん細胞を検出するもの。



胃がんの腹腔洗浄細胞診断用キット操作の流れ

(11) 積水メディカル株式会社

<http://www.sekisui-medical.jp/index.html>

[製品・サービス]

・「クリニチップ® HPV」 ヒトパピローマウイルス核酸タイピングキット

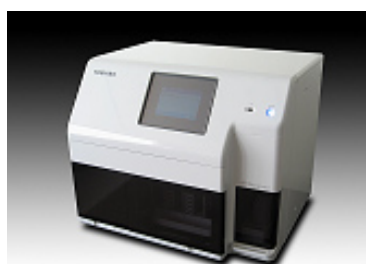
遺伝子解析装置ジェネライザーで測定を実施することで、子宮頸癌の原因ウイルスである13種の
高リスクヒトパピローマウイルス（HPV）ゲノムを型別に検出できる HPV タイピング試薬。



・ジェネライザー601/ジェネライザー701 電流検出型DNAチップの専用解析装置



ジェネライザー



ジェネライザー701

(その他機器)

血液凝固・糖尿病・脂質・リウマチ・感染症などの各種臨床検査薬

プラスチック製真空採血管の開発・製造・販売

臨床化学自動分析装置・全自動血液凝固分析装置をはじめとする各種分析装置

各種アミノ酸・医薬バルク・医薬中間体などの受託製造

貼付型医薬品の開発・製造・販売

標識化合物の特別合成、薬物動態関連試験の各種評価試験など

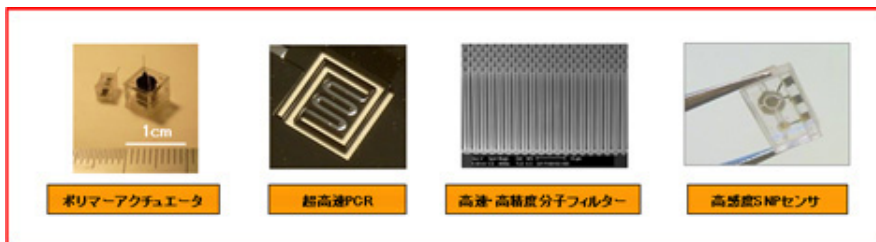
(12) パナソニック株式会社

<http://panasonic.co.jp/index3.html>

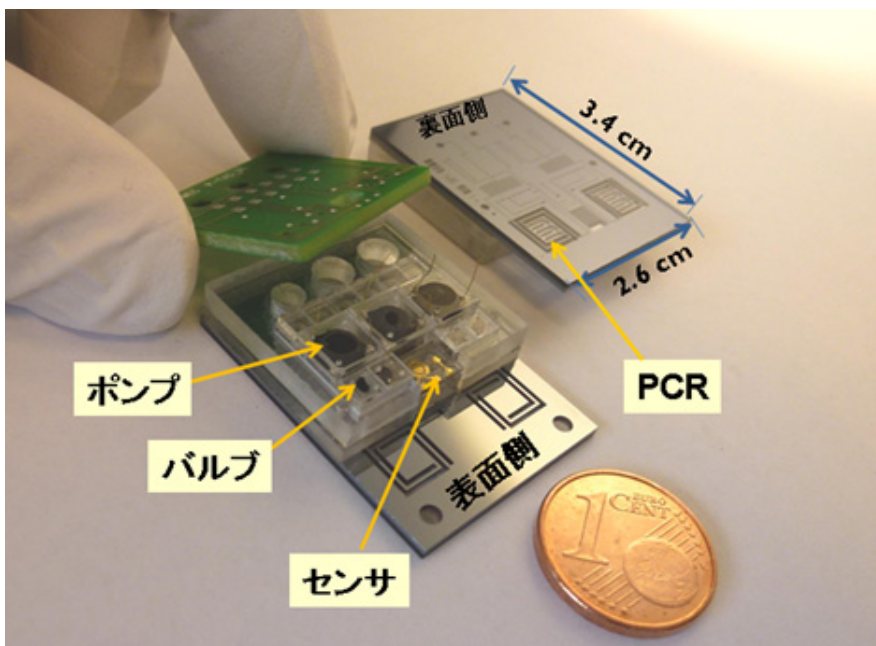
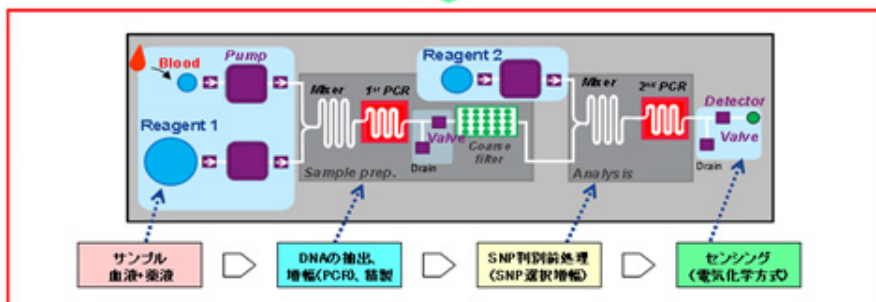
[製品・サービス]

・全自動の小型体質診断用遺伝子検査チップを開発 (2013/02/14)

imec と共同で、数マイクロリットルの血液から、SNP などの遺伝子情報の検査を、前処理工程も含め、全自動で行なえる小型の遺伝子検査チップを開発。このチップは微量の血液からDNA抽出・増幅し、目的の SNP 判定を行う機能を一体化したものだ。これにより、わずか1時間で、遺伝子検査を行うことが可能となった。



遺伝子検査チップの構成図



開発した遺伝子検査チップの外観

(13) 株式会社日本ローパー

<http://www.roper.co.jp/>

[製品・サービス]

- ・「Image-Pro Plus」

米国 Media Cybernetics 社が生んだ 最先端の画像解析・画像計測・画像処理ソフト。

- ・「Image-Pro Premier」

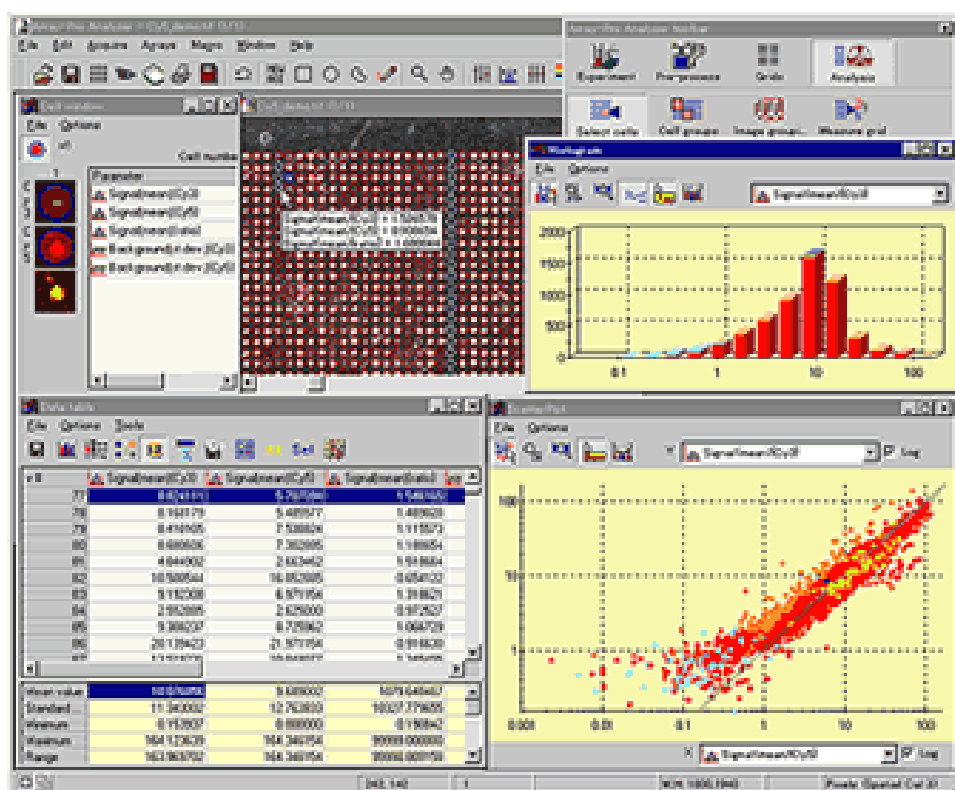
25年以上にも亘るユーザーの皆様からの要望を反映し、64bit ネイティブのサポートによる大きな画像のハンドリングや強化された画像取り込み機能、スマート対象抽出ツールやグラフィカルなマクロエディター、リボンインタフェースを採用したUI など、革新的な機能を搭載して新開発。

- ・「Image-Pro Insight」

特別なトレーニングを必要としない使いやすさを追求した画像解析・計測ソフト。

- ・「Array-Pro Analyzer」

Image-Pro Plus で有名な米 Media Cybernetics 社が開発したDNAチップやDNAマイクロアレイなど、高密度のアレイ構造を持った画像を解析するソフト。



応用例および統計解析・クラスター解析オプション

(14) シスメックス株式会社

<http://www.sysmex.co.jp/index.html>

[製品・サービス]

- ・「GCS 3000Dx」

GeneChip®マイクロアレイ解析システム

- ・「Fluidics Station 450 Dx v.2」

マイクロアレイ洗浄・蛍光染色処理専用装置

- ・「Workstation with Affymetrix Molecular Diagnostics Software [AMDS]」

AMDS 搭載ワークステーション

- ・「GeneChip® Scanner 3000Dx v.2 with AutoLoaderDX」

オートローダー付きスキャナ

- ・「GeneChip®Hybridization Oven 645 (オプション)」

ハイブリダイゼーションオープン

- ・「Data Transfer Server with AGCC」

AGCC 搭載臨床研究用アレイデータ管理サーバー

DNA 解析用マイクロアレイ

- ・「Genome-Wide Human SNP Array 6.0」
- ・「DMETM Plus」

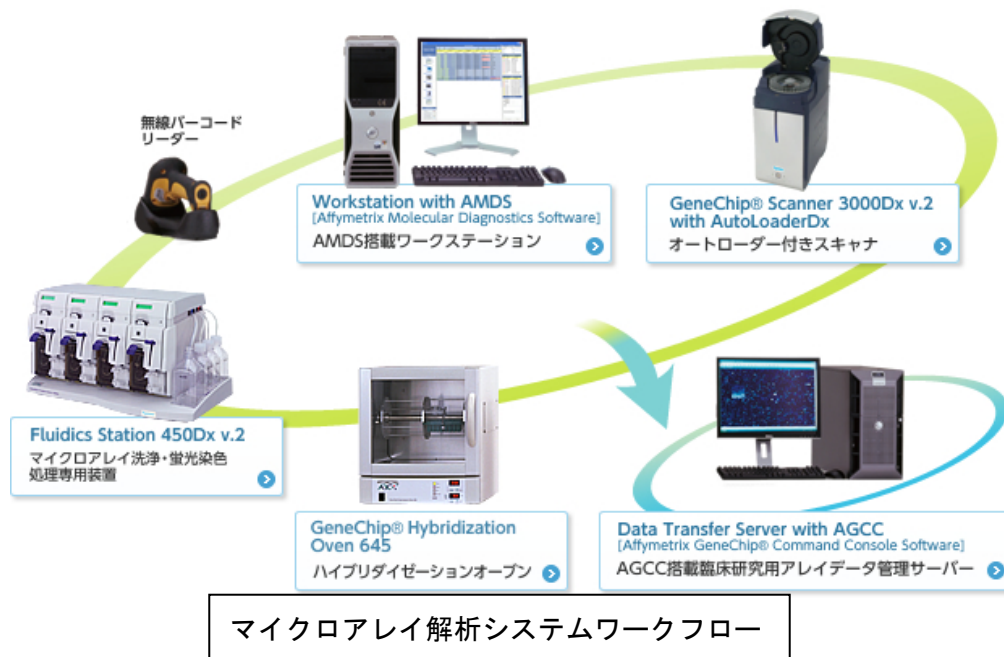
遺伝子発現解析用マイクロアレイ

- ・「GeneChip® Human Genome U133 Plus 2.0 Array」

ヒト遺伝子発現解析用マイクロアレイ

[技術]

- ・細胞計測・分析／タンパク質測定・分析／遺伝子測定・分析／原材料・試料作製



[製品・サービス]

受託DNA・RNA合成

次世代シーケンス

受託DNAシーケンス

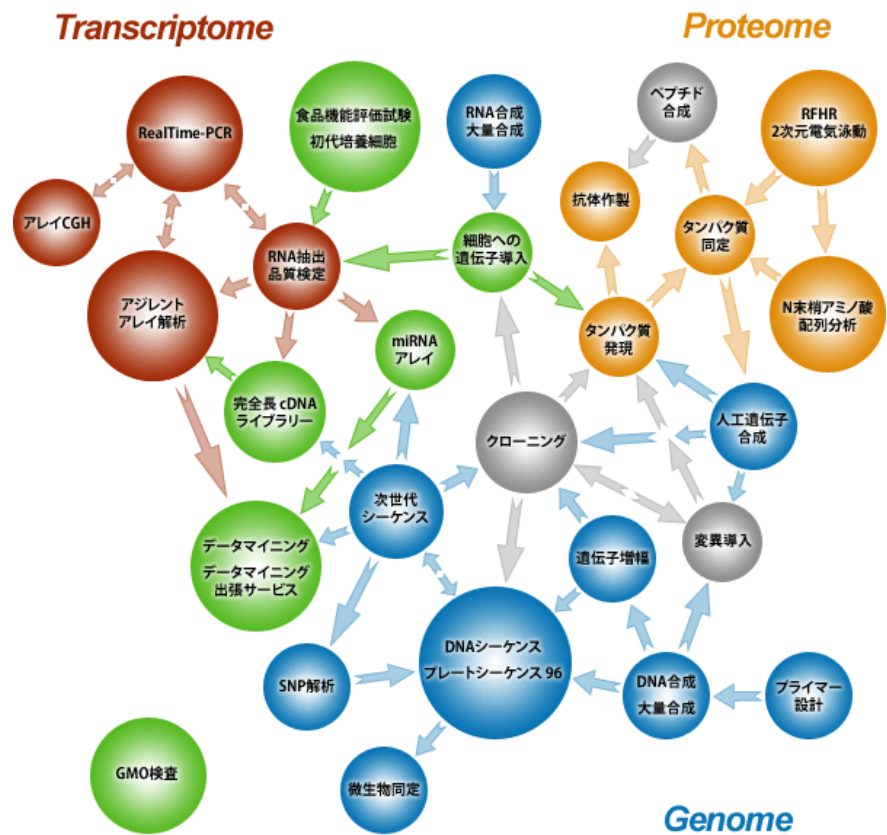
受託DNAマイクロアレイ

タンパク質関連事業

研究支援事業

関連製品

- ・ サーマルサイクラーPCRくん
- ・ 遺伝子/核酸導入試薬 LipoTrust™ シリーズ
- ・ LaboPass™ Products シリーズ(精製キット、Taq ポリメラーゼ)
- ・ 精製キットバルクシリーズ
- ・ ストックシリーズ(サンプル保存用ボックス)
- ・ システムラック (アクリル製チューブホルダー)
- ・ 浮っきー(ウォーターバス用チューブホルダー&アイスボックス)
- ・ 冷蔵(ひえぞう)くん(実験サンプル用アイスバケツ)
- ・ 冷(れい)ちゃん(アルミ製サンプルクーラー)
- ・ 楽(らく)ラック(サンプル保管用ラック)
- ・ ミニミニ実験試薬セット(実験用試薬パッケージ)
- ・ 各種プライマー
- ・ X線照射ユニットシステム
- ・ EVA (エヴァ)
- ・ MAXY SEALER(マイクロプレート用ヒートシーラー)



(16) 株式会社 カケンジェネクス

<http://www.kakengeneqs.co.jp/index.html>

[製品・サービス]

- ・ DNAチップ
- ・ DNAマイクロアレイ受託サービス
- ・ タンパク質アレイ
- ・ タンパク質アレイ-moist! -受受
- ・ タンパク質アレイ-1spot 独立反応システム
- ・ DNA/抗体/蛋白質マイクロアレイヤー

第一回ものづくり日本大賞優秀賞受賞

従来技術では困難とされてきた抗体、蛋白質、ペプチド、低分子化合物などにも幅広く適用が可能

- ・ DNAマイクロアレイヤー
- ・ 微量溶液分注器 GeneX Spotter
- ・ ガラス標本（パラフィン固定薄切標本）包埋器 パラメイト
- ・ コロニーピッカー
- ・ ブロックインキュベーター
- ・ レプリケーター
- ・ PCR プレート
- ・ 冷え MAX
- ・ ハイブリチャンバー
- ・ マクロアレイヤー等のピン保管用ラック - ピン楽（ぴんらっく）
- ・ タンパク質アレイ（プロテインチップ）検出用チャンバー（化学発光検出）



託サービス

マイクロアレイヤー外観図・内部

3.4.3 まとめと考察

本調査では合計16の企業についてインターネット情報をまとめた。本ガイドライン事業に関わる企業も多く検索対象になったが、それ以外の企業も多くリストアップされた。今後は、「診断」や「創薬」などの検索キーワードを足すことにより、さらに詳細な情報を得ることが重要と考えられる。また、海外の企業についても同様の検索をすることで、国外の開発・製品化動向についても情報を得ることが必要であると考えられる。

4. 開発ガイドライン普及活動の結果

4.1 開発ガイドライン解説書の作成過程

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

【第1回普及活動WG委員会検討事項】（平成25年11月13日）

○開発ガイドラインの普及活動として開発ガイドラインの解説内容をまとめる。概論、遺伝子検査技術の動向、開発ガイドラインと関係する測定装置、評価法、標準物質などのDNAチップに関する技術、周辺技術（検体前処理、蛍光色素、遺伝子関連データ標準化技術）に分けて記載する。

○開発ガイドラインの解説書は経済産業省に報告書として提出、内容は経済産業省の成果物になる。条件はあるが、一般の出版社が出版することには問題はない。

○100～200ページ程度の分量で、一般の人にも、例えば大学生や大学院生にも読めるぐらいの内容を目標にする。企業の開発者が読んでも満足する内容も入れる。

○解説書の記載内容は、ジェノタイピングとエクスペリションタイプと両方のDNAチップを対象とする。

○委員の中で分担を決めて執筆する。

【第2回普及活動WG委員会検討事項】（平成26年2月26日）

○各分担部分の内容の説明を行い、様式・用語や内容について修正点を明らかにした。

○メンバーが限られているので、内容に偏りがある点が今後の課題である。

○ガイドラインの引用（項目など）を明確にする。

○色素の特許などの項目を加える。

○それぞれの分担項目について、ほかの項目との整合性について検討し、修正する。

これらの議論に従って、第1回普及活動WG委員会（平成25年11月13日）で示した事務局案を改訂し、平成25年12月26日に執筆項目と分担者を決めて、第2回普及活動WG委員会（平成26年2月26日）でまとめた原稿に修正を加えて、最終原稿（平成26年3月17日現在）を作成した。

4.2 開発ガイドライン解説書原稿

以下に、平成26年3月17日までにまとめたガイドライン解説書の原稿を示す。

テーラーメイド医療用診断機器分野DNAチップ開発ガイドライン解説書案（3月17日）

【目次】

1. DNAチップとは
 1. 1. DNAチップとは
 1. 2. 診断用DNAチップの開発と問題点
 1. 3. DNAチップに関わるガイドラインと国際標準
2. 遺伝子検査技術動向
 2. 1. 遺伝子検査技術全体の動向
 2. 1. 1. 核酸検査（配列検出）
 2. 1. 2. 遺伝子検査（発現解析）
 2. 1. 3. 遺伝学的検査（ゲノム解析）
 2. 2. DNAチップ技術の動向
 2. 2. 1. DNAマイクロアレイ（DNAチップ）
 2. 2. 2. 自動化、チップ化の動向（ μ TAS、Lab-on-a-Chip）
 2. 2. 3. DNAチップ用標準物質の利用
3. DNAチップに関する技術
 3. 1. 測定装置（チップと装置）
 3. 1. 1. 遺伝子型（ジェノタイピング）検定用DNAチップ
 3. 1. 2. 遺伝子発現（RNA）解析用DNAチップ
 3. 1. 3. 遺伝子型検定用及び遺伝子発現解析用DNAチップに関する応用例
 3. 2. 評価法
 3. 2. 1. 遺伝子型（ジェノタイピング）検定用DNAチップ
 3. 2. 2. 遺伝子発現（RNA）解析用DNAチップ
 3. 2. 3. DNAチップの知財管理
 3. 3. 標準物質
 3. 3. 1. 目的
 3. 3. 2. 標準物質に求められる要件
4. DNAチップの周辺技術
 4. 1. DNAチップ用検体の前処理技術
 4. 1. 1. 遺伝子検査のための検体前処理技術
 4. 1. 2. 検体前処理技術における精度管理
 4. 1. 3. 国内外の開発動向

4. 2. 蛍光色素

- 4. 2. 1. 蛍光の原理と蛍光色素の利用法
- 4. 2. 2. DNAチップに利用される蛍光色素
- 4. 2. 3. Cy色素の特徴と開発の経緯
- 4. 2. 4. 蛍光色素の技術的問題点
- 4. 2. 5. 新規蛍光色素 Fluolid
- 4. 2. 6. 光色素の今後の展開
- 4. 2. 7. 蛍光に関する訴訟について

4. 3. 遺伝子検査関連の国際標準化

- 4. 3. 1. ISO/TC 212 臨床検査及び体外診断検査システムの動向
- 4. 3. 2. ISO/TC 276 バイオテクノロジーの動向
- 4. 3. 3. その他の標準化動向

5. まとめ

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

【執筆者一覧】

秋山 英雄	東レ株式会社 新事業開発部門
油谷 浩幸	東京大学 先端科学技術研究センター
荒木 啓充	九州大学大学院 農学研究院
礪部 信一郎	九州産業大学 工学部物質生命化学科
岡村 浩	東洋鋼鉄株式会社 技術企画部技術企画グループ
柏 裕樹	九州産業大学 工学部物質生命化学科
木山 亮一	産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門
楠岡 英雄	国立病院機構 大阪医療センター
久原 哲	九州大学大学院 農学研究院
桑 克彦	(社)臨床検査基準測定機構
澤田 裕子	アジレント・テクノロジー株式会社 ゲノミクス部門
田谷 敏貴	アジレント・テクノロジー株式会社 ゲノミクス部門
張 博文	アフィメトリクス・ジャパン株式会社 技術サポート部
中江 裕樹	特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム
西 健太郎	九州産業大学 工学部物質生命化学科
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
福岡 弥生	アジレント・テクノロジー株式会社 ゲノミクス部門
的場 亮	(株)DNAチップ研究所
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
森谷 哲浩	アフィメトリクス・ジャパン株式会社 技術サポート部
山崎 久人	アフィメトリクス・ジャパン株式会社 技術サポート部
若本 明子	アフィメトリクス・ジャパン株式会社 マーケティング部

1. DNA チップとは (木山亮一)

1. 1. DNA チップとは

DNA チップ (あるいは DNA マイクロアレイとも呼ばれる) は、塩基配列の異なる短い DNA を数センチ角の基板の上に何千何万種と格子状に整列させた一種のセンサーで、基板上の DNA と特異的に結合するゲノム由来 DNA やメッセンジャー RNA 由来の cDNA を高感度で検出することができる。遺伝子発現プロファイリング用の DNA チップの小型化およびハイスループット化が初めて報告されて以来約 20 年が過ぎており [1]、診断用途をはじめとして、数多くの DNA チップの利用法が開発されてきた [2-4]。DNA チップとは、特定の配列をした DNA を数ピコモル含んだ DNA スポットを固体表面に多数付加したものであり、大量の遺伝子についてそれらの発現レベルを同時に解析すること (遺伝子発現プロファイリング) や、ゲノム DNA の複数の領域について遺伝子型判定 (ジェノタイピング) を行うことができる。遺伝子発現解析に対する DNA チップの利用法は大きく次の 2 つに分けられる。ひとつは、後に使用するために 1 つの遺伝子あるいは 1 セットの遺伝子をスクリーニングすることと、もうひとつは、例えば遺伝的表現型や病気、化学物質に対する反応、臨床的アノテーションなどいわゆるフェノーム (phenome) に対して、遺伝子発現によるプロファイリングを行うことである [5]。後者の用途の場合、フォーカスアレイという、特定の目的のための限られた組の遺伝子を載せた DNA チップが適している。なぜならば、信頼できる遺伝子について、機能的重要性によってではなく、統計的有意性を確立するためには、たいていは 100 個程度の遺伝子があれば良いからである。このような遺伝子の集まりはシグニチャーあるいはモジュールと総称され、がんの診断や化学物質のリスク評価など、様々な用途のために利用されてきた。例えば、アメリカ合衆国食品医薬局 (FDA) では、乳がんのリスク予測用体外診断装置 [6] および原因不明のがんのタイピングのための体外診断装置 [7] として、DNA チップを承認している。その一方で、化学物質の危険性評価のためのインビトロ測定システムの開発が緊急の課題となっている。というのも、欧州共同体 (EU) による規制である REACH で掲げられているように、商用の化学物質やその製品の安全管理に関して注目が集まっており [8]、また動物実験による毒性検査をやめていわゆるパスウェイ解析に基づくインビトロアッセイに切り替えることを求める声が高まっている [9] からである。

1. 2. 診断用 DNA チップの開発と問題点

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 Healthcare 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) 及びその作製技術、DNA/RNA 調製法、検出器などの周辺機器など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・感度などについても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 Molecular 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

る遺伝型を決定する DNA チップ（臨床検査用）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 cGMP（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 [10] 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、我が国の DNA チップのみの市場としては、42 億 8000 万円（2012 年） [11] 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。

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

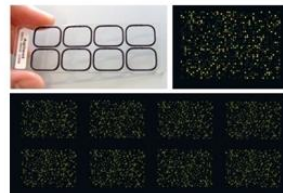
- ・ 2007年5月「ヒトパピローマウイルス型判別用 DNA チップ」の薬事申請（第一化学薬品株式会社、株式会社東芝、東芝ホクト電子株式会社）
- ・ 2009年7月に承認（クリニチップ HPV として販売）
- ・ 本ガイドライン事業が申請に貢献

遺伝子発現解析用 DNA チップ

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

特徴

MammaPrint(オランダ、Agendia 社)



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

技術・製品例

Tissue of Origin Test(米、Pathwork社)



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

図 1-1. 遺伝子診断用 DNA チップ

1. 3. DNA チップに関わるガイドラインと国際標準

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 1-1）。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

ダイアグノスティックス（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 IVD M I A（In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assay：体外診断用複数指標測定法[12]）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、独立行政法人産業技術総合研究所では、平成 18 年度に経済産業省の委託事業である医療機器開発ガイドライン策定事業（「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」）を開始し、各学会、企業、大学・公的研究機関を代表する合計 7 名の委員による検討の成果として開発ガイドライン案を策定し、合同検討会と経済産業省の承認を経て、平成 19 年 5 月に「DNA チップ開発ガイドライン 2007-遺伝子型（ジェノタイピング）検定用 DNA チップに関して-」の公表に至った[13]。

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 1-2）。

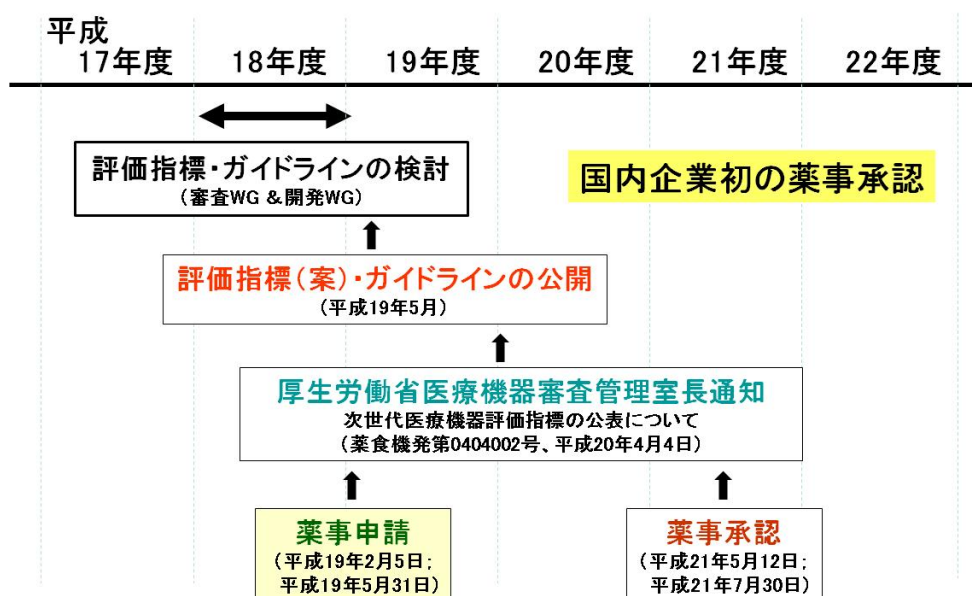


図 1-2. 開発ガイドライン及び評価指標の成果

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 M I A 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[14]。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 2012[改訂版]」を策定した[15]。

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。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、本事業においては、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、現在は、MAQC-IV (患者特異的ゲノム情報の精度) が進んでいる。

【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 (2013 年春設立)。本新 TC では、遺伝子発現解析に関係する技術・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。

【参考文献】

- [1] Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO. (1995) Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science* 270(5235):467-470.
- [2] Churchill GA. (2002) Fundamentals of experimental design for cDNA microarrays. *Nat Genet* 32 Suppl:490-495.
- [3] Leung YF, Cavalieri D. (2003) Fundamentals of cDNA microarray data analysis. *Trends Genet* 19(11):649-659.
- [4] Reis-Filho JS, Pusztai L. (2011) Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet* 378(9805):1812-23.
- [5] Inoue A, Tanji M, Kiyama R. (2006) Focused Microarray Analysis: Characterization of Phenomes by Gene Expression Profiling. *Current Pharmacogenomics* 4:245-260.
- [6] Glas AM, Floore A, Delahaye LJ, Witteveen AT, Pover RC, Bakx N, Lahti-Domenici JS, Bruinsma TJ, Warmoes MO, Bernards R, Wessels LF, Van't Veer LJ. (2006) Converting a breast cancer microarray signature into a high-throughput diagnostic test. *BMC Genomics* 7:278.
- [7] Monzon FA, Dumur CI. (2010) Diagnosis of uncertain primary tumors with the Pathwork tissue-of-origin test. *Expert Rev Mol Diagn* 10(1):17-25.
- [8] European Community. (2006) Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH). EC Regulation, retrieved from http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/reach_intro.htm.
- [9] National Research Council. (2007) Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy. Washington D.C.: National Academies Press.
- [10] 「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、2006年8月

- [11] 「オーダーメイド医療に関する市場動向調査 2013 年版」、矢野経済研究所、2013 年 5 月
- [12] Food and Drug Administration. (2007) Draft Guidance for Industry, Clinical Laboratories, and FDA Staff: In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assays (DRAFT GUIDANCE).
- [13] 「DNA チップ開発ガイドライン 2007-遺伝子型（ジェノタイピング）検定用 DNA チップに関して-」、経済産業省、平成 19 年 5 月
- [14] 「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
- [15] 「遺伝子発現解析用 DNA チップ開発ガイドライン 2012[改訂版]」、経済産業省、平成 25 年 3 月

2. 遺伝子検査技術動向（中江裕樹）

2. 1. 遺伝子検査技術全体の動向

遺伝子検査技術は、特にここ数年の間に、技術的な広がりを見せている。まず検査項目では、単項目解析から多項目解析へとその応用が広がっていく傾向にある。単一項目の検査は、主にPCR法のような遺伝子増幅手法を用いた検査である。この検査では項目数が増えると、使用する酵素量が増加することや、multiplex PCR を使っても、一度に検出できる対象の数は限られているため、結果として検出反応の本数が増えることから作業が煩雑になっていくといったデメリットがある。臨床検査では、感染症の検査であれば同時に多数の病原体の検査が求められ、また個別化医療でも、多数の測定項目から検査結果を求めるタイプの検査が広がり、多項目解析への需要が高まっているため、多項目解析に適したマイクロアレイが注目されている。また大きな病院では、次世代シーケンサーなどの多項目解析技術を臨床検査に応用しようという動きも出ている。このような広がりの中で、対象となる遺伝子数に応じ、検査技術が選択される（図2-1）。

また項目数ではなく、検出対象も広がりを見せ、遺伝子配列以外のエピジェネティックマーカーや、miRNA も検査対象

のマーカーとして注目されている。エピジェネティックマーカーの代表例は、メチル化である。がんに特異的にDNAメチル化する遺伝子が見出されており、メチル化自体が安

定した修飾であること、メチル化のターゲットであるDNAが安定していること、利用可能なメチル化のアッセイ法があることなどから、メチル化は特にがん診断に利用できる可能性がある[1]。他、精神疾患、生活習慣病の診断への応用が期待されている[2]。一方でmiRNAは、血液中、あるいは血液中のエクソソームに含まれる分泌型と呼ばれるmiRNAが、侵襲性の低い検査方法として有望視されている。例えば、がん患者と健常者とでは分泌型miRNAのプロファイリングに大きな違いがみられることから、これを新しいがんのマーカーとして診断に応用することができる。ヒトでは、最大で約3,000種類のmiRNAが存在すると考えられており、複数のmiRNAのプロファイルを測定し、診断のためのデータとすることができる。日本でも東レ株式会社が、最新のmiRNAデータベースの全種類に対応するマイクロアレイを製品化しており、我が国の技術が将来的ながん診断をリードできる可能性を持っている[3]。

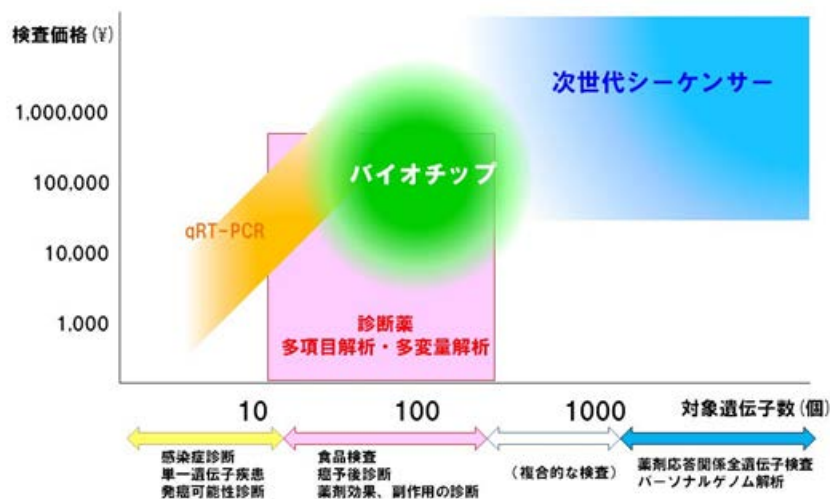


図2-1. 遺伝子検査のターゲット数と選択される検査技術の関係
検査の費用および検査技術のパフォーマンスの制限により、検査のターゲットとなる遺伝子の個数に応じて、検査技術が選択される。研究用と異なり、新しい技術が開発されても様々な要因から棲み分けが起こると考えられる。

以上のように、使われる技術や検出対象が広がっている遺伝子検査だが、特定非営利活動法人日本臨床検査標準協議会に設置された「遺伝子関連検査標準化専門委員会」で、概ね3つに分類[4]されており、基本的にはこの分類に従って、臨床検査以外の検査に拡大しながら説明したい。

2. 1. 1. 核酸検査（配列検出）

臨床検査では、病原体遺伝子検査がここに含まれる。ヒトに感染症を引き起こすウイルス、細菌等微生物など外来性の病原体の核酸すなわち DNA、RNA を検出・解析する検査である。核酸検査では、主に PCR など核酸増幅手法が用いられ、最近になって、マイクロアレイの利用が拡大している。

検査における検出対象として注目されている病原体には、ヒューマンパピローマウイルス (HPV)、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルスなどがある。HPV 検査においては、各社から多数の検査システムが発売されている。例えば、ロシュダイアグノスティクス社のコバス 4800 システム HPV は、リアルタイム PCR 法による検出システムであり、子宮頸部細胞中のヒトパピローマウイルス (HPV) 16 型、18 型およびその他 12 種類のハイリスク型 DNA を検出する。キアゲンのヒトパピローマウイルス (HPV) 検出キット “HPV DNA「キアゲン」HC II” は、ハイブリッドキャプチャー (HC2) 法と呼ばれる独自の検出方法を利用しており、13 種類の高リスク型 HPV と呼ばれる HPV 型の感染の有無を判定する。積水メディカルのクリニチップ (R) HPV は、東芝の開発した遺伝子解析装置ジェネライザーを利用し、子宮頸癌の原因ウイルスである 13 種の高リスクヒトパピローマウイルス (HPV) ゲノムを型別に検出できる HPV タイピング試薬であり、2000 点がつく唯一の IVD となっている。C 型肝炎ウイルスや、B 型肝炎ウイルスの定性・検査については PCR 法、TMA 法などの核酸増幅手法が用いられている。

このように臨床検査のための核酸検査では、PCR 法など特定遺伝子を増幅する技術の利用が中心であるが、同時に多数の遺伝子を検出する必要も生じていることから、今後、マイクロアレイなど、多項目解析手法の利用が広がると考えられる。

臨床検査ではないが、同様に核酸を検出する核酸検査は、他の領域でも利用が広がっている。例えば、カビや食中毒菌の核酸検査は PCR 法が主に用いられているが、最近ではカビ検査において、東洋製罐グループホールディングスが開発したマイクロアレイシステム、「GENOGATE」（ジェノゲート）の利用が始まっている。また、積水メディカルのクリニチップに用いられている技術と同様の、東芝製・ジェネライザーは、バイオテロ防止用の生物剤センシングシステムに利用されている。このように、診断・医療用途以外の核酸検査についても、遺伝子増幅手法を中心として、同時に検出したいターゲット数に応じてマイクロアレイの利用が広がっていると考えられる。

2. 1. 2. 遺伝子検査（発現解析）

臨床検査において、体細胞遺伝子検査がここに該当する。癌細胞特有の遺伝子の構造異常等を検出する遺伝子検査および遺伝子発現解析等、疾患病変部・組織に局限し、病状とともに変化し得る一時的な遺伝子情報を明らかにする検査である。遺伝子検査では、PCR、マイクロアレイが積極的に利用され、特に予後予測などこれまでの検査ではカバーできなかった臨床上有用な検査情報を提供している。対象となるがんは幅広く、白血病、肺がん、大腸がん、乳がんをはじめ多くのがんに対応する検査が開発されている。

白血病の検査では、慢性骨髄性白血病 (CML) の 90%以上、急性リンパ性白血病 (ALL) の約 20%の症例で認められる、第 9 染色体と第 22 染色体の相互転座による異常な第 22 染色体、フィラデルフィア染色体 (ph 染色体) の RT-PCR による検査が用いられている [5-6]。分子生物学的には、ph 転座は、bcr 遺伝子でおこり、その切断点は major-bcr (M-bcr) と minor-bcr (m-bcr) の 2 カ所に集中していることが知られており、RT-PCR 法で両方を解析して、治療選択、治療経過のモニタに使われている。また、major BCR-ABL の発現量と、内部標準となる GAPDH の発現量を測定し、BCR-ABL /GAPDH 比 (%) を定量値として報告する検査である。この検査では、国際的な数値のばらつきが課題とされた。本来であれば検査の手法や精度の管理自体を標準化し、国際的に一定範囲のデータが得るように標準化すべきであるところ、国際標準となる IS(International Scale) を、レファレンスラボより取得した Laboratory Specific Conversion Factor (CF) を乗ずることで換算し、報告するようになっている。

肺がん、大腸がん患者の治療に用いられる、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬では、投与に先立って、ターゲットである EGFR 遺伝子および、EGFR が出す細胞増殖のシグナルを核に伝達し細胞増殖を進めるパスウェイ上のタンパク質をコードする KRAS 遺伝子の変異検査が使われる。EGFR 遺伝子の変異解析では、腫瘍のパラフィン包埋組織などのサンプルを用い、主にエクソン 19 の欠失変異や、L858R と呼ばれる、エクソン 21 の変異を含む、複数の遺伝子変異を、KRAS 遺伝子では、コドン 12 と 13 領域における点突然変異の有無を解析対象としている。これらの遺伝子の既定の変異を検出する方法として、数多くの手法が提唱されており、直接シーケンス解析を行うダイレクトシーケンス法、PCR-RFLP (Restriction fragment length polymorphism) 法、アレレル特異的 PCR 法 (=ARMS amplification refractory mutation system)、PCR-Invader 法、Scorpion ARMS 法など、感度、精度、価格に違いがある様々な手法が使われている。

乳癌治療薬のハーセプチン (Trastuzumab、中外製薬株式会社) は、HER2/neu 癌遺伝子産物 (HER2 タンパク質) をターゲットとした分子標的薬であり、HER2 タンパクを過剰発現している腫瘍細胞に特異的に結合することにより腫瘍細胞の増殖を阻害する。HER2 タンパク質はさまざまなヒトの腫瘍において過剰発現しており、特に乳癌においては転移性乳癌患者の 25~30%で過剰発現が認められ、ハーセプチンは HER2 タンパク質過剰発現乳癌患者に対して選択的な効果を発揮する。この薬剤の適切な投与の判断のために使われるダコ HercepTest II は、乳癌組織での HER2 タンパクの過剰発現を免疫組織化学的手法にて半定量的に評価する検査キットである。すでに広く使われており、現在最も成功しているコンパニオン診断薬といえることができる。

発現解析を用いた遺伝子検査による予後の予測も利用が拡大している。米国 Genomic Health Inc. (以下「GHI」) のオンコタイプ DX (Oncotype DX(TM)) は、米国において、エストロゲン・レセプター (+)、リンパ節転移 (-) の Stage I または II の早期浸潤性乳がん患者を対象に実施されている遺伝子発現解析を用いた乳がんの予後予測検査である。乳がん手術組織を検体とし、21 種類の遺伝子の発現量を RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) 法を用いて測定し、GHI 独自のアルゴリズムにより再発スコア (Recurrence Score) を計算する。オランダ Agendia のマンマプリントも同様に、乳がん患者の術後再発リスクを予測する検査である。マンマプリントは 2007 年、最初に FDA 米国医薬品食品局に承認された IDVMIA (体外診断多変指標測定) である。70 遺伝子の発現解析により、早期乳癌患者の術後再発リスクを測定する。エストロゲン受容体の状態とは独立に実施できることが特徴となっている。マンマプリントは、検査結果として患

者をローリスクあるいはハイリスクの 2 つのグループに分類する。さらに、米国 BioTheranostics (以下「BT」) の BCI (Breast Cancer Index) は、5 年後の再発や内分泌療法の奏功についての予測を行う免疫染色 (ER、プロゲステロン受容体 (PgR)、HER2、Ki-67) による IHC4 スコアに加えて、21 遺伝子の PCR 法による発現解析を行うサービスである [7]。これらの遺伝子検査は、それぞれに特徴があるが、いずれも早期浸潤性乳がん患者の術後再発リスクの予測により、必要以上の化学療法を回避することに役立つ検査である。

遺伝子検査は、原発不明がんの原発予測にも使われている例がある。BCI を提供している米国 BioTheranostics 社が提供する“CancerTYPE ID”は、原発が通常の検査では明らかにならない転移性のがんの原発を予測するサービスである [8]。多数の遺伝子 (開発段階では 92 遺伝子) の RT-PCR による発現解析により、原発の可能性を評価している。また、すでにサービス提供を停止しているが、過去には米国 Pathwork の“Tissue of Origin”というテストは、Affymetrix プラットフォームを用いて、2000 遺伝子の発現を比較し、全がん種の 90% を構成する 15 の既知がんのタイプに分類するテストであった [9]。

BioTheranostics は、上述した乳がん予後予測や、原発不明がんの原発予測サービスの他にも PCR 法、FISH 法、IHC 法など複数の方法での検査をパッケージ化した“CancerTARGET ID”や、次世代シーケンサー解析も取り込んだ“CancerTREATMENT ID”などを、積極的に製品化しており、今後が注目される。

2. 1. 3. 遺伝学的検査 (ゲノム解析)

ここでの検査は、臨床検査を目的とした遺伝学的検査を意味する。単一遺伝子疾患、多因子疾患、薬物等の効果・副作用・代謝、個人識別に関わる遺伝学的検査等、ゲノムおよびミトコンドリア内の原則的に生涯変化しない、その個体が生来的に保有する遺伝学的情報 (生殖細胞系列の遺伝子解析より明らかにされる情報) を明らかにする検査である。言い換えれば、遺伝学的検査は、がんなど体細胞の変異ではなく、生殖細胞系列の遺伝子に関する検査であるといえることができる。

様々な遺伝学的検査の中で、個別化医療の広がりとともに注目されてきたのが、薬物代謝酵素の変異に関する検査である。肝臓にある CYP450 (チトクローム P450) という酵素は、直接排出される薬剤を除くほぼ 90% 以上の薬剤が代謝される代表的な薬物代謝酵素である。この酵素の変異が、活性を上げる変異であれば、血中の濃度がすぐに落ちてしまい、薬の効果が得られず、活性を下げる変異の場合は、いつまでも血中の濃度が下がらず、むしろ副作用が出る危険性が高まるというように、薬剤の効果・副作用に重大な影響を生ずる。薬の投与前に、これら変異が明らかになれば、投与量などの調整により、適正な利用をデザインすることができるようになるため、この酵素の変異に関する検査が重要視されている。また、この他、薬物が作用するターゲットタンパク質をコードする遺伝子の変異も薬効に影響がある場合がある。例として、ワーファリンは、薬物代謝酵素である CYP450 の 1 つのタイプである CYP2C9 と、ターゲットタンパク質をコードする VKORC1 (VitaminKEpoxideReductaseComplexSubunit1) 遺伝子の変異により、薬効と副作用のほぼ 50% が説明できると言われている [10]。

薬物耐性にかかわる遺伝子には多くのタイプがあり、その変異も様々であることからこれまでマイクロアレイによりその変異を検出する検査が開発されてきた。日本でも、2009 年 5 月 12 日

に国内製造販売承認を取得した Roche (Affymetrix) AmpliChip450 や、さらに、国内製造販売承認は取得していないが、その後 Affymetrix によって開発された、薬物代謝酵素やトランスポーターを含む薬効や、薬物代謝にかかわる変異を網羅した DMET というマイクロアレイなどがその例である。現在のところ、価格面や遺伝学的検査の取り扱いに関する難しさなどから、臨床的な利用は広まっていない。

注目されているシーケノム社が開発した新型出生前診断も遺伝学的検査の 1 種である。これは、無侵襲的出生前遺伝学的検査 (NIPT) の一種であり、MPS 法 (massively parallel genomic sequencing method) を利用した出生前診断である。この検査は、母体の血液の血漿に含まれている胎児の DNA を採取することによって、胎児の 13、18、21 トリソミーの 3 つの染色体異常を検出する検査である。特徴の 1 つは、母体の血液を用いた遺伝学的検査であり、子宮の近くの血液を採血する必要もなく、高度に専門的な施設のない医療施設でも検査が利用できること、もう 1 つは、無侵襲的遺伝学検査であり、羊水検査や絨毛検査など、子宮内に異物を侵入させる必要のある検査と異なって、母体の採血以外、母体も胎児も傷つける必要がないということである。一方で、判断確度は約 99% と、100% ではないことが倫理的な議論につながっている [11]。

最後に、消費者が直接依頼する遺伝学的検査が、DTC (Direct to Consumer) 検査である。23andMe の次世代シーケンサーによる遺伝子解析サービス [12] のように、米国のベンチャーが主導してきたこの検査は、日本でも予期された以上の広がりを見せているものの、同社が FDA からサービス停止を求められているように、主に精度管理と、医学的な判断の妥当性が問題となっている。おそらく DTC 検査を求め、提供する流れは広がっていき、このような問題は適切な施策により解決の方向に進むのではないかと期待される。

【参考文献】

- [1] 「がん細胞を制御するエピジェネティクス (Implications of Epigenetic Alterations in Human Neoplasia)」, <http://www.dojindo.co.jp/letterj/140/review/01.html>
- [2] 豊田実, 鈴木拓, 甲斐正広, 「疾患とエピゲノム解析」, 2010, 生化学第 8 2 巻第 8 号, pp. 693—701.
- [3] 東レ株式会社・アプリケーションノート, Vol. 8 「新規 RNA 抽出試薬と高感度 DNA チップの組み合わせで革新的なバイオマーカー探索」, http://www.3d-gene.com/case/application/app_008.html
- [4] JCCLS, 遺伝子関連検査に関する日本版 ベストプラクティスガイドライン, http://www.jccls.org/techreport/bestpractice_guideline.pdf
- [5] http://www.srl.info/srlinfo/kensa_ref_CD/KENSA/SRL6324.htm
- [6] http://www.srl.info/srlinfo/kensa_ref_CD/KENSA/SRL6392.htm
- [7] Sgroi, DC et. al., “Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population”, *Lancet Oncol* 2013; 14: 1067-76.
- [8] <http://www.biotheranostics.com/>
- [9] <http://www.pathworkdx.com/>

[10] Johnson, JA et. al., “Clinical Pharmacogenetics Implementation consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 Genotypes and Warfarin Dosing”, Clinical pharmacology & Therapeutics, 2011, Vol. 90, #4, 625–629.

[11] 島先 京一, “新型出生前診断と 21 トリソミーをめぐる誤解 The New Prenatal Testing and Misunderstandings regarding Trisomy 21”, 成安造形大学紀要 第 4 号, http://seian-geibun.org/wp-content/uploads/reports/vol4/02_%E5%B3%B6%E5%85%88%E4%BA%AC%E4%B8%80.pdf

[12] <https://www.23andme.com/>

2. 2. DNA チップ技術の動向 (的場亮)

2. 2. 1. DNA マイクロアレイ (DNA チップ)

現在の DNA チップは合成されたオリゴ DNA を基板上へスポットするタイプと、基板上でオリゴ DNA を合成して作製するタイプの 2 種類がある。国産メーカーは前者のタイプが多く、海外メーカーは後者のタイプが多い。前者のタイプ (後からスポットするタイプ) は当初、cDNA クローン 或いは PCR 産物を基板上へスポットするタイプのものもあったが、現在ではほとんど合成オリゴ DNA をスポットしている。これは、cDNA や PCR 産物を使うと、DNA チップのクオリティコントロールが難しく、また生産コストが高い、などの理由であると思われる。

近年、オリゴ DNA 合成技術はその品質とコストパフォーマンスが非常に向上している。以前は困難であった 100base を超えるオリゴヌクレオチドも非常に精度よく、収量よく、コストも安く、得ることができるようになってきている。従って、DNA チップの原価も低く抑えられるようになってきた。一部のメーカーでは、DNA チップの部分より、その周りのプラスチック部分の方がコスト高になっているようである。今後開発される DNA チップもオリゴ DNA タイプが主流となるであろう。

DNA チップに使われるオリゴ DNA の長さは 20mer から 70mer 程度といろいろな長さのタイプがある。これは各メーカー別に、特異度と感度を確保するために、ハイブリダイゼーション条件等と共に最適化された長さに設定されている。検出する分子によって、チップ上のオリゴ DNA の長さは若干異なると考えられるが、今後、新しい DNA チップが開発されていく際にも、おおよそ、これまでと同程度の長さのオリゴ DNA が使われると考えられる。

チップ上のオリゴ DNA は遺伝子配列部分と相補的な配列を搭載しているが、発現解析の場合、どの部分を検出するか (オリゴ DNA の配列デザイン) は、各社によって異なり、それ故に、メーカーが異なるとデータの互換性が保証されない。また同じメーカーの DNA チップでもバージョンが異なると同じ理由で互換性が保証されない。さらに、同じバージョンのチップを用いてもロット間差 (デイクラスター) が見られる場合がある。これらの問題を解決するため、正規化処理による検討や、内部コントロール等を用いることによる互換性の検討などが行われている [1-3]。

DNA チップの部材は、現在、スライドガラス、プラスチックなどのものが主流である。その他、ダイヤモンドコーティングやアモルファスシリコンコーティング、ペーパー素材のものなどが開発されつつある。蛍光バックグラウンドをいかに少なくするか、或いは、効率良い遺伝子検出、操作の利便性を求めて、開発が進んでいる。また、製造メーカーの多くはその製造ラインにおいてかなりシステムチックに自動化されており、非常に安く DNA チップを作製できるようなシステ

ムを構築している。今後、臨床応用のための DNA チップの開発をする際には、原価が一枚あたり数百円程度以下でないと広く使われるようにならないと思われる。

DNA チップを用いた解析の基本的なカイネティクスは相補的な DNA (或いは RNA) 分子のハイブリダイゼーションである。これは、DNA チップが開発されて以来、変わっていない。もっと歴史を遡れば、DNA チップが開発される 20 年程前の Southern ハイブリダイゼーションと基本的反応は同じである [4]。只、現在では、高密度化や効率的なハイブリダイゼーション反応の開発が進み、より多数の遺伝子について、高感度にかつ、短時間で検出が可能となっている。

一度の反応 (ハイブリダイゼーション) で検出できるプローブ数は、現在のところ、1 枚の DNA チップあたり最大 500 万プローブ (オリゴ DNA) 程度である。しかし、臨床応用のためには、それほど多くの遺伝子を一度に解析する必要はなく、疾患毎に目的遺伝子を絞ったフォーカスチップの開発が重要である。この場合、数十から数百程度の遺伝子を解析すれば、薬剤応答や病態やリスク評価データが得られると考えられる。

DNA チップは相補的ハイブリダイゼーションのカイネティクス原理を用いて目的の遺伝子を検出するが、その検出方法は、蛍光色素によるもの、電気的信号によるものなどがある。蛍光色素によるものは特殊なスキャナと呼ばれる機器が必要となる。最近では、特殊な波長の光を当てることにより蛍光色素なしで検出する機器の開発も行われている [5]。検出系の感度や特異度を上げる開発も重要であり、DNA チップの部材の開発とともに、新しい蛍光色素や検出機器の開発も盛んに行われている。

これまで研究用途として使われてきた DNA チップであるが、今後は診断用途に使われることが期待されている。また、DNA チップの問題点として、感度、再現性、操作の自動化、価格、などが挙げられるが、これらの問題を解決するために、各メーカーは様々な開発を進めている。しかし、重要なことは、どんな遺伝子を測定するかということであり、コンテンツがあって初めて有用なツールとなる。特に DNA チップの得意とするのは多項目、多変量測定系であり、そのようなデータを必要とする診断コンテンツの開発が望まれる。

2. 2. 2. 自動化、チップ化の動向 (μ TAS、Lab-on-a-Chip)

例えば、DNA チップによる遺伝子発現解析の場合、図 2-2 のような流れでデータを取得する。各工程の一部を自動で行う機器もいくつか開発されている。最も古くから自動化が進んでいるのは、細胞や組織などからの核酸調整の自動化である。例えば、血液からの核酸抽出については、すでに複数の企業から自動抽出装置が製品化されている。手動による方法と比較すると若干異なる結果が得られることもあるが、安定性はよく、同じクオリティの核酸抽出が可能である。自動化装置は遠心操作を含むものと、遠心操作を行わずビーズ等を用いて精製する方法があるが、最近ではビーズ等を用いる方法が主流となりつつある。

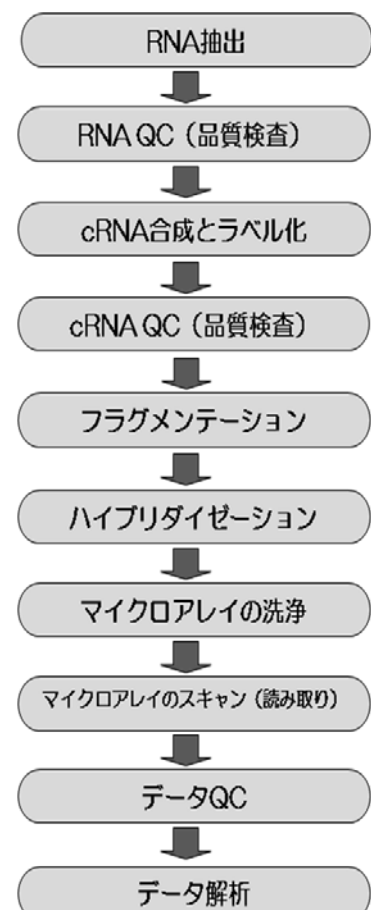


図 2-2. DNA チップによる発現解析の工程

ハイブリダイゼーション及び洗浄の自動化は、カセットタイプの DNA チッププラットフォームで実用化されている。一方、スライドガラスタイプの DNA チップではこの工程の自動化が難しく、過去に自動化装置が販売されていた時期もあったが、洗浄の際のムラなどの問題があり、現在ではほとんど使われていない。また、蛍光色素量を測定する際に使われるスキャナについては、装置毎にその特性が異なり、さらに、使用しているうちにレーザーパワーの減少がしばしば見られる。この点を自動的に補正する装置はまだ開発されていないが、標準物質等を用いた自動補正などの手法の開発が今後の課題であろう。

このように部分的に自動化装置は多数存在するが、全行程を完全自動に行う装置はまだ存在しない。今後、DNA チップが診断用途に使われるためには、より安定した測定系のための完全自動化装置の開発が望まれる。また、診断用途を考えた場合、現在主流の網羅型の DNA チップではなく、フォーカスチップが主流となると考えられる。その際、フォーカスチップに適合した自動化システムが必要となる。逆に言えば、自動化に適合した、既存の DNA チップではない形態の DNA チップ（バイオチップ）を開発することが重要であろう。

一方で、 μ TAS（マイクロタス：Micro-Total Analysis Systems）と呼ばれる、半導体集積回路の製造に用いられる微細加工技術を応用して作られる微細流路や微細反応空間を持つ分析システムの開発が進んでいる（Lab-on-a-Chip とも呼ばれる）[6]。ナノオーダースケールからマイクロオーダースケールのもまで様々なタイプが開発されている。特に核酸電気泳動の分野では開発が進んでおり、アクリル（PMMA：Poly Methyl Methacrylate）樹脂やシクロオレフィンポリマー（COP）樹脂などの材質を用いてマイクロオーダーの溝（流路）を作製し、電気を通すことにより DNA を分離させるデバイスとなる[7-8]。流路内面への核酸吸着などが問題となるが、内部に特殊なコーティングをするなどの工夫や、材質そのものの工夫により、低吸着の材質の開発が進んでいる。また、微細加工の精度を高くし、さらに大量生産によりコストを大幅に安く抑えることにより、安価で性能の良いデバイスとなり、市場を広げつつある。これらの開発は、技術的には、既存のバイオ関連企業ではなく、プラスチック加工メーカーや電子機器開発メーカーなど異分野の企業が参入しやすい。今後、自動化システムと一体となった開発が望まれる。

さらに小さいオーダー（ナノオーダー）の微細流路の開発も進んでいる。例えば、ある半導体開発メーカーでは、核酸反応を想定し、CMOS（Complementary Metal Oxide Semiconductor）を用いたナノチャンネルの開発が進められている[9]。まだ研究段階であるが、1分子操作ができる反応流路を目指しており、DNA チップだけではなく DNA シーケンサーなどへの応用が期待されている。

2. 2. 3. DNA チップ用標準物質の利用

前述のように、様々な企業が DNA チップを開発、商品化を行っているが、プラットフォームが異なると、それらから得られるデータに関して互換性はない。それらを相互比較するための標準物質が必要である。また今後、自動化システムが発達することを考えると、測定系が機能しているかどうか、モニタリングする必要がある、そのための標準物質も求められている。逆に言えば、未だ DNA チップの医療応用（産業応用）の広がりが見えないのは、精度管理のための手法（標準物質）開発が進んでいないことが原因ではないかと考えられる。このようなニーズに応えるために、アメリカでは、NIST（National Institute of Standards and Technology）が主導し、ERCC（External RNA Controls Consortium）が「RNA Spike-In Mix」を開発し、250 から 2,000base

の長さの 92 種類の RNA の混合液として市販されている [10]。またヨーロッパでは、SPIDIA(Standardisation and improvement of pre-analytical procedures for in vitro diagnostics)コンソーシアムが臨床検体についての管理方法と核酸クオリティの関連についてガイドライン作成を進めている。我が国においては、産業技術総合研究所が SI(International System of Unit)へのトレーサビリティを確保された核酸標準物質 2 種類(DNA 標準物質と RNA 標準物質)を開発し、販売を開始している。また JMAC (Japan MicroArray Consortium: 日本バイオチップコンソーシアム) が主導し、DNA チップ分野の国際標準化機構(ISO: International Organization for Standardization)における規格化を進めており、さらに、JCCLS(Japanese Committee for Clinical Laboratory Standards: 日本臨床検査標準協議会)が「検体品質管理マニュアル」を作成し、「臨床検査と体外診断用検査システム」に関する国際標準化活動を推進している。

これまで主として研究用途として使われてきた DNA チップが、臨床用途として使われるためには、再現性、精度保証など乗り越えなければならないハードルがあるが、標準物質を取り入れることによって客観的な数値として、データを安定して出力できるようになることが期待されている。

DNA チップを使った多項目、多変量測定系の診断キットとしてすでに実用化されている MammaPrint (乳がん再発予測キット) は、常にコントロールサンプルを準備し、対象検体との競合ハイブリダイゼーション(2色法)による解析によってデータを取得している [11-12]。ただし、コントロール DNA をどのように安定的に入手するかが問題である。コントロール DNA のロットが変わるごとに微妙にデータが変わることが予想されるので、その度に、測定系の確認が必要となる。

今後は、どのような標準物質を開発し、どのように有効利用し、DNA チップの精度管理に活かしていくかが問題となると思われる。例えば、発現解析の場合、DNA チップの種類の違いによってダイナミックレンジや検出感度が異なるが、どの範囲で発現量比較が可能なのか(ダイナミックレンジ)、微量の検出が何モルまで可能なのか(LODP: limit of detection for microarray platform)、といった精度保証のために、標準物質を使うことが検討されている。また、細胞や組織からの核酸抽出の際に標準物質をスパイクインすることによって、プロセス管理や収量の確認をすることができると思われる。既存のプロトコルの中でどのように利用するのか、或いは今後開発される自動化システムにどのように利用されるのかを想定した標準物質の開発が望まれる。

さらに、診断用途を考えた場合、より具体的な標準物質の開発が望まれる。例えば、すでに保険適応されている KRAS や EGFR などの遺伝子変異(SNPs)の解析などは、その精度管理、検出感度などが検査施設ごとに異なっており、それらの互換性を保証するための標準物質が必要とされている。現場のニーズに合わせた標準物質の開発が望まれている。

【参考文献】

- [1] Quackenbush J. Microarray data normalization and transformation. *Nat Genet.* 32: 496-501, (2002).
- [2] Bolstad BM, Irizarry RA, Astrand M, Speed TP. A comparison of normalization methods for high density oligonucleotide array data based on variance and bias. *Bioinformatics.*

19: 185–193, (2003).

[3] Lovén J, Orlando DA, Sigova AA, Lin CY, Rahl PB, Burge CB, Levens DL, Lee TI, Young RA. Revisiting global gene expression analysis. *Cell*. 151: 476–482, (2012).

[4] Southern EM. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J Mol Biol*. 98: 503–517, (1975).

[5] Arora A, Luong TQ, Krüger M, Kim YJ, Nam CH, Manz A, Havenith M. Terahertz–time domain spectroscopy for the detection of PCR amplified DNA in aqueous solution. *Analyst*. 137: 575–579, (2012).

[6] Reinholt SJ, Behrent A, Greene C, Kalfe A, Bäumner AJ. Isolation and Amplification of mRNA within a Simple Microfluidic Lab on a Chip. *Anal Chem*. 86: 849–856, (2014).

[7] Kitagawa F, Shinohara H, Mizuno J, Otsuka K. Application of cycloolefin polymer chip directly integrated with an electronanospray tip to electrophoretic separation and mass spectrometric detection. 11th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (uTAS 2007). 1405–1407, (2007).

[8] Electrophoretic Separation–Mass Spectrometric Detection on Polymer Microchip Directly Integrated with a Nanospray Tip. Kitagawa F, Shinohara H, Mizuno J, Otsuka K, Shoji S. *IEEE Transactions on Sensors and Micromachines*. 130: 351–355, (2010).

[9] Wang D, Harrer S, Luan B, Stolovitzky G, Peng H, Afzali–Ardakani A. Regulating the Transport of DNA through Biofriendly Nanochannels in a Thin Solid Membrane. *Sci Rep*. 4: srep3985, (2014).

[10] Jiang L, Schlesinger F, Davis CA, Zhang Y, Li R, Salit M, Gingeras TR, Oliver B. Synthetic spike–in standards for RNA–seq experiments. *Genome Res*. 21: 1543–1551, (2011).

[11] van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, Peterse HL, van der Kooy K, Marton MJ, Witteveen AT, Schreiber GJ, Kerkhoven RM, Roberts C, Linsley PS, Bernards R, Friend SH. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 415: 530–536, (2002).

[12] Glas AM, Floore A, Delahaye LJ, Witteveen AT, Pover RC, Bakx N, Lahti–Domenici JS, Bruinsma TJ, Warmoes MO, Bernards R, Wessels LF, Van't Veer LJ. Converting a breast cancer microarray signature into a high–throughput diagnostic test. *BMC Genomics*. 7: 278, (2006).

3. DNAチップに関する技術

3. 1. 測定装置(チップと装置)

3. 1. 1. 遺伝子型(ジェノタイピング)検定用DNAチップ

3. 1. 1. 1. 原理、構造および検出方法(岡村浩、田谷敏貴)

(1) 検出原理

DNAチップは、ターゲットとなるDNAをチップ基板上で選択的に捕捉することによって、その配列を検出することを目的としている(図3-1)。検出にあたっては、蛍光物質を利用した系の場合は、チップ上での反応を蛍光検出装置で読み取る。電気化学を利用した系の場合には、チップ基板上での反応を、インターカレーター等を介して得られる電気信号を読み取る。上記のように、検出方式が異なると出力信号が異なるため、どのような検出方式を採用し、どのような出力信号として取り扱うか、検出対象や目的に応じて事前に十分に検討する必要がある。

DNAチップ基板の設計

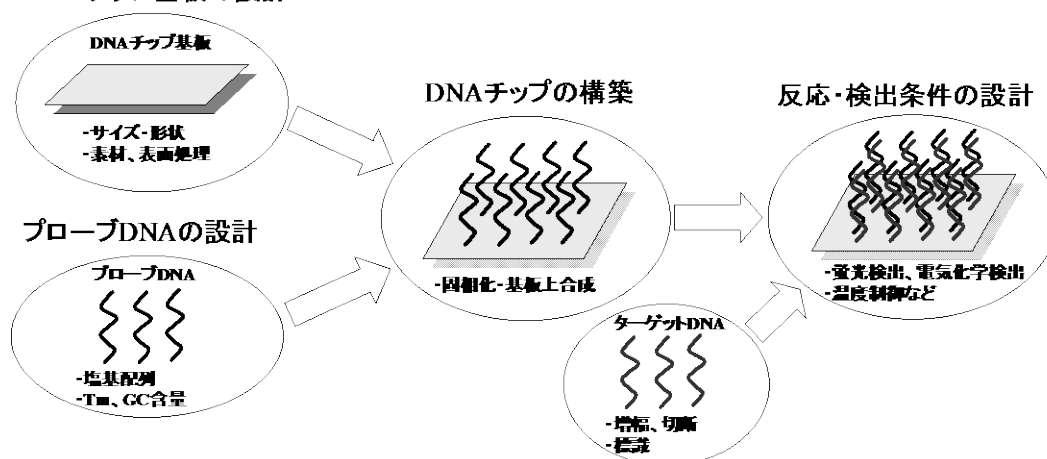


図3-1. DNAチップの検出原理

チップ基板上で選択的に捕捉するには、チップ基板上のプローブDNAと、ターゲットDNAを増幅するためのプライマーセットや、制限酵素による断片化処理工程が重要となる。また、ターゲットDNAをユニークな配列を有するDNA断片として、確実に増幅し、その増幅DNAを、確実に捕捉できるプローブDNA設計が重要であると言える。この設計が不十分である場合、ハイブリダイゼーションによる検出時に、相補的でありながら反応しないという偽陰性や、逆に相補的でないのに反応するという偽陽性を示す結果となる。チップの製品設計においては、特に注意すべき点であると言える。

チップ基板上のプローブDNAの固定化方法としては、基板上で合成する方法と、合成オリゴを固定化する方法がある。合成オリゴを固定化する場合、チップ基板上の合成オリゴの固定化方法が重要になる。チップ基板上での固定化密度と、固定化の強度により、最終的な捕捉性能が異なる。理想的には、チップ基板上に合成オリゴが高密度に固定化し、かつ剥離等の品質問題を起こさないような結合方式で固定化する。また、高密度で固定化していたとしても、ハイブリダイゼーションを阻害するような固定形態は望ましくないため、プローブDNAの活性を阻害しないような固定化方法、例えばプローブDNAの末端に修飾した官能基を介した固定化が使われる。

例えば、Agilent Technologies (以下、Agilent 社) が提供する「CGH+SNP」*マイクロアレイ (CGH : Comparative Genomic Hybridization、SNP : Single Nucleotide Polymorphisms) では、特定の制限酵素の認識配列と重なる大多数の SNP に対する SNP 領域プローブを搭載したオリゴ DNA チップを用いてジェノタイプが行われる。この DNA チップに対し、制限酵素処理後に蛍光物質 (通常は Cy3 または Cy5 を使用) で標識された被検査ゲノム DNA またはジェノタイプ既知のリファレンスゲノム DNA 由来のターゲットをハイブリダイゼーションさせ、各 SNP 領域プローブに対応するハイブリダイゼーション量を蛍光強度により測定する。この時、制限酵素で切断されたターゲットの SNP 領域では、DNA チップ上の対応する SNP 領域プローブの蛍光強度が大きく低下する。被検査ゲノムの蛍光強度をジェノタイプ既知のリファレンスゲノムの蛍光強度と比較することにより、各 SNP 領域について被検査ゲノムの遺伝子型を一度に決定する。

(2) チップと装置の構造

DNA チップの仕様については、解析対象に合わせて決定する。DNA の網羅的な解析を目的とするならば、比較的大きなサイズの基板に、何万~百万種類ものプローブ DNA を高密度に固定化する。一方で、解析対象が絞られている場合には、少ない数のプローブ DNA で済むため、比較的小さいサイズの基板に、100 程度のプローブ DNA を固定化することになる。このように、解析の対象と目的によって、DNA チップの主要素の仕様や形状・サイズを適したものにする必要がある。また、これらに伴って装置本体の仕様や機能も異なってくるので、事前に最適な構成を十分検証する必要がある。

DNA の網羅的な解析に用いる DNA チップとしては、例えば Agilent 社の CGH+SNP マイクロアレイや、Affymetrix 社の「GeneChip」が挙げられる。Agilent 社では、インクジェット技術をベースにオリゴ DNA を標準サイズのスライドガラス上に直接 *in situ* 合成したオリゴ DNA チップを提供している。ヌクレオチド合成試薬をスライドガラス上の正確な位置にマスクなしで高い合成効率 (99.5%以上) で順次スポットすることにより、1 枚のスライドガラス上に何万~百万種類もの異なる 45~60mer の DNA 配列を網羅している。2014 年 2 月現在、制限酵素 AluI/RsaI の認識部位に配置して SNP 領域プローブが設計され、さらに HapMap SNP データベースとの重なりやマイナーアレル頻度を考慮して約 65,000 種類の SNP 領域プローブセットとしている。

解析対象を絞った場合に用いる DNA チップとしては、例えば東洋鋼鈑㈱の「ジーンシリコン」が挙げられる。このチップは、3mm 角のシリコン基板上にダイヤモンドライクカーボン (DLC) を製膜し、その後に表面処理を施したチップであり、100 程度のプローブ DNA を固定化することができる。解析対象を絞った分析に対しては、臨床応用を見据えたコストの実現性を含めて有効な手段と言える。

(3) 検出の方法

検体サンプルの準備から、検出・判定に至る全工程の流れ、特にチップ装置に導入する前の DNA 抽出、DNA 増幅、サンプル DNA のセッティング、装置の処理手順、信号から型判定を導く工程を技術的に検討することが重要である。チップ装置に導入する前の工程について検討が不十分な場合、必要な量の DNA が確保できない、または断片化や分解によって試験に供することができない、蛍光物質などの修飾が不十分であり、その後の分析に不適な状態になる、などの不具合が生じる

ことがある。装置の処理手順については、マニュアル操作と自動操作の違いによってもリスクが異なる。マニュアル操作においては、試験実施者による操作のばらつきが生じるため、それぞれの工程のばらつきになり得る項目を抽出し、その項目が結果に及ぼす効果について検証する必要がある。自動操作の場合においては、操作自体のばらつきは低減されるものの、装置や部品の不具合や劣化等の影響を受けることもあるので、装置が正常に動作していることを操作前及び操作後に確認するなど、必要な措置を施す必要がある。

検出装置において、検出特性に影響を与える可能性の高いのは、温度制御機構、試薬送液機構、測定系、機械動作機構などである。DNA チップの反応は温度の影響を大きく受けるため、温度制御を精密に行わないと、誤判定の原因となる。また、試薬送液も反応に影響を及ぼす。例えば、試薬溶液が十分に攪拌された状態で、チップ表面に接触し、チップ表面のプローブ DNA と適切に接触し反応できる状態に保つ必要がある。

DNA チップでは、チップ上に固定化したプローブ DNA と相補的な配列を有する DNA の有無を検出するが、その方法としては、蛍光物質を使用した検出系が一般的である。ターゲット DNA は、サンプルとなる DNA を制限酵素で切断した後に蛍光物質を修飾する方法や、PCR 法により増幅して使用することが一般的である。PCR 法で増幅する際には、蛍光物質が結合したプライマーを使用して蛍光物質が結合した PCR 産物とするか、蛍光物質を結合した塩基を PCR 反応に用いることによって、蛍光物質を取り込んだ PCR 産物とするのが一般的である。

Agilent 社が提供するプロトコルでは、まず、血液などの被検査サンプルから RNA およびタンパク質が混入しない高品質のゲノム DNA を抽出する。高品質なゲノム DNA の濃度は二本鎖 DNA 特異的な蛍光光度計（例：Qubit）で定量する。リファレンスサンプルはジェノタイプ既知の個体サンプルからあらかじめ抽出されたゲノム DNA を準備する（Agilent 社から入手可能）。これらのゲノム DNA（200～500ng：DNA チップのフォーマットにより異なる）を制限酵素で消化した後、Exo(-)Klenow polymerase(3'→5' と 5'→3' のヌクレアーゼ活性を欠いた DNA ポリメラーゼ)を用いて Cy3 または Cy5-dUTP による蛍光標識を行い所定のミニカラムを用いて精製・濃縮する。

蛍光物質を利用する系では、相補鎖の形成を検出するために、蛍光画像検出装置が必要になる。これは、蛍光物質の励起波長と合致したレーザーをチップに照射し、フィルターを通して蛍光のみを CCD (Charge Coupled Device) や PMT (Photomultiplier Tube) により読み取る装置である。複数の蛍光物質を使用して、標準サンプルとの競合により検出する場合もある。蛍光検出装置としては、共焦点レーザーを用いて、チップ前面をスキヤニングするタイプの装置等が市販されているが、CCD でスキヤンすることなく検出する簡便な装置も開発されている。

蛍光検出以外では、チップ上において相補鎖を形成した後に、インターカレーター等を取り込むことによって、電気化学的に検出する方法もある。この方法では、上記に示した蛍光物質を利用する系とは異なり、電気化学信号を検出する装置が必要となる。

Agilent 社が提供する SureScan スキャナは、最少ピクセルサイズ 2 μ m の高分解能スキャン、スキャン中も全てのスポットに焦点を合わせ続けるダイナミックオートフォーカス機能による高感度スキャン、および、蛍光色素の分解を防ぐためのオゾン防御システムを備えた 2 色 (Cy3 および Cy5) 同時スキャンが可能である。複数の DNA チップを連続してスキャンするためのカセットを備えており (最大 24 枚)、運転中でも DNA チップの追加や抜き取りが可能であり、急に分析が必要になった時にも柔軟に対応できる。

3. 1. 1. 2. サンプルおよび検体 (橋本幸二)

ヒトの遺伝子型の検査には、血液（白血球）、生体組織（細胞）、手術採取標品、病理検査用パラフィン包埋標品、口腔粘膜、毛根、爪などが用いられる（表1）。使用する検体の種類およびその採取方法、採取量、保管・輸送方法については、検査の目的に応じ十分検討することが重要である[1]。口腔粘膜は採取が容易で、簡易な採取キットなども販売されていることから、DTC(Direct To Consumer) 検査などでは普及が進んでいる。しかしながら、受診者自らあるいは検査知識が不十分な人間が採取する場合は、コンタミネーションや採取後の検体保存などに対する管理が不十分となる場合があり注意が必要である。血液（白血球）は医師による採取が必要ではあるが、採取できる検体量が比較的多く、検体の保存や検体からの核酸抽出に関しても、専門家による管理された環境で行うことができるため、遺伝子型検査用の検体としては最も適している。ホルマリン固定パラフィン包埋 (Formalin-Fixed Paraffin-Embedded: FFPE) された組織を用いて検査を行う場合は、DNA が断片化されており、正常な検査結果が得られない可能性のある事を認識して検査を行う必要がある。微生物やウイルスの遺伝子型検査の場合、検体はそれらを含む血液、血清、喀痰、髄液、擦過細胞、便、培養液など非常に幅広い。検体が異なると、採取方法や保存方法なども異なることから、それぞれに適した方法を選択する必要がある。なお、国内では日本臨床検査標準協議会(JCCLS)から、標準採血法ガイドライン[2]および遺伝子関連検査検体品質管理マニュアル[3]が発行されているので参考になる。

表3-1. DNAの回収量 (Butlerより引用)

検体	回収量
血液	20,000~40,000ng/mL
組織	50~500ng/mg
口腔粘膜	100~1,500ng/綿棒
毛根	1~750ng/毛根

【参考文献】

- [1] Butler JM 「Advanced Topics in Forensic DNA Typing Methodology」 Academic Press, p30, 2011
- [2] 「標準採血法ガイドライン改訂版(GP4-A2)」特定非営利活動法人日本臨床検査標準協議会 (JCCLS) (平成23年1月)
- [3] 「遺伝子関連検査検体品質管理マニュアル Approved Guideline (承認文書)」特定非営利活動法人日本臨床検査標準協議会 (JCCLS) (平成23年12月)

3. 1. 1. 3. 試薬およびサンプルの前処理・保存方法 (岡村浩、田谷敏貴)

(1) サンプルの前処理

サンプルは検出に用いるシステムに適合した前処理を施す必要がある。最終的な検出に必要な採取量のサンプルからDNAを抽出し、制限酵素による断片化やPCR等による増幅を行う。増幅に

あたっては、使用する酵素試薬などによっては、最終的な増幅量が異なるため、試薬の選定や増幅条件については慎重に検討する必要がある。使用する DNA の品質の評価法と品質基準を設定することで検査の信頼性が向上する。また、前処理したサンプルについては、その後にさらに蛍光修飾や一本鎖化といった処理を行うことがある。これらの処理は、検出感度等に大きな影響を与えるので、試薬の選択や条件設定を十分に注意して行う。

Agilent 社の CGH マイクロアレイでは、UV 分光光度計の A260/A280 と A260/A230 を測定し、高濃度の塩や有機溶媒などの混入物がないことを確認する（推奨値 A260/A280 : 1.8–2.0、A260/A230 : >1）。さらに電気泳動（アガロース電気泳動や TapeStation）にて DNA の分解が生じていないことを確認する。実験に用いる DNA の濃度測定は、混入 RNA による影響を防ぐために二本鎖 DNA 特異的な蛍光法（例：Qubit）を用いて実施する。さらに UV 分光光度計の A260 から算出される濃度との大きな乖離がないこともあわせて確認する。

(2) サンプルの保存方法

サンプルについては、それぞれの段階や状態に適した保存条件を選択する。上記に述べたように、検体サンプル、それから抽出した DNA サンプル、検出のために前処理を行ったサンプル、更に後処理を施したサンプルが、性能を保った状態で保存できる条件を見出す必要がある。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を十分に検討して基準を設定する。サンプルの保存が不十分であると、DNA 分解酵素によるサンプルの分解など、測定に致命的な影響を与える。使用する試薬や精製度によっても、保管条件や保管期間は変化するので、それぞれのサンプルについて保管試験を行い、保存の影響を確認する必要がある。

(3) 試薬・保存性・安定性

測定に用いる試薬類についても、最終的な結果に大きな影響を与える要素である。使用するそれぞれの試薬について、どのような品質のものを使用するか、十分に検討する必要がある。また、各試薬については、その品質を担保するために必要な試験を行う必要がある。各試薬を保存するための条件と、安定性についても確認する必要がある。DNA のラベル化からハイブリダイゼーションまでの各行程で使用される試薬・消耗品について、各ロットの QC (Quality Control) 結果が提供されている場合もある。

3. 1. 1. 4. 特異性、感度、ダイナミックレンジおよび再現性（若本明子、張博文、森谷哲浩、田谷敏貴、澤田裕子）

(1) 特異性

特異性は検査の性能を決める指標の一つである。ジェノタイピング検定用 DNA チップでは、検査する塩基座の塩基を正しく判定する確率として定義される。機器の特異性を示しておくことは検査結果の信頼性を担保するうえで必要である。DNA チップを用いて行ったジェノタイピング解析結果について、その特異性を検証するためには、別の手法（プラットフォーム）で遺伝子型判定を行うことが必要とされる。その際、標的となる遺伝子に対して DNA シークエンシングを実施するケースが多い[1]。対照実験となる DNA シークエンシングは双方向を行うことで信頼性を向上させることができる。なお、各変異に対して、論文等で一般的に知られている適切な方法でも良い。

TaqMan 法[2, 3]、Invader 法、MassARRAY 法等がある。また、他の手法の解析によりジェノタイプ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。例えば、Agilent 社が提供する CGH+SNP マイクロアレイや Affymetrix 社が提供する SNP アレイでは、解析終了時、各検出 SNP Call の信頼度 (Confidence) が同時に出力され、信頼度 95%以上の SNP call の割合 (Call rate) が表示される (図 3-2 左: 各種 HapMap 試料解析結果、図 3-3 上: HapMap 試料解析結果, QC Call Rate グラフ)。さらに、解析ソフトウェアに測定試料のジェノタイプファイルがあらかじめインポートされていると、その一致率 (Call accuracy) も自動的に算出表示される (図 3-2 右: 3 種 HapMap 試料解析結果、図 3-3 下: HapMap 試料解析結果, Concordance Report Table)。これらの製品は以上のような方式で特異性の規定を満足している。

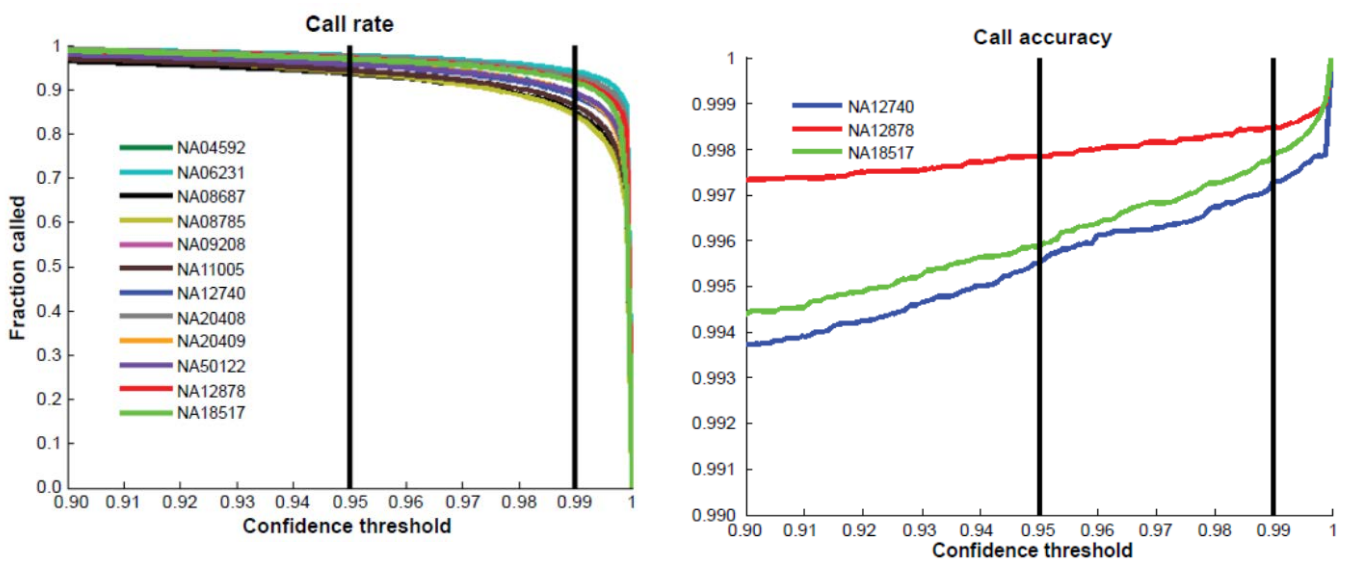
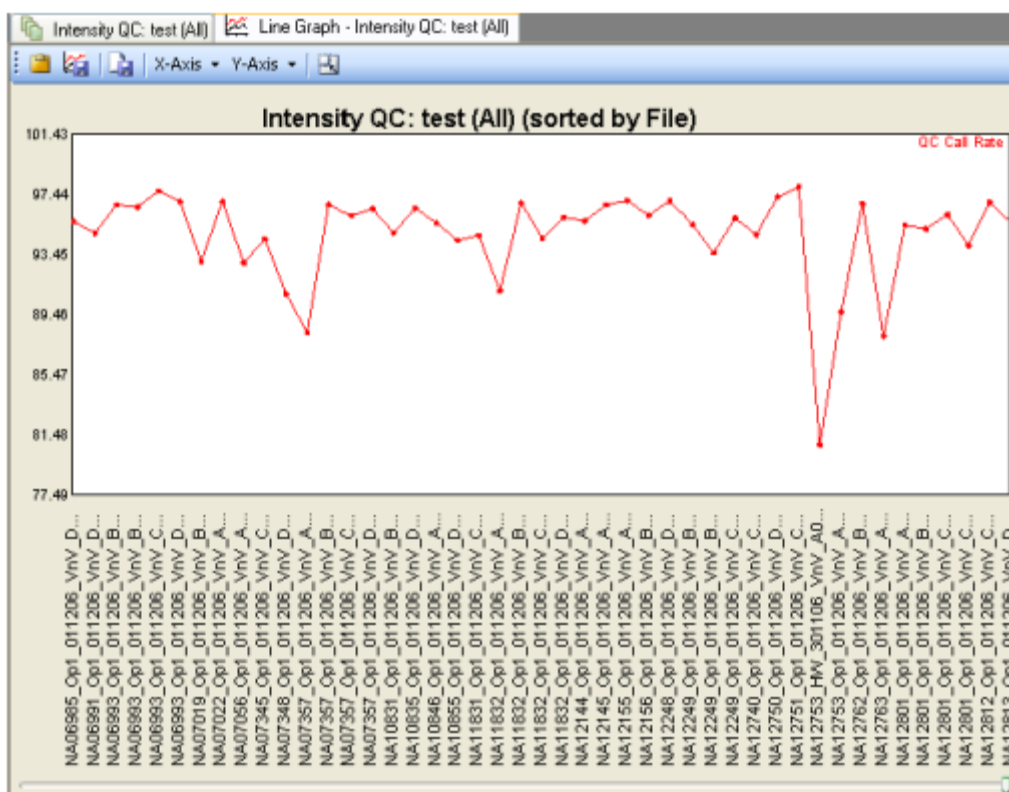


図 3-2. Agilent 社 Application Note 5990-6274EN



CHPvCHP:Concordance Check

	File	Reference	# SNP's Called	# Concordant SNP's	% Concordance
▶ 1	NA06985_NSP_TC_B1.brmm.chp	NA07055_NSP_TC_B4.brmm.chp	257048	158546	84.68
2	NA07000_NSP_TC_A10.brmm.chp	NA07345_NSP_TC_B10.brmm.chp	258373	158731	88.43

図 3-3. Affymetrix 社 Genotyping Console

(2) 感度・ダイナミックレンジ

感度・ダイナミックレンジも検査の性能を決める重要な指標の一つである。検査機器の感度やダイナミックレンジを検討するためには、濃度既知のゲノム DNA 検体や、該開発品が検出対象とする SNP の両アレルのホモ型・ヘテロ型を網羅するような標準検体などを用いて測定する必要がある。このような試料の希釈系列を使うことで、使用する機器の感度と検出精度を把握することができる。そのことから適切な検査方法が決定されて、精度の高いデータ品質管理も可能となる。例えば、ジェノタイプが既知の標準検体などを用いて、モザイシズムや不均一性に起因する試料の希釈を想定した検出能を検討することができる。Agilent 社が提供する CGH + SNP マイクロアレイの例では、モザイク性のある多発性骨髄腫検体において 13 番染色体の LOH (Loss of Heterozygosity) を検出した (図 3-4)。この試料は FISH (Fluorescence in situ Hybridization) 法により 222 細胞中 69 細胞 (31%) で本 LOH を確認した。また Affymetrix 社が提供する Copy Number + SNP マイクロアレイの例では、骨髄異型性症候群検体においてトリソミー、LOH 等を検出した (図 3-5)。これらの製品は、別の手法で判定を行うことにより感度の規定を満足している。なお、検出するに適切なゲノム DNA 濃度と量を確保するために必要な臨床サンプルの量を概算しておく

ことは、臨床現場での利用に有用である。

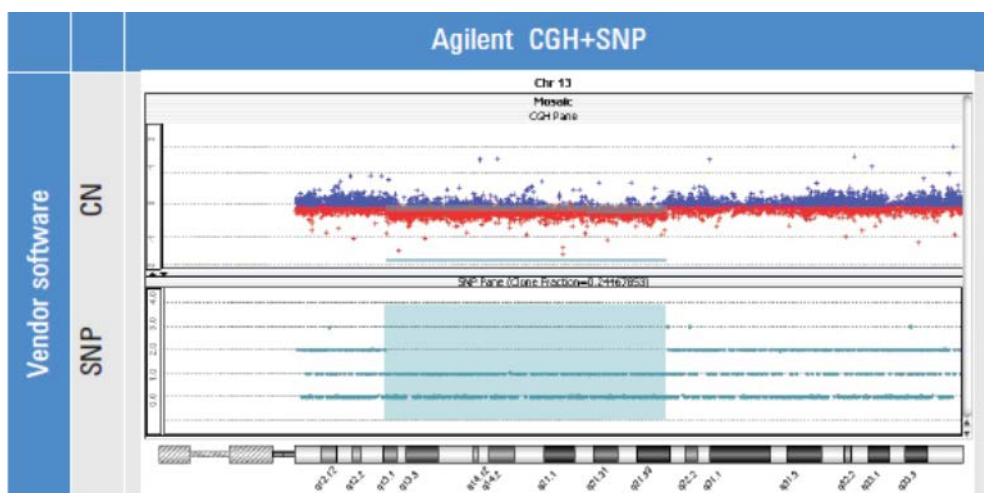


図 3 - 4 . Agilent 社 Application Note 5991-0409EN Agilent 社 CytoGenomics ソフトウェア デフォルト設定により解析

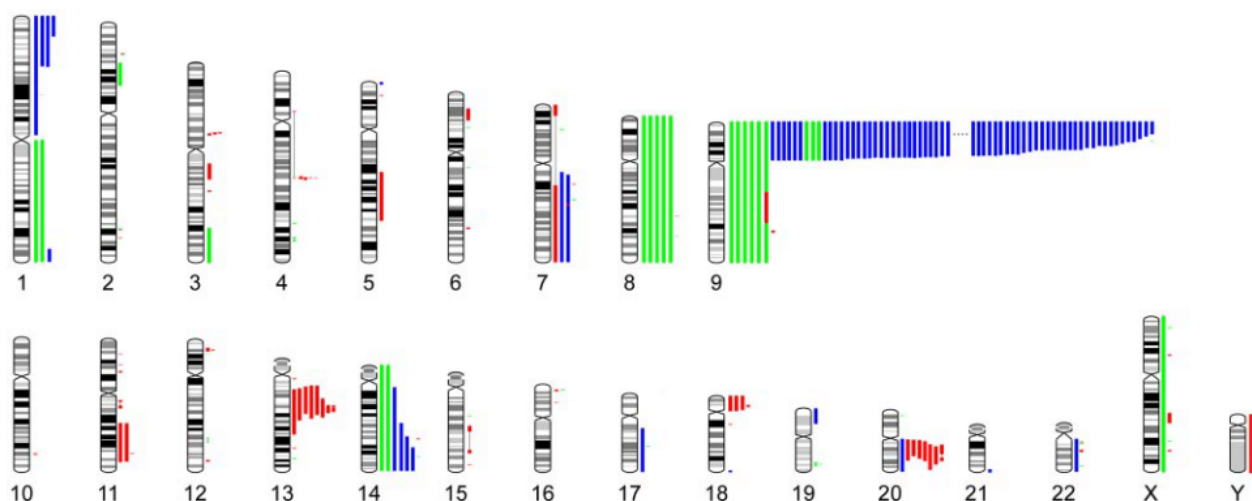


Figure 2. Karyogram of all chromosomal aberrations detected by Affymetrix SNP array analysis in 321 chronic-phase MPN patients. Bars depict the physical position and the size of the aberration; green indicates gains; red, deletions; and blue, UPDs. Thin black lines that connect 2 bars indicate multiple aberrations in the same patient.

図 3 - 5 . Hong, H. *et al.* (2012) [5] より Affymetrix 社マイクロアレイによる骨髓異型性症候群検体の解析結果

(3) 再現性

再現性とは、検体や検査の条件を等しく整えた時に、別の人が別の施設で実験しても再びまったく同じ検査結果が得られる性質をそなえていることである。これを備えている時は、検査結果は妥当なものとなされ、その検査内容の正当性が認められる。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検証するためには、同じ手順で複数の製品ロット、複数の器具を使用して繰り返し実験を行う必要がある[4]。また、施設間での再現性を確認するために、3箇所以上の施設で再現性試験が行われ一か所の施設では二人以上の作業者がいるようにすることが必要である。その際、生物学的に同一と見なされる検体を使った繰り返し実験（バイオロジカルレプリケート）、及び1つの検体に対してアッセイを繰り返し行ってサンプル調整実験（テクニカルレプリケート）をそれぞれ少なくとも3つ以上行って測定データを得ることで有意な再現性を

統計学的に判断することができ、また、得られたデータの品質も判断できる。例えば、図3-6に示すように Affymetrix 社の SNP アレイは3つの施設で再現性試験を行うことで、この規定を満足している。

	Site 1	Site 2	Site 3
Call rate	99.4	99.6	99.2
HapMap concordance	99.6	99.7	99.3
Reproducibility	99.9	99.9	99.6

図3-6. Affymetrix 社 SNP 6.0 アレイ DataSheet より、アレイの再現性の評価結果

【参考文献】

- [1] Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 447:661-78. (2007)
- [2] Livak, K. J. Allelic discrimination using fluorogenic probes and the 5' nuclease assay. *Genet Anal*. 14:143-9. (1999)
- [3] Morris, T. *et al*. Rapid reverse transcription-PCR detection of hepatitis C virus RNA in serum by using the TaqMan fluorogenic detection system. *J Clin Microbiol*. 34:2933-6. (1996)
- [4] Hong, H. *et al*. Technical reproducibility of genotyping SNP arrays used in genome-wide association studies. *PLoS One*. 7:e44483. (2012)
- [5] Klampfl T. *et al*. Genome integrity of myeloproliferative neoplasms in chronic phase and during disease progression. *Blood*. 118:167-76. (2011)

3. 1. 1. 5. データ解析用ソフトウェアおよびデータ処理方法 (田谷敏貴、澤田裕子)

(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、客観性・簡便性の観点から技術的に検討すること。その際、ユーザにより直接装置を操作する部分、機器を制御する部分、データに付加する情報を含めた管理を行う部分、解析を実施し判定アルゴリズムにより判定を行う部分、判定後のデータの解釈を行う部分など一連の操作内容について、項目に分けて施設において文書化すること。項目に分けて文書化することにより間違いを軽減し、明確化することができる。例えば、検出装置を操作するソフトウェアに、推奨検出条件やデータへの情報自動付加機能が搭載されていると、検出ミスや出力データの取り違いなどの事象を避けることができる。あるいは、①出力されたデータの既定条件による自動的な解析の実施、②解析ソフトウェアへの推奨解析・判

定条件のデフォルトの搭載、③解析条件の解析結果への記録も非常に有用である。

Agilent 社が提供する CGH+SNP マイクロアレイをスキャンする装置の操作ソフトウェアには推奨されるスキャン条件が搭載されており、スキャン開始時にユーザにより、出力データへの検体名などの情報付加および出力先を設定することができる。また、スキャナ操作ソフトウェアと、推奨条件を搭載した解析ソフトウェアによる解析を自動連携させることができる。詳細情報（実験者、検体詳細など）を解析ソフトウェア上で追加することもできる。

また、更には正規の操作・動作以外の状況発生時の対応についての検討と、ソフトウェアの開発・設計に関する国際規格の参照は、開発ガイドライン[1]を参照すること。

(2) 判定アルゴリズム

判定アルゴリズムの文書化については開発ガイドライン[1]を参照すること。ジェノタイプ判定の精度を上げるために、データの良否判断（QC）を含めることにより、得られたデータの信頼度を確認し、追試の必要性や工程上の問題点の可能性を判断することが可能となる。また、解析上で精度の低いプローブデータを排除して解析を行うことが可能となる。

Agilent 社が提供する CGH+SNP マイクロアレイでは、解析結果に、各 QC 項目の結果が示されており、それぞれに判断基準値も設定されている。データを構成する各プローブデータには、個々に各種フラグが付加され、解析時に精度の低いプローブデータが自動的に排除される。

【参考文献】

[1] 「遺伝子発現解析用 DNA チップ開発ガイドライン 2012[改訂版]」（経済産業省、平成 25 年 3 月）

3. 1. 1. 6. 品質管理方法（田谷敏貴、福岡弥生、澤田裕子、若本明子）

(1) DNA チップ

DNA チップが劣化していると検出シグナルが低くなる、データのノイズが高くなる、再現性が低下するなどの問題が生じるため、DNA チップの質や安定性、保管方法を把握する必要がある。高温・温度変化・外気に触れないようにするなど、必ず使用する DNA チップに適した環境で保存すること。また使用期間内のものを使用すること。DNA チップの質について Agilent 社では ISO13485 に則りマイクロアレイスライドを製造しており、出荷用マイクロアレイと同時に作製された品質確認用マイクロアレイスライドにラベル化サンプルをハイブリダイズすることで、マイクロアレイの品質を確認している。

(2) 検査装置

検査装置の品質に関わる基本情報や、製造管理/品質管理体制については開発ガイドライン[1]を参照すること。校正方法の推奨条件や、保守点検サービスは通常製造元から提供される。例えば、Agilent 社が提供する SureScan スキャナは ISO13485 に則り製造され、幾つかの国で CE-IVD 認証を取得している。保守点検サービスの利用も可能である。

【参考文献】

[1] 「遺伝子発現解析用 DNA チップ開発ガイドライン 2012[改訂版]」（経済産業省、平成 25 年 3 月）

(3) 検査の品質管理

検査が適切に実施されているかは、サンプル調整のためのアッセイや検査機器を使用した一連の操作においてモニタリングして確認する必要がある。アッセイにおいては、陽性コントロール（標準検体など）と陰性コントロール（ゲノム DNA 溶解 buffer など）を用い、検査機器での測定で適切に検出されているかどうかをモニタリングすることで、アッセイが適切に行われたかどうかを検証する。一方、得られたデータをソフトウェアで解析し、品質メトリクスを用いて、検査機器で適切に測定できたかの確認が推奨される。例えば Affymetrix 社の Copy Number + SNP アレイは、得られたデータをソフトウェアで解析し、Marioni J.C. et al. (2007) [1] が指摘した”Waviness”（図 3-7）等の品質メトリクスを求めることで、品質管理の規定を満足している。

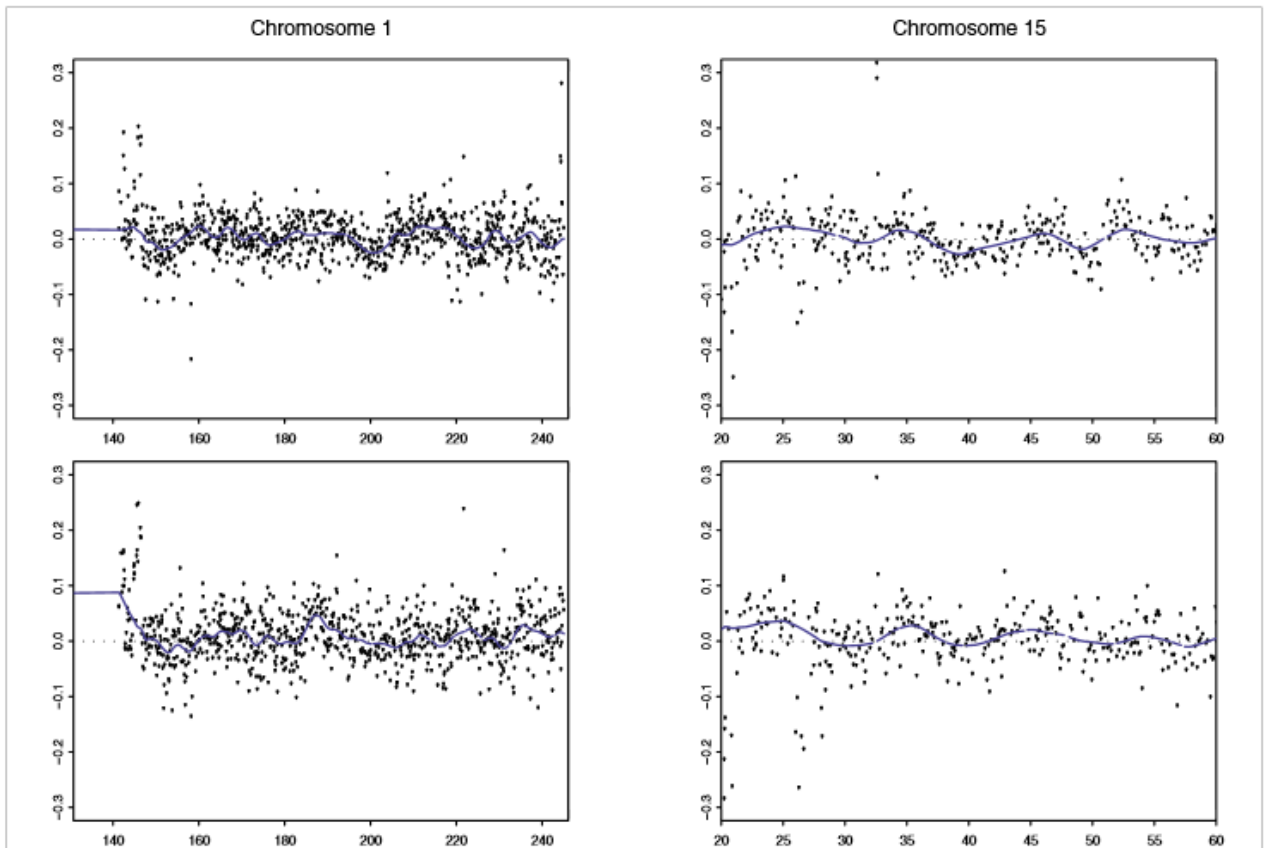


Figure 1

Examples of the wave artifact and the fitted loess curve. In the two left hand plots we display the \log_2 ratios for clones on the long arm of chromosome 1 plotted against their genomic location for two HapMap samples, NA06993 (top) and NA11832 (bottom). On the right we plot the \log_2 ratios for clones on a section of the long arm of chromosome 15 against their genomic location for samples NA06993 (top) and NA11832 (bottom). The wave effect can be observed by scanning across each of the plots from left to right. The fitted loess curves for each of these samples/genomic regions have been overlaid in blue.

図 3-7. Marioni J.C. et al. (2007) [1] より Affymetrix 社 Copy Number + SNP アレイの品質メトリクスの一つ”Waviness” の概念図

(4) その他、性能特性に影響する要因

測定における交差汚染に対する予防として、検体・試料を取り扱う環境の整備と管理が必要となる。RNA を含む検体・試料を扱う場合においては、RNase の混入による分解等を予防するために除去剤を使用して環境整備を行う。同様に DNA を含む検体・試料を扱う場合においても、DNase の混入による分解等を予防するために除去剤を使用して環境整備を行う。DNA を増幅する必要がある場合は、PCR を行う前と行った後の作業場所を別々にし、増幅前に他検体・試料の混入の可能性を最低限に抑える。また、検体・試料に試薬を混合させる際には、フィルター付のピペットチップのような、汚染を予防するための備品を使用することが推奨される。検体に含まれる潜在的な干渉物質においては、検体から DNA を抽出・精製する場合に適切な方法に従って処理することで、混入を抑えるように行う。そして、調整後の品質チェックは、分光光度計や電気泳動等で確認する。

【参考文献】

[1] Marioni J.C. *et al.* Breaking the waves: improved detection of copy number variation from microarray-based comparative genomic hybridization. *Genome Biology* 8:R228. (2007)

3. 1. 2. 遺伝子発現 (RNA) 解析用 DNA チップ

3. 1. 2. 1. 原理、構造および検出方法 (岡村浩、田谷敏貴)

(1) 検出原理

遺伝子発現解析用 DNA チップは、遺伝子型検定用 DNA チップと同様に、ターゲットとなる RNA/DNA をチップ基板上で選択的に捕捉することによって、その配列を検出する。表 3-2 に DNA と RNA の違いを示す。

遺伝子発現では、検体からの RNA 抽出方法と、ターゲットサンプルの調製方法が重要になる。一般的には、検体から RNA を抽出し蛍光標識を施して試験に供する方法と、逆転写酵素を用いて相補的な DNA に転写し、そのまま試験に供する方法がとられる。

チップ基板上には、ターゲットとする RNA/DNA を捕捉することができるように設計したプローブ DNA を固定化する。このプローブ DNA は、正確な検出を行うことができるために、ターゲットに対してユニークな配列にするとともに、反応条件に適合した配列にする必要がある。チップ上には複数のプローブ DNA が固定化されるので、複数のプローブと同条件で特異的に反応するには、 T_m (Melting Temperature) を揃える必要がある。具体的には、GC 含有量が同等になるようにプローブ DNA を設計する。

Agilent 社では、各転写産物の一部の配列 (またはその相補鎖配列) をプローブとして搭載したオリゴ DNA チップを用いる。この DNA チップに対し、蛍光物質 (Cy3 または Cy5) で標識された全 RNA 由来のターゲット (mRNA (messenger RNA) や ncRNA (non-coding RNA) 等) をハイブリダイゼーションさせ、各プローブに対応するハイブリダイゼーションの量を蛍光強度により測定する。正規化処理後、各遺伝子の発現量をサンプル間で比較することにより発現差解析を行う。2 種類のサンプルのペアを一枚の DNA チップに同時にハイブリダイゼーションさせ異なる検出波長で得られたハイブリダイゼーション強度から比較を行う二色法と、1 種類の色素で標識した検体を 1 枚の DNA チップにハイブリダイゼーションさせ、シグナルの比較を常に DNA チップ間で行う一色

法がある。

表3-2. DNA と RNA の比較

項目	DNA	RNA
構造の違い ※ヌクレオチド中の糖	デオキシリボース	リボース
形態	二本鎖	一本鎖
塩基	A, G, C, T	A, G, C, U
転写の影響	無し	有り
安定性	安定	不安定

(2) チップと装置の構造

チップの構造は、解析対象によって異なる。例えば、遺伝子発現を網羅的に解析するには、チップ上に解析したい多数のプローブが固定化されたチップを用いる。

検出装置に関しては、チップの検出方法によって異なる構造を持つ。一般的には、蛍光物質を用いた系が多く用いられるが、その場合には蛍光を読み込むための蛍光検出装置が必要となる。また、電気化学的な検出を行う系においては、電気信号を読み込むための装置が必要となる。それぞれの装置については、適切な機構を有する必要がある。チップの蛍光読み取りについては、チップ表面をレーザーでスキャンして、蛍光強度をPMTやCCDで検出する。蛍光検出の感度やダイナミックレンジによって、判定結果に影響されないように、装置の各種条件を設定する必要がある。

電気化学的な検出においては、電気信号を読み取る機構が蛍光検出とは異なる。蛍光検出装置と同様に、温度制御や駆動系などについて検討する必要がある。また、装置全体の機能は標準物質を用いて確認を行うことができる。

Agilent社のDNAチップは、遺伝子型（ジェノタイピング）検定用DNAチップと同様、インクジェット技術をベースに製造されたオリゴDNAチップであり、25~60merのDNA配列を網羅させている。プローブ設計は各転写産物に対して特異性を持つ3'側にバイアスをかけるか、各エクソン部位に配置して設計される。プローブ配列の決定においてはGC比が考慮される。1遺伝子または1エクソンを概ね1つの長鎖（主に60mer）プローブで検出する。3'側にバイアスをかける場合、あらかじめターゲット配列のクラスタリングを行い、定義されたトランスクリプトームに対して遺伝子毎に設計された60merプローブの相同性チェックを行うことでクロスハイブリの可能性を確認している。

(3) 検出の方法

検体をサンプルとして、RNAを抽出した後、標識や増幅を行う前処理と、チップシステムで測定を行った後、検出した信号を処理することによって、判定を行う。

得られた信号から判定を行うプロセスについては、遺伝子型（ジェノタイピング）検定用DNAチップの場合と同様に、十分な技術的な検討結果を反映させて、システムを構築する必要がある。装置での処理においては、マニュアル操作と自動操作の区別を明記して、各操作のリスクを評価

する必要がある。

Agilent 社では、スライドガラス上の蛍光ハイブリダイゼーションシグナルを測定するためスキャナは、遺伝子型（ジェノタイピング）検定用 DNA チップと同一のもの（SureScan スキャナ）を用いる。20 ビットデータ処理を行うことにより、1 回のスキャンで 6 桁のシグナルダイナミックレンジを得ることが出来る。

【参考文献】

[1] 久原哲 「DNA チップ活用テクノロジーと応用」 シーエムシー出版、2006 年

[2] 金子周一、堀池靖浩 「バイオチップ実用化ハンドブック」 エヌ・ティー・エス出版、2010 年

[3] Mark Schena 「DNA Microarray」 Oxford University Press, 2000

3. 1. 2. 2. サンプルおよび検体（橋本幸二）

遺伝子発現の検査には 血液、生体組織、手術採取標品、病理検査用パラフィン包埋標品などが用いられる。RNA は DNA と比較して分解され易く、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応が必要である。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、使用する検体の種類およびその採取方法、採取量、保管・輸送方法などについては、検査の目的に応じ十分な検討が必要である。また検体を取り違えないよう、バーコードや ID などで管理し、採取日など検体情報を記録すること。欧州の CORDIS FP7 プログラムで進められている SPIDIA プロジェクトでは、遺伝子発現解析に用いる検体取扱いについての標準化活動を行っているので参考になる [1-5]。

【参考文献】

[1] <http://www.spidia.eu/>

[2] Pazzagli M et al, SPIDIA-RNA: First external quality assessment for the pre-analytical phase of blood samples used for RNA based analyses. *Methods* 59, 20 (2013)

[3] Groelz D et al, Non-formalin fixative versus formalin-fixed tissue: A comparison of histology and RNA quality. *Exp Mol Pathol* 94, 188 (2013)

[4] Viertler C et al, A New Technology for Stabilization of Biomolecules in Tissues for Combined Histological and Molecular Analyses. *J Mol Diagn* 14, 458 (2012)

[5] Günther K et al, Implementation of a proficiency testing for the assessment of the preanalytical phase of blood samples used for RNA based analysis. *Clin Chim Acta* 413, 779 (2012)

3. 1. 2. 3. 試薬およびサンプルの前処理・保存方法（田谷敏貴、福岡弥生）

(1) 検体の前処理

検体から RNA を抽出・精製する際は極力分解が起こらないよう、また抽出時の溶媒を残さないよう精製すること。RNA を分解する RNase は非常に安定した酵素なので、すべての工程で RNase による分解に注意を払うこと。実験台や操作に用いる実験設備は RNase 阻害剤で拭くなど極力

RNase free にすること。RNase を失活するためによく使用される DEPC (ジエチルピロカーボネート) はオートクレーブ処理しても完全に分解されず、逆転写酵素や増幅酵素などの酵素反応を阻害するため使用を避けること。実験に用いる Nuclease Free Water は DEPC 処理水ではなく膜透過で Nuclease を除去している市販品を用いること。またピペットマンは RNA 専用とし、フィルター付きピペットチップはパッケージ化したものを使い捨てで用い、チューブは RNase フリーのものを使用すること。作業中は白衣、手袋およびマスクを着用し RNase の混入を防ぐこと。

RNA 抽出方法は使用する DNA チップのメーカーの推奨プロトコルに従う。プロトコルに依存して、抽出物は Total RNA、mRNA あるいは small RNA を含んだ RNA など異なる。また RNA の品質は前述のように DNA チップのデータに大きな影響を与えるため、必ず UV 分光光度計および電気泳動での確認を行う必要がある。まず UV 分光光度計では 260 nm の吸光度で RNA を定量する他、スペクトルから塩や抽出時の溶媒が混入している可能性を確認できる。特に A260/A280 および A260/A230 がともに 2 に近いサンプルを用いることが必要である。具体的な判定基準を設け、判定基準に満たない質の悪い RNA は再精製を行う。また分光光度計では RNA の分解具合を判定できないため、合わせて必ず電気泳動を行う。ゲル電気泳動の他、例えば電気泳動装置 Agilent 2100 バイオアナライザあるいは Agilent 2200 TapeStation などを用いると、少量で泳動することができ、サンプルの損失を最小限に抑えることができる。またバイオアナライザや TapeStation に備わっている RIN (RNA Integrity Number) [1] あるいは RINe 機能で客観的な分解度の判定が可能である。

ハイブリダイズするラベル化サンプルは定量と色素取り込み率の評価を行う。Agilent 社が提供する標準プロトコルでは、ラベル化サンプルは NanoDrop を用い 260nm の吸光度を元に cRNA の定量を行い、550nm (Cy3) と 650nm (Cy5) の吸光度を測定することで、蛍光色素が適切に取り込まれたかを確認する。また上述の電気泳動装置など少量で電気泳動できるツールを用いることで、目的断片長のラベル化サンプルが合成できているか評価することができる。プロトコル記載の基準値に満たない場合は抽出 RNA の質を確認するとともに再度ラベル化を行う。

(2) サンプルの保存法

前述のように遺伝子発現を解析するにあたって、その試料となる RNA の品質はとても重要であるため、全ての段階の検体について分解には十分注意する。保管方法や輸送方法はそれぞれの検体に最適な方法を採用する。保管の際は検体の情報や保存温度、保存日時などを明記する。

検体の保管にはいろいろな方法があるが、RNA の分解の大きな要因となる RNase が活性を持たないように、また熱をかけないように検体を採取後すぐに凍結する、RNA later を用いる等それぞれの検体に最適な方法で処理・保管する。

精製 RNA は -80°C で長期保管が可能である。ラベル化サンプルは、標識した蛍光色素が退色しないよう、チューブや箱をアルミ箔で遮光するなど、メーカー提供のプロトコルに従い保管する。精製 RNA およびラベル化サンプルは凍結融解を繰り返すと分解するため、極力避け必要があれば分注する。また融解した後には、前述の分光光度計および電気泳動により保管による劣化 (RNA の分解あるいは蛍光色素の退色) を検証する。保管の際 RNA 濃度が薄いとチューブ内に吸着するため、吸着しないチューブを用いるかある程度の濃度 (例: 100ng/μL 以上) で保管する。また輸送の際は、ドライアイスおよび保冷剤とともに発泡スチロール箱に入れ冷凍便で送り、受け取っ

た後すぐに-80℃で保管する。

(3) 試薬

RNA の抽出やラベル化・増幅などの各工程で使用する試薬は、予めその安定性や濃度などを検証する。基本的に使用する DNA チップを提供しているメーカーが提供しているプロトコルに記載の試薬を用いる。例えば Agilent 社ではアジレント遺伝子発現マイクロアレイに最適化したプロトコルおよび各試薬や消耗品を提供している。一方、各実験施設における実験操作の再現性や精度は施設ごとに検証する。例えば文献[2]では1年間にわたり同一サンプルを用いて定期的にデータを取得し、データの安定性を確認している。

(4) 試薬の保存性・安全性

各工程で使用する試薬の保管方法などを予め検証する。キット化されている試薬の場合、提供メーカーの指示に従って保管する。例えば、Agilent 社の試薬はプロトコルに従い常温、4℃、-20℃あるいは-80℃で保管する。また塩化リチウムやラウリル硫酸リチウムなどを含む試薬があるが、一般的な実験室で白衣、マスク、手袋および防護メガネを着用することで安全性を確保できる。いずれも使用期限内の試薬を使用する。

【参考文献】

[1] A. Schrpeder et al., “The RIN: an RNA integrity number for assigning integrity values to RNA measurements” BMC Molecular Biology 2006, 7:3

[2] A. M. Glas et al., ” Converting a breast cancer microarray signature into a high-throughput diagnostic test” BMC Molecular Biology 2006, 7:278

3. 1. 2. 4. 特異性、感度、ダイナミックレンジおよび再現性 (若本明子、山崎久人)

(1) 特異性

DNA チップを用いて行った遺伝子発現解析結果について、その特異性を検証するためには別の手法(プラットフォーム)で遺伝子発現解析を行い、結果の妥当性を確認することが推奨される。これは DNA チップを用いた実験に限らず、どのような実験においても、異なった手法を用いて得られた結果の裏付けを取ることはデータの信頼性を確認する上で必要なことである。その際、別の手法としては DNA チップとは異なった測定原理に基づいた測定方法を使って、結果の妥当性を検証することが望まれる。その場合、DNA チップによる網羅的な手法で検出された絞り込まれた標的遺伝子に対して、精度の高い定量性を持ったリアルタイム定量 PCR[1] を実施するケースが一般的である。実際、FDA が主導で行った MicroArray Quality Control (MAQC) プロジェクトでは、様々な DNA チップのプラットフォームで解析した2種類のサンプルについての遺伝子発現変動の結果をリアルタイム定量 PCR の1つのプラットフォームからの結果と比較し、それらの結果の同等性が示されている(図3-8) [2, 3]。

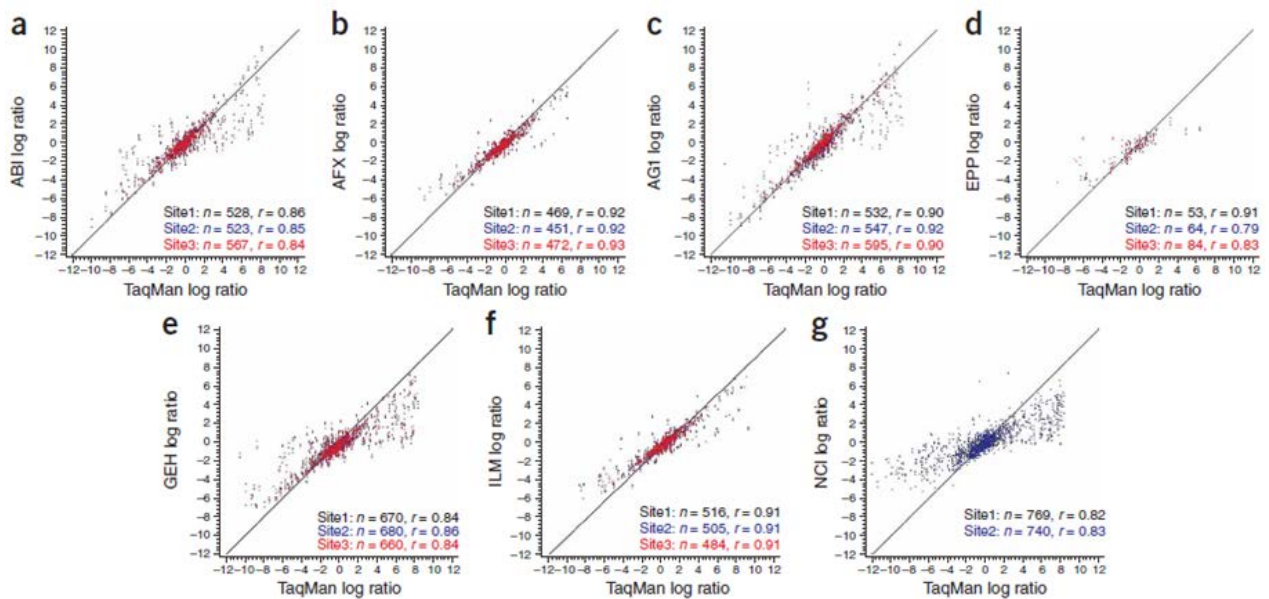


図 3-8. 様々な DNA チップのプラットフォームとリアルタイム定量 PCR の結果の相関性 [3]

(2) 感度・ダイナミックレンジ

検査機器の感度やダイナミックレンジを検証するためには、濃度既知の試料が含まれた標準検体や標準物質などを用いて測定することで確認できる。これは、様々な濃度からなる複数の試料を使って測定することで各濃度に対してどの程度のシグナルが得られるかがわかるため、使用する検査機器の感度やダイナミックレンジを把握することができる。そして、それらのデータは実検体から得られる結果から信頼できるレンジを判断するための指標になり、精度の高いデータ品質管理につながると考えられる。このような試料を使った検証については、The External RNA Controls Consortium (ERCC) からの論文に記載されており [4, 5]、MAQC プロジェクトでも評価している [6]。また、これらの標準検体は DNA チップを取り扱っているメーカーでそれぞれに適合した製品として販売されており、その使用方法に従った手順で操作することで容易に検証することができる [7-10]。

(3) 再現性

DNA チップ、および検査システムを使って得られるデータ量は膨大なものになるため、その再現性を検証するには統計学的手法を使って判断することができる。その際、有意な再現性を判断するためには繰り返し実験を行う必要があり、生物学的に同一と見なされる検体を使った繰り返し実験（バイオロジカルレプリケート）、及び同一検体を使ってアッセイを繰り返し行ってサンプル調製する実験（テクニカルレプリケート）をそれぞれ少なくとも 3 つ以上行って測定データを得ることが推奨される。また、併せて複数の製品ロットを使用して検証することで、より品質の高いデータを得ることができる。いずれの場合においても、再現性の検証を行う際は必ず製品の使用方法が記載された手順に忠実に従って操作することが重要であり、そうすることで実験施設内のみならず実験施設間でも相関性の高いデータが得られる（図 3-9） [11]。

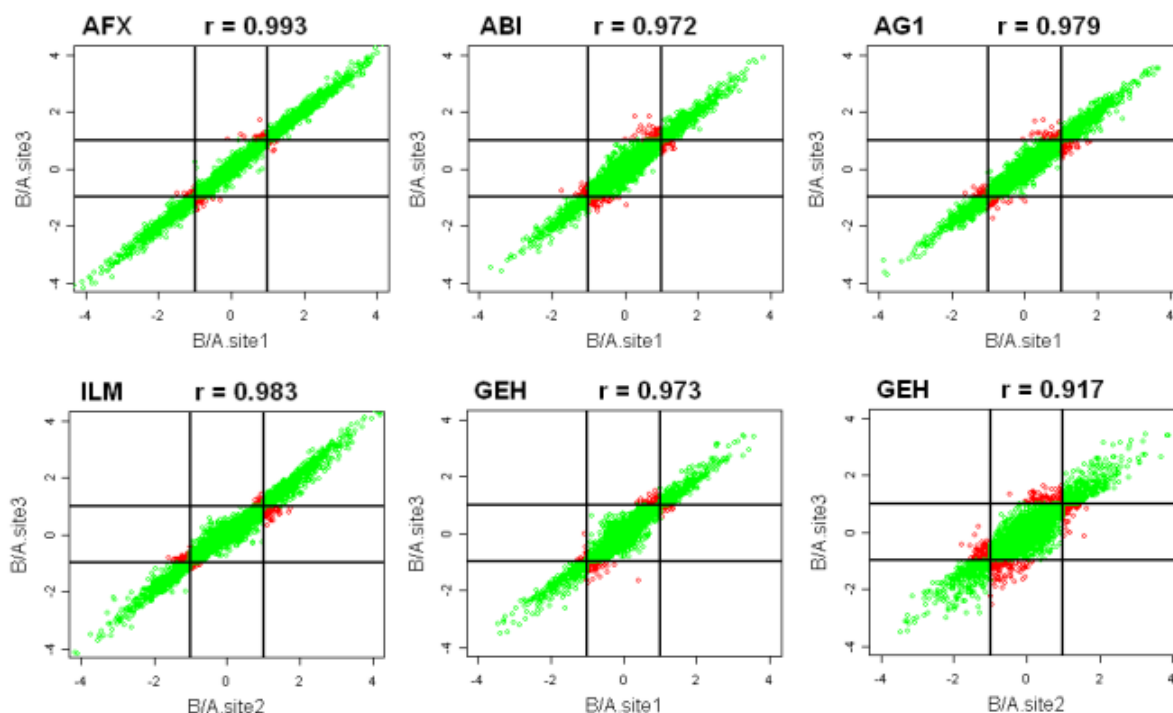


図 3-9. 同一サンプルを使って 2 実験施設間で行った実験データの相関性[11]
MAQC プロジェクトで得られた様々な DNA チップデータを使用

【参考文献】

- [1] Freeman, W.D. et al., Quantitative RT-PCR: Pitfalls and Potential, *BioTechniques*, 26:112, 1999.
- [2] Canales, R.D. et al., Evaluation of DNA microarray results with quantitative gene expression platforms, *Nat. Biotechnol.*, 24, 1115, 2006.
- [3] MAQC Consortium, The MicroArray Quality Control (MAQC) project shows inter- and intramolecular reproducibility of gene expression measurements, *Nat. Biotechnol.*, 24, 1151, 2006.
- [4] ERCC, Proposed methods for testing and selecting the ERCC external RNA controls, *BMC Genomics*, 6, 150, 2005.
- [5] ERCC, The External RNA Controls Consortium: a progress report., *Nat. Methods*, 2, 731, 2005.
- [6] Tong, W. et al., Evaluation of external RNA controls for the assessment of microarray performance. *Nat. Biotechnol.*, 24, 1132, 2006.
- [7] http://www.affymetrix.com/estore/catalog/131486/AFFY/Poly-A-RNA-Control-Kit#1_1.
- [8] http://www.affymetrix.com/estore/catalog/131465/AFFY/Hybridization-Control-Kit#1_1.
- [9] <http://www.genomics.agilent.com/en/Gene-Expression-Amplification-Labeling-Reagents/RNA-Spike-In-Kits/?cid=AG-PT-102&tabId=AG-PR-1176>.
- [10] <http://www.lifetechnologies.com/order/catalog/product/4456740>.

[11] Chen, J. J. et al., Reproducibility of microarray data: a further analysis of microarray quality control (MAQC) data, BMC Bioinformatics, 8, 412, 2007.

3. 1. 2. 5. データ解析用ソフトウェアおよびデータ処理方法 (橋本幸二)

データ解析用ソフトウェアおよびデータ処理方法 (アルゴリズム) の開発については、遺伝子発現解析用 DNA チップ開発ガイドライン 2012[改訂版]が参考になる[1]。遺伝子発現解析の場合、複数遺伝子の発現パターンから、統計的な根拠に基づき作成したアルゴリズムを用いて結果を判定するケースが多い。判定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、一般的な体外診断薬の基準に基づき、複数施設から収集したサンプルを用いた試験を行う。患者数が限られているなど、少ない症例を基に開発を行う場合であっても、統計的な有意性や妥当性を説明できることが必要である。

【参考文献】

[1] 「遺伝子発現解析用 DNA チップ開発ガイドライン 2012[改訂版]」(経済産業省、平成 25 年 3 月)

3. 1. 2. 6. 品質管理方法

「3. 1. 1. 6. 品質管理方法」の項目を参照

3. 1. 3. 遺伝子型検定用及び遺伝子発現解析用 DNA チップに関する応用例 (久原哲、荒木啓充)

DNA チップを用いた研究は関連する実験試薬等の簡便化、低コスト化に伴い広い範囲で利用されるようになった。米国 NCBI が運営する遺伝子発現データベース、Gene Expression Omnibus (GEO, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) には DNA チップによる発現データ、遺伝子型データ (CGH, SNP) が登録されており、そのデータ数は年々増加している (図 3-10)。2014 年 3 月 12 日現在、1,100,131 個のデータが登録されている。

このうち最も多いのはヒトの遺伝子発現データであり、616,766 個のデータが登録されている (図 3-11)。ヒトのデータが最も多い理由の一つとして、ヒトの臨床研究では大規模なデータ (サンプル数) が必要であることが挙げられる。ヒト以外にも

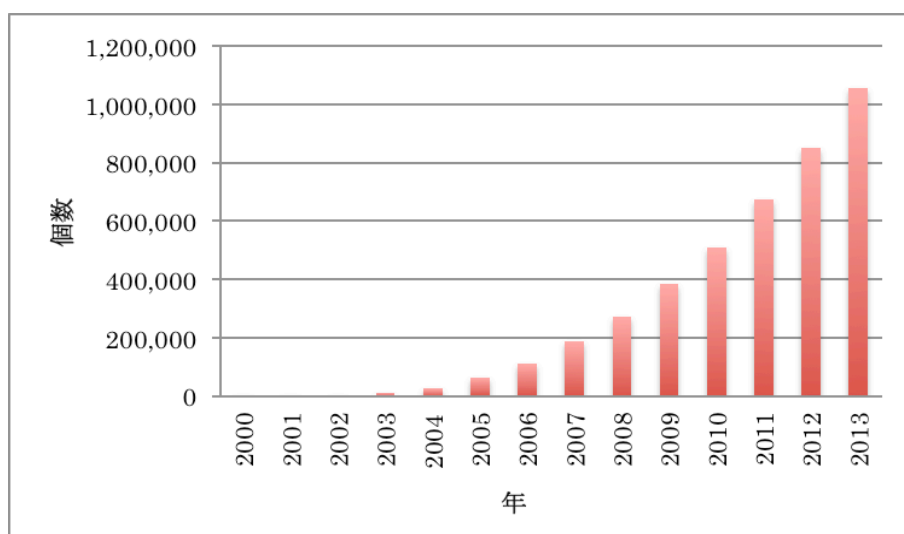
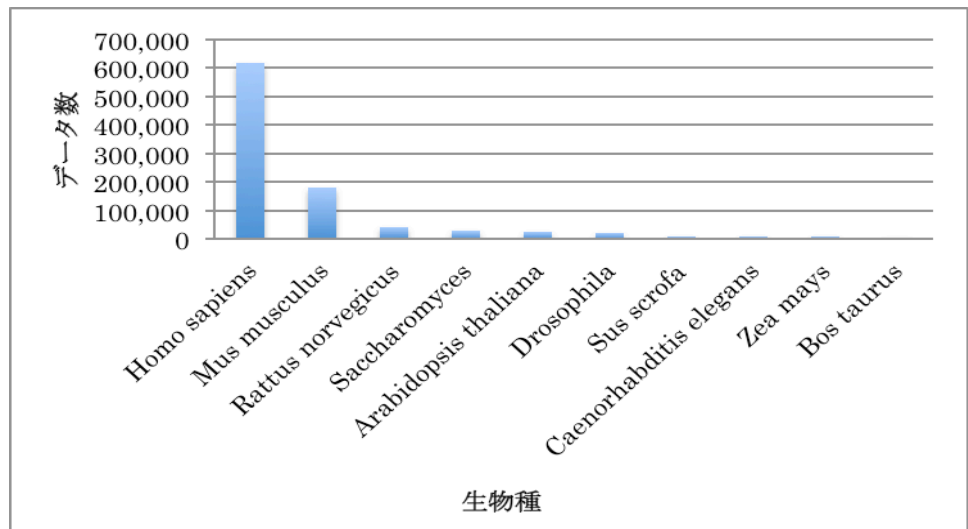


図 3-10. GEO に登録されている遺伝子発現データ数の分布 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/summary/?type=history> より)

様々な生物種のデータが登録されており、GEO全体では2,106生物種のデータがある。このようにDNAチップは様々な生物種の様々な研究目的で使用されており、また、GEO等の公的遺伝子発現データベースに登録



されているデータを再利用して、研究に取り入れる動きもある[1]。

図3-11. GEOに登録されている生物種毎の遺伝子発現データ数(上位10生物種)(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/summary/?type=tax>より)

以下に我々が実施した発現解析の応用例と、他のグループが実施した大規模遺伝子型解析の応用例を1つずつ示す。

我々はがんペプチドワクチンの予後予測マーカー同定を目的とする遺伝子発現解析を実施した[2]。がんペプチドワクチンは久留米大学免疫学教室で行われている免疫療法で、合計31種類のペプチドから患者の血液型にあったペプチドのうち、免疫活性の高い順に4種類選び投与する治療方法である。しかしながら、他の治療法と同様に、投与したペプチドに免疫応答を示す(効く)患者と示さない(効かない)患者が存在する。それらを投与前に見分けることは、患者への身体的、経済的負担を軽減し、他の治療への選択など、患者のQOLの向上につながる。本研究では、ペプチドワクチンの予後予測するバイオマーカーの同定を目的とし、前立腺がん患者で同ワクチンに対して予後良好の患者(投与後900日以上生存)、予後不良の患者(投与後300日以内で死亡)、それぞれn=20ずつのワクチン投与前の末梢血単核細胞(PBMC, Peripheral blood mononuclear cell)の遺伝子発現データをIllumina社のHumanWG-6 v3.0 Expression BeadChipを用いて測定した。発現していない、もしくは発現の低い遺伝子は解析を行う上でノイズになる可能性があるため、これらの低発現遺伝子は以下の基準で除去した。Illumina社の発現解析ソフトウェアのBeadStudio v3.0でdetection levelのP値が全サンプル(40例)中で70%以上で0.05を満たすプローブを解析対象とした。この条件では48,803プローブ中16,449個が残った。データの正規化はa

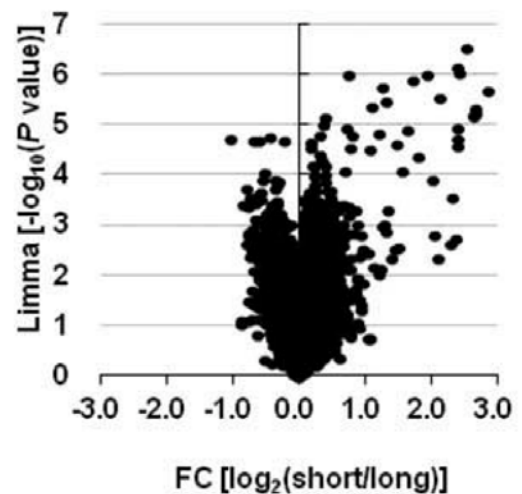


図3-12. 予後良好、予後不良前立腺がん患者のPBMC遺伝子発現データのVolcano plot. X軸は各遺伝子のlog2 Fold Change(予後不良/予後良好)。Y軸はlog10 P値。右上、または左上に分布する遺伝子群は予後良好患者で発現が顕著に低い、または高い([2]より引用)。

variance-stabilizing transformation と robust spline 法を用いて行った[3]。また発現変動遺伝子の同定は、改良版 t 統計量を用いた Limma (Linear Models for Microarray Data)によって行った。Limma による発現変動の P 値が 0.01 より小さく、且つ $|\log_2(\text{予後不良}/\text{予後良好})|$ の値が 1 以上を示す遺伝子 (プローブ) を発現変動ありと定義した。その結果、予後と関連のある 38 遺伝子 (42 プローブ) を同定した (図 3-12)。

これらを基にステップワイズ変数選択法を用いて予測システムを開発した。評価用データ (n=13) を用いて、開発した予測システムの精度を検証したところ、92%の正答率を得た (表 3-3)。

表 3-3. 遺伝子発現データを基に構築した予測システムの正答率 ([2]より引用)

Training/Test	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive Predictive Value (%)	Negative Predictive Value (%)	Accuracy (%)
Training n=40	17/20 (85)	15/20 (75)	17/22 (77)	15/18 (83)	32/40 (80)
Training n=13	7/7 (100)	5/6 (83)	7/8 (88)	5/5 (100)	12/13 (92)

ウエスト-ヒップ比 (WHR) は、肥満者の体型を示す体脂肪分布の測定値であり、全身肥満とは別の代謝系の予測変数である。WHR は遺伝するが、この特性に影響する遺伝子多型はほとんど知られていない。Heid らは、DNA チップ等で判定された遺伝子型データを用いてボディマス指数で補正した WHR に関する全ゲノムワイド関連解析のメタ解析を行った[5]。はじめに、32 のゲノムワイド関連解析研究 (77,167 人の参加者) に対して解析を行ったところ、WHR に関する 16 の座位を同定した (図 3-13)。さらに追加の 29 の研究 (113,636 人の対象者) で検証したところ、13 の新規座位ならびに既に報告されている LYPLAL1 を同定した。これらのうち 7 つは、顕著に男女の差を示しており、WHR に対するより強い影響は男性より女性において見られた。また、全身肥満とは独立して体脂肪分布を調節する複数の座位がある証拠を示すとともに、性差と遺伝子の強い相互作用を示す結果が得られた。

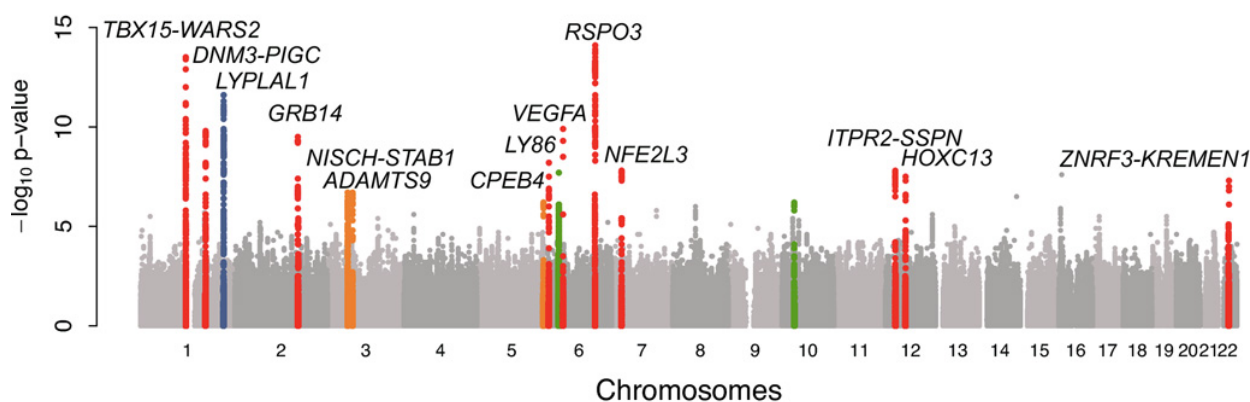


図 3-13. WHR に関するゲノムワイド関連解析で得られた Manhattan plot. X 軸は染色体の位置、Y 軸は各 SNP の \log_{10} P 値 ([5]より引用)

【参考文献】

- [1] Rung J and Brazma A., Reuse of public genome-wide gene expression data. *Nat Rev Genet.* 14(2):89-99, 2013
- [2] Komatsu N et al., Gene expression profiles in peripheral blood as a biomarker in cancer patients receiving peptide vaccination. *Cancer.* 118(12):3208-3221, 2012
- [3] Du et al., lumi: a pipeline for processing Illumina microarray. *Bioinformatics.* 24(13):1547-1548, 2008
- [4] D Smyth GK, Linear models and empirical bayes methods for assessing differential expression in microarray experiments. *Stat Appl Genet Mol Biol.* 3:Article3, 2004
- [5] Heid et al., Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. *Nat Genet.* 42(11):949-960, 2010

3. 2. 評価法

3. 2. 1. 遺伝子型（ジェノタイピング）検定用 DNA チップ

3. 2. 1. 1. 遺伝子型（ジェノタイピング）検定用 DNA チップに関する技術評価（橋本幸二）

（1）塩基配列決定法との比較

DNA チップの評価にあたっては、測定結果の確度、精度を確認する目的で、同一サンプルを用いて他の遺伝子型検定方法との比較検討

が必要である。現在はキャピラリーシーケンサーを用いたダイレクトシーケンスがゴールドスタンダードとして使用されている。ダイレクトシーケンスを行う場合、多型部位を含む領域を予め PCR で増幅しその増幅産物の塩基配列を解析することになるが、PCR 反応に用いる鋳型量が少ない場合に遺伝子座によっては増幅に偏りが生じ(allele drop-out)、ヘテロ接合体がホモ接合体と誤判定される場合もあるので注意が必要である[1]。また、キャピラリーシーケンサーでは、マイナーな遺伝子型の存在比率が20%以下になると検出できなくなる事が報告されている(図3-14)[2, 3]。例えば組織中に存在する癌遺伝子の変異や、血清中に存在するウイルスの薬剤耐性遺伝子の変異などを検出する場合に検出下限以下となる可能性もあるので、検査対象や用途によって注意が必要

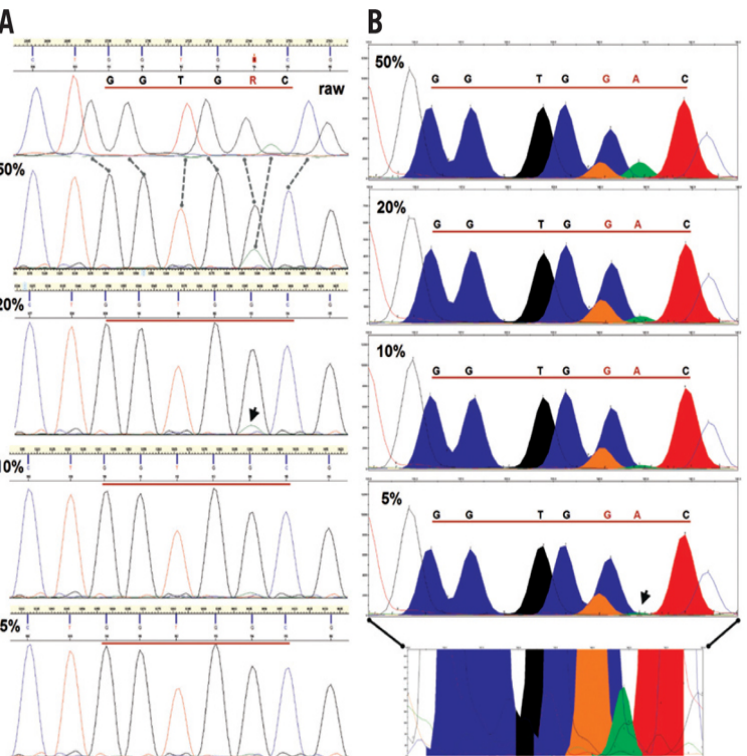


図3-14. K-RAS 遺伝子変異の解析結果。変異タイプの存在率が 20%以下になると、波形の読み取りが困難になる (Davidson et al. [3]より引用)。

である。なお、シーケンサーは次世代型の装置も急速に普及しており、キャピラリーシーケンサーと同じように使用可能である。次世代やキャピラリーシーケンサー等を使用する場合は信頼性を高める為に両鎖解析を行う事が望ましい[4]。なお DNA 中の修飾塩基の有無により配列が変化することがあるため、ストランド毎に解析することもある[5]。また、遺伝子多型を解析可能な技術として PCR-RFLP 法、TaqMan-PCR 法、SNaPshot 法、Pyrosequence 法、Invader 法、MassArray 法なども、事前にシーケンス法との比較でバリデーションしてあれば対照法として利用可能である。

【参考文献】

- [1] Hahn S, et al, Allele drop-out can occur in alleles differing by a single nucleotide and is not alleviated by preamplification or minor template increments. *Genet Test* 2, 351 (1998)
- [2] Aberle SW, et al, Comparison of Sequence Analysis and the INNO-LiPA HBV DR Line Probe Assay for Detection of Lamivudine-Resistant Hepatitis B Virus Strains in Patients under Various Clinical Conditions. *J Clin Microbiol* 39, 1972 (2001)
- [3] Davidson CJ, et al, Improving the limit of detection for Sanger sequencing: A comparison of methodologies for KRAS variant detection. *Biotechniques*. 53, 182 (2012).
- [4] Morrison SL. Double-stranded DNA sequence analysis. *Curr Protoc Immunol*. 2001 May;Chapter 10:Unit 10.25. doi: 10.1002/0471142735.im1025s14.
- [5] Taqi MM, et al, Conformation effects of CpG methylation on single-stranded DNA oligonucleotides: analysis of the opioid peptide dynorphin-coding sequences. *PLoS One*. 2012;7(6):e39605. doi: 10.1371/journal.pone.0039605. Epub 2012 Jun 29.

(2) データ解析及び解析ソフト

DNA チップから出力される蛍光や電流などのシグナルは、専用あるいは汎用の計測装置で測定されるが、使用する装置によって、ノイズレベル、検出感度、ダイナミックレンジ、バラツキなどが異なることから、校正された同一型の装置を用いて測定を行うことが望ましい。もし、異なる型の装置を用いる場合は、同等性を保証するデータを取得することが必要である。また、取得したシグナルは通常ソフトウェアで数値化後解析に使用するが、使用するソフトウェアによって信号の処理方法が異なることから、同一のソフトウェアを用いて数値化および解析することが望ましい。もし、異なるソフトウェアを用いる場合は、同等性を保証するデータを取得することが必要である。米国の FDA が実施した MicroArray Quality Control (MAQC) II プロジェクトで、マイクロアレイのデータ解析や解析ソフトに関する研究成果を報告しているので参考となる [1-6]。

【参考文献】

- [1]
<http://www.fda.gov/ScienceResearch/BioinformaticsTools/MicroarrayQualityControlProject/>
- [2] Miclaus K, et al, Variability in GWAS analysis: the impact of genotype calling algorithm inconsistencies. *Pharmacogenomics J* 10, 324 (2010)

[3] Miclaus K, et al, Batch effects in the BRLMM genotype calling algorithm influence GWAS results for the Affymetrix 500K array. *Pharmacogenomics J* 10, 336 (2010)

[4] Zhang L, et al, Assessment of variability in GWAS with CRLMM genotyping algorithm on WTCCC coronary artery disease. *Pharmacogenomics J* 10, 347 (2010)

[5] Chierici M, et al, An interactive effect of batch size and composition contributes to discordant results in GWAS with the CHIAMO genotyping algorithm. *Pharmacogenomics J* 10, 355 (2010)

[6] Hong H, et al, Assessing sources of inconsistencies in genotypes and their effects on genome-wide association studies with HapMap samples. *Pharmacogenomics J* 10, 364 (2010)

3. 2. 1. 2. 遺伝子型（ジェノタイピング）検定用 DNA チップに関する臨床評価（楠岡英雄）

臨床的有用性を示すための臨床性能試験において、ヒトに由来する試料を用いる場合とヒトから分離した病原微生物を試料とする場合とでは、治験として実施する場合はいずれの場合も「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」（医療機器 GCP 省令）[1, 2]によるが、臨床試験として実施する場合は適用される倫理指針が異なるので注意が必要である。ヒトに由来する試料を用いる場合は、「臨床研究に関する倫理指針」[3]、「ヒトゲノム遺伝子解析に関する倫理指針」[4]の双方を遵守する必要があるが、分離された病原微生物を試料とする場合は「ヒトゲノム遺伝子解析に関する倫理指針」の適用外となる。

(1) 有意性の検定

上記の規制に従って収集した検体を用い、有意性、再現性の確認を行う[5]。有意性の確認においては、感度、特異度、測定範囲の決定などを行うことになる。具体的には、

- ・一定のゲノムコピー数を含む試料を希釈して測定し、検出限界を示す。
- ・可能な場合は、定性的検出限界と定量的検出限界を明らかにする。
- ・代表的な遺伝子型についての検討で、全体の測定範囲を設定することも差し支えない。
- ・非特異的反応やバックグラウンドシグナルの安定性や均一性を検討し、誤判定の可能性を説明する。
- ・シーケンシングを行う場合を想定し、適切なプライマーの配列や反応条件、繰り返し配列や GC 含量等の情報を添付することが望ましい。
- ・検体の遺伝子型を判定できる最小検体量（相当する DNA の最小必要量）を示す。
- ・定量する場合は直線性が保たれる範囲について示す。

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

- ・実用での濃度に近い、複数の DNA 濃度における適切な試料を使用する。
- ・検査現場で実際に用いられる試料（全血、口腔内採取等）から処理する。
- ・複数の操作者のいる、3 箇所以上の現場を含む。
- ・一般的な臨床生化学検査での再現性試験に準じる。
- ・測定サンプル組成及び DNA 濃度に近い陽性対照及び陰性対照を用いて調べる。

遺伝子工学技術によって作製した核酸や培養等により得られた病原体ゲノムを標準試料として

使う場合は、臨床検体由来試料の濃度や純度等に留意する。

(2) 比較試験・臨床評価試験

ヒト遺伝子型判定においては、ヒト検体を用いた試験を実施し、ヘテロ接合性及びホモ接合性の両検体を調べたデータが求められる。測定対象となる遺伝子型がすでに明らかにされている保管検体がある場合は、それらを測定したデータを示せばよい。測定対象となる遺伝子型が明らかにされていないヒト検体を測定した場合は、測定データと DNA シーケンサーを用いた両鎖解析結果との比較が求められる。判定対象とする遺伝子型をすべてヒト検体で測定するのが望ましいが、低頻度の遺伝子変異の場合、当該変異を持つ DNA あるいは遺伝子工学で作製した DNA を添加した検体を使用することができる。ただし、添加検体の組成は、ヒトから採取した検体の組成に可能な限り近づける必要がある。

病原体の遺伝子型判定を目的とする機器では、検出対象となるすべての遺伝子型の検出データを示すことが望ましいが、出現頻度の低い遺伝子型には、遺伝子工学技術を使って作製した標準品を非感染者由来検体に混入させた疑似検体を用いて代用できる。遺伝子型判定の正確性は、既承認体外診断薬が存在すればそれを用いた結果、あるいは、シーケンシングにより得られた結果との一致をもって確認する。病原体に複数の遺伝子型が存在する時には、それらの特異的な検出、定量ができることを示す必要がある。複合感染の場合についても、定量性を含めて検討しなければならない。病原体ゲノムでは頻繁に変異が起こることが多いので、それらの変異が検出感度や判定へ及ぼす影響、対応について説明する必要がある。シグナルカットオフ値の設定やアルゴリズムの設定において、変異の存在も考慮されなければならない。

(3) 臨床的実効性

コンタミネーションやデータの取り違えに対する対策が必要である。検体の前処理に PCR 等による核酸の増幅過程が含まれる場合、コンタミネーションによる誤判定の可能性とそれらを排除するための方策を示す必要がある。必要に応じて実測データを示す。また、キャリーオーバーを否定する試験を実施して、コンタミネーション防止対策の妥当性を示さねばならない。

バーコード等を使ったデータ管理システムにより、検体情報および解析結果の対応に誤りが起こらないような方策が求められる。

リスク分析も必要である。操作過程において、人為的および機械的ミスが発生する要因に関して分析しておかねばならない。また、誤った判定結果が得られた場合に起こりうる、診断、治療上のリスクについて、文献等を使って評価することも求められる。

【参考文献】

- [1] 医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 17 年厚生労働省令第 36 号）
- [2] 「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンス（薬食機発 0208 第 1 号、平成 25 年 2 月 8 日）
- [3] 臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省 平成 20 年 7 月 31 日全部改正）
- [4] ヒトゲノム遺伝子解析に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省・経済産業省 平成 25 年 2 月 8 日全部改正）

[5] DNA チップを用いた遺伝子型判定装置に関する評価指標（薬食機発第 040402 号 平成 20 年 4 月 4 日）

3. 2. 1. 3. その他（データの管理、安全性、その他）（油谷 浩幸）

(1) データの管理

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

(2) 安全性

遺伝子型の同定に失敗した場合、あるいは遺伝子型同定結果の解釈に失敗した場合のリスクを評価し、その際に用いたリスク分析手法についても検討すべきである。

この種の検査によってもたらされる情報は、医師による日常的な監視と併せて、診療上の意思決定を補完する目的においてのみ利用されるべきである。

検体からの感染などの危険性に対する対策、検体からのコンタミネーションを回避するための対策を講じる。

(3) その他

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

3. 2. 2. 遺伝子発現（RNA）解析用 DNA チップ

3. 2. 2. 1. 遺伝子発現解析用 DNA チップに関する技術評価（秋山英雄）

(1) 他の発現解析手法との比較

DNA チップの評価にあたっては、測定結果の確度、精度を確認する目的で、同一サンプルを用いて他の遺伝子発現の解析法と比較検討することが必要である。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、例えばリアルタイム PCR 法、もしくは性能が確認されている既承認の他 DNA チップ等、ハイブリダイゼーション法に基づく検出技術を用いることができる。比較には、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、標準試料等の、少なくとも 1 種類の同一と見なされる RNA を鋳型に測定を行う。リアルタイム PCR 法を行う場合、目的とする RNA に加え、内在性 RNA、例えばハウスキーピング RNA の遺伝子発現量を測定して補正する、相対定量法が用いられることが多い。内在性 RNA 等の発現量がサンプル状態に依存せず安定であることが前提であるが、例えば薬剤投与やストレス等の環境要因で変動することがあるので、注意が必要である [1-6]。そのため、10 種類以上の内在性 RNA の遺伝子発現量を測定し、変動のない RNA を複数種類用いて補正することが必要である。

また他の発現解析手法との比較には、サンプルに含まれるコンタミネーションによる誤判定の可能性とそれらを排除するため、標準物質等の外部標準 RNA を添加希釈して測定し、データの直線性を確認する等、バリデーションデータが求められることが多い。

【参考文献】

- [1] Vandecasteele SJ, et al: Quantification of expression of Staphylococcus epidermidis housekeeping genes with Taqman quantitative PCR during in vitro growth and under different conditions. J Bacteriol 2001, 183:7094-7101.
- [2] Radonic A, et al: Guideline to reference gene selection for quantitative real-time PCR. Biochem Biophys Res Commun 2004, 313:856-862.
- [3] Janssens N, et al: Housekeeping genes as internal standards in cancer research. Mol Diagn 2004, 8:107-13.
- [4] Jeong YJ, et al: Optimization of real time RT-PCR methods for the analysis of gene expression in mouse eggs and preimplantation embryos. Mol Reprod Dev 2005, 71:284-9.
- [5] Lee PD, et al: Control genes and variability: absence of ubiquitous reference transcripts in diverse mammalian expression studies. Genome Research 2002, 12:292-297.
- [6] van de Peppel et al: Monitoring global messenger RNA changes in externally controlled microarray experiments. EMBO Reports 2003, 4:387-393.

(2) データ解析及び解析ソフト

DNA チップから出力される蛍光や電流などのシグナルは、専用あるいは汎用の計測装置で測定されるが、使用する装置によって、ノイズレベル、検出感度、ダイナミックレンジ、バラツキなどが異なることから、同一型の装置を用いて測定を行うことが望ましい。もし、異なる型の装置を用いる場合は、同等性を保証するデータを取得する必要がある。また、取得したシグナルは通常ソフトウェアで数値化後、解析に使用するが、使用するソフトウェアによって信号の処理方法が異なることから、同一のソフトウェアを用いて数値化および解析することが望ましい。もし、異なるソフトウェアを用いる場合は、同等性を保証するデータを取得する必要がある。米国のFDAが実施した MicroArray Quality Control (MAQC) II プロジェクトで、マイクロアレイのデータ解析や解析ソフトに関する研究成果を報告しているので参考となる [1-6]。

【参考文献】

[1]

<http://www.fda.gov/ScienceResearch/BioinformaticsTools/MicroarrayQualityControlProject/>

- [2] Miclaus K et al, Variability in GWAS analysis: the impact of genotype calling algorithm inconsistencies. Pharmacogenomics J 10, 324 (2010)
- [3] Miclaus K et al, Batch effects in the BRLMM genotype calling algorithm influence GWAS results for the Affymetrix 500K array. Pharmacogenomics J 10, 336 (2010)
- [4] Zhang L et al, Assessment of variability in GWAS with CRLMM genotyping algorithm on WTCCC coronary artery disease. Pharmacogenomics J 10, 347 (2010)
- [5] Chierici M et al, An interactive effect of batch size and composition contributes to discordant results in GWAS with the CHIAMO genotyping algorithm. Pharmacogenomics J 10,

[6] Hong H et al, Assessing sources of inconsistencies in genotypes and their effects on genome-wide association studies with HapMap samples. *Pharmacogenomics J* 10, 364 (2010)

3. 2. 2. 2. 遺伝子発現解析用DNAチップに関する臨床評価 (楠岡英雄、秋山英雄)

臨床的有用性を示すための臨床性能試験の成績に関しては、判別の結果のみならず、当該試料を提供した被験者の年齢、性別、人種などの情報、ならびに、被験者の疾患に関する情報（重篤度、発症率、治療法など）、さらに、検体に関する情報が求められる。また、当該装置が導き出す医療情報（疾患の予後、治療への応答性など）については、臨床病理所見や患者の追跡情報との相関も求められる。したがって、治験として実施するならば「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」（医療機器 GCP 省令）[1, 2]、臨床試験として実施する場合は「臨床研究に関する倫理指針」[3]、「ヒトゲノム遺伝子解析に関する倫理指針」[4]を遵守する必要がある。

(1) 妥当性の確認

上記の規制に従って収集した検体を用いての妥当性の確認においては、感度、特異度、測定範囲の決定を行うことになる。具体的には、以下の事項を行う。

- ・一定の RNA (又は相補 DNA) のコピー数を含む試料を希釈して測定し、定量的検出限界を示す。
- ・段階希釈試料を用いて、データが直線性を示す範囲を検討し、測定濃度範囲を規定する。補正が必要な場合にはその方法と根拠を説明する。
- ・非特異反応やバックグラウンドシグナルの安定性、均一性を検討し、誤判定の可能性を説明する。
- ・試料中の RNA を測定できる最少検体量 (RNA の最少必要量) を示す。
- ・必要に応じ、許容される最大検体量について検討する。
- ・異なる二つの試料から調整した RNA を一定の割合にて混合した試料を測定し、判定が RNA レベルに依存しないことを検証する。

また、遺伝子工学技術によって作製した核酸、組織や培養細胞等から得られた RNA を標準試料として用いる場合は、臨床検体由来試料の濃度や純度等との同一性への留意が求められる。

(2) 臨床性能試験

臨床性能試験に関しては、以下の事項が求められる [5]。

1) 被験者集団の妥当性の保証

臨床性能試験で対象とした患者集団の臨床病情報は、解析の対象とする疾患に関わる情報を除けば、一般的な患者集団の臨床病情報と同等であることの検証が求められている。試験計画における選択基準・除外基準の設定において、バイアスが生じないように注意する必要がある。

もし選択基準に特定の条件の付与が必要であり、結果として偏りのある患者集団を用いることになる場合は、そのバイアスが臨床性能試験の結果に及ぼす影響を評価し、説明する必要がある。また、臨床性能試験に用いた集団に関し、アルゴリズム作成に用いた患者集団との同等性、独立性についても検討する必要がある。

2) 施設数、検体数

原則として、2施設以上、150以上の検体（正常範囲の検体も含む）を用いることが望ましい。しかし、検体数の確保が難しい希少疾患を対象とする場合、予後予測などで臨床試験の最終結果を得るのに長時間を要する場合等では、統計学的に有意性を示すことができれば、より少数であっても許容される。

3) 後向き試験

過去に集めた検体、バンクに保存されていた検体、市販の検体を用いた後向きの臨床性能試験であっても、診断装置が導き出す情報を現在又は将来に適用できる場合には、評価資料として使用できる。しかし、後ろ向き試験での検体の臨床病理評価が、現行の医療における評価と同等であることを示さねばならない。

4) 海外で行われた臨床性能試験

適切に計画された海外での臨床性能試験の成績は、日本人でのデータと差が無いことを示すことができれば、評価に活用してもよい。

5) 医療情報

診断装置が導き出す医療情報とは、発症予測・リスク診断におけるリスク率やオッズ比、存在診断における疾患診断的中率、病態分類における再発リスクや治療応答性などであり、具体的に提示することが求められる。

【例】

- ・疾患のスクリーニング（癌細胞の検出など）：病変の存在確率（%）
- ・予後や治療効果の予測：2年以内の再発確率（%）、5年生存率（%）

治療介入評価における種々のモニタリングや治療応答性の判定では、既存の重症度との対応又は新たな重症度分類の導入などが必要とされる。

6) リスク分析

操作過程において発生し得る、人為的及び機械的ミス、非特異反応等について、その要因の分析が求められる。誤った医療情報が得られた場合に起こりうる診断と治療におけるリスクについて、文献等を用いた評価が求められる。判定結果を別の手法を用いて個別に確認するための方法についても、積極的に提示することが求められている。

(3) 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が行われる。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。すなわち、プロファイルから医療情報を導くためのアルゴリズムとその構築方法の詳細を、用いたデータセットを含めて説明しなければならない。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となる。

また、いったんアルゴリズムを確定した後は、その後の評価の過程において、その内容を変更してはならない。もし変更の必要が生じた場合には改めてバリデーションが求められる。

さらに、承認後にアルゴリズムを変更する場合は、新たな臨床性能試験を追加して、独立したデータセットにより、その妥当性が再評価される。ただし、カットオフ値の修正など、医療情報の精度を向上させる変更については、この限りではない場合もある。

【参考文献】

- [1] 医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 17 年厚生労働省令第 36 号）
- [2] 「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンス（薬食機発 0208 第 1 号、平成 25 年 2 月 8 日）
- [3] 臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省 平成 20 年 7 月 31 日全部改正）
- [4] ヒトゲノム遺伝子解析に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省・経済産業省 平成 25 年 2 月 8 日全部改正）
- [5] RNA プロファイリングに基づく診断装置の評価指標（薬食機発 1120 第 5 号 平成 24 年 11 月 20 日 別添 2）

3. 2. 2. 3. その他（データの管理、安全性、その他）（油谷浩幸、秋山英雄）

(1) データの管理

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

(2) 安全性

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

3. 2. 3. DNA チップの知財管理（森康晃）

(1) はじめに

知財管理とは、自社の特許技術、意匠（産業用デザイン）及び商標（トレードマーク、サービスマーク）並びに著作物などの知的財産[1]を如何に他社の侵害から「保護」し、自社生産又は他社へのライセンス供与といった「活用」についてのマネジメントを行うことである。

近年、技術の高度化、製品ライフサイクルの短縮化が急速に進み、自社独自で研究開発・生産・販売を行うことは実態に合わなくなりつつある。むしろ自社の特許技術は、積極的にオープンにして国際標準化を目指す、或いは特許技術などの知的財産を含め、必要なものは他社から購入する、自社の特許技術を連携する企業グループと連携しパテント・プールを形成して戦略的にデフ

アクト・スタンダード化を図ることが盛んに行われている。

(2) 疾患別特許出願傾向

日本特許庁 DB の特許出願の検索は、CKS WEB [2] 及び X lus [3] を使用し、検索式（要約・クレーム）として DNA チップ or DNA マイクロアレイを用いて DNA チップ関連特許を調査した結果、1,077 件が該当した（調査実施時点：2014 年 1 月 24 日）。さらに疾患別に明細書の要約や権利範囲を分類した結果、がん、ウイルス、アルツハイマー関連の出願が多く（表 3-4）、特にがん関連専門の DNA チップの特許出願が最も多かった。

表 3-4. DNA チップの疾患別特許出願件数（明細書の要約や権利範囲で検索）

疾患名	公開件数
ガン, 癌, がん	819
ウイルス	760
アルツハイマー	738

(3) 技術分野による出願動向

(2) で検索した 1,077 件に関し、特許解析ソフト X lus を使用して出願特許を分析した結果、新規遺伝子及びそれにコードされる蛋白質、遺伝子発現変動解析による化学物質のリスク評価方法、核酸の塩基配列解析方法、遺伝子検出用プローブと電気化学的遺伝子検出方法に関する特許出願の群に大別できた（図 3-15）。さらにインクジェット技術の応用を含む固相担体表面への DNA 断片の固定方法及び DNA チップの群が独立に存在し、半導体や材料などの電子技術がバイオ分野に応用されていることがわかる。

DNAチップ特許の詳細分析

検索式(要約・クレーム):DNAチップor DNAマイクロアレイ

特許件数:1077

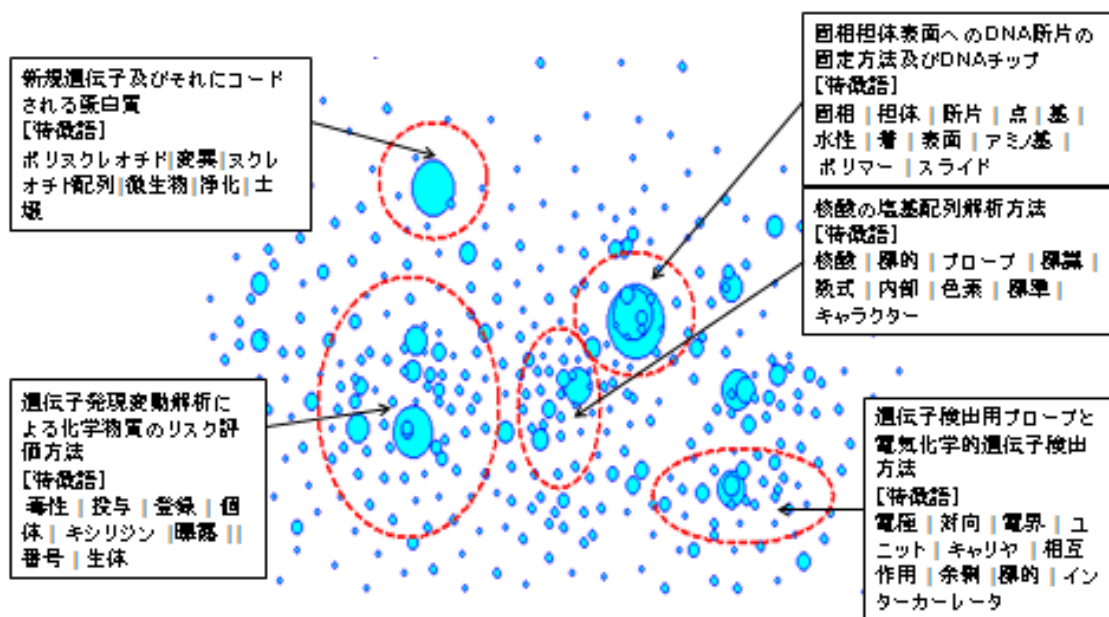


図3-15. DNAチップ特許の詳細分析

DNAチップ特許出願（日本特許庁）をXlus[3]を使用して件数ベースに比例して円を描き、類似の特許出願技術を表示して、特許群を示した。

(4) 知財管理における特許と国際標準化との関係

顧客志向のモノづくりやサービスを提供する上で、新しい製品やサービスの信頼性を確保し新市場の拡大を目指すためには、国際標準の策定は極めて重要である。我が国においては2006年に経済産業省が「国際標準化総合戦略目標」[4]を策定し、10年後の目標を掲げて戦略分野における国際標準化を推進している。米国はマイクロソフトやグーグルなど自由競争で勝ち残った企業がデファクト（事実上の）標準を握ることを重視する社会であるが、その米国も2004年末に米大統領の諮問に対して答申された「イノベート アメリカー全米競争力評議会提起書」（いわゆるパルミサーノ・レポート）[5]の中で国際標準化の重要性を従来に比べて強調している。

一方で、欧州は国際標準化機構（ISO）や国際電気標準会議（IEC）などが策定するデジュール（公的）標準を重視する。日本も2002年末に制定された「知的財産基本法」など一連のプロパテント（特許重視）戦略によって特許などの知財権やノウハウの保護、活用のマネジメントを図っているが、国際標準化に消極的な受け身の姿勢では技術のフロンティアが拡大する時代においてイノベーション競争に生き残ることは困難である。DNAチップにおいては、今後基礎研究用のみならずあらゆる疾患の検査・診断などに利用されることが期待されるため、各企業の自主的な研究開発の成果を特許などの知財として管理することが必要である。その上で、よりオープンにして新市場の拡大と顧客志向の医療サービスの実現を目指すためには、国際標準化が極めて重要な段階になる。

【参考文献】

- [1] 「知的財産基本法」第2条
(<http://www.kantei.go.jp/jp/singi/titeki/hourei/021204kihon.html>)
- [2] CKS WEB (中央光学出版の情報検索システム) (<http://www.cks.co.jp/html/i-1.htm>)
- [3] Xlus (VALUENEX コンサルティング株式会社(旧社名:株式会社創知)の特許検索システム
(<http://so-ti.com/service/xlus/about.html>)
- [4] 経済産業省「国際標準化総合戦略目標」
(<http://www.meti.go.jp/policy/economy/hyojun/kokusaihyojunka.html>)
- [5] 「イノベート アメリカー全米競争力評議会提起書」
(http://www.smeal.psu.edu/fcfe/more/white/nii04.pdf/at_download/file)

3. 3. 標準物質 (桑克彦)

3. 3. 1. 目的

本項では、「DNA チップ開発ガイドライン 2007」および「DNA チップ開発ガイドライン 2012」[1]において規定された、遺伝子型(ジェノタイピング)検定用 DNA チップおよび遺伝子発現解析用 DNA チップに用いる標準物質について解説する。

両ガイドラインにおいて、いずれも標準物質としての章でその目的と要件を示しているが、本解説書では、「DNA チップ開発ガイドライン 2012」に示す標準物質の目的および要件に準拠した上で、遺伝子型検定用 DNA チップおよび遺伝子発現解析用 DNA チップの両 DNA チップの標準物質の仕様に適用して解説する。

DNA チップの開発には、測定対象を正確に測定するための原理や解析アルゴリズムの検討などから、日常検査における精度管理まで多段階のフェーズがあるが、本項では、そのフェーズに応じた標準物質に対して求められる要件を示し、該開発品を用いた遺伝子型検定や遺伝子発現解析データの信頼性を向上させることを目的とする。

3. 3. 2. 標準物質に求められる要件

標準物質はその性質上、大別して二種類のものが存在する。一つは主として純物質系標準物質から成る校正用標準物質である。例として計量法に基づく計量法トレーサビリティ制度である JCSS (Japan Calibration Service System) 制度における無機標準液や、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団などが頒布する医薬品における日本薬局方標準品などがある。もう一つは測定方法や装置の評価および精度管理などを目的とする組成標準物質である。例として産業技術総合研究所計量標準総合センター(National Metrology Institute of Japan, NMIJ)などが頒布する環境計測用組成標準物質や検査医学標準物質機構(Reference Material Institute for Clinical Chemistry Standards, ReCCS)が頒布する臨床検査用血清標準物質などがある。

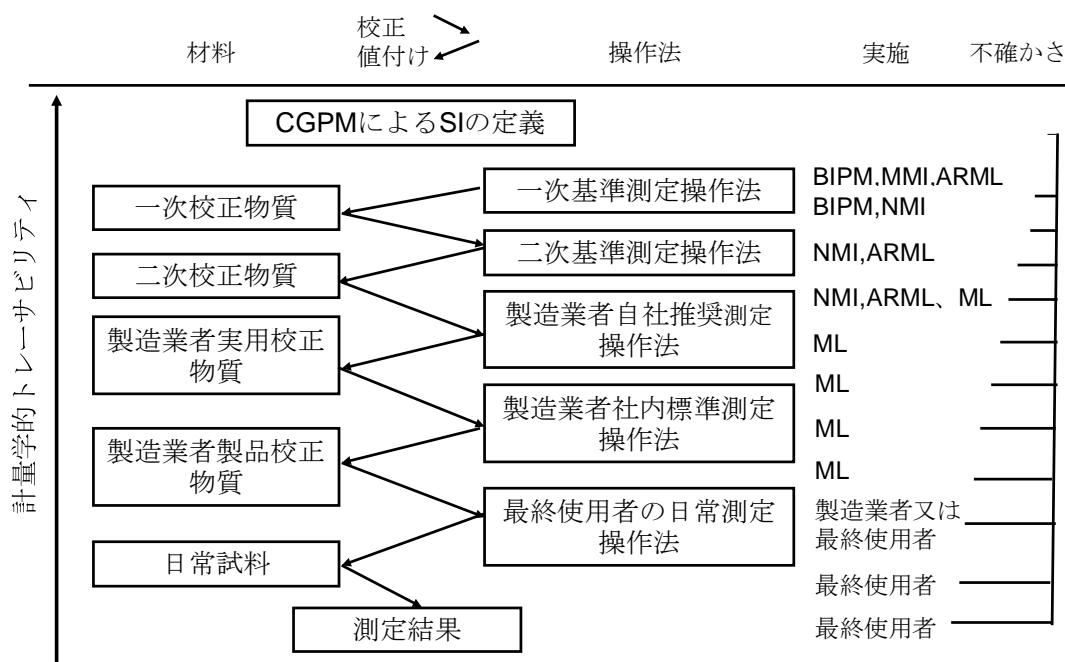
DNA チップの臨床性能試験などで示される再現性や有意性を評価するものとしては、主に後者の組成標準物質が該当する。しかし、一方で、構成要件の異なるアレイ技術の正確性評価や測定結果の互換性を評価する上では、測定対象標品からなる校正用標準物質の要件も必要である。

DNA チップの測定対象としては、遺伝子型として主に DNA 分子、また、遺伝子発現用として RNA 分子が選定されるが、それぞれ 4 つの塩基種を有するヌクレオチドの並び方となる塩基配列によって識別される。この塩基配列は測定対象ごとに異なるため、DNA チップに用いる標準物質においても、個々の測定対象ごとにその塩基配列を定める必要がある。

測定対象およびその塩基配列については、DNA チップの開発フェーズや評価検討を行う内容によって異なる。遺伝子型検定および遺伝子発現解析の両 DNA チップに共通であるが、測定対象を正確に測定するための原理や解析アルゴリズムの検討に用いる標準物質（測定対象標品）および日常検査における精度管理に用いる標準物質（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。

このトレーサビリティとは、ISO Guide 30（標準物質に関連して用いられる用語および定義）に示される計量計測トレーサビリティを示し、例えば国際単位系（SI）を頂点とし、一次、二次標準物質などを介して常用試験方法を校正することで、得られる測定結果について切れ目のない比較の連鎖によって国際標準に関連づけられ得る測定結果を示すような体系である。図 3-16 に体外診断用医薬品・医療機器の生物試料の定量測定における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の概念図 [2] を示した。このようにすることで、特定の測定系でのみ精度管理が行われるものでなく、構成要件の異なる DNA チップにおいても、得られる結果の互換性や測定結果の信頼性確保に貢献するものと考えられる。

なお、該開発品製造における標準物質の選定に当たっては、次項以下の方法論的課題を考慮する必要がある。



ARML：認定基準検査室、BIPM：国際度量衡局、CGPM：度量衡委員会、ML：製造業者の検査室、NMI：国内計量研究所

図 3-16. 校正の階層段階全体と SI への計量学的トレーサビリティ

3. 3. 2. 1. 標準物質の選定

a) 測定対象標品の選定

測定対象標品としては、遺伝子型検定用 DNA チップおよび遺伝子発現解析用 DNA チップの測定対象となる遺伝子や、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を選定する必要がある。

測定対象標品は、測定対象の定量値を校正するためのキャリブレーターとなるため、精度管理用標準物質とは性質を異にすることから、標品として記載している。このため、標準物質の管理の項にも示すように、測定対象である遺伝子および遺伝子発現量の相対比較に使用される塩基配列を含むことについて、DNA シークエンシング法などを用いて確認する必要がある。

検出対象としては、対象遺伝子を含む複数のヒトゲノムや遺伝子発現量の相対比較に使用される内在遺伝子が推奨される。また、内在遺伝子の発現量に差が見られるなど、不安定性の要因となる場合には、人工的なコントロール塩基配列を含むサンプルを使用することもできる。測定対象標品を用いて被検対象への値付けや該開発品の校正を行うため、測定対象標品の値付けに測定対象と同じ塩基配列を有する上位の認証標準物質 (certified reference material, CRM) などを用いることは、測定結果のトレーサビリティを確認することにおいて重要である。

認証標準物質とは、JIS Q 0030 (標準物質に関連して用いられる用語および定義) に示されるように、認証書の付いた標準物質で、一つ以上の特性値が、その特性値を表す単位を正確な現示へのトレーサビリティが確立された手順によって認証され、各認証値にはある表記された信頼水準での不確かさが付いているものである。認証標準物質を校正に用いることで、測定結果の比較、同等性の向上に貢献するものと期待されるが、頒布されている核酸を対象とした認証標準物質は少なく、今後の開発が待たれる。

b) 精度管理用標準物質の選定

精度管理用標準物質は、測定方法の妥当性を評価するため、また、該開発品が正確な指示値を示すよう調整するために使用する。精度管理用標準物質としては、測定対象標品に示される対象遺伝子や人工的な非遺伝子塩基配列を含むが、測定の再現性や有意性を評価する上で、測定試料としての標準物質自体の安定性が求められることから、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 DNA、RNA、cDNA あるいはその鋳型となるプラスミド DNA が適用される。

また、精度管理を目的とするため、該開発品の性能評価が可能な部分の遺伝子配列あるいは任意の非遺伝子塩基配列が含まれていれば良い。このため、全塩基配列長などの仕様は被評価対象開発品の特性に合わせて、開発者により決定して差し支えないが、測定試料の由来などによる試料組成などに注意する必要がある。さらに、統一された測定条件 (細胞溶解用緩衝液、プロテアーゼ、制限酵素など、抽出試薬に関する品質管理方法および DNA、RNA の標準処理手順マニュアル) が設定されるべきである。

3. 3. 2. 2. 標準物質の管理

a) 品質管理

測定対象標品および精度管理用標準物質において、以下のような品質管理が必要である。遺伝子型検定用 DNA チップにおいては DNA 分子、遺伝子発現解析用 DNA チップにおいては RNA が対象分子となるが、標準物質として RNA を合成する上で、鋳型として DNA 分子を用いる。従って、両 DNA チップにおいて標準物質の選定時に鋳型となる DNA の塩基配列を DNA シークエンシングなど

の方法によって確認することが望ましい。

また、必要に応じて、合成された RNA 分子について逆転写後の塩基配列を確認することも望ましい。また、標準物質を酵素合成など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対象塩基配列との同一性を担保する。加えて、塩基鎖長の評価を行うことで、宿主由来塩基配列や制限酵素処理による塩基配列断片混入の評価や目的とする塩基配列の純度を確認する。

塩基鎖長の評価には、ゲル電気泳動法や高速液体クロマトグラフィ (HPLC) などを用いて、試料中核酸の分子量に応じた測定結果を基に非意図的塩基配列の混入を確認する。また、宿主由来の特異的な塩基配列などの混入評価には、定量的 PCR 法やデジタル PCR 法といった核酸定量評価技術を用いることも可能である。これらの核酸測定技術による測定結果の総合的な評価によって、核酸標準物質の品質管理を行う。

b) 純度

測定対象標品および精度管理用標準物質の複製の鋳型などに用いる DNA の合成については、ホスホアミダイト法などの一般的な方法を行い、目的とした遺伝子配列が合成されていることを DNA シークエンシング法、質量分析 (TOF-MS)、HPLC やゲル電気泳動法などによって確認する。これらの測定手法においては、主に塩基配列情報と塩基鎖長に関する情報が得られるが、純度評価を行う際には、測定対象と測定上交差する可能性のある塩基配列に対してその混入率を評価する必要がある。品質管理の項で示した、特異的塩基配列に対して定量評価可能な定量的 PCR 法やデジタル PCR 法といった核酸定量評価技術を用いて純度評価を行うことも可能である。

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。特に、核酸合成時に基質として用いるヌクレオチドや希釈溶液に緩衝液を用いる場合に混入する可能性のある EDTA などは 260 nm 付近に吸収を示すため、試料溶液そのものを吸光度分析する際には注意が必要である。この場合、HPLC 法や電気泳動法を用いることで、高分子核酸とヌクレオチドや EDTA などの低分子を分離して評価することも可能である。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。

3. 3. 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、「DNA チップ開発ガイドライン 2007」および「DNA チップ開発ガイドライン 2012」において、米国疾病管理予防センター (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) の Genetic Testing Reference Material Coordination Program (注: Genetic Testing Reference Material Coordination Program (GeT-RM) は、遺伝子検査における QC、研究、検定試験や測定データの検証に適した参照物質を研究者が利用できるよう、CDC 主導の基に設立された綱領である) で 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、保存および管理を行い、該開発品の機能評価を受託業務として実施するとしている。

その他にも、国内外の研究機関やオンラインデータベースなどで対象遺伝子の塩基配列情報が公開されている、或いはライブラリとして公開されているものもある。入手した情報を元に人工合成遺伝子などを利用して鋳型 DNA を作製し、測定対象遺伝子或いは遺伝子発現量の相対比較に使用される塩基配列を調製することも可能である。

なお、ヒトゲノム DNA サンプルの保存中また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。このことは、標準物質の品質管理にも関わることであり、目的とする対象遺伝子であるかどうかについて精査する必要がある。

また、精度管理用標準物質としては、NMIJ 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。

【参考文献】

- [1] 遺伝子発現解析用 DNA チップ開発ガイドライン 2012[改訂版] (経済産業省、平成 25 年 3 月)
- [2] ISO 17511:2003. In vitro diagnostic medical devices—Measurement of quantities in biological samples—Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials

4. DNA チップの周辺技術

4. 1. DNA チップ用検体の前処理技術 (木山亮一)

4. 1. 1. 遺伝子検査のための検体前処理技術

ヒトゲノム DNA 全塩基配列の解読、及び、それに伴って進歩した様々な DNA 解析技術により、遺伝的要因だけでなく、生活習慣等の環境要因が複雑に関係する、例えば薬物に対する反応やメタボリックシンドロームなどの体質や病気のなりやすさ（疾患感受性）など、疾患の早期診断やその予防のための検査が可能になってきた。経済協力開発機構（OECD）では、遺伝子検査における標準化や精度確保の課題を解決するため、国際基準の必要性を提起し、各国が行うべき政策等を明らかにする「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 年 5 月）を公開した。

遺伝子検査では、検体、方法やデータの解析法については検査によって違いがあるが、検体の取扱いについては共通する部分が多く、遺伝子検査の結果は検体の品質に大きく左右されることから、検体の取扱いは測定精度を保証する上で極めて重要である。したがって、測定精度を保証するためには、検査機器・試薬・測定者による施設間のばらつきの解消と検体前処理のプロセス（プレアナリシス）における作業工程の標準化を進め、検体の品質管理の優先的な取組みが必要になる。

遺伝子・染色体検査業務に関わるガイドラインや指針は「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」、「ヒトゲノムに関する基本原則」、及び、「個人情報保護に関する法律」をもとに、それぞれが対象とする従事者・研究者あるいは事業分野・研究分野に対して関連省庁や団体が策定している（表 4-1）。「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」[1] は 3 省（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）が策定したヒトゲノム・遺伝子解析研究の進め方に関する指針であり、資料提供者の自己決定による研究協力への参加の可否判断と連結不可能匿名化を前提としている。厚生労働省は「個人情報保護に関する法律」に基づき、診療情報の

表 4-1. 遺伝子検査に関係する主なガイドライン

- ・「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」文部科学省、厚生労働省、経済産業省（平成 13 年 3 月 29 日策定）[1]
- ・「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」厚生労働省（平成 16 年 12 月 24 日）[2]
- ・「遺伝学的検査に関するガイドライン」（平成 15 年 8 月）遺伝医学関連学会（日本遺伝カウンセリング学会、日本遺伝子診療学会、日本産科婦人科学会、日本小児遺伝学会、日本人類遺伝学会、日本先天異常学会、日本先天代謝異常学会、日本マススクリーニング学会、日本臨床検査医学会、家族性腫瘍研究会）[3]
- ・「遺伝子関連検査検体品質管理マニュアル Approved Guideline（承認文書）」特定非営利活動法人日本臨床検査標準協議会（JCCLS）（平成 23 年 12 月）[4]
- ・「検査前工程の標準化ガイドラインー 生化学、血液学、血清学的検査 ー」一般社団法人日本衛生検査所協会（JRCLA）（平成 25 年 4 月）[5]
- ・「染色体検査・FISH検査勧告法 2010」日本染色体遺伝子検査学会標準化精度管理委員会（平成 22 年 1 月 1 日施行）[6]

取扱いや診療情報の研究利用などに関するガイドライン「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」[2]を策定した。一方で、生殖細胞系列の遺伝情報を取扱う遺伝学的検査（染色体検査・遺伝生化学的検査・DNA検査）を対象として10の遺伝医学関連学会が「遺伝学的検査に関するガイドライン」（平成15年8月）[3]を策定した。

特定非営利活動法人日本臨床検査標準協議会(Japanese Committee for Clinical Laboratory Standards: JCCLS)では、病原体遺伝子検査、体細胞遺伝子検査、及び、遺伝学的検査をまとめて遺伝子関連検査と定義し、実態調査の結果をもとに、検体採取、運搬および保存における標準化マニュアルとして、「遺伝子関連検査における検体品質管理マニュアル」[4]を策定した。本マニュアルの対象者は、病院検査室や登録衛生検査所等の検査実施者、検査利用者または検体提出に関与する者（検体採取者、運搬者等）全てとしており、医療機関においては、医師、看護師ときに患者本人が対象になる。一方、JCCLSの提案により、国際標準化機構（ISO）の第212技術委員会（TC212）でも遺伝子検査の標準化が議論され、新規作業項目提案として臨床検査分野の遺伝子関連検査の質保証と能力要求に関する標準化の検討を開始した。

一方、一般社団法人日本衛生検査所協会（JRCLA）では、このガイドラインは、医療機関などから受託している検査所業務の際の生化学、血液学、血清学的検査の前工程の精度保証のためのガイドラインを策定した[5]。本ガイドラインでは、臨床検査室のサービスを、検査依頼、患者の準備、検体の採取、検体の受領・搬送、検体の仕分などの検査前工程（pre-examination process）と検査材料の前処置、検査、検査結果の妥当性確認、検査結果の解釈などの検査工程（examination process）、結果報告、検体の保管などの検査後工程（post-examination process）に分け、検査前工程における管理（検査の受託、検体の受領・搬送、受付・仕分、検査所における血清分離、検査の外部委託）、安全衛生（感染対策、作業場所の安全性確保、感染性廃棄物の処理）、個人情報保護（守秘義務と安全管理措置など）、教育・訓練などについてガイドラインを示している。

また、日本染色体遺伝子検査学会標準化精度管理委員会では、染色体検査及びFISH検査について標準化と精度管理のためのガイドラインを公表している[6]。本ガイドラインの中で、DNAチップに関連する記述としては、がんや遺伝疾患などで染色体コピー数異常をゲノムワイドに迅速スクリーニングするために用いられるアレイCGH（Comparative Genomic Hybridization）に関する注意点として、以下の点を記載している。（1）定量的解析精度の有効性を実証した上で解析を行う。（2）染色体部分の増加や損失によるゲノム・アンバランスを検出でき、ダイソミーや突然変異を除外するものではない。（3）バランスのとれた再構成を除外できないが、染色体検査上均衡型であっても小さなゲノム・アンバランスがある場合は検出される可能性がある。（4）アレイCGHの分析結果を確認するために、染色体分析、FISHまたは両親のアレイCGH分析などの方法を決定しなければならない。（5）前後の遺伝カウンセリングが必要である。

また、臨床検査全般について、検査結果の質、臨床的妥当性、有用性を保証するためには臨床検査専門医の教育が必要と考えて、日本臨床検査医学会教育委員会では「臨床検査専門医卒後研修カリキュラム」[7]に基づいて臨床検査専門医の教育を行っている。

4. 1. 2. 検体前処理技術における精度管理

遺伝子・染色体検査業務における精度管理は一般的に以下の様に行われている[8]。内部精度管理として、内部コントロールを用いた管理と外部コントロールを用いた管理に分けて、目的遺伝

子の発現量の補正、各操作工程の管理、検出感度・特異性の確認、コンタミネーションの影響評価を行っている。内部コントロールとしては、標的遺伝子と共存する別の遺伝子（核酸）、例えばハウスキーピング遺伝子、を使う場合や、標的遺伝子と同じ挙動を示す別の核酸を検体に添加して同時に測定する。外部コントロールの場合は、濃度に応じて異なるコントロールを用意し、場合によっては、陽性試料由来のゲノム DNA/RNA やプラスミド DNA、あるいは、合成 DNA/RNA を用いる。ゲノム DNA の変異解析には、野生型と変異型を用意して同時に測定することで精度管理を行っている。

一方で、外部精度管理はプロトコルの標準化（キット化や自動化）、標準物質の利用、外部精度管理によって行われている。例えば、定量 PCR では、白血病細胞検出用の標準物質が NIBSC（英国）から入手できる。また、外部精度管理としては、同一試料を複数施設に配布して測定し、その結果から精度（検出感度、特異度、再現性）や正確性を判定する方法である。また、精度管理には、検査マニュアルを作成し、検査項目に関して記録し、保管することが重要であり、検査を行う者の知識や技術の向上のために研修や教育が重要である。

4. 1. 3. 国内外の開発動向

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、それぞれについて以下にまとめる。

【EU/SPIDIA の動向】

SPIDIA（Standardization and improvement of Pre-analytical procedures for In vitro Diagnostic）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標として 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 企業及び標準会委員会（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 [9]。

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[9]。

【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[10]。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DNAチップ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、DNAチップに続き、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】

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: Deutsches Institut für Normung)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国であったが、2013年にTC276(バイオテクノロジー専門委員会)として設立した[11]。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・バイオリアクターを対象とし、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、法医学は除外される。

【参考文献】

- [1]「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」文部科学省、厚生労働省、経済産業省(平成13年3月29日策定) http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/genome/04122801.htm
- [2]「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」厚生労働省(平成16年12月24日) <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/kojin/dl/170805-11a.pdf>
- [3]「遺伝学的検査に関するガイドライン」(平成15年8月) 遺伝医学関連学会(日本遺伝カウンセリング学会、日本遺伝子診療学会、日本産科婦人科学会、日本小児遺伝学会、日本人類遺伝学会、日本先天異常学会、日本先天代謝異常学会、日本マススクリーニング学会、日本臨床検査医学会、家族性腫瘍研究会) <http://jshg.jp/resources/data/10academies.pdf>
- [4]「遺伝子関連検査検体品質管理マニュアル Approved Guideline (承認文書)」特定非営利活動法人日本臨床検査標準協議会(JCCLS)(平成23年12月)
- [5]「検査前工程の標準化ガイドラインー 生化学,血液学,血清学的検査ー」一般社団法人日本衛生検査所協会(JRCLA)(平成25年4月)
- [6]「染色体検査・FISH検査勧告法2010」日本染色体遺伝子検査学会標準化精度管理委員会(平成22年1月1日施行)

[7] 「日本臨床検査医学会臨床検査専門医卒後研修カリキュラム」日本臨床検査医学会教育委員会
(平成 20 年 1 月 1 日)

[8] 「遺伝子分析科学」日本臨床検査同学院遺伝子分析科学認定士制度委員会 (平成 23 年)

[9] 「SPIDIA ニュースレター2012 年 11 月号 (SPIDIA Newsletter 11/2012)」(2012 年 11 月)

[10] 「MicroArray Quality Control (MAQC)」U. S. Food and Drug Administration,
<http://www.fda.gov/ScienceResearch/BioinformaticsTools/MicroarrayQualityControlProject/>

[11] 「ISO/TC 276 Biotechnology」International Organization for Standardization (ISO)、
http://www.iso.org/iso/home/standards_development/list_of_iso_technical_committees/iso_technical_committee.htm?commid=4514241

4. 2. 蛍光色素

4. 2. 1. 蛍光の原理と蛍光色素の利用法 (西健太郎、柏裕樹、礪部信一郎)

分子生物学分野では、特定遺伝子の解析、遺伝子治療やテーラーメイド医療[1]などを目的とした研究が北米を中心に世界中で盛んに行われている。その中でも、DNA マイクロアレイ[2]とよばれる DNA の検出技術は良く知られている。また、抗体を含むタンパク質の検出技術[3-5]においても同様であり、正確な疾病診断方法の開発に応用されつつある。このように、これらの検出技術に用いられる色素は、機能性色素と分類されている。機能性色素とは、光、電気および化学反応などの外部からのエネルギーによって、その分子自身が発色や色調の変換をする性質を持つもので、蛍光色素として幅広い分野で馴染み深いものである。機能性色素という言葉は、1970年代後半、日本で誕生した[6]。それまで、色素は染色剤や塗料の顔料などの原料に用いられていたが、電子情報分野や生化学分野の発展に伴い、その分野へ応用するための研究が盛んになったことに起因している。生化学分野では DNA の検出、タンパク質および抗体の標識試薬への実用化が図られている。マイクロアレイ分野では、電磁波の中でも可視光と呼ばれるとても狭い領域(400 nm~800 nm)で、光をエネルギー源とするフォトルミネッセンス(photo luminescence)化合物がその殆どを占めている。

本章では、マイクロアレイ分野で用いられている蛍光色素について、発光の原理、その歴史およびデメリットなどについて解説し、新しい蛍光色素などの紹介を行う。

(1) 機能性色素の歴史

機能性色素の歴史は古く、1845年イギリスのジョン・フレデリック(Sir John Frederick)により、始めて 450 nm(青色)の蛍光が観測されたことをきっかけに、1871年にフルオレセイン(Fluorescein)、1887年にはローダミン(Rhodamine)など、発光現象を示す有機化合物が発明された(図4-1)。

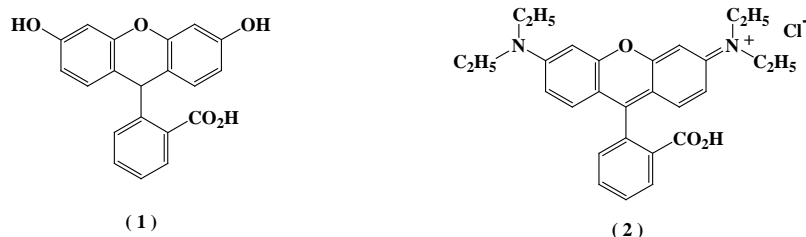


図4-1. Fluorescein と Rhodamine の化学構造式

フルオレセイン (1) やローダミン (2) は、大変古い蛍光色素であるが、現在でもタンパク質などの標識剤として細胞の組織染色などに多く用いられている。また、この他にも多くの蛍光色素が開発されており、私たちの身の回りでも多く用いられている。

(2) 発光のメカニズム

分子生物学分野で多用されている蛍光色素は、フォトルミネッセンスによる発光が殆どである。ここでは、その発光メカニズムを解説する (図4-2)。

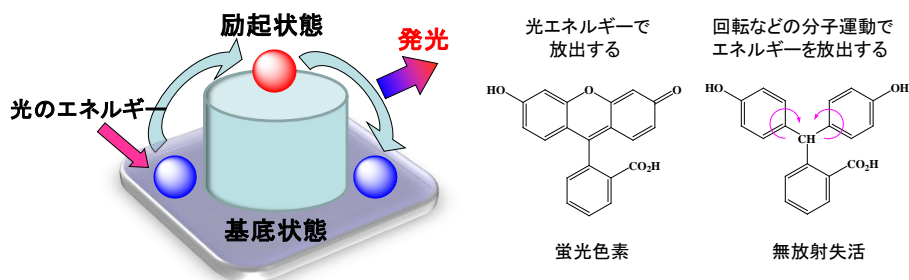


図4-2. 発光のメカニズムと蛍光色素の化学構造

分子がエネルギーを吸収していない状態、つまり、エネルギーを持たない状態が基底状態と呼ばれている。基底状態にある化合物に光を当てるとその化合物の分子が光のエネルギーを吸収し、エネルギーの高い状態になる。この分子状態を励起状態と呼ぶ。励起状態となった分子は、エネルギーを放出して基底状態に戻ろうとする。そこで、励起状態にある物質は、吸収したエネルギーを光のエネルギーとして放出し、基底状態へ戻る。ここで放出された光のエネルギーが蛍光発光と呼ばれる。一方、分子の骨格が共役系で固定されていない化合物の多くは、吸収したエネルギーを放出する際、分子の回転や振動などの運動により、無放射失活となり蛍光は生じない。また、化学構造が固定されており、回転運動などが少ない場合は、ストークスシフトは小さくなるが、化学構造中に回転運動などが可能な部位のあるものはストークスシフトが大きくなる。

(3) 吸収波長と蛍光波長

蛍光色素は、全ての波長の光を吸収するわけではなく、効率よく光エネルギーを吸収する特有の波長が存在する。例えば、フルオレセインを分光光度計で測定すると、488 nmに波長のピークが得られる。この波長を最大吸収波長 (excitation wavelength) という。つまり、フルオレセインは 488 nm の電磁波を効率よく吸収して励起されることになる。次に、蛍光分光光度計で 488 nm

の光を照射して励起させると、520 nm に蛍光を示す。従って、フルオレセインの蛍光波長 (emission wavelength) は 520 nm となる。また、最大励起波長 (a) と最大蛍光波長 (b) の波長間の差 (c) はストークスシフト (Stokes' shift) と呼ばれ、蛍光色素が発光前の励起状態で放出されたエネルギーが熱エネルギーに変換されるために生じる (図 4-3)。

励起波長と蛍光波長は、その分子骨格に広がる共役系の電子状態によって変化する。言い換えれば、同じ基本構造を持つ蛍光色素であっても、置換基の位置および種類によって大きく変化する。

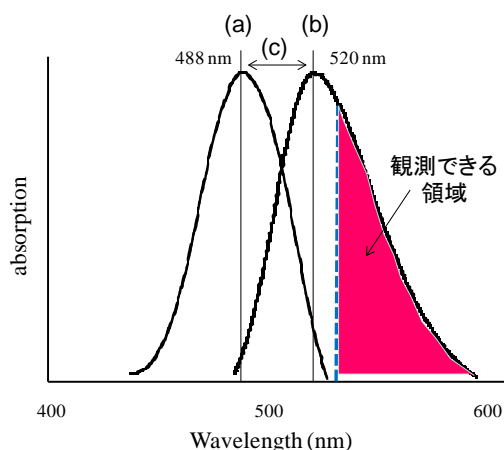


図 4-3. 蛍光色素の光学的性質

DNA マイクロアレイなど、分子生物学分野で用いられている蛍光色素のストークスシフトは 20-40 nm 程度である。スキャナなどを用いて DNA マイクロアレイ基板上の蛍光を観測する際、フィルターを用いて励起光を遮断すると、図に示したように測定しなければならない蛍光の半分以上がフィルターによってカットされることになる。これより、ストークスシフトが大きな蛍光色素を用いることができれば効率よく観測が行えることになる。

(4) 従来から用いられている蛍光色素

蛍光色素は、数多く存在しているが、バイオケミストリー分野で主に用いられているものをいくつか挙げていく。まず、DNA マイクロアレイに用いられているもので、シアニン構造を持つ CyTM 色素がある。20 年ほど前に米国カーネギーメロン大学で開発されたものである。この蛍光色素は、DNA 解析分野で当初より用いられてきた蛍光色素で、DNA 解析分野ではこの蛍光色素以外のものはほとんど使われていない。

フルオレセインは先述したように、19 世紀後半に発明されたとても古い蛍光色素である。タンパク質の標識に用いられることが多く、現在でも新しい疾病診断手法にも用いられるほど、息の長い物質である。Alexa Fluor[®] は、フルオレセインの基本構造を応用して開発された蛍光色素である。これもフルオレセインと同様にタンパク質の検出や細胞などの染色に用いられることが多い (図 4-4)。分子生物学分野で用いられている蛍光色素については、次節で、その化学構造や問題点などを詳細に述べる。

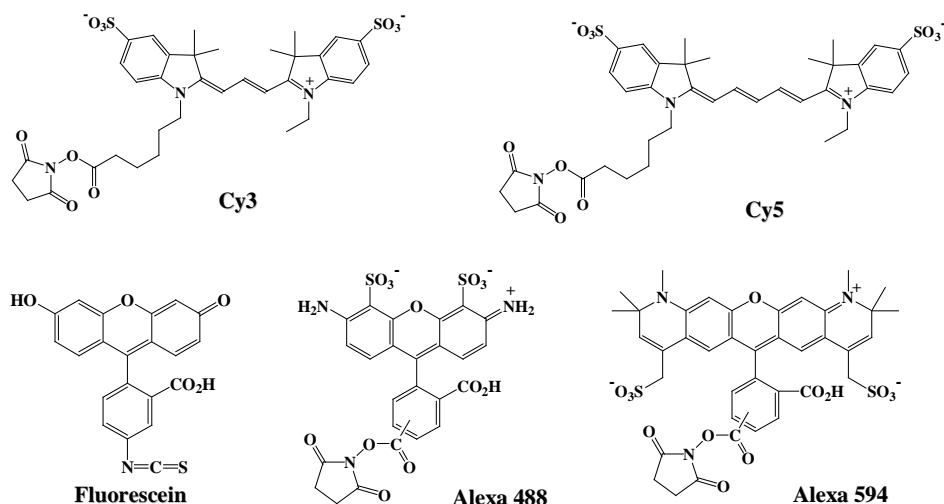


図 4-4. バイオケミストリー分野で主に用いられている蛍光色素

蛍光色素を生体分子への標識試薬として用いるには、生体分子のアミノ基などと共有結合をさせる必要がある。このため、蛍光色素にはイソチオシアネート基、スクシンイミジル活性エステルやマレイミドなどの官能基が取り付けられており、生体分子中にあるアミノ基と求核置換反応をさせることで化学結合させている。

蛍光色素は、DNA や抗体を含むタンパク質を可視化する目的で用いられ、様々なアプリケーション開発が行われている。しかし、この分野で用いられている蛍光色素は、熱や pH などの物理的条件に対する安定性が悪く、アプリケーションによっては深刻な問題となっている。中には、空気中のオゾンで分解する蛍光色素もあり、定量分析においては安定した結果を得ることが困難な場合もある。

(5) DNA チップへの応用

DNA チップとは、小さなガラス基板もしくは樹脂基板に疾病など特有の配列をもつ、合成 DNA が固定してある (図 4-5)。

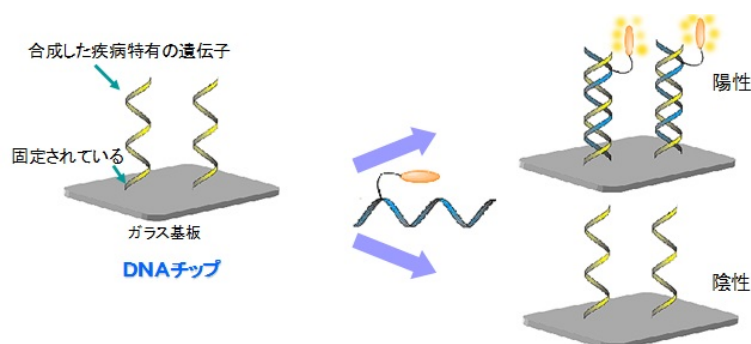


図 4-5. DNA チップの原理

一方、ヒトの細胞から mRNA を取り出し、これを鋳型として相補的な DNA (cDNA) を逆転写し、複製したものに蛍光色素を組み込んだものをつくる。これを DNA チップ上に流し込むことで基盤に固定してある DNA と会合する。お互いに水素結合をつくる塩基配列であれば二重螺旋を組むが、

塩基の配列が一致しなければ二重螺旋にはならない。これを蛍光イメージスキャナで観察すると、二重螺旋を形成したものは蛍光発光によって塩基の配列が一致したことが容易に判断可能である。つまり、いろいろな疾病の遺伝子配列を DNA チップに固定し、人から取りだした遺伝子がどの疾病の DNA と二重螺旋を組んでいるかを知ることによって診断が可能になるのである。この検出方法を用いて多くの疾病診断技術や環境ホルモンによるアレルゲン物質の特定に用いられる[7]など、様々なアプリケーションが出現している。

【参考文献】

- [1] 山本重夫 監修：「バイオ検査薬と機器・装置」 GNC 2 (2001).
- [2] C. C. Xiang, O. A. Kozhich, M. J. Brownstein, *Nature biotechnology* Vol. 20, July, 738 (2002).
- [3] M. F. Templin, D. Stoll, T. O. Joos, *TREND in Biotechnology*, Vol. 20, No. 4, April, 160 (2002).
- [4] Y. M. Bae, B. Oh, W. Lee, W. H. Lee, J. W. Choi, *Anal. Chem.*, 76, 1799-1803 (2004).
- [5] M. Lesaichere, M. Uttamchandani, G. Y. J. Chen, *Bioorganic & Chemistry Letters*, 12, 2085-2088 (2002).
- [6] 高橋洋之助, 門脇雅美, 又賀俊太郎, 張学龍, Thies Thiemann 他：「最新機能性色素大全集」, 技術情報協会 3 (2007).
- [7] A. Inoue, M. Tanji, R. Kiyama, *Current Pharmacogenomics*, 4, 245 (2006).

4. 2. 2. DNA チップに利用される蛍光色素 (西健太郎、柏裕樹、磯部信一郎)

オリゴヌクレオチドを蛍光色素で標識して DNA チップに利用する場合、その検出法として1色法と2色法がある。この内、2色法においては、使用される色素の蛍光がはっきり区別されなければならない。そして、どちらの方法にも共通していることは、色素の蛍光強度が維持されることが必要不可欠である。また、オリゴヌクレオチドに標識する際は、緩衝液中で反応が行われる為、化合物自体の水溶性が問われる。この項では、このような問題点を解決した、DNA チップで主に用いられている色素の紹介と使用の拡大が予想される蛍光色素について紹介する。

(1) DNA チップで使われる主な色素

近年、DNA チップで主に使われている色素に Cy™ 色素があげられる。発色の強さ、化合物の安定性において優れており、2色法で DNA チップに用いる際には蛍光のスキャンにも利用しやすいという特徴がある。特に、多用されている色素は Cy3™ (緑), Cy5™ (赤) である[1, 2]。Cy™ 色素が使われる以前は、蛍光色素の中でも代表的なフルオレセインやリサミンローダミン B が使用されていた[3, 4]。これらの蛍光色素は多くの研究がなされており、その使い方は確立されていた。その一方で、発色の弱さ、化合物の安定性の低さ、水溶性が不十分である等があり、それらに優れている Cy™ 色素が多用されているのが現状である (図 4-6)。

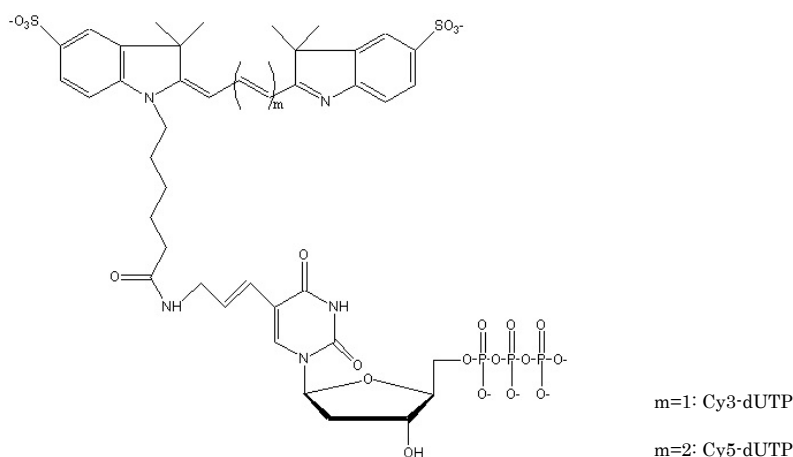


図4-6. DNAチップに使用されている Amersham CyTM-dUTP [5]

CyTM色素の他に使用されている色素には、Alexa Fluor[®]dyeがある[6]。Alexa Fluor[®]dyeは、Fluoreceine様の骨格を基本とした蛍光色素で、多数の種類が販売されている(図4-7)。例えば、Alexa Fluor[®]555やAlexa Fluor[®]647のスペクトルは、Cy3TMとCy5TMと同様のスペクトルを示し、Alexa Fluor[®]680とAlexa Fluor[®]750はCyTM5.5とCyTM7と同じスペクトルを示すことがMolecular Probes社より公表されている[7]。そして、DNAチップ上での遺伝子発現パターンの解析において、Alexa Fluor[®]はCyTMで標識するよりも、優れたデータを得ることができると論文で示唆されている[8]。

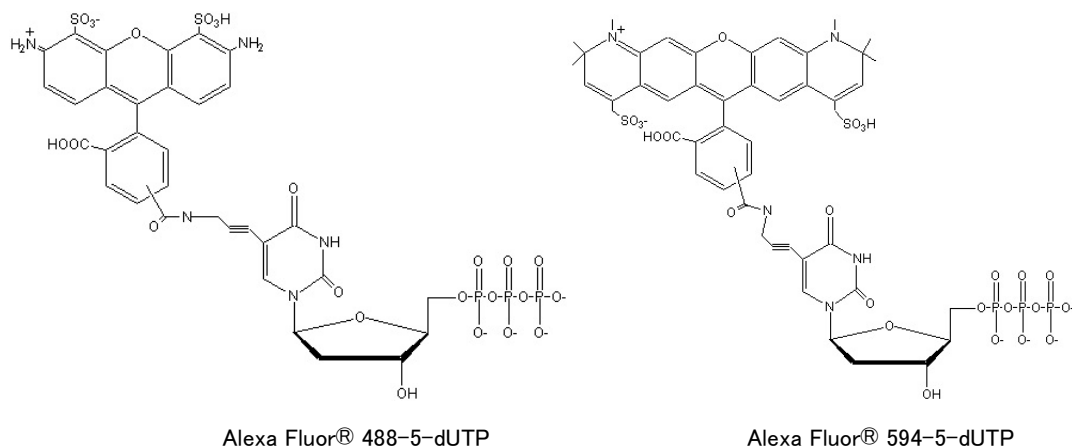


図4-7. Molecular Probes社製 Alexa Fluor[®] dUTPの構造

(2) DNAチップで使用されるその他の蛍光色素

DNAチップに使用される主な蛍光色素は上述したとおりだが、より良いデータを検出するために汎用性が高い蛍光色素が求められているのは言うまでもない。他の新規蛍光色素としては、DylightTMがThermo Fisher Scientificより発売されている。この色素は、Alexa Fluor[®]よりもさらに水溶性が高く、pH安定性も高い。この色素は、CyTM色素と比較してもDNAチップに使用した場合は、十分に優れたアレイデータを検出できるということが論文で報告されている[9]。また、インターカラーターとして働くSYBR[®] Green IIは、目的のDNAがマイクロアレイ上にスポットさ

れた後、その検出のための染色剤として応用することが報告されている[10]。さらに蛍光色素には、Megastokes™ dye (dyomics) , Oyster® (Denovo biolabels) , Hilyte Fluor™ (AnaSpec) (構造非公開) や ATTO™ (ATTO-TEC) (構造非公開) などがあり、DNA チップに用いる蛍光色素として販売されている

(図 4-8)。

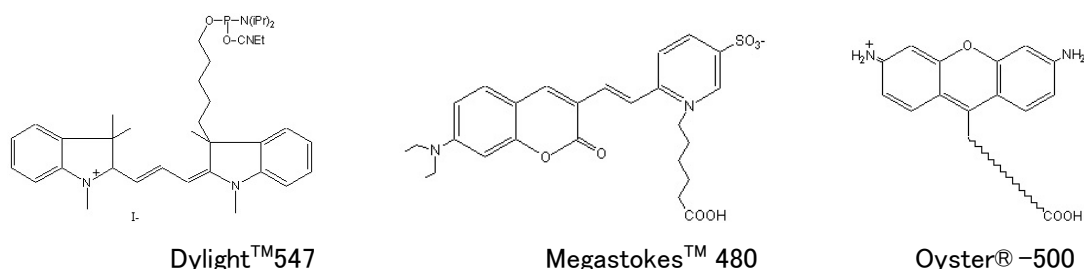


図 4-8. 様々な蛍光色素の構造

【参考文献】

- [1] Schena, M. et al. : Parallel human genome analysis: Microarray-based expression monitoring of 1000 genes. : Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 93 : 10614-10619, 1996.
- [2] DeRisi, L J. et al. : Exploring the Metabolic and Genetic Control of Gene Expression on a Genomic Scale. : Science., 278 : 680-686, 1997.
- [3] Schena, M. et al. : Quantitative Monitoring of Gene Expression Patterns with a Complementary DNA Microarray. : Science., 270 : 467-470, 1995.
- [4] Shalon, D. et al. : A DNA microarray system for analyzing complex DNA samples using two-color fluorescent probe hybridization. : Tenome Res., 6 : 639-645, 1996.
- [5] Yu, H. et al. : Cyanine dye dUTP analogs for enzymatic labeling of DNA probes. : Nucleic Acids Research., 22 : 3226-3232, 1994.
- [6] Voloshina, P N. et al. : Alexa Dyes, a Series of New Fluorescent Dyes that Yield Exceptionally Bright, Photostable Conjugates. : J. Histochemistry & Cytochemistry., 47 : 1179-1188, 1999.
- [7] The Molecular Probes® Handbook, 11th edition. : Part I-Choosing a Fluorescent Label: Their Properties and Labeling Chemistries. : Chapter 1 - Fluorophores and Their Amine-Reactive Derivatives.
- [8] Cox, W G. et al. : Possible sources of dye-related signal correlation bias in two-color DNA microarray assays. : Anal Biochem., 331 : 243-254, 2004.
- [9] Kretschy, N. et al. : Comparison of the Sequence-Dependent Fluorescence of the Cyanine Dyes Cy3, Cy5, DyLight DY547 and DyLight DY647 on Single-Stranded DNA. : PLoS One., 9 : e85605, 2014.
- [10] Battaglia, C. et al. : Analysis of DNA Microarrays by Non-Destructive Fluorescent Staining Using SYBR® Green II. : Bio Techniques., 29 : 78-81, 2000.

4. 2. 3. Cy 色素の特徴と開発の経緯 (西健太郎、柏裕樹、磯部信一郎)

DNA チップにおいて、最も多用されている色素は CyTM 色素である。CyTM 色素は、1) スルホ基を導入したことで水溶性が高い。2) 元々シアニン系色素を改良したもので蛍光強度が強い。3) 両端のインドール環の間のポリメチンの長さを変えることで異なる色調にできる、という特徴がある。現在、販売されている CyTM 色素は、短波長から長波長までの幅広い蛍光スペクトル領域をカバーしている。ここでは、CyTM 色素の歴史的経緯を踏襲しながらその特徴を紹介する。

(1) Cy 色素の構造の歴史

DNA チップに用いられる前の CyTM 色素は、細胞内オルガネラの染色と検出を目的として用いられていた[1]。その後、ジャーナル Cytometry 誌で、CyTM 色素の開発者の Waggoner らにより、2報の論文が発表された。当時の CyTM 色素は、他の分子と結合させるための官能基の検討や抗体などのタンパク質に標識することを目的とし、さらに水溶性を向上させるための検討も行っていった[2, 3] (図4-9)。

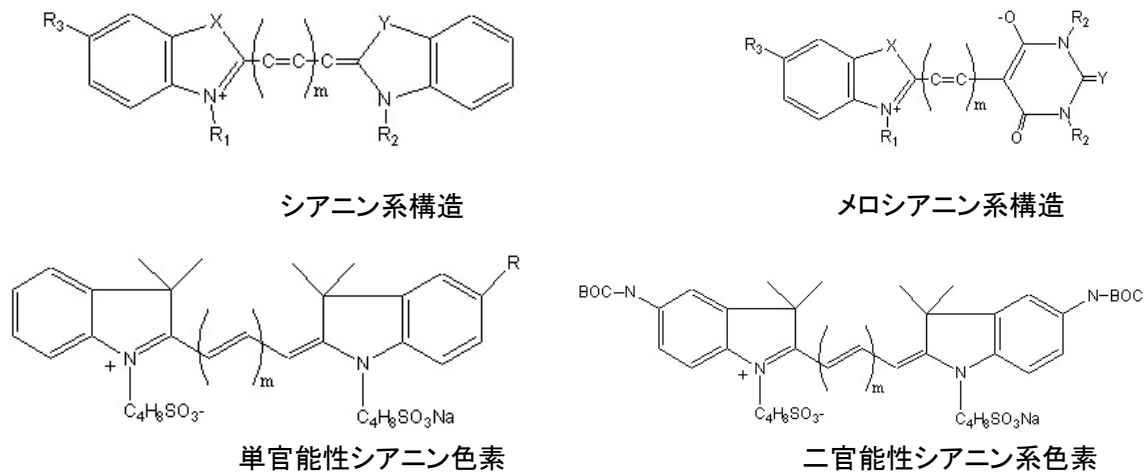
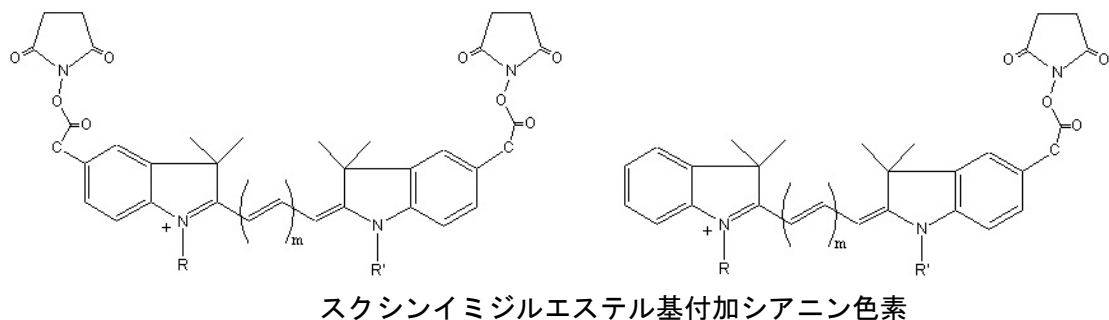


図4-9. 1989年に合成された CyTM 色素の構造

Waggoner らは、1989年以降、CyTM 色素の合成法の確立と CyTM 色素で標識された抗体を用いた、細胞の二重染色のための実験を行っていた[4]。1993年には、ジャーナル誌 Bioconjugate Chemistry に、これまでの CyTM 色素にスクシンイミジルエステル基を導入することで、多くの生体試料に修飾できるようになったことを論文で発表している (図4-10)。この論文の中でも、水溶性の向上に関しては触れられているが、以前と異なる点は、スルホン酸だけを用いて水溶性の向上を図った所である[5] (以前はアリルスルホン酸だった)。



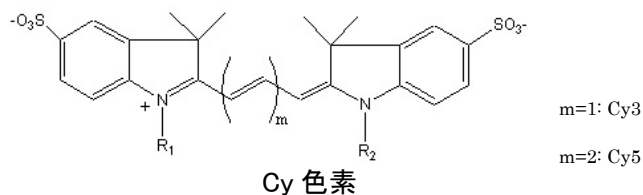


図 4-10. Cy 色素の構造

(2) Cy 色素と DNA マイクロアレイ

上記の論文の一年後には、Waggoner らは、dUTP に Cy3 と Cy5 をラベリングし、PCR 法によって DNA の合成に成功している [6] (図は前項を参考)。その翌年に、Brown らが初めての DNA マイクロアレイの開発を論文で報告している [7] (1995 年)。さらに一年後、Brown らは蛍光色素を使用した 2 色法による DNA マイクロアレイの開発について報告した [8]。この論文で Brown が使用した色素は、フルオレセイントリサミンローダミン B であった。この時点でも、2 色法によるマイクロアレイでの解析について、データの有用性は示されているが、おそらく蛍光強度と化合物自体の安定性の問題から、DNA マイクロアレイに最適な色素について調査していたのではないかと推測される。実際に、1996 年の DNA マイクロアレイに関する論文では、上記で述べた Cy3 dUTP を使用して論文を発表している [9]。そして、1997 年の 10 月に Brown らは CyTM 色素だけを使用した DNA マイクロアレイの開発に成功している [10]。この後、Brown らは、CyTM 色素を利用して DNA マイクロアレイの開発を行っている。これ以降、他の DNA マイクロアレイの論文においても、ほとんどが Cy 色素を使用しており、これらの研究によって CyTM 色素の有用性が世界中に認められたものと考えられる。

【参考文献】

- [1] DeBiasio, R. et al. : Five-Parameter Fluorescence Imaging: Wound Healing of Living Swiss 3T3 cells. : J. Cell Biology., 105 : 1613-1622, 1987.
- [2] Ernst, A L. et al. : Cyanine Dye Labeling Reagents for Sulfhydryl Groups. : Cytometry., 10: 3-10, 1989.
- [3] Mujumdar, B R. et al. : Cyanine Dye Labeling Reagents Containing Isothiocyanate Groups. : Cytometry., 10 : 11-19, 1989.
- [4] Southwick, L P. et al. : Cyanine Dye Labeling Reagents-Carboxymethylindocyanine Succinimidyl Esters. : Cytometry., 11 : 418-430, 1990.
- [5] Mujumdar, B R. et al. : Cyanine Dye Labeling Reagents: Sulfoindocyanine Succinimidyl Esters. : Bioconjugate Chemistry., 4 : 105-111, 1993.
- [6] Yu, H. et al. : Cyanine dye dUTP analogs for enzymatic labeling of DNA probes. : Nucleic Acids Research., 22 : 3226-3232, 1994.
- [7] Schena, M. et al. : Quantitative Monitoring of Gene Expression Patterns with a Complementary DNA Microarray. : Science., 270 : 467-470, 1995.
- [8] Shalon, D. et al. : A DNA microarray system for analyzing complex DNA samples using two-color fluorescent probe hybridization. : Tenome Res., 6 : 639-645, 1996.

[9] DeRisi, J. et al. : Use of a cDNA microarray to analyse gene expression patterns in human cancer. : Nature Genetics., 14 : 457-460, 1996.

[10] DeRisi, L. J. et al. : Exploring the Metabolic and Genetic Control of Gene Expression on a Genomic Scale. : Science., 278 : 680-686, 1997.

4. 2. 4. 蛍光色素の技術的問題点 (西健太郎、柏裕樹、磯部信一郎)

蛍光色素の最大の問題点は、発光の退色である。例えば、フルオレセインは古くから使われているので色素自体利用しやすい現状があるが、その退色は早い。また DNA チップ上の情報をスキャンする場合、種々のレーザーを照射して色素を発光させて検出するが、レーザー照射により色素化合物が壊れて退色してしまう。

(1) Cy 色素と大気中のオゾンの影響

色素自体の発光の弱さや化合物の崩壊による退色以外に、別の要因でも退色する例がある。2003年、Fare らによれば、Cy™色素を使用した DNA チップを作製する場合、チップの2回目の洗浄後、大気中のオゾンに晒されることによって色素は分解が起こり、発色が著しく失われるということを示唆した[1]。この報告の中で重要な点は、DNA チップが 20 ppb のオゾン濃度に晒されると、1分で色素の退色が始まることである。そして Cy3™と Cy5™では、後者の方が著しい退色を引き起こしたと述べている。(論文中にデータはないが、Alexa Flour™647でも同様に退色がみられたと述べている) オゾンを要因とした DNA チップ上の Cy™色素の退色に関しては、次のような内容も報告されている。Branham らは、研究所内のオゾン濃度を軽減するフィルターを使い、DNA チップ上の Cy™色素の退色について研究を行った[2]。この論文中でも、大気中に含まれるオゾン濃度が 25ppb 以下に抑えられなければ、13分で Cy5™色素のシグナルは半分以下に退色するという詳細な報告をしている。前述の論文との大きな違いは、Fare らは窒素を封入したボックスに DNA チップを入れ、オゾンに晒されるのを防ぎ退色を遅らせたのに対して、Branham らは、カーボンフィルターで大気中のオゾンを取り除いて退色を防いだという点である (図4-11)。

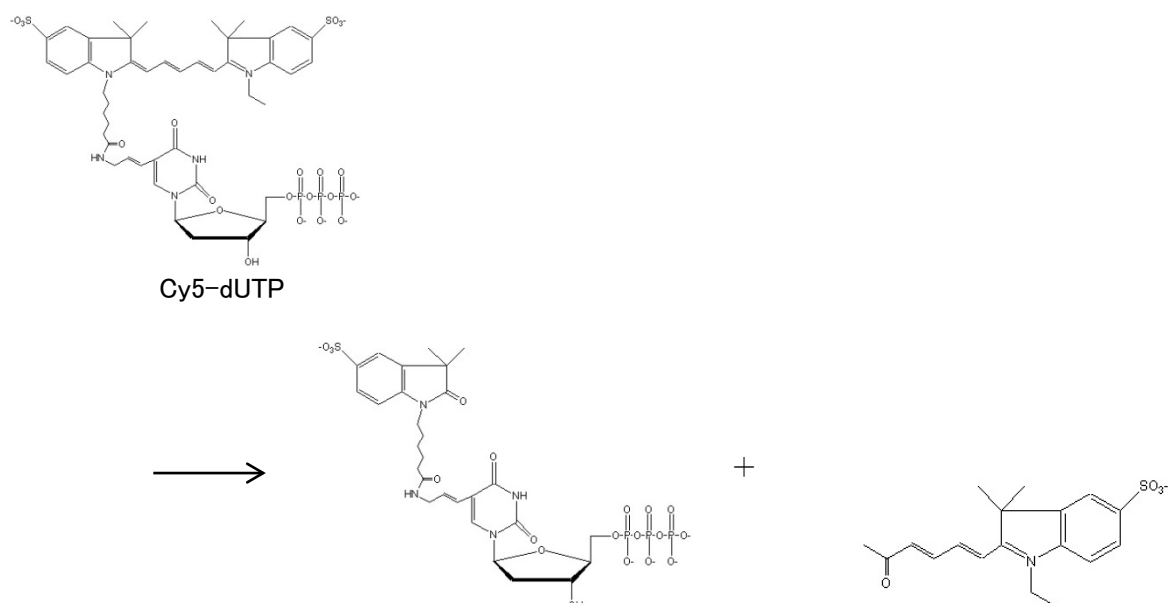


図4-11. 酸化された Cy5- dUTP 色素[3]

(2) 退色防止剤について

大気中のオゾンによる退色に関して、2つの事柄を紹介したが、色素の退色を防ぐにはやはり簡易な方法が望まれる。例えば、退色防止剤を用いる方法がある。退色防止剤には、フェノール系、アミン系、リン系、硫黄系および不飽和炭化水素系があり、これらは封入剤に混ぜて使われることが多い[4]。また退色防止剤の性質としては、主に光によって色素が酸化されるのを防ぐ効果を有する。その使用法としては、蛍光標識された試料や DNA チップのスライド上に、直接振り掛けるといったものが多い。現在、市販されている退色防止剤には、例えば 1,4-フェニレンジアミンやプロピルガレートなどがよく使用されている。また、CyTM色素の退色防止剤として EverBriteTM が、Alexa fluor[®]には ProLong[®] Gold antifade reagent などが販売されている。

今日、蛍光顕微鏡などで試料を観察する際に、退色防止剤は多用されている。ただし、退色防止剤のほとんどは、細胞に対して毒性があるものや、使用者に対して発がん性などの悪影響を及ぼすものがあり、使用の際には十分に注意しなければならない。

ここまでで述べたことからやはり、発色が良く、耐久性にすぐれた新規蛍光色素を開発することが望まれる。

【参考文献】

- [1] Fare, L.T. et al. : Effects of Atmospheric Ozone on Microarray Data Quality. : Analytical Chemistry., 75: 4672-4675, 2003.
- [2] Branham, S.W. et al. : Elimination of laboratory ozone leads to a dramatic improvement in the reproducibility of microarray gene expression measurements. : BMC Biotechnology., 7: 8, 2007.
- [3] Campion, M. et al. : Stability of Cy5 Dye-labelled Nucleotides and Decreasing CyDye Signal Loss in Microarray Experiments. : The 10 Year Anniversary of CHIPS to HITS., Poster.
- [4] Kensaku, T. et al. : Method for detecting biological material. : PATENTS., WO 2013147081 A1, 2013.

4. 2. 5. 新規蛍光色素 Fluolid (西健太郎、柏裕樹、磯部信一郎)

蛍光物質を用いる生体イメージング技術は、病理および臨床分野へ応用され、疾患の早期発見および診断を可能とするマーカーを用いた新しい医療技術の開発が進展している。これらの研究開発においては、DNA、タンパク質および抗体などの生体分子を蛍光色素で標識し、基板上で目的分子を染色して画像化する手法が一般化している。標識に用いられる蛍光色素の中でも代表的なものは、前項で説明したように、米国で開発された CyTM色素や Alexa FluorTMなどで、大変高価なものである。しかしながら、これらの蛍光試薬は物理的安定性が低いなどの大きなデメリットを抱えているが、安定性の高い蛍光試薬は存在しないため、リスクを抱えながら用いられている。このように、バイオケミストリー分野で用いられている全てのイメージングなどの技術は、欧米が支配しており、日本独自の技術は少ない。

このような背景から、従来の蛍光色素のデメリットを解消した国産初の新規蛍光色素の開発が大学発ベンチャー企業によって行われており、Fluolid という製品名で一部の分野で実用化を果

たしている。蛍光色素は、広範なバイオケミストリー分野で多用されることから、多機能的な純国産の蛍光色素開発は極めて有用である。

従来の蛍光試薬は、FITCに類似した骨格やポリオレフィンを有するシアニン骨格のため、酸化などの化学反応を受けやすく、物理的安定性が非常に低い。このため、DNA マイクロアレイや病理検体など、従来の蛍光色素を用いて作製した観察基板を長時間に渡り観察したり、それを保存したりすることは不可能である。一方、Fluolid は、デバイス分野で開発された物理的安定性の非常に高いアゾール系の化学構造を有しており、太陽光発電パネルの波長変換フィルターとして用いることが可能など、物理的安定性が非常に高い。また、結晶の状態でも強く蛍光を示すことや電子線照射においても安定である。また、120-150 nm 程のストークスシフトを有しているなど、これまでの蛍光試薬には見られない物理的性質を有している (図 4-12)。

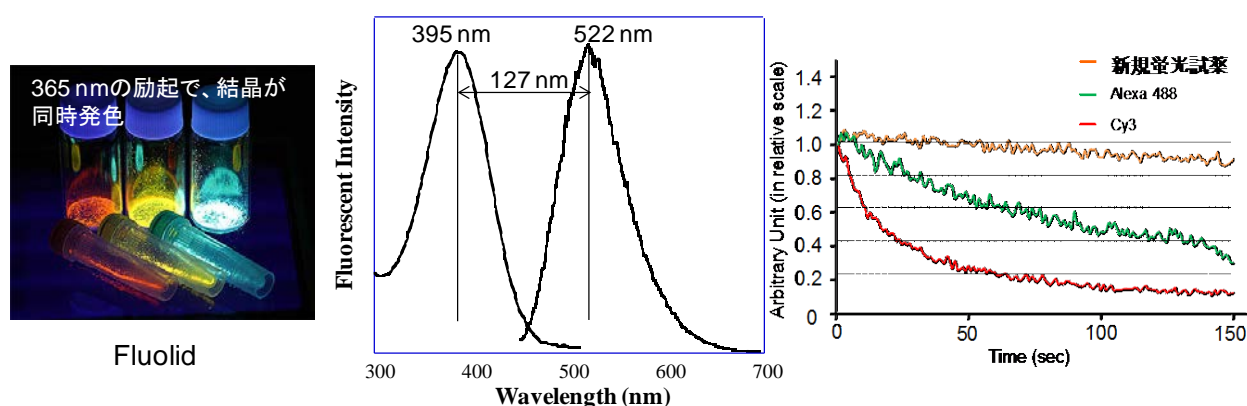


図 4-12. 新規蛍光色素 Fluolid の物理的性質

現在、免疫組織化学染色分野での開発が進んでおり、実用化の領域に達している。このように、高い物理的安定性から、不可能とされていた観察基板のカラーでの標本化が期待される。現在、DNA マイクロアレイ分野での実用化を図るための研究も同時に行われている。参考までに、免疫組織化学分野でのアプリケーション例を紹介する。

これまでに、Fluolid を用いた免疫組織化学染色が検討され、四重染色が可能であることおよび腎がんのステージ診断が可能であることなども確認されている[1] (図 4-13)。

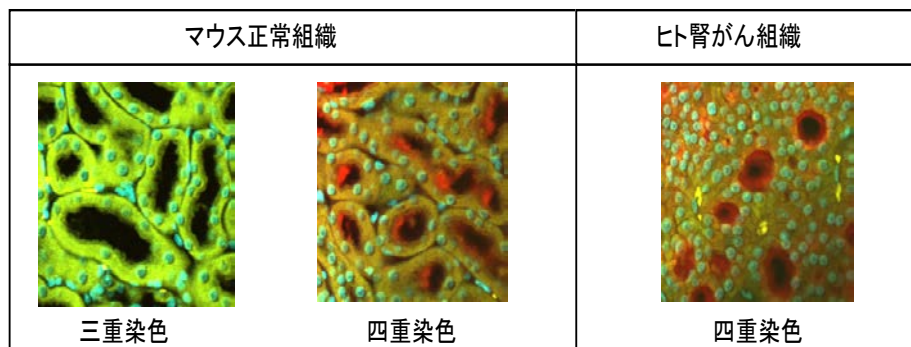


図 4-13. 新規蛍光試薬 Fluolid を用いた四重染色の例

更に、ドラッグデリバリー研究においては、Fluolid で標識された人工リポソームをマウスの腹腔内へ導入し、24 時間後に膵がんの目的部位へ安定に到達したことも確認されるなど、バイオケミストリー分野での実用化が可能となった[2]。画像は、まだ世界で実用化されていない新規蛍光電子顕微鏡プロトタイプ機[3, 4]を用いて Fluolid で標識した人工リポソームが、24 時間後にマウス腹腔内のガン細胞へ到達したことが確認されている。一方、マイクロアレイ分野においても検討が続いており、逆転写された cDNA を用いたマイクロアレイの検討が行われている(図 4-14)。

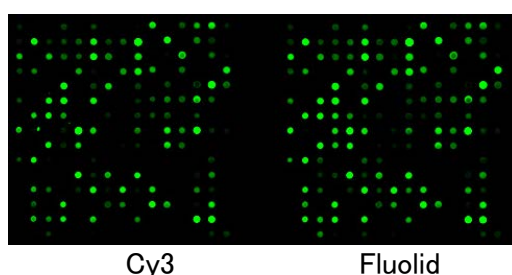


図 4-14. Fluolid を用いたマイクロアレイ

スキャナで確認された画像は、Cy3™と同等に用いることが可能なように見えるが、相関係数によると、Fluolid の蛍光強度が Cy3™に比べて低いことからバックグラウンドが向上することが判明している[1]。現在、Fluolid を用いたマイクロアレイ分野に適応可能なよう、水溶性および蛍光強度の向上を図るための実用化研究が行われている。

【参考文献】

- [1] Application of Fluolid-Orange-labeled probes for DNA microarray and immunological assays., *Biotechnol Lett*, 33, 1759-1766, (2011).
- [2] Effective transgene expression without toxicity by intraperitoneal administration of PEG-detachable polyplex micelles in mice with peritoneal dissemination., *Journal of Controlled Release*, Vol. 160, Issue 3, 542-551, (2012).
- [3] A fluorescence scanning electron microscope, *Ultramicroscopy*, 109, 344-349, (2009).
- [4] ELECTRON MICROSCOPY SPECIAL ISSUE, *Material Today Supplement 1*, Vol. 12, 41-48, (2010).

4. 2. 6. 蛍光色素の今後の展開 (西健太郎、柏裕樹、磯部信一郎)

DNA および抗体を含むタンパク質などの分析技術においては、蛍光試薬を用いた手法が殆どである。先にも述べたように、これらは全て海外の技術であり、日本独自の技術は殆ど存在しない。欧米を中心に開発された従来の蛍光試薬は、物理的安定性が低く、乾燥することで蛍光を失うなどのデメリットが多い。しかしながら、これらのデメリットを解決した蛍光試薬が存在しないことから、多くの研究者は制限された環境下で研究開発を行っている。また、蛍光色素の安定性が低いことから、実現不可能な技術も多く存在している。それにもかかわらず、蛍光色素の市場は莫大なもので、日本国内で数百億円とも言われている。また、米国では日本市場の 50 倍程度の規模を抱えている。

今後、医療バイオケミストリー分野は、更に大きく発展することが予想されている。この分野

が大きく発展することは、蛍光色素市場も大きく発展することになる。近い将来、従来の蛍光色素のデメリットを解消した蛍光色素の実用化が進み、これまで実現不可能であったアプリケーションの確立などに期待したい。

4. 2. 7. 蛍光に関する訴訟について（中江裕樹）

蛍光色素、およびラベルの方法については、開発各企業の利益確保を目的とした各社の特許が複雑に関係し、マイクロアレイ開発や原価低減に対する制限事項となっている。2014年1月にも、米国の連邦裁判所が、ライフテクノロジーに対する特許訴訟において、Enzoという会社に対して12.4ミリオンドルの追加賠償金の支払いを命じる裁定を下したことを、genomewebが伝えている[1]。最終的には2012年に支払いが命じられている49ミリオンドルと合わせ、61ミリオンドルに利子等を加えた金額に上るとみられている。この訴訟では、Enzoが関係する6つの特許について争われ、最終的にYale大学の色素ラベルされたオリゴ核酸に関する特許5,449,767が対象となっている。このように、色素に関しては、ライセンスまたその費用についての懸念があり、マイクロアレイによる産業化を推進するためには、国内での相互ライセンスなどを意識した、開発やビジネスマッチングが重要であると考えられる。

【参考文献】

[1] genomeweb January 06, 2014, “Federal Court Awards Enzo Additional \$124M Related to IP suit Against Life Tech” .

4. 3. 遺伝子検査関連の国際標準化（中江裕樹）

遺伝子関連の標準化について、ここ数年で、我が国がリードするケースが出てきた。遺伝子検査が関連する診断、検査だけでなく、マイクロアレイによる解析に関する基本的な規格提案が、日本から提案され国際標準として発行され、さらにバイオテクノロジー全般の標準化に対するチャンネルが構築されおり、今後標準化活動はますます活性化すると考えられる。

ISOでは、多くの産業分野に対応するため、多くのTC（専門委員会）およびその下部組織であるSC（分科委員会）に分かれて規格を作成している。ここでは遺伝子検査に係る3つのTCおよびSC（図4-15）、すなわち、TC34/SC16（分子生物指標の分析に係る横断的手法）、TC212（臨床検査及び体外診断検査システム）、TC276（バイオテクノロジー）について、動向を紹介する。

4. 3. 1. ISO/TC 212 臨床検査及び体外診断検査システムの動向

ISO/TC 212では、ライフサイエンス分野における重要課題である医薬の安全や、医療の質の向上に関係する規格が作られている。TC 212は、臨床検査と体外診断検査システム及び関連試薬装置の分野、特に用語、試験、保守・操作、性能及び設計原則における規格を制定する技術委員会であり、この下に4つWGすなわち、WG1（臨床検査室における品質と能力）、WG2（基準測定システム）、WG3（体外診断用製品）及びWG4（抗菌薬感受性検査）が設置され運営されてきた。規格制定に係る実質審議は、それぞれのWGで対応し、TC 212の国際会議は、毎年1回の頻度で開催されている。

ISO/TC34/SC16
食品専門委員会 分子生物指標の分析に係る横断的手法に係る分科委員会
国内審議団体： 農林水産消費安全技術センター (FAMIC)
キーワード： 食品検査、GMO（遺伝子組換え食品）、マイクロアレイ、
プラットフォーム検出限界 (LODP)、信頼性区間

ISO/TC212
臨床検査と体外診断用検査システム専門委員会
国内審議団体： 日本臨床検査標準協議会 (JCCLS)
キーワード： 臨床検査、多項目解析、マイクロアレイ、
核酸品質、精度管理 ほか

ISO/TC276
バイオテクノロジー専門委員会
国内審議団体： 再生医療イノベーションフォーラム (FIRM)
キーワード： 用語の定義、オリゴ品質 ほか

昨年 11 月にシンガポールで開催された TC 212 の国際会議において、WG4 が臨床検査室における測定方法 (Medical laboratory measurement procedures) をスコープとして、これまでの抗菌薬感受性検査の他、核酸検査や、欧州で行われた SPIDIA プロジェクトから提案される規格案の審

図4-15. 遺伝子検査に係る ISO 専門委員会

遺伝子検査の国際標準化が行われている主な専門委員会。食品を対象としたバイオマーカー検査については ISO/TC 34/SC 16、検査室と臨床検査薬に関する企画は TC 212 で、それぞれ分担して規格開発が行われている。また 2013 年には、バイオテクノロジーの専門委員会 TC 276 が新設された。

議を含め、広いスコープで新たに進められることとなった。これには、TC212 で測定前プロセスに関する規格作成が活発化しているという背景がある。これまでも WG1 において、測定前プロセスの基本的な TR についての議論が進められてきたが、最近になってこれに加えて、韓国が病原体の検出に関わり一部測定前プロセスにかかわる提案を行ってきたこと、また SPIDIA が、プロジェクトの成果を踏まえて開発している規格案の議論を提案してきたことが顕著な例である。また、我が国も、同じシンガポールの総会で、多項目解析にかかわる核酸の品質評価に関わる国際標準の開発提案を PWI として提案し、全会一致で承認されている。この TC の特徴として、各国のレギュレーションが関わっていることから、多くの議論が、直接 NWIP として提案されるのではなく、その前の PWI で十分な議論を積んでから、実際の規格開発プロセスに移行するのが通例である。日本提案の可決は、まさに国際標準への一歩となったと考えられる。

4. 3. 2. ISO/TC 276 バイオテクノロジーの動向

TC276 は、2013 年に設立された新しい TC である。これまで、バイオテクノロジーの標準は、様々な TC に分散して議論、作成されてきた。しかし、それぞれの TC には、決められた Scope があり、バイオテクノロジーの製品・技術によっては議論できる TC がなく、国際標準を開発できないという不満がこの分野に広がっていた。TC276 は、このような行き場のない国際標準の受け皿となる TC である。産業分野というより、技術分野でくられたこの TC の設立には、当初 Scope が広すぎるなど様々な批判があったが、2013 年 12 月に第一回の会議が開催され、そこで Scope が決ま

り、TCとして正式に活動する道のりを歩み始めたところである。

現在は、ドイツを議長国とし、用語と定義(ドイツ)、バイオバンクとバイオリソース(フランス)、解析手法(アメリカ)、バイオプロセッシング(日本)の4つのタスクグループが作られ、ビジネスプランの検討が始まっているところである。

日本は、特に再生医療の国際標準を議論する場にしたいという思いで活動を継続し、この思いは、これまでの活動の中で、参加各国に認識されつつある。このTCにおいて、特定分野で日本がイニシアチブをとることで、バイオテクノロジー全般の国際標準化についても、そのチャネルがしっかりと確保されていくと考えられる。

4. 3. 3. その他の標準化動向

食品検査の分科委員会である ISO/TC34/SC16(分子生物指標の分析に係る横断的手法分科委員会)では、GMOの検出を含む、様々なバイオマーカーの分析手法に関する議論および規格開発が行われている。このSCにおいて、バイオチップコンソーシアムが中心となって、日本発のマイクロアレイに関する国際規格の開発が行われた。2010年に東京で開催された同SCの国際会議により、規格開発のプレゼンテーションを実施、その後マイクロアレイの測定に関する一般的要求事項と定義についての規格案を作成するNWIPを提出、ISOの手続きに従って議論、修正、投票を繰り返し、ISO16578と付番された国際標準が、2013年10月に各国投票により可決され、同年に発行された。この国際標準は、マイクロアレイという、ゲノム時代以降の最先端の測定手法が国際標準となった最初の例と考えられ、日本にとっても医療・バイオの分野で国際標準をリードできることを実証した重要な例であり、今後の礎となった成果であると考えられる。

国際標準化はISOだけに限らない。上述の国際標準開発の過程で、ISO/TC34/SC16と、FGEDという団体とのリエゾンを構築した。FGEDは、The Functional Genomics Data (FGED) Societyの略で、1999年に、MGED (Microarray Gene Expression Data Society)として設立された。マイクロアレイデータの標準形式であるMIAMEフォーマットをはじめ、ファンクショナルゲノミクスにかかわる様々なデータの標準化に取り組んでいる団体である。ISO16578が測定内容に特化した規格であったため、積極的にこのリエゾンが利用されることはなかったが、ISO以外にも標準化が進められているケースがあるため、標準の開発には、重複した作業の排除や、標準の整合性確保のため、調査を継続しながら、進めていく必要がある。遺伝子検査は、今後、検査データだけでなく、臨床情報などのデータベースと接続されるようになっていくと考えられる。このような基盤を構築する際には、インタフェースを国際標準として定義するなど標準化を意識した開発が不可欠となってくるであろう。

5. まとめ (木山亮一)

5. 1. 診断用 DNA チップに関するまとめ

DNA チップを用いた遺伝子発現プロファイリング技術の応用については、医薬品や食品、診断および予後予測の試験、そして環境工学といった、いくつかの産業分野に広げられている。まず、DNA チップを用いた遺伝子発現プロファイリングは、炎症や心不全、がんの治療薬の開発に用いられている[1-3]。この分野における DNA チップ技術の有用性は、試料のサイズと試験にかかる時間を減少させるとともに、その有効性および毒性について予測するのに用いるマーカー遺伝子の数を増やすことを可能にすると考えられる。例えば、発現プロファイリングを用いることで遺伝毒性効果と非遺伝毒性効果が区別でき、またその作用のメカニズムに関する情報が得られる。次に、この技術は機能性食品の開発や食品の安全評価に使われてきた。DNA チップは、遺伝子組換え体 (GMOs) の遺伝子発現の変化を検出して安全性を評価するための重要な技術の一つに掲げられている[4]。第三に、応用されている分野として重要なものに、診断および予後予測の試験などの医療機器の技術があげられる。しかしながら、多くの研究者によって、これまでに発表された報告書の多くは適切なパラメーターやアルゴリズムに基づいて適切な統計的評価を行うことが必要であるということが指摘されている[5]。最後に、別の重要な分野として毒性学の研究 (トキシコゲノミクス) および環境リスクアセスメントがあげられる。トキシコゲノミクスの研究では、毒物やその作用様式に関する遺伝子発現について、偏りがなく包括的な、時として新規性のある情報を DNA チップのデータから得ることができるとしているが、コストパフォーマンスやデータの質、プロトコルの標準化、生理学のデータとの整合性に関していくつかの技術的な困難や問題が存在することも明らかにされている[6]。

DNA チップの診断利用については、DNA チップアッセイを行う前の段階、すなわち、手術中に試料を採取するステップ (組織の処理および短期間の保存)、取り扱いのステップ (輸送および長期間の保存)、試料調製のステップ (抽出および精製、保存)、そして品質評価のステップ (プレアナリシスステップ) などが重要である。試料の準備は遺伝子発現のデータの質に影響するため、ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 試料の取り扱いには細心の注意が払われてきた[7]。しかしながら、FFPE 試料の収集と保管については病理学の研究室において日常的な作業として行われてきたにもかかわらず、たいてい RNA の品質は良くなく、また基準値に基づく適切な品質管理プロトコルに基づいて実施されなければ、DNA チップアッセイに適する品質は得られない。しばしば DNA チップのデータの信頼性について議論がなされているように、生物学上の違いや実験上の違い、そして技術的な違いから生じるバラつきについても検討が必要である。偽陽性率および予測可能性などの性能や、コストや自動化といった商業化の際のメリットについては、免疫組織化学や蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法 (FISH)、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR)、そして DNA チップ技術について検証が行われたほか、RT-PCR に基づいた Oncotype DX および DNA チップを利用した MammaPrint という 2 つの製品についても比較検証が行われている[8]。

DNA チップ技術には様々なメリットとともにデメリットもまた存在しているが、これらの技術を区別する重要なポイントの一つは使用されるマーカーの数である。例えば、Oncotype DX では 21 個の遺伝子が使用され、MammaPrint では 70 個の遺伝子が使用されている。一般的に、マーカーの数は免疫組織化学および FISH の場合には一つから数個、RT-PCR の場合には数個から数十個、そして DNA チップ技術では数十から数百個以上となっている。従って、これらの技術はその内の

どれが最も優れているというのではなく、必要性和状況に応じて共存できるものである。

5. 2. 遺伝子診断の将来と医療機器について

最近では、特定のシグナル伝達経路に関する研究を進めるうえで、様々なメジャーあるいはマイナー経路から成る、より高次かつ複雑なネットワークについて包括的な分析を行う必要がある。このため、DNA チップによる遺伝子発現プロファイリングは伝達経路の解析に用いられてきた。これらのネットワークは、リガンド-受容体相互作用や、受容体間クロストーク、バイパスカスケード、阻害活性/促進活性、そしてアゴニスト/アンタゴニスト作用に関する分析から明らかとなったものである。そして現在、DNA チップアッセイによって非常に多くの数の高次ネットワークが同定されている。DNA チップは例えば、MAPK や血管新生、核内受容体、ErbB/HER、ユビキチンあるいはプロテアソームのシグナル伝達などをはじめとする、様々なシグナル伝達経路に対して用いられてきたほか、クロマチン制御やエピジェネティック制御、アポトーシス、自食作用、細胞代謝、翻訳調節、細胞周期および DNA 損傷、細胞骨格の制御や細胞接着といった種々の細胞機能に対して、また免疫学や炎症、神経科学、発生、分化などの様々な高次の機能に対しても用いられてきた (表5-1)。

表5-1. マイクロアレイおよびシグナル伝達経路

経路/カスケード/機能	同定された鍵分子 ^a	参考文献
MAPKシグナル伝達		
GPCR/MAPK	低分子量GTPアーゼ/アポトーシスシグナル伝達	Chang et al., 2009
NF- κ B/MAPK/ERK	PI3K/Akt/mTOR	Mendes et al., 2009
MAPK/JNK	ミトコンドリア機能関連遺伝子	Cízková et al., 2008
その他のシグナル伝達		
血管新生シグナル伝達	HIF-1 α -依存遺伝子	Copple et al., 2011
核内受容体シグナル伝達	PPAR γ -随伴遺伝子	Lee et al., 2012
ErbB/HERシグナル伝達	足場受容体	Nakaoka et al., 2007
ユビキチン/プロテアソームシグナル伝達	NF- κ B/I κ B シグナル伝達遺伝子	Granese et al., 2013
クロマチン/エピジェネティック制御		
ヒストン修飾	Hdac1 (ヒストンデアセチラーゼ)	Reichmann et al., 2012
ヘテロクロマチン	HP1-制御遺伝子	Lee et al., 2013
DNAメチル化	SCARA5 (スカベンジャー受容体)	Khamas et al., 2012
アポトーシス		
感染応答	NF- κ B/p53/RB/JUN/アポトーシス遺伝子	Faherty et al., 2010
ウイルス誘発アポトーシス	p53/caspase-1	Nasirudeen and Liu, 2009
細胞死受容体シグナル伝達	FAS誘発アポトーシス遺伝子	Wang et al., 2007
自食作用		
飢餓ストレス	自食作用関連遺伝子	Burgess et al., 2012
PI3K/Akt/FOXO/mTOR	グルタミン合成酵素	van der Vos et al., 2012

細胞代謝

インシュリン受容体シグナル伝達	代謝プロセス関連遺伝子	Bolukbasi et al., 2012
AMPKシグナル伝達	AMPK活性化因子	Solskov et al., 2012

翻訳調節

eIF2シグナル伝達	tRNAプロセシング遺伝子	Saikia et al., 2012
eIF4/p70S6Kシグナル伝達	eIF4因子	Villas-Bóas et al., 2009
mTORシグナル伝達	TGF- β /MNK1/SMAD2	Grzmil et al., 2011

細胞周期/DNA損傷

G1/Sチェックポイント	EIF2活性化因子	Stockwell et al., 2012
G2/M DNA損傷チェックポイント	RB/E2F/ECT2	Eguchi et al., 2007

細胞骨格の制御および癒着

アクチンダイナミクス	PKC δ /コフィリン	Wada-Kiyama et al., 2013
微小管動態	Formin1	Simon-Areces et al., 2011
接着結合ダイナミクス	糖尿病関連遺伝子	Caramori et al., 2012

免疫学および炎症

炎症反応	miR-155/Jak/ STAT	Kutty et al., 2010
サイトカイン受容体シグナル伝達	TLR/IL-1R	Abend et al., 2012
T細胞活性化	NF- κ B/Rel	Chang et al., 2012
TLRs誘導炎症	TLR4応答性遺伝子	Yang et al., 2012
B細胞受容体シグナル伝達	サイトカイン	Franke et al., 2011
リウマチ性関節炎	T細胞受容体	Kim et al., 2011

神経科学

アルツハイマー病	神経性疾患関連遺伝子	Walker et al., 2004
パーキンソン病	FOXO1	Dumitriu et al., 2012

発生および分化

Wnt/ β -カテニンシグナル伝達	Wnt随伴遺伝子	Nguyen et al., 2012
Notchシグナル伝達	RBファミリー遺伝子	Viatour et al., 2011
ヘッジホッグシグナル伝達	盲目/ヘッジホッグ制御遺伝子	Nfonsam et al., 2012
TGF- β シグナル伝達	角膜ジストロフィー随伴遺伝子	Choi et al., 2009

詳細は文献 [16] 参照。経路およびカスケード、機能の分類は、Cell Signaling Technology 社 (<http://www.cellsignal.com/>) のものに基づいている。カテゴリ毎に代表例を載せている。①マイクロアレイアッセイ、およびその後のRT-PCRやウエスタンブロット法などの性質決定によって同定されたタンパク質あるいは細胞因子。AMPK=AMP活性化タンパク質キナーゼ、eIF=真核生物翻訳開始因子、FOXO=フォークヘッドボックス0、GPCR=Gタンパク質共役型受容体、IGF-1=インシュリン様増殖因子1、IL-1R=インターロイキン1受容体、JNK=c-Jun N末端キナーゼ、MAPK=分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ、mTOR=哺乳類ラパマイシン標的タンパク質、PI3K=フォスファチジルイノシトール3キナーゼ、PPAR γ =ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 γ 、RB=網膜芽細胞腫、TLR=Toll様受容体。

同時に、シグナルメディエーターやホルモン、成長因子、がん遺伝子あるいは腫瘍抑制因子についての経路を表す遺伝子を含む特定のシグニチャーは、乳がんの診断などといった応用例で役に立っている [9]。しかしながらこうしたアプローチでは、目的に最も適したシグニチャーを見つけて出すために経路に基づいた遺伝子発現プロファイルの解析がより多く行われる必要があり、こ

れまでに商業化できたものはごくわずかしかない。トランスクリプトミクスだけがこれらの応用例に関係のある経路を理解するために用いられている技術というわけではないことには留意しておくべきであり、将来はプロテオミクスやメタボロミクスといった他の「omics」と総称される技術もトランスクリプトームのデータとは別に用いられるか、それらと組み合わせられて使用されると考えられる。同様に、DNA メチル化やヒストン修飾、非翻訳 RNA などによって観測されるようなエピジェネティックな変異についても、その利用が現実のものになってきた[10]。

イノベーションの後に、いつでも即座に商業化がなされたり市場での成功を納めたりするわけではない。技術の開発から商業化における成功に至るまでの難しさは、死の谷という言葉で表わされている。このような困難は、部分的には 1990 年代後半に DNA チップ技術によってみごとに打破されたものの、これは様々なゲノムプロジェクトにおいてハイスループット技術を求める声が高まったことによるところが大きい。彼らはこの技術を用いて特定の機能を持った遺伝子のスクリーニングや、新たに同定された発現遺伝子配列断片 (ESTs) や出自不明の cDNA の断片の分析を行い、それらの潜在的な機能を見つけ出そうとしていたのである。このような目的に対して包括的 DNA チップは有用であり、Affymetrix 社や Agilent Technologies 社、Illumina 社をはじめとするいくつかの会社がこの種の DNA チップを作製した。しかしながら多くの研究者の努力は、各々の用途で用いることができる専用の遺伝子あるいはシグニチャーのセットを見つけ出すことに向けられてきた。個別化医療の流れがあるため、専用のシグニチャーはその重要性を増していくだろう。また、種々の「omics」技術によって得られるような分子レベルでの情報により、新たな健康管理の規範が形成されるだろう。このような特異化は、技術が死の谷を越えて一般化という次のステージに進むための重要なステップである。一般化とは、例えば医療機器あるいはリスク評価用ツールを政府が承認し、便利なツールであることが広く浸透するとともに市場において安定性と競争性を得ることで、成し遂げられるものである。ELISA やその派生系などをはじめとするイムノアッセイはこのプロセスを経て成長した。

技術が公共の場あるいは産業において安定して認められるようになるための重要なステップが、その標準化である。標準化とは技術標準を開発し利用することで、(一つの供給先に頼ることのない) コモディティ化や互換性、相互運用性、安全性、再現性、品質を得るプロセスのことである。DNA チップデータの信頼性に対する批判を受けて、アメリカ合衆国食品医薬局が 2006 年に組織した学術、政府および商業の 51 の機関からなるマイクロアレイ品質管理 (MAQC) コンソーシアムによって、DNA チップの規格化が開始された[11]。2つの活動時期 (MAQC-I および MAQC-II) を経て、MAQC によって DNA チップの国際コミュニティに品質管理ツールとプロトコルのガイドライン、パフォーマンスの評価に対する閾値と限界値、そして薬理ゲノミクスとトキシコゲノミクスにおけるベストプラクティスモデルをもたらした。MAQC コンソーシアムは、臨床および規制において利用するために DNA チップ技術が信頼できるツールであると評価するための枠組みを報告した。この枠組みは、例えば試験されたプラットフォームにおける変動係数 (CV) のメジアンは 5~15% であり一致率は 80~95% であることなどとしている (MAQC-I [12])。またデータの前処理および標準化の方法や、臨床データや毒性学のデータを用いてパターンを識別しかつシグニチャーを同定するアルゴリズムおよびプロトコルについての検査を行い、ゲノムの分類指標、すなわち特定の病的状況を表す遺伝子シグニチャーの模範例も報告した (MAQC-II [13])。

MAQC の活動のすぐ後に、ヨーロッパ諸国や日本などの他の国によって、遺伝子に基づいた診断

試験に用いる臨床試料の品質を管理するための分析時および分析前のステップの標準化が進められた。SPIDIA（体外診断用医薬品のための遺伝子を用いた分析前のツールおよび手法の標準化と改良）は、ヨーロッパ連合が出資する4年半にわたるプロジェクトであり、体外診断用医薬品のための測定前手法を標準化し、改良することを目的としている。SPIDIAの活動は、分析前の検査に関するガイドラインおよびツール、プロトコルを証拠に基づいて作成すること、および品質管理用のバイオマーカーを開発することに向けられている[14]。最近の報告では、ヨーロッパの102の研究所における血液試料の分析前の段階について、異なる条件下において様々な採血管を用いて抽出を行った後のRNAの安定性および質に関する評価を行っている[15]。一方で、日本政府もまた企業や学術施設、官公庁に対して産業開発目的の場合

(http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/service/iryoku_fukushi/) と、医療品承認目的の場合のガイドラインおよび手引き

(<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/iryokiki/iryokiki-list.html>) を提供している。同時に、DNAチップおよび遺伝子発現に基づく体外診断用機器についての標準化が、国際標準化機構の212専門委員会（ISO/TC 212）によって進められてきた。この委員会は臨床検査および体外診断検査システムに主眼を置いており、品質管理をはじめ、分析前および分析後の手順や、分析時のパフォーマンス、研究室における安全性、参照方式、そして品質保証を対象としている。一方で新たに組織されたISO/TC 276では、「omics」技術に基づいた分析手法に主眼が置かれている。

しかしながら標準化のプロセスにおいて、企業間での激しい競争というのは起こるものであり、また商品の品質やパフォーマンス、コストあるいは特許の強さが他社に比べて低いという理由ではなく、その商品に標準化に適合したツールおよびプロトコルが含まれていないがために、商業化が中断されうることもある。こうした意味で、政府や、MAQCおよびSPIDAをはじめとする地域のコンソーシアムが担う役割というのはこれまで以上に大きなものとなるだろう。

【参考文献】

- [1] Palayoor ST, J-Aryankalayil M, Makinde AY, Cerna D, Falduto MT, Magnuson SR, Coleman CN. (2012) Gene expression profile of coronary artery cells treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs reveals off-target effects. *J Cardiovasc Pharmacol* 59(6):487-499.
- [2] Lara-Pezzi E, Terracciano CM, Soppa GK, Smolenski RT, Felkin LE, Yacoub MH, Barton PJ. (2009) A gene expression profile of the myocardial response to clenbuterol. *J Cardiovasc Transl Res* 2(2):191-197.
- [3] Le Fevre AC, Boitier E, Marchandeu JP, Sarasin A, Thybaud V. (2007) Characterization of DNA reactive and non-DNA reactive anticancer drugs by gene expression profiling. *Mutat Res* 619(1-2):16-29.
- [4] Kuiper HA, Kok EJ, Engel KH. (2003) Exploitation of molecular profiling techniques for GM food safety assessment. *Curr Opin Biotechnol* 14(2):238-243.
- [5] Michiels S, Koscielny S, Hill C. (2005) Prediction of cancer outcome with microarrays: a multiple random validation strategy. *Lancet* 365(9458):488-492.
- [6] Fent K, Sumpter JP. (2011) Progress and promises in toxicogenomics in aquatic

toxicology: is technical innovation driving scientific innovation? *Aquat Toxicol* 105(3–4 Suppl):25–39.

[7] Fan JB, Hu SX, Craumer WC, Barker DL. (2005) BeadArray-based solutions for enabling the promise of pharmacogenomics. *Biotechniques* 39(4):583–588.

[8] Ross JS, Hatzis C, Symmans WF, Pusztai L, Hortobágyi GN. (2008) Commercialized multigene predictors of clinical outcome for breast cancer. *Oncologist* 13(5):477–493.

[9] Fu J, Jeffrey SS. (2007) Transcriptomic signatures in breast cancer. *Mol Biosyst* 3(7):466–472.

[10] Reamon-Buettner SM, Mutschler V, Borlak J. (2008) The next innovation cycle in toxicogenomics: environmental epigenetics. *Mutat Res* 659(1–2):158–165.

[11] Nat. Biotechnol. (2006) Making the most of microarrays (Editorial). *Nat Biotechnol* 24(9):1039.

[12] MAQC Consortium. (2006) The MicroArray Quality Control (MAQC) project shows inter- and intraplatform reproducibility of gene expression measurements. *Nat Biotechnol* 24(9):1151–1161.

[13] MAQC Consortium. (2010) The MicroArray Quality Control (MAQC)-II study of common practices for the development and validation of microarray-based predictive models. *Nat Biotechnol* 28(8):827–838.

[14] SPIDIA, EU. (2013) SPIDIA Newsletter, 03/2013.

[15] Pazzagli M, Malentacchi F, Simi L, Orlando C, Wyrich R, Günther K, Hartmann CC, Verderio P, Pizzamiglio S, Ciniselli CM, Tichopad A, Kubista M, Gelmini S. (2013) SPIDIA-RNA: first external quality assessment for the pre-analytical phase of blood samples used for RNA based analyses. *Methods* 59(1):20–31.

[16] Kiyama R, Zhu Y. (2014) DNA microarray-based gene expression profiling of estrogenic chemicals. *Cell Mol Life Sci*. 2014 Jan 8. [Epub ahead of print]

5. 平成25度の総括と今後の展望

5.1. 平成25度の総括

本事業ではすでに合計3報の開発ガイドラインを策定し、経済産業省から公表された。もっとも新しい開発ガイドラインは平成25年3月に公表した「テーラーメイド医療用診断機器分野遺伝子発現解析用DNAチップ [改訂版] 開発ガイドライン2012」であり、開発の現場や薬事審査における成果を検討するには時期尚早と考えられる。一方で、DNAチップに関わる技術の発展も著しく、開発ガイドラインだけでは開発や研究の現場に必要とされる具体的なポイントを示すことは難しくなってきた。また、新しい技術や研究成果を一般に普及する機会の重要性は以前にまして大きくなってきている。そこで、本事業では、本年度はこれまでに公表したガイドラインの普及活動をどう行うかを検討した。

本年度は合計2回の普及活動ワーキンググループ委員会を開催し、まず第1回委員会では普及活動としてガイドラインの解説書を作成することを決め、委員による分担執筆を行った後に、第2回委員会ではその原稿の修正を行った。また、特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアムの中江裕樹委員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チップ開発の最新動向」：「3.2.1 話題提供（1）」項参照）と、DNAチップシェア世界第1位のアフィメトリクス社の日本法人アフィメトリクス・ジャパン株式会社の若本明子委員による話題提供（「Affymetrix 会社紹介」：「3.2.2 話題提供（2）」項参照）、及び、同2位のアジレント・テクノロジー株式会社の田谷敏貴委員による話題提供（「アジレントが提供するゲノミクスツールのご紹介～マイクロアレイ技術の最新活用例、医療へ向けた応用事例～」：「3.2.3 話題提供（3）」項参照）により、DNAチップ及びその周辺機器・技術の開発・研究動向について最新の情報を得た。また、本事業に関しては、第1回委員会において、事務局より、本年度のDNAチップ開発ガイドライン事業の説明を行なった（第1回普及活動ワーキンググループ委員会参考資料1「医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業（経済産業省）」及び参考資料2「DNAチップ開発ガイドライン事業の説明」）。さらに、本委員会や関連するバイオチップコンソーシアム（JMAC）や特定非営利活動法人 日本臨床検査標準協議会（JCCLS）などに参加していない企業についても、製品開発や研究の動向を調査するためにインターネット検索を行った（「3.4 DNAチップに関するインターネット検索」項参照）。また、第1回委員会の後に、次世代シーケンサーがFDAから医療機器として販売認可を受けたという発表があり、ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌にその解説（「FDA初の次世代シーケンサー販売認可」フランス・S. コリンズ, マーガレット・A. ハンバーグ著）が掲載されたので、その日本語訳を行い、委員と情報を共有した（資料2：次世代シーケンサーに関する資料）。

作成したガイドライン解説書（テーラーメイド医療用診断機器分野DNAチップ開発ガイドライン解説書）は、5つの章から構成されており、それぞれ、第1章「DNAチップとは」、第2章「遺伝子検査技術動向」、第3章「DNAチップに関する技術」、第4章「DNAチップの周辺技術」、及び、第5章「まとめ」である。また、第3章は、開発ガイドラインに直接関係する技術内容をまとめたものであり、開発ガイドラインの該当する項目に対応するように、「3. 1. 測定装置(チップと装置)」、「3. 2. 評価法」、及び、「3. 3. 標準物質」の3つに分けて記載されている。また、第1章「DNAチップとは」では、診断用DNAチップの開発と問題点とDNAチップに関わるガイドラインと国際標準についてまとめ、第4章では、DNAチップ用検体の前処

理技術、蛍光色素、及び、遺伝子関連データ標準化技術を説明し、第5章「まとめ」では遺伝子診断の将来と医療機器についてまとめた（図1.「DNAチップガイドラインの普及活動」（1）参照：第13回合同検討会資料）。

図1.「DNAチップガイドラインの普及活動」（1）

DNAチップガイドラインの普及活動

「テラーメイド医療用診断機器分野DNAチップ開発ガイドライン解説書」

本年度成果

1. DNAチップとは

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

2. 遺伝子検査技術動向

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

3. DNAチップに関する技術

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

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

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

・DNAチップの知財管理

3.3. 標準物質

(内容)目的、標準物質に求められる要件

4. DNAチップの周辺技術

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

5. まとめ

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

5.2. 今後の展望

本年度に本事業で得られた成果は、経済産業省と厚生労働省の合同検討会（経済産業省の「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」と厚生労働省の「次世代医療機器評価指標検討会」の合同検討会）にて報告し、了承を得た（平成26年3月10日、第13回合同検討会）（[図2. 「DNAチップガイドラインの普及活動」](#)（2）参照：第13回合同検討会資料）。

図2. 「DNAチップガイドラインの普及活動」（2）

次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省）／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省）合同検討会
テラメイト*医療用診断機器分野・遺伝子発現解析用DNAチップ開発WG 平成25年度報告

WGメンバー:13名 ※座長	
※久原 哲	九州大学大学院 農学研究院 教授
秋山 英雄	東レ株式会社 新事業開発部門 主席部員
油谷 浩幸	東京大学 先端科学技術研究センター 教授
磯部 信一郎	九州産業大学工学部物質生命化学科 教授
岡村 浩	東洋鋼鉄株式会社 技術企画部技術企画グループ グループリーダー
楠岡 英雄	国立病院機構 大阪医療センター 院長
桑 克彦	(社)臨床検査基準測定機構 会長
田谷 敏貴	アジレント・テクノロジー株式会社 ゲノミクス部門バイオアプリケーショングループ シニアアプリケーションコンサルタント
中江 裕樹	特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム 事務局長
橋本 幸二	(株)東芝 部品材料事業統括部DNAチップ事業推進統括部 グループ長
的場 亮	(株)DNAチップ研究所 代表取締役社長
森 康晃	早稲田大学大学院 創造理工学研究科経営デザイン専攻 教授
若本 明子	アフィメトリクス・ジャパン株式会社 マーケティング部 マーケティング スペシャリスト

1.平成25年度の活動

- ・普及活動WG委員会:2回開催(平成25年11月13日、平成26年2月26日)
- ・ガイドライン(「遺伝子型検定用DNAチップ開発ガイドライン(平成19年5月)」及び「遺伝子発現解析用DNAチップ開発ガイドライン2012(平成24年8月及び平成25年3月)」の普及活動としてセミナー開催と解説書作成を検討
- ・話題提供:「遺伝子発現解析用DNAチップ開発の最新動向」特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム、「Affymetrix会社紹介」アフィメトリクス・ジャパン株式会社、「アジレントが提供するゲノミクスツールのご紹介～マイクロアレイ技術の最新活用例、医療へ向けた応用事例～」アジレント・テクノロジー株式会社

2.解説書作成

- ・遺伝子検査技術動向、DNAチップに関する技術(測定装置、評価方法、標準物質)、DNAチップ周辺技術に分けて検討事項を議論、国際標準資料(MAQC報告、SPIDIA中間報告など)をもとに内容を検討

3.次年度における検討内容(案)

- ・解説書の作成・完成とそれを用いたセミナーの開催など

本事業の成果であるガイドラインは、経済産業省では次世代医療機器の開発ガイドラインとして、開発の際に考慮すべき工学的評価基準などを作成することで、薬事申請のプロセスにおける設計・開発及び安全性試験・非臨床試験の際に活用されることを期待しており、厚生労働省では次世代医療機器評価指標として審査時に活用されることを期待している。特に、経済産業省では、それぞれの分野の開発ワーキンググループにおいて作成した開発ガイドライン素案を合同検討会で承認を受け、さらに経済産業省において関係機関等の承認などを得て修正したものが経済産業省から公表される（[図3. 「医療機器開発ガイドライン/評価検討委員会事業の流れ」](#)参照：第1回普及活動ワーキンググループ委員会資料1）。

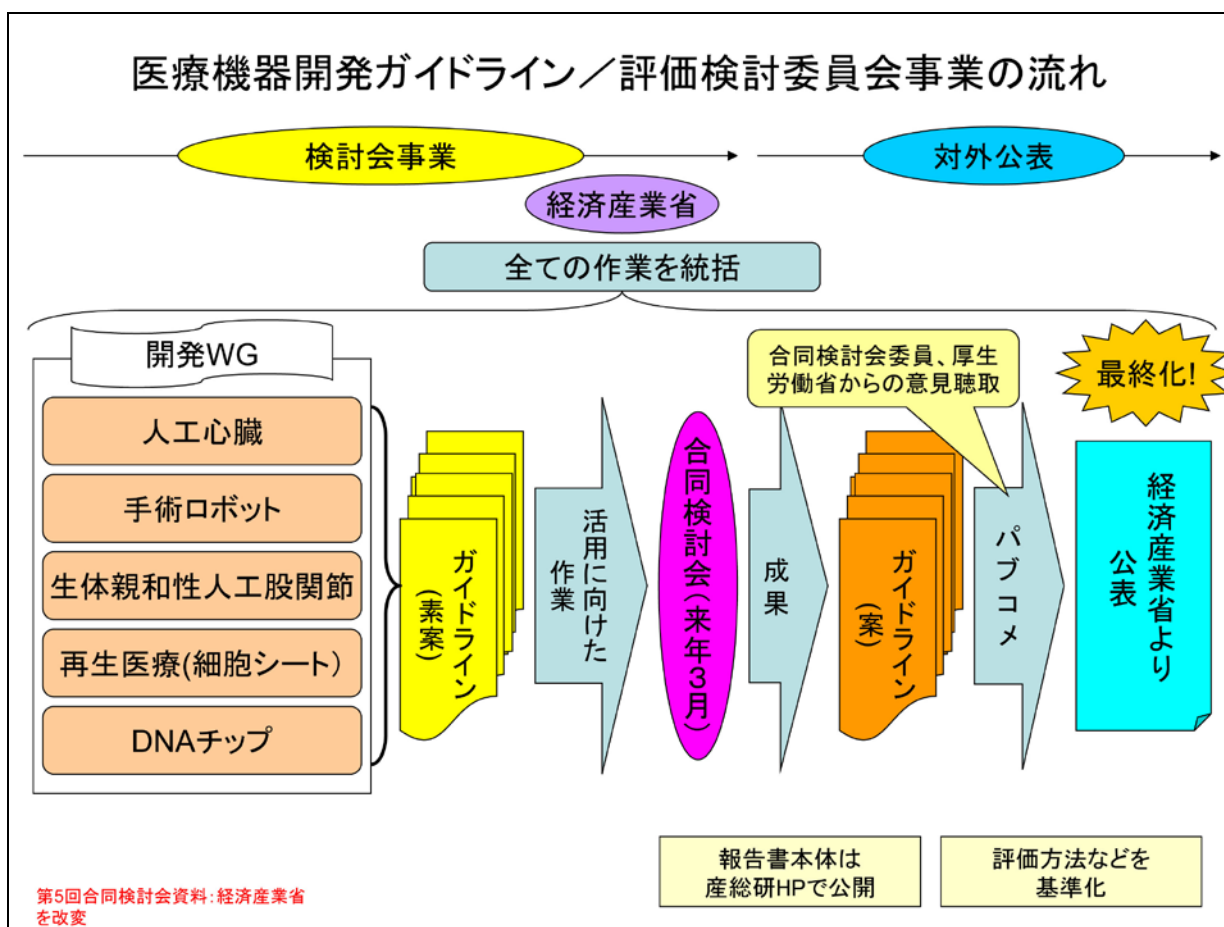
これらのガイドライン・評価指標などが、工業会・企業における効率的な機器開発に貢献し、審査機関においては迅速な承認審査に寄与し、学会においても研究開発などに有用な情報源となることを真に期待したい。

本年度は、本事業全体でも初めての試みとして、開発ガイドラインの普及活動を中心にワーキンググループを構成し、委員会を開催して事業の方向性を決め、解説書の作成という新しい試み

を行った。また、DNAチップの開発には多くの分子生物学、細胞生物学、分子遺伝学、生化学などの研究・技術要素が関わっていることから、関連する分野についても議論を進め、遺伝子検査や特許動向、臨床検体前処理技術や蛍光色素など幅広い分野とのかかわりについても検討を行った。これらを解説書に含めることで、関連する分野における技術者・研究者にとっても本事業の活動が役立つことを期待したい。

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

図3. 「医療機器開発ガイドライン/評価検討委員会事業の流れ」



VI. 事業の成果と今後への課題

1. 開発ガイドライン案策定

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事業実務委員会（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。

1.1 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ワーキンググループを設置し、3回の委員会を開催するとともに、タスクフォースを組織してガイドライン案の詳細検討をすすめ、また2回のヒアリング調査会を実施して企業の現場等での現況把握につとめた。その結果、「ヒト細胞培養工程の操作手順変更における互換性確認に関するガイドライン」（案）および「自己由来細胞操作のチェンジオーバーに関するガイドライン」（案）を取りまとめた。また、ISO/TC198/WG9におけるCD18362文書作成の討議に協力した。

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

15名の委員で構成するワーキンググループを設置し、3回の委員会を開催して人工足関節の開発ガイドラインにつき検討した。臨床ニーズを把握するため、日本整形外科学会、日本人工関節学会、日本関節病学会、日本足の外科学会、日本肩関節学会、日本肘関節学会、日本臨床バイオメカニクス学会、整形外科バイオマテリアル研究会等の協力を得てアンケート調査を学会会場で実施するとともに医師3000名以上への郵送にて実施した。その結果、「高生体適合性人工足関節の開発ガイドライン」（案）を取りまとめた。実証試験として開発に役立つ基礎データの構築を行った。また、整形インプラントに関するセミナーに協力した。

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

16名の委員で構成するワーキンググループを設置し、4回の委員会を開催して脊椎インプラントの開発ガイドラインにつき基礎的な検討をすすめた。臨床ニーズを把握するため、日本整形外科学会、日本脊椎脊髄病学会、脊椎インスツルメーション学会、日本側弯症学会、日本成人脊柱変形学会、日本臨床バイオメカニクス学会等の協力を得てアンケートを学会会場で実施するとともに、日本脊椎脊髄病学会指導医を中心に3200名以上に郵送した。また、実証試験として小柄な製品開発に役立つ基礎データの取得を行った。また、整形インプラントに関するセミナーに協力した。

1.4 体内埋め込み型材料分野（積層造形医療機器）

26名の委員で構成するワーキンググループを設置し、3回の委員会を開催して積層造形技術で製造される医療機器等の開発ガイドラインにつき基礎的な検討をすすめた。対象とする造形技術、対象となる分野や医療機器の整理、積層造形技術の利点と考慮すべき点の検討等を行った。また、

実証試験として応力集中の影響の把握、融点測定法の検討等の基礎データの取得を行った。また、整形インプラントに関するセミナーに協力した。

1.5 プラズマ応用技術分野（プラズマ処置機器）

13名の委員で構成するワーキンググループを設置し、2回の委員会を開催して開発ガイドラインの検討を行った。検討に当たっては、経済産業省「戦略的国際標準化加速事業」医療用途のプラズマ装置等に関する国際標準化プロジェクトと連携した。その結果、「外科手術用低侵襲プラズマ止血装置」（案）を取りまとめた。

1.6 運動機能回復訓練機器分野（運動機能訓練用医療機器）

10名の委員で構成するワーキンググループを設置し、3回の委員会を開催して開発ガイドラインの検討を行った。下肢の活動機能回復装置の性能項目に議論を限定し、治療機序や手技の適用条件、使用環境、要求される性能について議論をすすめ、その結果、「下肢活動機能回復装置性能項目ガイドライン」（案）を取りまとめた。

1.7 医療用ソフトウェア分野（医療用ソフトウェア）

10名の委員で構成するワーキンググループを設置し、4回の委員会を開催して開発ガイドラインの検討を行った。平成24年度経済省「医療用ソフトウェア研究会」の中間成果を受けて、本ワーキンググループが基本となるガイドライン案を策定、経済省が公表し、同研究会が同ガイドラインに沿って自主運用と普及啓発活動につき検討する体制とした。その結果、ヘルスソフトウェア（汎用（非医療用）コンピューティングプラットフォームでの使用が可能である健康・医療等の目的で使用するソフトウェアのうち医薬品・医療機器等法の規制対象でないソフトウェア）を対象とする「ヘルスソフトウェア - 開発の基本的考え方ガイドライン」（案）を取りまとめた。

1.8 ナビゲーション医療分野（PDT機器）

6名の委員で構成するワーキンググループを設置し、1回の委員会を開催して開発ガイドラインの基礎的な検討をすすめた。PDT（光線力学療法）につき臨床試験や国際標準策定の動向をふまえつつ工学上の課題を整理し、肺がんおよび悪性脳腫瘍の治療に続く適用拡大、関連する国際標準策定動向、海外動向等について調査した。検討に当たっては、経済産業省「戦略的国際標準化加速事業」光線力学療法に関する国際標準化プロジェクトと連携した。

2. 普及啓発活動

開発ガイドラインの普及啓発活動として、既刊の開発ガイドラインにつき、医療機器関連の開発者等を対象とするセミナーを開催した。開発ガイドラインの解説テキスト等を作成する等セミナー内容の検討は、開発WGで行なった。本年度ガイドライン案検討を行わなかった1分野については、普及活動のためのワーキンググループ（開発ガイドライン普及活動WG）を別途設置してこの検討にあたった。

セミナー開催に当たっては、厚生労働省および国立医薬品食品衛生研究所の共催および関連する

諸学会の後援を得て、開発ガイドラインの内容だけでなく、関連する次世代医療機器評価指標や関連分野の医学および技術の動向、医薬品医療機器等法などの最新動向の情報提供につとめた。これらの結果、再生医療分野、体内埋め込み型材料分野の2つの分野についてセミナーを4回開催し、合計560名の受講者をあつめた。

また、体内埋め込み型材料分野の1件の開発ガイドラインを英訳した。

H25/10/31	インプラント関連ガイドライン逐条解説（つくば）	108名
H25/11/01	再生医療関連ガイドライン逐条解説（つくば）	63名
H26/1/27	再生医療関連ガイドライン入門解説（東京）	168名
H26/1/28	整形インプラントガイドライン解説（東京）	221名

普及活動1 テーラーメイド医療用診断機器分野

13名の委員で構成するワーキンググループを設置し、2回の委員会を開催してセミナーの内容及び解説テキストの検討をすすめた。その結果、遺伝子検査技術動向、DNAチップに関する技術、DNAチップ周辺技術に分けて検討事項を議論、国際標準資料をもとに内容を検討し、解説書の編集をすすめた。

あとがき

本年度は8つのワーキンググループを組織して、6件の開発ガイドライン案を策定した。開発ガイドライン案は今後、合同検討会委員等の意見を取り入れたのち経済産業省により公表される予定である。また、本年度は公表済みの開発ガイドライン等につき普及啓発をはかるためのセミナーをのべ560名の受講者を集めて合計4回開催した。

平成25年11月には薬事法が改正され医薬品・医療機器等法（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律）に生まれ変わった。平成26年秋には施行の予定であり、再生医療等製品、プログラム（単体ソフトウェア）など新たなジャンルの製品とビジネスの創出が期待され、また、認証制度が高度管理医療機器にも拡大される。ビジネス創出も、認証制度の活用も、新しい医療機器の承認が前提であり、医療機器開発ガイドライン等の整備と活用が望まれる。

また、平成25年6月に閣議決定された「科学技術イノベーション総合戦略」では、「医薬品、医療機器分野の産業競争力強化」の具体施策として「最先端の技術を活用した医薬品、医療機器等の有効性・安全性を評価するための研究を推進し、革新的医療技術の開発・審査ガイドラインを整備する」と明記している。医療機器開発ガイドライン等は、同戦略（およびこれを定めた総合科学技術会議）から名指しされて同戦略の医療機器分野に関する実現の大役を担うこととなった。これらの動向に先取りする形で開発ガイドライン案をまとめることができた。

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

平成26年3月

医療機器ガイドライン事業実務委員会
鎮西 清行

この報告書は、平成 25 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 25 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事業実務委員会
TEL/FAX : 029-861-7840
E-Mail : human-ws-ml@aist.go.jp